

Z00500461A

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 17 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 若林 敬二

平成 18 (2006) 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. 大腸および膵臓発がん抑制物質の検索 若林敬二	14
2. $\gamma$ -トコフェノールのラット前立腺発がんに対する抑制作用に関する研究 白井智之	17
3. 薬剤による炎症関連発がんの修飾 田中卓二	20
4. 胃発がん抑制物質の検索 塚本徹哉	25
5. ラクトフェリン含有食品のC型慢性肝炎に対する臨床試験 奥坂拓志	29
6. 大腸ACFを用いた大腸がん予防薬の評価 高山哲治	32
7. 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防 石川秀樹	34
8. 家族性大腸腺腫症の予防に関する研究 徳留信寛	38

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

42

IV. 研究成果の刊行物・別刷

別冊にて

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、ウーロン茶葉より単離された新規フラボノイド Chafuroside は、Apc 遺伝子欠損マウスの腸管ポリープ生成及び AOM 誘発ラット大腸 aberrant crypt foci (ACF) 形成を抑制することがわかった。家族性大腸腺腫症患者 (FAP) 患者において高脂血症の割合が健常人に比べ多いことが示唆された。AOM/DSS 誘発炎症関連マウス大腸発がんモデル系を利用し、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) とサラゾスルファピリジン (SASP) の発がん抑制効果について検討した結果、用量相関はないものの、SASP よりも UDCA に強い大腸発がん抑制作用を認めた。食品中の酸化ラジカルスカベンジャーによって、*H. pylori* 感染による炎症の有意な改善が見られた。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多施設共同研究の結果、ウシ LF 1.8g/日、12 週間経口投与は、C 型慢性肝炎患者に対して有効でないと結論された。NSAIDs の投与により、ヒトの ACF は数ヶ月間でアポトーシスを起こして消失した。FAP 患者に対する予防介入試験として、2006 年、2009 年末には、各々、緑茶抽出物の評価と少量アスピリンの評価が確定する。また、大腸がん化学予防のため、低用量アスピリン腸溶錠 (100mg/day) の効果を評価する臨床試験実施の準備が整った。

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
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
高山哲治	札幌医科大学	助教授
石川秀樹	大阪中央病院消化器科	部長
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 年以来、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

Chafuroside は抗炎症作用を指標にウーロン茶葉より単離された新規フラボノイドである。我々は、Min マウスを用い、Chafuroside の腸管ポリープ生成の抑制作用を検討した。6 週齢雌 Min マウスに 0, 2.5, 5, 10 ppm の Chafuroside を 14 週間混餌投与した。また、6 週齢雄 F344 ラットに azoxymethane (AOM) 15 mg/kg 体重を 2 回皮下投与し、5 週間後の大腸 aberrant crypt foci (ACF) 生成数を 0, 10, 20 ppm Chafuroside 投与群間で比較検討した。

家族性大腸腺腫症 (FAP) 患者における血清脂質値と直腸ポリープ及び大腸がんの発生の関係を検討する目的で、27 名の FAP 患者の 4 年分の血液データ、がんの既往歴、内視鏡所見によるポリープ数のデータを集計した。

(2) 前立腺発がん抑制物質の検索

3 週齢の TRAP 雄ラットに  $\gamma$ -トコフェロール (50, 100, 200 mg/kg diet) を混餌投与し、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 7 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。 $\gamma$ -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目的で、腹葉前立腺組織を用いてアポトーシス関連因子および細胞増殖関連因子についてウエスタン解析を行った。

### (3) 口腔及び食道発がん抑制物質の検索

4 週齢の雄性 ICR マウス 139 匹を、AOM/DSS 群、AOM/DSS→0.016% UDCA 群、AOM/DSS→0.08% UDCA 群、AOM/DSS→0.4% UDCA 群、AOM/DSS→0.05% SASP 群、AOM/DSS→0.4% UDCA+0.05% SASP 群、0.4% UDCA 群、0.05% SASP 群、0.4% UDCA+0.05% SASP 群、無処置群に分け、AOM (10 mg/kg 体重、1 回腹腔内投与) 投与と 1% DSS の 1 週間飲水投与を行った。UDCA、SASP は、DSS 投与終了 1 週間後より 17 週間混餌投与した。実験終了時には、大腸の病理組織学的解析と大腸粘膜の iNOS 発現 (mRNA) の測定を行った。

### (4) 胃発がん抑制物質の検索

5 週齢スナネズミを A~C 群、D~F 群に分け、A~C 群に *H. pylori* (ATCC43504 株) 約  $1 \times 10^8$  cfu を強制胃内投与した。実験第 2 週より AIN93G 基礎食に、A、D 群には、0.1% canolol + 0.5 ppm butylated hydroxytoluene (BHT) を、B、E 群には、0.5 ppm BHT を混餌投与した。C、F 群には基礎食のみ摂取させた。実験 12 週で屠殺し、組織所見、血清 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8OH-dG) 値、血清抗 *H. pylori* 抗体価、屠殺時の *H. pylori* 菌数の検討を行った。

### (5) ラクトフェリンの C 型慢性肝炎に対する効果

C 型慢性肝炎患者に対して十分なインフォームドコンセントを行い、文書による同意が得られた患者を対象とした。患者は、ラクトフェリン (LF) 群 (ウシ LF 1.8g/日、12 週間経口摂取) とプラセボ群に無作為に割り付けた。主要評価項目は治療開始 12 週後の時点のウイルス学的効果であり、HCV RNA 量が治療前値の 50% 以上に減少した場合「有効」と判断した。その他、LF 摂取 12 週後の時点での生化学的効果 (ALT の 50% 以上の減少) を副次評価項目として検討した。

### (6) 大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価

アスピリンまたは種々の NSAIDs の長期服用者を対象として下部直腸領域の Aberrant crypt foci (ACF) 数を検討した。また、大腸ポリープ切除術後の ACF を有する者 12 人を対象に、NSAIDs を投与し、ACF に対する抑制効果を検討した。ACF の観察は既報に従った。すなわち、拡大内視鏡を用いて total colonoscopy を施行したのち、下部直腸領域に 0.2% メチレンブルーを散布し、洗浄後に ACF を観察した。アポトーシスの検出は、TUNEL 法により行った。また、マウスやラットにアズキシメタンを投与し、スリダクを連日投与して、その ACF に対する生成抑制効果を検討した。

### (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て、緑茶抽出物 (GTE 錠: 1 日に緑茶抽出物約 1 g)、乳糖錠 (NF 錠) による二重盲検無作為割付試験を行った。介入期間は 2 年間、主エンドポイントは直腸腫瘍の増減、目標数は 80 人とした。

#### 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に準じた。低用量アスピリン (100mg) 腸溶錠を投与する群と偽薬を投与する群に分け、6 カ月間投与する予定である。目標数は各群 50 人、全体で 100 人とした。

### (8) 多発性大腸腫瘍患者の発がん予防

試験は、アスピリン (100mg/day) 腸溶錠の大腸腫瘍発生予防効果をみる多施設二重盲検無作為割付研究者自主研究である。試験参加者は、組織診断で確診された大腸腫瘍 (粘膜内癌・腺腫) を 1 個以上持ち、それらすべてを内視鏡的に摘除できた 40 歳以上、70 歳以下の者である。主エンドポイントは、2 年目の大腸内視鏡検査における新たな大腸腫瘍の発生の有無である。700 名の試験参加、500 人の解析対象者を目標とする。

#### (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

Min マウスに Chafuroside を 0, 2.5, 5, 10 ppm の濃度で 14 週間混餌投与した結果、腸管ポリープ数の総数は 83, 73 ( $P < 0.05$ ) 及び 56% ( $P < 0.01$ ) に減少した。10 ppm 投与群では近位部、中位部及び遠位部において、腸管ポリープ数は対照群のそれぞれ 55, 78, 46% に減少した。Chafuroside を 0, 10, 20 ppm の濃度で 4 週間 F344 ラットに混餌投与すると、AOM にて生成した大腸当たりの ACF 数は各々対照群の 79 ( $P < 0.05$ ), 69 ( $P < 0.01$ )% に減少した。

27 名の FAP 患者のうち、58% が高脂血症であることが明らかとなった。年齢別に検討すると 40-60 才代において高い血清トリグリセリド (TG) 値 (平均 180mg/dl) が認められた。また、大腸がんの既往歴の有無との関係においては、大腸がんの既往歴の有る患者において血清 TG 値の高い傾向が見られた。

### (2) 前立腺発がん抑制物質の検索

前立腺がん発生頻度は腹葉では全群で 93-100%、側葉では 36-50% と群間で明らかな差は認められなかった。背葉および前葉にはがんの発生はみられなかった。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。その結果、腹葉において  $\gamma$ -トコフェロール投与により有意な用量相関性を示す前立腺がん増殖抑制効果が認められた。Apoptotic index は腹葉のみではあるが  $\gamma$ -トコフェロール投与量に相関して有意な増加が観察された。腹葉前立腺組織を用いてウエスタン解析した結果、カスパーゼ 3 および 7 の活性化が  $\gamma$ -トコフェロール投与群で用量依存的に観察された。

### (3) 口腔及び食道発がん抑制物質の検索

大腸あたりの大腸腺がんの発生個数は、AOM/DSS 群:  $2.15 \pm 4.46$ 、AOM/DSS $\rightarrow$ 0.016% UDCA 群:  $0.25 \pm 0.44$ 、AOM/DSS $\rightarrow$ 0.08% UDCA 群:  $0.25 \pm 0.44$ 、AOM/DSS $\rightarrow$ 0.4% UDCA 群:  $0.30 \pm 0.66$ 、AOM/DSS $\rightarrow$ 0.05% SASP 群:  $0.70 \pm 1.08$ 、AOM/DSS $\rightarrow$ 0.4% UDCA+0.05% SASP 群:  $0.60 \pm 0.75$  と、UDCA 投与により大腸腺がんの発生個数が有意 ( $P < 0.05$ ) に低下した。一方、SASP 混餌投与は大腸腺がんの発生頻度・発生個数に有意な影響を示さなかった。UDCA 混餌投与により大腸粘膜の iNOS 発現(mRNA)と大腸腺がんの PCNA 標識率が有意に減少していた。

