

マウスにおける没食子酸及び没食子酸メチルの体内動態の検討

川筋 透

Pharmacokinetic Studies of Gallic Acid and Methyl Gallate in mice

Toru KAWASUJI

要 約

没食子酸及び没食子酸メチルは、シャクヤクなどに含まれる生物活性物質である。それらの化合物のマウスにおける消化管吸収性を HPLC/PDA を用いて検討した。没食子酸 (300 mg/kg) の経口投与30分後、マウス血漿中に没食子酸が検出された。グルクロニダーゼ処理血漿中及び無処理血漿中の没食子酸の濃度は、それぞれ14.2 µg/mL 及び6.8 µg/mL であった。一方、没食子酸メチル (100 mg/kg) の経口投与30分後、マウス血漿中に没食子酸メチルは検出されず、グルクロニダーゼ処理血漿中に没食子酸メチルが検出された。グルクロニダーゼ処理血漿中の没食子酸メチルの濃度は13.8 µg/mL であった。これらの結果から、没食子酸は、経口投与後、没食子酸とそのグルクロン酸抱合体としてマウスの血漿中に存在し、没食子酸メチルは、グルクロン酸抱合体として血漿中に存在することが示唆された。

Summary

Gallic acid and methyl gallate are biologically active substances presented in peony and other plants. The absorption of those compounds on the mouse digestive tract was studied using HPLC/PDA. Gallic acid was detected in mouse plasma at 30 min after oral administration of gallic acid (300 mg/kg). The concentration of gallic acid in glucuronidase-treated mouse plasma and in untreated plasma were 14.2 µg/mL and 6.8 µg/mL, respectively. On the other hand, methyl gallate was not detected in mouse plasma but detected in glucuronidase-treated mouse plasma at 30 min after oral administration of methyl gallate (100 mg/kg). The concentration of methyl gallate in glucuronidase-treated plasma was 13.8 µg/mL. These results suggest that gallic acid is presented as gallic acid and its glucuronide in mouse plasma after oral administration and that methyl gallate is presented as its glucuronide in plasma.

キーワード：没食子酸、没食子酸メチル、マウス、血漿、グルクロン酸抱合体
Key words : Gallic acid, Methyl Gallate, Mouse, Plasma, Glucuronide

薬事研究所では、薬用植物指導センターで栽培しているシャクヤクの園芸品種の中から、優れた品種を見出し、栽培普及と利用促進を図るため、50%メタノールエキスを作製し、成分及び生物活性に基づく品質試験を行っている¹⁾。シャクヤクとカンゾウからなる芍薬甘草湯は、こむら返りに有効な漢方薬であり、骨格筋と内臓平滑筋の攣縮を抑制する効果を有するとされている^{2,3)}。芍薬甘草湯のエキス製剤やシャクヤクのエキスには、マウス精管の電気刺激収縮反応に対する抑制作用がみられている^{4,5)}。シャクヤクのエキスには、ガロタンニン類に関連する低分子化合物として、没食子酸や没食子酸メチルが存在している⁶⁾。没食子酸には低濃度でマウス精管での電気刺激収縮抑制作用がみられ、没食子酸メチルには収縮抑制作用と収縮作用がみられている⁷⁾。

没食子酸は、抗酸化性、収斂性、抗菌性、抗腫瘍性など

を有するとされ⁸⁾、がん細胞に対する選択的な細胞毒性や脂肪細胞の分化促進など種々の生物活性が報告されている^{9,10)}。また、没食子酸メチルには、抗アレルギー性の生物活性が報告されている¹¹⁾。なお、没食子酸メチルと類似の構造を有する没食子酸プロピルは、抗酸化活性のある食品添加物として使用されている^{8,12)}。

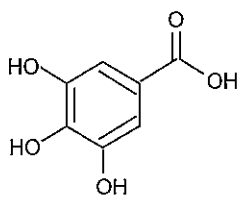
生物活性天然物の薬理作用を評価するうえで、吸収性等の体内動態データは重要な情報となる。マウスの場合、少量の検体で実験ができるメリットがある。また、マウスを用いて薬効を評価する場合には、マウスに経口投与した場合の血中濃度を知っておくことが望ましい。ラットでの体内動態については、没食子酸は消化管からの吸収性の早いことなどが報告されているが¹³⁾、マウスでの体内動態の報告はみられず、また没食子酸メチルの体内動態についての報告もほとんどみられない。

