

Glycyrrhizinの血液細胞に対する影響

高木 康之・*野呂亜沙美

(2023年3月6日受理)

Effects of Glycyrrhizin on the hematocyte

TAKAGI Yasuyuki・NORO Asami

要旨 : Lymphocytes in hematopoietic tissues and peripheral blood cells are highly sensitive to radiation, and the degradation in immunity caused by the decrease in leukocytes and myeloid cell due to radiation exposure is remarkable. It is known that liquorice root is rich in compounds which exert several pharmacological actions. As for the active ingredient of licorice, Glycyrrhizin are contained. We paid my attention on the pharmacological actions which Glycyrrhizin had, and examined radiation influence to be able to put in periphery blood by the Glycyrrhizin administration by observing alteration and periphery blood of cell count in periphery blood by radiation exposure with time. Glycyrrhizin was shown to be effective on hematocyte of leukocytes, lymphocytes, and granulocytes in mice with radiation injury in radiation exposure.

Key words : glycyrrhizin radioprotection leucocyte lymphocyte

1. はじめに

Glycyrrhizin (図1) は、マメ科植物の甘草属 (*Glycyrrhiza*) の根茎部分から抽出されるトリテルペン配糖体の一種である。抗炎症、肝保護作用など多様な薬理作用を有し、砂糖の150倍以上の甘さを持つことから天然甘味料としても使用される¹⁾。

人体と放射能との関係には放射性物質の或る種の疾患の治療および診断への応用と人体に対する放射線障害という利害相反する両面がある²⁾。放射線障害は免疫能の低下、照射部位の障害(皮膚炎、粘膜炎、肺線維症など)及び骨髄障害(白血球減少、血小板減少など)などが主なものである³⁾。今回、放射線障害の内、骨髄障害に着目し、放射線障害の防護について、放射線曝露時におけるGlycyrrhizin投与での血液細胞への影響についてマウスを用いた動物実験により検討したので報告する。

(トリテルペン配糖体:炭素数5のイソプレン単位を6つ持ち、計30の炭素数で構成されている化合物群をトリテルペンといい、トリテルペンに糖が結合

した化合物群をトリテルペン配糖体と呼ぶ)

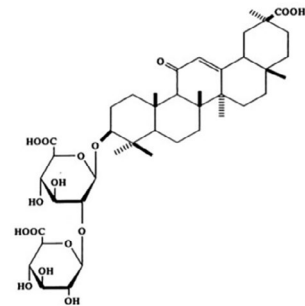


図1 グリチルリチンの構造

2. 方法

実験動物はICR雄性マウス5週齢を1週間の予備飼育後に用いた。食餌と水は自由に摂取させた。実験群はControl群、Glycyrrhizin投与群、2 Gy照射群、2 Gy照射+Glycyrrhizin投与群の計4群とした。(Gy:放射線エネルギーがどれだけ物質に吸収されたかを表す吸収線量)

試料は東京化成工業株式会社のGlycyrrhizinを用い、投与濃度は水道水1mlあたり100 µgとした。

*三重大学大学院 医学系研究科

投与は100 mg/kg/day, p.oを実験期間中継続的に行った。放射線照射方法は具ら⁴⁾の方法にしたがい、放射線照射装置 (200 kV) を用い線量は2 Gy (0.35/min) で全身照射を行った。照射時期はGlycyrrhizin経口投与開始から14日後に行った。測定項目については白血球数、リンパ球数、顆粒球数とした。採血は放射線照射14日後に尾静脈から行い、傷口は70%エタノールで消毒した。統計学的検定はDunnett検定を用いた。

