天然薬物の Sialidase 活性に及ぼす影響

峯尾 哲,^{*,a} 目鳥幸一,^a ルナール純子,^b

佐藤利夫,^c 松本 仁^c

(財)河野臨牀医学研究所薬理学研究室,^a 東京医科大学,^b

徳島文理大学薬学部^c

Effects of Medicinal Plants Extracts on Sialidase Activity

SATOSHI MINEO,^{*,a} KOICHI METORI,^a JUNKO RENARD,^b

TOSHIO SATOH^c and HITOSHI MATSUMOTO^c

Department of Pharmacology, The Kohno Clinical Medicine Research Institute,^a

3-3-24 Kitashinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo, 140, Japan, Tokyo Medical

College,^b 6-1-1 Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo, 160, Japan and Faculty of

Pharmaceutical Sciences, Tokushima University of Arts and Science,^c

Yamashiro-cho, Tokushima-shi, Tokushima, 770, Japan

(Received November 13, 1984)

Anti-sialidase activity was studied in a part of a research on pharmacological actions of medicinal plants. Kakkon-tō (葛根湯) (extracted granular 2.5 g/20 ml H₂O) showed sialidase inhibition activity (64.4%). Taisō (大棗), Maō (麻黄), Keihi (桂皮) and Shakyaku (芍薬) which were constituents of Kakkon-tō inhibited sialidase activity and Maō showed the strongest inhibition effects.

The medicinal plants extracts showing the inhibition of sialidase contain various tannins. The anti-sialidase activity of tannic acid varied according to the concentration of tannic acid and galloylglucoses (1,2,6-tri-, 1,2,3,6-tetra- and 1,2,3,4,6-pentagalloyl-β-D-glucose) found in Gobaishi (五倍子) and Boshokushi (没食子) etc. Those extracts showed very strong inhibition, depending on the number of galloyl group but without relation with gallic acid and glucose.

Effects of galloylglucoses on Vero cells were examined. Vero cells were impaired at the concentration of 10 μg/ml. Anti-sialidase activity of flavones was examined and among flavones, kaempferol showed the strongest inhibition effects.

Keywords—anti-sialidase; Kakkon-tō; tannin; flavone; galloylglucose; Vero cell

生体内のシアル酸と各種疾病との関係を明らかにするため, gas liquid chromatography (GLC), gas chromatography-mass spectrum (GC-MS) 及び酵素法を用いて血清及びヒトリンパ球のシアル酸を測定し報告した。¹⁾ 特に血清シアル酸は炎症, 癌, 膠原病などにおいて増加し,²⁻⁴⁾ 妊婦においてはその妊娠週に伴って増加した。⁵⁾ またヒトリンパ球 (T cell rich) のシアル酸は, 喘息患者では健康人に比べ有意に低値を示した。¹⁾

そこで今回, 生薬類の薬理活性解明の一環として, 複合糖質の糖鎖末端に存在するシアル酸の動態に深い関係のある酵素であるシアリダーゼに対し, 生薬類がどのような作用を示すかを, その阻害率で見ることによって検討したので報告する。

結

果

1. 生薬の水抽出エキス (W) のシアリダーゼ阻害作用

風邪の際に最も一般的に処方される葛根湯エキス顆粒 (ツムラ) 2.5 g を水 20 ml で沸騰水浴上 2 時間抽出した抽出液を用いて検討したところ, シアリダーゼ活性を 64.4% 阻害した。続いて, 葛根湯に処方されている各々の生薬 500 mg を水 20 ml で沸騰水浴上 2 時間抽出した抽出液について検討したところ, 麻黄, 桂皮, 大棗, 芍薬に阻害活性がみられ, 阻害率はそれぞれ 57.8, 54.1, 36.8, 28.0% であった。葛根, 甘草, 生姜の抽出液には阻害

TABLE I. Inhibition of Sialidase Activity by Extractive Solution of Kakkon-tō and Its Constituents

Medicinal plants ^{a)}	Inhibition (%)
Kakkon-tō (葛根湯)	64.4
Kakkon (葛 根)	-15.1
Taisō (大 棗)	36.8
Maō (麻 黄)	57.8
Kanzō (甘 草)	-14.2
Keihi (桂 皮)	54.1
Shakuyaku (芍 薬)	28.0
Shōkyō (生 姜)	-10.5

a) Kakkon-tō (extracted granular of Tsumura 2.5 g) and medicinal plants (each 500 mg) were extracted with water (20 ml) on boiling water bath for 2 h.

