

プロポリスと Artepillin C 経口投与による 抗酸化作用と発癌予防について

木本 哲夫・栗本 雅司

代謝を経た老廃産物は最終臓器の腎臓から尿として排泄されるが、その過程で微量の活性物質は尿管上皮に包まれた管腔（尿路）を通過するうちに再吸収され、新しく有用な物質に生まれ変わる。いわゆる腎臓はこの機能を有するネフロン（図1）の100~300万ユニットの集合体である（図1）。

一般的に尿はこのような有用物質が取り除かれた無用の廃物と考えがちである。しかし、その中には骨髄の血液幹細胞にシグナルを送り貧血が起こると直ちに赤血球造血を命令するエリスロポエチン、血液凝固を防ぎ血栓形成を阻止するウロキナーゼ、最近では健康なヒトにも免疫グロブリンなどの必須な各種抗体（多発性骨髄腫のベンス・ジョーンスタンパク質を除く）が発見され生命維持になくてはならない微量活性物質の存在が知られるようになってきた。生命維持にはいくつかの生体防御機構があり、傷

害が起こると必ず防御反応が働く不思議な機能が備わっている。健康維持もこのアクセルとブレーキの役割を果たしてきた微量の活性物質のおかげと考えられる。

腎臓が何らかの傷害を受けるとそれに対応する微量の防御活性物質が産生されるのではないかと、という仮想のもとに「尿」に着目した。この研究では腎臓を傷害するN-N' diacetyl benzidine (N-N' DAB, ジアセチルベンチジン) という発癌物質をラットやマウスに与えて、自家尿とともにプロポリスを経口投与して状態を調べた。このN-N' DABは、アドレマイシンやダウノマイシンなどの抗生物質を与えたときと同じように著明な腎傷害を起こして蛋白尿がみられる。その原因は血液浄化の濾過装置である腎糸球体基底膜の破壊や、糸球体の透過性維持に重要な役割を果たしている上皮細胞が脱落、消失して濾過機構がうまく行かなくなるためである。このような病変に対しても防御反応が起こり、ある種の活性物質が作られ、腎臓から直接尿中に流れていると考えられる。この未知物質の探索に動物の自家尿とともにプロポリスを経口投与してみた。プロポリスは殺菌、消臭の意味で加えたもので、当時の西欧諸国で経験的に知られていた民間療法的な知識によるものであった。この実験で、N-N' DAB を与えた対照群の動物は、腎糸球体の萎縮や変性に陥り、上皮細胞が脱落して高蛋白尿や無尿となり尿毒症を起こして死亡した。これに反し、自家尿やプロポリス投与のものは透き通った正常尿で尿量に変化なく、組織学的にも糸球体は実にきれいでほとんど病変がみられなかったことに大変驚かされた。プロポリスについて民間療法的知識

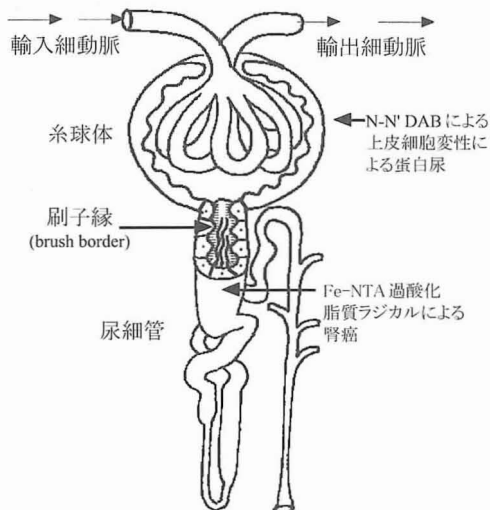


図1 ネフロン

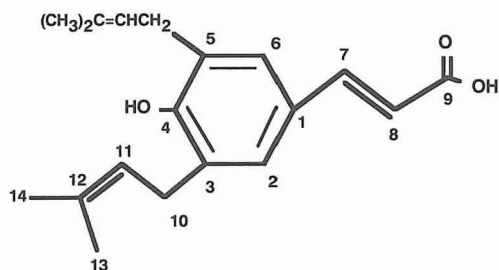


図2 Artepillin Cの構造式

しか持ち合わせていなかった当時、この病理所見はプロポリスと腎傷害について何らかの重要な因果関係があるのではないかと興味を抱かせるに至った。

Artepillin Cの発見

Aga et al. (1994) はブラジル産プロポリスからエタノール抽出により数種の抗菌分画を得た。これらの中に強い抗腫作用のある物質が見つかり、調べてみると分子量 300.4 という低分子の Artepillin Cであった(図2)。この Artepillin Cについてはここ数年で研究が進み、学会発表も行っているので、原著論文(木本ら, 1995; 1996; 1998; Kimoto et al., 1998)を参照していただきたい。

