

발암억제작용을 갖는 식물성분 및 그 합성 유도체들의 생화학적 작용기전 (Biochemical Mechanisms of Cancer Chemoprevention by Dietary Phytochemicals and Their Synthetic Derivatives)

서영준¹

박광균²

¹서울대학교 약학대학 생화학교실 ²연세대학교 치과대학 구강생물학교실

I. 서론

생활 패턴의 현대화, 도시화로 바뀌면서 우리 나라에서도 근래에 와서 암환자의 수가 증가 일로에있다. 최근 보건 복지부가 발표한 통계자료에 의하면 암에 의한 사망률은 국내 질병에 의한 성인 사망률중 가장 높은 비중을 차지하는 것으로 되어 있다. 암의 치료에는 방사선 요법과 더불어 화학요법 널리 사용되고 있으나 그 성공률이 그리 높지 않다. 모든 다른 질병의 경우와 마찬가지로 암에 대한 risk를 줄이는 가장 효과적인 방법은 예방 (prevention)을 하는 것이다. 최근 미국, 일본 및 유럽의 선진 각국에서도 화학 물질을 이용한 기존의 암 치료 (therapy) 보다는 암의 발생을 억제하거나 지연시키는 예방 (chemoprevention) 에 많은 관심을 가지고 이 분야의 연구가 활발히 진행되고 있다.

II. 화학적 암예방 (Cancer Chemoprevention)의 정의

20년전에 암예방(chemoprevention)이란 비세포독성 영양물질 (noncytotoxic nutrients)이나 약물을 사용하여 암세포의 돌연변이 클론 (mutant clone) 생성이나 진행을 방지함으로써 암발생 과정을 역행하거나 진행을 억제하는 것으로 정의하였다.(1,2) 암이 단순히 한가지 역치 (threshold)에 의해 야기되는 것이 아니라 다단계적으로 일어나는 분자생물학적 및 세포학적 과정이라는 사실을 인식하게 되어 암을 예방하기 위한 이러한 접근이 시도되었다. 즉 암의 개시단계에서 병이 침윤성(invasive)이며, 전이성(metastatic)인 단계로 되는데는 그 기간이 몇 년이 걸릴지 모르는 특징을 가지고 있어서, 암 진행 과정중에 약물을 이용하여 더 이상의 진행을 억제할 수 있으리라 생각되었다.(3,4)

III. 다단계 발암과정 (Multistage Carcinogenesis)

암 발생은 화학적, 물리적, 생물학적, 유전적 손상의 결과로 일어난다. 암 발생 과정을 개시시킬 수 있는 특이한 외부적 요인으로는 흡연, 직업성이거나 환경에서 유래된 화학물질, 방사선, 음식물 속에 함유된 특이 성분 및 암을 일으키는 특이 바이러스 등이 포함된다.(5) 스테로이드성 성 호르몬과 같은 내인성 화합물은 호르몬에 반응을 보이는 조직(유방, 난소, 전립선 및 자궁내막)에서 암 촉진제로 작용하기도 한다.(6,7) 또한 유전 인자들은 암 발생에 대한 각 개인의 감수성에 중대한 영향을 준다.

다단계 과정으로 일어나는 암발생 단계는 하나의 세포내에서 일어나며, 3단계로 나누어 볼 수 있다 (그림 1). (1) 체세포에서의 DNA 돌연변이를 유발하는 단계 (암 개시 단계: initiation), (2) 암 개시화 세포가 양성암 세포로 되는 과정(암 촉진 단계: promotion) 및 (3) 양성암이 악성암으로 변형 되는 과정 (암 진행 단계: progression). 이처럼 발암과정에 암 개시 단계, 암 촉진 단계 및 암 진행 단계가 있다는 사실은 여러 동물 모델 실험을 통하여 밝혀졌다.

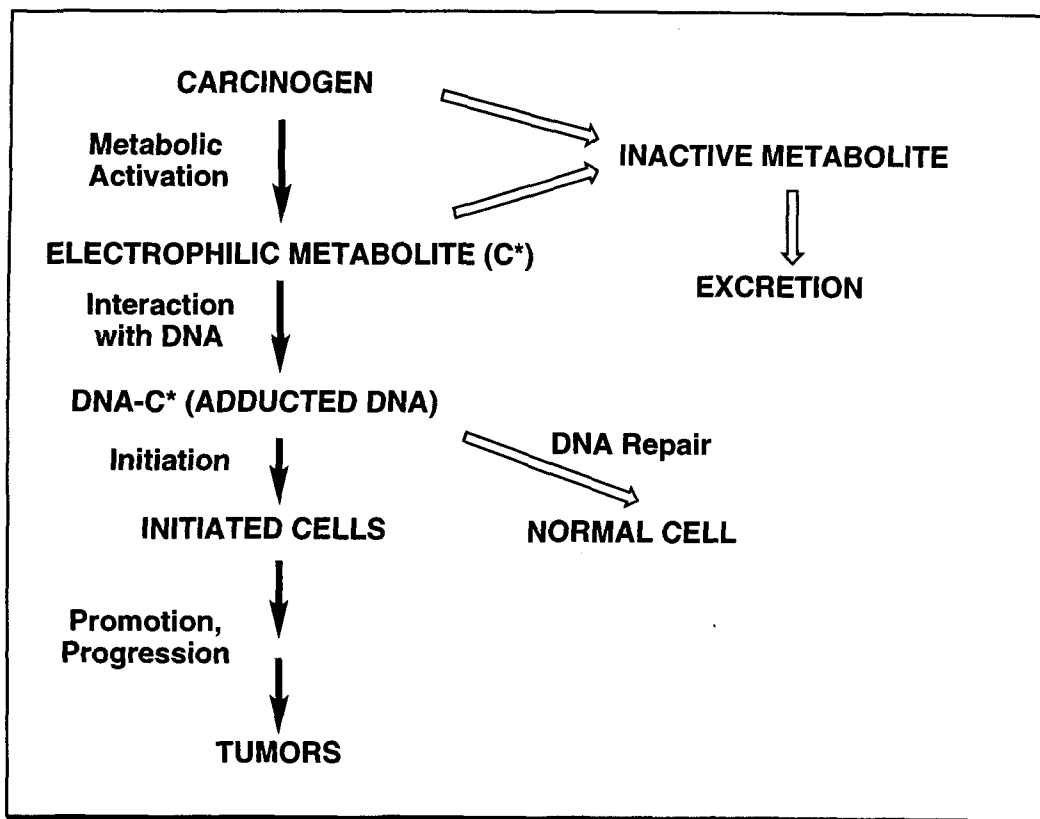


Figure 1. Schematic representation of multistage carcinogenesis.

1. 암개시 (Initiation)

암개시단계란 발암 물질이 DNA와 반응하여 유전자 변이를 초래하는 과정으로 비가역적으로 일어난다. 화학 발암제의 경우 대부분 그 자체로는 발암성을 나타내지 못하나, 생체 대사 과정을 거쳐 활성화되어 친전자성 반응물질(electrophilic reactant)로 되어야 발암성을 갖는다. (8,9) 이들 친전자성인 최종 대사 산물들은 생체내에 존재하는 친핵성(nucleophilic) 물질인 핵산(nucleic acid)과 반응하여 DNA 부가물(DNA adduct)을 만든다. 이 DNA 부가물이 제거되어 정상으로 회복되지 못하면 세포분열 과정 중에 DNA가 복제될 때 돌연변이가 유발된다. 이러한 DNA 손상이 수복되지 않으면 DNA 복제(replication) 과정중에 돌연 변이가 일어나 병소로 남게되고, 이 세포를 암 개시화 세포(initiated cell)라 한다(그림 1). 암 개시화 세포는 계속 이어지는 증양 촉진제에 노출되지 않는 한 암세포로 될 수 있는 잠재력만을 가지고 있게 된다.

