

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

疾患モデルを用いた発がんの分子機構及び感受性要因の
解明とその臨床応用

平成16年度～平成18年度 総合研究報告書

主任研究者 中釜 齊

平成19（2007）年4月

目 次

I. 総合研究報告	
疾患モデルを用いた発がんの分子機構及び	
感受性要因の解明とその臨床応用	1
中釜 齊	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	27
III. 研究成果の刊行物・別刷	(別添)

厚生労働省科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
総合研究報告書

疾患モデルを用いた発がんの分子機構及び感受性要因の解明とその臨床応用

主任研究者 中釜 斉 国立がんセンター研究所 生化学部 部長

研究要旨

種々の発がんモデル動物の構築とそれらを用いた遺伝学的解析は、ヒト発がんの分子機構や感受性要因の解明に向けて、補完的かつ不可欠な役割を担うものである。PhIP 誘発ラット大腸がんモデルを用い、感受性候補遺伝子の局在候補領域を約 2 Mb に限定化した。DSS 併用 PhIP 誘発マウス大腸がんモデルでは、系統間で発がん感受性に差があり、コンソミック系統を用いた抵抗性遺伝子の効率的なマッピングが可能となった。遺伝子変異スペクトラムが異なる大腸発がん物質 PhIP と AOM の併用投与により、浸潤性進展を示す大腸がんが誘発され、一部の浸潤性腫瘍で K-ras 変異が認められた。ラット大腸腫瘍のゲノム網羅的なアレイ CGH 解析により、系統特異的に copy 数が増加している領域を 2 番染色体に同定した。Snd1 は大腸初期病変である non-dysplastic ACF から発現上昇が見られ、ラット小腸由来の上皮細胞株での過剰発現により、細胞極性の消失による細胞増殖亢進が認められ、Apc 蛋白質の発現低下を誘導した。また、SND1 が細胞傷害性ストレスへの応答反応に関与している可能性が示唆された。DSS 併用マウス大腸がんモデルにおいて、非大腸発がん物質 NKK の前処理による大腸発がん促進作用を見出した。ヒト潰瘍性大腸炎でメチル化レベルが上昇している *Esr1* は、ラット潰瘍性大腸炎モデルの大腸腺管でもメチル化レベルの上昇が認められた。PPAR γ 阻害剤及び siRNA 処理によるヒト大腸がん細胞株の足場消失による細胞死の誘導、細胞浸潤能の低下、肝転移マウスモデルにおける転移能の抑制を見出した。下部消化管拡大内臓による観察により、PPAR γ リガンド投与でヒト大腸 ACF が消退・消失することを確認し、また、dysplastic ACF の個数と、肥満、特に内臓脂肪肥満との強い相関を認めた。

発がん感受性要因の解明においては、胃発がん抵抗性ラットで高発現していた抵抗性候補遺伝子である *Crabp2* の発現量と胃がん感受性との関連を解析するため、*Crabp2* のトランスジェニックラット (Tg) を作製し、*Crabp2* を高発現している Tg を得た。さらに、マウスリンパ腫発がん感受性 *MTF-1* 候補遺伝子の、遺伝子多型 (S462P) による下流遺伝子制御の違いを明らかにし、Pro 型 *Mtf-1* は放射線による酸化ストレスの作用を減弱し、リンパ腫発がんに対して抵抗性を賦与することが示唆された。放射線照射後の萎縮胸腺では、単クローン性の大型リンパ球が持続的に存在し、これがリンパ腫前駆体細胞の候補と考えられた。ENU ミュータジェネシスの方法により、1,735 頭分の DNA アーカイブ、精子アーカイブを作製し、このアーカイブから、*Apc* 遺伝子にストップコドン変異 (S2522X) を持つ *Apc* 遺伝子ノックアウトラットを系統化した。

分担研究者

中釜 斉	国立がんセンター研究所	部長
木南 凌	新潟大学大学院医歯学総合研究科	教授
山下 聡	国立がんセンター研究所	主任研究官
杉江茂幸	金沢医科大学	教授
庫本高志	京都大学医学研究科	助教授
中島 淳	横浜市立大学医学部	準教授

A. 研究目的

本研究では、発がんの動物モデルを用いて、消化器がんを中心としたがんの初期発生及び進展過程における遺伝子変異、発現変化及びゲノム変化の解明、発がんに対する環境及び遺伝的修飾要因の同定、個々人の発がん感受性を規定する遺伝的要因を明らかにすることを目的とする。さらに、得られた成果を、がんの早期診断や遺伝子情報に基づいたテーラーメイドのがん予防策の構築、がんの新規治療

薬・予防薬開発のための標的となる候補分子の同定を通じての臨床への応用を目指している。具体的な研究課題としては、大腸、胃、リンパ腫発がんの発がんの感受性及び抵抗性を規定する候補遺伝子の局在を限定化し、責任遺伝子を同定する。感受性の候補遺伝子として同定されたものに関しては、細胞増殖などへの関与を解析し、ヒトがん発症への関与についても検討を開始する。また、オリゴヌクレオチドアレイを用いて、大腸がん等の初期発生や浸潤性進展過程に重要な役割を果たしているゲノム変化を突き止め、責任遺伝子を同定し、これら遺伝子のヒトがんの早期診断マーカーとしての有用性についても検討する。さらに、ミュータジェネシスの方法で、APC及びp53遺伝子等のがん関連遺伝子の変異ラットを樹立し、発がんの分子機構の解明と、新規のがん治療薬や予防薬の開発に有用な疾患モデルの開発を目指す。

