

- Shirao, K., Shimada, Y., Yamada, Y., Muro, K., Okusaka, T., Ueno, H., Ikeda, M., and Watanabe, N. Phase I study of novel drug delivery system, NK911, a polymer micelle encapsulated doxorubicine. 93yj ASCO, Chicago (May 2003), Proc ASCO, 22: Abstract No.571, 2003.
- 2) 上野秀樹、奥坂拓志、池田公史. 進行膵癌に対する新しい治療法の開発. 第103回日本外科学会定期学術集会 (2003年6月、札幌市) 日本外科学会雑誌, 104臨時増刊号: 186 (WS5-1), 2003.
- 3) 池田公史、奥坂拓志、上野秀樹、竹迫賀子、川内伸哉、森実千種. 肝外転移を有する肝細胞癌に対する FMP 療法の第2相試験. 第39回日本肝癌研究会 (2003年6月、金沢市) 第39回日本肝癌研究会抄録集, 162 (31), 2003.
- 4) 竹迫賀子、奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、川内伸哉. 進行肝内胆管がんに対するシスプラチン、エピルピシン、5-FU 併用科学療法 (CEF 療法) の第2相試験. 第39回日本肝癌研究会 (2003年6月、金沢市) 第39回日本肝癌研究会抄録集, 184 (76), 2003.
- 5) Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M., Takezako, Y., Morizane, C. The efficacy, toxicity and pharmacokinetic findings of S-1 in patient (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): A phase II trial. 12th ECCO, Copenhagen (September 2003), Eur J Cancer, 1 (5 suppl): S62 (196), 2003.
- 6) 奥坂拓志、伊藤芳紀. 膵がんに対する放射線化学療法の現状と展望. 第41回日本癌治療学会 (2003年10月、札幌) 第41回日本癌治療学会総会抄録集CD-ROM (S 14-4).
- 7) 池田公史、奥坂拓志、上野秀樹、竹迫賀子、森実千種. 肝外転移を有する肝細胞癌に対する FMP 療法の第2相試験. 第41回日本癌治療学会 (2003年10月、札幌) 第41回日本癌治療学会総会抄録集CD-ROM (OS 13-2).
- 8) 森実千種、奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、竹迫賀子、川内伸哉. 進行胆道癌患者のにおける S-1 前期臨床第II相試験. 第41回日本癌治療学会 (2003年10月、札幌) 第41回日本癌治療学会総会抄録集CD-ROM (PS 3-128).
- 9) Okusaka, T., Ito, Y., Ueno, H., Ikeda, M., Takezako, Y., Morizane, C., Kagami, Y., Ikeda, H. Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. 2004 Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco (January 2004), poster session.
- 10) Ikeda, M., Okusaka, T., Ueno, H., Takezako, Y., Morizane, C. A phase II trial of continuous-infusion 5-fluorouracil, mitomycin and cisplatin for metastatic hepatocellular

carcinoma. 2004 Gastrointestinal
Cancers Synposium, San Francisco
(January 2004), poster session.

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 後藤田 卓志 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、胃粘膜萎縮の発生および進展を比較検討することである。2001年2月8日に751例で参加登録を終了し、2004年2月末現在の適格例は除菌群336例、非除菌群328例の計664例である(脱落率11.9%)。2004年3月31日まで慎重に経過観察の予定である。また、患者の都合により最終内視鏡検査が2004年3月31日までに困難なことが予想され3ヶ月程度の猶予期間の延長を検討中であり、これについては2004年4月16日開催の倫理モニタリング委員会で検討予定である。

A. 研究目的

これまでの「関連」を結論づける疫学的観察研究ではなく、臨床的な大規模かつ長期の疫学的介入研究により *H. pylori* 感染とヒト胃癌発生との因果関係を明白にし得れば、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。

B. 研究方法

胃の限局性病変を有さない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を比較検討する。除菌には Lansoprazole、Clarithromycin、Amoxicillin の三剤併用(7日間)療法を基本とする。本研究において、*H. pylori* 除菌群、非除菌群を設定する意義、目的、方法および除菌の副作用を含むそれぞれの不利益について十分な説明を行い同意を得ている。

C. 研究結果

2001年2月8日751例をもって参加登録を終了し、適格例は除菌群336例、非除菌群328例の計664例である。性別では男性369例、女性293例(男女比=1.26)で、年齢別では壮年層(40-59歳)552例、若年層(20-39歳)110例(若年・壮年比=5.02)である。一方、参加登録751例中77例が脱落し、脱落率は10.3%である。脱落理由別では、検査の苦痛18と

最も多く、次いで例割付不満が17例、検査料の自己負担に不満11例、転勤・転居10例、多忙6例などの順で、その他、結婚・出産、薬剤による副作用、除菌失敗が各3例、また当初の研究目的の変更による不満が1例である。

D. 考案

近年、同一国内においても地域差により *H. pylori* 感染率と胃癌発生率は相関しないとする疫学的観察研究報告が相次いでおり、胃発癌における *H. pylori* 感染、環境因子、宿主因子の相互作用が重要視されている。臨床研究において、早期胃癌の内視鏡的切除後の除菌による異時性胃癌の発生抑制、胃前癌状態とされる萎縮性胃炎、腸上皮化生、腺腫の除菌後の改善などの報告があるが、相反する報告も多く、consensus は得られていない。一方、除菌後の胃食道逆流症(GERD)の発生、さらに食道腺癌・胃噴門部癌の増加が危惧されている。従って、現時点では胃癌予防のために全感染者を除菌することは説得力に欠けると言わざるを得ず、本研究の成果が待たれるところである。