3. 結果と考察

図2に体重、図3に白血球数、図4にリンパ球数、図5に顆粒球数の変動グラフをそれぞれ示す。

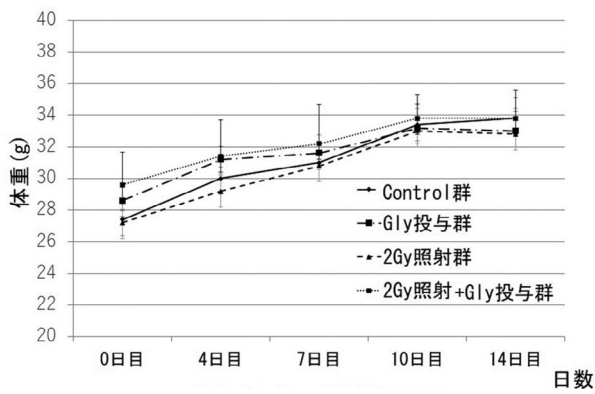


図2 体重の経時的変化

図2に示したように、実験期間中を通じて体重の経時的変化に有意差は認められなかった。よって、Glycyrrhizinの投与 (100 mg/kg/day, p.o) 及び放射線の曝露 (2 Gy) はマウスの体重変化に影響しないことが示された。

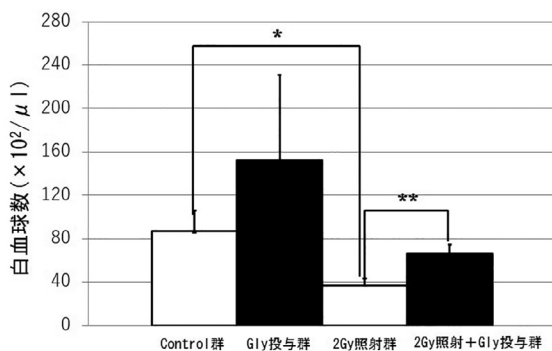


図3 白血球数 (照射14日後)

Gly投与群、2Gy照射+Gly投与群においては2週間前から投与を始めたControl群 VS 2Gy照射群 (* $P < 0.05$, $n=5$: Dunnett検定)
2Gy照射群 VS 2Gy照射+Gly投与群 (** $P < 0.01$, $n=5$: Dunnett検定)

図3に示したように、白血球数はControl群と2 Gy照射群との間に有意差が認められ ($p < 0.05$)、2 Gy照射による白血球数の減少が示された。また、2 Gy照射群と2 Gy照射+Glycyrrhizin投与群との間に有意差が認められ ($p < 0.01$)、2 Gy照射+Glycyrrhizin投与群は、2 Gy照射群レベルの2倍近くの白血球数の値が示された。

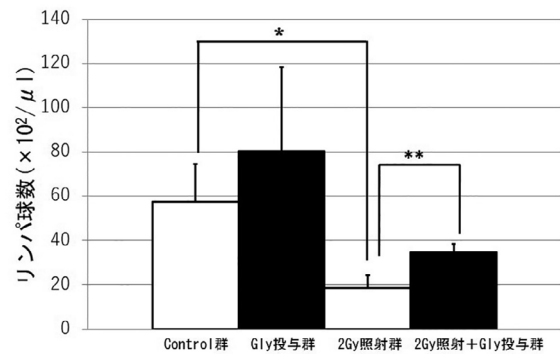


図4 リンパ球数 (14日後)

Gly投与群、2Gy照射+Gly投与群においては2週間前から投与を始めたControl群 VS 2Gy照射群 (* $P < 0.05$, $n=5$: Dunnett検定)
2Gy照射群 VS 2Gy照射+Gly投与群 (** $P < 0.01$, $n=5$: Dunnett検定)

図4に示したように、リンパ球数はControl群と2 Gy照射群との間に有意差が認められ ($p < 0.05$)、2 Gy照射によるリンパ球数の減少が示された。また、2 Gy照射群と2 Gy照射+Glycyrrhizin投与群との間にも有意差が認められ ($p < 0.01$)、2 Gy照射+Glycyrrhizin投与群は、2 Gy照射群レベルの2倍近くのリンパ球数の値が示された。

