

図9. セファロリジンにより発現変動が観察された遺伝子群のパスウェイ解析(まとめ)。

Genes involve GSH synthesis

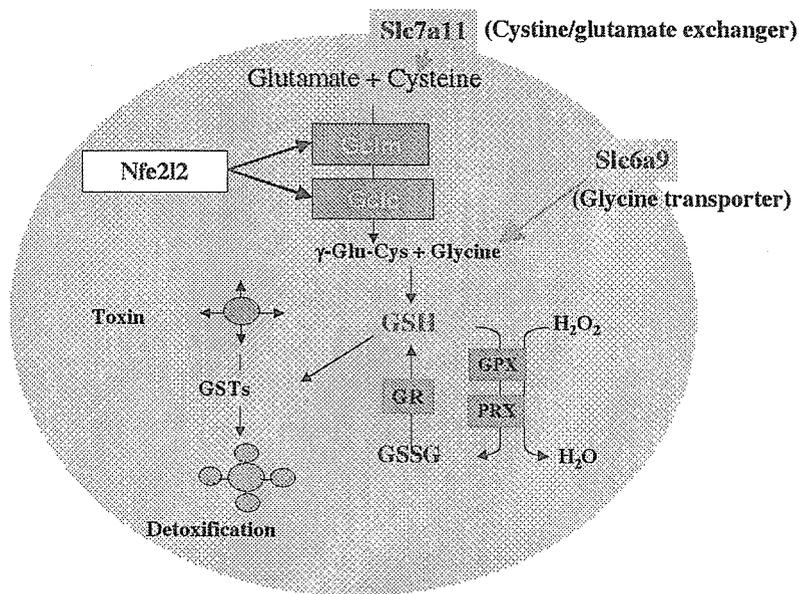


図10. セファロリジンにより発現上昇する遺伝子にはグルタチオン(GSH)生成に関与する遺伝子群が含まれる。

Gene expression level in S2-OAT3 during 4 hr treatment (mean \pm SD). The data were normalized with GAPDH.

	Gclc	Gclm	Slc6a9	Slc7a11	Nfe2l2
control	1.00 \pm 0.29	1.00 \pm 0.08	1.00 \pm 0.07	1.00 \pm 0.04	1.00 \pm 0.09
0.2 mM Cephaloridine	0.89 \pm 0.23	1.05 \pm 0.09	1.43 \pm 0.33	1.65 \pm 0.05***	1.59 \pm 0.96
0.2 mM Cephaloridine+ 0.1 mM probenecid	0.48 \pm 0.12*	0.74 \pm 0.03*	1.17 \pm 0.20	1.24 \pm 0.12*	1.01 \pm 0.29
0.1 mM probenecid	0.38 \pm 0.10*	0.73 \pm 0.03*	0.46 \pm 0.04***	0.51 \pm 0.04***	1.03 \pm 0.13

Note: results from qRT-PCR, *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001 vs control.

図11. Gclc、Gclm、Slc6a9、Slc7a11、Nfe2l2に関する定量PCR(TaqMan PCR)による解析(4時間処時の解析結果)。

Gene expression level in S2-OAT3 during 12 hr treatment (mean \pm SD). The data were normalized with GAPDH.

	Gclc	Gclm	Slc6a9	Slc7a11	Nfe2l2
control	1.00 \pm 0.38	1.00 \pm 0.11	1.00 \pm 0.25	1.00 \pm 0.24	1.00 \pm 0.30
0.2 mM Cephaloridine	6.09 \pm 1.20***	3.14 \pm 0.41***	2.24 \pm 0.09***	14.77 \pm 2.88***	1.86 \pm 0.13**
0.2 mM Cephaloridine+ 0.1 mM probenecid	0.97 \pm 0.03	1.48 \pm 0.16**	1.25 \pm 0.36	3.98 \pm 0.69**	1.32 \pm 0.31
0.1 mM probenecid	0.61 \pm 0.29	0.92 \pm 0.19	1.58 \pm 0.24*	1.23 \pm 0.25	1.07 \pm 0.49

Note: results from qRT-PCR, *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001 vs control.

図12. Gclc、Gclm、Slc6a9、Slc7a11、Nfe2l2に関する定量PCR(TaqMan PCR)による解析(12時間処時の解析結果)。

Effect of antioxidants on Cephaloridine toxicity

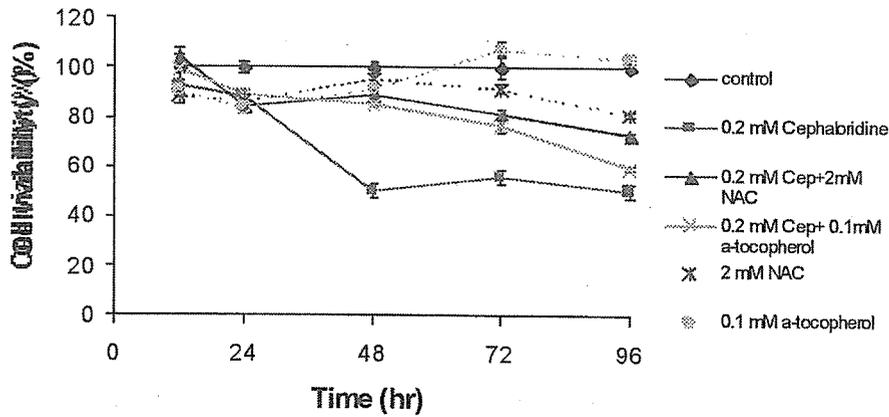


図13. セファロリジン細胞毒性に対する抗酸化物質の効果。

Gene expression level in S2-OAT3 during 12 hr treatment (mean ± SD). The data were normalized with GAPDH.

	Gele	Gelm	Slc6a9	Slc7a11	Nfe2l2
control	1.00 ± 0.11	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.04	1.00 ± 0.09	1.00 ± 0.03
0.2 mM Cephaloridine	6.01 ± 0.49***	3.01 ± 0.61**	4.83 ± 0.48***	10.96 ± 0.77***	1.18 ± 0.19
0.2 mM Cephaloridine+ 0.1 mM α-tocopherol	4.37 ± 0.58***	2.23 ± 0.40**	2.16 ± 0.34**	6.60 ± 1.07***	0.78 ± 0.04**
0.2 mM Cephaloridine+ 2 mM N-acetylcysteine	1.37 ± 0.01**	0.76 ± 0.01**	1.26 ± 0.07**	0.94 ± 0.07	0.66 ± 0.03***
0.1 mM α-tocopherol	1.17 ± 0.10	0.72 ± 0.11*	0.95 ± 0.03	0.61 ± 0.11**	0.47 ± 0.09***
2 mM N-acetylcysteine	1.30 ± 0.05	0.69 ± 0.07**	1.29 ± 0.07**	0.89 ± 0.11	0.94 ± 0.28

Note: results from qRT-PCR, *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001 vs control.

図14. セファロリジンによる遺伝子発現変動に対する抗酸化物質の効果の定量PCR(TaqMan PCR)による解析。

Gene expression level in S2-OAT3 during 12 hr treatment after 1 day siRNA knockdown (mean \pm SD). The data were normalized with GAPDH.

