

報文

パプリカ抽出物およびカプサンチンの一酸化窒素またはペルオキシナイトライトによって誘起される発がんに対する予防効果

眞岡孝至^{1,*}、持田晃一¹、小塚睦夫¹、圓城文男²、口出将司²、信國好俊²、徳田春邦²、西野輔翼²

¹ 生産開発科学研究所 (606-0805 京都市左京区下鴨森本町 15)

² 京都府立医科大学大学院分子医科学教室 (602-8566 京都市上京区河原町広小路)

*著者連絡先 E-mail : maoka@mbox.kyoto-inet.or.jp

(受取日 : 2006 年 1 月 19 日、受理日 : 2006 年 2 月 1 日)

要旨 : 一酸化窒素とそのスーパーオキシドとの反応生産物であるペルオキシナイトライトは強力な発がんイニシエーターになることが知られている。パプリカ (*Capsicum annuum* L.) 抽出物とパプリカの主カロテノイドである capsanthin について一酸化窒素とペルオキシナイトライトをイニシエーターとするマウス皮膚二段階発がんモデルを用いて発がん抑制効果を検討した。その結果、パプリカのメタノールエキスを投与したマウスはコントロール群のマウスに比べ腫瘍の発生の遅延と腫瘍数の減少が見られた。さらに capsanthin を投与したマウスもコントロール群のマウスに比べ腫瘍の発生の遅延と腫瘍数の明確な減少が見られた。これらの結果からパプリカやそれに含まれる capsanthin などのカロテノイドは化学発がん予防剤として有効である事が示唆される。

キーワード : パプリカ、カロテノイド、カプサンチン、化学発がん予防、一酸化窒素、ペルオキシナイトライト

1. はじめに

日本人の死亡原因の第一位はがんであり、がん予防は国民の健康上重要な課題である。近年、食品に含まれるポリフェノール類やカロテノイドなどのファイトケミカルズによるがん予防効果が注目されている [1]。カロテノイドは黄、橙、赤色 (まれに無色や紫色の物も存在する) を呈する炭素数 40 の基本骨格を持つ脂溶性のテトラテルペン色素で微生物、植物、動物に広く分布しており天然にはおよそ 700 種が存在する事が知られている [2]。最近、疫学調査や動物実験によって β -carotene, α -carotene, lycopene, β -cryptoxanthin, lutein, zeaxanthin, astaxanthin, fucoxanthin や peridinine などのカ

ロテノイドが、がん予防効果を持つ事が明らかにされて来ている [3-10]。

熟したパプリカ (*Capsicum annuum* L.) の果実はカロテノイドを豊富に含んでおり生野菜として食されたり、またパプリカ色素抽出物はパプリカオレオレジンとして食品の着色料として用いられている。一般の緑黄色野菜には β -carotene, α -carotene, lutein など 6 員環構造のエンドグループ (β -end group や ϵ -end group) を持つカロテノイドが含まれている。一方、パプリカには capsanthin, capsorubin や capsanthin 3,6-epoxide (Fig. 1) など 5 員環構造のエンドグループ (3-hydroxy-k-end group)

とポリエン鎖に共役するカルボニル基を持つカロテノイドが主成分で含まれる事が特徴である[11-15]。我々は、このパプリカカロテノイドに注目して抗発がんプロモーター活性や抗酸化活性などの生理活性について検討している[16, 17]。

一般に化学発がんは正常細胞を潜在的腫瘍細胞に変化させるイニシエーションと、その細胞をさらに腫瘍細胞に変化させるプロモーションの二段階を経ると考えられている[1]。先に我々は天然カロテノイドの発がん予防効果についての一連の研究で、capsanthin とその脂肪酸エステルについて 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) をプロモーターとする Epstein-Barr virus 早期抗原活性化を指標とする抗発ガンプロモーター作用と 7,12-dimethylbenz[α]anthracene をイニシエーター、TPA をプロモーターとするマウスの二段階皮膚発がんモデルを用いて検討し、これらのカロテノイドが抗発がんプロモーター活性を示す事を報告してきた[16]。さらに capsanthin や capsorubin は発がんの原因になる脂質ラジカルの消去活性[17, 18]やスーパーオキシド (O_2^-) や一酸化窒素の生成抑制効果[19]を持つ事が報告されている。

