

200400444A

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

がん化学予防剤の開発に関する基礎及び臨床研究

平成 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 若林 敬二

平成 17 (2005) 年 4 月

目次

I. 総括研究報告

がん化学予防剤の開発に関する基礎及び 臨床研究 若林敬二	1
------------------------------------	---

II. 分担研究報告

1. 大腸及び膵臓発がん抑制物質の検索 若林敬二	14
2. 前立腺発がん抑制物質の検索 白井智之	17
3. 口腔及び食道発がん抑制物質の検索 田中卓二	21
4. 肺及び膵臓発がん抑制物質の検索 堤 雅弘	27
5. 胃発がん抑制物質の検索 塚本徹哉	29
6. ラクトフェリンのC型慢性肝炎に対する 効果 奥坂拓志	35

7. 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防 石川秀樹	40
8. 多発性大腸腫瘍患者の発がん予防 徳留信寛	46
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	50
IV. 研究成果の刊行物・別刷	67

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究）

総括研究報告書

がん化学予防剤の開発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副所長

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、*Apc* 遺伝子欠損マウスに lipoprotein lipase 誘導剤を投与すると血清脂質値の低下と、腸ポリープ形成抑制が認められた。サメ軟骨から抽出したプロテオグリカンハムスターの膵臓発がん抑制作用を示す事がわかった。より有効な口腔発がん予防方法を検索するために、COX-1、-2 選択的阻害剤 及び両酵素の阻害作用を示す非ステロイド系抗炎症剤を用いて 4-NQO 誘発ラット舌発がんの抑制を検討したところ、舌がんの発生頻度は、全ての薬剤において有意に低下した。短期間で高率に前立腺がんを発生する Probasin/SV40T トランスジェニックラットに γ -トコフェロールを投与すると、前立腺の腹葉および背葉において、腫瘍性病変の増殖抑制効果が認められた。胃幽門部の腺管における腸上皮化生が GI-mixed type から I type へと進行するに従い、Sox2 の発現低下と *Cdx1/2* の異所性発現が見い出された。また胃がんにおいても同様な発現変化が認められた。ラクトフェリン(LF)のC型慢性肝炎患者 199 例に対する HCV RNA 量及び GPT 値の抑制作用に関するデータを多施設共同で集め、現在そのデータを解析中である。大腸がんの高危険度群である FAP 患者を対象として、緑茶抽出物を用いた無作為割付による発がん予防介入試験が進行中である。

分担研究者

若林敬二	国立がんセンター研究所	副所長
白井智之	名古屋市立大学大学院	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	助教授
塚本徹哉	愛知県がんセンター研究所	室長
奥坂拓志	国立がんセンター中央病院	医長
石川秀樹	兵庫医科大学家族性腫瘍部門	助手
徳留信寛	名古屋市立大学大学院	教授

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)大腸及び膵臓発がん抑制物質の検索

7 週齢雌性 Min マウスにリポ蛋白リパーゼ(LPL)活性化剤 NO-1886 を 400 ppm、800 ppm の濃度で 13 週間混餌投与し、各々のマウスにおける小腸及び大腸ポリープの発生状況と血清脂質量とを野生型マウスと比較検討した。更に野生型と *Apc* 遺伝子欠損マウスの小腸上皮における LPL と cyclooxygenase-2 (COX-2) の発現解析を RT-PCR 法で行った。

(2)前立腺発がん抑制物質の検索

5 週齢の Probasin/SV40 T antigen transgenic (PB/SV40T-Tg) 雄ラットに γ -トコフェロール (50、100 mg/kg diet) または α -トコフェロール (50 mg/kg diet) を 10 週間投与した。体重測定は週 1 回行い、摂餌量測定は 5 回 (第 1, 3, 5, 7, 9 週) 行った。10 週後に全動物を屠殺剖検し、前立腺を中心に病理組織学的検索を行った。病理組織学的検索として、H&E および Azan 染色 (間質の染色) による腫瘍発生頻度の解析および前立腺上皮病変の定量解析 (腺腔を含めた腺房面積に対する腺上皮の比率を算出する事により前立腺腫瘍性病変の進展度を定量した) を行った。更に、 γ -トコフェロールによる細胞増殖抑制効果の機序を解明するために、腹葉前立腺組織におけるアポトーシス関連因子および細胞増殖関連因子の挙動をウエスタンにて解析した。また被検物質による性ホルモンへの影響を調べるため、血清中テストステロンおよびエストラジオール(E2)濃度を測定した。

(3) 口腔及び食道発がん抑制物質の検索

4週齢の雄性F344ラット124匹を用い、抗炎症剤の4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO)誘発ラット舌発がんに与える影響を検討した。実験群は、4-NQOのみの群(22匹)、4-NQO→600 ppm mofezolac群(19匹)、4-NQO→1200 ppm mofezolac群(20匹)、4-NQO→400 ppm nimesulide群(20匹)、4-NQO→150 ppm piroxicam群(19匹)、1200 ppm mofezolac群(8匹)、400 ppm nimesulide群(8匹)、150 ppm piroxicam群(8匹)、無処置群(8匹)の9群とした。4-NQOは20 ppmの濃度で、8週間飲水投与し、被験薬剤は、4-NQO投与終了1週間より17週間混餌投与した。実験期間は26週とし、実験終了時に舌および主要臓器(肝、腎、肺、心)の病理組織学的解析を行った。

(4) 肺及び膵臓発がん抑制物質の検索

サメ軟骨粉砕物を水抽出し、その抽出物(SCE)を等電点電気泳動により酸性画分と中性・塩基性画分(SCE-NB)に分け、さらに酸性画分をエタノール処理により沈殿物(SCE-AEP)と上清(SCE-AES)に分け、被験物質とした。短期膵がん発生系に従い、N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine (BOP)を雌シリアンハムスターに50日間投与後、被験物質を0.4%濃度で基礎飼料に混じり50日間与えた。実験の第1群は基礎食投与の対照群、第2群はSCE-AES投与群、第3群はSCE-AEP投与群、第4群はSCE-NB投与群、第5群はSCE投与群、第6群はサメ軟骨より抽出したコンドロイチン硫酸(CSC)投与群とした。実験開始100日目に動物を剖検し、血清および膵臓を採取した。Matrix metalloproteinases (MMPs)阻害活性は、V型コラーゲンとMMP-2またはMMP-9と血清を加えてインキュベートした後、ウエスタンブロットにてV型コラーゲン分解物を定量して測定した。Tissue inhibitors of MMPs (TIMPs)発現量はリパースザイモグラフィにより検討した。

(5) 胃発がん抑制物質の検索

胃がん手術症例より、がん部の組織、及びがん部より十分離れた幽門腺粘膜を採取した。30 mM EDTA加Hanks' balanced solutionにて処理後、幽門腺のみを分離した。分離腺管をAlcian blueとparadoxical concanavalin Aにて染色し、胃型(G)、胃腸混合型(GI)および腸型(I)に分類した。胃・腸で発現するMUC5ACおよびMUC6、MUC2、villin、Sox2およびCdx1、2のmRNAの発現量を相対的定量的RT-PCR法により検討した。さらに、免疫染色によって発現部位と蛋白発現量を判定した。同様に、胃がん50例についても、胃・腸型マーカーの発現により、G、GI、I typeに分類し、いずれの発現も見られないものをN typeとし、RT-PCRにより解析した。同様に胃がん細胞株においても、total RNAを採取し、MUC5ACとSox2の発現について比較検討した。

(6) ラクトフェリンのC型慢性肝炎に対する効果

試験は11施設からなる多施設共同研究で行ってい

る。C型慢性肝炎患者はLF群(1.8g/日)とplacebo群に無作為化割り付けされた。LF群はLF摂取12週後の時点で、HCV RNA量またはGPT値が50%以上減少した場合には、さらにLF摂取を1年間延長した。主要評価項目はLF摂取12週後の時点でのウイルス学的効果(HCV RNA量の50%以上の減少)としている。

(7) 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防

1. 緑茶抽出物による発がん予防介入試験

家族性大腸腺腫症患者を対象とし、食生活指導、緑茶抽出物(GTE錠:緑茶抽出物約1g/日)、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おこなった。目標患者数は各群40人、全体で80人であり、2年間における肛門縁から20cmの範囲における大腸腫瘍の増減(主エンドポイント)を観察する。

2. アスピリンによる発がん予防介入試験

対象、条件、食事指導、運動指導、主エンドポイントは、緑茶抽出物による試験と同じである。多施設による二重盲検無作為割付試験とし、参加者はアスピリン(100mg)糖衣錠食を投与する群と偽薬を投与する群に分ける。投与期間は6カ月から1年とする。目標数は各群50人、全体で100人である。

(8) 多発性大腸腫瘍患者の発がん予防

大腸がん臨床試験のプロトコルを作成中である。方法としては、発がん予防候補薬剤の選定を行う為に、これまで世界中で終了または実施中の大腸がん予防臨床試験の報告を収集し、発がん予防候補薬剤を列記する。さらに、それら薬剤の作用仮説、メリット、デメリット、特徴などを整理した上で資料を作成し、専門家による検討会で最終的に候補薬剤を1剤に絞り込む。その後、必要症例数などを算出し、実施施設の選定、参加の呼びかけ手順などを検討してプロトコルを完成させる。

(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、倫理委員会の承諾後に進めている。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り扱い(倫理)規定を遵守して行っている。

C. 研究結果

(1) 大腸及び膵臓発がん抑制物質の検索

7週齢MinマウスにNO-1886を400、800 ppmの濃度で13週間混餌投与した。その結果、NO-1886の投与によりTriglyceride(TG)、Total cholesterol(TC)量は用量依存的に低下し、TG値は非投与群の600 mg/dlから200 mg/dlまで濃度依存的に有意に抑制された。野生型マウスのレベルにまで減少したTCのリポ蛋白質の構成比については、著明なVLDLの減少とHDLの上昇が見られた。また、腸ポリープ数は800 ppm NO-1886の投与により非投与群の42%にまで減少した。腸管ポリープ形成抑制作用機序の解明の為に、in vitroのレポーター遺伝子アッセイでNO-1886のCOX-

2 転写活性への影響を調べると、COX-2 転写活性の抑制作用が認められた。また、Min マウスの小腸における LPL と COX-2 mRNA レベルを RT-PCR にて検討すると LPL の発現上昇と COX-2 の発現低下が認められた。

