

20000123

厚生科学研究研究費補助金

がん克服戦略研究事業

発がんの高危険度群を対象としたがん予防に関する基礎及び臨床研究

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 若林 敬二

平成13(2001)年5月

目次

I. 総括研究報告	
発がんの高危険度群を対象としたがん予防 に関する基礎及び臨床研究	1
若林 敬二	
II. 分担研究報告	
1. 大腸発がん抑制物質の検索と作用機序 の解析	15
若林 敬二	
2. ラクトフェリンの発がん抑制作用の 検討と作用機序の解析	17
津田 洋幸	
3. 前立腺発がん抑制物質の検索	24
白井 智之	
4. 口腔及び食道発がん抑制物質の検索	29
田中 卓二	
5. 肺及び脾臓発がん抑制物質の検索	33
堤 雅弘	
6. ラクトフェリン含有食品のC型慢性肝炎 に対する効果	35
岡田 周市	
7. ヘリコバクター・ピロリの除菌による 胃前がん状態の変化	40
斉藤 大三	

8. 大腸ポリープの予防 石川 秀樹	43
9. 胃がん高危険度群の発がん予防を目的 としたフィールド・トライアル 津金 昌一郎	48
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	53
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	69

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）
総括研究報告書

発がんの高危険度群を対象としたがん予防に関する基礎及び臨床研究

主任研究者 若林 敬二 国立がんセンター研究所部長

研究要旨 本研究は、がんのハイリスクグループの発がん要因を把握するとともに、食品素材及び医薬品を対象としたがん予防剤、がん予防方法を開発し、臨床への応用を目指すことを目的としている。本年度の研究成果としては、COX-2 選択的阻害剤であるニメスリドが口腔内扁平上皮がんを抑制した。プロスタノイド受容体欠損マウス及びその受容体拮抗剤を用いた実験から、EPI 受容体が大腸発がんに関与していることが判明した。また、スナネズミにおいて、ウレアーゼ阻害剤が、ヘリコバクター・ピロリ誘発胃炎を抑制することが判明した。ラクトフェリンの大腸発がん抑制作用機序のひとつとして、サイトカイン IL-18 誘導の関与が示唆された。BOP によるハムスター肺がん発生系において、plasminogen activator 阻害剤である tranexamic acid が発がん抑制作用を示した。ラクトフェリンが C 型慢性肝炎患者の HCV RNA 量を減少させるかを検討するため無作為二重盲検試験の患者登録中である。萎縮性胃炎とヘリコバクター・ピロリ菌感染との関係を検討するため、現在観察期間中である。慢性萎縮性胃炎患者に対するビタミン C 投与は、平成 12 年度をもって終了し、240 名が 5 年間の服薬を完了した。

分担研究者

若林敬二	国立がんセンター研究所	部長
津田洋幸	国立がんセンター研究所	部長
白井智之	名古屋市立大学医学部	教授
田中卓二	金沢医科大学	教授
堤 雅弘	奈良県立医科大学	講師
岡田周市	国立がんセンター中央病院	医長
斎藤大三	国立がんセンター中央病院	部長
石川秀樹	大阪府立成人病センター研究所	医長
津金昌一郎	国立がんセンター研究所支所	部長

ある ONO-8711 の AOM 誘発マウス大腸 ACF 形成に及ぼす影響を調べた。更に、ONO-8711 を家族性大腸腺腫症のモデルである Min マウスに投与し、腺腫発生に対する効果を検討した。

(2) *H.pylori* 誘発胃炎の抑制物質の検索

ヘリコバクター・ピロリ (*H.pylori* ATCC43504) をスナネズミに感染させ、誘発される胃炎モデルを用いて、ウレアーゼ阻害剤であるアセトヒドロキサム酸(AHA) 及びフルロファミド(FFA) の胃炎抑制効果を検討した。

(3) ウシラクトフェリンの発がん抑制作用機構の検討

BALB/c 雄マウス (6 週齢) を用い、ウシラクトフェリン (bLF)、そのペプシン加水分解産物 (bLFH) およびウシアポトランスフェリン (bTF) を 300 mg/kg にて 1 回胃内投与して、1、3、6、24 および 48 時間後、または 1 日 1 回 7 日連続胃内投与し、最終投与 6 時間後にエーテル麻酔下採血、屠殺し、小腸、大腸組織を採取した。血液からは血清を分離し、腸は生食で洗浄後、腸の縦軸に沿って開いて粘膜上皮をスライドガラスで掻きとり、素早くアセトンドライアイスで凍結後、 -80°C で保存した。サイトカイン量の測定には ELISA キットを用いた。免疫組織染色サンプルは、bLF、bLFH および bTF を 1 日 1 回 300 mg/kg の用量で 3 日間投与し、24 時間後に採取した小腸組織をアセトンで固定した。パラフィン包埋・薄切片を用い、抗マウス CD4、CD8、IgM、IgA、IL-18 および IFN- γ 抗体による免疫染色を行った。

A. 研究目的

がんは、1981 年以來、我が国において死亡原因の第 1 位を占め、今後もさらに増え続けるものと予測される。このようながんの増加を抑制することは極めて重要である。本研究においては食品素材及び医薬品を対象として新規がん予防剤を検索、開発する基礎研究を行うとともに、発がんの高危険度群と考えられる人々を対象とした臨床研究を行うことにより、安全性の高い有効ながん予防方法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 大腸発がん抑制物質の検索と作用機序の解析
大腸発がんプロスタノイド受容体の関係を調べた。現在、8 種類のプロスタノイド受容体が知られており、その内、本年度は、PGE の 4 種の受容体の内、EPI と EP3、PGD の DP、TXA の TP、PGI の IP、PGF の FP の欠損マウスに、azoxymethane (AOM) を投与し、5 週後の、前がん病変と考えられている大腸 aberrant crypt foci (ACF) 形成を検討した。また、EPI の拮抗剤で

(4)前立腺発がん抑制物質の検索

前立腺がん抑制物質検索のために、Probasin SV40Tag トランスジェニックラット (Tg ラット) を用いて、大豆摂取に伴うイソフラボンの前立腺発がんおよび抑制効果を検討した。Tg ラットに、大豆胚芽熱水抽出イソフラボンを 0.25% の濃度で 15 週間混餌投与した後、ラット前立腺の腹葉、背側葉、前葉における腺癌および Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) の頻度を病理組織学的に検索した。さらに、F344 雄ラットに、0.25% の熱水抽出イソフラボンを 2 週間混餌投与後、前立腺から RNA を抽出し、Stress / Toxicology cDNA array を用い、イソフラボン投与により発現の差のある遺伝子を検索した。

(5)舌発がん抑制物質の検索

天然 (capsaicin、rotenon) 及び合成化合物 (nimesulide) の舌発がん修飾作用について 4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO) 誘発ラット舌発がんモデルを使用し、2 つの実験で検討した。動物は雄性 F344 ラットを使用し、capsaicin、rotenon はいずれも 0.05% の濃度でイニシエーション相またはプロモーション相に、nimesulide は 0.01% ないし 0.04% の濃度でプロモーション相に混餌投与した。尚、舌扁平上皮がんは 4-NQO (20 ppm) の 8 週間飲水投与で誘発し、実験期間は 32 ~ 38 週とし、実験終了時に病理組織学的検索を行った。

(6)ラット肺癌発生系における、 α -streptococcus の肺発癌促進作用の検討

雄性 Wistar 系ラットに N-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine (BHP) を投与した後、肺癌患者より分離した α -streptococcus を経気管的に肺内へ 2 週間に 1 回の割合で計 4 回投与した。

(7)膵臓発がん抑制物質の検索

雌性シリアンハムスターに N-nitrosobis(2-oxypropyl)amine (BOP) を投与し、短期膵臓発生系に従い促進圧力操作を 2 回行った後、誘導型 NO 合成酵素阻害剤である phenyl-N-tert-butylnitron (PBN) および plasminogen activator (PA) 阻害剤である tranexamic acid (TA) を投与し、膵臓発癌抑制作用の検討を行った。

(8)ウシラクトフェリンの C 型慢性肝炎に対する効果

ラクトフェリンが C 型慢性肝炎患者の HCV RNA 量を減少させるかを検討するため、C 型慢性肝炎患者をラクトフェリン群 (1.8 g/日) とプラセボ群に無作為化割付けする。ラクトフェリン投与 12 週後の時点で、HCV RNA 量ま

たは GTP 値を測定する。これらの値が 50% 以上減少した場合には、さらにラクトフェリンを 1 年間追加摂取することが可能とする。

(9)ヘリコバクター・ピロリの除菌による胃前がん状態の変化

ヘリコバクター・ピロリ感染と胃発がんとの因果関係を検討するために、胃の限局性病変を有さない 20-59 歳のヘリコバクター・ピロリ感染者に、除菌群及び非除菌群の無作為割付けを施行し、各群における胃粘膜萎縮の評価に関して 750 例を目標に行っている。除菌には、Lansoprazole (常用量、7 日間：経口)、Clarithromycin (常用量、7 日間：経口)、Amoxicillin (常用量、7 日間：経口) の三剤併用経口療法を用いる。

(10)大腸ポリープの予防

大腸発がんの高危険度群である多発性大腸腺腫症患者と家族性大腸腺腫症患者を対象に食事成分の投与による介入試験を行っている。多発性大腸腺腫症患者に対する介入試験：対象は、40 から 65 歳までの多発性大腸腺腫症患者である。無作為に、食事指導のみを行う (I) 群と食事指導を行った上に小麦ふすまビスケットを投与する (II) 群に割り付けた。2 年目と 4 年目に大腸内視鏡検査による新たな大腸腫瘍の発生の有無をエンドポイントとする。家族性大腸腺腫症患者に対する介入試験：対象は、16 歳以上の家族性大腸腺腫症患者である。大腸がんの予防法として食生活指導、小麦ふすまビスケット、緑茶抽出物、乳糖錠を用いる一部二重盲検法による 2 X 2 因子による無作為割付け試験を行う。主なエンドポイントは、肛門縁から 20 cm の範囲における大腸腫瘍の 2 年間の増減である。