一方、一酸化窒素 (NO) や一酸化窒素とスーパーオキシドが反応して生成するペルオキシナイトライト ($ONOO^-$) は発がん (carcinogenesis) の強力なイニシエーターである事が知られている[20-25]。そこで今回は一酸化窒素供与体である (\pm)-E-methyl-2[(E)-hydroxyimino]-5-nitro-6-methoxy-3-hexamide (NOR-1) やペルオキシナイトライトをイニシエーターとするマウスの二段階皮膚発がんモデルを用いてパプリカ抽出エキスやパプリカの主カロテノイドである capsanthin について発がん予防効果を検討したので報告する。

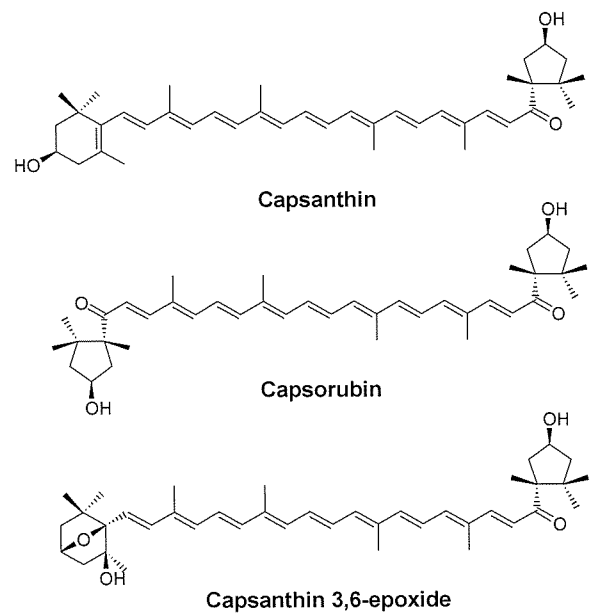


Fig. 1. Structures of capsanthin and related carotenoids isolated from paprika.

2. 実験方法

2.1. 植物材料

実験に用いたパプリカは辛味のない品種 (*Capsicum annuum* L. Paprika Paradicsom パラデチョムパプリカ) を用いた。

2.2. パプリカエキスと Capsanthin の調製

熟した赤色のパプリカ果実を室温でメタノール抽出した。抽出物はエバポレーターで濃縮乾固した。この濃赤色残渣にはカロテノイドが約 8%含まれている。そのカロテノイドの組成は capsanthin (5.3%), 9-Z-capsanthin (2.2%), capsanthin 3'-ester (10.6%), capsanthin 3,3'-diester (17.8%), capsorubin (5.3%), capsorubin 3,3'-diester (5.3%), capsanthin 3,6-epoxide (5.3%), cucurbitaxanthin A (0.8%), cucurbitaxanthin A 3'-ester (5.3%), β -carotene (4.4%), β -cryptoxanthin (0.4%), cryptocapsin (0.8%), cycloviolaxanthin (1.6%), cucurbitachrome (4.4%), zeaxanthin (22.0%), capsanthone (0.8%), antheraxanthin (2.2%), mutatoxanthin (0.8%), violaxanthin (1.3%),

luteoxanthin (0.8%), auroxanthin (0.8%) および neoxanthin (0.4%) である。パプリカカロテノイドの詳細な分析については文献[16]に記した。

2.3. 試薬

12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) は SIGMA から NOR-1 とペルオキシナイトライトは同仁化学研究所から購入した物をそれぞれ用いた。パプリカエキスや capsanthin の分離、精製には市販の特級試薬を用いた。