2. 암촉진 (Promotion)

암 촉진 단계는 양성암이 발현되는 단계로, 증양 촉진제(tetradecanoyl phorbol acetate: TPA)를 이용한 동물 실험을 통하여 이 단계가 밝혀졌다. 증양 촉진제는 그 자체로는 발암성이 전혀 없지만, 암 개시화된 세포에 작용시에 유전자 표현형(phenotypic expression)을 바꿀 수 있는 것으로, 화학물질일 수도 있고, 정신적 스트레스일 수도 있다. 암 촉진 단계는 암 개시 단계와는 달리 원인이 제거되면 암 개시화 세포 상태로 되돌아 갈 수 있는 가역적인 단계이다. 암 개시화 세포가 선택되어 clonal expansion하기 위하여는 증양 촉진제가 주위의 암 초기화 되지 않은 정상 세포들을 terminal differentiation 하도록 가속화 시키거나, 이들 세포에 세포 독성을 나타내어야만 한다. 그러므로서 암 개시화 세포가 더욱 세포분열하여 클론을 만들어 집단을 이루도록 한다. 원칙적으로 증양 촉진제는 DNA에 직접 손상을 주지 않으며, 그 작용도 후성적(epigenetic: 세포분화 과정에 영향을 나타내는 것을 말함)이라고 알려져 있지만 드물게는 그 효과가 유전자에 직접 나타나기도 한다. 아직까지 증양 촉진제가 어떻게 유전자 발현에 영향을 주는지에 대한 분자기전이나 세포 증식 기전에 대하여는 확실히 밝혀져 있지 않지만, 세포 성장 인자나 세포 항상성(homeostasis)을 조절하는 물질에 의해 세포내 신호 전달 체계에 영향을 주어 나타내리라 생각한다. 증양 촉진제가 조직에 끼치는 영향 중 하나는 증양 촉진제가 자유 유리기 합성을 촉진하는 것이다. 자유 유리기와 같은 활성 산소를 만들 수 있는 실험 조건에서 세포 형질전환(transformation)이 증가하고, 유전자 발현이 바뀌는 등, 증양 촉진제에 의해 나타나는 여러 현상이 나타나기도 한다. (10-12)

3. 암진행 (Progression)

암 진행 단계는 비교적 양성이던 병소가 악성으로 되어, 빠르게 자라는 신생물(neoplasm)로 되는 단계이다. 암 초기화된 생쥐 진피에서 증양 촉진제를 계속적으로 처치하여도 양성암인 유두종(papilloma)이 악성암인 암종(carcinoma)으로 잘 바뀌지 않으나, 여기에 암 개시제(initiator)를 계속 처치하거나, 유리기를 함유하고 있는 과산화물을 처리하면 악성 증양으로 보다 쉽게 이행되는 실험으로 이 단계가 밝혀졌다. (13,14) 이 단계는 발암물질이 DNA와 직접 결합하며, 유전물질이 전위(translocation) 되는 등, 처음 암 개시 단계에서의 유전적 사건과는 별개로 일어나는 2차적 유전 변이이다.

IV. 화학적 암예방의 실제 응용

이러한 다단계 과정으로 일어나는 암발생과정은 여러 가지 화합물들에 의해 그 진행이 억제되거나 지연될 수가 있다. 이러한 가정을 근거로 음식물에 대한 항암 역학조사가 자연 속에 존재하는 여러 가지 천연 암예방물질(vitamin A, β -carotene[provitamin A], vitamin

B12, vitamin C, vitamin E, folic acid 및 미네랄인 calcium, selenium)을 탐색하는 계기가 되었다. (15-21) 음식물속에 들어 있는 β -carotene의 양과 폐암 사이에 밀접한 관련이 있었다. 예를들면, 비타민 A와 β -carotene이 풍부하게 함유된 당근이나 녹황색 채소를 다량으로 섭취하는 사람에서 폐암에 대한 위험성이 현저히 감소 되었다. (15,19) 추가적인 연구에서는 β -carotene의 섭취 정도를 알 수 있는 혈중 β -carotene 농도가 높은 사람에서 폐암, 인후암 및 위암 등의 발생이 현저히 감소 되었다. (18,19,22,23) 이러한 결과로 현재는 β -carotene과 retinol의 효능을 평가하기 위해 단독 또는 다른 암예방 물질과 복합 투여 하면서 구강영역, 피부 및 폐에서 전암병소를 예방하거나, 변형하기 위한 임상 연구가 계속되고 있다. 이러한 임상 연구 중 하나가 핀란드에서 시행되고 있는 Alpha-Tocopherol, Beta Carotene(ATBC) Cancer Prevention Study이다. (24) 그러나 이 임상 연구의 결과는 예상과는 달리 β -carotene을 투여한 남성 흡연자군에서 폐암의 발생률이 현저히 높았다.

그럼에도 불구하고 지금까지 여러 연구 결과들이 암 예방물질로서 retinoids나 carotenoids의 강력한 효과를 지지하고 있으나, 역학 조사 연구들은 채소와 과일의 retinoids나 carotenoids의 항암 작용 효과에 있어 이들을 제외한 다른 성분에 의한 항암 작용과 큰 차이를 발견하지 못하고 있다. 예를들면, 암 발생을 억제하는 과일이나 채소에는 retinoids나 carotenoids 이외에도 항암 효과가 있는 비타민 C와 E가 풍부하게 들어 있다. (17,18,21) 나아가 비타민 A나 β -carotene이 풍부한 음식물들에는 이들 외에도 비영양 물질인 indoles, isothiocyanates, organosulfur 화합물, glucosinolates, dithiolthiones, terpenes 및 페놀성 항산화제(ellagic acid)와 같은 항암 효과를 나타내는 물질들이 들어 있어서, 이들 화합물이 복합적으로 실험 동물상에서 암을 억제하는 기능을 나타내어 blocking agent나 suppressing agent, 또는 둘다로 작용한다. (17,21, 25-27) 이들 중 하나 또는 여러 가지, 또는 모든 성분들-아직 확인이 되지 않았거나, 시도되지 않은 성분들-은 과일과 야채속에 들어 있는 일차 암예방 물질들로 확인할 필요가 있다. 암 화학요법을 위한 여러 가지 전략들도 암예방물질에 대한 기대를 갖게 하였다. 예를들면, 합성 estrogen인 tamoxifen과 testosterone 유사체인 finasteride는 각각 유방암과 전립선암을 예방하는 강력한 작용을 갖는 합성 화합물이다. 암 초기 단계에서 유방이 절제된 유방암 환자를 치료하기 위하여 tamoxifen을 사용한 경우에 암이 발생되지 않았던 쪽의 암 유방 발생이 현저히 감소되는데, 이는 암예방에 있어 tamoxifen을 사용할 수 있는 가능성을 말한다. (28,29) Finasteride는 양성 prostatic hyperplasia의 치료를 위해 사용하는데, 이것은 5α -reductase를 억제한다. 즉, 이 효소는 전립선 세포와 기관의 성장을 촉진하는 전립선내 중요 호르몬인 testosterone을 5α -dihydrotestosterone (DHT)로 전환 시키는 효소이다(28, 30,31). 그러므로 finasteride는 BPH를 가진 환자에서 전립선의 부피를 현저히 줄이며, 미국의 FDA에서 BPH의 치료제로 허가 되었다. (32,33)

V. 화학적 암예방제의 작용기전

암 발생과정이 유전자 수준에서 변화가 일어나는 암 개시 단계, 암 촉진 단계 및 악성으로 진행되기 위한 암 진행 단계 등, 다단계로 되어 있기 때문에 암 발생 초기 단계 뿐만 아니라 후기 단계에서도 암 진행을 막을 수 있는 기회가 있다. (5,25,34,35) 일반적으로 암 발생 과정의 억제 물질들은 이들이 효과를 나타내는 암 발생 단계에 따라 크게 세 가지로 구분된다(25): 즉, (1)발암 물질의 형성이나 흡수를 억제하는 물질, (2) 세포내 목적물과 반응하거나, 목적물로의 도달을 억제하는 blocking agents 및 (3)발암물질에 노출된 세포가 신생물(neoplasia)로 나타나는 과정을 억제하는 suppressing agents로 나뉜다. 어떤 억제물질은 blocking과 suppressing agent의 기능 둘 다를 가지기도 한다. (25,26) 암예방물질의 후보물질들에 대한 광범위한 연구가 있었으며, 그 출처(source), 화학구조 및 생리학적 효과, 또한 비타민과 같은 미량 영양소(folic acid, Vitamin A, C, E), 광물질(selenium, molybdenum 및 calcium), 자연산물(carotenoids, isothiocyanates 및 flavonoids), 합성 화

합물(vitamin A 및 E 유도체들, piroxicam, tamoxifen, 2-difluoromethylornithine [DFMO] 및 oltipratz) 등, 다양한 방면의 연구가 있었다.

