

施行の実際. 肝動脈塞栓化学療法(TACE). 特集・肝細胞癌の局所治療—どの治療法を選択するか—. 消化器の臨床 7:386-391,2004.

8)竹迫賀子、奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森実千種、名嶋弥菜. 膵癌・胆道癌. 臨床検査, 診断に用いる腫瘍マーカー. 癌と化学療法 31:1443-1446,2004.

2.学会発表

1)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)

2)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)

3)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)

4)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)

5)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)

6)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 2004 年 6 月 24-25 日 於：つくば市.

7)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 療法の子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)

8)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. Join Meeting of the 11th Meeting of the international Association of Pncreatology and the 35th Annual Meeting of the Japan Pancreas Society, Sendai, (July, 2004)

9)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. Join Meeting of the 11th Meeting of the international Association of Pncreatology and the 35th Annual Meeting of the Japan Pancreas Society, Sendai, (July, 2004)

10)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)

11)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)

12)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)

13)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)

14)上野秀樹、奥坂拓志、船越顯博、山雄健次、石川 治、大川伸一、齋藤 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)。

15)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)

16)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)

17)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

cidplatin 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)

18)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)

19)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)

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

家族性大腸腺腫症患者の発がん予防

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：大腸癌の超高危険度群である家族性大腸腺腫症に対する2つの発癌予防介入試験を企画、実施した。

第一の試験は、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年末には、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。

第二の試験は、家族性大腸腺腫症100人に対する、多施設二重盲検無作為割付臨床試験であり、アスピリン糖衣錠（100mg）1日1錠または偽薬を6カ月から1年間投与する。主エンドポイントは、投与後6カ月から1年後の直腸粘膜の大腸腫瘍の増大の有無である。本年度はプロトコールを作成し、次年度よりエントリーを開始する予定である。

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、大腸癌の超高危険度群である家族性大腸腺腫症患者を対象に食生活の変容と緑茶抽出物、アスピリン糖衣錠の投与による2つの臨床試験を行うことにした。

B. 研究方法

1) 緑茶抽出物による発癌予防介入試験

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。

2) アスピリンによる発癌予防介入試験

対象、条件、食事指導、運動指導は、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 1)アスピリン (100mg) 糖衣錠食を投与する群、2)偽薬を投与する群の 2 群に分ける。大腸内視鏡検査を行ってから試験を開始し、次の大腸内視鏡検査まで試験薬を投与する。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。

(倫理面への配慮)

本研究は、厚生労働省や関連学会等が示す指針に従って実施する。参加施設はすべて各施設の倫理委員会の承認を得てから試験を開始する。参加呼びかけは面接により行い、インフォームドコンセントを得た場合、書面により記録を残す。参加を拒否しても一切の不利益を受けないこと、いつでも参加同意を取り消す権利を持つことなどを説明する。すべての個人情報や研究データは厳重な管理のもとに置き、守秘を徹底する。本試験研究者と独立した倫理モニタリング委員会を設置し、試験の進捗をモニターするシステムを整える。

C. 研究結果

1) 緑茶抽出物による発癌予防介入試験

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。緑茶抽出物による予防試験は、参加募集は完遂し、試験は順調に進んでいる。重篤な有害事象は認めていない。

2) アスピリンによる発癌予防介入試験

研究者組織および倫理モニタリング委員会を設置し、プロトコー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中である。

D. 考察

エントリーが予定通りに行われた理由として、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、必要に応じて遺伝カウンセリングを受けられることなど、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。

これまでに家族性大腸腺腫症に対する少量アスピリンによる発癌予防試験の結果はこれまでに報告されていない。少量アスピリンは心疾患において多数の投与経験があり安全性は高いと考える。従って、本試験によりアスピリンによる大腸腺腫の抑制効果が認められたならば、すぐに臨床応用できる知見として期待される。