(11)胃がん高危険度群の発がん予防を目的としたフィールド・トライアル

胃がんの前がん状態と考えられている萎縮性胃炎に対するビタミン C 投与によるがん予防効果を検討するため、慢性萎縮性胃炎の保有者を 2 群に分け、多量 (500 mg/日) と少量 (50 mg/日) 投与群として、ビタミン C を 5 年間投与した。今後 5 年間追跡調査を行い、胃がんの罹患率及び関連バイオマーカーを検討する。

(倫理面への配慮)

人を対象とする研究はすべて厳密なインフォームド・コンセントを本人から得て進めている。有害事象が生じて研究を中止する場合も本人に十分な説明をし、了解を得ている。また、動物実験は各研究者の所属施設の実験動物取扱い (倫理) 規定を遵守して行っている。

C. 研究結果と考察

(1)大腸発がん抑制物質の検索と作用機序の解明
プロスタノイド受容体欠損マウスに AOM を投与したところ、EP1 受容体欠損マウスのみ、野生型マウスに比し、有意に ACF 数が減少していた(野生型平均 11.8 個に対し欠損マウス 7.6 個、 $P<0.05$)。EP1 受容体拮抗剤、ONO-8711(250, 500, 1000 ppm) は AOM 誘発マウス ACF 数を平均 16.3 個から 12.7、11.3、10.6 個に濃度依存的に減少させた。また、ONO-8711 の 500 ppm 7 週間投与により、Min マウスの腸管ポリープ数が、59.3 個から 33.4 個まで有意に減少した($P<0.01$)。これらの結果から、大腸発がんには PGE2 受容体である EP1 が関与しており、EP1 の受容体拮抗剤は、大腸発がん予防物質として有用である可能性が示唆された。

(2)*H.pylori* 誘発胃炎の抑制物質の検索

ウレアーゼ阻害剤である AHA (2500 ppm) 及び FFA (20, 100 ppm) は、スナネズミにおける *H. pylori* 誘発胃炎を有意に抑制し、FFA では、強い除菌効果も認めた。この結果から、抗生物質耐性ヘリコバクター感染に対する臨床応用が期待される。

(3)ウシラクトフェリンの発がん抑制作用機構の検討

bLF および bLFH の投与により、小腸リンパ組織および粘膜層内における CD4⁺および CD8⁺T 細胞、さらに粘膜層内 IgM⁺及び IgA⁺B 細胞の数が有意に増加したが、bTF では増加しなかった。bLF、bLFH と bTF により誘導される小腸粘膜内 IL-18 濃度は、3-6 時間後に無処置群の約 2.5 倍に有意に増加した。大腸粘膜内 IL-18 濃度も有意に増加した。ウシアルブミンでは影響はなかった。血清中 IL-18 濃度は、bLF 投与 6 時間後に有意に増加したが他の投与では有意な増加はなかった。小腸粘膜内の IFN- γ 濃度は、bLF 及び bLFH により著しく増加した。又、IFN- γ 細胞も著しく増加していた。炎症性サイトカインと考えられている IL-1 β 、TNF- α 等のサイトカインは著しく減少した。このように bLF および bLFH は腸粘膜におけるサイトカイン制御および免疫系細胞の活性化などに大きな影響を与えることが明らかになった。

(4)前立腺発がん抑制物質の検索

Tg ラットに大豆非含有基礎食を投与すると、腹葉前立腺には、12 例中 12 例(100%)の腺癌が観察され、背側葉では PIN のみが 5 例、PIN および腺癌が混在するものは 7 例観察された。前葉には PIN が 1 例、腺癌は 11 例観察され、

このうち 10 例は微小浸潤癌であった。一方イソフラボン投与群では、腹葉癌は 12 例中 12 例、背側葉では PIN のみが 3 例、PIN および腺癌が混在するものが 9 例、前葉の腺癌は 10 例観察され、このうち 10 例は微小浸潤癌であった。すなわち、イソフラボン投与群では、対照群とほぼ同程度の前立腺癌が誘発され、熱水抽出イソフラボンの発がん抑制は観察されなかった。cDNA アレイを用いた研究では、207 個の遺伝子群のうち、イソフラボン投与により対照群に比して 2 倍以上発現が上昇する遺伝子は、HSP27, CDK4, GST など 8 種類観察された。また対照群に比して 0.5 倍までの発現低下を示す群は、MAP kinase, NDP kinase, Cyclin D1, D3 など 9 種類みられた。従来の発がん物質誘発ラット前立腺癌モデルでは、60 週もの長期にわたる実験期間が必要であった。これに対して Probasin SV40 トランスジェニックラットを用いた前立腺癌モデルでは、15 週という短期間にラット前立腺にほぼ 100%腺癌および前癌病変が誘発され実験期間の短縮が可能であった。しかし今回の実験では、大豆抽出イソフラボンの修飾作用は見られず、イソフラボンの投与期間および投与量が、従来の動物実験に比して少ない可能性、およびこのトランスジェニックラットにおける導入遺伝子の発がん作用が非常に強く、イソフラボン投与の影響が見いだされなかった可能性があげられる。一方、cDNA アレイを用いた研究では大豆胚芽熱水抽出物をラットに投与すると前立腺において種々の遺伝子発現変化が見いだされた。従って、イソフラボン投与により前立腺組織における遺伝子発現に何らかの影響があることは示唆されるが、発がん修飾作用を示すまでには至らなかったと考えられる。今後、トランスジェニックモデルの発がん予防物質のスクリーニングへの応用の有用性と共に、大豆胚芽熱水抽出物の発がん修飾作用の検索にはさらなる研究が必要であると考えられる。

(5)舌発がん抑制物質の検索

カプサイシン及びロテノンの舌発がんには及ぼす効果：舌がんの発生頻度は 4-NQO 投与群：53% (8/15)、4-NQO+0.05% カプサイシン群：24% (4/17)、4-NQO+0.05% ロテノン群：16% (3/19)、4-NQO \rightarrow 0.05% カプサイシン群：21%(3/14)、4-NQO \rightarrow 0.05% ロテノン群：19% (3/16)で、0.05%ロテノンのイニシエーション相投与で舌扁平上皮がんの発生を有意($P<0.05$)に抑制した。ニメスリドの舌発がん抑制効果：舌がんの発生頻度は 4-NQO 投与群：53% (9/17)、4-NQO \rightarrow 0.01% ニメスリド群：42% (5/12)、4-NQO \rightarrow 0.04% ニメスリド群：8% (1/12)で、0.04% ニメスリド投与で舌

扁平上皮がん発生を有意 ($P < 0.02$) に抑制した。以上の結果より、天然性化合物ロテノンはいニシエーション相投与で、COX-2 阻害剤ニメスリドはプロモーション相投与で舌がん抑制効果を発揮するものと考えられた。ニメスリドによる発がん抑制機構は、細胞増殖活性修飾の観点から現在解析中である。カプサイシンはマウス皮膚発がんを抑制し、COX-2 阻害作用や NF- κ B 誘導活性を抑制する効果もあるが、口腔発がんには影響しないことが明らかとなり、COX-2 阻害作用はニメスリドに比べて弱いものと予想された。ロテノンの発がん修飾 (抑制) 効果は初めて明かとなったが、最近、ロテノン曝露のパーキンソン病発症への関与が指摘されている。

(6) ラット肺癌発生系における、 α -streptococcus の肺発癌促進作用の検討

今回の実験条件下で、 α -streptococcus 単独では肺に腫瘍性病変を誘発することはなく、強い炎症を惹起することもなかった。また、 α -streptococcus の投与は BHP による肺腺癌および扁平上皮癌発生に有意な促進作用を示さなかった。

(7) 膵臓発がん抑制物質の検索

1% TA 投与群において、膵癌の発生頻度、動物 1 匹あたりの発生個数の有意な減少がみられた。また、TA 投与群では膵の炎症反応の減弱もみられたが、PBN 投与群においては、膵発癌の抑制、炎症の減弱はみられなかった。TA の膵発癌抑制作用を確認するため同様の実験を再度行った結果、0.05% および 0.1% TA 投与群において動物 1 匹あたりの膵癌発生個数の有意な減少がみられた。膵管病変周囲の炎症反応は TA 投与により減弱したが、PBN にはそのような作用がないことより、膵の炎症に NO ラジカルをかいする炎症反応系の関与は少ないことが示唆され、膵発癌においても NO ラジカルに関与は少ないことが示唆される。一方、TA が膵の炎症反応と発癌を抑制したことより、膵炎および膵発癌に PA が関与することが示唆された。

(8) ウシラクトフェリンの C 型慢性肝炎に対する効果

HCV 持続感染は、慢性肝炎など慢性肝疾患の主たる原因である。ラクトフェリンの C 型慢性肝炎に対する効果を調べるため、現在介入試験の患者登録中である。

(9) ヘリコバクター・ピロリの除菌による胃前がん状態の変化

1995 年 9 月から 2000 年 1 月までの総参加者数は 640 例と極めて少なく、2000 年 6 月か

らは①本研究の当初の 2 つの主要評価項目を 1 つに絞る、つまり「*H. pylori* 除菌による胃粘膜萎縮の発生および進展の予防」に関する比較検討のみとし、もう一つの「胃癌発生頻度の比較検討」は評価項目としない。②参加登録期間は 2000 年 12 月 31 日まで、経過観察期間は 2004 年 3 月 31 日までとする、という変更での研究継続が認められた。この指示に従い、2000 年 12 月 31 日、751 例をもって参加登録を終了した。当初の研究計画を遂行できなかった問題点を整理してみると、①国民に対するマスコミの過大広告「*H. pylori* 感染＝胃癌」の概念を払拭することができず、除菌群・非除菌群への無作為に割付が困難であったこと、②試験に参加するメリットがはっきりしない (一部費用の患者負担も含め) こと、③長期間、経過観察されることへの患者の抵抗、④CRC の導入が困難で、担当医師が日常業務内での十分説明するための時間の確保が困難なこと、などが挙げられた。

