

ラット臓器重量におよぼす Ara C, 5-FU および Caffeic Acid 誘導体の影響

川崎医療短期大学 臨床検査科 川崎医科大学 薬理学教室*

佐藤 彰一 永瀬 澄香 *渡辺 悟 *斎藤 泰一

(平成2年8月27日受理)

Effects of Ara C, 5-FU and Caffeic Acid Derivatives on Weight of Several Organs in Rats

Shoichi SATO, Sumika NAGASE,
Satoru WATANABE* and Taiichi SAITO*

Department of Medical Technology, Kawasaki College of Allied Health Professions

**Department of Pharmacology, Kawasaki Medical School*

Kurashiki, Okayama 701-01, Japan

(Received on Aug. 27, 1990)

Key words : Ferulic acid, Caffeic acid, Cinnamic acid derivatives

概 要

Caffeic acid および Ferulic acid とこれらの各種誘導体は生体のある種の酵素系に働いて生理作用を現すのみならず癌の増殖を抑制することが知られている。これらの誘導体は Caffeic acid の phenyl 基上の水酸基の methyl 化の位置と数により、生理、薬理作用の相違を示している。そこで、Caffeic acid の水酸基と methoxy 置換体の毒性—構造活性相関を調べるために phenyl 基上の水酸基と methoxy 基に関して、4 種類すべての Caffeic acid 異性体 (4-hydroxy-3-methoxycinnamic acid, 3, 4-dimethoxycinnamic acid, 3, 4-dihydroxycinnamic acid および 3-hydroxy-4-methoxycinnamic acid) および 2 種類の制癌剤 (5-FU および Ara C) をラットに投与し、前立腺、胸腺、脾、腎、心臓、精囊および精巣の重量にどのような影響を及ぼすか検討した。その結果、Caffeic acid 誘導体は胸腺、心臓、および精囊には無作用であったが、3, 4-dihydroxycinnamic acid (Caffeic acid) は前立腺、4-hydroxy-3-methoxycinnamic acid (Ferulic acid) は精巣の重量を有意に減少させた。しかし、4-hydroxy-3-methoxycinnamic acid (Ferulic acid) と 3-hydroxy-4-methoxycinnamic acid は脾臓の重量を有意に増加させた。

5-FU および Ara C の両制癌剤は胸腺の重量を非常に強く抑制した。また、他の臓器に対しても抑制効果を示したが、精囊および精巣にはあまり影響しなかった。

はじめに

人類は Caffeic acid および Ferulic acid やその誘導体を一般の食物から多少なりとも摂取している。特にスパイスには比較的少量に含まれている。したがって、これらの生体に対する作用の解明が求められ、徐々に明らかにされつつある。Caffeic acid とその ester は DOPA decarboxylase 活性¹⁾、数種の癌細胞増殖および

数種の酵素活性の抑制等²⁾興味ある事実が明らかにされつつある。一方、Caffeic acid の 3 位の水酸基が methoxy 基に置換した Ferulic acid と、その ester は脾臓の amylase 活性の抑制³⁾、Carrageenan によるラット足上の人工浮腫に対する抗炎症作用⁴⁾、および Noradrenaline によるマウス平滑筋に対する収縮作用に拮抗する⁵⁾ことが報告されている。さらに Caffeic acid と Ferulic acid は 12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate

で誘起されるマウス oronithin decarboxylase 活性 (皮膚癌の促進因子) を有効に抑制した⁶⁾。このように Caffeic acid と Ferulic acid は 3 位の水酸基と methoxy 基の相違のみにもかかわらず、生理作用は共通の部分と大きく相違する部分を有していることと、制癌作用の点からこれらの化合物の毒性に興味深いものがある。そこで、両化合物の全ての水酸基の methoxy 異性体 (4-hydroxy-3-methoxycinnamic acid, 3, 4-dimethoxycinnamic acid, 3, 4-dihydroxycinnamic acid および 3-hydroxy-4-methoxycinnamic acid) および 2 種類の制癌剤 (5-FU および Ara C) をラットに投与し、前立腺、胸腺、脾、腎、心臓、精囊および精巣の重量にどのような影響を及ぼすか検討した。

