빈랑 추출물의 새로운 항바이러스 활성

이도승 · 부정환¹ · 김영천¹ · 이진만² · 강승태³ · 이왕식³ · 류기중³ · 이동선^{3,4*}
(재)제주테크노파크 생물종다양성연구소, ¹제주대학교 아열대원예산업연구소
²호서대학교 식품공학과, ³제주대학교 생명공학부, ⁴제주대학교 아열대농업생명과학연구소

The Antiviral Effects of *Areca catechu* L. Extract

Doseung Lee, Kyung Hwan Boo¹, Young Cheon Kim¹, Jin-Man Lee², Seungtae Kang³,
Wang Shik Lee³, Key Zung Riu³, and Dong-Sun Lee^{3,4*}

Jeju Biodiversity Research Institute (JBRI), Jeju Technopark

¹Subtropical Horticulture Research Institute, Jeju National University

²Department of Food & Biotechnology, Hoseo University

³College of Applied Life Science (SARI), Jeju National University

⁴Research Institute for Subtropical Agriculture and Biotechnology, Jeju National University

Abstract Trafficking of viral glycoproteins to the cell surface results in syncytium formation in baby hamster kidney (BHK) cells infected with Newcastle disease virus (NDV). An extract from the medicinal *Areca catechu* L plant inhibited not only syncytium formation, but also trafficking of the hemagglutinin-neuramidase (HN) glycoprotein to the cell-surface. The viral glycoprotein was processed within the endoplasmic reticulum during transit to the cell membrane. Fungal extracts showed inhibitory activities (IC₅₀ 10 µg/mL) against α -glucosidase. These results suggested that *A. catechu* L. extracts inhibited the cell-surface expression of NDV-HN glycoprotein without significantly affecting HN glycoprotein synthesis in NDV-infected BHK cells.

Keywords: methanol extract of *A. catechu*, α -glucosidase inhibition, antiviral activities

서 론

빈랑(*Areca catechu* L)은 종려과(Palmae)과에 속하는 식물로서 중국 남부 지방, 인도네시아, 필리핀, 말레이반도에 주로 자생하거나 재배되며, 높이는 25 m 이상 자라고 잎 끝은 갈라져 톱니 모양이며 잎자루는 짧다. 암수 한그루로 꽃은 단성화이고 육수꽃차례에 달리며 흰색이다. 열매는 둥글거나 타원형 또는 긴 것이 있고 지름 3 cm 정도로 노란색 · 오렌지색 · 홍색 등이고 성숙한 과실을 건조한 것을 빈랑이라 한다. 주요성분으로는 arecoline, arecolidine, guvacoline 등의 alkaloid와 steroid, tannin도 함유하고 있으며, 효능으로는 장내 유해균에 대한 항균, 항진균, 살충(1,2)와 항암, 항혈전(3), 항산화, α -glucosidase 저해활성(4) 등이 보고되었다.

한편, 당뇨, 암, 바이러스 감염 등과 같은 많은 질병에 관여하는 것으로 알려진 glucosidases는 세포내 glucose trimming을 통하여 당단백질 혹은 당지질의 수식에 관여한다. 그리고 α -glucosidase 저해제는 당단백질 혹은 당지질의 수식을 통하여 항당뇨, 항암, 및 항바이러스 활성을 나타낸다(5-9). 특히, 당기바이러스, HIV,

