担子菌グルカンの化学構造と抗腫瘍活性

宮 崎 利 夫

東京薬科大学

猪苓グルカン GU-3 中の α -(1-4) 結合はアミラーゼで変化を受けないが、 β -(1-6) 結合はエンド- β -(1-6) グルカナーゼの作用を受け、41.9%の透析性画分と単一性を示さない非透析性画分とを与える。後者の各画分の示す活性にはバラツキがみられ、分子サイズが最も大きい画分は GU-3 とほぼ同程度の活性を示した。したがって、 β -(1-6) グルコシド結合の相当部分は活性発現に必須ではない。霊芝の水溶性アラビノキシログルカン GL-1 は、部分的酸水解によつてアラビノースとキシロースがはずれ、グルカン画分 GL-2 を与える。GL-2 の活性は GL-1 のそれと変わらない。また、GL-1 および GL-2 はともにアミラーゼの作用を受けるが、活性に変化はない。したがって、GL-1 中のアラビノース、キシロースおよび相当部分の α -(1-4) グルコシド結合は活性発現に必須ではない。雷丸グルカンは C-6 位分枝 β -(1-3) グルカンであるが、活性を示さない。他の活性グルカンとの比較から、(1-3)- β -D-グルコピラノシル残基 2 個に対し 1 個の C-6 位分枝 (鎖長 1 個で可) を含む unit が minimum common unit であること、分枝密度が活性の発現に注目されるべき 1 因子であることを推定した。

日本、中国をはじめ、北半球の国々には、いわゆるサルノコシカケとよばれる種々の担子菌が癌に対して有効であるという民間伝承があり、これら担子菌の中には、その熱水抽出物が Swiss 系マウスの皮下に移植した Sarcoma 180 の固型腫瘍に対し、つよい増殖阻止活性を示すものがあることが報告¹⁾されて以来、多くの研究者によつてこの分野の検討が行われ、多数の菌類にその活性が確認されている。

しかし、担子菌に限定した場合でも、抗腫瘍活性本態の化学的追求、活性発現機構、そしてまた、活性本態とその活性発現との相関性などについて、解明されているものは多くはない。

著者らは、かねてより *Mastigomycotina* から *Deuteromycotina* に至る各種真菌の多糖成分に関し、化学構造と抗原特異性²⁾、分類との相関性³⁾、あるいは免疫機能との関連⁴⁾など、さまざまな角度から検討をすすめてきたが、ここでは、担子菌に属する菌類生薬として知られる猪苓 *Grifola umbellata*^{5,6)} と霊芝 *Ganoderma lucidum*^{7,8)} を中心にとりあげ、その多糖成分の示す抗腫瘍活性と化学構造との相関について、他の抗腫瘍活性を示す担子菌グルカンおよび活性を示さ

ない担子菌グルカン類との比較を加え検討した結果について報告する。

猪苓の抗腫瘍グルカン^{5,6)}

調製と性状 破碎した菌核を熱水抽出し、透析、濃縮後エタノール沈殿により得られた GU-O を Fig. 1 のごとく処理し、GU-2, 3 および 4 の各画分を得た。

GU-3 は $[\alpha]_D -10.8^\circ$ を示し、D-グルコースのみからなり、PMR スペクトルでは 4.57, 4.81, 5.41 ppm にそれぞれ β -(1-6), β -(1-3) および α -(1-4) グルコシド結合に基づく anomeric proton の吸収がみられる。過ヨウ素酸酸化では 1.34 モルの過ヨウ素酸を消費し、0.47 モルのギ酸を与える。Smith 分解ではグリセロール、エリスリトールおよびグルシトールを与える。また、完全メチル化後、O-メチルグルシトールアセテートとし、GC-MS 分析によつて 2, 3, 4, 6-テトラ-, 2, 4, 6-, 2, 3, 4-, および 2, 3, 6-トリ-, 2, 4-ジ-O-メチルグルシトールアセテートがモル比 1 : 1.2 : 2.8 : 1 の割合で検出された。これらの事実は、GU-3 が β -(1-6), β -(1-3) および α -(1-4) 結合を含む分枝構造をもつものであることを推定させる。

このような結合 unit が GU-3 の示す抗腫瘍活性に対し、いかに関与しているかを知るために、以下のごとくグルカナーゼ処理を行った。

すなわち、*Mucor hiemalis*⁹⁾ から著者らの開発した

Fig. 1. Purification of glucans and preparation of enzyme-treated sample.