実験方法

本実験には体重180 g 前後の7週齢のSD系雄

ラットを使用した。

試薬はすべて Sigma 社あるいは Aldrich 社より購入したものをを用いた。

各々の投与試薬は sodium chloride (0.9%), carboxymethylcellulose (0.5%), polysorbate 80 (0.4%) および benzyl alcohol (0.9%) を含む水溶液で溶解し、50mM に調整した。

試薬の投与量は曾根ら⁷⁾の実験を参考にしすべて0.25mmol/kgとした。

実験方法はラット各群 (6匹) に対し、投与前に体重測定を行い、5日間連続で皮下注射し、125時間後に再度体重測定を行って屠殺して、各臓器を摘出した。摘出した臓器は湿重量を測定した。

結論および考察

- 1) ラットの体重に対する薬剤の影響
5-FU および Ara C の両制癌剤投与ラットの

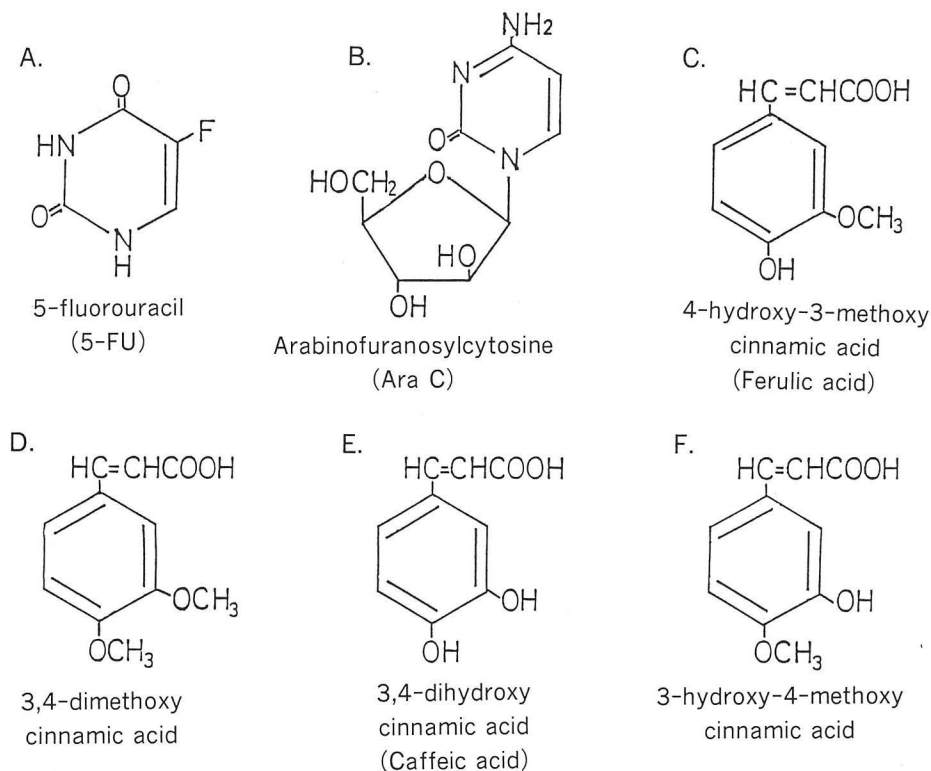


Fig. 1 Chemical structures of compounds

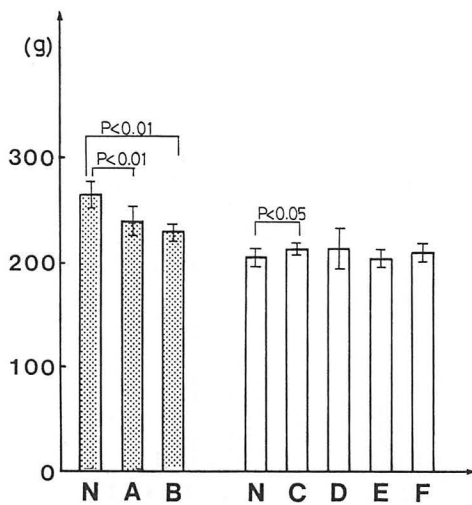


Fig. 2 Effect of 5-Fu (A), Ara C (B) and Ferulic acid derivatives (C~F) on weight of rats

最終体重はコントロール群の体重に比べ、それぞれ10%および13%低く、強く体重増加を抑制した。これらの薬剤はDNAやRNAの生合成を阻害することで癌細胞の増殖を抑制することが判明されており、体重の減少は当然と考えられる。

Caffeic acid 誘導体投与群ではコントロールと比べほとんど体重増加の抑制は観測されなかった。しかし、4-hydroxy-3-methoxycinnamic acid (ferulic acid) 投与群のみがわずかながら有意 ($p < 0.05$) に体重の増加があった。これは ferulic acid の anabolic な作用によると思われる。

2) ラットの各臓器に対する薬剤の影響

5-FU や Ara C の制癌剤は免疫系を強く抑制することがよく知られている。本実験においても胸腺の重量はコントロール群に比べ5-FU 投与群は22%、Ara C 投与群では27%と低く、強い抑制を示した (Fig. 3-2)。