Artepillin C は化学合成された抗癌剤に比べれば確かに殺腫作用は弱いが動物に対する副作用はほとんどみられない。また、培養細胞を使った *in vitro* の実験ではヒトの各種癌細胞や白血病細胞を 50~100 μ g/ml で 24 時間処理するとほとんどの細胞が死滅する。これは、DNA 合成を阻害してアポトーシスを誘発し、癌細胞を消失させるからである。細胞回転の速やかで増殖の著明な癌細胞ほど早く死に至る。悪性黒色腫(特にマウス B-16 細胞)、ヒト未分化癌、白血病やラット 4NQO 発腫の肝癌(HTSA)などがあげられる。さらに興味深いことに、動物実験では殺腫作用だけでなく免疫賦活作用もみられる。このことは免疫細胞などの正常細胞をも犠牲にする化学療法と大変異なる点となる。

他方、白血病細胞は固形癌と違って浮遊状態

で培養でき、試験管内で研究ができることから臨床治験に近いものとなる。多数のヒト白血病細胞株を保管する林原生物化学研究所のお家芸で、急性リンパ性白血病(T-細胞由来、B-細胞由来)、急性骨髄性白血病、急性単球性白血病、非リンパ系-非骨髄系白血病(赤芽球性)など多種の細胞株について調べることができた。各々の細胞株によって感受性の相違はあるが、T-細胞由来のリンパ性白血病細胞株が最も強い感受性を示し、傷害を受けて著しいアポトーシスに陥った(木本ら, 1998)。T-細胞白血病といえば、HIVの親戚ともいべきウイルスによって起こる成人性T-細胞白血病(ATL)を思い起こすが、これにはどうであろうか。

Fe-NTAによる腎腫の研究

最近、老化現象やあらゆる病気の元凶として活性酸素(4種類が知られている)が注目を集めている。食物は太陽の紫外線の恩恵で成長生育するが、その紫外線によって生じるかなりの活性酸素から身を守っている。この役目にはプロポリスにも多く含まれているフラボノイドが一役を担い、スーパーオキシド・ディスムターゼ(SOD)を作って活性酸素を消去している(スカベンジャー)。プロポリスの抗酸化作用については今日まで多くの研究発表がある。そこで Artepillin C やフラボノイドを含むブラジル産プロポリスと腎腫の傷害に注目してみた。

Fe-NTA(鉄ニトリロ三酢酸, Ferric nitrilotriacetate)は鉄が触媒し、細胞膜の脂質と反応して過酸化を起こす。腎腫では尿細管上皮の刷子縁(brush border, 図1参照)が標的となる。図3Aに示すスケジュールのように Fe-NTA 投与をした後、1年放置すると腫が発生する。特に腎腫が多いが、Fe-NTA についてはいわゆる変異原性試験が陰性なので、この発腫は鉄を触媒するフリーラジカルが関与していることが解明されている(Okada, 1996; Okada, et al., 1987; 1995)。今日、多くの発腫物質は活性酸素と深い関係にあるといわれており、変異原性物質でない Fe-NTA の発腫は

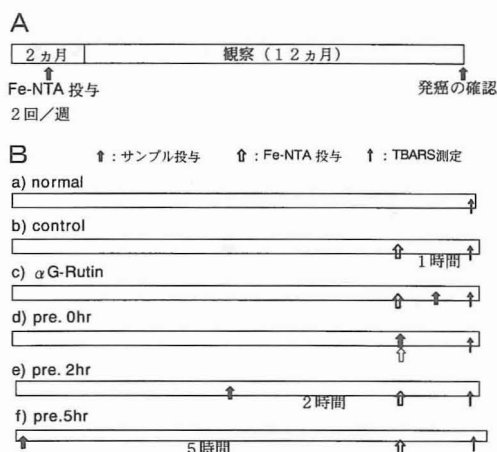


図3 Fe-NTA を用いた長期発癌モデル (A) と腎脂質過酸化初期モデル (B)

