

- carcinoma. *Strahlenther. Onkol.*, 176:406-410 (2000)
- 10) Ikeda, M., Okada, S., Ueno, H., Okusaka, T., Tanaka, N., Kuriyama, H., and Yoshimori, M. A Phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil in metastatic pancreatic cancer. *Hepato-Gastroenterol.*, 47:862-865 (2000)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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 Database. *Int. J. Clin. Oncol.*, 5:153-157 (2000)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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 II—*, 医薬ジャーナル社, 西條長宏, 編集. pp. 347-356 (2000)
- 20) 岡田周市. 膵管癌 非手術的治療の方向性. *外科*, 62:1007-1010 (2000)
- 21) 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*, 86:969-972 (2000)
- 22) 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)
- 23) 岡田周市, 吉森正喜. 肝・胆・膵臓癌. *総合臨床*, 50:262-267 (2001)
- 24) 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)
- 25) 幕内雅敏, 椎名秀一郎, 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)

2. 学会発表

- 1) 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)
- 2) Okada, S. Ablation therapies for hepatocellular carcinoma. Digestive Disease Week, San Diego (May 2000)
- 3) Okada, S. Ablative therapies for hepatocellular carcinoma. German Gastroenterology Annual Meeting, Hamburg (September 2000)
- 4) Okada, S. Treatment of HCC in Japan. European Association for the Study of the Liver, Barcelona (September 2000)
- 5) Okada, S. TAE and chemotherapy for HCC. Hepatocellular carcinoma: Eastern and Western Experiences, Tokyo (December 2000)
- 6) 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), Jpn. J. Cancer Res. 91 (suppl), 447, 2000
- 7) 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I相試験. 第38回日本癌治療学会総会, 仙台 (2000年10月), 日本癌治療学会誌 35:P-305, 2000

8) 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のCR率の比較検討. 第36回日本肝癌研究会, 東京 (2000年6月), 第36回日本肝癌研究会抄録集, 86, 2000

9) 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), 日本癌治療学会誌 35:W3-6, 2000

10) 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), 膵臓 15: 339, 2000

11) 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), 第36回日本肝癌研究会抄録集, 126, 2000

12) 池田公史, 岡田周市, 徳植公一, 上野秀樹, 奥坂拓志, 栗山仁. 局所進行膵がんに対する放射線化学療法の予後因子. 第38回日本癌治療学会総会, 仙台 (2000年10月), 日本癌治療学会誌 35:P-803, 2000

13) 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),肝臓 41(suppl
2):A436,2000

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

H. pylori 感染の早期発見とその除菌による胃がんの予防

分担研究者 齊藤 大三 国立がんセンター中央病院

研究要旨 本研究は、*H. pylori* 感染者を除菌群および非除菌群に無作為に割り付け、①胃粘膜萎縮の発生および進展および②胃がんの発生頻度を比較検討することであった。しかし、十分な参加者数が得られないことから、①のみを主要評価項目とすることとなり、2000年12月31日に751例で参加登録を終了した。なお、経過観察期間は2004年3月31日までである。

A. 研究目的

WHO/IARC は *H. pylori* 感染と胃癌発生との関連において「*H. pylori* は definite carcinogen である」と結論した。しかし、この結論の根拠は「関連」を結論づける疫学的観察研究に基づいたものである。疫学的研究において、両者の「因果関係」を立証するものに介入研究がある。臨床的な大規模かつ長期の介入(*H. pylori* 除菌)研究により、*H. pylori* 感染とヒト胃癌発生との関連を明白にし得れば、本邦において癌死亡の極めて高率な胃癌発生の予防法の確立につながるものであり、本研究の意義は極めて大きい。

B. 研究方法

胃の局限性病変を有さない20-59歳の *H. pylori* 感染者に、*H. pylori* 除菌群および非除菌群の無作為割付を施行し、各群における胃粘膜萎縮の発生および進展、さらに胃癌の発生頻度を比較検討する。予定参加数は、胃粘膜萎縮の評価に関しては750例を、胃癌の発生頻度の比較においては3,500例とする。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。6カ月後の培養法にて除菌不成功の場合には、同療法14日間投与を施行し、さらに不成功の場合は他剤 (Plauotol, Ecabeto-Na, Sofalcon 等) の併用に