간염바이러스 등을 포함한 해로운 바이러스들은 glucosidase 저해에 매우 민감한 것으로 알려졌다(10). 이러한 이유로 인하여, α -glucosidase 저해제는 관련된 많은 질병의 치료제 개발 타겟으로써 뿐만 아니라 작용기작 연구에 이용된다(10). Nojirimycin, N-butyldeoxynojirimycin, nectricine, castanospermine와 같은 α -glucosidase 저해제는 당단백질 수식의 초기단계를 저해함으로써 인간면역결핍 바이러스(HIV, human immunodeficiency virus)의 복제, 세포융합을 통한 syncytium(합포체) 형성의 저해활성을 나타낸다(11-16). HIV-1 envelope glycoprotein (Env)으로 알려진 outer membrane gp120와 transmembrane gp41 subunits은 precursor gp160의 절단으로부터 유래된다(17). T helper cell 표면에 위치한 HIV 수용체인 gp41과 gp120은 lymphocytes 표면의 CD4 수용체에 결합하며, 이러한 상호작용을 통하여 거대하고 비기능적인 막 융합을 야기시켜 합포체를 형성한다(17,18). α -Glucosidase inhibitor로써 Deoxynojirimycin과 그 유사체들은(17), gp160으로부터 gp41과 gp120으로의 절단 활성을 감소시켜 정상적인 glycan processing을 저해함으로써 감염세포내에서 HIV 수용체의 형성을 방해한다. HIV 감염된 세포에서의 syncytium 형성은 Newcastle disease virus (NDV) 감염된 baby hamster kidney (BHK) 세포에서도 관찰되며(19), 합포체 형성을 저해하는 저해제 탐색방법은 항 HIV 활성물질 스크리닝을 위한 훌륭한 전략으로 기대된다. 빈랑 추출물이 항바이러스 효능에 대한 것으로는 human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) 억제 활성(20), herpes simplex virus-1 (HSV-1) 억제 활성(21) 등이 보고되어 있으나 정확한 기작 연구는 미진한 상태이다. 본 연구에서는 빈랑 추출액의 항바이러스 작용기작에

*Corresponding author: Dong-Sun Lee, College of Applied Life Science (SARI), Research Institute for Subtropical Agriculture and Biotechnology, Jeju National University, Jeju 690-756, Korea
Tel: 82-64-754-3343
Fax: 82-64-756-3351
E-mail: dongsunlee@jejunu.ac.kr
Received November 26, 2013; revised January 28, 2014;
accepted January 29, 2014

대한 연구로써 α -glucosidase 저해활성과 세포내 바이러스 당단백질 분비과정의 저해작용에 대한 새로운 활성에 대한 결과를 보고한다.

재료 및 방법

세포주, 바이러스 및 시약

Baby hamster kidney (BHK) 세포주는 37°C, humidified CO₂ incubator (5% CO₂-95% air)내에서 10% calf serum (BD, Carlsbad, CA, USA)이 포함된 Eagle's minimum essential medium (DMEM)에서 배양하였다. Newcastle disease virus (NDV; Miyadera strain)는 국립보건연구원(National Institute of Health, Seoul, Korea)에서 분양받은 BHK 세포에서 증식하였다. 증식된 바이러스 stock들은 monolayer BHK 세포주상 plaque forming units (PFU)의 assay를 통하여 적정하였다. 모든 시험에 사용된 시약들은 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) 사로부터 구입하여 사용하였다.

시료 추출

빈랑 시료는 대구시내에 위치한 한약방으로부터 구입하여 사용하였다. 빈랑 시료 10 g을 각각 메탄올(100 mL)로 상온에서 24 시간 동안 추출하여 Whatman filter paper No.1 (GE Healthcare, Freiburg, Germany)을 사용하여 여과하였다. 그리고 메탄올을 제거하기 위하여 여과액을 감압농축(40)하여 동결건조 한 후 4°C에 보관하여 활성 시험의 재료로 사용하였다(19).

효소 활성 검정

빈랑 추출물은 시험하는 다양한 glucosidase에 대하여 효소 활성 억제제를 보였다. glycosidase의 assay 는 Lee와 Lee(22)와 Lee 등(23)의 방법에 따라 수행하였다. α -Glucosidase와 다른 glucosidase의 활성 분석을 위하여 기질로 p-nitrophenol (pNP) glycosides (1 mM)를 포함하는 50 mM phosphate 완충용액(pH 6.7)을 조제하여 사용하였다. 시료를 완충용액에 첨가하고 37°C, 5분간 효소 반응 개시 후 기질을 첨가하여 37°C, 10분간 효소 반응을 수행하였다. 효소반응 종료는 3배 부피의 1 M Na₂CO₃를 첨가하여 반응을 종료한 후 OD₄₀₅를 측정하여 흡광도 변화로부터 효소저해활성을 계산하였다. 활성단위인 1 unit는 활성측정 조건에서, 1분 동안 PNP 1.0 μ mol을 생성하는데 사용된 효소 양으로 정하였다. 억제율 계산은 아래와 같이 하였다.

$$\text{Inhibition (\%)} = (\text{Activity}_{\text{control}} - \text{Activity}_{\text{sample}}) / \text{Activity}_{\text{control}} \times 100$$

합포체 형성 및 cytopathic 효과

BHK cell의 표적 세포 단일층(monolayer)은 96 well microtiter plate에 5 multiplicity of infection (MOI) 농도의 NDV를 감염시킨 후 표시된 농도의 시료를 첨가하여 배양하였다. 그런 후 NDV 감염 세포주에서 합포체 형성여부와 cytopathic 효과(CPE), cytopathic units (CPU) 정량을 광학현미경으로 관찰하였다(24,25).

