総合論文 テルペノイドによるがん予防秋久俊博^a・徳田春邦^b

a 日本大学理工学部物質応用化学科 (〒101-8308 東京都千代田区神田駿河台 1-8)

b 京都府立医科大学学生化学教室 (〒602-0841 京都市上京区河原町通り広小路上ル)

テルペノイドは、菌類からヒトに至るまで、二次代謝産物として生物界に広く存在している。テルペノイドには芳香、苦味、辛味や注目すべき生物活性を有する化合物が多く、香料、医薬品として用いられるものも多い。発がん予防の観点からも、これまでに極めて多種類のテルペノイドのスクリーニング試験が行われ、多くの化合物に活性が見出されてきている。また、幾つかは発がん予防剤として極めて有用であることが明らかにされている。本稿では幾つかのモノ-, セスキ-, ジ-, およびトリテルペン、並びにステロールの発がん予防効果について述べた。これらテルペノイドは食用植物、茸、及び生薬類の常成分であり、毒性は無いか極めて少ないと考えられる。従って、テルペノイドは発がん抑制物質として有望な化合物群の一つとして期待される。

(連絡者：秋久俊博) Vol.2, No.6, 347 (2002)

テルペノイドによるがん予防

Cancer Chemoprevention by Terpenoids

秋久俊博

日本大学理工学部物質応用化学科

〒101-8308

東京都千代田区神田駿河台1-8

Toshihiro AKIHISA

Department of Materials and Applied
Chemistry, College of Science and
Technology, Nihon University
1-8 Kanda Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo
101-8308

徳田春邦

京都府立医科大学学生化学教室

〒602-0841

京都市上京区河原町通り広小路上ル

Harukuni TOKUDA

Department of Biochemistry, Kyoto
Prefectural University of Medicine
Hirokoji-agaru, Kawaharacho-dori,
Kamigyo-ku, Kyoto
602-0841

Abstract: Terpenoids occur in all major groups of organisms from fungi to humans as secondary metabolites. Terpenoids have been revealed to possess anti-tumor promoting activities among various biological activities. In this short review, we discuss the antitumor-promoting activities of mono-, sesqui-, di-, and triterpenes, and sterols, resulting from our own and other research groups' investigation. Terpenoids are minor but ubiquitous components of our diet, and are considered to be relatively non-toxic to humans. These compounds, therefore, constitute possible candidates for cancer chemopreventive agents.

Key words: Terpenoid, Cancer Chemoprevention, Anti-Tumor Promoter

1 はじめに

ヒトのがんの大半は食物と喫煙の2つの因子に起因することが疫学調査によって示されているが、一方、日常摂取する食品ががんの抑制に大きく関わっているということも明かにされてきた¹⁻³⁾。従って、がんの予防を考える場合、食品などの環境因子が関わる化学予防(Chemoprevention)が重要視されてきている。

化学物質による発がんには、イニシエーション、プロモーション、およびプログレッションなど、機構の異なる段階を経るという考え方が一般的に受け入れられている。イニシエーションは、代謝活性化されたイニシエーターがDNAと不可逆的に結合して遺伝的障害を起こす過程である。それに続くプロモーション過程は、イニシエーターで誘発された潜在的腫瘍細胞を、プロモーターの反復刺激によってがん細胞へと増殖促進する段階である。現実の生活においては、これらの段階は断続的あるいは連続的に進行しており厳密に識別できるものではないが、この多段階発がん説はヒトの化学発がんを理解する上でも適切なモデル系であると考えられている。

“まずがんにならないようにする”のががんの一次予

防であるが、この場合、イニシエーションまたはプロモーションのいずれか一方の過程、もしくは両方の過程を同時に阻害することが重要である。しかし、成人になると正常細胞へ復帰できない潜在的腫瘍細胞をすでに持っていると考えられることから、その細胞にプロモーターを連続的に触れさせないこと、あるいはプロモーターの作用を積極的に抑制することなどの方策が、がん予防に実効的である。従ってがんの予防を考えるとき、唯一可逆性を示し、しかも長期間を要するプロモーション過程を遅延、抑制あるいは阻止する化合物、すなわち有効な抗発がんプロモーター (Anti-tumor-promoter) を見出すことが重要である。

近年、植物や植物性食品素材に含まれる有効な発がん抑制成分について、主に動物発がんモデルを用いて活発な研究が行われてきており、多種多様な植物二次代謝産物が発がん抑制物質として可能性があることが示唆されてきている⁴⁾。これらの天然化合物群には Quercetin などのフラボノイド^{5,6)}、茶のタンニン⁵⁻⁷⁾、ウコンの黄色色素である Curcumin⁶⁻⁸⁾、アブラナ科およびネギ属食用植物の含硫化合物 (イソチアシアネート類、ポリスルフィド類など)⁹⁾、レチノイド^{5,10)}、テトラテルペノイドであるカロテノイド^{6,7,10-12)}、モノテルペノイド^{5,6,13)}、トリテルペノイドおよびステロール¹⁴⁾、トリテルペノイドサポ