	Gclc	Gclm	Slc6a9	Slc7a11	Nfe2l2
control	1.00 \pm 0.02	1.00 \pm 0.11	1.00 \pm 0.02	1.00 \pm 0.28	1.00 \pm 0.16
0.2 mM Cephaloridine	2.18 \pm 0.19	2.12 \pm 0.17	1.64 \pm 0.12	3.46 \pm 0.28	1.00 \pm 0.32
Nfe2l2 siRNA	1.56 \pm 0.46	0.94 \pm 0.19	1.05 \pm 0.33	0.72 \pm 0.12	0.52 \pm 0.05
0.2mM cephaloridine + Nfe2l2 siRNA	1.19 \pm 0.13	1.14 \pm 0.01	1.25 \pm 0.21	0.74 \pm 0.23	0.85 \pm 0.17

図15. Nfe2l2ノックダウンのセファロリジン作用に対する影響(1)。siRNAによるNfe2l2ノックダウン後、S2-OAT3細胞をセファロリジンで処理し、セファロリジンによる遺伝子発現変動を、siRNA未処理のもの(control)と比較した。

Cephaloridine treatment after gene knockdown

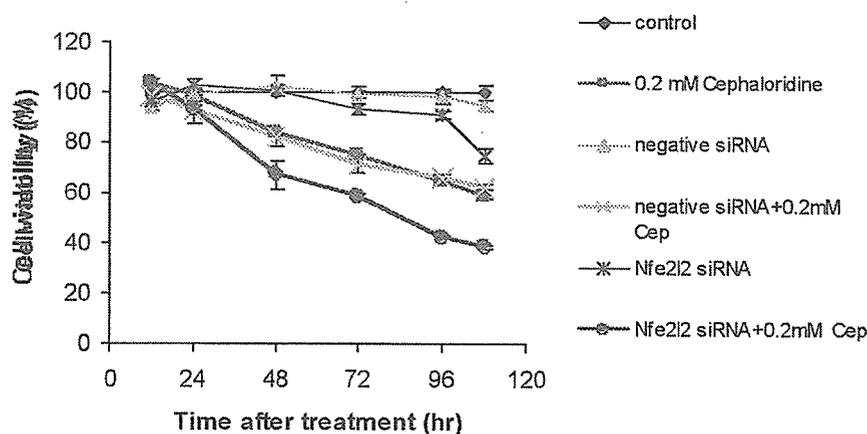


図16. Nfe2l2ノックダウンのセファロリジン作用に対する影響(2)。siRNAによるNfe2l2ノックダウン後、S2-OAT3細胞をセファロリジンで処理し、セファロリジンによる細胞障害性に対する効果を、siRNA未処理のもの(control)、対照siRNAで処理したもの(Negative siRNA)と比較した。

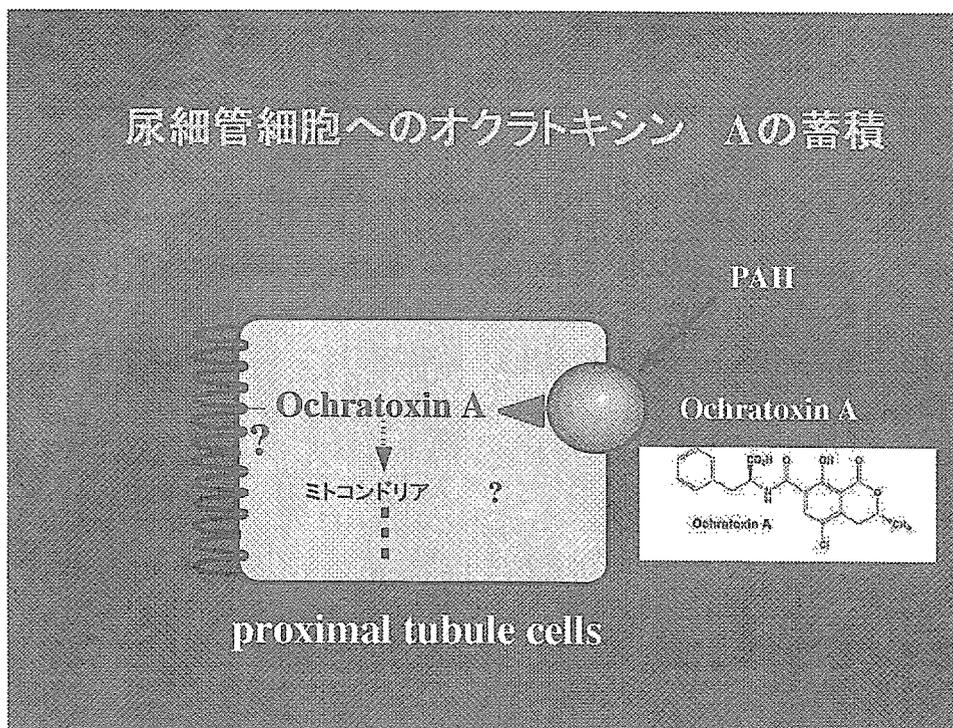


図17. 腎近位尿細管細胞へのオクラトキシンAの蓄積。オクラトキシンAは、血管側の有機アニオントランスポーターOAT1あるいはOAT3を介して病細管細胞内に入り、毒性を発揮する。

OTA 36 hr
Regulation of cell growth

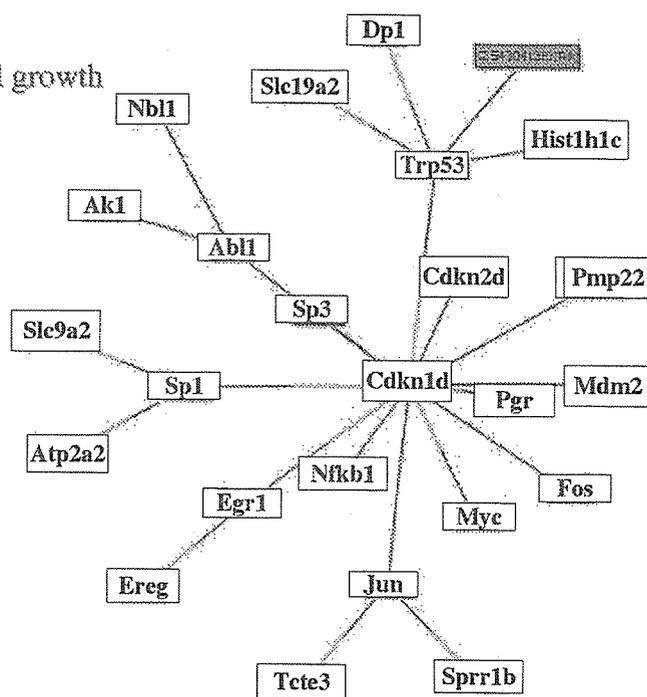


図18.オクラトキシンAにより発現変動が観察された遺伝子群のパスウェイ解析。

大腸の前がん病変及び腫瘍における遺伝子変化の解析に関する研究

分担研究者

平成 18 年度：中釜 斉 国立がんセンター研究所・生化学部長

平成 14 年度～17 年度：若林敬二 国立がんセンター研究所・副所長

研究要旨 PhIP 或いは AOM 投与により発現誘導する遺伝子を比較すると両者の共通性は低かった。8 種の HCA を投与し、ACF 誘発性及び大腸における遺伝子発現をゲノムワイドに解析した。階層型クラスター解析の結果、これら HCA は 3 個のクラスターに分類された。ACF 誘発性を示さない Trp-P-2 は、3 種の大腸発がん性 HCA と同一のクラスターを形成し、また、発現誘導のパターンにも相同性が認められた。Trp-P-2 の飼料中の濃度を増量して「短期間歇投与法」を適用した結果、dysplastic ACF は誘発されたが、大腸腫瘍は誘発されなかった。GSEA で更に解析した結果、炎症やストレスに関与する遺伝子群が、HCA 類の大腸発がん性に寄与している可能性が示唆された。K-ras 遺伝子変異を導入した培養細胞では、IL-1 β 及び LPS 刺激による iNOS の発現が昂進し、遺伝子変異の有無で大腸がんに影響する因子への反応性が変化する可能性がある。AOM 誘発マウス及びラットの大腸発がんにおいて PGE₂ 受容体 EP_{1,2,4} が促進的に、EP₃ が抑制的に関与し、発がん過程により発現が変化した。マウスの 2 段階皮膚発がんモデルにおいて、EP₃ 欠損マウスでは扁平上皮がんが発生せず良性の角化棘細胞腫が発生したことより、EP₃ 受容体の発現は、扁平上皮がんへの進展に重要であると示唆された。

