食物中的抗突變物和抗癌物

ANTIMUTAGENS AND ANTICARCINOGENS IN FOOD

李　輝 中山醫學院生化科

人類食物中含有許多天然的致突變物（Mutagens）和致癌物（carcinogen），同時亦含有許多抗異變物（Antimutagen）及抗癌物（Anticarcinogen）。這些異變物可能會促成氧游離基（oxygen radical）的生成，因而引起遺傳物質發生改變，使得細胞慢性惡化而成爲癌細胞，最後引發了癌症、心臟病和老化等疾病。

雖然基因異變能引起人類疾病至今仍無有力的證據，但是由現代對致癌基因活化的技術已能找到DNA 序列的或染色體特異位置的改變是引起癌症的重要指標。因此體細胞異變是引起癌症的重要原因已可以被接受，其他的疾病則仍有待實驗證實。

由流行病學調查資料發現在美國至少 75 %～80 %的癌症發生是起因於環境因素。我們知道腫瘤的形成是一相當複雜的過程，環境中的有害化學物又不是以單獨的形式存在，即是和許多其他化學物共同存在於環境中，或許這些化學物會促進或抑制突變或致癌的效應，這種交互作用在癌化和異變過程中可能扮演著重要的角色，這些交互作用包括參與生物轉型作用（Biotransformation），形成反應的代謝物，以及它們和DNA 的反應和DNA 修補作用。所以不同的化學物參與不同的反應步驟，或許這些化合物會抑制或促進致突變過程。

經過這幾十年來的研究，人類已發現許多化學物能抑制癌症的發生。這些化合物大多數是存在於天然的食物中，主要還是在植物體中。這些化學物的構造是相當紛歧的，而且在食物中的分佈亦非常廣泛，有些存在於日常食品中。這種能抑制腫瘤發生的抑制劑是現今癌症研究的新領域稱爲癌症的化學預防（chemoprevention of cancer）。本篇文章主要即在介紹這幾十年來食物中各種的抗異變物和抗癌物作用機制將來研究之展望。

致突變性和致癌性之抑制劑的定義與分類

有關抗突變物之研究是始於1950年左右，Kada T. 認爲凡是能抑制細胞發生基因突變的任何因子均稱爲抗異變物（Antimutagens），這和後來的〃Mutagen inhibitors〃均有相同的定義，但是Kada T. 又特別稱對作用於細胞外而能抑制致異變過程的抑制因子稱爲 desmutagen。它又可分爲三類(1)直接以化學或酵素的作用方式使致突變物失去活性(2)抑制活化型之致突變物的形成：①以抑制代謝活化的方式抑制致突變物的活性②抑制致突變物的前驅物轉變爲致突變物(3)由纖維或其他高分子量的物質吸收掉致突變物，以達到抗異變的活性。若由抑制突變機制或致癌機制的過程來區分抗異變物則分爲三大類，第一類主要作用於細胞外，包括直接抑制外來的致突變物攻擊遺傳物質，抑制致突變前驅物轉變爲致突變物，和防止致突變物和致突變前驅物被吸收入細胞內。第二類則是阻止在細胞中的遺傳毒性化合物到達目標位置並抑制它們起反應，就好比在目標構造上築了一道圍牆來阻斷遺傳毒性物質進入，Wattenberg 稱此類抗異變物爲〃blocking agent〃。第三類的抗突變物是作用於DNA 複製和修補階段以減少錯誤的發生，這類抑制劑主要是抑制癌化過程，現在稱爲〃suppressing agent〃。它能抑制細胞癌化爲惡性腫瘤，和blocking agent（阻斷劑）的保護作用有明顯的差異。這三類抗異變物如圖 1 所示。

本篇文章將以這種分類，分別敍述這三類抗異變物的研究現況。

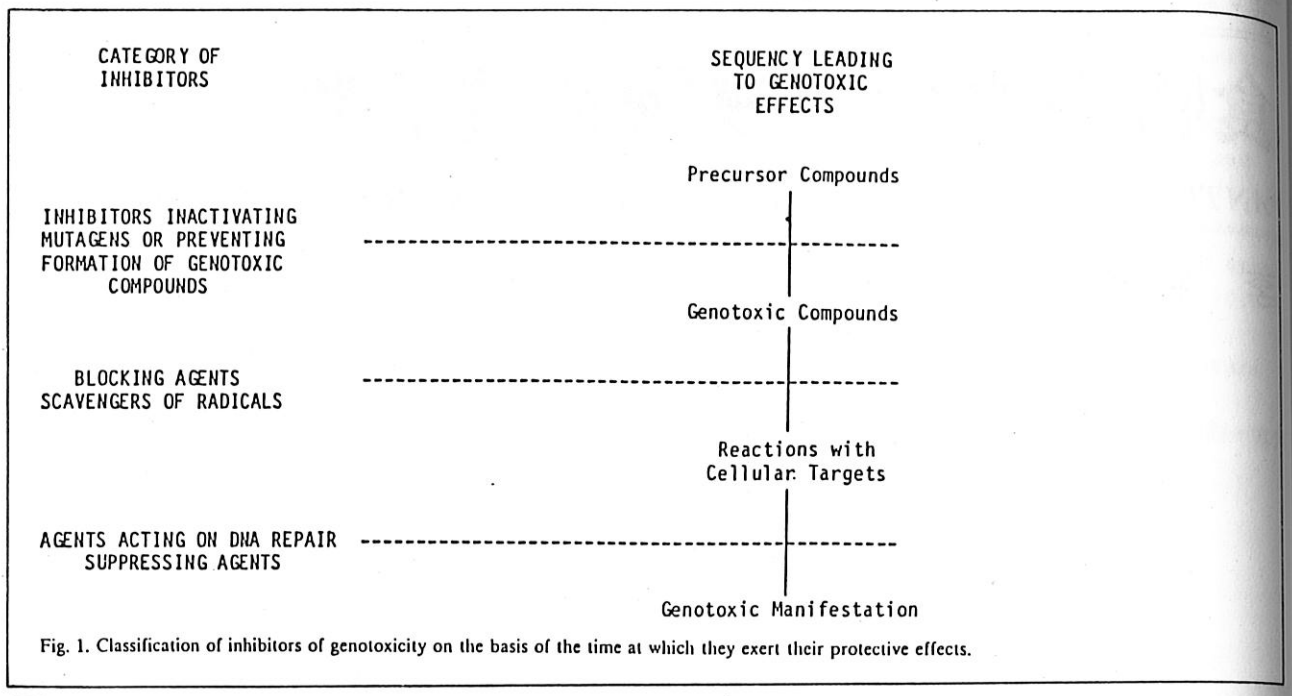


Fig. 1. Classification of inhibitors of genotoxicity on the basis of the time at which they exert their protective effects.

圖一

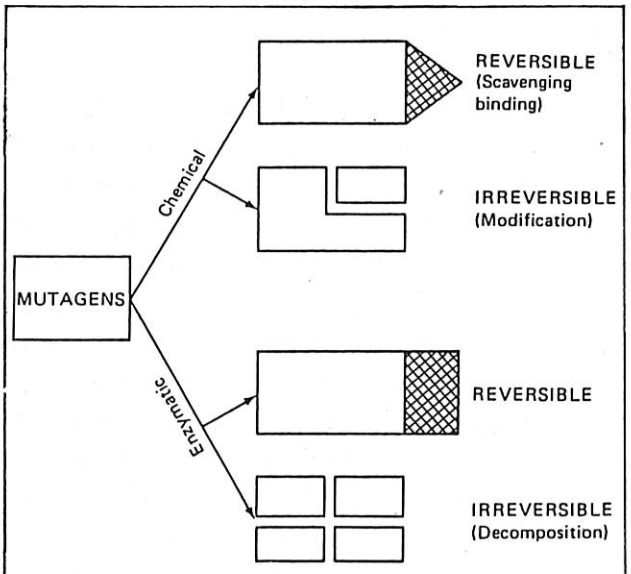


FIGURE 2. Inactivation Patterns of Mutagens.

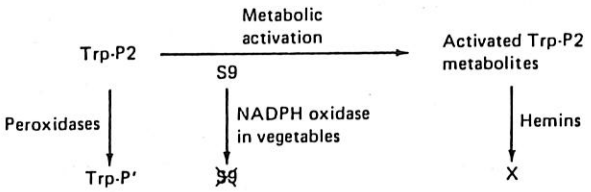


FIGURE 3. Patterns of Desmutagen Action with Mutagens Involving Metabolic Activation.

