

Title	Suppression of the formation of sister chromatid exchanges by low concentrations of ginsenoside Rh2 in human blood lymphocytes
Author(s)	朱, 錦華
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39876">https://hdl.handle.net/11094/39876</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	朱 錦 華
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 1 2 0 8 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 9 月 2 8 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科 環境医学専攻
学 位 論 文 名	Suppression of the formation of sister chromatid exchanges by low concentrations of ginsenoside Rh <sub>2</sub> in human blood lymphocytes (低濃度 Ginsenoside Rh <sub>2</sub> のヒトリンパ球 SCE 形成抑制作用)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 森本 兼囊 (副査) 教 授 高井新一郎 教 授 野村 大成

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目 的】

薬用人参は強壯強精不老長寿の靈薬として数千年の歴史を有し、広く価値が認められている。薬用人参については多種多様の薬理作用が報告されているが癌に対する予防医学的研究は進んでいない。紅参は薬用人参の種類である。近年紅参よりいくつかの紅参特有成分が抽出され、その化学構造が明らかにされつつある。Ginsenoside Rh<sub>2</sub> (Rh<sub>2</sub>) もその一種であり、dammarane骨格をアグリコンとし、C-3 位に1分子のグルコースが結合した植物性配糖体である。Rh<sub>2</sub>による腫瘍細胞の増殖抑制作用或いはRh<sub>2</sub>の抗癌剤との併用による治療効果増強などの作用が報告され注目されている。一方 sister chromatid exchanges (SCE) 形成の詳細なメカニズムやその生体での生物学的意義はあまり明らかにされていないが、SCEの形成には、DNA鎖における損傷やDNA複製過程における損傷の修復が関与していることが示唆されている。SCEは一般に染色体異常を誘発する濃度よりも低濃度で誘発されるので、DNA損傷の感度の高い指標となっている。又SCEは変異原性とよく相関することが知られている。我々はRh<sub>2</sub>の変異原性修飾効果を検討する目的で、培養ヒト末梢血リンパ球にRh<sub>2</sub>を負荷し、baseline及び mitomycin C (MMC) 誘発SCE頻度に及ぼす影響を検討した。

### 【方法ならびに成績】

対象は23歳～51歳の健康な成人である。

末梢血液0.3mlをRPMI1640培養液4.7ml中に加え、3% Phytohemagglutinin (PHA) にてリンパ球を分裂刺激し、光線を避けて、37℃、5% CO<sub>2</sub>、95%空気にて72時間培養を行った。分裂期細胞を得るために、培養終了4時間前にColcemid (2 × 10<sup>-7</sup>M) を添加した、低張固定、標本作成、分染処理 (Fluorescence - Plus - Giemza法) した後SCE頻度、Proliferation index, Mitotix index を観察した。

Rh<sub>2</sub>は培養直前にエタノールで溶解した後蒸留水で希釈した。Rh<sub>2</sub>の1.0 × 10<sup>-22</sup>Mから1.0 × 10<sup>-7</sup>Mの濃度について、SCE頻度への影響を観察した。

1. Rh<sub>2</sub>は1.0 × 10<sup>-10</sup>M以上の濃度においてヒト末梢血リンパ球の baseline SCE 頻度を有意に減少させた。(Rh<sub>2</sub>1.0

$\times 10^{-7}M$ で  $P < 0.01$ ,  $Rh_2 1.0 \times 10^{-10}M$ で  $P < 0.05$ )

2.  $Rh_2 1.0 \times 10^{-7}M$ と  $MMC 3.0 \times 10^{-8}M$ をリンパ球培養液中に同時に負荷すると  $MMC 3.0 \times 10^{-8}M$ 単独負荷群に比べて有意に ( $P < 0.001$ ) MMC誘発SCE頻度が減少した。 $Rh_2$ を  $1.0 \times 10^{-7}M$ 或いは  $1.0 \times 10^{-10}M$ の濃度で  $MMC 6 \times 10^{-8}M$ と同時に負荷すると  $MMC 6 \times 10^{-8}M$ 単独負荷群に比べて有意に ( $P < 0.001$ ) MMC誘発頻度の減少がみられた。
3. 上記実験すべてについて  $Rh_2$ による proliferation index 及び mitotic index の有意な変化はみられず,  $Rh_2$ は、リンパ球の細胞増殖に有意な影響を与えなかった。

#### 【総括】

今回の実験で,  $Rh_2$ は培養ヒト末梢血リンパ球の baseline SCE 頻度と MMCによる誘発SCE頻度を有意に減少させることが示された。 $Rh_2$ の化学構造はステロイドホルモンに類似した植物配糖体である。ある種のステロイドホルモンによりSCE頻度が増加することが報告されている。今回の実験においては,  $Rh_2 1.0 \times 10^{-10}M$ の濃度で baseline SCEが有意に低下しており,  $Rh_2$ はステロイドホルモン様に作用し, 変異原性を修飾していることが考えられる。 $Rh_2$ は細胞膜系の脂質層に強い親和性があり, 容易に細胞膜の脂肪層に取り込まれ, 膜脂質層および膜表層の糖蛋白の性質を変えてシグナル伝達機構に作用して, SCE誘発に影響することも考えられる。またMMCによる誘発SCE頻度を検討したところ  $Rh_2$ は誘発SCE頻度を低下させることが明らかとなった。SCEの形成は, DNA鎖における損傷が関与している。 $Rh_2$ によるSCE誘発抑制機構の詳細はまだ不明であるが,  $Rh_2$ による腫瘍抑制作用及び癌細胞の再分化誘導作用との関連が興味深い。今後の予防医学に対してもひとつの示唆を与えるものである。

### 論文審査の結果の要旨

Ginsenoside  $Rh_2$  ( $Rh_2$ )は薬用人参の一種類である紅参の特有成分のひとつであるが, 腫瘍細胞の増殖抑制作用, 或いは抗癌剤との併用による治療効果の増強などの作用が報告され, 注目されている。本研究では  $Rh_2$ の変異原性修飾効果を検討する目的で, 培養ヒト末梢血リンパ球  $Rh_2$ を負荷し, baseline SCE (姉妹染色分体交換) および mitomycin C (MMC) 誘発SCE頻度に及ぼす影響を検討した。正常健康な人末梢血リンパ球を phytohemagglutinin にて分裂刺激し, SCE頻度, Proliferation index, mitotic index を検討した。

$Rh_2$ は,  $10^{-10}M$ 以上の濃度においてヒト末梢血リンパ球の baseline SCE 頻度を有意に減少させた。またMMC処理リンパ球に  $Rh_2$ を同時に負荷すると, MMC誘発SCE頻度を有意に減少させることが示された。

本研究では  $Rh_2$ が変異原性の特異的な指標の一つである SCE頻度を有意に抑制することが示された。この結果により  $Rh_2$ は変異原, がん原性因子暴露による染色体変異誘発感受性に影響を及ぼすことが明らかになった。

本研究は東洋人において広く服用されている薬用人参のがん予防及びがん治療効果に重要な示唆を与えるものである。また, baseline SCE 頻度を抑制する活性を有する物質は, 今回の  $Rh_2$ がはじめてである。

以上のことから, この論文は, がんの予防医学において大きく貢献するものであり, 学位論文に値すると評価できる。