

P-35

人參トリオール系サポニン代謝物の脂肪酸抱合物による抗腫瘍効果の発現

○長谷川秀夫¹⁾, 長岡武馬²⁾, 手塚康弘²⁾, 門田重利²⁾, 濟木育夫³⁾

生薬発酵研究所¹⁾, 富山医薬大和漢薬研究所・化学応用部門²⁾, 同・病態生化学部門³⁾

【目的】人參 (*Panax ginseng* C. A. Meyer) は、古来より多くの疾患に用いられてきた代表的な生薬のひとつである。これまで我々は、人參の主成分であるサポニンが腸内細菌によって活性成分M1及びM4に代謝・変換され、さらに、M1の場合、脂肪酸抱合物も活性発現に関与することを明らかにした^{a)}。本研究では、M4の活性発現に関与する活性本体を解析する目的で、M4の経口投与による抗腫瘍効果並びに薬物動態を検討した。

【方法】C57BL/6マウスの足蹠皮下にメラノーマB16-BL6細胞を移植した後、M4を混餌投与した。腫瘍体積を2~3日おきに測定し、腫瘍移植後30日目にマウスを犠死解剖し、組織内のM4及びその代謝物をTLC, HPLC, MS並びにNMRで解析した。また、M4の腫瘍移植前投与の効果をanti-asialo GM1(GM1)あるいは2-chloroadenosine(Ch)処置マウスで実験的肺転移モデルを用いて検討した。さらに、脾臓由来のリンパ球のNK活性に及ぼすM4並びにEM4の効果をYAC-1細胞を用いてin vitroで検討した。

【結果と考察】M4の混餌投与によって、移植腫瘍の増殖は無投与群に比べ有意に抑制された。また、各組織内のM4及びその代謝物をTLCで解析した結果、混餌投与したM4は胃内容物及び腸管膜リンパ節組織に検出されたが、小腸内容物、血液、肝臓及び肺には検出されなかった。一方、M4の代謝物(EM4)と考えられるバンドが腸管膜リンパ節組織、肝臓、肺及び小腸内容物において検出された。HPLC, MS並びにNMR解析による合成標品との比較からM4の代謝物は、オレイン酸が3位に結合したエステルであることが判明した。実験的肺転移数は、GM1処置群で5倍、Ch処置群で1.5倍増加し、M4処置によって、肺転移数は無投与群で50%、GM1処置群で80%、Ch処置群で60%抑制された。このことから、M4はNK活性をより増強したと推察された。さらに、in vitro系においてM4にはNK活性の増強はほとんど認められなかったが、EM4は有意にNK活性を増強した。これらの結果から、M4の抗腫瘍効果はEM4のNK活性化を介して発現していることが示唆された。

【文献】a) Hasegawa, H. J. Trad. Med. 18, 217-228, 2001.