

55

「Selective toxicity of naphthoquinones derived from *Tabebuia* plant against cultured human metastatic lung cancer cells」

*Tabebuia*属植物由来ナフトキノン系成分の培養ヒト転移性肺癌細胞に対する選択的毒性

Keiichi Hirai¹⁾ and Shinichi Ueda²⁾

¹⁾ Department of Anatomy, Kanazawa Medical University

²⁾ Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

【目的】

転移性悪性腫瘍に対するより有効な化学療法を確立するために、癌細胞を選択的に障害する抗癌剤の開発に多くの努力が払われている。我々は、ノウゼンカズラ科*Tabebuia*属植物から抽出される成分について培養ヒト肺癌細胞に対する増殖阻止作用、殺細胞作用等の抗癌性を検討した。

材料と方法:*Tabebuia* sp. の樹皮又はカルスから純メタノール及びクロロホルムで抽出されるナフトキノン系成分Compound-1P(C-1P)を得た。樹立系ヒト肺癌細胞を96穴プレート上で24時間の予備培養後、DMSOに溶解したC-1P(コントロールはDMSOのみ)を添加し、その後72時間の増殖曲線及び形態変化を比較した。

【結果】

肺腺癌A549、VMRC-LCD、SK-LU-1、肺扁平上皮癌Calu-1、肺小細胞癌SCCH-194に対するC-1Pの50%増殖阻止濃度(IC50)は凡そ13ng/ml(9.5～17ng/ml)であった。同時に検索した線維芽細胞N6KA、初代培養気管上皮細胞等のIC50は55～84ng/mlの範囲にあった。癌細胞では凡そ25～30ng/ml付近で細胞数の増加がみられなくなったが、この場合増殖速度と細胞死の速度が平衡状態になるのではなく増殖自体が抑制されたものであり、さらに高濃度になると癌細胞は壊死した。癌細胞の確実致死量は60～100ng/ml付近にあったが、正常細胞ではこの濃度で増殖が阻止されたのみであった。以上の結果から、C-1Pがヒト肺癌細胞に対し増殖阻止及び細胞破壊を伴うかなり選択的な抗癌作用を有する可能性が示唆された。

■ English translation

【Objectives】

To establish more effective chemotherapy for metastatic malignant tumors, numerous efforts have been made in the development of anticancer drugs that selectively damage cancer cells. We investiga-

ted the antitumor activities, such as growth inhibition activity and cytotoxic activity, of the components extracted from *Tabebuia* plants of Bignoniaceae against cultured human lung cancer cells.

Materials and Methods: From the bark or callus cells of *Tabebuia* sp., a naphthoquinone component Compound-1P (C-1P) was obtained by extraction with pure methanol and chloroform. Established human lung cancer cells were pre-incubated in a 96-well plate for 24 hours, and then C-1P dissolved in DMSO was added to the plate (DMSO only for the control group). The cell growth curve, morphological changes, etc. during the following 72 hours were compared.

【Results】

The 50% growth inhibition concentrations (IC50) of C-1P for A549 lung adenocarcinoma cells, VMRC-LCD, SK-LU-1, Calu-1 lung squamous carcinoma cells, and SCCH-194 small cell lung cancer cells were about 13 ng/mL (9.5 to 17 ng/mL). In addition, N6KA fibroblastic cells and the primary cultured tracheal epithelial cells were also examined, and their IC50 values were in the range from 55 to 84 ng/mL. In the cancer cells, the increase in the number of cells ceased at about 25 to 30 ng/mL. This does not mean that the growth rate and the cell death rate were at an equilibrium state but that the growth itself was inhibited. At higher concentrations than that level, cancer cells were necrotized. The 100% lethal dose for cancer cells was around 60 to 100 ng/mL, which only caused the inhibition of growth for normal cells. These results suggest that C-1P may have a selective antitumor activity accompanying growth inhibition and cell destruction against human lung cancer cells.

第34回 米国生薬学会

■1992年7月26日～30日 米国カリフォルニア州・サンディエゴ

P:51

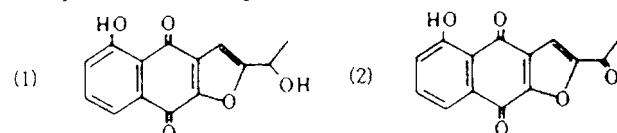
「CANCER PREVENTIVE ACTIVITY OF TABEBUIA AVELLANEDAE EXTRACTS AND ITS CONSTITUENTS.」

タベブイア・アベラネダエ抽出エキスとその成分の発癌予防活性について

Shinichi Ueda^{1a} and Harukuni Tokud^{2a}, ¹Department of Natural Product Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-01, ²Department of Biochemistry Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto 602, Japan

京都大学薬学部 薬用植物化学教室 上田伸一、京都府立医科大学 生化学教室 徳田春邦

In continuation of our studies on the extracts and constituents of *Tabebuia avellanedae*, we have isolated and identified some naphthoquinones. They have been examined in the inhibitory effect in Raji cells of tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) combined with n-butyric acid (short term in vitro assay for anti-tumor promoter) and on mouse skin carcinogenesis initiated by 7,12-dimethylbenz (a)anthracene (DMBA). Naphthoquinones, 5-hydroxy-2-(1-hydroxyethyl)-naphtho[2,3-b] furan-4,9-dione (1) and 2-acetyl-5-hydroxy-naphtho[2,3-b] furan-4,9-dione (2) showed dose-dependent inhibitory effect in in vitro assay and (1) showed significant inhibitory activities against mouse skin carcinogenesis. The results of these bioactivity evaluations will be presented.



■日本語訳

タベブイア・アベラネダエの抽出エキス並びにその成分の研究の一環として、数種類のナフトキノン系を単離同定した。これらの発癌予防活性を、ラジ細胞を用いる12-O-テトラデカノイルフォルボル-13-アセテート(TPAと略記)とノルマル酪酸による発癌プロモーションの抑制試験(抗発癌プロモーターの試験管内短期検出法)並びに7,12-ジメチルベンツ(a)アントラセン(DMBA)とTPAによるハツカネズミの皮膚発癌の抑制試験によって検討した。

5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-ナフト(2,3-b)フラン-4,9-ジオン(1)並びに2-アセチル-5-ヒドロキシナフト(2,3-b)フラン-4,9-ジオン(2)の両キノンはそのin vitro実験において、投与量に依存的な抑制効果を示した。(1)は、ハツカネズミの皮膚発癌に対して顕著な抑制効果を示した。これらの生物活性評価の結果について発表する。