今回、マウス精管での電気刺激収縮抑制作用などの生物活性を示す没食子酸及び没食子酸メチルについて、経口投与後の血中濃度を測定し、吸収性等を検討したので報告する。

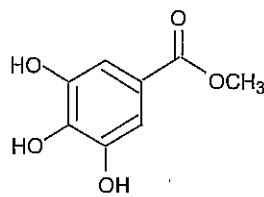
実験材料及び実験方法

1. 使用薬物

没食子酸（ナカライテスク）、没食子酸メチル（和光純薬）、 β -グルクロニダーゼ溶液（和光純薬、25,000 units/mL）、リンゴ貝起源、硫酸懸濁液）、メタノール（関東化学、高速液体クロマトグラフィー用）、リン酸（和光純薬）、ツィーン80（関東化学）を使用した。また、HPLC分析での水は超純水を使用した。



Gallic acid



Methyl Gallate

Fig. 1 Chemical structures of gallic acid and methyl gallate

2. 投与・採血

ICR 雄性マウス（6-8 週齢）を用いた。検体は0.5%ツィーン80水溶液に溶解又は懸濁し、ゾンデを用いて強制経口投与し、一定時間経過後に採血を行った。なお、溶媒投与群には0.5%ツィーン80水溶液を10 mL/kgの割合で経口投与した。採血前に麻酔薬のペントバルビタールナトリウムを約25 mg/kg背部皮下投与し（5 mg/mL液、約5 mL/kg）、10-15分後にマウスの眼窩静脈叢をヘパリン処理ガラス毛細管（先端破損）で傷つけ、マイクロチューブ（EDTA-2Na 添加・乾燥、0.25 mg入）に血液を採取した。血液は3,000 rpmで10分間遠心し、遠心上清を再度遠心し、血漿を得た。血漿はHPLC分析当日まで-80°Cで保存した。

3. HPLC条件

HPLCカラムは、L-column ODS（(財)化学物質評価研究機構、4.6 mm×150 mm）を使用し、移動相には、20 mMリン酸とメタノールの2液を用い、送液ポンプ内で混和割合を変更するグラジエントで溶出させた。親水性物質の分析のため、メタノール濃度を0.5%と低くした20 mMリン酸/メタノール（99.5：0.5）の混液でカラムを平衡化させた後、検体を注入し分析を開始（0分）した。15分間（0-15分）送液し、次いで、メタノールの濃度を30%に上

げた20 mMリン酸/メタノール（70：30）の混液で、さらに15分間（15-30分）送液した。その後15分間（30-45分）は、カラム洗浄のためメタノールの濃度を90%に上げた20 mMリン酸/メタノール（10：90）の混液を送液した。流量は0.8 mL/分、カラム温度は34°C、注入量は20 μ Lとし、オートインジェクタでHPLCカラムに注入した。

フォトダイオードアレイ紫外可視検出器（島津製作所、SPD-M10Avp；PDA）を用い、溶出時間と吸収スペクトル（最大吸収波長）でピークの確認を行った。没食子酸及び没食子酸メチルの定量には検出波長を270 nmに設定した。HPLC装置の制御・データ処理には、島津製作所のクロマトグラフィデータシステムCLASS-VPを使用した。

4. 血液試料の HPLC 分析

マウス血漿にメタノールを添加して抽出・除蛋白し、遠心上清をHPLCで分析した。血漿40 μ Lの場合、メタノール210 μ L（血漿量×5.25）を添加・混和し、4,000 rpmで10分間遠心し、遠心上清を0.2 μ mのシリンジフィルター（ワットマン、13 mm、プロピレン樹脂製）でろ過し、HPLC分析試料とした。

ピークの同定のため、没食子酸及び没食子酸メチルの水溶液を調製し、0.2 μ mのシリンジフィルターでろ過し、標準試料としてHPLC分析に供した。

270 nmのクロマトグラム上で定量妨害があった場合は、ブランクの面積値を差し引き、検量線から分析試料中の被験物質の濃度を求めた。HPLC分析試料は、血漿量に対して6.25倍希釈（40 μ L→250 μ L）となるので、この希釈倍率に基づいて、被験物質の血漿中濃度を算出した。