加熱調理した肉や魚に含まれるヘテロサイクリックアミン (HCA) 類を始めとして、環境中に存在する種々の変異原・がん原性物質はヒトのがんの原因物質である可能性が考えられる。しかしながら、その詳細については未だ不明な点が多い。又、これら化合物による傷害に対する個体の感受性あるいは抵抗性を規定している遺伝的な要因の本態も殆ど解明されていない。本研究は、環境中の種々の変異原・がん原性物質により誘発される動物の発がんモデルを用いて、① 化合物特異的な遺伝子発現と遺伝子発現プロファイルの経時的変化、及び② その用量相関性、③ 発がん感

受性の異なる動物系統における発現プロファイルの差異について GeneChip (Affymetrix) を用いた包括的解析を行い、各化合物に特徴的な遺伝子発現プロファイルや遺伝子変異に関するデータを集積する。これにより、発がん重要な遺伝子変化の解明、既知化合物の低用量曝露による発がん性の予測、化合物曝露後の早期段階での発がん性予測が可能な遺伝的指標を明らかにできる。さらに、遺伝情報に基づいたヒトの発がんリスク評価や、発がん感受性を規定する遺伝的要因の解明による発がん高危険度群の掌握が可能となる。

B. 研究方法

(1) ACF 誘発性或いは発がん感受性を規定する候補遺伝子の網羅的遺伝子発現解析による検索

PhIP 400 ppm 含有基礎食を2週間、高脂肪食4週間投与の「短期投与法」を1クールとし、これを3クール繰り返した後、高脂肪食のみを投与する「短期間歇投与法」(Ubagai *et al.*, *Carcinogenesis*, 2002)により大腸腫瘍を誘発させた。実験には、PhIP 誘発大腸発がん高感受性のF344と低感受性のACIラットの2系統を用いた。投与開始後6週の正常大腸粘膜、また、誘発された大腸腫瘍および周辺のがん部大腸組織よりRNAを採取し、cDNAに転写したものをTALPAT法により増幅した後、ビオチン標識してcRNAプローブを作成した。GeneChip (RG34A, Affymetrix社)を用い、約8800個の遺伝子について、網羅的遺伝子発現解析を行なった。

(2) PhIPおよびAOMによる短期曝露実験と発現遺伝子の化合物特異性の検討

化合物投与直後の遺伝子発現への影響を解析するため、PhIP及び大腸発がん性アルキル化剤である azoxymethane (AOM; 15mg/kg 体重/週1回の2回投与、*s.c.*) について、投与終了後1週および4週の早期段階において、大腸粘膜での発現遺伝子プロファイルの変化について検討した。

(3) 種々のHCAの「短期投与法」による aberrant crypt foci (ACF)の誘発
大腸発がん性HCAとしては、PhIP, MeIQ, IQ, Glu-P-1, MeIQx を、非大腸発がん性HCAとしては、Trp-P-2, A α C, MeA α Cを各々400, 300, 300, 500, 400, 100, 500, 200 ppmの飼料中濃度で、雄F344ラットに、「短期投与法」で投与し、大腸がんの前がん病変と推定されるACFの誘発性を検討した。

(4) 種々のHCAの「短期投与法」により発現変動する遺伝子群の網羅的解析
種々のHCAを「短期投与法」により投与し、投与開始後、3及び6週において大腸粘膜を採取した。組織よりRNAを採取し、網羅的遺伝子発現解析を行なった。対照群としては、HCAを含まない基礎食を2週間投与後、高脂肪食のみを4週間投与した実験群を用いた。各群4匹のラットを用いた。

(5) Trp-P-2及びMeA α Cの「短期間歇投与法」による長期発がん実験

Trp-P-2及びMeA α Cの飼料中濃度を400 ppmに増量し、「短期間歇投与法」で長期発がん実験を行った。投与開始後6、18、32週における大腸病変の有無を検討した。大腸前がん病変である dysplastic ACFを簡便かつ効率よく検出できる分別染色法、より異型度の高い mucin-depleted foci (MDF)を検出できる alcian-blue 染色

法を組み合わせる観察し、ACF、ACF-D (ACF detected by differential staining; 大腸がんの前がん病変である dysplastic ACF と良く一致する分別染色法で検出される ACF)、MDF 及び腫瘍の誘発について経時的に観察した。

(6) 種々の HCA の「短期投与方法」により発現変動する遺伝子群の Gene set enrichment 解析 (GSEA)

GSEA (Subramanian et al., PNAS, 102: 15545-15550, 2005) を用いて、(4) の遺伝子発現解析の結果をさらに詳細に検討した。遺伝子の機能から各遺伝子を遺伝子群に分類した Functional set (C2) を、ラットの遺伝子発現解析データで使用可能なように XCollapseProbes で改変し、GSEA で解析を行った。それぞれ、Trp-P-2 投与群と大腸発がん性 HCA 投与群、ACF 誘発性を示す MeA α C と示さない A α C 投与群、対照群と HCA 投与群間の比較を行った。

(7) K-ras 遺伝子の変異を導入した培養細胞の IL-1 β 及び LPS 刺激による iNOS の発現の解析

AOM 誘発ラット大腸発がんでは、iNOS の発現上昇及び β -catenin の異常が微小腫瘍の段階から高頻度に認められる。一方、その前段階と考えられる過形成性 aberrant crypt foci (ACF) では、K-ras 遺伝子の変異が高頻度に起こっている。そこで、K-ras の変異が iNOS の発現にどのような影響を及ぼすかを培養細胞系にて検討した。ラット小腸上皮細胞由来 IEC-6 細胞に K-ras 遺伝子のコドン 12 番の変異体 (K-ras^{Asp12}) を導入し、IL-1 β や LPS 刺激時の iNOS の発現への影響を調べた。

(8) 大腸がん及び皮膚がんにおける

PGE₂ 受容体 EP₁₋₄ の発現の解析

PGE₂ 受容体のノックアウトマウス及びアンタゴニストを用いたこれまでの研究から、EP₁ 及び EP₄ が大腸発がんの初期過程に関与すること、また、EP₂ も腸ポリープ形成に関与していることが報告されている。そこで、AOM 投与によって誘発した C57BL/6J マウス及び F344 ラットの大腸がん及び周辺の非がん部大腸粘膜サンプル、及び、ヒトの大腸がん組織と周辺非がん部粘膜より RNA を抽出し、RT-PCR 法によって PGE₂ 受容体 EP₁₋₄ の発現レベルを解析し、大腸発がんにおける PGE₂ 受容体の発現変化について検討した。

