

ヤマウルシ樹皮に含まれる加水分解性タンニンは、 酵母由来の真核生物型グルコサミン-6-リン酸合成酵素 (GFAT) を選択的に阻害する

荒 舘 忠・尾 崎 宏 基

要 旨

糖尿病による高血糖状態はヘキソサミン合成経路を異常に亢進させ、様々な糖尿病合併症の発症と密接に関係している。本研究では、この合成経路の律速酵素であるグルコサミン-6-リン酸合成酵素 (L-グルタミン:D-フルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼ; GFAT) の活性を阻害するヤマウルシ (*Rhus trichocarpa* MIQ.) 樹皮の成分の単離・精製と構造解析を行い、この植物に含まれる阻害物質は、加水分解性タンニンに属する 1,2,3,4,6-pentagalloyl- β -D-glucose と 3-*m*-digalloyl-1,2,4,6-tetragalloyl- β -D-glucose であることを見いだした。また、これらの加水分解性タンニンによる阻害作用は選択的で、酵母由来の真核生物型 GFAT に対しては顕著な阻害効果を示したが、大腸菌由来の原核生物型 GFAT の活性にはほとんど影響を及ぼさなかった。今回の実験結果並びに文献に基づいて、加水分解性タンニンによる真核生物型 GFAT の阻害メカニズムについて考察する。

緒 言

食生活の欧米化、ストレス、過食、慢性的な運動不足など多様な要因により、糖尿病患者あるいはその予備軍は、年々、増加している。糖尿病の初期は自覚症状に乏しく、異常を感じた時には合併症を起こしていることも多い。食事療法や運動療法あるいはインスリン投与などにより血糖値の上昇を抑えて病状の進行を遅らせることも可能であるが、糖尿病のタイプや患者の遺伝的背景によっては、血糖値を適正なレベルに維持することが困難な場合も多い。

慢性的な高血糖状態は、細胞レベルでグリケーション⁽¹⁾、ポリオール代謝経路の亢進⁽²⁾、プロテインキナーゼ C β の活性化^(3, 4)あるいはヘキソサミン生合成経路の活性化^(5, 6)などを引き起こす。例えば、*in vitro* で高濃度のグルコースに長期間暴露された細胞は糖尿病合併症の特徴を示

し⁽⁷⁻¹⁰⁾, また, こうした細胞をヘキソサミン合成経路の律速酵素であるグルコサミン-6-リン酸合成酵素 (L-グルタミン:D-フルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼ; GFAT) の阻害剤であるアザセリンや6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン (DON) で処理すると, 高濃度のグルコース暴露によって惹起された糖利用障害 (インスリン抵抗性) が顕著に改善されること⁽¹¹⁾ が報告されている。こうした一連の実験結果は, 慢性的な高血糖状態がヘキソサミン生合成経路を異常に活性化させ, その結果として, 糖尿病合併症を発症させるとの仮説を支持するとともに, GFAT 活性を選択的に阻害することにより, 糖尿病合併症の発症を抑えることができる可能性を示している。

我々は, 糖尿病合併症に対する新たな予防・治療薬の開発を目指して多くの植物の抽出液のスクリーニングを行い, ヤマウルシの樹皮の抽出物には酵母 GFAT を選択的に阻害する物質が存在することを報告した⁽¹²⁾。本研究では, 各種の分析装置を用いてこの物質の精製と構造解析を行うとともに, 酵母及び大腸菌 GFAT に対するその阻害特性について調べた。

材 料 と 方 法

GFAT 酵素液の調製とその活性の評価

真核生物型 GFAT と原核生物型 GFAT を含む酵素液の調製並びにその活性の評価は, 前回の報告⁽¹²⁾と同様の方法で行った。

阻害物質の精製と機器分析による構造解析

ヤマウルシ (*Rhus trichocarpa* MiQ. ウルシ科) の枝から得た新鮮樹皮 (222g) を 100%メタノール (1140ml×2回) 中に室温で 48 時間放置した。その後, 減圧下でメタノールを除去して得られた残留物 (29.5g) を 500ml の蒸留水で溶かし, 1N 塩酸で pH4.0 に調整した。この水溶液をクロロホルムと酢酸エチルで順次抽出処理を行い, 褐色の酢酸エチル抽出物 (9.28g) を得た。