よる治療を試みる。ただし、いかなる治療法においても除菌治療は1年の間に2回以内の施行とする。

C. 研究結果

1995年9月から1996年5月までの pilot study での参加登録者 (44例) を含めても、当初計画の参加登録期限の1998年12月の時点では453例の参加者数であった。このような参加登録状況であったが、1999年1月25日に開催されたがん克服事業研究発表会において、本研究の意義の重要性から参加登録期間の2年間 (2000年12月まで) の延長が認められ、倫理モニタリング委員会にも答申した上で再スタートとなった。その後、参加施設数の絞り込み (386→145施設、内41施設は経過観察のみ)、参加登録者、試験担当医のメリットの考慮 (テレホンカードの薄謝、がん関連ニュースの配布)、パンフレットおよびポスターの配布、ホームページの開設など諸種の対策を講じたが、2000年1月までの総参加者数は640例であった。2000年2月7日、倫理モニタリング委員会が開催され、これまでの現状および予定登録期間 (2000年12月) までの集積可能症例数 (約200例) について説明し今後の方針について答申した結果、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5月プロトコールを改訂し研究をすすめ、2000年12月31日751例をもって参加登録を終了した。

D. 考案

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。そこで、①に対しては、ポスターの刷新、手軽なパンフレットの作成、ホームページの開設が、②③に対しては、研究費の関係上患者負担費用のカバーは困難で、薄謝としてテレホンカード、最新のがん関連ニュースの配布が、また④に対しては、内視鏡検査の前に採血、5ヶ所生検、*H. pylori* 培養の承諾を得て、感染陽性と判明した後に改めてインフォームド・コンセントを得る簡便方法の導入などの対策を講じたが、参加登録者が増加することはなかった。

がん予防に関する基礎研究成果は多いが、ヒトへの応用のためには臨床試験が必要である。本研究の経験をもとに健康人を対象とした「がん予防」に関する臨床試験のあり方、すすめ方を、今後検討する必要がある。

E. 結論

この研究計画の変更により、現在注目されている萎縮性胃炎、腸上皮化生などの前癌状態の進展あるいは除菌による可逆性は明確にし得るが、本研究の究極の目的であったヒトにおける胃癌発生を *H. pylori* 感染の因果関係については決着がつけられないこととなった。

F. 健康危険情報

除菌および経時的内視鏡検査に伴う重篤な副作用は認められていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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日スク、消化器内視鏡 2000;12(4):431-434
- 2) 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 2000;2(2):6-11
- 3) 斉藤大三：除菌療法の適応と注意点、臨床と薬物療法 2000;19(7):648-652
- 4) Okabayashi, T., Gotoda, T., Kondo, H., Inui, T., Ono, H., Saito, D., Yoshida, S., Sasako, M., Shimada, T. : Early Carcinoma of the Gastric Cardia in Japan. Cancer 2000;89(12):2555-2559
- 5) MJ. Blaser and D. Saito : Trends in reported adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in Japan, European Journal of Gastroenterology & Hepatology. (in press)
- 6) 斉藤大三、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 2001;59(2):355-360
- 7) 神津隆弘、斉藤大三：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 2001;49(2):121-125
- 8) 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 2001;48:225-229

2. 学会発表

- 1) 斉藤大三、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・トバイロジ学会、東京、(2000年1月)
- 2) 小田一郎、後藤田卓志、乾 哲也、斉藤大三、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)
- 3) 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)

- 4) 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)
- 5) 齊藤大三、 「*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)
- 6) 後藤田卓志、小田一郎、乾 哲也、齊藤大三、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)
- 7) 三木敬三郎、保科定頼、町田勝彦、近藤 勇、河野 緑、中野琢也、齊藤大三、 「*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)
- 8) 小田一郎、完山泰章、後藤田卓志、乾 哲也、齊藤大三、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)
- 9) 齊藤大三、 「*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)
- 10) 齊藤大三、 「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)
- 11) 齊藤大三、 「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)
- 12) Saito, D., 「CAN ERADICATIONS *H. PYLORI* PREVENT GASTRIC CANCER?」, INTERNACIONAL SYMPOSIUM: UPDATES IN ONCOLOGY OF THE G. I. TRACT TUMOURS, PORTO, (November 2000)
- 13) 齊藤大三、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)
- 15) 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)

がん克服新10か年戦略
分野4 がん予防に関する研究
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
分担研究報告書

大腸ポリープの予防
分担研究者 石川 秀樹 大阪府立成人病センター集団検診第2部 医長

研究要旨：2つの大腸癌の高危険度群を対象とした発癌予防介入試験を企画、実施した。

第一の試験は、多発性大腸腺腫患者200人に対して、脂肪摂取是正を中心とした食事指導を行い、その上で、食物繊維（1日に小麦ふすま7.5g）の投与の有無を無作為に割り付ける。2年目及び4年目に行う大腸内視鏡検査での新たな腺腫の発生の有無を主エンドポイントとする。1993年より参加呼びかけを開始、1997年に76%の参加同意率にて目標参加者数に到達した。患者の特徴は両群間に差はなく、無作為割付は良好に行われたと考える。途中での脱落もきわめて少なく、2年目4年目の内視鏡検査も順調に行われている。2001年度末には、試験は完遂し、大腸癌予防に関する有用な知見が得られるものとする。