また、EP₃ 欠損マウス及びその野生型マウス (C57BL/6J) マウスを用いて 2 段階皮膚発がん実験を行ない、発生した皮膚腫瘍について、組織学的解析および RT-PCR 法による PGE₂ 受容体 EP₁₋₄ の発現レベルの解析を行なった。

(倫理面への配慮)

本研究で行う動物実験については動物実験に関する規約を遵守し、実験に供する動物数も統計学的検定に必要な最小限の匹数を用い、動物の苦痛に対する配慮も十分に払って行った。

C. 研究結果

(1) ACF 誘発性或いは発がん感受性を規定する候補遺伝子の網羅的遺伝子発現解析による検索

F344 および ACI 系統間での、PhIP による大腸発がん性の差に寄与する遺伝的要因を検索するため、① PhIP 投与開始後 60 週目、および ② PhIP 投与直後 (6 週) における大腸粘

膜での遺伝子発現解析を行い、両系統間での差異を検討した。

①大腸がんでは2系統間での差は軽微であったのに比べ、非がん部では有意な差を認めた。高感受性のF344系統では、転写・翻訳に関わる遺伝子や脂肪の輸送に関わる遺伝子の発現が有意に高かった。高カロリー・高脂肪食と大腸発がんとの関連性を考える上で興味ある結果と考えられる。逆に、低感受性のACI系統ではミスマッチ修復系の遺伝子や、一部の解毒・代謝関連遺伝子の有意な発現が認められた。これらの複合的な作用により、発がんの感受性・抵抗性が規定されているものと考えられた。

②PhIP投与開始後6週における2系統間での発現遺伝子の差の検討では、F344系統特異的に発現増加あるいは減少した遺伝子が85個、ACI特異的な発現増加・減少を示すものが97個あった。これら遺伝子群の発現誘導の違いが、各系統でのPhIPに対する感受性の高低を、発がんの初期段階で規定している可能性が考えられた。

(2) AOMおよびPhIP単独投与によるラット大腸上皮での遺伝子発現解析

AOMの20mg/kg体重/週1回 *s. c.* を1回投与と、PhIP短期間欠投与とはほぼ同程度の大腸がんを誘発する。しかし、AOMで誘発されるACFはラット一匹あたり約135個と極めて多い。PhIP或いはAOM投与により発現変動する遺伝子を比較したところ、両者の共通性は低かった。さらに特徴的な変化として、PhIPでは投与終了後1週目に比較して、4週目では発現変化していた遺伝子数が減少していたが、AOMでは逆の傾向であった。このことは、種々の大腸発がん物質による発がん過程において、化合物に特異的な遺伝子変異スペ

クトラムや発現プロファイルの存在を強く示唆する。

(3) 種々のHCAの「短期投与法」によるaberrant crypt foci (ACF)の誘発

PhIP, MeIQ, IQ, Glu-P-1, MeIQx, Trp-P-2, A α C, MeA α C投与群では、1匹当たり各々2.7 \pm 1.5、5.6 \pm 2.3、1.8 \pm 0.8、1.8 \pm 1.3、1.6 \pm 1.4、0、0、0.4 \pm 0.6個のACFを誘発した。

(4) 種々のHCAの「短期投与法」により発現変動する遺伝子群の網羅的解析

種々のHCAを「短期投与法」で投与し、投与開始後3及び6週での大腸粘膜での遺伝子発現を網羅的に解析した。投与3週目において、肝発がん性を示す5種のHCAでは対照群に比較して発現量が抑えられた遺伝子が多く、大腸粘膜での遺伝子発現が低下した可能性が考えられた。従って、以後の解析は投与後6週目のサンプルのみで行った。

6週でも、IQ投与群は全般的に遺伝子発現が低く、毒性による影響が強く現れたと考えられ、今回の解析対象からは除外した。全検体でフラグ値がAbsentであった遺伝子を除いた4,663遺伝子についてCondition treeによるクラスター解析を行った。PhIP投与群と対照群(I群)、MeIQ, Glu-P-1, MeIQx投与群(II群)、A α CとMeA α C投与群(III群)が各々同一のクラスターを形成した。ACF誘発性を示さなかったTrp-P-2はII群のクラスターに属した。

次に、大腸発がん物質に特異的に発現変動している遺伝子について解析を行った。大腸発がん性HCAであるPhIP, MeIQ, Glu-P-1の3種の化合物に共通して対照群の2倍以上に発現上昇した遺伝子336個のうち、Trp-P-2でも共通に発現上昇している遺伝子は248個、

半分以下に低下した遺伝子93個のうち、Trp-P-2に共通していた遺伝子は50個であった。即ち、大腸発がん物質群に共通して発現変動していた遺伝子の大部分は、Trp-P-2投与でも同様の発現変動を示した。

(5) Trp-P-2及びMeA α Cの「短期間歇投与方法」による長期発がん実験

Trp-P-2は、飼料中濃度100ppmではACF誘発性を示さないが、発がん性HCAと同じクラスターに属したことから、大腸発がん物質である可能性が示唆された。Trp-P-2の飼料中濃度を400ppmに増量し、「短期間歇投与方法」による長期発がん実験を行った。投与開始後6, 18, 32週でACF及びACF-Dが誘発された。32週時で、Trp-P-2は、PhIP, MeIQ, IQと同程度の個数のACF-Dを誘発したが、high grade of dysplastic ACFはなく、また、大腸がんの発生も認められなかった。

MeA α Cも400 ppmに増量して投与すると投与開始後、6, 18, 32週で、ACF及びACF-Dを誘発した。これらのACF-Dに関しては現在、組織学的解析を行っている。

(6) 種々のHCAの「短期投与方法」により発現変動する遺伝子群のGSEA

Trp-P-2と他の大腸発がん性HCAとの発がん性の違いの原因を調べるために、網羅的遺伝子発現解析の結果を、GSEAを用いてさらに詳細に検討した。MeIQx, MeIQ双方においてTrp-P-2と比べて多く発現している遺伝子群が4個検出され、炎症に関与する遺伝子群が含まれていた。

MeA α CはA α Cと同じクラスターに属し、MeA α CはACF誘発性を示すが(飼料中濃度400 ppm)、A α Cは示さなかった。GSEAの結果、MeA α Cは炎症に関連する遺伝子群がA α Cよりも多く発現していた。

炎症やストレスに関与する遺伝子群が、HCA類の大腸発がん性に寄与している可能性が示唆された。

(7) K-ras遺伝子変異導入培養細胞におけるIL-1 β 及びLPS刺激によるiNOS発現誘導

ラット小腸上皮細胞由来 IEC-6 細胞では、IL-1 β やLPS刺激をしてもiNOSの発現はほとんど認められない。この細胞に、K-ras 遺伝子のコドン 12 番の変異体 (K-ras^{Asp12}) を導入し、IL-1 β やLPS刺激時のiNOSの発現をイムノブロットにより調べた。その結果、iNOSが顕著に誘導されることが明らかとなった。また、K-ras^{Asp12} 導入による軟寒天培地でのコロニー形成は、IL-1 β やLPS刺激により顕著に増加し、これはNOS阻害剤によって減少した。

