

*Stem Cells, Development, and Cancer*

## 【The tea type Brazilian herb prevent lung cancer induced by 4-nitroquinoline 1-oxide and glycerol in mice】

4ニトロキノリン、グリセロール誘発発がんに対する、ブラジル産健康茶による予防作用

Harukuni Tokuda and Nobutaka Suzuki (Kanazawa University, Graduate School of Medical Science), Akira Iida (Faculty of Agriculture, Kinki University)

Lung cancer incidence is higher in Japanese peoples compared to other organ cancer and it is acute problems in our life style.

Since herbal tea have been known to prevent against the several organ cancer through so many examinations and published papers, herbal tea may be useful in chemoprevention, which have strong potential activity by contained active constituents. *Tabebuia avellanedae* (Bignoniaceae)(TA), which is native in South America from Brazil to northern Argentina, is well known in traditional folk medicine used for the treatment of various disease during five hundred years. The inner bark of this plant produced in Brazil is distributed in Asia and Japan as a healthy purpose herb tea.

Previously, we reported that extract essence of TA (known is common herbal tea as Taheebo)(TA ess.) and including naphthoquinones type compounds, NQ801, inhibited TPA-induced in vitro assay for chemopreventive potency and also inhibited TPA-induced in vivo assay on two-stage mouse skin test. We have now extended these investigations to lung adenoma tumorigenesis model in which we initiated the tumors with 4-nitroquinoline 1-oxide(4NQO) and promoted with glycerol in SENCAR mice. Female SENCAR mice were injected s.c. with 4NQO dissolved in olive oil, 1 week a part, and then randomized into the different group of each 15 mice. After waiting 5 weeks following injection, mice were maintained either on 8 % glycerol oral drinking group and supplemented 0.0025 % TA ess. for 25 weeks. At necropsy, lungs were removed and grossly visible lesions on the surface of all lobes of the lung were counted and one tumor from each mouse was observed for histopathological analysis. Mice treated with 8 % glycerol and fed conventional diet had 45 adenoma and incidences were 86.6 %. Compared to mice treated with 8 % glycerol and 0.0025 % TA ess. had a lower tumor multiplicity, 9 adenoma and incidences were 33.3 %, corresponding to a reduction by 80 %, multiplicity and 62 %, incidence, respectively. These tumors showed the typical adenoma by microscopic observation. These findings established a inhibitory effects of TA ess. in lung tumor model, an effect that is modulated through inhibition of MAPK signaling pathway, using western blotting analysis. Importantly, consumption of the TA ess. in the drinking water for a period 30 weeks did not appear to induce any over toxicity. Based on the fact, these results suggested that oral tea type herb have the potential as preventive reagents against cancer through pathway of MAPK signaling.

### ■ 日本語訳

肺がんは日本では他の臓器に比較して最も罹患率の高いがんであり、われわれの生活環境において、その対策が急務となっている。いわゆる健康茶というものが多くの実験データ並びに論文により、種々のがんに対して予防作用を示すことが知られていることから

健康茶がそこに含有する成分によりがん予防作用として、有益なものと考えられている。

タバブイア・アベラネダエ (TA) というノウゼンカズラ科に属する伝統薬用植物は、アルゼンチン北部からブラジルに生育する約500年前より種々の疾患に効能があるとされているもので、この植物の内部樹皮はアジアや日本において、健康茶として使用されている。以前のわれわれの研究において、このNQ801というナフトキノンタイプの化合物を含有する抽出物ががん予防物を目的とした細胞を用いたTPA誘発試験、並びにTPA誘発マウス皮膚二段階試験において、抑制作用を示した。今回さらなるこの研究の進展として、4NQOを発がんイニシエーション、グリセロールを発がんプロモーションとする肺発がんモデルの試験を進めた。メスSENCARマウスにオリーブ油に溶解した4NQOを15匹のマウスに接種し、その5週間後より、8%グリセロールに0.0025%の濃度でTAを添加した溶液を25週間自由飲水させた。実験開始 週間後、剖検を行って、採取した肺に発現した腫瘍を測定し、その一部の病理検査も進めた。陽性コントロールは発生率が86.6%で45の腫瘍が認められた。一方、TA添加個体は発生率は33.3%で腫瘍数は9に減少した。これらの腫瘍は光学顕微鏡を用いた観察で、アデノーマと確認できた。これらの結果は肺がんモデルで、TAの抑制作用が評価されるとともに、ウエスタンブロット法で、この機序がMAPK伝達系を介する作用であることも確認された。さらに重要なこととして、このTAの30週間の摂取において各個体に顕著な毒性は認められなかった。これらの知見から、このようなお茶様の薬用植物が、MAPK伝達系によりがんに対し予防剤として活性を有することが示された。