方法で分離精製したエンド-(1-6)- β -D-グルカナーゼで処理を行うことによつて、GU-3の41.9%が透析性となり、このうち5.9%はグルコース、10.2%がゲンチオビオース、5.5%がゲンチオトリオースであり、他は未同定のオリゴマーであつた。一方、非透析性画分は Sepharose 6B カラムによつて void volume 付近に溶出される F-1 と maximum elution volume 付近に溶出される F-2 の2つに分画される(収量比7.5:1)。この両画分のメチル化分析の結果は、F-1 では2,3,4,6-テトラ:2,4,6-トリ:2,3,4+2,3,6-トリ:2,4-ジ-0-メチルグルシトールアセテート=1.0:1.0:2.2:1.0、F-2 ではそれぞれ1.0:1.7:2.9:1.0を示し、主非透析性画分であるF-1はF-2に比し、分枝の割合は少なく、(1-6)結合の割合も少ないことがわかる。PMR スペクトルにおいても、本グルカナーゼ処理による明

らかな β -(1-6)結合の減少が観察された。なお、 α -アミラーゼ(*Bacillus subtilis*, saccharifying type, 生化学工業製)の作用は受けなかつた。

猪苓グルカンの抗腫瘍活性と化学構造との相関 抗腫瘍活性の試験の結果は Table 1 に示す通りであるが、完全退縮率において GU-3 が最も有効であり、エンド- β -(1-6)-D-グルカナーゼ(以下(1-6)-Eと略記)の作用を受けて活性に変化を生ずる。

すなわち、(1-6)-E-GU-3は前述のごとく、非透析性画分として得られ、F-1A、F-1B及びF-1Cに細分画される。これら各画分についてメチル化分析を行うと、分析の割合の減少はみられるが、(1-3)結合と(1-6)+(1-4)結合との割合にはあまり変化がみられないことを示した。また、完全退縮率の変化は、GU-3:9/10からF-1A:8/10、F-1B:3/10、F-1C:5/10及びF-2:6/

Table 1. Antitumor effect of glucans from *Grifora umbellata* against sarcoma 180 (solid type)

Samples	No. of mice	Average tumour size (mm ²) at intervals						Tumour regressed ^a at 42 days	Tumour not regressed at 42 days	Mortality (tumour death) at 42 days
		7 days	14 days	21 days	28 days	35 days	42 days			
GU-2	10	667.6	1288.7	607.5	137.6	10.4	0	7/10	—	—
GU-3	10	503.1	1103.7	843.9	221.4	3.3	0	9/10	—	—
		1355.3	2445.0	2489.6	2547.5	8684.6	9738.4	—	1/10	1/10
1,6E-GU-3	10	1416.9	2213.9	1756.8	421.2	30.3	0	8/10	—	—
F-1-A		643.3	4063.5	8736.3	18200.1	21258.7	24382.3	—	2/10	0/10
1,6E-GU-3	10	1002.5	1965.7	1647.7	190.2	338.2	0	3/10	—	—
F-1-B		1223.8	4111.9	8365.2	19998.4	31028.7	35921.0	—	7/10	3/10
1,6E-GU-3	10	1186.4	1685.3	1690.6	791.7	0	—	5/10	—	—
F-1-C		1287.8	2514.3	6456.8	14270.7	27933.9	31111.2	—	5/10	0/10
1,6E-GU-3	10	1169.6	1919.1	1890.4	511.7	0	—	6/10	—	—
F-2		1079.1	2142.3	5427.1	27421.3	44579.1	49211.8	—	4/10	0/10
GU-4	10	595.9	1302.8	1060.5	719.3	4.5	0	6/10	—	—
		795.4	3817.3	14586.3	18671.4	18098.9	17918.3	—	4/10	2/10
Control (saline, 0.25 ml×10)	10	1150.7	4034.5	13580.0	26237.2	36413.4	62436.1	—	10/10	9/10

^a Ratio of number of mice showing complete regression to number of mice tested.

