

## 1-Deoxynojirimycin의 급성독성 및 항균효과

백 남 수 · 김 영 만  
안성산업대학교 식품공학과

### Acute Toxicity and Antimicrobial Activity of 1-Deoxynojirimycin

Nam-Soo Paek and Young-Man Kim

Ansung National University, Ansung 456-800, Korea

#### Abstract

1-Deoxynojirimycin which is a potent intestinal  $\alpha$ -glucosidase inhibitor was purified from the culture broth by ion exchange chromatography, Sephadex LH20 column chromatography, TSK gel chromatography and HPLC respectively. Acute toxicity of 1-deoxynojirimycin, which was loaded through the oral as dose of 200mg/kg, was investigated in IRC mouse. None of the tested IRC mice were not dead and increase of body weight showed also the same results in comparison with control mice. The antimicrobial susceptibility of 20 pathogenic strains against 3 antidiabetic compounds (1-deoxynojirimycin, AO-128, acarbose) were obtained by agar dilution method. All of the three antidiabetic compounds had very weak antimicrobial activity (MIC>100  $\mu$ g/ml).

Key words : 1-deoxynojirimycin, acute toxicity, antimicrobial activity,  $\alpha$ -glucosidase inhibitor.

#### 서 론

1-Deoxynojirimycin [1,5-dideoxy-1,5-imino-D-glucitol, (2R, 3R, 4R, 5S)-5-hydroxymethyl-2,3,4-trihydropiperidine, Moranoline]는 *in vitro*, *in vivo*에서 소장외의  $\alpha$ -glucosidase에 대하여 강력한 저해활성을 나타내는 물질로서 1968년 Inoue 등<sup>1)</sup>이 nojirimycin을 NaBH<sub>4</sub>로 환원하거나 백금촉매에 의한 수소화반응으로 처음 얻었다. 천연물에서는 1976년 Yagi 등<sup>2)</sup>이 뽕나무 뿌리껍질로부터 분리하였으며 미생물에서는 *Bacillus amyloliquefaciens*, *B. polymyxa*, *B. subtilis* 등에서 발견되었다<sup>3)</sup>. 특히 Murao 등<sup>4)</sup>은 *Streptomyces lavendulae* subsp. *trehalostaticus*로부터 분리한 1-deoxynojirimycin이 trehalase, glucosidase 등에 대해 저해효과가 있다고 보고하였다. 1986년에는 Arai 등<sup>5)</sup>이 당이 1~8개 결합한 1-deoxynojirimycin이 여러 종류의  $\alpha$ -amylase에 대해 저해효과가 있음을 밝혔다. Joubert 등<sup>6)</sup>은 1-deoxynojirimycin의 유도체인 miglitol이 Ty-

pe II 당뇨병 환자의 혈당상승을 억제하는 것을 발견하였고, 다른 유도체인 emiglitate과 함께 sucrase나 glucoamylase에 대해 강한 저해효과를 나타내며 높은 농도에서는 trehalase나 lactase에 대해서도 저해 효과가 나타난다고 보고하였다<sup>7)</sup>. 1-Deoxynojirimycin은 phosphorylase a와 glucose-6-phosphatase 및  $\alpha$ -1,6-glucosidase를 특이적으로 저해하여 글리코겐을 축적시킨다<sup>8-9)</sup>. 구강에 존재하는 *Streptococcus mutans*, *S. sanguis*, *S. salivarias* 등은 glucosyltransferase(GTF)를 분비하여 폴리글루칸을 형성하여 충치를 일으킨다. 1-Deoxynojirimycin은 이들 GTF를 저해하여 충치를 예방할 수 있다고 하였다<sup>10)</sup>. 1-Deoxynojirimycin은 고순도의 maltooligosaccharide를 얻기 위한 효소합성에 사용되거나<sup>11-12)</sup> 각종 glycosyltransferase에 대한 글리코실기 수용체로 사용할 수 있으며<sup>13-14)</sup> 효소 안정제로서도 이용될 수 있다<sup>15)</sup>. 본 연구는 1-deoxynojirimycin의 급성독성과 체중의 증감에 미치는 영향 및 항균 효과를 측정하여 이 물질에 대한 안전성

Corresponding author : Nam-Soo Paek

을 조사한 결과이다.