96 well microtiter plate에 배양된 BHK 세포주에 2배 희석 농도가 되게 하여 VSV를 감염시킨 후 CPU 정량을 하였다. CPU는 세포병변효과가 일어나는 추출물 농도 이전의 최대 희석 배율로 정하며, 세포병변효과에 내성을 갖는 물질의 최대 희석농도를 의미한다.

Cell growth

96 well plates에 BHK 세포를 분주한 후 2배 농도로 희석된 빈랑 추출물을 처리하여 37°C, CO₂ incubator에서 배양하였다. BHK 세포 성장은 2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium monosodium salt (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)를 이용한 colorimetric 방법에 준하여 결정하였다.

적혈구응집(Hemagglutination) 및 혈구흡착(hemadsorption)

바이러스 당단백질 NDV-hemagglutinin-neuramidase (NDV-HN) 생합성은 NDV 감염 세포주의 용해물에 혈구응집단위(hemagglutination units, HAU)를 결정하여 정량하였다. 세포 표면에서 NDV-HN 발현유무는 혈구흡착(hemadsorption, HAD)의 정량으로 결정하였다(19,20). 6-well plates (Falcon; BD, Detroit, MI, USA)에 1 HAU/mL 농도의 NDV를 2 mL 처리하여 감염시킨 후 14시간, 37°C, humidified 5% CO₂-95% air incubator에서 BHK 세포의 confluent 배양을 수행하였다. 배양한 배지를 제거한 후 냉각된 식염수(chilled saline)에 있는 1% (v/v) 닭 적혈구(chicken red blood) 세포 2 mL를 각각의 well에 분주 한 후 4°C, 30분간 정치하였으며, 가끔씩 가볍게 흔들어 주었다. 흡착되지 않은 혈구세포를 제거 한 후, cell layer를 냉각한 식염수 2 mL로 3회 씻어주었다. 적혈구 세포는 1% 암모니아가 포함된 멸균수로 swollen 후 흡광도(OD₅₅₀)를 측정하여 정량하였다.

결과 및 고찰

빈랑 추출물의 α -glucosidase 억제 활성

Glucosidase 저해제 스크리닝 시스템을 이용하여 α -glucosidase에 대하여 활성저해능을 갖는 빈랑 추출물을 선별하여 조사하였다. 추출물의 저해활성을 조사하기 위하여 50% inhibition (IC₅₀) values를 결정하였으며, 효소활성 저해능은 샘플 추출액 농도의 로그 값에 대한 상대활성 %를 정하여 나타내었다. Fig. 1에서와 같이, α -glucosidase에 대한 추출물의 IC₅₀ 값은 10 μ g/mL이었으며 추출물에 대한 α -glucosidase 활성 억제제를 3개의 다른 효소와의 IC₅₀의 비교 변화를 보았을 경우도 유사한 양상을 나타내었다. 이러한 결과는 빈랑 추출물이 농도 의존적으로 α -glucosidase에 대한 억제활성이 증가하였다고 생각된다. Fig. 1에서 나타난 바와 같이, α -mannosidase, β -glucosidase, β -mannosidase에 대한 빈랑 추출물의 IC₅₀은 각각 20, 40, 80 μ g/mL로 나타났다. 즉, 빈랑 추출물은 β -type glycosidases 보다 α -type glycosidase에 대하여 효소활성 저해능이 월등하였다. 이러한 결과들은 빈랑 추출물은 세포내 당단백질의 당쇄화 수식에 강한 저해 활성을 나타내는 것으로 판단된다.

