ビタミン B₆ 欠乏症を引き起こす銀杏中毒に関する研究

小林 大 祐

Food Poisoning by Ginkgo Seeds through Vitamin B₆ Depletion

Daisuke Kobayashi

Department of Food and Chemical Toxicology, School of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences
University of Hokkaido; 1757 Kanazawa, Tobetsu-cho, Ishikari-gun, Hokkaido 061-0293, Japan.

(Received June 13, 2018)

Overconsumption of *Ginkgo biloba* seeds induces food poisoning characterized by tonic-clonic convulsions and vomiting. The primary toxic component, 4'-O-methylpyridoxine (MPN), was purified from the seeds in 1985. This review includes the following aspects of ginkgo seed poisoning: 1) toxicity related to the content of MPN and MPN glucoside in *G. biloba* seeds; 2) the effect of MPN on vitamin B₆ analogs, including an increase in pyridoxal and pyridoxic acid and decrease in pyridoxal-5'-phosphate plasma concentrations; 3) case reports of ginkgo seed poisoning in Asia, North America, and Europe, and their effective treatment via vitamin B₆ administration. Considering the increase in the use of *G. biloba* seeds, it is essential to raise global awareness of their potential toxicity.

Key words—*Ginkgo biloba*; vitamin B₆; 4'-O-methylpyridoxine; pyridoxal-5'-phosphate; ginkgo seed poisoning; convulsion

1. はじめに

イチヨウの種子である銀杏（ぎんなん）は、秋の食材として日本、中国、韓国などで食習慣があるが、過剰摂取時には、中毒を引き起こす。銀杏中毒の主症状は、強直性間代性けいれんと嘔吐であり、意識障害を引き起こすことがある。¹⁻⁶⁾

当研究室では、銀杏中毒の原因物質 4'-O-methylpyridoxine (MPN) の単離に成功した。^{7,8)} その後、継続して銀杏中毒の研究を行っている。MPN は、ビタミン B₆ の 1 つピリドキシン (pyridoxine; PN) のメチル誘導体であり (Fig. 1), ビタミン B₆ 依存的な GABA の合成低下作用が報告されている。⁹⁾ ビタミン B₆ は、アミノ酸代謝や、神経性アミンの生成など多くの生体内代謝に必須なビタミンであり、活性体であるピリドキサルリン酸 (pyridoxal-5'-phosphate; PLP) を補酵素とする酵素が数多く知られている。¹⁰⁾

筆者らの研究グループは、1) 銀杏中に含まれる MPN 並びにその配糖体に関する検討,^{11,12)} 2) MPN による生体内ビタミン B₆ 濃度への影響,¹³⁾ 3) 銀杏中毒の症例に関する情報を報告した。¹⁴⁻¹⁸⁾ 本稿では、これらの報告に加えて、現在までの銀杏中毒研究について海外での研究も含めて、紹介する。

2. 銀杏中に含まれる MPN 並びにその配糖体の毒性

当初銀杏中毒の原因物質は、青酸配糖体であると思われていたが、銀杏中に青酸配糖体が存在しないという報告も存在した。^{19,20)} 1985 年に Wada らは、モルモットを使ったけいれん誘発試験により、中毒成分の分離を行い、銀杏中毒原因物質 MPN の単離に成功した。^{7,8)} 後に、Arenz らは、欧州で血流改善や認知症改善薬として使用されているイチヨウ葉エキス中にも MPN が含まれていることを報告した²¹⁾ が、通常の服用量では銀杏中毒のような急性中毒の危険性は低いとされている。

銀杏中には、MPN に加えて MPN の配糖体が存在することを、2000 年にカナダのグループが報告した。²²⁾ しかし、配糖体の詳細な化学構造までは同定できなかった。その後、Yoshimura らは、MPN

北海道医療大学薬学部衛生薬学講座 (〒061-0293 北海道石狩郡当別町金沢 1757)

e-mail: kobadai@hoku-iryo-u.ac.jp

本総説は、平成 29 年度日本薬学会北海道支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

Fig. 1. Vitamin B₆ Analogs

PN: Pyridoxine, PNG: PN-5'-glucoside, PL: Pyridoxal, PLP: PL-5'-phosphate, 4-PA: 4-Pyridoxic acid, MPN: 4'-O-Methylpyridoxine, MPNP: MPN-5'-phosphate, MPNG: MPN-5'-glucoside.

