

## 大腸発癌における炎症の関与とその分子機構の解明

分担研究者 中島 淳 横浜市立大学大学院医学研究科 分子消化管内化学 準教授

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 Activated-Receptor gamma) は脂肪細胞や腸管およびほとんどのすべての癌において高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。われわれはこれまで PPAR $\gamma$  の活性化が抗炎症作用・発癌抑制作用を示すことを報告してきたが、今研究では PPAR $\gamma$  の阻害剤および siRNA は大腸癌培養細胞に対し、アクチンファイバーの消失を伴った形態変化を起こした後剥離し、アポトーシスに至り、細胞浸潤能を有意に低下させ、大腸癌マウス肝転移モデルにおいて転移巣の数・体積を減少させた。またマウス発癌モデルにおいて PPAR $\gamma$  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) の発生を抑制することを報告したが、拡大内視鏡の進歩により観察が可能となったヒト ACF をメルクマールとし、PPAR $\gamma$  リガンド投与でヒト ACF が消退・消失することをパイロットスタディーで確認した。さらに ACF は内臓脂肪と相関があり内臓脂肪を減少させることで大腸前癌病変を減少させることが示唆され、詳細な検討が課題となった。今後、既存の抗癌剤との併用による相乗効果、副作用の軽減、QOL の維持、癌死の減少など PPAR $\gamma$  リガンドの臨床応用が期待される。

### 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し、PPAR $\gamma$  阻害剤が培養がん細胞の増殖を抑制することを最近発見した。これまで PPAR $\gamma$  を抑制した場合の細胞に与える影響に関する報告はなく、PPAR $\gamma$  阻害剤および siRNA の大腸癌培養細胞に対する作用を検討した。

さらに大腸癌と関連が指摘されている肥満や糖尿病など生活習慣病の因子と拡大内視鏡の進歩により観察可能となったヒト ACF との相関を検討する。また、ACF をメルクマールとし、PPAR $\gamma$  リガンドの作用を検

討する。

### B. 研究方法

平成 16 年 4 月より当院で下部消化管内視鏡を行い 400 例に対し dysplastic ACF を観察した。そのうち同意の得られた 50 例に対し問診、採血、腹部 CT 検査を行い、ACF の個数と年齢、身長、体重、ウエスト、BMI、糖尿病罹患歴、HbA1c、血糖、HOMA-IR、Tcho、TG、CRP、L/S 比、内臓脂肪、皮下脂肪の相関を、さらに IGF-1、レプチン、アディポネクチンなどのアディポサイトカインについても相関を解析した。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 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、これらの減少する傾向を認めた。252 例中 dysplastic ACF と肥満、特に内臓脂肪型肥満は特に強い相関を認めた。このメカニズムとして内臓脂肪の分泌するアディポネクチンなどのアディポサイトカインの関与、さらにこれらが細胞増殖に積極的に関与している可能性が示唆された。

#### D. 考察

PPAR $\gamma$ 阻害剤およびsiRNAにより、接着していた大腸癌培養細胞はアクチンファイバーの消失を伴った形態変化を起こした後剥離し、アポトーシスに至った。また、PPAR $\gamma$ 阻害剤は細胞浸潤能を有意に低下させ、大腸癌マウス肝転移モデルにおいて転移巣の数・体積を減少させた。PPAR $\gamma$ は抑制することによりアポトーシスを誘導することが明らかとなった。一般に大腸癌化学発癌予防は癌発生の現象をメルクマールに行うため長い時間と費用を必要とする研究になる。与えられた短期間で臨床研究成果を出すためメルクマールとしてACFを用いたのは大変有用であった。またACFは大腸前がん病変と考えられており、これが内臓脂肪や糖尿病など生活習慣病と関連することから、これらメカニズムの解析が大腸癌の減少につながる可能性がある。

