

조직 센서를 이용한 漢藥材料 및 海藻類의 Na^+ 채널 차단물질 측정

† 千柄洙 · 柳宗秀 · 鈴木健 · 渡汎悦生

東京水産大學 食品生産學科 · 東京水産大學 資源育成學科

(접수 : 1997. 9. 26., 게재승인 : 1997. 11. 25.)

Tissue Biosensor for Determination of Na^+ Channel Blocker in Chinese Drug and Seaweed (*Porphyra yezoensis* Ueda)

† Byeungsoo Cheun, Jong Su Yoo¹, Takeshi Suzuki and Etsuo Watanabe

Department of Food Science and Technology, Tokyo University of Fisheries, Tokyo 108, Japan

¹Department of Aquatic Bioscience, Tokyo University of Fisheries, Tokyo 108, Japan

(Received : 1997. 9. 26., Accepted : 1997. 11. 25.)

Tissue biosensor for measuring sodium channel blockers, such as tetrodotoxin (TTX), saxitoxin (STX) and paralytic shellfish poisoning (PSP) consisted of frog bladder membrane, and Na^+ electrode. The proposed biosensor was applied to determine Chinese drug and dry or wet *Porphyra yezoensis* Na^+ channel blockers below the detection limit of the standard mouse bio-assay while the observed detection limit didn't cause human poisoning. The proposed biosensor system may be used for future Na^+ channel blockers monitoring within the marine environment.

Key Words: Na^+ channel blocker, Chinese drug, *Porphyra yezoensis*

서론

복어독 (TTX: tetrodotoxin), 패류독 (STX: saxitoxin), 마비성 패독 (PSP: paralytic shellfish poison) 등은 Na^+ 채널을 차단하는 대표적인 물질로서 매년 발생하는 식중독의 원인물질로 알려져 있다(1).

비 단백질성 Na^+ 채널을 차단시키는 Na^+ 채널 차단물질 (e.g. TTX, STX, PSP)은 옛날부터 신경성 류마치스의 치료 약으로도 널리 사용되어 왔는데, 그 대표적인 신경성 약으로는 TTX가 이용되었다고 한다. 한편 많은 연구자들이 이런 물질이 바다에서 육지로 유통과정을 통해 독성분의 전이뿐만 아니라 독화된 복어를 구별하는데 관심을 갖고 미량의 Na^+ 채널 차단물질을 감지할 수 있는 측정기기의 개발에도 힘써 왔다.

이러한 독성 측정의 방법에는 마우스를 이용한 생물실험법, HPLC법과 마우스 신경세포내 Na^+ 채널의 특수성을 이용한 신경아세포법 등 다양한 측정 방법이 보고되었지만, 개체에 의한 측정 오차, 기계의 대형화와 시료 앞전처리 과정의 복잡성 등으로 문제를 보완한 새로운 측정 방법의 개발

이 절실히 요구되어 왔다. 이전까지 사용한 기기들의 측정 한계는 마우스 측정법으로 0.2 μg , HPLC법으로 4 ng, 신경아세포법으로 10 pg까지 측정이 가능하지만 미량의 측정은 불가능했다(2). 이런 측정방법의 장단점을 보완하여 천 등(2)은 복어독은 80 fg, 패류독은 5 fg까지 측정이 가능한 초고감도 바이오센서를 개발하였다. 이 센서는 이온 특수성을 이용한 Na^+ 채널 차단물질 측정용 센서로서 Na^+ 채널 차단물질의 성분이 있는 물질은 모두 센서에 전기신호로 감지하게 된다 (3). 한편 본 센서는 환경의 변화로부터 유독플랑크톤의 증식 그리고 이를 섭취하는 패류 등에 의한 독화 측정이 가능하므로써 독화 기강해명 (毒化機構解明)에 사용할 수 있다고 생각한다. 또한 이들 유독플랑크톤과 패류 등에 있는 미량의 독성까지 측정함으로써 미래 환경감시 등의 적용이 가능할 뿐만 아니라 식품위생과 약학분야까지도 충분히 응용 가능하리라 생각한다.