(2) 前立腺発がん抑制物質の検索

実験期間中における体重、摂餌量および屠殺時の前立腺各葉、肝、腎、精巣の相対臓器重量、さらには血清中テストステロンおよびエストラジオール(E2)濃度のいずれにおいても実験群と対照群の間に有意差は認めなかった。前立腺がんの発生頻度は、腹葉では全群で 100%、背葉では 70%以上と群間で明らかな差は認められなかった。しかし、前立腺腫瘍性病変の進展度を定量すると、腹葉および背葉においてγ-トコフェロール投与によって用量依存的に有意な前立腺がん増殖抑制効果が認められた。腹葉における Caspase-3 および-7 の活性化がγ-トコフェロール投与群で用量依存的に観察された。Cyclin D1 の明らかな変化は認められなかった。

(3) 口腔及び食道発がん抑制物質の検索

舌扁平上皮がんの発生頻度(個数/舌)は、4-NQOのみ群:73%(1.14±0.89)、4-NQO→600 ppm mofezolac群:36%(0.53±1.02)、4-NQO→1200 ppm mofezolac群:55%(0.60±0.82)、4-NQO→400 ppm nimesulide群:27%(0.20±0.41)、4-NQO→150 ppm piroxicam群:22%(0.21±0.54)であり、発生頻度、発生個数とも被験薬剤の混餌投与により有意(P<0.05)に低下した。また、被験薬剤の混餌投与により舌高度異形成病変の発生個数が有意(P<0.05)に低下した。一方、被験薬剤のみの投与群、無処置群に舌腫瘍の発生はなく、被験薬剤のみの投与群において毒性を示唆する臨床徴候や腫瘍臓器における組織学的変化を認めなかった。

本研究において、選択的 COX-1 阻害剤(mofezolac)、選択的 COX-2 阻害剤(nimesulide)および非ステロイド系抗炎症剤(piroxicam)はいずれも 4-NQO 誘発ラット舌発がんを抑制することが見いだされた。被験薬剤の抑制は、piroxicam > nimesulide > mofezolac (600 ppm > 1200 ppm)の順で強い効果が認められ、COX-1 及び COX-2 活性を阻害する非ステロイド系抗炎症剤 piroxicam が最も強かった。また、mofezolac の抑制作用には用量相関を認めなかった。

(4) 肺及び脾臓発がん抑制物質の検索

脾がんの発生頻度は第1群 94%、第2群 57%、第3群 33%、第4群 54%、第5群 23%、第6群 78%であった。動物1匹あたりの脾がん発生個数は、第1群 1.4±0.7、第2群 1.5±0.9、第3群 0.5±0.7、第4群 1.1±1.2、第5群 0.2±0.4、第6群 1.2±1.1であった。SCE 投与の第5群と SCE-AEP 投与の第3群では、対照群に比較し脾がん発生頻度および発生個数ともに有意な減少がみられた。血清の MMP-9 阻害活性は SCE 投与群と SCE-AEP 投与群において他の群に比較して上昇していた。いずれの群においても TIMPs の発現量に差はみられなかった。血清をゲル濾過して MMP-9 阻害活性を検索した結果、SCE および SCE-AEP 投与群では高分

子量画分の阻害活性の増加がみられた。

(5) 胃発がん抑制物質の検索

腸上皮化生腺管では、GI-mixed type から I type へと化生が進行するに従って MUC5AC や MUC6 の発現量が低下し、Sox2 発現の段階的低下とよく相関した。逆に化生の出現と共に腸型のマーカーである MUC2 や villin の発現量が上昇し、Cdx1、2 の異所性発現に比例することが明らかとなった。胃がんは、胃型 11 例、胃腸混合型 10 例、腸型 12 例、ヌル型 17 例に分類され、同様に胃型で Sox2、腸型で Cdx1、2 の支配下にあると考えられた。

胃がんにおいても、上述の非がん部分離腺管の結果と同様に胃・腸型マーカーを用いた免疫組織学的分類と Sox2、Cdx1、Cdx2 の転写因子の発現がよく相関した。胃がん細胞株の結果から、Sox2 は、MUC5AC の発現に必要であるが、さらに他の因子と協調的に働いて胃粘膜の分化に関与している可能性が示唆された。

(6) ラクトフェリンの C 型慢性肝炎に対する効果

2001 年 5 月より患者登録を開始し、2004 年 3 月 31 日までに、199 例が登録された。その時点で最初の 125 例の CRF に基づいた中間解析が行われ、内容がモニタリング委員会で検討されたが、「さらに症例を増加させても新たな結論が得られる可能性は低く、2004 年 3 月 31 日をもって登録を終了と、それまでに登録された 199 例を対象として最終解析をするのが妥当である」と判断された。そこで、2005 年 3 月現在において 198 例の CRF を回収し、現在最終解析を行っている。

(7) 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防

1. 緑茶抽出物による発がん予防介入試験

2000 年 8 月より参加の呼びかけを開始し、予備登録では 185 人が参加、これまでに 83 人が試験食品の服用を開始した。現在は、介入を継続しつつ 2 年目の大腸内視鏡検査を実施中である。重篤な有害事象は認めていない。

2. アスピリンによる発がん予防介入試験

研究者組織および倫理モニタリング委員会を設置し、プロトコルを倫理モニタリング委員会および参加施設の倫理委員会に申請を行う準備をしている。

(8) 多発性大腸腫瘍患者の発がん予防

各種の COX-2 選択的阻害剤を含む非ステロイド系抗炎症剤、ウルソデオキシコール酸、5 アミノサルチル酸、カルシウム製剤、塩酸ピオグリタゾン、葉酸などの薬剤が臨床試験の候補としてあげられた。それらの薬剤は、論文のレビューを中心に、作用仮説の科学的根拠の確実性、安全性、実現性などが比較され、数回にわたる検討会の末、候補薬剤はアスピリン糖衣錠(100mg) 1 日 1 錠投与と決定した。その後、下記のプロトコルを作成した。

対象は大腸腫瘍(腺腫または大腸粘膜内がん)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と診断された病巣を認め、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 70 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 1) アスピリン (100mg) 精衣錠食を投与する群、2) プラシーボを投与する群の 2 群に分ける。割付は二重盲検で行われる。試験薬は 2 年間投与する。試験参加時に、食事頻度調査票と食生活質問票を用いて、参加者の特徴を把握する。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、発生した大腸腫瘍の個数、大きさ、異型度、S 状結腸背景粘膜の大腸癌関連蛋白の mRNA 発現程度である。目標症例数は各群 250 例、合計 500 例である。試験実施施設は全国の 8 施設程度で行い、データセンターを設置する。

D. 考察

(1) 大腸及び膵臓発がん抑制物質の検索

大腸発がんのリスクは高脂肪食の摂取により増加し、血清 TG 値または TC 値との間に相関性の認められることが疫学調査により示唆されている。

我々は、Apc 遺伝子欠損マウスにおいて認められる低い LPL 活性を薬剤によって上昇させることにより、高脂血症状態の改善とともに腸ポリープ形成を抑制することができる可能性を示した。さらには LPL の活性化により様々な腫瘍形成に関与する COX-2 の発現が抑えられる事がわかった。Apc 遺伝子欠損マウスにおいて COX が腸管ポリープ形成に重要な役割を担っていることは、薬剤による COX 活性阻害実験や遺伝子ノックアウト実験により確かめられている。

血清脂質とポリープ生成との相互関係を明らかにすることで、より詳細な大腸発がんの機序や発がん予防対策が得られるものと考えられる。

(2) 前立腺発がん抑制物質の検索

ビタミン E は計 8 種類あるトコフェロール類、トコトリエノール類の総称であり、野菜や肉・魚類などの食品に含まれ自然界に広く存在している。ビタミン E のがん予防効果については数多くの研究がなされているが、その多くは生物活性（主に抗酸化作用）の最も高い α -トコフェロールについてのものであり、今回初めて、 γ -トコフェロールによる *in vivo* の前立腺発がん抑制作用を見出した。その機序として腹薬におけるアポトーシス関連因子 Caspase-3 および -7 の活性化が関与していることがわかり、 γ -トコフェロールによる前立腺がんの抑制にはアポトーシスが関与する可能性が考えられた。

(3) 口腔及び食道発がん抑制物質の検索

本研究において、COX-1 及び COX-2 活性を阻害する非ステロイド系抗炎症剤が最も 4-NQO 誘発ラット舌発がんを抑制した。この事は COX-2 阻害のみならず、COX-1 阻害の同時阻害が舌発がん予防に有効である事を示唆している。選択的 COX-1 阻害剤である mofezolac に用量依存的な発がん抑制効果は認められなかったが、乳腺や大腸における発がんと同様に、COX-1 の舌発

がんへの関与が示唆された。現在、得られた腫瘍組織や前がん性病変 dysplasia、背景舌上皮における COX-2、iNOS、 β -catenin、GST-P、TGF- β の発現変化解析、cyclin D1 陽性細胞測定による細胞増殖活性変化の解析、PGE₂ 量の測定などを行い抑制機構の解析を実施しているところである。

(4) 肺及び膵臓発がん抑制物質の検索

SCE の膵がん発生抑制効果は以前の実験結果と同様であり、再現性が得られた。SCE-AEP 分画に膵臓がん抑制作用がみられたことから、高分子のプロテオグリカンが有効成分であると考えられた。前回、SCE の膵臓がん抑制作用は、MMPs 活性を阻害することによることが示唆されたため、今回も得られた血清をゲル濾過して MMP-9 阻害活性を検討した。その結果、SCE および SCE-AEP 投与群の血清において高分子量画分の阻害活性の増加がみられ、分子量から $\alpha 2$ マクログロブリンの増加による MMP-9 阻害活性の増加が示唆された。

(5) 胃発がん抑制物質の検索

胃・腸特異的転写因子の遺伝子発現量のバランスの変化が、胃粘膜上皮の粘液や構造の変化を来し、形態学的に認識されるような腸上皮化生発生に至ると考えられた。今後、胃・腸の形質を制御する転写因子の発現をコントロールする要因を同定することにより、腸上皮化生に陥った慢性萎縮性胃炎の修復を目指した胃がんの予防に貢献することができると考えられた。また、胃がんにおいても、Sox2 や Cdx の転写因子の制御により、その形質が決定されていることが示唆され、胃発がんに関わる転写因子を明らかにする事ができた。

(6) ラクトフェリンの C 型慢性肝炎に対する効果

HCV の持続感染は慢性肝炎など慢性肝疾患の主たる原因であり、我が国では慢性肝疾患の 70%以上が抗 HCV 抗体陽性である。また、慢性肝疾患は経過観察中に高率に肝細胞がんを合併するため、HCV に対する有効な抗ウイルス剤の開発は慢性肝疾患の原因療法として、さらには肝細胞がんの予防法として切望されている。