第二の試験は、家族性大腸腺腫症患者300人に対して、食事指導と運動指導を行い、その上で、食物繊維と緑茶抽出物の投与を無作為に4群に割り付ける。2年目に行う大腸内視鏡検査における直腸の腺腫の増減を主エンドポイントとする。2000年より参加呼び掛け、予備登録を開始、現在までに40名の予備登録がされ、呼びかけは順調に行われている。

A. 研究目的

本邦において大腸癌は急激に増加しつつある。その理由として、食生活の欧米化が指摘されているため、食生活の変容や食事成分の投与による大腸癌発生予防法の開発が急がれている。発癌予防を行うためには、発癌の高危険度群集団を対象に行う方が効果的である。従って、我々は、大腸癌の高危険度群である多発性大腸腺腫患者と家族性大腸腺腫症患者を対象に食生活の変容と食事成分の投与による大腸発癌予防のための介入試験を企画、実施した。

B. 研究方法

1)多発性大腸腺腫患者に対する介入試験

対象は多発性大腸腺腫患者である。条件は、大腸内視鏡検査にて組織学的に大腸腫瘍（腺腫、癌）と診断された病巣が2個以上存在し、それらの腫瘍をすべて内視鏡的に切除し、根治的治療ができたものに限る。その他の条件として年

齢40歳以上65歳まで、虫垂切除をのぞく消化管の手術既往のないこと、悪性疾患や重篤な疾患を現在持っていないことである。

大腸癌の予防法として食事指導と小麦ふすまによる食物繊維の投与を採用し、2つの処方を考案した。一つは食事指導のみを行う処方（I法）、もう一つは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処方（II法）である。条件に一致したすべての患者に研究参加を呼びかける。試験参加時にインフォームドコンセントを得るが、生殖細胞系列の遺伝子検査、大腸粘膜採取検査時には、その都度、試験責任者より説明を行い、文書によるインフォームドコンセントを得る。

目標数は各群100人、全体で200人である。本研究は大阪府の事業として位置付けられ、大阪府立成人病センター倫理審査委員会の審査を受けて承認を得ている。

食事指導は総摂取エネルギーに対して脂肪の占める割合が18%から22%になるように指導することを中心とする。先ず、参加時点で平日連続3日間記録式食事調査を行い、食事

内容の聞き取りと、本研究のために独自に作成したしおりを用いた食事指導を行う。3月目に再度、3日間連続記録式食事調査を行い、食事内容の改善程度を把握し、必要に応じて、再度指導を行う。さらに、1年目及び4年目に3日間連続食事調査と食事指導を行う。

本研究で用いた小麦ふすまビスケットは、我々が独自に開発した小麦ふすまを30%含有したビスケットである。製造後に測定した成分は蛋白質11.6%、脂質13.1%、糖質70.1%であり、それより計算したエネルギー量は100gあたり454Kcalであった。食物繊維はヘミセルロースが主成分であり、非水溶性食物繊維が12.0%、水溶性食物繊維が2.6%であった。

WBビスケットは1日に25g(小麦ふすまとして7.5g)を毎食前に3回に分けて摂取するように指導する。摂取状況の把握は3ヶ月ごとの受診時に問診で把握する。

2年目と4年目に大腸内視鏡検査を行い、新たな大腸腫瘍の発生の有無を主なエンドポイントとする。その他の生物学的指標も本研究では併せて測定する。診察ごとに体重、インピーダンス法による体脂肪率、ウエスト・ヒップ比を測定し、毎年一般性化学検査や血中抗酸化物質を測定し、CYP1A1などの遺伝子多型の測定を行う。便は開始時と1年目、4年目に回収し、便水分含有量、single stool methodによる1日便重量、便中変異原性活性、便中微量金属、便pHを測定する。一部の症例で便中胆汁酸組成、便中短鎖脂肪酸と腸内細菌叢を測定する。内視鏡検査時には、腸管洗浄液中CEA濃度、pH、粘液量を測定し、さらに上行結腸とS字状結腸のKi67染色による大腸粘膜増殖能評価と、S字状結腸粘膜のファルネシルトランスフェラーゼ活性を測定する。

2) 家族性大腸腺腫症患者に対する介入試験

対象は家族性大腸腺腫症患者である。条件は、大腸に腫瘍性病変が100個以上存在することにより家族性大腸腺腫症と診断されたことがあるか、または、家系内に家族性大腸腺腫症患者がおり、APC遺伝子の保因者診断により、APC遺伝子の異常を指摘された者とする。その他の条件として、大腸切除の有無は問わないが、大腸粘膜が残っていること、年齢16歳以