지금까지 개발된 발암물질의 형성을 억제하는 물질들은 산성 상태에서 이차성 amine과 nitrite로부터 nitrosamine의 형성을 억제하는 물질들로 ascorbic acid(31), caffeic acid와 ferulic acid(37), 여러 가지 sulfhydryl 화합물(38), proline과 thioproline(39)이 여기에 속한다. 이러한 종류의 암예방물질은 이미 형성된 발암물질에 사람들이 노출되었기 때문에 그 이용에 제한이 있다.

대사과정을 거치지 않고 직접 발암물질로 작용하는 direct-acting carcinogen(dimethyl sulfate, β -propiolactone, uracil mustard 등)을 제외한 유전자에 영향을 직접 주는 genotoxic carcinogen들은 대사과정을 거쳐 친전자성인 최종 대사산물로 바뀌어야 한다. 친전자성인 최종 발암 대사물질은 DNA와 결합하여 DNA adduct를 만들게 되고, DNA 복제시에 mispairing되어 돌연변이를 일으키게 된다. 이러한 관점에서 크게 5 종류의 blocking agent가 있을 수 있다. Blocking agent로는 (1) cytochrome P-450 효소의 억제물질로 disulfiram(40), diallyl sulfide(41-44), isothiocyanate(45-51), ellagic acid(52-55)이 알려져 있으며, (2) cytochrome P-450 유도제로는 indole-3-carbinol(56-64), (3) 해독작용에 관여하는 phase II 효소 유도제로는 glutathione-S-transferase의 강력한 유도제인 benzyl isothiocyanate(65), phenethyl isothiocyanate(66), sulforaphane(67), dithiolthione 및 oltipratz(68-73), (4) 발암물질의 최종 친전자성 대사산물 제거제로는 ellagic acid(74-76), N-acetylcysteine(77-79), sodium thiosulfate(47), (5) DNA repair 유도제로는 vanillin(80-92)이 보고되었다.

Suppressing agent로는 (1) 세포내 polyamine 함량은 세포 분화 능력 즉, 신생물을 형성할 수 있는 능력과 비례하기 때문에 polyamine 대사의 중요한 효소인 ornithine decarboxylase(ODC) 효소 억제에 의하여 암을 예방할 수 있다(93,94). Polyamine 대사 억제물질로 α -difluoromethylornithine (DFMO)(8,95-102), (2) 암 촉진단계에서 arachidonic acid의 대사가 증가되어 감염반응에 관여한다(93). Cyclooxygenase pathway는 arachidonic acid를 prostaglandins, prostacyclins 및 thromboxanes으로 전환시키며, lipooxygenase pathway는 arachidonic acid를 12-hydroperoxyarachidonic acid 및 12-hydroxyarachidonic acid로 변환한다.(103) Cyclooxygenase pathway의 억제물질로는 piroxicam과 indomethacin(104-106), ibuprofen(107) 등이 있으며, lipooxygenase pathway 억제물질인 3,4, 2',4'-tetrahydroxy chalcone 및 quercetin은 ODC 활성 유발을 억제하며(108), curcumin은 생쥐 피부에서 TPA로 유발된 암촉진단계뿐만 아니라 cyclooxygenase와 lipooxygenase 모두를 억제한다.(109,110) (3) Protease 억제물질인 antipain이나 soybean protease inhibitor 등의 단백질 분해 억제물질(111-119), (4) 세포분화 촉진제인 retinoids(120-139), 칼슘 및 비타민 D(140-142), (5) oncogene 발현 억제물질로 d-limonene(3,143-152)이나 antisense oligonucleotide(153,154), (6) protein Kinase C 억제물질로 glycyrrhetic acid 및 tamoxifen(155-157), (7) 산화성 DNA 손상 억제물질로 epigallocatechin gallate(158), sarcophytol A(159-160) 등이 알려져 있다.

VI. 화학적 암예방 연구의 국제 동향

미국의 경우 1982년도에 국립 보건 연구소 (National Institute of Health) 산하에 chemoprevention program을 발족시켰고 일본도 바로 이듬해 후생성 주도하에 cancer prevention 연구에 지원을 시작하였다. 미국은 약 1,000 여개의 독자적 연구를 수행할 수 있는 대학기관중에서 암 연구에 우수한 인력과 시설을 보유하고 있는 50 여개의 대학 부설 암 연구소를 Comprehensive Cancer Center로 지정하여 암 치료는 물론 예방에 많은 연구 지원이 이루어지고 있다. 이처럼 정부 차원에서의 지원을 받아 기존의 화합물들이나 또는 새로운 source로

부터 chemopreventive activity를 갖는 물질들이 다수 확인되었으며, 이들 중 일부 독성이 비교적 낮고 발암억제 효과가 우수한 compound들이 선별되어 임상 실험을 거쳐 최종적으로 chemopreventive drug으로의 응용이 검토되고 있다.

Cancer chemoprevention은 실험실에서의 기초 연구와 사람을 대상으로한 역학조사 (epidemiologic study)를 통한 연구결과가 상호보완되어 이를 바탕으로 효용성과 안전성이 입증된 chemopreventive 성분들에 대해 보다 세밀한 임상실험을 하게되고 이를 통해 최종적으로 정상인이나 high risk group (예; 폐암에 걸릴 확률이 높은 흡연자 및 석면 처리 기술자 등)에 chemopreventive drug으로 적용할 수 있게 되는 것이다.

Ⅶ. 화학적 암예방과 관련된 국내 연구 활동

최근 국내 연구활동이 여러분야에서 활발하게 이루어지고 있으나, 특히 천연물과 전통식품 및 한약제제를 대상으로 유용한 기능을 검색하려는 노력은 상당히 괄목할만한 성과를 보이고 있다. 국내에서 항암 또는 항증양물질을 검색하는 방법으로는 발암물질 분해능, in vitro, in vivo 세포독성 실험과 병리조직 면역화학적 방법에 의한 GST- π 양성 병소 등의 방법이 이용되고 있다. 이분야의 연구는 1985년 이전까지는 4편의 논문이 발표되어 아주 미미하였으나, 1985년에서 1990년 사이에 16편, 1991년 이후에 39편으로 최근 크게 증가되고 있다. (161) 지금까지의 국내 실험에서 채소 77종 중에서 16종, 향신료 25종 중에서 5종, 음료 6종 중 2종, 어패류 4종 중 3종, 해조류 21종 중 8종, 버섯류 6종중 3종에서 항암 효과가 검색되었다. 또한 한약재중에서는 500종 중 80종에서 암세포들에 대한 세포 독성 효과가 검정되었다. 그러나 이러한 항암, 및 항증양성 연구에 있어 주로 암세포주들에 대한 세포독성효과를 측정하여 검색하였다. 지금까지의 이분야 연구는 주로 항암성에 초점을 맞추었으며, 암예방 효과에 대한 연구는 Kimm 등에 의해 수행된 식용식품의 항돌연변이성 연구를 통하여 시작되었다. (162) 이처럼 항돌연변이, 항암, 항산화제의 검색연구가 최근 동향을 볼 때 극히 저조하고 초보적이었던 80년대의 연구가 90년대에는 적극적으로 추진되고 있으나, 동일 시료를 사용한 경우에도 연구 성과는 반대로 나타나는 경우가 상당히 많다. 따라서 이러한 연구를 위해서는 보다 보편적이고 표준화된 연구 방법을 따르는 것을 권장하여야 한다. 또한 대부분의 연구 결과들이 순수 정제된 성분을 사용하기 보다는 알콜 추출액이나, 이테르추출액 정도의 수준에 그치고 있다. 즉 정제된 구조가 정확히 밝혀진 특정 성분을 대상으로 한 연구는 드물고, 추출성분에 대한 효능 검정에 그치는 경우가 많다. 이러한 연구는 궁극적으로 유효 성분을 분리 정제하고 구조를 분석하여, 효능기전을 밝히고, 나아가서 대량 생산을 통한 산업화의 가능성이 높은 분야 이기 때문에, 효과분석팀과, 구조분석팀 및 합성팀이 유기적으로 협동하여 하나의 공동과제로 추구되어야 하나 아직 공동연구가 매우 부족한 실정이다.