따라서 본 논문은 신경성 류마치스 처방 한약재료에서 힌트를 얻어, 이런 한약재료의 수용성화합물중에서 Na^+ 채널 차단물질을 확인함으로써, 이들의 약효 성분 이용을 위한 기초자료를 제공하고 (4), 또한 최근 문제시 되고 있는 유독플랑크톤에 의한 적조현상과 이들 식물플랑크톤 (e.g. *Alexandrium*, *Gymnodinium*, *Pyrodinium* etc.)의 먹이사슬을 통한 어패류내 독화 여부의 감지 가능성 및 유용해조류의 Na^+ 채널 차단물질 측정 등을 파악하는데 목적을 두었다 (5). 이중 유용 해조류의 경우, 가장 널리 이용되고 있는 방사무늬김 (양식김, *Porphyra yezoensis*)에 대한 결과를 먼저 보고하고자 한다.

† Byeung Soo Cheun : Department of Food Science and Technology, Dept Applied Microbiology, Tokyo University of Fisheries, 4-5-7 Konan, Minato-Ku, Tokyo 108, Japan.

Tel : 81-35463-0608, Fax : 81-35463-0608

E-mail : fd96404@cc.tokyo-u-fish.ac.jp

재료 및 방법

시료 및 시약

본 실험에 사용한 26종류의 한방재료는 한국의 한약상에서 구입한 재료를 사용하였다. 사용된 한약재는 신경통, 류마치스 등의 처방재료로 흔히 쓰이는 방기, 우슬, 반하, 감초, 후박, 길경, 회향, 부자, 오약, 홍화, 단황, 두충, 지속, 위령선, 오가피, 독활, 파고지, 강활, 참술, 해동피, 속단, 진피, 계자, 백지, 물나무뿌리, 황작목 등이다. 건조법은 1991년 일본 Chiba, Aichi, Mie, Hyogo, Kagawa, Saga, Kumamoto, Miyagi의 8현에서 양식한 방사무늬 김 (*Porphyra yezoensis*)을 재료로 가장 생산이 많은 1월과 수확 말기인 3월의 개체를 사용하였다.

조직 센서 (개구리 방광막)의 제조

본 센서에 이용된 개구리 조직 (방광막)은 지역, 개체, 저장 실험 등에서 차이가 없다는 기존의 필자 등의 논문 보고를 전제로 하여, 일본산 Bull frog (*Rana catesbeiana*, 식용개구리)를 사용했으며, 개구리 방광막은 실온에서 해부한 뒤, 개구리 링겔 용액에 침착시킨 후 해부용 가위로 4등분한 후, 0.003% NaN_3 함유 링겔용액에 넣어서 5°C에 보존했다. 이후 필요할 때 마다 방광막 한 장씩을 사용했다 (3).

Na^+ 채널 차단물질 계측용 센서의 제작

개구리 방광막 처리, Na^+ 전극의 제조, 채널 차단 물질 측정용 조직 센서의 제작, 측정 장치 및 센서 측정 방법 및 센서의 응답에 미치는 측정 조건은 Cheun 등 (1)이 개발한 센서 방법에 준했다.

측정장치와 측정법

Na^+ 채널 차단물질 계측용 시스템은 Figure 1과 같다. 본 센서시스템은 NaCl 용기, 개구리 방광막을 밀착시킨 Na^+ 전극, 이송펌프, 기록계로 구성되어 있다. 8% NaCl 함유 완충액을 이송한 후 전류 출력이 안정된 상태에서 주입구를 통해 시료를 주입한 뒤 기록계에 기록된 센서 출력의 변화량으로 개구리 방광막의 Na^+ 채널 활성을 측정할 수 있다. 일반적으로 독 측정량의 산출은 마우스 측정치 (MU)를 사용했으며 1 MU=0.2 μg 이므로, 마우스 측정치를 이용해서 TTX의 환산치로 계산하면 센서 측정치=5×10⁻⁶ MU/mV로 산출되며 이 식을 이용해서 독 측정치를 계산했다 (1).