この抽出物をシリカゲル N60 (関東化学) のフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:水=11:9:2) と Sephadex LH-20 カラムクロマトグラフィー (カラム:22×840mm, 溶媒:メタノール) を用いて分画し, 分画 1 (1.47g), 2 (2.76g), 3 (1.89g), 4 (0.27g), 5 (0.17g) を分離した。前回の報告⁽¹²⁾と同じ方法で酵母 GFAT に対する阻害効果を評価した結果, 分画 2 が最も強い GFAT 阻害活性を示した。そこで, この分画 2 の一部 (0.81g) を ODS カラム (Mightysil RP-18 GP, 4.6×250 mm, 関東化学) による逆相高速液体クロマトグラフィー (17% アセトニトリル, 0.02%TFA) で繰り返し処理して, 化合物 A (422.3mg) と化合物 B (136.4mg) を精製した。

高速原子衝撃イオン化型質量分析 (FAB-MS) 及び飛行時間型質量分析 (TOF-MS) は, それぞれ JEOL JMS-AX505 HAD mas spectrometer (日本電子データム) と autoflex MALDI/TOF-MS

ヤマウルシ樹皮に含まれる加水分解性タンニンは、酵母由来の真核生物型グルコサミン-6-リン酸合成酵素 (GFAT) を選択的に阻害する

spectrometer (BRUKER DALTONICS) を用いて行い、極大吸収波長 (UV λ max) は、UV-160A UV/VISIBLE recording spectrophotometer (島津製作所) により測定した。また、NMR データは、アセトン- d_6 で溶解した化合物を Varian UNITY plus 500 NMR spectrometer (^1H :500MHz, ^{13}C :125MHz) で測定することで得られたもので、この際、テトラメチルシラン (TMS) 及びアセトン- d_6 を内部標準物質として NMR の化学シフト (δ ppm) を決定し、カップリング結合定数 (J) は Hz で表した。

結 果

酵素阻害物質の同定と構造解析

化合物 A 及び B を MALDI/TOF-MS で解析した結果、これらの化合物はそれぞれ質量 (m/z) 939.3[M-H]⁻ 及び 1091.0[M-H]⁻ にピークを持つ物質で、その分子量 [M] はそれぞれ 940.3 及び 1092.0 であることが推定された。

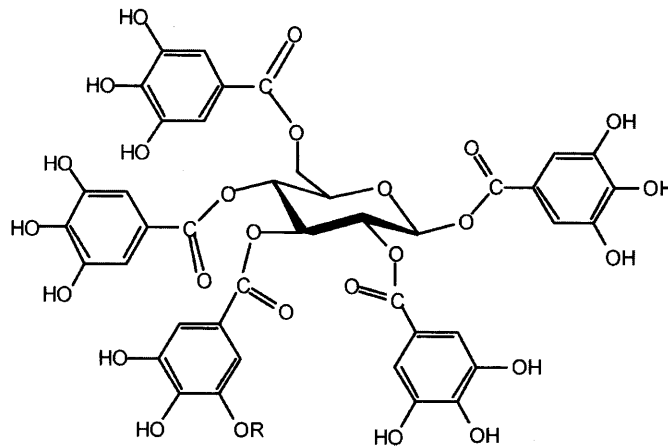
表 1: ヤマウルシ樹皮から単離した化合物 A と B の ^{13}C -NMR データ

		化合物A	化合物B
Glucose	C-1	93.27	93.26
	C-2	71.68	71.67
	C-3	73.22	73.72
	C-4	69.19	69.24
	C-5	73.89	73.85
	C-6	62.71	62.76
Galloyl	C=O	164.90	164.69
		165.55	164.89
		165.61	165.31
		165.84	165.60
		166.32	165.64
		166.33	

Spectra were measured in acetone- d_6 at 125MHz.