上、悪性疾患や重篤な疾患を参加呼びかけ時点で持っていないことである。

大腸癌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(GTE錠)、乳糖錠(NF錠)を用いる一部二重盲検法による2×2因子による無作為割付試験を採用した。A群は食生活指導+小麦ふすまビスケット+GTE錠、B群は食生活指導+小麦ふすまビスケット+NF錠、C群は食生活指導+GTE錠、D群は食生活指導+NF錠とする。

小麦ふすまビスケットは多発性大腸腺腫患者に対する介入試験に使用したのと同じ処方とした。緑茶試験食品は緑茶抽出物(GTE錠)は1日に緑茶抽出物約1g(959.4mg)であり、この量は、日本茶として約10杯に相当する。乳糖錠(NF錠)は乳糖を主体とした緑茶抽出物と外見上見分けのつかない錠剤である。これらを2年間、投与する

食事指導は、脂肪摂取量の適正化(総摂取エネルギー量のうち、脂肪のしめる割合:18歳未満23~27%、18歳以上:18~22%)、豚肉・牛肉は1日80gまで、1日あたり野菜350g以上、イモ類の摂取を勧める、飲酒は2合程度まで、飲酒後下痢のしない程度、BMI(体重(kg)/身長(m)²乗)が25以下、禁煙指導、精製していない穀類の摂取を勧める、である。これらの指導は、平日3日間連続記録式食事調査を用いて、栄養士の電話による食事内容聞き取り調査の成績から食事指導を行う。

運動指導は、週5回以上、1日30分から60分のニコニコペースによる運動指導を行う。ニコニコペースは、運動負荷による乳酸上昇閾値の測定より計算する。他に、情報提供として、これまでの疫学的研究成果の紹介をニュースレターの形式で行う。

2000年8月1日から2001年7月31日まで、パイロット研究として、小麦ふすまおよび緑茶抽出物の投与は、大阪府立成人病センターに通院中の患者12名のみ行う。大阪府立成人病センター以外に通院中の患者は、食事指導および運動指導と付置研究を行い、2001年8月1日より、注腸造影検査や大腸内視鏡検査と調整しつつ、小麦ふすまおよび緑茶抽出物の投与試験への参加を呼びかける。

主エンドポイントは肛門縁から20cmの範

囲における大腸腫瘍の2年間の増減である。目標数は各群75人、全体で300人である。本研究のために設置された関西及び関東の患者会の代表者2名を含む倫理モニタリング委員会及び、各参加施設の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1) 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。割付対象者と判断し、後で除外項目より研究不適であったことが判明した者が5人あった。不適者はI群3人、II群2人であり、すべて消化管の手術既往患者であった。

参加を拒否した人は26人であった。I群は12人、II群は14人であり、両群間に差はなかった。

両群間に、年齢、性別、身長、体重、大腸腫瘍の保有数、早期大腸癌の有無、参加時点でのエネルギー、脂質、蛋白質、食物繊維の摂取量に差はなかった。

試験の中止を希望した者はI群1名、II群4名である。I群の1名は食事調査の中止を希望し、中止となった。II群の4名中2名はビスケットの摂取の継続を希望せず、1名はくも膜下出血にて、もう1名は虫垂周囲膿瘍の術後、試験の中止を希望された。

試験参加者の経過中に発生したこととして、I群では胃癌2例、尿管癌1例、潰瘍性大腸炎2例、脳梗塞1例、くも膜下出血1例があり、II群では胃癌2例、膀胱腫瘍1例、悪性リンパ腫1例、肺癌1例、心筋梗塞1例、虫垂炎穿孔1例があった。

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。大腸内視鏡検査は全例が盲腸まで内視鏡の挿入、観察が行われた。

採血、採便、洗浄液回収、粘膜生検は順調に行われ、現在、測定が行われつつある。2001年10月には4年目の大腸内視鏡検査も終了し、

本研究の全結果が解析できる予定である。

2) 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名が参加を拒否、その他は参加を同意し、小麦ふすまビスケットおよび緑茶抽出物試験食品を服用中、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。また、家系内における保因者診断は8人に実施している。

試験は順調に進行している。

D. 考察

多発性大腸腺腫患者に対する予防試験は、順調に参加呼び掛けが行われ、高率の同意率で募集を終了することができた。また、各種の患者背景の検討で両群間に差が見られないことより、無作為割付は良好に行われたと考えられた。

本試験ではきわめて多くの生物学的指標の測定が行われている。発癌予防のための臨床試験では、通常、多くの生物学的指標の測定は、試験遂行に大きな負担となるため行われませんが、本試験では可能であった。その理由として、十分な説明を行い、参加者の了解を得ていること、生殖細胞系列の遺伝子検査、大腸粘膜検査の時にはそのたびに、試験責任者が直接、説明を行い、文書による承諾を得ていること、大阪府の事業として組織的な対応が行われたことが考えられる。同一人から複数の生物学的指標を測定することができれば、それらの指標の関連も解析することができるため、その結果得られる知見は、相乗的に増加すると考えられる。本研究は2001年度末に終了する予定である。本試験が完遂すれば、大腸癌の発生を予防するための貴重な知見を多く得ることができると考える。