圖二・圖三

除去突變物 (Desmutagens)

desmutagens 的作用機制如圖 2，3 所示。致突變物可被化學的方式與其他化學物結合而無法進入細胞，這種方式是可以回復的，當結合在致突變物上的化學物游離開後，則致變物之活性又能表現出來，另一種化學作用的方式則是將致突變物修飾而造成不可逆的反應。另一類則是以酶作用的方式亦可以分爲可逆和不可逆兩種使致突變物失去活性。若代謝活化作用參與致突變過程中的 desmutagen 的作用形式有三種，第一種如 peroxidase 將 Trp-p-2氧化成沒有致異變活性的化合物，第二種如蔬菜中的NADPH oxidase 能抑制 S_9 的酶活性，使得 Trp-p-2 無法代謝活化爲具有活性的 Trp-p-2代謝物。第三種例如 Hemins 則能將具有活性的Trp-p-2代謝物失去致異變性。下面我們就以上面分類的方式將 desmutagens 分述如下：

1. 在細胞外抑制致突變物形成和吸收的 desmutagens.

這類的抑制劑主要是能阻止具有遺傳毒性的亞硝基化合物（nitrosocompounds）的形成，Mirrish（1981）證明Ascorbic acid不論在體內或體外均能抑制亞硝基化合物的形成，而將亞硝酸還原爲 nitric oxide，如圖 4 所示。Namiki 等（1975，1980）發現Ascorbic acid能抑制食品添加物 sorbic acid 和 sodium nitrite 混合時發生反應而生成的 1,4-dinitro-2-methyl pyrrole（DNMP）的形成，其作用機制被認爲是原來具有強烈致突變性的 DNMP 被維生素丙作用後變爲不具致突變性的 NMAP（Osawa et al，1980）。Stich 等（1982）

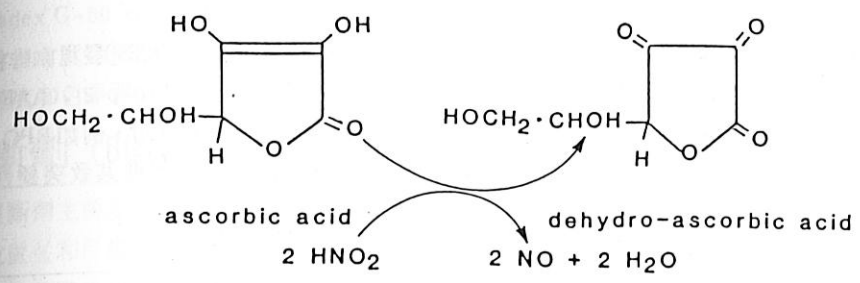


FIG. 4. Reduction of nitrous acid to nitric oxide by ascorbic acid.

圖四

進一步發現α-tocopherol，tannic acid，phenols 和 chlorogenic acid 亦具有抑制亞硝基化合物（nitroso cpds）形成的作用，但是 chlorogenic acid 和植物體內的 phenolic cpds 本身却具有致突變性和致癌性（Stich et al，1982）。另外，Brooke 等（1983）發現 putrescine 能阻止 paraquate 吸入細胞中，而防止 paraquate 對細胞造成遺傳毒性。以上所述的抑制劑主要都是作用於細胞外，使致異變物無法進入細胞或形成，而達到抗異變的作用。

2.在細胞外直接和前驅致異變物發生反應而使其失去活性的 desmutagens.

這類抗突變物是以化學作用的方式使致突變物失去活性，例如胡蘿蔔汁、芹菜汁、薑汁等能抑制 trp-p-1，trp-p-2 之致突變性（Kada et al，1978），Inoue 等（1981）則進一步由胡蘿蔔汁中分離出來其具有活性的成份是一種 heme-protein，MW 43,000，具有 peroxidase 和 NADPH-oxidase 的活性。因此吾人可推斷 trp-p-1 和 trp-p-2 是被上述二種酶水解而失去活性。Kada T. 等（1985）由日本綠茶中分離出一種抗突變物 epigallo-catechin-gallare（EGCg），其構造式如

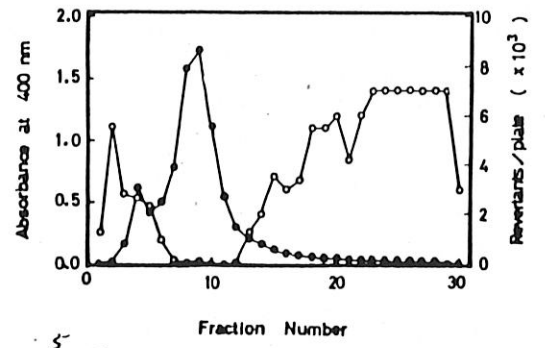


FIG. 5. Chromatography and Inhibitory Effect of the American Coffee Extract by Sephadex G-50.

One ml of coffee extract whose roasted degree was American (low) was applied to a Sephadex G-50 column (1.0×25 cm). After fractionation, the color intensity and inhibitory effect on mutagenicity were determined. Inhibitory activity was assayed with 0.08 ml of each fraction, 0.034 μg of Trp-p-2 and 0.1 ml of *S. typhimurium* TA 98 cells. The number of spontaneous revertants was subtracted.

Symbols: ●, color intensity; ○, inhibitory activity.

圖五

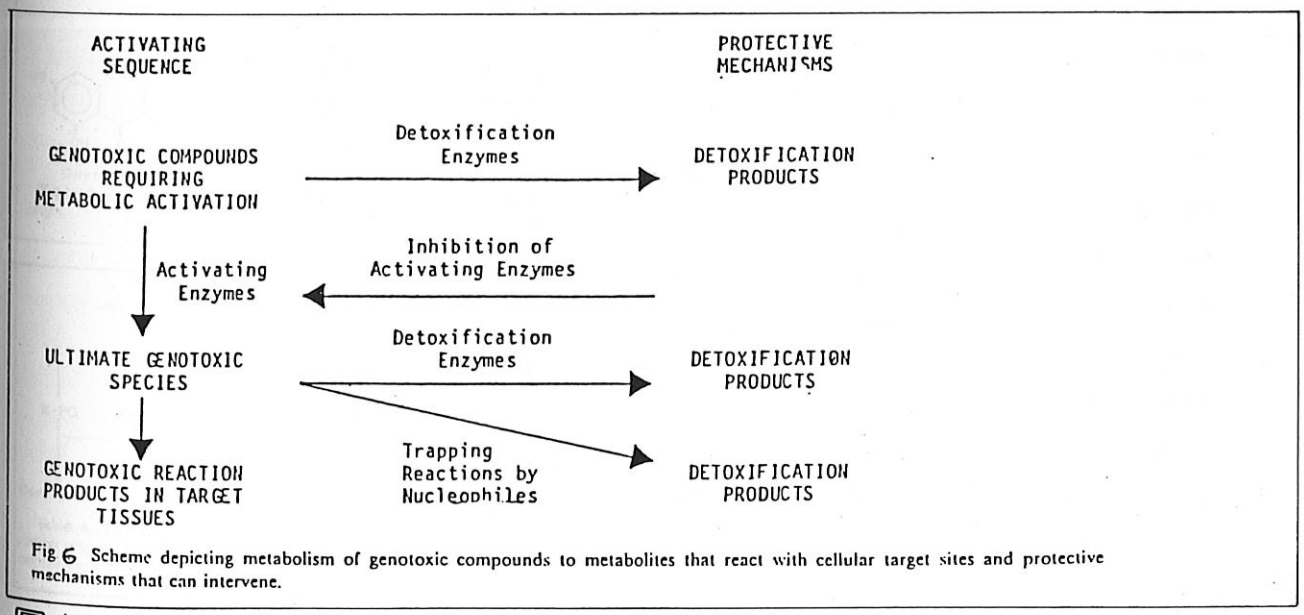


Fig 6 Scheme depicting metabolism of genotoxic compounds to metabolites that react with cellular target sites and protective mechanisms that can intervene.

圖六

圖 4 所示，亦屬於一種 polyphenolic cpds. Morita K.（1985）由牛蒡（Burdock）分離出一種 desmutagenic factor ，它是一種非常複雜的 polymer，分子量大約爲 300,000。它不是一種蛋白質，而是具有 carboxyl group 的 lignin-like aromatic cpds，它會抑制間接致突變物之致突變性，例如 Trp-p-1 和 Trp-p-2，又會抑制直接致突變物之活性，如 2-nitro-1,4-diamino benzene 和 4-nitro-1,2-diaminobenzene。

Yamaguchi T. 和 Iki M.（1986）發現咖啡抽取物具有抑制間接致突變物之活性，如 Trp-p-2，AAF 和 B(a)P 而對直接致突變物則大多沒有作用，例如 BPC Glycidol，Acrolein 等，甚至還有促進其致突變性的作

表一

TABLE 1. EFFECTS OF COFFEE EXTRACTS ON THE MUTAGENICITY OF VARIOUS MUTAGENS

Cells of *S. typhimurium* TA 98 or TA 100 were treated at 37°C for 60 min with 0.1 ml of mutagens (with or without 0.25 ml of the S-9 mix) and 0.02, 0.05 or 0.1 ml of 1% coffee extract, and then poured onto a histidine-deficient agar medium. The plates were incubated at 37°C for 48 hr, before the His$^+$-induced revertant colonies were counted. The test strains used were *S. typhimurium* TA 98 for the assay of Trp-p-2, AAF, Glu-p-1 and IQ, and TA 100 for that of all the other mutagens. The concentrations of the mutagens per plate were: for Trp-p-2, 0.1 μg; AAF, 10 μg; B(a)P, 5 μg; 4NQO, 5 μg; AF-2, 0.1 μg; β-propiolactone (BPL), 40 μg; glycidol, 500 μg; propylene oxide, 350 μg; acrolein, 10 μg; linolenic peroxide, 100 μg; methylglyoxal, 20 μg; DL-glyceraldehyde, 100 μg; dihydroxyacetone, 150 μg.