さらに、化合物 A を ^1H -NMR と MS で解析したところ、5つの芳香族プロトン (^1H δ 7.18~6.97, each 2Hs) とフラグメントイオン (m/z) 771.1 が検出され、化合物 1 は 5つのガロイル基 (没食子酸) を有していることが明らかになった。また、CH, CH_2 プロトン (^1H δ 6.34~4.41) が検出されたので、この化合物はグルコース構造を有しているものと推定された。さらに、アノマープロ

トン δ 6.34 (Glc-H1) のカップリング結合定数 (J) が 8 Hz であることから, グルコース構造のアノマー配置は β であると考えられる。



化合物 A : R = H 1,2,3,4,6-pentagalloyl- β -D-glucose

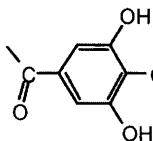
化合物 B : R =  3-*m*-digalloyl-1,2,4,6-tetragalloyl- β -D-glucose

図 1 : 化合物 A と B の化学構造

1,2,3,4,6-pentagalloyl- β -D-glucose (A) : Off white amorphous, FAB-MS positive (m/z) : 963.1 [M+Na]⁺, 771.1 [M-gallate]⁺, MALDI/TOF-MS negative (m/z) : 939.3 [M-H]⁻, UV λ maxMeOH: 280 nm, ¹H NMR (δ ppm) : 7.18, 7.12, 7.06, 7.02, 6.97 (each 2H s, galloyl) , 6.34 (1H d, J=8 Hz, Glc-H1) , 6.02 (1H t, J=9.8 Hz, Glc-H3) , 5.66 (1H t, J=9.8 Hz, Glc-H4) , 5.61 (1H dd, J=8, 9.8 Hz, Glc-H2) , 4.57 (1H ddd, J=2.1, 4.2, 12.3 Hz, Glc-H5) , 4.54 (1H dd, J=4.2, 12.3 Hz, Glc-H6a) , 4.41 (1H dd, J=2.1, 12.3 Hz, Glc-H6b) , ¹³C NMR は (表 1) に示した。

3-*m*-digalloyl-1,2,4,6-tetragalloyl- β -D-glucose (B) : Off white amorphous, FAB-MS positive (m/z) : 1115.8 [M+Na]⁺, 923.7 [M-gallate]⁺, negative (m/z) : 1091.0 [M-H]⁻, 939.6 [M-galloyl]⁻, MALDI/TOF-MS negative (m/z) : 939.6 [M-galloyl]⁻, UV λ maxMeOH: 280 nm, ¹H NMR (δ ppm) : 7.31, 7.25 (each 1H d, J=1.7 Hz, C3-galloyl) , 7.24, 7.17, 7.11, 7.07, 7.02 (each 2H s, galloyl) , 6.35 (1H d, J=8 Hz, Glc-H1) , 6.03 (1H t, J=9.8 Hz, Glc-H3) , 5.68 (1H t, J=9.8 Hz, Glc-H4) , 5.65 (1H dd, J=8, 9.8 Hz, Glc-H2) , 4.58 (1H ddd, J=1.7, 4.2, 12.3 Hz, Glc-H5) , 4.55 (1H dd, J=4.2, 12.3 Hz, Glc-H6a) , 4.40 (1H dd, J=1.7, 12.3 Hz, Glc-H6b) , ¹³C NMR は (表 1) に示した。