E. 結論

本研究の経過観察期間は2004年3月までであるが、この間脱落例を阻止し、萎縮性胃炎および腸上

皮化生の前癌状態の進展あるいは除菌による可逆性について内視鏡所見および病理組織学的な解析を現在行っている。また、患者の緒都合により最終内視鏡検査が2004年3月31日までに困難なことが予想され3ヶ月程度の猶予期間の延長を検討中であり、これについては2004年4月16日開催の倫理モニタリング委員会で検討予定である。

F.論文発表

1. 斎藤大三、小野裕之、神津隆弘、他：胃 MALT リンパ腫と *H. pylori* 除菌。日本臨牀 59:355-360,2001
2. 斎藤大三：除菌療法と MALT リンパ腫。消化器の臨床 4:100-103,2001
3. 神津隆弘、斎藤大三：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
4. 後藤田卓志、小田一郎、斎藤大三：H. pylori 感染スナネズミの高塩食による胃粘膜の変化。消化器科 32:18-24,2001
5. 斎藤大三：Helicobacter pylori 除菌による胃癌予防の可能性。日本臨牀 59:501-505,2001
6. 斎藤大三：消化器疾患の臨床と分子医学 2.各論〈胃〉4)Maltoma。臨牀消化器内科 16:215-222,2001
7. 小田一郎、小野裕之、乾 哲也、林佐保里、斎藤大三：胃 MALT Lymphoma - *Helicobacter pylori* 除菌で効果が期待できる内視鏡像の特徴。消化器内視鏡 13:797-804,2001
8. 斎藤大三、後藤田卓志、小野裕之：消化管悪性リンパ腫。臨床医 27:371-376,2001
9. 斎藤大三：H. pylori と胃癌、胃 MALT リンパ腫。治療学 35:70-74,2001
10. 斎藤大三、小田一郎、乾 哲也、他：高齢者の胃 MALT リンパ腫に対する治療－*Helicobacter pylori* 除菌治療の位置づけ－。Helicobacter Research 6:45-50,2002
11. 後藤田卓志、佐野 武：内視鏡的粘膜切除術 (EMR) とは？。医学のあゆみ 205:661-666,2003
12. 濱中久尚、後藤田卓志：早期胃癌における EMR の現状。病理と臨床 21:1086-1091,2003
13. 濱中久尚、蓮池典明、後藤田卓志：IT ナイフを用いた EMR。消化器内視鏡 15:1140-1145,2003
14. 小田一郎、後藤田卓志、蓮池典明、他：胃型分化型早期胃癌の内視鏡像。胃と腸 38:684-692,2003
15. 斎藤大三：本邦における *H. pylori* 感染の介入試験(JITHP)の現状。日本臨牀 61:50-55,2003
16. Ono, H., Kondo, H., Gotoda, T., et al.: Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. Gut, 48:225-229,2001
17. Kobayashi, Y., Nakata, M., Maekawa, M., Saito, D., et al.: Detection of t(11;18) in MALT-Type Lymphoma With Dual-Color Fluorescence In Situ Hybridization and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction Analysis. Diagnostic Molecular Pathology, 10:207-213,2001
18. Yachida, S., Saito, D., Kozu, T., et al.: Endoscopically demonstrable esophageal changes after *Helicobacter pylori* eradication in patients with gastric disease. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 16:1346-1352,2001
19. M.J. Blaser, Saito, D.: Trends in reported adenocarcinomas of the oesophagus and gastric cardia in Japan. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 14:107-113,2002
20. Torii, N., Nozaki, T., Masutani, M., Nakagama, H., Sugiyama, T., Saito, D., et al.: Spontaneous mutations in *Helicobacter pylori* rpsL gene. Mutation Research 400578:1-5,2002
21. Owen R.J., Xerry J., Gotoda T., Naylor G. and Tompkins D.: Analysis of geospecific markers for *Helicobacter pylori* variants in patients from Japan and Nigeria by triple locus nucleotide sequence typing. Microbiology (in press)
22. Soetikno R., Gotoda T., Soehendra N.: Endoscopic mucosal resection. Gastrointest Endosc 57:567-579,2003
23. Eguchi T., Gotoda T., Oda I., et al.: Is endoscopic one-piece mucosal resection essential for early gastric cancer? Digestive Endoscopy, 15:113-116,2003
1. Kondo H., Gotoda T., Ono H., et al.: Percutaneous traction-assisted EMR by using an insulation-tipped electrosurgical knife for early stage gastric cancer. Gastrointest Endosc 58:1-5,2003

G.学会発表

- 1) Saito, D., 「WHO-CC meeting : Endoscopy」, 4th

International Gastric Cancer Congress, New York
(April 2001)

2)後藤田卓志、斎藤大三、下田忠和、「スナネズミ
H. pylori 胃炎の高食塩による増強効果の検討」、
第 61 回日本消化器内視鏡学会、神戸市、(2001 年
5 月)

3)斎藤大三、「加齢、H. pylori と胃がん」、第 1 回日
本抗加齢医学研究会、東京 (2001 年 6 月)