(a) Mutagens which showed their mutagenicity by metabolic activation with S-9 mix.

	Revertant colonies/plate			
	Control	Coffee extract (1%)		
		0.02 ml	0.05 ml	0.1 ml
Trp-p-2	5,526	1,340	374	37
	(100.0)	(24.2)	(6.8)	(0)
Glu-p-1	8,650	1,855	482	43
	(100.0)	(21.4)	(5.6)	(0)
AAF	3,616	1,272	563	53
	(100.0)	(35.2)	(15.7)	(0)
B(a)P	575	325	182	95
	(100.0)	(56.5)	(31.7)	(16.5)
IQ	3,870	974	275	86
	(100.0)	(25.2)	(7.1)	(2.2)

( ): %.

(b) Mutagens which showed their mutagenicity without metabolic activation.

	Revertant colonies/plate			
	Control	Coffee extract (1%)		
		0.02 ml	0.05 ml	0.1 ml
AF-2	955	735	468	245
	(100.0)	(77.0)	(49.0)	(25.7)
4NQO	4,800	3,000	1,500	700
	(100.0)	(62.5)	(31.3)	(14.6)
BPL	1,270	1,350	1,570	1,890
	(100.0)	(106.3)	(123.7)	(148.8)
Glycidol	1,150	1,285	1,370	1,570
	(100.0)	(111.7)	(119.1)	(136.5)
Propylene oxide	627	520	746	935
	(100.0)	(82.9)	(119.0)	(149.1)
Acrolein	595	583	603	695
	(100.0)	(98.0)	(101.3)	(116.8)
Autoxidized linolenic acid	435	550	730	983
	(100.0)	(126.4)	(167.8)	(226.0)
Methylglyoxal	1,850	2,250	3,670	4,370
	(100.0)	(121.6)	(198.4)	(236.2)
DL-Glyceraldehyde	557	650	870	985
	(100.0)	(116.7)	(156.2)	(176.8)
Dihydroxyacetone	663	710	920	1,150
	(100.0)	(107.1)	(138.8)	(173.5)

( ): %.

用。以上結果如表1所示。作者進一步將咖啡抽取物以Sephadex G-50 column分離出二個色素尖峯，而第二個尖峯才具有抗突變活性，如圖5所示，同時亦發現咖啡烘培的程度和色澤愈深則其抗突變活性愈強。

阻斷劑 (Blocking agents)

阻斷劑主要是防止致癌物和其他遺傳毒性化合物到達目標位置並和目標位置發生反應。由圖6吾人可了解阻斷劑是如何的發生作用。首先是須要代謝活化的致癌物經解毒酶的作用而變爲無毒性的化合物，其次爲抑制前驅物活化爲致癌物之酵素的活性，最後一步驟則是將具有致癌性的ultimate carcinogenic species 的electrophiles經解毒酶的作用而變爲無毒的化合物或是被組織內的nucleophiles 捕捉而起化學反應形成無毒的化合物。由上述的基礎，吾人可將阻斷劑分爲三類：

1. 抑制前驅致癌物變成具有活性的致癌物的阻斷劑

例如Disulfiram加到食物中餵食老鼠則能抑制1,2-dimethyl hydrazine（DMH）引起的大腸癌（Watenberg，1980）。El-Torkey和Weisburger（1983）發現以 disulfiram 餵食經過2-acetylaminofluorene 處理的老鼠則能增加尿的致突變性，這種結果表示disulfiram 能促進2-Acetylaminofluorene 之Gluc-

表二 表三 表四

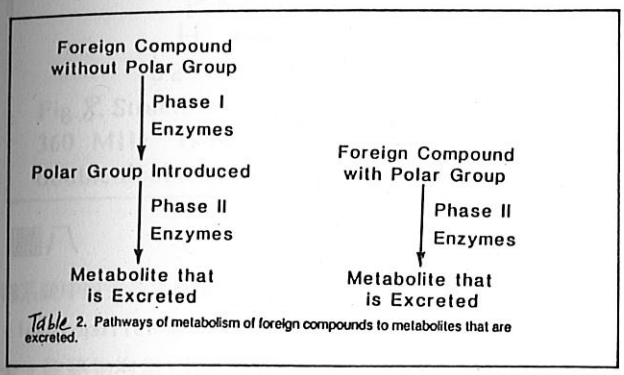


Table 2. Pathways of metabolism of foreign compounds to metabolites that are excreted.

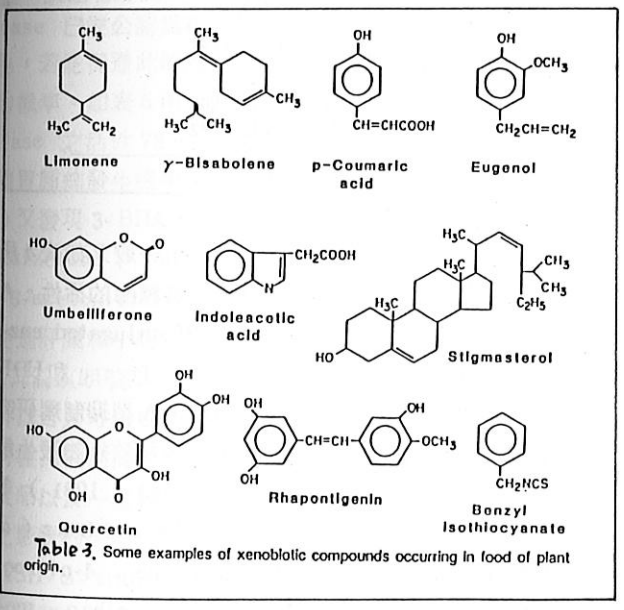


Table 3. Some examples of xenobiotic compounds occurring in food of plant origin.

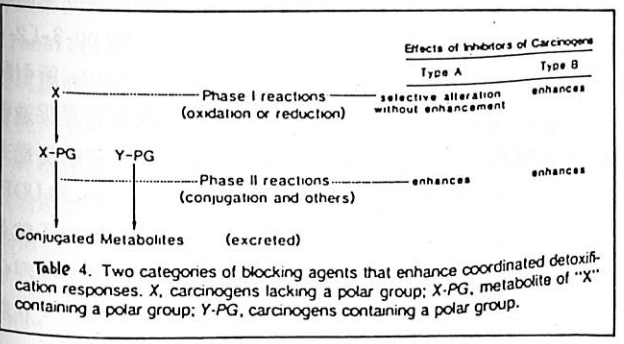


Table 4. Two categories of blocking agents that enhance coordinated detoxification responses. *X*, carcinogens lacking a polar group; *X-PG*, metabolite of "X" containing a polar group; *Y-PG*, carcinogens containing a polar group.

表五

Table 5

Effects of additions of test compounds to the diet on GSH S-transferase activity of the mouse forestomach and the neoplastic response of this tissue to BP administration (31)

Experiment	Additions to the diet[a]	GSH *S*-transferase activity (test[b]/control ratio)	Forestomach tumors (test[c]/control ratio)
1	*p*-Methoxyphenol	2.45	0.22
	2-BHA	2.82	0.30
	3-BHA	1.14	0.54
	2,3,5,6-Tetrafluorophenol	1.22	0.73
2	α-Angelicalactone	1.95	0.19
	Coumarin	1.78	0.50
	Umbelliferone	0.92	1.15
	γ-Valerolactone	1.16	1.15
3	Benzyl isothiocyanate	2.46	0.19

[a] Female ICR/Ha mice were fed diets containing 0.03 mmol of the test compounds per g of diet for 2 weeks before being killed for determination of GSH *S*-transferase activity. The semipurified diet consisted of 27% vitamin-free casein, 59% starch, 10% corn oil, 4% salt mix, and a complete mixture of vitamins.
[b] Ratios of GSH *S*-transferase activity of the forestomachs of mice receiving the test substance to the activity in control mice.
[c] Reported ratios of BP-induced forestomach tumors per mouse in animals fed the test compounds to those in corresponding controls. BP (1 mg) was given p.o. twice a week for 4 weeks. The experiment was terminated 20 weeks after the initial dose of BP, and tumors of the forestomach were counted (31).

