

American Association for Cancer Research 95th Annual Meeting

「Prevention of Nitric Oxide Donors-Induced Carcinogenesis by Naturally Occurring Compounds and Its Evaluation of Signaling Pathway」

天然物由来化合物による一酸化窒素誘発発がんに対する予防とMAPキナーゼ情報伝達系の役割

H. Tokuda

Department of Biochemistry, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan,

The present study was carried out to examine the chemopreventive activity of natural source compounds, curcumin, ext of *Tabebuia avellanedae* etc. on nitric oxide (NO) donors induced carcinogenesis. These experiments also were to demonstrate that exposing the skin of SENCAR mice to natural source compounds prior and during peroxynitrite(PN) treatment inhibits selected intermediate pathway signaling in the PN-induced mouse skin complete carcinogenesis model, using Western blotting assay. On the fundamental findings, recent studies have suggested that these compounds were observed the inhibitory effect against PN induced tumor initiating activity using two-stage mouse skin model. Female SENCAR mouse (6 weeks of age) were treated topically with single dose of PN(390nmol) solution, followed by TPA(1.7nmol) twice a weekly for 20 weeks. Tumor incidence were 100% with 5 to 6 papillomas per mouse at end of experiment as positive control group. Natural source compounds were orally fed with drinking water for only 2 weeks, before and after initiation and following promoting treatment with drinking water only, as test compounds. In our observation, natural source compounds treated group cause about 60-70 % reduction in the average number of tumors per mouse after 20 weeks of experiment, respectively. The molecular basis of these differences are being explored by protein inducing levels. Western blotting analysis of qualified epidermal particle protein showed that H-Ras, MEK and p38 expression through MAP kinase in mouse skin were abnormal responsible for PN treatment in a time- and dose-dependent manner. We postulate that these data suggest possible role of Ras signaling pathway as a regulatory mechanism of chemopreventive activity in PN induced carcinogenesis.

■日本語訳

当実験は天然物由来化合物であるクルクミンやタベブイア・アベラネダイ抽出による一酸化窒素誘導発がんに対するがん予防効果の検討を行ったものである。これらの試験は、ペーオキシナイト(PN)処理の前後にこれら天然物由来化合物を作用することで、その効果を検討するとともにウエスタンブロット法にて情報伝達系での検討も併せて行った。これまでの基礎検討により、最近の研究でこれらの化合物がPNにより誘導される発がんイニシエーション作用に対して抑制効果を示すことが判明した。雌SENCARマウスに一回だけPNを塗布して、続いてTPAを20週間に塗布、腫瘍の発生を観察した。発生した腫瘍率は100%、発生数は5から6個のバビローマを認めた。天然物由来化合物を2週間、発がんイニシエーション前後に自由摂取させた場合、腫瘍数は60から70%に減少した。これらの効果をより詳細に検討するために、タンパク質発現レベルでの検討を進めた。ウエスタンブロット法にて塗布した皮膚タンパク質を抽出し、検討したところ発がん過程で重要な伝達系であるH-ras, MEK, p38のMAPカインース系で時間と濃度の異なりで作用することが判明し、がん予防作用としてこれら化合物が重要な作用機序を示すことが示唆された。

※第6回 日米合同がん研究会議(2004年1月25日～29日 米国・ハワイ)でも同様の報告が行われています。

第8回 国際生物と医学における金属イオン会議

■2004年5月18日～22日 ハンガリー・ブダペスト

P-4

「CANCER CHEMOPREVENTIVE ACTION OF BRAZILIAN HERBAL PLANT INCLUDING SELENIUM IN NITRIC OXIDE INDUCED CARCINOGENESIS」

一酸化窒素誘発発がんにおけるセレン含有ブラジル産ハーブのがん予防作用

Harukuni Tokuda, Akira Iida, Hoyoku Nishino, Shinichi Ueda

Kyoto Prefectural University of Medicine, Kawaramachi-dori, Kamigyo-ku, Kyoto, JAPAN, 602-0841

Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, JAPAN, 606-8501

Epidemiological studies, clinical intervention screening and assays in laboratory animals provide evidence for protective role of selenium against growth of the several cancers. We have previous shown that oral administration of several herbal medicine inhibit DMBA and nitric oxide (NO) induced carcinogenesis in SENCAR mouse, and that cancer preventive activity of herbal medicines correlates strongly with its inductive inhibitory effects on H-Ras and MEK expression in skin as well as in the target organ. We demonstrate that selenium in rich form of Brazilian herbal plant is a more remarkable cancer chemopreventive potency in the mouse twostage carcinogenic model with the chemical and inflammatory induced. These plants were orally fed with drinking water for only 2 weeks, before and after initiation and following promoting treatment with drinking water only. In our evaluation of mouse skin experiment, selenium rich material group caused 30 to 40% reduction in average number of tumor per mouse than other one at after 20 weeks of starting experiment. To characterize the levels of cellular signaling of skin protein, H-Ras and MEX expression specifically decreased, as compared with control. Conceivably, reaction of selenium with tumor activating provides one of the specific mechanisms by which cancer preventive metal compounds selectively interfere with signaling in treated group and might contribute to the chemopreventive properties of selenium compounds.

■日本語訳

実験動物の疫学的研究、臨床介入スクリーニング、および定量分析により、セレンがいくつかの種類のがんの成長に対しても抑制作用が証明されている。我々は、数種の生薬の経口投与が、SENCARマウスにおけるDMBAおよび一酸化窒素(NO)による発がんを抑制すること、ならびに、生薬のがん予防作用が皮膚および標的器官におけるH-Ras-MEK発現に対する誘発抑制効果と強い相関性があることを以前に証明した。本試験では、ブラジル産ハーブ(タベブイア アベラネダイ)がマウスの化学物質および炎症による二段階発がんモデルにおいて、顕著な予防効力があることとともにさらにセレンを加えるとその効果が増加することを証明した。

実験開始前後の2週間の間、これらのハーブを飲料水とともに経口投与し、その後、飲料水だけの発がん促進処置を施した。マウスの皮膚実験における評価では、セレンを添加したハーブを投与した群は、実験開始後20週間の時点でマウス1匹あたりの腫瘍の平均数ももう一方の群と比較して30%から40%減少した。皮膚タンパクにおける細胞の情報伝達レベルの検討としてはH-RasおよびMEKの発現が対照群と比較して顕著に減少している。その作用として、活性化された腫瘍に対してセレンがさらに反応し、特定のメカニズムによって、がん予防作用を有する金属化合物が選択的にセレン投与群の情報伝達に介入し、がん予防作用に寄与するのであろうと思われる。