

第4回 米国国際がん予防学会

■2005年10月30日～11月2日 米国メリーランド州・バルチモア

4th Annual AACR International Conference

A40

「Chemoprevention of Nitric Oxide Donor Induced Carcinogenesis by Natural Source Compounds」

天然物を材料とした化合物による一酸化窒素誘発がんに対するがん予防

Harukuni Tokuda and Hoyoku Nishino (Department of Biochemistry, Kyoto Prefectural University of Medicine)
Akira Iida (Formerly, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University)

The present study was carried out to examine the chemopreventive activity of natural source compounds, flavonoids, herbal medicine *Tabebuia avellanedae* ext (Tahebo Japan) and curcumin etc. on the 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 in the PN-induced mouse skin complete carcinogenesis model. On the fundamental findings, several studies have suggested that these compounds, antioxidants were observed the inhibitory effect against chemical carcinogenesis induced tumor initiating and promoting activity using two-stage mouse skin model. In the course of these studies, female SENCAR mouse (6 weeks of age) were treated topically with single dose of PN solution, followed by TPA twice a weekly for 20 weeks. Tumor incidence were 100% with 6 to 7 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. Topical administration of natural source compounds had much influence against PN induced expression stage. We postulate that these data suggest possible role of a regulatory mechanism of chemopreventive activity in PN induced carcinogenesis. Employing Western blot analysis studies, we found that H-Ras, MEK and p38 levels observed the effects against PN induced activation. Base on our data, we suggest that one target of these natural source effect is mouse skin in the modulation of the MAPK signal pathway.

■日本語訳

今回の研究は、天然物であるフラボノイド、薬用植物のタバブイア・アベラネダエ(タヒボジャパン社)とクルクミンによる一酸化窒素(NO)ドナー誘発がんに対するがん予防効果の研究である。これらの研究はまたSENCARマウスの皮膚において、NOドナーであるパーオキシナイトライト(PN)を作用させる前後1週間の間、これら天然物を摂取することでその抑制効果も検討するものである。基礎的な検討において、種々の研究の結果、これらの試験を行った化合物が有する、抗酸化作用がマウス二段階発がんでの化学発がん剤によるイニシエーションならびにプロモーション作用に効果があることがわかった。これらの研究の過程で雌SENCARマウス(6週令)の皮膚にPNを塗布、その1週間後より週2回TPAを20週間処理したところ、陽性コントロールとして腫瘍の発生率が100%、腫瘍数が7個と試験終了時点で認められた。

ここで示している天然物を2週間だけイニシエーション段階で摂取させたところ、我々の観察で発生率が60から70%減少したことから、これら天然物にはPNによる誘発段階で影響を示すことが判明した。我々は、この作用の詳細な機序を構築するためにウエスタンブロット法を用いて、PNによる主要な情報伝達経路であるH-Ras、MEK、p38レベルでの解析を行い、基礎的なデータとして、これらの天然物がこの経路であるMAPK経路に作用することを見出した。

統合腫瘍学会～第2回 国際会議①

■2005年11月10日～12日 米国カリフォルニア州・サンディエゴ

Society for Integrative Oncology - Second International Conference

21

「Evaluation of the Anti-Tumor Promoting Activity of Brazilian Medicinal Plant, *Tabebuia avellanedae* Extract in Established Short Term in vitro Assay System」

確立されたin vitro短期検出系を用いたブラジル産薬用植物タバブイアアベラネダエ抽出物の抗発がんプロモーター活性の評価

Harukuni Tokuda (Department of Biochemistry, Kyoto Prefectural University of Medicine)
Akira Iida (Formerly, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University)

The application of a new screening procedure which utilizes the synergistic effect of short-chain fatty acids and tumor-promoting diterpene esters, TPA enabled rapid and detection of naturally occurring substances (anti-tumor promoters, chemopreventive agents) with inhibition of Epstein-Barr virus (EBV) activation/tumor promoting potency, using human lymphoblastoid cells. Over 1000 samples were tasted, using this short term in vitro assay system and more than 100 substances with such activities were identified. We found that one of the Brazilian medicinal plants, extract of *Tabebuia avellanedae* (TA) shows a potent inhibitor whose action was enhanced by healthy subject in cancer. During the course of our studies to evaluate the materials of effective potency for complementary and alternative medicine, we attempted to link feasibility of intergrating potency with extract of TA. Following additional of n-butyric acid, TPA and either extract of TA or its components to the culture medium, both extract of TA and components showed significant dose-dependent inhibitory effects in this assay system. These laboratory data accumulated so far strongly suggest its role as an alternative to cancer therapy.

■日本語訳

ヒト由来リンパ芽球様細胞に対する短鎖脂肪酸と発がんプロモーターであるジテルペンエステル(TPA)の相乗作用を利用した新規スクリーニング法を用いることにより、Epstein-Barrウイルス(EBV)の活性化を指標として発がんプロモーター活性を阻害する天然物質(抗発がんプロモーター、がん予防剤)を迅速に検出できるようになった。このin vitro短期検出系を用いて1000個を超える試料を検討し、発がんプロモーター活性を有する物質を100個以上同定した。我々は、ブラジル産薬用植物の1種であるタバブイアアベラネダエ(TA)の抽出物が強力な阻害活性を示し、その活性はがん状態における健康状態の維持を促進するものと考えている。補完および代替治療としての効果に関する物質の評価研究過程において、我々は、TA抽出物により総合的效果が得られる可能性を検討しようと試みた。n-酪酸、TPAおよびTA抽出物またはその成分を培養液に添加したところ、TA抽出物またはその成分は、この検出系において有意かつ用量依存的な阻害作用を示した。これまでに得られた以上の実験データは、TA抽出物ががんに対する代替治療として役割を果たすことを強く示唆するものである。