これまでにを行った C 型慢性肝炎患者を対象とした用量反応試験では、GPT 値と LF 摂取量との間に用量反応関係は認めないものの、LF (1.8-7.2g/日) の摂取により、HCV RNA 量は 45 例中 9 例 (20%)、GPT 値は 6 例 (13%) で 50% 以上の減少がみられた。以上の成績に基づき、LF が C 型慢性肝炎患者の HCV RNA 量を減少させるかを調べる目的で、ランダム化二重マスク化プラセボコントロール試験を計画した。

2004 年 3 月 31 日の登録終了までに 199 例が登録され、現在までに 198 例の CRF が回収された。現在これらの CRF をもとに最終解析を行っている。

(7) 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防

これまでに家族性大腸腺腫症に対する少量アスピリンを用いた発がん予防試験は報告されていない。少量アスピリンの投与は、心疾患において多くの経験があり安全性が高いと考えられ、本試験によりアスピリンによる大腸腺腫抑制効果が認められたならば、臨床

応用可能な知見として期待される。

(8) 多発性大腸腫瘍患者の発がん予防

多くの候補薬剤が挙げられたが、ウルソデオキシコール酸や5アミノサルチル酸は作用仮説の根拠が不十分であること、カルシウム製剤はこれまでの成績では抑制効果が弱いこと、塩酸ピオグリタゾンに臨床投与経験が少ないこと、葉酸は食事からの摂取量が欧米に比して本邦では多いと考えられることなどより、最終的にはアスピリン糖衣錠(100 mg)となった。欧米のコホート研究では、疼痛に用いる量(330 mg)を常用する集団では大腸がんの発生が抑制されるとの報告はあるが、米国で行われた無作為割付臨床試験において、アスピリン(100 mg)は心疾患の予防効果は認めるものの大腸がんの予防効果はないと報告され、さらにアスピリン100mgの投与で大腸腺腫の発生をみる試験でも有効、無効それぞれの報告があり、その評価は定まっていない。1日にアスピリン100mgの投与量が十分であるか不明だが、日本人は非ステロイド系抗炎症剤による胃腸傷害が起き易い可能性があり、また本邦ではいまだ大規模な臨床試験が行われていないため、今回の投与量に決定した。

E. 結論

Apc 遺伝子欠損マウスにおいて認められる腸管ポリープ形成と並行して上昇する血清脂質が、PPAR γ アゴニスト作用の無い LPL 活性化剤により抑制されることがわかり、LPL ががん予防の新たなターゲットとなる可能性が示唆された。従来報告されていた高脂血症と発がんとの関連性について今後さらに詳細な機序の解明が必要である。

ビタミン E の一つである γ -トコフェロールは PB/SV40-Tg ラット前立腺がんの進展に対して明らかな抑制効果を示した。この結果は、今までに報告されている疫学的データ、*in vitro* における前立腺がん細胞の増殖抑制効果を支持するデータであり、 γ -トコフェロールはヒト前立腺がんに対する化学予防剤候補と考えられる。前立腺がんに対する増殖抑制メカニズムとして、Caspase-3 および-7 を介したアポトーシスの亢進が推察されたが、さらなる検討を行い、Caspases-3、-7 の上流にある γ -トコフェロールの標的分子を特定できれば、ヒト前立腺がんに対する分子標的治療薬の開発にも大きく寄与するものと期待される。

COX-1、COX-2 選択的阻害剤および COX-1 及び-2 阻害剤である非ステロイド系抗炎症剤はいずれも 4-NQO 誘発ラット舌発がんを抑制した。その抑制作用は、piroxicam> nimusulide> mofezolac の順に強かった。Mofezolac の抑制作用に用量相関は認められなかったが、COX-1 の舌発がんへの関与が示唆された。

サメ軟骨由来のプロテオグリカンに膵発がん抑制作用があることが示され、このプロテオグリカンは、TIMPs 以外の内因性 MMPs 阻害物質を介して膵発がんを抑制する可能性が示唆された。サメ軟骨由来プロテオグリカンの毒性は弱く、且つ内因性物質を介しての

発がん抑制が示唆されることから、ヒトがんへも応用可能な副作用の少ない化学予防候補物質であると考えられた。

腸上皮化生は胃の前がん病変と考えられている。胃がんもその進行とともに胃型から腸型へ推移することが知られている。今後更に、胃固有の細胞分化を規定する転写因子と細胞の腸型化を進行させる因子の発現とその制御を調べることは、化学予防剤の開発をする上での基礎データを提供することになる。

LF が C 型慢性肝炎患者の HCV RNA 量を減少させるかを調べるため、199 症例を対象にランダム化二重マスク化プラセボコントロール試験を行った。本試験の最終解析の結果、LF の効果が明らかにされると考えられる。

家族性大腸腺腫症患者に対する予防介入試験として、2005 年末には緑茶抽出物の評価ができ、さらに数年後には少量アスピリンの評価ができる。

大腸がん化学予防のために臨床試験に用いる薬剤を系統的に絞り込み、1日アスピリン糖衣錠(100 mg) 1錠による無作為割付臨床試験を実施することとした。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究論文

1. 論文発表

- 1) Kitamura, T., Itoh, M., Noda, T., Matsuura, M. and Wakabayashi, K. Combined effects of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selective inhibitors on intestinal tumorigenesis in adenomatous polyposis coli gene knockout mice. *Int. J. Cancer*, 109: 576-580 (2004).
- 2) Takahashi, M. and Wakabayashi, K. Gene mutations and altered gene expression in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rodents. *Cancer Sci.*, 95: 475-480 (2004).
- 3) Shoji, Y., Takahashi, M., Kitamura, T., Watanabe, K., Kawamori, T., Maruyama, T., Sugimoto, Y., Negishi, M., Narumiya, S., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Downregulation of prostaglandin E receptor subtype EP₃ during colon cancer development. *Gut*, 53: 1151-1158 (2004).
- 4) Kawamori, T., Kitamura, T., Watanabe, K., Uchiya, N., Maruyama, T., Narumiya, S., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Prostaglandin E receptor subtype EP₁ deficiency inhibits colon cancer development. *Carcinogenesis*, 26:353-357 (2005).
- 5) Niho, N., Mutoh, M., Takahashi, M., Tsutsumi, K., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Concurrent suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation by NO-1886, increasing lipoprotein lipase activity in Min mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 102: 2970-2974 (2005).
- 6) Niho, N., Mutoh, M., Kitamura, T., Takahashi, M.,

- Sato, H., Yamamoto, H., Maruyama, T., Ohuchida, S., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Suppression of Azoxymethane-induced colon cancer development in rats by a prostaglandin E₂ receptor EP1-selective antagonist. *Cancer Sci.*, (2005) in press.
- 7) Nishikawa, A., Furukawa, F., Lee, I.-S., Tanaka, T. and Hirose, M. Potent chemopreventive agents against pancreatic cancer. *Current Cancer Drug Targets*, 4: 373-384 (2004).
 - 8) Nishikawa, A., Mori, Y., Lee, I.-S., Tanaka, T. and Hirose, M. Cigarette smoking, metabolic activation and carcinogenesis. *Curr. Drug Metab.*, 5: 363-373 (2004).
 - 9) Kagawa, M., Sano, T., Ishibashi, N., Hashimoto, M., Okuno, M., Moriwaki, H., Suzuki, R., Kohno, H. and Tanaka, T. An acyclic retinoid, NIK-333, inhibits N-diethylnitrosamine-induced rat hepatocarcinogenesis through suppression of TGF- α expression and cell proliferation. *Carcinogenesis*, 25: 979-985 (2004).
 - 10) Murakami, A., Tanaka, T., Lee, J. Y., Surh, Y. J., Kim, H. W., Kawabata, K., Nakamura, Y., Jiwajinda, S., and Ohigashi, H. Zerumbone, a sesquiterpene in subtropical ginger, suppresses skin tumor initiation and promotion stages in ICR mice. *Int. J. Cancer*, 110: 481-490 (2004).
 - 11) Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Sasaki, K., Yoshimura, T., Wada, K. and Tanaka, T. Preventive effects of extract of leaves of ginkgo (*Ginkgo biloba*) and its component biobalide on azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Cancer Lett.*, 210: 159-169 (2004).
 - 12) Hirose, Y., Hata, K., Kuno, T., Yoshida, K., Sakata, K., Yamada, Y., Tanaka, T., Reddy, B. S. and Mori, H. Enhancement of development of azoxymethane-induced colonic premalignant lesions in C57BL/KsJ-*db/db* mice. *Carcinogenesis*, 25: 821-825 (2004).
 - 13) Sakata, K., Hara, A., Hirose, Y., Yamada, Y., Kuno, T., Katayama, M., Yoshida, K., Zheng, Q., Murakami, A., Ohigashi, H., Ikemoto, K., Koshimizu, K., Tanaka, T. and Mori, H. Dietary supplementation of the citrus antioxidant auraptene inhibits N,N-diethylnitrosamine-induced rat hepatocarcinogenesis. *Oncology*, 66: 244-252 (2004).
 - 14) Kohno, H., Yasui, Y., Suzuki, R., Hosokawa, M., Miyashita, K. and Tanaka, T. Dietary seed oil rich in conjugated linolenic acid from bitter melon inhibits azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis through elevation of colonic PPAR γ expression and alteration of lipid composition. *Int. J. Cancer*, 110: 896-901 (2004).
 - 15) Kohno, H., Suzuki, R., Yasui, Y., Hosokawa, M., Miyashita, K. and Tanaka, T. Pomegranate seed oil rich in conjugated linolenic acid suppresses chemically induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Sci.*, 95: 481-486 (2004).
 - 16) Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Okada, T. and Tanaka, T. Preventive effects of powdered broccoli sprout on azoxymethane-induced rat colonic aberrant crypt foci. *J. Toxicol. Pathol.*, 17: 119-126 (2004).
 - 17) Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S. and Tanaka, T. Sequential observations on the occurrence of preneoplastic and neoplastic lesions in mouse colon treated with azoxymethane and dextran sodium sulfate. *Cancer Sci.*, 95: 721-727 (2004).
 - 18) Hosokawa, M., Kudo, M., Maeda, H., Kohno, H., Tanaka, T. and Miyashita, K. Fucoxanthin induces apoptosis and enhances the antiproliferative effect of the PPAR γ ligand, troglitazone, on colon cancer cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 1675: 113-119 (2004).
 - 19) Yoshida, M., Katashima, S., Ando, J., Tanaka, T., Uematsu, F., Nakae, D. and Maekawa, A. Dietary indole-3-carbinol promotes endometrial adenocarcinoma development in rats initiated with N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, with induction of cytochrome P450s in the liver and consequent modulation of estrogen metabolism. *Carcinogenesis*, 25: 2257-2264 (2004).
 - 20) Tanaka, T., Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Takahashi, M. and Wakabayashi, K. Colonic adenocarcinomas rapidly induced by the combined treatment with 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine and dextran sodium sulfate in male ICR mice possess β -catenin gene mutations and increases immunoreactivity for β -catenin, cyclooxygenase-2, and inducible nitric oxide synthase. *Carcinogenesis*, 26: 229-238 (2005).
 - 21) Suzuki, R., Kohno, H., Murakami, A., Koshimizu, K., Ohigashi, H., Yano, M., Tokuda, H., Nishino, H. and Tanaka, T. Citrus nobiletin inhibits azoxymethane-induced large bowel carcinogenesis in rats. *BioFactors*, 20:111-114 (2005).
 - 22) Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S. and Tanaka, T. Dose-dependent promoting effect of dextran sodium sulfate on mouse colon carcinogenesis initiated with azoxymethane. *Histol. Histopathol.*, 20:483-492 (2005).
 - 23) Kohno, H., Suzuki, R., Sugie, S. and Tanaka, T. β -Catenin mutations in a mouse model of