10と、分子サイズと分枝の割合が活性の発現に関与することを示唆している。しかも、ここで注目される点には、Sepharose 6B カラムにおける溶出パターン (Fig. 2) であつて、明らかに分子サイズの減少した F-1 が、GU-3 のそれよりも大きいのかごとくみられることであつて、(1-6)-E 処理によつて β -(1-6) 結合の相当部分が除去された結果、枝鎖もしくは幹構造に変化をきたし、分子の会合現象がおこつたことが推定される。

Fig. 2. Gel filtration of GU-3 (—○—) and endo-(1→6)- β -D-glucanase-treated GU-3 (—●—) on a column (1.9×40 cm) of Sepharose 6B. Glucans (16 mg) in distilled water (1 ml) were eluted with distilled water, and fractions (1.5 ml) were assayed with anthrone-H₂SO₄. V₀, void volume; V_{max}, maximum elution volume; T-110, elution volume of Dextran T-110 (mol. wt. 110,000).

靈芝の抗腫瘍グルカン⁷⁾

調製と性状 靈芝 *G. lucidum* (マンネンタケの子実体) は種々の形態、色彩をもつ品種に分けられるが、本研究では鹿角芝と称されるものを用いた。細切して熱水抽出、透析、濃縮後エタノール沈殿、得られた画分 (グルコースとして64.5%, ウシ血清アルブミンとして21.3%の糖およびタンパクを含有) をブローナーゼ及び Sevag 法で除タンパクし、エタノールによる分別沈殿ついで DEAE-セルロースカラムによつて精製した。

超遠心的、電気泳動的及びゲル濾過的に単一性を示す画分 GL-1 (MW 約40,000) は [α]D+26° (C=1, 水), IR スペクトルで 890 cm⁻¹ に β -グルコシド結合を示唆する吸収を示す。グルコース、キシロース及びアラビノースから成り、その構成モル比は18.8:1.5:1.0である。過ヨウ素酸酸化で1.1モルの過ヨウ素酸を消費し、0.42モルのギ酸を生成、Smith 分解ではグリセロール、エリスリトール及びグルシトールを与える。メチル化分析においてはいずれもマスマスペクトルにより確認した。これらの結果から、アラビノースは非還元性末端にのみ存在すること、キシロースは(1-2)結合、グルコースは非還元性末端のほか、3,6-及び4,6-位で分枝していること、(1-3)結合、(1-6)結合のほか(1-4)結合をそれぞれ4.3:6.3:6.5の割合で含有していることなどが判明した。また、¹³CNMR スペクトルでは β -(1-3)-D-結合と C-6 位分枝を示す吸収が観察された。

部分的酸水解及び α -アミラーゼ処理による抗腫瘍

Table 2. Antitumor effects of GL-1, GL-2 and GL-3

Sample	Dose (mg/kg×day)	Average tumor weight (g)	Inhibition ratio (%)	Complete regression
PS-K ^a	10×10	0.02	99.7	6/7
GL-1	5×10	3.40	42.0	1/5
GL-1	10×10	1.20	81.0	2/6
GL-1	20×10	0.09	98.5	4/5
Control	—	5.90	—	0/7
GL-1	20×10	0.38	96.4	5/9
GL-2	10×10	2.30	76.9	1/9
GL-2	20×10	0.53	94.6	4/8
Control	—	9.90	—	0/9
GL-1	20×10	0.42	95.6	5/9
GL-3	20×10	0.31	96.7	6/9
Control	—	9.50	—	0/9

^a PS-K: a commercial product.

活性の変動⁷⁾ GL-1を0.1 NH₂SO₄で100℃, 2時間加水分解し, 透析, 内液画分を更にNH₂SO₄で水解, NaBH₄で還元後アセチル化し, GLCに付すとグルシトールアセテートのみが観察され, 外液からはアラビニトール, キシリトール及びグルシトールの各アセテートが検出されたことから, この酸処理によつてアラビノース, キシロース及び一部のグルコースがはずれ, 非透析性画分としてグルカン部分 (GL-2) が得られたことを示す. また, 更に外液中にはTLCによる検索でゲンチオビオース及び未同定のスポットが検出された. GL-2はMW約38,000, $[\alpha]_D^{+36}$, メチル化分析によつて(1-3):(1-6):(1-4)各結合を2.0:4.0:3.5の割合で含有する3,6及び4,6位で分枝した構造をもつものであることが判つた. このGL-2を α -アミラーゼ (saccharifying type) で処理すると, グルコース, マルトースのほか未同定のオリゴ糖を遊離し, 非透析性画分としてGL-3 (MW約37,000), $[\alpha]_D^{-12}$ が得られる. メチル化分析では(1-3):(1-4):(1-6)のモル比は1.8:2.7:4.6を呈し, 明らかに α -(1-4)結合の減少を示す. 従つて, α -(1-4)結合のうちの約30%は枝鎖部に存在することが推定される.