한방약의 열탕 추출법

26종류의 한약재료 약 20-30 g을 각각의 용기에 500 mL의 물에 넣은 후 90°C에서 1시간 가열히터를 이용하여 시료 한 종류씩을 환류시킨 후, 전 26종을 반복해서 열탕추출하였다 (9). 환류가 끝난 것은 Rotary evaporator를 이용하여 감압 증류한 뒤 30 mL까지 최종 농축하였다. 이 농축액은 -30°C에 냉동 보관했으며, 분석시 냉동 보관한 시료를 200배로 희석하여 최종 50 μL 를 측정시료로서 사용하였다 (4).

건조 김중의 시료추출

김 1 g에 0.1 N HCl 용액을 첨가 후, 100°C에서 10분 동안 가열하고 상온에서 식혔다. 이 조제된 김 시료는 이미 추출에 필요한 양의 물이 첨가되어 있다. 이 시료는 센서 (base line: 8%

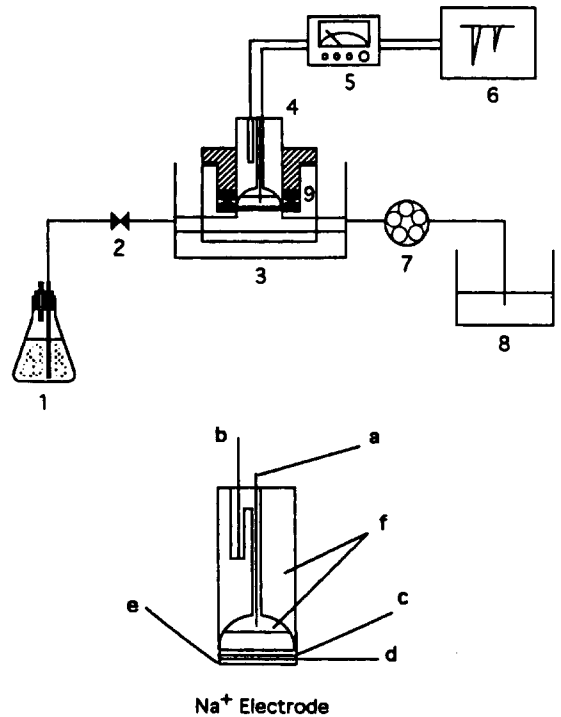


Figure 1. Schematic diagram of the tissue biosensor flow system. 1. 8% NaCl (pH 4.8) tank, 2. injection port, 3. thermostatically controlled bath, 4. Na^+ electrode, 5. electrometer, 6. recorder, 7. peristaltic pump, 8. ION NaOH reservoir, a. working electrode, b. reference electrode, c. cellulose acetate membrane, d. frog bladder membrane, e. cellulose acetate membrane, f. 1M NH_4Cl .

NaCl)가 전류감소 출력치로 표현되는 방식이므로 이송액의 농도 8% NaCl 과 동일하게 조절했다. 이 조절법의 시료를 4,000 rpm으로 5분간 원심분리 시켰다. 이때 시료가 강산 (HCl)으로서 조직센서의 영향을 고려해야하므로 시료는 최종적으로 10N KOH를 사용해서 pH 4.8 (본 센서의 pH의 영향)부근으로 조절한 후 사용하였다 (12).

Na^+ 채널의 측정 (TTX 검출선)

연구에 사용된 각각의 한약재료와 김중의 Na^+ 채널 차단물질의 측정은 TTX 검출선을 기준으로 온도 30°C, pH 4.8, 유속 0.8 mL/min, NaCl 농도 8%의 조건에서 Na^+ 채널 차단 물질의 양을 측정하였다 (Figure 2).

결과 및 고찰

열탕추출 한약재료 중의 Na^+ 채널 차단물질의 응답성

본 연구에서 사용된 한약 재료는 신경성 류마치스 등 한방약으로 처방되는 재료를 선택하였다. 열탕 추출한 각 한방재료중에서 센서가 응답을 나타낸 종류는 20종류로 확인되었다 (Figure 3).

