

パクチー (*Coriandrum sativum*) が ヒト培養細胞に及ぼす影響

久留戸 涼子, 植田 和章¹⁾, 鈴木 峻真²⁾,
川井 巳由³⁾, 大浦 健⁴⁾

The Effects of *Coriandrum sativum* on Breast Cancer Cells

KURUTO Ryoko, UEDA Kazuaki¹⁾, SUZUKI Ryoma²⁾,
KAWAI Miyu³⁾, OHURA Takeshi⁴⁾

2021年11月5日受理

抄 録

植物性食品には、人体に有効な様々な成分があることが知られている。本研究ではパクチーに注目し、エストロゲン受容体 (ER) 陽性 MCF-7 細胞と陰性 MDA-MB-231 細胞に及ぼす影響を調べた。パクチー抽出物は、両細胞で濃度依存的に細胞増殖を抑制し、MCF-7 細胞ではエストロゲン (E_2) やベンズアントラセン (BaA) によって高められた増殖能が、パクチーにより顕著に抑制された。MCF-7 細胞では、pS2 の発現は、パクチー抽出物単独ではほとんど変化しなかったが、BaA による発現上昇を抑制した。CYP1A1 では、BaA と同様にパクチーでも濃度依存的に高まったが、両者の共曝露では BaA での発現レベルと同等であった。一方、 E_2 により、パクチーによる CYP1A1 の発現上昇が抑制された。IL-6 の発現は、パクチーでも若干増加し、 E_2 によりその上昇が抑制される傾向にあった。MDA-MB-231 細胞では、低レベルだが CYP1A1 の発現が高まったが、 E_2 による抑制作用は認められなかった。今回、パクチーの作用が ER 陽性細胞で顕著に現れた。

キーワード：パクチー、ヒト乳がん細胞、pS2、CYP1A1、IL-6

1. 研究の背景

植物には、フラボノイドを始めとして、人体に対して有効な様々な成分があることが知られている。我々は、植物性食品を摂取することで、植物成分の作用を受けることになる。近年では、それら食品中の有効成分のみを効率的に摂取できるような機能

¹⁾ 浜松市立蒲小学校 ²⁾ 浜松市立新津小学校 ³⁾ 伊豆市立修善寺南小学校 ⁴⁾ 名城大学農学部

性食品の開発も行なわれている。

筆者らはこれまで、抗がん、抗菌、抗酸化などの作用があるとされる緑茶、花粉症の軽減に効果があるとされるべにふうきについて、ヒト培養細胞ではどのような効果を示すか、ヒト乳がん細胞 MCF-7 を用いて、細胞レベルで検証してきた (1)。また、静岡市の三保松原で、景観維持のために伐採されて出る松葉についても、その効果を調べてきた。MCF-7 細胞は、エストロゲン受容体(ER)を発現しており、女性ホルモンであるエストロゲン(estrogen、 E_2)の存在下で、細胞増殖能が増すことが知られている (2)。また、環境汚染物質である多環芳香族炭化水素(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs) の中でも、ベンズアントラセン (benz[a]anthracene, BaA) やベンゾピレン (benzo[a]pyrene, BaP) を始めとして、MCF-7 細胞の増殖能を高め、エストロゲン様作用を示すものが存在した (3, 4)。そこで、緑茶やべにふうき、松葉が、MCF-7 細胞に対してどのような効果を示すか、BaA などとの共存下ではどのように作用するか、細胞増殖試験や遺伝子発現解析により調べた (1)。その結果、緑茶やべにふうき、松葉では、細胞増殖や BaA の作用を抑制する傾向が認められた。

本研究では、最近その効能が注目されている、セリ科のパクチー (*Coriandrum sativum* L.) について調べることにした (Fig. 1)。パクチーは、古くから、鎮痛薬など様々な治療薬として珍重されてきた (5)。パクチーは、香りが強く独特の味がするハーブだが、タイ料理やベトナム料理などアジア料理にはよく用いられている。ビタミンやミネラルなどを始めとして様々な栄養成分を含むことが知られており、健康増進や美容の効果もあるとされる。静岡県も全国有数の生産地で、静岡県三島市には、2016 年に一般社団法人パクチーアカデミー協会も設立された。パクチーはくせのある臭いもあり、好き嫌いもある食材であるが、効能があればより食べやすいパクチー料理を開発して、普及していくものと考えられる。



Fig. 1 *Coriandrum sativum* L.

また、今回は、ヒト乳がん細胞として、ER を発現している MCF-7 細胞と、ER を発現していない MDA-MB-231 細胞の 2 系統を用いることにした (2, 6 – 8)。これまで、両細胞株により、エストロゲン様物質の探索も行ってきた (3, 9)。両細胞株を用いることにより、パクチーの作用が ER を介したものかどうかを考察できるものと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、アジア料理によく使われるパクチーに注目し、パクチー抽出物がヒト乳がん細胞 MCF-7 と MDA-MB-231 に、どのような影響を及ぼすか調べることに

した。MCF-7 細胞は、ER 陽性で E₂ や BaA で細胞増殖能が高まることが知られ、これらについてはエストロゲン応答遺伝子である pS2、芳香族炭化水素受容体 (AhR) 標的遺伝子である CYP1A1、炎症マーカーである IL-6 の遺伝子発現レベルの変化を明らかにしてきた (3, 4, 10)。本研究では、MCF-7 細胞だけでなく、ER 陰性の MDA-MB-231 細胞も加えて、細胞増殖能、pS2、CYP1A1、IL-6 の遺伝子発現解析を中心に、パクチーがどのような影響を及ぼすか、E₂ や BaA との共存下ではどのように作用するか、調べることにした。

3. 方法

3-1. パクチー抽出物の調製

パクチーを葉と茎に分け、葉を 3.5 g、茎を 1.5 g 計測した。葉と茎を滅菌水で洗い、水気を取った後、PBS(-) 15 mL を加えて乳棒で粉碎した。3000 回転で 10 分間遠心分離して非溶解画分を除き、ろ過滅菌を行い原液とした。