5. 血漿中のグルクロン酸抱合体の分析

血漿中のグルクロン酸抱合体を検出するため、血漿を酸性化し、グルクロニダーゼを反応させ、脱抱合を行った¹⁴⁾。すなわち、マイクロチューブ中の血漿40 μ Lに対して1M酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.5）4 μ Lを加え、吸排混和し、次に β -グルクロニダーゼ溶液（25,000 units/mL）2 μ Lを加えて、吸排混和し、37°C 1時間ドライパスで加温することでグルクロニダーゼ処理を行った。グルクロニダーゼ処理血漿の場合も、無処理血漿の場合と同じ手順で抽出・除蛋白を行い、HPLC分析試料を調製した。グルクロニダーゼ処理血漿（46 μ L）にメタノール204 μ Lを添加・混合し、4,000 rpmで10分間遠心し、遠心上清を0.2 μ mのフィルターでろ過し、HPLC分析試料とした。

グルクロニダーゼ処理血漿の場合も、血漿量に対して6.25倍希釈（40 μ L→250 μ L）となるので、無処理血漿の場合と同じ手順で、被験物質の血漿中濃度を算出した。

6. 統計処理

測定値は平均値±標準誤差で表した。

実験結果

1. 没食子酸及び没食子酸メチルの HPLC 分析

没食子酸と没食子酸メチルの 2 µg/mL 水溶液を HPLC に注入し、得られたピークの UV 吸収スペクトルを比較すると、ほぼ同じ極大吸収波長を示し、主な極大吸収波長は 270 nm 前後であった (Fig. 2)。グラジエント法において、移動相のメタノール濃度を段階的に変更しており、メタノール濃度が 0.5% と極めて低い初期条件下で、没食子酸 (11.5 分前後) が溶出し、次の 30% メタノール含有の移動相条件下で没食子酸メチル (19.8 分前後) が溶出した。

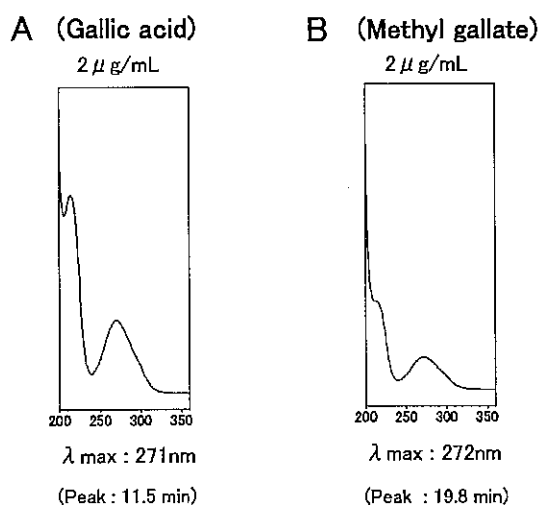


Fig. 2 UV spectra of gallic acid and methyl gallate

Gallic acid and methyl gallate were dissolved in water. UV spectrum data was obtained by HPLC-PDA method.

2. 没食子酸経口投与後のマウス血漿の HPLC 分析

マウス血漿及びグルクロニダーゼ処理血漿の場合、270 nm のクロマトグラム上には、没食子酸の溶出位置付近に、血液や酵素液等に由来する吸光度の変動がみられ、没食子酸の単ピーク化が妨害された (Fig. 3B, 3D)。そのため、やや広い時間範囲でベースラインを引き、全体の面積値を計算するように、システムにおける解析条件を調整した (波形処理パラメータ Width を通常より大きくするなど)。没食子酸の溶出位置付近全体の面積値を求め、没食子酸無投与の場合の面積値 (平均値) をブランクとして差し引いて、没食子酸による面積値を求めた。ブランクとなる面積値は、グルクロニダーゼ処理血漿の場合が、無処理血漿の場合よりも 2 倍程度大きかった (Fig. 3B, 3D)。

