

ヌードマウス移植ヒト卵巣漿液性嚢胞腺癌の増殖に及ぼす ジンセノサイド Rh₂の経口投与による抑制効果

防衛医科大学校産婦人科 (主任: 永田一郎教授)

戸出 健彦 菊池 義公 平田 純子
喜多 恒和 今泉 英司 永田 一郎

Inhibitory Effects of Oral Administration of Ginsenoside Rh₂ on Tumor Growth in Nude Mice Bearing Serous Cyst Adenocarcinoma of the Human Ovary

Takehiko TODE, Yoshihiro KIKUCHI, Junko HIRATA,
Tsunekazu KITA, Eiji IMAIZUMI and Ichiro NAGATA

*Department of Obstetrics and Gynecology, National Defense Medical College, Saitama
(Director: Prof. Ichiro Nagata)*

概要 癌細胞増殖抑制作用を有するジンセノサイド Rh₂ (Rh₂) をヒト卵巣癌由来細胞 (HRA 細胞) 移植ヌードマウスに経口投与して腫瘍増殖と生存率に及ぼす影響を検討した。

10 μ M および30 μ M 濃度の Rh₂ を週1回, 又は連日, 単独あるいはシスプラチン (CDDP) と組合せて投与した結果, 30 μ M 濃度 Rh₂ を週1回, 単独投与すると無処置群と比較して有意に腫瘍の増殖を抑制した。30 μ M 濃度 Rh₂ を連日投与すると著明な抗腫瘍効果が出現し, CDDP (2mg/kg) と併用した群では CDDP 単独投与群と比較して有意な腫瘍増殖抑制効果と延命効果を認めた。さらに連日投与により, Rh₂ は単独でも著明な腫瘍増殖抑制効果を示し, 30 μ M 濃度 Rh₂ 単独投与群では CDDP との併用群に匹敵する増殖抑制効果を示した。

この結果をふまえて種々の濃度の Rh₂ (1, 15, 30, 60, 120 μ M) を連日投与して抗腫瘍効果を検討した。すると Rh₂ はいずれの濃度においても著明な腫瘍増殖抑制効果を示し, 特に HRA 細胞移植後, 比較的初期の35日目から63日目までは, ほぼ濃度依存性に増殖を抑制した。移植後70日目以後は15 μ M および120 μ M 濃度 Rh₂ 投与群で著明な増殖抑制効果が維持され, 投与終了時 (91日) では腫瘍体積が無処置群のみならず CDDP 単独投与群と比較して有意に小さかった。

生存率においてはこれら両群のみならず30 μ M 濃度 Rh₂ 投与群でも CDDP 単独投与群と比較して有意な延長が認められた。

Synopsis We examined the inhibitory effect of the oral administration of ginsenoside Rh₂ (Rh₂) on tumor growth in nude mice bearing human ovarian cancer cells (HRA). In the first experiment, it was revealed that daily administration of 30 μ M Rh₂ significantly inhibited tumor growth. In the second experiment, therefore, various concentration of Rh₂ (1, 15, 30, 60, 120 μ M) were administered every day for 91 days, beginning the day after tumor inoculation.

Treatment with Rh₂ resulted in a remarkable retardation of the HRA cell tumor growth. In particular, tumor growth in mice treated with 15, 30 and 120 μ M Rh₂ was significantly inhibited, compared to that in CDDP treated mice as well as in untreated mice. Consequently, 50% survival in nude mice treated with 15, 30 and 120 μ M Rh₂ was significantly prolonged, compared to that not only in untreated mice but also in CDDP treated mice. No side effect was observed in any mice treated with Rh₂.

Red ginseng containing Rh₂ has been used exclusively, orally administered.

In the present study, we considered that oral administration of Rh₂, which is a component of red ginseng, has strong inhibitory effects on human ovarian cancer cell growth in nude mice.

Key words: Ginsenoside Rh₂ · Red ginseng · Cisplatin · Ovarian cancer · Antitumor effect

