

## 혈당강하효과를 나타내는 상엽의 당지질 성분

김철영, 강시현, 정기화,<sup>o</sup> 정춘식,<sup>o</sup> 김박광, 허 훈\*

서울대학교 약학대학

<sup>o</sup>덕성여자대학교 약학대학

## Galactolipids from Mori Folium and their Hypoglycemic Effect

Chul Young Kim, Si-Hyun Kang, Gi Wha Jeong,<sup>o</sup> Chun Sik Cheong,<sup>o</sup>

Bak-Kwang Kim and Hoon Huh\*

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

<sup>o</sup>College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-174, Korea

**Abstract** – In order to find out hypoglycemic constituents from natural resources, Korean medicinal plants being used for the treatments of diabetes mellitus were tested with streptozotocin-induced diabetic rats. From the above screening, the CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fraction of 80% methanol extracts of *Morus alba* leaves showed hypoglycemic activity. The CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fraction was chromatographed on silica gel, resulting in 9 subfractions, and tested hypoglycemic activity. The subfraction which had a strong hypoglycemic activity was rechromatographed and two galactolipids (compounds **1** and **2**) were isolated along with a triterpene (compound **3**) from other fractions. On the basis of spectroscopic data, acid hydrolysis, alkaline hydrolysis and enzyme hydrolysis results, compounds **1**, **2** and **3** were identified as 1-O-(9Z, 12Z, 15Z-octatrienoyl)-2-O-(9Z, 12Z, 15Z-octatrienoyl)-3-O-β-D-galactopyranosyl glycerol, 2(R)-1-O-octadecanoyl-2-O-(9Z, 12Z, 15Z-octatrienoyl)-3-O-β-D-galactopyranosyl glycerol, and 3β-hydroxylup-20(29)-ene acetate, respectively. Compound **2** (1 mg/kg p.o.) has approximately 16% hypoglycemic activity in streptozotocin-induced diabetic rats.

**Key words** – Diabetes mellitus, Mori Folium, Hypoglycemic activity, galactolipids 3β-hydroxylup-20(29)-ene acetate, streptozotocin.

상엽은 뽕나무 및 동속 근연 식물의 잎을 일컫는 것으로 한방에서는 味는 苦甘하고 性은 寒하다고 하였으며<sup>1)</sup> guaiacol, methyl salicylate, rutin, quercetin, β-sitosterol, campesterol, β-sitosterol glycoside, β-ecdysone, inokosterone, moraprenol-11, bombiprenone 등이 발견되었고,<sup>1,2)</sup> 최근에는 α-glucosidase inhibitory activity를 가지는 N-containing sugar들이 발견되는 등 혈당강하 작용을 나타내는 천연 자원으로 평가되면서 많은 연구의 대상이 되었다.<sup>3,4)</sup> 상엽 추출물의 혈당강하 작용은 주로 물추출물에 기인한 것으로 보고되었으며 물 추출물로부터 분리된 아미노당 화합물이 혈당강하작용을 나타내는 활성물질로 여겨진다.<sup>3,4)</sup> 그러나 최근 생약으로부터 혈당강하작용 물질을 탐색하는 연구를 통해 우리는

미숙 상엽의 유기용매 추출물이 현저한 혈당강하작용이 있음을 스트렙토조토신 투여 흰쥐 모델에서 확인하여 이 화합물의 분리를 시도하였으며 활성지향 분석법을 통해 활성이 나타난 분획을 추적하여 물질을 분리하던 중 2종류의 당지질을 분리하여 구조를 확인하였으며 그 중 한 종류의 당지질이 약하지만 유의성있는 혈당강하작용을 나타내었기에 그 결과를 보고하고자 한다.