没食子酸 300 mg/kg 経口投与後 30 分のマウス血漿及びグルクロニダーゼ処理血漿では、没食子酸無投与の場合と

比較して、没食子酸の溶出位置付近で、吸光度の上昇がみられた (Fig. 3A, 3C)。吸光度の最高値を示した時間でスペクトル解析を行うと、主たる極大吸収波長は没食子酸と同じ 270 nm 前後であった (Fig. 3A, 3C)。投与 30 分後の面積値は、グルクロニダーゼ処理血漿の場合が、無処理血漿の場合よりも 2 倍程度大きく、グルクロニダーゼ処理によって、没食子酸の濃度が上昇した (Fig. 3A, 3C)。

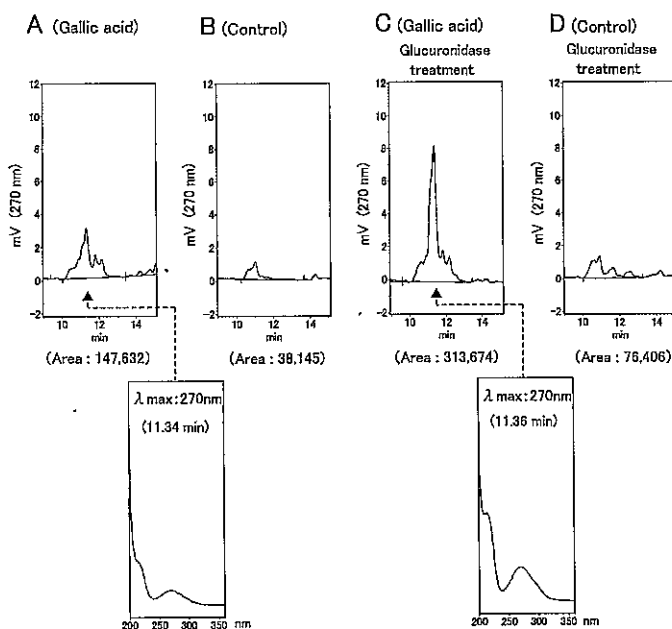


Fig. 3 HPLC chromatogram and UV spectrum of the plasma of gallic acid-administered mouse

Blood was collected 30 min after oral administration of methyl gallate at 300 mg/kg. Symbol shows the retention time of gallic acid (▲).

没食子酸投与後 15 分の時点で血漿中に没食子酸が検出され、30 分付近で最高濃度となり、投与後 2 時間ではほとんど検出されなくなるという血中濃度推移を示した (Fig. 4)。

没食子酸の 300 mg/kg 経口投与後 15 分、30 分及び 1 時

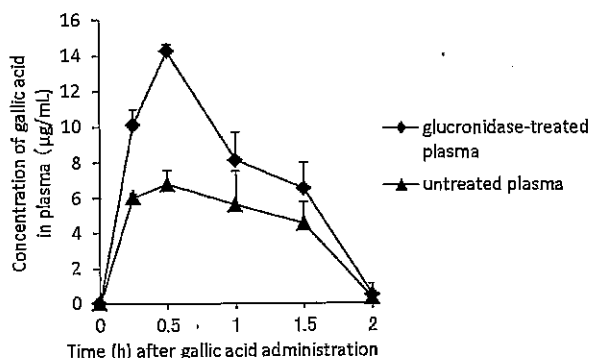


Fig. 4 Concentration of gallic acid in the mouse plasma

Blood was collected after oral administration of gallic acid at 300 mg/kg. Error bars indicate the SE from the mean of 4-6 mice.

間の時点でのマウス血漿中の没食子酸濃度は、それぞれ $6.0 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$ 、 $6.8 \pm 0.8 \mu\text{g/mL}$ 及び $5.6 \pm 1.2 \mu\text{g/mL}$ であった (Fig. 4).