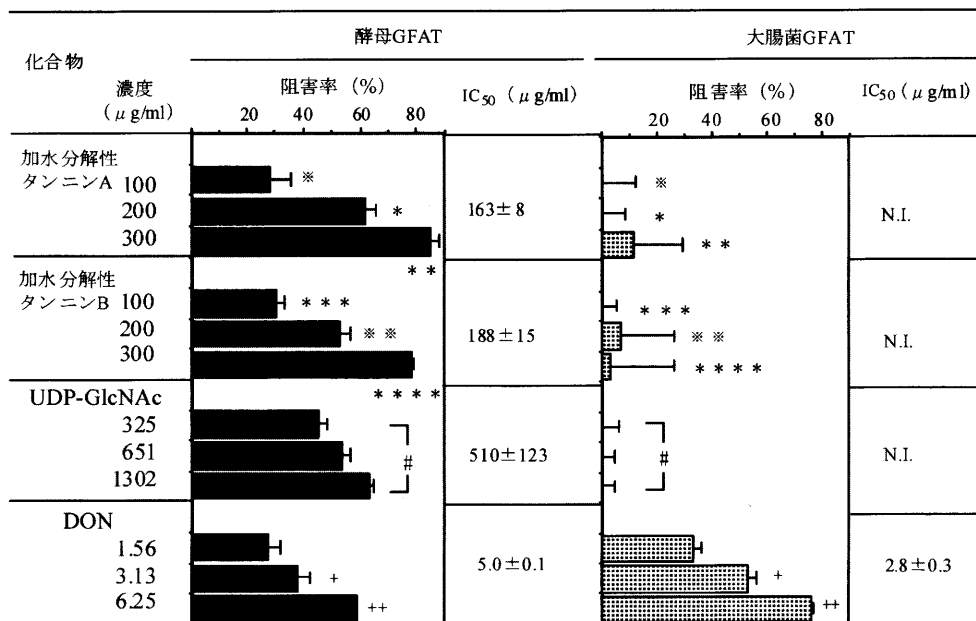
ヤマウルシ樹皮に含まれる加水分解性タンニンは、酵母由来の真核生物型グルコサミン-6-リン酸合成酵素 (GFAT) を選択的に阻害する

¹H-NMR と MS による化合物 B の解析では、6つのガロイル基とβ-グルコース構造の存在が確認され、化合物 B は化合物 A にもう1つのガロイル基が結合した hexagalloyl-β-D-glucose で、ジガロイル基を有することが確認された。¹³C-NMR データ (表 1) を比較したところ、化合物 B では、グルコースにおける3位の炭素 C-3 の化学シフト (¹³C δ A : 73.22, B : 73.72) が +0.5ppm 低磁場側に移行しており、ジガロイル基は C-3 位に結合していることが確認された。さらに、¹H δ 7.31, 7.25 (each 1H d, J=1.7Hz) の芳香族プロトンとガロイル基のカルボニルカーボン (¹³C δ : 165.31, 164.69) の存在は、このジガロイル基が m 位で連結した構造であることを示している。

以上の解析結果から、化合物 A の化学構造は 1,2,3,4,6-pentagalloyl-β-D-glucose で、化合物 B は 3-m-digalloyl-1,2,4,6-tetragalloyl-β-D-glucose であると同一化した (図 1)。これら2つの化合物は、Nishizawa ら⁽¹⁷⁾ によって加水分解性タンニンとして報告されている。

GFAT 活性に対する加水分解性タンニンの阻害効果の評価

ヤマウルシの樹皮から精製・同一化された2種類の加水分解性タンニン (A : 1,2,3,4,6-pentagalloyl-β-D-glucose, B : 3-m-digalloyl-1,2,4,6-tetragalloyl-β-D-glucose) について、前回の報告⁽¹²⁾ と同様の方法で酵母及び大腸菌 GFAT に対する阻害特性を調べた。



*, **, ***, ****, P < 0.01, n = 3, *, **, P < 0.02, n = 3,
#, P < 0.01, n = 3, +, ++, P < 0.01, n = 3

図 2 : GFAT に対する阻害特性

図2に示すように、2種類の加水分解性タンニンAとBは、酵母GFAT活性とともに濃度依存的に阻害した(加水分解性タンニンAとBの IC_{50} : $\mu\text{g/ml}$ = 163 ± 8 , 188 ± 15)。しかし、大腸菌GFATに対しては $300 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度でもはっきりした阻害効果は認められず、酵母GFATに対する加水分解性タンニンAとBの阻害率は、大腸菌GFATの場合と比較して各濃度でいずれも有意に高かった(Student's t-test, $P < 0.02$)。

また、真核生物型GFATに対するアロステリック阻害剤であるウリジン二リン酸-N-アセチルグルコサミン(UDP-GlcNAc)は、大腸菌GFATの活性には全く影響を及ぼさなかったが、酵母GFATには明瞭な阻害作用を示した(IC_{50} : $510 \pm 123 \mu\text{g/ml}$)。一方、グルタミンヒドロラーゼ触媒部位に直接作用してGFATを含むほとんど全てのアミドトランスフェラーゼを阻害する⁽¹⁶⁾ことが知られている6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン(DON)は、酵母及び大腸菌GFAT活性をいずれも低濃度で阻害し(IC_{50} : $\mu\text{g/ml}$; 酵母: 5.0 ± 0.1 , 大腸菌: 2.8 ± 0.3)、大腸菌GFATに対する阻害率は、酵母GFATに対するそれよりも有意に高かった(Student's t-test, $P < 0.01$)。