### (4) 胃発がん抑制物質の検索

血清 8OH-dG 値は、A 群  $0.33 \pm 0.05$  (ng/ml)、B 群  $0.48 \pm 0.12$  ( $P < 0.05$ )、C 群  $0.51 \pm 0.19$  ( $P < 0.01$ ) と、A 群で有意に酸化ストレスの減少が確認された。血清抗 *H. pylori* 抗体価を調べると、A~C 群それぞれ、 $19.6 \pm 5.5$ 、 $29.8 \pm 7.6$ 、 $30.5 \pm 8.2$ 、(arbitrary index) と A 群では、B、C 群に比べて有意 ( $P < 0.05$ ) に抗体価の低下が認められた。屠殺時の胃内の *H. pylori* 菌数には有意な差は認められなかった。組織学的に、好中球、単核球、過形成の所見を幽門部、胃体部に分けて検討したところ、A 群では、B、C 群に比較して、有意に炎症所見の軽快と過形成の軽減が認められた。BrdU labeling index (LI) を検討したところ、B、C 群では、 $20.3 \pm 3.7$ 、 $20.9 \pm 3.3\%$  と増加していたが、A 群では、 $12.5 \pm 2.5\%$  と有意 ( $P < 0.01$ ) に低下した。COX-2、iNOS 陽性細胞数も A 群で有意な低下が見られた。

### (5) 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 2004 年 3 月までに 11 施設で 199 人の C 型慢性肝炎患者が登録され、ランダム化前に参加を拒否した 1 人を除いた 198 人に治療が行われた (LF 群 97 人、プラセボ群 101 人)。特に問題となる副作用は両群で認められなかった。主要評価項目であるウイルス学的効果は、LF 群 14.4% (14/97)、プラセボ群 18.8% (19/101) であり、有意差は認められなかった。また、副次評価項目である生化学的効果に関しても、ALT の 50% 以上の減少が認められたのは、LF 群 6.2% (6/97)、プラセボ群 4.0% (4/101) で有意差は認められなかった。探索的に行われた免疫学的効果 (血中 IL-18、リンパ球表面マーカーの変化) に関しても、LF の影響は認められなかった。以上より、本研究で用いた方法 (ウシ LF 1.8g/日、12 週間経口投与) は、C 型慢性肝炎患者に対して有効でないと結論された。

### (6) 大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価

1. アスピリンや NSAIDs 服用者における ACF の解析  
アスピリン服用者 4 例、スリダク服用者 3 例、ジクロフェナク服用者 4 例、ロキソフェナク服用者 3 例における平均 ACF 数は、 $1.8 \pm 0.9$  個であった。これは、同年齢の平均 ACF 数  $7.6 \pm 3.0$  個に比べて有意に低かった。

2. NSAIDs 投与による ACF 数の変化

ACF を有する者 5 例を対象にスリダク 300 mg/日投与し、2~6 ヶ月後の ACF 数を検討した。その結果、投与前では平均  $9.7 \pm 3.5$  個であったが、投与後では  $1.8 \pm 1.5$  個と有意に減少した。

### 3. ACF 組織におけるアポトーシスの検討

スリダク投与群と非投与群より ACF を生検採取し、TUNEL 染色によりアポトーシスの検討を行った。その結果、投与群では  $24 \pm 10\%$  の TUNEL 陽性細胞が認められ、対照群  $9.3 \pm 8.2\%$  に比べて高い傾向にあった。

### 4. 動物モデルにおける NSAIDs の効果

スリダクを投与したマウスにおける平均 ACF 数は、 $9.7 \pm 3.3$  個であり、対照群 ( $18.1 \pm 6.5$ ) より有意に少なかった。

### (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パイロット試験では 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た。緑茶抽出物による予防試験は、参加募集は完遂し、2 年目の内視鏡検査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がん予防介入試験

倫理モニタリング委員会による審査を受け、承認を得た。ドイツのバイエル本社より低用量アスピリン腸溶錠と偽薬を輸入し、PTP シート包装を行った。参加施設の倫理委員会の審査準備中である。

### (8) 多発性大腸腫瘍患者の発がん予防

頻回のメール会議と 2 回の全体会議によりプロトコールを作成し、倫理モニタリング委員会に申請、承認を得て、参加施設への倫理委員会申請手続き中である。試験薬 (低用量アスピリン腸溶錠、プラシーボ) はバイエルドイツ本社より輸入し、1 シート 31 錠 PTP 両面アルミ包装を行った。2006 年 7 月に試験開始、2009 年 12 月に終了する予定である。

## D. 考察

### (1) 大腸及び膵臓発がん抑制物質の検索

Cafuroside はウーロン茶葉から発見された天然物由来の化合物であるが、AOM 誘発ラット大腸 ACF 生成抑制や Min マウスでの腸ポリープ生成抑制における有効濃度は、今までに報告されている合成化学予防剤とくらべても非常に低く、強い発がん抑制作用があると考えられた。この有効濃度は強い発がん抑制作用をもつ Indomethacin と同程度と推測された。Cafuroside の発がん抑制メカニズムは主に抗炎症作用であると考えられるが、他のフラボノイドとくらべて明らかに強い発がん抑制作用を示すことから、他の作用メカニズムの存在が示唆された。

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。又、最近我々は *Apc* 遺伝子欠損マウスは加齢に伴い高脂血症を呈することを発見している。更に、今回の pilot study により、FAP 患者では健常人に比較して高脂血症の割合が高いことが示された。

#### (2) 前立腺癌抑制物質の検索

最近の介入試験の報告では  $\alpha$ -トコフェロールはがんに対する化学予防効果がみられない一方、心不全のリスクを増加させる可能性があるとして問題視されている。 $\alpha$ -トコフェロールと同族体である  $\gamma$ -トコフェロールを用いた今回の実験では短期間ではあるものの高濃度投与群においても心血管系への副作用は明らかではなかった。 $\gamma$ -トコフェロール前立腺癌抑制メカニズムとしてカスパーゼ 3 および 7 を介したアポトーシスの亢進が考えられるが、これらのカスパーゼを活性化させる直接的な作用機構について未だ解明できていない。Ames により  $\gamma$ -トコフェロールの増殖抑制作用にはスフィンゴ脂質の合成阻害によるカスパーゼ非依存性経路を介したアポトーシス誘導が重要であることが報告されたため、現在セラミド合成量を中心にスフィンゴ脂質合成経路に対する影響について検討を加え、アポトーシス亢進のメカニズムについて追求している。

#### (3) 口腔及び食道癌抑制物質の検索

UDCA はいずれの濃度においても AOM/DSS 誘発炎症関連マウス大腸癌を抑制することが判明したが、濃度依存性は認められなかった。また、SASP 投与群では大腸癌の発生に対する有意な抑制は認められず、Idiopathic bowel disease (IBD) を背景とする大腸癌の抑制には、SASP よりも UDCA が有効である可能性が示唆された。現在、AOM/DSS で誘発される大腸癌の前駆病変や大腸炎への影響を、解析中である。UDCA の炎症関連大腸癌抑制機構としては、大腸粘膜における iNOS mRNA の発現低下作用や細胞増殖の低下作用が考えられたが、胆汁酸への影響など、さらなる検討が必要であると考えている。

#### (4) 胃癌抑制物質の検索

*H. pylori* 感染 N-methyl-N-nitrosourea (MNU) 誘発腺胃癌モデルにおいて、*H. pylori* の除菌は、腺胃癌抑制に非常に有効である。しかし、除菌あるいはそれに伴う炎症の軽快のいずれが関与しているか明らかではない。今回、酸化ラジカルスカベンジャーの投与により、組織学的な炎症所見の軽快、COX-2 や iNOS 陽性細胞数の減少、血清 8OH-dG 値や血清抗 *H. pylori* 抗体価の低下が見られた。*H. pylori* 菌数には、明らかな影響が見られないため、酸化ラジカルの制御が、炎症の抑制に重要であることが示唆された。

#### (5) ラクトフェリンの C 型慢性肝炎に対する効果

我が国には多数の C 型慢性肝炎患者がおり、IFN 療法に加えて新たな抗ウイルス療法の開発が切望されている。LF はいくつかの前臨床試験および小規模な臨床試験で抗 HCV 効果を示したことから、C 型慢性肝

炎に対する効果が期待され今回のランダム化比較試験が行われた、しかし結果は残念ながら、LF の抗 HCV 作用、および肝機能 (ALT) 改善作用を証明することはできなかった。経口摂取された LF はヒト成人の血中からは検出されないとの報告もあり、本研究でも探索的に少人数で検討した LF の免疫学的効果 (IL-18, リンパ球表面マーカーの変化) に関しては、プラセボ群との違いを認めなかった。経口摂取された LF の代謝やメカニズムの解明が必要と考えられる。

#### (6) 大腸 ACF を用いた大腸癌予防薬の評価

アスピリンや NSAIDs などの長期服用者では、ACF 数が少ないことが明らかとなった。これらの薬剤の服用者では、腺腫やがんの発生率が少ないことから、ACF が良いバイオマーカーになりうるということが示唆された。また、スリダク投与により ACF 数が減少することが確かめられ、その機序としてアポトーシスの関与が示唆された。さらに、これらの機序を明確にするため、今後マウスを用いた大腸癌モデルで機序を検討する。

#### (7) 家族性大腸腺腫症患者の癌予防

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低用量アスピリン腸溶錠による癌予防試験の結果はこれまでに報告されていない。低用量アスピリン腸溶錠は心疾患において長期間投与の経験が豊富で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。

#### (8) 多発性大腸腫瘍患者の癌予防

本試験で低用量アスピリン腸溶錠の大腸腫瘍抑制効果が明らかになれば、大腸癌高危険群に長期間投与する大規模コホート研究などにより、大腸癌発生予防効果を評価する研究に進むことができる。

### E. 結論

*Apc* 遺伝子欠損マウスにおいて認められる腸ポリープ生成及び F344 ラットの AOM 誘発大腸 ACF 形成が Chafuroside の投与によって抑制された。その効果は 10 ppm で著明であることがわかり、Chafuroside ががん予防剤として利用できる可能性が示唆された。さらに、大腸癌の高危険群である FAP 患者における脂質代謝を詳細に調べることにより、従来報告されていた高脂血症と大腸癌との関連性について新たな知見が得られると考えられた。