또한 다수의 α -glucosidase inhibitor들은 항바이러스 활성을 갖는 물질로 알려져 있다(7-11). 즉, α -glucosidase에 대한 억제활성을 나타내는 것은 세포내에서 바이러스 단백질들의 glycosylation와 같은 당단백질 수식과정을 억제하는 것으로 보고되었다. 따라서, Fig. 1과 같이 α -glucosidase 억제 활성을 보이는 빈랑 추출물이 세포내에서 바이러스 당단백질의 합성과정 및 세포표면으로의 분비과정 등을 이해하는데 유용한 재료로 이용될 수 있을 것이라 기대된다.

빈랑 추출물에 의한 바이러스 당단백질의 세포내 발현 억제

세포수준에서 빈랑 추출물의 항바이러스 억제활성을 조사하기 위하여, NDV 감염된 BHK 세포 내에서 발현되는 바이러스 당단

Fig. 1. Inhibition by *A. catechu* extracts against 0.5 U/mL of various glycosidase. Enzyme solutions were treated with designated concentrations of sample. The amounts of enzymes were as follows: 0.5 U/mL α -glucosidase (○), 0.5 U/mL β -glucosidase (●), 0.5 U/mL α -mannosidase (△), 0.5 U/mL β -mannosidase (▲). Mixtures of enzyme and sample were kept at room temperature for 1 h.

Fig. 2. Blockade of the cell surface expression of NDV-HN glycoprotein by *A. catechu* extracts with no significant effects on its synthesis. Synthesis of NDV-HN glycoprotein was quantified by determining hemagglutination units (HAU, □) in whole lysates of NDV-infected cells. NDV-HN expressed on the cell surface was quantified by hemadsorption (HAD, ■).

백질(NDV-HN)의 생합성 및 세포표면으로의 발현에 미치는 영향을 측정하였다.

빈랑 추출물이 합포체 형성을 억제시키는 최소저해농도(Minimum inhibitory concentration, MIC) 값은 25.0 μ g/mL로 나타났다(Table 1). 그러나, 부분적으로 합포체 형성이 지연되는 MIC 값은 12.5 μ g/mL로 나타났다. 또한 NDV 감염된 BHK 세포에서의 합포체 형성은 HIV 감염시와 유사하기 때문에(17-19), 빈랑 추출물에 의한 α -glucosidase 활성억제는 virus 감염 세포주에서의 glycan 형성 과정을 억제하므로 합포체 형성을 저해할 가능성이 있다.

빈랑 추출물에 의한 바이러스 당단백질의 세포표면으로의 발현 억제는 세포내에서 바이러스 당단백질의 세포내 생합성 저해에 의해 일어날 가능성이 있으므로, 추출물에 의한 당단백질 생합성 저해능을 검토하였다. NDV-감염 BHK 세포에서 바이러스 당단백질 NDV-HN의 총 생합성 양은 세포 용해물(cell lysate)에서 전체 HAU 측정으로 정량화한다는 연구가 보고되었다(23,24). NDV 감염된 세포배양액을 초음파 파쇄하여 닭 적혈구(chicken red blood cells)를 첨가한 후, 용해물에서 hemagglutination 활성을 측정하였다. HAU는 빈랑 추출물의 농도가 25.0과 3.2 μ g/mL 사이에서는 현저하게 감소하는 경향을 나타내지는 않았지만(Fig. 2, white bar), NDV 감염된 세포에 닭 적혈구 세포를 첨가하여 혈구 흡착(HAD %) 정도를 측정한 결과, 빈랑 추출물 25.0 μ g/mL 농도(Fig. 2, black bar)에서 상당한 흡착능의 감소를 나타내었다. 즉, NDV 감염된 세포에 대하여 빈랑 추출물 처리한 결과, 추출물 25.0 μ g/mL 농도로 처리한 샘플 구에서 바이러스 당단백질의 세포내 생합성은 저해되지 않으나(Fig. 2, white bar), 당단백질이

세포표면으로의 수송을 저해하여 혈구흡착이 되지 않는 것으로 나타났다(Fig 2, black bar).

