

## 大腸癌における PPAR $\gamma$ の役割に関する研究

分担研究者 中島 淳 横浜市立大学大学院医学研究科 分子消化管内科学

研究要旨 脂肪細胞の分化誘導因子として研究されてきた PPAR $\gamma$  (Peroxisome Proliferator Activator Receptor gamma) は脂肪細胞および腸管に発現が認められているが、近年ほとんどすべての癌において多量に発現していることが報告されており、PPAR $\gamma$  が癌に対し何らかの作用を有することが示唆されている。PPAR $\gamma$  は活性化により細胞増殖・分化誘導・アポトーシス誘導作用を有することが報告されているが、抑制した場合その作用は明らかにされていない。我々はこれまで PPAR $\gamma$  の活性化が抗炎症作用・発癌抑制作用を示すこと、ならびにマウス発癌モデルにおいて PPAR $\gamma$  のリガンド投与が大腸癌の発生のみならず大腸前癌病変である Aberrant Crypt Foci (ACF) の発生を抑制し、化学発癌予防に有効であることを世界に先駆けて報告してきた。近年拡大内視鏡の進歩によりヒトにおける ACF の観察が可能となり、PPAR $\gamma$  リガンド投与でヒト大腸 ACF が消退・消失することをパイロットスタディーの段階ではあるが確認できた。今回の研究はマウス発癌実験で得た知見をもとに ACF をメルクマールとした PPAR $\gamma$  リガンドによる大腸化学発癌予防の臨床応用への可能性を検討するトランスレーショナルリサーチである。

### A. 研究目的

核内受容体型転写因子である PPAR $\gamma$  は脂肪細胞や大腸癌細胞などに多く発現しており、大腸癌細胞では細胞増殖抑制・分化誘導・アポトーシス誘導作用などが明らかにされている。我々はこれまで PPAR $\gamma$  リガンドは NF- $\kappa$ B の活性化を抑制して腸管の炎症を抑え、マウス・アゾキシメタン化学発癌モデルにおいて発癌を抑制することならびにマウス発癌モデルにおいて PPAR $\gamma$  のリガンドが大腸前癌病変である Aberrant Crypt Foci (ACF) の発生を抑制し、化学発癌予防に有効であることを報告してきた。近年拡大内視鏡の進歩によりヒトにおける ACF の観察が可能となり、PPAR $\gamma$  リガンド投与でヒト大腸 ACF が消退・消失することを確認することができた。今回の研究はマウス発癌実験で得た知見をもとに ACF をメルクマールとした PPAR $\gamma$  リガンドによる大腸化学発癌予防の臨床応用への可能性を検討するトランスレーショナルリサーチである。

### B. 研究方法

通常の下部消化管内視鏡検査後、メチレンブルーで

2分間染色した下部直腸の ACF を観察する。同意の得られた対象患者に対し 1~8 ヶ月間 PPAR $\gamma$  リガンドである pioglitazone を投与し ACF を再検しその変化を解析した。

### (倫理面への配慮)

内視鏡検査は横浜市立大学附属病院定める規約を遵守し、検査による苦痛に対して十分な配慮を払った。pioglitazone 投与は十分にその有用性、危険性を説明し同意の得られた場合のみ投与を行った。

### C. 研究結果

同意の得られた 14 症例に対し Pioglitazone 1~8 ヶ月投与した。ACF は拡張した異型腺管の集簇であるが、大きい ACF や ACF の数の多い症例では変化を認めることはできなかったが、小さい ACF や ACF の数の少ない症例においては減少する傾向にあった。

### D. 考察

一般に大腸癌化学発癌予防は癌発生の減少をメルクマールに行うため大変長い時間を要する研究になるのが通常である。与えられた短期間で臨床研究成

果を出すために、ACF を指標としたのは大変有用であった。今後ヒト ACF において pioglitazone 投与前後の発現遺伝子の網羅的解析をレーザーキャプチャーマイクロダイセクション(LCM)を用いて採取したサンプルから行い、作用メカニズムの解明、さらには新しい化学発癌予防の分子標的の同定を目指すことを検討する。