3-2. 細胞培養

MCF-7 細胞 (H. Hagenmaier, University of Tuebingen, Germany より分与) 及び MDA-MB-231 細胞 (静岡県立大学大学院生活健康科学研究科下位香代子名誉教授より分与) を、それぞれ 10% 牛血清 (ICN Biomedicals) を含む Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM) (日本製薬) で、5%CO₂、37°C 下で培養した。

3-3. 細胞増殖試験

- ① 活性炭処理をした 10% 牛血清 (Hyclone) を含む phenol red-free DMEM (Gibco) に、細胞を 5×10^4 個/mL となるように懸濁し、96 穴プレートに、 5×10^3 個/well となるように 100 μ L ずつ播種した。
- ② 4 時間後に、目的の濃度となるように検査試料を加え、さらに 3 日間培養した。E₂ 及び BaA の濃度は、これまで細胞増殖試験でピークを示した濃度、それぞれ 10^{-10} M 及び 10^{-5} M とした (11)。コントロールには、BaA の溶媒である dimethylsulfoxide (DMSO) を加えた。
- ③ 3 日後、細胞増殖試験用試薬である cell counting kit-8 (Dojin) を各ウェルに加えミキシングし、2 時間呈色反応を行った (12, 13)。
- ④ マイクロプレートリーダー EL808 (BioTek) を用い、450 nm (参照波長 630 nm) の吸光度を測定した。

3-4. 遺伝子発現レベルの解析

- ① 3-3. の①と同様に細胞を DMEM に懸濁し、10 cm シャーレに、 7.4×10^5 個/dish となるように播種した。
- ② 24 時間後に、培地を phenol red-free DMEM に交換した。
- ③ さらに 24 時間後に、目的の濃度となるように検査試料を加えた。コントロール

には、試料の溶媒である DMSO を加えた。

- ④ RNA の抽出：試料添加 24 時間後に、RNeasy Mini Kit 及び RNase-Free DNase Set (Qiagen) を用いて、RNA 抽出を行った。
- ⑤ cDNA への変換：Superscript III First-Strand Synthesis System for RT-PCR (Invitrogen) により、RNA を cDNA に変換した。
- ⑥ Real-time PCR：QuantiTect SYBR Green PCR Master Mix (Qiagen) を使用して、⑤で作成した cDNA を鋳型として、リアルタイム PCR システム Mx3000P (ストラタジーン社) を用いて、real-time PCR を行った。標的遺伝子は、pS2、CYP1A1、IL-6 とした (4)。内部標準遺伝子として GAPDH を用いた。

4. 結果

4-1. 細胞増殖試験

パクチー抽出物は、5 回調製し、それぞれ C1 ~ C5 とし、細胞増殖試験で用いた。

MCF-7 細胞については、パクチー抽出物のみ添加した場合は、濃度依存的に細胞増殖を抑える傾向が認められた。また、E₂ や BaA は、細胞増殖能を高めることが知られているが、パクチー抽出物を加えることで、その効果が顕著に抑制された (Fig. 2A, 3A)。パクチー抽出物の原液の方が、その 10 倍希釈よりも抑制効果が高かった。C1 ~ C3 でその傾向は変わらなかった。また、今回使用したパクチー抽出物では細胞死は認められなかった。

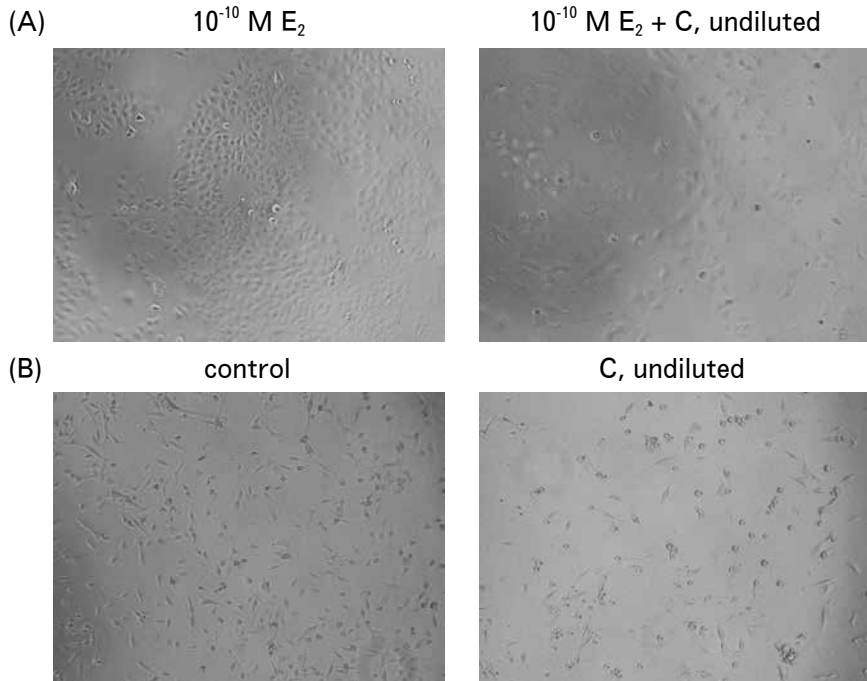


Fig. 2 Representative images showing (A) MCF-7 and (B) MDA-MB-231 cells after 3 day exposure to the indicated amounts of E₂ and *C. sativum* extracts (C).