E. 結論

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出すことができると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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, FX. Ediati Triningsih, Malcolm A. Moore. LETTER TO THE EDITOR. Helicobacter pylori infection and gastric cancer: facing the enigmas. Int J Cancer. 112: 166-167, 2004.
- 3) Ishikawa, H. Chemoprevention of carcinogenesis in familial tumors. Int J Clin Oncol. 9:299-303, 2004.
- 4) 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 Lettes. 219:57-61,2005
- 5) Sano, Y., Fujii, T., Oda, Y., Matsuda, T., Kozu, 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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, in-press
- 9) 石川秀樹. 2章：栄養補給法 p7-10、4章：食道・胃・腸の病気 p24-42、臨床栄養学疾病編（272頁）（嶋津孝、下田妙子編）化学同人、2004、京都
- 10) 石川秀樹. 小麦ふすまと乳酸菌製剤による大腸癌予防介入試験. 消化器科. 38: 563-566, 2004.
- 11) 石川秀樹. 小児と家族性腫瘍 家族性大腸腺腫症の遺伝子検査による若年者診断を中心に. 臨床検査. 48:685-688,2004.
- 12) 石川秀樹. 大腸がん予防と栄養・食事. 臨床栄養. 105:308-312,2004.
- 13) 石川秀樹. 大腸癌とプロバイオティク

ス. Bibliography in Gastroenterology. 18:65,2004.

- 14) 中村富予、竹山育子、石川秀樹、奥田豊子. 大腸腫瘍発生に及ぼす食事の影響 —大規模介入試験のデータをもとに(1)—. 大阪教育大学紀要.53:1-13,2004.
- 15) 石川秀樹、飯石浩康. 大腸癌増加と食生活—食事を中心に. 消化器内科. 19: 1769-1775, 2004.
- 16) 石川秀樹. 大腸癌の化学予防(総論). p23-30、監修 武藤徹一郎、編集 渡辺英伸、杉原健一、多田正大、大腸疾患 NOW2005. 日本メディカルセンター2005.東京
- 17) 石川秀樹. 13章: 栄養アセスメント実践例と演習、4 消化器外科疾患 p189-192、臨床栄養学 栄養管理とアセスメント編(230頁)(下田妙子編)化学同人、2005、京都
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 石川秀樹、中村富予、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)
- 7) 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)
- 8) 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)

2. 学会発表

- 1) 中村富予、竹山育子、石川秀樹、奥田豊子、連続3日間記録式食事調査法の個人内分散・個人間分散、第2回日本栄養改善学会近畿支部学術総会、大阪、(2004年3月)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 9) 中村富予、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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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)

13) 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）

14) 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）

15) 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）

16) 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）

17) 石川秀樹、医学論文と統計、第2回鬼怒川フォーラム教育講演、栃木（2005年3月）

H. 知的所有権の取得状況

なし

多発性大腸腫瘍患者の発がん予防

分担研究者 徳留信寛 名古屋市立大学大学院 教授

研究要旨 大腸癌の化学予防法の開発のため、発癌予防候補薬剤の選定や試験実施体制について検討し、それらを定めた後に臨床試験を企画した。予防薬剤として、各種のサイクロオキシゲナーゼ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、葉酸などの薬剤が候補としてあげられ、専門家による検討会により予防薬剤はアスピリン糖衣錠（100mg）1日1錠投与と決定し、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癌）患者である。試験方法は多施設による二重盲検無作為割付臨床試験であり、試験薬剤を2年間投与する。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。目標症例数は各群250例、合計500例である。

A. 研究目的

本邦において大腸癌は急激に増加している。そのため、大腸癌を予防する方法の開発が急がれる。これまでも、われわれは食事指導や生活指導、食品成分の投与などによる臨床試験を行い、多くの大腸癌予防に関する知見を得てきたが、それらによる予防効果は比較的軽度であった。そこで今回は、薬剤を用いたさらに強力な大腸癌予防法の開発を研究の目的とした。試験で用いる発癌予防候補薬剤の選定について系統的に絞り込んでから、臨床試験を企画した。