#### E. 結論

大腸癌は生活様式の欧米化により本邦においても増加している。その早急な対策は重要かつ社会の要求の高い問題である。現在、大腸癌の2次予防として免疫学的便潜血法によるスクリーニングとハイリスクグループの内視鏡によるサーベイランスが行われているが、米国ではこれに加えハイリスクグループに対する化学発癌予防の大規模治験が行われている。現在までに行われている大腸癌に対する化学予防の研究は主にアスピリンやスリダクなど NSAIDs を用いたものであったが最近では米国において COX-2 選択的阻害薬を用いた大規模臨床治験がその重篤な副作用で頓挫したことは記憶に新しく、NSAIDs 以外の有望な候補薬が求められている。PPAR $\gamma$  リガンドは抗糖尿病薬として世界的臨床応用され安全性が確立しており、このような背景から化学発癌予防薬として PPAR $\gamma$  のリガンドを用い、ACF をメルクマールとしたアプローチは世界的に見ても独創性が高く、この意味で本研究を推進する学術的意義は大きい。

#### F. 健康危険情報

本研究の方法、実験結果が人体の健康に害を及ぼす可能性はほとんどない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Katayama K, Wada K, Nakajima A, Kamisaki Y, Mayumi T Nuclear Receptors as Targets for Drug Development: The Role of Nuclear Receptors During Neural Stem Cell Proliferation and Differentiation *Journal of Pharmacological Sciences* 2005 171-176

2. Nakajima A, Wada K. Nuclear Receptors as Targets for Drug Development: *Journal of Pharmacological Sciences*, 2005 163-170 (英文総説)

3. Lu J, Imamura K, Nomura S, Mafune K, Nakajima A, et al. Chemopreventive Effect of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  on Gastric Carcinogenesis in Mice. *Cancer Res.* 2005.

4. PPAR $\gamma$  と大腸癌. 藤澤信隆, 藤澤聡郎, 藤田浩司, 高橋宏和, 中島淳. 日本消化器病学会雑誌. 102(8), 994-1003, 2005. (和文総説)

5. Inamori M, Abe Y, Nakajima A. Early effects of lafutidine or rabeprazole on intragastric acidity: which drug is more suitable for on-demand use? *Journal of Gastroenterology* 2005;40:453-458

6. Masuda T, Wada K, Nakajima A et al. Critical Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  on Anoikis and Invasion of Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11(11)4012-4021

7. Togawa J, Inamori M, Abe Y, Nakajima A et al. Efficacy of a Triple Therapy with Rabeprazole, Amoxicilin, and Faropenem as second-line Treatment after Failure of Initial Helicobacter pylori Eradication Therapy. *Hepato-Gastroenterology* 2005;52:645-648

8. Schaefer KL, Wada K, Takahashi H, Matsubashi N, Ohnishi S, Wolfe MM, Turner JR, Nakajima A, Borkan SC, Saubermann LJ. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  inhibition Prevents Adhesion to the Extracellular Matrix and Induces Anoikis in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Cancer Res.* 2005 15;65(6):2251-9.

9. Iwasaki T, Sekihara H, Nakajima A. Marked Attenuation of Production of Collagen Type I from Cardiac Fibroblasts by Dehydroepiandrosterone. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005 ;288:E1222-8

10. Schaefer KL, Denevich S, Ma C, Cooly SR, Nakajima A, Wada K, Sclezinger J, Sherr D, Saubermann LJ. Intestinal anti-inflammatory

effects of thiazolidinedione peroxisome proliferators-activated receptor-gamma ligands on T helper type 1 chemokine regulation include nontranscriptional control mechanisms. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:244-52.

## 2. 学会発表

1. 高橋宏和, 藤田浩司, 藤沢聡郎, 藤沢信隆, 米田正人, 池田多聞, 河村晴信, 稲森正彦, 阿部泰伸, 葛村健, 桐越博之, 小林規俊, 窪田賢輔, 坂口隆, 斉藤聡, 上野規男, 中島淳  
消化器癌における PPAR $\gamma$  の分子標的治療への応用  
第 1 回日本消化管学会総会 (2005 年 1 月)

2. 高橋宏和, 藤沢聡郎, 藤田浩司, 藤沢信隆, 米田正人, 中島淳  
大腸癌における PPAR $\gamma$  の分子標的治療への応用  
第 3 回 消化器 PPAR 研究会 (2005 年 2 月)