본 연구에서 사용된 각 한약재료들의 지금까지 알려진 주요성분표를 기준으로 Na^+ 채널에 직접적으로 관련이 있다고 생각되는 물질들은 Sinomenine, Apomorphine, Magnoflorine, Betulin, Camphor, Carthamin, Synephrine, Tigogenin, Jesaconitine과

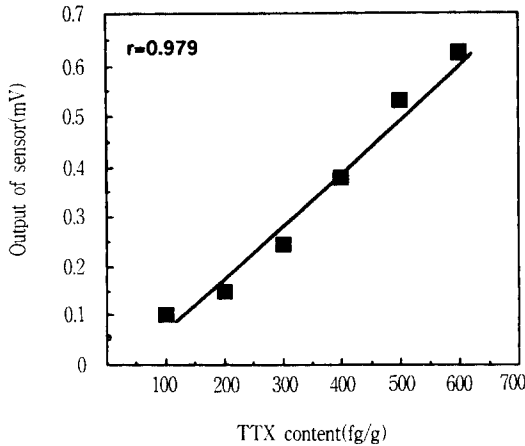


Figure 2. Calibration sensor out put of the tetrodotoxin (TTX). Experimental conditions: Temperature, 30°C; pH, 4.8; flow rate, 0.8ml/min; NaCl concentration, 8%; sample volume, 50µl.

Alkaroide 성분 등으로 추측되고 있다고 생각된다.(5-10).

열탕한방약 응답성으로 본 Na⁺ 채널 차단물질 주성분 검사

Figure 3에서 표현한 것과 같이 센서의 응답성을 보인 20종류의 Na⁺ 채널의 주성분은 Sinomenine, Apomorphine, Magnoflorine, Betulin, Camphor, Carthamin, Synephrine, Tigogenin, Jesaconitine, Alkaroide 등으로 알려져 있다 (5-9), 또한 Na⁺ 채널 차단물질로 알려져 있지 않은 Liderastrychnifolia (오락), Carthamustinctorius (홍화), Acanthopanax radiciscortex (오가피), Psoraleaesemen (파고지), Atractylodislancae phizoma (창술), Sinapis semen (계자)등이 응답성을 보였던 것으로 보아도, 현재 발표되지 않은 이외의 성분이 Na⁺ 채널에 반응할 것으로 생각된다. 이러한 사실로 미루어 볼 때 어떤 다른 새로운 물질 혹은 현재 알려져 있는 성분중 Na⁺ 채널에 영향을 줄 수 있는 성분이 존재할 수도 있다고 생각된다(Table 1).

가열 건조 김과 생김중의 Na⁺ 채널 차단물질 측정

Porphyra yezoensis 김을 90°C 가열 건조김 (Figure 4에 1-3에 나타낸 것과 같이)과 자연산으로 채취한 그대로의 생김 (Figure 4의 4-8에 나타낸 것)의 측정결과와 Figure 4와 같다. 가열 건조김에서는 Na⁺ 채널 차단물질 성분이 검출되지 않았으며, 생김에서는 3-30 pg/g 정도의 Na⁺ 채널 차단물질이 검출되었다. 野口 등(4)은 고온 및 고열에 Na⁺ 채널 차단물질 (e.g. TTX, STX, GTX, PSP) 등이 화학적변화를 일으킨다고 보고하였다. 이것으로 미루어볼 때 가열 건조김은 가공 과정에서의 고열에 의해서 Na⁺ 채널 차단물질이 변화, 파괴된 것으로 생각된다. 또한 건조방법을 이용한 건조김과 가열건조김 등의 가공 과정 차이에 의한 Na⁺ 채널 차단물질을 측정하였다. 이 실험 결과는 Na⁺ 채널 차단물질은 고온에서는 불안정한 화학변화를 갖거나 파괴된다는 사실을 알았다.

