

128th annual convention Japanese pharmacy meeting

26PE-am181

**[Structure and Biological activity of constituents from Brazilian plant *Tabebuia avellanedae*]****ブラジル原産 *Tabebuia avellanedae* 由来成分の構造と生物活性**

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

**【目的】**

*T. avellanedae*は、ブラジルから南アルゼンチンに至る南アメリカが原産のノウゼンカズラ科の樹木である。古代インカの時代ではタヒボと呼ばれ、様々な病気に効く民間薬として使用されていたと伝えられている。近年、本植物ががんの効果のある医薬資源として着目されて以来、その成分研究が進み、ナフトキノン類やアントラキノン類が有効成分として報告されている。その中でも特に、5-hydroxy-2-(1-hydroxyethyl)-naphtho[2,3-b]-furan-4,9-dione (NQ801) は様々な腫瘍細胞に対して強力な細胞毒性を示すことと同時に、強力ながん予防効果を持つことが知られている。本研究では、NQ801および本植物に含まれる成分の生物活性評価を行った。

**【方法】**

*T. avellanedae*のエタノール抽出物を各種クロマトグラフィーにかけて得られた分画について、LCMS-IT-TOFにより分析を行い、NQ801の類縁化合物を多く含むフラクションを明らかにした。このフラクションを分取HPLCにより精製し、各種スペクトル解析によりNQ801類縁化合物群の構造の解明を試みた。生物活性評価に関しては、天然由来あるいは合成した化合物を用い、各種がん細胞に対する毒性試験、がん初期抗原発現抑制試験、マウスを用いた抗腫瘍活性試験を行った。

**【結果と考察】**

NQ801類縁化合物群は各種がん細胞に対する細胞毒性を示した。また、NQ801類縁化合物群は、Raji細胞におけるEBV-EA発現を抑制することが明らかとなった。さらに、NQ801類縁化合物群はマウスを用いた実験においても抗発がん促進作用を示した。これらのことより、NQ801およびその類縁化合物群はがん化学予防効果を持つ医薬素材として有望であると考えられる。

**■ English abstract****[Introduction]**

*Tabebuia avellanedae*, a Bignoniaceae plant native to South America from Brazil to northern Argentina, is known in folk medicine, which was called Tahebo in ancient Inca. The recent discovery of *Tabebuia* plants as effective drugs for cancer has made *T. avellanedae* an important medicinal resource. Naphthoquinones and anthraquinones are known as biologically active constituents. Among them, 5-hydroxy-2-(1-hydroxyethyl)-naphtho[2,3-b]-furan-4,9-dione (NQ801) is known to show potent cytotoxicity against various types of tumor cells and, at the same time, to possess chemopreventive activity. In this study, we evaluated the biological activity of synthetic NQ801 and constituents from *T. avellanedae*.

**[Experimental]**

The ethanolic extract from *T. avellanedae* was subjected to various column chromatographies. The NQ801-rich fractions were selected by LCMS-IT-TOF analysis. Combined fractions were purified with HPLC to discover NQ801 analogues. A human prostatic carcinoma cells PC-3, a human lung carcinoma cells A549 and a human breast cancer cells MCF-7 were used to evaluate cytotoxicity of NQ801 and its analogues. Chemopreventive activity was evaluated by monitoring inhibitory effect of the test compounds on Epstein-Barr virus early antigen (EBV-EA) activation induced by the tumor promoter TPA in Raji cells. Furthermore, inhibitory effect on TPA-induced tumor promotion on mouse skin in two-stage carcinogenesis tests is evaluated.

**[Results and discussion]**

Synthetic NQ801 showed potent cytotoxicity against numerous tumor cell lines. Naphthoquinone-rich fraction including NQ801 exhibited remarkably potent inhibition against EBV-EA activation. Synthetic NQ801 also inhibited tumor promotion on mouse skin carcinogenesis. These results show that NQ801 is a promising candidate for the development of anticancer drugs and cancer chemopreventives.