また、これらの制癌剤は前立腺 (Fig. 3-1)、脾臓 (Fig. 3-3)、腎臓 (Fig. 3-4) および心臓 (Fig. 3-5) の各臓器間で同程度の抑制効果を示した。しかし、精囊 (Fig. 3-6) および精巣 (Fig. 3-7) にはあまり作用しなかった。

5-FU や Ara C は多くの臓器に対し、強い毒性を示したが個々の臓器に対しては、両薬剤間

に特異性は観測されなかった。このことは両薬剤の制癌作用機序は異なるが、細胞増殖抑制作用の点で一致していることが説明できる。

一方、Caffeic acid 誘導体は胸腺 (Fig. 3-2)、腎臓 (Fig. 3-4)、心臓 (Fig. 3-5) および精囊 (Fig. 3-6) の各臓器重量に無影響であったが、3, 4-dihydroxycinnamic acid (caffeic acid) : E は前立腺 (Fig. 3-1)、4-hydroxy-3-methoxycinnamic acid (ferulic acid) : C は精巣 (Fig. 3-7) の重量増加を有意に減少させた。しかし、4-hydroxy-3-methoxycinnamic acid (ferulic acid) : C と 3-hydroxy-4-methoxycinnamic acid : F は脾臓の重量を有意 ($p < 0.05$) に増加した (Fig. 3-3)。

3, 4位の両水酸基が methyl 化した 3, 4-dimethoxycinnamic acid : D はラットの体重およびすべての臓器の重量に全く影響を及ぼさなかった (Fig. 2 および Fig. 3)。以上の結果、Caffeic acid 誘導体の水酸基が methyl 化を受ける位置および数とこれら化合物を投与したラットの各臓器重量との間に特異的な関係があることが明らかになった。また、Caffeic acid の methoxy 異性体の構造と活性の間の相関関係をより詳細に調べるためにはこれら全ての臓器に共通する成分を定量することが必要である。

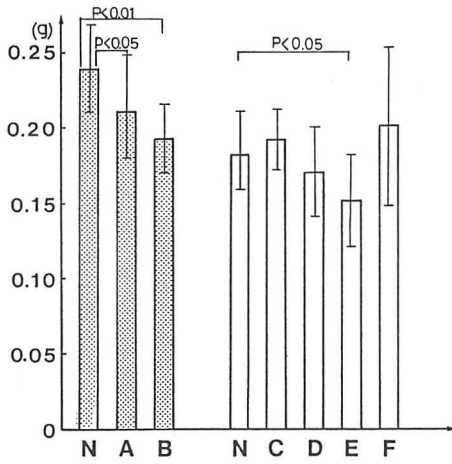
なお、本実験で用いた Caffeic acid 誘導体は広く天然に存在しており、その薬理効果についても報告がある⁸⁾。