그러므로 빈랑 메탄올 추출물을 처리 한 결과, NDV 감염된 BHK 세포에서 바이러스 당단백질의 세포표면으로의 발현이 저해되는 것으로 보이므로 향후 빈랑 추출물로부터 항바이러스 물질의 분리, 항바이러스 활성에 대한 검증 및 작용기작에 대한 연구가 기대된다. 또한 항바이러스 활성 물질 스크리닝을 위한 초기단계 검색방법으로써 α -glucosidase 저해활성과 합포체 형성 저해 활성의 사용이 기대된다(10-16).

요 약

Newcastle disease virus (NDV) 감염된 baby hamster kidney (BHK) 세포에서 합포체 형성은 세포막 표면으로의 수송된 바이러스 당단백질 hemagglutinin-neuramidase (HN)에 의해 일어난다. HAU 값은 추출물의 농도가 25.0과 3.2 μ g/mL 사이에서는 현저하게 감소하였으나, NDV 감염된 HAD (%)는 25.0 μ g/mL 농도에서 광범위한 흡착능의 감소를 나타내 바이러스 당단백질의 세포내 생합성은 저해되지 않았다. 그러므로, 약용식물인 빈랑 메탄올 추출물이 바이러스 당단백질의 세포막으로의 수송과 함께 합포체 형성을 저해하여 항바이러스 작용을 하였다. 또한 빈랑 추출물의 저해활성을 조사한 결과 α -glucosidase에 대한 추출물의 IC_{50} 은 10.0 μ g/mL이었으며, α -mannosidase, β -glucosidase, β -mannosidase에 대한 빈랑 추출물의 IC_{50} 은 각각 20.0, 40.0, 80.0 μ g/mL로 나타나 β -type glycosidases 보다 α -type glycosidases에 대한

Table 1. Effect of *A. catechu* extracts on syncytium formation

Concentration (μ g/mL)	3.2	6.3	12.5	25	50	100
Syncytium formation	++	++	+	-	-	-
%HAU	100	97	92	83	74	55

Confluent monolayer cultures of BHK cells in 96-well titer plates were infected with NDV. Methanol extract was added at 1 h after infection and the cells were incubated for a further 18 h. The syncytium formation in NDV-infected cells was determined under an optical microscope. The degrees of syncytium formation was expressed as follows; -, none; +, moderate; ++, severe.

효소활성 저해능이 우수하였다. 따라서 IC₅₀농도에서는 세포내에서 당단백질 생합성은 저해되지 않으며 당단백질의 수송을 저해하는 것으로 판단되었으며 향후 항바이러스 관련 작용기작의 연구가 필요하다고 판단된다.

감사의 글

이 논문은 2013년도 한국연구재단 기초연구사업(2012R1A1A4A01019357, 2011-0027519)과 농촌진흥청 차세대 바이오그린 21사업(PJ009094012014)의 지원에 의해 이루어진 것임.