連絡者：秋久 俊博

E-mail : akihisa@chem.cst.nihon-u.ac.jp

ニン¹⁵⁻¹⁷⁾ などがある。本稿ではこれらのうち、モノー、ジー、およびトリテルペノイドなどのテルペノイド類化合物の発がん抑制効果について紹介したい。

2 発がんプロモーション抑制活性の簡易試験法

ある化合物の発がんプロモーション抑制活性を検定するために、幾つかの簡易一次スクリーニング試験が導入されている。それらはいずれも発がんプロモーター TPA (12-O-Tetradecanoylphorol-13-acetate) の生理作用を適用したものである。TPA の生理活性はきわめて多岐にわたる¹⁸⁾。たとえば、生化学レベルの応答では皮膚組織における ODC (Ornithine decarboxylase) の誘導、PKC (Protein kinase C) の活性化、アラキドン酸の遊離促進およびプロスタグランジン合成促進、スーパーオキシドアニオンラジカルの生成などがあり、一方、細胞や組織レベルでは炎症の誘発、細胞間情報伝達の阻害、HL-60 細胞の凝集と分化の促進、Epstein-Barr ウイルスの活性化などがある。発がんプロモーション抑制活性の簡易試験法は、これらの多彩な生理活性のいずれかを試験系に設定し、TPA によって誘導される活性を抑制する作用から、発がんプロモーション抑制活性を推定しようとするものである。

以下には我々が用いている一次スクリーニング法を示したが、他に生化学的反応に基づくものとして、アポトーシス誘導、細胞増殖抑制、Cyclooxygenase-2 (COX-2) 抑制、細胞分化増強、Farnesyl-protein transferase 抑制、Phase II 解毒酵素誘導、Lipoxygenase 抑制、ODC 抑制、過酸化物質産生抑制などを指標とした試験法がある。

2.1 Epstein-Barr ウイルス (EBV) 活性化抑制試験

本法は、培養細胞系において、EBV のゲノムを内蔵するバーキットリンパ腫患者由来の EBV 非生産培養細胞 Raji 株 (ヒト B リンパ球) に *n*-酪酸存在下、TPA と被検物質を加えて 48 時間培養し、細胞表面に誘発される初期抗原 (EA) を間接蛍光抗体法で検出することにより、被検物質による EBV 活性化抑制効果を指標として用いる方法である¹⁹⁾。なお、EA 誘導抑制物質の多くは、*in vivo* 二段階発がん試験において発がんプロモーションを抑制することが明らかにされている²⁰⁾。

2.2 TPA 誘発炎症の抑制試験

マウスの耳殻に TPA を塗布すると 6~8 時間をピークとして発赤炎症が誘発され、24 時間後にも発赤が観察される。これを応用し、TPA 塗布の前後に被検物質を塗布し、TPA 塗布 6 時間後の耳殻浮腫を測定し抑制活性を検定する方法である。この方法で強い抑制効果を示す物質は、マウス皮膚二段階発がん試験でもプロモ-

ーション過程を強く抑制し、これらには密接な相関関係があることが確認されている²¹⁾。TPA 誘発炎症の抑制試験は抗炎症剤の評価法としても用いられている²²⁾。

3 動物を用いた発がんプロモーション抑制試験

一次スクリーニング法において有効性が認められた化合物の中で、特に活性が強く、しかも十分な量が確保できる化合物については、動物モデルを用いた試験で抑制活性の確認が行われる。マウスを用い、皮膚に発がんを起こさない程度の量のイニシエーター 7,12-Dimethylbenz[*a*]anthracene (DMBA) を塗布しておき、そこに、プロモーター TPA を塗布すると皮膚がんを起こす、というマウス皮膚二段階発がん試験であり、TPA とともに被検物質を塗布することによりプロモーションの抑制効果を求めることができる。他に、次のような臓器モデルを用いた動物発がん試験が行われている：大腸がん [発がん物質として Azoxymethane (AOM) を使用]、胃がん [N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) や N-Methyl-N-nitrosourea (MNU)], 肝がん [N-Dimethylnitrosamine (DEN)], 肺がん [4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)], 乳がん [MNU など]。