## 재료 및 방법

### 1. 1-Deoxynojirimycin의 발효배양

300ml 플라스크에 tryptic soy broth (1.7% tryptone, 0.3% soytone, 0.25% glucose, 0.5% NaCl, 0.25%  $K_2HPO_4$ , pH 7.0)를 50ml씩 분주하여 멸균한 다음 yeast-malt agar (0.4% glucose, 0.4% yeast extract, 1% malt extract, 2% agar, pH 7.0) 배지에 냉장 보존된 *Streptomyces exfoliatus* SID9135 종균<sup>16)</sup>을 접종한 후 29°C에서 48시간 배양한 전배양액을 LSY 배지(2.5% lactose, 2% soybean meal, 0.4% yeast extract, 0.2%  $CaCO_3$ , 0.005%  $FeSO_4 \cdot H_2O$ , pH 7.0) 3.0ℓ가 들어 있는 jar fermentor(New Brunswick Scientific Co, Ltd. BIOFLOIIc 6.6ℓ)에 5%(V/V) 접종하여 29°C에서 교반속도 400rpm, 통기량 1vvm으로 유지하면서 5일 동안 배양하였다. 배양 완료 후 회수된 배양액을 원심분리 (10,000rpm, 5min)하여 균체를 제거한 다음 상정액을 1-deoxynojirimycin을 분리하는 시료로 사용하였다.

### 2. 1-Deoxynojirimycin의 분리정제

균체가 제거된 배양액 10ℓ를 pH 3.0으로 조정한다. 다음 4°C에서 1일간 정치 후 원심분리(10,000rpm, 10min)하여 상정액을 얻고 pH를 7.0으로 조정한다. 다음 감압 하에서 1/10 용량으로 농축하였다. 여기에 100% 메탄올 3ℓ를 처리하여 생긴 침전물을 원심분리(10,000rpm, 10min)하여 제거하고 상정액을 500ml로 감압 농축 후 음이온 교환수지인 Dowex 1X2-100( $Cl^-$ ) 컬럼(5×40 cm)에 통과시키고 비흡착 물질을 다시 Amberlite XAD-7 컬럼(5×40 cm)에 통과시켜 비흡착 물질을 회수하여 감압 농축하였다. 이것을 양이온 교환수지인 Dowex 50×4-100 ( $H^+$ )에 흡착시키고 0.1~0.5N  $NH_4OH$ 로 용출시키면서 분획하였다. 여과용 겔은 LH20과 TSK 겔을 사용하였다. 컬럼(2.8×60 cm)에 LH20 겔을 충전시키고 MeOH- $H_2O$ 의 비가 1 : 4인 용액으로 평형시킨 후 양이온 교환수지 처리과정에서 얻은 활성분획의 농축물을 가하여 동일 용매(MeOH- $H_2O$  =1:4)로 용출시킨 다음 활성분획을 모아 농축하였다. 이 농축물을 TSK 겔 컬럼(2.8×60 cm)에 가한 후 증류수로 용출시키면서 5ml씩 분획하여 돼지 소장의  $\alpha$ -glucosidase에 대해 저해활성을 나타내는 분

획을 동결건조하여 보관하였다. TSK 겔의 활성분획 정제도를 높이기 위하여 HPLC로 더 정제하였다. 컬럼은 amine silica 컬럼(YMC pack spectra physics사)을 사용하였고 용매는 80% acetitrile을, 용출속도는 1ml/min, 검출 파장은 195nm를 사용하였다. 1-Deoxynojirimycin을 정제하기 위한 Dowex 1X2-100( $Cl^-$ )와 Amberlite XAD-7, Dowex 50X40-100 ( $H^+$ )는 Sigma제품을, LH-20, TSK 겔은 Tosoh 제품을 사용하였다.