活性は見られなかった (Table I).

シアリダーゼ阻害活性を示した麻黄, 桂皮, 大棗, 芍薬の水抽出液を凍結乾燥し, その凍結乾燥物の各種濃度における阻害率を検討したところ, 麻黄は Fig. 1 に示すような阻害曲線が得られ, 50% 阻害濃度 (IC_{50}) は 0.16 mg/ml であった. Fig. 2 に桂皮, 大棗, 芍薬の阻害曲線を示した. 各々の IC_{50} は 1.16, 1.36, 1.57 mg/ml であった. また, その他風邪, 口内炎, 扁桃炎, のどの痛み, はれもの, おでき等に効果があると言われている植物及び生薬類で入手可能なもの約 30 種の水抽出液について検討したところ, 五倍子, 没食子, 夏枯草, 桔梗根, 石榴皮, 菱実, 蓮花托, 営実, 竜牙草等に阻害活性が見られた.

2. 生薬の MeOH 抽出分画 (M-1-W) 及びその残渣の水抽出分画 (W-1) のシアリダーゼ阻害作用

水抽出液で比較的強い阻害活性を示した, 桂皮, 麻黄, 大棗, 芍薬, 山豆根, 楊梅皮, 蓮花托, 菱実 (実と殻), 夏枯草について各々の抽出分画の凍結乾燥物を濃度 2 mg/ml と 0.2 mg/ml で検討した. 桂皮, 楊梅皮, 蓮花托に

Fig. 1. Inhibition of Sialidase by Extract from Maō

Fig. 2. Inhibition of Sialidase by Extract from Shakuyaku, Keihi and Taisō

○, shakuyaku; ●, keihi; □, taisō.

TABLE II. Inhibition of Sialidase Activity by Extracts from Medicinal Plants

Medicinal plants		Frac.	Inhibition (%)			
			M-1-W ^{a)}		W-1 ^{b)}	
			Conc.	2 mg/ml	0.2 mg/ml	2 mg/ml
Keihi	(桂 皮)		92.9	55.5	85.8	66.4
Maō	(麻 黄)		73.8	35.7	4.5	-2.9
Taisō	(大 棗)		85.4	-1.4	-3.0	-2.7
Shakuyaku	(芍 薬)		85.0	56.1	77.1	33.0
Sanzukon	(山豆根)		22.1	-0.5	6.6	-0.5
Yōbaihi	(楊梅皮)		93.9	88.2	88.7	82.1
Hasukataku	(蓮花托)		90.6	79.6	87.3	84.4
	(seed)		78.0	2.8	86.3	78.8
Hishi	(菱)					
	(shell)		95.2	79.7	80.2	28.2
Kagosō	(夏枯草)		54.2	20.3	70.5	36.8

a) Medicinal plants were extracted with MeOH.

b) After treatment with MeOH, medicinal plants were extracted with water.

TABLE III. Inhibition of Sialidase Activity by Tannic Acid

Concentration (mg/ml)	Inhibition (%)
0.1	77.7
0.01	75.8
0.005	65.3
0.0033	57.8
0.0025	54.3
0.002	32.0
0.0016	23.0
0.0014	12.1

TABLE V. Inhibition of Sialidase by Flavones

Compounds	Conc. ^{a)} (mg/ml)	Inhibition (%)			
		0.1	0.05	0.01	0.005
Quercitrin	6.4	4.3	2.7	5.6	
Quercetin	15.7	8.2	2.7	3.5	
Rutin	0.8	1.3	0.5	0.3	
Myricetin	5.0	4.3	3.5	4.5	
Flavonol	0.8 ^{b)}	1.3 ^{b)}	0.0 ^{b)}	0.0 ^{b)}	
Kaempferol	61.7 ^{b)}	8.6 ^{b)}	5.6	5.3	
Fisetin	16.4 ^{b)}	5.8 ^{b)}	2.8	0.3	
Chrysin	2.2 ^{b)}	2.2 ^{b)}	2.2	1.7	

a) Flavones were dissolved in 0.01 M Na₂CO₃.

b) Small amounts of insoluble substances were observed.