4)後藤田卓志、小田一郎、斎藤大三、下田忠和、「ス
ナネズミ H. pylori 胃炎の高塩食のよる増強効果の
検討」、第 7 回日本ヘリコバクター学会、横浜市、
(2001 年 6 月)

5)斎藤大三、「胃がん予防からみた H. pylori」、第 61
回日本消化器集団検診学会関東甲信越地方会、宇都
宮市 (2001 年 9 月)

6)斎藤大三、「細菌と上部消化管がん」、第 60 回日
本癌学会、横浜市、(2001 年 9 月)

7)小田一郎、小野裕之、斎藤大三、「胃 MALT リン
バ腫に対する H. pylori 除菌療法後の経過—長期経
過例における内視鏡的評価—」DDW-Japan・第 62
回日本消化器内視鏡学会、京都、(2001 年 10 月)

8)斎藤大三、「胃 MALT リンバ腫—H. pylori 除菌の
長期予後—」、第 17 回悪性リンパ腫研究会、福島、
(2001 年 11 月)

H.特許取得

該当なし。

I.実用新案登録

該当なし。

J.その他

該当なし。

厚生科学研究費補助金（がん予防健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

大腸ポリープの予防に関する研究

分担研究者 石川 秀樹 兵庫医科大学家族性腫瘍部門 助手

研究要旨：大腸癌の高危険度群を対象とした2つの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、小麦ふすまおよび乳酸菌製剤の大腸腫瘍予防効果は無作為割付臨床試験にて評価した。468人に参加を呼びかけ、410人が参加に同意、2年目、4年目の大腸内視鏡検査を受けた380人で結果を解析した。小麦ふすま、乳酸菌製剤の受容性は良好であった。小麦ふすま投与により大きな腫瘍の発生が促進された。乳酸菌製剤投与により異型の強い腫瘍の発生が抑制された。以上より、乳酸菌製剤の投与は大腸癌予防が期待できることが示された。

第二の試験は、家族性大腸腺腫症患者に対して、食事指導と運動指導を行い、その上で、緑茶抽出物または無機能食品を投与する無作為割付二重盲検試験である。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。現在までに185名に予備登録を行い、83人が試験食品服用中である。2005年には、緑茶抽出物が家族性大腸腺腫症の大腸腫瘍を抑制するか否かを明らかにできると考える。

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。そのため、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腫瘍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。

参加者を無作為に以下の4群に分けた。1)食事指導のみを行う群、2)食事指導+小麦ふすまビスケット投与群、3)食事指導+乳酸菌投与群、4)食事指導+乳酸菌投与+小麦ふすまビスケット投与群である。食事指導は、脂肪による摂取エネルギーを総摂取エネルギーの18%から22%の範囲に抑えることを目標とする。小麦ふすま投与では1日にWBビスケット25g（小麦ふすまとして7.5g）を4年間摂取させる。乳酸菌投与では乳酸桿菌（ラクトバチルス・カゼイ・シロタ株）を含む生菌製剤を1日3g摂取（1.0gあたり $1.5 \times 10^9 \sim 2.1 \times 10^{10}$ の生菌を含有）させる。

主エンドポイントは、2年目、4年目の大腸内視鏡検査における大腸腫瘍の発生の有無とする。副エンドポイントは、大腸背景粘膜Ki-67染色による粘膜細胞増殖能、腸管洗浄液中CEA値、便中胆汁酸、便中短鎖脂肪酸、

便pH、便中変異原性活性などである。

目標症例数は各群 100 例、合計 400 例である。

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うけて承認を得ている。

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、緑茶抽出物(GTE 錠)、乳糖錠(NF 錠)を用いる二重盲検法による無作為割付試験を採用した。A 群は食生活指導+GTE 錠、B 群は食生活指導+NF 錠とする。

緑茶試験食品は緑茶抽出物(GTE 錠)は 1 日に緑茶抽出物約 1 g (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 日までには、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、予備登録として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 40 人、全体で 80 人である。

倫理的配慮としては、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。本試験の対象者に対しては、本試験の説明を面接により十分に行い、理解を得たことを確認した上で、本人の自由意思による参加同意を得る。参加同意の証拠は、本人の署名による。対象者の選定では、参加を呼びかける研究者と利害関係のない者を選び、ボランティアとしての参加であることを十分に説明する。試験に参加しなくとも不利益を受けないこと、いつでも参加を取り消すことができること、などについて小冊子を用いながら説明する。本研究で得られた情報は、鍵のかかるロッカーで管理し、それらを見ることのできる人間を限定する。個人情報を知ることのできる研究者および研究補助者の一覧は参加者に伝える。

C. 研究結果

1) 多発性大腸腺腫症患者に対する介入試験

468 人に参加を呼びかけ、410 人が参加に同意した。そのうち、12 人は、胆管癌の保有や胃切除の既往があったために除外した残り

398 人を試験参加者とした。2 年目、4 年目の大腸内視鏡検査を受けた者は 380 人 (95%) であった。この 380 人で結果を解析した。

4 群間で、年齢、性、身長、体重、癌の家族歴、大腸腫瘍の既往歴に差はなかった。受容性では、小麦ふすまを 70%以上摂取した者は 71%、乳酸菌製剤を 70%以上摂取した者は 88%であった。解析では受容性が不良であった者も含めて解析を行った。データは年齢、性および小麦ふすま、または、乳酸菌の摂取の有無で補正した。