Table 2に示すごとく, GL-1の部分的酸水解及び更なる α -アミラーゼ処理によつて得られるGL-2及びGL-3の抗腫瘍活性は, それぞれ, 96.4, 94.6及び96.7と殆んど変化しない.

また, GL-1を直接 α -アミラーゼ処理して得られた画分GL-4 ($[\alpha]_D^{-11}$) もまた96.2%の活性を示し*, 同様に変化はみられない (未発表).

これらの事実, は, ヘテログリカンGL-1においてア

ラビノース, キシロースは抗腫瘍活性に関与しないこと, α -アミラーゼ処理で除去される α -(1-4)結合の一部もまた, 同活性に関与していないことを明らかに示すものであり, 霊芝の水溶性グルカンの活性本態は β -(1-3)及び β -(1-6)結合を含む分枝グルカンであることを強く示唆するものである.

なお, 霊芝からは熱水抽出後, 0.5 N NaOHで室温抽出することにより, 抗腫瘍活性を示さない分枝構造をもつフコキシロマンナン⁸⁾と共に, 別種の水溶性グルカンが得られるが, これについては, 現在, 鋭意検討中である.

カワラタケ培養液からの抗腫瘍グルカン¹⁰⁾

カワラタケ *Coriolus versicolor*-をショ糖5%, MgSO₄·7H₂O 0.05%, 醤油5%, KH₂PO₄ 0.1%, 玉ネギエキス25%から成る培地に30℃, 3日間, 振盪培養, 培養液から分離精製したグルカン coriolan は $[\alpha]_D^{-35}$ (C=0.2, 0.1N NaOH), 水に難溶, 糖含量97.2%を示し, リン, 窒素を含まない. ヨウ素反応陰性, 電気泳動, ゲル透過で単一性を示す. 酸水解でD-グルコースのみを与える. 過ヨウ素酸酸化, Smith分解及びメチル化分析の結果と, *M. hiemalis* からのエンド-(1-3)- β -D-グルカナーゼ¹¹⁾処理で変化を受けないことからFig. 3, Aを推定した.

coriolanはS-180移植マウスに対しi.v.投与でほぼ100%に近い腫瘍完全消失率を示す¹²⁾.

雷丸の水不溶性グルカン¹³⁾

雷丸は *Omphalia lapidescence* (シメジ科) の菌核で, 熱水抽出後, 0.5 N NaOHで室温抽出, 抽出液は酢酸で中和後, 透析, 析出する沈殿を集め, 0.1N NaOH及

Fig. 3. Structural units of coriolan and OL-2.

び蒸留水で十分洗浄，エタノール，エーテルで乾燥，OL-2を得る(収率31%)，OL-2は酸水解でD-グルコースのみを与え，糖含量は98%を示す。〔 α 〕_D⁻¹(C=1, N NaOH)，IR スペクトルでは β -グルコシド結合を示唆する890 cm⁻¹に吸収を示す。過ヨウ素酸酸化で0.79モルを消費し，0.28モルのギ酸を産生する。Smith分解ではグリセロールとグルコースが検出される。

メチル化分析では，2, 3, 4, 6-テトラ-, 2, 4, 6-トリ-及び2, 4-ジ-0-メチル化体が証明されそれぞれのモル比は2 : 1 : 1を示す。PMR スペクトルの解析結果も，これらのデータと矛盾しない。OL-2の推定式としてFig. 3のBが考えられる。