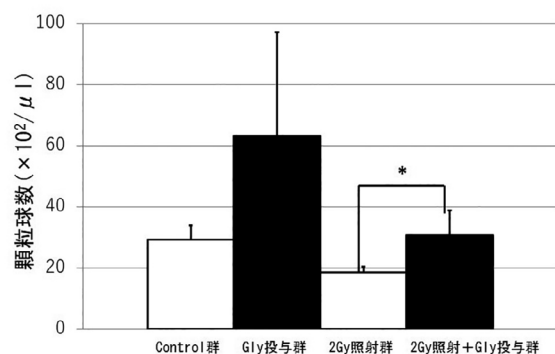


図5 顆粒球数 (14日後)

Gly投与群、2Gy照射+Gly投与群においては2週間前から投与を始めた2Gy照射群 VS 2Gy照射+Gly投与群 (* $P < 0.05$, $n=5$: Dunnett検定)

図5に示したように、顆粒球数は2 Gy照射群と2 Gy照射+Glycyrrhizin投与群との間に有意差が認められ ($p < 0.05$)、2 Gy照射+Glycyrrhizin投与群は、2 Gy照射群レベルの1.5倍近くの顆粒球数の値が示された。

Control群とGlycyrrhizin投与群の両者を比べると、今回調べた白血球数、リンパ球数、顆粒球数の全ての血液細胞数において有意差は認められなかった(図3~5)が、ICR雄性マウスの血液学的性状の2倍近くの値が示された。J.A. Molhuysen⁵⁾によるとGlycyrrhizinに副腎皮質ホルモン様作用の報告がなされている。副腎皮質ホルモンはコレステロールから合成されるsteroid hormoneである。副腎皮質ステロイドの使用で見られる副作用に白血球増多症の報告⁶⁾など副腎皮質ステロイドを投与すると白血球増多が起こることは古くから知られている⁷⁾ことから、本実験でのGlycyrrhizin (100 mg/kg/day, p.o) は、これらの報告が示す白血球増多が示されたものと推察する。

Control群と2 Gy照射群の両者を比べると、今回調べた白血球数、リンパ球数の血液細胞数において5%の確率で有意差が認められた(図3~4)。白血球は主としてリンパ球と顆粒球からなり、リンパ球は寿命が数日でその数の減少が大きく⁸⁾、生体内で最も放射線感受性の高い細胞の一つである⁹⁾。放射線障害の中でリンパ球は速やかに減少することから人体への放射線暴露などの生物学的線量測定の指標となっている¹⁰⁾。放射線はフリーラジカルを形成する¹¹⁾。放射線により形成されたフリーラジカルによって放射線感受性の標的となるDNA⁸⁾に細胞にとって致命的な傷がつくと細胞死が起こり、骨髄では白血球数や血小板数の減少が起こることが明らかになっている¹¹⁾。放射線照射を受けて誘発される細胞死はアポトーシスが主であると考えられ¹²⁾、リンパ球系および骨髄球系細胞においてもアポトーシスは放射線照射後に誘発されることが知られている¹³⁾。放射線照射で誘発される細胞死は間期死と増殖死に分けられ¹⁴⁾、比較的小線量の放射線照射後、リンパ球などはアポトーシスによる間期死を起こす¹⁵⁾。したがって、放射線感受性の高い細胞であるリンパ球が放射線の曝露により短時間で間期死型アポトーシスを起こしたことで白血球とリンパ球の血液細胞数に有意差が認められたと考えられる。顆粒球数についてはControl群と2 Gy照射群の間に有意な差が認められなかった(図5)ものの、2 Gy照射群に