考 察

酵母グルコサミン-6-リン酸合成酵素(GFAT)の活性を阻害するヤマウルシ(*Rhus trichocarpa* MiQ.)樹皮の成分について各種クロマトグラフィーによる精製と質量分析を行った結果、阻害物質は、1,2,3,4,6-pentagalloyl- β -D-glucoseと3-m-digalloyl-1,2,4,6-tetragalloyl- β -D-glucoseという2種類の加水分解性タンニンであることが明らかになった。

タンニンはポリフェノール類とも呼ばれ、薬用植物の主要な成分であり、タンパク質に対する強い吸着性と不溶化作用⁽¹⁸⁻²¹⁾に加え、酵素活性阻害作用⁽²²⁾、抗腫瘍作用⁽²³⁾、抗ウイルス作用⁽²⁴⁾、抗酸化作用⁽²⁵⁾等を示すことが知られている。この天然化合物群は、一般に、グルコースに没食子酸が結合したガロタンニン及びエラジタンニンを含む加水分解性タンニンと、カテキンなどを基本構造としたプロアントシアニンのような縮合型タンニンに大別される。ヤマウルシ樹皮で今回同定された1,2,3,4,6-pentagalloyl- β -D-glucoseは植物に広く存在する最も基本的な加水分解性タンニンで、 α -グルコシダーゼ⁽²⁶⁾、呼吸鎖NADHデヒドロゲナーゼ^(27, 28)、 Na^+ - K^+ -ATPアーゼ⁽²⁹⁾、HIVインテグラーゼ⁽³⁰⁾、胃の H^+ - K^+ -ATPアーゼ⁽³¹⁾、キサンチンオキシダーゼ⁽³²⁾に対する阻害⁽²⁶⁻³²⁾、アポトーシスの誘導⁽³³⁻³⁵⁾、マクロファージのLPS誘導NF- κ B活性の抑制⁽³⁶⁾、過酸化水素毒性からの培養神経細胞の保護⁽³⁷⁾など多様な生理活性を有している。1,2,3,4,6-pentagalloyl- β -D-glucoseの生理活性の分子メカニズムは未だ明らかになってはいないが、この加水分解性タンニンは、タンパク質を不溶化させる濃度よりもかなり低濃度でこうした活性を発揮する^(21, 22, 26-37)ことを考慮すると、その生理活性の基礎がタンパク質への非特異的な吸着作用にある可能性は極めて低い。また、Galloylglucose類によるタンパク質の不溶化作用は、一般にガロイル基の数とともに増すことが知られているが⁽²¹⁾、1,2,3,4,6-pentagalloyl- β -D-glucoseと

ヤマウルシ樹皮に含まれる加水分解性タンニンは、酵母由来の真核生物型グルコサミン-6-リン酸合成酵素 (GFAT) を選択的に阻害する

3-*m*-digalloyl-1,2,4,6-tetragalloyl- β -D-glucose の酵母 GFAT に対する 50%阻害濃度 (IC₅₀: μ g/ml) はそれぞれ 163 \pm 8, 188 \pm 15 であり, 3-*m*-digalloyl-1,2,4,6-tetragalloyl- β -D-glucose におけるガロイル基の増加は, 酵母 GFAT に対する阻害作用にほとんど影響を与えていないことが分かる。