### 재료 및 방법

**실험재료** – 실험에 사용한 식물재료는 농촌진흥청 근충연구부에서 1996년 6월초에 채집한 어린 상엽(10 kg)을 즉시 짧은 시간동안 열처리한 후 건조한 것을 세절하여 사용하였다.

\*교신저자 : Fax 02-884-6086

기기 및 시약 - 용점은 Büchi의 Melting Point Apparatus(Büchi Labortechnik AG, Flawill, Switzerland)를 이용하여 온도를 보정하지 않고 측정하였으며 선광도는 JASCO DIP-360 digital polarimeter를 사용하여 측정하였다. IR은 Perkin Elmer 1710 spectrometer를 사용하였으며 EI-MS는 VG Trio-2 spectrometer를, FAB-MS는 JMS-AX505WA Mass spectrometer(JEOL, Japan)를 사용하여 측정하였다. UV는 Shimadzu 2100 UV-Visible spectrophotometer,  $^1\text{H-NMR}$ 은 Varian Unity(300 MHz),  $^{13}\text{C-NMR}$ 은 Varian Unity(75 MHz)와 JEOL GSX 400(100 MHz)을 사용하였다. Column chromatography resin으로는 Kiesel gel 60(particle size 40~60  $\mu\text{m}$ , Art. 9385, Merck), Sephadex LH-20(bead size 25~100  $\mu\text{m}$ , Sigma), thin layer chromatography용으로는 Kiesel gel 60 F<sub>254</sub>(Art. 5715, Merck), RP-18 F<sub>254s</sub>(Art. 15685, Merck)를 사용하였으며, TLC 후 anisaldehyde-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>와  $\alpha$ -naphthol시약, UV lamp (254 nm)를 사용하여 검출하였다. 식물 추출용과 column chromatography용 용매는 1급 시약을 증류하여 사용하였고, 분석시에는 특급시약을, HPLC시에는 HPLC (EM science)용 용매를 사용하였다. 산 가수분해와 알칼리 가수분해시에는 2N HCl-MeOH과, 10% NaOMe-MeOH를 각각 사용하였으며, 효소 가수분해시에는 Lipase type VIII(from *Pseudomonas* sp., Lot 83H0885, Sigma)를 사용하였다. 당의 TMS화 시약으로는 SIGMA-SIL-A(Lot. 113H7852, Sigma)를 사용하였다.

**추출 및 분리** - 건조 후 분쇄한 상엽 10 kg을 80% 메탄올로 90분씩 3회 초음파 추출하여 약 1000 g의 MeOH엑스를 얻었다. 이것을 소량의 물에 현탁한 후 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>으로 분획하여 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 가용분획 200 g을 얻었고, 이것을 CHCl<sub>3</sub>과 acetone, MeOH의 혼합용매를 이동상으로 하여 silica gel column chromatography를 실시하여 9개의 분획을 얻었다. 이들 중 streptozotocin으로 당노를 유발한 흰쥐에서 가장 활성이 좋았던 네 번째 분획(Fr. IV)을 *n*-hexane과 acetone 혼합용매를 이동상으로 하여 silica gel column chromatography, *n*-hexane과 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH을 이동상으로 하여 Sephadex LH-20 column chromatography를 연속으로 실시한 후 C<sub>18</sub>-HPLC (AcCN: H<sub>2</sub>O=75 : 25)를 실시하여 화합물 1, 2를 얻었다.

**화합물 2의 산 가수분해** - 2N-HCl MeOH 1 ml을

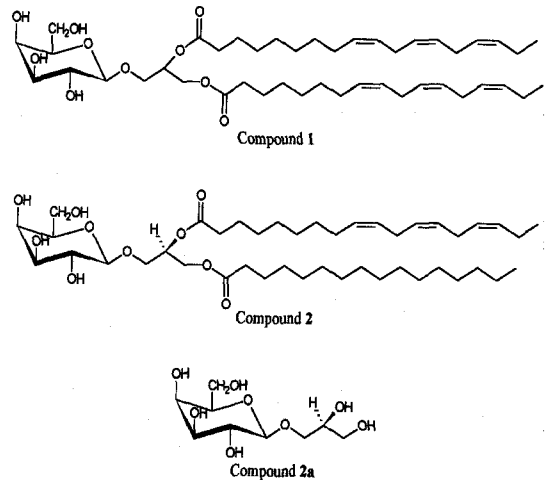


Fig. 1. The structures of compounds 1, 2 and 2a from Mori Folium.