- inflammation-related colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine and dextran sodium sulfate. *Cancer Sci.*, 96: 69-76 (2005).
- 24) Sugie, S., Ohnishi, M., Ushida, J., Yamamoto, T., Hara, A., Koide, A., Mori, Y., Kohno, H., Suzuki, R., Tanaka, T., Wakabayashi, K. and Mori, H. Effect of α -naphthyl isothiocyanate on 2-amino-3-methylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)-induced mammary carcinogenesis in rats. *Int. J. Cancer*, 110: (2005) in press.
- 25) Yoshida, K., Tanaka, T., Hirose, Y., Yamaguchi, F., Kohno, H., Toida, M., Hara, A., Sugie, S., Shibata, T. and Mori, H. Dietary garcinol inhibits 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue carcinogenesis in rats. *Cancer Lett.*, 215: (2005) in press.
- 26) Tsujiuchi T, Mori T, Amanuma T, Tanaka N, Tsutsumi M. Establishment and characterization of a rat lung adenocarcinoma cell lines with low malignant potential. *Cancer Lett.* 217: 97-103 (2005).
- 27) Hokaiwado, N., Asamoto, M., Tsujimura, K., Hirota, T., Ichihara, T., Satoh, T. and Shirai, T. Rapid analysis of gene expression changes caused by liver carcinogens and chemopreventive agents using a newly developed three-dimensional microarray system. *Cancer Sci.*, 95: 123-130 (2004).
- 28) 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).
- 29) Inaguma, S., Takahashi, S., Imaida, K., Suzuki, S. and Shirai, T. p-Nonylphenol pretreatment during the late neonatal period has no effect on 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced prostate carcinogenesis in male F344 rats. *Cancer Lett.*, 212: 159-166 (2004).
- 30) Ohnishi, H., Asamoto, M., Tsujimura, K., Hokaiwado, N., Takahashi, S., Ogawa, K., Kuribayashi, M., Ogiso, T., Okuyama, H. and Shirai, T. Inhibition of cell proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells by nobiletin, a dietary phytochemical, associated with apoptosis and characteristic gene expression. *Cancer Sci.*, 95: 936-942 (2004).
- 31) Ito A., Asamoto M., Hokaiwado N., Takahashi S. and Shirai, T. Tbx3 expression is related to apoptosis and cell proliferation in rat bladder both hyperplastic epithelial cells and carcinoma cells. *Cancer Lett.* 219(1): 105-112 (2005), in press.
- 32) Okusaka, T., Okada, S., Nakanishi, T., Fujiyama, S., and Kudo, Y. Phase II trial of intra-arterial chemotherapy using a novel lipophilic platinum derivative (SM-11355) in patients with hepatocellular carcinoma. *Invest New Drug* 22: 169-176 (2004).
- 33) Okusaka, T., and Kosuge, T. Systemic chemotherapy for pancreatic cancer. *Pancreas*, 28: 301-304 (2004).
- 34) Okusaka, T., Matsumura, Y., and Aoki, K. New approach for pancreatic cancer in Japan. *Cancer Chemother Pharmacol*, 54: S78-S82 (2004).
- 35) Okusaka, T., Ito, Y., Ueno, H., Ikeda, M., Takezako, Y., Morizane, C., and Ikeda, H. Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 91: 673-677 (2004).
- 36) Matsumura, Y., Hamaguchi, T., Ura, T., Muro, K., Shimada, Y., Okusaka, T., Ueno, H., Ikeda, M., and Watanabe N. Phase I cilinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin. *Br J Cancer* 91: 1775-1781 (2004).
- 37) Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M., Tokuyue, K. Phase I study of hyperfractionated radiation therapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Oncology*, 67: 215-221 (2004).
- 38) Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M., Takezako, Y., Morizane, C. A phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer*, 91: 1769-1774 (2004).
- 39) Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M., Takezako, Y., Morizane, C. An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* (2004), in press.
- 40) Ikeda, M., Okusaka, T., Ueno, H., Takezako, Y., and Morizane, C. A phase II trial of continous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 103: 756-762 (2004).
- 41) Morizane, C., Okusaka, T., Ito, Y., Ueno, H., Ikeda, M., Takezako, Y., Kagami, Y., and Ikeda, H. Chemotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma in elderly patients. *Oncology* (2004), in press.
- 42) Yonemori, K., Ueno, H., Okusaka, T., Tamamoto, N., Ikeda, M., Saijo, N., Yoshida, T., Ishii, H., Furuse, J., Sugiyama, E., Kim, SR., Kikura-Hanajiri, R., Hasegawa, R., Saito, Y., Ozawa, S., Kaniwa, N., Sawada, J. Severe drug toxicity

- associated with a single-nucleotide polymorphism of the cytidine deaminase gene in a Japanese cancer patient treated with gemcitabine plus cisplatin. *Clin Cancer Res* (2005), in press.
- 43) Saisho, T., Okusaka, T., Ueno, H., Morizane, C., Okada, S. Prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer receiving chemotherapy. *Hepato-Gastroenterol* (2005), in press.
- 44) Takezako, Y., Okusaka, T., Ueno, H., Ikeda, M., Morizane, C., Najima, M. Phase II study of cisplatin, epirubicin and continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced intrahepatic cholangiocellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterol* (2005), in press.
- 45) Tsukamoto, T., Inada, K., Tanaka, H., Mizoshita, T., Mihara, M., Ushijima, T., Yamamura, Y., Nakamura, S., and Tatematsu, M. Down regulation of a gastric transcription factor, Sox2, and ectopic expression of intestinal homeobox genes, Cdx1 and Cdx2: Inverse correlation during progression from gastric/intestinal-mixed to complete intestinal metaplasia. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 130: 135-145 (2004).
- 46) Mizoshita, T., Inada, K., Tsukamoto, T., Nozaki, K., Joh, T., Itoh, M., Yamamura, Y., Ushijima, T., Nakamura, S., and Tatematsu, M. Expression of the intestine-specific transcription factors, Cdx1 and Cdx2, correlates shift to an intestinal phenotype in gastric cancer cells. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 130: 29-36 (2004).
- 47) Cao, X., Tsukamoto, T., Nozaki, K., Mizoshita, T., Ogasawara, N., Tanaka, H., Takenaka, Y., Kaminishi, M., and Tatematsu, M. Beta-catenin gene alteration in glandular stomach adenocarcinomas in N-methyl-N-nitrosourea-treated and *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Cancer Sci.*, 95: 487-490 (2004).
- 48) Mizoshita, T., Tsukamoto, T., Inada, K., Ogasawara, N., Hirata, A., Kato, S., Joh, T., Itoh, M., Yamamura, Y., and Tatematsu, M. Immunohistochemically detectable Cdx2 is present in intestinal phenotypic elements in early gastric cancers of both differentiated and undifferentiated types, with no correlation to non-neoplastic surrounding mucosa. *Pathol. Int.*, 54: 392-400 (2004).
- 49) Cao, X., Tsukamoto, T., Nozaki, K., Shimizu, N., Mizoshita, T., Kumagai, T., Kaminishi, M., and Tatematsu, M. Eradication of *Helicobacter pylori* induces apoptosis and inhibits proliferation of heterotopic proliferative glands in infected Mongolian gerbils. *Cancer Sci*, 95: 872-877 (2004).
- 50) Tsukamoto, T., Mizoshita, T., Mihara, M., Tanaka, H., Takenaka, Y., Yamamura, Y., Nakamura, S., Ushijima, T., and Tatematsu, M. Sox2 expression in human stomach adenocarcinomas with gastric and gastric-and-intestinal-mixed phenotypes. *Histopathology*, (2005), in press.
- 51) Otsuka, T., Tsukamoto, T., Mizoshita, T., Inada, K., Takenaka, Y., Kato, S., Yamamura, Y., Miki, K., and Tatematsu, M. Coexistence of gastric and intestinal type neuroendocrine cells in gastric-and-intestinal mixed intestinal metaplasia of the human stomach. *Pathol. Int.*, (2005), in press.
- 52) 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.*, 51: 451-453 (2004).
- 53) Ishikawa, H. Chemoprevention of carcinogenesis in familial tumors. *Int J Clin Oncol.*, 9: 299-303 (2004).
- 54) Tokudome, S., Soeripto, F.X., Triningsih, E., Ananta, I., Suzuki, S., Kuriki, K., Akasaka, S., Kosaka, H., Ishikawa, H., Azuma, T., Moore, M.A. Rare *Helicobacter pylori* infection as a factor for the very low stomach cancer incidence in Yogyakarta, Indonesia. *Cancer Lett.*, 219: 57-61 (2005).
- 55) Sano, Y., Fujii, T., Oda, Y., Matsuda, T., Koza, T., Kudo, S., Igarashi, M., Iishi, H., Fu, K., Kaneko, K., Hotta, K., Yoshino, T., Ishikawa, H., Murakami, Y., Shimoda, T., Fujimori, T., Ajioka, Y., Otani, T., Saito, H., Ochiai, A., Yoshida, S., the Japan Polyp Study Workgroup. A multicenter randomized controlled trial designed to evaluate follow-up surveillance strategies for colorectal cancer: the Japan Polyp Study. *Digestive Endoscopy.*, 16: 376-378 (2004).
- 56) Tomita, N., Fukunaga, M., Okamura, S., Nakata, K., Ohzato, H., Tamura, S., Sugimoto, K., Aihara, T., Miki, H., Takatsuka, Y., Matsuura, N., Ishikawa, H., Iwanaga, T., Fukayama, N., Sugano, K., The Novel Germline Mutation of the hMLH1 Gene in a Case of Suspected Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer (HNPCC) in a Patient with No Family History of Cancer. *Jpn J Clin Oncol.*, 34: 556-560 (2004).
- 57) Kaji, I., Kasugai, H., Takenaka, A., Ishikawa, H., Inoue, A., Iishi, H., Ishiguro, S., Tatsuta, M. Outcome of 51 nonmalignant nodules in the liver: usefulness of aspiration cytology for diagnosis of dysplastic nodules. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 23:

- 425-431 (2004).
- 58) Ishikawa, H., Akedo, I., Otani, T., Suzuki, T., Nakamura, T., Takeyama, I., Ishiguro, S., Miyaoka, E., Sobue, T., Kakizoe, T. Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. *Int. J. Cancer*, (2005), in press.
- 59) Tokudome, S., Soeripto, Triningsih, FX. E., Ananta, I., Suzuki, S., Kuriki, K., Akasaka, S., Kosaka, H., Ishikawa, H., Azuma, T., Moore, M.A. Rare *Helicobacter pylori* infection as a factor for the very low stomach cancer incidence in Yogyakarta, Indonesia. *Cancer Lett.*, (2005), in press.
- 60) Tokudome, S., Imaeda, N., Goto, C., Tokudome, Y., and Moore, M.A. Black tea and cardiovascular disease. *Int. J. Epidemiol.*, (2005), in press.
- 61) Tokudome, S., Suzuki, S., Kojima, M., Hosono, A. Is the proportion of infection-related cancers much greater than generally appreciated? *Int. J. Cancer*, 113: 509 (2005).
- 62) Kojima, M., Wakai, K., Tamakoshi, K., Tokudome, S., Toyoshima, H., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Suzuki, K., Hashimoto, S., Ito, Y., Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Diet and colorectal cancer mortality: results from the Japan Collaborative Cohort Study. *Nutr. Cancer*, 50: 23-32, (2004).
- 63) Suzuki, K., Ito, Y., Wakai, K., Kawadao, M., Hashimoto, S., Toyoshima, H., Kojima, M., Tokudome, S., Hayakawa, N., Watanabe, Y., Tamakoshi, K., Suzuki, S., Ozasa, K., Tamakoshi, A., and Japan Collaborative Cohort Study Group. Serum oxidized low-density lipoprotein levels and risk of colorectal cancer: a case-control study nested in the Japan Collaborative Cohort Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 13: 1781-1787 (2004).
- 64) Tokudome, S., Kuriki, K., Suzuki, S., Akasaka, S., Kosaka, H., Ishikawa, H., Yoshimura, T., Azuma, T., Do Duc Van, Nguyen Cong Khan, Sriamporn, S., Wiangnon, S., Soeripto, Triningsih, FX. E., Moore, M.A. Correspondence to "Helicobacter pylori infection and gastric cancer: facing the enigmas" *Int. J. Cancer*, 112: 166-167 (2004).
- 65) Tokudome, S., Suzuki, S., Ichikawa, H., Hosono, A., Maeda, K., Marumoto, M., Arakawa K., Agawa, H., and Ghadimi, R. Correspondence to "Condom use promotes regression of cervical epithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial." *Int. J. Cancer*, 112: 164 (2004).
- 66) Tokudome, S., Ichikawa, Y., Okuyama, H., Tokudome, Y., Goto, C., Imaeda, N., Kuriki, K., Suzuki, S., Shibata, K., Jiang, J., Wang, J., and Takeda, E. The Mediterranean vs. the Japanese diet. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 58: 1323 (2004).
- 67) Tokudome, S., Kuriki, K., Yamada, N., Ichikawa, H., Miyata, M., Shibata, K., Hoshino, H., Tsuge, S., Tokudome, M., Goto, C., Tokudome, Y., Kobayashi, M., Goto, H., Suzuki, S., Okamoto, Y., Ikeda, M., and Sato, Y. Anthropometric, lifestyle and biomarker assessment of Japanese non-professional ultra-marathon runners. *J. Epidemiol.*, 14: 161-167 (2004).
- 68) Tamakoshi, K., Wakai, K., Kojima, M., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Toyoshima, H., Yatsuya, H., Kondo, T., Tokudome, S., Hashimoto, S., Suzuki, K., Suzuki, S., Kawado, M., Ozasa, K., Ito, Y., Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. A prospective study of reproductive and menstrual factors and colon cancer risk in Japanese women: findings from the JACC study. *Cancer Sci.*, 95: 602-607 (2004).
- 69) Kojima, M., Nagaya, T., Takahashi, H., Kawai, M., and Tokudome, S. A chronological decrease in type A behavior patterns among Japanese male workers in 1955-1999. *J. Occup. Health*, 46: 171-174 (2004).
- 70) Kojima, M., Wakai, K., Tokudome, S., Tamakoshi, K., Toyoshima, H., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Suzuki, K., Hashimoto, S., Ito, Y., and Tamakoshi, A. Bowel movement frequency and risk of colorectal cancer in a large cohort study of Japanese men and women. *Br. J. Cancer*, 90: 1397-1401 (2004).
- 71) Kuriki, K., Tokudome, S., and Tajima, K. Association between type II diabetes and colon cancer among Japanese with reference to changes in food intake. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, 5: 28-35 (2004).
- 72) Tokudome, S., Goto, C., Imaeda, N., Tokudome, Y., Ikeda, M., and Maki, S. Development of a data-based short food frequency questionnaire for assessing nutrient intake by middle-aged Japanese. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, 5: 47-50 (2004).
- 73) Tokudome, S., Tokudome, Y., Goto, C., Suzuki, S., and Moore, M.A. Seaweed as a beneficial iodine food source. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, 5: 98 (2004).
- 74) Tamakoshi, K., Wakai, K., Kojima, M., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Toyoshima H., Yatsuya, H., Kondo, T., Tokudome, S., Hashimoto, S., Suzuki, K., Ito, Y., and Tamakoshi, A. for the JACC Study. A prospective study on the possible association between having children and colon cancer risk: findings from the JACC Study.

Cancer Sci., 95: 243-247 (2004).

- 75) Tamakoshi, K., Wakai, K., Kojima, M., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Toyoshima, H., Yatsuya, H., Kondo, T., Tokudome, S., Hashimoto, S., Suzuki, K., Ito, Y., Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. A prospective study of body size and colon cancer mortality in Japan: the JACC Study. *Int. J. Obes.*, 28: 551-558 (2004).
2. 学会発表
- 1) 仁保直子、武藤倫弘、北村知宏、高橋真美、杉村 隆、若林敬二、EP1 選択的阻害剤 ONO-8711 の AOM 誘発ラット大腸発がん抑制作用、第 11 回日本がん予防研究会、東京 (2004 年 7 月)
- 2) 仁保直子、武藤倫弘、高橋真美、杉村 隆、若林敬二、Apc 遺伝子欠損マウスにおける高脂血症と腸ポリープ形成との関連性、第 63 回日本癌学会総会、福岡 (2004 年 9 月)
- 3) 武藤倫弘、仁保直子、北村知宏、高橋真美、杉村 隆、若林敬二、AOM 誘発ラット大腸発がんに対する EP1 選択的阻害剤 ONO-8711 の発がん抑制作用、第 63 回日本癌学会総会、福岡 (2004 年 9 月)
- 4) Mutoh, M., Niho, N., Takahashi, M., Sugimura, T. and Wakabayashi, T. Concomitant suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation by PPAR γ ligand, pioglitazone, in Apc-deficient mice. Third Annual AACR International Conference, Frontiers in Cancer Prevention Research, Seattle, (October, 2004)
- 5) Tanaka, T., Kohno, H., Suzuki, R. and Sugie, S., A novel inflammation-related mouse colon carcinogenesis model induced by azoxymethane and dextran sodium sulfate. 6th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association, Hawaii, (January 2004)
- 6) Kohno, H., Suzuki, R., Yasui, Y., Hosokawa, M., Miyashita, K., Sugie, S. and Tanaka, T., Seed oil of bitter melon rich in conjugated linolenic acid inhibits azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis. 6th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association, Hawaii, (January 2004)
- 7) Kohno, H., Suzuki, R., Sugie, S. and Tanaka, T., Lack of modifying effects of 4-tert-octylphenol and benzyl butyl phthalate on 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced prostate carcinogenesis in rats. Joint International Meeting of The Japanese Society of Toxicologic Pathology & The International Federation of Societies of Toxicologic Pathology, Kobe, (February 2004)
- 8) Tanaka, T., Kohno, H., Suzuki, R. and Sugie, S., No modifying effects of an estrogenic compound atrazine on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced ovarian carcinogenesis in rats. Joint International Meeting of The Japanese Society of Toxicologic Pathology & The International Federation of Societies of Toxicologic Pathology, Kobe, (February 2004)
- 9) Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S. and Tanaka, T., Dietary protocatechuic acid inhibits progression of chemically induced rat tongue carcinogenesis. Joint International Meeting of The Japanese Society of Toxicologic Pathology & The International Federation of Societies of Toxicologic Pathology, Kobe, (February 2004)
- 10) Hirose, Y., Zheng, Q., Murakami, A., Ohigashi, H., Tanaka, T. and Mori, H., Growth inhibition of colon cancer cells by auraptene is not correlated with the modulation of beta-catenin TCF signaling. 95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Orlando, FL, (March 2004)
- 11) Tanaka, T., Kohno, H., Suzuki, R. and Sugie, S., Rapid induction of colonic neoplasms in ICR mice treated with azoxymethane followed by dextran sodium sulfate. 95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Orlando, FL, (March 2004)
- 12) Kohno, H., Suzuki, R., Yasui, Y., Hosokawa, M., Miyashita, K., Sugie, S. and Tanaka, T., Dietary pomegranate seed oil rich in conjugated linolenic acid increases PPAR γ expression and decreases malignancy induced by azoxymethane in rats. 95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Orlando, FL, (March 2004)
- 13) Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Yasui, Y., Hosokawa, M., Miyashita, K. and Tanaka, T., Dietary pomegranate seed oil rich in conjugated linolenic acid inhibits azoxymethane-induced carcinogenesis in rats. 95th AACS Annual Meeting & Expo, AACS/JOCS Joint Symposium on Biosciences, Cincinnati, OH, (May 2004)
- 14) Yasui, Y., Suzuki, R., Hosokawa, M., Kohno, H., Tanaka, T. and Miyashita, K., Chemopreventive effect of bitter melon seed oil rich in conjugated linolenic acid. 95th AACS Annual Meeting & Expo, AACS/JOCS Joint Symposium on Biosciences, Cincinnati, OH, (May 2004)
- 15) 甲野裕之、杉江茂幸、田中卓二、フタル酸ブチルベンジルおよび 4-tert-オクチルフェノールのラット前立腺発がんに対する修飾効果、第 93 回日本病理学会総会、札幌、(2004 年 6 月)
- 16) 杉江茂幸、甲野裕之、田中卓二、トリアジン系除草剤 atrazine のラット卵巣発がんに対する修飾効果、第 93 回日本病理学会総会、札幌、(2004 年 6 月)