緒 言

近年、漢方薬に対する関心の高まりとともにその有効成分の抽出分析や、作用機序についての研究も盛んになりつつある。薬用人参（いわゆる高麗人参）は古来、日本をはじめ韓国や中国において約2,000年にわたって単独又は他の生薬と組合せて種々の病態に用いられ効果をあげてきた。最近、その主成分である人参サポニンの分析研究が急速に進み *in vitro*, *in vivo* で種々の興味ある作用が立証され、経験的にいわれてきた高麗人参の薬効の解明に役立っている¹⁾。本実験に用いたジンセノサイド Rh₂ (Rh₂) は高麗人参を熱処理することにより作られる紅参に含まれる脂溶性サポニン分画でステロイド様骨格を有する植物配糖体である(図1)。その作用として癌細胞増殖抑制作用が報告されているが²⁾、我々はヒト卵巢漿液性囊胞腺癌由来細胞(HRA細胞)を用いて *in vitro* で Rh₂ が HRA 細胞の増殖を濃度依存性に抑制し、その作用機序の一端は Rh₂ の HRA 細胞による DNA, RNA および蛋白合成阻害にあること、さらに HRA 細胞移植ヌードマウスの腹腔内に Rh₂ を CDDP と組合せて投与することにより、著明な抗腫瘍効果を発現することを報告した³⁾⁴⁾。しかし、Rh₂ を含む紅参は本来、経口投与することにより効果を得ており、Rh₂ についても経口投与による作用を調べることが必要と考えられた。

そこで今回の実験においては HRA 細胞移植ヌードマウスに対して Rh₂ を経口的に投与して、腫瘍増殖と生存率に及ぼす影響について調べた。

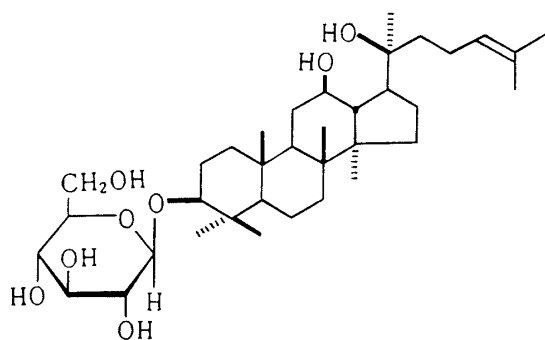


図1 ジンセノサイド Rh₂

実験材料と実験方法

1. 実験材料

1) ジンセノサイド Rh₂: 株式会社正官庄、および韓国人参煙草研究所より提供をうけ、100%エタノールに溶解後、4℃で保存、必要に応じて使用した。

2) 培養細胞: 実験に用いた細胞は教室の Kikuchi et al. が樹立したヒト卵巢漿液性囊胞腺癌患者の腹水に由来する HRA 細胞で⁵⁾、10%牛血清、ペニシリン(100U/ml)、ストレプトマイシン(100μg/ml)添加の RPMI1640 培地を用いて 5% CO₂、37℃の湿潤恒温室で継代培養を行った。

3) 実験動物: 6週齢雌ヌードマウス(BALB/c, Japan Clea Laboratory)を無菌的環境下で飼育し、実験に供した。

2. 実験方法

HRA 細胞の増殖に及ぼす Rh₂ の影響を調べる目的で 10⁶ 個の HRA 細胞をヌードマウス右脇腹皮下に移植した。Rh₂ は蒸留水で定められた濃度に希釈後、カニューレを用いて経口的に投与した。希釈後のエタノール最終濃度は 0.4% 以下であり、ヌードマウス一匹あたりの投与容量は 0.4ml であった。CDDP (2mg/kg) は腹腔内投与とし、移植後一週目より一週ごとに 5 回、投与した。対照として無処置群に対しては 0.4% エタノール溶液の 0.4ml を投与した。週一回、体重、ヘマトクリットおよび腫瘍体積を測定した。採血は尾静脈から行い、腫瘍体積は Caliper で腫瘍の縦径と横径を測定し、次式を用いて算出した。

$$4/3\pi \left(\frac{r_1+r_2}{2}\right)^3 \quad (r_1 = \text{縦径}, r_2 = \text{横径})$$

実験結果は平均値±標準偏差で示し、検定は non parametric methods で行い、p 値、0.05 以下を統計学的に有意とした。

実験1(図2): ヌードマウス各10匹ずつを図に示すような以下の8群に分けて検討を行ったが、E群においては HRA 細胞移植後2週間目に腫瘍の生着の認められなかった2匹は実験から除外した。

- A 群 : 無処置
- B 群 : CDDP(2mg/kg)
- C 群 : Rh₂(10 μ M)
- D 群 : CDDP+Rh₂(10 μ M)
- E 群 : Rh₂(30 μ M)
- F 群 : CDDP+Rh₂(30 μ M)
- G 群 : CDDP+Rh₂(30 μ M) : 連日投与
- H 群 : Rh₂(30 μ M) : 連日投与