Ⅷ. 결론

지난 십수년 동안 다단계 발암과정 (multistage carcinogenesis) 의 분자생물학적 기전이 서서히 밝혀짐에 따라 암 (cancer) 의 치료 및 예방에 진일보가 기대되고 있다. 최근 미국, 일본 및 유럽의 선진각국에서는 암의 발생을 억제하거나 지연시키는 화합물들, 즉 cancer chemopreventive agent 들에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 특히 고등식물이나 해양생물들로부터 항암 또는 발암억제물질들을 분리, 동정하여 chemopreventive drug 으로 개발하려는 기초 및 임상연구가 미국국립암연구소 및 기타 유수의 연구기관들을 통해 진행중이다. 현재 미국국립암연구소 (National Cancer Institute)에서 유망한 cancer chemopreventive agent 로 선별되어 전 임상 및 임상실험에 들어갔거나 대기중인 수십여종의 화합물들 중에는 우리나라에

서 전통의약으로 사용되어온 약초의 성분인 것들도 있다 (예: glycyrrhetic acid). 화학적 암예방 (Cancer chemoprevention), 즉 화학물질을 이용한 암의 예방은 기존의 항암제에 의한 암세포의 치료 (chemotherapy)와는 전혀 다른 새로운 개념의 cancer control strategy로서 암연구의 선두주자인 미국과 일본에서도 비교적 최근에 시작된 연구분야이다. 우리나라의 경우 전통의약이나 민간요법에서 사용되어 온 약초의 자원이 풍부하며 경험을 통해 그약효가 입증된 것들이 많은 만큼, 이들 천연물들로부터 암예방효과가 탁월한 성분들을 분리하여 cancer chemopreventive drug 으로 개발하는데 유리한 고지를 점령할 수 있다고 본다.

IX. 참고문헌

1. Sporn MB: Approaches to prevention of epithelial cancer during the preneoplastic period. *Cancer Res* 36:2699-2702, 1976
2. Lippman SM, Hittelman WN, Lotan R, et al.: Recent advances in cancer chemoprevention. *Cancer Cells* 3:59-65, 1985
3. Wattenberg LW : Inhibition of neoplasia by minor dietary constituents. *Cancer Res*, (Suppl), 43 : 2448s-2453s, 1983
4. Sporn MB: Carcinogenesis and cancer: Different perspectives on the same disease. *Cancer Res* 51:6215-6218, 1991
5. Weinstein IB: Cancer prevention: Recent progress and future opportunities. *Cancer Res* 51:5080s-5085s, 1991
6. Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT: Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 42:3232-3239, 1982
7. Henderson BE, Ross R, Berstein L: Estrogens as a cause of human cancer: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res* 48:246-253, 1988
8. Miller JA, Miller EC: Physicochemical mechanisms and Biochemistry. In: *The Jerusalem Symposium on Quantum Chemistry and Biochemistry*(E.D. Bergman and B. Pullman, eds.). Vol. 1, The Israel Academy of Sciences and Humanities, Jerusalem, 1969, p:237
9. Miller EC, Miller JA: Chemical carcinogens. In: *ACS Monograph No. 173*. (C.E. Searle ed.). American Chemical Society, Washington DC, 1976, pp:737-762
10. Nakamura Y, Gindhart TD, Winterstein D, Tomita I, Seed JL and Colburn NH: Early superoxide dismutase-sensitive event promotes neoplastic transformation in mouse epidermal JB6 cells. *Carcinogenesis* 9:203-207, 1988
11. Crawford D, Zbinden I, Amstad P and Ceruti P: Oxidant stress induces the proto-oncogenes c-fos and m-myc in mouse epidermal cells. *Oncogene* 3:27-32, 1988
12. Crawford D, Amstad D, Foo Y and Ceruti P: Constitutive and phorbol-myristate acetate regulated antioxidant defense of mouse epidermal JB6-cells. *Mol Carcinogenesis* 2:136-143, 1989
13. Hennings H, Shores R, Wenk ML, Spangler EF, Tarone R and Yuspa SH: Malignant conversion of mouse skin tumors is increased by tumor initiators and unaffected by tumor promoters. *Nature* 304:67-69, 1983
14. O'Connell JF, Klein-Szanto AJP, DiGiovanni DM, Freis JW and Slaga TJ: Enhanced malignant progression of mouse skin tumors by the free-radical generator benzoyl peroxide. *Cancer Res* 46:2863-2865, 1986
15. Block G, Patterson B and Subar AF: Fruit, vegetables, and cancer prevention: A

- J Natl Cancer Inst* 60:11-18, 1978
35. Garewal HS and Meyskens FL Jr: Chemoprevention of cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 5:69-77, 1991
 36. Mirivish SS: Ascorbic acid inhibition of N-nitroso compound formation in chemical, food and, biological systems. In: *Inhibition of Tumor Induction and Development*. (M. S. Zedeck and M. Lipkin, eds.) Plenum Publishing Corp., New York, 1981, pp:101-126.
 37. Kuenzig W, Chau J, Norkus E, Holowaschenko H, Newmark H, Mergens W and Connery AH: Caffeic acid and ferulic acid as blockers of nitrosamine formation. *Carcinogenesis* 5:309-314, 1984
 38. Shenoy NR and Choughuley ASU: Inhibitory effect of diet related sulfhydryl compounds on the formation of carcinogenic nitrosamines. *Cancer Lett* 65:227-232, 1992
 39. Wakabayashi K, Nagao M and Sugimura T: Heterocyclic amines, lipophilic ascorbic acid and thioproline : ubiquitous carcinogenes and practical anticarcinogenic substances. In: *Cancer chempprevention*. (L. Wattenberg, M. Lipkin, C.W. Boone and G.J. Kelloff, eds.). CRC Press, Inc., Boca Raton, 1992, pp:311
 40. Fiala ES, Bobotas G, Kulakis C, Wattenberg LW and Weisburger JH: The effects of disulfiram and related compounds on the in vitro metabolism of the colon carcinogen 1,2-dimethylhydrazine. *Biochem Pharmacol* 26:1763-1768, 1977
 41. Hong JY, Smith T, Lee MJ, Li W, Ma BL, Ning SM, Brady JF, Thmas PE and Yang CS: Metabolism of carcinogenic nitrosamines by rat nasal mucosa and the effect of diallyl sulfide. *Cancer Res* 51:1509-1514, 1991
 42. Wargovich MJ: Diallyl sulfide a flavor component of garlic (*Allium sativum*), inhibits dimethylhydrazine-induced colon cancer. *Carcinogenesis* 8:487-489, 1987
 43. Sparnins VL, Mott AW, Barany G and Wattenberg LW: Effect of allyl methyl trisulfide on glutathione-S-transferase activity and benzopyrene-induced neoplasia in the mouse. *Nutr Cancer* 8:211-215, 1986
 44. Tadi PP, Teel RW and Lau BHS: Organosulfur compounds of garlic modulate mutagenesis, metabolism and DMBA binding of aflatoxin B1. *Nutr Cancer* 15:87-95, 1991
 45. Wattenberg LW: Inhibition of carcinogenic effects of polycyclic hydrocarbons by benzyl isothiocyanate and related compounds. *J Natl Cancer Inst* 58:395-398, 1977
 46. Wattenberg LW: Inhibition of carcinogen-onduced neoplasia by sodium cynate, tert-butyl isocyanate and benzyl isothiocyanate administered subsequent to carcinogen exposure. *Cancer Res* 41:2992-2994, 1981
 47. Wattenberg LW: Inhibitory effects of benzyl isocyanate administered shortly before diethylnitrosamine or benzo[a]pyrene on pulmonary and forestomach neoplasia in A/J mice. *Carcinogenesis* 8:1971-1973, 1987
 48. Morse MA, Eklind KI, Amin SG, Hecht SS and Chung FL: Effects of alkyl chain length on the inhibition of NNK-induced lung neoplasia in A/J mice by arylalkyl isothiocyanates. *Carcinogenesis* 10:1757-1759, 1989
 49. Morse MA, Eklind KI, Hecht SS, Jordan KG, Choi CI, Desai DH, Amin SG and Chung FL: Structure-activity relesionship for inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone(NNK) lung tumorigenesis by arylalkyl isocyanates in A/J mice. *Cancer Res* 51:1846-1850, 1991