TABLE IV. Inhibition of Sialidase by Glucose, Gallic Acid and Tannins

Compounds	Conc. (mM)	Inhibition (%)
Glucose	0.01	— 8
Gallic acid	0.01	— 10
1,2,3-Tri- <i>O</i> -galloylglucose	0.01	12
	0.001	— 9
1,2,3,6-Tetra- <i>O</i> -galloyl- glucose	0.01	42
	0.001	2
1,2,3,4,6-Penta- <i>O</i> -galloyl- glucose	0.01	73
	0.001	43
<i>d</i> -Catechin	0.01	— 3

TABLE VI. Inhibition of Sialidase by Flavones

Compounds	Conc. ^{a)} (mg/ml)	Inhibition (%)			
		0.1	0.05	0.01	0.005
Quercitrin	6.3	2.6	2.6	2.6	
Quercetin	4.8	4.4	1.5	1.5	
Rutin	1.1	0.0	— 0.4	— 1.8	
Myricetin	0.4	— 0.4	— 1.5	— 1.1	
Flavonol	0.0 ^{b)}	— 0.4 ^{b)}	— 2.6 ^{b)}	— 0.4 ^{b)}	
Kaempferol	46.6	9.1	— 0.8	— 0.8	
Fisetin	— 1.2	— 4.0	— 3.2	— 5.9	
Chrysin	0.4	— 0.8	— 1.2	— 2.0	

a) Flavones were dissolved in 0.05 N NaOH.

b) Small amounts of insoluble substances were observed.

はそれぞれの分画に強い阻害活性が、麻黄及び大棗は M-1-W に、菱実(実)と夏枯草は比較的 W-1 に強く、菱実(殻)と芍薬は M-1-W に比較的強い阻害活性が見られ、山豆根の阻害活性は弱かった (Table II).

3. タンニン類によるシアリダーゼ阻害

1) タンニン酸による阻害作用 0.0014—0.1 mg/ml の間で検討したところ、ほぼ濃度依存的な阻害活性が見られた (Table III).

2) Galloylglucose 及び *d*-Catechin の阻害作用 1,2,6-Trigalloyl- β -D-glucose, 1,2,3,6-tetragalloyl- β -D-glucose, 1,2,3,4,6-pentagalloyl- β -D-glucose (各々 tri-, tetra-, pentagalloylglucose と略す) について検討したところ、その galloyl 化度に応じた阻害活性が見られた。一方、*d*-catechin は 0.01 mM の濃度では阻害活性がなく、galloylglucose の構成分子である glucose と gallic acid にも阻害作用はなかった (Table IV).

4. フラボン類による阻害作用

フラボン類は水に溶けにくいので、0.01 M Na₂CO₃ 及び 0.05 N NaOH に溶解した場合の活性を比較した。最も強い阻害活性を示したのは、kaempferol であった。しかし溶解溶媒が異なると活性が変化する傾向が全体に観察された (Table V, VI).

考 察

一般にシアリダーゼあるいはノイラミニダーゼとよばれる酵素は Hirst⁶⁾ がインフルエンザウイルスがニワトリ赤血球にはじめ吸着されるが、その後遊出してくることから見出し、ウイルスにも酵素が存在することが明らかとなった。この酵素は、はじめ receptor destroying enzyme (RDE) とよばれた。ウイルスの感染に関しては、ウイルス吸着を阻止する宿主細胞表面物質の分解など多方面からの関与が報告されている。⁷⁾ その後、細

菌、放線菌及びマイコプラズマにおいてシアリダーゼが存在することが報告⁸⁾され、細菌類の感染、増殖に対する関与も示唆されているが、その役割については明らかな解答は得られていない。⁷⁾ また動物シアリダーゼについても各種の生理的意義が言われている。⁹⁾ 青柳らは放線菌培養液からパノシリン、¹⁰⁾ シアスタチン¹¹⁾というシアリダーゼ阻害作用物質を見出し、インフルエンザウイルスの感染予防並びに治療及び受胎調節などの効果が期待されるとしている。¹²⁾ そこで生薬類のシアリダーゼに対する阻害作用を検討した。