B. 研究方法

まず、大腸癌予防臨床試験を行うべき発癌予防候補薬剤の選定を行う。方法は、これまでに世界中で終了または実施中の大腸癌予防臨床試験の報告を収集し、発癌予防候補薬剤を列記する。それらの薬剤の作用仮説、メリット、デメリット、特徴などを整理した資料を作成し、専門家による検討会により候補薬剤の絞り込み、最終的に1剤を予防薬剤として決定する。その後、必要症例数などの算出、実施施設の選定、参加呼びかけ手順などを検討してプロトコルを作成する。

（倫理面への配慮）

本研究は、厚生労働省や関連学会等が示す

指針に従って実施する。参加施設はすべて各施設の倫理委員会の承認を得てから試験を開始する。参加呼びかけは面接により行い、インフォームドコンセントを得た場合、書面により記録を残す。参加を拒否しても一切の不利益を受けないこと、いつでも参加同意を取り消す権利を持つことなどを説明する。すべての個人情報や研究データは厳重な管理のもとに置き、守秘を徹底する。本試験研究者と独立した倫理モニタリング委員会を設置し、試験の進捗をモニターするシステムを整える。

C. 研究結果

予防薬剤として、各種のサイクロオキシゲナーゼ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、葉酸など多数の薬剤が候補としてあげられ、それらの物質に関して、論文のレビューを行い数回にわたる検討会が行われ、作用仮説の科学的根拠の確実性、安全性、実現性などより、予防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癌）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)糖衣錠を投与する群、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

発癌予防のための化学予防研究に関して、これまで本邦では、臨床試験で使用する薬剤を系統的な検討により絞り込みむことは行われなかった。今回、多くの文献レビューを行い資料を作成し、専門家による検討会を経て使用薬剤を決定したことは、今後、新たな発癌予防の候補物質が見出されたときに、その薬剤を用いた試験を実施するか否かを定めるための前例として役に立つと考えられる。多くの候補薬剤があげられたが、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は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(100mg)となった。欧米のコホート研究では、疼痛に用いる量(330mg)を常用する集団では大腸癌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(100mg)は心疾患の予防効果は認めるものの大腸癌の予防効果はなかったと報告され、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では、投与量は不足かもしれないが、日本人は非ステロイド系抗炎症剤による胃腸傷害が強い可能性があること、本邦では大規模な臨床試験は行われていないことより、今回、本試験は実施する価値があると考えた。

E. 結論

大腸癌化学予防のため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(100mg)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. 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.* (in press).
2. Tokudome, S., Imaeda, N., Goto, C., Tokudome, Y., and Moore, M.A. Black tea and cardiovascular disease. *Int. J. Epidemiol.* (in press).
3. 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.
4. 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.
5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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

H. 知的所有権の取得状況

2) 特許取得
なし

2) 実用新案登録
なし

2) その他
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
Kitamura, T., Itoh, M., Noda, T., Matsuura, M. and <u>Wakabayashi, K.</u>	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
Takahashi, M. and <u>Wakabayashi, K.</u>	Gene mutations and altered gene expression in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rodents.	Cancer Sci.	95	475-480	2004
Shoji, Y., Takahashi, M., Kitamura, T., Watanabe, K., Kawamori, T., Maruyama, T., Sugimoto, Y., Negishi, M., Narumiya, S., Sugimura, T. and <u>Wakabayashi, K.</u>	Downregulation of prostaglandin E receptor subtype EP ₃ during colon cancer development.	Gut	53	1151-1158	2004
Kawamori, T., Kitamura, T., Watanabe, K., Uchiya, N., Maruyama, T., Narumiya, S., Sugimura, T. and <u>Wakabayashi, K.</u>	Prostaglandin E receptor subtype EP ₁ deficiency inhibits colon cancer development.	Carcinogenesis	26	353-357	2005
Niho, N., Mutoh, M., Takahashi, M., Tsutsumi, K., Sugimura, T. and <u>Wakabayashi K.</u>	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
Niho, N., Mutoh, M., Kitamura, T., Takahashi, M., Sato, H., Yamamoto, H., Maruyama, T., Ohuchida, S., Sugimura, T. and <u>Wakabayashi K.</u>	Suppression of azoxymethane-induced colon cancer development in rats by a prostaglandin E ₂ receptor EP ₁ -selective antagonist.	Cancer Sci.,			2005 in press