現在はこれら薬剤と癌の進行とともに活性が上昇する ornithin decarboxylase と polyamine との関係を解明すべく、今回重量比較に用いた7臓器の他に肺、肝、脳、胃、小腸および大腸等について Polyamine 量の測定を行い、5-FU, Ara C および Caffeic acid 誘導体がどのように各臓器の重量変化と Polyamine 量に影響を及ぼすか検討している。

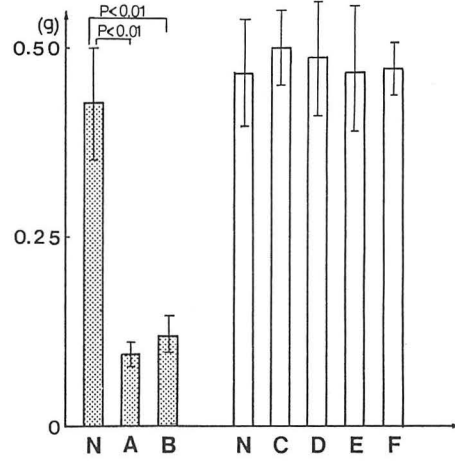
謝 辞

稿を終えるに当たり、本研究に御協力をいただいた川崎医療短期大学臨床検査科学生 橘善子、西丸美保、久保田澄子、および上野陽子の各君に対し深く感謝致します。

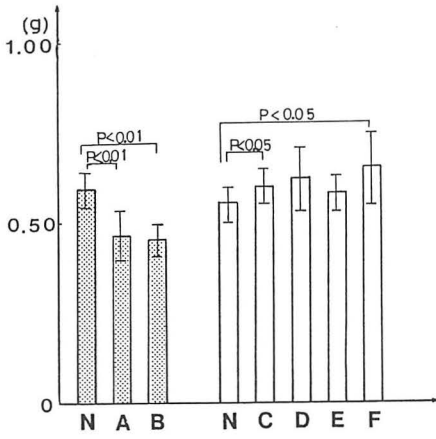
1. 前立腺 (prostate)



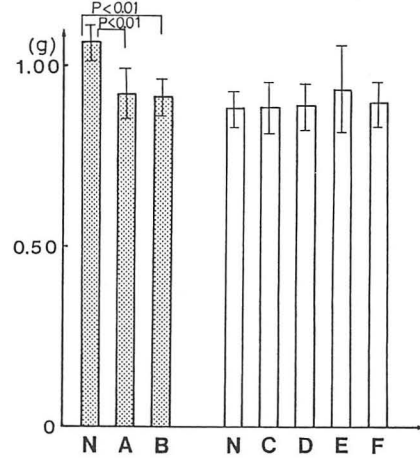
2. 胸腺 (thymus)



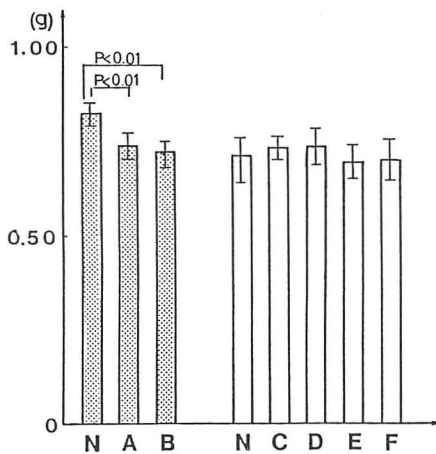
3. 脾臓 (spleen)