青柳らがシアリダーゼ阻害作用物質にインフルエンザウイルスの感染予防並びに治療が期待できると報告していることから、風邪の際に最も一般的に用いられる葛根湯について、ツムラのカコン湯エキス顆粒の水抽出液について検討したところ、64.4%の阻害率を示した。そこで葛根湯に処方される、葛根、大棗、麻黄、甘草、桂皮、芍薬、生姜について、どの生薬が阻害作用を示すかを検討したところ、桂皮、麻黄、大棗、芍薬が阻害活性を示した (Table I)。またその他の生薬あるいは民間で薬用として用いられている植物の水抽出液について阻害作用を調べたところ没食子、五倍子、楊梅皮、蓮花托、菱実、夏枯草、山豆根が阻害活性を示した。

前述のシアリダーゼ阻害活性を示した生薬類を M-1-W (MeOH 抽出エキスの水可溶分画)、W-1 (MeOH 抽出残渣の水抽出エキス) と分画抽出し、各分画の阻害作用を調べると、その阻害活性を強く示す分画に差異が見られた (Table II)。麻黄、大棗は活性成分がほとんど MeOH で抽出されるが、夏枯草の場合は比較的 MeOH に抽出されにくい分画に活性成分が存在すると考えられる。

これらの阻害活性を示した生薬に共通する成分を検索したところ、それらのほとんどがタンニン含有生薬であり、^{13,14)} 最も強い阻害活性を示した五倍子、没食子には galloylglucose が、また芍薬や菱実にも galloylglucose が含まれていることが報告されている。西澤ら¹⁵⁾によれば芍薬を配合した漢方処方の湯液中では、tetra- 及び pentagalloylglucose のみが検出され、分子量の大きなガロタンニンのデブシドガロイル基は湯液調製中に加水分解されていることが明らかになっている。一方、麻黄、桂皮、蓮花托には共通成分として、*d*-catechin が含まれている。¹³⁾ そこで、市販のタンニン酸について検討したところ、0.0014–0.1 mg/ml の濃度範囲において、ほぼ濃度依存的な阻害活性が見られた (Table III)。次に galloylglucose について検討したが galloylglucose の構成分子である gallic acid 及び glucose には阻害作用は見られず、五倍子及び没食子より得られる¹⁶⁾ tri-, tetra-, pentagalloylglucose については、その galloyl 基の数が増すごとに阻害活性が強くなるが、*d*-catechin には阻害作用は認められなかった (Table IV)。

シアリダーゼに対し強い阻害活性を示した tetra-, pentagalloylglucose についてヒアルロニダーゼ、アルカリホスファターゼ、コレステロールオキシダーゼに対する作用を検討したところ、いずれもシアリダーゼ阻害と同様に強い阻害活性を示した。このことより tetra-, pentagalloylglucose の阻害作用はシアリダーゼに特異的ではない。タンニンのタンパクとの結合に関しては、albumin を用いた実験において galloyl 化度と相関があることが報告¹³⁾されていることから、酵素タンパクへの非特異的結合による阻害と考えられる。しかしタンニンは非常に多種多様な化合物群であることから、化学的研究がさらに進んだ場合にはタンニンの構造と酵素阻害活性との間には興味ある知見が得られるものと考えられる。

葛根湯に処方される生薬の内最も強い阻害活性を示した麻黄の成分として報告されている *d*-catechin に阻害作用が見られなかったことより、麻黄に含まれる成分として良く知られる ephedrin について検討したが、やはり阻害作用はみられなかった。麻黄には多種の縮合型タンニン¹⁸⁾及びフラボン類¹⁷⁾があることが報告されており、また Inokuchi ら¹⁹⁾は麻黄エキスの angiotensin converting enzyme 阻害作用はタンニンによるものであると報告している。したがって麻黄エキスのシアリダーゼ阻害もタンニン類あるいはフラボン類による可能性が強いと考えられる。