(8) 大腸がん及び皮膚がんにおけるPGE₂受容体EP₁₋₄の発現

マウス及びラットのAOM誘発大腸がんヒトの大腸がんサンプル、及び、それぞれの非がん粘膜におけるPGE₂受容体のEP₁₋₄の発現をRT-PCRにより調べた結果、EP₁の発現は、マウス及びラットでは正常粘膜で低く、大腸がん組織で顕著に上昇していた。ヒトのEP₁の発現は、増加する例も低下する例も見られた。マウス、ラット及びヒトで、EP₂の発現は正常粘膜で低く、大腸がん組織で顕著に上昇していた。EP₃の発現は正常粘膜で高く、がん組織では明らかに減少していた。EP₄は正常粘膜、大腸がんともに発現しており、変化は特に認められなかった。これらの結果より、大腸発がんにおいてEP₂の発現上昇とともに、EP₃の発現低下が重要であることが示唆された。EP₃の発現低下に関しては、さらに

リアルタイム PCR 法により定量化して確認した。

野生型マウスの皮膚腫瘍および非がん部皮膚組織の PGE₂ 受容体の EP₁-EP₄ の発現を RT-PCR により調べた結果、EP₃ の発現は正常粘膜で高く、がん組織では明らかに減少していた。EP_{1,2,4} は正常皮膚組織、皮膚腫瘍ともに発現しており、変化は特に認められなかった。これらの結果より、大腸発がんと同様に皮膚腫瘍でも EP₃ の発現が低下することがわかった。しかし、EP₃ 欠損マウスでは扁平上皮がんが発生せず良性の角化棘細胞腫が発生したことより、EP₃ 受容体の発現は、扁平上皮がんへの進展に重要な役割を果たしていることが示唆された。

D. 考察

(1) PhIP による大腸発がん性の異なる F344 と ACI の 2 系統のラットを用いた実験から、PhIP 投与開始後 6 週および 60 週時において、発現遺伝子の系統特異性が認められた。このうち幾つかの遺伝子に関しては、PhIP 投与開始後 6 週および 60 週時に共通に変化が認められた。これらの遺伝子が、PhIP による発がん性予測の、早期段階での指標となる可能性があり、さらに詳細に検討する必要がある。

(2) アルキル化剤である AOM と HCA 類の PhIP による大腸発がんに関しては、誘発される大腸がんの組織学的性状や遺伝子変異の様式においては類似した点が多い。しかしながら、ACF の誘発性や誘導遺伝子の違いを考慮すると、その発がんプロセスは大きく異なる可能性がある。遺伝子発現という観点から、両者の違いをさらに詳細に解析するこ

とにより、AOM および PhIP による大腸発がんの分子機構の相違点を解明する手掛かりが得られると期待される。

(3) 長期連続投与で大腸発がん性を示す PhIP、MeIQ、IQ、Glu-P-1 のうち、PhIP、IQ、MeIQ は「短期間欠投与方法」により大腸がんが誘発されるのを確認しており、Glu-P-1 も「短期間欠投与方法」で大腸発がん性を示すと推測される。MeIQx は長期連続投与で大腸発がん性を示さないが、「短期間欠投与方法」で低率だが大腸がんが誘発されるので、「短期投与方法」による ACF 誘発性は、「短期間欠投与方法」の大腸発がん性と一致していると示唆された。

(4) Trp-P-2 は、網羅的遺伝子発現解析の結果、大腸発がん性 HCA である MeIQ、MeIQx、Glu-P-1 と同一のクラスターを形成したが、飼料中濃度を増量して「短期間欠投与方法」を適用しても、dysplastic ACF は誘発されるが、大腸がんは誘発されなかった。投与期間 6 週間の「短期投与方法」での網羅的遺伝子発現解析のクラスター解析では、dysplastic ACF の誘発性までは推測可能であるかもしれないが、さらに大腸腫瘍の誘発性を推測するには、別のファクターが必要であることが示唆された。

(5) Trp-P-2 と他の大腸発がん性 HCA との違いを GSEA により更に詳細に解析した結果、炎症やストレスに関与する遺伝子群が、HCA 類の大腸発がん性に寄与している可能性が示唆された。網羅的遺伝子発現解析において、これらの遺伝子群の発現変動にも注目して大腸発がん性を推測する必要がある。

(6) *K-ras* 遺伝子の変異が IL-1 β や LPS 刺激存在下で iNOS の発現を誘導して、発がん重要な役割を果たしている可能性が示唆

された。

(7) GE2受容体サブタイプEP1-4のうち、EP1, EP2, EP4は大腸発がん促進的に働くが、EP3は抑制的に働くことが示唆された。一方、皮膚発がんモデルにおいて、皮膚腫瘍のEP₃受容体の発現は低下するが、扁平上皮がんへの進展にはEP₃受容体の存在が重要であることが示唆された。

E. 結論

種々のがん原性化合物を用いて、大腸組織における遺伝子発現プロファイルへの影響をゲノムワイドに解析することにより、少なくとも、HCAにおいて大腸発がん性HCAと同一のクラスターに属する場合には、dysplastic ACF誘発性を持つ可能性があることが示唆された。大腸がん誘発性に関しては、炎症やストレスに関する遺伝子群の発現変動が重要な可能性がある。これまでとは全く異なった視点から、これら化合物による大腸発がんの分子機構について解析する手掛かりを得ることができた。さらに、個体間の発がん感受性の違いや、化合物間での発がん性の差異に関しても、遺伝子の発現様式、発現遺伝子の特異性という観点から、客観的数値化の可能性が示唆された。今後、さらにデータを集積することにより、既知及び未知の環境中化合物について、それらの大腸発がん性の予測やヒトへのリスク評価が短期間の暴露実験で可能にできると期待される。

F. 健康危機情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mutoh, M., Watanabe, K., Kitamura, T., Shoji, Y., Takahashi, M., Kawamori, T., Tani, K., Kobayashi, M., Maruyama, T., Kobayashi, K., Ohuchida, S., Sugimoto, Y., Narumiya, S., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Involvement of prostaglandin E receptor subtype EP₄ in colon carcinogenesis. *Cancer Res.* (2002), 62:28-32.
- 2) Kitamura, T., Kawamori, T., Uchiya, N., Itoh, M., Noda, T., Matsuura, M., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Inhibitory effects of mofezolac, a cyclooxygenase-1 selective inhibitor, on intestinal carcinogenesis. *Carcinogenesis* (2002), 23:1463-1466.
- 3) Sasahara, Y., Mutoh, M., Takahashi, M., Fukuda, K., Tanaka, N., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Suppression of promoter-dependent transcriptional activity of inducible nitric oxide synthase by sodium butyrate in colon cancer cells. *Cancer Lett.* (2002), 177:155-161.
- 4) Ohe, T., Takata, T., Maeda, Y., Totsuka, Y., Hada, N., Matsuoka, A., Tanaka, N., Wakabayashi, K. Induction of sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in cultured mammalian cells treated with aminophenylnorharman formed by norharman with aniline. *Mutat. Res.* (2002), 515:181-188.
- 5) Nagao, T., Yoshimura, S., Totsuka, Y., Wakabayashi, K. Maternal and developmental toxicity in mice by aminophenylnorharman, formed from