가하고 100°C에서 3시간 reflux 하였다. *n*-hexane으로 추출하여 GC-MS를 측정하고 MeOH부분은 2N-KOH로 중화 후 농축하고 SIGMA-SIL-A로 TMS화하여 GC로 당 표준품과 비교하였다.

**화합물 2의 알칼리 가수분해** - 10% NaOMe-MeOH 2 ml을 가하여 40°C에서 2시간 반응시켰다. 2N-HCl MeOH로 중화한 다음 *n*-hexane으로 추출하여 GC-MS를 측정하였다. MeOH 부분은 농축하여 MeOH를 이동상으로 하여 Sephadex LH-20 chromatography와 SPE(solid phase extraction, C<sub>18</sub>)를 연속으로 실시하여 화합물 2a를 얻었다.

**화합물 2의 효소 가수분해** - 화합물 2 0.2 mg과 enzyme(Lipase type VII, 0.1 mg, 3.5 unit)에 dioxane-H<sub>2</sub>O(1:1) 1 ml를 넣고 37°C에서 3시간 incubation하였다. 5% acetic acid를 가하여 반응을 정지시키고 EtOH를 적당량 가하여 감압농축하였다. 이것을 tetrahydrofuran에 녹여 diazomethane으로 methylation후 농축하여 MeOH에 녹이고 *n*-hexane으로 추출하여 GC로 분석하였다.

**화합물 1** - Fab Mass : 797 [M+Na]<sup>+</sup>, 611 [M-당]; IR(neat) $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 3401(-OH), 2928, 2853(aliphatic), 1733(carbonyl), 1652(C=C), 776;  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ppm) : Table I;  $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ppm) : Table I.

**화합물 2** - [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +3.8°(c=0.2, MeOH); Fab Mass : 775 [M+Na]<sup>+</sup> IR(neat) $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 3401(-OH), 2928, 2853(aliphatic), 1733(carbonyl), 1652(C=C), 776;

**Table I.** <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR assignments of compounds **1**, **2**

Compound 1	<sup>13</sup> C-NMR (100 MHz)	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz)	Compound 2	<sup>13</sup> C-NMR (100 MHz)	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz)
1a	62.8	4.35(m)	1a	62.7	4.31(m)
1b	62.8	4.19(m)	1b	62.7	4.19(m)
2	70.1	5.24(m)	2	70.2	5.24(m)
3	68.1	3.99(m)	3	68.0	3.99(m)
1'	104.0	4.23(d, 7.56)	1	103.9	4.20(d, 6.42)
2'	71.3	3.76(m)	2	71.3	3.73(m)
3'	73.5	3.52(m)	3	73.4	3.56(m)
4'	69.2	3.89(m)	4	69.0	3.90(m)
5'	74.5	3.60(m)	5	74.6	3.61(m)
6'	62.0	3.82(m)	6	61.9	3.80(m)
1" 1"	173.8 173.5		1" 1"	173.8 173.4	
2" 2"	34.2 34.1	2.28(m)	2" 2"	34.2 34.0	2.26(m)
3" 3"	24.8		3" 3"	24.8	1.55(m)
4" ~ 7"	29.7 29.6 29.5	1.57(br)	4" ~ 7"	31.8 29.6 29.5 29.4 29.3	1.25(br)
4" ~ 7"	29.4 29.3 29.1	1.26(br)	4" ~ 15"	29.1 29.122.6	1.21(br)
9"10"12"13"15"16"	131.9 130.2 128.3	5.33(m)		131.9 130.1 128.2 128.2	
9"10"12"13"15"16"	128.2 127.3 127.1		9"10"12"13"15"16"	127.7 127.0	5.31(m)
11"14"11"14"	25.5 25.6	2.77(t like)	11"14"	25.5 25.4	2.76(t, 5.4)
8"8"	27.2	2.05(m)	8"	27.1	2.03(m)
17"17"	20.5		17"	20.5	
18"18"	14.3	0.94(t, 7.54)	18"	14.2	0.93(t, 7.5)
			16"	14.0	0.83(t like)