MDA-MB-231 細胞についても、MCF-7 細胞と同様にパクチー抽出物のみ添加したときは、濃度依存的に細胞増殖を抑える傾向が認められた (Fig. 2B, 3B)。また、MDA-MB-231 細胞は ER を発現していないため、MCF-7 細胞のように E₂ や BaA により細胞増殖能は高まらないが、今回は若干抑制される傾向にあった。ここにパクチーを加えると、同様に細胞増殖を抑制した。

従って、パクチー抽出物は、乳がん細胞において、ER 陽性、陰性に関わらず、細胞増殖能を低下させる作用があると考えられた。

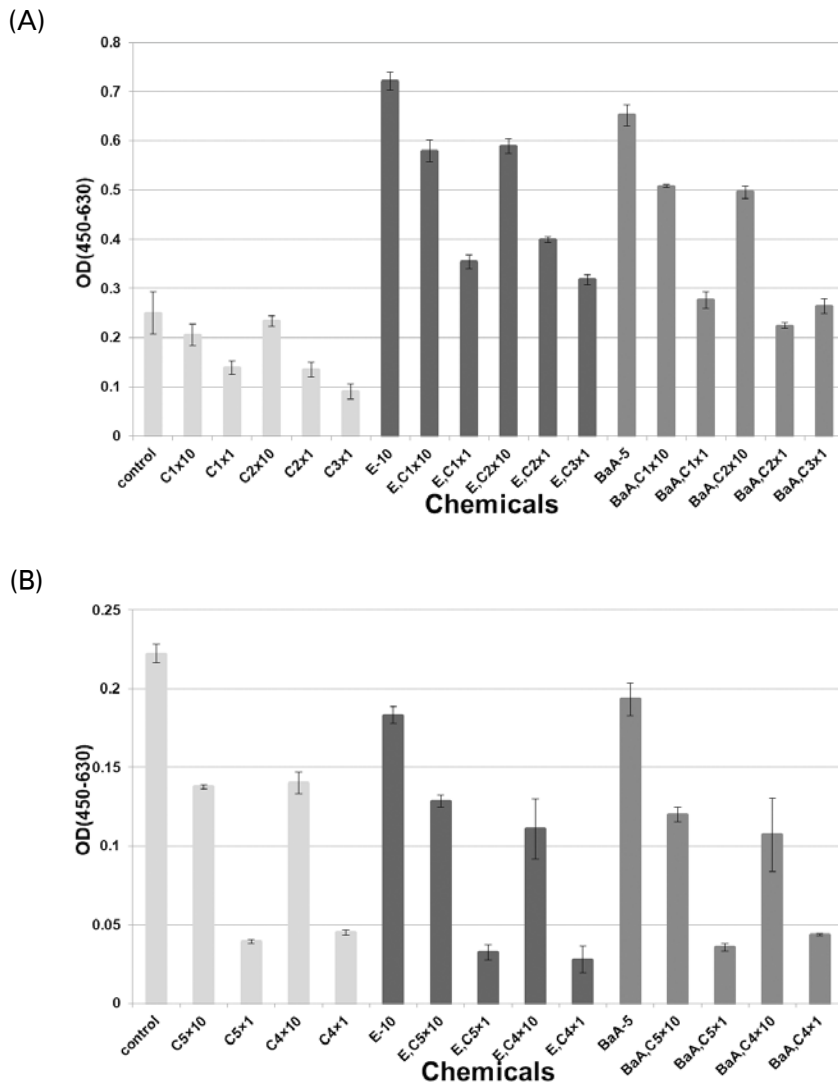


Fig. 3 Effects of *C. sativum* extracts on the growth of (A) MCF-7 and (B) MDA-MB-231 cells.

E-10, E: 10⁻¹⁰ M E₂, BaA-5, BaA: 10⁻⁵ M BaA, C1 - C5: *C. sativum* extracts, x10: 10-fold dilution, x1: undiluted.

4-2. 遺伝子発現レベルの解析

4-1. 細胞増殖試験と同様に、MCF-7 細胞及び MDA-MB-231 細胞に曝露し、遺伝子発現レベルの変化を調べた。標的遺伝子は pS2、CYP1A1、IL-6 の 3 つとし、コントロールの値を 1 として、内部標準遺伝子として用いた GAPDH で補正し、発現量を相対的に表した。

4-2-1. pS2 遺伝子

pS2 は、エストロジェン応答遺伝子で、MCF-7 細胞では、 E_2 によりその発現レベルが高まることが知られており、 10^{-10} M E_2 で pS2 の発現量を高めることが確認できた (Fig. 4A)。 10^{-5} M BaA でも、 E_2 より低いレベルだが、pS2 の発現量を高めることが確認できた。一方、パクチー抽出物単独ではほとんど変化が認められなかった。これは、細胞増殖において、エストロジェン様作用が認められないことと一致していた。BaA との共存下では、BaA による発現レベルの上昇がパクチーにより抑制される傾向がみられたが、 E_2 との共存下では、そのような傾向は認められなかった。

MDA-MB-231 細胞では、ER 陰性のため、 E_2 や BaA により発現量が上昇しなかった (Fig. 4B)。一方、パクチーでは原液で発現量が若干高まった。パクチーと E_2 や BaA の複合曝露では、パクチーのみと比較して、発現レベルが低下する傾向が見られた。

4-2-2. CYP1A1

CYP1A1 は、AhR 標的遺伝子で、PAHs で発現量が高まることが知られている。MCF-7 細胞では、これまでと同様 BaA により発現レベルは高まったが、パクチーの抽出物によっても CYP1A1 の発現レベルが濃度依存的に高まった (Fig. 5A)。両者の共曝露では、BaA での発現レベルと同等であった。一方、 E_2 の共存下では、パクチーによる CYP1A1 の発現レベルの上昇が抑制された。

MDA-MB-231 細胞でも、同様に BaA やパクチーの抽出物によって CYP1A1 の発現レベルが高まったが、MCF-7 細胞に比べて低いレベルであった (Fig. 5B)。 E_2 とパクチーの共曝露では、パクチーでの発現レベルと同等で、MCF-7 細胞のような抑制効果は認められなかった。一方、BaA とパクチーの共曝露では、BaA での発現レベルよりも低下した。

4-2-3. IL-6

IL-6 は、炎症マーカーとして知られるが、MCF-7 細胞では、BaA 単独では、control より発現量が高まり、パクチーでも BaA より低いレベルだが発現量が高まった (Fig. 6A)。また、 E_2 の共存下では、パクチーによる IL-6 の発現レベルの上昇が抑制される傾向にあった。パクチーと BaA を複合曝露させたものでも、BaA 単独よりも発現量が低くなる傾向にあった。従って、 E_2 はパクチーによって高められた IL-6 の発現を抑制し、パクチーは BaA によって高められた IL-6 の発現を抑制し