家族性大腸腺腫症に対する予防試験は、順調に参加募集が進んでいる。この理由として、国内に2つある患者会の協力と、本疾患の専門家の研究会である家族性腫瘍研究会の公式サポートが得られたこと、各施設に石川らが直接、出向き参加を呼びかけるシステムにしたこと、

全員に食事指導、運動指導、最新の研究状況報告など参加者にとって有益と考えられる情報提供を実施したことなどが考えられた。

E. 結論

大腸癌予防法開発のための臨床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、2003年度末には家族性大腸腺腫症患者に対する試験は完遂できると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 最近1年間の研究発表

1. 論文発表

論文発表

- 1) 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),
- 2) 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),
- 3) 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),
- 4) Ishikawa, H. Why we need intervention studies to develop cancer preventive foodstuffs. *Asian Pacific J Cancer Prev.*, 1:161-165(2000),
- 5) 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),
- 6) 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),
- 7) 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),
- 8) 編集、西野輔翼「がん化学予防の最前線」IV小麦ふすまによるがん予防、pp42-50、石川秀樹、医薬ジャーナル社、大阪、2000
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 石川秀樹、家族性腫瘍の癌予防、*Biotherapy*、14、745-750、2000
- 13) 編著者、佐々木敏、等々力英美、「EBN入門 生活習慣病を理解するために」第2章 EBN からみた食事と生活習慣病、2. EBN からみた食事と生活習慣病、5、食物繊維と大腸癌予防、石川秀樹、pp99-103、第一出版、東京、2000
- 14) 日本脂質栄養学会監修、高田秀穂、浜崎智仁、奥山治美、編「脂質と癌」第6章介入試験、6.1.脂質の摂取量の変更による大腸癌予防介入試験の現状、石川秀樹、pp191-197、学会センター関西学会出版セ

ンター、大阪、2000

- 15) 石川秀樹、井岡達也、鈴木隆一郎、大谷 透、身体活動による大腸癌予防. 325-329「身体活動と生活習慣病」日本臨床,58増刊号、2000
- 16) 編集、大谷 透、「EBM からみた大腸がん検診 (付:大腸がん判例から考える医療訴訟)検診と発がん予防指導を組み合わせた大腸がん対策の展望、石川秀樹、pp55-64、金原出版、東京、2000.
- 17) 編集、大谷 透、「EBM からみた大腸がん検診 (付:大腸がん判例から考える医療訴訟)大腸内視鏡検査に伴う偶発症、石川秀樹、pp80-89、金原出版、東京、2000
- 18) 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
- 19) 石川秀樹、大腸癌と生活習慣. Medico 31、422-424、2000
- 20) 監修、宇都宮譲二、編集、恒松由記子、湯浅保仁、数間恵子、田村智恵子「家族性腫瘍遺伝カウンセリング -理論と実践-」III. 発がんとその予防、1. 発がんとその予防、石川秀樹、pp94-102、金原出版、東京、2000.
- 21) 石川秀樹、大腸癌の予防の研究. 成人病 40、47-50、2000

学会発表

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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、ミニシンポジウム、横浜、(2000年10月)
- 4) 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、ポスター、横浜、(2000年10月)

- 5) 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、ポスター、横浜(2000年10月)
- 6) 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)
- 7) Ishikawa, H., Intervention Studies. Founding conference of the Asian Pacific Organization for Cancer Prevention (APOCP),bannkoku,(Nov 2000)

H. 知的所有権の取得状況
なし

胃がん高危険群の発がん予防を目的としたフィールド・トライアル

分担研究者 津金昌一郎 国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部長

研究要旨 胃がん高危険地域に居住する一般住民を対象として2つの研究を実施している。慢性萎縮性胃炎保有者を対象としたビタミンCによる胃がん予防効果を検討するための無作為比較試験は5年間の投薬期間を終了し、240名が全期間の服薬を完了した。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。胃がんなどの疾病罹患に関する追跡を平成17年度まで継続する予定である。続いて、胃がんに関連した食習慣を是正するための指導システムを開発し、その有効性を検討する研究を一般住民550名を対象として平成10年度から開始した。無作為に選んだ274名に対して一昨年度に食事調査とその結果に基づく栄養士による食事指導、ニュースレターの配布を、残りの267名に対して昨年度に同様の介入を行い、両群に対して指導後の調査を本年度に行った。指導前後における合計3回の調査が可能であった者は、食事調査、血液、48時間蓄尿でそれぞれ、86%、80%、39%であった。血中カロチン・ビタミンC濃度および尿中食塩排泄量を指標として指導効果の判定を行う。