3. Hirokazu Takahashi, Toshio Fujisawa, Nobutaka Fujisawa, Yoneda Masato, Koji Fujita, Atsushi Nakajima, Katherine Schaefer, Lawrence J. Saubermann "Inhibition of PPAR $\gamma$  Activity Induced Apoptosis of Esophageal Carcinoma Cells"  
96<sup>th</sup> American Association of Cancer Reserch  
(2005 年 4 月)

4. 高橋宏和, 藤田浩司, 藤沢聡郎, 藤沢信隆, 米田正人, 池田多聞, 河村晴信, 稲森正彦, 阿部泰伸, 葛村健, 桐越博之, 小林規俊, 窪田賢輔, 坂口隆, 斉藤聡, 上野規男, 中島淳  
大腸癌における PPAR $\gamma$  遺伝子の分子標的治療への応用  
第 91 回日本消化器病学会総会 (2005 年 4 月)

5. Toshio Fujisawa, Hirokazu Takahashi, Nobutaka Fujisawa, Yoneda Masato, Koji Fujita, Atsushi Nakajima Katherine Schaefer, Lawrence J. Saubermann "Control of PPAR $\gamma$  expression for suppression of Proliferation, Invasion and Metastasis in the gastric carcinoma" Congress

Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan

6th International Gastric Cancer (2005 年 5 月)

6. Toshio Fujisawa, Hirokazu Takahashi, Nobutaka Fujisawa, Masato Yoneda, Koji Fujita, Atsushi Nakajima, Katherine Schaefer, Lawrence J. Saubermann "Suppression of PPAR $\gamma$  expression affects the proliferation and invasion in the gastric cancer cells " McCormick Place, Chicago, IL  
Digestive Disease Week 2005 (2005 年 5 月)

7. Nobutaka Fujisawa, Toshio Fujisawa, Hirokazu Takahashi, Koji Fujita, Masato Yoneda, Atsushi Nakajima  
Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )Regulates Cell Proliferation, Which is an Explanation For the Anti-Tumorigenic Properties of PPAR $\gamma$   
Digestive Disease Week 2005 (2005 年 5 月)

8. Hirokazu Takahashi, Toshio Fujisawa, Nobutaka Fujisawa, Masato Yoneda, Koji Fujita, Atsushi Nakajima, Tomotake Masuda, Koichiro Wada, Katherine Schaefer, Lawrence J. Saubermann  
Decreased PPAR $\gamma$  Activity Mediated Inability of Cell Adhesion and Invasion in Pancreatic Carcinoma Cells  
Digestive Disease Week 2005 (2005 年 5 月)

9. 藤澤聡郎, 藤澤信隆, 高橋宏和, 米田正人, 藤田浩司, 中島淳  
PPAR $\gamma$  阻害剤が  $\beta$  カテニンの発現増加を促し大腸発癌の促進する  
日本癌学会 64 回総会 (2005 年 10 月)

10. 高橋 宏和, 中島淳, 高山 哲治  
大腸癌への新たな治療戦略としての PPAR $\gamma$   
第 13 回 日本消化器関連学会機構 (DDWJ-2005) シンポジウム (2005 年 10 月)

11. 藤澤聡郎, 藤澤信隆, 高橋宏和, 米田正人, 藤田浩司, 池田多聞, 阿部泰伸, 加藤暁, 河村晴信, 稲森正彦, 桐越博之, 小林規俊, 窪田賢輔, 坂口隆, 齊藤聡, 中島淳

PPAR $\gamma$  阻害剤による $\beta$ カテニンの発現増加を介した大腸発癌の促進

第 13 回 日本消化器関連学会機構 (DDWJ-2005)  
(2005 年 10 月)

12. Takahashi H, Ikeda I, Fujisawa T, Nakajima A  
PPAR $\gamma$  ligand decreased precancerous lesions in human colon

AACR frontiers in cancer prevention research  
(2005 年 11 月)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(なし)

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

## 書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の<br>編集者名 | 書 籍 名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|---------|---------------|-------|------|-----|-----|-----|
|      |         |               |       |      |     |     |     |