ていた。

MDA-MB-231 細胞では、BaA では上昇しなかったが、パクチーでは高濃度で発現量が若干高まる傾向にあったが、低いレベルでの変化であった (Fig. 6B)。パクチーと E₂ との複合曝露では、パクチーのみと比較してほとんど変化が認められず、BaA との複合曝露では、BaA での発現レベルとなっていた。

5. 考察

パクチーは、古くからその薬効が認識され、抗酸化、抗癌、鎮痛薬、低血圧、抗菌、抗炎症など様々な作用を持つとされ、東南アジアのタイなどでは幸福に向けた機能性食品であるとされている (5)。近年、細胞レベルでの効果についての研究も報告されてきた。

Elmas らは、ヒト前立腺癌細胞株の PC-3 及び LNCaP について、パクチー抽出物による遺伝子発現、生存率、コロニー形成、浸潤への影響を調べたが、コロニー形成、浸潤についてはいずれも抑制されていた (14)。同時に、遺伝子発現については、細胞による違いが認められたことを報告した。Tang らは、パクチーを根、葉、茎に分けて抽出し、MCF-7 細胞に曝露したところ、根で最も細胞増殖抑制作用があることを見出した (15)。本研究でも、パクチー抽出物は、MCF-7 細胞と MDA-MB-231 細胞において、細胞増殖を抑制していた。また、ER を発現している MCF-7 細胞では、E₂ や BaA によって細胞増殖能が高まるが、パクチーを複合曝露することにより、高められた細胞増殖が抑制された。従って、パクチーの成分の中に、細胞増殖に関与する因子に影響を与え、細胞増殖を抑制する作用があることが考えられた。そして、環境汚染物質の BaA の作用に影響を与えることも考えられた。

Elmas らは、遺伝子発現について、PC-3 細胞と LNCaP 細胞でパクチー抽出物により異なった結果が認められたことを報告したが、本実験では、MCF-7 細胞と MDA-MB-231 細胞において、pS2、CYP1A1、IL-6 の 3 遺伝子の発現について解析した。

pS2 は、エストロゲン応答遺伝子で、MCF-7 細胞では E₂ や BaA で発現量が高まるが、このことは、E₂ や BaA によって細胞増殖能が高まることと対応していた。一方、パクチーでは、pS2 の発現は高まることはなく、細胞増殖試験においても、エストロゲン様作用が認められないことと対応していた。また、パクチーには BaA によって高められた pS2 の発現を抑制する作用があると考えられ、これは E₂ とでは認められないため、BaA の作用機構に影響を与えていると考えられた。一方、ER を発現していない MDA-MB-231 細胞では、パクチー抽出物の原液で発現量が若干高まる程度だった。

CYP1A1 は、シトクロム P450 ファミリーの 1 つであり、薬物代謝酵素遺伝子と呼ばれる。生体の代謝や合成の触媒の中心的役割を担うが、PAHs により AhR を介して発現が誘導されることを報告してきた (10, 16)。PAHs の BaA や BaP などでは、MCF-7 細胞では発現レベルが上昇するが、パクチー抽出物でも高濃度の原液では、

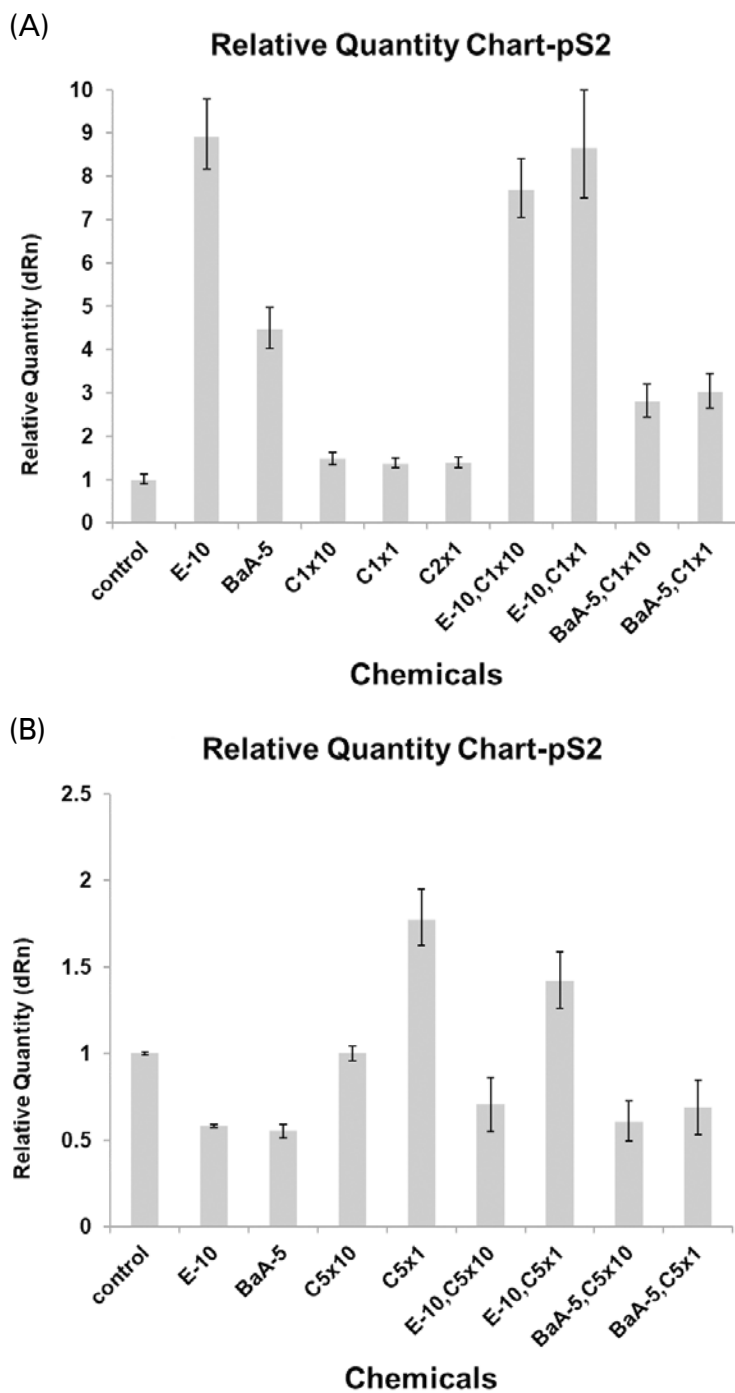


Fig. 4 Induction of pS2 in (A) MCF-7 and (B) MDA-MB-231 cells. E-10: 10^{-10} M E_2 , BaA-5: 10^{-5} M BaA, C1, C2, C5: *C. sativum* extracts, x10: 10-fold dilution, x1: undiluted.