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)により得られたサンプルから作用メカニズムの解析、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、大腸癌の二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化学発癌予防の大規模治験が進行中である。これにはアスピリンやスリダクなどNSAIDsが多く用いられているがCOX-2阻害薬による大規模臨床治験がその重篤な副作用のため頓挫したことは記憶に新しく、PPAR $\gamma$ リガンドは安全性が確立しておりこれに変わる有望な候補として期待される。生活習慣病は社会問題となっているが大腸前がん病変がこれと関連があり、内臓脂肪が鍵を握るそのメカニズムを解明することで大腸癌の罹患率・死亡率を低下しうる可能性がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Katherine L. Schaefer, Hirokazu Takahashi, Victor M. Morales, Gianni Narris, Susan Barton, Emi Osawa, Atsushi Nakajima, Lawrence J. Saubermann PPAR $\gamma$  inhibitors reduce tubulin protein levels by a PPAR $\gamma$  PPAR $\delta$  and proteasome-independent mechanism, resulting in cell cycle arrest, apoptosis and reduced metastasis of colorectal carcinoma cells  
*Int. J. Cancer* 2006 ;120 : 702-713
2. Hirokazu Takahashi, Kouji Fujita, Toshio Fujisawa, Kyoko Yonemitsu, Ayako Tomimoto, Ikuko Ikeda, Masato Yoneda, Katherine Schaefer, Lawrence J Saubermann, Takeshi Shimamura, Satoru Saitoh, Masashi Tachibana, Koichiro Wada, Hitoshi Nakagama, Atsushi Nakajima Inhibition of peroxisome proliferators-activated receptor gamma

- activity in esophageal carcinoma cells results in a drastic decrease of invasive properties. *Cancer Sci.* 2006;97(9):4906-9
3. Koichiro Wada, Makoto Arita, Atsushi Nakajima, Kazufumi Katayama, Chiho Kudo, Yoshinori Kamisaki, Charles N. Serhan  
Leukotriene B4 and lipoxin A4 are regulatory signals for neural stem cell proliferation and differentiation  
*The FASEB Journal* 2006;06:1785-1792
  4. Ito H, Funahashi S, Yamauchi N, Shibahara J, Midorikawa Y, Kawai S, Kinoshita Y, Watanave A, Hippo Y, Ohtomo T, Iwanari H, Nakajima A, Makuuchi M, Fukayama M, Hirata Y, Hamakubo T, Kodama T, Tsuchiya M, Aburatani H.  
Identification of ROBO1 as a novel hepatocellular carcinoma antigen and a potential therapeutic and diagnostic target. *Clin Cancer Res.* 2006 ; 12(11 Pt 1) : 3257-3264
  5. Hayashi M, Inamori M, Goto K, Akiyama T, Fujita K, Ikeda I, Fujisawa T, Takahashi H, Yoneda M, Hara K, Abe Y, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Ueno N, Nakajima A, Hamada Y, fukutomi H, Satsuta H.  
Blastocystis hominis infection in patient with regular dialysis. *J Gastroenterol.* 2006; 41(6) : 605-606
  6. Koichiro Wada, Atsushi Nakajima, Katayama Kazufumi, Chiho Kudo, Atsuhito Shibuya, Naoto Kubota, Yasuo Terauchi, Masashi tachibana, Hiroyuki Miyoshi, Yoshinori Kamisaki, Tadanori Mayumi, Takashi Kadowaki, Richard S. Blumberg.  
Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\gamma$ -mediated Regulation of Neural Stem Cell Proliferation and Differentiation. *Journal of Biological Chemistry* 2006;18:12673-81
  7. Hideyuki Kayama, Masahiko Inamori, Jun-ichi Togawa, Takeshi Shimamura, Yoko Tokita, Tadashi Umezawa, Takashi Sakaguchi, Makoto Naitoh, ajime Nagase, Atsushi Nakajima, Toshifumi Saito, Shizuo Tominaga, Norio Ueno, Katsuaki Tanaka, Hisahiko Sekihara  
Pleural Effusions following Endoscopic Injection Sclerotherapy for Cirrhotic Patients with Exophageal Varices  
*Hepato-Gastroenterology* 2006; 53 :376-380
  8. Masahiko Inamori, Takeshi Shimamura, Hajime Nagase, Yasunobu Abe, Tadashi Umezawa, Atsushi akajima, Toshifumi Saito, Norio Ueno, Katsuaki Tanaka, Hisahiko Sekihara, Jun-ichi Togawa, Hiroki Kaifu, Hideo Tsuboi, Hideyuki Kayama, Shizuo tominaga.  
mRNA Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase, Endothelial Nitric Oxide Synthase and Vascular Endothelial growth Gactor in Exophageal Mucosa Biopsy Specimens from Patients with Reflux Exophagitis  
*Hepat-Gastroenterology* 2006;53 :361-365
  9. Osawa E, Nakajima A, Fujisawa T, Kawamura YI, Toyama-Sorimachi N, Nakagama H, Dohi-T. Predominant T