図 3 に示すように, GFAT は原核生物と真核生物を問わず, N 末端側のグルタミン結合ドメイン (グルタミンヒドロラーゼ) と C 末端側のフルクトース-6-リン酸結合ドメイン (イソメラーゼ) を持ち, 活性中心を含めそのアミノ酸配列は生物種間で相同性が極めて高く, その遺伝子も生物種を越えて広く保存されている (13, 15, 38, 39)。今回の実験において低濃度で酵母及び大腸菌 GFAT に強い阻害作用を示した 6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン (DON) は, 活性中心を構成するシステイン残基と結合して GFAT を含むアミドトランスフェラーゼ全般を阻害することが報告されている (16)。既に明らかにされている大腸菌 GFAT の高次構造 (40) に基づいて構築された真核生物型 GFAT のモデル (二量体) では, 真核生物型 GFAT のアロステリック阻害剤である UDP-GlcNAc は, フルクトース-6-リン酸結合ドメインに結合することが示されている (41)。しかし, 真核生物型 GFAT は四量体であること (42), UDP-GlcNAc による阻害効果にはグルコース-6-リン酸が必要であること (43), リン酸化による活性制御のメカニズム (44, 45, 46) などを考慮すると, 真核生物型 GFAT における UDP-GlcNAc の結合部位については, 更なる検討が必要であると思われる。

E.col	:GSPLVIGLGMG	-----	:186				
B.sub	:KSPLLVGLCDT	-----	:184				
R.mel	:G-PLAIGHGNG	-----	:184				
R.leg	:GPPLVIGHGDG	-----	:185				
C.alb	:GSPLLVGVKTDK	KLKVDFVDVEFE	AQQQHRPQQPQINHN	-----	GATSA	:253	
S.cer	:GSPLLIGVKSEK	KLKVDFVDVEF	PEENAGQPEIPLK	SNN	-KS	FGLGKKKAR	:247
H.sal	:GSPLLIGVRSEH	KLLTDHIPILYRT	-----	-----	-----	-GKDKKGC	:237
H.Alt	:GSPLLIGVRSEH	KLLTDHIPILYRT	ARTQIGSKFTRWGSQ	GERGKDKKG	SC	:255	

E.col	-----	ENFIAS	DQL	ALL	:198				
B.sub	-----	FN	VVAS	DA	MAML	:196			
R.mel	-----	EM	FLGS	DA	IALA	:196			
R.leg	-----	EM	FLGS	DA	IALA	:197			
C.alb	:ELG	-----	FIPVAPGEQNL	RTSQSRAFL	SEDDL	PMPVEFFLSSDPA	SVV	:296	
S.cer	:EFEAGSQNANLL	PIAANE	FNL	RHSQSRAFL	SEDGSP	TPVEFFVSSDA	ASVV	:298	
H.sal	:NLSRVDSTT	CLFDVEEK	-----	-----	-----	AVEYVFAS	DA	SAVI	:268
H.Alt	:NLSRVDSTT	CLFDVEEK	-----	-----	-----	AVEYVFAS	DA	SAVI	:286

図 3 : 原核及び真核生物種の GFAT のヒンジ領域におけるアミノ酸配列

原核生物 (38, 42); E.col: *Escherichia coli*, B.sub: *Bacillus subtilis*, R.mel: *Rhizobium meliloti*, R.leg: *R. leguminosarum*,

真核生物 (38, 41, 42); C.alb: *Candida albicans*, S.cer: *Saccharomyces cerevisiae*, H.sal: *Homo sapiens* GFAT1, H.Alt: *H.s* GFAT1Alt

太字は各ドメインの一部で, 生物種間で保存性の高いアミノ酸配列

真核生物型 GFAT には 2 つのドメイン間に約 70-90 個のアミノ酸からなるヒンジ領域が存在し, この領域のアミノ酸配列は生物種でかなり異なっている (図 3)。原核生物型 GFAT には存在しな

いこのヒンジ領域 (図 3) の機能は現在のところ特定されていないが, 酵素活性を制御するプロテインキナーゼ A によるリン酸化部位が存在すること⁽⁴⁴⁾ やヒンジ領域がヒト GFAT1 より長い GFAT1Alt 型では UDP-GlcNAc に対する親和性が強いこと⁽⁴⁷⁾ などから, ヒンジ領域は酵素活性のアロステリック調節に関与しているのではないかと推測される。