(10) 大腸ポリープの予防

多発性大腸腺腫患者に対する介入試験：1993 年 6 月の参加呼びかけ開始から 4 年 4 ヶ月目の 1997 年 9 月に目標参加者数に到達した。割付対象者は 231 人で、I 群 115 人、II 群 116 人に割り付けされた。研究不適者 5 人 (I 群 3 人、II 群 2 人)、参加拒否者 26 人 (I 群 12 人、II 群 14 人) であり、両群間に差はなかった。両群の背景に差はなく、割付は良好に行われたと考えた。2 年目及び 4 年目の経過観察のための大腸内視鏡検査の受診も良好であり、順調に大腸内視鏡検査は実施されている。家族性大腸腺腫症患者に対する介入試験：2000 年 8 月より参加呼びかけ開始、2001 年 3 月現在、大阪府立成人病センターにおける試験的投与試験では 12 名に参加を呼びかけ、1 名のみ参加を拒否した。予備登録では 25 名に参加を呼びかけ、全員の参加同意を得ている。家系内における保因者診断は 8 人に実施している。

(11) 胃がん高危険度群の発がん予防を目的としたフィールド・トライアル

平成 7 年度に 439 名で開始された後、平成 12 年 10 月に投薬を終了し、240 名が 5 年間の服薬を完了した。全期間において健診結果の範囲内では問題となるような副作用の出現は認めなかった。服薬終了前に、血中ペプシノーゲン値、ヘリコバクター抗体価などの測定及び食事調査を実施した。食事調査結果を研究参加者に返却する目的で調査結果説明会を実施した。疾病登録も継続して実施した。

D. 結論

プロスタノイド受容体の内 EP1 が大腸発がんにおいて重要な役割を演じていること、及びその拮抗剤が大腸がん予防物質として有用であり、今後臨床応用にむけた検討が必要と考えられた。ヘリコバクター・ピロリ菌感染誘発胃炎をウレアーゼ阻害剤が抑制することが判明した。このことより、抗生物質耐性ヘリコバクター・ピロリ菌に対する胃炎抑制物質としてウレアーゼ阻害剤が有効である可能性が示唆された。今後臨床応用を含めて検討していく。

ラクトフェリンおよびその加水分解産物によって小腸上皮内に IL-18 が誘導され、細胞傷害性 T 細胞や B 細胞、IFN- γ 細胞も多数誘導された。また IL-18 は血清中にも増加し全身的に細胞傷害性 T 細胞や、IFN- γ 細胞を誘導していると考えられた。IFN- γ は血管新生を阻害することから、このようなサイトカインによる免疫系細胞の活性化とともに新生血管阻害が、発がん抑制や転移抑制に大きく影響したのと考えられた。

大豆由来イソフラボンを豊富に含む大豆胚芽熱抽出物の前立腺発がんおよびその影響を最近我々が開発した Probasin SV40Tag トランスジェニックラット前立腺癌モデルで検索したところ、明らかな前立腺発がん修飾作用は見いだされなかった。一方、cDNA アレイを用いた研究では、この大豆胚芽熱抽出物をラットに投与すると、前立腺で種々の遺伝子発現が変化していることを見いだした。従ってこのイソフラボン投与により前立腺組織の遺伝子発現に何らかの影響を与えていることが示唆されるが、発がん修飾作用を示すまでには至らなかった。

ロテノン及びニメスリドには舌発がんを抑制する効果があることが判明したが、ロテノン曝露とパーキンソン病発症の関連を考慮すると、介入試験を目指す候補物質はニメスリドであると考えられた。BHP によるラット肺癌発症系において、今回の実験条件下では α -streptococcus に有意な肺発癌促進はみられなかった。BOP によるハムスター脾癌発症系において、tranexamic acid に発癌抑制作用のあること、PBN には発癌抑制作用のないことが示された。

ラクトフェリンが C 型慢性肝炎患者の HCV RNA 量を減少させるかを検討するため、平成 13 年度より、無作為二重盲検試験の患者登録を始めている。又、萎縮性胃炎とヘリコバクター・ピロリ菌感染との関係を検討するため、現在観察期間中である。大腸癌高危険度群に対する大腸癌予防のための介入試験は順調に進捗しており、2001 年度末には多発性腺腫患者に対する試験が終了し、2003 年度末には家族性大腸腺腫症患者に対する試験が終了する予定であ

る。これらの試験が完遂されたならば、大腸癌予防に関する多くの知見が得られるものと考えられる。

萎縮性胃炎に対するビタミン C の効果を調べるため、平成 12 年 10 月で 5 年間の投薬を終了し、240 名が 5 年間の服薬を完了した。ビタミン C のみの投与となつてからの脱落者は比較的少なかった。効果判定のために、疾病登録の精度を維持し、さらに向上させることが重要である。また、免疫系・呼吸機能など、ビタミン C 摂取との関連が示唆されている疾患との関連について検討するための調査も併せて実施することを計画している。

E. 健康危険情報 なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawamori, T., Takahashi, M., Watanabe, K., Ohta, T., Nakatsugi, S., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Suppression of azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci by a nitric oxide synthase inhibitor. *Cancer Lett.*, 148: 33-37 (2000).
- 2) Ohta, T., Nakatsugi, S., Watanabe, K., Kawamori, T., Ishikawa, F., Morotomi, M., Sugie, S., Toda, T., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Inhibitory effects of *Bifidobacterium*-fermented soy milk on 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine-induced rat mammary carcinogenesis, with a partial contribution of its component isoflavones. *Carcinogenesis*, 21: 937-941 (2000).
- 3) Mutoh, M., Takahashi, M., Fukuda, K., Matsushima-Hibiya, Y., Mutoh, H., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Suppression of cyclooxygenase-2 promoter-dependent transcriptional activity in colon cancer cells by chemopreventive agents with a resorcin-type structure. *Carcinogenesis*, 21: 959-963 (2000).
- 4) Watanabe, K., Kawamori, T., Nakatsugi, S., Ohta, T., Ohuchida, S., Yamamoto, H., Maruyama, T., Kondo, K., Narumiya, S., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Inhibitory effect of a prostaglandin E receptor subtype EP₁ selective antagonist, ONO-8713, on development of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in mice. *Cancer Lett.*, 156: 57-61 (2000).
- 5) Mutoh, M., Takahashi, M., Fukuda, K.,

- Komatsu, H., Enya, T., Matsushima-Hibiya, Y., Mutoh, H., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Suppression by flavonoids of cyclooxygenase-2 promoter-dependent transcriptional activity in colon cancer cells: structure-activity relationship. *Jpn. J. Cancer Res.*, 91: 686-691 (2000).
- 6) Fukutake, M., Miura, N., Yamamoto, M., Fukuda, K., Iijima, O., Ishikawa, H., Kubo, M., Okada, M., Komatsu, Y., Sasaki, H., Wakabayashi, K., Ishige, A. and Amagaya, S. Suppressive effect of the herbal medicine Oren-gedoku-to on cyclooxygenase-2 activity and azoxymethane-induced aberrant crypt foci development in rats. *Cancer Lett.*, 157: 9-14 (2000).
 - 7) Tanigawa, T., Kawamori, T., Iimuro, M., Ohta, T., Higuchi, K., Arakawa, T., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Marked enhancement by fish meal of *Helicobacter pylori*-induced gastritis in mongolian gerbils. *Jpn. J. Cancer Res.*, 91: 769-773 (2000).
 - 8) Tanaka, T., Kawabata, K., Kohno, H., Honjo, S., Murakami, M., Ota, T. and Tsuda, T. Chemopreventive effect of bovine lactoferrin on 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue carcinogenesis in male F344 rats. *Jpn. J. Cancer Res.*, 91: 25-33 (2000).
 - 9) Krutovskikh, V. K., Troyanovsky, S. M., Piccoli, C., Tsuda, H., Asamoto, M. and Yamasaki, H. Differential effect of subcellular localization of communication impairing gap junction protein connexin43 on tumor cell growth *in vivo*. *Oncogene*, 19: 505-513 (2000).
 - 10) Asamoto, M., Ochiya, T., Toriyama-Baba, H., Ota, T., Sekiya, T., Terada, M. and Tsuda, H. Transgenic rats carrying human c-Ha-ras proto-oncogenes are highly susceptible to N-methyl-N-nitrosourea mammary carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 21(2): 243-249 (2000).
 - 11) Tanaka, T., Kawabata, K., Kohno, H., Honjo, S., Murakami, M., Shimada, R., Kagami, S. and Tsuda, H. Bovine lactoferrin inhibits rat tongue carcinogenesis. Shimazaki, k., Tsuda, H., Tomita, M., Kuwata, T., Perraudin, J. (eds.) In: *Lactoferrin: Structure, Function and Applications*, Elsevier Science, Tokyo, pp: 401-411 (2000).
 - 12) Shimizu, N., Ikehara, Y., Nozaki, K., Kaminishi, M., Tsuda, H., Sugiyama, A., Katsuyama, T. and Tatematsu, M. Effects of lactoferrin administration in *helicobacter pylori* infection animal model. K. Shimazaki et al. (eds.) In: *Lactoferrin: Structure, Function and Applications*, Elsevier Science, Tokyo, pp: 209-215 (2000).
 - 13) Tsuda, H., Sekine, K., Ushida, Y., Kuhara, T., Takasuka, N., Iigo, M., Han, B. S. and Moore M. A. Milk and dairy products in cancer prevention: focus on bovine lactoferrin. *Mutation Res.*, 462: 227-233 (2000).
 - 14) Ota, T., Asamoto, M., Toriyama-Baba, H., Yamamoto, F., Matsuoka, Y., Ochiya, T., Sekiya, T., Terada, M., Akaza, H. and Tsuda, H. Transgenic rats carrying copies of the human c-Ha-ras proto-oncogene exhibit enhanced susceptibility to N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine bladder carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 21(7): 1391-1396 (2000).
 - 15) Wang, W. P., Iigo, M., Sato, J., Sekine, K., Adachi, I. and Tsuda, H. Activation of intestinal mucosal immunity in tumor-bearing mice by lactoferrin. *Jpn. J. Cancer Res.*, 91: 1022-1027 (2000).
 - 16) Maeda, M., Iigo, M., Tsuda, H., Fujita, H., Yonemura, Y., Nakagawa, K., Endo, Y. and Sasaki, T. Antimetastatic and antitumor effects of 2,4-diamino-6-(pyridine-4-yl)-1,3,5-triazine (4PyDAT) on the high lung metastatic colon 26 tumor in mice. *Anti-Cancer Drug Design*, 15: 217-223 (2000).
 - 17) Kim, D. J., Takasuka, N., Nishino, H. and Tsuda, H. Chemoprevention of lung cancer by lycopene. Flohé, L., Niki, E., Whelan, J. (eds.) In: *Bio Factors*, IOS Press, vol: 13, pp: 95-102 (2000).
 - 18) Tsuda, H., Sekine, K. Milk components as cancer chemopreventive agents. *Asian Pacific J. of Cancer Prev.*, 1: 277-282 (2000).
 - 19) Park, C. B., Kim, D. J., Moore, M. A., Takasuka, N. and Tsuda, H. Promotion of liver lesion development in the syrian hamster by dietary fat following multi-organ initiation is inhibited by DHEA-S administration. *Asian Pacific J. of Cancer Prev.*, 1: 329-332 (2000).
 - 20) Tokuzen, R., Iwahori, Y., Asamoto, M., Iigo, M., Hasegawa, F., Satoh, T., Ishidate, M. Jr. and Tsuda, H. Establishment and characterization of three new rat renal cell carcinoma cell lines from N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine-induced basophilic cell tumors. *Pathol. International*,