大棗、¹⁰⁾ 麻黄、¹⁷⁾ 楊梅皮²⁰⁾などにはフラボン類が含まれていることが報告されており、フラボン類はしばしばある種の酵素に阻害作用²¹⁾を示すことよりフラボン類について検討した。フラボン類は水に難溶であるため、溶解溶媒として 0.01 M Na₂CO₃ あるいは 0.05 N NaOH を用いて検討した。溶媒により若干阻害率が異なるものの、ほとんど活性はみられず、kaemferol がやや強い阻害作用を示した (Table V, VI)。

特異的ではないが、強いシアリダーゼ阻害作用を有する tetra- 及び pentagalloylglucose の抗ウイルス作用については興味あり、実際抗ウイルス作用の報告²²⁾もみられる。我々もヘルペスウイルスを用いた実験でウイルス収量の低下を認めた。しかし抗ウイルス剤開発でしばしば問題になるのは、用いる細胞に対する毒性である。そ

こで Vero 細胞に対する作用を検討したところ、低濃度 (10—50 $\mu\text{g/ml}$) で細胞毒性が観察されたため、galloyl-glucose のミキソウイルスに対する作用の検討を断念した。

血清糖タンパクの代謝回転に関して、これら糖タンパクの糖鎖末端のシアル酸が減少すると肝に取り込まれるようになることが明らかとなっている。⁹⁾ タンニン類、フラボン類が腸管からどの程度吸収されるか明確ではないが、我々は葛根湯エキスをマウスに一週間経口的に与えた場合、血清アルブミン/グロブリン比の有意な低下が起こることを観察しており (未発表データ)、また西澤ら、¹⁶⁾ 大浦²³⁾ は生薬の尿素窒素減少作用物質として galloyl-glucose あるいは rhatannin などを単離し、ラット腹腔内に投与し同様の作用が起こることを報告し、また実際にこれら作用を示した生薬が臨床に用いられ、腎不全状態の改善や腎機能の低下を抑制することが報告されている。フラボン類の薬理作用に関しては、一例として黄芩の主成分として含まれるフラボノイドについて良く研究²⁴⁾ されており、baicalin 腹腔内投与はアスピリンと同程度の抗炎症作用を示し、経口投与でも作用は弱いながらも抗炎症作用を示したことが報告されている。このようなことより、葛根湯及びその他の生薬の水抽出エキに含まれるシアリダーゼ阻害作用物質として考えられる、タンニン類やフラボン類が、これら生薬類の薬理作用発現に何らかの関与を示すことが考えられる。

このようにある種の生薬類にはシアリダーゼ阻害作用を示すものがあり、この作用が生薬類の薬理作用発現にどのような関与を示すかは興味ある問題で今後検討する必要がある。これらシアリダーゼ阻害活性を示した生薬類の活性成分の検索、実際に生体に投与した場合どのような活性を示すか、あるいは抗ウイルス、抗菌作用等について検討していきたい。

実 験 の 部

実験材料

試薬 特に述べるもの以外はすべて市販の特級試薬を用いた。

- 1) 基質——*N*-Acetylneuramin-lactose (from bovine colostrum, Sigma Chemical Co.).
- 2) 酵素——Neuraminidase (from *Arthrobacter Ureafaciens*, 半井化学薬品)。
- 3) 緩衝液——0.02 M Phosphate buffer, pH 6.5 (武藤化学薬品)。
- 4) タンニン類——*d*-Catechin (東京化成), tri-, tetra-, pentagalloylglucose (西岡らの報告¹⁸⁾により、五倍子及び没食子より単離), タンニン酸 (和光純薬工業)。
- 5) フラボン類——Quercitrin, quercetin, flavonol, kaempferol, rutin (東京化成工業), fisetin (和光純薬工業), myricetin (Aldrich Chemical Co. Inc.).
- 6) 生薬類 (市販生薬)——カッコン湯エキス顆粒 (ツムラ), 葛根, 大棗, 麻黄, 甘草, 桂皮, 芍薬, 生姜, 没食子, 山豆根, 五倍子, 夏枯草, 桔梗根, 山梔子, 石榴皮, 細辛, 十薬, 木通, 連翹, 忍冬, 菱実, 金水引, 揚梅皮, 當実, ユーカリ, 蓮花托。
- 7) その他——Gallic acid, D-(+)-glucose (半井化学薬品)。
- 8) 分光光度計——日本分光 UVIDE C-505。