- review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 18:1-29, 1992
16. Steinmetz KA and Potter JD: Vegetables, fruit, and cancer. I. Epidemiology. *Cancer Causes Control* 2:325-357, 1991
 17. Steinmetz KA and Potter JD: Vegetables, fruit, and cancer. II. Mechanisms. *Cancer Causes Control* 2:427-442, 1991
 18. Dorant E, Van Den Brandt PA and Goldbohm RA: A protective cohort study on Allium vegetables consumption, garlic supplement use, and the risk of lung carcinoma in the Netherlands. *Cancer Res* 54:6148-6153, 1994
 19. Ziegler RG, Subar AF, Claft NE, et al.: Does beta-carotene explain why reduced cancer risk is associated with vegetable and fruit intake? *Cancer Res* 52:2060s-2066s, 1992
 20. Fontham ETH: Protective dietary factors and lung cancer. *Int J Epidemiol* 19(suppl 1):s32-s42, 1990
 21. Dragsted LO, Strube M and Larsen JC: Cancer-protective factors in fruits and vegetables: Biochemical and biological background. *Pharmacol Toxicol* 72(suppl 1):116-135, 1993
 22. *National Research Council, Committee on Diet and Health, Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences: Diet and Health: Implication for reducing chronic disease risk.* National Academy Press, Washington DC, 1989
 23. Weisburger JH: Nutritional approach to cancer prevention with emphasis on vitamins, antioxidants, and carotenoids. *Am J Clin Nutr* 53:226s-237s, 1991
 24. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group: The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 330:1029-1035, 1994
 25. Wattenberg LW: Chemoprevention of cancer. *Cancer Res* 45:1-8, 1985
 26. Wattenberg LW: Inhibition of chemical carcinogenesis by minor nutrient constituents of the diet. *Proc Nutr Soc* 49:173-183, 1990
 27. Wattenberg LW: Chemoprevention of cancer by naturally occurring and synthetic compounds. In: *Cancer chemoprevention.* (L. Wattenberg, M. Lipkin, C.W. Boone and GJ Kelloff, eds.) CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla, 1992, pp:19-39
 28. Kramer B, Brawley O, Johnson K, et al.: NCI studies in primary prevention of breast and prostate cancer. Tamoxifen and finasteride. *Cancer Res Ther Control* 3:203-211, 1993
 29. Nayfield SG, Karp JE, Ford LG, et al.: Potential role of tamoxifen in prevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 183:1450-1459, 1991
 30. Petlow V: The dihydrotestosterone(DHT) hypothesis of prostate cancer and its therapeutic implications. *Prostate* 9:343-361, 1986
 31. Moon TD and Sloane BB: Prostatic adenocarcinoma: Carcinogenesis and growth. *J Am Geriatr Soc* 37:55-64, 1989
 32. Stoner E, Bracken RG, Stein EA, et al.: The clinical effects of a 5 alpha-reductase inhibitor, finasteride, on benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 147:1298-1302, 1992
 33. Imperato-McGinley JL, Cai L-Q, Orlic SD, et al.: Longterm treatment of benign prostatic hyperplasia with the 5-alpha-reductase inhibitor finasteride (MK906). *J Urol* 145:265A, 1991
 34. Wattenberg LW: Inhibition of chemical carcinogenesis.

50. Morse MA, Ekland KI, Amin SG and Chung FL: Effect of frequency of isothiocyanate administration on inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced pulmonary adenoma formation in A/J mice. *Cancer Lett* 62:77-81, 1992
51. Stoner GD, Morrissey DT, Heur YH, Daniel EM, Galati AJ and Wagner SW: Inhibitory effects of N-nitrosobenzylmethylamine carcinogenesis in the rat esophagus. *Cancer Res* 51:2063-2068, 1991
52. Mandal S, Shivapurkar NM, Galati AJ and Stoner GD: Inhibition of N-nitrosobenzylmethylamine metabolism and DNA binding in cultured esophagus by ellagic acid. *Carcinogenesis* 9:1313-1316, 1988
53. Daniel EM and Stoner GD: The effects of ellagic acid and 13-cis-retinoic acid on n-nitrosobenzylmethylamine-induced esophageal tumorigenesis in rats. *Cancer Lett* 56:117-124, 1991
54. Barch DH and Fox CC: Dietary ellagic acid reduces the esophageal microsomal metabolism of methylbenzylmethylamine. *Cancer Lett* 44:39-44, 1989
55. Mandal S and Stoner GD: Inhibition of N-nitrosobenzylmethylamine-induced esophageal tumorigenesis in rats by ellagic acid. *Carcinogenesis* 11:55-61, 1990
56. Wattenberg LW and Loub WD: Inhibition of polycyclic aromatic hydrocarbon-induced neoplasia by naturally occurring indoles. *Cancer Res* 38:1410-1413, 1978
57. Nixon JE, Hendricks JD, Pawlowski NE, Pereira CB, Sinnhuber RO and Bailey GS: Inhibition of aflatoxin B1 carcinogenesis in rainbow trout by flavone and indole compounds. *Carcinogenesis* 5:615-619, 1984
58. Dashwood RH, Arbogast DN, Fong AT, Hendricks JD and Bailey GS: Mechanisms of anti-carcinogenesis by indole-3-carbinol: detailed in vivo DNA binding dose-response studies after dietary administration with aflatoxin B1. *Carcinogenesis* 9:427-432, 1988
59. Dashwood RH, Arbogast DN, Fong AT, Pereira C, Hendricks JD and Bailey GS: Quantitative interrelationships between aflatoxin B1 carcinogen dose, indole-3-carbinol anti-carcinogen dose, target organ DNA adduction and final tumor response. *Carcinogenesis* 10:175-181, 1989
60. Tanaka T, Mori Y, Morishita Y, Hara A, Ohno T, Kolima T and Mori H: Inhibitory effect of sinigrin and indole-3-carbinol on diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in male ACI/N rats. *Carcinogenesis* 11: 1043-1406, 1990
61. Morse MA, Wang CK, Amin SG, Hecht SS and Chung FL: Effects of dietary sinigrin or indole-3-carbinol on O6-methylguanine DNA-transmethylase activity and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone induced DNA methylation and tumorigenicity in F344 rats. *Carcinogenesis* 9:1891-1895, 1988
62. Morse MA, LaGreca SD, Amin SG and Chung FL: Effects of indole-3-carbinol on lung tumorigenesis and DNA methylation induced by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), and on the metabolism and disposition of NNK in A/J mice. *Cancer Res* 50:2613-2617, 1990
63. Pence BC, Buddinghm F and Yang SP: Multiple dietary factors in the enhancement of dimethylhydrazine carcinogenesis: Main effect of Indole-3-carbinol. *J Natl Cancer Inst* 77:269-276, 1986
64. Bailey GS, Hendricks J.D, Shelton DW, Nixon JE and Pawlowski NE: Enhancement of