減少が示された。これは顆粒球がリンパ球よりも放射線感受性が低く回復も早い血液細胞である¹⁶⁾ためと推察する。

2 Gy照射群と2 Gy照射+Glycyrrhizin投与群の両者を比べると、今回調べた白血球数、リンパ球数、顆粒球数の全ての血液細胞数において1%あるいは5%の確率で有意差が認められた(図3~5)。これよりGlycyrrhizinは放射線曝露時における放射線障害の防護でマウスの白血球、リンパ球、顆粒球の血液細胞に有効であることが示された。奥田ら¹⁷⁾はサポニン的一种であるGlycyrrhizinにフリーラジカル産生抑制作用、細胞膜安定あるいは保護作用があることを報告していることから、放射線によって生じたフリーラジカルによる細胞組織への障害をGlycyrrhizinが抑制することで血液細胞数の減少抑制や回復につながり、その結果、血液細胞の防護効果が示されたものと考えられる。また、リンパ球に注目すると血液細胞の中でもリンパ球は回復が早く、Glycyrrhizinのもつ抗炎症作用や免疫調節作用もあいまって、リンパ球の発生・分化および増殖・機能発現が行われるリンパ組織や免疫調節因子であるリンホカインの回復能力がさらに加速したためではないかと考えられる。したがって、Glycyrrhizinは放射線曝露時における血液細胞に対し放射線感受性の高い白血球、その中でも特にリンパ球に有効であることが示唆された。

4. まとめ

放射線曝露時におけるGlycyrrhizinの血液細胞への影響についてマウスを用いた動物実験により検討した結果、Glycyrrhizinは放射線曝露時におけるマウスの血液細胞で白血球、リンパ球、顆粒球の防護に有効であることが示され、特に放射線感受性の高いリンパ球に有効であることが示唆された。

参考文献

- 1) 關光, Soo Yeon Chung, 村中俊哉, グリチルリチン生合成機構の解明と組換え酵母での生産, フェルマシア, Vol. 57, No. 8, pp.710-714(2021)
- 2) 江藤秀雄, 人体と放射能, 日本物理学会誌, Vol. 11, No. 1, pp.10-17(1956)

- 3) 宮地修平, 西山辰美, 高田統, 岡田博, 三原正和, X線照射マウスのリンパ球に対する薬用人参抽出液の効果, IRYO, Vol. 46, No. 9, pp.715-719(1992)
- 4) 具然和, 朴相来, 高木康之ら他, PropolisとAgaricus Blazei Murrillの単独ならびに併用投与による放射線防護効果の研究, 醫學と生物學, Vol. 144, No. 1, pp.7-10(2002)
- 5) Molhuysen JA et al, Lancet, 2, p381(1950)
- 6) 水島裕, 柏崎禎夫, 抗炎症剤の選び方, 使い方 - 第2版, 医学書院 p171(1989)
- 7) 梅原千治, 副腎皮質ステロイド剤の投与と白血球増多症, medicina, Vol. 5, No. 7, pp.833-835(1968)
- 8) 江島洋介, 木村博, 放射線生物学, 株式会社オーム社, p.116(2002)
- 9) 飯田荘介, 血液系細胞の放射線障害とビスコクラウリン型アルカロイドに関する研究, 第1編 X線照射のマウス末梢血液細胞の回復に対するセファランチンの効果, 岡山医学会雑誌, Vol. 96, No. 9-10, pp.883-890(1984)
- 10) IAEA, Biological dosimetry, International Atomic Energy Agency, No. 260, (1986)
- 11) 草間朋子, 太田勝正, 小西恵美子, 医療のための放射線防護<改訂版>, 真興交易医書出版, pp.39-40(1992)
- 12) 桑原義和, 漆原佑介, 斎藤陽平ら他, 放射線で誘発される細胞死:アポトーシス, オートファジー, ネクロプトーシス, 東北医科薬科大学研究誌, No.63, pp.63-70(2016)
- 13) Radford I. R., Murphy T. K., Radley J. M., Ellis S. L., Radiation response of mouse lymphoid and myeloid cell lines. Part II. Apoptotic death is shown by all lines examined, *Int. J Radiat Biol.*, Vol. 65, No. 2, pp.217-227(1994)
- 14) Kondo Takashi, Radiation-induced cell death, *Nihon Rinsho.*, Vol. 70, No. 3, pp.389-393(2012)
- 15) 高橋昭久, 「放射線によるがん細胞死」について, JASTRO NEWSLETTER, Vol. 112, p39(2014)
- 16) 日本アイソトープ協会, 放射線取扱の基礎<改訂版>, 丸善出版株式会社, pp.190-192(1993)
- 17) 奥田拓男, 吉川敏一, フリーラジカルと和漢薬, 株式会社国際医書出版, pp.139-140(1990)