지역 및 채집 시기에 따른 건조김의 Na⁺ 채널 측정

생육 장소와 수확 시기가 다른 49가지의 건조 김 시료중 17

가지의 시료에서 센서의 응답이 있었다 (Figure 5). 물론 건조 방법, 수확시기가 다르다고 생각되지만 이번 실험에서는 장소(지역)를 중점으로 산지별 측정을 하였다. 이중 Miyagi, Aichi, Saga, Chiba와 Kagawa 산에서 Na⁺ 채널 차단물질이 많이 존재하는 것으로 나타났다. 특히 Miyagi, Aichi와 Saga산에서 Na⁺ 채널 차단물질이 45 pg/g으로 다소 높은 측정치를 보였다. 이런 결과는 지역간 생육환경의 차이에 따른 결과로 사료되지만, 이에 대한 직접적인 원인을 파악하기 위해서는 각 지역의 환경조건, 수질의 상태 및 생리·생화학적 연구가 필요한 것으로 생각된다.

吉江 (12) 보고에 의해 건조김의 식물 섬유도 무기질 연구에서 보여진 것과 같이 가수분해한 당량으로 산출한 탄수화물도 식물섬유를 비교한 결과에서는 Miyagi과 Chiba현에서 양식한 김의 경우 탄수화물의 양이 많은 것으로 보고하였고, 본 센서를 이용한 Na⁺ 채널 차단물질의 측정치도 Miyagi, Chiba산에서 높은 수치를 보였다. 탄수화물의 양이 많을수록 Na⁺ 채널 차단물질이 많았던 결과로부터 탄수화물도 Na⁺ 채널 차단물질과는 밀접한 관계가 있는 것으로 생각된다. 즉 탄수화물의 양이 많을수록 김의 영양분 섭취가 좋지 않은 것으로 나타났다. 이는 해수의 오염 등에 의해 김의 영양상태가 저하되어 성장에 지장을 주는 것으로 생각된다 (13). 이런 원인으로는 크로렐라의 유효 이용의 관점에서 시사된 바와 유사하게 지방산이 많을수록 탄수화물의 양은 적고, 지방산이 적을수록 탄수화물의 양은 많아지는 것과 같다(14). 그래서 품질이 좋지않는 저가 제품일수록 김의 표면에 부착생물 (epiphytic algae)들이 부착하기 쉽게되는 것

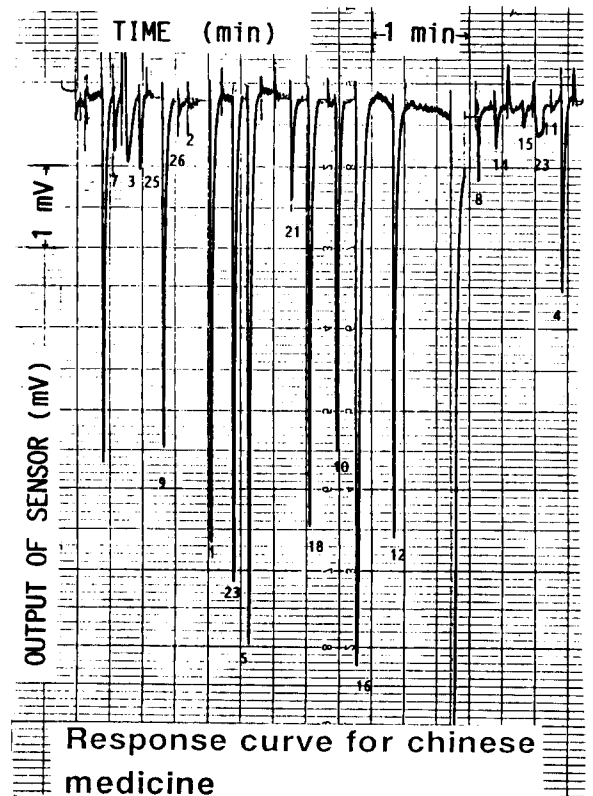
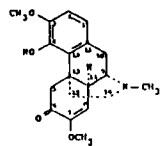
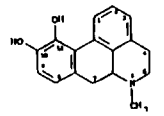
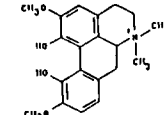
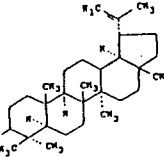
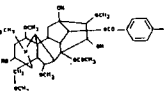
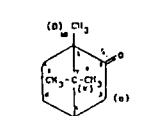
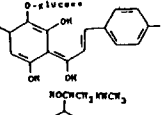
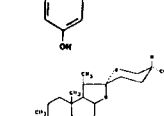
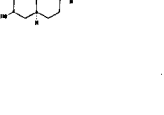
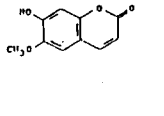