4 テルペノイドの抗発がんプロモーター活性

テルペノイドは、Mevalonic acid を中間体として生成されるイソプレノイドで、二次代謝産物として生物界に広く存在する。テルペノイドには芳香、苦味、辛味や注目すべき生物活性を有する化合物も多く、香料、医薬品として用いられている。発がん予防の観点からも、これまで多種類のテルペノイドのスクリーニング試験が行われ、幾つかは発がん予防剤として極めて有用であることが明らかにされている。以下には幾つかのモノー、セスキー、ジー、およびトリテルペン、並びにステロールの発がん予防効果について述べた。また、Table 1 にはこれらの化合物の一次スクリーニング試験結果、およびこれらについて行われたアッセイ系を示し、Fig. 1 には構造を示した。

4.1 モノテルペン

モノテルペンでは、特に *d*-Limonene (1) および *d*-Carvone (2) について、Wattenberg および Gould のグループによる報告がある²³⁻²⁶⁾。何れのモノテルペンにおいても、マウスの胃がんの発生を 60%抑制し、また、肺がんの発生を 35%抑制している²³⁾。また、(1) の代謝産物、Perillic acid および Dihydroperillic acid、にはさらに優れた発がん予防効果を認めている²⁴⁾。食餌 (1) はまた、ラット乳がんを用量依存的に縮小させた²⁴⁾。

Table 1 Naturally Occurring Terpenoids and the Bioassay Systems in which the Compounds Exhibited Inhibitory Activities.

Compound	Source and Occurrence	EBV-EA IC ₅₀ ^{a)}	Ear edema ID ₅₀ ^{b)}	Other bioassays ^{c)}	Ref.
Monoterpene					
1 <i>d</i> -Limonene	Orange peels			Forestomach, Lung, Mammary	23, 25, 26
2 <i>d</i> -Carvone	Dill and caraway oils			Forestomach, Lung	23
3 Perillyl alcohol	Lavender, cherries, mints, and celery seeds			Colon, Liver, Skin	29, 30
4 8-Acetylharpagide	<i>Melittis melissophyllum</i> and <i>Ajuga decumbens</i> (Labiatae)	290		Liver, Lung, Skin	32
Sesquiterpene					
5 Polygodial	Water pepper (<i>Polygonum hydropiper</i>)	200		Skin	33
6 Zerumbone	Rhizomes of <i>Zingiber zerumbet</i> (Zingiberaceae)			Colon, Skin	34, 35
Diterpene					
7 Carnosol	Rosemary leaves			Skin	37
Triterpene					
8 Poricoic acid B	<i>Poria cocos</i>	280	0.02	Skin	38
9 Cycloartenol ferulate	Rice bran, γ -oryzanol	520	0.2	Skin	41
10 Glycyrrhetic acid (Glycyrrhetic acid)	Aglycon from licorice root and some other plants	580	0.1	Skin	44-46
11 Glycyrrhizin	Licorice root		2.5	Skin	62
12 Oleanolic acid	Occurs as glycosides in mistletoe, cloves, sugar beet, olive leaves, panax rhizomes, etc. Very widely distributed aglycon	470	0.3	Skin	20
13 Ursolic acid	Wax of apples, pears and other fruits. Very widely distributed in plants	480	0.1	Skin	20
14 Faradiol	Compositae flowers	420	0.2	Skin	52
15 Heliantriol C	Compositae flowers	400	0.03	Skin	52
16 Betulin	Birch bark; <i>Corylus avellana</i> (Betulaceae); <i>Vicia faba</i> and many other plants	390	0.2	Skin	55
17 Betulinic acid	<i>Betula</i> spp., <i>Cornus florida</i> (Cornaceae); <i>Zizyphus vulgaris</i> (Rhamnaceae)	420	0.6	Skin	55, 56
18 Karounidiol	Cucurbitaceae seeds	410	0.4	Skin	63
19 13 α , 14 α -Epoxy-3 β -methoxyserratann-21 β -ol	<i>Picea jezoensis</i> var. <i>jezoensis</i> (Pinaceae) cuticle	290		Skin	57, 58
20 Squalene	Fish liver oils; Yeast lipids, olive oil, and higher plants			Colon, Lung	60, 61
Sterol					
21 Ergosterol	Major sterol of fungi, yeast, and chlorella	490	0.3	Skin	64
Reference compound					
β -Carotene		480			
Quercetin			1.6		
Indomethacin			0.3		
Hydrocortisone			0.03		

^{a)} IC₅₀ [mol ratio/TPA (32 pmol)] on EBV-EA induction.^{b)} ID₅₀ (mg/ear) on TPA induced inflammatory ear edema in mice.^{c)} Colon: azoxymethane; Forestomach: *N*-dimethylnitrosamine (DEN); Liver: DEN or DEN + phenobarbital; Lung: DEN, 4-(methylnitrosoamine)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, or 4-nitroquinoline-*N*-oxide + glycerol; Mammary: DMBA or *N*-nitroso-*N*-methylurea; Skin: DMBA + TPA, okadaic acid + TPA, DMBA + UV, or ($\pm$)-(*E*)-methyl-2-[(*E*)-hydroxyimino]-5-nitro-6-methoxy-3-hexeneamide + TPA.