2.4. 実験動物、実験群および飼育条件

動物実験は実験動物の飼養及び保管等に関する基準（昭和55年3月総理府告示第6号）を遵守し実施した。実験には、Japan SLC Inc.（浜松市）より購入した6週齢の Specific pathogen-free SENCAR 系雌性マウスを使用した。マウスは各5匹をステンレスケージに収容した。動物飼育室は明暗周期12時間（8:00～20:00点灯）、室温 $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50\pm 10\%$ で管理した。また各実験食は13日間自由摂取させた。飼料は Oriental MF（オリエンタル酵母）を与えた、飼料と水はそれぞれ自由摂取させた。

2.5. NOR-1 によって誘起されるマウス皮膚発がん二段階モデルによるパプリカ抽出物の抑制効果

各群15匹のマウスを用い、コントロール群およびパプリカ抽出物投与群の2つの実験群を設定した。マウスの背部の体毛を外科用剃刀で剃毛した後、イニシエーターとして NOR-1 (90 μg , 390 nmol) のジメチルスルホキシド溶液 0.1 mL を背部に塗布した。実験群1（コントロール群）はイニシエーションの1週間後プロモーターとして TPA (1 μg , 1.7 nmol) のアセトン溶液 0.1 mL を1週間に2回塗布した。

実験群2はパプリカ抽出物の0.0025%水溶液（2.5 mg を 0.05 mL のジメチルスルホキシドに溶解した後、蒸留水で 100 mL に希釈して調製）を NOR-1 によるイニシエーションの前後1週間経口投与した。その後 TPA (1 μg , 1.7 nmol) のアセトン溶液 0.1 mL 溶液を皮膚に1週間に2回、20週間塗布し腫瘍の発生数を計測した。腫瘍の発生したマウスのパーセンテージを Fig. 2A にマウス一匹あたりの平均腫瘍数を Fig. 2B にそれぞれ示した。

2.6. ペルオキシナイトライトによって誘起されるマウス皮膚発がん二段階モデルによるパプリカ抽出物の抑制効果

各群15匹のマウスを用い、コントロール群およびパプリカ抽出物投与群の2つの実験群を設定した。マウスの背部の体毛を外科用剃刀で剃毛した後、イニシエーターとしてペルオキシナイトライト [35 μg , 390 nmol の 1 mM NaOH 溶液] 0.1 mL を塗布した。実験群1（コントロール群）はイニシエーションの1週間後プロモーターとして TPA (1 μg , 1.7 nmol) のアセトン溶液 0.1 mL を1週間に2回塗布した。実験群2では50 μg パプリカ抽出物のアセトン溶液 0.1 mL 溶液をペルオキシナイトライトによるイニシエーションの1分後に塗布した。イニシエーションの1週間後から TPA (1 μg , 1.7 nmol) のアセトン溶液 0.1 mL を1週間に2回、20週間塗布し腫瘍の発生数を計測した。腫瘍の発生したマウスのパーセンテージを Fig. 3A にマウス一匹あたりの平均腫瘍数を Fig. 3B にそれぞれ示した。

2.7. ペルオキシナイトライトによって誘起されるマウス皮膚発がん二段階モデルによる capsanthin の抑制効果

各群15匹のマウスを用い、コントロール群およびパプリカ抽出物投与群の2つの実験群

を設定した。マウスの背部の体毛を外科用剃刀で剃毛した後、イニシエーターとしてペルオキシナイトライト [35 μg , 390 nmol の 1 mM NaOH 溶液] 0.1 mL を塗布した。実験群 1 (コントロール群) はイニシエーションの 1 週間後プロモーターとして TPA (1 μg , 1.7 nmol) のアセトン溶液 0.1 mL を 1 週間に 2 回塗布した。実験群 2 では 0.0025% capsanthin (2.5 mg の capsanthin を 0.05 mL をジメチルスルホキシドに溶解した後、蒸留水で 100 mL に希釈して調整) をペルオキシナイトライトによるイニシエーションの前後 1 週間経口投与した。イニシエーションの 1 週間後から TPA (1 μg , 1.7 nmol) のアセトン溶液 0.1 mL を 1 週間に 2 回、20 週間塗布し腫瘍の発生数を計測した。腫瘍の発生したマウスのパーセンテージを Fig. 4A にマウス一匹あたりの平均腫瘍数を Fig. 4B にそれぞれ示した。