フリーラジカルによることを証明する重要な実験でもある。そこで Fe-NTA による発癌の実験を企てた。この過酸化脂質を抑制するものとしては、現在 Vitamin E が知られている (Okada et al., 1987)。フラボノイドや Artepillin C などを豊富に含むプロポリスと、それより抽出した単品の Artepillin C の薬効を比較することも重要であり、健康食品としてのプロポリスが果たして発癌を防ぐかという具体的な証拠を探ることはさらに大変重要なことである。このような実験を 2 回繰り返し、1 回目の実験では Okada et al. (1995) と同じく腎癌がみられた。その他に肺癌が多発したが、ここでは一般的に知られている腎の発癌を中心として述べたい。

Artepillin C の体内動態

Artepillin C による *in vivo* での癌増殖抑制実験では、ヌードマウスに移植した培養ヒト癌細胞の増殖に対して Artepillin C を皮下注射した実験であったが、健康食品という観点からは経口投与が極めて重要となる。

幸い私たちは、プロポリスから抽出した Artepillin C というマーカーに近いものを得ることができたので、まずこれの体内動態を調べることにした。Artepillin C を静脈内注射すると、5~30 分後には肝臓と腎臓によく入り、そ

の後はほとんど体内にはなくなり尿へ排泄される。経口投与でも多くたまるのはやはり肝臓と腎臓で、投与 6 時間後にピークに達し、その後ゆっくりと消失していった。肝臓に次いで腎臓にも Artepillin C が通過するため、プロポリスや Artepillin C での Fe-NTA による腎発癌への影響に興味を抱いたわけである。

Fe-NTA 単回投与による腎臓での脂質過酸化

Fe-NTA は動物の週令や性によりかなりの感受性の違いがある (Okada et al., 1995)。今回の実験では 8 週令の雄 ddY マウス (Japan SLC Inc.) を用いた。プロポリス (固型含有量 1.0mg/body) あるいは Artepillin C (100 μ g/body) を Fe-NTA (7mg Fe/kg body weight) 投与 0, 2, 5 時間前に経口投与した。

投与時間は、Artepillin C 含有量が腎臓で最も高い投与 6 時間後が、Fe-NTA 投与 1 時間後になるように設定した。脂質過酸化によるチオバルビツール酸反応産物 (TBARS) は

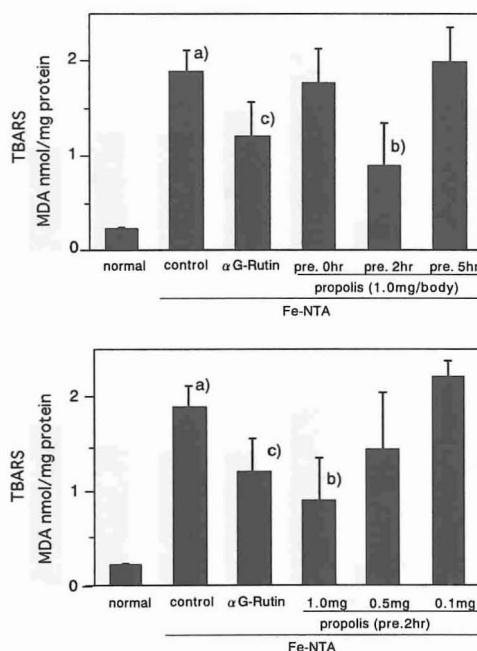


図4 プロポリスの TBARS 抑制効果
a) $P < 0.005$ (対正常群), b) $P < 0.05$ (対コントロール), c) $P < 0.01$ (対コントロール), d) $P < 0.05$ (対コントロール)

Fe-NTA 投与1時間後にピークを示し、Fe-NTA 濃度に依存する。この実験では、Fe-NTA 溶液を各群5~10匹腹腔内投与し、1時間後に屠殺した(図3)。右腎臓はホルマリン固定後組織観察を行い、左腎臓はホモジネイト後 Ohkawa et al. (1979) の方法にしたがって組織中の TBARS 量を測定した。組織変化が顕著にみられる Fe-NTA 投与5時間後の腎臓もホルマリン固定後に観察した。陽性対照には腎脂質過酸化の保護効果 (Shimoi et al., 1997) が報告されている α G-Rutin (Toyo Sugar Refining Co., Ltd.) を用いた。