表六

Table 6

Effects of feeding green coffee beans prior to DMBA administration on DMBA-induced mammary neoplasia

Female Sprague-Dawley rats (King Laboratories, Oregon, Wis.) were randomized by body weight at 34 days of age and placed in their respective experimental groups. They were placed on diets containing the test substance or on a control diet and were maintained on these diets for 14 days. One day later, all rats were given 12 mg of DMBA in 1 ml of olive oil by p. o. intubation. The experiment was terminated 18 weeks after DMBA administration.

Additions to the diet[a]	No. of rats at risk	Time of feeding (days)[b]	Wt gain (g)[c]	Mammary tumors[d] % of rats with tumors	Mammary tumors[d] No. of tumors/rat[e]
None	32		114	91	2.3 ± 0.2[f]
Green coffee beans (Colombian) (10%)	16	−15 to −1	112	75	1.6 ± 0.3[g]
Green coffee beans (Colombian) (20%)	16		116	44[h]	0.8 ± 0.3[h]

[a] Additions to a semipurified diet (see Table 1).
[b] 0 = day of DMBA administration.
[c] Weight gain from 34 to 175 days (25 weeks) of age.
[d] Mammary tumors present 18 weeks after administration of DMBA.
[e] Number of mammary tumors occurring in the entire group divided by the number of rats at risk.
[f] Mean ± S.E.
[g] $p = 0.06$.
[h] $p < 0.001$.

表七

Table 7

BIO-ANTIMUTAGENIC CHEMICALS OF NATURAL ORIGINS

The following bacterial mutation systems were used: (1) *Escherichia coli* B/r WP2 *trp* ($Trp^- \rightarrow Trp^+$), (2) *Bacillis subtilis* NIG113 *his met mut-1* ($His^- \rightarrow His^+$), (3) *Salmonella typhimurium* TA98 ($His^- \rightarrow His^+$), (4) *Salmonella typhimurium* TA1538 ($His^- \rightarrow His^+$), (5) *Escherichia coli* WPs *hcr trp* ($Trp^- \rightarrow Trp^+$)

Chemicals	Antagonistic mutagenic agents	Bacterial systems	Ref.
Cobaltous chloride	MNNG	(1)	Kada and Kanamatsu, 1978
	γ-ray	(1)	Kada et al., 1980
	UV	(1)	Komura et al., 1983
	Spontaneous	(2)	Inoue et al., 1981
	Trp-P-1	(3)	Mochizuki and Kada, 1982
		(4)	Mochizuki and Kada, 1982
Ge-132	γ-ray	(1)	Mochizuki and Kada, 1982
GeO_2	Trp-P-2	(3)	Kada et al., 1984
		(4)	Kada et al., 1984
Cinnamaldehyde	UV	(1)	Kakinuma et al., 1984
	4NQO	(5)	Ohta et al., 1983a
	AF2	(5)	Ohta et al., 1983b
	Captan	(5)	Ohta et al., 1983b
	βPL	(5)	Ohta et al., 1983b
Coumarin	UV	(5)	Ohta et al., 1983
	4NQO	(5)	Ohta et al., 1983
Umbelliferone	UV	(5)	Ohta et al., 1983
	4NQO	(5)	Ohta et al., 1983
Enmein	UV	(1)	Kakinuma et al., 1984
Nodosin	UV	(1)	Kakinuma et al., 1984
Oridonin	UV	(1)	Kakinuma et al., 1984
Protoanemonin	UV	(1)	Minakata et al., 1983
Human placenta (crude)	UV	(1)	Kada and Mochizuki, 1981
		(1)	Komura et al., 1983
Mammalian placenta (crude)	γ-ray	(1)	Mochizuki and Kada, 1982
	MNNG	(1)	Mochizuki and Kada, 1982

uromide代謝物的形成並由尿道排出。

2.促進解毒系統的阻斷劑

這類阻斷劑能誘發許多酵素的活性而達到阻斷致癌機制的發生。Williams將這些能將異種生物化合物代謝爲排泄物的酵素分爲兩類，稱爲 phase Ⅰ和 phase Ⅱ反應，phase Ⅰ反應是將極性基團加到異種生物化合物（Xanobiotic cpds），這類反應大部份是氧化反應，僅有少部份是還原反應，參與此類反應的酶系統是微粒體單氧酶系統，當異種生物化合物被加上極性基團後就會發生結合反應（conjugation）而較容易被排出體外，而 phase Ⅱ反應大部分是結合反應，例如形成 Glucuronides，GSH conjugates 和 sulfates，如表 2 所列。

將食物中各類的異種生物化合物解毒的反應是生物體預防異種生物化合物引起毒害的重要工作。在蔬菜水果、穀類，和其他各種可食的植物中含有各式各樣的異種生物化合物，如表 3 所列。體內解毒系統不僅能抵抗食物中的各種異種生物化合物，亦能抑制其他各種天然的化合物和合成的有毒化合物，包括藥物和毒物。

這種能促進體內解毒系統的阻斷劑，一般又如表 4 所示有 type A和 type B 兩種，均可促進各種酶的活性。A型的抑制劑能促進 phase Ⅱ的酶，例如Conjugated enzyme 和相關酵素，尤其是對GSH-transferase 和UDP-glucuronosyl transferase 特別明顯。A型抑制劑研究最多的是酚類抗氧化劑—BHA. 它能對各類致癌物發生解毒作用，例如Wattenberg，L. W.（1980，1981）等發現 B(a)P 之 7,8-dihydrodiol，DMBA，dibenz（a，h）anthracene，diethylnitrosamine，4-nitroquinoline N-oxide，uracil mustard，urethan，methylazoxymethanol acetate 和 trans-5-amino-3-〔2-(5-nitro-2-furyl) vinyl〕-1,2,4-oxadiazole 所引起之癌化作用均能被 BHA 抑制。B型抑制劑主要是促進微粒體單氧酶之活性，例如 β-naphthoflavone. 它能促進主要的結合系統的酶，例如GSH-S-transferase，和UDP-glucuronosyltranferase.這些抑制劑最典型的例子就是 aromatic amines，它們在解毒反應中，其環會被羥化，有許多實驗均證實B型抑制劑亦能抑制癌化作用。在解

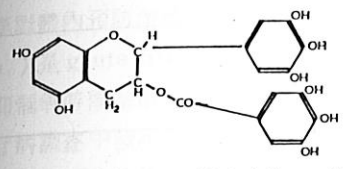
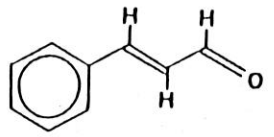


Fig.7. Chemical structure of (−)epigallo-catechin gallate.

圖七



CINNAMALDEHYDE

圖九

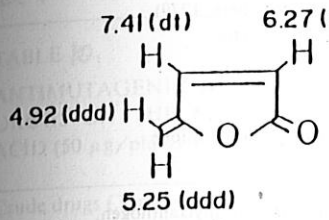


Fig.8. Structure of protoanemonin. The numbers in the structure represent chemical shifts of the protons, 360 MHz ^{1}H-NMR in $CDCl_3$. Multiplicities of each signal are in parentheses; ddd, doublet of double-doublets; dt, doublet of triplets.