## 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  |
|---|--|----------------|-----|-----------|------|
| Nakagama H,<br>Higuchi K,<br>Tanaka E,<br>Tsuchiya N,<br>Nakashima K,<br>Katahira M,<br>Fukuda H.                               | Molecular mechanisms for maintenance of G-rich short tandem repeats capable of adopting G4 DNA structures  | Mutat Res      |     | In press  | 2006 |
| Gunji A, Uemura A,<br>Tsutsumi M,<br>Nozaki T,<br>Kusuoka O, Omura K,<br>Suzuki H,<br>Nakagama H,<br>Sugimura T,<br>Masutani M. | Parp-1 deficiency does not increase the frequency of tumors in the oral cavity and esophagus of ICR/129Sv mice by 4-nitroquinoline 1-oxide, a carcinogen producing bulky adducts | Cancer Lett    |     | In press  | 2006 |
| Osawa E,<br>Nakajima A,<br>Fujisawa T,<br>Kawamura Y,<br>Toyama-Sorimachi N,<br>Nakagama H,<br>Dohi T.                          | Predominant T helper type 2-inflammatory responses promote murine colon cancers  | Int J Cancer   | 118 | 2232-2236 | 2006 |
| Suzuki R, Kohno H,<br>Sugie S,<br>Nakagama H,<br>Tanaka T   | Strain differences in the susceptibility to azoxymethane and dextran sodium sulfate-induced colon carcinogenesis in mice   | Carcinogenesis | 27  | 162-169   | 2006 |

| 発表者氏名   | 論文タイトル名   | 発表誌名           | 巻号  | ページ       | 出版年  |
|---|---|----------------|-----|-----------|------|
| Fukuda H,<br>Katahira M,<br>Tanaka E,<br>Enokizono Y,<br>Tsuchiya N,<br>Higuchi K, Nagao M, <u>Nakagama H</u>                       | Unfolding of higher DNA structures formed by the d(CGG) triplet repeat by UPI Protein   | Genes Cells    | 10  | 953-962   | 2005 |
| <u>Nakagama H</u> ,<br>Nakanishi M,<br>Ochiai M   | Modeling human colon cancer in rodents using a food-borne carcinogen, PhIP  | Cancer Sci     | 96  | 627-636   | 2005 |
| Ochiai M,<br>Watanabe M,<br>Nakanishi M,<br>Taguchi A,<br>Sugimura T,<br><u>Nakagama H</u>  | Differential staining of dysplastic aberrant crypt foci in the colon facilitates prediction of carcinogenic potentials of chemicals in rats             | Cancer Lett    | 220 | 67-74     | 2005 |
| Ushigome M,<br>Ubagai T, Fukuda H, Tsuchiya N,<br>Sugimura T,<br>Takatsuka J,<br><u>Nakagama H</u>                                  | Up-regulation of the hnRNPA1 gene in human colorectal cancer  | Int J Oncol    | 26  | 635-640   | 2005 |
| Shibata A,<br>Kamada N,<br>Masumura K,<br>Nohmi T,<br>Kobayashi S,<br>Teraoka H,<br><u>Nakagama H</u> ,<br>Sugimura T,<br>Suzuki H, | <i>Parp-1</i> deficiency causes an increase of deletion mutations and insertions/rearrangements <i>in vivo</i> after treatment with an alkylating agent | Oncogene       | 24  | 1328-1337 | 2005 |
| Inoue J,<br>Kanefuji T,<br>Okazuka K,<br>Watanabe H,<br>Mishima Y,<br><u>Kominami R</u>   | Expression of TCR $\alpha$ partly rescues developmental arrest and apoptosis of abT cells in Bcl11b <sup>-/-</sup> mice                                 | J. Immunology  |     | In press  | 2006 |
| <u>Kominami R</u> , Niwa O  | Radiation carcinogenesis in mouse thymic lymphomas  | Cancer Science |     | In press  | 2006 |