の配糖体の化学合成に成功し、銀杏中に含まれる主な配糖体が、5位の配糖体 MPN-5'-glucoside (MPNG, Fig. 1)であることを証明した。さらに、MPNGとMPN、ビタミンB₆誘導体 [PN, PN-5'-glucoside (PNG), ピリドキサル (pyridoxal; PL), 4-ピリドキシン酸 (4-pyridoxic acid; 4-PA)], 計6種の同時定量法を確立し、銀杏中には、主にMPNとMPN配糖体が存在することが明らかとなった。また、生の銀杏では、MPNが多く検出され、加工した銀杏では、MPN配糖体が多く検出されることを報告した。¹¹⁾

筆者らは、生の銀杏を電子レンジで温める又は沸騰水中で茹でることにより、MPN配糖体の割合が増え、MPNの割合が減少することを示した。その変化は、銀杏の固い殻の有無に影響を受けず、37°C程度では変化がないことを明らかにした。なお、熱処理や電子レンジによる処理後の銀杏でMPN配糖体が多い理由として、生の銀杏も調理した銀杏もMPN配糖体を主に含んでおり、生の銀杏では、測定までの間に銀杏中のグリコシダーゼが働きMPNとして検出された一方、加工の際の熱処理により、グリコシダーゼが不活性化され、MPN配糖体として検出された可能性が示唆されている。また、銀杏を生で摂取することはほとんどないと考えられるため、銀杏を摂取する際には主に配糖体として摂取していることが示された。¹²⁾

そこで、マウスにおいて、MPN配糖体の毒性発現作用を検討した (Fig. 2)。その結果、MPN経口投与でけいれんが誘発される0.2 mmol/kgでは、MPNG経口投与によりけいれんが認められないが、0.4 mmol/kgでは、6匹中2匹で、0.8 mmol/kgを

Fig. 2. Incidence of Convulsion after the Oral Administration of MPN or MPN-5'-glucoside in Mice¹³⁾

Inserted numbers mean onset time (min) of convulsions after administration of MPN.

投与したすべてのマウスで、けいれんが認められた。このことからMPNと比べて毒性は低いものの、MPNGも同様にけいれん誘発作用を有することが明らかとなった。また、毒性発現までの時間が、MPNでは、30分前後であるのに対し、0.8 mmol/kgのMPNG投与で、83 ± 51分、0.4 mmol/kg MPNG投与では、2時間前後とMPNGによる毒性発現までの時間が長いことが示された。さらに、MPN配糖体投与後の血漿中にMPNが検出されたことから、MPN配糖体は、MPNに変換され毒性を発現する可能性が考えられた。¹²⁾

3. MPNによるビタミンB₆濃度への影響

MPNのけいれん誘発機構については、Minamiらにより、MPN投与後のモルモットの脳内のGABA濃度の低下と、グルタミン酸濃度の増加が報告されている。²³⁾ またウサギを用いた同様の報告²⁴⁾とMPNを投与した際、脳内でのグルタミン酸からGABAの合成に係わるグルタミン酸脱炭酸酵素 (glutamate decarboxylase; GAD) 活性が低下する報告⁹⁾がある。そのため、MPNは、ビタミンB₆の活性体PLP依存的なGAD活性を直接阻害することが想定されていたが、2001年Bussらは、ヒトGADに対する阻害作用は、MPNに比べて、MPN-5'-phosphate (MPNP)で高いこと、またそれらの阻害作用は、患者の血中MPN濃度よりも顕著に高いときに観察されることを報告した。²⁵⁾ つまり、MPNによるけいれん誘発作用は、GADに対する直接作用ではないことが示唆されている。²⁶⁾

そこで、当研究室では、MPNが生体内ビタミン

B₆ 濃度に影響している可能性を考え、MPN と生体内ビタミン B₆ (PL と PLP) の同時定量法の開発と、ラットにおける、MPN 投与による生体内ビタミン B₆ 濃度への影響を検討した。ビタミン B₆ は、蛍光を有するためその性質を利用した HPLC 法を考えたが、PLP は蛍光が弱く、血清中の PLP 濃度の測定には、誘導体化が必要であると考えた。PLP の定量法に関しては、いくつかの論文が報告されていたが、PL 並びに PLP のアルデヒド基をセミカルバジド (semicarbazide; SC) を用いて誘導体化し、それらセミカルバゾン誘導体 (PL-SC 並びに PLP-SC) を測定する Talwar らの方法を参考に検討を行った。²⁷⁾ SC を用いた誘導体化法は、蛍光強度を上昇させるだけでなく、血清又は血漿中の PLP の回収率も上昇させることができるメリットもある。筆者らは、PL-SC, PLP-SC, MPN, MPNP, PN 並びに 4-PA の 6 種のビタミン B₆ 誘導体の分離に成功し、同時定量法を確立した。¹³⁾