\*Chemical shifts reported relative to solvent peaks (CDCl<sub>3</sub>: δ7.24, δ77.0)

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): Table I; <sup>13</sup>C-NMR(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): Table I.

**화합물 2a** - [α]<sub>D</sub> = +1.8°(c=0.1, H<sub>2</sub>O); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O : CD<sub>3</sub>OD=2:1, δppm): 103.9(1'-C), 76.0(5'-C), 73.5(3'-C), 73.0(2'-C), 71.7(1-C), 71.3(2-C), 69.6(4'-C), 63.3(3-C), 61.9(6'-C).

**혈당강하작용 측정** - Sprague-Dawley계 흰쥐 수컷을 사용하여 화합물 **2** 및 각 분획의 혈당강하작용을 확인하였다. Streptozotocin의 투여량은 용량에 따른 혈당농도 및 체중에 주는 영향을 검토한 실험에서 가장 완만한 체중감소를 보인 45 mg/kg body weight 농도를 이용하였으며 0.01M의 citrate buffer(pH 4.5)에 streptozotocin 조제액 2 ml/kg를 꼬리정맥에 주사한 후 안구정맥총에서 capillary를 이용하여 혈액을 취하고, 이를 3000 rpm에서 15분간 원심분리한 후 혈장을 취하여 혈당을 측정하여 당뇨발생여부를 확인하였다. 실험동물 혈장 중의 포도당의 농도가 300 mg/dl 이상인 동물만 당뇨가 유발된 것으로 판정하고 혈당강하 작용 검색에 사용하였다. 혈장내 glucose 함량은 glucose oxidase법<sup>5)</sup>에 의하여 측정하였다. Glucose를 산화시켜 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>와 glucuronic acid를 형성시키

고 peroxidase를 이용하여 여기서 생성된 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>와 phenol, 4-aminoantipyrine을 정량적으로 측정시켜 생성된 적색의 물질을 정량하여 glucose의 양을 결정하였으며 다음 식에 따라 계산하였다.

$$\text{Glucose (mg/dl)} = \frac{\text{시료의 흡광도}}{\text{표준액의 흡광도}} \times 200$$

혈당강하작용 검색 결과는 시험물질 투여전의 blood glucose level(mg/dl)을 측정한 다음 시험물질을 투여 후 7일 후의 blood glucose level(mg/dl)을 측정하여 비교하였다. 각 실험 결과는 mean±S.D.로 표시하였으며 Analysis of Variance(ANOVA)로 유의성을 검정하였다. Blood glucose inhibition rate는 다음과 같은 식으로 계산하였다.

$$\text{Inhibition(\%)} = \frac{B_0 - B_7}{B_0} \times 100$$

B<sub>0</sub>: 시험물질 투여 전의 blood glucose level (mg/dl)

B<sub>7</sub>: 시험물질 투여 7일 후의 blood glucose level (mg/dl)

## 결과 및 고찰

상염은 혈당강하작용이 있어 당뇨병의 치료에 이용될 수 있다고 여겨져 왔으며 실제로 국내의 연구진의 활발한 연구 대상이 되어왔다. 최근 생약으로부터 혈당강하작용물질을 탐색하는 연구를 통해 우리는 미숙 상염의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  추출물이 30% 정도의 혈당강하작용이 있음을 스트렙토조토신 투여 흰쥐 모델에서 확인하였다. 이 결과는 기존의 연구가 주로 상염의 물 추출물에서 혈당강하 작용이 나타났다는 사실을 감안할 때 의미 있는 것으로 판단되어 이 화합물의 분리를 시도하였으며 활성지향 분석법을 통해 활성이 나타난 분획을 추적하여 물질을 분리하던 중 2종류의 당지질을 분리하였다.