本分担研究は以下の研究協力者との共同研究として行われている。

佐々木 敏 国立がんセンター研究所支所
臨床疫学研究部室長

林 雅人 秋田県厚生連平鹿総合病院
長

大久保俊治 秋田県厚生連平鹿総合病院
副院長

長澤 信介 秋田県横手平鹿健康福祉セン
ター長

独立した2つの研究により、本研究が構成されているために、各研究ごとに報告する。

胃がん高危険度群を対象としたビタミンC
およびβ-カロチンによる胃がん予防のた
めの無作為比較試験

A. 研究目的

老人保健法による基本健診の受診者の中から血清学的に診断された慢性萎縮性胃炎の保有者を対象に、β-カロチンとビタミンCを5年間投与する臨床試験を行い、これらの栄養素の胃がん予防効果を評価することを目的とする。

B. 研究方法

平成7年度に研究を開始した後、平成8年度にβ-カロチンの投与を中止し、ビタミンCのみの投与とし、ビタミンCの胃がん予防効果を評価することを目的としている。ビタミンCの投与量によって多量投与群(500mg/日)と少量投与群(50mg/日)に分け、2群間の胃がん罹患率あるいは関連バイオマーカーを結果変数として、効果の評価を行う。本年度は、継続

した投与を行い、参加者の保持を目的とした健康教育を実施する。また、継続して、胃がんを含むがん・循環器疾患の罹患状況を関係医療機関より収集する。

(倫理面への配慮)

研究参加者は、臨床試験に準じた基準により、口頭及び書面による研究計画の説明を受け、研究参加の同意文書に署名を行ったボランティアによって構成されている。健康状態に関しては、3ヶ月毎の間診(ビタミン剤処方時)と1年毎の健康診断を利用してモニターしている。本研究計画書は、国立がんセンター倫理審査委員会に申請し、承認されている。

C. 研究成果

平成7年度に439名で開始された後、平成8年度にビタミンCのみの投与とした際に参加者は299名となり、平成9年12月に273名となった後、1年間に数名の脱落があり、平成12年10月末(1名のみ翌年1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半定量食物摂取頻度調査票を用いた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。がん罹患など健康状態の把握を平成17年度まで継続して行い、服薬効果の判定を行う予定である。

D. 考察

ビタミンCのみの投与となつてからの脱落者は65名(20%)と比較的少なく、可能な限り参加者数を維持し、服薬を完了させること目的は達成できたものと考えられる。

効果判定の面からは、疾病登録の精度をさらに向上させ、信頼度の高い資料を平成17年度まで継続して収集することが今後の重要課題である。

また、ビタミンCは、免疫系、呼吸機能など、胃がん以外の疾患との関連が数多く示唆されている栄養素のひとつである。そこで、これら健康指標とビタミンC摂取量との関連に関する研究の場として本研究を有効に活用するため、がん以外の疾患についての罹患状況を把握するための調査も併せて実施することを計画している。

「胃がん高危険地域一般住民を対象とする胃がんの食事関連危険因子の軽減をめざした効果的な食事指導システム」の開発およびその評価

A. 研究目的

これまでの疫学研究により、胃がんの発生には、食事習慣、特に食塩の摂取過剰、野菜・果物摂取不足(栄養素としてはビタミンC及びカロテノイドの可能性が考えられている)との関連が示唆されている。したがって食事習慣の適正化によって胃がんは、ある程度、予防しうるものと考えられる。しかし、わが国では多人数の一般住民を対象とする場合の食事指導の方法論はいまだ確立されておらず、その方法を客観的に評価した研究もがん予防の領域では殆ど存在しない。さらに、個人レベルでの食事習慣(及び栄養素摂取状態)を把握するための方法も確立しているとは言い難く、重要な課題として残されている。そこで、胃がんの予防のための食事指導に用いることを目的とした指導システムとその評価方法を開

発し、胃がん高危険地域の一般住民を対象とした健康教育へ利用し、その能力を客観的に評価することを目的とする研究を計画した。

B. 研究方法

秋田県内2か村の健康な住民で、老人保健法による住民基本健康診断(健診)受診者及びその家族(40歳から69歳)のうち研究への参加を希望する者を対象とする。予定参加者数は約500名(250夫婦)とする。食事習慣調査、血液採取、48時間蓄尿(一部の参加者のみ)を健診時に行い、それらの結果を元に、専門の栄養士が集団及び個人指導を行う。研究期間は2か年とし、参加者を無作為に2群に分類し、半数を前期指導群として1年目に1年間の指導(介入)を行い、半数を後期指導群として2年目に1年間の指導(介入)を行う。食事習慣調査、血液採取・48時間蓄尿は各年の健診時に合計3回行う。食事習慣調査のみ、指導期間中に1回追加調査を行う。指導の中心となる胃がんに関連する栄養素としてナトリウム(食塩)、ビタミンC及びカロチンを取り上げ、これら3種類の栄養素摂取量の個人レベル、集団レベルでの改善を目的とする。集団レベルの目標摂取量は、食塩は男性10g/日以下、女性8g/日以下、ビタミンCは200mg/日以上、カロチンは5mg/日以上、とする。