実験方法

1. 生薬エキスの調製法 1) 水抽出エキス (W)——各生薬 500 mg (五倍子と没食子は 400 mg, カッコン湯エキス顆粒は 2.5 g) を沸騰水浴上で 2 時間, 水 20 ml で抽出し, 冷却, 濾過, 遠心分離しその上清を W とした。ただし, 五倍子と没食子は W をさらに 16 倍に希釈したものを原液とした。

2) メタノール抽出エキス (M-1-W)——各生薬を熱メタノールで 2 時間抽出し, 冷却, 濾過し濾液の溶媒を減圧下留去後乾燥し, 水可溶性分画を凍結乾燥したものを M-1-W とした。

3) 2) の残渣の水抽出エキス (W-1)——2) の残渣を沸騰水浴上で 2 時間, 水抽出し, 冷却, 濾過し濾液を凍結乾燥したものを W-1 とした。

2. シアリダーゼ阻害率の測定⁸⁾ 基質として *N*-acetylneuramin-lactose 溶液 0.1 ml (1.58 $\mu\text{M/ml}$ buffer) と 0.02 M phosphate buffer (pH 6.5) 0.3 ml を混和し, これに蒸留水 0.05 ml を加え, 37°C, 3 分間保温する。これにシアリダーゼ溶液 0.05 ml (0.03 unit/ml buffer) を加え, 30 分間反応させ, 遊離した *N*-acetylneuraminic acid を thiobarbituric acid (TBA) 法で発色させ, 550 nm における吸光度 $[A]$ を求める。また, 蒸留水の代りに試験溶液 (阻害物質) を加えたもの, 基質と蒸留水の代りにそれぞれ緩衝液と試験溶液を加えたものを同様に処理し, 各々の吸光度 $[B]$, $[C]$ を測定する。なお, 対照は基質の代りに緩衝液を加えたものを同様に処理し, 次式により阻害率 (%) を算出した。

$$\text{阻害率} = \frac{E-S}{E} \times 100 \quad \text{ただし } E=[A], S=[B]-[C]$$

3. **Thiobarbituric Acid (TBA) 法**²⁵⁾ 過ヨウ素酸ナトリウム溶液 (0.125 N 硫酸に溶かし 0.025 M 溶液とする) 0.25 ml を加え, 37°C で 30 分間反応させた後, 亜ヒ酸ナトリウム溶液 (0.5 N 塩酸に溶かし 2% 溶液とする) 0.2 ml を加え軽く混和する. 褐色調が消えた後, TBA 溶液 (0.1 M 水溶液とし, 水酸化ナトリウムで pH 9.0 に調製する) 2.0 ml を加え, 沸騰水浴上で 7.5 分間加熱する. 氷水中で冷却後, 抽出溶剤 (n-ブタノール 95 ml と濃塩酸 5 ml を混合) 5 ml を加えて振とう抽出する. 3000 rpm, 5 分間遠心により得られた上清分画を 550 nm で測定する.

4. **抗ウイルス作用の検討** 24 well マルチプレート (住友ベークライト製) を用いて, 3 日間で単層にした Vero 細胞に 1 well 当り 5×10^5 TCID₅₀ の単純ヘルペスウイルス (1 型, HF 株) を challenge し 37°C で 60 分間吸着させる. 非吸着ウイルスを吸引除去したあと, phosphate-buffered saline で 1 回細胞を洗浄して維持液の 0.5 ml を加え, そこへ種々の濃度で被検薬剤を添加した. 3 日間, 35°C に保持した後, ウイルス増殖の有無を細胞変性効果 (CPE) の出現に基づいて判定した.

5. **Galloylglucose の Vero 細胞増殖に対する影響** トリプシン-ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) 混液で消化した Vero 細胞を, 10% ウシ胎児血清を含む MEM 培地で 1 回洗浄後, 同培養液中に 5×10^5 /ml となるように浮遊させる. この細胞浮遊液を 0.5 ml/well の割で 24 well マルチプレートに植え込み, 同時に被検物質を添加して 37°C の炭酸ガス培養器に保持する. 日を追って細胞の単層形成状態を観察すると同時にトリプシン-EDTA 混液で細胞をはがし, トリパンブルーで染色を施してから, 生細胞数を血球計算盤で測定した.