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
Hokaiwado, N., Asamoto, M., Tsujimura, K., Hirota, T., Ichihara, T., Satoh, T. and <u>Shirai, T.</u>	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
Hikosaka, A., Asamoto, M., Hokaiwado, N., Kato, K., Kuzutani, K., Kohri, K. and <u>Shirai, T.</u>	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
Inaguma, S., Takahashi, S., Imaida, K., Suzuki, S. and <u>Shirai, T.</u>	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
Ohnishi, H., Asamoto, M., Tsujimura, K., Hokaiwado, N., Takahashi, S., Ogawa, K., Kuribayashi, M., Ogiso, T., Okuyama, H. and <u>Shirai, T.</u>	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
Ito A., Asamoto M., Hokaiwado N., Takahashi S. and <u>Shirai, T.</u>	Tbx3 expression is related to apoptosis and cell proliferation in rat bladder both hyperplastic epithelial cells and carcinoma cells.	Cancer Lett.	219 (1)	105-12	2005 in press

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
Nishikawa, A., Furukawa, F., Lee, I.-S., <u>Tanaka, T.</u> and Hirose, M.	Potent chemopreventive agents against pancreatic cancer.	Curr. Cancer Drug Targets	4	373-384	2004
Nishikawa, A., Mori, Y., Lee, I.-S., <u>Tanaka, T.</u> and Hirose, M.	Cigarette smoking, metabolic activation and carcinogenesis.	Curr. Drug Metab.	5	363-373	2004
Rahman, K.M.W., Sugie, S., Watanabe, T., <u>Tanaka, T.</u> and Mori, H.	Chemopreventive effects of melatonin on diethylnitrosamine and phenobarbital-induced hepatocarcinogenesis in male F344 rats.	Nutr. Cancer	47	148-155	2004
Kagawa, M., Sano, T., Ishibashi, N., Hashimoto, M., Okuno, M., Moriwaki, H., Suzuki, R., Kohno, H. and <u>Tanaka, T.</u>	An acyclic retinoid, NIK-333, inhibits <i>N</i> -diethylnitrosamine-induced rat hepatocarcinogenesis through suppression of TGF- α expression and cell proliferation.	Carcinogenesis	25	979-985	2004
Murakami, A., <u>Tanaka, T.</u> , 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
Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Sasaki, K., Yoshimura, T., Wada, K. and <u>Tanaka, T.</u>	Preventive effects of extract of leaves of ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>) and its component biobalide on azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats.	Cancer Lett.	210	159-169	2004

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
Hirose, Y., Hata, K., Kuno, T., Yoshida, K.,	Enhancement of development of azoxymethane-induced	Carcinogenesis	25	821-825	2004

Sakata, K., Yamada, Y., <u>Tanaka, T.</u> , Reddy, B.S. and Mori, H.	colonic premalignant lesions in C57BL/KsJ- <i>db/db</i> mice.				
Sakata, K., Hara, A., Hirose, Y., Yamada, Y., Kuno, T., Katayama, M., Yoshida, K., Zheng, Q., Murakami, A., Ohigashi, H., Ikemoto, K., Koshimizu, K., <u>Tanaka, T.</u> and Mori, H.	Dietary supplementation of the citrus antioxidant auraptene inhibits N,N-diethylnitrosamine-induced rat hepatocarcinogenesis.	Oncology	66	244-252	2004
Kohno, H., Yasui, Y., Suzuki, R., Hosokawa, M., Miyashita, K. and <u>Tanaka, T.</u>	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
Kohno, H., Suzuki, R., Yasui, Y., Hosokawa, M., Miyashita, K. and <u>Tanaka, T.</u>	Pomegranate seed oil rich in conjugated linolenic acid suppresses chemically induced colon carcinogenesis in rats.	Cancer Sci.	95	481-486	2004
Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Okada, T. and <u>Tanaka, T.</u>	Preventive effects of powdered broccoli sprout on azoxymethane-induced rat colonic aberrant crypt foci.	J. Toxicol. Pathol.	17	119-126	2004