- helper type 2-inflammatory responses promote murine colon cancers. *Int J. Cancer*. 2006 May;118(9):2232-6
10. Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, Terauchi Y. Relationship between the serum concentrations of C-reactive protein and parameters of adiposity and insulin resistance in patients with type2 diabetes mellitus *Endocr J*. 2006;53(3) : 345-356
  11. Abe Y, Inamori M, Fujita K, Fujisawa T, Fujisawa N, Yoneda M, Takahashi H, Ikeda T, Hara K, Akiyama T, Kawamura H, Kato A, Kirikoshi H, Kobayashi N, Kubota K, Saito S, Sasaki T, Inayama Y, Ueno N, Nakajima A. Gastrointestinal:rectal polyp associated with schistosomiasis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(7) : 1216
  12. Inamori M, Ueno N, Fujita K, Fujisawa N, Yoneda M, Takahashi H, Ikeda T, Kawamura H, Abe Y, Kato A, Kirikoshi H, Kobayashi N, Shimamura T, Kubota K, Saito S, Sakaguchi T, Yamanaka S, Inayama Y, Nakajima A. Gastrointestinal :Gastrointestinal metastases from malignant melanoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21 :327
  13. Inamori M, Akiyama T, Akimoto K, Takahashi H, Abe Y, Nakajima A. Evaluation of postprandial 3 h pH monitoring for gastroesophageal reflux disease:is there a possibility of streamlining the 24 h test? *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(11) :1751-1752
  14. Kubota K, Kakuta Y, Kawamura s, Abe Y, Inamori M, Kawamura H, Kirikoshi H, Kobayashi N, Saito S, Nakajima A. Undifferentiated spindle-cell carcinoma of the gallbladder:an immunohistochemical study. *J Hepatobiliary Pncreat Surg*. 2006;13(5) :468-471
  15. Nagaishi T, Pao L, Lin SH, Iijima H, Kaser A Qiao SW, Chen Z, Glickman J, Najjar SM, Nakajima A, Neel BG, Blumberg RS. SHP1 Phosphatase-Dependent T Cell Inhibition by CEACAMI Adhesion Molocule Isoforms. *Immunity*. 2006 Nov;209(Pt22):4574-9
  16. 高橋宏和, 中島淳 PPAR と大腸癌 医学のあゆみ 2006; 220: 86
  17. 藤澤聡郎, 高橋宏和, 富本彩子, 米満恭子, 中島淳 大腸癌と PPAR $\gamma$  最新医学 2006; 61: 2021-2029\_
2. 学会発表
    1. 米田正人、藤田浩司、中島淳、和田孝一郎 PPAR $\gamma$  リガンドを用いた非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の治療戦略 第 79 回日本薬理学会年会 平成 18 年 3 月 10 日 横浜
    2. 高橋宏和、中島淳、中益斉 PPAR $\alpha$  阻害による癌細胞でのアノイキス誘発と浸潤・転移抑制への応用 平成 18 年 3 月 10 日 横浜
    3. 中島淳 クロウン臨床 座長 第 9 2 回日本消化器病学会総会 平成 18 年 4 月 22 日 福岡
    4. 稲森正彦、藤澤信隆、秋山智之、池田郁子、

- 藤澤聡郎、藤田浩司、米田正人、高橋宏和、原浩二、安崎弘晃、河村晴信、阿部泰伸、日下部明彦、桐越博之、川口義明、窪田賢輔、斉藤聡、川名一朗、上野規男、中島淳 Peppermint oil 投与による胃排出能の変化について：Breath ID system を用いた連続呼気採取による評価 第92回日本消化器病学会総会 平成18年4月22日 福岡
5. 高橋宏和、高山哲治、中島淳、池田郁子、藤澤聡郎、藤田浩司、秋山智之、米田正人、稲森正彦、阿部泰伸、桐越博之、窪田賢輔、斉藤聡、上野規男、大腸前癌病変と生活習慣病 第92回日本消化器病学会総会 平成18年4月22日 福岡
6. Hiroyuki Kirikoshi, Koji Fujita, Masato Yoneda, Satoru Saito, and Atsushi Nakajima The Outcome of the Combined Trans Arterial Chemo Embolization (TACE) and Percutaneous Ethanol Injection (PEI) therapies for Hepatocellular Carcinoma (HCC) DDW 2006 May 2006 Los Angeles
7. Masato Yoneda, Koji Fujita, Hiroyuki Kirikoshi, Satoru Saito, Atsushi Nakajima Hiroyuki Abratani Global Gene Expression Analysis of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) compared with nonalcohol steatosis DDW 2006 May 2006 Los Angeles
8. Koji Fujita, Hiroyuki Kirikoshi, Masato Yoneda, Satoru Saito, Atsushi Nakajima Crucial role of extra hepatic derived Nitric Oxide in the development of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) DDW 2006 May 2006 Los Angeles
9. 高橋宏和、高山哲治、中島淳 大腸前癌病変と生活習慣病 第65回日本癌学会学術総会 平成18年9月28日 横浜
- 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