圖八

毒系統中研究最多的酶是GSH-S-transferase，它會催化electrophiles加上sulfydryl group，而大部份的〝完全〞致癌物均爲electrophiles，所以GSH-S-transferase已被公認爲在致癌物解毒機制中佔有相當重要的角色，若能促進此酶的活性則就能減低化學致癌物引起腫瘤的機率。如表5所列五種抑制劑能促進GSH S-transferase之活性78～182％，因而能抑制B(a)P引起的老鼠前胃腫瘤發生機率。進一步Sparnine，V. L 等（1982）又發現3-BHA，benzylisothiocyanate，α-angelicalactone，coumarin，indole-3-carbinol，indole-3-acetonitrile，disulfiram和β-naphthoflavone能促進肝臟和小腸粘膜細胞的GSH S-transferase之活性會抑制B(a)P處理而引起的肺臟、乳腺和大腸癌的發生率。所以吾人可由GSH S-transferase活性之增強情形來篩選何種抑制劑抑制癌症發生之效果最好。在一項不同形式之食品以及一些特殊食品成份對GSH S-transferase活性之影響的研究中，發現餵食粗製食品較精製食品更能促進GSH-S-transferase之活性，若餵食含有高量的十字花科蔬菜的食物或citrus fruit oils亦能促進GSH-S-transferase之活性。另外由餵食各種豆類食品實驗中又發現綠咖啡豆對GSH S-transferase活性具有強烈的促進性。它能促進肝臟GSH-S-transferase活性達6倍，小腸粘膜細胞之GSH-S-transferase七倍之多。而餵食烘培過之咖啡豆，速食咖啡，以及去咖啡因之速食咖啡則均無促進GSH-S-transferase活性之能力。Lam L K. T. 等（1982）已將綠咖啡豆中促進GSH-S-transferase之活性物質分離並確定爲kahweol palmitate和cafestol palmitate。由表6的結果即可知綠咖啡豆確實具有抑制致癌機制的活性，本實驗是以雌老鼠（Sprague-Dawley）做的，首先實驗組在給予致癌物DMBA使其發生乳癌之前15天開始連續給予綠咖啡豆之飼料餵食，結果發現實驗組的老鼠發生乳癌之頻率較控制組有明顯的降低。

3.除去游離基的阻斷劑

許多致突變物和致癌物都是由於產生氧游離基而造成基因之損傷，不僅能引起癌症亦能引發其他疾病和老化（Ames，1983）。植物體含有許多致突變物，亦能產生氧游離基，例如有一些可食性的蕈類含有hydrazines，許多植物體均含有的苯二酮（quinone）和其酚前驅物（phenol precursors），棉籽中的棉子酚（gosspol）和cyclopropanoid fatty acids，以及一些中藥材中的phorbol esters均具有致突變性和致癌性（Ames，1983）而形成內生的氧游離基是一無法避免的自然過程，細胞產生能量時每一氧分子會接受4個電子形成水，在這過程中會形成三個致突變物，即超氧（superoxide），過氧化氫和羥游離基（hydroxyl radical）。

$$O_2 \xrightarrow{1e} O_2^- \xrightarrow{1e} H_2O_2 \xrightarrow{1e} OH \xrightarrow{1e} H_2O$$

病毒或細菌浸入體內時引起發炎反應時，亦會產生氧游離基，就如細胞膜中脂質的過氧化作用一樣。而在身體內有一套防禦系統能抵抗游離基的作用，例如許多酵素就能抑制細胞的氧化傷害。如superoxide dismutase，glutathione peroxidase，NAD(P)H：quinone reduc-

表八

Table 8
EXAMPLES OF INHIBITORS OF NEOPLASIA

(1) Compounds preventing the formation of carcinogens from precursor compounds	
Reductive acids	ascorbic acid [1] (Mirvish, 1981)
Tocopherols	α-tocopherol [1], γ-tocopherol [1] (Newmark and Mergens, 1981)
Phenols	gallic acid, propyl gallate [2] (Newmark and Mergens, 1981)
(2) Blocking agents	
Phenols	2(3)-*tert.*-butylhydroxyanisole [2], butylated hydroxytoluene [2], hydroxyanisole, caffeic acid [1] ferulic acid [1], *p*-hydroxycinnamic acid [1], and others (Wattenberg, 1983)
	indole-3-acetonitrile [1], indole-3-carbinol [1], 3,3′-diindolymethane [1] (Wattenberg, 1979)
Aromatic isothiocyanates	benzyl isothiocyanate [1], phenethyl isothiocyanate [1] and phenyl isothiocyanate (Wattenberg, 1979)
Coumarins	coumarin [1], limettin [1] (Wattenberg, 1979)
Flavones	β-naphthoflavone, quercetin pentamethyl ether [3] (Wattenberg, 1979)
Dithiothiones	5-(2-pyrazinyl)-4-methyl-1,2-dithiol-3-thione, 3-(*p*-methoxyphenyl-1,2-dithiol-3-thione (Bueding et al., 1983)
Diterpenes	kahweol palmitate [1] (Wattenberg, 1983)
Dithiocarbamates	tetraethylthiuram disulfide (disulfiram), sodium diethyldithiocarbamate, bis(ethylxanthogen, (Wattenberg, 1979)
Phenothiazines	phenothiazine (Wattenberg, 1980a)
Barbiturates	phenobarbital (Yamamoto et al., 1971)
Trimethylquinolines	6-ethoxy-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline (ethoxyquin) (Wattenberg, 1983)
(3) Suppressing agents	
Retinoids	retinyl palmitate [1] (Saffiotti et al., 1967), retinyl acetate, 13-*cis*-retinoic acid, retinyl ether. *N*-(4-hydroxyphenyl)retinamide and others (Moon et al., 1983)
Protease inhibitors	antipain (Nomura et al., 1980), soybean protease inhibitors [1] (Yavelow et al., 1983)
Inhibitors of arachidonic acid metabolism	indomethacin (Narisawa et al., 1981)
Selenium salts	sodium selenite [1], selenium dioxide [1], selenious acid [1] sodium selenide (Griffin, 1982)
Cyanates and isothiocyanates	sodium cyanate, *tert.*-butyl isocyanate, benzyl isothiocyanate [1] (Wattenberg, 1983)
Plant sterols	β-sitosterol [1] (Wattenberg 1983)
Methylated xanthines	caffeine [1] (Namura, 1980)
Others	dehydroepiandrosterone (Schwarz and Tannen, 1981), fumaric acid [1] (Kuroda et al., 1982)

[1] Naturally-occurring compound present in food.
[2] Synthetic antioxidant used as a food additive.
[3] The closely related compounds tangeretin and nobilitin occur in citrus fruits.

表九

Table 9 Inhibition of mutagenicity by apigenin, robinetin and indole-3-carbinol

Test mutagen	nmol mutagen/ plate	S9[a]	Bacterial strain	μg inhib. plate	Apigenin His+ rev./ plate[b]	Apigenin % inhib.[c]	Apigenin % inhib./μg[d]	Robinetin His+ rev./ plate	Robinetin % inhib.	Robinetin % inhib./μg	Indole-3-carbinol His+ rev./ plate	Indole-3-carbinol % inhib.	Indole-3-carbinol % inhib./μg
MNNG	5	−	TA100	0	2597 ± 146			2597 ± 146			2597 ± 146		
			TA100	20	2152 ± 31	17	0.85	2441 ± 354	6	0.3	2295 ± 431	12	0.60
MNU	400	−	TA100	0	2535 ± 148			2535 ± 148			2020 ± 137		
			TA100	20	2215 ± 84	13	0.65	2250 ± 145	11	0.55	1642 ± 158	18	0.9
BaP	30	+	TA98	0	174 ± 44			174 ± 44			174 ± 44		
			TA98	20	100 ± 18	43	2.15	133 ± 15	24	1.2	146 ± 32	16	0.8
2-AA	13	+	TA98	0	2415 ± 110			2415 ± 100			2415 ± 110		
			TA98	20	930 ± 34	62	3.1	326 ± 84	87	4.3	1838 ± 124	24	1.2

[a] The S9 fraction (9000 *g* supernatant of rat liver). Liver was from rats induced by Aroclor 1254. Preparation was by the method of Ames (21).
[b] His^+ reverants/plate. Numbers of colonies on minimal agar plates following 48 h incubation. Counts of spontaneous revertants on control plates have been subtracted.
[c] Percentage of inhibition = $100\% - \frac{\text{revertants/plate with compound + inhibitor}}{\text{revertants/plate with compound alone}} \times 100$.
[d] Percentage of inhibition/μg = $\frac{\text{percentage of inhibition}}{\mu\text{g inhibitor}}$.

tase 和 glutathione-S-transferase，這些酵素的活性和合成之速率對體內預防游離基傷害有密切關係。例如硒（selenium）是 glutathione peroxidase 的一種成份，這種酶能抑制氧游離基所引起過氧化作用（Flohe，1982），由流行病調查中發現人們若攝食硒較正常少時則罹患癌症之機會就會增加（Wilett，1983）。除了以上所述的酵素能抑制氧游離基的作用之外，在食品中的抗氧化劑亦有相同的功用，例如 vitamin E是細胞膜上主要的去氧游離基的清道夫（Scavengers）所以它對產生游離基致癌物是具有抗癌性（Wang et al，1982）。維生素丙是另一種抗氧化劑亦能清除游離基，Tuynes（1983）發現含有豐富維生素丙的果汁能降低因喝酒而引起的食道癌之發生率。其他食物中的抗氧化劑— β-carotene 能防止體內脂肪和細胞膜脂質的氧化。在綠色植物中含有高量的 β-carotene 能抑制光合作用產生 singlet oxygen. 至於它是否能降低人類癌症的發生仍待進一步研究。

表十

TABLE 10.