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
Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S. and <u>Tanaka, T.</u>	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
Hosokawa, M., Kudo, M., Maeda, H., Kohno, H., <u>Tanaka, T.</u> and Miyashita, K.	Fucoanthin induces apoptosis and enhances the antiproliferative effect of the PPAR γ ligand, troglitazone, on colon cancer cells.	Biochim. Biophys. Acta	1675	113-119	2004
Yoshida, M., Katashima, S., Ando, J., <u>Tanaka, T.</u> , 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
<u>Tanaka, T.</u> , Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Takahashi, M. and <u>Wakabayashi, K.</u>	Colonic adenocarcinomas rapidly induced by the combined treatment with 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5- <i>b</i>]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

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
Suzuki, R., Kohno, H., Murakami, A., Koshimizu, K., Ohigashi, H., Yano, M., Tokuda, H., Nishino, H. and <u>Tanaka, T.</u>	Citrus nobiletin inhibits azoxymethane-induced large bowel carcinogenesis in rats.	Biofactors	20	111-114	2005
Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S. and <u>Tanaka, T.</u>	Dose-dependent promoting effect of dextran sodium sulfate on mouse colon carcinogenesis initiated with azoxymethane.	Histol. Histopathol.	20	483-492	2005
Kohno, H., Suzuki, R., Sugie, S. and <u>Tanaka, T.</u>	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
Sugie, S., Ohnishi, M., Ushida, J., Yamamoto, T., Hara, A., Koide, A., Mori, Y., Kohno, H., Suzuki, R., <u>Tanaka, T.</u> , <u>Wakabayashi, K.</u> and Mori, H.	Effect of α -naphthyl isothiocyanate on 2-amino-3-methylimidazo[4,5- <i>b</i>]pyridine (PhIP)-induced mammary carcinogenesis in rats.	Int. J. Cancer		in press	2005
Yoshida, K., <u>Tanaka, T.</u> , 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.		in press	2005

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
Tsujiuchi T, Mori T, Amanuma T, Tanaka N, <u>Tsutsumi M.</u>	Establishment and characterization of a rat lung adenocarcinoma cell lines with low malignant potential.	Cancer Lett	217	97-103	2005
Tsujiuchi T, Sasaki Y, Oka Y, Kuniyasu H, <u>Tsutsumi M.</u>	Alterations of the Dutt1/Robo1 gene in lung adenocarcinomas induced by N-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine in rats.	Mol Carcinog	40	241-246	2004
Honoki K, Tsujiuchi T, Mori T, Yoshitani K, <u>Tsutsumi M.</u> , Takakura Y, Mii Y	Expression of the p16INK4a gene and methylation pattern of CpG sites in the promoter region in rat tumor cell lines.	Mol Carcinog	39	10-14	2004
Tsujiuchi T, Sasaki Y, Oka Y, Kuniyasu H, Konishi Y, <u>Tsutsumi M.</u>	Alterations of the M6p/Igf2 receptor gene in hepatocellular carcinomas induced by N-nitrosodiethylamine and a choline-deficient L-amino acid-defined diet in rats	Mol Carcinog	39	199-205	2004
Kitahashi T, Tsujiuchi T, Satoh K, Ohtsuki K, Knishi Y, <u>Tsutsumi M.</u>	Aberrant transcript of FHIT gene in intrahepatic cholangiocellulara carcinomas induced by N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine in hamsters.	Aberrant transcript of FHIT gene in intrahepatic cholangiocellulara carcinomas induced by N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine in hamsters.	56	153-157	2004

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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
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
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
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	in press		2005