他の著効を示す担子菌グルカン

担子菌グルカンで高い抗腫瘍活性を示し，その化学構造が明らかにされたものの中には，lentinan シイタケ *Lentinus edodes*¹⁴⁾，shizophyllan スエヒロタケ *Schizophyllum commune*¹⁵⁾，GUAP チョレイマイタケ *G. umbellata* のアルカリ可溶グルカン¹⁶⁾，T-5-N キヌガサタケ *Dictyophora indusiata*¹⁷⁾，AAG-I キクラゲ *Auricularia auricula-judae*¹⁸⁾などがあり，その構成unitが β -(1-3)-グルコピラノシル残基4個にC-6位からの分枝が1個のもの，同5個に1個のもの，同6個に2個のもの，6個に4個のもの，7個に2個のものなどのほか，GU-3のように2個に1個または5個に1個と考えることのできるものもある。C-6位からの鎖長も，多くは1個で，2～4個とみなされるものもある。small lentinan¹⁹⁾およびT-5-Nがともに〔 α 〕_D⁺²⁹(水)を示すほかは，概して左旋性である。

また，これらグルカンの分子量はsmall lentinan 16200を最小とし，数百万に至るものもある。水溶性の高いものと低いものがあり，同一物質でも，調製法によつて水溶性に変化がみられる。

一方において， β -(1-3)直鎖構造をもつ laminaran, β -(1-6)直鎖構造の lutean, C-6位分枝 β -(1-3)グルカンの pachyman (茯苓 *Poria cocos*)などは抗腫瘍活性を示さないことが知られており，前述の雷丸グルカンも無効に近い(未発表)。雷丸グルカンの場合，4個に

4個の分枝をもつと考えられ，キクラゲグルカンの1つであるAAG-2は4個に3個の分枝をもっている。その鎖長は共に1～2個である。

結 語

こうしたことから，抗腫瘍性担子菌グルカンの活性発現に影響を与える因子の1つとして，分枝の密度をあげることが出来よう。これら活性を示すグルカンの最小共通unitとして，(1-3)-D-グルコピラノシル残基2個に対し1個のC-6位分枝を含む構造が考えられる(Fig. 4)。枝分れの密度，鎖長は明らかに分子全体の形，コンホメーションに直接関与するものと思われる。

Fig. 4. Common unit of the antitumor glucans.

事実，前記した β -グルカンのほか α -(1-4)-グルカンの amylose, β -(1-4)-グルカンの cellulose, α -(1-3)-グルカンの nigeran, α -(1-6)-グルカンの dextran などにも活性が認められていない。また，前述の pachyman はSmith分解によつて枝鎖部を除去すると，やや弱いながら活性が発現する¹⁴⁾ことが知られている。

一方において，pachymanを4モル尿素と45℃で4時間以上加熱すると，活性を示すようになること¹⁴⁾も知られており，高次構造が活性発現に大きな役割を演じていることがわかる。なお，lentinanが三重らせん構造をもつ¹⁴⁾ことは，X線回析の結果から確認されている。

最近，これら抗腫瘍グルカンの中には，消炎活性を示すものがある²⁰⁾ことが報告されつつあるが，これら両活性の相関性については未だ不明であり，今後の興味ある問題であろう。