また、グルクロニダーゼ処理血漿では、没食子酸の 300 mg/kg 経口投与後15分、30分及び1時間の時点でのグルクロニダーゼ処理血漿中の没食子酸濃度は、それぞれ $10.1 \pm 0.9 \mu\text{g/mL}$ 、 $14.2 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$ 及び $8.1 \pm 1.6 \mu\text{g/mL}$ であった (Fig. 4). グルクロニダーゼ処理血漿中の没食子酸濃度は、無処理血漿中の濃度に比べ 1.4倍から2.1倍高い濃度であった。

また、没食子酸 100 mg/kg 投与の場合、投与後30分の時点での血漿中及びグルクロニダーゼ処理血漿中の没食子酸濃度は、それぞれ $2.3 \pm 1.4 \mu\text{g/mL}$ ($n=3$) 及び $8.1 \pm 5.3 \mu\text{g/mL}$ ($n=3$) であった。

3. 没食子酸メチル経口投与後の血漿の HPLC 分析

没食子酸メチル 100 mg/kg 経口投与後30分のマウス血漿の場合、没食子酸メチルの溶出位置にピークは検出されなかった (Fig. 5A). なお、没食子酸メチルの溶出位置のすぐ後ろに、極大吸収波長の異なるピーク (256 nm 前後) が検出され、このピークは、血漿をグルクロニダーゼ処理すると消失した (Fig. 5C).

グルクロニダーゼ処理血漿の分析では、没食子酸メチルの溶出位置付近に妨害ピークがみられた (Fig. 5D). グルクロニダーゼ処理血漿中の没食子酸メチル濃度の算出では、ブランクとして妨害ピーク分の面積を差し引いた。

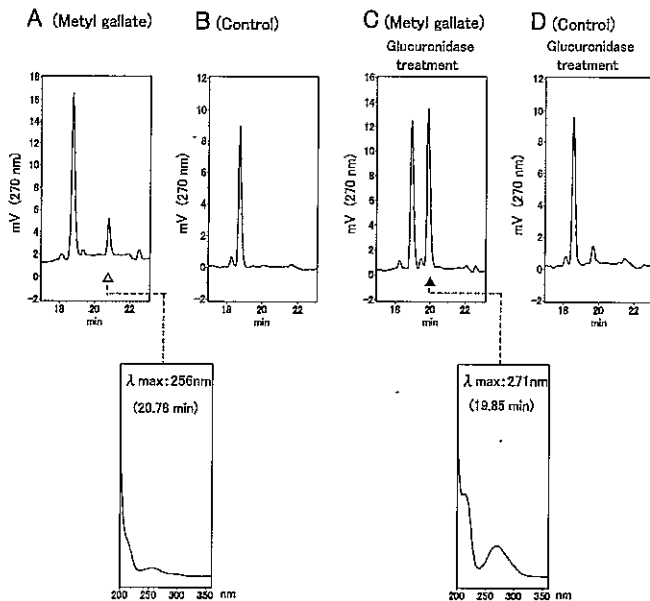


Fig. 5 HPLC chromatogram and UV spectrum of the plasma of methyl gallate-administered mouse
Blood was collected 30 min after oral administration of methyl gallate at 100 mg/kg . Symbols show the retention time of methyl gallate (\blacktriangle) and methyl gallate-related glucuronide (\triangle).

なお、没食子酸の溶出位置付近には、没食子酸メチル投与に伴う没食子酸に由来する面積値の上昇はみられなかった。

没食子酸メチル 100 mg/kg 経口投与後30分でのグルクロニダーゼ処理血漿の場合、没食子酸メチルの溶出位置で吸光度の上昇がみられ、主な極大吸収波長は、没食子酸メチルと同じ 270 nm 前後であった (Fig. 5C). すなわち、グルクロニダーゼ処理によって、没食子酸メチルが検出された。

没食子酸メチル 100 mg/kg 経口投与後30分及び1時間の時点でのグルクロニダーゼ処理血漿中の没食子酸メチルの濃度は、それぞれ $13.8 \pm 2.1 \mu\text{g/mL}$ 及び $5.0 \pm 0.9 \mu\text{g/mL}$ であった (Fig. 6). 投与後30分で最高濃度となり、その後大きく低下するという血中濃度推移を示した (Fig. 6).