ANTIMUTAGENIC ACTIVITY OF VARIOUS CHINESE DRUGS ON THE MUTAGENICITY OF PICROLONIC ACID (50 μg/plate) WITH *Salmonella typhimurium* TA98 [a]

Crude drugs (3 mg)	Revertants/plate [b]		PI (%)
	− Pa [b]	+ Pa	
Pteris multifida P.	20± 3	215±31	69.0
Actinidia chinensis P.	23± 7	266±22	60.4
Artemisia lavendulaefolia DC.	26± 5	282±33	57.3
Crotalaria sessiflora L.	33± 8	286±37	57.1
Prunella vulgaris L.	29± 4	315±40	52.2
Paris polyphylla S.	27± 5	319±33	51.5
Ampelopsis brevipedunculata T.	36± 7	319±42	51.5
Stephania sinica D.	21± 3	330±29	49.7
Patrinia heterophylla B.	22± 5	333±49	49.2
Oldenlandia diffusa R.	17± 8	334±47	49.0
Smilax china L.	34± 8	337±44	48.5
Selaginella doederleinii H.	31± 6	346±51	47.0
Centipeda minima ABA.	20± 5	354±55	45.6
Scutellaria barbata D.	25± 6	354±47	45.6
Dioscorea bulbifera L.	17± 8	367±52	43.5
Lithospermum erythrorrhizon SZ.	21± 6	379±34	41.4
Taraxacum mongolicum HM.	25± 9	381±48	41.1
Duchesnea indica F.	38±12	394±57	38.9
Solanum xanthocapum SW.	20± 8	422±61	34.2
Gossypium herbaceum L.	27±11	428±64	33.2
Kalopanax septemlobus K.	38±10	431±45	32.7
Coix lachrymajobi L.	25± 8	445±57	30.4
Dianthus superbus L.	25± 7	473±55	25.7
Mirabilis jalapa L.	34± 4	475±66	25.3
Commeline communis L.	24± 8	481±66	24.3
Impatiens balsamina L.	25± 8	483±70	24.0
Curcuma zedoaria R.	22± 5	485±63	23.7
Humulus scandens M.	22± 8	489±75	23.0
Akebia quinata D.	24± 6	490±78	22.8
Marsdenia tenacissima WA.	30±11	505±62	20.3
Cudrania tricuspidata B.	16± 9	534±47	15.4
Asparagus cochinensis M.	23± 8	550±93	12.8
Polygonum perfoliatum L.	35±12	554±82	12.1
Sophora flavescens A.	27±11	564±75	10.4
Sophora subprostrata CTC.	27± 6	579±88	7.9
Pinellia pedatisecta S.	20± 8	596±53	5.0

[a] The spontaneous revertant is 30±4, while the revertant colonies induced by picrolonic acid (50 μg/plate) are 626±32.

[b] − Pa, in the presence of the extract of crude drug only; + Pa, in the presence of the extract of crude drug and picrolonic acid.

表十一

TABLE 11.

ANTIMUTAGENIC ACTIVITY OF VARIOUS CHINESE DRUGS ON THE MUTAGENICITY OF BENZO[*a*]PYRENE (50 μg/plate) WITH *Salmonella typhimurium* TA98 [a]

Crude drug (3 mg)	Revertants/plate [b]		PI (%)
	− B[*a*]P [b]	+ B[*a*]P	
Smilax china L.	23± 4	27±6	103.1
Prunella vulgaris L.	21± 6	28± 8	102.7
Actinidia chinensis P.	13± 8	28±10	100.8
Paris polyphylla S.	25±11	40±11	98.1
Ampelopsis brevipedunculata T.	35±12	40±14	98.1
Duchesnea indica F.	16± 6	41±10	97.7
Gossypium herbaceum L.	18± 6	41±14	97.7
Lithospermum erythrorrhizon SZ.	27± 4	64±11	88.9
Artemisia lavendulaefolia DC.	29±11	79±12	83.1
Selaginella doederleinii H.	29±14	89±21	79.3
Dianthus superbus L.	33±10	122±20	66.7
Centipeda minima ABA.	18± 7	127±18	64.8
Curcuma zedoaria R.	28±12	135±26	61.7
Marsdenia tenacissima WA.	19± 7	145±24	57.9
Kalopanax septemlobus K.	16± 4	156±22	53.6
Crotalaria sesi flora L.	22± 7	166±34	49.8
Pteris multifida P.	25± 5	173±27	47.1
Taraxacum mongolicum HM.	26± 9	189±43	41.0
Patrinia heterophylla B.	26±13	188±28	40.9
Scutellaria barbata D.	18± 8	191±37	40.6
Humulus scandens M.	29± 6	202±54	36.0
Dioscorea bulbifera L.	21± 5	206±29	34.5
Mirabilis jalapa L.	28± 4	230±39	25.3
Akebia quinata D.	30±14	237±28	22.6
Commeline communis L.	22±10	246±44	19.2
Oldenlandia diffusa R.	27±12	258±63	14.2
Stephania sinica D.	29±14	261±48	13.4
Solanum xanthocarpum SW.	31±15	263±62	12.6
Polygonum perfoliatum L.	32±10	296±57	0.0
Sophora subprostrata CTC.	28± 9	307±54	−4.2
Asparagus cochinensis M.	23± 6	315±37	−7.3
Impatiens balsamina L.	34±14	328±62	−12.3
Pinellia pedatisecta S.	26±10	337±64	−15.7
Sophora flavescens A.	40±15	344±55	−18.4
Cudrania tricuspidata B.	25±11	352±71	−21.5
Coix lachrymajobi L.	14± 7	365±56	−26.4

[a] The spontaneous revertant is 35±7, while the revertant colonies induced by benzo[*a*]pyrene (50 μg/plate) are 296±29.

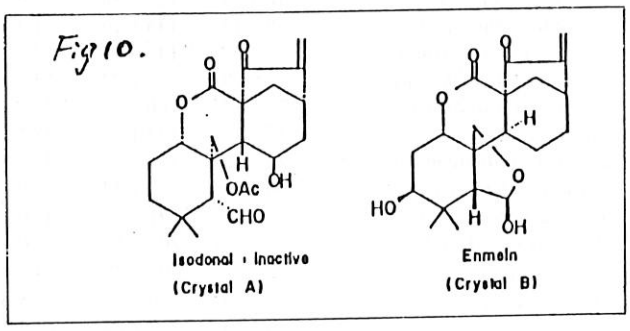
[b] − B[*a*]P, in the presence of the extract of crude drug only; + B[*a*]P, in the presence of the extract of crude drug and benzo[*a*]pyrene.

近年來的研究發現脂質過氧化和游離基的形成均和啓動作用有關，脂質過氧化物會與蛋白質形成橋架（Cross-link）而影響細胞膜和有絲分裂器的構造，而這兩種構造均參與腫瘤形成的起始階段。同時脂質過氧化作用發生一連串的反應而產生的許多小分子可能是做爲啓動劑（promoting agent）而使癌化開始發生，因此抗氧化劑；Superoxide desmutase 以及抑制 prostaglandin 合成的抑制劑 indomethacin 和 imidazole 均能阻止啓動劑的作用而抑制了癌症的發生。

Suppressing agent

suppressing agent 能阻止已進入癌化起始階段的細胞不會繼續癌化。作用於遺傳毒性化合物剛開始攻擊目標位置時，有許多化合物是屬於此類抑制劑，例如維生素 A（Retinoids），protease inhibitors，inhibitors of arachidonic acid metabolism，selenium salts, plant sterols 等，如表 8 所列。它們亦具有抑制腫瘤形成的作用，可能是由於這類抑制劑參與抵抗游離基形成的機制，或是抑制 arachidonic acid 的一連串反應，例如 indomethacin 能抑制以 MNNG 誘發的結腸癌（Narisowa，1981），這種抑制作用具有可逆的效果，即它做爲 Antipromoter 來抑制膜脂質的連續反應形成游離基。其他類的 suppressing agents 則能有效抑制由腫瘤啓動劑— 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate（TPA）的癌化作用，例如 retinoids，indomethacin 和一些 protease inhibitors（Ficsher et al，1982）。Benzyl isothiocycinate 和 sodium cyanate 亦能抑制癌症之發生（Wattenberg，1981），最近有一些天然物被發現具有抗癌的活性，它們被歸類爲 Suppressing agents，能抑制由 DMBA 誘發的乳癌，這些天然物已由綠咖啡豆，可可豆，橘子油和甘藍菜分離出有效的成份，有的已被確定，但有的尚未明瞭，但是大多認爲是由維生素甲和它的類似物— retinoids，這類化合物已被 Saffiotti（1967）和 Moon 等（1983）研究發現可以抑制由致癌物誘發的肺癌、乳癌、膀胱癌和皮膚癌。同時維生素甲和 retinoids 亦有修飾間接致突變物— Cyclophosphamide，而降低其致突變之活性（Busk et al，1983），但對蛋白質熱解發生之致突變物則具有促進性（Busk and Ahlborg，1982），其反應機制可能是作用於代謝過程而非直接作用致突變物。而維生素甲對癌化之起始作用沒有抑制的作用（Busk et al，1984）。