## 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
Li Q, Dashwood WM, Zhong X, Nakagama H, Dashwood RH.	Bcl-2 overexpression in PhIP-induced colon tumors: cloning of the rat <i>Bcl-2</i> promoter and characterization of a pathway involving $\beta$ -catenin, c-Myc and E2F1.	Oncogene		in press	2007
Motoyama JPL, Kim-Motoyama H, Kim P, Nakagama H, Miyagawa K, Suzuki K.	Identification of dermcidin in human gestationa tissue and characterization of its proteolytic activity.	Biochem Biophys Res Commun.		in press	2007
Shirato M, Tozawa S, Maeda D, Watanabe M, Nakagama H, Masutani M.	Poly(etheno ADP-ribose) blocks poly(ADP-ribose) glycohydrolase activity.	Biochem Biophys Res Commun.	355	451-456	2007
Fukuda H, Tsuchiya N, Hara-Fujita K, Takagi S, Nagao M, Nakagama H.	Induction of abnormal nuclear shapes in two distinct modes by over-expression of serine/threonine protein phosphatase 5 in HeLa cells.	J Cell Biochem		in press	2007
Fuku N, Ochiai M, Terada S, Fujimoto E, Nakagama H, Tabata I.	Effect of running training on DMH-induced aberrant crypt foci in rat colon.	Med Sci Sport Exer.	39	70-74	2007
Uchida S, Kubo A, Kizu R, Nakagama H, Matsunaga T, Ishizaka Y, 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, <u>Nakagama H</u> , Kadowaki T, Nakajima A.	Inhibition of PPAR $\gamma$ 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
<u>Nakagama H</u> , Higuchi K, Tanaka E, Tsuchiya N, Nakashima K, Katahira M, Fukuda H.	Molecular mechanisms for maintenance of G-rich short tandem repeats capable of adopting G4 DNA structures.	Mutat Res.	598	120-131	2006
Gunji A, Uemura A, Tsutsumi M, Nozaki T, Kusuoka O, Omura K, Suzuki H, <u>Nakagama H</u> , 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
Ogawa K, Masutani M, Kato K, Tang M, Kamada N, Suzuki H, <u>Nakagama H</u> , Sugimura T, Shirai T	Parp-1 deficiency does not enhance liver carcinogenesis induced by 2-amino- 3-methylimidazo- [4,5- <i>f</i> ]quinoline in mice.	Cancer Lett.	236	32-38	2006
Osawa E, Nakajima A, Fujisawa T, Kawamura Y, Toyama- Sorimachi N, <u>Nakagama H</u> , Dohi T.	Predominant T helper type 2-inflammatory responses promote murine colon cancers	Int J Cancer	118	2232-2236	2006
Suzuki R, Kohno H, Sugie S, <u>Nakagama H</u> , Tanaka T	Strain differences in the susceptibility to azoxymethane and dextran sodium sulfate-induced colon carcinogenesis in mice	Carcinogenes is	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
Kamimura K, Ohi H, Kubota T, Okazuka K, Yoshikai Y, Wakabayashi Y, Aoyagi Y, Mishima Y, <u>Kominami R</u>	Haploinsufficiency of Bcl11b for suppression of lymphomagenesis and thymocyte development.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	355	538542	2007
Kamimura K, Mishima Y, Obata M, Endo T, Aoyagi Y, <u>Kominami R</u>	Lack of Bcl11b tumor suppressor results in vulnerability to DNA replication stress and damages.	Oncogene	doi:10.1038/sj.onc.1210388.		2007
Ohi H, Mishima Y, Kamimura K, Maruyama M, Sasai K, <u>Kominami R</u>	Multi-step lymphomagenesis deduced from DNA changes in thymic lymphomas and atrophic thymuses at various times after $\gamma$ -irradiation.	Oncogene	doi:10.1038/sj.onc.1210325.		2007
