

Biology and chemistry of active natural substances

[Inhibitory Effect of *Tabebuia avellanedae* Constituents on Tumor Promotion]

タベブイア・アベラネダエの発癌プロモーション阻害作用

S. Ueda<sup>1</sup> and H. Tokuda<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Natural Product Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606, Japan<sup>2</sup>Department of Biochemistry, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto 602, Japan

*Tabebuia avellanedae* constituents including lapacho(1) derived naphthoquinones have been examined for inhibitory effects in vitro on Raji cells of tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate(TPA) combined with n-butyric acid and in vivo on mouse skin of carcinogenesis initiated by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene(DMBA)(1,2).

The methanolic extract of the inner bark of the plant was found to be more effective than the aqueous extract in inhibiting the induction of Epstein-Barr virus(EBV) associated early antigen in EBV genome-carrying human lymphoblastoid cell lines(Table 1). Furthermore, the methanolic extract remarkably inhibited the skin carcinogenesis initiated by DMBA in mice. On treatment of mice with the methanolic extract, the average number of papillomas per mouse in 20 weeks reduced from 8.8 in the control to 6.6(fig. 1). Lapacho(1)itself also significantly inhibited the tumor promotion both in vitro and in vivo. Results from the experiments on the other *T. avellanedae* constituents will also be presented.

## ■日本語訳

ナフトキノンの由来のlapachol(1)を含むタベブイア・アベラネダエの成分について、in vitroの系ではEBV活性化抑制試験、in vivoの系では、DMBAでイニシエーション、TPAでプロモーションを行なうマウス皮膚発癌二段階抑制試験にて検討を行なった。

EBV活性化抑制試験において、この植物の内部樹皮を用いたメタノールエキスを水エキスよりも強い抑制効果が認められた(表1に示す)

さらにこのメタノールエキスはマウス皮膚発癌二段階抑制試験においても、顕著な抑制効果を示した。メタノールエキスで処理するとプロモーション後、20週目において、マウスあたりのパピローマの出現数は処理しない場合は8.8であるのに対して6.6となった。

また、このエキに含まれる化合物であるlapachol自身にも、in vitro、in vivoにおいて顕著な抑制効果を示すことが明らかとなった。このような作用を示す他のタベブイア・アベラネダエの成分については現在、検討中である。

## 第49回 日本癌学会総会

■1990年7月3日～5日 北海道・札幌市

164.火pmA3

[Study on antitumor promoters contained in the callus cells of *Tabebuia* plants of Bignoniaceae from South America]南米産ノウゼンカズラ科*Tabebuia*属植物カルスに含まれる抗発癌プロモーターの検討Shinichi Ueda<sup>1</sup> and Harukuni Tokuda<sup>2</sup><sup>1</sup>: Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University<sup>2</sup>: Department of Biochemistry, Kyoto Prefectural University of Medicine

昨年の本学会において、南米で古来より飲料用として用いられている*Tabebuia* (T.) 属植物の、抗発癌プロモーション作用について報告した。

今回、有効成分を長期間、安定して得ることを目的に、同属植物*T. avellanedae*及び*T. argentea*のカルスが生産する化合物について、その抗発癌プロモーション作用を検討した。カルスの抽出物で、EBウイルス(EBV)活性化抑制試験を行なったところ、TPAIに対して500倍でそれぞれの試料は50%以上のEBV活性化抑制の効果を示し、抗発癌プロモーターの含有されている可能性が考えられた。そこで同様の試料ならびに、それより単離されたナフトキン化合物についてマウス皮膚発癌二段階実験を行なったところ、TPA塗布による腫瘍の発生に対し、抑制する効果が認められ、抗発癌プロモーション作用を有することが明らかとなった。このことは、抗発癌プロモーターに関して、従来の植栽された植物中に含有される化合物と同様、植物培養細胞の生産物も抗発癌プロモーターとして、有望な対象となることが示唆される。

- 1) 昨年の本学会で報告した*T. avellanedae*および*T. argentea*の植物(母細胞)抽出液と同様に、今回、使用したそれぞれの植物より樹立したカルス(培養細胞)についても、EBウイルス(EBV)活性化抑制試験で、TPAIによる活性発現に対して顕著な抑制効果を有することが認められた。
- 2) *T. avellanedae*の抽出液から単離された種々の化合物中の一つである。ナフトキン化合物Compound 1およびCompound 2(lapachol)についても、EBV活性化抑制試験を行なったところ強い抑制活性が認められ、抗発癌プロモーターとしての可能性が示唆された。
- 3) 上記の結果を基に、抗発癌プロモーターとしての活性評価を求めるために、マウス皮膚発癌二段階実験を行なったところ抽出液、lapacholの両被験物質ともin vivoでも抑制効果を示すことから、これらが発癌抑制の面で有利な条件を備えているものと考えられる。

## ■English translation

In the Japanese Cancer Association (JCA) conference held last year, we reported on the antitumor-promoting action of *Tabebuia* (hereinafter abbreviated as "T.") plants, which have been used in making beverages

since ancient times in South America.

This time, aiming at constantly obtaining the active components over a prolonged period of time, we investigated the antitumor-promoting activity of the compounds produced in the callus cells from *T. avellanedae* and *T. argentea*. When the test of EB virus (EBV) activation inhibition was conducted using the callus extracts, each of the extracts used at the 500-fold concentration of TPA showed more than 50% EBV activation inhibition against the TPA-induced activation, suggesting that these extracts contain antitumor-promoters. Therefore, using these extracts and the naphthoquinone compounds isolated from the extracts, a two-stage carcinogenesis test on mouse skin was conducted. The results show an inhibitory effect against the tumor formation induced by the application of TPA, demonstrating that these compounds have an antitumor-promoting activity. This result indicates that not only compounds contained in raised plants, as used conventionally, but also products from plant-cultured cells are targets in the search for antitumor promoters.

1) As reported using the plant (mother cells) extracts of *T. avellanedae* and *T. argentea* in the JCA meeting held last year, a prominent inhibitory effect against TPA-induced activation was observed in the test of EBV activation inhibition, using the callus cells (cultured cells) established from the respective plants used this time.

2) In the test of EBV activation inhibition, a potent inhibitory activity was observed also with naphthoquinone compounds, Compound 1 and Compound 2 (lapachol), which are among the various compounds isolated from the extracts of *T. avellanedae*. This result suggests that these compounds can be used as an antitumor promoter.

3) Based on the results mentioned above, in order to evaluate their activity as an antitumor promoter, the two-stage carcinogenesis test on mouse skin was conducted. The inhibitory action was also observed in vivo, with the extract and lapachol. Therefore, the extract and lapachol are considered to have advantageous properties for tumor inhibition.