Fig. 1 Chemical Structures of Terpenoids Described in This Article.

(1)によるがんの予防効果および療法効果の作用機構として、細胞増殖の制御に関与するタンパク質のイソプレニル化の選択的抑制が示唆されている²⁴⁾。1993年にはヒト肺がんおよび大腸がんに対して(1)のPhase I 試験がイギリスにて行われている²⁷⁾。

食餌中の Perillyl alcohol (3)は、ラット乳がんの発生を抑制し、この抑制効果は *d*-Limonene (1)よりも5倍程も高かった²⁸⁾。また、(3)はラット肝がんの発生を抑制しているが、これは(3)のアポトーシス誘導作用によることが示された²⁹⁾。食餌中の(3)はラット大腸がんを抑制し、さらにアポトーシス誘導が確認された。これは、(3)が大腸がん予防に有効であり、この予防効果はアポトーシスによることが示唆された³⁰⁾。

経口投与による Citral (Geranial と Neral の混合物)が、マウス皮膚発がんのプロモーションを抑制することも報告されている³¹⁾。

キランソウ (*Ajuga decumbens* ; シソ科) の全草は

消炎、鎮咳、去痰のための民間薬として用いられているが、本植物から得られた 8-Acetylharpagide (4)は、NO ドナー、NOR1 でイニシエートしたマウス皮膚がん、また、マウス肝がんに対して強い抑制効果を示した³²⁾。

4.2 セスキテルペン

辛料植物タデ (*Polygonum hydropiper*) 成分であるセスキテルペンの Polygodial (5)および Warburganal は強い EBV 抑制活性を示し、これらのセスキテルペンにはマウス皮膚発がん試験でも抑制効果が確認されている³³⁾。

ショウガ科植物は香辛用植物としてなじみが深く、古くから薬用植物としても利用されている。タイ産のニガショウガ (*Zingiber zerumbet*) からは、極めて強い EBV 抑制活性を示すセスキテルペン Zerumbone (6)が活性成分として単離された^{34,35)}。(6)はマウス耳殻における TPA による炎症(浮腫形成)を抑制し、また、マウス皮膚発がんプロモーションおよびラット大腸 Aber-

rant crypt foci (ACF ; 初期病変である異常陰窩) 形成を抑制した³⁵⁾。(6)はマウスマクロファージ RAW 細胞を用いた実験で、顕著な COX-2 の誘導抑制を示した。また、COX-2 の誘導・発現は、発がんプロモーターで刺激したマウス皮膚や、発がん剤投与によるラット大腸粘膜でも確認した。COX-2 の発現は大腸発がんと密接に関連のあることが示唆されているので、(6)の第一の標的は大腸であると期待される。(6)の活性の作用機序として、スーパーオキシド(O_2^-)や一酸化窒素(NO)などの生体内フリーラジカルの産生抑制作用を上げる事が出来る。

4・3 ジテルペン

ローズマリー (*Rosmarinus officinalis* L.; シソ科) の抗酸化成分の活性の大部分は Carnosol (7) と Carnosolic acid によるといわれているが³⁶⁾、(7)には TPA によるマウス耳殻の炎症抑制、ODC 活性抑制、および二段階発がん試験でプロモーション抑制効果が認められている³⁷⁾。

4・4 トリテルペン

トリテルペンは、有機化学的にはステロイドと共に古くからよく研究されているが、その生物活性については、ホルモン作用等で有名なステロイドほどには知られていない。しかし、近年の研究により、抗炎症作用、抗肝炎作用、中枢抑制作用をはじめ、下記のように発がんプロモーション抑制作用も見出されてきている。

4・4・1 Lanostane 系トリテルペン

茯苓 (ブクリョウ; Hoelen) はサルノコシカケ科のマツホド *Poria cocos* の菌核であり、漢方で利尿、鎮静薬とし、利尿異常、心悸亢進などに用いる。茯苓には Poricoic acid B (8), Pachymic acid, Dehydrotrametenolic acid など種々の Lanostane 系酸性トリテルペンが含まれるが、これらは TPA 誘発マウス耳殻炎症に対して強い抑制効果を示し、また、(8), Pachymic acid, 16 α -Hydroxytrametenolic acid 3-*O*-acetate にはマウス皮膚発がん試験で活性が認められている³⁸⁻⁴⁰⁾。

