

「Studies on Chemical Constituents of Brazilian *Tabebuia avellanedae* (Taheebo)」ブラジル原産 *Tabebuia avellanedae* (Taheebo) の成分研究Akira Iida<sup>1)</sup>, Harukuni Tokuda<sup>2)</sup><sup>1)</sup> Formerly, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University<sup>2)</sup> Department of Biochemistry, Kyoto Prefectural University of Medicine

## 【目的】

ノウゼンカズラ科 *Tabebuia avellanedae* (Taheebo) は、ブラジルから北アルゼンチンまでの南アメリカを原産とする大木である。本植物は古代インカの時代より知られた伝統的な民間薬であり、その樹皮は利尿薬や収斂薬として利用されてきた。一方、本植物ががんの効果のある医薬資源として着目されて以来、その成分研究が進み、ナフトキノン類やアントラキノン類が有効成分として報告されている。また、最近になって本植物に含まれる、ナフトキノン類である  $\beta$ -lapachone が化学予防剤として市販され始めた。しかし、このような興味ある多くの生物活性成分を持ち合わせる本植物には、ナフトキノン類やアントラキノン類以外の化学成分とそれらの生物活性に関する報告はほとんどない。本研究では、細胞毒性とがん予防効果を指標に、本植物に含まれる成分の再探索を行う。

## 【実験・結果】

材料は、ハーブ茶として市販されている本植物の内皮を用いた。内皮のエタノールエキスを液-液分配し、得られた酢酸エチル可溶部をゲルろ過クロマトグラフィーに付した。強い活性を示した画分を再度ゲルろ過クロマトグラフィー、逆相HPLCを用いて精製を繰り返した。その結果、既知抗腫瘍活性ナフトキノン類に加え、既知化合物ではあるが、本植物成分としては5種の低分子芳香族化合物を単離した。これらの化合物は、細胞毒性を示さないものの、中程度のがん予防効果を示すことがわかった。今回、これらの活性に加え、新たに単離された未知化合物3種の構造と活性について報告する。

## ■ English translation

## [Purpose or Introduction]

The Bignoniaceae plant, *Tabebuia avellanedae* (Taheebo), is a mighty tree native to South America from Brazil to north Argentina. This plant has been used in traditional folk medicine since the Incan Era, and its bark has been utilized as a diuretic and astringent. The recent discovery of *Tabebuia* plants as effective drugs for cancer has made T.

*avellanedae* an important medicinal resource, leading to the isolation of many bioactive naphthoquinones and anthraquinones. Currently,  $\beta$ -lapachone, one of the naphthoquinones contained in this plant is commercially available as a reagent with chemopreventive effect. Although many quinone analogues isolated from this plant are of biological interest, little is known about other chemical constituents and their biological activity. In this study, we have re-investigate chemical constituents of *T. avellanedae* through bioassay-guided separation to monitor cytotoxicity and chemopreventive effects.

## [Experimental, and Results and Discussion]

The inner bark of *T. avellanedae* commercially available as tisane was kindly provided from TAHEEBO JAPAN Co. Ltd., Osaka Japan. The ethanol extract of the inner bark was subjected to gel filtration chromatography. The combined fractions showing strong activity were re-subjected to gel filtration chromatography, followed by repeated separation using silica gel chromatography and reversed phase high performance liquid chromatography, leading to the isolation of five (synthetically known) small aromatic compounds in addition to three known antitumor naphthoquinones. These compounds did not show any cytotoxicity, whereas they exhibited a moderate cancer chemopreventive effect. We report herein on the structure and activity of three newly isolated unknown compounds together with the chemopreventive activity mentioned above.

## 国際がん細胞学会

■2005年4月5日～8日 イギリス・ベルファースト

International Society for Cellular Oncology

P2

## 「Screening method of short term in vitro assay for anti-tumor promoters」

## 抗発癌プロモーターに対する短期試験管内検査のスクリーニング法

Harukuni Tokuda (Kyoto Prefectural University of Medicine.), others.

The application of a new screening procedure which utilizes the synergistic effect of short-chain fatty acids and tumor promoting diterpene esters enabled rapid and easy detection of tumor promoters and anti-tumor promoters using human lymphoblastoid Raji cell. Several tumor promoters are able to activate the Epstein-Barr virus early antigen (EBV-EA) induction in both latently and productively infected cells, Raji cells.

The EBV activating effect of tumor promoters can be synergistically enhanced through protein kinase c pathway if they are administered together with n-butyric acid. N-butyric acid is itself a potent activator of infected virus in Raji cell when used at higher concentrations.

Interestingly, the EBV-EA activation induced by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA), can be diminished by the addition of chemopreventive agents, ascorbic acid, curcumin and herbal plant, *Tabebuia avellanedae* including naphthoquinones to the culture medium. These samples are an inhibitor of tumor promotion, chemopreventive agents. In this present study, we tried to arrange the screening and detection of chemopreventive agents.

## ■ 日本語訳

短鎖脂肪酸と発がんプロモーターの相乗効果を用いた新たなスクリーニング方法の適用により、ヒトリンパ芽腫細胞株であるRaji細胞を使用した発癌プロモーターや抗発癌プロモーターの検出が、迅速かつ容易にできるようになった。いくつかの発癌プロモーターについては、潜伏及び増殖感染状態のRaji細胞で、EBウイルス早期抗原 (EBV-EA) 誘発活性が認められた。n-酪酸を共に投与すれば、タンパク質キナーゼC経路を介して、発癌プロモーターのEBV活性効果を相乗的に向上させることができる。n-酪酸を高濃度で使用する、n-酪酸自身がRaji細胞の感染ウイルスに対する有力な活性剤となる。興味深いことに、がん化学予防剤であるアスコルビン酸、クルクミン、そしてナフトキノンを含む薬用植物のタベブイア・アベラネダエを培地に加えると、12-O-テトラデカノイルホルボル-13-アセテート (TPA) に誘発されたEBV-EA活性化を軽減できる。これらの試料は、発癌プロモーション阻害剤であり、かつがん化学予防剤でもある。本研究では、がん予防剤のスクリーニング法の確立を試みた。