図4に示したようにプロポリスは2時間前投与では TBARS を有意 ($p < 0.005$) に抑制し、用量依存的であった。Artepillin C は投与時間に関係なく TBARS を抑制し、5時間前投与では $100 \mu\text{g}/\text{body}$ まで用量に依存して抑制する傾向にあった(図5)。正常マウスの腎ホモジネイトを用いてプロポリスと Artepillin C の効果をみたところ、両者ともに TBARS を抑制した(図6)。

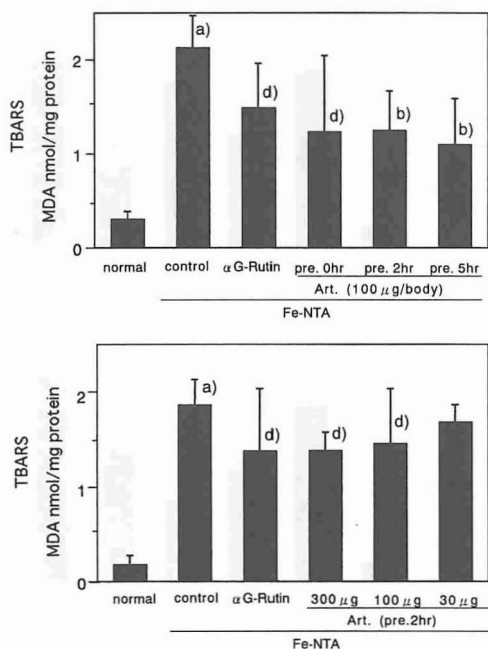


図5 Artepillin C の TBARS 抑制効果
a) $P < 0.005$ (対正常群), b) $P < 0.05$ (対コントロール), c) $P < 0.01$ (対コントロール), d) $P < 0.05$ (対コントロール)

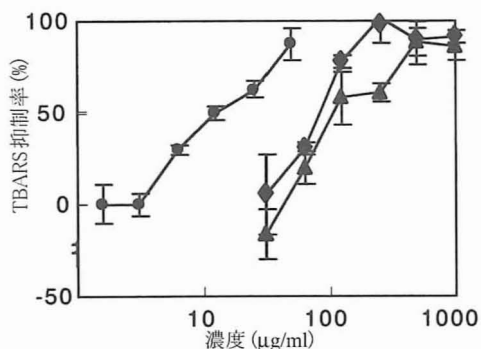


図6 プロポリスおよび Artepillin C の in vitro での TBARS 抑制
◆ α G-Rutin, ▲ プロポリス, ● Artepillin C

Electron-spin resonance (ESR) によるラジカスカベンジャー作用の測定

腎傷害の元凶と考えられるフリーラジカルのうち、最も強いヒドロキシラジカル ($\cdot\text{OH}$) について調べた。Hydroxyl radical trapping agent として 5,5'-Dimethyl-1-pyrroline-1-oxide (DMPO, Labotec) を使用し、電子スピン共鳴装置 (JES FE2XG) で測定した。磁場強度 339.95mT , マイクロ波出力 8mW , マイクロ波周波数 9.412GHz , 磁場掃引時間 0.1s , 記録時間 2min の測定条件を用いたところ、ESR

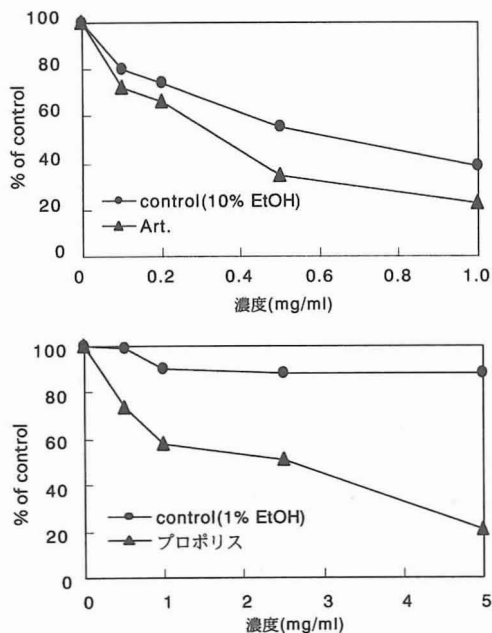


図7 DMPO-OH に及ぼすプロポリスと Artepillin C の影響

は Mn peak の間に 4 本の DMPO-OH に由来するピークが観察され, peak 3/Mn 比で調べた。プロポリスは原液を 1% エタノールに希釈し, プロポリスを含まない 1% エタノールをコントロールとした。Artepillin C は 10% エタノールの条件で測定した (両者はともに水に難溶)。