References

1. Lee KS, Kim SH, Chun SH, Park SS, Pack CS, Shin YS. Antimicrobial activity of *Areca catechu* L. extract of against intestinal pathogens. Korean J. Food. Nutr. 11: 36-40 (1998)
2. Lee KS, Kim SH, Kim SH, Park SS, Chun JY, Shin YS. Antimicrobial activity of herbs related with treatments of intestinal disease against intestinal pathogens. Korean J. Food. Nutr. 11: 31-35 (1998)
3. Chin JE, Cho NC. The effects of *Areca catechu* extracts on tyrosinase gene expression in B16 mouse melanoma cells. Korean J. Food. Nutr. 20: 240-244 (2007)
4. Kim JH, Oh HS. Biological activities of solvent fractions isolation from *Areca catechu* L. J. Exp. Biomed. Sci. 16: 271-277 (2010)
5. Dennis JW, Laferté S, Waghorne C, Breitman ML, Kerbel RS. Beta 1-6 branching of Asn-linked oligosaccharides is directly associated with metastasis. Science 236: 582-585 (1987)
6. Lee DS, Lee JM, Kim SU, Chang KT, Lee SH. Ceftezole, a cephem antibiotic, is an α -glucosidase inhibitor with *in vivo* anti-diabetic activity. Int. J. Mol. Med. 20: 379-383 (2007)
7. Mehta A, Zitzmann N, Rudd PM, Block TM, Dwek RA. α -Glucosidase inhibitors as potential broad based anti-viral agents. FEBS Lett. 430: 17-22 (1998)
8. Goss PE, Baker MA, Carver JP, Dennis JW. Inhibitors of carbohydrate processing: A new class of anticancer agents. Clin. Cancer. Res. 1: 935-944 (1995)
9. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: Results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 28: 154-163 (2005)
10. Courageot MP, Frenkiel MP, Dos Santos CD, Deubel V, Despres P. α -Glucosidase inhibitors reduce dengue virus production by affecting the initial steps of virion morphogenesis in the endoplasmic reticulum. J. Virol. 74: 564-572 (2000)
11. Dettenhofer M, Yu XF. Characterization of the biosynthesis of human immunodeficiency virus Type 1 Env from infected T-cells and the effects of glucose trimming of Env on virion infectivity. J. Biol. Chem. 276: 5985-5991 (2001)
12. Johnson VA, Walker BD, Barlow MA, Paradis TJ, Chou TC, Hirsch MS. Synergistic inhibition of human immunodeficiency virus type 1 and type 2 replication *in vitro* by castanospermine and 3'-azido-3'-deoxythymidine. Antimicrob. Agents Ch. 3: 53-57 (1989)
13. Tsujii E, Muroi M, Shiragami N, Takatsuki A. Nectrisine is a potent inhibitor of α -glucosidases, demonstrating activities similarly at enzyme and cellular levels. Biochem. Bioph. Res. Co. 220: 459-466 (1996)
14. Papandrou MJ, Barbouche R, Guieu R, Kieny MP, Fenouillet E. The α -glucosidase inhibitor 1-deoxynojirimycin blocks human immunodeficiency virus envelope glycoprotein-mediated membrane fusion at the CXCR4 binding step. Mol. Pharmacol. 61: 186-193 (2002)
15. Fischer PB, Collin M, Karlsson GB, James W, Butters TD, Davis SJ, Gordon S, Dwek RA, Platt FM. The α -glucosidase inhibitor N-butyldeoxynojirimycin inhibits human immunodeficiency virus entry at the level of post-CD4 binding. J. Virol. 69: 5791-5797 (1995)
16. Gruters RA, Neefjes JJ, Tersmette M, de Goede RE, Tulp A, Huisman HG, Miedema F, Ploegh HL. Interference with HIV induced syncytium formation and viral infectivity by inhibitors of trimming glucosidase. Nature 330: 74-77 (1987)
17. Einfeld D. Maturation and assembly of retroviral glycoproteins. Curr. Top Microbiol. 214: 133-176 (1996)
18. Quinn TC. HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on long-term consequences. AIDS 22 (Suppl 3): 7-12 (2008)
19. Lee DS, Kim SC, Kim DH, Kim JH, Park SP, Riu YC, Kim MY, Cho SK, Riu KZ, Lee DS. Screening of *Phellinus linteus*, a medicinal mushroom, for anti-viral activity. J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem. 54: 475-478 (2011)
20. Kusumoto IT, Nakabayashi T, Kida H, Miyashiro H, Hattori M, Namba T, Shimotohno K. Screening of various plant extracts used in ayurvedic medicine for inhibitory effects on human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) protease. Phytother. Res. 9: 180-184 (1995)
21. Hattori M, Nakabayashi T, Lim YA, Miyashiro H, Kurokawa M, Shiraki K, Gupta MP, Correa M, Pilapitiya U. Inhibitory effects of various Ayurvedic and Panamanian medicinal plants on the infection of herpes simplex virus-1 *in vitro* and *in vivo*. Phytother. Res. 9: 270-276 (1995)
22. Lee DS, Lee SH. Genistein, a soy isoflavone, is a potent α -glucosidase inhibitor. FEBS Lett. 501: 84-86 (2001)
23. Lee DS, Boo KH, Lee JM, Unno T, Lee WS, Cho MJ, Riu KZ, Lee DS. Anti-viral activity of blue chanterelle (*Polyozellus multiplex*) that inhibits α -glucosidase. Food Sci. Biotechnol. 22: 747-750 (2013)
24. Muroi M, Takasu A, Yamasaki M, Takatsuki A. Folimycin (concanamycin A), an inhibitor of V-type H(+)-ATPase, blocks cell surface expression of virus-envelope glycoproteins. Biochem. Bioph. Res. Co. 193: 999-1005 (1993)