- norharman and aniline. *Human Exp. Toxicol.* (2002), 21:147-151.
- 6) Totsuka, Y., Takamura-Enya, T., Kawahara, N., Nishigaki, R., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Structure of DNA adduct formed with aminophenylnorharman, being responsible for the comutagenic action of norharman with aniline. *Chem. Res. Toxicol.* (2002), 15:1288-1294.
- 7) Shibata, H., Iimuro, M., Uchiya, N., Kawamori, T., Nagaoka, M., Ueyama, S., Hashimoto, S., Yokokura, T., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Preventive effects of cladosiphon fucoidan against *Helicobacter pylori* infection in mongolian gerbils. *Helicobacter.* (2003), 8: 59-65.
- 8) Kawamori, T., Uchiya, N., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Enhancement of colon carcinogenesis by prostaglandin E₂ administration. *Carcinogenesis.* (2003), 24: 985-990.
- 9) Kitamura, T., Itoh, M., Noda, T., Tani, K., Kobayashi, M., Maruyama, T., Kobayashi, K., Ohuchida, S., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Combined effects of prostaglandin E receptor subtype EP₁ and subtype EP₄ antagonists on intestinal tumorigenesis in adenomatous polyposis coli gene knockout mice. *Cancer Sci.* (2003), 94: 618-621.
- 10) Mutoh, M., Matsui, H., Takahashi, M., Takamura-Enya, T., Wakabayashi, K. Suppression of transcriptional activity of gene promoter for cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in colon cancer cells. *American Chemical Society* (2003), 851: 100-121.
- 11) Niho, N., Takahashi, M., Kitamura, T., Shoji, Y., Itoh, M., Noda, T., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Concomitant suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation in Apc-deficient mice by peroxisome proliferator-activated receptor ligands. *Cancer Res.* (2003), 63: 6090-6095.
- 12) Matsubara, S., Shibata, H., Ishikawa, F., Yokokura, T., Takahashi, M., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Suppression of *Helicobacter pylori*-induced gastritis by green tea extract in Mongolian gerbils. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2003), 310: 715-719.
- 13) Takahashi, M., Mutoh, M., Shoji, Y., Kamanaka, Y., Naka, M., Maruyama, T., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Transfection of K-ras^{Asp12} cDNA markedly elevates IL-1 β -and lipopolysaccharide-mediated inducible nitric oxide synthase expression in rat intestinal epithelial cells. *Oncogene.* (2003), 22: 7667-7676.
- 14) Niho, N., Takahashi, M., Shoji, Y., Takeuchi, Y., Matsubara, S., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Dose-dependent suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation in Min mice by pioglitazone, a PPAR γ ligand. *Cancer Sci.* (2003), 94:960-964.
- 15) Shoji, Y., Takahashi, M., Kitamura T., Watanabe K., Kawamori, T., Maruyama,

- T., Sugimoto, Y., Negishi, M., Narumiya, S., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Down-regulation of prostaglandin E receptor subtype EP₃ during colon cancer development. *Gut* (2004), 53: 1151-1158.
- 16) Matsubara, S., Shibata, H., Takahashi, M., Ishikawa, F., Yokokura T., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Cloning of Mongolian gerbil cDNAs encoding inflammatory proteins, and their expression in glandular stomach during *H.pylori* infection. *Cancer Sci.*(2004), 95: 798-802.
- 17) Kawamori, T., Totsuka, Y., Uchiya, N., Kitamura, T., Shibata, H., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Carcinogenicity of aminophenylnorharman, a possible novel endogenous mutagen, formed from norharman and anilin, in F344 rats. *Carcinogenesis.* (2004), 25: 1967-1972.
- 18) Takahashi, M., Wakabayashi, K. Gene mutations and altered gene expression in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rodents. *Cancer Sci.*(2004), 95: 475-480.
- 19) Nishigaki, R., Totsuka, Y., Takamura-Enya, T., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Identification of cytochrome P-450s involved in the formation of APNH from norharman and aniline. *Mutat. Res.* (2004), 562: 19-25.
- 20) Kitamura, T., Itoh, M., Noda, T., Matsuura, M., Wakabayashi, K. Combined effects of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selective inhibitors on intestinal tumorigenesis in *adenomatous polyposis coli* gene knockout mice. *Int. J. Cancer* (2004), 109: 576-580.
- 21) Totsuka, Y., Takamura-Enya, T., Nishigaki, R., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Mutagens formed from β -carboline with aromatic amines. *J. Chromatography B* (2004), 802: 135-141
- 22) Totsuka, Y., Nishigaki, R., Enomoto, S., Takamura-Enya, T., Masumura, K., Nohmi, T., Kawahara, N., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Structures and biological properties of DNA adducts derived from N-nitroso bile acid conjugates. *Chem. Res. Toxicol.* (2005), 18: 1553-1562.
- 23) Takamura-Enya, T., Mano N., Kawahara, N., Goto, J., Wakabayashi, K. Formation of DNA adducts with cholyl adenylate, a putative intermediate for biosynthesis of cholyl-CoA. *Chem. Res. Toxicol.* (2005), 18: 1715 -1720.
- 24) Shoji, Y. Takahashi, M, Takasuka, N., Niho, N., Kitamura, T., Sato, H., Maruyama, T., Sugimoto, Y., Narumiya, S., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Prostaglandin E receptor EP3 deficiency modifies tumor outcome in mouse two-stage skin carcinogenesis. *Carcinogenesis.* (2005), 26: 2116-2122.
- 25) Niho, N., Mutoh, M., Kitamura, T., Takahashi, M., Sato, H., Yamamoto, H., Maruyama, T., Ohuchida, S., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Suppression of azoxymethane-induced colon cancer

- development in rats by a prostaglandin E receptor EP₁-selective antagonist. *Cancer Sci.* (2005), 96: 260-264.
- 26) Sugie, S., Ohnishi, M., Ushida, J., Yamamoto, T., Hara, A., Koide, A., Mori, Y., Kohno, H., Suzuki, R., Tanaka, T., Wakabayashi, K., 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* (2005), 115: 346-350.
- 27) Niho, N., Mutoh, M., Takahashi, M., Tsutsumi, K., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Concurrent suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation by NO-1886, increasing lipoprotein lipase activity in Min mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2005), 102: 2970-2974.
- 28) Kawamori, T., Kitamura, T., Watanabe, K., Uchiya, N., Maruyama, T., Narumiya, S., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Prostaglandin E receptor subtype EP(1) deficiency inhibits colon cancer development. *Carcinogenesis* (2005), 26: 353-357.
- 29) Suzuki, R., Kohno, H., Suzui, M., Yoshimi, N., Tsuda, H., Wakabayashi, K. 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* (2006), 27: 619-630.
- 30) Takahashi, M., Mutoh, M., Shoji, Y., Sato, H., Kamanaka, Y., Naka, M., Maruyama, T., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Suppressive effect of an inducible nitric oxide inhibitor, ONO-1714, on AOM-induced rat colon carcinogenesis. *Nitric Oxide* (2006) 14: 130-136.
- 31) 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(Min/+) mice: Inflammatory stimuli by dextran sodium sulfate results in development of multiple colonic neoplasms. *Int. J. Cancer* (2006), 118: 25-34.
- 32) 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*, 27:162-169, 2006.
- 33) Osawa E, Nakajima A, Fujisawa T, Kawamura Y, Toyama-Sorimachi N, Nakagama H and Dohi T. Predominant T helper type 2-inflammatory responses promote murine colon cancers. *Int J Cancer*, 118:2232-2236, 2006.
- 34) Ogawa K, Masutani M, Kato K, Tang M, Kamada N, Suzuki H, Nakagama H, Sugimura T and Shirai T. Parp-1 deficiency does not enhance liver carcinogenesis induced by 2-amino-3-methylimidazo[4,5-*f*]quinoline in mice. *Cancer Lett*, 236:32-38,