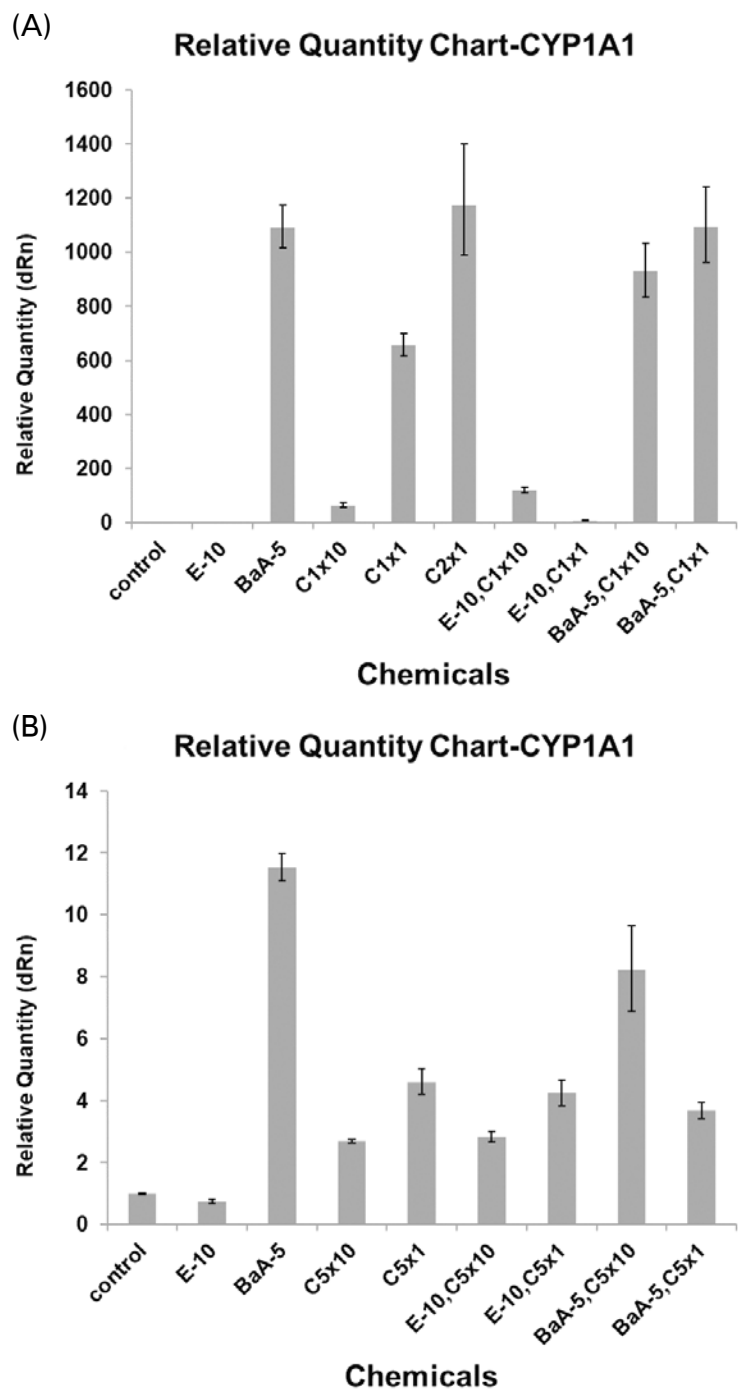


Fig. 5 Induction of CYP1A1 in (A) MCF-7 and (B) MDA-MB-231 cells. E-10: 10^{-10} M E_2 , BaA-5: 10^{-5} M BaA, C1, C2, C5: *C. sativum* extracts, x10: 10-fold dilution, x1: undiluted.