$\gamma$ -トコフェロールの TRAP ラット前立腺癌の発

生初期に対する影響を検討した結果、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が得られ、γ-トコフェロールはヒト前立腺がんに対する有望な化学予防剤であることが確認された。前立腺がんに対する増殖抑制メカニズムとして、カスパーゼ 3 および 7 を介したアポトーシスの亢進が推察された。さらに、カスパーゼの上流に存在する標的分子を特定することにより、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。

UDCA は炎症関連マウス大腸発がんに対して抑制的に作用することが示唆され、その抑制作用には、iNOS mRNA の発現低下作用や細胞増殖の低下作用などが考えられた。また、UDCA による大腸発がんの抑制作用は SASP による発がん抑制よりも効果的であった。

*H. pylori* 感染は腺胃発がんのプロモーターであり、その除菌は、胃炎や胃がんの抑制に非常に効果的である。食品中の酸化ラジカルスカベンジャーによって、血清 8OH-dG 値、血清抗 *H. pylori* 抗体価の有意な低下と組織学的な炎症所見の有意な改善が見られたこと、及び、*H. pylori* 数には著変なく、菌の増殖が悪化するような現象は見られなかったことより、食品中の抗酸化物質による DNA の酸化ストレスの改善、炎症所見の軽快が、発がん予防の一助となることが示唆された。

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、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。その結果、本研究で用いた方法（ウシ LF1.8 g 12 週間経口投与）は、安全性は確認されたものの、C 型慢性肝炎に対して有効ではないと結論された。

NSAIDs の投与により、ヒトの ACF は比較的短期間（数ヶ月間）にアポトーシスを起こして消失することが明らかとなった。「大腸腫瘍患者へのアスピリンによる発がん予防臨床試験」は、間もなく開始予定であるが、ポリープではなく ACF を短期間に評価できる可能性がある。

家族性大腸腺腫症患者に対する予防介入試験として、2006 年末には緑茶抽出物の評価ができ、さらに 2009 年 12 月には少量アスピリンの評価を出すことができる。また、大腸がん化学予防のため、低用量アスピリン腸溶錠（100 mg/day）の効果を評価する臨床試験実施の準備が整った。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究論文

##### 1. 論文発表

- 1) Shoji, Y., Takahashi, M., Takasuka, N., Niho, N., Kitamura, T., Sato, H., Maruyama, T., Sugimoto, Y., Narumiya, S., Sugimura T., and Wakabayashi K. Prostaglandin E receptor EP<sub>3</sub> deficiency modifies tumor outcome in mouse two-stage skin carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 26: 2116-2122 (2005).
- 2) Tanaka, T., Kohno, H., Suzuki, R., Hata, K.,

Sugie, S., Niho, N., Sakano, K., Takahashi, M., Wakabayashi, K. Dextran sodium sulfate strongly promotes colorectal carcinogenesis in Apc<sup>Min/+</sup> mice: inflammatory stimuli by dextran sodium sulfate results in development of multiple colonic neoplasms. *Int J Cancer*, 118: 25-34 (2006).

- 3) Takahashi, M., Mutoh, M., Shoji, Y., Sato, H., Kamanaka, Y., Naka, M., Maruyama, T., Sugimura, T., and Wakabayashi, K. Suppressive effect of an inducible nitric oxide inhibitor, ONO-1714, on AOM-induced rat colon carcinogenesis. *Nitric Oxide*, 14: 130-136 (2006).
- 4) Mutoh, M., Akasu, T., Takahashi, M., Niho, N., Yoshida, T., Sugimura, T., and Wakabayashi, K. Possible involvement of hyperlipidemia in increasing risk of colorectal tumor development in human familial adenomatous polyposis. *Jpn J Clin Oncol.*, (2006) in press.
- 5) Mutoh, M., Niho, N., and Wakabayashi, K. Concomitant suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation by increasing lipoprotein lipase activity in Apc-deficient Mice. *Biol. Chem.*, (2006) in press.
- 6) Mutoh, M., Takahashi, M., and Wakabayashi, K. Roles of prostanoids in colon carcinogenesis and their potential targeting for cancer chemoprevention. *Curr Pharm Des.*, (2006) in press.
- 7) Niho, N., Mutoh, M., Sakano, K., Takahashi, M., Hirano, S., Nukaya, H., Sugimura, T., and Wakabayashi, K. Inhibition of intestinal carcinogenesis by a new flavone derivative, chafuroside, in oolong tea. *Cancer Sci.*, (2006) in press.
- 8) Yamashita, S., Suzuki, S., Nomoto, T., Kondo, Y., Wakazono, K., Tsujino, Y., Sugimura, T., Shirai, T., Homma, Y. and Ushijima, T. Linkage and microarray analyses of susceptibility genes in ACI/Seg rats: A model for prostate cancers in the aged. *Cancer Res.* 65: 2610-2616, (2005)
- 9) Ikeda, Y., Cho, Y.-M., Takahashi, S., Tang, M., Asamoto, M., Ogawa, K. and Shirai, T. Equivocal impact of transplacental and lactational exposure to a food-derived carcinogen, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine, on prostate and colon lesion development in F344 rats. *Cancer Lett.*, 224: 23-30 (2005)
- 10) Kandori, H., Suzuki, S., Asamoto, M., Murasaki, T., Tang, M., Ogawa, K. and Shirai, T. Influence of atrazine administration and reduction of calorie intake on prostate carcinogenesis in probasin/SV40 T antigen transgenic rats. *Cancer Sci.* 96: 221-226 (2005)
- 11) Kawai, N., Ito, A., Nakahara, Y., Futakuchi, M., Shirai, T., Honda, H., Kobayashi, T. and Kohri,



- K. Anticancer effect of hyperthermia on prostate cancer mediated by magnetite cationic liposomes and immune-response induction in transplanted syngeneic rats. *Prostate*, 64: 373-381 (2005)
- 12) 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)
  - 13) 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  $\alpha$ -naphthyl isothiocyanate on 2-amino-3-methylimidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP)-induced mammary carcinogenesis in rats. *Int. J. Cancer*, 115: 346-350 (2005)
  - 14) Kohno, H., Suzuki, R., Sugie, S. and 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: 69-76 (2005)
  - 15) 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)
  - 16) Sano, T., Kagawa, M., Okuno, M., Ishibashi, N., Hashimoto, M., Yamamoto, M., Suzuki, R., Kohno, H., Matsushima-Nishiwaki, R., Takano, Y., Tsurumi, H., Kojima, S., Friedman, S.L., Moriawaki, H. and Tanaka, T. Prevention of rat hepatocarcinogenesis by acyclic retinoid is accompanied by reduction in emergence of both TGF- $\alpha$ -expressing oval-like cells and activated hepatic stellate cells. *Nutr. Cancer*, 51: 197-206 (2005)
  - 17) Kohno, H., Suzuki, R., Sugie, S. and Tanaka, T. Suppression of colitis-related mouse colon carcinogenesis by a COX-2 inhibitor and PPAR ligands. *BMC Cancer*, 5: 46 (2005)
  - 18) Sugie, S., Vinh, P. Q., Rahman, K. M., Ushida, J., Kohno, H., Suzuki, R., Hara, A., Quang, le B., Tanaka, T. and 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: 524-530 (2005)
  - 19) Yasui, Y., Hosokawa, M., Sahara, T., Suzuki, R., Ohgiya, S., Kohno, H., Tanaka, T. and Miyashita, K. Bitter gourd seed fatty acid rich in 9*c*,11*t*,13*t*-conjugated linolenic acid induces apoptosis and up-regulates the GADD45, p53 and PPAR $\gamma$  in human colon cancer Caco-2 cells. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 73: 113-119 (2005)
  - 20) Kohno, H., Suzuki, R., Sugie, S., Tsuda, H. and Tanaka, T. Dietary supplementation with silymarin inhibits 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced prostate carcinogenesis in male F344 rats. *Clin. Cancer Res.*, 11: 4962-4967 (2005)
  - 21) Suzui, M., Inamine, M., Kaneshiro, T., Morioka, T., Yoshimi, N., Suzuki, R., Kohno, H. and Tanaka, T. Indole-3-carbinol inhibits the growth of human colon carcinoma cells but enhances the tumor multiplicity and volume of azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis. *Int. J. Oncol.*, 27: 1391-1399 (2005)
  - 22) Ishigamori, H., Hosokawa, M., Kohno, H., Tanaka, T., Miyashita, K. and Takahashi, K. Docosahexaenoic acid-containing phosphatidylethanolamine enhances HL-60 cell differentiation by regulation of c-jun and c-myc expression. *Mol. Cell. Biochem.*, 275: 127-133 (2005)
  - 23) Kwon, K.H., Murakami, A., Tanaka, T. and Ohigashi, H. Dietary rutin, but not its aglycone quercetin, ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice: attenuation of pro-inflammatory gene expression. *Biochem. Pharmacol.*, 69: 395-406 (2005)
  - 24) 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.*, 221: 29-39 (2005)
  - 25) Hara, A., Sakata, K., Yamada, Y., Kuno, T., Kitaori, N., Oyama, T., Hirose, Y., Murakami, A., Tanaka, T. and Mori, H. Suppression of beta-catenin mutation by dietary exposure of auroaptene, a citrus antioxidant, in N,N-diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinomas in rats. *Oncol Rep.*, 14: 345-351 (2005)
  - 26) Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Nakagama, H. and Tanaka, T. Strain differences in the susceptibility to azoxymethane and dextran sodium sulfate-induced colon carcinogenesis in mice. *Carcinogenesis*, 27: 162-169 (2006)
  - 27) Suzuki, R., Kohno, H., Suzui, M., Yoshimi, N., Tsuda, H., Wakabayashi, K. and Tanaka, T. An animal model for the rapid induction of tongue neoplasms in human c-Ha-ras proto-oncogene transgenic rats by 4-nitroquinoline 1-oxide: its potential use for preclinical chemoprevention studies. *Carcinogenesis*, 27:

- 619-630 (2006)
- 28) Kawamori, T., Osta, W., Johnson, K.R., Pettus, B.J., Bielawski, J., Tanaka, T., Wargovich, M.J., Reddy, B.S., Hannun, Y.A., Obeid, L.M. and Zhou, D. Sphingosine kinase 1 is up-regulated in colon carcinogenesis. *FASEB J.*, 20: 386-388 (2006)
  - 29) Hata, K., Tanaka, T., Kohno, H., Suzuki, R., Qiang, S.H., Yamada, Y., Oyama, T., Kuno, T., Hirose, Y., Hara, A. and Mori, H.  $\beta$ -Catenin-accumulated crypts in the colonic mucosa of juvenile *Apc<sup>Min/+</sup>* mice. *Cancer Lett.*, (2006) in press.
  - 30) Hata, K., Tanaka, T., Kohno, H., Suzuki, R., Qiang, S.H., Kuno, T., Hirose, Y., Hara, A. and Mori, H. Lack of enhancing effects of degraded  $\lambda$ -carrageenan on the development of  $\beta$ -catenin-accumulated crypts in male DBA/2J mice initiated with azoxymethane. *Cancer Lett.*, (2006) in press.
  - 31) Kohno, H., Suzuki, R., Curini, M., Epifano, F., Maltese, F., Prieto, S., Gonzales, S.P. and Tanaka, T. Dietary administration with prenyloxycompounds, auraptene and collinin, inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice. *Int. J. Cancer*, (2006) in press.
  - 32) Miyamoto, S., Kohno, H., Suzuki, R., Sugie, S., Murakami, A., Ohigashi, H. and Tanaka, T. Preventive effects of chrysin on the development of azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Oncol. Rep.*, (2006) in press.
  - 33) Mizoshita, T., Tsukamoto, T., Cao, X., Otsuka, T., Ito, S., Takahashi, E., Nakamura, S., Nakamura, T., Yamamura, Y. and Tatematsu, M. Microsatellite instability is linked to loss of hMLH1 expression in advanced gastric cancers: lack of a relationship with the histological type and phenotype. *Gastric Cancer*, 8: 164-172 (2005)
  - 34) Mizoshita, T., Tsukamoto, T., Tanaka, H., Takenaka, Y., Kato, S., Cao, X., Joh, T. and Tatematsu, M. Colonic and small-intestinal phenotypes in gastric cancers: Relationships with clinicopathological findings. *Pathol. Int.*, 55: 611-618 (2005)
  - 35) 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 endocrine cells in gastric and intestinal mixed intestinal metaplasia of the human stomach. *Pathol. Int.*, 55: 170-179 (2005)
  - 36) Otsuka, T., Tsukamoto, T., Tanaka, H., Inada, K., Utsunomiya, H., Mizoshita, T., Kumagai, T., Katsuyama, T., Miki, K. and Tatematsu, M. Suppressing effects of fruit-juice concentrate of *Prunus Mume* Sieb. et Zucc. (Japanese apricot, Ume) on *Helicobacter pylori*-induced glandular stomach lesions in mongolian gerbils. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 6: 337-341 (2005)
  - 37) Tanaka, H., Tsukamoto, T., Mizoshita, T., Inada, K., Ogasawara, N., Cao, X., Kato, S., Joh, T. and Tatematsu, M. Expression of small intestinal and colonic phenotypes in complete intestinal metaplasia of the human stomach. *Virchows Arch.*, 447: 806-815 (2005)
  - 38) Mizoshita, T., Tsukamoto, T., Takenaka, Y., Cao, X., Kato, S., Kaminishi, M. and Tatematsu, M. Gastric and intestinal phenotypes and histogenesis of advanced glandular stomach cancers in carcinogen-treated, *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Cancer Sci.*, 97: 38-44 (2006)
  - 39) Ogasawara, N., Tsukamoto, T., Mizoshita, T., Inada, K., Cao, X., Takenaka, Y., Joh, T., and Tatematsu, M. Mutations and nuclear accumulation of beta-catenin correlate with intestinal phenotypic expression in human stomach cancer. *Histopathology*, (2006) in press.
  - 40) Tsukamoto, T., Mizoshita, T., and Tatematsu, M. Gastric-and-intestinal mixed intestinal metaplasia: Aberrant expression of transcription factors and stem cell intestinalization. *Gastric Cancer*, (2006) in press.
  - 41) Takayama, T., Miyaniishi, K., Hayashi, T., Kukitsu, T., Takanashi, K., Ishiwatari, H., Kogawa, T., Abe, T. and Niitsu, Y. Aberrant crypt foci: detection, gene abnormalities, and clinical usefulness. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 3(7 Suppl 1): S42-45 (2005)
  - 42) Ishikawa, H., Akedo, I., Otani, T., Suzuki, T., Nakamura, T., Takeyama, I., Ishiguro, S., Miyaoka, E., Sobue, T. and Kakizoe, T. Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. *Int. J. Cancer.*, 116: 762-767 (2005)
  - 43) Ichihara, T., Tamano, S., Yoshino, H., Imaida, K., Ishikawa, H., Kakizoe, T. and Shirai, T. Lack of chemoprevention or promotion effects of docosahexaenoic acid on small intestine, colon, liver, lung, thyroid, esophagus, kidney, and forestomach carcinogenesis in a rat medium-term multi-organ carcinogenesis model. *J. Toxicol. Pathol.*, 18: 53-59 (2005)
  - 44) Tokudome, S., Soeripto, Triningsih FX, Ananta, I., Suzuki, S., Kuriki, K., Akasaka, S., Kosaka, H., Ishikawa, H., Azuma, T. and Moore, MA. Rare *Helicobacter pylori* infection as a factor for

- the very low stomach cancer incidence in Yogyakarta, Indonesia. *Cancer Lett.*, 219: 57-61 (2005)
- 45) Jiang, J., Gajalakshmi, V., Wang, J., Kuriki, K., Suzuki, S., Nakamura, S., Akasaka, S., Ishikawa, H. and Tokudome, S. Influence of the C161T but not Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  on colorectal cancer in an Indian population. *Cancer Sci.*, 96:507-512 (2005)
  - 46) Wang, J., Gajalakshmi, V., Jiang, J., Kuriki, K., Suzuki, S., Nagaya, T., Nakamura, S., Akasaka, S., Ishikawa, H. and Tokudome, S. Associations between 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase codon 677 and 1298 genetic polymorphisms and environmental factors with reference to susceptibility to colorectal cancer: A case-control study in an Indian population. *Int J Cancer.*, 118: 991-997 (2005)
  - 47) Hirata, K., Kanemitsu, S., Nakayama, Y., Nagata, N., Itoh, H., Ohnishi, H., Ishikawa, H. and Furukawa, Y. HNPCC registry and genetic testing project of the Japanese society for cancer of the colon and rectum (JSCCR). A case of hereditary nonpolyposis colorectal cancer with novel germline mutation of MSH2, associated with liposarcoma of the thigh. *Am J Gastroenterology*, 101: 193-196 (2006)
  - 48) Jiang, J., Wang, J., Suzuki, S., Gajalakshmi, V., Kuriki, K., Zhao, Y., Nakamura, S., Akasaka, S., Ishikawa, H. and Tokudome, S. Elevated risk of colorectal cancer associated with the AA genotype of the cyclin D1 A870G polymorphism in an Indian population. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 132: 193-199 (2006)
  - 49) Katsuki, T., Hirata, K., Ishikawa, H., Matsuura, N., Sumi, S. and Itoh, H. Aged garlic extract has chemopreventative effects on 1, 2-dimethylhydrazine-induced colon tumors in rats. *J Nutr.*, 136: 847S-851S (2006)
  - 50) Matsuura, N., Miyamae, Y., Yamane, K., Nagao, Y., Hamada, Y., Kawaguchi, N., Katsuki, T., Hirata, K., Sumi, S. and Ishikawa, H. Aged garlic extract inhibits angiogenesis and proliferation of colorectal carcinoma cells. *J Nutr.*, 136: 842S-846S (2006)
  - 51) Ishikawa, H., Saeki, T., Otani, T., Suzuki, T., Shimozuma, K., Nishino, H., Fukuda, S. and Morimoto, K. Aged garlic extract prevents a decline of NK cell number and activity in patients with advanced cancer. *J Nutr.*, 136: 816S-820S (2006)
  - 52) Tokudome, S., Goto, C., Tokudome, T., Imaeda, N., Kuriki, K., Kojima, M., Suzuki, S., Ichikawa, H., Ichikawa, Y., Miyata, M., Maeda, K., Marumoto, M., Agawa, H., Arakawa, K., Tanaka, T., Ando, R., Hattori, N.,<sup>1</sup> Okuyama, H. and Moore, M.A. Marine n-3 fatty acids and colorectal cancer – is there a real link? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 15: 406-407 (2006)
  - 53) Tokudome, S., Samsuria, W.D., Soeripto, Triningsih, FX.E., Suzuki, S., Hosono, A., Triono, T., Wijaya, I., Sarjadi, Miranti, I.P., Ghadimi, R. and Moore, M.A. *Helicobacter pylori* infection appears essential for stomach carcinogenesis: observations in Semarang, Indonesia. *Cancer Sci.*, 96: 873-875 (2006)
  - 54) Wakai, K., Ito, Y., Kojima, M., Tokudome, S., Ozasa, K., Inaba, Y., Yagyu, K. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Intake frequency of fish and serum levels of long-chain n-3 fatty acids: a cross-sectional study within the Japan Collaborative Cohort Study. *J. Epidemiol.*, 15: 211-218 (2005)
  - 55) Moore, M.A., Sobue, T., Kuriki, K., Tajima, K., Tokudome, S. and Kono, S. Comparison of Japanese, American-Whites and African-Americans – pointers to risk factors to underlying distribution of tumours in the colorectum. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, 6: 412-419 (2005)
  - 56) Niwa, Y., Yatsuya, H., Tamakoshi, K., Nishio, K., Kondo, T., Lin, Y., Suzuki, S., Wakai, K., Tokudome, S., Yamamoto, A., Hamajima, N., Toyoshima, H. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Relationship between body mass index and the risk of ovarian cancer in the Japanese population: Findings from the Japanese Collaborate Cohort (JACC) study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 31: 452-458 (2005)
  - 57) Wakai, K., Tamakoshi, K., Date, C., Fukui, M., Suzuki, S., Lin, Y., Niwa, Y., Nishio, K., Yatsuya, H., Kondo, T., Tokudome, S., Yamamoto, A., Toyoshima, H. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: a prospective study in Japan. *Cancer Sci.*, 96: 590-599 (2005)
  - 58) Jiang, J., Suzuki, S., Xiang, J., Kuriki, K., Hosono, A., Arakawa, K., Wang, J., Nagaya, T., Kojima, M., Katsuda N. and Tokudome, S. Plasma carotenoid,  $\alpha$ -tocopherol and retinol concentrations and risk of colorectal adenomas: a case-control study in Japan. *Cancer Lett.*, 226: 133-141 (2005)
  - 59) Tamakoshi, K., Toyoshima, H., Wakai, K., Kojima, M., Suzuki, K., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Yatsuya, H., Kondo, T., Tokudome, S., Hashimoto, S., Suzuki, S., Kawado, M., Ozasa, K., Ito, Y. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Leptin is associated with an increased female colorectal cancer risk: a nested case-control study in Japan. *Oncology*, 68: 454-461 (2005)