- carcinogenesis by the natural anticarcinogen indole-3-carbinol.
J Natl Cancer Inst 78:931-934, 1987
65. Benson AM and Narretto PB : Effects of disulfiram, diethyldithiocarbamate, bisethylxanthogen, and benzyl isothiocyanate on glutathione transferase activities in mouse organs, *Cancer Res* 45:4219-4223, 1985
 66. Guo Z, Smith TJ, Wang E, Sadrieh N, Ma W, Thomas PE and Yang CS : Effects of phenethyl enzymes and nitrosamine metabolism in rats.
Carcinogenesis, 13: 2205-2210, 1992
 67. Zhang Y, Talalay P, Cho CG and Posner G : A major inducer of anticarcinogenic protective enzymes from broccoli : Isolation and elucidation of structure. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:2399-2403, 1992
 68. Wattenberg LW and Bueding E : Inhibitory effects of 5-(2-pyrazinyl)-4-methyl-1,2-dithiol-3-thione(oltipraz) on carcinogenesis induced by benzo[a]pyrene, diethylnitrosamine, and uracil mustard. *Carcinogenesis* 7:1379-1381, 1986
 69. Kensler TW, Egner PA, Dola PM, Groopman JD and Roebuck BD : Mechanism of protection against aflatoxin tumorigenicity in rats fed 5-(2-pyrazinyl)-4-methyl-1,2-dithione-3-thione(oltipraz) and related 1,2-dithiol-3-thiones and 1,2-dithiol-3-ones. *Cancer Res* 47:4271-4277, 1987
 70. Liu YL, Roebuck BD, Yangerm JD, Groopman JD and Kensler TW : Protection by 5-(2-pyrazinyl)-4-methyl-1,2-dithiol-3-thione(oltipraz) against the hepatotoxicity of aflatoxin B1 in the rat.
Toxicol Appl Pharmacol 93: 442-451, 1988
 71. Davidson NE, Egner PA and Kensler T.W: Transcriptional control of glutathione S-transferase gene expression by the chemoprotective agent 5-(2-pyrazinyl)-4-methyl-1,2-dithiol-3-thione(oltipraz) in rat liver.
Cancer Res 50: 2251-2255, 1990
 72. Roebuck BD, Liu YL, Rogers AE, Groopman JD, and Kensler TW: Protection against aflatoxin B1 induced hepatocarcinogenesis in F344 rats by 5-(2-pyrazinyl)-4-methyl-1,2-dithiol-3-thione(oltipraz) : Predictive role for molecular dosimetry. *Cancer Res* 51:5501-5506, 1991
 73. Rao CV, Tokomo K, Kelloff G and Reddy BS : Inhibition by dietary oltipraz of experimental intestinal carcinogenesis induced by azoxymethane in male F344 rats.
Carcinogenesis 12: 1051-1055, 1991
 74. Sayer JM, Yagi H, Wood AW, Conney AH and Jerina DM: Extremely facile reaction between the ultimate carcinogen benzo[a]pyrene-7,8-diol,9,10-epoxide and ellagic acid. *J AM Chem Soc* 104: 5562-5564, 1982
 75. Wood AW, Huang MT, Chang RL, Newmark HL, Lehr RE, Yagi H, Sayer JM, Jerina DM and Conny AH: Inhibition of the mutagenicity of bay-region diol-epoxides of polycyclic aromatic hydrocarbons by naturally occurring plant phenols : exceptional activity of ellagic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*, 79: 5513-5517, 1982
 76. Chung RL, Huang MT, Wood AW, Wong CQ, Newmark HL, Yagi H, Sayer JM, Jerina DM and Conneym AH: Effect of ellagic acid and hydroxylated flavonoids on the tumorigenicity of benzo[a]pyrene and (\pm)7 β ,8 α -dihydroxy-9 α -epoxy-7,8,9,10-tetrahydron-benzo[a]pyrene on mouse skin and in the newborn mouse.
Carcinogenesis 6:1127-1133, 1986
 77. DeFlora S, Bennicelli C, Zannachim P, Camoirano A, Morelli A and DeFlora A : In

- in vitro effects of N-acetylcysteine on the mutagenicity of direct-acting compounds and procarcinogens. *Carcinogenesis* 5:505-510, 1984
78. DeFlora S, Bennicelli C, Camoirano A, Serra D, Romano M, Rossi GA, Morelli A and DeFlora A: In vitro effects of N-acetylcysteine on glutathione metabolism and on the biotransformation of carcinogenic and/or mutagenic compounds. *Carcinogenesis* 5: 1735-1745, 1985
 79. DeFlora A, Astengo M, Serra D, and Bennicelli C : Inhibition of urethan-induced lung tumors in mice by dietary N-acetylcysteine. *Cancer Lett* 32: 235-241, 1986
 80. Sasaki YF, Imanishi H, Ohta T and Shirasu Y : Effects of antimutagenic flavourings on SCEs induced by chemical mutagens in cultured Chinese hamster cells. *Mutat Res* 189:313-318, 1987a
 81. Sasaki YF, Imanishi H, Ohta T and Shirasu Y : Effects of vanillin in sister-chromatid exchanges and chromosome aberrations induced by mitomycin C in cultured Chinese hamster ovary cells. *Mutat Res* 191: 193-200, 1987b
 82. Sasaki YF, Ohta T, Imanishi H, Watanabe M, Mastumoto K, Kato T and Shirasu Y: Suppressing effects of vanillin, cinnamaldehyde, and anisaldehyde on chromosome aberrations induced by X-rays in mice. *Mutat Res* 243: 299-302, 1990a
 83. Sasaki YF, Imanishi H, Watanabe M, Ohta T and Shirasu Y: Suppressing effect of antimutagenic flavonoids on chromosome aberrations induced by UV-light or X-ray in cultured Chinese hamster cells. *Mutat Res* 229: 1-10, 1990b
 84. Takahashi K, Sekiguchi M and Kawazoe Y : Effects of vanillin and o-vanilloids induction of DNA-repair networks : modulation of mutagenesis in Escherichia coli. *Mutat Res* 230:127-134, 1990
 85. Sato T, Chikazawa K, Yamaori H, Ose Y, Nagase H and Kito H: Evaluation of the SOS chromotest for the detection of antimutagens. *Environ Mol Mutagenesis* 17 : 258-263, 1991
 86. de Andrade HH, Santos JH, Gimmler-Luz MC, Correa MJ, Lehmann M and Reguly M.L. : Suppressing effect of vanillin on chromosome aberrations that occur spontaneously or are induced by mitomycin C in the germ cell line of Drosophila melanogaster. *Mutat Res* 279 : 281-287, 1992
 87. Imanishi H, Sasaki YF, Mastumoto K, Watanabe M, Ohta T and Shirasu Y and Tutikawa K: Suppressing of 6-TG-resistant mutations in V79 cells and recessive spot formation in mice by vanillin. *Mutat Res* 243:151-158, 1990
 88. Tamai K, Tezuka H and Kuroda Y: Different modifications by vanillin in cytotoxicity and genetic changes induced by EMS and H2O2 in cultured Chinese hamster cells. *Mutat Res* 268: 231-237, 1992
 89. Copper DP, O'Connor PJ and Margison GP : Effect of acute doses of 72-acetylaminofluorene on the capacity of rat liver to repair methylated purines in DNA in vivo and in vitro. *Cancer Res* 42:4203-4209, 1982
 90. Den Englese L, Floor BGJ, Menkveld FJ and Tates AD: Enhanced repair of O6-methylguanine in liver DNA of rats pretreated with phenobarbital, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, ethionine, or N-alkyl-N-nitrosoureas. *Carcinogenesis* 7: 1941-1947, 1986
 91. Lefebvre P and Laval F : Enhancement of O6-methylguanine-DNA-methyltransferase activity induced by various treatments in mammalian cells.