薬剤投与法 : CDDPは腹腔内投与, Rh₂は経口投与

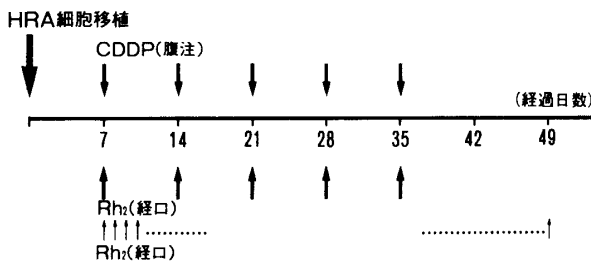


図2 実験1における各投与群と投与スケジュール

A 群 : 無処置, B 群 : CDDP (2mg/kg) 単独投与, C 群 : 10 μ M Rh₂を単独で移植後一週目より週1回, 一週ごとに5回投与, D 群 : CDDP(2mg/kg) と10 μ M Rh₂を移植後一週目より週1回, 一週ごとに5回投与, E 群 : 30 μ M Rh₂を単独で移

- A 群 : 無処置
- B 群 : CDDP(2mg/kg)
- C 群 : Rh₂(1 μ M)
- D 群 : Rh₂(15 μ M)
- E 群 : Rh₂(30 μ M)
- F 群 : Rh₂(60 μ M)
- G 群 : Rh₂(120 μ M)

薬剤投与法 : CDDPは腹腔内投与, Rh₂は連日経口投与

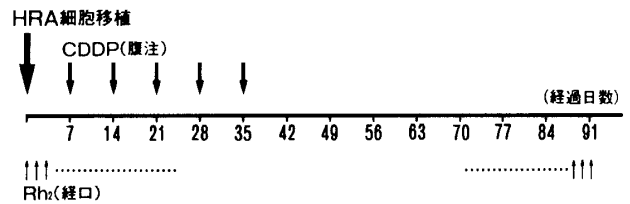


図3 実験2における各投与群と投与スケジュール

植後一週目より週1回, 一週ごとに5回投与, F 群 : CDDP (2mg/kg) と30 μ M Rh₂を移植後一週目より週1回, 一週ごとに5回投与, G 群 : CDDP (2mg/kg) と30 μ M Rh₂の連日投与を併用, H 群 : 30 μ M Rh₂単独連日投与.

実験2(図3) : 実験1と同様にヌードマウス各10匹ずつを図のごとく7群に分けて種々の濃度のRh₂を移植後一日目から91日間, 連日投与した.

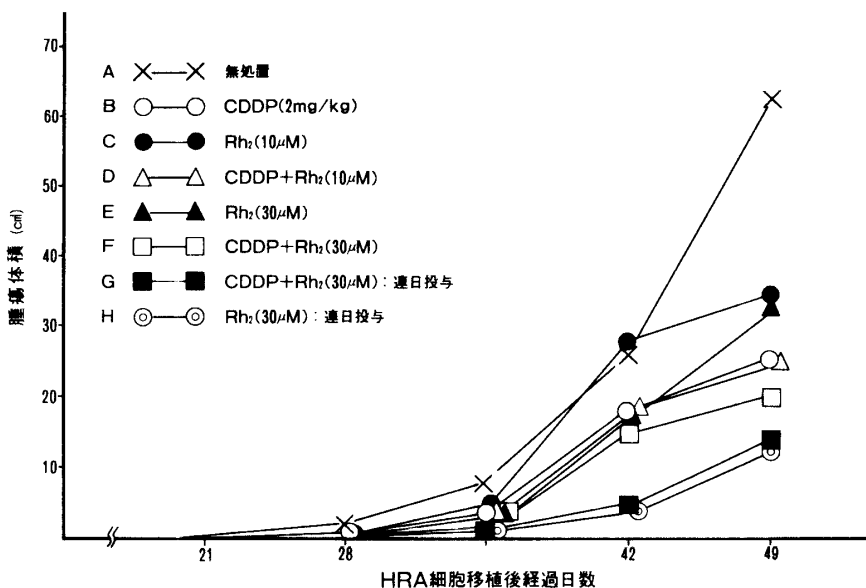


図4 Rh₂の腫瘍増殖に及ぼす影響(実験1)

A群：無処置，B群：CDDP (2mg/kg) 単独投与，C群：1 μM Rh₂投与，D群：15 μM Rh₂投与，E群：30 μM Rh₂投与，F群：60 μM Rh₂投与，G群：120 μM Rh₂投与。

結果

腫瘍増殖に及ぼすRh₂の影響(図4, 5, 表1,

2)

実験1において30 μM Rh₂を週1回，単独で投与した群 (E群) で，無処置群 (A群) と較べると増殖抑制傾向を示し，移植後49日目になると腫瘍体積は3.19cm³となり，無処置群の6.28cm³に較べて有意に小さかった (p<0.05)。