Maruyama M, Yamamoto T, Kohara Y, Katsuragi Y, Mishima Y, Aoyagi Y, <u>Kominami R</u>	Mtf-1 lymphoma-susceptibility locus affects retention of large thymocytes with high ROS levels in mice after $\gamma$ -irradiation.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	354	209-215	2007
Narai S, Kodama Y, Maeda Y, Yokoyama M, Takagi R, <u>Kominami R</u>	Trp53 affects the developmental anomaly of clefts of the palate in irradiated mouse embryos but not clefts of the lip with or without the palate.	Radiation Research	166	877-882	2006
Suzuki R, Kohno H, Yasui Y, Hata K, <u>Sugie S</u> , Miyamoto S, Sugawara K, Sumida T, Hirose Y, Tanaka T.	Diet supplemented with citrus unshiu segment membrane suppresses chemically induced colonic preneoplastic lesions and fatty liver in male db/db mice.	Int J Cancer	120	252-258	2007
Mori Y, Tatematsu K, Koide A, <u>Sugie S</u> , Tanaka T, Mori H.	Modification by curcumin of mutagenic activation of carcinogenic N-nitrosamines by extrahepatic cytochromes P-450 2B1 and 2E1 in rats	Cancer Sci.	97	896-904	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
Miyamoto S, Kohno H, Suzuki R, <u>Sugie S</u> , Murakami A, Ohigashi H, Tanaka T.	Preventive effects of chrysin on the development of azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats.	Oncol Rep.	15	1169-1173	2006
Suzuki R, Kohno H, <u>Sugie S</u> , 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
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	25-34	2006
Tokuda S, <u>Kuramoto T</u> , Tanaka T, Kaneko S, Takeuchi IK, Sasa M, Serikawa T	The ataxic groggy rat has a missense mutation in the P/Q-type voltage gated Ca <sup>2+</sup> channel $\alpha$ 1A subunit gene and exhibits absence seizures.	Brain Res.	1133	168-177	2007
Schaefer KL, Takahashi H, Morales VM, Narris G, Barton S, Emi Osawa E, <u>Nakajima A</u> , Saubermann LJ	PPAR $\gamma$ inhibitors reduce tubulin protein levels by a PPAR $\gamma$ PPAR $\delta$ and proteasome-independent mechanism, resulting in cell cycle arrest, apoptosis and reduced metastasis of colorectal carcinoma cells	Int. J. Cancer	120	702-713	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
Takahashi H, Fujita K, Fujisawa T, Yonemitsu K, Tomimoto A, Ikeda I, Yoneda M, Schaefer K, Saubermann LJ, Shimamura T, Saitoh S, Tachibana M, Wada K, Nakagama H, <u>Nakajima A</u>	Inhibition of peroxisome proliferators- activated receptor gamma activity in esophageal carcinoma cells results in a drastic decrease of invasive properties.	Cancer Sci.	97	854-860	2006
Wada K, Arita M, <u>Nakajima A</u> , Katayama K, Kudo C, Kamisaki Y, Serhan CN	Leukotriene B4 and lipoxin A4 are regulatory signals for neural stem cell proliferation and differentiation	The FASEB Journal	20	1785-1792	2006
Ito H, Funahashi S, Yamauchi N, Shibahara J, Midorikawa Y, Kawai S, Kinoshita Y, Watanabe A, Hippo Y, Ohtomo T, Iwanari H, <u>Nakajima A</u> , Makuuchi M, Fukayama M, Hirata Y, Hamakubo T, Kodama T, Tsuchiya M, Aburatani H.	Identification of ROBO1 as a novel hepatocellular carcinoma antigen and a potential therapeutic and diagnostic target.	Clin Cancer Res.	12	3257-3264	2006
Hayashi M, Inamori M, Goto K, Akiyama T, Fujita K, Ikeda I, Fujisawa T, Takahashi H, Yoneda M, Hara K, Abe Y, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Ueno N, <u>Nakajima A</u> , Hamada Y, fukutomi H, Satsuta H.	<i>Blastocystis hominis</i> infection in patient with regular dialysis.	J Gastroentero l.	41	605-606	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