被検物質の対照として蒸留水を添加した場合の細胞増殖は 2 日間で完全な単層が得られ, 生細胞数も 1.7×10^6 /ml に増加し, 5 日においてもその状態は維持されたのに対し, tetragalloylglucose あるいは pentagalloylglucose を加えると培養液中に浮上した円形細胞の増加が際立ち cells sheet は得られなかった. 特に pentagalloylglucose を 50 µg/ml (25 µg/well) の割で添加した 5 日後の wells では付着細胞は全く認められなくなっていた.

謝辞 Galloylglucose 類の標準品を御恵与いただきました九州大学薬学部 西岡五夫教授に深謝いたします.

引用文献

- 1) K. Metori, S. Mineo, Symposium Paper of the 6th Symposium of Analytical Chemistry of Biological Substances, Sapporo, September 1983 (*J. Pharmacobio-Dyn.*, 7, s-13 (1984)).
- 2) 松口幸邦, 友田博次, 古澤元之助, 樋口かおる, 臨床病理, 特集第 54 号, 1983, p. 96.
- 3) 中沢一郎, 大内栄悦, 臨床病理, 特集第 54 号, 1983, p. 150.
- 4) 飯田久也, 丹羽秀政, 川出眞坂, 武内章二, 若原和男, 野尻正憲, 臨床病理, 特集第 54 号, 1983, p. 169.
- 5) 目鳥幸一, 峯尾 哲, 鈴木寛義, 田中利明, 日産婦東京会誌, 33, 171 (1984).
- 6) G. K. Hirst, *J. Exp. Med.*, 76, 195 (1942).
- 7) 斎藤政樹, 代謝, 16, 761 (1979).
- 8) 青柳高明, “酵素阻害物質,” 共立出版, 東京, 1978, p. 96.
- 9) A. Rosemberg, C. L. Schengrund, “Biological Roles of Sialic Acid,” Plenum Press, New York, 1976, p. 295.
- 10) T. Aoyagi, M. Yagisawa, M. Kumagai, M. Hamada, Y. Okami, T. Takeuchi, H. Umezawa, *J. Antibiotics*, 24, 860 (1971).
- 11) H. Umezawa, T. Aoyagi, T. Komiyama, H. Morishima, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiotics*, 27, 963 (1974).
- 12) 青柳高明, 化学の領域, 36, 142 (1982).
- 13) 西岡五夫, 薬誌, 103, 125 (1983).
- 14) 奥田拓男, 化学の領域, 35, 264 (1981).
- 15) 西澤 信, 山岸 喬, 野中源一郎, 西岡五夫, 日本生薬学会第 30 回年会, 徳島, 講演要旨集, 1983, p. 5.
- 16) M. Nishizawa, T. Yamagishi, G. Nonaka, I. Nishioka, T. Nagasawa, H. Oura, Abstracts of Papers, 23rd Symposium on the Chemistry of Natural Products, Nagoya, October 1980, p. 514.

- 17) H. Hikino, *Bull. Oriental Healing Arts Inst. U.S.A.*, **8**, 1 (1983).
- 18) J. Inokuchi, H. Okabe, T. Yamauchi, A. Nagamatsu, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3615 (1984).
- 19) 丁 宗鉄, 漢方医学, **6** (12), 1 (1982).
- 20) G. Nonaka, M. Muta, I. Nishioka, *Phytochemistry*, **22**, 237 (1983).
- 21) S. Mori, I. Noguchi, *Arch. Biochem.*, **139**, 444 (1970).
- 22) 竹原 学, 武智昌幸, 田中康雄, 第 31 回日本ウイルス学会総会演説抄録, 大阪, 1983, p. 114; 竹原 学, 武智昌幸, 田中康雄, 第 32 回日本ウイルス学会総会演説抄録, 札幌 1984, p. 173.
- 23) 大浦彦吉, *Pharma Medica*, **3**, 21 (1985).
- 24) 渡辺裕司, 漢方医学, **8** (12), 1 (1984).
- 25) D. Aminoff, *Biochem. J.*, **81**, 384 (1961).