- 2006.
- 35) Gunji A, Uemura A, Tsutsumi M, Nozaki T, Kusuoka O, Omura K, Suzuki H, Nakagama H, Sugimura T, 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*, 241:87-92, 2006.
- 36) Nakagama H, Higuchi K, Tanaka E, Tsuchiya N, Nakashima K, Katahira M, and Fukuda H. Molecular mechanisms for maintenance of G-rich short tandem repeats capable of adopting G4 DNA structures. *Mutat Res.*, 25;598(1-2):120-131, 2006
- 37) Takahashi H, Masuda T, Schaefer K, Saubermann LJ, Fujisawa N, Fujisawa T, Fujita N, Yoneda M, Ikeda I, Shimamura T, Saito S, Tachibana M, Wada K, Nakagama H, Kadowaki T and Nakajima A. Inhibition of PPAR γ activity in esophageal carcinoma cells results in a drastic decrease of adhesive and invasive properties followed by an induction of apoptotic cell death. *Cancer Sci*, 97:854-860, 2006.
- 38) Uchida S, Kubo A, Kizu R, Nakagama H, Matsunaga T, Ishizaka Y and Yamashita K. Amino acids C-terminal to the 14-3-3 binding motif in CDC25B affect the efficiency of 14-3-3 binding. *J. Biochem*, 139:761-769, 2006.
- 39) Nakanishi M, Tazawa H, Tanaka T, Sugimura T, Nakagama H. Pathological studies on PhIP and DSS-induced colon carcinogenesis in mice. *Proc Jpn Soc Anim Mod Hum Dis.*, 22:1-7. 2006.
- 40) Ogino H, Shibata A, Gunji A, Suzuki H, Nakagama H, Sugimura T and Masutani M. Agent-dependent effects of PARP-1 deficiency on DNA damage responses and genomic stability in mouse ES cells. *In: New Developments in Stem Cell Research* (Edited by Erik V. Griener) Nova Science Publishers, Inc. pp133-147, 2007.
- 41) Fuku N, Ochiai M, Terada S, Fujimoto E, Nakagam H, Tabata I. Effect of running training on DMH-induced aberrant crypt foci in rat colon. *Med Sci Sports Exerc*, 39 (1):70-74, 2007.
- 42) Fukuda H, Tsuchiya N, Hara-Fujita K, Takagi S, Nagao M, Nakagama H. Induction of abnormal nuclear shapes in two distinct modes by overexpression of serine/threonine protein phosphatase 5 in HeLa cells. *J Cell Biochem* (in press)
2. 学会発表
- 1) Wakabayashi, K., Mutoh, M., Shoji, Y., Takahashi, M., Kawamori, T., Maruyama, T., Narumiya, S., Sugimura, T. Enhancement of intestinal carcinogenesis through prostaglandin E receptor subtype EP4 in rodents. The 93rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, 3321 (oral). San Francisco, CA, USA. March, 2002.
- 2) 庄司 豊、武藤倫弘、渡部浩治、北村

- 知宏、高橋真美、川森俊人、丸山隆幸、成宮周、杉村 隆、若林敬二。大腸発がんにおけるプロスタグランジン受容体の役割。第9回日本がん予防研究会（熊本）、0-16（口演）。2002年7月16日。
- 3) 若林敬二。動物を用いた大腸がんの化学予防研究。第61回日本癌学会。平成14年10月1日。
- 4) 庄司 豊、武藤倫弘、渡部浩治、北村知宏、高橋真美、川森俊人、成宮 周、杉村 隆、若林敬二。プロスタグランジン E2 レセプターEP4 の大腸発がんにおける役割。第61回日本癌学会総会（東京）、2596（口演）。2002年10月2日。
- 5) 仁保直子、高橋真美、庄司 豊、杉村隆、若林敬二。PPAR γ リガンドによるAPC欠損マウスの腸ポリープ形成の抑制。第10回日本がん予防研究会（札幌）、PW1（口演）。2003年6月25日。
- 6) 庄司 豊、渡部浩治、北村知宏、高橋真美、成宮周、杉村 隆、若林敬二。プロスタグランジン E2 受容体サブタイプEP3のAOM誘発大腸発がんに及ぼす影響。第10回日本がん予防研究会（札幌）、PW2（口演）。2003年6月25日。
- 7) 仁保直子、高橋真美、北村知宏、庄司豊、野田哲生、杉村 隆、若林敬二。PPAR γ リガンドによるAPC1309ノックアウトマウスの腸ポリープ形成抑制作用。第62回日本癌学会総会（名古屋）、1351-PA（示説）。2003年9月25日。
- 8) 庄司 豊、高橋真美、渡部浩治、北村知宏、成宮 周、杉村 隆、若林敬二。大腸発がんにおけるプロスタグランジン E2 受容体 EP4 の役割。第62回日本癌学会総会（名古屋）、1209-OP（口演）。2003年9月25日。
- 9) 高橋真美、庄司 豊、仁保直子、杉村隆、若林敬二。iNOS阻害剤ONO-1714のアゾキシメタン(AOM)誘発ラット大腸aberrant crypt foci (ACF)に対する抑制効果。第62回日本癌学会総会（名古屋）、3241-OP（口演）。2003年9月27日。
- 10) 若林敬二。がん化学予防のための基礎研究。第62回日本癌学会。2003年9月26日。
- 11) 高橋真美、坂野克久、仁保直子、杉村隆、若林敬二。高脂血症／糖尿病モデルOLETFラットにおけるアゾキシメタン誘発大腸アベラントクリプトの形成。第11回日本がん予防研究会（東京）、0-3（口演）。2004年7月16日。
- 12) 仁保直子、北村知宏、武藤倫弘、高橋真美、杉村 隆、若林敬二。EP1選択的阻害剤ONO-8711のAOM誘発ラット大腸発がん抑制作用。第11回日本がん予防研究会（東京）、WS2（口演）。2004年7月16日。
- 13) 竹内良人、高橋真美、仁保直子、杉村隆、若林敬二。BOP誘発ハムスター膵発がんにおける基礎飼料の影響。第63回日本癌学会総会（福岡）、P-0063（示説）。2004年9月29日。
- 14) 松原智史、柴田英之、高橋真美、石川文保、横倉照男、杉村 隆、若林敬二。スナネズミのH. pylori誘発胃炎にお

- ける炎症性蛋白質の発現。第 63 回日本癌学会総会 (福岡)、P-0169 (示説)。2004 年 9 月 29 日。
- 15) 庄司 豊、高橋真美、高須賀信夫、仁保直子、成宮 周、杉村 隆、若林敬二。マウス皮膚発がんにおけるプロスタグランジン E2 受容体 EP3 欠損の影響。第 63 回日本癌学会総会 (福岡)、P-0069 (示説)。2004 年 9 月 29 日。
- 16) 仁保直子、武藤倫弘、高橋真美、杉村隆、若林敬二。Apc 遺伝子欠損マウスにおける高脂血症と腸ポリープ形成との関連。第 63 回日本癌学会総会 (福岡)、P-1540 (示説)。2004 年 10 月 1 日。
- 17) 武藤倫弘、仁保直子、北村知宏、高橋真美、杉村 隆、若林敬二。AOM 誘発ラット大腸発がんに対する EP1 選択的阻害剤 ONO-8711 の発がん抑制作用。第 63 回日本癌学会総会 (福岡)、P-1541 (示説)。2004 年 10 月 1 日。
- 18) Mutoh, M., Niho, N., Takahashi, M., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Concomitant suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation by a PPAR gamma ligand, pioglitazone, in Apc-deficient mice. The 3rd Annual AACR International Conference on Frontiers in Cancer Prevention Research, #C41 (poster). Seattle, Washington, USA. October, 16-20, 2004.
- 19) 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)、0-9 (口演)。2005 年 7 月 14 日。
- 20) 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 (AOM) 誘発ラット大腸発がんに対する抑制効果。第 64 回日本癌学会総会 (札幌)、PP1-0480 (示説)。2005 年 9 月 14 日。
- 21) 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)、PP1-0478 (示説)。2005 年 9 月 14 日。
- 22) 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)、PP1-0473 (示説)。2005 年 9 月 14 日。
- 23) 仁保直子、武藤倫弘、高橋真美、杉村隆、若林敬二。LPL 選択的活性化剤による Apc 遺伝子欠損マウスの高脂血症改善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)、W-409 (口演)。2005 年 9 月 15 日。
- 24) 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)、W-907 (口演)。2005 年 9 月 16 日。
- 25) Mutoh, M., Niho, N., Takahashi, M., Sakano, K., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Concomitant suppression of