- 60) Ito, Y., Suzuki, K., Tamakoshi, A., Wakai, K., Kojima, M., Ozasa, K., Watanabe, Y., Kawado, M., Hashimoto, S., Suzuki, S., Tokudome, S., Toyoshima, H., Hayakawa, N., Kato, K., Watanabe, M., Ohta, Y., Maruta, M. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Colorectal cancer and serum C-reactive protein levels: a case-control study nested in the JACC Study. *J. Epidemiol.*, 15 (Suppl. II): S185-S189 (2005)
- 61) Ozasa, K., Ito, Y., Suzuki, K., Watanabe, Y., Kojima, M., Suzuki, S., Tokudome, S., Tamakoshi, K., Toyoshima, H., Kawado, M., Hashimoto, S., Hayakawa, N., Wakai, K. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Glucose intolerance and colorectal cancer risk in a nested case-control study among Japanese people. *J. Epidemiol.*, 15 (Suppl. II): S180-S184 (2005)
- 62) Wakai, K., Kojima, M., Tamakoshi, K., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Suzuki, K., Hashimoto, S., Kawadao, M., Tokudome, S., Suzuki, S., Ozasa, K., Toyoshima, H., Ito, Y. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Alcohol consumption and colorectal cancer risk: findings from the JACC Study. *J. Epidemiol.*, 15 (Suppl. II): S173-S179 (2005)
- 63) Watanabe, Y., Ozasa, K., Ito, Y., Suzuki, K., Kojima, M., Suzuki, S., Tokudome, S., Tamakoshi, K., Toyoshima, H., Kawado, M., Hashimoto, S., Hayakawa, N., Wakai, K. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Medical history of circulatory diseases and colorectal cancer death in the JACC Study. *J. Epidemiol.*, 15 (Suppl. II): S168-S172 (2005)
- 64) Tokudome, Y., Goto, C., Imaeda, N., Hasegawa, T., Kato, R., Hirose, K., Tajima, K. and Tokudome, S. Relative validity of a short food frequency questionnaire for assessing nutrient intake versus three-day weighed diet records in middle-aged Japanese. *J. Epidemiol.*, 15: 135-145 (2005)
- 65) Yamazaki, S., Kato, S., Matsukura, N., Ohtani, M., Ito, Y., Suto, H., Yamazaki, Y., Yamakawa, A., Tokudome, S., Higashi, H., Hatakeyama, M. and Azuma, T. Identification of *Helicobacter pylori* and the *cagA* genotype in gastric biopsies using highly sensitive real time PCR as a new diagnostic tool. *Immunol Med. Microbiol.*, 44: 261-268 (2005)
- 66) Kuriki, K., Hamajima, N., Chiba, H., Kanemitsu, Y., Hirai, T., Kato, T., Saito, T., Matsuo, K., Koike, K., Tokudome, S. and Tajima, K. Increased risk of colorectal cancer due to the interactions between meat consumption and the CD36 gene A52C polymorphism among Japanese. *Nutr. Cancer*, 51: 170-177 (2005)
- 67) Niwa, Y., Wakai, K., Suzuki, S., Tamakoshi, K., Lin, Y., Yatsuya, H., Kondo, T., Nishio, K., Yamamoto, A., Tokudome, S., Hamajima, N., Toyoshima, H. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Cigarette smoking and the risk of ovarian cancer in the Japanese population: Findings from the Japanese Collaborate Cohort study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 31: 144-151 (2005)
- 68) Wakai, K., Suzuki, K., Ito, Y., Kojima, M., Tamakoshi, K., Watanabe, Y., Toyoshima, H., Hayakawa, N., Hashimoto, S., Tokudome, S., Suzuki, S., Kawado, M., Ozasa, K. and Tamakoshi, A. for the Japan Collaborative Cohort Study Group. Serum carotenoids, retinol, and tocopherols, and colorectal cancer risk in a Japanese cohort: effect modification by sex for carotenoids. *Nutr. Cancer*, 51: 13-24 (2005)
- 69) Kojima, M., Wakai, K., Tokudome, S., Suzuki, K., Tamakoshi, K., Watanabe, Y., Kawado, M., Hashimoto, S., Hayakawa, N., Ozasa, K., Toyoshima, H., Suzuki, S., Ito, Y. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Serum levels of polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer: a prospective study. *Am. J. Epidemiol.*, 161: 462-471 (2005)
- 70) Kuriki, K., Hamajima, N., Chiba, C., Kanemitsu, Y., Hirai, T., Kato, T., Saito, T., Matsuo, K., Koike, K., Tokudome, S. and Tajima, K. Relation of the CD36 gene A52C polymorphism to the risk of colorectal cancer among Japanese, with reference to with the aldehyde dehydrogenase gene Glu487Lys polymorphism and drinking habit. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, 6: 61-68 (2005)
- 71) Kojima, M., Wakai, K., Tokudome, S., Tamakoshi, K., Toyoshima, H., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Suzuki, K., Hashimoto, S., Kawado, M., Suzuki, S., Ito, Y. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Perceived psychologic stress and colorectal cancer mortality: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *Psychosomat. Med.*, 67: 72-77 (2005)
- 72) Tokudome, S., Suzuki, S., Kojima, M. and Hosono, A. Is the proportion of infection-related cancers much greater than generally appreciated? *Int. J. Cancer*, 113: 509 (2005)

## 2. 学会発表

- 1) 仁保直子、武藤倫弘、高橋真美、杉村 隆、若林敬二、*Apc* 遺伝子欠損マウスの高脂血症及び腸ポリープ発生に対するインドメタシンの抑制作用 第12回日本がん予防研究会、岐阜市 (2005年7月)
- 2) 平野祥子、仁保直子、武藤倫弘、飯郷正明、杉村隆、若林敬二、糠谷東雄、原 博。ウーロン茶葉成分フラボン誘導体によるマウス腸ポリープ形成抑制作用 第12回日本がん予防研究会、岐阜市 (2005年7月)
- 3) 仁保直子、武藤倫弘、高橋真美、杉村 隆、若林敬二、LPL 活性化剤による *Apc* 遺伝子欠損マウスの高