4・4・2 Cycloartane 系トリテルペン

Cycloartane 系トリテルペンは高等植物に最も普遍的なトリテルペンであり、植物ステロールの生合成中間体としての役割を担っている。自律神経失調症や、更年期障害などに伴う不定愁訴の症状改善に内服投与されている γ -Oryzanol は、米糠油や米胚芽油などの不けん化脂質から得られるが、これは Cycloartenol ferulate (9) や 24-Methylenecycloartanol ferulate を主成分としている。 γ -Oryzanol 成分の種々のフェルラ酸エステルには TPA 誘発マウス耳殻炎症に対して抑制効果が認められており^{41,42)}、(9)⁴¹⁾ および Cycloartenol¹⁴⁾ にはマウス皮

膚発がん試験でプロモーション抑制効果も確認されている。

4・4・3 Oleanane 系および Ursane 系トリテルペン

Oleanane 系トリテルペンの中で、生薬甘草の主サポニン Glycyrrhizin (glycyrrhizic acid ; 11) は抗アレルギー作用を持ち、皮膚科領域で以前から応用されている。(11)はマウス自然発症肝がんを抑制し⁴³⁾、(11)のアグリコンである Glycyrrhetic acid (10)にはマウス皮膚二段階発がんのプロモーション過程を抑制することが⁴⁴⁻⁴⁶⁾、また、*Salmonella typhimurium* において抗変異原性も認められている⁴⁶⁾。

Oleanolic acid (12) と Ursolic acid (13) は遊離体として、またトリテルペンサポニンのアグリコンとして植物界に広く分布しており、肝保護、消炎や抗菌作用など広範囲な薬理作用を持つ毒性の低いトリテルペンである⁴⁷⁾。EBV-EA 誘導抑制活性を示した生薬や食用植物についての成分検索で、これまでに連銭草 (*Glechoma hederacea* ; シソ科) やアオジソなどから(12)や(13)が活性成分として単離されている^{19,20,46,48)}。これらはマウス皮膚発がん試験でも活性が確認されている^{19,20)}。

4・4・4 Taraxastane 系トリテルペン

食用菊 (*Chrysanthemum morifolium*) や他のキク科植物花卉には Faradiol (14), Heliantriol C (15), や Arnidiol などの Taraxastane 系トリテルペンが、他の系列のトリテルペンとともに比較的多量に含まれている。これらには TPA 誘発マウス耳殻で強い抗炎症効果が認められており、中でも、(15)は合成抗炎症ステロイド剤である Hydrocortisone と同等の活性を有している (Table 1)^{49,50)}。さらに、(14)や(15)にはマウス皮膚発がん試験でも抑制効果が認められている^{51,52)}。食用菊からのこれらのトリテルペンは EBV-EA 活性を抑制し、また、Arnidiol はヒトがん細胞に対して抗腫瘍活性を有している⁵³⁾。

4・4・5 Lupane 系トリテルペン

Betulin (16) はシラカバの外樹皮に多量に含まれるが、その他高等植物に広範囲に分布しており、(16)および(16)含有ハーブには防腐、消炎および殺虫効果が認められている⁵⁴⁾。(16), Betulinic acid (17), Lupeol および Lupeol acetate には二段階発がん試験でプロモーション過程の抑制が確認されている^{14,21,55)}。

4・4・6 Multiflorane 系トリテルペン

黄カラスウリ (*Trichosanthes kirilowii* ; ウリ科) の種子“カロニン”は漢方で消炎、鎮咳や去痰剤として用いられているが、カロニンの主トリテルペン成分である Karounidiol (18) はマウス皮膚発がん試験でプロモーション抑制効果を示している¹⁴⁾。(18)を含め、Mul-

tiflorane 系トリテルペンはウリ科植物種子に広く存在しており、それらにも TPA 誘発マウス耳殻炎症に対する抑制効果¹⁴⁾ および EBV-EA 抑制効果が認められている⁵⁶⁾。(18)はヒトがん細胞、特に腎がん細胞、に対して抗腫瘍活性を示す⁵⁶⁾。

4・4・7 Serratane 系トリテルペン

トウヒ属エゾマツ (*Picea jezoensis* var. *jezoensis*) 樹皮より単離した8種のセラタン系トリテルペン⁵⁷⁾には EBV-EA 抑制活性が認められ、これらのうち、13 α ,14 α -Epoxy-3 β -methoxyserratane-21 β -ol (19)にはマウス皮膚発がん試験で Fig. 2 に示したように強い抗プロモーション活性を認めた⁵⁸⁾。マウス皮膚での腫瘍発生率は20週目のコントロール100%に対し20%を示した。腫瘍数は20週目で僅か0.8個しか認められなかった。従って、本トリテルペンは有用ながん予防剤であることが示唆された。