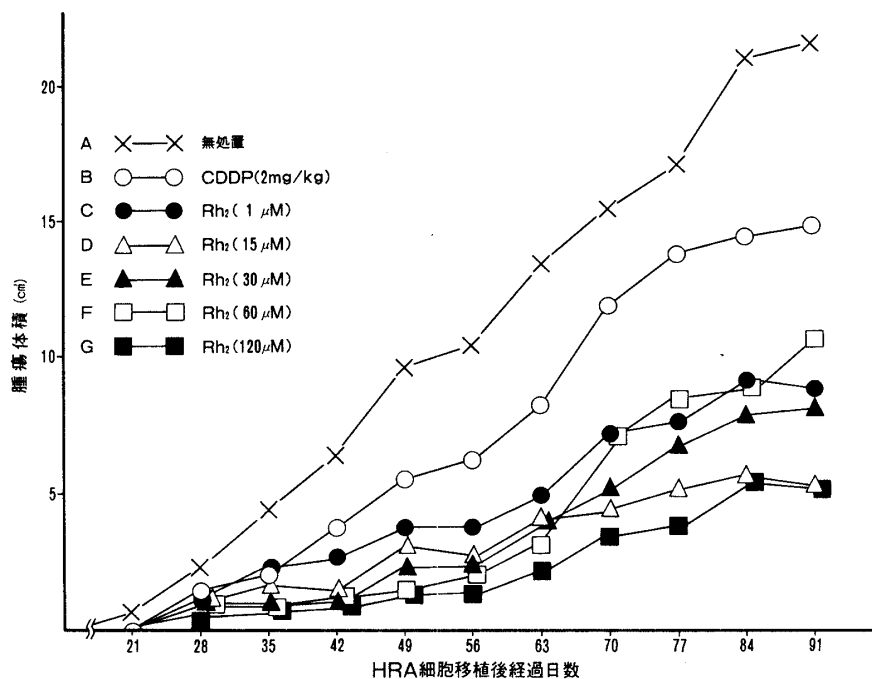


図5 Rh₂の腫瘍増殖に及ぼす影響 (実験2)

表1 Rh₂の腫瘍増殖に及ぼす影響 (実験1)

群	HRA細胞移植後経過日数		
	35	42	49
(A) 無処置 (n)	※0.73±0.55 (10)	2.61±1.53 (10)	6.28±2.64 (9)
(B) CDDP(2mg/kg) (n)	0.34±0.21 (10)	1.76±0.74 (10)	2.53±0.85 (10)
(C) Ph ₂ (10μM) (n)	0.47±0.16 (10)	2.82±1.10 (10)	3.38±1.01 ^{c)} (10)
(D) CDDP+Rh ₂ (10μM) (n)	0.37±0.19 (10)	1.81±0.69 (10)	2.36±1.03 (10)
(E) Rh ₂ (30μM) (n)	0.31±0.25 (8)	1.67±0.84 (8)	3.19±1.46 ^{c)} (8)
(F) CDDP+Rh ₂ (30μM) (n)	0.37±0.24 (10)	1.50±0.65 (10)	1.93±0.72 (10)
(G) CDDP+Rh ₂ (30μM) 連日投与 (n)	0.15±0.2 (10)	0.43±0.32 ^{a)} (10)	1.42±1.11 ^{b)} (10)
(H) Rh ₂ (30μM)連日投与 (n)	0.15±0.1 ^{b)} (10)	0.41±0.23 ^{a)} (10)	1.28±1.12 ^{b)} (10)

※腫瘍体積(cm³): 平均値±標準偏差

a) : p<0.001

b) : p<0.05

c) : p<0.05 (A) 無処置群と比較

(B) CDDP単独投与群と比較

表2 Rh₂の腫瘍増殖に及ぼす影響(実験2)