### 3. 급성독성시험

급성독성 실험용 동물은 특정병원체 부재(Specific pathogenes free) 상태의 IRC 마우스를 사용하였다. 실험에 사용한 동물은 체중이 23g 전후의 것으로, 암수 모두 5~6주령에서 1-deoxynojirimycin을 투여하였다. 실험동물은 온도  $22 \pm 1^\circ C$ , 습도  $55 \pm 5\%$ 의 동물실내에 두었고, 순화기간 중에는 polycarbonate 사육상자(200W×260L×130H mm)에 5마리 이하/사육상자로 사육하였다. 사료(제일제당, 마우스 및 랫트용) 및 음용수는 자유 섭취시켰다. 멸균생리식염수를 용매로 하여 1-deoxynojirimycin을 100mg/ml로 조제하였으며 경구투여용 금속제 주사바늘을 장착한 주사관을 이용하여 항당뇨 약효 용량의 10배인 200mg/kg의 용량으로 대조군 및 시험군에 투여하였다. 투여 당일은 투여후 1시간, 4시간, 8시간, 12시간 뒤에, 투여 익일부터 8일까지는 매일 오전, 오후 1회 이상씩 사망 동물의 유무를 관찰하였다. 또한 투여 당일부턴 1일 간격으로 체중의 변화를 측정하여 1-deoxynojirimycin에 의한 동물의 체중감소 현상을 관찰하였다.

### 4. 항균시험

표준 20균주는 화학연구소에서 분양 받았다. 그람 양성 균주로는 *Streptococcus* sp. 3주와 *Staphylococcus* sp. 3주 등 6균주를 사용하였다. 그람음성 균주는 *E. coli* sp. 5균주, *Pseudomonas* sp. 4주, *Salmonella* sp. 1주, *Klebsiella* sp. 2주와 *Enterobacter* sp. 2주 등 14균주를 사용하였다. MRSA균주는 ATCC균주 2주와 오츠가균주(YHCC) 2주 등 4주를 사용하였다. 1-Deoxynojirimycin 10mg과 대조 약물인 acarbose 및 AO-128 각각 10mg을 멸균 vial에 취하여 증류수 10ml에 녹이고 초음파처리 후 최종 농도를 1mg/ml로 하였다. 이러한 검액은 다시 증류수를 사용하여 2단계 씩 희석하여 총 15단계의 희석액을 제조하였다. 시험군에 대한 1-deoxynoji-

mycin의 항균효과 시험은 멸균된 Mueller hinton agar를 50~60°C로 냉각시킨 후 9ml를 취하고 여기에 1,000~0.06µg/ml의 15단계로 희석한 각농도의 검액 1ml를 섞어 페트리 접시에 붓고 굳혔다. 여기에 시험 전일 미리 계대 배양한 균액을 MaFarland 0.5 solution (10<sup>8</sup> CPU/ml) 과 비교하여 같은 현탁도를 보이게 Mueller hinton broth로 희석하고 최종적으로 10<sup>7</sup> CPU/ml로 조제한 후 autoinoculator를 사용하여 검액이 각 농도별로 첨가된 Mueller hinton agar 배지에 20개의 콜로니가 형성되게 접종하여 37°C에서 18~20시간 동안 배양하였다. 완전히 생육이 저지된 농도를 MIC(minimal inhibition concentration)값으로 하였고 5개 이내의 미세한 콜로니가 있는 경우는 번이주로 처리하여 생육이 저지된 것으로 처리하였다. 5개 이상의 콜로니가 형성된 경우는 시험균이 약제에 대해 내성이 있는 것으로 간주하여 생육한 것으로 인정하였다.