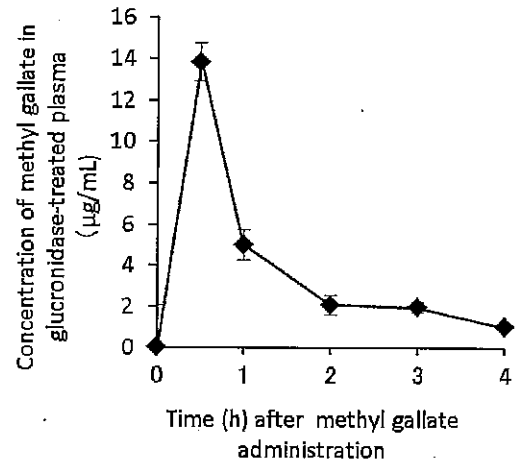


Fig. 6 Concentration of methyl gallate in glucuronidase-treated mouse plasma

Blood was collected after oral administration of methyl gallate at 100 mg/kg . Error bars indicate the SE from the mean of 3-4 mice.

考 察

没食子酸及び没食子酸メチルは、インビトロで電気刺激収縮抑制作用を示すことから⁷⁾、シャクヤクの薬効に寄与している可能性を検討するため、マウスへの経口投与後の血中濃度を測定し、吸収性等を検討した。

没食子酸及び没食子酸メチルは、ベンゼン環が1つで、主な極大吸収波長が 270 nm 前後である⁶⁾。血液などの生体試料中には、ベンゼン環由来の吸収波長をもつ様々な物質が混在するとされており¹⁵⁾、 270 nm 付近での定量では、妨害物の影響を減らす必要がある。

没食子酸は、親水性が高く、ODSカラムを用いるHPLC分析では、他のシャクヤク成分に比べてかなり早く溶出する⁷⁾。親水性の高い没食子酸の溶出時間を遅らせ、血液由来の妨害物質とできるだけ分離させるために、グラジエン

トの初期条件では、メタノール0.5%で20 mMリン酸水溶液が99.5%という、ほぼ水の移動相を用いた。さらに、没食子酸メチルとの同時定量のために、メタノール濃度を30%に上げるグラジエントの分析条件を設定した。しかし、没食子酸の溶出位置付近のやや広い範囲で、血液等に由来する吸光度の変動が残った。そのため、無投与の場合の面積値をブランクとして差し引くことで、没食子酸による面積値を求め、血漿から分析試料への希釈率から血漿中の没食子酸濃度を算出した。グルクロニダーゼ処理血漿の場合、無処理血漿の場合よりもブランクの面積値が大きくなったのは、酵素液中の妨害物質のためと思われる。

没食子酸は経口投与後15分のマウス血漿中に検出されたことから、消化管からの吸収が早いものと考えられた。投与後30分での没食子酸の濃度は、グルクロニダーゼ処理によって約2倍に上昇したことから、血漿中には没食子酸と没食子酸のグルクロン酸抱合体の両方が存在していることが示唆された。また、没食子酸の投与後2時間では、没食子酸及びそのグルクロン酸抱合体は、ほとんど検出されなくなった。

ラットやヒトで血漿や尿を分析する体内動態研究では、没食子酸の主たる代謝産物は4-O-メチル没食子酸とされている^{13,16}。今回のマウスでの体内動態の検討では、4-O-メチル没食子酸を分析対象としておらず、今後の検討課題である。

ラットでは、門脈血及び下大静脈血で没食子酸が最大濃度となるのは、それぞれ15分と30分であり、没食子酸は吸収が早く、投与後6時間まで徐々に減少するという血中濃度推移が報告されている¹³。また、没食子酸含有のお茶や錠剤をヒトに投与した場合でも、没食子酸は経口投与後の吸収が早いことが報告されている¹⁶。没食子酸の吸収性の早いことは、今回のマウスでの体内動態の結果と、ラットやヒトでの結果と一致性があると思われる。

没食子酸には1-3 µg/mLという低濃度で、マウス精管での電気刺激収縮抑制作用がみられている⁷。今回、没食子酸が、300 mg/kgという高用量の経口投与での検討ではあるが、投与後30分のマウス血漿中に約7 µg/mL無変化体として存在していたことから、インビトロでの電気刺激収縮抑制作用等の薬理作用が、インビボでも起きる可能性があると考えられた。