群	HRA 細胞移植後経過日数								
	35	42	49	56	63	70	77	84	91
(A)無処置 (n)	4.43±1.74 ^a (10)	6.44±1.74 (10)	9.57±6.12 (10)	10.37±5.37 (10)	13.43±5.49 (10)	15.37±4.58 (10)	17.22±5.78 (10)	21.12±8.87 (10)	21.44±9.31 (10)
(B)CDDP (n)	2.08±0.6 (10)	3.86±1.01 (10)	5.49±1.90 (10)	6.28±1.67 (10)	8.22±2.85 (10)	11.85±4.22 (10)	13.55±3.94 (10)	14.26±5.43 (10)	14.67±8.17 (10)
(C)Rh ₂ (1μM) (n)	2.32±1.34 (9)	2.69±0.94 (9)	3.84±2.00 (9)	3.69±1.21* (9)	4.94±1.62* (9)	7.13±3.56 (9)	7.51±3.17* (9)	9.05±3.99 (9)	8.61±5.10 (9)
(D)Rh ₂ (15μM) (n)	1.46±0.57 (10)	1.36±0.38** (10)	2.97±0.49* (10)	2.61±0.53** (10)	3.99±0.76* (10)	4.42±1.58** (10)	5.17±1.76** (10)	5.53±2.37* (10)	5.20±2.23* (10)
(E)Rh ₂ (30μM) (n)	0.98±0.29** (10)	0.92±0.20** (10)	2.25±0.43** (10)	2.26±0.42** (10)	3.96±1.61* (10)	5.17±3.03* (10)	6.89±3.07* (10)	7.81±3.41 (10)	8.46±4.66 (10)
(F)Rh ₂ (60μM) (n)	0.91±0.57** (10)	1.10±0.55** (10)	1.35±0.60** (10)	1.90±0.58** (10)	3.20±1.15** (10)	7.10±3.21 (10)	8.18±6.07 (10)	8.79±4.84 (10)	10.59±9.87 (10)
(G)Rh ₂ (120μM) (n)	0.84±0.24** (10)	0.70±0.19** (10)	1.22±0.37** (10)	1.36±0.39** (10)	2.25±0.92** (10)	3.45±2.10** (10)	3.56±1.76** (10)	5.33±3.08* (10)	5.23±3.15* (10)

^a 腫瘍体積(cm³), 平均値±標準偏差

*p<0.01
**p<0.001 (B) CDDP 単独投与群と比較

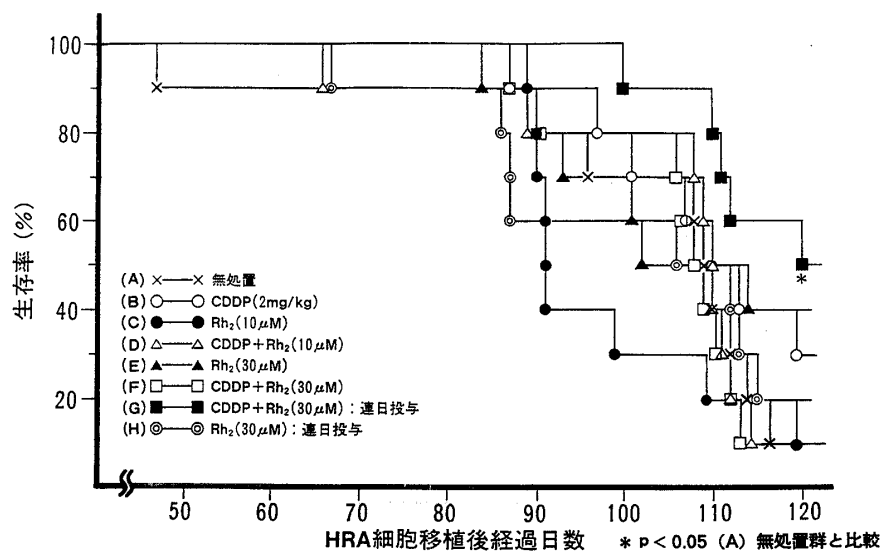
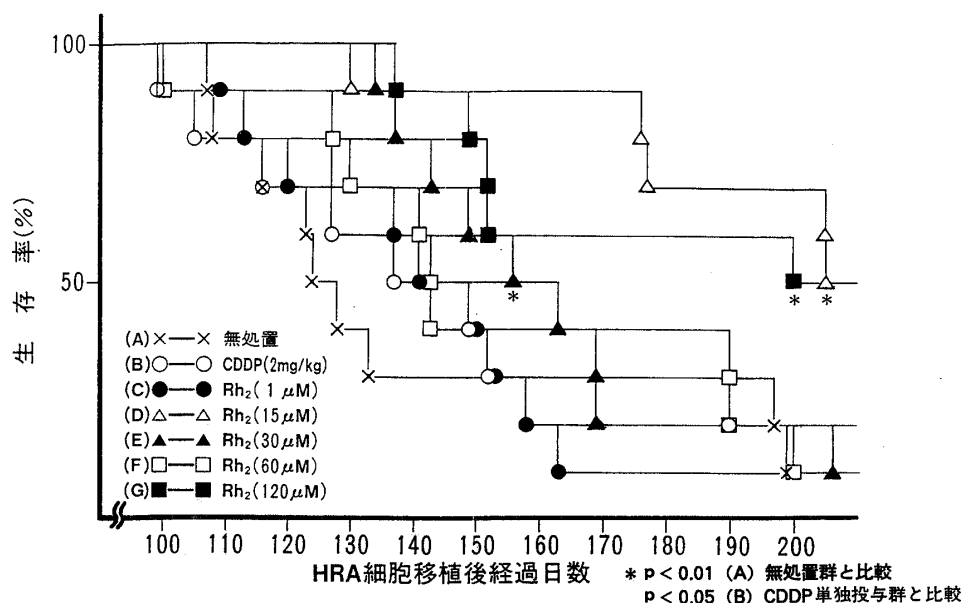
10μM Rh₂の週1回単独投与(C群)では30μM Rh₂週1回単独投与群(E群)と比較して, 増殖抑制効果は著明ではなかったが移植後49日目になると, 腫瘍体積は3.38cm³で無処置群と比較して有意の差(p<0.05)を認めた。CDDPとの併用群において, 10μM Rh₂週1回投与とCDDPとの組合せ(D群)ではCDDP単独投与群(B群)の増殖抑制効果とほぼ同程度であったが, 30μM Rh₂週1回投与とCDDPの組合せ(F群)ではCDDP単独投与群(B群)と比較すると, やや増殖を抑制する傾向が認められ, 移植後49日目では腫瘍体積はCDDP単独投与群の2.53cm³に対して1.93cm³であった。次にRh₂を連日投与した群では30μM Rh₂とCDDPの組合せ(G群)で著明な増殖抑制効果が現れ, 移植後42日目には腫瘍体積が0.43cm³でCDDP単独群(B群)の1.76cm³に比較して, 有意に小さかった(p<0.001)。また, 移植後49日目になると腫瘍体積は1.42cm³となったが, CDDP単独投与群(B群)の2.53cm³と比較して有意の差(p<0.05)を認めた。さらに, 30μM Rh₂を連日投与(H群)すると, 単独でもCDDP併用群に匹敵する著明な増殖抑制効果が発現した。移植後35日目には増殖抑制効果が現れ, 腫瘍体積は0.15cm³でCDDP単独投与群(B群)の0.34cm³と比較して有意に小さく(p<0.05), それ以後, 腫瘍体積は42日目に0.41cm³, 49日目には1.28cm³となり, それぞれ, CDDP単独投与群の1.76cm³, 2.53cm³と比較して有意の差(p<0.001, および