- 51: 65-71 (2000).
- 21) Tsuda, H., Asamoto, M., Ochiya, T., Toriyama-Baba, H., Ota, T., Sekiya, T. and Terada, M. High susceptibility of transgenic rats carrying the human c-Ha-ras proto-oncogene to chemically-induced mammary carcinogenesis. *Mut. Res.*, 9120: 1-10 (2001).
 - 22) Imaida, K., Tamano, S., Kato, K., Ikeda, Y., Asamoto, M., Takahashi, S., Nir, Z., Murakoshi, M., Nishino, H. and Shirai, T., Lack of chemopreventive effects of lycopene and curcumin on experimental rat prostate carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 22: 467-472 (2001).
 - 23) Shirai, T., Takahashi, S., Cui, L., Futakuchi, M., Kato, K., Tamano, S. and Imaida, K., Experimental prostate carcinogenesis-rodent models. *Mutation Res.*, 462: 219-226 (2000).
 - 24) Kato, K., Takahashi, S., Cui, L., Toda, T., Suzuki, S., Futakuchi, M., Sugiura, S. and Shirai, T., Suppressing effects of dietary genistin and daidzin on rat prostate carcinogenesis. *Jpn. J. Cancer Res.* 91: 786-791 (2000).
 - 25) Tanaka, T., Kawabata, K., Kohno, H., Honjo, S., Murakami, M., Ota, T. and Tsuda, H. Chemopreventive effect of bovine lactoferrin on 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue carcinogenesis in male F344 rats. *Jpn. J. Cancer Res.*, 91: 25-33 (2000).
 - 26) Kawabata, K., Tanaka, T., Yamamoto, T., Ushida, J., Hara, A., Murakami, A., Koshimizu, K., Ohigashi, H., Stoner, G.D. and Mori, H. Suppression of N-nitrosomethylbenzylamine-induced rat esophageal tumorigenesis by dietary feeding of 1- α -acetoxychavicol acetate. *Jpn. J. Cancer Res.*, 91: 148-155 (2000).
 - 27) Tanaka, T., Kohno, H., Shimada, R., Kagami, S., Yamaguchi, F., Kataoka, S., Ariga, T., Murakami, A., Koshimizu, K. and Ohigashi, H. Prevention of colonic aberrant crypt foci by dietary feeding of garcinol in male F344 rats. *Carcinogenesis*, 21: 1183-1189 (2000).
 - 28) Tanaka, T., Kohno, H., Murakami, M., Shimada, R., Kagami, S., Sumida, T., Azuma, Y. and Ogawa, H. Suppression of azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats by Mandarin juices rich in b-cryptoxanthin and hesperidin. *Int J Cancer*, 88: 146-150 (2000).
 - 29) Kohno, H., Yamaguchi, N., Ohdoi, C., Nakajima, S., Odashima, S. and Tanaka, T. Modifying effect of tuna orbital oil rich in decosahexaenoic acid and vitamin D3 on azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Oncol. Reports*, 7: 1069-1074 (2000).
 - 30) Tanaka, T., Kohno, H., Murakami, M., Kagami, S. and El-Bayoumy, K. Suppressing effects of dietary supplementation of the organoselenium 1,4-phenylenebis(methylene)selenocyanate and the citrus antioxidant auraptene on lung metastasis of melanoma cells in mice. *Cancer Res.*, 60: 3713-3716 (2000).
 - 31) Murakami, A., Nakamura, Y., Tanaka, T., Tokuda, H., Nishino, H., Kuwahara, S., Takahashi, Y., Ogawa, K., Yano, M., Koshihara, T., Koshimizu, K., Torikai, K. and Ohigashi, H. Inhibitory effect of citrus nobiletin on phorbol ester-induced skin inflammation, oxidative stress, and tumor-promotion in mice. *Cancer Res.*, 60: 5059-5066 (2000).
 - 32) Kawabata, K., Tanaka, T., Yamamoto, T., Murakami, A., Koshimizu, K., Ohigashi, H., Stoner, G.D. and Mori, H. Suppression of N-nitrosomethylbenzylamine-induced rat esophageal tumorigenesis by dietary feeding of auraptene. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 19: 45-52 (2000).
 - 33) Tanaka, T., Maeda, M., Kohno, H., Murakami, M., Kagami, S., Miyake, M. and Wada, K. Inhibition of azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats by citrus limonoids, obacunone and limonin. *Carcinogenesis*, 22: 193-198 (2000).
 - 34) Tsutsumi, M., Kitada H., Shiraiwa K., Takahama M., Tsujiuchi T., Sakitani H., Sasaki Y., Murakawa K., Yoshimoto Y., Konishi Y. Inhibitory effects of combined administration of antibiotics and anti-inflammatory drugs on lung tumor development initiated by N-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine in rats. *Carcinogenesis* 21, 251-256, 2000
 - 35) Tsutsumi, M., Kadomatsu K., Tsujiuchi T., Sakitani H., Ikematsu S., Kubozoe T., Yoshimoto Y., Muramatsu T., Sakuma S., Konishi Y. Overexpression of midkine in pancreatic duct adenocarcinomas induced by N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine in hamsters and their cell lines. *Jpn. J.*

- Cancer Res.91, 976-986, 2000
- 36) Okada, S. How to manage hepatic vein tumor thrombus in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.*, 15: 346-348 (2000).
 - 37) Okada, S. How can we avert hepatic vascular complications in SMANCS therapy for hepatocellular carcinoma? *J Gastroenterol.*, 35: 407-409 (2000).
 - 38) Okada, S. and Abo, T. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol. Hepatol.*, 15: 965-966 (2000).
 - 39) Okada, S., Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M., Furuse, J. and Maru, Y. Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 31: 7-12 (2001).
 - 40) Okada, S., Sato, T. and Yamamoto, S. Adjuvant interferon for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 33: 481-482 (2001).
 - 41) Okusaka, T., Okada, S., Ueno, H., Ikeda, M., Yoshimori, M., Shimada, K., Yamamoto, J., Kosuge, T., Yamasaki, S., Iwata, R., Furukawa, H., Moriyama, N., Sakamoto, M. and Hirohashi, S. Evaluation of therapeutic effect of transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. *Oncology*, 57: 293-299 (2000).
 - 42) Ueno, H., Okada, S., Okusaka, T. and Ikeda, M. Prognostic factors in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma receiving systemic chemotherapy. *Oncology*, 58: 296-301 (2000).
 - 43) Matsumura, Y. and Okada, S. Transcatheter therapy for liver metastasis from gastric cancer. *J Gastroenterol.*, 35: 949-950 (2000).
 - 44) Tokuyue, K., Sumi, M., Kagami, Y., Murayama, S., Kawashima, M., Ikeda, H., Ueno, H., Okusaka, T. and Okada, S. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Strahlenther. Onkol.*, 176: 406-410 (2000).
 - 45) Ikeda, M., Okada, S., Tokuyue, K., Ueno, H. and Okusaka, T. Prognostic factors in patients with locally advanced pancreatic carcinoma receiving chemoradiotherapy. *Cancer*, 91: 490-495 (2001).
 - 46) Fujishiro, M., Okada, S., Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M., Watanabe, H. and Tanaka, N. Predictive factors for tumor response to chemotherapy in patients with pancreatic cancer. *Hepato-Gastroenterol.*, 47: 1744-1746 (2000).
 - 47) Tanaka, N., Okada, S., Ueno, H., Okusaka, T. and Ikeda, M. The usefulness of serial changes in serum CA19-9 levels in the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas*, 20: 378-381 (2000).
 - 48) Matsuno, S., Egawa, S., Shibuya, K., Shimamura, H., Sunamura, M., Takeda, K., Katoh, H., Okada, S., Suda, K., Nakao, A., Isaji, S., Hiraoka, T., Hosotani, R. and Imaizumi, T. Pancreatic cancer: current status of treatment and survival of 16071 patients diagnosed from 1981-1996, using the Japanese National Pancreatic Cancer Data-base. *Int. J. Clin. Oncol.*, 5: 153-157 (2000).
 - 49) 岡田周市. 膵癌. Annual Review 消化器 2000. 中外医学社, 戸田剛太郎, 他, 編集. pp. 335-338 (2000).
 - 50) 岡田周市. 症状緩和効果からみた化学療法の効果判定. 癌と化学療法, 27: 696-701 (2000).
 - 51) 岡田周市. 膵がんに対する薬物療法の現状. 今月の治療, 8: 105-107 (2000).
 - 52) 岡田周市. 膵臓癌の化学療法 新しい抗癌剤の展開. 消化器癌の化学療法-効果増強のための併用療法の基礎と臨床-. へるす出版, 消化器病セミナー 8: 167-175 (2000).
 - 53) 岡田周市. PEI(経皮的エタノール注入療法). 癌治療の新たな試み-新編(監)-. 医薬ジャーナル社, 西條長宏, 編集. pp. 347-356 (2000).
 - 54) 岡田周市. 膵管癌 非手術的治療の方向性. 外科, 62: 1007-1010 (2000).
 - 55) 岡田周市. 新しい膵癌の抗癌剤 gemcitabine 海外での評価と日本での治験の現況. 内科, 86: 969-97 (2000).
 - 56) 岡田周市. 進行胆道癌 放射線化学療法の適応と成績. 胆と膵, 21: 853-856 (2000).
 - 57) 岡田周市, 吉森正喜. 肝・胆・膵臓癌. 総合臨床, 50: 262-267 (2001).
 - 58) 前川真人, 岡田周市. 膵胆道癌の腫瘍マーカー. 現代医療, 32: 2861-2864 (2000).
 - 59) 幕内雅敏, 椎名秀一朗, 有井滋樹, 岡田周市, 高山忠利. 小肝癌の治療方針. 外科, 62: 97-115 (2000).
 - 60) 松倉則夫, 加藤俊二, 恩田昌彦, 斉藤大三, Helicobacter pylori 除菌による高位胃癌発生リスク, 消化器内視鏡, 12: 431-434 (2000).
 - 61) 斉藤大三, H.pylori に関する日本の Intervention Trial の現状, 日本ヘリコバクター学会誌, 2: 6-11 (2000).
 - 62) 斉藤大三, 除菌療法の適応と注意点, 臨床と薬物療法, 19: 648-652 (2000).
 - 63) Okabayashi, T., Gotoda, T., Kondo, H., Inui, T., Ono, H., Saito, D., Yoshida, S., Sasako, M. and Shimada, T. Early Carcinoma of the Gastric Cardia in Japan. *Cancer*, 89: 2555-