**결과 및 고찰**

**1. 1-Deoxynojirimycin의 분리정제**

*Streptomyces exfoliatus* sp. SID9135를 발효조에서 120시간 배양한 후 원심 분리하여 얻은 상정액을 pH 3.0으로 조정하고 다음 4°C에서 1일간 방치하였다. 그 액을 다시 원심 분리하여 상정액을 얻고 pH 7.0으로 조정 및 농축 후 Dowex 1X2-100(Cl<sup>-</sup>) 컬럼을 통과시켜 색소 물질을 제거하였다. 비흡착물을 Dowex 50WX4-100(H<sup>+</sup>)에 흡착시킨 다음 0.1~0.5N NH<sub>4</sub>OH로 용출시켰다. 용출된 활성 부위를 모아 감압 농축 후 LH20 및 TSK 겔 크로마토그래피하고 활성분획을 농축한 후 최종적으로 HPLC를 이용하여 순수한 1-deoxynojirimycin을 분취하였다(Fig. 2). 이와 같은 *Streptomyces exfoliatus* sp. SID9135의 배양액으로부터 1-deoxynojirimycin의 전체적인 분리 정제 과정을 Fig. 1에 나타내었다.

**2. 1-Deoxynojirimycin의 급성독성**

1-Deoxynojirimycin을 200mg/kg의 dose로 IRC 마우스에 경구 투여한 결과 약제 투여 후 10일 동안 치사 동물은 없었으며 부검시 특별한 병변 육안 소견도 없었다. 또한 투여 익일부터 10일간 체중의 증감정도를 관찰한 결과 체중의 감소나 증가 현상은 관찰되지 않았으며 약물을 투여하지 않은 대조군의 체중증가와 동일한 상태를 나타내었다(Table 1). Table 2의 급성독성 실험에서 나타난 바와 같이

**Table 1. Effect of 1-deoxynojirimycin on body weight of mouse**

Dose	Sex	No. <sup>b)</sup>	Changes of body weight (g)									
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
DNJ <sup>a)</sup> (200mg/kg)	Male	10	24.8±0.9	25.7±0.9	26.8±1.3	27.6±1.5	27.7±1.6	28.0±1.7	29.0±1.7	30.0±1.7	30.4±2.1	31.6±2.3
	Female	10	22.2±1.2	22.8±1.2	23.5±1.1	24.3±1.2	24.3±1.2	24.5±1.3	24.6±1.3	24.9±0.9	25.2±1.2	25.5±1.0
Saline	Male	10	24.6±0.9	25.9±0.9	27.0±1.2	27.5±1.5	27.9±1.6	28.2±1.8	29.3±1.7	30.1±1.7	30.4±1.9	31.7±2.4
	Female	10	22.4±1.1	22.9±1.1	23.7±1.1	24.4±1.1	24.5±1.2	24.6±1.3	24.7±1.3	24.9±1.0	25.6±1.2	25.9±1.2

a) DNJ : 1-deoxynojirimycin, b) No. : Numbers of tested mice, c) Mean±S.D

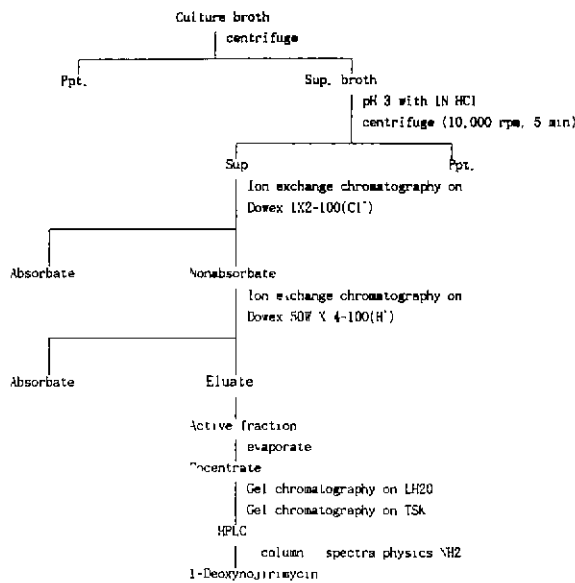


Fig. 1. Isolation procedure of 1-deoxynojirimycin produced by *Streptomyces exfoliatus* sp. SID9135.