- Cancer Res* 46:5701-5705, 1986
92. Chan CL, Wu Z, Eastman A and Bresnick E : Induction and purification of O6-methylguanine-DNA-methyltransferase from rat liver. *Carcinogenesis* 11:1217-1221, 1990
 93. Pegg AE : Polyamine metabolism and its importance in neoplastic growth and as a target for chemotherapy. *Cancer Res* 48: 759-774, 1988
 94. Tabor CW and Tabor H : Polyamines. *Annu Rev Biochem* 53: 749-790, 1984. Fozard JR and Prakash NJ: Effects of D,L- α -difluoromethyl-ornithine, an irreversible inhibitor of ornithine decarboxylase, on the rat mammary tumor induced by 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene. *Arch Pharm* 28 :1-6, 1982
 96. Weeks CE, Hermann AL, Nelson FR and Slaga TJ : α -Difluoromethylornithine, an irreversible inhibitor of ornithine decarboxylase, inhibits tumor-promoter-induced polyamine accumulation and carcinogenesis in mouse skin. *Proc Natl Acad Sci USA* 79:6028-6032, 1982
 97. Thompson HJ and Ronan AM: Inhibition of 1-methyl-1-nitrosourea induced mammary tumorigenesis by α -difluoromethyl-ornithine and retinyl acetate. *Proc Am Assoc Cancer Res* 24: 86, 1983
 98. Kingsnorth AN, King WWK, Diekema KA, McCann PP, Ross JS and Malt RA: Inhibition of ornithine decarboxylase with 2-difluoromethylornithine: Reduced incidence of dimethylhydrazine-induced colon tumors in mice. *Cancer Res* 43:2545-2549, 1983
 99. Takigawa M, Verma AJ, Simsiman RC and Boutwell RK: Inhibition of mouse skin tumor promotion and of promoter-stimulated epidermal polyamine biosynthesis by α -difluoromethylornithine. *Cancer Res* 43:3732-3738, 1983
 100. Homma Y, Kakizoe T, Samma S and Oyasu R: Inhibition of N-butyl-N-(4-hydroxybutyl-nitrosamine)-induced rat urinary bladder carcinogenesis by α -difluoromethylornithine. *Cancer Res* 47: 6176-6179, 1987
 101. Reddy BS, Nayini J, Tokumo K, Rigotty J, Zang E and Kelloff G : Chemoprevention of colon carcinogenesis by concurrent administration of piroxicam, a nonsteroidal antiinflammatory drug with D,L- α -difluoromethyl-ornithine, an ornithine decarboxylase inhibitor. in diet. *Cancer Res* 50:2562-2568, 1990
 102. Tanaka T, Kojima T, Hara A, Sawada H and Mori H : Chemoprevention of oral carcinogenesis by DL- α -difluoromethylornithine, an ornithine decarboxylase inhibitor: dose-dependent reduction in 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue neoplasms in rats. *Cancer Res*, 53: 772-776, 1993
 103. Moncada S, Flower RJ and Vane JR: Prostaglandins, prostacyclin, and thromboxane A₂. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*(A.G. Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman, eds.). 6th edn., McMillan Publishing Co., New York, 1990, pp668-681
 104. Reddy BS, Maruyama H and Kelloff G : Dose-related inhibition of colon carcinogenesis by dietary piroxicam, a nonsteroidal antiinflammatory drug, during different stages of rat colon tumor development. *Cancer Res* 47:5340-5346, 1987
 105. Kudo T, Narisawa T and Abo S: Antitumor activity of indomethacin on methylloxymethanol-induced large bowel tumors in rats. *Gann* 71:260-264, 1980
 106. Narisawa T, Sato M, Tani M, Kudo T, Takahashi T and Goto A : Inhibition of development of methylnitrosourea-induced rat colon tumors by indomethacin. *Cancer Res* 41:1954-1957, 1981

107. Boone CW, Steele VE and Kelloff GJ: Screening for chemopreventive(anticarcinogenic) compounds in rodents. *Mutat Res* 267:251-255, 1992
108. Nakadate T, Yamamoto S, Aizu E and Kato R: Inhibition by lipoxygenase inhibitors of 7-bromomethylbenz[a]anthracene-caused epidermal ornithine decarboxylase induction and skin tumor promotion in mice. *Carcinogenesis* 10:2053-2057, 1989
109. Huang MT, Smrt RC, Wong CQ, and Conney AH: Inhibitory effect of curcumin, chlorogenic acid,, caffeic acid, and ferulic acid on tumor promotion in mouse skin by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Cancer Res* 48:5941-5946, 1988
110. Huang MT, Lysz T, Ferraro T, Abidi TF, Laskin JD and Conney AH: Inhibitory effects of curcumin on in vitro lipoxygenase and cyclooxygenase activities in mouse epidermis. *Cancer Res* 51:813-819, 1991
111. Troll W, Klassen A and Janoff A: Tumorigenesis in mouse skin: inhibition by specific inhibitors of proteases. *Science* 169:1211-1213, 1970
112. Troll W: Protease inhibitors interfere with the necessary factors of carcinogenesis: *Environ Health Perspect* 81:59-62, 1989
113. Troll W, Garte S and Frenkel K: Suppression of tumor promotion by inhibitors of poly(ADP)ribose formation. *Basic Life Sci* 52:225-232, 1990
114. Troll W, Lim JS and Belman S: Protease inhibitors suppress carcinogenesis in vivo and in vitro. In: *Cancer Chemoprevention*(L. Wattenberg, M. Lipkin, C.W. Boone and G.J. Kelloff, eds.). CRC Press, Inc., Boca Ration, 1992, pp:503-512
115. Hozumi M, Ogawa M, Sugimura T, Takiuchi T and Umezawa H : Inhibition of tumorigenesis in mouse skin by leupeptin a protease inhibitor from Actinomycetes. *Cancer Res* 31:1725-1728, 1972
116. Nomura T, Hata S, Enomoto T, Tanaka H and Shibata K : Inhibiting effects of antipain on urethane-induced oung neoplasia in mice. *Br J Cancer* 42:624-626, 1980
117. Yavelow J, Finlay TH, Kennedy AR and Troll W: Bowman-Birk soybean protease inhibitor as an anticarcinogen. *Cancer Res(Suppl.)* 43:2454s-2459s, 1983
118. Frenkel K, Chrzan K, Ryan CA, Wiesner R and Troll W: Chymotrypsin-specific protease inhibitors decrease H2O2 formation by activated human polymorphonuclear leukocytes. *Carcinogenesis* 8:1207-1212, 1987
119. Workshop report from the Division of Cancer Etiology, National Cancer Institute, National Institutes of Health.: Protease inhibitors as cancer chemopreventive agents. *Cancer Res* 49: 499-502, 1989
120. Moon RC, Thompson HJ, Becci PJ, Grubbs CS, Gander RJ, Newton DL, Smith JM, Phillips SR, Henderson WR, Mullen LT, Brown, CC and Sporn MB :N-(4-Hydroxyphenyl)retinamide, a new retionoid for prevention of breast cancer in the rat. *Cancer Res* 39:1339-346, 1979
121. Moon RC, Rao KVN, Detrisac CJ and Kelloff GJ: Retinoid chemoprevention of lung cancer. In: *Cancer Chemoprevention*(L. Wattenberg, M. Lipkin, C.W. Boone and G.J. Kelloff , eds.). CRC Press, Inc., Boca Raton, 1992, pp:83-93
122. Lotan R: Evaluation of the results of clinical trials with retinoids in relation to their basic mechanism of action. In: *Cancer Chemoprevention*(L. Wattenberg, M. Lipikn, C.W. Boone and G.J. Kelloff, eds.). CRC Press, Inc., Boca Raton, 1992, pp:71-82
123. Mehta PP, Bertram JS and Lowenstein WT: The actions of retinoids on cellular growth