小麦ふすま投与により腫瘍の発生は、2 年目 1.04(0.87-1.98) (相対危険度 (95%信頼区間))、4 年目 1.31(0.87-1.97)と差はなかった。4 年目に 3mm 以上の腫瘍の発生は、1.57(1.04-2.37)と有意に増加した。特に、1cm 以上の腫瘍が発生したのは、小麦ふすまビスケット非投与群 189 人中 0 人に対し投与群 190 人中 7 人と顕著に増加した。

乳酸菌製剤投与により腫瘍の発生は、2 年目 0.76(0.50-1.15)、4 年目 0.85(0.56-1.27)とやや減少傾向が見られた。中等度以上の異型腺腫の発生は、2 年目 0.80(0.52-1.22)、4 年目 0.65(0.43-0.98)と有意に減少した。

乳酸菌製剤投与群の便からは投与した乳酸菌が回収でき、便中乳酸菌総量も増加していた。また、便中短鎖脂肪酸の測定では、乳酸菌投与群では、酪酸の増加が認められた。

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、2002年 3 月まで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 名は予防試験の参加を拒否、その他は参加を同意し、緑茶抽出物試験食品を服用、2003年 3 月までに 2 年目の内視鏡も完了した。予備登録では 185 人が参加し、これまでに 83 人が試験食品の服用を開始している。

試験参加時に測定した運動負荷後の乳酸上昇閾値の測定から求めた最大酸素摂取量値と、最大大腸腫瘍径、大腸癌発生の有無には負の

相関が認められた。

D. 考察

多発性大腸腺腫患者に対する予防試験は、順調に参加呼びかけが行われ、高率の同意率で募集を終了することができ、さらに脱落例も極めて少数で試験を完遂できたため、ここで得られた成績は、信頼性が高いと考える。

予想に反して、食物繊維の摂取で大腸腫瘍の大きさの増大が見られたが、これは、食物繊維の持つ、細胞の増殖促進作用が関与している可能性が考えられた。

乳酸菌製剤の投与により、異型の強い腺腫の発生が予防できたが、これは、大腸内で乳酸菌が増加し、その結果大腸内での乳酸の産生も増加、その乳酸から腸内細菌が酪酸を合成し、酪酸が大腸粘膜に作用した可能性が示唆された。

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ないが、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。今後、これらの生物学的指標の解析を行うことにより、さらに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支援が得られたこと、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。

最大酸素摂取量と大腸腫瘍に関係が認められたことは、これまでに報告のない知見である。運動が大腸癌を予防することを強くうらづける知見と考えられた。

E. 結論

大腸癌予防のために、食物繊維の投与は望ましくないこと、乳酸菌の投与は望ましいことを明らかにした。また、最大酸素摂取量を高めることが大腸癌を予防する可能性が示された。2005年には家族性大腸腺腫症患者に対する試験として緑茶抽出物の評価ができるようになる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishikawa, H., Akedo, I., Umesaki, Y., Tanaka, R., Imaoka, A., Otani, T., Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *Journal of the American College of Nutrition* 22:56-63,2003
- 2) Setoyama, H., Imaoka, A., Ishikawa, H., Umesaki, Y., Prevention of Gut Inflammation by Bifidobacterium in Dextran Sulfate-Treated Gnotobiotic Mice associated with Bacteroides Strains Isolated from Ulcerative Colitis Patients. *Microbes and Infection* 5:115-122.2003.
- 3) 石川秀樹, 癌予防の臨床試験における課題 - 食物繊維と大腸癌の関係を例に -

医学のあゆみ 204:95-100,2003.

- 4) 小杉眞司、野水整、小原孝男、金子明博、吉田輝彦、執印太郎、大塚藤男、石川秀樹、富和清隆. 我国における家族性腫瘍の遺伝子診断と遺伝カウンセリング - 第8回家族性腫瘍研究会学術集会ワークショップ報告 - . 家族性腫瘍 3:30-33,2003.
 - 5) 石川秀樹. 大腸発癌予防のための臨床試験. 癌の臨床 49:179-183,2003.
 - 6) 松田賢一、宅見央子、大西律子、米谷俊、木村靖子、島田玲子、石川秀樹.小麦ふすまおよび難消化性デキストリンを含有するビスケットの摂取がヒトの排便状況に及ぼす影響. 健康・栄養食品研究. 6:1-12,2003.
 - 8) 石川秀樹. 大腸癌とプロバイオティクス. 医学のあゆみ. 207:881-884,2003.
 - 9) 石川秀樹、佐伯智子、那須綾子. 家族性大腸腺腫症における若年者診断の問題点. 家族性腫瘍.4:10-12,2004.
 - 10) 石川秀樹. 家族性腫瘍の家系図の書き方と注意点. 家族性腫瘍.4:39-41,2004.
 - 11) Uedo, N., Ishikawa, H., Narahara, H., Akedo, I., Ioka, T., Kaji, I., Otani, T., Hukuda, S., Morimoto, K., Reduction in salivary cortisol level by music therapy during colonoscopic examination. *Hepato-Gastroenterology* in-press.
- ### 2. 学会発表
- 1) 石川秀樹, ヒトを対象としたがん予防の介入試験、平成14年度がん研究助成金によるシンポジウム、東京、(2003年1月)
 - 2) 石川秀樹、佐伯智子、那須綾子、家族性大腸腺腫症における若年者診断について、家族性腫瘍研究会シンポジウム、東京(2003年6月)
 - 3) 石川秀樹、食物繊維と大腸がん予防、第57回日本栄養・食糧学会大会シンポジウム、福岡、(2003年5月)
 - 4) 石川秀樹、食生活指導による大腸癌予防、第10回日本癌予防研究会シンポジウム、