研究開始に先立ち、本研究のために開発した食事調査法(自記式食事歴法質問票)と食事指導法の有効性を検討することを目的として、1か月間の食事指導を中年女性40名に対して行ったパイロット研究において、尿中ナトリウム排泄量、血中カロチン及びビタミンC濃度が有意に改善するとともに、食事調査結果も類似の結果を示すことを確認し、調査法、指

導法ともに研究に使用可能であると判断した。

(倫理面への配慮)

研究参加者は、口頭及び書面による研究計画についての説明を受け、研究参加の同意文書に署名を行ったボランティアによって構成されている。比較的信頼性の高い科学的根拠(複数の分析疫学研究からの知見)に基づいて、栄養補助食品などを使うことなく食事指導を行っている。

C. 研究成果

平成10年4月から9月にいたる健診を利用して本研究への参加者の登録、介入前の調査を実施した。参加を希望した550名のうち、全員に食事調査を実施し、506名(92%)から血液を、292名(53%)から48時間蓄尿を得た。世帯を単位として無作為に選んだ274名(前期介入群)に対して、この研究のための教育を受けた栄養士が年2回の食事指導(およそ15分の面接指導、面接が不可能な場合は結果の郵送)を行い、平成11年度に残りの276名に対して同じ食事指導を行った。平成12年度は、指導後の調査を両群に対して行った。3か年にわたる調査すべてに参加した対象者は、食事調査、血液採取、48時間蓄尿でそれぞれ472名(86%)、438名(80%)、215名(39%)であった。現在、3か年で収集した生体指標(血清カロチン、血清ビタミンC、尿中食塩排泄量)を測定中であり、測定完了後に指導効果の評価を行う。また、指導効果に関連する社会的要因(職業、家庭環境、教育歴など)に関する調査を来年度に実施することを予定している。

D. 考察

本研究は 550 名の参加を得て開始され、2 年間の指導期間終了時における脱落者は 78 名(研究開始時参加者の 14%)と脱落率は低く、予定していたすべての指導及び調査を終了した。しかし、食事調査を含む調査及び指導は予定より大きなマンパワーと時間を要したため、改善が必要な課題と考えられる。本研究で得られる結果を基礎資料として、より簡便で効果的な指導方法の開発可能性を検討する。また、指導終了後における指導効果の減衰及び消失の程度を検討した研究はわが国にはほとんど存在しないため、指導終了後の追跡調査も必要であると考えられる。

以下は2つの研究を併せて記す。

E. 結論

胃がん予防を目的とした2つの研究のうち、ビタミンC及びβ-カロチンによる胃がん予防効果を検討するための無作為比較試験は、研究開始より5か年が経過し、本年度で服薬を終了し、血中ビタミン濃度、ヘリコバクター抗体価などの測定を中心とする調査を実施した。胃がん罹患など健康状態の把握を目的とした調査を平成 17 年度まで継続して行い、服薬効果の判定を行う。

「胃がん高危険地域一般住民を対象とする胃がんの食事関連危険因子の軽減をめざした効果的な食事指導システム」の開発及びその評価は、550 名の参加者を得て開始され、2 年間の指導と3か年にわたる調査を終了した。得られた資料及び試料を用いて指導効果の評価を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Sasaki S, Tsubono Y, Okubo S, Hayashi M,

Kakizoe T, 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* 2000;91:464-470.

2) Hanaoka T, Yamano Y, Hashimoto H, 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.* 2000;9: 1255-1258.

3) Nishimoto IN, Hanaoka T, Sugimura H, Nagura K, Ihara M, Li X-J, Arai T, Hamada GS, Kowalski PL, 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.* 2000;9:675-680.

4) Fahey TM, Hamada SG, Nishimoto NI, Kowalski PL, Iriya K, Gama-Rodrigues JJ, Tsugane S. Ethnic differences in serum pepsinogen level among Japanese and non-Japanese Brazilian gastric cancer cases and controls. *Cancer Detection and Prevention* 2000;24:564-571.

5) Tatemichi M, Kabuto M, Tsugane S. Effect of smoking on serum pepsinogen I level depends on serological status of *Helicobacter pylori*. *Jpn J Cancer Res* (in

press).