- 17) 田中卓二、甲野裕之、杉江茂幸、炎症関連マウス大腸発がんモデルの作出と誘発大腸腺がんにおける β -catenin 変異、第 93 回日本病理学会総会、札幌、(2004 年 6 月)
- 18) 甲野裕之、鈴木里加子、杉江茂幸、田中卓二、Silymarin によるラット前立腺発がんに対する修飾効果、第 11 回日本がん予防研究会、東京、(2004 年 7 月)
- 19) 杉江茂幸、甲野裕之、鈴木里加子、田中卓二、加藤恵三、吉田浩二郎、北折奈美、盛 弘強、坂田圭子、久野寿也、片山雅貴、森 秀樹、嶋田昇二、パン酵母、亜鉛、亜鉛強化パン酵母の 4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO) 誘発舌発がんにおける抑制効果、第 11 回日本がん予防研究会、東京、(2004 年 7 月)
- 20) 鈴木里加子、甲野裕之、杉江茂幸、田中卓二、安井由美子、細川雅史、宮下和夫、ザクロ種子油(PGO) による azoxymethane (AOM) 誘発ラット大腸発がん抑制効果、第 11 回日本がん予防研究会、東京、(2004 年 7 月)
- 21) 甲野裕之、鈴木里加子、安井由美子、細川雅史、杉江茂幸、宮下和夫、田中卓二、ザクロ種子油による azoxymethane 誘発ラット大腸発がんの抑制、第 15 回日本消化器癌発生学会総会、札幌、(2004 年 8 月)
- 22) Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Murakami, A., Yano, M., Ohigashi, H. and Tanaka, T., Citrus nobiletin inhibits azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis. 228th ACS National Meeting, Philadelphia, PA, (August 2004)
- 23) 甲野裕之、鈴木里加子、杉江茂幸、田中卓二、Heterocyclic amines/dextran sodium sulfate 誘発マウス大腸発がん β -catenin 変異変異の解析、第 19 回発癌病理研究会、諏訪、(2004 年 8 月)
- 24) 北折奈美、杉江茂幸、加藤恵三、吉田浩二郎、嶋田昇二、盛 弘強、坂田圭子、久野壽也、片山雅貴、甲野裕之、鈴木里加子、田中卓二、森 秀樹、パン酵母、亜鉛、亜鉛強化パン酵母の 4-nitroquinoline 1-oxide(4NQO) 誘発舌発がんにおける抑制効果、第 63 回日本癌学会総会、福岡、(2004 年 9 月)
- 25) 牧田浩樹、吉田浩二郎、柴田敏之、田中卓二、武藤倫弘、若林敬二、EPI アンタゴニスト(ONO-8711) による 4-NQO 誘発ラット舌発がん抑制、第 63 回日本癌学会総会、福岡、(2004 年 9 月)
- 26) 原 明、坂田圭子、Zhi Huilan, Sheng Hong Qiang、北折奈美、久野寿也、山田泰広、広瀬善信、森 秀樹、田中卓二、柑橘類由来 Auraptene による DEN 誘発肝ガン β -catenin 遺伝子変異の抑制、第 63 回日本癌学会総会、福岡、(2004 年 9 月)
- 27) 盛 弘強、鄭 僑、廣瀬善信、坂田圭子、村上 明、大東 肇、田中卓二、原 明、森 秀樹、Auraptene による大腸がんにおける細胞増殖抑制への β -catenin-TCF シグナルの関与、第 63 回日本癌学会総会、福岡、(2004 年 9 月)
- 28) 鈴木里加子、高橋真美、甲野裕之、杉江茂幸、若林敬二、田中卓二、ワークショップ 1-4 発がん過程 (1) Heterocyclic amines (HCAs)/dextran sodium sulfate (DSS) 誘発マウス大腸発がん、第 63 回日本癌学会総会、福岡、(2004 年 9 月)
- 29) 山口かずえ、甲野裕之、鈴木里加子、杉江茂幸、田中卓二、DMH および DSS を用いた炎症関連マウス大腸発がんモデルの作製、第 63 回日本癌学会総会、福岡、(2004 年 9 月)
- 30) 甲野裕之、鈴木里加子、杉江茂幸、田中卓二、Azoxymethane (AOM)/dextran sodium sulfate (DSS) 誘発マウス大腸発がんにおける DSS 用量の影響と経時的变化、第 63 回日本癌学会総会、福岡、(2004 年 9 月)
- 31) 杉江茂幸、甲野裕之、鈴木里加子、田中卓二、森 秀樹、若林敬二、MeIQx の高脂肪食混餌投与によるラットにおける発癌性の検討、第 63 回日本癌学会総会、福岡、(2004 年 9 月)
- 32) 田中卓二、シンポジウム 3-1 がん予防と治療の最前線 天然化合物を活用したがん化学予防、第 63 回日本癌学会総会、福岡、(2004 年 9 月)
- 33) 田中卓二、シンポジウム 3 「補完代替医療のエビデンスーその科学的検証 (食品によるがん予防)ー」、第 7 回日本補完代替医療学会学術集会、金沢、(2004 年 10 月)
- 34) 杉江茂幸、山田泰広、釘 僑、森下由起夫、田中卓二、森 秀樹、DL-Alanine の慢性毒性、第 21 回日本毒性病理学会、浜松、(2005 年 1 月)
- 35) 鈴木里加子、高橋真美、甲野裕之、杉江茂幸、若林敬二、田中卓二、2-Amino-1-methyl-6-imidazo[4,5-b]-pyridine (PhIP) あるいは 1,2-dimethylhydrazine (DMH) を用いた炎症関連マウス大腸発がん、第 21 回日本毒性病理学会、浜松、(2005 年 1 月)
- 36) 田中卓二、オーラプテン：ヒトへの応用を目指して、文部科学省特定領域「発がんと防御シンポジウム-動物発がんヒト発がんの架け橋-」、東京、(2005 年 2 月)
- 37) 北橋宗、佐藤健司、堤雅弘、岡保夫、辻内俊文、中村考志、大槻 耕三、ハムスター膀胱がん発生系の鮫軟骨抽出物摂取による血清のマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) -2, 9 阻害活性増加作用、第 63 回日本癌学会総会、福岡、(2004 年 9 月)
- 38) 高橋智、稲熊慎吾、鈴木周五、神鳥仁志、白井智之、ラット前立腺癌におけるアンドロゲンレセプター遺伝子プロモーターのメチル化解析、第 63 回日本癌学会学術総会、福岡、(2004 年 9 月)
- 39) 杉浦諭、高橋智、小川久美子、朝元誠人、佐藤慎哉、白井智之、PB/SV40 T antigen transgenic rat 前立腺発癌に対する γ -トコフェロールの影響、第 63 回日本癌学会学術総会、福岡、(2004 年 9 月)
- 40) 白井智之、彦坂敦也、外岩戸尚美、加藤浩司、小川久美子、朝元誠人、大豆イソフラボン抽出物の 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine(PhIP) 誘発ラット前立腺癌に対する抑制効果、第 11 回日本がん予防研究会・第 27 回日本がん疫学研究会、東京、(2004 年 7 月)