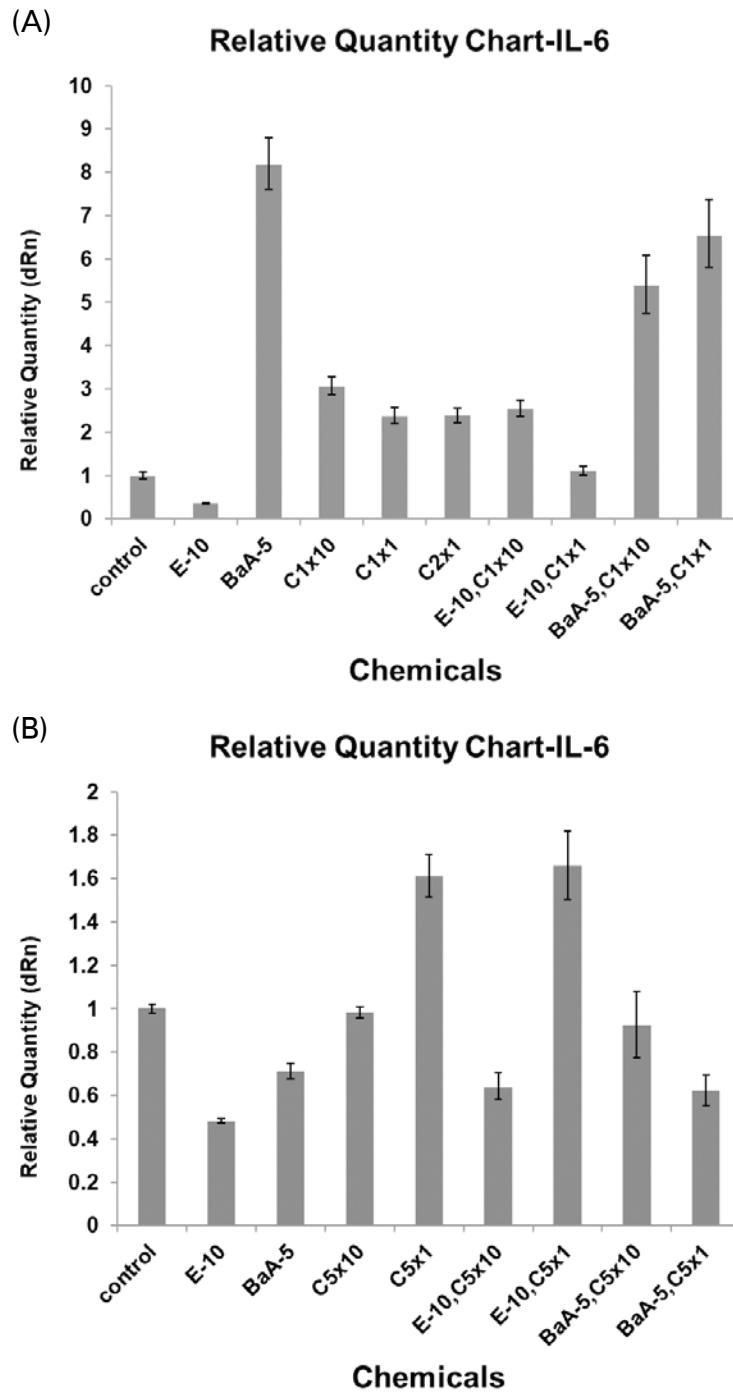


Fig. 6 Induction of IL-6 in (A) MCF-7 and (B) MDA-MB-231 cells. E-10: 10^{-10} M E_2 , BaA-5: 10^{-5} M BaA, C1, C2, C5: *C. sativum* extracts, x10: 10-fold dilution, x1: undiluted.

BaA と同レベルまで上昇した。このことは、パクチー抽出物に CYP1A1 の発現を上昇させる AhR に結合するリガンドとなる成分が含まれていることを示唆していた。パクチーは、BaA との共存下では、BaA での発現レベルと同等であったが、E₂ の共存下では、パクチーによる CYP1A1 の発現レベルの上昇が低下した。生体内でもこのような現象が起こる可能性も考えられ、E₂ 存在下では、パクチー下でも CYP1A1 の発現レベルの上昇が起こらないことも考えられた。MDA-MB-231 細胞でも、BaA やパクチーの抽出物によって、CYP1A1 の発現レベルが高まったが、MCF-7 細胞よりも低いレベルであった。これは、CYP1A1 の発現誘導が ER 陽性細胞で高められる可能性が考えられた。一方、MDA-MB-231 細胞で、BaA とパクチーの共曝露では、BaA での発現レベルよりも低下し、パクチーが BaA の効果を抑制していた。

IL-6 は、サイトカインであるインターロイキンの 1 種である。サイトカインは、主に免疫系や細胞の増殖・分化の調節、炎症反応を促す物質で、感染などの炎症により、好中球などの炎症性浸潤が起こる際に、IL-6 が骨髄系細胞の増殖、分化を促す働きをしていると考えられており、炎症マーカーとして用いられる。IL-6 の発現は、MCF-7 細胞では、BaA では高まるが、パクチーではそれほど上昇せず、炎症を起こす作用が BaA とは異なることが考えられた。BaA とパクチーの複合曝露では、BaA での発現レベルをやや低下させ、BaA の効果を抑えるような作用が認められた。また、MDA-MB-231 細胞では、BaA での上昇は認められず、パクチーによる影響もほとんど認められなかった。

今回は、ER の有無の違いがあるヒト乳がん細胞で比較したが、細胞により応答性が異なり、パクチーの作用が、ER 陽性細胞の MCF-7 でより顕著に現れていた。

本実験の結果については、パクチーに含まれるフラボノイドの影響も考えられた。フラボノイドについては、がん細胞の種類によって、細胞毒性効果が異なることが報告されている (17)。以前 Barros らは、パクチーのポリフェノールを解析し、主要なフラボノイドとしてケルセチンの誘導体があり、中でもルチン (quercetin-3-O-rutinoside) が多いことを報告した (18)。ルチンは、MCF-7 細胞において、E₂ による細胞増殖能を抑制しないという報告があった (19)。一方、ルチンもケルセチンもヒト白血病細胞 HL-60 では、細胞毒性を示したと報告されている (20)。また、ルチンは、AhR のアンタゴニスト作用があるとされるが、ヒト肝がん細胞 HepG2 やヒト結腸がん細胞 Caco-2 では、ケルセチンと異なり、CYP1A1 の遺伝子発現誘導がほとんどなかったと報告された (21 - 23)。ケルセチンについては、MCF-7 細胞と MDA-MB-231 細胞の両方に対してアポトーシスを起こし、MCF-7 細胞でより顕著に認められたことも報告された (24)。Schröder らは、緑茶やケルセチンにより、両細胞で同じように増殖抑制が見られ、ER 経路のみで起こるわけではないことを示唆した (25)。また、Ciolino らは、MCF-7 細胞で CYP1A1 がケルセチンで誘導されたことを示し、ケルセチンが AhR の天然のリガンドであると報告した (26)。Jin らも、Caco-2 細胞においても、ケルセチンが AhR のアゴニスト活性を示し、CYP1A1

の発現を上昇したと報告した (27)。本実験でも、パクチーによって細胞増殖や CYP1A1 の発現について似たような結果が得られており、パクチーに含まれるケルセチン、あるいはケルセチン様の物質の効果である可能性も考えられた。

AhR は、ダイオキシンや PAHs の受容体として知られ、AhR 活性が高まると、腫瘍の成長、転移、浸潤を促進するとされる (28)。一方、ケルセチンを始めとしたフラボノイドなど、多くの AhR の天然のリガンドが知られ、AhR を標的にした、天然リガンドによる癌治療の取り組みが考えられている (29 – 32)。ケルセチンは、AhR のアンタゴニストであるという報告もあり、ケルセチンなどのフラボノイドがダイオキシンなどの環境汚染物質の毒性から保護することを示唆した (21, 33)。