- 2559 (2000).
- 64) 齊藤大三、小野裕之、神津隆弘、後藤田卓志、乾 哲也、小田一郎、胃 MALT リンパ腫と H. pylori 除菌、日本臨床、59: 355-360 (2001).
- 65) 神津隆弘、齊藤大三、感染と臨床所見の現状 Helicobacter pylori 感染と病態との関わり - 臨床病理、49: 121-125 (2001).
- 66) Ono, H., Kondo, H., Gotoda, T., Shirao, K., Yamaguchi, H., Saito, D., Hosokawa, K., Shimoda, T., Yoshida, S. Endoscopic mucosa resection for treatment of early cancer. Gut 48: 225-229 (2001).
- 67) Ishikawa, H., Mitani, K., Akedo, I., Iseki, K., Suzuki, T., Ioka, T., Kaji, I., Narahara, H., Otani, T. Cohort analysis of etiological factors for colorectal cancer following endoscopic resection of colorectal tumours. Annals of the New York Academy of Sciences., 889: 244-246 (2000).
- 68) Mitani, K., Ishikawa, H., Akedo, I., Iseki, K., Suzuki, T., Ioka, T., Kaji, I., Narahara, H., Otani, T. Fecal pH from patients with colorectal tumors. Annals of the New York Academy of Sciences., 889: 253-255 (2000).
- 69) Iishi, H., Tatsuta, M., Iseki, K., Narahara, H., Uedo, N., Sakai, N., Ishikawa, H., Otani, T., Ishiguro, S. Endoscopic piecemeal resection with submucosal saline injection of large sessile colorectal polyps. Gastrointest Endosc., 51: 697-700 (2000).
- 70) Ishikawa, H., Why we need intervention studies to develop cancer preventive foodstuffs. Asian Pacific J Cancer Prev., 1: 161-165 (2000).
- 71) Yabuuchi, I., Imai, Y., Kawata, S., Tamura, S., Noda, S., Inada, M., Maeda, Y., Shirai, Y., Fukuzaki, T., Kaji, I., Ishikawa, H., Matsuda, Y., Nishikawa, M., Seki, K., Matsuzawa, Y. Long-term responders without eradication of hepatitis C virus after interferon therapy: characterization of clinical profiles and incidence of hepatocellular carcinoma. Liver., 20: 290-295 (2000).
- 72) Uedo, N., Ishikawa, H., Narahara, H., Akedo, I., Iseki, K., Kaji, I., Ishiguro, S., Suzuki, T., Otani, T. Measurement of Carcinoembryonic Antigen in Colonic Effluent As a High-Risk Marker for Colorectal Carcinoma. Cancer Detection and Prevention., 24: 290-294 (2000).
- 73) Ishikawa, H., Akedo, I., Nakamura, T., Kimura, K., Takimoto, Y., Suzuki, T., Sato, S., Tanaka, Y., Otani, T. Effects of the administration of wheat bran biscuit: Changes in the diet. BioFactors., 12: 299-303 (2000).
- 74) 石川秀樹、家族性腫瘍に対する化学予防、外科治療、82: 1109-1112 (2000).
- 75) 石川秀樹、連載講座、家族性腫瘍を理解する、第6回、家族性腫瘍の内科的発癌予防、消化器外科 NURSING、5: 979-983 (2000).
- 76) 石川秀樹、食物繊維は大腸癌を予防するか、癌と化学療法、27: 1185-1190 (2000).
- 77) 石川秀樹、家族性腫瘍の癌予防、Biotherapy、14: 745-750 (2000).
- 78) 石川秀樹、大腸癌にならないための生活習慣、臨床成人病 30: 1219-1221 (2000).
- 79) 石川秀樹、大腸癌と生活習慣、Medico 31: 422-424 (2000).
- 80) 石川秀樹、大腸癌の予防の研究、成人病 40: 47-50 (2000).
- 81) Sasaki, S., Tsubono, Y., Okubo, S., Hayashi, M., Kakizoe, T. and Tsugane, S. Effects of three-month oral supplementation of beta-carotene and vitamin C on serum concentrations of carotenoids and vitamins in middle-aged subjects: A pilot study for a randomized controlled trial to prevent gastric cancer in high-risk Japanese population. Jpn. J. Cancer Res., 91: 464-470 (2000).
- 82) Hanaoka, T., Yamano, Y., Hashimoto, H. and Tsugane S. A preliminary evaluation of intra- and interindividual variations of hOGG1 messenger RNA levels in peripheral blood cells as determined by a real-time polymerase chain reaction technique. Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev. 9: 1255-1258 (2000).
- 83) Nishimoto, IN., Hanaoka, T., Sugimura, H., Nagura, K., Ihara, M., Li, X-J., Arai, T., Hamada, GS., Kowalski, PL. and Tsugane S. Cytochrome P450 2E1 polymorphism in gastric cancer in Brazil: case-control studies of Japanese Brazilians and non-Japanese Brazilians. Cancer Epidemiol. Biomarkers & Prev., 9: 675-680 (2000).
- 84) Fahey, TM., Hamada, SG., Nishimoto, NI., Kowalski, PL., Iriya, K., Gama-Rodrigues, JJ. and Tsugane S. Ethnic differences in serum pepsinogen level among Japanese and non-Japanese Brazilian gastric cancer cases and controls. Cancer Detection and Prevention, 24: 564-571 (2000).