Figure 3. Response curve for Chinese medicine. Experimental conditions are the same as in Figure 2.

Table 1. Chinese medicine of main components

NO	Chinese medicine name	The main components	A chemical reaction	Sensor response
1	(SINOMENICULISET RHIZOMA)	<u>sinomenine</u> (some 0.2%) isosinomenine sinactine tuduranine sinoacutine magnoflorine magnoflorine		<input type="radio"/>
2	ACHYRATHISRADIX	saponin		<input type="radio"/>
3	PINELLIANETUBER	choline <u>apomorphine</u>		<input type="radio"/>
4	GLYCYRRHIZAE RADIX	betulic acid		<input type="radio"/>
5	MAGNOLIAE CORTEX	magnolol magnocurarine <u>magnoflorine</u>		<input type="radio"/>
6	PLATYCODI RADIX	B.prosapogenin ι -spinasterol Δ^7 -stigmastanol <u>betulin</u> ι -spinasteryl- β -D-glucoside		<input type="checkbox"/>
7	FOENICULI FRUCTUS	ganma-terpinene saponin2%		<input type="radio"/>
8	CHAENOMELIS FRUCTUS			<input type="radio"/>
9	ACONITITUBER	alkaloid 0.4-1.0%(Korea) aconitine type alkaloid <u>jesaconitine</u>		<input type="radio"/>
10	LIDERASTRYCHNIFO LIA			<input type="radio"/>
11	CARTHAMUSTINCTO RIUS			<input type="radio"/>
12	CURCUMAEAROMAT CAERHIZOMACC	<u>camphor</u>		<input type="radio"/>
13	EVCOMMIAULMOIDE SOLIV	<u>carthamin</u> carthamone carthamidin norcarthamin		<input type="radio"/>
14	AURANTIIFRUCTUS IMMATURUS	isoimperatorin <u>synephrine</u>		<input type="radio"/>
15	CLEMATIDISRADIX	protoanemonin <u>tigogenin</u>		<input type="radio"/>
16	ACANTHOPANACIS RADICISCORTEX			<input type="radio"/>
17	ANGELICAETUHOO RADIX	angelical(2) tramine(7)		<input type="checkbox"/>
18	PSORALEAE SEMEN			<input type="radio"/>
19	NOTOPTERYGII RHIZOMA	bergaptol bergaptol-o-veta-glucopyranoside angelical(1) angelicone(3) bergapten(5)		<input type="checkbox"/>
20	ATRACTYLODISLANC EAEPHIZOMA			<input type="checkbox"/>
21	AURINTII NOBILIS PERICARPIUM CCITRI LEIOCARPAE EXOCARPIUM	Furabonoide		<input type="radio"/>
22	DIPSACIRADIX	Alkaroide		<input type="radio"/>
23	SINAPIS SEMEN			<input type="radio"/>
24	ANGELICAEDAURIC AERADIX	imperatorin isoimperatorin <u>scopoletin</u> brgapten		<input type="checkbox"/>
25	ASTRAGALIRADIX(A)	Saponin : astragalosidel-8, soyasaponin1,		<input type="radio"/>
26	PHYTOLACCAERADIX	Tretorupen : phytolacca saponin, B, C, D, E, F, G		<input type="radio"/>