- correlate with their actions on gap-junctional communication.
J Cell Biol 108: 1053-1065, 1989
124. Hossain MZ, Wilkens LR, Mehta PP, Lowenstein W and Bertram JS: Enhancement of gap junctional communication by retinoids correlates with their ability to inhibit neoplastic transformation. *Carcinogenesis* 10:17432-1748, 1989
 125. Bertram JS: Role of gap junctional cell/cell communication in the control of proliferation and neoplastic transformation. *Radiat. Res* 123:252-256, 1990
 126. Chu EW and Malmgren FA: An inhibitory effect of vitamin A on the induction of tumors of forestomach and cervix in the Syrian hamster by carcinogenic hydrocarbons. *Cancer Res* 25:884-895, 1965
 127. Sporn MB, Squire RA, Brown CC, Smith JM, Wenk ML and Springer S: 13-cis-Retinoic acid: inhibition of bladder carcinogenesis in the rat. *Science* 195:487-489, 1977
 128. Becci PJ, Thompson HJ, Grubbs CS, Brown, CC and Moon RC : Effect of delay in administration of 13-cis-retinoic acid on the inhibition of urinary bladder carcinogenesis in the rat. *Cancer Res*, 39: 3141-3144, 1979
 129. Maiorama A and Gullino P : Effect of retinyl acetate on the incidence of mammary carcinomas and hepatomas in mice. *J Natl Cancer Inst* 64:665-663, 1980
 130. Ip C and Ip MM : Chemoprevention of mammary tumorigenesis by a combined regimen of selenium and vitamin A. *Carcinogenesis* 2:915-918, 1981
 131. Thompson HJ, Meeker LD and Becci PJ : Effect of combined selenium and retinyl acetate treatment on mammary carcinogenesis. *Cancer Res* 41:1413-1416, 1981
 132. McCormick DL, Mehta RG, Thompson CA, Dinger N, Caldwell JA and Moon RC: Enhanced inhibition of mammary carcinogenesis by combination N-(4-hydroxyphenyl) retinamide and ovariectomy. *Cancer Res* 42:500-512, 1982
 133. McCormick DL and Moon RC : Retinoid-tamoxifen interaction in mammary cancer chemoprevention. *Carcinogenesis* 7:193-196, 1986
 134. Mawson MI, Chao WR and Helmes CT : Inhibition by retinoids of anthralin-induced mouse epidermal ornithine decarboxylase activity and anthralin-promoted skin tumor formation. *Cancer Res* 47: 6210-6215, 1987
 135. Costa A, Veronesi U, De Palo G, Chiesa F, Formelli F, Marubini E, Del Vecchio M and Nava M : Chemoprevention of cancer with the synthetic retinoid fenretinamide : clinical trials in progress at the Milan Cancer Institute. In: *Cancer Chemoprevention*(L. Wattenberg, M. Lipkin, C.W. Boone and G.J. Kelloff, eds.). CRC Press, Inc., Boca Raton, 1992, pp:95-112
 136. De Luca LM, Shores RL, Spangler EF and Wenk ML : Inhibition of initiator-promoter-induced skin tumorigenesis in female SENACAR mice fed a vitamin A-deficient diet and reappearance of tumors in mice fed a diet adequate in retinoid or β -carotene. *Cancer Res* 49 : 5400-5406, 1989
 137. De Luca LM, Sly L, Jones CS and Chen LC : Effects of dietary retinoic acid on skin papilloma and carcinoma formation in female SENCAR mice. *Carcinogenesis* 14:539-542, 1993
 138. Whitfield JF : Calcium switches, cell cycles, differentiation and death. In Lipkin M, Newmark HL and Kelloff GJ(eds). *Calcium, Vitamin D and Prevention of Colon Cancer*. CRC Press, Inc, Boca Raton, pp31-74, 1991
 139. Pence BC : Calcium and vitamin D effects on tumor promotion in the colon and mouse skin. In: *Calcium, Vitamin D and Prevention of Colon Cancer*(M. Lipkin, H.L. Newmark

- and G.J. Kelloff eds.). CRC Press, Inc., Boca Raton, 1991, pp:191-206
140. Carrol KK, Eckel LA, Fraher LJ, Frei JV and Newmark HL : Dietary calcium, phosphate, and vitamin D in relation to mammary carcinogenesis. In: *Calcium, Vitamin D and Prevention of Colon Cancer*(M. Lipkin, H.L. Newmark and G.J. Kelloff eds.). CRC Press, Inc., Boca Raton, 1991, pp:229-236
 141. Skrypec DJ : Effect of dietary calcium on azoxymethane-induced intestinal carcinogenesis in male F344 rats fed high-fat diets. In: *Calcium, Vitamin D and Prevention of Colon Cancer*(M. Lipkin, H.L. Newmark and G.J. Kelloff eds.). CRC Press, Inc., Boca Raton, 1991, pp:241-246
 142. Benner SE, Hong WK and Lippman SM : Treatment of field cancerization. In: *Cancer Chemoprevention*(L. Wattenberg, M. Lipkin, C.W. Boone and G.J. Kelloff, eds.). CRC Press, Inc., Boca Raton, 1992, pp:113-125
 143. Crowell PL, Chang RR, Ren Z, Elson CE and Gould MN : Selective inhibition of isoprenylation of 21-26 kDa proteins by the anticarcinogen d-limonene and its metabolites. *J Biol Chem* 266:17679-17685, 1991
 144. Elegbede JA, Elson CE, Qureshi A, Tanner MA and Gould MN : Inhibition of DMBA-induced mammary cancer by the monoterpene d-limonene. *Carcinogenesis* 5:661-664, 1984
 145. Elegbede JA, Elson CE, Tanner MA, Qureshi A and Gould MN: Regression of rat primary mammary tumors following dietary d-limonene. *J Natl Cancer Inst* 76:323-325, 1986
 146. Elson CE, Maltzman TH, Boston JL, Tanner MA and Gould MN: Anti-carcinogenic activity of d-limonene during the initiation and promotion progression stages of DMBA-induced rat mammary carcinogenesis. *Carcinogenesis* 9: 331-332, 1988
 147. Maltzman TH, Hurt LM, Elson CE, Tanner MA and Gould MN : The prevention of nitrosomethylurea-induced mammary tumors by d-limonene and orange oil. *Carcinogenesis*. 10:781-783, 1989
 148. Russin WA, Hoesly JD, Elson CE, Tanner MA and Gould MN: Inhibition of rat mammary carcinogenesis by monoterpenoids. *Carcinogenesis* 10:2161-2164, 1989
 149. Wattenberg LW, Sporn VL and Barany G: Inhibition of N-nitrosodiethylamine carcinogenesis in mice by naturally occurring organosulfur compounds and monoterpenes. *Cancer Res* 49:2689-2692, 1989
 150. Wattenberg LW and Coccia JB: Inhibition of-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone carcinogenesis in mice by d-limonene and citrus fruit oils. *Carcinogenesis* 12:115-117, 1991
 151. Clegg RJ, Middleton B, Bell GD and White DA: The mechanism of cyclic monoterpene inhibition of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in vivo in the rat. *J Biol Chem* 257:2294-2299, 1982
 152. Reiss Y, Seabra MC, Goldstein JL and Brown MS: Purification of ras farnesyl: protein transferase. *Methods* 1:241-245, 1990
 153. Crooke ST and Mirabelli CK: Application of oligonucleotide drugs for cancer prevention. In: *Cellular and Molecular Targets for Chemoprevention*(V.E. Steele, G.D. Stoner, C.W. Boone and G.J. Kelloff eds.). CRC Press Inc., Boca Raton, 1992, pp:83-92
 154. Boutorine AS, Boiziau C, LeDoan T, Toulme JJ and Helene C: Effect of the terminal phosphate derivatization of beta- and alpha-oligonucleotides on their antisense

- activity in protein biosynthesis, stability and uptake by eucaryotic cells. *Biochemie*, 74:485-489, 1987
155. O'Brian CA, Ward NE, Ioannides CG and Dong Z: potential strategies of chemoprevention through modulation of protein kinase C activity. In: *Cellular and Molecular Targets for Chemoprevention*(V.E. Steele, G.D. Stoner, C.W. Boone and G.J. Kelloff, eds.). CRC Press. Boca Raton, 1992, pp:161-172
156. Nakadate T, Jeng SY and Blumberg PM: Comparison of protein kinase C functional assays to clarify mechanisms of inhibitor action. *Biochem. Pharmacol*, 37:1541-1545, 1988
157. Schwartz GK, Jiang J, Kelsen D and Alvino AP: Protein Kinase C: a novel target for inhibiting gastric cancer cell invasion. *J Natl Cancer Inst* 85:402-407, 1993
158. Frenkel K: Carcinogen-mediated oxidant formation and oxidative DNA damage. *Pharmacol Ther* 53:127-166, 1992
159. Wei H and Frenkel K: Suppression of tumor-promoter-induced oxidative events and DNA damage in vivo by sarcophytol A: a possible mechanism of antipromotion. *Cancer Res* 52:2298-2303, 1992
160. Fujiki H, Suganuma M, Supuri H, Yoshizawa S, Takagi K and Kobayashi M: Sarcophytol A and B inhibit tumor promotion by teleocidin in two-stage carcinogenesis in mouse skin. *J Cancer Res Clin Oncol* 115:25-28, 1989
161. Park SC, Lee MO and Oh SI: Present status of researches on antimutagens, anticarcinogens and antioxidants among Korean traditional food and herb medicinal materials. *J Korean Assoc Cancer Prev* 1:46-51, 1996
162. Kimm SW and Park SC: Evidences for the existence of antimutagenic factors in edible plants, *Korean J Biochem* 19:4541-553, 1982