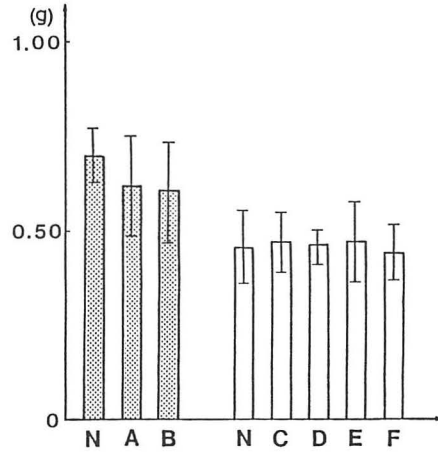
4. 腎臓 (kidney)



5. 心臓 (heart)



6. 精囊 (seminal vesicle)



7. 精巣 (testis)

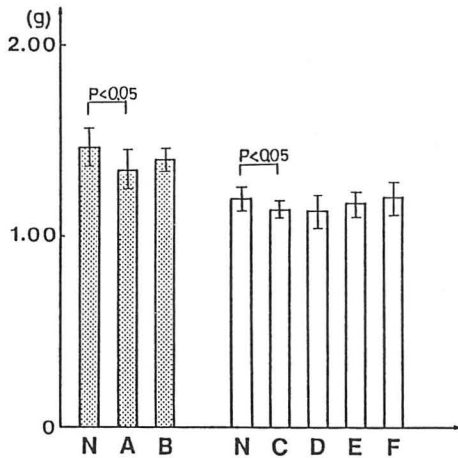


Fig. 3 Effect of 5-FU (A), Ara C (B) and Ferulic acid derivatives (C~F) on weight of prostate (1), thymus (2), spleen (3), Kidney (4), heart (5), seminal vesicle (6) and testis (7) in rats

文 献

- 1) Maria, A. R. : Inhibition of DOPA decarboxylase by Caffeic acid and related compounds : structure-activity relationships. *Pharmacol. Res. Commun.*, **19**(10), 663~671, (1987)
- 2) D. Gruberger, R. Banerjee, K. Eisinger, E. M. Oltz, L. Eφος, M. Caldwell, V. Estevez and K. Nakanishi : Preferential cytotoxicity on tumor cells by caffeic acid phenethyl ester isolated from propolis. *Experientia*, **44** : 230~232 (1988)
- 3) P. N. Ramanan, A. V. Moiden Kutty and M. N. A. Rao : Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) Studies on the Inhibition of Porcine Pancreatic Amylase by Cinnamic Acid Derivatives. *Indian J. Biochem. Biophys.*, **24** : 49~50, (1987)
- 4) A. S. Chawla, M. Singh, M. S. Murthy, M. P. Gupta and H. Singh : Anti-Inflammatory

- Action of Ferulic acid and Its Esters in Carrageenan Induced Rat Paw Oedema Model. *Indian J. Exp. Biol.*, **25** : 187~189, (1987)
- 5) T. Saito, Y. Kurata and K. Takeno : Characteristics of Histamine Release from Rat Mast Cells Induced by a Bracken Toxin, Braxin Al. *Japan. J. Pharmacol.*, **53**, 165~173, (1990)
- 6) M. Huang, R. C. Smart, C. Wong and A. H. Conney : Inhibitory Effect of Curcumin, Chlorogenic Acid, Caffeic Acid, and Ferulic Acid on Tumor Promotion in Mouse Skin by 12-0-Tetradecanoylphorbol -13- acetate. *Cancer Res.*, **48**, 5941~5946, (1988)
- 7) 曾根淳史 : ラット前立腺組織中ポリアミン代謝におよぼす Ferulic acid の影響. *日薬理誌* **89** : 169~173, (1987)
- 8) John A. Hoskins : The Occurrence, Metabolism and Toxicity of Cinnamic Acid and Related Compounds. *J. Appl. Toxicol.*, **4** (6), : 283~291, (1984)