- 脂血症及び腸ポリープ形成抑制作用 第 64 回日本癌学会総会、札幌 (2005 年 9 月)
- 4) 若林敬二、新しいがん化学予防の展開 第 64 回日本癌学会総会、札幌 (2005 年 9 月)
  - 5) 吉村公雄、祖父江友孝、吉見逸朗、若林敬二、土屋了介。国立がんセンター築地キャンパス喫煙アンケート調査の結果概要 第 64 回日本癌学会総会、札幌 (2005 年 9 月)
  - 6) 鈴木里加子、甲野裕之、畑 和也、杉江茂幸、仁保直子、坂野克久、高橋真美、若林敬二、田中卓二、*Apc<sup>Min/+</sup>*マウス大腸発がんに対する dextran sodium sulfate の影響 第 64 回日本癌学会総会、札幌 (2005 年 9 月)
  - 7) 飯郷正明、島村真里子、大久保繁敏、杉村 隆、若林敬二、ウシラクトフェリンおよびその関連ペプチドによる血管新生阻害 第 64 回日本癌学会総会、札幌 (2005 年 9 月)
  - 8) 高橋正一、戸塚ゆ加里、高橋真美、植松史行、五十嵐麻希、吉田 緑、前川昭彦、若林敬二、中江 大、ラットにおけるコリン欠乏アミノ酸食前処置の aminophenylnorharman の肝臓および大腸発がん性に及ぼす影響 第 64 回日本癌学会総会、札幌 (2005 年 9 月)
  - 9) 坂野克久、高橋真美、武藤倫弘、仁保直子、北野光昭、藤井健志、杉村 隆、若林敬二、コエンザイム Q10 のアゾキシメタン誘発大腸アベラントクリプト形成抑制効果 第 64 回日本癌学会総会、札幌 (2005 年 9 月)
  - 10) 竹内良人、高橋真美、武藤倫弘、仁保直子、坂野克久、佐藤秀隆、杉村 隆、若林敬二、ハムスターにおける高脂血症と BOP 誘発膀胱発がんとの関連性 第 64 回日本癌学会総会、札幌 (2005 年 9 月)
  - 11) 武藤倫弘、仁保直子、高橋真美、竹内良人、坂野克久、小宮雅美、杉村 隆、若林敬二、リポ蛋白質リパーゼを介した Cyclooxygenase-2(COX-2) 転写活性の制御 第 64 回日本癌学会総会、札幌 (2005 年 9 月)
  - 12) 高橋真美、武藤倫弘、佐藤秀隆、杉村 隆、若林敬二、iNOS 阻害剤 ONO-1714 のアゾキシメタン誘発ラット大腸発がんへの影響 第 64 回日本癌学会総会、札幌 (2005 年 9 月)
  - 13) Michihiro Mutoh, Naoko Niho, Mami Takahashi, Katsuhisa Sakano, Takashi Sugimura and Keiji Wakabayashi. Concomitant suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation in *Apc*-deficient mice by induction of lipoprotein lipase. Fourth Annual AACR International Conference, Frontiers in Cancer Prevention Research, Baltimore, (Nov., 2005),
  - 14) 唐明希、小川久美子、朝元誠人、外岩戸尚美、Azman Seeni、鈴木周五、高橋智、白井智之。Nobiletin および Auraptene による probasin/SV40 T 抗原トランスジェニック ラット前立腺癌の抑制効果 第 12 回日本がん予防研究会、岐阜 (2005 年 7 月)
  - 15) 杉浦論、高橋智、竹下健太郎、Azman Seeni、唐明希、白井智之、阿部皓一、中橋雅生、栗山宏樹、 $\gamma$ -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 12 回日本がん予防研究会、岐阜 (2005 年 7 月)
  - 16) 唐明希、小川久美子、朝元誠人、外岩戸尚美、Azman Seeni、田中卓二、白井智之、Nobiletin および Auraptene による probasin/SV40 T 抗原トランスジェニック ラット前立腺癌の抑制効果 第 64 回日本癌学会学術総会、札幌 (2005 年 9 月)
  - 17) 外岩戸尚美、朝元誠人、杉浦論、高橋智、小川久美子、白井智之、PB/SV40Tag Tg ラット由来のアンドロゲン非依存性前立腺癌のヌードマウス皮下移植腫瘍の確立と遺伝子発現解析 第 64 回日本癌学会学術総会、札幌 (2005 年 9 月)
  - 18) 竹下健太郎、朝元誠人、外岩戸尚美、唐明希、鈴木周五、白井智之、Leuprorelin による SV40Tag TG ラット前立腺発がんの抑制作用 第 64 回日本癌学会学術総会、札幌 (2005 年 9 月)
  - 19) Takahashi, S. and Shirai, T., Experimental Prostate Carcinogenesis. Fall Symposium of the Korean Society for Toxicologic Pathology, Cheongju, (September, 2005)
  - 20) Takeshita, K., Takahashi, S., Azman, S., Sugiura, S., Tang, M., Abe, K. and Shirai, T., Chemoprevention of early stage prostate carcinogenesis by gamma-tocopherol in PB/SV40 T antigen transgenic rats. 45th Annual meeting of the Society of Toxicology, San Diego, (March 2006)
  - 21) 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 21 回日本毒性病理学会、浜松 (2005 年 1 月)
  - 22) 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)
  - 23) 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（個体レベルでの新しい病理形態学的不研究の推進と支援に関する委員会）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)
  - 24) 杉江茂幸、甲野裕之、鈴木里加子、田中卓二、中釜 齊。AOM/DSS マウス大腸発がんモデルにおける系統差の検討 日本癌学会カンファレンス「がんゲノム研究の新戦略 -オーダーメイド医療を目指して-」、蓼科 (2005 年 3 月)
  - 25) 武田公一、宇都宮洋才、山崎 尚、覚道、健一、宮嶋正康、稲田健一、田中卓二、*Helicobacter pylori* 感染スナネズミ腺胃における auraptene の修飾作用。第 94 回日本病理学会総会、横浜市 (2005 年 4 月)
  - 26) 鈴木里加子、甲野裕之、杉江茂幸、田中卓二、Azoxymethane/dextran sodium sulfate (DSS) 誘発マウス大腸発がんに及ぼす DSS 投与期間の影響。第 94 回日本病理学会総会、横浜市 (2005 年 4 月)

- 27) 杉江茂幸、ビン・ファン・クワン、盛 弘強、甲野裕之、鈴木里加子、田中卓二、森 秀樹。OH-BBN 誘発ラット膀胱発がんモデルにおける benzylisothiocyanate phenylethyl isothiocyanate の修飾効果 第 94 回日本病理学会総会、横浜市(2005 年 4 月)
- 28) 甲野裕之、鈴木里加子、杉江茂幸、津田洋幸、田中卓二、Silymarin による 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl 誘発ラット前立腺発がん修飾効果 第 94 回日本病理学会総会、横浜市(2005 年 4 月)
- 29) Sugie, S., Kato, K., Kitaori, N., Yoshida, K., Kohno, H., Suzuki, R., Shimada, S., Mori, H. and Tanaka, T., Chemopreventive effects of yeast, Zinc (Zn) and enriched Zn yeast on 4-nitroquinoline oxide-induced rat tongue carcinogenesis. 96th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Anaheim, CA, (April 2005)
- 30) Kawamori, T., Osta, W., Johnson, K.R., Pettus, B. J., Tanaka, T., Wargovich, M.J., Reddy, B.S., Obeid, L.M., Hannun, Y.A, and Zhou, D., Sphingosine kinase 1 is up-regulated in colon carcinogenesis. 96th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Anaheim, CA, (April 2005)
- 31) Tanaka, T., Kohno, H., Suzuki, R., Hata, K., Sugie, S., Niho, N., Sakano, K., Takahashi, M. and Wakabayashi, K., Dextran sodium sulfate strongly promotes colorectal carcinogenesis in *ApcMin/+* mice: Inflammatory stimuli by dextran sodium sulfate results in development of multiple colonic neoplasms. 96th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Anaheim, CA, (April 2005)
- 32) Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Hirose, Y., Nakagama, H. and Tanaka, T., Strain difference in sensitivity to azoxymethane and dextran sodium sulfate-induced colon carcinogenesis in mice. 96th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Anaheim, CA, (April 2005)
- 34) Kohno, H., Suzuki, R., Sugie, S., Takahashi, M., Wakabayashi, K., Tanaka, T., b-Catenin mutations in colonic adenocarcinomas in male ICR mice initiated with three different colonic carcinogens (2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine, azoxymethane and 1,2-dimethylhydrazine) and promoted by dextran sodium sulfate. 96th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Anaheim, CA, (April 2005)
- 35) Tanaka, T.: Pre-clinical study on cancer chemoprevention by non-nutritive constituents in citrus fruit. ISCaP "Molecular Targeting Cancer Chemoprevention" - ProBRAIN Joint Symposium "citrus constituents and Cancer Prevention", Kyoto, (May 2005)
- 36) Kohno, H., Suzuki, R., Sugie, S., Tsuda, H. and Tanaka, T., Dietary supplementation with silymarin inhibits 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced prostate carcinogenesis in male F344 rats. ISCaP "Molecular Targeting Cancer Chemoprevention", Kyoto, (May 2005)
- 37) Suzuki, R., Kohno, H., Hata, K., Sumida, T., Sugawara, K., Sugie, S. and Tanaka, T., Modifying effect of citrus unshiu segment membrane on azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in C57BL/KsJ-*db/db* mice. ISCaP "Molecular Targeting Cancer Chemoprevention", Kyoto, (May 2005)
- 38) Sugie, S., Kato, K., Kitaori, N., Yoshida, K., Kohno, H., Suzuki, R., Shimada, S., Tanaka, T. and Mori, H., Chemopreventive effects of yeast, Zinc and zinc-enriched yeast on 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis. ISCaP "Molecular Targeting Cancer Chemoprevention", Kyoto, (May 2005)
- 39) 田中卓二、Indole-3-carbinol による発がん修飾：特に大腸発がんへの影響についての考察 第 12 回日本がん予防研究会・第 28 回日本がん疫学研究会合同シンポジウム、岐阜市 (2005 年 7 月)
- 40) 浅野奈美、原 明、宮崎康雄、岡 直樹、智慧 蘭、尾山 武、盛 弘強、加藤恵三、坂田佳子、久野壽也、森 秀樹、田中卓二、Zerumbone による diethylnitrosamine (DEN) 誘発ラット肝発癌に対する影響 第 12 回日本がん予防研究会、岐阜市 (2005 年 7 月)
- 41) 甲野裕之、鈴木里加子、杉江茂幸、田中卓二、AOM/DSS 誘発マウス大腸発がんに対するクマリン系フラボノイドによる修飾効果 第 12 回日本がん予防研究会、岐阜市 (2005 年 7 月)
- 42) 森 幸雄、立松憲次郎、杉江茂幸、田中卓二、森 秀樹。α-Naphthyl isothiocyanate の実験発がん抑制作用における代謝活性化の役割 第 12 回日本がん予防研究会、岐阜市 (2005 年 7 月)
- 43) 鈴木里加子、甲野裕之、杉江茂幸、田中卓二、津田洋幸、ヒト正常型 c-Ha-ras 遺伝子トランスジェニックラットの 4-NQO 誘発舌発がんとその抑制 第 12 回日本がん予防研究会、岐阜市 (2005 年 7 月)
- 44) 久野壽也、廣瀬善信、山田泰広、浅野奈美、尾山 武、原 明、森 秀樹、杉江茂幸、田中卓二、玄米発酵食による N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine 誘発マウス膀胱癌抑制効果の検討 第 12 回日本がん予防研究会、岐阜市 (2005 年 7 月)
- 45) 杉江茂幸、甲野裕之、鈴木里加子、田中卓二、盛 弘強、森 秀樹、BBN 誘発ラット膀胱発がんモデルにおける benzylisothiocyanate (BITC)、phenylethyl isothiocyanate (PEITC) の修飾効果 第 12 回日本がん予防研究会、岐阜市 (2005 年 7 月)
- 46) 唐 明希、小川久美子、朝元誠人、外岩戸尚美、Azman Seeni、鈴木周五、高橋 智、白井智之、田中卓二、Nobiletin および Auraptene による probasin/SV40 T

