

「Protective Effects of Brazilian Traditional Medicinal Plant on Fundamental Mouse Carcinogenesis Model」

基礎的なマウス発がんモデルを用いたブラジル産伝統薬用植物の予防作用

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

We widely conducted a screening to detect to substances that are potentially useful for the feasibility of integrating medicinal plants against all type tumor. In the process of our in vitro and in vivo conventional assay for anti-tumor promoters/chemopreventive agents, using Brazilian medicinal plant, *Tabebuia avellanedae* (TA) which is a plant that has been used in herbal medicine since 500 years before mostly in South American, two-stage carcinogenesis tests of mouse skin conducted. On the use in this test, sample was obtained by boiling the powdered of inner bark of this plant in water, which is method generally used to make the drinking tea for our living life. On the two-stage carcinogenesis in mouse skin, DMBA 100 μ g was applied as an initiator. Starting from 1 week after DMBA application, TPA 1 μ g as a promoter was applied to the same site as a frequency of twice weekly for 20 consecutive weeks. Treated group had free access to the ordinary TA drinking sample (prepared as 50 % solution) during promotion period and only drinking water as positive control. The tea treatment group showed about 50% inhibition in the number of tumors developed. During each experiment, the body weight of each mouse was measured on weekly, and test treatment group showed almost same body weight gains compared with positive control. These observations seem that this materials more extensively as one of the trial for purpose of toward complementary and alternative medicine field.

■日本語訳

我々は、あらゆる種類のがんに対して総合的な効果をもつ薬用植物が存在する可能性を探るため、スクリーニングを幅広く実施し、有用と考えられる物質を検出した。抗発がんプロモーター/がん予防剤の検討に我々が従来使用しているin vitroおよびin vivo評価法の過程において、マウス皮膚二段階発がん試験を実施し、主に南米で500年前から薬草として使用されている植物であるブラジル産薬用植物タバブイアアベラネダエ (TA) を評価した。本試験の試料としては、この植物の内部樹皮粉末を水で沸騰させたものを用い、この方法は、我々が日常生活で茶を入れる際に使用する一般的な方法である。マウス皮膚を用いた二段階発がん試験では、DMBA 100 μ gをイニシエーターとして皮膚に塗布し、その1週間後から、TPA 1 μ gを発がんプロモーターとして同部位に週2回、20週間にわたり塗布した。発がんプロモーターの塗布期間中、TA治療群には通常のTA飲用試料(50%溶液として調製)を自由に摂取させ、陽性対照群には飲用水のみを摂取させた。その結果、TA治療群では発生腫瘍数が約50%抑制された。

各実験期間中、各マウスの体重を週1回測定したところ、TA治療群の体重増加量は陽性対照群とほぼ等しかった。以上の観察結果から、本物質は補充および代替治療領域の候補薬のひとつとしてさらに広範に検討すべきであると考えている。

分子標的とがん治療～その発見と生物学的側面および治療への応用に関する国際会議2005

■2005年11月14日～18日 米国ペンシルベニア州・フィラデルフィア

「Chemopreventive Activity of Natural Source Compounds Against Nitric Oxide Donor Induced Carcinogenesis.」

一酸化窒素誘発発がんに対する天然資源のがん予防活性

Harukuni Tokuda (Department of Biochemistry, Kyoto Prefectural University of Medicine), others

Chemical carcinogenesis in mouse skin can be divided into at least 2 steps, initiation and promotion. A single application of an agent such as triethylenelamine, urethan and 7,12-dimethylben(a)anthracene initiates the process of tumor formation. Subsequent repeated applications of a promoting agent such as TPA or its active components to skin in which carcinogenesis has been initiated will produce papillomas and carcinoma. All of the known carcinogenesis for the skin are effective initiators at certain dose levels. We find that peroxynitrite (PN), NO donor, solution appear to be unique in that it act as initiators. To examine the possible role of peroxynitrite induced carcinogenesis, we tested the effects of peroxynitrite solution in two-stage mouse skin carcinogenesis. SENCAR mice were initiated with single dose of peroxynitrite solution (390 nmol) and promoted with TPA (1.7nmol) twice a week for 20 weeks. Tumor incidences were 100% with 6 to 7 papillomas per mouse. These studies indicated that NO may contribute to cancer effects through initiating activity. The present study was carried out to examine the chemopreventive activity of natural source compounds, tocopherol its derivative, polyphenols, herbal medicine *Tabebuia avellanedae* ext. and curcumin etc. on the nitric oxide (NO) donors 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 date, we suggest that one target of these natural source effect in mouse skin is the modulation of the MAPK signal pathway.

■日本語訳

マウス皮膚での科学的発がんはひとつの考えとして二段階に分けて考えられていて、それはイニシエーションとプロモーションという段階に分けられる。トリメチルアミン、ウレタン、DMBAのような試薬を1回のみ塗布すると、がん形成の過程として初発因子とされる。続いてTPAや活性のある化合物を、初発因子として作用した皮膚に連続的に作用させ良性、悪性腫瘍を発生させることができる。皮膚においてよく知られた発がん物質の多くは一定濃度でイニシエーターとしての効果を示す。我々は、一酸化窒素 (NO) ドナーの一種であるパーオキシナイトライト (PN) 溶液にイニシエーションとして作用する、特異的な性質を認めた。PNの発がんとしての効果を試験するために、マウス皮膚二段階試験を用いてそれを進めた。SENCARマウスにPNを一回のみ塗布を行い、続けてTPAにて週2回、20週間塗布を続けた。その結果、腫瘍の発生率は100%で発生した腫瘍数はマウスあたり6から7個となった。これらの結果は、NOがイニシエーション活性を有して発がん作用にいたることを示している。今回は、NO誘発発がんに対する天然資源であるトコフェロールの誘導体、ポリフェノール、薬用植物であるタバブイア・アベラネダエ抽出物、クルクミンのがん予防効果について試験を進めた。またウェスタンブロッティングによる解析として、PNを介した作用がH-Ras, MEK, p38の過程で作用することが判明した。これらのデータを基にして、我々はマウスの皮膚においてこれら天然資源物が、MAPK伝達系で作用することを見出した。