没食子酸は、安定化ラジカル化合物ジフェニルピクリルヒドラジル (DPPH) の還元能を指標としたインビトロの評価系で、50%有効濃度が5.46 µM (約1 µg/mL) という強い抗酸化活性を示すことが報告されている¹⁷。また、鉄キレート剤の腹腔内投与によるマウスの酸化ストレスモデルにおける脂質過酸化に対して、4時間前と30分前に没食子酸100 mg/kgを2回経口投与することによって、1時間

後の血漿中及び腎臓中の過酸化脂質の生成が抑制されることが報告されている¹⁷。今回、マウスでの体内動態の検討において、マウス血漿中に没食子酸を検出したという結果は、没食子酸が血流に入り、インビボでの抗酸化作用の発現に寄与した可能性があると思われる。

シャクヤクの50%メタノールエキス中に没食子酸メチルが存在しており⁶、30-100 µg/mLの濃度で、マウス精管の電気刺激収縮に対する抑制作用がみられている⁷。シャクヤクの薬効に対する没食子酸メチルの寄与を検討するため、マウスにおける没食子酸メチルの吸収性等を検討した。

没食子酸メチルの分析において、グルクロニダーゼ処理血漿では、妨害ピークがみられたため、妨害ピーク的面積をブランクとして差し引き、グルクロニダーゼ処理血漿中の没食子酸メチルの濃度を算出した。

没食子酸メチルを100 mg/kg 経口投与後30分のマウス血漿中には、没食子酸メチルは検出されなかった。一方、グルクロニダーゼ処理血漿中には、約14 µg/mLという高濃度で没食子酸メチルが検出された。

没食子酸メチル投与マウスの血漿には、没食子酸メチルの溶出位置よりもわずかに遅れて特異的なピークが検出され、そのピークはグルクロニダーゼ処理で完全に消失したことから、没食子酸メチルのグルクロン酸抱合体に関するピークと考えられた。

没食子酸メチルは、マウスへの経口投与後、すぐに抱合化し、グルクロン酸抱合体として血中に存在するものと考えられた。また、没食子酸メチル経口投与後のマウス血漿中に没食子酸メチルの無変化体が検出されなかったことから、経口投与の場合、没食子酸メチルのインビボの薬効への寄与は少ないものと思われる。

ラットに没食子酸プロピルを経口投与し、グルクロニダーゼ処理等を行って尿中の代謝産物が検討されている¹⁹。ラットの尿中に、未変化の没食子酸プロピルは検出されず、没食子酸プロピルのグルクロン酸抱合体、遊離型の没食子酸とその抱合体、遊離型の4-O-メチル没食子酸とその抱合体が検出されたことが報告されている¹⁹。生体内で没食子酸や没食子酸メチルは、グルクロン酸抱合を受けるものと考えられ、今回のマウスでも、没食子酸又は没食子酸メチルを経口投与した場合に、血漿中にグルクロン酸抱合体が検出されたものと思われる。

今回、マウスに没食子酸メチルを100 mg/kg 経口投与した場合、血漿中に没食子酸やそのグルクロン酸抱合体は検出されなかった。没食子酸メチルの場合、抱合化がすぐに起きるために、没食子酸メチルから没食子酸への加水分解変化はすぐには起きないものと推察された。

マウス精管を用いた電気刺激収縮実験では、神経刺激によって筋肉の収縮が生じており、神経と筋肉に対する薬物

の作用を評価することができる。抑制作用がみられた場合には鎮痙鎮痛作用が期待される。マウス精管の電気刺激収縮反応に対して、低濃度の没食子酸には、発現の遅い徐々に進行する収縮抑制作用がみられる⁷⁾。一方、シャクヤクエキスの電気刺激収縮抑制作用の特徴として、発現の早い収縮抑制と、徐々に進行する収縮抑制が観察されている⁵⁾。発現の早い収縮抑制に関与する成分は、シャクヤク中に別に存在し、没食子酸のシャクヤクの薬理作用への寄与は部分的と考えられる。

今回のマウスでの体内動態の検討から、マウス血漿中に没食子酸の未変化体の存在が確認されたことから、経口投与後にすみやかに吸収される没食子酸は、シャクヤクの薬効の一部に寄与している可能性があると思われる。