- 抗原トランスジェニックラット前立腺癌の抑制効果 第 12 回日本がん予防研究会、岐阜市 (2005 年 7 月)
- 47) 鈴木里加子、甲野裕之、杉江茂幸、仁保直子、坂野克久、高橋真美、若林敬二、田中卓二、*ApcMin/+* マウス大腸発がんに対する dextran sodium sulfate の影響 第 20 回発癌病理研究会 旭川 (2005 年 8 月)
- 48) Suzuki, R., Kohno, H., Hata, K. and Tanaka, T., Dextran sodium sulfate strongly promotes the development of intestinal lesions in *ApcMin/+* mice. 18th Asia Pacific Cancer Conference - Toward the Tailored Therapy for Cancer, Seoul, (September 2005)
- 49) 田中卓二、がん化学予防前臨床試験のための動物実験モデル。第 64 回日本癌学会シンポジウム S5「がん化学予防の実践と戦略」、札幌 (2005 年 9 月)
- 50) 甲野裕之、鈴木里加子、山口かずえ、杉江茂幸、若林敬二、田中卓二、AOM/DSS 誘発マウス大腸発がんに対する COX-2 阻害剤および PPAR リガンドの修飾作用 第 64 回日本癌学会、札幌 (2005 年 9 月)
- 51) 宇都宮洋才、稲田健一、武田公一、田中卓二、*Helicobacter pylori* 感染スナネズミ腺胃における auraptene の作用 第 64 回日本癌学会、札幌 (2005 年 9 月)
- 52) 浅野奈美、原 明、宮崎康雄、岡 直樹、智慧蘭、尾山 武、盛 弘強、加藤恵三、坂田佳子、久野壽也、田中卓二、森 秀樹 Zerumbone による diethylnitrosamine (DEN) 誘発ラット肝発癌に対する影響 第 64 回日本癌学会、札幌 (2005 年 9 月)
- 53) シーニ アズマン、小川久美子、朝元誠人、高橋 智、唐 明希、田中卓二、白井智之、ヒト大腸癌細胞株を用いた柑橘類化合物 Auraptene と Nobiletin の化学予防効果の解析 第 64 回日本癌学会、札幌 (2005 年 2 月)
- 54) 唐 明希、小川久美子、朝元誠人、外岩戸尚美、シーニ アズマン、田中卓二、白井智之、Nobiletin および Auraptene による probasin/SV40 T 抗原トランスジェニックラット前立腺癌の抑制効果 第 64 回日本癌学会、札幌 (2005 年 2 月)
- 55) 畑 和也、盛 弘強、山田泰広、尾山 武、久野壽也、廣瀬善信、原 明、田中卓二、森 秀樹、幼若な *ApcMin/+* mice の大腸にも b-Catenin-accumulated crypts は存在する 第 64 回日本癌学会、札幌 (2005 年 2 月)
- 56) 杉江茂幸、甲野裕之、鈴木里加子、中釜 斉、田中卓二、AOM/DSS マウス大腸発がんモデルにおける系統差の検討 第 64 回日本癌学会、札幌 (2005 年 9 月)
- 57) 中西雅子、田澤 大、田中卓二、杉村 隆、中釜 斉、PhIP と DSS により誘発されるマウス大腸発がんにおける炎症の影響 第 64 回日本癌学会、札幌 (2005 年 2 月)
- 58) 甲野裕之、鈴木里加子、杉江茂幸、田中卓二、炎症関連マウス大腸発がんに対するウルソデオキシコール酸の修飾作用およびその機構解析 第 16 回日本消化器癌発生学会総会、鹿児島 (2005 年 10 月)
- 59) 森 幸雄、立松憲次郎、杉江茂幸、田中卓二、森 秀樹、ナフトフラボンによるラット肝のシトクロム P450 1A、ヘテロサイクリックアミンの変異原的活性化及び UDP-グルクロン酸抱合の誘導 第 34 回日本環境変異原学会 (2005 年 11 月)
- 60) Tanaka, T., Inflammation-related colon carcinogenesis. 2005 Annual Meeting of Korean Society for Free Radical Research, Seoul, (November 2005)
- 61) Tanaka, T., An animal model for the inflammation-related colon carcinogenesis. Symposium 4: Cellular Signaling Network Regulating Inflammation: A Prime Target for Disease Prevention and Therapy. The Annual Meeting of the Korea Society of Pharmaceutical Sciences, Seoul, (November 2005)
- 62) Kohno, H., Suzuki, R., Miyamoto, S., Sumida, T., Sugawara, K., Sugie, S. and Tanaka, T., Citrus unshiu segment membrane suppresses azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci and b-catenin accumulated crypts in male *db/db* mice. 4<sup>th</sup> Regional APOCP Conference, Synposium IV-Pathlogy and Chemoprevention, Nagoya, (January 2006)
- 63) Miyamoto, S., Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S. and Tanaka, T., Dietary auraptene inhibits azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in female *db/db* mice. 4<sup>th</sup> Regional APOCP Conference, Nagoya, (January 2006)
- 64) Tanaka, T., Cancer chemoprevention by lactoferrin and its possible mechanisms. 4<sup>th</sup> Regional APOCP Conference, Lunchtime Seminar, Nagoya, (January 2006)
- 65) Tsukamoto, T., Mizoshita, T., Ito, S., Yamamura, Y., Nakamura, T., Ushijima, T., and Tatematsu, M., Alteration of gastric and intestinal transcription factors in intestinal metaplasia and adenocarcinomas of the human stomach. 6<sup>th</sup> International Gastric Cancer Congress, Yokohama, Japan (May 2005)
- 66) Mizoshita, T., Tsukamoto, T., Takenaka, Y., Ogasawara, N., Joh, T., Itoh, M., Ito, S., Nakamura, T., Yamamura, Y., and Tatematsu, M., Cdx2 correlates with the intestinal phenotypic expression and prognosis in advanced gastric cancers. 6<sup>th</sup> International Gastric Cancer Congress, Yokohama, Japan (May 2005)
- 67) 塚本徹哉、溝下 勤、加藤総介、曹 雪源、立松正衛。*Helicobacter pylori* 感染と食塩の胃粘液への影響 第 12 回日本がん予防研究会総会、岐阜 (2005 年 7 月)
- 68) 溝下 勤、塚本徹哉、田中晴就、稲田健一、小笠原尚高、曹 雪源、片岡洋望、佐々木誠人、城 卓

志、伊藤誠二、山村義孝、立松正衛。胃癌あるいは腸上皮化生腺管での大腸粘膜上皮特異的マーカー carbonic anhydrase1 の発現 第 64 回日本癌学会総会、札幌 (2005 年 9 月)

- 69) 高山哲治, 他. NSAIDs のヒト ACF に対する抑制効果とその機序の検討—家族性大腸腺腫症 (FAP) と非 FAP 症例を比較して—. 第 28 回日本がん予防研究会、岐阜 (2005 年 7 月).
- 70) 高山哲治、シンポジウム「分子標的治療と chemoprevention の現状と展望」大腸癌の chemoprevention 第 14 回日本癌病態治療研究会、札幌 (2005 年 6 月).
- 71) 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)
- 72) 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)
- 73) 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)
- 74) 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)
- 75) 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)
- 76) 石川秀樹、介入試験による大腸癌予防のための生物学的指標の開発 第 64 回日本癌学会、札幌 (2005 年 9 月)

#### H. 知的所有権の取得状況

- (1) 特許取得  
「腸ポリープ抑制剤」特願 2004-299217、PCT 出願中  
「ウーロン茶葉抽出物 OTAC を有効成分とする発癌抑制剤」、特願 2005-169262 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、ウーロン茶葉由来新規フラボノイド Chafuroside の家族性大腸腺腫症（FAP）のモデルマウスである *Apc* 遺伝子欠損マウスにおける腸管ポリープ生成抑制効果及び Azoxymethane 誘発ラット大腸 aberrant crypt foci (ACF) 生成抑制について検討した。更に、FAP 患者における血清脂質値と直腸ポリープ数、大腸がんとの関連性を調べる目的で後ろ向き研究を行った。その結果、Chafuroside は 10 ppm の低濃度で *Apc* 遺伝子欠損マウスの腸ポリープ生成及びマウス大腸 ACF 生成を抑制した。また、40-60 代の FAP 患者は健常人と比べ、血清トリグリセリド値が高い傾向がみられた。

A. 研究目的

がんは、1981 年以来、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。

B. 研究方法

Chafuroside、(2*R*, 3*S*, 4*S*, 4*aS*, 11*bS*)-3, 4, 11-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)-8-(4-hydroxyphenyl)-3, 4, 4*a*, 11*b*-tetrahydro-2*H*, 10*H*-pyrano[2'3':4, 5]furo[3, 2-*g*]chromen-10-one はマウス耳介浮腫モデルの抗炎症作用を指標にウーロン茶葉より単離された新規フラボノイドである。我々は、家族性大腸腺腫症のモデルである Min マウスを用い、Chafuroside の腸管ポリープ生成の抑制作用を検討した。6 週齢雌 Min マウスに 0, 2.5, 5, 10 ppm の Chafuroside を 14 週間混餌投与した。また、6 週齢雄 F344 ラットに azoxymethane (AOM) 15 mg/kg 体重を 2 回皮下投与し、5 週間後の大腸 aberrant crypt foci (ACF) 生成数を 0, 10, 20 ppm Chafuroside 投与群間で比較検討した。

家族性大腸腺腫症 (FAP) 患者における血清脂質値と直腸ポリープ及び大腸がんの発生との関係を検討する目的で、pilot study を行った。27 名の FAP 患者の 4 年分の血液データ、がんの既往歴、内視鏡所見によるポリープ数のデータを集計した。FAP 患者の診断基準としては腸管に 100 個以上のポリープを認める患者とした。

独立した採血により 2 回以上、血清トリグリセリド (TG) 値が 150 mg/dl 以上、または血清総コレステロール (TC) が 220 mg/dl 以上であった患者を高脂血症と診断した。

(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。ヒトにおける検討は、インフォームド・コンセントにより同意書の得られた患者を対象とし、倫理委員会の承諾を得ている。

C. 研究結果

6 週齢 Min マウスに Chafuroside を 0, 2.5, 5, 10 ppm の濃度で 14 週間混餌投与した。その結果、腸管ポリープ数の総数は 83, 73 ( $P < 0.05$ ) 及び 56% ( $P < 0.01$ ) に減少した。小腸の部位的な検討では、10 ppm 投与群では近位部、中位部及び遠位部において、対照群のそれぞれ 55, 78, 46% に減少した。Chafuroside を 0, 10, 20 ppm の濃度で 4 週間 AOM 処理した F344 ラットに混餌投与した。その結果、大腸当たりの ACF 数は各々対照群の 79 ( $P < 0.05$ ), 69 ( $P < 0.01$ )% に減少した。大腸当たりの aberrant crypt (AC) の総数もそれぞれ 16, 30% 減少した。しかしながら、一病巣当たりの AC 数の減少は認めなかった。