1-deoxynojirimycin을 항당뇨 약효농도(20mg/kg)의 10배 농도로 경구투여한 후 10일 동안 급성독성 현상이 전혀 나타나지 않아서 안전한 물질로 확인되었으며 체중감소 현상이 나타나지 않았다.

Yoshikuni<sup>18)</sup>가 1-deoxynojirimycin이  $\alpha$ -glucosidase에 대해 비가역적 저해반응을 하지 않고 경쟁적 저해형태로 작용하여<sup>17)</sup> 초기에 분해되지 않았던 이당류가 시간이 지남에 따라 서서히 분해되어 글루코스를 흡수하게 되거나 1-deoxynojirimycin 자체가 체내에서 쉽게 흡수되어  $\alpha$ -glucosidase 저해제로서의 역할을 충분히 수행하지 못하여 항당뇨 효과를 발휘하였다는 결과 다르다. 그래서 탄수화물 비흡수에 의한 체중 감소 현상은 일어나지 않았다. 따라서 비만 치료제로서 1-deoxynojirimycin을 이용하는 것은 고려되어야 할 것으로 판단되었다.

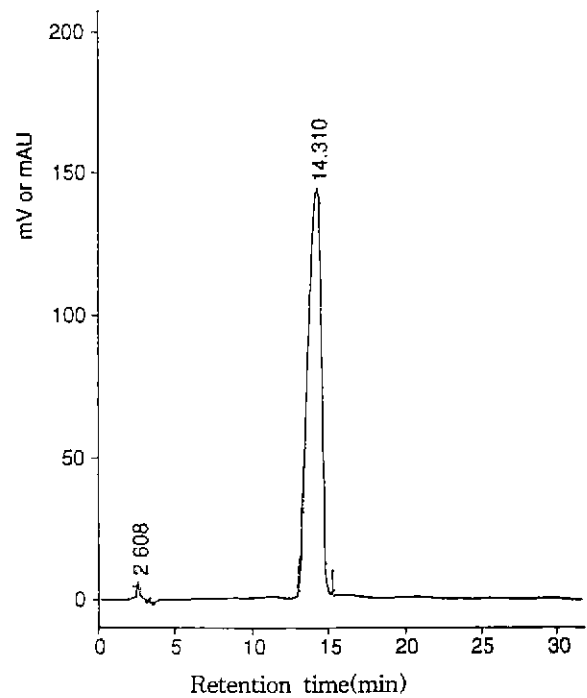


Fig. 2. HPLC of purified 1-deoxynojirimycin.

### 3. 1-Deoxynojirimycin의 MIC

그람음성균 14종과 그람 양성균 6종 등 총 20종의 시험균에 대하여 1-deoxynojirimycin과  $\alpha$ -glucosidase 저해제의 대조 약물인 acarbose 및 AO-128의 MIC 시험결과 특이한 항균 효과를 보이는 시험균주는 없었으며 세가지 약물 모두 100 $\mu$ g/ml 이상의 MIC 농도를 보임으로써 매우 낮은 항균효과를 보였다(Table 3). Kato 등<sup>19)</sup>은 *Fusobacterium Bacteroides*, 등 44가지 혐기성균에 대한 AO-128의 MIC가 1,600 $\mu$ g/ml 이상으로 항균효과가 없음을 밝혔다. 본 실험에서는 1-deoxynojirimycin과 다른  $\alpha$ -glucosidase 저해제인 acarbose 및 AO-128을 사용하여 Kato 등이 사용하지 않은 20가지 시험균에 대한 MIC 시험에서 1-deoxynojirimycin은 대조 약

Table 2. Acute toxicity of 1-deoxynojirimycin

(unit : Number of dead mice)

Dose	Sex	No. <sup>b)</sup>	0				1	2	3	4	5	7	8	9	Total
			1hr	4hr	8hr	12hr									
DNJ <sup>a)</sup> (200mg/kg)	Male	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Female	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Saline	Male	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Female	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a) DNJ : 1-deoxynojirimycin, b) No. : Numbers of tested mice