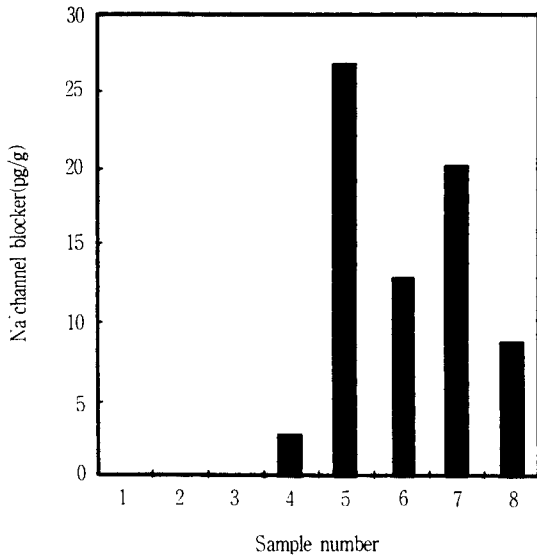


Figure 4. Determination of dry and fresh *Porphyra yezoensis* of Na⁺ channel blocker in seaweeds. (1-3, dry *Porphyra yezoensis*; 4-8, wet *Porphyra yezoensis*).

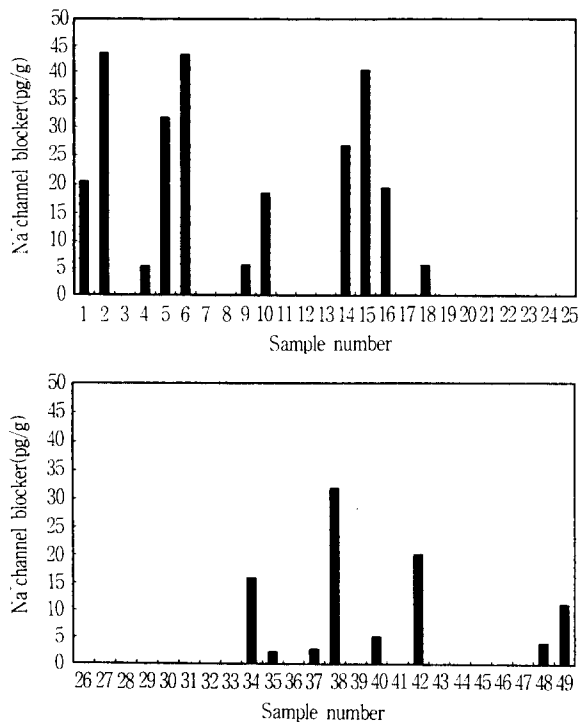


Figure 5. Determination of Na⁺ channel blocker with dry *Porphyra yezoensis*. Experimental conditions are same as in Figure 2. (Miyagi, 1-5; Chiba, 6-11; Aichi, 12-18; Mie, 19-24; H yogo, 25-30; Kagawa, 31-36; Saga, 39-41; Kumamoto, 42-49).

로 생각된다. 이런 결과로 미루어볼 때 김의 Na⁺ 채널 차단물질을 측정함으로써 김의 생육환경 및 해수 오염 정도를 알 수 있는 좋은 지표가 되리라 생각된다.

본 연구에서 얻어진 결과는 김의 영양 성분의 관점에서 실험

을 진행하여 왔으며, 다른 현에서의 시료에서도 Na⁺ 채널 차단 물질이 존재하는 것으로 확인되었지만 본 연구 결과 얻어진 측정치로는 무독, 무해하다고 결론지을 수 있었다.

일반적으로 김에는 다우린, 아미노기도 산성기를 가진 양성 전해물질이 존재하지만, 인체에서는 이온교환에 의해 산과 결합해서 지방질의 흡수를 돕게 된다고 생각된다 (14). 또한 생체에서는 알기닌과도 결합해서 다우로시아민으로 변화된다. 이 성분은 류마치스와 신경통에 효력을 발휘하는 물질로 잘 알려져 있다(13). 즉 인체에서 화학결합에 의해 Na⁺ 채널 차단 성분으로 다우린이 영향을 미치는 것으로 생각된다.