p<0.05)を認めた。

実験2において種々の濃度のRh₂(1, 15, 30, 60および120μM濃度)を連日投与すると移植後35日目以後, 著明な増殖抑制効果が発現した。移植後35日目では腫瘍体積は0.98cm³(30μM Rh₂), 0.91cm³(60μM Rh₂), および0.84cm³(120μM Rh₂)となり, それぞれ無処置群(A群)のみならずCDDP単独投与群(B群)の2.08cm³と比較しても有意の差(p<0.001)を認めた。移植後42日目になると, 15μM Rh₂投与群(D群)でも著明な増殖抑制効果が発現し, その腫瘍体積は1.36cm³でCDDP単独投与群の3.86cm³との間に有意の差(p<0.001)を認めた。移植後56日目になると1μM Rh₂投与群(C群)でも増殖抑制効果が現れたが, その腫瘍体積は3.69cm³でCDDP単独投与群(B群)の6.28cm³に比較して有意に小さかった(p<0.01)。さらに, 移植後35日目から63日目に至るまで, Rh₂は42日目の60μM Rh₂投与群(F群)を除いて濃度依存性に腫瘍の増殖を抑制した。移植後70日目以後は15μM Rh₂(D群)および120μM Rh₂投与群(G群)で著明な増殖抑制効果が維持された。投与終了時におけるD群およびG群の腫瘍体積は各々, 5.20cm³, 5.23cm³であり, 無処置群(A群)(21.44cm³)の約1/4, CDDP単独投与群(B群)(14.67cm³)の約1/3であった。

生存率に及ぼすRh₂の影響(図6, 7)

実験1における50%生存率は10μM Rh₂週1回投与群(C群)91日, 30μM Rh₂週1回投与群(E

図6 生存率に及ぼすRh₂の影響(実験1)図7 生存率に及ぼすRh₂の影響(実験2)

群) 102日, 30 μ M Rh₂連日投与群 (H群) 106日, CDDP と30 μ M Rh₂週1回投与を組合わせた群(F群)が108日, CDDP と10 μ M Rh₂週1回投与の組合せ (D群) が110日であり, 最も長かったのがCDDP と30 μ M 連日投与を組合わせた群 (G群) の120日で, 無処置群 (A群) の109日と比較して有意の差 ($p < 0.05$) を認めた。