- hyperlipidemia and intestinal polyp development in Apc-deficient mice by induction of lipoprotein lipase. The 4th Annual AACR International Conference on Frontiers in Cancer Prevention Research, #A45 (poster). Baltimore, Maryland, USA. October,30-November, 2, 2005.
- 26) Dohi T, Nakagama H, Nakajima A, Predominant T helper type 2 in inflammatory responses promote murine colon cancers. 第6回CSDGS (大阪) 2006年1月14日。
- 27) 中西雅子、桑村 充、吉田 緑、前川昭彦、中釜 斉、C57BL/6J マウスに認められた、肝細胞の顆粒状変性/脂肪化と細胞周囲性繊維化を特徴とする肝病変の1例。第22回日本毒性病理学会(鹿児島) 2006年1月26-27日。
- 28) 杉江茂幸、甲野裕之、鈴木里加子、安井由美子、中釜 斉、田中卓二、A/J、SM/J マウスを用いたヘテロサイクリックアミン/DSS マウス大腸発がんモデルにおける系統差の検討。第3回日本癌学会カンファランス(蓼科) 2006年3月9-11日。
- 29) Nakagama H, Ochiai M, Sugimura T, Nakashima K, Tsuchiya N, SND1, a component of RNA-induced silencing complex, is up-regulated in human colon cancers and implicated in early stage colon carcinogenesis. CSHL Symposium, Mechanisms & Models of Cancer. Cold Spring Harbor, NY, USA. August 16-20, 2006.
- 30) 落合雅子、泉谷昌志、佐々木美穂、渡辺昌俊、杉村 隆、中釜 斉、PhIP 誘発大腸発がんの分子機構と系統差。第21回発癌病理研究会(徳島) 2006年8月28-30日。
- 31) 落合雅子、渡邊昌俊、田澤 大、杉村隆、中釜 斉、PhIP 誘発ラット大腸発がんの初期病変と、b-catenin 遺伝子変異及び遺伝子発現プロファイルの系統差。第17回日本消化器癌発生学会総会(名古屋) 2006年9月14-15日。
- 32) 中釜 斉、落合雅子、中島克彦、土屋直人、大腸発がん初期過程における翻訳関連因子SND1の関与。第17回日本消化器癌発生学会総会(名古屋) 2006年9月14-15日。
- 33) 樋口久美子、中釜 斉、ゲノム中に散在するG-rich リピート配列を安定に複製する因子の探索。第65回日本癌学会総会(横浜)、口頭。 2006年9月28-30日。
- 34) 土屋直人、落合雅子、杉村 隆、中釜 斉、新規翻訳抑制因子SND1:大腸発がん初期過程への関与。第65回日本癌学会総会(横浜)、口頭。 2006年9月28-30日。
- 35) 落合雅子、渡邊昌俊、田澤 大、杉村隆、中釜 斉、PhIP 誘発ラット大腸がんにおける b-catenin 遺伝子変異及び遺伝子発現プロファイルの系統差。第65回日本癌学会総会(横浜)、口頭。 2006年9月28-30日。
- 36) 福田博政、田中悦子、杉村隆、清宮啓之、中釜 斉、hnRNP A3 のテロメア維持への関与の可能性について。第

- 65 回日本癌学会総会 (横浜)、ポスター。 2006 年 9 月 28-30 日。
- 37) 田澤 大、土屋直人、落合雅子、杉村隆、中釜 斉、ヒト大腸がん細胞株において DNA 損傷誘発剤アドリアマイシン処理により発現変化する microRNA の探索。第 65 回日本癌学会総会 (横浜)、ポスター。 2006 年 9 月 28-30 日。
- 38) 泉谷昌志、落合雅子、土肥多恵子、杉村 隆、中釜 斉、化学発がんモデルを用いたマウス大腸腫瘍の genome-wide array CGH 解析。第 65 回日本癌学会総会 (横浜)、ポスター。 2006 年 9 月 28-30 日。
- 39) 近藤靖之、落合雅子、杉村 隆、中釜 斉、PhIP 誘発ラット大腸発がん感受性遺伝子の探索。第 65 回日本癌学会総会 (横浜)、ポスター。 2006 年 9 月 28-30 日。
- 40) 阿部浩一郎、近藤靖之、中西雅子、落合雅子、久山 泰、杉村 隆、中釜 斉、ゲノム網羅的なアレイ CGH を用いた PhIP 誘発ラット大腸腫瘍における遺伝子増幅、欠失の解析。第 65 回日本癌学会総会 (横浜)、ポスター。 2006 年 9 月 28-30 日。
- 41) 中釜 斉、ラット大腸がんモデルを用いた発がん分子機構の解明。第 65 回日本癌学会総会 (横浜)、シンポジウム。 2006 年 9 月 28-30 日。
- 42) 土肥多恵子、川島 麗、河村由紀、中島 淳、中釜 斉、T-ヘルパー 2 型サイトカインによる消化管上皮修復の遅延と発癌の促進。第 65 回日本癌学会総会 (横浜)、口頭。 2006 年 9 月 28-30 日。
- 43) 今井俊夫、福田勝洋、蓮村麻衣、曹 永晩、太田世志雄、高見成昭、中釜 斉、広瀬 雅雄、DMH-dextran sodium sulfate ラット大腸発がんモデルにみられる再生粘膜における b-catenin の異常発現。第 65 回日本癌学会総会 (横浜)、口頭。 2006 年 9 月 28-30 日。
- 44) 杉江茂幸、甲野裕之、鈴木里加子、安井由美子、中釜 斉、田中卓二、A/J、SM/J マウスを用いたヘテロサイクリックアミン/DSS マウス大腸発がんモデルにおける系統差の検討。第 65 回日本癌学会総会 (横浜)、ポスター。 2006 年 9 月 28-30 日。
- 45) Takahashi H, Ikeda I, Fujisawa T, Takayama T, Nakagama H, Nakajima A, Pilot study of chemopreventive effect of pioglitazone for CRC using aberrant crypt foci as a biomarker. 第 15 回日本消化器関連学会週間 (札幌) 2006 年 10 月 11-15 日。
- 46) Fukuda H, Seki C, Takamura T, Nakagama H, n vitro DNA replication on an oligonucleotide template containing site-specific 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) adduct in the G-rich repetitive sequence. 第 18 回 DNA 複製・分配ワークショップ (熱海) 2006 年 10 月 30 日-11 月 1 日。
- 47) 中釜 斉、PhIP 誘発大腸発がんモデル—初期発生から浸潤性進展まで—。第 23 回日本疾患モデル学会総会 (伊