화합물 1의 spectral data에서, 이 화합물은 당과 double bond가 있는 aliphatic long chain으로 구성되어 있는 glycolipid 계열임을 알 수 있었다. 당의 anomeric signals는  $^1\text{H-NMR}$  spectral data에서  $\delta 4.25$  ppm( $d, J=7.56$  Hz)에 나타나 당이  $\beta$ -configuration이라는 것을 알 수 있었고,  $^{13}\text{C-NMR}$ 에서  $\delta$  104.0, 71.3, 73.5, 69.2, 74.5, 62.0를 나타냄으로 당부분이  $\beta$ -galactopyranose라는 것을 알 수 있었다.<sup>6)</sup> 이는 산 가수분해 후 TMS화하여 GC로 표준품과 비교하여 당 부분이 galactopyranose라는 것을 확인하였다. 또한 3개의 oxygenated carbon(70.1, 68.1, 62.8 ppm)이 나타나 이것이 glycerol moiety라는 것을 알 수 있었다. 그리고 fatty acid의 double bond의 geometry는 *cis* configuration이라는 것을 확인할 수 있었다. 보통 double bond 옆에 위치한 carbon이  $\delta 27\sim 28$  ppm에 나타나면 *cis*-configuration이고  $\delta 32\sim 33$  ppm에 나타나면 *trans*-configuration이다.<sup>7)</sup>  $^1\text{H-NMR}$  spectral data에서 메틸기가  $\delta 0.96$ (sharp t,  $J=7.56$  Hz)에 나타남으로써 double bond와 가까움을 알 수 있다. 이 메틸기가 메틸렌 수소들과 virtual coupling이 적을수록 더 뾰족해지고 down field shift하기 때문이다. 또한 IR spectral data에

서  $3350\text{ cm}^{-1}$ (-OH)와,  $2950\text{ cm}^{-1}$ (aliphatic),  $1475\text{ cm}^{-1}$ (carbonyl)을 확인 할 수 있었다. FAB MS spectrum에서 797의  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 를 얻었으며 10% NaOMe-MeOH 가수분해에 의하여 2개의 acyl moiety가 동일한 methyl linolenate임을 확인하였다. 이상의 결과를 바탕으로 화합물 1이 1-*O*-(9Z, 12Z, 15Z-octatrienoyl)-2-*O*-(9Z, 12Z, 15Z-octatrienoyl)-3-*O*- $\beta$ -D-galactopyranosyl glycerol임을 확인하였다.

