

X6とNQ801の有意な細胞増殖抑制作用が確認できたことから、次に小動物であるマウスを用いた発がん抑制試験を行った。発がん抑制作用に関しては、世界的に認められ、かつ簡便に明確なデータが得られるマウス皮膚二段階発がん抑制試験を進めた。SENCARマウスの背部を剃毛し、1日後、その部位に発がんイニシエーションとしてDMBAのアセトン溶液を塗布、その1週間後に発がんプロモーターとして同部位にTPAを塗布する試験系で、発がんプロモーター塗布1時間前にTPA量の50倍のタビボエキス、X6、NQ801をそれぞれ塗布し、溶剤であるアセトンのみを塗布する陽性コントロールと比較することで評価を行った。腫瘍の発生率と発生数から判断して、X6はタビボエキスより強い抑制効果を示した。また、NQ801はX6よりさらに顕著な抑制効果を示した。さらに、腫瘍の発生に関して遅延効果が認められ、この効果は生体において発がんに至る経過が少なくとも数年間、回避されることを示している。また、腫瘍の形態を陽性コントロールのそれと比較すると、腫瘍径が減少しており、生体を維持する能力が高いことを示した。このような結果から、現時点においては、タビボエキスは健康を志向する一般的なヒトを対象として、一方、X6は生体内にがんの症状を感じたヒトを対象として用いることを考えている。ヒトに対して有用なものとして伝承的にのみ膾炙された“もの”が、がん研究の最先端を行く米国において科学的手法により詳細な研究がおこなわれている事実は、我々が永年に亘り研究を続けてきたタビボという有用天然素材を次なるステップへ発展させる方向性を確実なものとした。その成果について、今回、若干の臨床例も報告する予定である。

#### 参考文献

- 1) Ueda, S., Tokuda H. *Planta Med.*, 56, 669 (1990) 2) Ueda, S., Umemura, T., Dohguchi, K., Matsuzaki, T., Tokuda, H., Nishino, H., and Iwashima A. *Phytochemistry*, 36, 323 (1994) 3) Yamashita, M., Kaneko, M., Iida, A., Tokuda H., and Nishimura, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 6417 (2007) 4) Yamashita, M., Kaneko, M., Tokuda, H., Nishimura, K., Kumeda Y., and Iida, A. *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 6286 (2009)

We could confirm that both X6 and NQ801 had significant antiproliferative activity. In the next step, we investigated *in vivo* anti-tumor promoting activity using two-stage mouse skin carcinogenesis test. In this study model, hair is shaved from the backs of SENCAR mice. One day after the shaving, an acetone solution of DMBA is applied for initiating cancer. One week later, TPA, a tumor promoter, is applied at the same site. In our study, Taheebo extract, X6, or NQ801, each 50 times the amount of TPA used, was applied to the site one hour before applying the tumor promoter, and the results were evaluated by comparison with a positive control in which acetone (solvent) alone was applied. Judging from the incidence of tumor formation among the mice, and the number of tumors, X6 had a stronger cancer preventive effect than Taheebo extract, and NQ801 had a more pronounced inhibitory effect than X6. Moreover, X6 had a delaying effect on tumor onset, which suggested that its use could result in a delay of tumor onset by several years. Compared to the positive control, the tumor size was small in the X6 treated animals, suggesting that it had a protective effect on the living body. Based on these results, we are considering the use of Taheebo extract generally for people who wish to improve their health, and X6 for treating people showing symptoms of cancer.

## 統合腫瘍学会～第6回 国際会議

■2009年11月12日～13日 米国ニューヨーク州・ニューヨーク

Society for Integrative Oncology-6th International Conference

### 「Chemopreventative components from Brazilian medicinal plant, *Tabebuia avellanedae*」 ブラジル産薬用植物タバブイア・アベラネダエに含有されるがん予防成分

Nobutaka Suzuki and Harukuni Tokuda (Kanazawa University, Graduate School of Medical Science), Mitsuaki Yamashita and Masafumi Kaneko (Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare), Akira Iida (Faculty of Agriculture, Kinki University)

In our ongoing studies for chemopreventive active constituent from medicinal plants, Brazilian medicinal plant have been screened using the *in vitro* synergistic assay indicated by inhibitory effects on the induction of Epstein-Barr virus early antigen (EBV-EA) by TPA. In this assay, *Tabebuia avellanedae* (TA) and its including compounds exhibited the potential inhibitory effects on EBV-EA activation without strong cytotoxicity on Raji cells. In our experiments, inhibitory effects of TA essence (TA ess.) and including naphthoquinone, NQ801 were same as that of curcumin, which is known anti-tumor promoting supplements. On the basis of the results by the *in vitro* assay, the inhibitory effects of these compounds were investigated in a two-stage carcinogenesis test of mouse skin papillomas using DMBA as an initiator and teleocidin as another type potential promoter. Teleocidin isolated from *Streptomyces mediocidicus* and also exerts a broad spectrum of biological effects in addition to tumor promoting activity *in vivo* with potencies equivalent to those of TPA. In the present work, TA ess. and NQ801 were topically applied for 1 hr. before the each promotion treatment, using teleocidin and showed inhibited mouse skin carcinogenesis promoted by indole alkaloids type compounds. These active potency were essentially identical with those produced by TPA and we thought that TA ess. and NQ801 also might be as potential as TPA in term of anti-tumor-promoting activity on mouse skin against teleocidin. This is the first finding to prove that usual medicinal plant may protect tumor promoting potency from microbiological product.

#### ■日本語訳

薬用植物からのがん予防成分の研究過程で、ブラジル産薬用植物をTPAにより発現される試験管内試験法で検索したところ抑制作用を示した。

この試験法では、タバブイア・アベラネダエ (TA) とそこに含有される化合物は、Raji細胞で強い細胞毒性を示すことなく、がん予防作用が発現される。われわれの実験においてはTAのエッセンス (TA ess.) とそこに含有されるナフトキノ化合物、NQ801は、よく知られたがん予防サプリメントであるクルクミンと同様の活性を有する。この試験管内試験法の結果を基に、これらの化合物をDMBAを発がんイニシエーターとし、テレオシジンとよばれる他のタイプの発がんプロモーターを用いるマウス皮膚二段階発がん抑制試験を行った。テレオシジンはストレプトミセス・メジオリジカスから単離されて、幅広い抗菌性とともTPAと同程度の生物活性を示すものである。この実験ではTA ess.とNQ801を発がんプロモーターを塗布する1時間前に処理することで、インドールアルカロイドタイプの発がんプロモーターに対しても作用することが判明した。この抑制活性はTPAに対して同程度で、TA ess. とNQ801がテレオシジンに対しても効果を有することが示された。これは通常使用されている薬用植物が、微生物由来の発がんプロモーターに対しても有効であることを、始めて示したものである。