另外一類的 suppressing agent 則作用於 DNA 修補層次。例如 Kada and Kanematsu（1978）最先發現氯化鈷（cobaltous chloride）具有抗突變性，它們認爲它會影響 Rec A protein 之功能而改變 SOS DNA 之修補，使 DNA 能沒有錯誤地完成修補而達到抗突變的活性，這種理論可用來解釋氯化鈷能抑制 X 光、紫外線、MNNG 和色胺酸熱解物的致突變性。



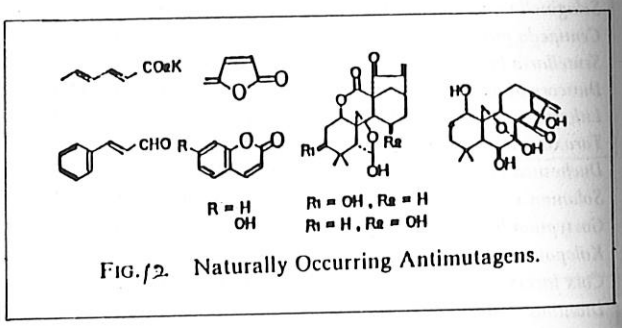


FIG. 12. Naturally Occurring Antimutagens.

圖十二

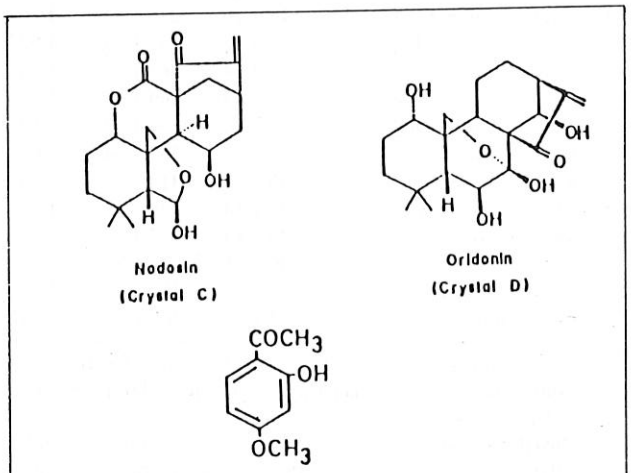


FIG. 11. Chemical Structure of Paconol.

圖十・圖十一

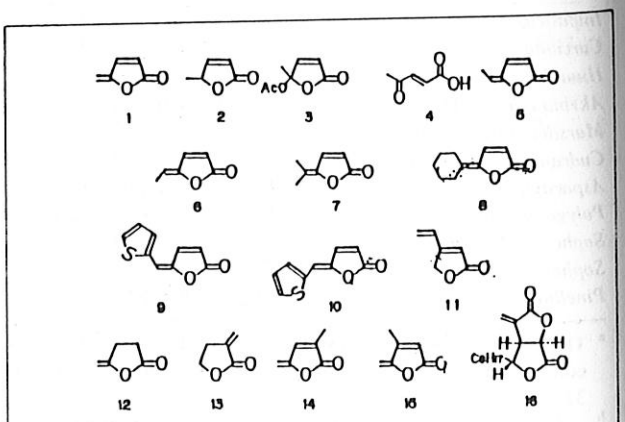


FIG. 13. Derivatives and Related Compounds of 5-Methylene-2(5H)furanone.

圖十三

protease inhibitor 的抗突變活性可能亦參與DNA修補的層次，而能降低錯誤傾向的DNA 修補（Meyn et al ,1977），Rossman etal（1980）認爲protease inhibitor會具有抗突變性主要是它們抑制腫瘤的啓動作用，而啓動作用又和基因的活化有關，例如TPA 能引發protease 使基因不活化，而造成錯誤傾向的DNA修補。

在植物體中的抗異變物和抗癌物

Alekperor（1982，1984）認爲在植物體含有各種不同化學構造的抗異變物。例如在蘇俄南方有兩種野生種橡樹之抽取物中具有抗異變性，經分析研究發現是α-tocopherol 和維生素丙，Kada T. 等（1984）分析 200種植物的抽取物的抗異變活性，而發現了18種具有抗異變活性的化合物，其中12種化合物如表7 所列。另外我們亦可由表 8 知道大部份的抗異變物都是存在於人們的一般可食的植物體中，例如許多蔬菜和水果中具有抗異變物。Birt 等（1986）發現人們經常吃的十字花科植物中的兩種 flavon 成份：Apigenin，robinetin 具有抑制B(a)P和 2-aminoanthracene的致異變性的活性，但對MNNG 和MNU則沒有作用，如表 9 所示。Morita K. 等（1984，1985）研究牛蒡中的desmutagens是一種複雜聚合物，其分子量大約 300,000，它能抑制直接異變物，2-nitro-1,4-diamino benzene 和 4-Nitro-1,2-diamino benzene的致異變性，亦能抑制間接致異變物 Trp-p-1，Trp-p-2的活性，並且發現此抗異變物不是蛋白質，而是具有 carboxyl group 及 10 %醣類的 lignin like 化合物。

Kada T.（1985）由日本綠茶中分離純化出一種抗異變物稱爲 epigallo-catechin-gallate（EGCg），其構造式如圖 7 所示，它能改變 DNA 聚合酶Ⅲ的作用而抑制 Bacillus subtilis突變種的高自然突變率。

近年來由藥材中亦分離出許多抗異變物。Minakata H. etal（1983）由Ranunculus 和 Anemones植物分離出一種抗異變物 -protoanemonin 能抑制 UV 和MNNG引起的致異變性，其結構式如圖 8 所示。Kakinuma K.等（1984）又由cinamonicortex中分離出一種抗異變物 cinnamaldehyde，其結構式如圖 9 所示。同年Kakinuma 等又由另一種中藥材 Isodonis herbs 中找到一些 Diterpenoids 的抗異變物，如圖10所示，Fukuhara Y. 和 Yoshida D.（1987）由Moutan cortex分離到 paeonol 之抗異變物，如圖11 所示。另外，Sakai Y.等人（1986）發現四種中藥— paeoniae radix，Bupleuri radix，Hoelen 和Glycyrrhizae radix 的熱水抽取物對 B(a)P具有不同的抗異變活性，paeonjae radix 和Hoelen的熱水抽取物具有相似的抑制 B(a)P的抗異變能力，而Glycyrrhizal radix 則對 TA100 和 TA98菌株均見有毒性，故無法獲知其是否對 B(a)P 有抗異變性，另外，Bupleuri radix 僅對 B(a) P引起 TA98 的致異變性有抗異變活性，而對 TA100則無作用。Lee H. 和Lin J-Y（1988）以台灣三十六種民間常用抗癌中藥的抽取物對 picrolonic acid（一種直接致異變物）和 B(a)P（間接致異變物）所引起的致異變性的研究中發現它們有相當紛歧的抗異變性，如表10所示，三十六種抗癌草藥的水抽取物（3mg／plate）對 picrolonic acid（50 μg／plate）的抗異變性最強的是 pteris multifida P.，可達 69.0 %，而最弱爲 qinellia pedatisecta S. 僅有 5 %，如表11所示，三十六種抗癌草藥對 B(a)P 的抗異變性則差異更大，smilax，China L.，prunella vulgaris L. 和Actinidia chinensis P 可完全抑制 B(a)P（50 μg／plate）的致異變性，而另外 Sophora Subprostrata CTC等八種草藥則完全無抑制 B(a)P 的致異變性，由此實驗更一次證明植物體抗突變因子相當的複雜，仍有待進一步了解其主要的抗異變因子是什麼？是否具有共通的抗突變因子？其作用機制又如何？據最近的研究結果顯示 plant sterol 類的化合物，可能是抗癌草藥中主要的抗異變物（Lee，unpublished data）。Kakinuma K. 等（1986）對各種天然抗異變物的化學構造和抗異變性之間的關係做一探討發現，所有天然抗異變物要有 α，β-unsaturated carbonyl system才會有抗異變能力如圖12所示。Kakinuma K. 等以 protoanemonin爲基本結構，以化學方法加以修飾而得到各種衍生物，如圖13所示，來研究抗異變活性和化學構造的改變之間的關係，發現 5-acetoxy-5-methyl-2(5H)furanone (3) 具有最強的抗異變性，可能它是 protoanemonin 的前驅化合物，第 5，6 的化合物具有中等強度的抗異變性，第 7，8 的化合物則抗異變性相當弱，而第 9，10化合物則沒有抗異變性。而它們所以具有抗異變性可能是由於會改變參與DNA 修補的蛋白質活性而造成的。