本定量法を用いて、Wistar ST ラットに MPN を静脈内投与し、MPN 並びにビタミン B₆ 誘導体の血漿中濃度を経時的に測定した。その結果、MPN は、半減期 1 時間以内と比較的速やかに血漿中から消失し、MPN の消失には、糸球体濾過のほかに、代謝などの関与が示唆された。また MPN 投与により、血漿中 PLP 濃度が有意に低下するのに対し、血漿中 PL 濃度並びに 4-PA 濃度は有意に増加することが示され、MPN がビタミン B₆ 欠乏症の原因となることを明らかにした。¹³⁾ この結果は、MPN がマウスのピリドキサルキナーゼを阻害する報告²⁸⁾ 並びにドイツのグループが報告した MPN がヒトピリドキサルキナーゼを阻害する *in vitro* の結果²⁹⁾ とよく対応した。また、当研究室では、MPN から PL が生成することを明らかにしており (unpublished data), MPN 投与後の、PL 並びに 4-PA の増加は、MPN のピリドキサルキナーゼの阻害作用と MPN から PL への生成作用の 2 つが関与していることが示された。^{13,17)} また、MPNP 並びに PN は検出限界以下であったため、MPN のリン酸化反応並びに脱メチル反応は、ラットの生体内で進行しない又は、これらの代謝物が血漿中に排出されないことが示唆された。

4. 銀杏中毒の症例報告

日本で最初に銀杏中毒が報告されたのは、1881

年の工藤が報告した 2 名の男児の死亡例であるとされている。³⁰⁾ 死亡例は 1950 年代をピークにその後減少し、1969 年以降報告されていない。現在では予後は良好とされ、後遺症は、報告されていない。⁵⁾

当研究室が把握している、銀杏中毒の年代別症例数の調査では、1950 年代までに中毒報告数が増加し、その後減少したが、2000 年以降に再び増加した。¹⁸⁾ 1960 年以降に一時的に減少した理由は、食生活の改善のほか、全国の食中毒数の報告が原因食品別にされていたが、その後、植物性自然毒食中毒又は原因物質 (豆類) にまとめて報告され、銀杏中毒の症例数がわからなくなった点などが考えられる。また、2000 年以降に増加した理由として、インターネットなどの普及もあり、銀杏中毒の情報を入手し易くなったことなどが挙げられる。当研究室では、1999 年より、ホームページで銀杏中毒情報の提供を始め、検体の MPN の分析依頼も引き受けている。³¹⁾

銀杏中毒の診断には、MPN を銀杏中毒患者の血清又は血漿から検出することが最も信頼性が高い。¹⁷⁾ 中毒患者の血清から最初に MPN を検出したのは、1993 年、Yagi らの報告である。1 歳 9 ヶ月の男児が銀杏約 50 個を摂取し、約 2 時間半後に四肢の強直性けいれんを起こし入院した。銀杏摂取後 8 時間半後の MPN 濃度を蛍光 HPLC 法により定量したところ、約 500 nM の MPN が検出されたが、15 時間半後では、検出限界以下 (<300 nM) であった。¹⁾ その後 Hori らにより、さらに感度の高い方法が確立され、5 名の患者における MPN 濃度の報告がされた。⁴⁾ それらの報告における、銀杏中毒時の MPN 濃度は、ドイツのグループが報告した MPN のヒトピリドキサルキナーゼに対する *K_i* 値 (414 nM) 以上であることが多い。つまり、銀杏中毒患者の生体内において、MPN がピリドキサルキナーゼを阻害し得ることが示されている。¹⁷⁾

また、脳脊髄液中 MPN 濃度を測定した中毒報告には、2001 年の石井らの 2 歳女児の報告がある。中毒発現の前日夜に 10 個、翌午前 10 時に 40–50 個摂取 4 時間半後に、嘔吐に引き続き、1–2 分の全身性強直性けいれんが出現した。病院搬送後、摂取 6 時間後に再度全身強直性けいれんがあり、ジアゼパ

ム 0.5 mg を静注後けいれんは消失している。その後、ビタミン B₆ 製剤であるリン酸ピリドキサル (20 mg/d) を輸液投与後、全身状態の回復を確認し退院となった症例である。来院時の血清中並びに髄液中 MPN 濃度はともに 2000 nM 以上であった。³²⁾