2. 学会発表

- 1) 太田俊久、柴田英之、川森俊人、杉村 隆、

- 若林敬二、ウレアーゼ阻害剤によるスナネズミの *Helicobacter pylori* 誘発胃炎の抑制作用、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000 年 10 月)
- 2) 川森俊人、杉村 隆、若林敬二、プロスタグランジン E2 受容体 EP1 選択的拮抗剤 ONO-8711 の PhIP 誘発ラット乳腺発がんに対する抑制効果、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000 年 10 月)
 - 3) Tsuda, H., Sekine, K., Ushida, Y., Kuhara, T., Takasuka, N. and Iigo, M. Chemoprevention of colon carcinogenesis and metastasis by bovine lactoferrin (bLF) in rodents. 91th American Association for Cancer Research Annual Meeting, San Francisco, (April 2000)
 - 4) 鳥山 馬場弘靖、山本扶美、大西隆仁、津田洋幸、ヒトプロト型 c-Ha-ras トランスジェニックラットの乳腺発がんにおける初期変化について、第 89 回日本病理学会総会、大阪、(2000 年 4 月)
 - 5) 内藤暁宏、鳥山-馬場弘靖、朝元誠人、津田洋幸、ヒトプロト型 c-Ha-ras トランスジェニックラットにおける自然発生腫瘍の頻度と ras 遺伝子の突然変異、第 89 回日本病理学会総会、大阪、(2000 年 4 月)
 - 6) 深町勝巳、高須賀信夫、松岡洋一郎、津田洋幸、ヒトプロト型 c-Ha-ras トランスジェニックラットにおける DMBA-TPA 皮膚塗布二段階発がんモデル、第 89 回日本病理学会総会、大阪、(2000 年 4 月)
 - 7) 鳥山 馬場弘靖、山本扶美、大西隆仁、津田洋幸、ヒトプロト型 c-Ha-ras トランスジェニックラットの乳腺発がんにおける初期変化について、第 47 回日本実験動物学会総会、徳島、(2000 年 5 月)
 - 8) Tsuda, H., Toriyama-Baba, H., Iigo, M., Takasuka, N., Ishikawa, C. and Yazawa, K. Organotropic chemopreventive effects of N-3 unsaturated fatty acids in a rat multi-organ carcinogenesis model. 4th Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids, ISSFAL 2000, Tsukuba, (June 2000)
 - 9) 津田洋幸、深町勝巳、内藤暁宏、高須賀信夫、鳥山-馬場弘靖、松岡洋一郎、ヒト正常型 c-Ha-ras トランスジェニックラットを用いたがん化学予防物質の早期検索法の試み、第 7 回日本がん予防研究会、淡路島、(2000 年 7 月)
 - 10) 飯郷正明、佐藤淳、島村真理子、津田洋幸、ラクトフェリンによる発がん抑制とサイトカイン誘導、第 7 回日本がん予防研究会、淡路島、(2000 年 7 月)
 - 11) 高須賀信夫、韓範錫、高橋徹行、築野卓夫、野村英作、谷口久次、津田洋幸、フェルラ酸誘導体 γ -Oryzanol のラット大腸発がん抑制効果、第 7 回日本がん予防研究会、淡路島、(2000 年 7 月)
 - 12) 内藤暁宏、鳥山-馬場弘靖、大西隆仁、津田洋幸、ヒトプロト型 c-Ha-ras トランスジェニックラットにおける大腸、前立腺、乳腺に対する発がん感受性の解析、第 7 回日本がん予防研究会、淡路島、(2000 年 7 月)
 - 13) 韓範錫、高須賀信夫、高橋徹行、野村英作、谷口久次、津田洋幸、フェルラ酸誘導体のラット大腸発がん抑制効果、第 7 回日本がん予防研究会、淡路島、(2000 年 7 月)
 - 14) 藤田健一、大西隆仁、関根一則、津田洋幸、ウシラクトフェリン(bLF)による MeIQx 誘発ラット肝前がん病変発生抑制機序の解析、第 7 回日本がん予防研究会、淡路島、(2000 年 7 月)
 - 15) 大西隆仁、関根一則、藤田健一、津田洋幸、MeIQx によるラット肝臓と大腸の前がん病変に対するウシラクトフェリンの発がん抑制効果、第 7 回日本がん予防研究会、淡路島、(2000 年 7 月)
 - 16) 深町勝巳、松岡洋一郎、高須賀信夫、津田洋幸、ヒトプロト型 c-Ha-ras トランスジェニックラット(Hras128)における 17 β estradiol および 4-n-Octylphenol の乳腺発がんへの影響、第 7 回日本がん予防研究会、淡路島、(2000 年 7 月)
 - 17) 高橋徹行、馬場正樹、高須賀信夫、奥山徹、西野輔翼、津田洋幸、Isoliquiritigenin のマウス及びラット大腸発がん抑制効果、第 7 回日本がん予防研究会、淡路島、(2000 年 7 月)
 - 18) 松岡洋一郎、深町勝巳、鳥山-馬場弘靖、津田洋幸、ヒト c-Ha-ras トランスジェニックラット由来腫瘍細胞に高発現する Ras の標的候補遺伝子 RNLRR-3 の単離と機能解析、第 10 回乳癌基礎研究会、倉敷、(2000 年 8 月)
 - 19) 松岡洋一郎、深町勝巳、鳥山-馬場弘靖、北中千史、口野嘉幸、津田洋幸、ヒト c-Ha-ras トランスジェニックラット由来腫瘍細胞に高発現する Ras の標的候補遺伝子 RNLRR-3 の単離と機能解析、第 15 回発がん病理研究会、穂高郡、(2000 年 8 月)
 - 20) 津田洋幸、発がんの化学予防、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000 年 10 月)
 - 21) 前田満和、徳善玲子、國元武彦、上原宣昭、津田洋幸、発がん性ヘテロサイクリックアミン類の試験管内相互作用、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000 年 10 月)
 - 22) 深町勝巳、松岡洋一郎、津田洋幸、ヒト c-Ha-ras トランスジェニックラット由来腫瘍細胞に高発現する Ras の標的候補遺伝子 RNLRR-3 の単離、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000

- 年 10 月)
- 23) 藤田健一、大西隆仁、関根一則、出川雅邦、津田洋幸、ウシラクトフェリン(bLF)による MeIQx 誘発肝前がん病変発生抑制機序の解析、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000 年 10 月)
 - 24) 内藤暁宏、鳥山一馬場弘靖、大西隆仁、津田洋幸、ヒトプロト型 c-Ha-ras トランスジェニックラットにおける乳腺部上皮・肉腫腫瘍の組織発生の解析、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000 年 10 月)
 - 25) 鳥山 馬場弘靖、太田智則、落谷孝広、津田洋幸、ヒトプロト型 c-Ha-ras トランスジェニックラットの MNU による膀胱発がん感受性について、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000 年 10 月)
 - 26) 飯郷正明、佐藤淳、津田洋幸、ラクトフェリン投与によるインターロイキン-18 誘導と肺転移抑制、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000 年 10 月)
 - 27) 高須賀信夫、韓範錫、高橋徹行、築野卓夫、野村英作、谷口久次、津田洋幸、フェルラ酸誘導体 λ -Orizanol のラット大腸 ACF に対する抑制効果、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000 年 10 月)
 - 28) 韓範錫、高須賀信夫、高橋徹行、野村英作、谷口久次、津田洋幸、フェルラ酸誘導体のラット大腸 ACF に対する抑制効果、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000 年 10 月)
 - 29) 高橋徹行、高須賀信夫、馬場正樹、奥山徹、西野輔翼、津田洋幸、Isoliquiritigenin のマウス及びラット大腸発がん抑制効果、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000 年 10 月)
 - 30) Tsuda, H. Establishment of human c-Ha-ras proto-oncogene transgenic rats for short-term screening of carcinogens and chemopreventive agents. X X III International Congress of the International Academy of Pathology, Nagoya, (October 2000)
 - 31) 松岡洋一郎、深町勝巳、鳥山一馬場弘靖、津田洋幸、ヒト c-Ha-ras トランスジェニックラット由来腫瘍細胞に高発現する Ras の標的候補遺伝子 RNLRR-3 の単離、第 53 回日本細胞生物学会、福岡、(2000 年 10 月)
 - 32) 内藤暁宏、鳥山一馬場弘靖、大西隆仁、津田洋幸、雄ヒトプロト型 c-Ha-ras トランスジェニックラットにおける乳腺、大腸、前立腺発癌感受性の解析、第 17 回日本疾患モデル学会、東京、(2000 年 11 月)
 - 33) 松岡洋一郎、深町勝巳、鳥山一馬場弘靖、津田洋幸、ヒト c-Ha-ras トランスジェニックラット由来腫瘍細胞に高発現する Ras の標的候補遺伝子 RNLRR-3 の単離、第 17 回日本疾患モデル学会、東京、(2000 年 11 月)
 - 34) Tsuda, H. Possible application of human c-Ha-ras proto-oncogene transgenic rats to short-term environmental carcinogen detection method. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention (APOCP), Pataya, (November 2000)
 - 35) 大西隆仁、韓範錫、津田洋幸、ヒトプロト型 c-Ha-ras transgenic (Hras128)ラットにおける乳癌非標的発がん物質による乳癌発がん、第 17 回日本毒性病理学会、淡路島、(2001 年 1 月)
 - 36) Han, B. S., Takasuka, N., Kunimoto, T., Takahashi, T. and Tsuda, H. Inhibitory effect of genistein on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced mammary tumor development in human c-Ha-ras proto-oncogene transgenic rats. 第 17 回日本毒性病理学会、淡路島、(2001 年 1 月)
 - 37) 鳥山 馬場弘靖、山本扶美、外岩戸尚美、津田洋幸、ヒト正常型 c-Ha-ras トランスジェニックラットの経胎盤発がん感受性、第 17 回日本毒性病理学会、淡路島、(2001 年 1 月)
 - 38) 松岡洋一郎、鳥山一馬場弘靖、深町勝巳、津田洋幸、ヒト正常型 c-Ha-ras トランスジェニックラットの乳腺発がん高感受性についての解析、第 17 回日本毒性病理学会、淡路島、(2001 年 1 月)
 - 39) Iigo, M., Wang, W. P., Satoh, J., Kuhara, T., Sekine, K., Tsuda, H. Bovine lactoferrin, a potent preventive agent active against colon carcinogenesis and metastasis, causes interleukin-18 induction in intestinal epithelium. 5th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association, Hawaii, (February 2001)
 - 40) 朝元誠人、外岩戸尚美、高橋 智、曹 泳晩、池田佳久、今井田克己、白井智之、前立腺癌トランスジェニックラットモデル-テストステロン投与および去勢の影響、第 16 回毒性病理学会、岐阜、(2000 年 1 月)
 - 41) 朝元誠人、外岩戸尚美、曹 泳晩、高橋 智、二口充、今井田克己、白井智之、前立腺癌トランスジェニックラットモデル-テストステロン投与および去勢の影響、第 59 回日本癌学会、横浜、(2000 年 10 月)
 - 42) 曹 泳晩、高橋 智、朝元誠人、今井田克己、鈴木周五、白井智之、Probasin 遺伝子プロモーター / SV40T 抗原発現遺伝子導入ラットにおける前立腺癌の経時的検討、第 59 回日本癌学会、横浜、(2000 年 10 月)
 - 43) 朝元誠人、外岩戸尚美、葛谷和也、小川久美