以上のことから, 今回ヤマウルシ樹皮の成分として同定した 2 種類の加水分解性タンニン (1,2,3,4,6-pentagalloyl- β -D-glucose と 3-*m*-digalloyl-1,2,4,6-tetragalloyl- β -D-glucose) は, GFAT への非特異的な吸着作用や活性中心に対する直接的な作用ではなく, 調節部位 (おそらくヒンジ領域) に結合することで酵素活性を阻害している可能性が強く示唆される。また, 真核生物型 GFAT のヒンジ領域におけるアミノ酸配列は生物種間で極めて類似していることから, ヤマウルシ樹皮の加水分解性タンニンは, 酵母 GFAT だけでなく哺乳類の GFAT に対しても同様の効果を示すものと推定され, 糖尿病合併症の予防・治療薬を開発するための化合物として有望ではないかと考えられている。

謝 辞

本研究は 16 年度科学研究費補助金 (萌芽研究, 16655068) によって行われた。また, 研究の遂行に協力していただいた富山医科薬科大学・生命科学先端研究センターの分子・構造解析分野の職員に感謝申し上げます。

参考文献

1. Rojas A., Morales M.A.
Life Sciences 76: 715-730, 2004.
2. Oates P.J.
Int. Rev. Neurobiol. 50: 325-392, 2002.
3. Aiello L.P.
Surv. Ophthalmol. 47(2): S263-S269, 2002.
4. Singh L.P. and Crook E.D.
Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 279: F646-F654, 2000.
5. Schleicher E.D., Weigert C.
Kidney Int. Suppl. 77: S13-S18, 2000.
6. Nelson B.A., Robinson K.A. and Buse M.G.
Diabetes 47: 981-991, 2000.

ヤマウルシ樹皮に含まれる加水分解性タンニンは、酵母由来の真核生物型グルコサミン-6-リン酸合成酵素 (GFAT) を選択的に阻害する

7. Kolm-Litty V., Sauer U., Nerlich A., Lemann R. and Schleicher E.D.
J. Clin. Invest. 101: 160-169, 1998.
8. Ayo S.H., Radnik R.A., Glass II W.F., Garoni J.A., Rampt E.R., Appling D.R. and Kreisberg J.I.
Am. J. Physiol. 260: F185-F191, 1991.
9. Cameron N.E. and Cotter M.A.
Diabetologia 35: 1011-1019, 1992.
10. Yamamoto T., Nakamura T., Noble N.A., Ruoslathi E. and Border W.A.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 90: 1814-1818, 1993.
11. Marshall S., Bacote V. and Tranxinger R.R.
J. Biol. Chem. 266: 4706-4712, 1991.
12. 荒舘 忠, 尾崎 宏基
富山医科薬科大学一般教育研究紀要. 30: 7-25, 2003.
13. Watzele G. and Tanner W.
J. Biol. Chem. 264: 8753-8758, 1989.
14. Ghosh S., Blumenthal H.J., Davidson E. and Roseman S.
J. Biol. Chem. 235: 1265-1273, 1960.
15. Kornfeld R.
J. Biol. Chem. 242: 3135-3141, 1967
16. Tso J.Y., Hermodson M.A. and Zalkin H.
J. Biol. Chem. 257: 3532-3536, 1982.
17. Nishizawa M., Yamagishi T., Nonaka G. and Nishioka I.
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: 2963-2968, 1982.
18. Kawamoto H., Mizutani K. and Nakatsubo F.
Phytochemistry 46: 473-478, 1997.
19. Kawamoto H. and Nakatsubo F.
Phytochemistry 46: 479-483, 1997.
20. Kawamoto H. and Nakatsubo F.
Phytochemistry 46: 485-488, 1997.
21. Kawamoto H., Nakatsubo F. and Murakami K.
Phytochemistry 41: 1427-1431, 1996.
22. Berry D.E., Mackenzie L., Shultis E.A., Chan J.A. and Hechet S.M.
J. Org. Chem. 57: 422-424, 1992.
23. Miyamoto K., Kishi N., Koshiura R., Yoshida T., Hatano T. and Okuda T.
Chem. Pharm. Bull. 35(2): 814-822, 1987
24. Fukuchi K., Sakagami H., Okuda T., Hatano T., Tanuma S., Kitajima K., Inoue Y., Inoue S.,