また、Caputo らは、パクチー実のエッセンシャルオイルで認められたヒト繊維芽細胞での細胞毒性活性が、主成分であるリナロールによるのではないかと報告した (34)。一方、タンパク質発現などエッセンシャルオイルで見られた他の効果は、リナロール単独の効果とは異なり、リナロールの効果を打ち消す成分の存在も考えられた。また、最近も、パクチー葉由来のエッセンシャルオイルの成分について詳細な報告があったが、混合物としてのエッセンシャルオイルで抗菌、抗炎症作用が認められた (35)。

赤クローバー (*Trifolium pretense* L.) は、植物栄養補助食品として、更年期症状軽減のために使用されているが、その中には、イソフラボンとして、バイオチャニン A、フォルモノネチン、ゲニステイン、ダイゼインが含まれていた (36)。MCF-7 細胞において、前者 2 つが AhR アゴニスト活性を持ち、後者 2 つが AhR アンタゴニスト活性を持つことが確認され、その結果、MCF-7 細胞においては、赤クローバー抽出物では、CYP1A1 の発現量が低容量では減少、高容量では増加し、含有イソフラボンの相乗効果が現れたことが報告された (36)。

本実験では、パクチーの粗抽出物を用いており、どのような成分によって現れた効果かははっきりしないが、パクチーには、細胞増殖抑制作用があり、PAHs が示すような細胞増殖を伴わない CYP1A1 の発現誘導作用があった。従って、天然の AhR のリガンドの効果の現れである可能性が考えられた。パクチーには、遺伝子発現に影響を与える成分が含まれており、他の遺伝子についても調べることにより、パクチーの様々な効能のメカニズムの解明につながる事が考えられた。食品として摂取することを想定すると、混合物として認められる効果を検証する必要もあると考えられた。最近、マウスの動物実験で、パクチー葉により、がん細胞の転移と浸潤が抑制され、癌の予後の改善に役立つ可能性も示された (37)。また、西尾らは、マウスで葉エキスの摂取により、重金属、特にヒ素の濃度が低下し、腎臓の酸化ストレスに対して耐性を持つことを報告した (38)。天然の植物であるパクチーの作用については、環境汚染物質に対する効果も含め、今後さらに研究を進めていく必要がある。

謝辞

本研究にあたり、静岡県立大学大学院生活健康科学研究科下位香代子名誉教授には、MDA-MB-231 細胞を分与していただきました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

参考文献

1. Kuruto R., Aburame M., Sakurai S., Ohura T. : The effects of plant leaves on the action of polycyclic aromatic hydrocarbons. Tokoha University Research Review (Faculty of Education), 37, 239-253, 2017.
2. Soto A.M., Sonnenschein C., Chung K.L., Fernandez M.F., Olea N., Serrano F.O. : The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. Environ. Health Perspect., 103, 113-122, 1995.
3. Kuruto R., Yamamoto S., Ohura T. : Effects of halogenated polycyclic aromatic hydrocarbons on gene expression. Tokoha Gakuen University Research Review (Faculty of Education), 33, 279-294, 2013.
4. Kuruto R., Abe T., Yoshida K., Ohura T. : The effects of polycyclic aromatic hydrocarbons and their halogenated derivatives on estrogenic action. Tokoha University Research Review (Faculty of Education), 35, 269-290, 2015.
5. Prachayasittikul V., Prachayasittikul S., Ruchirawat S., Prachayasittikul V. : Coriander (*Coriandrum sativum*): A promising functional food toward the well-being. Food Res. Int., 105, 305-323, 2018.
6. Shafie S.M., Liotta L.A. : Formation of metastasis by human breast carcinoma cells (MCF-7) in nude mice. Cancer Lett., 11, 81-87, 1980.
7. Cailleau R., Young R., Olivé M., Reeves W.J.Jr. : Breast tumor cell lines from pleural effusions. J. Natl. Cancer Inst., 53, 661-674, 1974.
8. Brinkley B.R., Beall P.T., Wible L.J., Mace M.L., Turner D.S., Cailleau R.M. : Variations in cell form and cytoskeleton in human breast carcinoma cells *in vitro*. Cancer Res., 40, 3118-3129, 1980.
9. Kuruto R., Yamamoto S., Akimoto K., Ohura T., Shimoi K. : The evaluation of contamination in environmental waters using human breast carcinoma cells. Tokoha University Research Review (Faculty of Education), 34, 293-308, 2014.
10. Kuruto R., Ohura T., Terao Y. : Effects of the chlorinated derivatives of environmental pollutant on gene expression. Tokoha Gakuen University Research Review (Faculty of Education), 30, 377-391, 2010.

11. Kuruto R., Mukojima K., Kataoka S., Ohura T. : The effects of toad venom on breast cancer cells. Tokoha University Research Review (Faculty of Education), 40, 243-258, 2020.
12. Ishiyama M., Miyazono Y., Sasamoto K., Ohkura Y., Ueno K. : A highly water-soluble disulfonated tetrazolium salt as a chromogenic indicator for NADH as well as cell viability. Talanta, 44, 1299-1305, 1997.
13. Tominaga H., Ishiyama M., Ohseto F., Sasamoto K., Hamamoto T., Suzuki K., Watanabe M. : A water-soluble tetrazolium salt useful for colorimetric cell viability assay. Anal. Commun., 36, 47, 1999.
14. Elmas L., Secme M., Mammadov R., Fahrioglu U., Dodurga Y. : The determination of the potential anticancer effects of *Coriandrum sativum* in PC-3 and LNCaP prostate cancer cell lines. J. Cell. Biochem., 120, 3506-3513, 2019.
15. Tang E.L., Rajarajeswaran J., Fung S.Y., Kanthimathi M.S. : Antioxidant activity of *Coriandrum sativum* and protection against DNA damage and cancer cell migration. BMC Complement. Altern. Med., 13, 347, 2013.
16. Ohura T., Morita M., Kuruto-Niwa R., Amagai T., Sakakibara H., Shimoi K. : Differential action of chlorinated polycyclic aromatic hydrocarbons on aryl hydrocarbon receptor-mediated signaling in breast cancer cells. Environ. Toxicol., 25, 180-187, 2010.
17. Sak K. : Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types. Pharmacogn. Rev., 8, 122-146, 2014.
18. Barros L., Dueñas M., Dias M.I., Sousa M.J., Santos-Buelga C., Ferreira I.C. : Phenolic profiles of *in vivo* and *in vitro* grown *Coriandrum sativum* L. Food Chem., 132, 841-848, 2012.
19. Nunes C., Silva C., Correia-Branco A., Martel F. : Lack of effect of the procarcinogenic 17 β -estradiol on nutrient uptake by the MCF-7 breast cancer cell line. Biomed. Pharmacother., 90, 287-294, 2017.
20. Araújo K.C., de M B Costa E.M., Pazini F., Valadares M.C., de Oliveira V. : Bioconversion of quercetin and rutin and the cytotoxicity activities of the transformed products. Food Chem. Toxicol., 51, 93-96, 2013.
21. Ashida H., Fukuda I., Yamashita T., Kanazawa K. : Flavones and flavonols at dietary levels inhibit a transformation of aryl hydrocarbon receptor induced by dioxin. FEBS Lett., 476, 213-217, 2000.
22. Pohl C., Will F., Dietrich H., Schrenk D. : Cytochrome P450 1A1 expression and activity in Caco-2 cells: modulation by apple juice extract and certain apple polyphenols. J. Agric. Food. Chem., 54, 10262-10268, 2006.
23. Vrba J., Kren V., Vacek J., Papouskova B., Ulrichova J. : Quercetin,