- 子、高橋 智、白井智之、大豆由来イソフラボンによるラット諸臓器における遺伝子発現の変化—cDNA アレイを用いた解析、第 7 回日本癌予防研究会、(2000年7月)
- 44) 田中卓二、甲野裕之、川端邦裕、和田啓爾、リモノイド (obacunone、limonin) による azoxymethane 誘発ラット大腸変異腺高巢の抑制、第 16 回日本毒性病理学会、岐阜、(2000年1月)
- 45) 川端邦裕、田中卓二、片山雅貴、山田泰広、松永研吾、原 明、吉見直己、杉江茂幸、村上 明、小清水弘一、大東 肇、森 秀樹、N-Nitrosomethylbenzylamine (NMBA) 誘発食道腫瘍の auraptene 混餌投与による抑制。第 16 回日本毒性病理学会、岐阜、(2000年1月)
- 46) 甲野裕之、川端邦裕、隅田孝司、東 誠広、小川浩史、田中卓二、 β -クリプトキサンチン、ヘスペリジン高含有粉末のラット大腸 ACF 抑制作用、第 16 回日本毒性病理学会、岐阜、(2000年1月)
- 47) 杉江茂幸、田中卓二、Karam El-Bayoumy、新規セレン化合物による癌化学予防の試み、第 120 回日本薬学会シンポジウム II 「必須微量元素セレン研究の最近の進歩と発展」、岐阜、(2000年3月)
- 48) Tanaka, T., Maeda, M., Kohno, H., Honjo, S., Sumida, T., Hamada, S. and Ogawa, H., Inhibition of colonic aberrant crypt foci (ACF) by the β -cryptoxanthin- and hesperidin-rich powder prepared from Citrus unshiu Marc. juice in male F344 rats. 91st Annual Meeting of American Association for Cancer Research, San Francisco, (April 2000)
- 49) Tanaka, T., Kohno, H., Maeda, M., Honjo, S., Sumida, T., Azuma, Y. and Ogawa, H., Chemoprevention of colon carcinogenesis by β -cryptoxanthin-rich citrus juice on in rats. 91st Annual Meeting of American Association for Cancer Research, San Francisco, (April 2000)
- 50) 田中卓二、天然物による消化管発がん予防、日本癌学会シンポジウム「21世紀にむけた動物発がん研究」、名古屋、(2000年5月)
- 51) 田中卓二、柑橘を利用した実験的大腸発がん抑制の試み、第 15 回発癌病理研究会、穂高、(2000年8月)
- 52) 牛田 淳、杉江茂幸、川端邦裕、田中卓二、藤井恵子、伊藤八次、森 秀樹、4NQO 誘発ラット舌発癌モデルにおける inducible NO synthase (iNOS) 発現マクロファージの部位的検討、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000年10月)
- 53) 清水雅仁、甲野裕之、村上 明、小清水弘一、大東 肇、森 秀樹、田中卓二、Zerumbone の azoxymethane (AOM) 誘発大腸 ACF の抑制、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000年10月)
- 54) 村上 学、甲野裕之、村上 明、山口典男、小清水弘一、大東 肇、田中卓二、ガルシノールによる azoxymethane (AOM) 誘発ラット大腸 ACF の抑制、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000年10月)
- 55) 甲野裕之、田中卓二、村上 明、小清水弘一、大東 肇、矢野昌充、徳田春邦、西野輔翼、Nobiletin の azoxymethane (AOM) 誘発ラット大腸 ACF の抑制、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000年10月)
- 56) 谷野幹夫、甲野裕之、植田尚美、和田啓爾、田中卓二、Columbin の azoxymethane (AOM) 誘発ラット大腸発がん抑制効果、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000年10月)
- 57) 田中卓二、甲野裕之、谷野幹夫、隅田孝司、小川浩史、 β -クリプトキサンチン(Crp)、ヘスペリジン(Hpd)高含有蜜柑ジュースによる AOM 誘発ラット大腸発がんの抑制効果、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000年10月)
- 58) Kohno, H., Sumida, T., Hamada, S., Azuma, Y., Ogawa, H. and Tanaka, T., Inhibition of rat colonic aberrant crypt foci by β -cryptoxanthin/hesperidin-rich powder prepared from Satsuma Mandarin juice. XXIII international Congress of the International Academy of Pathology and 14th World Congress of Academic and Environmental Pathology, Nagoya, (October 2000)
- 59) Tanaka, T., Kohno, H., Yamaguchi, F., Kataoka, S., Ariga, T., Murakami, A., Koshimizu, K. and Ohigashi: H., Prevention of colonic aberrant crypt foci by dietary feeding of garcinol in male F344 rats. XXIII international Congress of the International Academy of Pathology and 14th World Congress of Academic and Environmental Pathology, Nagoya, (October 2000)
- 60) Murakami, M., Kohno, H., Ueda, N., Wada, K. and Tanaka, T., Inhibition of rat colon carcinogenesis by dietary feeding of a terpenoid furanolactone, columbin. XXIII international Congress of the International Academy of Pathology and 14th World Congress of Academic and Environmental Pathology, Nagoya, (October 2000)
- 61) Tanaka, T., Kohno, H., Taima, M. and El-

- Bayoumy, K., Suppressing effects of dietary supplementation of the organoselenium 1,4-phenylenebis(methylene)selenocyanate and the citrus antioxidant auraptene on experimental lung metastasis melanoma cells in mice. 5th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association, Maui, (February 2001)
- 62) Kohno, H., Shimada, R., Taima, M., Sumida, T., Azuma, Y., Ogawa, H. and Tanaka, T., Suppression of azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats by mandarin juices rich in β -cryptoxanthin and hesperidin. 5th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association, Maui, (February 2001)
- 63) 堤 雅弘、辻内俊文、久保添忠彦、小西陽一、ハムスターにおける中枢性と末梢性膵管内腫瘍の浸潤機構の差異、第 89 回日本病理学会総会、大阪、(2000 年 4 月)
- 64) 佐々木康孝、堤 雅弘、辻内俊文、村川幸一、村田奈保、小西陽一、BHP 誘発ラット肺発癌系におけるエトドラクおよび PBN と抗生物質の複合問うよによる発癌抑制作用、第 89 回日本病理学会総会、大阪、(2000 年 4 月)
- 65) 佐々木康孝、堤 雅弘、辻内俊文、伝田阿由美、小西陽一、抗生物質と PBN の複合投与によるラット肺発癌の抑制、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000 年、10 月)
- 堀口浩資、堤 雅弘、楠岡 修、村田奈保、辻内俊文、小西陽一、ハムスター短期膵癌発生系における tranexamic acid の発癌抑制作用、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000 年、10 月)
- Okada, S., Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M., Furuse, J., and Maru, Y. Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. New Drugs in GI Malignancies, Paris, (February 2000)
- Okada, S. Ablation therapies for hepatocellular carcinoma. Digestive Disease Week, San Diego, (May 2000)
- Okada, S. Ablative therapies for hepatocellular carcinoma. German Gastroenterology Annual Meeting, Hamburg, (September 2000)
- Okada, S. Treatment of HCC in Japan. European Association for the Study of the Liver, Barcelona, (September 2000)
- Okada, S. TAE and chemotherapy for HCC. Hepatocellular carcinoma: Eastern and Western Experiences, Tokyo, (December 2000)
- 岡田周市, 前川真人. 膵がんの早期診断, 第 59 回日本癌学会総会, 横浜, (2000 年 10 月)
- 岡田周市, 奥坂拓志, 上野秀樹, 池田公史, 古瀬純司, 丸 泰司. 進行膵癌患者における gemcitabine の第(特)相試験. 第 38 回日本癌治療学会総会, 仙台, (2000 年 10 月)
- 奥坂拓志, 岡田周市, 上野秀樹, 池田公史, 栗山仁, 岩田良子, 古川敬芳, 高安賢一, 森山紀之. 腫瘍側因子からみた肝動注化学療法および肝動脈塞栓療法 of CR 率の比較検討. 第 36 回日本肝癌研究会, 東京, (2000 年 6 月)
- 奥坂拓志, 岡田周市, 上野秀樹, 栗山仁, 池田公史, 岩田良子, 古川敬芳, 高安賢一, 森山紀之. 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法における RECIST criteria と肝癌治療直接効果判定基準の比較検討. 第 38 回日本癌治療学会総会, 仙台, (2000 年 10 月)
- 上野秀樹, 岡田周市, 徳植公一. 局所進行膵管がんに対する多分割照射線化学療法の第 1 相試験. 第 31 回日本膵臓学会大会, 神戸, (2000 年 10 月)
- 池田公史, 岡田周市, 上野秀樹, 奥坂拓志, 栗山仁. 小肝細胞癌に対するラジオ波熱焼灼術. 第 36 回日本肝癌研究会, 東京, (2000 年 6 月)
- 池田公史, 岡田周市, 徳植公一, 上野秀樹, 奥坂拓志, 栗山仁, 局所進行膵管がんに対する放射線化学療法の前因子. 第 38 回日本癌治療学会総会, 仙台, (2000 年 10 月)
- 栗山仁, 岡田周市, 池田公史, 上野秀樹, 奥坂拓志. 小肝細胞癌に対するラジオ波熱焼灼術-経皮的エタノール注入療法との比較-. 第 4 回日本肝臓学会大会, 神戸, (2000 年 10 月)
- 齊藤大三. 消化器疾患予防又は治療における *Helicobacter pylori* 除菌の有用性をめぐって 「*Helicobacter pylori* 除菌の意義と副作用」、第 33 回日本無菌生物「バイオロジー」学会、東京、(2000 年 1 月)
- 小田一郎、後藤田卓志、乾 哲也、齊藤大三、下田忠和、「動物種の相違による *H.pylori* 起炎症性変化の検討」、第 72 回日本胃癌学会、新潟市、(2000 年 2 月)
- Oda, I., Gotoda, T., Inui, T., Kanyama, Y., Saito, D., Shimoda, T., 「*H.pylori*-Induced Inflammation in Animal Models」, *Helicobacter pylori*: Basic mechanisms to clinical cure 2000, Southampton Princess Hotel, Bermuda (March 2000)
- Oda, I., Gotoda, T., Inui, Tetsuya., Kanyama, Y., Saito, D., Shimoda, T., 「*H.pylori*-Induced Inflammation in Animal Models」, 米国 DDW, San Diego,

(May 2000)

齋藤大三、「*H.pylori* 除菌による胃がん予防臨床試験の現状と課題」会長講演、第6回日本ヘリコバクター学会、東京、(2000年6月)

後藤田卓志、小田一郎、乾 哲也、齋藤大三、下田忠和、「食塩は *H.pylori* 感染によるスナネズミ胃粘膜の炎症性変化を増強する」第6回日本ヘリコバクター学会、東京、(2000年6月)

三木敬三郎、保科定頼、町田勝彦、近藤 勇、河野 緑、中野琢也、齋藤大三、「*Helicobacter pylori* 78kDa タンパク質の解析と生理的意義」一般演題、第6回日本ヘリコバクター学会、東京、(2000年6月)

小田一郎、完山泰章、後藤田卓志、乾 哲也、齋藤大三、下田忠和、「動物種、性差および菌株の相違による *H.pylori* 起炎症性変化の検討」一般演題、第6回日本ヘリコバクター学会、東京、(2000年6月)

齋藤大三、「*H. pylori* 感染と胃癌 ~up-to-date~」セミナー、第41回日本人間ドック学会、福井、(2000年8月)

齋藤大三、「ヘリコバクター・ピロリと胃悪性疾患」講演、平成12年度日本医師会生涯教育講座、山梨、(2000年9月)

齋藤大三、「Primary prevention : *H. pylori* infection and gastric cancer」、第8回日露医学医療交流国際シンポジウム、ロシア、(2000年9月)