Wada K, Nakajima A, Katayama K, Kudo C, Shibuya A, Kubota N, Terauchi Y, Tachibana M, Miyoshi H, Kamisaki Y, Mayumi T, Kadowaki T, Blumberg RS.	Peroxisome Proliferator- activated Receptor $\gamma$ - mediated Regulation of Neural Stem Cell Proliferation and Differentiation.	Journal of Biological Chemistry	281	12673- 12681	2006
Kayama H, Inamori M, Togawa J, Shimamura T, Tokita Y, Umezawa T, Sakaguchi T, Naitoh M, Nagase H, Nakajima A, Saito T, Tominaga S, Ueno N, Tanaka K, Sekihara H	Pleural Effusions following Endoscopic Injection Sclerotherapy for Cirrhotic Patients with Exophageal Varices	Hepato- Gastroentero logy	53	376-380	2006
Inamori M, Shimamura T, Nagase H, Abe Y, Umezawa T, Nakajima A, Saito T, Ueno N, Tanaka K, Sekihara H, Togawa J, Kaifu H, Tsuboi H, Kayama H, Tominaga S.	mRNA Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase, Endothelial Nitric Oxide Synthase and Vascular Endothelial growth Gactor in Exophageal Mucosa Biopsy Specimens from Patients with Reflux Exophagitis	Hepato- Gastroentero logy	53	361-365	2006
Osawa E, Nakajima A, Fujisawa T, Kawamura YI, Toyama-Sorimachi N, Nakagama H, Dohi-T.	Predominant T helper type 2-inflammatory responses promote murine colon cancers.	Int J. Cance r.	118	2232-2236	2006
Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, Terauchi Y.	Relationship between the serum concentrations of C- reactive protein and parameters of adiposity and insulin resistance in patients with type2 diabetes mellitus	Endocr J.	53	345-356	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
Abe Y, Inamori M, Fujita K, Fujisawa T, Fujisawa N, Yoneda M, Takahashi H, Ikeda T, Hara K, Akiyama T, Kawamura H, Kato A, Kirikoshi H, Kobayashi N, Kubota K, Saito S, Sasaki T, Inayama Y, Ueno N, <u>Nakajima A.</u>	Gastrointestinal:rectal polyp associated with schistosomiasis.	J Gastroenterol Hepatol.	21	1216	2006
Inamori M, Ueno N, Fujita K, Fujisawa N, Yoneda M, Takahashi H, Ikeda T, Kawamura H, Abe Y, Kato A, Kirikoshi H, Kobayashi N, Shimamura T, Kubota K, Saito S, Sakaguchi T, Yamanaka S, Inayama Y, <u>Nakajima A.</u>	Gastrointestinal :Gastrointestinal metastases from malignant melanoma.	J Gastroenterol Hepatol.	21	327	2006
Inamori M, Akiyama T, Akimoto K, Takahashi H, Abe Y, <u>Nakajima A.</u>	Evaluation of postprandial 3 h pH monitoring for gastroesophageal reflux disease:is there a possibility of streamlining the 24 h test?	J Gastroenterol Hepatol	21	1761-1762	2006
Kubota K, Kakuta Y, Kawamura s, Abe Y, Inamori M, Kawamura H, Kirikoshi H, Kobayashi N, Saito S, <u>Nakajima A.</u>	Undifferentiated spindle-cell carcinoma of the gallbladder:an immunohistochemical study.	J Hepato-biliary Pncreat Surg.	13	468-471	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
Nagaishi T, Pao L, Lin SH, Iijima H, Kaser A Qiao SW, Chen Z, Glickman J, Najjar SM, Nakajima A, Neel BG, Blumberg RS.	SHP1 Phosphatase-Dependent T Cell Inhibition by CEACAM1 Adhesion Molecule Isoforms.	Immunity.	209 (Pt22)	4574-4579	2006
高橋宏和, 中島淳	PPARと大腸癌	医学のあゆみ	220	81-86	2006
藤澤聡郎, 高橋宏和, 富本彩子, 米満恭子, 中島淳	大腸癌とPPAR $\gamma$	最新医学	61巻9月増刊号	2021-2029	2006