プロポリス, Artepillin C のいずれもがヒドロキシラジカルのスキャベンジャー効果を示し, 抗酸化作用のあることが明らかになった (図 7)。

脂質過酸化による腎近位尿細管上皮細胞の変性壊死と抑制

過ヨウ素酸 (過酸化) 処理を除いた Schiff 反応 (凍結切片) において, 正常マウスでは尿細管上皮の brush border に過酸化現象が起っていないので陰性である。他方, Fe-NTA 投与群では brush border を中心に著明な陽性反応がみられることから, 脂質過酸化はここで進行することがわかる。これを考慮して, 人工的破壊を防ぐためホルマリン固定後の brush border を中心に観察を行った。Fe-NTA による近位尿細管上皮の傷害は, 著しい破損による変性と壊死がみられ, 断裂や凝集が著明であった。

Fe-NTA 投与のみでは 1 時間後より著明な brush border の傷害がみられ, 5 時間後では著しい尿細管上皮の変性壊死が進行する (図 8 B)。これに反してプロポリスや Artepillin C

経口投与群は 1 時間後の傷害は軽度で, 5 時間後でも比較的尿細管上皮は保護され, この所見は抗酸化作用のある α G-Rutin よりも優れていた (図 8A, C, D, E)。

プロポリスおよび Artepillin C の経口投与による Fe-NTA 発癌抑制実験

プロポリスなどに含まれている癌抑制効果については Grunberger (1988) や Matsuno (1955), 鈴木 (1997) などの報告があるが, 特に日常, 健康食品として摂取した場合, 果たして活性酸素による癌予防となりうるかについての詳しい研究はほとんどなく, この実験は大変興味深いものと考えられる。

前述では Fe-NTA 単回投与による効果であるが, 長期反復投与による発癌抑制実験を行った (図 3A)。各群 12 匹のマウスにプロポリス (1% エタノール) あるいは 1% エタノール水 (対照群) を実験終了まで 5 日 / 週飲水させた。また, Artepillin C (700 μ g/body in olive oil / 回) あるいはオリーブ油 (対照群) を実験終了まで 5 日 / 週 (2 回 / 日) 経口投与した。Fe-NTA (10mg Fe/kg body weight) は 8 週間 (2 回 / 週, 計 16 回) 腹腔内投与し, Fe-NTA 最終投与から 1 年後に主要臓器の組織学的観察を行った。

その発癌結果を表 1 に示す。この実験で発癌は腎臓の他, 肺にもみられた。対照群の 1% エタノール群では腎臓と肺の重複癌も多く, 発癌

表 1 Fe-NTA 反復投与 1 年後の発癌率

実験群	マウス個体数 (%)				マウス個体数 (%)				
	供試数	死亡数		生存数	嚢胞	腫瘍			
		処理中	観察中			腎癌	肺腺腫	肺腺癌	精巣腫瘍
1% エタノール	12	2 (17)	2 (17)	8 (66)	8 (100)	4 (50)	1 (13)	4 (50)	2 (25)
プロポリス	12	3 (25)	0 (0)	9 (75)	9 (100)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	0 (0)
オリーブ油	12	0 (0)	3 (25)	9 (75)	9 (100)	1 (11)	1 (11)	4 (44)	0 (0)
Artepillin C	12	5 (42)	1 (8)	6 (50)	6 (100)	0 (0)	2 (33)	1 (17)	0 (0)