3. 結果および考察

NOR-1 をイニシエーターにしたマウスの皮膚発がん二段階実験の結果を Fig. 2 に示した。パプリカ抽出物 (0.0025%) を NOR-1 処理の前後 1 週間与えた群ではコントロール群に比べ腫瘍の発生の遅延と一匹あたりの腫瘍数の減少が見られた。コントロール群では TPA によるプロモーション開始 7 週目に最初の腫瘍発生が見られたがパプリカ抽出物投与群では最初の腫瘍の発生は 8 週目であった。またプロモーション開始 20 週目にはコントロール群のすべてのマウスに腫瘍が発生したがパプリカ抽出物投与群では腫瘍が発生したマウスは 86.6% に留まった。プロモーション開始 20 週後の一匹あたりの平均腫瘍数はコントロール群が 8 個であるのに対してパプリカエキス投与群では 3.4 個に留まった。

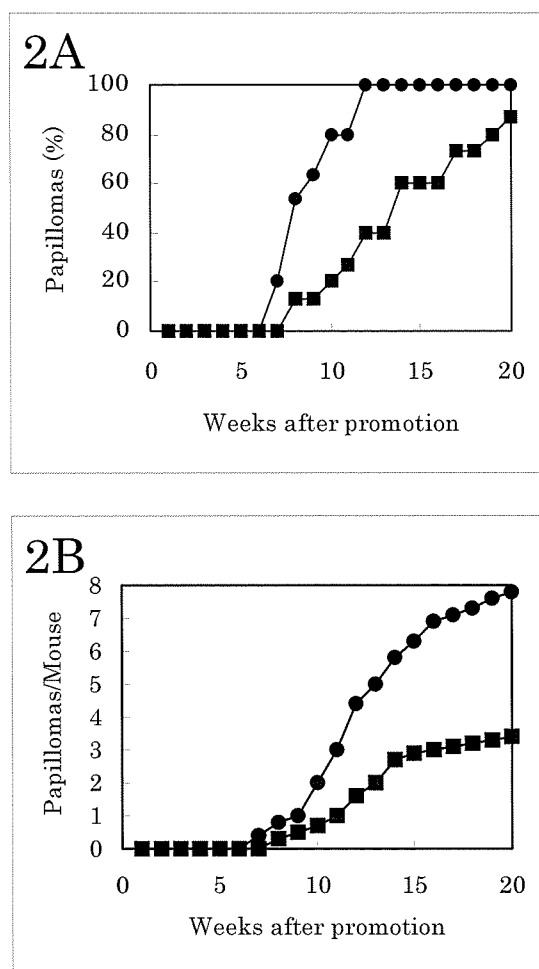


Fig. 2. Inhibition of paprika extract on NOR1 induced mouse skin carcinogenesis.

A: Percentage of mice bearing papillomas; B: Average number of papillomas per mouse. ● (group I), NOR1 (390 nmol) + TPA (1.7 nmol); ■ (group II), paprika extract (2.5 mg) + NOR1 (390 nmol) + TPA (1.7 nmol).

ペルオキシナイトライトをイニシエーターにしたマウスの皮膚発がん二段階実験の結果を Fig. 3 に示した。プロモーション開始 20 週後コントロール群では一匹あたり 8 個の腫瘍が見られたがパプリカ抽出物を与えた群では一匹あたりの腫瘍は 5.8 個に抑えられた。