本研究は東京薬科大学第一微生物学教室において行つたものであり，とくに熱心に協力された西島基弘，及川直子，山田陽城，宿前利郎各博士に深謝する。

文 献

- 1) Ikekawa, T., Nakanishi, M., Uehara, N., Chihara, G. and Fukuoka, F.: Antitumor action of some Basidiomycetes especially *Phellinus linteus*. Gann, 59 : 155—157, 1968.
- 2) Miyazaki, T., Yadomae, T., Yamada, H., Hayaishi, O., Suzuki, I. and Ohshima, Y.: Immunochemical examination of the polysaccharides of Mucorales. In Fungal polysaccharides (Sandford, P.A. and Matsuda, K. ed.), ACS Symposium Series 126, p. 81—94, Am. Chem. Soc., 1980.
- 3) Tsuchihashi, H., Nunomura, K., Yadomae, T. and Miyazaki, T.: A chemotaxonomical examination of glycuronan from Ascomycotina and Basidiomycotina. Trans. Mycol. Soc. Japan, 23 : 21—28, 1982.
- 4) Suzuki, I., Yonekubo, H., Yadomae, T., Nunomura, K. and Miyazaki, T.: Examination of the polyclonal B-cell activator and adjuvant from fungi. Microbiol. Immunol., 26 : 275—283, 1982.
- 5) Miyazaki, T., Oikawa, N., Yamada, H., Yadomae, T.: Structural examination of antitumor, water-soluble glycans from *Grifola umbellata* by use of four types of glucanase. Carbohydr. Res., 65 : 235—243, 1978.
- 6) Miyazaki, T., Oikawa, N., Yadomae, T., Yamada, H., Yamada, Y., Hsu, H. and Ito, H.: Relationship between the chemical structure and antitumor activity of glucans prepared from *Grifola umbellata*. Carbohydr. Res., 69 : 165—170, 1979.
- 7) Miyazaki, T., Nishijima, M.: Structural examination of a water-soluble, antitumor polysaccharide of *Ganoderma lucidum*. Chem. Pharm. Bull., 29 : 3611—3616, 1981.
- 8) Miyazaki, T. and Nishijima, M.: Studies on fungal polysaccharides. XXXII. Structural examination of an alkali-soluble heteroglycan of *Ganoderma lucidum*. Carbohydr. Res., 109 : 290—294, 1982.
- 9) Miyazaki, T. and Oikawa, M.: An endo-(1-6)- β -D-glucanase from *Mucor hiemalis*. Carbohydr. Res., 48 : 209—216, 1976.
- 10) Miyazaki, T., Yadomae, T., Sugiura, M., Ito, H., Fujii, K., Naruse, S. and Kunihiya, M.: Chemical structure of antitumor polysaccharide, coriolan, produced by *Coriolus versicolor*. Chem. Pharm. Bull., 22 : 1739—1742, 1974.
- 11) Miyazaki, T., Yadomae, T., Yamada, H. and Oikawa, N.: An endo-(1-3)- β -D-glucanase from *Mucor hiemalis*. Carbohydr. Res., 55 : 65—72, 1977.
- 12) 藤井喜一郎, 伊藤 均, 成瀬千助: 担子菌カワラタケの産生する多糖体の抗腫瘍作用. 日薬理誌, 70 : 571—577, 1974.
- 13) Miyazaki, T. and Nishijima, M.: An alkali-soluble glucan of *Omphalia lapidescence*. Chem. Pharm. Bull., 28 : 3118—3121, 1980.
- 14) 千原呉郎: レンチナン. 癌と免疫増強, p. 49—77, 講談社, 1980.
- 15) 菊本昭一, 宮島 徹, 木村恵太郎, 大久保幸枝, 小松信彦: スエヒロタケの産生する多糖に関する研究. 第2報 酵素による微細構造の検討. 農化誌, 45 : 162—168, 1971.
- 16) Ueno, Y., Abe, M., Yamauchi, R. and Kato, K.: Structural analysis of the alkali-soluble polysaccharide from the sclerotia of *Grifola umbellata*. Carbohydr. Res., 87 : 257—264, 1980.
- 17) Ukai, S., Hara, C. and Kiho, T.: A β -D-glucan from alkaline extract of *Dictyophora indusiata*. Chem. Pharm. Bull., 30 : 2147—2154, 1982.
- 18) Misaki, A., Kakuta, M., Sasaki, T., Tanaka, M. and Miyaji, H.: Antitumor action of periodate-modified, branched (1-3)- β -D-glucan of *Auricularia aricular-judae*, and other polysaccharides containing (1-3)-glucosidic linkages. Carbohydr. Res., 92 : 115—129, 1981.
- 19) Sasaki, T. and Takasuka, N.: Further study of the structure of lentinan, an antitumor polysaccharide from *Lentinus edodes*. Carbohydr. Res., 47 : 99—104, 1976.
- 20) Hara, C., Kiho, T., Tanaka, Y. and Ukai, S.: Anti-inflammatory activity and conformational behavior of a branched (1-3)- β -D-glucan from an alkaline extract of *Dictyophora indusiata*. Carbohydr. Res., 110 : 77—87, 1982.

Relationship Between the Chemical Structure and Antitumor Activity of the Basidiomycetes Glucans

Toshio Miyazaki

Tokyo College of Pharmacy, Hachioji, Tokyo 192-03, Japan

Methylation analysis, glucanase treatments and partial acid hydrolysis of the glucans prepared from *Grifola umbellata*, *Ganoderma lucidum*, *Coriolus versicolor* and *Omphalia lapidescence* were effective for the examination of the relationship between the chemical structure and antitumor activity. Minimum common unit of these antitumor active glucans should be C-6 branched (1-3)- β -D-glucopyranosyl-(1-3)- β -D-glucopyranosyl residues. Especially, branching frequency seems to be important for the activity.