Table 3. MIC test of 1-deoxynojirimycin

Strain	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		
	Acarbose	AO-128	DNJ
1. <i>Str. pyogenes</i> 308A	>100	>100	>100
2. <i>Str. pyogenes</i> 77A	>100	>100	>100
3. <i>Str. faecium</i> MD 8b	>100	>100	>100
4. <i>S. aureus</i> SG 511	>100	>100	>100
5. <i>S. aureus</i> 285	>100	>100	>100
6. <i>S. aureus</i> 503	>100	>100	>100
7. <i>E. coli</i> 078	>100	>100	>100
8. <i>E. coli</i> DC 0	>100	>100	>100
9. <i>E. coli</i> DC 2	>100	>100	>100
10. <i>E. coli</i> TEM	>100	>100	>100
11. <i>E. coli</i> 1507 E	>100	>100	>100
12. <i>P. aeruginosa</i> 9027	>100	>100	>100
13. <i>P. aeruginosa</i> 1592 E	>100	>100	>100
14. <i>P. aeruginosa</i> 1771	>100	>100	>100
15. <i>P. aeruginosa</i> 1771 M	>100	>100	>100
16. <i>S. typhimurium</i>	>100	>100	>100
17. <i>K. oxytoca</i> 1082 E	>100	>100	>100
18. <i>K. aerogenes</i> 1522 E	>100	>100	>100
19. <i>Enc. cloacae</i> P 99	>100	>100	>100
20. <i>Enc. cloacae</i> 1321 E	>100	>100	>100

제와 마찬가지로 그람 양성균이나 그람 음성균 모두에 대해 항균효과를 보이지 않아 항생제로서의 작용은 없는 것으로 나타났다. 따라서 항당뇨 약제로서 투여시 장내 세균총에는 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

## 요 약

*Streptomyces exofolius* SID9135 균주의 발효배양 여액으로부터 anion(Dowex 1X2-100 Cl<sup>-</sup>) 및 cation(Dowex 50X4-100 H<sup>+</sup>) 이온교환수지, Sephadex LH20 컬럼, TSK 겔 컬럼크로마토그래피 등으로 저해물질을 정제한 후, 최종적으로 HPLC를 사용하여  $\alpha$ -glucosidase 저해물질인 1-deoxynojirimycin을 순수 분리정제 하였다. IRC 마우스에서의 1-deoxynojirimycin의 급성독성 조사에서 200mg/kg의 dose로 경구 투여하여 10일간 관찰하였을 때 치사동물이 전혀 없었으며 체중증가는 대조군과 동일한 양상을 보였다. Agar 희석법으로 20종의 병원균에 대한 1-deoxynojirimycin과 AO-128 및 acarbose의 MIC한 결과 1-deoxynojirimycin과 대조약물인 AO-128 및 acarbose의 농도가 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$  이상에서도 20종의 시험균주 모두에 대해 항균효과를 나타내지 않았다.