実験2における50%生存率をみると, 無処置群 (A群) (124日), およびCDDP 単独投与群 (B群) (137日) と較べてRh₂投与群で生存の延長が認められた。1 μ M Rh₂ (C群) (141日) と60 μ M Rh₂

(F群) (143日)は無処置群, CDDP 単独投与群と比較して有意な延長を認めなかったが, 30 μ M Rh₂ (E群) (156日), 120 μ M Rh₂ (G群) (181日), および15 μ M Rh₂ (D群) (205日)投与群は無処置群 (A群) と比較して生存期間が有意に延長し ($p < 0.01$), また, CDDP 単独投与 (B群) と較べても生存期間の延長が認められた ($p < 0.05$)。

考案

高麗人参を蒸すことによって作られる紅参はその熱処理の過程で数種類の特有なサポニン成分として含むようになるが, Rh₂はその特有成分の

一つである⁶⁾⁷⁾。我々は HRA 細胞に対して Rh₂ が in vitro において 10 μ M から 100 μ M 濃度の間で濃度依存性に増殖を抑制し、HRA 細胞移植ヌードマウスの腹腔内に投与すると CDDP と併用することによって著明な腫瘍増殖抑制効果および延命効果を発現し、卵巣癌治療において Rh₂ と CDDP とを併用することの有用性が示唆されるということ報告した³⁾⁴⁾。しかし、Rh₂ を成分として含む紅参は日常臨床では経口的に連日投与していることから、Rh₂ の抗腫瘍効果についても経口投与による検討が必要と思われた。そこで今回は Rh₂ を経口投与とし、2 回の実験を行った。

1 回目の実験では 10 μ M および 30 μ M 濃度の Rh₂ を単独、又は CDDP と組合せて週 1 回投与するとともに 30 μ M 濃度の Rh₂ を単独、又は CDDP と組合せて連日投与してその効果について検討した。その結果、Rh₂ の週 1 回単独投与群では無処置と比較すると 10 μ M より 30 μ M Rh₂ 投与群で腫瘍の増殖を抑制する傾向が認められた。また、Rh₂ の週 1 回投与と CDDP を組合せた群と CDDP 単独投与群とを比較すると、10 μ M より 30 μ M 濃度の Rh₂ と CDDP を併用した群で増殖抑制の傾向がみられ、Rh₂ の効果は用量に依存する可能性が示唆された。

次に 30 μ M 濃度の Rh₂ を連日投与すると CDDP との併用群で著明な増殖抑制効果を認められたが、Rh₂ 単独投与でも注目すべき腫瘍増殖抑制効果が発現し、その抑制効果は CDDP 併用群に匹敵するものであった。さらに 30 μ M Rh₂ 単独連日投与群では移植後 35 日という早い時期に増殖抑制効果が発現しており、Rh₂ は腫瘍増殖の比較的初期に有効に作用するのではないかと考えられたが、Rh₂ は in vitro で癌細胞に対して再分化誘導作用を示すことが報告されており⁸⁾⁹⁾、生体内での作用機序の解明が待たれる。50% 生存率においては、30 μ M Rh₂ 単独連日投与群では延命効果は現れず CDDP と 30 μ M Rh₂ 連日投与を組合せた群で著明な延命効果を認めた。その理由は明らかではない。しかし、我々は Rh₂ が担癌ヌードマウスの NK 活性を増強する作用のあることを確認しており、CDDP の抗腫瘍効果と合せて延命効果を現し

た可能性も考えられ、先の腹腔内投与実験の結果と同様、Rh₂ と CDDP を併用することの有用性が示唆された。

次に実験 1 で得られた結果に基づいて、実験 2 では種々の濃度の Rh₂ を単独で連日投与してその抗腫瘍効果について無処置群、CDDP 単独投与群との比較検討を行った。その結果、Rh₂ はいずれの濃度においても著明な腫瘍増殖抑制効果を現した。移植後 35 日目以後、投与終了時まで無処置群のみならず CDDP 単独投与群と比較しても腫瘍の増殖は有意に抑制された。さらに移植後 63 日目まで Rh₂ はほぼ濃度依存性に腫瘍の増殖を抑制し、腫瘍増殖初期における有効性が示唆された。移植後 91 日目の投与終了時においては 15 μ M、120 μ M Rh₂ 投与群で無処置群および CDDP 単独投与群と比較して明らかな腫瘍増殖抑制効果を認めた。また、50% 生存率においては、これら両群と 30 μ M Rh₂ 投与群において著明な延命効果を認めた。63 日目以後、Rh₂ の腫瘍増殖抑制効果および延命効果においては濃度依存性が認められなかったが、今後、Rh₂ の投与至適濃度の検討も必要と考えられた。