銀杏中毒の際の治療法として、ビタミン B₆ の投与が最も効果的であること³³⁾は、前述の通り MPN がビタミン B₆ 欠乏症を引き起こすラットで証明された銀杏中毒メカニズムを支持している。本メカニズムを支持する症例報告として、3 症例を報告した。

Kinoshita らは、2 歳 1 ヶ月の男児 (体重 11 kg) の症例を報告した。夜 19 時に祖母とともにオープンで加熱調理した銀杏 20–30 個を摂食した 10 時間後、就寝中であつたが突然起きて嘔吐し、その後も嘔吐を数回繰り返した。吐物中に銀杏が混入していた。銀杏摂取 12 時間後に、全身強直間代性けいれんが出現し、限球は上転し、約 30 秒間けいれんが持続した後止癒した。その後救急搬送され、銀杏摂取 12.5 時間後に病院に到着した際に、再び同様のけいれんを認め、ジアゼパム坐剤 6 mg を挿肛した。病院到着約 2 時間後に意識は清明となったが、銀杏摂取 15.5 時間後に再度けいれんが出現したため銀杏中毒によるけいれん群発を疑い、リン酸ピリドキサル 30 mg を経口投与した。投与後はけいれんの再発を認めず、意識及び全身状態も良好であった。病院到着時の血清中 MPN 濃度は 2081 nM と高値を示し銀杏中毒と診断された。退院後も脳波や頭部 MRI 検査で異常は認めず、けいれんや発達遅滞といった症状も認めていない。¹⁵⁾

Irie らは、28 歳の男性が銀杏を約 50 個摂取後に、けいれんと嘔吐を発症した症例を報告した。患者は、4 歳から 13 歳までてんかんで内服治療を受けていた既往があつた。患者は、引きこもりの生活を続けており、中毒が発現する半年前からパンや菓子類ばかりを食べるようになり、栄養状態が不良であったと考えられる。2 階の部屋で大きな物音がしたので、母親が訪室したところ、うつ伏せで倒れている患者を発見し、嘔吐していた。呼びかけにも応答しないため、救急隊を通報し、発見から 1 時間後に病院に運ばれた。血液検査では、尿酸値が 15.5 mg/dL と高値を示した以外は、特に異常は発見されなかった。病院到着後不穏状態となり、2 時間後

に全身性強直間代性けいれんが出現した。ジアゼパム 5 mg を静注し 30 秒後に消失したが、1 時間後に再びけいれんが発現し、ジアゼパム 5 mg を追加投与した。頭部 CT、頭部 MRI 並びに脳脊髄液検査では、異常所見はなかった。その後、詳しい問診により、銀杏摂取が判明したため、輸液とリン酸ピリドキサルを中心にビタミン補充を行い、その後、けいれんの再発を認めなかった。けいれん消失後 (病院到着 6 時間後) の血清中 MPN 濃度が 293 nM であり、髄液中 MPN 濃度は 589 nM であり、銀杏中毒であると判明した。成人の銀杏中毒において、髄液中 MPN 濃度を測定した初めての報告であり、血清だけでなく、髄液に MPN が移行していることが示された。¹⁴⁾ 本症例は、大人であっても栄養状態が悪い場合は、生体内 PLP 濃度が低いいため、銀杏中毒を発症し易いことを示唆している。

また、この 2 症例は、いずれも嘔吐とけいれんを繰り返しており、ジアゼパムにより鎮痙することは上述の GABA の低下に対する対症療法の有用性を示すと考えられる。しかし、本中毒はビタミン B₆ 欠乏が原因であるため、その後けいれんが再発したと考えられる。そのため、吐物又は問診から銀杏中毒を疑われた場合においては、原因療法としてのビタミン B₆ を投与すべきであることを示した報告であると言える。

Miyazaki らは、健康な 41 歳女性が自宅で炒った銀杏 60 個を摂取した 4 時間後から、嘔気、嘔吐、めまい、両上肢の振戦並びに悪寒が出現した症例を報告した。銀杏摂取 6 時間後に救急要請し、来院時の血清中 MPN 濃度は、1852 nM であつたが、来院 7 時間後には、442 nM まで低下していた。また、血清中 PLP 濃度 (正常値 21–138 nM) は、中毒発生時に 12 nM であつた。来院後に、PLP の経口投与 20 分後で嘔気消失、30 分後には、すべての症状が消失した。銀杏中毒時には、ほとんどの症例でけいれんが観察されるが、本症例は、けいれんが認められていない比較的軽微な症例と考えられる。また、銀杏中毒時に PLP が欠乏したことを示した初めての報告であり、PLP 投与が奏功したことから、上述の MPN 投与ラットで認められた PLP 濃度の減少は、ヒトでも起こり得ることが示された。また、銀杏摂取時にけいれんがない場合も、ビタミン B₆ 欠乏状態であることを疑いビタミン B₆ 製