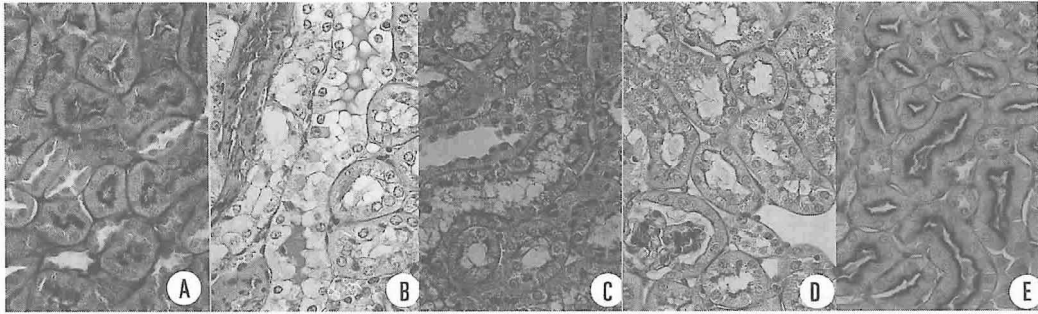


図8 Fe-NTA 7mgFe/kg 腹腔内投与 5 時間後の ddY マウス腎尿細管上皮の病理所見

- A 正常マウス（無処理）群：PAS 陽性（黒色）の brush border は整っている（PAS 染色）
- B Fe-NTA 投与群：brush border の消失と尿細管上皮の著明な変性壊死（PAS 染色）
- C α G-Rutin (100 μ g/kg) を Fe-NTA 投与 30 分後に投与した群：Fe-NTA 投与のものに比べ軽度ではあるが尿細管上皮の変性がみられる（PAS 染色）
- D プロポリス (1.0mg/body) を Fe-NTA 投与 2 時間前に投与した群：尿細管上皮の変性は α G-Rutin より軽く Fe-NTA の傷害を保護している（PAS 染色）
- E Artepillin C (100 μ g/body) を Fe-NTA 投与 2 時間前に投与した群：brush border の変性は軽度でほぼ正常に近い（PAS 染色）

は両者とも 50% の高率であった。これに対し、プロポリス群では腎癌 0% および肺腺腫 (adenoma) 11% で明らかに発癌の抑制がみられた。Artepillin C 群では腎癌 0% および肺腺腫 33% であった。

Fe-NTA 投与により尿細管上皮は著しく荒廃し変性壊死が進行して多くの動物は死亡する。生き永らえた動物の腎臓ではやがて再生現象（慢性期）が起こり間質の増殖がみられるが、一部の尿細管上皮では大核の異型細胞が出現し PCNA (proliferating cell nuclear antigen) 陽性と思われる細胞が出現する。この所見は Okada et al. (1995) により Fe-NTA の変異原作用でなく過酸化脂質ラジカルによる核変化であることが知られている。Fe-NTA による腎癌の発生は Kondo et al. (1995) が報告したように嚢胞由来のものが多く、嚢胞上皮の乳頭状、多層状増殖は前癌状態にあるものが多くみられた。1% エタノールの対照群では腎臓に癌はみられなくても嚢胞が多発性となるが、プロポリスおよび Artepillin C 群では単純嚢胞で単発か単層状のもので前癌状態のものはみられなかった (図 9 A, B, C, D)。

Fe-NTA 投与により腎臓以外に肺にも腫瘍がみられた。腎臓では尿細管上皮細胞が Fe-NTA の標的となるが、肺では肺胞上皮細胞

が標的になると思われる。そのため過形成や腺腫がみられ、さらに悪性化が進行すると肺胞上皮癌や大細胞癌になる。また、著明な肺胞上皮細胞由来の II type マクロファージの増殖がみられ、この所見は癌細胞の分化誘導とも思われるため今後詳しく検討したいと考えている。Fe-NTA による肺癌は、プロポリスや Artepillin C 群では大部分が肺胞上皮細胞の過形成か腺腫（良性）である。しかし、1% エタノールの対照群では明らかに腺癌で、さらに悪性化した大細胞癌などの未分化癌へ進行している (図 10 A, B, C, D)。

以上の病理学所見からプロポリスや Artepillin C は Fe-NTA の長期反復投与による活性酸素のスカベンジャー作用を有し、腎臓や肺を中心とした活性酸素による細胞傷害や発癌を抑制することが明らかになった。

考察

1977 年 Awai らは鉄とキレートした Fe-NTA をラット腹腔内に投与すると多尿、糖尿が起こり、ヒトのヘモクロマトーシス類似の鉄沈着が肝臓、脾臓にみられることを報告した (Awai et al., 1979)。その後、Okada et al. (1987) により Fe-NTA の傷害はむしろ腎臓

