

American Association for Cancer Research 96st Annual Meeting

Prevention Research LB-312

「Chemopreventive activity of quinones and terpenoids agents in nitric oxide donor induced carcinogenesis and evaluation of the role Map kinase signaling pathway.」

一酸化窒素ドナー誘発発がんに対するキノン類、テルペノイド類のがん予防効果とそのMAPキナーゼ情報伝達での役割

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

The use of herbal supplements has known useful edible foods to protect experimental animals model from biological effects of carcinogenesis including chemical and other compounds. Nitric oxide (NO), an important regulatory molecules for physiological functions, is a mutagen and can cause mutation in both microorganisms and mammalian. On previous studies in our laboratory, we have showed the tumor initiating activity of NO donor, peroxyntirite(PN) solution, in animal model, using two stage mouse skin carcinogenesis system and also showed to do the preventive activity of herbal tea original compounds against PN induced tumor initiating potency, but their fundamental protective mechanisms of PN induced carcinogenesis in mouse skin model is not well understand. In the course of our screening for useful human related chemopreventive agents, we investigate the inhibitory activity of herbal tea origin, quinones and terpenoids supplements against PN induced tumor initiating potency. SENCAR mice(female, 6 weeks old) were initiated with single dose of 390 nmol PN and promoted with 1.7 nmol TPA twice a weekly. Tumor incidence were 100% with 5 to 6 papillomas per mouse at end of experiment as positive control group. In this study protocol, 0.0025 % herbal substance(tea origin) were oral fed with drinking water for only 2 weeks, before and after initiation, and following promoting treatment with drinking water only. In our evaluation, quinones and terpenoids treated groups cause about 60-70 reduction in average number of tumors per mouse after 20 weeks of experiment. Isolated these surface skin protein examined for regulation of the H-Ras, MEK and p38 levels and the downstream events associated with this mitogen-activated protein kinase(MAPK) signaling pathways using Western blot method. Employing Western blot analysis studies, we found that MAPK levels observed the effects against PN induced activation. Based on our data, we suggested that one target of these quinones and terpenoids effect in mouse skin is modulation of the MAPK signaling pathway.

■日本語訳

薬用植物由来物質の動物モデルを用いた化学又は他の化合物を含む発がん物質による作用の予防として有用食物が知られている。一酸化窒素(NO)、それは重要な生理的な活性を調整する物質であり、突然変異原性を有し、微生物や哺乳類に変異を起こす。われわれの研究室での以前からの研究で、マウスでの皮膚二段階発がん試験でNOドナーの1種であるパーオキシナイトライト(PN)溶液が発がんイニシエーション作用を示し、又、この作用に対して薬用由来茶類(タペグリア・アペラネダエ)の化合物が予防効果を示すことを認めた。しかし、そのマウスモデルでのPN誘発発がんでの基本的な作用機序に関しては不明であった。

われわれのヒトに対する有用がん予防剤のスクリーニング過程で、薬用茶に含まれるキノン、テルペノイドのPN誘発発がんイニシエーション作用に対する抑制作用を検討した。6週令SENCARマウスを用いた390nmolのPNを1回、発がんイニシエーションとして塗布した後、1.7nmol TPAを週2回塗布して促進する系である。陽性コントロールとして腫瘍発生率、数は100%で5から6個の腫瘍を実験終了時に示した。

この今回の研究の計画として0.0025%茶(タペグリア・アペラネダエ)由来エキスを発がんイニシエーション前後2週間自由摂取し、その後発がんプロモーション過程では飲料水のみで処理し、その効果を検討した。われわれの評価として、キノン、テルペノイド類を含む化合物処理群では実験終了時に60-70%の減少を示した。さらにそこから分離した皮膚たんぱく質を用いて、H-Ras, MEK, p38をウエスタンブロット(WB)法を用いてMAPK情報伝達系での作用を検討した。WB法での解析としてPN誘発活性に対して、MAPK過程での効果を観察し、これらのデータを基にしてキノン、テルペノイド類を含む化合物のMAPK情報伝達系での抑制作用の1つとして、その系でのたんぱく質修飾作用であることを示唆する結果を得た。