札幌、(2003年6月)

- 5) 石川秀樹、大腸発癌予防のための臨床試験、第14回日本消化器癌発生学会総会シンポジウム、金沢、(2003年9月)
- 6) 佐々木洋、山田晃正、石川秀樹、横山茂和、大東弘明、高地耕、宮代勲、村田幸平、土岐祐一、亀山雅男、石川治、今岡真義、肝細胞癌切除後再発防止のための術後アガリクス茸抽出液投与の有効性の検討、第62回日本癌学会総会、名古屋、(2003年9月)
- 7) 室井麻美、石川秀樹、藤枝正輝、森本兼曇、竹下達也、山崎浩史、鎌滝哲也、喫煙者の大腸がんリスクに及ぼすCYP2A6遺伝子多型の影響、第62回日本癌学会総会、名古屋、(2003年9月)
- 8) 石川秀樹、家族性腫瘍をターゲットにしたがん化学予防、第62回日本癌学会総会シンポジウム
- 9) 石川秀樹、乳酸菌製剤と小麦ふすまによる大腸がん予防介入研究、日本消化器病学会(DDW-J)パネルディスカッション、大阪、(2003年10月)
- 10) 伊藤道哉、濃沼信夫、石川秀樹、佐伯智子、家族性腫瘍診断の社会的側面、日本癌治療学会ワークショップ、札幌、(2003年10月)
- 11) 石川秀樹、いわゆる健康食品の臨床試験における有用性の検証、第54回日本皮膚科学会中部支部学術大会シンポジウム、大阪、(2003年11月)

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 笹月 静 国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部

研究要旨 本研究は、栄養学的介入による胃がん予防の可能性を検討することを目的とする独立した2つの研究、「胃がん高危険度群を対象としたビタミンCによる胃がん予防のための無作為化比較試験」及び「『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」、からなる。研究1では、酸化ストレスの指標として一部のサンプルについて Total Antioxidant Status、D-ROM、CoQ-10 の測定を行った。今後、分析を進める予定である。また、ビタミンC5年間投与の血清脂質および風邪の罹患への影響も検討した。研究2では、指導終了から3-4年後の追跡調査を実施し、目的とした3栄養素（食塩、カロチン、ビタミンC）すべてにおいて指導の効果が持続していることを確認した。研究1では、疾病発症状況の把握を継続して実施しており、これらとの関連も検討する。研究2では、さらに大規模な集団に対して実行可能な簡易スクリーニング調査

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。

林 雅人 秋田県厚生連平鹿総合病院

大久保俊治 秋田県厚生連平鹿総合病院

古杉譲 秋田県横手平鹿健康福祉センター

佐々木敏 国立健康・栄養研究所

津金昌一郎、高橋佳子 国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部

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による胃がん予防のための無作為化比較試験

A. 研究目的

老人保健法による基本健診受診者の中から血清学的に診断された慢性萎縮性胃炎保有者を対象に、ビタミンCを5年間投与する無作為割付比較試験を行い、その胃がん関連バイオマーカーへの影響を評価することを目的とする。

B. 研究方法

参加者を無作為に2群に分類し、高用量（500mg/日）・低用量（50mg/日）投与に分けてビタミンCを二重盲検により5年間投与する。平成17年まで追跡を行い、主として関連バイオマーカーを結果変数として評価を行う。

（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ヶ月毎の問診（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する。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12年10月に投薬を終了し、244名が5年間の服薬を完了している。本年度は胃がんなどの発症状況の把握を継続して実施するとともに、酸化ストレスの指標として一部のサンプルについて Total Antioxidant Status、D-ROM、CoQ-10の測定を完了した。分析の後、今後は全サンプルについて測定し検討を進める予定である。またビタミンC剤の服用と血清脂質および風邪の罹患との関連について検討した。ビタミンC剤の服用は血清の総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロールおよびTGと特に関連はみられなかった。しかしながら、高TG血症の女性では5年間の服用により高用量群でTGが1.21mmol/L減少したのに対し、低用量群では0.42mmol/L増加した（ $P=0.14$ ）。この差は服用を完了した対象者のみの解析では有意であった（ $P=0.04$ ）（Br J Nutr, 91: 81-90, 2004）。

風邪の発症率は高用量群で17.5/1000、低用量群で21.0/1000であった。服用期間中に1回以上風邪に罹患するリスクは低用量群を1として基準とし、性、年齢、body mass indexや食物要因で補正すると高用量群は0.86（95% CI: 0.60-1.22）、3回以上風邪に罹患するリスクは0.29（0.10-0.80）であった。風邪の期間や重症度とビタミン剤