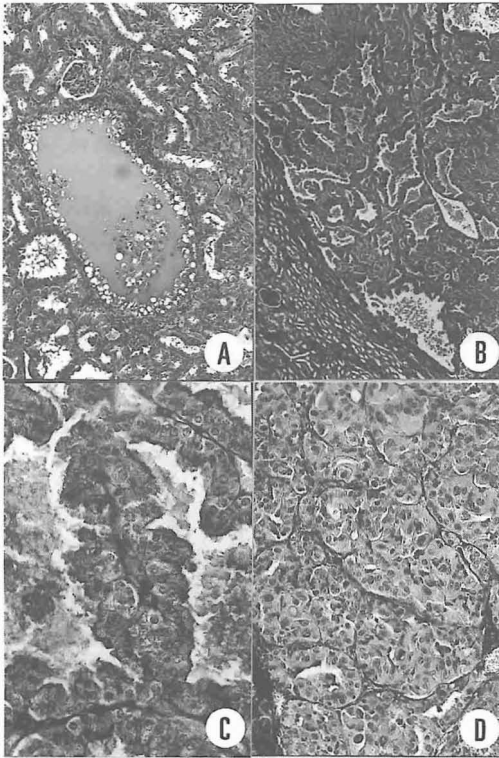


図9 Fe-NTA 長期反復投与 1年後の腎臓の組織学的所見
 A プロポリス経口投与群：腎臓に単発した嚢胞には癌化は見られない (H. E. 染色)
 B エタノール対照群：嚢胞に由来する乳頭腺癌 (PAS 染色)
 C エタノール対照群：同部の強拡大，乳頭腺癌で異型性が強い (PAS 染色)
 D エタノール対照群：癌細胞には brush border の断片が見られる尿管上皮細胞由来の腺癌 (PAS 染色)

に強く現れ，投与初期に強い尿管壊死を起こし，長期反復投与で腎臓に高率に腺癌を発生させることが報告された。Fe-NTA の変異原性は陰性であることより，鉄により触媒される脂質過酸化作用が原因であることが明らかになった。現在この脂質過酸化を防ぐもののひとつが Vitamin E であることが知られている。

フラボノイドなどを含むプロポリスの抗酸化作用は古くから知られているが，発癌との因果関係について詳細な研究報告はほとんどない。前述の Okada et al. (1995) の Fe-NTA 投与による腎癌の実験は活性酸素と発癌の因果関係を解決した重要な研究である。我々が今回行っ

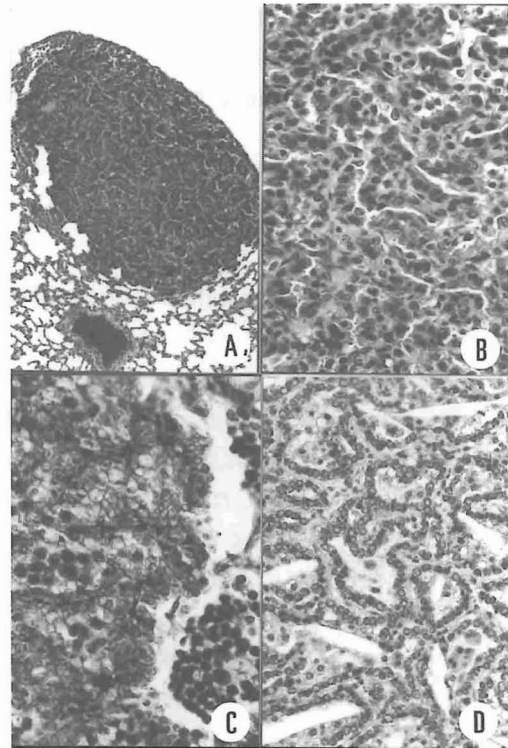


図10 Fe-NTA 長期反復投与 1年後の肺臓の組織学的所見
 A エタノール対照群：原発性肺癌（肺胞上皮癌：腺癌）(H.E. 染色)
 B エタノール対照群：同部の強拡大，腺癌 (H. E. 染色)
 C エタノール対照群：腺癌の管状腺構造は癌細胞の増殖で不明となり，一部は大細胞癌（未分化癌）へ進行 (PAS 染色)
 D Artepillin C 経口投与群：肺胞上皮細胞の過形成による腺腫，プロポリス経口投与群も同じ腺腫が多い，異型性は見られない (H. E. 染色)

た Fe-NTA 発癌でプロポリスおよび Artepillin C に発癌抑制効果があることを明らかにした実験結果は Okada らの研究を裏面から実証したと考えられる。

これに加えて Fe-NTA による今回の発癌実験で腎臓以外に肺にも癌が原発し，その多くは肺胞上皮細胞またはクララ細胞に由来する腺癌で，さらに未分化の大細胞癌へと悪性化した。これに反して，プロポリスおよび Artepillin C 群では肺胞上皮細胞の過形成に由来する小さい腺腫か悪性腺腫が稀にみられた。他方，対照の 1%エタノール群では腎癌，肺癌の他に各臓器