화합물 2의 spectral data는 화합물 1과 유사하였다. 당의 anomeric signal은  $^1\text{H-NMR}$ 에서  $\delta 4.29$ ( $d, J=6.42$ Hz),  $^{13}\text{C-NMR}$ 에서  $\delta 103.9$ 에 나타났다. 이로써 당이  $\beta$  configuration이라는 것을 알 수 있었으며 산 가수분해 후 표준품과 비교하여  $\beta$ -galactopyranose임을 확인하였다.<sup>6)</sup> 그러나, 화합물 1과 달리  $^1\text{H-NMR}$ 에서 methyl기의 위치가 sharp한 triplet(0.93 t  $J=7.5$  Hz)과 그것보다 조금 up field에 위치한 triplet(0.83 t like)로 2가지의 methyl signal을 볼 수 있었다. 이것으로 환경이 다른 2개의 methyl기가 존재한다는 것을 알 수 있다. 또한 알칼리 가수분해 시 methyl linolenate(18:3)와 methyl palmitate(16:0)가 존재함을 알 수 있었으며 효소를 이용한 가수분해에서 methyl palmitate(16:0)가 더 많이 분해되는 것을 확인하여 1번 위치에 palmitic acid가 ester 결합하는 것을 알 수 있었다.<sup>8)</sup> FAB MS에서 777 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 를 확인하였고, IR spectrum에서 3401(-OH), 2928, 2853(aliphatic), 1733(C=O), 652(C=C), 776를 확인하였다. 화합물 2의 비선광도는  $[\alpha]_D^{20} = +3.8^\circ$ ( $c=0.2$ , MeOH)로 (*R*) configuration이라는 것을 확인하였다. 이로써 화합물 2는 2(*R*)-1-*O*-octadecanoyl-2-*O*-(9Z, 12Z, 15Z-octatrienoyl)-3-*O*- $\beta$ -D-galactopyranosyl glycerol임을 확인하였다. 화합물 2를 10% NaOMe-MeOH로 알칼리 가수분해하여 얻은 화합물 2a는 COSY spectrum으로 proton과 carbon의 연결상태를 확인하였으며,  $^{13}\text{C-NMR}$ 에서 확인된 9개의 탄소 피크 중 6개는 당의 탄소 103.9(1'-C), 76.0(5'-C), 73.5

Table II. Effect of each compound on blood glucose level in diabetic rats

Group	Dose (mg/kg p.o.)	No. of animal	blood glucose level (mg/dl)	
			0 day	7 day
Control		9	496.1 $\pm$ 43.6	498.5 $\pm$ 48.2
Compound 1	4.8	7	500.7 $\pm$ 48.2	445.0 $\pm$ 162.6
Compound 2	1	6	485.6 $\pm$ 29.5	409.7 $\pm$ 69.7*

\*Significantly different from the control ( $p < 0.05$ )

(3'-C), 73.0(2'-C), 69.6(4'-C), 61.9(6'-C) 피크이며 3개는 glycerol moiety인 71.7(1-C), 71.3(2-C), 63.3(3-C)로 구성되어 있음을 알 수 있었다. 비선광도가  $[\alpha]_D = +1.8^\circ(c=0.2, H_2O)$ 로 (S) configuration임을 알 수 있었다.<sup>9)</sup> 이러한 점으로 미루어 화합물 **2a**가 2(S)-1-O-β-D-galactopyranosyl glycerol임을 확인하였다.<sup>10-12)</sup>

네 번째 분획(Fr. IV)에서 분리된 화합물 **1**, **2**의 혈당강하 작용을 측정한 결과(Table II) 화합물 **2**(1 mg/kg p.o.)가 약하지만 유의성 있는 활성을 나타내었다.

불포화 지방산의 당뇨에 대한 연구는 EPA와 DHA 등의 불포화 지방산이 당뇨병 환자에 있어서 고지혈증 및 인슐린 내성에 영향을 준다는 것이 보고되었다.<sup>13)</sup> 상엽의 혈당 강하 효과는 이미 밝혀진 아미노당의 glucosidase 억제작용<sup>3-4)</sup>과 더불어 당지질이 혈당강하 효과를 나타냄을 확인할 수 있었다.

### 결 론

어린 상엽으로부터 혈당강하효과를 나타내는 물질의 추적 분리를 실시하여 2 종류의 galactolipid를 얻었다. 화합물 **1**은 1-O-(9Z, 12Z, 15Z-octatrienoyl)-2-O-(9Z, 12Z, 15Z-octatrienoyl)-3-O-β-galactopyranosyl glycerol, 화합물 **2**는 2(R)-1-O-(octadecanoyl)-2-O-(9Z, 12Z, 15Z-octatrienoyl)-3-O-β-galactopyranosyl glycerol로 동정하였으며 상엽에서 처음 분리 보고되는 물질이다. 또한 화합물 **2**는 1 mg/kg(p.o.) 농도에서 약 16%의 혈당강하 활성을 나타내었다.