27 名の FAP 患者のうち、58% が高脂血症であることが明らかとなった。年齢別に検討すると 40-60 才代において高い血清 TG 値 (平均 180 mg/dl) が認められ、この時の総 TC 値は正常範囲内に納まっていた。また、大腸がんの既往歴の有無との関係においては、大腸がんの

既往歴の有る患者において血清 TG 値の高い傾向が見られた。

#### D. 考察

Chafuroside は茶葉から発見された天然物由来の化合物であるが、AOM 誘発ラット大腸 ACF 生成抑制や Min マウスでの腸ポリープ生成抑制における有効濃度は今までに報告されている合成化学予防剤とくらべても非常に低く、強い発がん抑制作用があると考えられる。この有効濃度は強い発がん抑制作用をもつ Indomethacin と同程度と推測される。Chafuroside の発がん抑制メカニズムは主に抗炎症作用であると考えられるが、他のフラボノイドとくらべて明らかに強い発がん抑制作用を示すことから、他の作用メカニズムの存在が示唆され、DNA array 等の包括的なメカニズム検討が今後必要である。

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。又、最近、我々は *Apc* 遺伝子欠損マウスは加齢に伴い高脂血症を呈することを見出した。更に今回の pilot study により、FAP 患者では健常人に比較して高脂血症の割合が高いことが示された。今後、FAP 患者を含めたヒトの血清脂質と腸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生成及び F344 ラットの AOM 誘発大腸 ACF 形成がウーロン茶に含まれる Chafuroside の投与によって抑制された。又、その効果は 10 ppm で著明であることがわかり、Chafuroside ががん予防剤として利用できる可能性が示唆された。さらに、大腸発がんの高危険群である FAP 患者における脂質代謝を詳細に調べることにより、従来報告されていた高脂血症と大腸発がんとの関連性について新たな知見が得られるものと考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究論文

##### 1. 論文発表

- 73) Shoji, Y., Takahashi, M., Takasuka, N., Niho, N., Kitamura, T., Sato, H., Maruyama, T., Sugimoto, Y., Narumiya, S., Sugimura T, and Wakabayashi K. Prostaglandin E receptor EP3

deficiency modifies tumor outcome in mouse two-stage skin carcinogenesis.

Carcinogenesis, 26: 2116-2122 (2005).

- 74) Tanaka, T., Kohno, H., Suzuki, R., Hata, K., Sugie, S., Niho, N., Sakano, K., Takahashi, M., Wakabayashi, K. Dextran sodium sulfate strongly promotes colorectal carcinogenesis in *Apc*<sup>Min/+</sup> mice: inflammatory stimuli by dextran sodium sulfate results in development of multiple colonic neoplasms. *Int J Cancer*, 118: 25-34 (2006).
- 75) Takahashi, M., Mutoh, M., Shoji, Y., Sato, H., Kamanaka, Y., Naka, M., Maruyama, T., Sugimura, T., and Wakabayashi, K. Suppressive effect of an inducible nitric oxide inhibitor, ONO-1714, on AOM-induced rat colon carcinogenesis. *Nitric Oxide*, 14: 130-1306 (2006).
- 76) Mutoh, M., Akasu, T., Takahashi, M., Niho, N., Yoshida, T., Sugimura, T., and Wakabayashi, K. Possible involvement of hyperlipidemia in increasing risk of colorectal tumor development in human familial adenomatous polyposis. *Jpn J Clin Oncol.*, (2006) in press.
- 77) Mutoh, M., Niho, N., and Wakabayashi, K. Concomitant suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation by increasing lipoprotein lipase activity in *Apc*-deficient Mice. *Biol. Chem.*, (2006) in press.
- 78) Mutoh, M., Takahashi, M., and Wakabayashi, K. Roles of prostanoids in colon carcinogenesis and their potential targeting for cancer chemoprevention. *Curr Pharm Des.* (2006) in press.
- 79) Niho, N., Mutoh, M., Sakano, K., Takahashi, M., Hirano, S., Nukaya, H., Sugimura, T., and Wakabayashi, K. Inhibition of intestinal carcinogenesis by a new flavone derivative, chafuroside, in oolong tea. *Cancer Sci.*, (2006) in press.

## 2. 学会発表

- 1) 仁保直子、武藤倫弘、高橋真美、杉村 隆、若林敬二、*Apc* 遺伝子欠損マウスの高脂血症及び腸ポリープ発生に対するインドメタシンの抑制作用 第12回日本がん予防研究会、岐阜市(2005年7月)
- 2) 平野祥子、仁保直子、武藤倫弘、飯郷正明、杉村隆、若林敬二、糠谷東雄、原 博、ウーロン茶葉成分フラボン誘導体によるマウス腸ポリープ形成抑制作用 第12回日本がん予防研究会、岐阜市(2005年7月)
- 3) 仁保直子、武藤倫弘、高橋真美、杉村 隆、若林敬二、LPL 活性化剤による *Apc* 遺伝子欠損マウスの高脂血症及び腸ポリープ形成抑制作用 第64回日本癌学会総会、札幌(2005年9月)
- 4) 若林敬二、新しいがん化学予防の展開 第64回日本癌学会総会、札幌(2005年9月)
- 5) 吉村公雄、祖父江友孝、吉見逸朗、若林敬二、土屋了介、国立がんセンター築地キャンパス喫煙アンケート調査の結果概要 第64回日本癌学会総会、札幌(2005年9月)
- 6) 鈴木里加子、甲野裕之、畑 和也、杉江茂幸、仁保直子、坂野克久、高橋真美、若林敬二、田中卓二、*Apc*<sup>Min/+</sup>マウス大腸発がんに対する dextran sodium sulfate の影響 第64回日本癌学会総会、札幌(2005年9月)
- 8) 飯郷正明、島村真里子、大久保繁敏、杉村 隆、若林敬二、ウンラクトフェリンおよびその関連ペプチドによる血管新生阻害 第64回日本癌学会総会、札幌(2005年9月)
- 8) 高橋正一、戸塚ゆ加里、高橋真美、植松史行、五十嵐麻希、吉田 緑、前川昭彦、若林敬二、中江 大、ラットにおけるコリン欠乏アミノ酸食前処置の aminophenylnorharman の肝臓および大腸発がん性に及ぼす影響 第64回日本癌学会総会、札幌(2005年9月)
- 9) 坂野克久、高橋真美、武藤倫弘、仁保直子、北野光昭、藤井健志、杉村 隆、若林敬二、コエンザイム Q10 のアゾキシメタン誘発大腸アベラントクリプト形成抑制効果 第64回日本癌学会総会、札幌(2005年9月)
- 10) 竹内良人、高橋真美、武藤倫弘、仁保直子、坂野克久、佐藤秀隆、杉村 隆、若林敬二、ハムスターにおける高脂血症と BOP 誘発腺発がんとの関連性 第64回日本癌学会総会、札幌(2005年9月)
- 11) 武藤倫弘、仁保直子、高橋真美、竹内良人、坂野克久、小宮雅美、杉村 隆、若林敬二、リガ蛋白リパーゼを介した Cyclooxygenase-2(COX-2) 転写活性の制御 第64回日本癌学会総会、札幌(2005年9月)
- 12) 高橋真美、武藤倫弘、佐藤秀隆、杉村 隆、若林敬二、iNOS 阻害剤 ONO-1714 のアゾキシメタン誘発ラット大腸発がんへの影響 第64回日本癌学会総会、札幌(2005年9月)
- 13) Michihiro Mutoh, Naoko Niho, Mami Takahashi,

Katsuhisa Sakano, Takashi Sugimura and Keiji Wakabayashi. Concomitant suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation in *Apc*-deficient mice by induction of lipoprotein lipase. Fourth Annual AACR International Conference, Frontiers in Cancer Prevention Research, Baltimore, (Nov., 2005),

## H. 知的所有権の取得状況

- 1) 特許取得  
「腸ポリープ抑制剤」特願 2004-299217、PCT 出願中  
「ウーロン茶葉抽出物 OTAC を有効成分とする発癌抑制剤」、特願 2005-169262 出願中
- 2) 実用新案登録  
なし
- 1) 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

γ-トコフェノールのラット前立腺発がんに対する抑制作用に関する研究

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** 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 Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate (TRAP)を用いて検討した。3週齢の TRAP ラットにγ-トコフェロール (50, 100, 200mg/kg diet) を7週間混餌投与した後、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カスパーゼ 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4種のトコフェロールおよび4種のトコトリエノールの同族体から構成される脂溶性ビタミンの総称であり、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。そこで我々は当教室で作出した前立腺発がんモデル動物である Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate (TRAP)を用いた検討を行ない、γ-トコフェロールが TRAP における前立腺癌の増殖に対して抑制効果を示すことを昨年度の研究で明らかにした。今回は TRAP における前立腺癌の発生初期に対する影響を検討した。TRAP ラットを用いる利点は比較的短期間で成果が得られることである。

**B. 研究方法**

離乳直後の3週齢 TRAP 雄ラットにγ-トコフェロール (50, 100, 200 mg/kg diet) を混餌投与し、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7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、体重測定および被検物質の摂取量測定を週1回実施した。病理組織学的検索として、H&E 染色による腫瘍発生頻度の解析および Azan 染色を施し間質と上皮成分を対比させた標本を用いて前立腺上皮病変の定量解析を行った。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目的で、組織標本を用いた Ki-67 labeling index、apoptotic index を計測したほか、腹葉前立腺組織を用いてアポトーシス関連因子および細胞増殖関連因子についてウエスタン解析を行った。また被検物質による性ホルモンに対する影響を確認するため、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。  
(倫理面への配慮)

動物実験については名古屋市立大学動物実験委員会の許可を得、動物実験指針を遵守して行い、動物愛護に十分配慮して行った。