

第4回 一酸化窒素の生物学・化学と治療応用の国際会議

■2006年6月25日～29日 米国カリフォルニア州・モントレー

4th International Conference of the Nitric Oxide Society on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide

P048

「Chemopreventive activity of natural compounds on nitric oxide donors induced mouse skin carcinogenesis」

一酸化窒素ドナー誘発マウス皮膚発がんにおける天然由来化合物のがん予防活性

Harukuni Tokuda and Hoyoku Nishino (Department of Biochemistry, Kyoto Prefectural University of Medicine)
Akira Iida (Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare), others

The present study was carried out to examine the chemopreventive activity of natural compounds (antioxidants), polyphenols, curcumin, and *Tabebuia avellanedae* ext. on the nitric oxide (NO) donors induced carcinogenesis.

We previously reported that antioxidants show the scavenging activity against NO generation in cultured cells system. On the fundamental such results, recent studies have demonstrated that these antioxidants were observed the inhibitory effect against peroxynitrite (PN), NO donors induced tumor initiating activity using mouse skin. 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 5-6 per mouse at end of experiment. Antioxidants were orally fed with drinking water for only 2 weeks, before and after initiation and following promoting treatment with drinking water only. In our observation, antioxidants treated group cause about 60% reduction in the average number of tumors per mouse after 20 weeks of experiment, respectively. Western immunoblot analysis of cell signaling protein showed that H-Ras and MEK expression in mouse skin were markedly increased by PN, NO donor and these protein levels were slightly decreased by antioxidants treatment. These results were in agreement with inhibitory effects observed in parallel studies with SENCAR mouse. These data suggested that natural compounds are promising candidates as chemopreventive agents for infections and inflammatory induced carcinogenesis.

doi : 10.1016/j.niox.2006.04.109

■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(タビボジャパン社)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2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。

第4回 フランス海外県での香料と薬用植物に関する国際会議

■2006年7月10日～13日 フランス領ポリネシア・タヒチ

4th International Conference on Aromatic and Medicinal Plants from French Overseas Regions

21

「Chemopreventive effect of Brazilian traditional medicine, *Tabebuia avellanedae*」

ブラジル産伝統薬用植物、タバブイア・アベラネダエのがん予防作用

Harukuni Tokuda (Department of Biochemistry, Kyoto Prefectural University of Medicine)
Akira Iida (Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare)
Shinichi Ueda (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University)

Keywords : Chemopreventive agents, Brazilian herbal medicine, *Tabebuia avellanedae*

In vitro assay system, in vivo assay system

Abstract *Tabebuia avellanedae* (Bignoniaceae)(TA), which is native to South America from Brazil to northern Argentina, is well known in traditional folk medicine used for the treatment of various disease. Previously, we reported that 5-hydroxy-2-(1-hydroxyethyl)-naphtho[2,3-b]-furan-4,9-dione, one of the anti-tumor constituents in this plant inhibited TPA-induced in vitro assay and thereby acted as a chemopreventive agents(1). This fact promoted us to examine chemopreventive effects of TA since the inner bark of this plant produced in Brazil is distributed in Asia as a herb tea. Oral administration of the aqueous extract of the powdered inner bark (provided from Taheebo Japan Co.Ltd) inhibited the promotion stage of carcinogenesis in mouse skin (tumor initiator/promoter : DMBA/TPA) and in mouse lung (4NQO/8% glycerol), suggesting that the extract might be a functional material for chemoprevention as well as fruits and vegetables.

In this presentation, we describe the in vivo chemopreventive activity of TA together with the in vitro activity of several constituents.

■日本語要約

タバブイア・アベラネダエ(ノウゼンカズラ科)(TA)はアルゼンチン北部からブラジルに至る南米に自生する樹木で種々の疾患に作用する伝統生薬として知られている。以前の報告で、われわれは抗腫瘍活性成分の1つとして2-(1-ヒドロキシエチル)-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンがTPAで誘導する試験管内細胞試験でがん予防剤として報告した。

この成果をさらに発展させるために、この樹木の内部樹皮がアジア等でハーブ茶として使用されていることから、この試料に関してがん予防剤としての評価をおこなった。内部樹皮粉末(タビボジャパン社より提供)をマウスに飲水として服用し、DMBA-TPAの系による皮膚発がん、4NQO-glycerolの系による肺発がんの発がんプロモーション段階での抑制効果を検討した。この結果は、よく知られた果物、野菜と同様に、この樹皮の発がん予防としての可能性が評価された。