66) Saito, D., 「CAN ERADICATIONS *H. PYLORI* PREVENT GASTRIC CANCER?」、INTERNACIONAL SYMPOSIUM:UPDATES IN ONCOLOGY OF THE G. I. TRACT TUMOURS, PORTO, (November 2000)

67) 齋藤大三、教育セミナー「疫学的介入研究による立証?」、第48回西日本化学療法学会西日本支部総会(2000.12.7・京都)

68) Oda, I., Saito, D., Gotoda, T., Inui, T., Ono, H., Shimada, T., 「*H. pylori* - Induced Inflammation in animal Models - The Effects of Host and Environmental Factors -」,The 1st Annual Conference of Japan-Korea Joint Meeting on Helicobacter Infection, Korea, (February 2001)

69) Ishikawa, H., Akedo, I., Suzuki, T., Otani, T. 4th Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. Interventional trial for cancer prevention for familial adenomatous polyposis, tukuba, (June 2000)

70) 石川秀樹、がんの集団検診と発癌予防第、29回日本消化器集団検診学会近畿地方会、特別講演、大津、(2000年6月)

71) 石川秀樹、明渡郁子、上堂文也、加地 到、

井岡達也、石黒信吾、河田純男、大谷 透、鈴木隆一郎、「ハイリスクグループの同定と化学予防」大腸癌発癌予防における生物学的指標の開発、第59回日本癌学会、横浜、(2000年10月)

72) 加地 到、明渡郁子、石川秀樹、鈴木隆一郎、石黒信吾、大谷 透、河田純男、大腸癌高危険度指標としての大腸背景粘膜中 farnesyl-protein transferase 活性の有用性、第59回日本癌学会、横浜、(2000年10月)

73) 明渡郁子、石川秀樹、上堂文也、大谷 透、鈴木隆一郎、石黒信吾、大腸癌高危険度群患者の大腸洗浄液CEA値、第59回日本癌学会、横浜(2000年10月)

74) 石川秀樹、地球資源と生理活性物質から健康・長寿を考える、化学予防食品の人間栄養学的評価法、平成12年度日本農芸化学会、日本栄養・食糧学会、日本食品科学工学会、西日本支部合同大会、シンポ、沖縄(2000年10月)

75) Ishikawa, H., Intervention Studies. Founding conference of the Asian Pacific Organization for Cancer Prevention (APOCP), Bannkoku, (Nov 2000)

76) Sasaki S, Nagasawa S, Okubo S, Hayashi M, Tsugane S. Self-administered diet history questionnaire (DHQ) as education and evaluation means for community-based dietary intervention trial against gastric cancer: a pilot study. 4th International Conference on Dietary Assessment Methods, Tucson, Arizona, (September 2000)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）
分担研究報告書

大腸及び胃発がん抑制物質の検索と作用機序の解析

分担研究者 若林 敬二 国立がんセンター研究所がん予防研究部 部長

研究要旨 食品素材及び医薬品を対象としたがん予防剤、がん予防方法を開発し、臨床への応用を目指すことを目的として、本分担研究では、プロスタノイド受容体と大腸発がんとの関係を検討し、受容体拮抗剤のがん予防物質としての可能性を調べた。また、ヘリコバクター・ピロリ感染によって誘発されるスナネズミ胃炎モデルを用いて、胃炎抑制物質を検索した。その結果、プロスタノイド受容体8種類の内EP1, EP3, DP, IP, FP, TPのノックアウトマウスを用いて検討したところ、EP1と大腸発がんとの関係が明かとなった。また、EP1受容体の拮抗剤は大腸発がん予防剤として有用である可能性が示唆された。更に、ウレアーゼ阻害剤がヘリコバクター・ピロリ菌誘発胃炎を抑制することが判明した。

A. 研究目的

がんは、1981年以來、我が国において死亡原因の第1位を占め、今後もさらに増え続けるものと予測される。このようながんの増加を抑制することは極めて重要である。本分担研究においては食品素材及び医薬品を対象として新規がん予防剤を検索、開発する基礎研究を行い、臨床応用を目指すとともに、安全性の高い有効ながん予防方法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

プロスタノイド受容体は、8種類が知られており、その内、本年度は、PGEの4種の受容体内、EP1とEP3、PGDのDP、TXAのTP、PGIのIP、PGFのFPについて大腸発がんとの関係を検討した。それぞれの受容体欠損マウスに、azoxymethane (AOM, 10mg/kg 体重)を3回腹腔内投与し、5週後の、前がん病変と考えられている大腸 aberrant crypt foci (ACF)形成を野生型マウスと比較検討した。また、EP1の拮抗剤であるONO-8711のAOM誘発マウス大腸ACF形成に及ぼす影響を調べた。更に、ONO-8711を家族性大腸腺腫症のモデルであるMinマウスに投与し、腸の腺腫数を測定し、その効果を検討した。

ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori* ATCC43504)をスナネズミに感染し、誘発される胃炎モデルを用いて、ウレアーゼ阻害剤であるアセトヒドロキサム酸(AHA) (100, 500, 2500 ppm)及びフルロファミド(FFA) (4, 20, 100 ppm)の胃炎抑制効果を胃内感染菌数及び胃炎の程度で検討した。

(倫理面への配慮)

動物実験は国立がんセンターの実験動物取扱い(倫理)規定を遵守して行っている。

C. 研究結果と考察

プロスタノイド受容体欠損マウスにAOMを投与したところ、EP1受容体欠損マウスのみ、野生型マウスに比し、有意にACF数が減少していた(野生型平均11.8個に対し欠損マウス7.6個、 $P<0.05$)。EP1受容体拮抗剤、ONO-8711(250, 500, 1000 ppm)はAOM誘発マウスACF数を平均16.3個から12.7, 11.3, 10.6個に濃度依存的に減少させた。また、ONO-8711の500 ppm 7週間投与により、Minマウスの腸管ポリープ数が、59.3個から33.4個まで有意に減少した($P<0.01$)。これらの結果から、大腸発がんにはPGE₂受容体であるEP1が関与しており、EP1の受容体拮抗剤は、大腸発がん予防物質として有用である可能性が示唆された。

ウレアーゼ阻害剤であるAHA (2500 ppm)及びFFA (20, 100 ppm)は、スナネズミにおける*H. pylori*感染誘発胃炎を有意に抑制し、FFAでは、強い除菌効果も認めた。この結果から、抗生物質耐性ヘリコバクター感染に対する臨床応用が期待される。

D. 結論

プロスタノイド受容体内EP1が大腸発がんにおいて重要な役割を演じていること、及びその拮抗剤が大腸がん予防物質として有用であり、今後臨床応用にむけた検討が必要と考えられた。ヘリコバクター・ピロリ菌誘発胃炎をウレアーゼ阻害剤が抑制することが判明した。このことより、抗生物質耐性ヘリコバクター・ピロリ菌

に対する胃炎抑制物質としてウレアーゼ阻害剤が有効である可能性が示唆された。今後臨床応用を含めて検討していく。

E. 健康危険情報
なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawamori, T., Takahashi, M., Watanabe, K., Ohta, T., Nakatsugi, S., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Suppression of azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci by a nitric oxide synthase inhibitor. *Cancer Lett.*, 148: 33-37 (2000).
- 2) Ohta, T., Nakatsugi, S., Watanabe, K., Kawamori, T., Ishikawa, F., Morotomi, M., Sugie, S., Toda, T., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Inhibitory effects of *Bifidobacterium*-fermented soy milk on 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine-induced rat mammary carcinogenesis, with a partial contribution of its component isoflavones. *Carcinogenesis*, 21: 937-941 (2000).
- 3) Mutoh, M., Takahashi, M., Fukuda, K., Matsushima-Hibiya, Y., Mutoh, H., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Suppression of cyclooxygenase-2 promoter-dependent transcriptional activity in colon cancer cells by chemopreventive agents with a resorcin-type structure. *Carcinogenesis*, 21: 959-963 (2000).
- 4) Watanabe, K., Kawamori, T., Nakatsugi, S., Ohta, T., Ohuchida, S., Yamamoto, H., Maruyama, T., Kondo, K., Narumiya, S., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Inhibitory effect of a prostaglandin E receptor subtype EP₁ selective antagonist, ONO-8713, on development of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in mice. *Cancer Lett.*, 156: 57-61 (2000).
- 5) Mutoh, M., Takahashi, M., Fukuda, K., Komatsu, H., Enya, T., Matsushima-Hibiya, Y., Mutoh, H., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Suppression by flavonoids of cyclooxygenase-2 promoter-dependent transcriptional activity in colon cancer cells: structure-activity relationship. *Jpn. J. Cancer Res.*, 91: 686-691 (2000).
- 6) Fukutake, M., Miura, N., Yamamoto, M., Fukuda, K., Iijima, O., Ishikawa, H., Kubo, M., Okada, M., Komatsu, Y., Sasaki, H., Wakabayashi, K., Ishige, A. and Amagaya, S. Suppressive effect of the herbal medicine Oren-gedoku-to on cyclooxygenase-2 activity and azoxymethane-induced aberrant crypt foci development in rats. *Cancer Lett.*, 157: 9-14 (2000).
- 7) Tanigawa, T., Kawamori, T., Himuro, M., Ohta, T.,

Higuchi, K., Arakawa, T., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Marked enhancement by fish meal of *Helicobacter pylori*-induced gastritis in mongolian gerbils. *Jpn. J. Cancer Res.*, 91: 769-773 (2000).

2. 学会発表

- 1) 太田俊久、柴田英之、川森俊人、杉村 隆、若林敬二、ウレアーゼ阻害剤によるスナネズミの *Helicobacter pylori* 誘発胃炎の抑制作用、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000 年 10 月)
- 2) 川森俊人、杉村 隆、若林敬二、プロスタグランジン E2 受容体 EP₁ 選択的拮抗剤 ONO-8711 の PhIP 誘発ラット乳腺発がんに対する抑制効果、第 59 回日本癌学会総会、横浜、(2000 年 10 月)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
2. その他
なし

厚生科学研究研究費補助金

がん克服戦略研究事業

発がんの高危険度群を対象としたがん予防に関する基礎及び臨床研究

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 若林 敬二

平成13（2001）年5月