| 発表者氏名  | 論文タイトル名  | 発表誌名               | 巻号     | ページ     | 出版年  |
|--|--|--------------------|--------|---------|------|
| Yamashita S,<br>Wakazono K,<br>Nomoto T,<br>Tsuji no Y,<br>Kuramoto T,<br>Ushijima T   | Expression quantitative<br>trait loci analysis of 13<br>genes in the rat prostate  | Genetics           | 171(3) | 1231-8  | 2005 |
| Yamashita S,<br>Suzuki S, Nomoto<br>T, Kondo Y,<br>Wakazono K,<br>Tsuji no Y,<br>Sugimura T,<br>Shirai T, Homma<br>Y, Ushijima T           | Linkage and microarray<br>analyses of susceptibility<br>genes in ACI/Seg rats: a<br>model for prostate cancers<br>in the aged  | Cancer<br>Research | 65(7)  | 2610-6  | 2005 |
| Tanaka T, Suzuki<br>R, Kohno H,<br>Sugie S,<br>Takahashi M,<br>Wakabayashi K   | Colonic adenocarcinomas<br>rapidly induced by the<br>combined treatment with 2-<br>amino-1-methyl-6-phenyl-<br>imidazo[4,5-b]pyridine and<br>dextran sodium sulfate in<br>male ICR mice possess<br>beta-catenin gene<br>mutations and increases<br>immuno-reactivity for<br>beta-catenin, cyclo-<br>oxygenase-2 and inducible<br>nitric oxide synthase | Carcinogenesis     | 26(1)  | 229-238 | 2005 |
| Mori Y, Koide A,<br>Tatematsu K,<br>Sugie S, Mori H  | Effects of alpha-naphthyl<br>isothiocyanate and a<br>heterocyclic amine, PhIP,<br>on cytochrome P-450,<br>mutagenic activation of<br>various carcinogens and<br>glucuronidation in rat<br>liver  | Mutagenesis        | 20(1)  | 15-22   | 2005 |
| Sugie S, Ohnishi<br>M, Ushida J,<br>Yamamoto T, Hara<br>A, Koide A, Mori<br>Y, Kohno H,<br>Suzuki R, Tanaka<br>T, Wakabayashi<br>K, Mori H | Effect of alpha-naphthyl<br>isothiocyanate on 2-amino-<br>3-methylimidazo[4,5-b]<br>pyridine (PhIP)-induced<br>mammary carcinogenesis in<br>rats   | Int J Cancer       | 115(3) | 346-350 | 2005 |

| 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, <u>Sugie S</u> , Tanaka T   | Dose-dependent promoting effect of dextran sodium sulfate on mouse colon carcinogenesis initiated with azoxymethane  | Histol Histopathol | 20(2)  | 483-492   | 200  |
| Kohno H, Suzuki R, <u>Sugie S</u> , Tanaka T   | Beta-Catenin mutations in a mouse model of inflammation-related colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine and dextran sodium sulfate   | Cancer Sci         | 96(2)  | 69-76     | 2005 |
| Yoshida K, Tanaka T, Hirose Y, Yamaguchi F, Kohno H, Toida M, Hara A, <u>Sugie S</u> , Shibata T, Mori H | Dietary garcinol inhibits 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue carcinogenesis in rats   | Cancer Lett        | 221(1) | 29-39     | 2005 |
| Kohno H, Suzuki R, <u>Sugie S</u> , Tanaka T   | Suppression of colitis-related mouse colon carcinogenesis by a COX-2 inhibitor and PPAR ligands  | BMC Cancer         | 5(1)   | 46        | 2005 |
| Kohno H, Suzuki R, <u>Sugie S</u> , Tsuda H, Tanaka T  | Dietary supplementation with silymarin inhibits 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced prostate carcinogenesis in male F344 rats  | Clin Cancer Res    | 11(13) | 4962-4967 | 2005 |
| <u>Sugie S</u> , Vinh PQ, Rahman KM, Ushida J, Kohno H, Suzuki R, Hara A, Quang le B, Tanaka T, Mori H   | Suppressive effect of 1,4-phenylene diisothiocyanate on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice                                     | Int J Cancer       | 117(4) | 524-530   | 2005 |
| Tanaka T, Kohno H, Suzuki R, Hata K, <u>Sugie S</u> , Niho N, Sakano K, Takahashi M, Wakabayashi K       | Dextran sodium sulfate strongly promotes colorectal carcinogenesis in Apc(Min/+) mice: inflammatory stimuli by dextran sodium sulfate results in development of multiple colonic neoplasms | Int J Cancer       | 118(1) | 25-34     | 2006 |