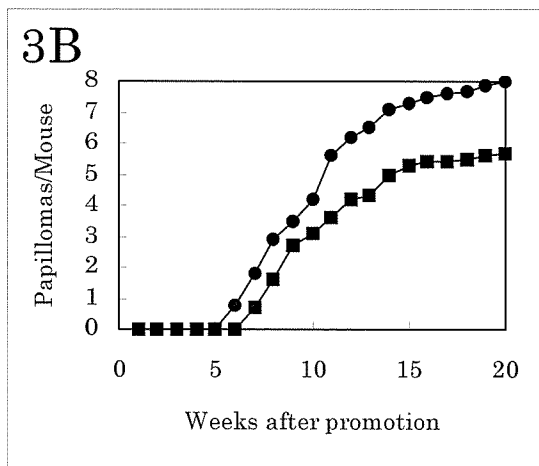
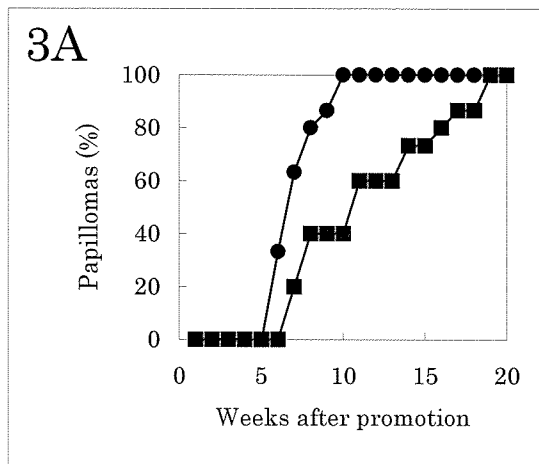


Fig. 3. Inhibition of paprika extract on peroxyinitrite induced mouse skin carcinogenesis. A: Percentage of mice bearing papillomas; B: Average number of papillomas per mouse. ● (group I), peroxyinitrite (390 nmol) + TPA (1.7 nmol); ■ (group II), paprika extract (50 μg) + peroxyinitrite (390 nmol) + TPA (1.7 nmol).

Fig. 4 にペルオキシナイトライトをイニシエーターにしたマウスの皮膚発がん二段階モデルに対する capsanthin 投与の結果を示した。ペルオキシナイトライトによるイニシエーション前後 1 週間にわたり capsanthin (0.0025%) を経口投与した群ではコントロール群に比べ明らかに腫瘍発生の遅延と一匹あたりの腫瘍数に減少が見られた。すなわち、コントロール群ではプロモーション開始 7 週目に最初の腫瘍の発生が見られたが capsanthin 投与群では

2 週遅れて 9 週目にはじめて腫瘍が発生した。また、プロモーション開始 11 週目にはコントロール区のすべてのマウスに腫瘍が発生したが capsanthin 投与群では 26.6% のマウスに腫瘍が発生したのみであった。プロモーション開始 20 週間にはコントロール群では一匹あたり 8 個の腫瘍が見られたがパプリカ抽出物を与えたグループでは一匹あたりの腫瘍数は 3.3 個に抑えられた。

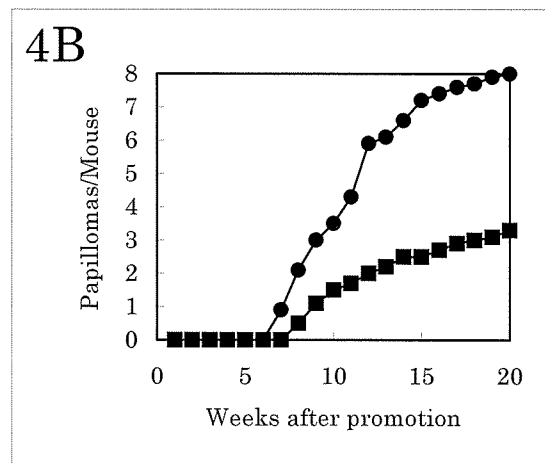
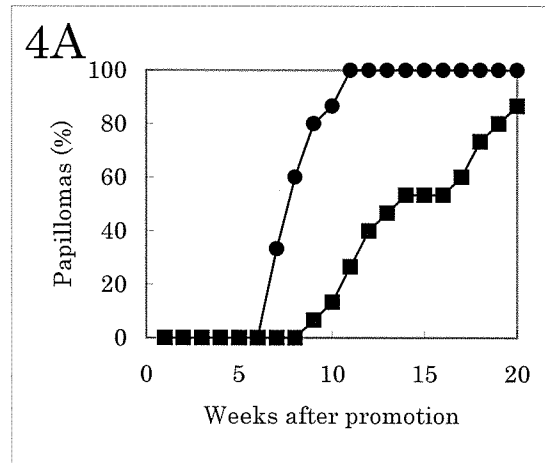