### 감사의 글

본 연구는 과학기술부의 '달리시드산 및 피론계 당뇨병 치료제' 연구비 지원에 의해 수행되었으므로 이에 감사 드린다.

### 인용문헌

1. 정보섭, 신민교 공편 (1989) 향약대사전 (식물편) pp 545-546 도서출판 영림사, 서울.
2. Tang, W. and Eisenbrand, G. (1992) Chinese drugs of plant origin pp 669-696 Springer-Verlag, New York.

3. Asano, N., Tomioka, E., Kizu, H. and Matsui, K. (1994) Sugars with nitrogen in the ring isolated from the leaves of *Morus bombycis*. *Carbohydr. Res.* 253: 235-245.
4. Asano, N., Oseki, K., Tomioka, E., Kizu, H. and Matsui, K. (1994) N-containing sugars from *Morus alba* and their glycosidase inhibitory activities. *Carbohydr. Res.* 259: 243-255
5. Kumar, G. H., Sudheesh, S. and Vijayalakshmi, P. (1993) Hypoglycemic effect of *Coccinia indica*; Mechanism of action. *Planta Med.* 59: 330-332.
6. Jung, J. H., Lee, H and Kang, S. S. (1996) Diacylglycerylgalactosides from *Arisaema amurense*. *Phytochem.* 42(2): 447-452.
7. Oshima, Y., Yamada, S. H., Matsunaga, K., Moriya, T. and Ohizumi, Y. A monogalactosyl diacylglycerol from a cultured marine dinoflagellate, *Scrippsiella trochoidea*. (1994) *J. Nat Prod.* 57(4): 534-536.
8. Kobayashi, M., Hayashi, K., Kawazoe, K. and Kitagawa, I. Marine natural products. XXIX. Heterosigma-glycolipids I, II, III, and IV, four diacylglyceroglycolipids possessing ω3-polyunsaturated fatty acid residues, from the raphidophycean dinoflagellate *Heterosigma akashiwo* (1992) *Chem. Pharm. Bull.* 40(6): 1404-1410.
9. Kikuchi, H., Tsukitani, Y., Manda, T., Fuji, T., Nakanishi, H., Kobayashi, M. and Kitagawa, I. Marine Natural products. X. Pharmacologically active glycolipids from the Okinawan marine sponge *Phyllospongia foliascens* (Pallas). (1982) *Chem. Pharm. Bull.* 30(10): 3544-3547.
10. Kitagawa, I., Hayashi, K. and Kobayashi, M. (1989) Heterosigma-glycolipids I and II, two new galactolipids containing octadecatetraenoyl and eicosapentaenoyl residues, from a raphidophyte dinoflagellate *Heterosigma* sp. *Chem. Pharm. Bull.* 37(3): 849-851.
11. Colombo, D., Ronchetti, E., Scala, A., Taino, I. M., Albin, F. M. and Toma, L. (1995) Optically pure 1-O- and 3-O-β-glycosyl and galactosyl-sn-glycerols through lipase-catalyzed transformations. *Tetrahedron Letters* 36(27): 4865-4868.
12. Murakami, N., Shirahashi, H., Nagatsu, A. and Sakakibara, J. (1993) Studies on glycolipids. VI. New acyl-distributed glyceroglycolipids from the nitrogen-fixing cyanobacterium *Anabaena flos-aquae* f. *flos-aquae*. *Chem. Pharm. Bull.* 41(6): 1177-1179.
13. Mori, Y., Murakawa, Y., Katoh, S., Hata, S., Yokoyama, J., Tajima, N., Ikeda, Y., Nobukata, H.,

Ishikawa, T and Shibutani, Y. (1997) Influence of highly purified eicosapentaenoic acid ethyl ester on insulin resistance in the Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rat, a model of spontaneous non-insulin-

dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 46(12): 1458-1464.

(2000년 2월 28일 접수)