4・4・8 Squalene

これまでの疫学調査および実験室的研究により、食餌性オリーブ油は発がん予防効果を持つことが示唆されている。オリーブ油の多消費地域では死亡率が低いという事実と合わせ、このオリーブ油の効果の一部は、ステロール生合成における重要な中間体として機能している Squalene (20)に帰するとみなされる。1998年に Rao らは、ラットに大腸発がん物質 AOM を投与して大腸の前がん病変の指標である ACF を発生させた。この時ラットを、(20)摂取群と対照群に分け、(20)摂取群が有意に ACF 数が少ないことを報告した。(20)の ACF 形成抑制作用は、(20)が大腸がんに対して予防効果を持つという仮説を裏付けるものである⁵⁹⁾。また、疫学調査により、オリーブ油の頻繁な摂取は肺がん予防の一因子になるこ

とが示唆されているが、Smith らは、マウスに NNK を投与し肺がんを誘発させ、経口投与したオリーブ油および(20)が有意に肺がんの発生を抑制したことを報告している⁶⁰⁾。即ち、マウスに NNK (103 mg/kg) を投与 (1回) する3週間前から5%コーン油 (対照群)、19.6%オリーブ油、あるいは2%(20)を含む AIN-76 A 基礎飼料を与えた。NNK 投与16週間後100%に肺腫瘍が発生し、腫瘍数は16個であった。オリーブ油と(20)摂取群では46%および58%であった ($P < 0.05$)。また、(20)摂取群では肺細胞増殖を70%も抑制していた ($P < 0.05$)。

4・5 ステロール

菌類やクロレラの代表的なステロールである Ergosterol (21)およびその過酸化化物である Ergosterol peroxide, また、高等植物の代表的なステロールである Sitosterol および Stigmasterol は TPA が誘発するマウス耳殻の炎症に対して抑制効果を示すが、これらのステロールはマウス皮膚発がん試験においてもプロモーション過程を抑制することが確認されている¹⁴⁾。ワカメの CH₂Cl₂ 粗抽出物に、マウス皮膚発がん試験により、強い発がん抑制作用を見出した。ワカメ抽出物の活性物質について、EA 誘導抑制活性を指標として検索を行い、Fucosterol, 24-Methylencholesterol および Saringosterol を単離同定した⁶¹⁾。しかし、これらだけではワカメ抽出物の全活性は説明できず、活性の相乗的效果が示唆されている⁶¹⁾。

5 おわりに

植物や菌類からの大部分の天然テルペノイドの抗発がんプロモーター活性は極めて強いものではないが、これ

Fig. 2 Inhibitory Effect of 13 α ,14 α -Epoxy-3 β -methoxyserratane-21 β -ol (19) on the Promotion of Skin Pappilomas by TPA (1.7 nmol) in DMBA (390 nmol)-Initiated Mice.

Data are expressed as percentage of mice bearing papillomas (A), and as average number of papillomas per mouse (B).

●: Control group; ○: Compound (19; 85 nmol) treated group.

らは食用植物、茸類および生薬などの常成分であり、一般に毒性は無いが、あるいは極めて小さいと考えられる。従って、これらの化合物の日常的な摂取は発がん抑制に役立っていると期待される。また、幾つかのテルペノイド類には動物モデルで強い抗発がんプロモーター活性が認められ、あるものはすでに臨床試験段階に入っている。発がん抑制物質として有望な化合物については、抑制機構の解明、大量供給などについて今後の検討課題である。