## 참고문헌

- Inoue, S., Tsuruoka, T., Ito, T. and Niida, T. : Structure and synthesis of nojirimycin. *Tetrahedron*, **24**, 2125~2144 (1968).
- Yagi, M., Kouno, T., Aoyagi, Y. and Murai, H. : Piperidine alkaloid from *Morus* species structure of moranoline. *Nippon Nogeikakaku Kaishi.*, **50**, 571~572 (1976).
- Frommer, W., Mueller, L., Schmidt, D., Plus, W., Krause, H. P. and Heber, U. : Ger, Patent. Offen. 265863.
- Murao, S. and Miyata, S. : Isolation and characterization of a new trehalase inhibitor, S-GI. *Agric. Biol. Chem.*, **44**, 291~221 (1980).
- Arai, M., Sumida, M., Fukuhara, K., Kainosho, M. and Murao, S. : Isolation and characterization of amylase inhibitors (Glucose)<sub>n</sub> deoxynojirimycin. *Agric. Biol. Chem.*, **50**, 639~644 (1986).
- Joubert, P. H., Bam, W. J. and Manyane, N. : Effect of an alphasglucosidase inhibitor (BAY m 1099) on post-prandial blood glucose and insulin in type II diabetecs. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **30**, 253~255 (1986).
- Samulitis, B. K., Goda, T., Lee, S. M. and Koldovsky, O. : Inhibitory mechanism of acarbose and 1-Deoxynojirimycin derivatives on carbohydrases in rat small intestine. *Drugs Expt. Clin. Res.*, **13**, 517~524 (1987).
- Bollen, M., Vandebroek, A. and Stalmans, W. : 1-Deoxynojirimycin and related compounds inhibits glycogenolysis in the liver without affecting the concentration of phosphorylase a. *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 905~909 (1988).
- Bollen, M. and Stalmans, W. : The antiglycogenolytic action of 1-deoxynojirimycin results from a specific inhibition of the -1,6-debranching enzyme. *Eur. J. Biochem.*, **181**, 775~780 (1989).
- Newbrun, E., Hoover, C. I. and Walker, C. J. : Inhibition by acarbose, nojirimycin and 1-deoxynojirimycin of glucosyltransferase produced by oral *Streptococci*. *Archs. Oral. Biol.*, **28**, 531~536 (1983).
- Maruo, S., Yamashida, H., Miyazaki, K., Yamamoto, H., Kyotani, Y., Ogawa, H., Kojia, M. and Ezure, Y. : A novel and efficient method for enzymatic synthesis of highpurity maltose using moranoline (1-deoxynojirimycin). *Biosci. Biotech. Biochem.*, **56**, 1406~1409 (1992).
- Maruo, S., Yamamoto, H., Toda, M., Tachikake, N., Kojima, M. and Ezure, Y. : Enzymatic synthesis of high putity maltotetraose using moranoline(1-deoxynojirimycin). *Biosci. Biotech. Biochem.*,

- 57, 499~501 (1993).
13. Ezure, Y. : Enzymatic synthesis of 4-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl morane. *Agric. Biol. Chem.*, 19, 2159~2165 (1985).
  14. Ezure, Y., Murao, S., Ojima, N., Konno, K., Yamashita, H., Miyazaki, K., Seto, T. and Yamada, N. : Enzymatic preparation of N-substituted 4-O- $\alpha$ -D-glucopyranosylmoranoline derivatives. *Agric. Biol. Chem.*, 53, 61~68 (1993).
  15. Maruo, S., Kyotani, Y., Yamamoto, H., Miyazaki, K., Ogawa, H., Sakai, T., Kojima, M. and Ezure, Y. : Effects of moranoline, 4-O- $\alpha$ -D-glucopyranosylmoranoline and their N-substituted derivatives on thermostability of cyclodextrin glycosyltransferase, glucoamylase and  $\beta$ -amylase. *Biosci. Biotech. Biochem.*, 57, 1294~1298 (1993).
  16. 백남수, 강대중, 이홍섭, 이정준, 최용진, 김태한, 김기원 : *Streptomyces* sp. SID9135가 생산하는  $\alpha$ -glucosidase 저해제. *미생물학회지*, 22, 337-342 (1996).
  17. Hanozet, G., Pircher, H. P., Vanni, P., Oesch, B., and Semenza, G. : An example of hysteresis. *J. Biol. Chem.*, 256, 3703~3711 (1981).
  18. Yoshikuni, Y. : Inhibition of intestinal  $\alpha$ -glucosidase activity and postprandial hyperglycemia by moranoline and its N-alkyl derivatives. *Agric. Biol. Chem.*, 52, 121-128 (1988).
  19. Kato, N., Watanabe, K. and Ueno, K. : Antimicrobial activity of AO-128, novel inhibitor of  $\alpha$ -D-glucosidase, against anaerobic bacteria. *The Japanese J. Antibiotics.*, 45, 1267~1269 (1992).

---

(1998년 10월 19일 접수)