の服用との間には特に関連はみられなかった。

D. 考察

本年度は疾病（がん、循環器疾患）発症登録を継続して実施するとともに、データの解析をすすめた。また、酸化ストレスの指標について測定を行った。

血清の脂質レベルの変化とビタミン剤の服用との間には特に関連は無かったが、高TG血症の女性でTGの変化に影響がある可能性が示唆された。高TG血症の女性での結果は「平均への回帰」で一部説明されるが、介入による真の効果と真の生物学的変化にもよるものと思われる。

ビタミンC剤と風邪の罹患については、ビタミン剤の服用は発症率の減少とは関連するが、風邪の期間や重症度とは特に関連はみられなかった。多くの先行研究ではビタミン剤は風邪の発症とは関連しないとしているが、本研究はそれらの研究に比べて服用期間が長く、季節変動や年による風邪ウイルスの違いなどの問題もクリアできており、風邪とビタミンCとの関連について正確に検証できている可能性がある。風邪の期間や重症度とビタミンCは特に関連がみられなかったが、期間の中でも発熱や自宅で休んだ日数など、重症度を間接的にあらわす指標では有意でないながら介入の効果が示唆されており、ビタミンCの風邪の重症度に対する効果も完全には否定できない。

「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、その耐久性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）を健診時にを行い、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及びカロテンを取り上げ、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、カロテンは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、血中カロテン及びビタミン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。

本年度は介入（指導）終了後の効果の減衰または消失について検討することを目的として追跡調査を実施した。対象者は、最終継続者（502名）のうち、研究対象とした2か村のうちの1か村の対象者308名とし、食事調査を行った。

(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。追跡調査についても、健診結果の利用に関する同意を改めて、署名にて得ている。

C. 研究成果

平成 12 年度に指導後の調査を行い、予定されていたすべての調査を完了した。指導目標とした 3 栄養素（食塩、カロテン、ビタミン C）のうち、食塩及び α -カロテンにおいて介入群で有意な改善が生体指標（それぞれ尿中排泄量と血清濃度）及び食事調査の結果から観察された。本年度に実施した追跡調査では、対象とした 308 人のうち 282 人より回答を得た。介入終了直後と本年度の結果を比較すると、変化量はわずかであり有意な差は認められなかった ($p=0.36-0.48$)。また、介入前の結果との比較では有意な差が認められた ($p<0.01$)。

D. 考察

本研究で開発した介入手法は、介入終了から 3-4 年後も効果が維持されることが示唆された。食塩や野菜・果物摂取量に絞った簡易スクリーニング調査票を作成し、より大規模な集団に対して実行可能な簡便で効果的な食事指導システムを開発す

る必要がある。

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 による胃がん予防効果を検討するための無作為化比較試験は、本年度は疾病（がん、循環器疾患）発症登録を継続して実施するとともに、酸化ストレスのマーカーについての測定を行った。今後さらに検討を進める予定である。また、血清脂質、および風邪の罹患との関連についてデータの解析を行った。血清の脂質レベルはビタミン C の影響を受けないことが示されたが、風邪の発症には群間差がみられた。

「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、介入（指導）終了後の効果の減衰または消失について検討することを目的として追跡調査を実施した結果、介入終了から 3-4 年経過した本年度においても介入の効果が持続していることが示唆された。本研究で開発した介入手法は、長期的にも食事改善に効果があることが認められた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Montani A, Sasazuki S, Inoue M,

- Higuchi K, Arakawa T, Tsugane S.
Food/Nutrient Intake and Risk of
Atrophic Gastritis among the
Helicobacter pylori- Infected Population
of Northeastern Japan. *Cancer Sci*, 94:
372-377, 2003.
- 2) Sasazuki S, Sasaki S, Tsubono Y, Okubo
S, Hayashi M, Tsugane S. The effect of
5-year vitamin C supplementation on
serum pepsinogen level and
Helicobacter pylori infection: a
randomized controlled trial in high-risk
area of gastric cancer in Japan. *Cancer
Sci*, 94: 378-382, 2003.
- 3) Kim MK, Sasazuki S, Sasaki S, Okubo S,
Hayashi M, Tsugane S. Effect of 5-year
oral supplementation of vitamin C on
serum vitamin C concentration and
consumption of vegetables and fruits: a
randomized controlled trial. *J Am
College Nutrition*, 22: 208-216, 2003.
- 4) Tsugane S, Sasazuki S, Kobayashi M,
Sasaki S. Salt and salted food intake and
subsequent risk of gastric cancer among
middle-aged Japanese men and women.
Br J Cancer, 90: 128-134, 2004.
- 5) Kim MK, Sasaki S, Sasazuki S, Okubo S,
Hayashi M, Tsugane S. Long-term
vitamin C supplementation has no
markedly favorable effect on serum
lipids in middle-aged Japanese subjects.
Br J Nutr, 91: 81-90, 2004.
- 6) Kim MK, Sasaki S, Sasazuki S, Tsugane
S. Prospective study of three major
dietary patterns and risk of gastric
cancer in Japan. *Int J Cancer* (in press).
- 7) Montani AM, Sasazuki S, Inoue M,
Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y,
Kasuga Y, Hanaoka T, Tsugane S.
Association of Helicobacter infection
and environmental factors in non-cardia
gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer*
(in press).
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む。）
1. 特許出願
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|----------------|----|-----------|------|
| Niho, N., Takahashi, M., Kitamura, T., Shoji, Y., Itoh, M., Noda, T., Sugimura, T. and <u>Wakabayashi, K.</u> | Concomitant suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation in <i>Apc</i> -deficient mice by peroxisome proliferator-activated receptor ligands. | Cancer Res. | 63 | 6090-6095 | 2003 |
| Niho, N., Takahashi, M., Shoji, Y., Takeuchi, Y., Matsubara, S., Sugimura, T. and <u>Wakabayashi, K.</u> | Dose-dependent suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation in Min mice by pioglitazone, a PPAR γ ligand. | Cancer Sci. | 94 | 960-964 | 2003 |
| Kawamori, T., Uchiya, N., Sugimura, T., <u>Wakabayashi, K.</u> | Enhancement of colon carcinogenesis by prostaglandin E $_2$ administration. | Carcinogenesis | 24 | 985-990 | 2003 |
| Kitamura, T., Itoh, M., Noda, T., Tani, K., Kobayashi, M., Maruyama, T., Kobayashi, K., Ohuchida, S., Sugimura, T., <u>Wakabayashi, K.</u> | Combined effects of prostaglandin E receptor subtype EP $_1$ and subtype EP $_4$ antagonists on intestinal tumorigenesis in adenomatous polyposis coli gene knockout mice.. | Cancer Sci. | 94 | 618-621 | 2003 |