文 献

- 1) Doll R. & Peto R., (1981) "The Causes of Cancer", Oxford University Press, Oxford, New York.
- 2) 全米科学アカデミー特別委員会報告, (1983) がん予防と食生活, 厚生省公衆衛生局栄養課監訳, 日本栄養食品協会, p. 7.
- 3) Hirayama T., (1978) *Nutrition and Cancer*, 1, 67.
- 4) 大澤俊彦, 大東 肇, 吉川敏一監修, (1999) "がん予防食品", シーエムシー.
- 5) Morse, M.A. & Stoner G.D., (1993) *Carcinogenesis*, 14, 1737.
- 6) Beecher C., (1995) "Chemoprevention of Cancer", Nixon D.W., ed., CRC Press, Boca Raton, p. 21.
- 7) Murakami, A., Ohigashi, H. & Koshimizu, K., (1996) *Biosci. Biotech. Biochem.*, 60, 1.
- 8) 西野輔翼, フレデリック・カチック, (1999) "なぜマルチカロチンがガンを抑制するのか", メタモル出版.
- 9) Betz, J. M. & Fox, W.D., (1994) *ACS Symposium*, 546, 181.
- 10) Hong, W.K. & Lippman, S.M., *J. Natl. Inst. Mono.*, 1995, 49.
- 11) 四童子好宏, (1996) 日本油化学会誌, 45, 399.
- 12) 寺尾純二, 長尾昭彦, (1999) 日本油化学会誌, 48, 1075.
- 13) 宮澤三雄, (1999) 日本油化学会誌, 48, 1057.
- 14) 安川 憲, 秋久俊博, (2000) 日本油化学会誌, 49, 571.
- 15) Lacille-Dubios, M.A. & Wagner, H., (1996) *Phytomedicine*, 2, 363.
- 16) Konoshima T., (1996) *Adv. Exp. Med. Biol.*, 404, 87.
- 17) Mahato, S.B. & Garai, S., (1998) *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, 74, 1.
- 18) Hecker, E., Adolf, W., Hergenbahn, M., Schmidt, R. & Sorg, B., (1983) "Cellular Interactions by Environmental Tumor Promoters", Fujiki, H., et al., eds., Japan Scientific Societies Press, Tokyo, p. 3.
- 19) Ohigashi, H., Takamura, H., Koshimizu, K., Tokuda, H. & Ito Y., (1986) *Cancer Lett.*, 30, 143.
- 20) Tokuda, H., Ohigashi, H., Koshimizu, K. & Ito, Y., (1986) *Cancer Lett.*, 33, 279.
- 21) Yasukawa, K., Takido, M., Matsumoto, T., Takeuchi, M. & Nakagawa, S., (1991) *Oncology*, 48, 72.
- 22) 中村秀雄, 本吉 悟, 石井勝美, 世戸康弘, 清水當尚, (1980) 日薬理誌, 76, 595.
- 23) Wattenberg, L.W., Sporn, V.L. & Barany, G., (1989) *Cancer Res.*, 49, 2689.
- 24) Crowell, P.L., Chang, R.R., Ren, Z., Elson, C.E. & Gould, M. N., (1991) *J. Biol. Chem.*, 266, 17679.
- 25) Haag, J.D., Lindstrom, M.J. & Gould, M.N., (1992) *Cancer Res.*, 52, 4021.
- 26) Gould, M.N., Moore, C.J., Zhang, R., Wang, B., Kennan, W. S. & Haag, J. D., (1994) *Cancer Res.*, 54, 3540.
- 27) McNamee, D., (1993) *Lancet*, 342, 801.
- 28) Haag, J.D. & Gould, M.N., (1994) *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 34, 477.
- 29) Mills J.J., Chari, R.S., Boyer, I.J., Gould, M.N. & Jirtle, R.L., (1995) *Cancer Res.*, 55, 979.
- 30) Reddy, B.S., Wang, C-X., Samaha, H., Lubet, R., Steele, V.E., Kelloff, G.J. & Rao, C.V., (1997) *Cancer Res.*, 57, 420.
- 31) Connor, M.J., (1991) *Cancer Lett.*, 56, 1971.
- 32) Konoshima, T., Takasaki, M., Tokuda, H. & Nishino, H., (2000) *Cancer Lett.*, 157, 87.
- 33) Matsumoto, T. & Tokuda, H., (1990) "Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms II", ed. by Kuroda, Y., Shankel, D.M. & Waters, M.D., Plenum Press, New York, 1990, p. 423.
- 34) Murakami, A., Takahashi, M., Jiwajinda, S., Koshimizu, K. & Ohigashi, H., (1999) *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 63, 1811.
- 35) 大東 肇, 村上 明, (2001) *FOOD Style* 21, 5, 54.
- 36) Aruoma, O.I., Halliwell, B., Aeschbach, R. & Loliger, J., (1992) *Xenobiotic*, 22, 257.
- 37) Huang, M.-T., Ho, C.-T., Wang, Z.Y., Ferraro, T., Lou, Y.-R., Stauber, K., Ma, W., Georgiadis, C., Laskin, J.D. & Conney, A.H., (1994) *Cancer Res.*, 54, 701.
- 38) Kaminaga, T., Yasukawa, K., Konno, H., Tai, T., Nunoura, Y. & Takido, M., (1996) *Oncology*, 53, 382.
- 39) Kaminaga, T., Yasukawa, K., Takido, M., Tai, T. & Nunoura, Y., (1996) *Phytother. Res.*, 10, 581.
- 40) Yasukawa, K., Kaminaga, T., Kitanaka, S., Tai, T., Nunoura, Y., Natori, S. & Takido, M., (1996) *Phytochemistry*, 43, 1225.
- 41) Yasukawa, K., Akihisa, T., Kimura, Y., Tamura, T. & Takido, M., (1998) *Biol. Pharm. Bull.*, 21, 1072.
- 42) Akihisa, T., Yasukawa, K., Yamaura, M., Ukiya, M., Kimura, Y., Shimizu, N. & Arai, K., (2000) *J. Agric. Food Chem.*, 48, 2313.
- 43) Nishino, H., (1992) "Cancer Chemoprevention", ed. by Wattenberg, L.W. et al., CRC Press, Boca Raton, p. 457.
- 44) Nishino, H., Yoshioka, K., Iwashima, A., Takizawa, H., Konishi, S., Okamoto, H., Okabe, H., Shibata, S., Fujiki, H. & Sugimura, T., (1986) *Jpn. J. Cancer Res.*, 77, 22.
- 45) Nishino, H., Kitagawa, K. & Iwashima, A., (1984) *Carcinogenesis*, 5, 1529.
- 46) Wang, Z.Y., Agarwal, R., Zhou, Z.C., Bickers, D.R. & Mukhtar, H., (1991) *Carcinogenesis*, 12, 187.
- 47) Liu J., (1995) *J. Ethnopharmacol.*, 49, 57.
- 48) Takayasu, J., Tanaka, R., Matsunaga, S., Ueyama, H., Tokuda, H., Hasegawa, T., Nishino, A. & Iwashima, A., (1990) *Cancer Lett.*, 53, 141.
- 49) Akihisa, T., Yasukawa, K. & Kasahara, Y., (1997) *Current Topics in Phytochem.*, 1, 137.