Fig. 4. Inhibition of capsanthin (1) on peroxyinitrite induced mouse skin carcinogenesis. A: Percentage of mice bearing papillomas; B: Average number of papillomas per mouse. ● (group I), peroxyinitrite (390 nmol) + TPA (1.7 nmol); ■ (group II), capsanthin (2.5 mg) + peroxyinitrite (390 nmol) + TPA (1.7 nmol).

先に我々は capsanthin などのパプリカカロテノイドが二段階皮膚発がんのプロモーター段階を抑制する事を報告した[16]。今回の実験結果でパプリカ抽出物と capsanthin は発がんのイニシエーション段階も抑制する事が明らかになった。これはパプリカ抽出物や capsanthin が持つ一酸化窒素やペルオキシナイトライトの消去効果とそれにとまなう過酸化反応抑制効果にもとづくものであると考えられる。

一酸化窒素は生体内で様々な過酸化反応や DNA の損傷を引き起こす。健康なヒトでは 1 日あたり 1 mmol の一酸化窒素を生成しており、感染や炎症により生成量はこの 100-1000 倍にも達するといわれている。この過剰に生成した一酸化窒素が炎症や発がんの原因になっている[26]。さらに一酸化窒素はスーパーオキシドと反応して酸化性の極めて強いペルオキシナイトライトを生成する。ペルオキシナイトライトは強力な酸化剤で、SH 基の酸化や脂質の過酸化を引き起こして細胞に障害を与えると同時に DNA とも反応して障害を与える[26]。パプリカ抽出物に含まれる capsanthin などのカロテノイドは in vitro の実験からラジカル消去活性、過酸化反応抑制効果、培養細胞を用いた一酸化窒素やスーパーオキシドの生成抑制効果を持つ事が報告されている[17-19]。さらに、今回の動物実験で一酸化窒素やペルオキシナイトライトをイニシエータとする発がんを抑制する事を明らかにした。これらの実験結果からパプリカはがん予防の観点から注目される食品であると考えられる。

文献

1. Ohgashi, H., Osawa, T., Terao, J., Watanabe, S., Yoshikawa, T., Food Factors for Cancer Prevention, Springer-Verlag, Tokyo, 1997.
2. Britton, G., Liaaen-Jensen, S., Pfander, H., Carotenoids Handbook, Birkhauser Verlag, Basel, 2004.
3. 寺尾純二、長尾昭彦、カロテノイドによるがん予防、オレオサイエンス、**2**、339-346.
4. Murakoshi, M., Takayasu, J., Kimira, O., Kohmura, E., Nishino, H., Iwashima, A., Okuzumi, J., Sakai, T., Sugimoto, T., Imanishi, J., Iwasaki, R., Inhibitory effect of α -carotene on proliferation of human neuroblastoma cell line GOTO, *J. Natl. Cancer Inst.* **81**, 1649-1652 (1989).
5. Murakoshi, M., Nishino, H., Satomi, Y., Takayama, J., Hasegawa, T., Tokuda, H., Iwashima, A., Okuzumi, J., Okabe, H., Kitano, H., Iwasaki, R., Potent preventive action of α -carotene against carcinogenesis: Spontaneous liver carcinogenesis and promoting stage of lung and skin carcinogenesis in mice are suppressed more effectively by α -carotene than by β -carotene, *Cancer Res.* **52**, 6583-6587 (1992).
6. Narisawa, T., Fukaura, Y., Hasebe, M., Ito, M., Aizawa, R., Murakoshi, M., Uemura, S., Khachik, F., Nishino, H., Inhibitory effects on natural carotenoids, α -carotene, β -carotene, lycopene, lutein on clonic aberrant crypt foci formation in rats, *Cancer Lett.* **107**, 137-142 (1996).
7. Okuzumi, J., Nishino, H., Murakoshi, M., Iwashima, A., Tanaka, Y., Yamane, T., Fujita, Y., Takahashi, T., Inhibitory effects of fucoxanthin, a natural carotenoid, on N-myc expression and cell cycle progression in human malignant tumor cells, *Cancer Lett.* **55**, 75-81 (1990).
8. Nishino, H., Tsushima, M., Matsuno, T., Tanaka, Y., Okuzumi, J., Murakoshi, M., Satomi, Y., Takayasu, J., Tokuda, H., Nishino, A., Iwashima, A., Anti-neoplastic effect of