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., Kohno, H., Nomura, E., Taniguchi, H., Tsuno, T. and Tsuda, H. | A novel geranylated derivative, ethyl 3-(4'-geranyloxy-3'-methoxyphenyl)-2-propenoate, synthesized from ferulic acid suppresses carcinogenesis and inducible nitric oxide synthase in rat tongue. | Oncology | 64 | 166-175 | 2003 |
| Moore, M. A., Tajima, K. and Tsuda, H. | Epidemiology of the major cancers in the Asian Pacific. | Proc. Jpn. Acad. | 79 | 27-33 | 2003 |
| Fukushima, S., Moore, M.A. and Tsuda, H. | Appropriate models and an understanding of carcinogenic mechanisms-requirements for hazard risk assessment. | Asian Pacific J. Cancer Prev. | 4 | 75-78 | 2003 |
| Moore, M.A., Kunitomo, T., and Tsuda, H. | Cancer screening literature in the period 2000-2002: Pointers to future research avenues. | Asian Pacific J. Cancer Prev. | 4 | 57-60 | 2003 |
| Tsuda, H., Naito, A., Kim, C.K., Fukamachi, K., Nomoto, H. and Moore, M.A. | Carcinogenesis and its modification by environmental endocrine disruptors: <i>In vivo</i> experimental and epidemiological findings. | Jpn. J. Clin. Oncol. | 33 | 259-270 | 2003 |
| Matsuoka, Y., Fukamachi, K., Hamaguchi, T., Toriyama-Baba, H., Kawaguchi, H., Kusunoki, M., Yoshida H., and Tsuda, H. | Rapid emergence of mammary preneoplastic and malignant lesions in human c-Ha-ras proto-oncogene transgenic rats: possible application for screening of chemopreventive agents. | Toxicol. Pathol. | 31 | 632-637 | 2003 |
| Goldberg, G.S., Alexander, D.B., Pellicena, P., Zhang, Z-Y., Tsuda, H. and Miller, W.T. | Src phosphorylates cas on tyrosine 253 to promote migration of transformed cells. | J. Biol. Chem. | 278 | 46533-46540 | 2003 |
| Iigo, M., Shimamura, M., Matsuda, E., Fujita, K., Nomoto, H., Satoh, J., Kojima, S., Alexander, D.B., Moore, M.A. and Tsuda, H. | Orally administered bovine lactoferrin induces caspase-1 and interleukin-18 in the mouse intestinal mucosa: a possible explanation for inhibition of carcinogenesis and metastasis. | Cytokine | 25 | 36-44 | 2004 |

| 発表者氏名 | 論文リスト名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|---------------------------|----|---------|------|
| Hamaguchi, T., Matsuoka, Y., Kawaguchi, H., Fukamachi, K., Takasuka, N., Ueda, S., Shimizu, K., Ohki, M., Kusunoki, M., Sakakura, T., Yoshida, H. and Tsuda, H. | Terminal endbuds and acini as the respective major targets for chemical and sporadic carcinogenesis in the mammary glands of human c-Ha-ras protooncogene transgenic rats. | Breast Cancer Res. Treat. | 83 | 43-56 | 2004 |
| Park, C.B., Fukamachi, K., Takasuka, N., Han, B.S., Kim, C.K., Hamaguchi, T., Fujita, K., Ueda, S. and Tsuda, H. | Rapid induction of skin and mammary tumors in human c-Ha-ras proto-oncogene transgenic rats by treatment with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene followed by 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate. | Cancer Sci. | | inpress | 2004 |
| Shimamura, M., Yamamoto, Y., Ashino, H., Oikawa, T., Hazato, T., Tsuda, H. and Iigo, M. | Bovine lactoferrin inhibits tumor-induced angiogenesis. | Int. J. Cancer | | inpress | 2004 |
| Alexander, D.B., Ichikawa, H., Bechberger, J.F., Valiunas, V., Ohki, M., Naus, C.C.G., Kunimoto, T., Tsuda, H., Miller, W.T. and Goldberg, G.S. | Normal cells control the growth of neighboring transformed cells independent of gap junctional communication and src activity. | Cancer Res. | | inpress | 2004 |