- quercetin glycosides and taxifolin differ in their ability to induce AhR activation and CYP1A1 expression in HepG2 cells. *Phytother. Res.*, 26, 1746-1752, 2012.
24. Kabała-Dzik A., Rzepecka-Stojko A., Kubina R., Iriti M., Wojtyczka R.D., Buszman E., Stojko J. : Flavonoids, bioactive components of propolis, exhibit cytotoxic activity and induce cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells MDA-MB-231 and MCF-7 - a comparative study. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*, 64, 1-10, 2018.
 25. Schröder L., Marahrens P., Koch J.G., Heidegger H., Vilsmeier T., Phan-Brehm T., Hofmann S., Mahner S., Jeschke U., Richter D.U. : Effects of green tea, matcha tea and their components epigallocatechin gallate and quercetin on MCF-7 and MDA-MB-231 breast carcinoma cells. *Oncol. Rep.*, 41, 387-396, 2019.
 26. Ciolino H.P., Daschner P.J., Yeh G.C. : Dietary flavonols quercetin and kaempferol are ligands of the aryl hydrocarbon receptor that affect CYP1A1 transcription differentially. *Biochem. J.*, 340, 715-722, 1999.
 27. Jin U.H., Park H., Li X., Davidson L.A., Allred C., Patil B., Jayaprakasha G., Orr A.A., Mao L., Chapkin R.S., Jayaraman A., Tamamis P., Safe S. : Structure-Dependent Modulation of Aryl Hydrocarbon Receptor-Mediated Activities by Flavonoids. *Toxicol. Sci.*, 164, 205-217, 2018.
 28. Murray I.A., Patterson A.D., Perdew G.H. : Aryl hydrocarbon receptor ligands in cancer: friend and foe. *Nat. Rev. Cancer*, 14, 801-814, 2014.
 29. Goya-Jorge E., Jorge Rodríguez M.E., Veitía M.S., Giner R.M. : Plant Occurring Flavonoids as Modulators of the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Molecules*, 26, 2315, 2021.
 30. Van der Heiden E., Bechoux N., Muller M., Sergent T., Schneider Y.J., Larondelle Y., Maghuin-Rogister G., Scippo M.L. : Food flavonoid aryl hydrocarbon receptor-mediated agonistic/antagonistic/synergic activities in human and rat reporter gene assays. *Anal. Chim. Acta.*, 637, 337-345, 2009.
 31. Zhang S., Qin C., Safe S.H. : Flavonoids as aryl hydrocarbon receptor agonists/antagonists: effects of structure and cell context. *Environ. Health Perspect.*, 111, 1877-1882, 2003.
 32. Yang T., Feng Y.L., Chen L., Vaziri N.D., Zhao Y.Y. : Dietary natural flavonoids treating cancer by targeting aryl hydrocarbon receptor. *Crit. Rev. Toxicol.*, 49, 445-460, 2019.
 33. Amakura Y., Tsutsumi T., Sasaki K., Nakamura M., Yoshida T., Maitani T. : Influence of food polyphenols on aryl hydrocarbon receptor-signaling pathway estimated by *in vitro* bioassay. *Phytochemistry*, 69, 3117-3130, 2008.

34. Caputo L., Souza L.F., Alloisio S., Cornara L., De Feo V. : *Coriandrum sativum* and *Lavandula angustifolia* Essential Oils: Chemical Composition and Activity on Central Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.*, 17, 1999, 2016.
35. Foudah A.I., Alqarni M.H., Alam A., Ayman Salkini M., Ibnouf Ahmed E.O., Yusufoglu H.S. : Evaluation of the composition and in vitro antimicrobial, antioxidant, and anti-inflammatory activities of Cilantro (*Coriandrum sativum* L. leaves) cultivated in Saudi Arabia (Al-Kharj). *Saudi J. Biol. Sci.*, 28, 3461-3468, 2021.
36. Dunlap T.L., Howell C.E., Mukand N., Chen S.N., Pauli G.F., Dietz B.M., Bolton J.L. : Red Clover Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) and Estrogen Receptor (ER) Agonists Enhance Genotoxic Estrogen Metabolism. *Chem. Res. Toxicol.*, 30, 2084-2092, 2017.
37. Huang H., Nakamura T., Yasuzawa T., Ueshima S. : Effects of *Coriandrum sativum* on Migration and Invasion Abilities of Cancer Cells. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, 66, 468-477, 2020.
38. Nishio R., Tamano H., Morioka H., Takeuchi A., Takeda A. : Intake of Heated Leaf Extract of *Coriandrum sativum* Contributes to Resistance to Oxidative Stress via Decreases in Heavy Metal Concentrations in the Kidney. *Plant Foods Hum. Nutr.*, 74, 204-209, 2019.