- halocynthiaxanthin, a metabolite of fucoxanthin, *Anti-Cancer Drugs* **3**, 493-497 (1992).
9. Nishino, H., Cancer prevention by carotenoids, *Mutation Res.* **402**, 159-163 (1998).
 10. Nishino, H., Tokuda, H., Satomi, Y., Masuda, M., Bu, P., Onozuka, M., Yamaguchi, S., Okuda, Y., Takayama, J., Tsuruta, J., Okuda, M., Ichiishi, E., Murakoshi, M., Kato, T., Misawa, N., Narisawa, T., Takasuka, N., Yano, M., Cancer prevention by carotenoids, *Pure Appl. Chem.* **71**, 2273-2278 (1999).
 11. Davies, B.H., Matthews, S., Kirk, J.T.O., The nature and biosynthesis of the carotenoids of different color varieties of *Capsicum annuum*, *Phytochemistry* **9**, 797-805 (1979)
 12. Camara, B., Moneger, R., Free and esterified carotenoids in green and red fruits of *Capsicum annuum*, *Phytochemistry*, **17**, 91-93 (1978).
 13. Minguez-Mosquera, M.I., Hornero-Mendez, D., Comparative study of the effect of paprika processing on the carotenoids in pepper (*Capsicum annuum*) of the Bola and Agridulce varieties, *J. Agric. Food. Chem.* **42**, 1555-1560 (1994).
 14. Ruttimann, A., Englert, G., Mayer, H., Moss, G.P., Weedon, B.C.L., Synthesis of optically active natural carotenoids and structurally related compounds. X. Synthesis of (3*R*,3'*S*,5'*R*)-capsanthin, (3*S*,5*R*,3'*S*,5'*R*)-capsorubin, (3'*S*,5'*R*)-cryptocapsin, and some related compounds. A new approach to optically active five-membered-ring carotenoid building units by hydroboration, *Helv. Chim. Acta* **66**, 1939-1960 (1983).
 15. Deli, J., Molnar, P., Matus, Z., Toth, G., Steck, A., Reisolation of carotenoid 3,6-epoxides from red paprika (*Capsicum annuum*), *Helv. Chim. Acta* **79**, 1435-1443 (1996).
 16. Maoka, T., Mochida, K., Kozuka, M., Ito, Y., Fujiwara, Y., Hashimoto, K., Enjo, F., Ogata, M., Nobukuni, Y., Tokuda, H., Nishino H., Cancer chemopreventive activity of carotenoids in the fruits of red paprika *Capsicum annuum* L., *Cancer Lett.* **172**, 103-109 (2001).
 17. Maoka, T., Goto, Y., Isobe, K., Fujiwara, Y., Hashimoto, K., Mochida, K., Antioxidative activity of capsorubin and related compounds from paprika (*Capsicum annuum*), *J. Oleo Science*, **50**, 663-665 (2001).
 18. Matsufuji, H., Nakamura, H., Chino, M., Takada, M., Antioxidant activity of capsanthin and fatty acid esters in paprika (*Capsicum annuum*), *J. Agric. Food Chem.* **46**, 3468-3472 (1998).
 19. Murakami, A., Nakashima, M., Koshihara, T., Maoka, T., Nishino, H., Yano, M., Sumida, T., Kim, O., Koshimizu, K., Ohigashi, H., Modifying effects of carotenoids on superoxide and nitric oxide generation from stimulated leukocytes, *Cancer Lett.* **149**, 115-123 (2000).
 20. Halliwell, B., Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause or consequence? *Lancet* **344**, 721-724 (1994).
 21. Wink, D.A., Kasprak, K.S., Maragos, C.M., Elespuru, R.K., Misra, M., Dunams, T.M., Cebula, T.A., Koch, W.H., Andrews, A.W., Allen, J.S., Keffer, L.K., DNA deaminating activity and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors, *Science* **254**, 1001-1003 (1991).
 22. Brouet, I., Ohshima, H., Curcumin, an anti-tumour promoter and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **206**, 533-540 (1995).