- 41) 杉浦諭、村崎敏也、高橋智、唐明希、朝元誠人、白井智之、 γ -トコフェロールのPB/SV40 T antigen transgenic rat 前立腺発がんに対する抑制効果、第21回日本毒性病理学会、浜松、(2005年1月)
- 42) Azman Seeni、高橋智、唐明希、杉浦諭、白井智之、Effect of Doxazosin on Epithelial Hyperplasia in Ventral Prostate of Spontaneously Hypertensive Rats (SHR)、第21回日本毒性病理学会、浜松、(2005年1月)
- 43) 神鳥仁志、鈴木周五、朝元誠人、村崎敏也、唐明希、小川久美子、白井智之、Probasin-SV40 Tag トランスジェニックラットの 前立腺癌発生に対するアトラジンの抑制作用とカロリー摂取量低下との関連、第21回日本毒性病理学会、浜松、(2005年1月)
- 44) Sugiura, S., Takahashi, S., Murasaki, T., Said, M. M., Suzuki, S., Abe, M., Asamoto, M. and Shirai, T., Suppressive effect of gamma-tocopherol on prostate cancer development in PB/SV40 T antigen transgenic rats. 44th Annual meeting of the Society of Toxicology, New Orleans, U.S.A., (March 2005)
- 45) Okusaka, T., Takasaki K., Kasugai H., Furuse J., Sato T., and Yamamoto J. Longitudinal comparisons of results in surgical and percutaneous ethanol injection therapy (PEI): Change in treatment strategy for small hepatocellular carcinoma (HCC). 40th ASCO, New Orleans, (June, 2004)
- 46) Ikeda, M., Okusaka, T., Ueno, H., Takezako, Y., and Morizane, C. A phase II trial of continuous-infusion 5-fluorouracil, mitoxantone and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma. 40th ASCO, New Orleans, (June, 2004)
- 47) Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M., Takezako, Y., and Morizane, C. Phase I study of gemcitabine and S-1 combination in patients with advanced pancreatic cancer. 40th ASCO, New Orleans, (June, 2004)
- 48) Morizane, C., Okusaka, T., Ito, Y., Ueno, H., Ikeda, M., Takezako, Y., Sumi, M., Kagami, Y., and Ikeda H. Phase II trial of chemoradiotherapy using weekly gemcitabine (GEM) in patients (pts) with locally advanced pancreatic cancer (PC). Final results. 40th ASCO, New Orleans, (June, 2004)
- 49) Funakoshi, A., Okusaka, T., Ishii, H., Sawaki, A., Ohkawa, S., Ishikawa, O., and Saisho, H. Phase II study of irinotecan (CPT-11) alone in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer. 40th ASCO, New Orleans, (June, 2004)
- 50) 奥坂拓志、高崎 健、春日井博志、古瀬純司、佐藤俊哉、山本順司. 小肝細胞がんに対する肝切除術と経皮的局所壊死療法の比較検討. 第40回日本肝癌研究会、つくば市、(2004年6月)
- 51) 池田公史、奥坂拓志、上野秀樹、竹迫賀子、森実千種、名嶋弥菜. 肝外転移を有する肝細胞癌に対する FMP 療法の予後因子と奏功予測因子. 第40回日本肝癌研究会、つくば市、(2004年6月)
- 52) Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M., Takezako, Y., Morizane, C., Furuse, J., Ishii, H., and Nagase, M. Gemcitabine combined with S-1 in advanced pancreatic cancer: a phase I study. Joint Meeting of the 11th Meeting of the international Association of Pancreatology and the 35th Annual Meeting of the Japan Pancreas Society, Sendai, (July, 2004)
- 53) Morizane, C., Okusaka, T., Ito, Y., Kagami, Y., Ikeda, H., Ueno, H., Ikeda, M., and Takezako, Y. Chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma in elderly patients. Joint Meeting of the 11th Meeting of the international Association of Pancreatology and the 35th Annual Meeting of the Japan Pancreas Society, Sendai, (July, 2004)
- 54) 奥坂拓志. スマンクスの適応と臨床試験子. 第20回日本DDS学会、東京都、(2004年7月)
- 55) 池田公史、奥坂拓志、上野秀樹、古瀬純司、石井 浩、森実千種、松原淳一、名嶋弥菜. 進行胆道癌および肝内胆管癌に対する UFT の第II相試験. 第40回日本胆道学会学術集会、つくば市、(2004年9月)
- 56) 森実千種、奥坂拓志、伊藤芳紀、上野秀樹、池田公史、竹迫賀子、加賀美芳和、池田 恢. 高齢進行膵がん症例に対する非手術療法の治療成績. DDW-Japan、福岡市、(2004年10月)
- 57) 上野秀樹、奥坂拓志、池田公史、竹迫賀子、森実千種、松原淳一、名嶋弥菜、古瀬純司、石井 浩. 進行膵癌に対する gemcitabine と S-1 の併用療法の臨床第1相試験. 第42回日本癌治療学会、京都府、(2004年10月)
- 58) 上野秀樹、奥坂拓志、船越顯博、山雄健次、石川 治、大川伸一、斎藤 聡. 遠隔転移を有する膵癌に対する塩酸イリノテカン(CPT-11)の後期臨床第2相試験第42回日本癌治療学会、京都府、(2004年10月).
- 59) 池田公史、奥坂拓志、伊藤芳紀、加賀美芳和、上野秀樹、竹迫賀子、森実千種、松原淳一、名嶋弥菜、池田 恢. 局所進行膵癌に対する 5FU 併用放射線療法後の維持化学療法—Gemcitabine と 5FU に比較検討—. 第42回日本癌治療学会、京都府、(2004年10月)
- 60) 池田公史、奥坂拓志、上野秀樹、竹迫賀子、森実千種、松原淳一、名嶋弥菜. 膵癌の非手術療法例の遠隔成績—当院における10年間648例の検討—. 第42回日本癌治療学会、京都府、(2004年10月)
- 61) 松原淳一、上野秀樹、奥坂拓志、池田公史、竹迫賀子、森実千種、名嶋弥菜. 遠隔転移を有する膵癌に対する gemcitabine と cisplatin の併用療法—臨床第2相試験—. 第42回日本癌治療学会、京都府、(2004年10月)

- 62) Morizane, C, Okusaka, T., Ueno, H., Ikeda, M., Matsubara, J., Yonemori, K., Nagai, S., Najima, M., and Ogura, T. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. 29th ESMO Congress, Vienna, Austria, (October -November, 2004)
- 63) 奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森実千種. NIK-333 (非環式レチノイド) の安全性について—NIK-333 第 I 相臨床試験の結果—. 第 3 回日本臨床腫瘍学会総会、横浜市、(2005 年 3 月)
- 64) 塚本徹哉、田中晴就、立松正衛、稲田健一、宇都宮洋才、ウメエキスをを用いた *Helicobacter pylori* 感染 MNU 誘発スナネズミ腺胃がん抑制効果、第 11 回がん予防研究会、東京、(2004 年 7 月)
- 65) 塚本徹哉、溝下 勤、田中晴就、稲田健一、立松正衛、胃・腸特異的転写因子群の発現と胃癌の形質変化、第 63 回日本癌学会総会、福岡、(2004 年 9 月)
- 66) 石川秀樹、食事と大腸癌・潰瘍性大腸炎に関する最新の知見、第 3 回北近畿消化器疾患談話会、特別講演、福知山、(2004 年 5 月)
- 67) 平田敬治、金光秀一、鶴留洋輔、日暮愛一郎、中山善文、岡本好司、小西鉄巳、永田直幹、伊藤英明、大西英生、石川秀樹、古川洋一、大腸癌研究会 HNPCC の登録と遺伝子解析プロジェクト、左大腿部脂肪肉腫を合併し、新しい胚細胞変異の認められた遺伝性非ポリポーシス大腸癌の 1 症例、第 10 回家族性腫瘍研究会、東京 (2004 年 6 月)
- 68) 徳留信寛、栗木清典、鈴木貞夫、石川秀樹、吉村健清、東健、Moore, M. A. 東南アジア 3 国における胃がんに関する国際エコロジカル研究、第 11 回日本癌予防研究会、東京 (2004 年 7 月)
- 69) 姜晶、栗木清典、王静文、石川秀樹、鈴木貞夫、徳留信寛、インドにおけるライフスタイル・食事要因と大腸がんとの関連の検討、第 11 回日本癌予防研究会、東京 (2004 年 7 月)
- 70) 石川秀樹、中村富子、竹山育子、大腸腫瘍の発生に影響を与える摂取脂質組成の検討、第 11 回日本癌予防研究会ワークショップ、東京 (2004 年 7 月)
- 71) 石川秀樹、乳酸菌による大腸がん予防、第 4 回 21 世紀の食と健康フォーラム、講演、大阪 (2004 年 9 月)
- 72) 船坂好平、岡村正造、大橋信治、浦野文博、細野努、藤田基和、石川英樹、後藤順、佐藤都佳、古川和宏、瀬川昂生、古川洋一、石川秀樹、当院での遺伝性非ポリポーシス大腸がん (HNPCC) 6 例の遺伝子解析、第 90 回日本消化器病学会、東京 (2004 年 10 月)
- 73) 中村富子、石川秀樹、竹山育子、奥田豊子、脂肪摂取の大腸腫瘍発生におよぼす影響、日本栄養改善学会、金沢 (2004 年 10 月)
- 74) 石川秀樹、脂肪摂取制限により大腸癌は予防できるのか、第 42 回日本癌治療学会総会パネルディスカッション、東京 (2004 年 10 月)
- 75) 石川秀樹、無作為割付臨床試験による機能性食品の有効性の評価、第 7 回日本補完代替医療学会学術集会シンポジウム、金沢 (2004 年 10 月)
- 76) 石川秀樹、ビフィズス菌発酵乳投与による潰瘍性大腸炎増悪予防のための無作為割付臨床試験、第 57 回日本大腸肛門病学会総会シンポジウム、久留米 (2004 年 11 月)
- 77) 澤田尚子、梶本仙子、石川秀樹、大野秀樹 脳静脈洞血栓症を合併した潰瘍性大腸炎の 1 例、第 82 回日本消化器病学会近畿支部例会、大阪 (2005 年 2 月)
- 78) 梶本仙子、澤田尚子、大野秀樹、石川秀樹、石黒信吾、腫瘍性病変と鑑別が困難な炎症性ポリープを合併した潰瘍性大腸炎の 1 例、第 74 回日本消化器内視鏡学会近畿地方会、大阪 (2005 年 3 月)
- 79) 石川秀樹、梶本仙子、澤田尚子、大野秀樹、大腸腺腫を認めない APC 遺伝子病的変異保有者の 1 例、第 74 回日本消化器内視鏡学会近畿地方会、大阪 (2005 年 3 月)
- 80) 石川秀樹、遺伝性大腸癌 (FAP・HNPCC) に対する発癌予防介入試験、第 2 回日本癌学会カンファレンス講演、長野 (2005 年 3 月)

H. 知的所有権の取得状況

(1) 特許取得

特許名称：「腸ポリープ抑制剤」申請中

特許名称：「軟骨魚類から単離されたプロテオグリカンおよびその製造方法」(出願中)

(2) 実用新案登録

なし

(3) その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

大腸および膵臓発がん抑制物質の検索

分担研究者 若林 敬二 国立がんセンター研究所 副所長

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、*Apc* 遺伝子欠損マウスにおける lipoprotein lipase (LPL) 誘導剤投与による腸管ポリープ形成抑制効果について検討した。その結果、*Apc* 遺伝子欠損マウスにおいて認められる高い血清脂質値と腸ポリープ形成が抑制された。また、大腸がん細胞株を用いた検討により、LPL 誘導剤は cyclooxygenase (COX)-2 の発現を抑制することがわかった。さらに、*Apc* 遺伝子欠損マウスの小腸における COX-2 の発現変化を確認したところ、LPL 誘導剤の投与により、COX-2 の発現が低下することが見いだされた。

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。最終的には、安全性が高く、且つ有効ながん予防方法を確立することを目的とする。

2) 研究方法

家族性大腸腺腫症のモデルである *APC*³⁰⁹ または *Min* マウスは加齢に伴い、血清中のトリグリセリド (TG) 値が急激に上昇する。また、平行して腸管ポリープ数も増加する。これら *Apc* 遺伝子欠損マウスに高脂血症改善薬である Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) リガンド、ピオグリタゾン投与すると、腸管ポリープ数の抑制及び高脂血症の改善が認められる。またこれに伴い Lipoprotein lipase (LPL) の発現誘導が見いだされている。本年度は PPAR γ リガンド作用を介さない LPL 誘導剤である NO-1886、4-[(4-bromo-2-cyanophenyl) carbamoyl]benzylphosphonate を用いて、腸管ポリープ数及び高脂血症に与える影響を検討した。

7 週齢雌性 *Min* マウスに NO-1886 を 400 ppm、800 ppm の濃度で 13 週間混餌投与し、各々のマウスにおける小腸及び大腸ポリープの発生状況と血清脂質量とを野生型マウスと比較検討した。更に野生型と *Apc* 遺伝子欠損マウスの小腸上皮における LPL と cyclooxygenase-2