結　論

由流行病學之調查研究發現引起癌症發生的原因主要是環境因子，而其中以食物成份和生活方式較環境污染物的影響更大，在美國和英國大約有 30 % 因癌症而死亡的人是由於抽煙而引起（Doll and peto，1981）由於科學界對飲食中的致癌物的研究愈來愈多，使人們對這些已知的致癌物能加以避免所以由 1970 ～ 1978 間在美國35 ～ 44 歲的人罹患癌症的死亡率男性降了12 %，而女性降了 16 %。不同的國家和地區的人得到各種癌症的機率均不相同，這是由於不同地區的人受到不同的致癌物和抗癌物的影響。Willett 等（1983）報告血清硒含量和癌症的發生率呈反比的關係，尤其是血清中低硒含量時伴隨著維生素 A 和維生素 E 同時在低含量時，罹患癌症的機率更爲提高。

許多學者均實驗證實增加飲食中的纖維素能防止結腸

癌的發生，主要的原因是纖維素的分解物，會抑制氨的形成，改變尿中酚類的排泄以及改變膽酸的代謝。

由以上各種報告均顯示天然食品和植物體中可能具有致異變物，亦同時可能具有抗異變物，例如咖啡豆及許多中藥材中同時含有致異變物和抗異變物，所以我們平時吃的食物是許多複雜的化學物的混合體，在癌化和抗癌化的過程中均會互相影響，因此深入探討日常飲食中的抗異變物的化學構造和生物活性是尋求預防和減低癌症罹患的重要方法。

參考文獻

1. Ames BN : Ditary carcinogens and anticarcinogens, Science 221; 1256-1263,1983.
2. Birt DF,Walker B,et al : Anti-mutagenesis and anti-promotion by apigenin, robinetin and indole-3-carbinol, Carcinogen 7(6);959-963,1986.
3. Brooke-Taylor S,Smith LL, et al : The accumulation of polyamines and paraquat by human peripheral lung, Biochem Pharmacol 32;717-720,1983.
4. Busk L and Ahborg : Retinol (vitamin A)as a modifier fo 2-aminofluorene and 2-acetylaminofluorene mutagenesis in the Salmonella/microsomal assay, Arch Toxicol 49;169-174,1982.
5. Busk L, Ahlborg UG, et al : Inhibition of protein pyrolysates mutagenecity of retinol (vitamin A).Fd Chem Toxicol 20,535-538, 1983.
6. Busk L, Sjogren B,et al : The effect of vitamin A on cylcophosphamide induced mutagenicity both in vitro and in vivo using Ames test and the micronuleus test in mice. Fd Chem Toxicol 22;725-730,1984.
7. El-Torkey NM, and Weisburger EK : Influence of disulfiram on mutagenicity of the urinary metabolites of 2-acetylaminofluorene and N-hydroxy-2-acetylaminofluorene in the Salmonella test system.Mutat Res 118;1-6, 1983.
8. Fischer SM, Mills FD,et al : Inhibition of mouse skin tumor promotion by several inhibitors of arachidonic acid metabolism, Carcinogenesis 3;1243-1245,1982.
9. Flohe L; Glutathione peroxidase brought in focus, In: WA Pryor(ED)Free Radicals in Biology, vol 5, Academic Press, New York, pp 1-19,1982.
10. Fuduhara Y, and Yoshida D: Paeonol : a bio-antimutagen isolated from a crude drug, Moutan cortex, Agric Biol Chem 51(5);1441-1442,1987.
11. Inoue T,Morita K,et al : Purification and properties of a plant desmutagenic factor for the mutagenic principle of tryptophan pyrolysate. Argic Biol Chem 45,345-353, 1981.
12. Ishii H,Yoshikawa K, et al : Specificities of bio-antimutagens in plant kindom. Agric Biol Chem 48(10);2587-2591,1984.
13. Kada T, Inouw T,Et al : Enviromental desmutagens and antimutagnes, In : Environmental Mutagenesis, carcinogenesis, and plant Biology, (Ed EJ Klekowski Jr)vol 1, pp 133-151,Praeger, 1982.
14. Kada T, and Kanematsu : Reduction of N-methyl-N'-nitrosoguanidine induced mutations by cobalt chloride in Escherichia col; Proc Jpn Acad 54;234-237,1978.
15. Kakinumak, Koike J,et al : Cinnamaldehyde: identification of an antimutagen from a crude drug, Cinnamoni cortex, Agric Biol Chem 48(7),1905-1906,1984.
16. Kakinuma K, Okada Y, et al : Antimutagenic diterpenoids from a crude drug lsodonis herb (enmei-so).Agric Biol Chem 48(6);1647-1648,1984.
17. Kakinuma K, Koiki J, et al : Structure-activity relationship and design of an antimutagen against the UV-induced mutation of Escherichia coli.Agric Biol Chem 50(3) 625-631,1986.
18. Lam LKT,Sparnins VL,et al : Isolation anf identification of kahweol palmitate and cafestol palmitate as active constituents in green coffee beans that enhance glutathione S-transferase activity in the mouse .Cancer Res 42; 1193-1198,1982.
19. Lee H, and J-Y Lin : Antimutagenic activity of extracts from anticancer drugs in Chinese medicines. Mutat Res 204;229-234, 1988.
20. Meyn MS,Rossman T, et al : A protease inhibitor blocks SOS functions in Escherichia coli Antipain prevents lambda repressor inactivation, ultraviolet mutagenesis and filamentous growth. Proc Natl Acad Sci(USA)74;1152-1156,1977.
21. Minakata H, Komura H, et al : Protoanemonin, , an antimutagen isolated from plants. Mutat Res 116;317-322,1983.
22. Mirvish S:In: MS zedeck and M Lipken (Eds), inhibition of tumor induction and

development, Plenum, New York, pp 145-157 ,1981.
23. Moon RC,Mo Cormick DL, et al : Inhibition of carcinogenesis by retinolids. Can Res (suppl)43;2469-2475,1983.
24. Namiki M, and kada T:Formation of ethylnitrolic acid by reaction of sorbic acid with sodium nitrite. Agric Biol Chem 39; 1335-1376,1975.
25. Namiki M, Udaka S, et al: Formation of mutagens by sorbic-nitrite reaction;effects of reaction conditions on biological activities. Mutat Res 73,21-28,1980.
26. Narisawa T, Sato M, et al : Inhibition of development of methylnitrosourea-induced rat colon tumors by indomethacin treatment. Cancer Res 41; 1954-1957,1981.
27. Ramel C,Alekperov UK,et al : Inhibitors of mutagenesis and their relevance to carcinogenesis.Mutat Res 168,47-65,1986.
28. Rossman T,and Troll W: Protease inhibitors in carcinogenesis : Possible sites of action, In: TJ Slaga(Ed), Carcinogen, vol 5,Modifiers of Chemical carcinogenesis, Raven, New York,pp 127-143,1980.
29. Saffiotti V,Montesano R,et al : Experimental cancer of the lung: Inhibition by vitamin A of the induction of tracheobrochial squamous metaplasia and squamous cell tumor. Cancer 20;857-864,1967.
30. Sakai Y, Nagase H, et al: Antimutagenicity of extracts from crude drugs in Chinese medicines. Mutat Res 174;1-4,1986.
31. Sparnin VL,Venegas PL,et al: Gluthione S-transferase activity:enhancement by compounds inhibiting chemical carcinogenesis and by dietary constituents. J Natl Cancer lnst 68:493-496,1982.
32. Stich HF,Chan PKL,et al: Inhibitory effects of phenolic, tea and saliva on the formation of mutagenic nitrosation products of salts fish,lnt J Cancer 30;719-724,1982.
33. Wang YM,et al: In:MS Arnott, Jvan Eysand, et al(Eds),Molecular interrelations of nutrition and cancer, Taven New York pp 369-379,1982.
34. Wattenberg LW: Inhibitors of Chemical carcinogenesis, J Environ Pathol Toxicol 3;35-52,1980.
35. Wattenberg LW: Inhibitors of chemical carcinogens In: JH Burchenal(ed),Cancer: Achievements, challenges and prospects for the 1980,pp 517-539, New York:Grune and Stratton, 1981.
36. Wattenberg LW: Inhibition of carcinogen-induced neoplsia by sodium cyante, tert-butyl-isocyanate and benzyl isothicyanate administered subsequent to carcinogen exposure. Cancer Res 41;2991-2994,1981.
37. Watterberg LW: Inhibition of neoplasia by minor dietary constients. Cancer Res(suppl)43;2448-2453,1983.
38. Williams RT: Pathways of drug metabolism . In: Handbook of experimental pharmacology, vol 28,pp 226-249.Berlin: Springer-Verlag,1971.
39. Wilett WC,Polk BF,et al : Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. Lancet ,ii8342; 130-134,1983.