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|---------------------|-------|-----------|------|
| Cho, Y.-M., Takahashi, S., Asamoto, M., Suzuki, S., Inaguma, S., Hokaiwado, N. and Shirai, T. | Age-dependent histopathological findings in the prostate of probasin/SV40 T antigen transgenic rats: Lack of influence of carcinogen or testosterone treatment. | Cancer Sci. | 94 | 153-157 | 2003 |
| Takeshita, F., Ogawa, K., Asamoto, M. and Shirai, T. | Mechanistic approach of contrasting modifying effects of caffeine on carcinogenesis in the rat colon and mammary gland induced with 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine. | Cancer Lett. | 194 | 25-35 | 2003 |
| Cheng, J.-L., Futakuchi, M., Ogawa, K., Iwata, T., Kasai, M., Tokudome, S., Hirose, M. and Shirai, T. | Dose response study of conjugated fatty acid derived from safflower oil on mammary and colon carcinogenesis pretreated with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) and 1,2-dimethylhydrazine (DMH) in female Sprague-Dawley rats. | Cancer Lett. | 196 | 161-168 | 2003 |
| Ichihara, T., Yoshino, H., Imai, N., Tsutsumi, T., Kawabe, M., Tamano, S., Inaguma, S., Suzuki, S. and Shirai, T. | Lack of carcinogenic risk in the prostate with transplacental and lactational exposure to bisphenol A in rats. | J. Toxicol. Sci. | 28(3) | 165-171 | 2003 |
| Inaguma, S., Takahashi, S., Ohnishi, H., Suzuki, S., Cho, Y.-M. and Shirai, T. | High susceptibility of the ACI and spontaneously hypertensive rat (SHR) strains to 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) prostate carcinogenesis. | Cancer Sci. | 94 | 974-979 | 2003 |
| Yoshida, M., Shimomoto, T., Katashima, S., Shirai, T., Nakae, D., Watanabe, G., Taya, K. and Maekawa, A. | Effects of maternal exposure to nonylphenol on growth and development of the female reproductive system and uterine carcinogenesis in rats. | J. Toxicol. Pathol. | 16 | 259-266 | 2003 |
| Hokaiwado, N., Asamoto, M., Cho, Y.-M., Tsuda, H. and Shirai, T. | Lack of effect of human <i>c-Ha-ras</i> proto-oncogene overexpression on prostate carcinogenesis in probasin/SV40 T antigen transgenic rats. | Cancer Sci. | 94 | 1042-1045 | 2003 |
| Hikosaka, A., Asamoto, M., Hokaiwado, N., Kato, K., Kuzutani, K., Kohri, K. and Shirai, T. | Inhibitory effects of soy isoflavones on rat prostate carcinogenesis induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP). | Carcinogenesis | 25 | 381-387 | 2004 |

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|-------------------------------|-----|-----------|------|
| Yoshida, K., Tanaka, T., Kohno, H., Yanai, Y., Yamada, Y., Hirose, Y., Sugie, S., Kawamori, T., Wakabayashi, K. and Mori, H. | A COX-2 inhibitor, nimesulide, inhibits chemically-induced rat tongue carcinogenesis through suppression of cell proliferation activity and COX-2 and iNOS expression | Hiistol. Histopathol. | 18 | 39-48 | 2003 |
| Tanaka, T., Kohno, H., Nomura, E., Taniguchi, H., Tsuno, T. and Tsuda, H. | A novel geranylated derivative, ethyl 3(4'-geranyloxy-3'-methoxyphenyl)-2-propenoate, synthesized from ferulic acid suppresses carcinogenesis and inducible nitric oxide synthase in rat tongue | Oncology | 64 | 166-175 | 2003 |
| Yoshida, K., Hirose, Y., Tanaka, T., Yamada, Y., Kuno, T., Kohno, H., Katayama, M., Qiao, Z., Sakata, K., Sugie, S., Shibata, T. and Mori, H. | Inhibitory effects of troglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor γ ligand, in rat tongue carcinogenesis initiated with 4-nitroquinoline 1-oxide | Cancer Sci. | 94 | 365-371 | 2003 |
| Murakami, A., Hayashi, R., Tanaka, T., Kwon, K.H., Ohigashi, H. and Safitri, R. | Suppression of dextran sodium sulfate-induced colitis in mice by zerumbone, a subtropical ginger sesquiterpene, and nimesulide: separately and in combination | Biochem. Pharmacol. | 66 | 1253-1261 | 2003 |
| Sakata, K., Hirose, Y., Qiao, Z., Tanaka, T. and Mori, H. | Inhibition of inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase by flavonoid hesperidin in mouse macrophage cell line | Cancer Lett. | 199 | 139-145 | 2003 |
| Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S. and Tanaka, T. | Dietary protocatechuic acid during the progression phase exerts chemopreventive effects on chemically induced rat tongue carcinogenesis | Asian Pacific J. Cancer Prev. | 4 | 319-325 | 2003 |
| Tanaka, T., Kohno, H., Suzuki, R., Yamada, Y., Sugie, S. and Mori, H. | A novel inflammation-related mouse colon carcinogenesis model induced by azoxymethane and dextran sodium sulfate | Cancer Sci. | 94 | 965-973 | 2003 |