| 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, Nakagama H, Tanaka T  | Strain differences in the susceptibility to azoxymethane and dextran sodium sulfate-induced colon carcinogenesis in mice                            | Carcinogenesis                      | 27(1) | 162- 169 | 2006. |
| Gohma H, Kuramoto T, Kuwamura M, Okajima R, Tanimoto N, Yamasaki K, Nakanishi S, Kitada K, Makiyama T, Akao M, Kita T, Sasa M, Serikawa T | WTC deafness Kyoto (dfk): a rat model for extensive investigations of Kcnql functions   | Physiol Genomics                    | 24(3) | 198-206  | 2006  |
| Kuramoto, T, Gohma, H, Kimura, K, Wedkind, D, Hedrich, HJ, Serikawa, T  | The rat pink-eyed dilution (p) mutation: An identical intragenic deletion in pink-eye dilute-coat strains and several Wistar-derived albino strains | Mammalian Genome                    | 16    | 712-719  | 2005  |
| Kuramoto T, Morimura K, Nomoto T, Namiki C, Hamada S, Fukushima S, Sugimura T, Serikawa T, Ushijima T                                     | Sparse and wavy hair: a new model for hypoplasia of hair follicle and mammary glands on rat chromosome 17   | Journal of Heredity                 | 96    | 339-345  | 2005  |
| Katayama K, Wada K, Nakajima A, Kamisaki Y, Mayumi T  | Nuclear Receptors as Targets for Drug Development: The Role of Nuclear Receptors During Neural Stem Cell Proliferation and Differentiation          | Journal of Pharmacological Sciences | 97    | 171-176  | 2005  |
| Nakajima A, Wada K  | Nuclear Receptors as Targets for Drug Development   | Journal of Pharmacological Sciences | 97    | 163-170  | 2005  |

| 発表者氏名  | 論文タイトル名   | 発表誌名                          | 巻号       | ページ       | 出版年  |
|--|---|-------------------------------|----------|-----------|------|
| Lu J, Imamura K, Nomura S, Mafune K, <u>Nakajima A</u> , et al.  | Chemopreventive effect of peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ on gastric carcinogenesis in mice   | Cancer Res                    | 65       | 4769-4774 | 2005 |
| Inamori M, Abe Y, <u>Nakajima A</u>  | Early effects of lafutidine or rabeprazole on intragastric acidity: which drug is more suitable for on-demand use?  | Journal of Gastroenterology   | 40       | 453-458   | 2005 |
| Masuda T, Wada K, <u>Nakajima A</u> et al.   | Critical Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor $\gamma$ on Anoikis and Invasion of Squamous Cell Carcinoma   | Clin Cancer Res               | 11(11)   | 4012-4021 | 2005 |
| Togawa J, Inamori M, Abe Y, <u>Nakajima A</u> et al.   | Efficacy of a Triple Therapy with Rabeprazole, Amoxicilin, and Faropenem as second-line Treatment after Failure of Initial Helicobacter pylori Eradication Therapy  | Hepato-Gastroenterology       | 52       | 645-648   | 2005 |
| Schaefer KL, Wada K, Takahashi H, Matsubashi N, Ohnishi S, Wolfe MM, Turner JR, <u>Nakajima A</u> , Borkan SC, Saubermann LJ | Peroxisome Proliferator-Activated Receptor $\gamma$ inhibition Prevents Adhesion to the Extracellular Matrix and Induces Anoikis in Hepatocellular Carcinoma Cells  | Cancer Res                    | 15:65(6) | 2251-9    | 2005 |
| Iwasaki T, Sekihara H, <u>Nakajima A</u>   | Marked Attenuation of Production of Collagen Type I from Cardiac Fibroblasts by Dehydroepiandrosterone  | Am J Physiol Endocrinol Metab | 288      | E1222-8   | 2005 |
| Schaefer KL, Denevich S, Ma C, Cooly SR, <u>Nakajima A</u> , Wada K, Sclezinger J, Sherr D, Saubermann LJ                    | Intestinal anti-inflammatory effects of thiazolidenedione peroxisome proliferators-activated receptor-gamma 1 ligands on T helper type 1 chemokine regulation include nontranscriptional control mechanisms | Inflamm Bowel Dis             | 11       | 244-52    | 2005 |