- 50) Ukiya, M., Akihisa, T., Yasukawa, K., Kasahara, Y., Kimura, Y., Koike, K., Nikaïdo, T. & Takido, M., (2001) *J. Agric. Food Chem.*, **49**, 3187.
- 51) Yasukawa, K., Akihisa, T., Oinuma, H., Kaminaga, T., Kanno, H., Kasahara, Y., Tamura, T., Kumaki, K., Yamanouchi, S. & Takido M., (1996) *Oncology*, **53**, 341.
- 52) Yasukawa, K., Akihisa, T., Kasahara, Y., Ukiya, M., Kumaki, K., Tamura, T., Yamanouchi, S. & Takido, M., (1998) *Phytomedicine*, **5**, 215.
- 53) Ukiya, M., Akihisa, T., Tokuda, H., Suzuki, H., Mukainaka, T., Ichiishi, E., Yasukawa, K., Kasahara, Y. & Nishino, H., (2001) *Cancer Lett.*, in press.
- 54) Hayek, E.W.H., Jordis, U., Moche, W. & Sauter, F., (1989) *Phytochemistry*, **28**, 2229.
- 55) Yasukawa, K., Yu, S.Y., Yamanouchi, S., Takido, M., Akihisa, T. & Tamura, T., (1995) *Phytomedicine*, **1**, 309.
- 56) Akihisa, T., Tokuda, H., Ichiishi, E., Mukainaka, T., Toriumi, M., Ukiya, M., Yasukawa, K. & Nishino, H., (2001) *Cancer Lett.*, **173**, 9.
- 57) Tanaka, R., Tsujimoto, K., In, Y., Ishida, T., Matsunaga, S. & Terada, Y., (2001) *J. Nat. Prod.*, **64**, 1044.
- 58) 田中麗子, 徳田春邦, 西野輔翼, 吉武 彬, (2001) 第60回日本癌学会年会講演要旨集, p. 636.
- 59) Rao, C.V., Newmark, H.L. & Reddy, B.S., (1998) *Carcinogenesis*, **19**, 287.
- 60) Smith, T.J., Yang, G.-yu, Seril, D.N., Liao, J. & Kim, S., (1998) *Carcinogenesis*, **19**, 703.
- 61) 小清水弘一, (1991) 化学と生物, **29**, 598.
- 62) 安川 憲, 滝戸道夫, 竹内美恵子, 中川滋木, (1988) 薬学雑誌, **108**, 794.
- 63) Yasukawa, K., Akihisa, T., Tamura, T. & Takido, M., (1994) *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 460.
- 64) Yasukawa, K., Aoki, T., Takido, M., Ikekawa, T., Saito, H. & Matsuzawa, T., (1994) *Phytotherapy Res.*, **8**, 10.