文 献

- 1) 川筋 透, 田村隆幸, 横田洋一, 宮本(山口)朋美, 本田裕恵, 竹林憲司, 大江 勇, 高田正明, 松永孝之: 富山シャクヤクのブランド化推進事業報告(平成24-26年度) 選抜品種の特性比較, 富山県薬事研究所年報, **43**, 29-34 (2016)
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店(2016), D-438(シャクヤク), D-446(芍薬甘草湯エキス)
- 3) 改訂 一般用漢方処方の手引き(監修:日本公定書協会, 編集:日本漢方生薬製剤協会), じほう(2009), p.112
- 4) 川筋 透: マウス精管での電気刺激収縮反応に対する芍薬甘草湯の作用, 富山県薬事研究所年報, **40**, 46-50 (2013)
- 5) 川筋 透, 横田洋一, 田村隆幸, 松永孝之: シャクヤクの品種別薬理試験(3) マウス精管の電気刺激収縮に対するシャクヤクエキスの作用, 富山県薬事研究所年報, **39**, 51-60 (2012)
- 6) 横田洋一, 高橋 敏, 寺崎さち子, 田村隆幸, 松永孝之: シャクヤクの品種別成分分析, 富山県薬事研究所年報, **38**, 61-68 (2011)
- 7) 川筋 透: マウス精管の電気刺激収縮に対するシャクヤク成分及び関連化合物の作用, 富山県薬事研究所年報, **42**, 27-32 (2015)
- 8) 食品添加物活用ハンドブック(日本食品化学学会編) II 食品添加物実用 必須データ編, 産業調査会事典出版センター(2009) p.227-229
- 9) Inoue M., Suzuki R., Sakaguchi N., Li Z., Takeda T., Ogihara Y., Jiang B.Y., Chen Y.: Selective induction of cell death in cancer cells by gallic acid, *Biol. Pharm. Bull.*, **18**, 1526-1530 (1995)
- 10) Makihara H., Koike Y., Ohta M., Horiguchi-Babamoto E., Tsubata M., Kinoshita K., Akase T., Goshima Y., Aburada M., Shimada T.: Gallic acid, the active ingredient of *Terminalia bellirica*, enhances adipocyte differentiation and adiponectin secretion, *Biol. Pharm. Bull.*, **39**, 1137-1143 (2016)
- 11) 小菅 崇, 穴倉弘記, 北中 進, 豊島 聰: ヘルパーT細胞のサイトカイン産生とアレルギーに対するフトモモ科植物シジウムからの抽出成分の影響, *YAKUGAKU ZASSHI*, **120**, 408-412 (2000)
- 12) 第7版 食品添加物公定書解説書, 廣川書店(1999) p.D-1262
- 13) Zong L., Inoue M., Nose M., Kojima K., Sakaguchi N., Isuzugawa K., Takeda T., Ogihara Y.: Metabolic fate of gallic acid orally administered to rats, *Biol. Pharm. Bull.*, **22**, 326-329 (1999)
- 14) 川筋 透, 松永孝之: マウスにおけるジオスメチン及びジオスミンの体内動態の検討, 富山県薬事研究所年報, **41**, 26-32 (2014)
- 15) 宮澤陽夫, 仲川清隆, 浅井 明: 天然抗酸化物質の吸収と代謝, *化学と生物*, **38**, 104-114 (2000)
- 16) Shahrzad S., Aoyagi K., Winter A., Koyama A., Bitsch I.: Pharmacokinetics of gallic acid and its relative bioavailability from tea in healthy humans, *J. Nutr.*, **131**, 1207-1210 (2001)
- 17) 松永孝之, 横田洋一, 田村隆幸, 田中彰雄: シャクヤクの品種別薬理試験(1) マウスにおける抗酸化作用, 富山県薬事研究所年報, **38**, 17-20 (2011)
- 18) 松永孝之, 田村隆幸, 横田洋一, 川筋 透: 酸化ストレス誘発マウスの脂質過酸化に対するシャクヤク成分の効力比較, 富山県薬事研究所年報, **42**, 23-26 (2015)
- 19) 新村寿夫, 兼俊明夫, 中島久男, 山羽 力: 没食子酸プロピルのラットにおける代謝: イアトロスキアンによる尿中代謝物の定量及び代謝に及ぼす絶食の影響, *食衛誌*, **24**, 166-173 (1983)