

Society for Integrative Oncology-Third International Conference

「A short term in vitro assay for medicine herb, including chemopreventive effects using lymphoblastoid cell latently infected Epstein-Barr virus」

エプスタイン・バルウイルス感染リンパ球を用いたがん予防効果を含む薬用植物の試験管内短期検出法

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

The idea that neoplastic development consists of at least two qualitatively different stages has gained general acceptance. The second, promotion stage has been suggested to be more critical in the development of human cancer than the first, initiation stage. Most tumor promoters do not bind DNA and are negative in the Ames mutagenicity assay, whereas initiating carcinogenesis usually meet or both of these criteria.

Recently, TPA, only those other phorbol esters with tumor promoting activity and fatty acid, n-butyric acid have been found to induced the viral cyclein latently infected Epstein-Barr Virus (EBV) genome carrying cells.

We have suggested that a system consisting of EBV nonproducer Raji cell and each concentration of anti-tumor promoters, chemopreventive agents might be useful as a practical screening method of certain type of chemopreventive agents, anti-tumor promoters in our eatable and herbal plants. Interestingly, EBV-early antigen (EBV-EA) activation induced by TPA, can be diminished by the addition of chemopreventive agents, Brazilian herbal medicine, food colorants and vitamins to adequate culture medium. In this studies, we tried to arrange the screening and detection of chemopreventive agents and practice of formulate subsequent experimental intergrative trial strategies.

■日本語要約

悪性化過程においては少なくとも異なった二段階から生じる考えが一般的に支持されている。第2段階であるプロモーション過程はヒト発がんにおいては第一段階であるイニシエーションより強い効果であるとされている。ほとんどの発がんプロモーターはDNAに結合することなく、またエームス試験でも陰性でありそれに対するイニシエーション物質は、この効果の範疇に分類されている。最近、TPAのみならず発がんプロモーション活性を有する、フォルボルエステルと脂肪酸である酪酸の作用により、エプスタイン・バルウイルス(EBV)に感染した細胞内遺伝子が発現されることを見出した。EBVウイルス非産生株であるRaji細胞に、抗発がんプロモーターでもあるがん予防剤を作用させたところ、食用、薬用植物に含まれるとされるある種のがん予防剤の検索に有効である知見を得た。さらに興味あることに、TPAによるEBV初期抗原(EBV-EA)に対して、がん予防剤として考えられているブラジル産の薬用植物や食品添加物、ビタミンにこの系において作用することが判明した。この研究ではがん予防剤の検索法の確立と、それに続く代替医療を目的とした試験の確立を目的としてその試みを開始した。

第5回 米国国際がん予防学会

■2006年11月12日～16日 米国マサチューセッツ州・ボストン

5th Annual AACR International Conference

A59

「Chemopreventive activity of natural source compounds against advanced glycation endproduct-induced carcinogenesis.」

後期段階生成物誘発がんに対する天然資源化合物のがん予防活性

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

Advanced glycation end products (AGE) is generally recognized as several complications including cancer and increased the volume in diabetes mellitus patients. In course our human related carcinogens studies for chemoprevention, we were investigated the HAGE (Human albumin and glucose mixture) sample for carcinogenic activity and were found the significant tumor initiating potency on two-stage mouse skin test. SENCAR mice were initiated with three times dose of each 100 μ g HAGE and promoted with 1 μ g TPA twice a week for 20 weeks. Recently, we also found that some colorants, betanin and Brazilian herbal medicine showed the inhibitory effects against HAGE induced carcinogenesis. For this study, from 1 week before to 1 week after initiation treatment by natural Brazilian traditional medicine, Tabebuia avellanadae, 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 and natural colorant, betanin, it delayed the formation of papillomas and reduced the number of papillomas per mouse. As examples of the development of lead chemopreventive agents within the scope of the program project effort, the oral absorption of these compounds are evaluated using *in vivo* human related carcinogen model and efficacy in full-term tumorigenesis models. These findings may explain the observation that there is an increased risk neoplasms in individuals with diabetes.

■日本語要約

後期段階生成物(AGE)は通常、がんを含む種々の疾患に認められ、とくに糖尿病患者ではその産生が増える。われわれのヒトに関連するがん源物質に対するがん予防剤の研究の過程で、HAGE(ヒトアルブミンとグルコースの混合物)試料の発がん活性の検討として、マウス皮膚二段階発がん試験で顕著な発がんイニシエーション作用を認めた。SENCARマウスに1回100 μ gのHAGEを連続3回処理した後、TPAを1 μ gを週2回20週間連続処理する。最近われわれはまた、ある種の色素添加物ベタニン、ブラジル産薬用植物にHAGE発がんに対する抑制効果を認めた。今回の研究では南米のブラジルからアルゼンチン北部に生育し、種々の疾患に効果があるとされるブラジル産薬用植物タバブイア・アベラネダエと天然色素ベタニンをイニシエーション過程の前後1週間処理したところ、発生する腫瘍の数の減少と遅延効果を認めた。このことは将来を見据えたリードがん予防剤開発の戦略の例として、このような経口摂取する化合物に、ヒト関連発がん物質試験、長期発がん試験モデルでの効果評価を行うことで、この成果が糖尿病を含む種々の疾患での、悪性腫瘍発生の危険因子についての良好な検出例となると思われる。