(COX-2) の発現解析を RT-PCR 法で行った。

In vitro における NO-1886 の COX-2 発現に対する影響を検討する為に、COX-2 のプロモーター領域とその下流に β ガラクトシダーゼを組み込んだプラスミドを遺伝子導入したヒト大腸がん細胞 DLD-1 細胞を用いた。この細胞を NO-1886 で処理した後、48 時間後に COX-2 転写活性を測定した。活性値は総蛋白量にて標準化した。

(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り扱い (倫理) 規定を遵守して行っている。

23) 研究結果

7 週齢 *Min* マウスに NO-1886 を 400, 800 ppm の濃度で 13 週間混餌投与した。その結果、NO-1886 の投与により Triglyceride (TG)、Total cholesterol (TC) 量は用量依存的に低下し、TG 値は 400, 800 ppm 投与群で各々非投与群の値の 39%, 31% まで低下した。TC のリポ蛋白質の構成比は NO-1886 の投与により著明な VLDL の減少と HDL の上昇が見られた。また、腸ポリープ数は NO-1886 の投与により非投与群の 48%, 42% にまで減少した。また、*Min* マウスの小腸における LPL と COX-2 mRNA レベルを RT-PCR にて検討すると LPL の発現上昇と COX-2 の発現低下が認められた。

更に、腸管ポリープ形成抑制作用機序の解明を目的として、*in vitro* のレポーター遺伝子アッセイ系で NO-1886 の COX-2 転写活性への影響を測定した。その結果、0, 5, 10 μ M の NO-1886 は増殖因子 TGF α (100 ng/ml) の刺激によって 1.7 倍に増加した COX-2 転写活性を濃度

依存的に basal line にまで抑制することがわかった。

24) 考察

大腸発がんのリスクは高脂肪食の摂取により増加し、血清 TG 値または TC 値との間に相関性の認められることが疫学調査により示唆されている。

我々は、*Apc* 遺伝子欠損マウスにおいて認められる低い LPL 活性を薬剤によって上昇させることにより、高脂血症状態の改善とともに腸ポリープ形成を抑制できる可能性を示した。さらには LPL の活性化により、様々な腫瘍形成に関与する COX-2 の発現が抑えられる事がわかった。*Apc* 遺伝子欠損マウスにおいて COX が腸管ポリープ形成に重要な役割を担っていることは、薬剤による COX 活性阻害実験や遺伝子ノックアウト実験により確かめられている。

血清脂質とポリープ生成との相互関係を明らかにすることで、より詳細な大腸発がんの機序や発がん予防方策に関する情報が得られるものと考えられる。

E. 結論

Apc 遺伝子欠損マウスにおいて認められる腸管ポリープ形成と並行して上昇する血清脂質が、PPAR γ アゴニスト作用の無い LPL 活性化剤により抑制されることがわかり、LPL ががん予防の新たなターゲットとなる可能性が示唆された。従来報告されていた高脂血症と発がんとの関連性について今後さらに詳細な機序の解明が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究論文

1. 論文発表

- 1) Kitamura, T., Itoh, M., Noda, T., Matsuura, M. and Wakabayashi, K. Combined effects of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selective inhibitors on intestinal tumorigenesis in adenomatous polyposis coli gene knockout mice. *Int. J. Cancer*, 109: 576-580 (2004).
- 2) Takahashi, M. and Wakabayashi, K. Gene mutations and altered gene expression in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rodents. *Cancer Sci.*, 95: 475-480 (2004).

- 3) Shoji, Y., Takahashi, M., Kitamura, T., Watanabe, K., Kawamori, T., Maruyama, T., Sugimoto, Y., Negishi, M., Narumiya, S., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Downregulation of prostaglandin E receptor subtype EP₃ during colon cancer development. *Gut*, 53: 1151-1158 (2004).
- 4) Kawamori, T., Kitamura, T., Watanabe, K., Uchiya, N., Maruyama, T., Narumiya, S., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Prostaglandin E receptor subtype EP₁ deficiency inhibits colon cancer development. *Carcinogenesis*, 26:353-357 (2005).
- 5) Niho, N., Mutoh, M., Takahashi, M., Tsutsumi, K., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Concurrent suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation by NO-1886, increasing lipoprotein lipase activity in Min mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 102: 2970-2974 (2005).
- 6) Tanaka, T., Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Takahashi, M. and Wakabayashi, K. Colonic adenocarcinomas rapidly induced by the combined treatment with 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b]pyridine and dextran sodium sulfate in male ICR mice possess beta-catenin gene mutations and increases immunoreactivity for beta-catenin, cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase. *Carcinogenesis*, 26: 229-238 (2005).
- 7) Niho, N., Mutoh, M., Kitamura, T., Takahashi, M., Sato, H., Yamamoto, H., Maruyama, T., Ohuchida, S., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Suppression of azoxymethane-induced colon cancer development in rats by a prostaglandin E₂ receptor EP₁-selective antagonist. *Cancer Sci.*, (in press).

2. 学会発表

- 81) 仁保直子、武藤倫弘、北村知宏、高橋真美、杉村 隆、若林敬二、EP₁ 選択的阻害剤 ONO-8711 の AOM 誘発ラット大腸発がん抑制作用、第 11 回日本がん予防研究会、東京 (2004 年 7 月)
- 82) 高橋真美、坂野克久、仁保直子、杉村 隆、若林敬二。高脂血症/糖尿病モデル OLETF ラットにおけるアゾキシメタン誘発大腸アベラントクリプトの形成。第 11 回日本がん予防研究会、東京(2004 年 7 月)
- 83) 仁保直子、北村知宏、武藤倫弘、高橋真美、杉村 隆、若林敬二。EP₁ 選択的阻害剤 ONO-8711 の AOM 誘発ラット大腸発がん抑制作用。第 11 回日本がん予防研究会、東京 (2004 年 7 月)
- 84) 竹内良人、高橋真美、仁保直子、杉村 隆、若林敬二。BOP 誘発ハムスター膝発がんにおける基礎飼料の影響。第 63 回日本癌学会総会、福岡 (2004 年 9 月)
- 85) 松原智史、柴田英之、高橋真美、石川文保、横倉照男、杉村 隆、若林敬二。スナネズミの H. pylori 誘発胃炎における炎症性蛋白質の発現。第 63 回日本癌学会総会、福岡(2004 年 9 月)
- 86) 庄司 豊、高橋真美、高須賀信夫、仁保直子、成宮 周、杉村 隆、若林敬二。マウス皮膚発がんにおけるプロスタグランジン E₂ 受容体 EP₃ 欠損の影響。第 63 回日本癌学会総会、福岡(2004 年 9 月)
- 87) 仁保直子、武藤倫弘、高橋真美、杉村 隆、若林敬二、Apc 遺伝子欠損マウスにおける高脂血症と腸ポリープ形成との関連性、第 63 回日本癌学会総会、福岡 (2004 年 9 月)
- 88) 武藤倫弘、仁保直子、北村知宏、高橋真美、杉村 隆、若林敬二、AOM 誘発ラット大腸発がんに対する EP₁ 選択的阻害剤 ONO-8711 の発がん抑制作用、第 63 回日本癌学会総会、福岡 (2004 年 9 月)
- 89) 牧田浩樹、吉田浩二郎、柴田敏之、田中卓二、武藤倫弘、若林敬二、EP₁ アンタゴニスト (ONO-8711) による 4-NQO 誘発ラット舌発がん抑制、第 63 回日本癌学会総会、福岡 (2004 年 9 月)
- 90) Mutoh, M., Niho, N., Takahashi, M., Sugimura, T. and Wakabayashi, T. Concomitant

suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation by PPAR γ ligand, pioglitazone, in Apc-deficient mice. Third Annual AACR International Conference, Frontiers in Cancer Prevention Research, Seattle, (October, 2004)

H. 知的所有権の取得状況

- 1) 特許取得
「腸ポリープ抑制剤」申請中
- 2) 実用新案登録
なし
- 1) その他
なし

前立腺発がん抑制物質の検索

分担研究者 白井智之 名古屋市立大学大学院医学研究科実験病態病理学 教授

研究要旨 ビタミン E の1つである γ -トコフェロールの前立腺発がんに対する化学予防効果を前立腺発がんモデル動物である Probasin/SV40T antigen transgenic (PB/SV40T-Tg) ラットを用いて検討した。5 週齢の PB/SV40T-Tg ラットに γ -トコフェロール (50, 100mg/kg diet) または α -トコフェロール (50mg/kg diet) を混じた飼料を 10 週間投与した後、全動物を屠殺剖検した。前立腺癌の発生頻度は、いずれの葉においても群間で有意な差は認められなかったが、腺房面積に対する腺上皮の比率、すなわち前立腺腫瘍性病変の増殖率を定量した結果、腹葉および背葉において γ -トコフェロール投与による増殖抑制効果が観察され、ウエスタン解析によって Caspases 3 および 7 の活性化が認められた。以上の結果から γ -トコフェロールは前立腺癌に対する化学予防剤として有望であることが明らかとなった。

A. 研究目的

ビタミン E は計 8 種類あるトコフェロール類、トコトリエノール類の総称であり、野菜や肉・魚類などの食品中に含まれ自然界に広く存在している。その主な作用は抗酸化作用といわれ、医薬品、健康食品、食品添加物などにも広く用いられている。ビタミン E のがん予防効果については数多くの研究がなされているが、その多くは生物活性の最も高い α -トコフェロールについてのものである。 γ -トコフェロールについては、前立腺癌細胞株に対する抑制効果や疫学調査による前立腺癌予防効果が報告されているが、実験動物モデルを用いた *in vivo* での研究は報告されていない。本研究では当教

室で作出した前立腺発がんモデル動物である Probasin/SV40 T antigen transgenic (PB/SV40T-Tg) ラットを用いて、 γ -トコフェロールの前立腺発がんに対する化学予防効果を検討した。

B. 研究方法

5 週齢の PB/SV40T-Tg 雄ラットに γ -トコフェロール (50, 100mg/kg diet) または α -トコフェロール (50mg/kg diet) を投与し、比較対照群としてビタミン E を含まない飼料群を設けた。実験期間 10 週間で全動物を屠殺剖検し、前立腺を中心に病理組織学的検索を行った。飼育期間中体重測定を週 1 回実施し、被検物質の摂取量を把握するため 5 回 (第 1, 3, 5, 7, 9 週) 摂餌量測定を行った。病理組織学的検索として、H&E 染色による