- Ichikawa S., Nonoyama M. and Konno K.
Antiviral Res. 11: 285-298, 1989.
25. Okuda T., Kimura Y., Yoshida T., Hatano T., Okuda H. and Arichi S.
Chem. Pharm. Bull. 31(5): 1625-1631, 1983.
26. Cannell R.J.P., Farmer P., Walker J.M.
Biochem. J. 255: 937-941, 1988.
27. Adachi H., Konishi K. and Horikoshi I.
Chem. Pharm. Bull. 37(5): 1341-1344, 1989.
28. Konishi K., Adachi H., Kita K. and Horikoshi I.
Chem. Pharm. Bull. 38(2): 474-476, 1990.
29. Satoh K., Nagai F., Ushiyama K., Yasuda I., Seto T. and Kano I.
Biochem. Pharmacol. 53: 611-614, 1997.
30. Ahn M.-J., Kim C.Y., Lee J.S., Kim T.G., Kim S.H., Lee C.-K., Lee B.-B., Shin C.-G., Huh H.,
Kim J.
Planta Med. 68: 454-457, 2002.
31. Ono K., Sawada T., Murata Y., Saito E., Iwasaki A., Arakawa Y., Kurokawa K., Hashimoto Y.
Clin. Clin. Acta. 290: 159-167, 2000.
32. Hayashi T., Nagayama K., Arisawa M., Shimizu M., Suzuki S., Yoshizaki M., Morita N.,
Ferro E., Basualdo I. and Berganaza L.H.
J. Nat. Prod. 52: 210-211, 1989.
33. Pan M.-H., Lin J.-H., Lin-Shiau S.-Y., Lin J.-K.
Eur. J. Pharmacol. 381: 171-183, 1999.
34. Chen W.-J., Chang C.-Y. and Lin J.-K.
Biochem. Pharmacol. 65: 1777-1785, 2003.
35. Chen W.-J. and Lin J.-K.
J. Biol. Chem. 279(14): 13496-13505, 2004.
36. Pan M.-H., Lin-Shiau S.-Y., Ho C.-T., Lin J.-H., and Lin J.-K.
Biochem. Pharmacol. 59: 357-367, 2000.
37. Choi B.-M., Kim H.-J., Oh G.-S., Pae H.-O., Jeong S., Kwon T.-O., Kim Y.-M. and Chung H.-T.
Neuroscience Letters 328: 185-189, 2002.
38. Smith R.J., Milewski S., Brown A.J.P. and Gooday G.W.
J. Bacteriol. 178: 2320-2327, 1996.
39. Badet B., Vermoote P., Haumont P.-Y., Lederer F. and Goffic F.L.
Biochemistry 26: 1940-1948, 1987.
40. Teplyakov A., Obmolova G., Badet B., Badet-Denisot M.A.

ヤマウルシ樹皮に含まれる加水分解性タンニンは、酵母由来の真核生物型グルコサミン-6-リン酸合成酵素 (GFAT) を選択的に阻害する

- J. Mol. Biol. 313: 1093-1102, 2001.
41. Chou KC.
J. Proteome. Res. 3(6): 1284-1288, 2004.
42. Milewski S.
Biochim. Biophys. Acta. 1597(2): 173-192, 2002.
43. Milewski S., Kuszczak D., Jedrzejczak R., Smith R.J., Brown A.J.P. and Gooday G.W.
J. Biol. Chem. 274: 4000-4008, 1999.
44. Zhou. J., Huynh K.Q., Hoffman R.T., Crook E.D., Daniels M.C., Gulve E.A. and McClain D.A.
Diabetes 47: 1836-1840, 1998.
45. Gabriel I., Olchowy J., Stanislawski-Sachadyn A., Mio T., Kur J., Milewski S.
J.FEMS Microbiol. Lett. 235: 73-80, 2004.
46. Chang Q., Su K., Baker J.R., Yang X., Paterson A.J. and Kudlow J.E.
J. Biol. Chem. 275: 21981-21987, 2000.
47. DeHaven J.E., Robinson K.A., Nelson B.A. and Buse M.G.
Diabetes 50: 2419-2424, 2001.