- 6) Yoshinaga A, Sasaki S, Tsugane S.
Sensitivity of self-reports of cancer in a
population-based prospective study: JPHC
Study Cohort I. J Clin Epidemiol (in press)
- 7) Kobayashi M, Kawabata T, Hasegawa K,
Akabane M, Sasaki S, Tsugane S. Single
measurement of serum phospholipid fatty
acid as a biomarker of specific fatty acid
intake in middle-aged Japanese men. Eur J
Clin Nutr (in press)

2. 学会発表

- 1) 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. Fourth International
conference on dietary assessment methods,
Tucson, Arizona, September 17-20 2000:
H.4.2.

G. 知的所有権の取得状況
該当せず。

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawamori, T., Takahashi, M., Watanabe, K., Ohta, T., Nakatsugi, S., Sugimura, T. and <u>Wakabayashi, K.</u>	Suppression of azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci by a nitric oxide synthase inhibitor.	Cancer Lett.	148	33-37	2000
Ohta, T., Nakatsugi, S., Watanabe, K., Kawamori, T., Ishikawa, F., Morotomi, M., Sugie, S., Toda, T., Sugimura, T. and <u>Wakabayashi, K.</u>	Inhibitory effects of <i>Bifidobacterium</i> -fermented soy milk on 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5- <i>b</i>]pyridine-induced rat mammary carcinogenesis, with a partial contribution of its component isoflavones.	Carcinogenesis	21	937-941	2000
Mutoh, M., Takahashi, M., Fukuda, K., Matsushima-Hibiya, Y., Mutoh, H., Sugimura, T. and <u>Wakabayashi, K.</u>	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
Watanabe, K., Kawamori, T., Nakatsugi, S., Ohta, T., Ohuchida, S., Yamamoto, H., Maruyama, T., Kondo, K., Narumiya, S., Sugimura, T. and <u>Wakabayashi, K.</u>	Inhibitory effect of a prostaglandin E receptor subtype EP ₁ selective antagonist, ONO-8711, on development of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in mice.	Cancer Lett.	156	57-61	2000
Mutoh, M., Takahashi, M., Fukuda, K., Komatsu, H., Enya, T., Matsushima-Hibiya, Y., Mutoh, H., Sugimura, T. and <u>Wakabayashi, K.</u>	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
Fukutake, M., Miura, N., Yamamoto, M., Fukuda, K., Iijima, O., Ishikawa, H., Kubo, M., Okada, M., Komatsu, Y., Sasaki, H., <u>Wakabayashi, K.</u> , 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

<p>Tanigawa, T., Kawamori, T., Jimuro, M., Ohta, T., Higuchi, K., Arakawa, T., Sugimura, T. and <u>Wakabayashi, K.</u></p>	<p>Marked enhancement by fish meal of <i>Helicobacter pylori</i>-induced gastritis in mongolian gerbils.</p>	<p>Jpn. J. Cancer Res.</p>	<p>91</p>	<p>769-773</p>	<p>2000</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------	-----------	----------------	-------------

別紙 2

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文リスト名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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 <i>in vivo</i> .	Oncogene	19	505-513	2000
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
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		401-411	2000
Shimizu, N., Ikehara, Y., Nozaki, K., Kaminishi, M., Tsuda, H., Sugiyama, A., Katsuyama, T. and Tatematsu, M.	Effects of lactoferrin administration in <i>helicobacter pylori</i> infection animal model. Shimazaki, k., Tsuda, H., Tomita, M., Kuwata, T., Perraudin, J. (eds.) In: Lactoferrin: Structure, Function and Applications	Elsevier Science, Tokyo		209-215	2000
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
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

発表者氏名	論文リスト名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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	13	95-102	2000
Tsuda, H., Sekine, K.	Milk components as cancer chemopreventive agents.	Asian Pacific J. of Cancer Prev.	1	277-282	2000
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
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 <i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -hydroxyethylnitrosamine-induced basophilic cell tumors.	Pathol. Int.	51	65-71	2001
Tsuda, H., Asamoto, M., Ochiya, T., Toriyama-Baba, H., Ota, T., Sekiya, T. and Terada, M.	High susceptibility or transgenic rats carrying the human <i>c-Ha-ras</i> proto-oncogene to chemically-induced mammary carcinogenesis.	Mut. Res.	9120	1-10	2001
Han, B. S., Park, C. B., Takasuka, N., Naito, A., Sekine, K., Nomura, E., Taniguchi, H., Tsuno, T. and Tsuda, H.	A ferulic acid derivative, ethyl 3-(4'-geranyloxy-3-methoxyphenyl)-2-propenoate (EGMP), as a new candidate chemopreventive agent for colon carcinogenesis in the rat.	Jpn. J. Cancer Res.	92(4)	in press	