또한 Na⁺ 채널을 차단하는 유독플랑크톤의 경우, 이전까지의 방법은 개체의 독화 여부를 감지하기 위해서 약 2,000 세포가 필요한데 비해, 본 연구에서 사용한 조직 센서로는 불과 5-6 세포로 독 측정이 가능하여 해양생물에 영향을 끼치는 독화기작을 밝히는 역할을 할 것으로 기대된다.

이상의 결과로 미루어볼 때 본 센서를 이용한 한방약 재료 및 유용 해조류 내의 Na⁺ 채널 차단물질의 검사에 본 센서가 매우 유용한 것으로 생각되며, 앞으로 해양의 감시, 독화기작의 초기 대처, 식품위생상 안전성의 관점에 까지 널리 이용되리라 생각된다.

요 약

Na⁺ 전극도 개구리 방광막으로 만들어진 조직센서를 이용하여 복어독 (TTX), 조개독 (STX), 마비성조개독 (PSP) 등의 Na⁺ 채널 차단물질을 측정하였다. 본 연구는 연속적으로 Na⁺ 채널 차단물질을 측정할 수 있는 조직 센서를 이용하여 한국산 한방약의 재료와 건조 및 생김 (*Porphyra yezoensis*)의 Na⁺ 채널 차단물질의 존재여부를 측정하였다. 본 센서는 한방약 재료 및 해조류 (김 등)와 같이 현재 일반적으로 사용되고 있는 마우스법으로 측정이 불가능한 1g 단위의 매우 적은 양의 Na⁺ 채널 차단물질까지 측정이 가능하였다. 본 바이오센서는 Na⁺ 채널 차단물질의 모니터링 및 해양환경감시에 응용 가능하리라 기대된다.

참 고 문 헌

1. Yamamoto, T., D. Yasumura, M. Yotsu, T. Michishita, A. Endo, and Y. Kotaki (1986), Bacterial Production of Tetrodotoxin and Anhydrotetrodotoxin, *Agric Biol, Chim...*, 11, 1185-1189.
2. Cheun, B., H. Endo, T. Hayashi, Y. Nagashima, and E. Watanabe (1996), Development of an Ultra High Sensitive Tissue Biosensor for Determination of Swellfish Poisoning, Tetrodotoxin, *Biosensor and Bioelectronics*, 11, 1185-1191.
3. Cheun, B., H. Endo, T. Hayashi, Y. Nagashima, K. Kim, and E. Watanabe (1997), Effect of Storage Conditions on the Activity of the Na⁺ Channel Existing on the Frog Bladder Membrane, *Nippon Suisan Gakkaishi*, 63, 616-620.
4. Hagida, S. (1991), 漢方診療ハンドブック, pp. 44-51, 醫齒學出版.
5. Noguchi, T., T. Jeon, O. Arakawa, H. Sugitu, Y. Deguchi, Y. Shida, and K. Hashimoto (1993), Occurrence of Tetr-

- odotoxin and Anhydrotetrodotoxin in *Vibrio* sp. Isolated from the Intestines of a Xanthid Crab, *J. Biochem*, **99**, 311-314.
6. 田喜典 (1989), 藥品化學, pp. 40-57, 南江堂.
 7. 三木卓一 (1990), 醫藥化學, pp. 48-66, 廣用書店.
 8. 三橋博 (1990), 生藥學, p. 333, 日本藥學出版社.
 9. 難波恒雄 (1987), 和漢藥百科圖鑑 (I), (II), p. 972, 保育社.
 10. 今堀知友, 山川民夫 (1984), 生化學辭典, p. 1297, 東京化學同人出版社.
 11. P. G. Stecher (1979), An Encyclopedia of Chemicals And Drugs, p. 1713., Merck & Co., Inc.
 12. 吉江山美子, 鈴木健, 白井降明, 平野敏行 (1993), *日本誌*, **59**, 1763.
 13. 三浦昭雄 (1990), *食の科學*, **154**, 38.
 14. 吉江山美子, 鈴木健, 白井降明, 平野敏行 (1993), *日本誌*, **59**, 1769.
 15. 吉江山美子, 鈴木健, 白井降明, 平野敏行 (1994), *日本誌*, **60**, 117.