剤の投与の必要性を示した症例である。¹⁶⁾

これらの症例より、ビタミン B₆ 製剤の投与後にけいれんのみならず、嘔気などの症状にも改善効果が認められており、銀杏中毒によるけいれん以外の症状にもビタミン B₆ 欠乏が関与していることが考えられた。

銀杏は、日本のほか、中国、韓国で摂取されているため、日本以外における中毒の症例報告がある。¹⁷⁾ 韓国では、基礎疾患のない 51 歳の女性が、銀杏摂取後に、強直性間代性けいれんが発現した症例が報告されている。銀杏を 1 時間で 1 kg 摂取後、半日後にけいれんが起こっている。血中ビタミン B₆ 濃度が低値を示したことを報告しており、50 mg/d のピリドキシン投与により、けいれんなどの症状は治っている。³⁴⁾

アジア以外では、2013 年に報告された嘔吐、下痢、強直性間代性けいれんを引き起こした 4 歳女児のアメリカでの報告がある。³⁵⁾ また、2015 年には、スイスで起きた銀杏中毒が報告されている。アジア系の 1 歳 11 ヶ月の男児が、摂取個数は不明であるが、銀杏を摂取した 10 時間後に 2 度強直性間代性けいれんが発現している。摂取 14 時間後と 20 時間後にそれぞれ 90 nM と 34 nM の MPN が血清中に検出されている。³⁶⁾

5. おわりに

本稿では、1) 銀杏中毒は、MPN に加えて、MPN の配糖体も毒性発現に関係すること、2) MPN は、ビタミン B₆ の活性化を阻害することにより、その結果としてビタミン B₆ 欠乏症を引き起こすため、脳内 GABA 濃度の低下によるけいれんなどの症状が誘発されること、3) 銀杏中毒時には、ビタミン B₆ 製剤の投与が有用であることが示された。

銀杏中毒が子供で起き易いことが報告されている³³⁾が、今後、子供で銀杏中毒が起き易い原因解明を目指した研究が重要であると考えられる。また、現時点で、銀杏の多食によっておこる銀杏中毒が広く知られているとは言えず、小児科医を始めとする医療従事者に加えて、一般の方への啓発が重要である。さらに、アジア以外でも症例が報告されているため、海外への情報の発信も必要であると考えられる。

謝辞 本研究の遂行に際し、終始ご指導、ご鞭撻を賜りました北海道医療大学薬学部和田啓爾教授、吉村昭毅教授に心より感謝致します。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Yagi M., Wada K., Sakata M., Kokubo M., Haga M., *Yakugaku Zasshi*, **113**, 596–599 (1993).
- 2) Miwa H., Iijima M., Tanaka S., Mizuno Y., *Epilepsia*, **42**, 280–281 (2001).
- 3) Kajiyama Y., Fujii K., Takeuchi H., Manabe Y., *Pediatrics*, **109**, 325–327 (2002).
- 4) Hori Y., Fujisawa M., Shimada K., Oda A., Katsuyama S., Wada K., *Biol. Pharm. Bull.*, **27**, 486–491 (2004).
- 5) Wada K., *Jpn. J. Clin. Toxicol.*, **18**, 11–16 (2005).
- 6) Hasegawa S., Oda Y., Ichiyama T., Hori Y., Furukawa S., *Pediatr. Neurol.*, **35**, 275–276 (2006).
- 7) Wada K., Ishigaki S., Ueda K., Sakata M., Haga M., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3555–3557 (1985).
- 8) Wada K., Ishigaki S., Ueda K., Take Y., Sasaki K., Sakata M., Haga M., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1779–1782 (1988).
- 9) Nitsch C., *J. Neurochem.*, **34**, 822–830 (1980).
- 10) Da Silva V. R., Russell K. A., Gregory J. F. III, “Present Knowledge in Nutrition, Vitamin B₆,” 10th ed., ed. by Erdman J. W. Jr., MacDonald I. A., Zeisel S. H., Wiley-Blackwell, Ames, 2012, pp. 307–320.
- 11) Yoshimura T., Uda N., Morita J., Jinyu Z., Sasaki K., Kobayashi D., Wada K., *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, **29**, 605–616 (2006).
- 12) Kobayashi D., Yoshimura T., Johnno A., Sasaki K., Wada K., *Food Chem.*, **126**, 1198–1202 (2011).
- 13) Kobayashi D., Yoshimura T., Johnno A., Ishikawa M., Sasaki K., Wada K., *Nutr. Res.*, **35**, 637–642 (2015).
- 14) Irie H., Yamashita S., Shinjyo Y., Yokota K., Yonei A., Yoshimura T., Kobayashi D., Wada K., *Jpn. J. Intensive Care Med.*, **32**, 167–172