以上、2 回の実験結果から Rh₂ は経口的に、しかも連日投与すると著明な腫瘍増殖抑制効果を現すことが明らかとなった。

Rh₂ の作用機序についてはいまだ完全には明らかにされていない。前回の我々の実験において、Rh₂ が HRA 細胞によるアイソトープ標識物質の取込を濃度依存性に抑制することから、その作用機序の一端は HRA 細胞による DNA、RNA および蛋白合成阻害にあることが示唆されたが³⁾⁴⁾、Rh₂ には癌細胞膜への作用や、癌細胞に対して再分化誘導作用のあることなどが報告されている⁸⁾⁹⁾。さらに、なぜ Rh₂ が経口投与により著明な抗腫瘍効果を発現するのか、その機構については現在、不明である。しかし Rh₂ が deglycosilation によって糖と aglycon に分解され、aglycon である protopanaxadiol (PPD) が癌細胞内に長くとどまり強力な増殖抑制作用を発現することが報告されており¹⁰⁾、そのような変化が吸収の過程でおこるのかもしれない。なお、今回の実験において

Rh₂はヌードマウスの体重、およびヘマトクリットの変化には全く影響を及ぼさず、安全性は高いと思われた。

現在、卵巣癌に対する化学療法的主流はCDDPを中心とするcombination chemotherapyであるが、CDDP耐性の防止とCDDPの効果を増強させる薬剤、さらには安全性が高く抗腫瘍効果を示す薬剤の開発が望まれる。Rh₂を含む紅参は古来、経験的に抗腫瘍効果のあることがいわれているが、今回の実験結果はその経験的事実の裏付けの一端となると考えられた。今後、卵巣癌治療においてCDDPとともに紅参を用いることは意義あることと思われる。

文 献

1. 大浦彦吉, 奥田拓道, 熊谷 朗, 森沢成司, 山本昌弘. 薬用人参'89 その基礎, 臨床研究の進歩. 東京: 共立出版, 1989
2. 小田島肅夫. 脱癌と植物性配糖体—Ginsenosideによる癌細胞の再分化誘導を中心に—. 日本臨床 1986; 44: 245—253
3. 戸出健彦, 菊池義公, 笹 秀典, 平田純子, 喜多恒和, 今泉英司, 永田一郎. ヒト卵巣漿液性嚢胞腺癌由来細胞の増殖に及ぼすジンセノサイド Rh₂の影響. 日産婦誌 1992; 44: 589—594
4. Kikuchi Y, Sasa H, Kita T, Hirata J, Tode T, Nagata I. Inhibition of human ovarian cancer cell proliferation in vitro by ginsenoside Rh₂ and adjuvant effects to cisplatin in vivo. *Anti-Cancer Drug* 1991; 2: 63—67
5. Kikuchi Y, Kizawa I, Omori K, Miyauchi M, Kita T, Sugita M, Tenjin Y, Kato K. Establishment of human ovarian cancer cell line capable of forming ascites in nude mice and effects of tranexamic acid on cell proliferation and ascites formation. *Cancer Research* 1987; 47: 592—596
6. 北川 勲, 谷山登志男, 渋谷博考, 野田 透, 吉川雅之. 生薬修治の化学的解明 (第5報). 紅参 (Giseng Radix Rubura)の含有成分その2, 同一オタネニンジン根から調整した白参および紅参の成分比較. 薬学雑誌 1987; 107: 495—505
7. 北川 勲, 吉川雅之, 吉原 実, 林 輝明, 谷山登志男. 生薬修治の化学的解明 (第1報). 紅参 (Ginseng Radix Rubura)の含有成分その1. 薬学雑誌 1983; 103: 612—622
8. Odashima S, Nakayabu Y, Honjo N, Abe H, Arichi S. Reverse Transformation by Ginsenosides in Cultured Morris Hepatoma cells. *Europ J Cancer* 1978; 15: 885—892
9. Ota T, Fujikawa-Yamamoto K, Zong Zhiping, Yamazaki M, Odashima S, Kitagawa I, Abe H, Arichi S. Plant-Glycoside Modulation of Cell Surface Related to Control of Differentiation in Cultured B16 Melanoma Cells. *Cancer Research* 1987; 47: 3863—3867
10. Ota T, Maeda M, Odashima S. Mechanism of action of ginsenoside Rh₂: Uptake and metabolism of ginsenoside Rh₂ by cultured B16 melanoma cells. *J Pharm Sci* 1991; 80: 1141—1147

(No. 7397 平5・6・7受付)