のリンパ小節の腫大, 増殖や精巣のライディッヒ細胞の腫瘍, 副腎の腺腫がみられたが, プロポリスおよび Artepillin C 群ではみられなかった。

おわりに

プロポリスおよび Artepillin C の経口投与は最も過酸化作用の強いヒドロキシラジカルの消去作用を有するとともに Fe-NTA 投与による腎臓の脂質過酸化を防ぎ, 腎尿細管上皮細胞の変性や壊死を防御した。この活性酸素消去はプロポリスから抽出した Artepillin C よりもむしろプロポリスに強くみられ, 長期にわたる Fe-NTA 反復投与による腎癌や肺癌の発生を阻止した。この両者のスカベンジャー作用は従来知られている α -G-Rutin よりも優れていた。また肺癌の発生も活性酸素の関与が考えられ, プロポリスや Artepillin C は今後重要な課題を提出している。この実験結果から発癌の予防という観点からはプロポリスが最も優れているが, 実験動物の移植癌への直接的な抗癌作用 (Kimoto, et al., 1998) や抗白血病作用 (木本ら, 1998) では Artepillin C が優れていると考えられる。このことから癌の予防を目的とした食品デザインの見地からプロポリスは重要な役割を果たすものと考えられる。

(〒702-8006 岡山市藤崎 675-1

(株) 林原生物化学研究所 藤崎研究所)

参考文献

- Aga, H., et al. 1994. *Biosci. Biotech. Biochem.* 58 (5): 945-946.
 Awai, M., et al. 1979. *Am. J. Pathol.* 95: 663-674.
 Grunberger, D., R. Banejee, and K. Eisinger. 1988. *Experientia* 44: 230-232.
 木本哲夫ら. 1995. *日本医事新報* 3726: 43-48.
 木本哲夫ら. 1996. *癌と化学療法* 23: 1855-1859.
 Kimoto, T. et al. 1998. *Cancer Detection and Prevention* 22(6): 506-515.

- 木本哲夫ら. 1998. *Biotherapy.* 12(8): 1135-1142.
 Kondo, A., J. Deguchi, and S. Okada. 1995. *Virchows. Arch.* 427: 91-99.
 Matuno, T. 1955. *Z. Naturforsch.* 50c: 93-97.
 Okada, S., et al. 1987. *Biochem. Biophys. Acta.* 922: 28-33.
 Okada, S. et al. 1995. *in Oxidative Strees and Aging.* (Culter, R. G. et al. eds.) Birlhause Verlag, Basel.
 Okada, S. 1996. *Pathol. Int.* 46: 311-322.
 Ohkawa, H., N. Ohhashi, and K. Yagi. 1979. *Anal. Biochem.* 95: 351-358.
 Shimoi, K. et al. 1997. *Jpn. J. Cancer Res.* 88: 453-460.

謝辞

本研究は古谷聡美, 日野恵子, 山本祐規子, 花谷利春, 新井成之, 池田雅夫等, 林原生物化学研究所, 藤崎研究所研究員および川崎医大富田正文博士の協力を得た。また図の一部は原著論文 *Biotherapy* (1999) 13 (3): 273-280 を引用した。合わせて感謝したい。

TETSUO KIMOTO and MASASHI KURIMOTO. Antioxidant and preventive effects of carcinogenesis by oral administration of Brazilian propolis and Artepillin C. *Honeybee Science* (1999) 20(2): 67-74. Fujisaki Institute, Hayashibara Biochem. Labs., Inc., 675-1, Fujisaki, Okayama, 702-8006, Japan.

The antioxidant and preventive effects of carcinogenesis of Brazilian propolis and its extract Artepillin C against ferric nitrilotriacetate (Fe-NTA)-induced renal oxidative damage and carcinoma were studied in male ddY mice. Oral administrations of propolis and Artepillin C effectively suppressed renal lipid peroxidation. Repeated injection of Fe-NTA (10 mg Fe/kg/day, 16 times in 8 weeks) caused remarked necrosis in the proximal renal tubules and the onset of renal cell and lung carcinoma after 12 months. Brazilian propolis and Artepillin C protected their tumors against the carcinogenesis by the antioxidant effects.