- (2008).
- 15) Kinoshita M., Ishi S., Nunoi H., Wada K., Yoshimura T., Kobayashi D., *Pediatrics of Japan*, **50**, 2079–2082 (2009).
 - 16) Miyazaki D., Kubota T., Rinka H., Kaji A., Kobayashi D., Yoshimura T., Wada K., *J. Jpn. Assoc. Acute Med.*, **21**, 956–960 (2010).
 - 17) Kobayashi D., Aoki Y., Yoshimura T., Ishikawa M., Wada K., *Shin Ryoikibetsu Shokogun Shirizu*, **30**, 728–731 (2014).
 - 18) Mei N., Guo X., Ren Z., Kobayashi D., Wada K., Guo L., *J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.*, **35**, 1–28 (2017).
 - 19) Suzu M., *Fukuoka Acta Med.*, **50**, 5394–5398 (1959).
 - 20) Nishijima M., Kanmuri M., Takahashi S., Kamimura H., Nakazato M., Watari Y., Kimura Y., *Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P. H.*, **26**, 183–186 (1975).
 - 21) Arenz A., Klein M., Fiehe K., Gross J., Drewke C., Hemscheidt T., Leistner E., *Planta Med.*, **62**, 548–551 (1996).
 - 22) Scott P. M., Lau B. P., Lawrence G. A., Lewis D. A., *J. AOAC Int.*, **83**, 1313–1320 (2000).
 - 23) Minami M., Yanai A., Endo T., Hamaue M., Hamaue N., Monma Y., Wada K., Haga M., Morii K., Yoshioka M., Saito H., *Life Sci. Adv.*, **9**, 107–115 (1990).
 - 24) Nitsch C., Okada Y., *Brain Res.*, **105**, 173–178 (1976).
 - 25) Buss K., Drewke C., Lohmann S., Piwonska A., Leistner E., *J. Med. Chem.*, **44**, 3166–3174 (2001).
 - 26) Leistner E., Drewke C., *J. Nat. Prod.*, **73**, 86–92 (2010).
 - 27) Talwar D., Quasim T., McMillan D. C., Kinsella J., Williamson C., O'Reilly D. S., *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, **792**, 333–343 (2003).
 - 28) Mizuno N., Kawakami K., Morita E., *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, **26**, 535–543 (1980).
 - 29) Kästner U., Hallmen C., Wiese M., Leistner E., Drewke C., *FEBS J.*, **274**, 1036–1045 (2007).
 - 30) Kudo K., *Tokyo Iji Shinshi*, **149**, 19–21 (1881).
 - 31) Department of Food and Chemical Toxicology, School of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido. “Data Base on Mechanism of Ginkgo Seed Poisoning.”: <http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~wadakg/keyword/ginkgofoodp.html>, cited 1 December, 2018.
 - 32) Ishii T., Saito O., Mizutani K., Furusyo J., Umeda Y., Sasaki K., Wada K., Haga M., Sakata M., Iikura Y., *The Journal of Pediatric Practice*, **64**, 1421–1424 (2001).
 - 33) Kobayashi D., Tendo Y., Abe K., Tanda R., Ishikawa M., Wada K., *Jpn. J. Pediatr. Med.*, **50**, 703–705 (2018).
 - 34) Jang H. S., Roh S. Y., Jeong E. H., Kim B. S., Sunwoo M. K., *J. Epilepsy Res.*, **5**, 104–106 (2015).
 - 35) Shannon M., McElroy E. A., Liebelt E. L., *Pediatr. Emerg. Care*, **19**, 206–210 (2003).
 - 36) Di Lorenzo C., Ceschi A., Colombo F., Frigerio G., Bianchetti M. G., Lüde S., von Dechend M., Valoti E., Restani P., *Toxicol. Res.*, **4**, 922–930 (2015).