23. Tokuda, H., Ichiishi, E., Onozuka, M., Yamaguchi, S., Konoshima, T., Takasaki, M., Nishino, H., in : Moncada, S., Tada, N., Maeda, H., Higgs, E.A., (Eds.), 'Biology of Nitric Oxide 7, Part 6, Portland Press, London, 1998, pp 185-186.
24. Iwase, Y., Takemura, Y., Ju-ichi, M., Yano, M., Ito, C., Furukawa, H., Mukainaka, T., Kuchide, M., Tokuda, H., Nishino, H., Cancer chemopreventive activity of 3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone from peel of citrus plants, *Cancer Lett.* **163**, 7-9 (2001).
25. Inada, A., Nishino, H., Kuchide, M., Takayama, J., Mukainaka, T., Nobukuni, Y., Okuda, M., Tokuda, H., Cancer chemopreventive activity of odorine and odorinol from *Aglaia odorata*, *Biol. Pharm. Bull.* **24**, 1282-1285 (2001).
26. 三輪操、NOによるDNAの傷害と発がん、細胞工学、**17**、219-223 (1998).

Chemopreventive activity of paprika extract and capsanthin on nitric oxide or peroxyinitrite induced carcinogenesis

Takashi Maoka^{1,*}, Kooich Mochida¹, Mutuo Kozuka¹, Fumio Enjo², Masashi Kuchide², Yoshitaka Nobukuni², Harukuni Tokuda², and Hoyoku Nishino²

¹ Research Institute for Production Development, 15 Shimogamo-Morimoto-Cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-0805, Japan

² Department of Biochemistry, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kawaramachi Hirokouji, Kamigyo-ku, Kyoto 602-0841, Japan

* Correspondence should be addressed. Tel.: +81-75-703-3810, Fax: +81-75-703-3811,

E-mail: maoka@mbox.kyoto-inet.or.jp

(Received January 19, 2006; Accepted February 1, 2006)

ABSTRACT

Methanol extract from the fruit of red paprika (*Capsicum annuum* L.), which contains capsanthin and related carotenoids, showed an inhibitory effect on two-stage mouse skin carcinogenesis tests initiated by a nitric oxide (NO) donor, (±)-E-methyl-2[(E)-hydroxyimino]-5-nitro-6-methoxy-3-hexamide (NOR-1) and peroxyinitrite (ONOO[•]). Furthermore, capsanthin, a major carotenoid in paprika, exhibited remarkably potent anti-tumor-promoting activity in a two-stage carcinogenesis experiment initiated by peroxyinitrite on the skin of mice. From these experimental results, it was concluded that paprika extract and capsanthin inhibited the initiation stage of two-stage carcinogenesis, initiated by nitric oxide or peroxyinitrite on the skin of mice.

Key words: *Capsicum annuum*; carotenoid; capsanthin; cancer chemopreventive activity; nitric oxide; peroxyinitrite

責任編集者：織田昌幸