B. 研究方法

(1) 大腸発がん感受性候補遺伝子 *Sct* の候補領域の限定化及び発現解析による探索

遺伝学的方法によりマップした大腸発がん感受性遺伝子 *Sct* の候補領域に関して、当該ゲノム領域 (ラット 16 番染色体上の D16Rat12~D16Wox3) を含むコンジェニック C 系統を起始動物として複数のサブコンジェニック系統を作製した。サブコンジェニック系統における ACF 誘発性を、PhIP 400 ppm 混餌普通食 2 週間+高脂肪食 4 週間投与 (短期投与) により検討した。また、18 種類のラット系統を用い、ACF の誘発性とハプロタイプ解析による遺伝多型との相関性について検討した。限定化した該当領域に存在する遺伝子をラットゲノム情報から選択し、遺伝子発現解析により候補遺伝子の探索を行った。親系統である F344 (F) 及び ACI (A) ラットに、PhIP 含有飼料もしくは基礎飼料を投与し、投与開始から 0, 1 及び 2 週後にラット正常大腸粘膜を採取し、RNA を抽出し、定量的 RT-PCR 法により解析した。

(2) DSS 併用 PhIP 誘発マウス大腸発がんモデルにお

ける系統差の検討

C57BL/6N、BALB/c、DBA/2N、SM/J、A/J マウスを用い、PhIP、MeIQx、azoxymethane の単回投与を行い、発がん物質投与 1 週間後から 1 週間 1%~2% DSS を飲水投与し、20 週後、安楽死させ、大腸腫瘍の発生率を解析した。大腸腫瘍は、免疫組織学的染色を含む病理組織学的解析を行った。

C57BL/6J 及び MSM/Ms については、PhIP は 100 mg/kg B.W. ないし 200 mg/kg B.W. を胃内強制経口投与し、PhIP 投与 1 週間後から 1~2 % DSS の飲水投与 (1 週間) を 1 クール或いは 2~3 週間の間隔を置いて 2 クール実施した。実験開始後 20 週目にマウスを解剖し、大腸腫瘍の発生数を調べた。

(3) PhIP と AOM による発がん共同効果

遺伝子変異スペクトラムの異なる大腸発がん物質 PhIP と AOM を併用した場合の大腸発がんに及ぼす影響について検討した。6 週齢 F344 雄ラットを用い、AOM 投与群には実験開始後 3 週時に AOM の単回投与を行った。PhIP 投与群としては普通食に 400 ppm PhIP を混餌して投与し、さらに 3 週時に AOM 投与を行う PhIP+AOM 併用群を作成した。実験開始後 32 週に大腸病変を観察した。大腸腫瘍について、*β-catenine*, *Apc*, *K-ras* 変異の有無を解析した。

(4) ラット大腸腫瘍のアレイ CGH (aCGH) 解析

F344 及び ACI ラットに PhIP で誘発された大腸腫瘍及び周囲の正常大腸上皮より DNA を抽出し、185K Rat Genome CGH microarray (Agilent Technologies) を用いて copy number aberration (CNA) についてゲノム網羅的な解析を行った。得られたデータの統計学的解析は、CGH Analytics (Agilent) を用いて行った。

(5) 大腸早期病変における SDN1 蛋白質の発現解析と SDN1 過剰発現による細胞増殖及び Apc 蛋白質の発現への影響

G/C-rich な DNA/RNA 結合蛋白質 SDN1 の大腸発がんにおける意義を明らかにするため、PhIP 及び AOM によりラットに誘発される大腸発がんの早期微小

病変における SND1 の発現を、抗 SND1 抗体を用いた免疫組織学染色法により調べた。また、ラット小腸上皮由来の腸管上皮細胞 (IEC-6) にマウス Snd1 cDNA を導入し、安定的に Snd1 を発現するクローンを複数選択した。これらの Snd1 を過剰発現している細胞を用いて、増殖能、及び軟寒天培地内でのコロニー形成能、細胞間接着分子である E-カドヘリンの細胞内での局在変化について検討した。また、Apc 蛋白質の発現を immunoblot 法で調べ、mRNA 発現量を定量的 RT-PCR 法にて解析した。

(6) ヒト大腸がん細胞株 RKO での PhIP 活性化体処理 (細胞傷害性ストレス) による SND1 の発現誘導
発がんの初期過程において重要である細胞傷害性ストレスに対する応答への Snd1 の関与を検討するために、PhIP の活性化体であるアセチル化 PhIP (PhIP-OAc) を 5 もしくは 50 μ M の濃度で、ヒト大腸がん細胞株 RKO を処理し、処理後 8 もしくは 24 時間後における SND1 及び p53 蛋白質の発現誘導を immunoblot 法で解析した。

(7) DSS 併用 AOM 誘発マウス大腸発がんモデルにおける NNK の修飾作用の検討
A/J マウスを用いて、NNK 投与 1 週間後から、AOM 誘発 DSS 併用 (1.5%、1 週間) モデルを適用し、実験開始 22 週間後に全臓器について腫瘍の有無を検索し、NNK 非投与群、NNK 単独投与群と比較検討した。

(8) AOM と DSS を投与したラット大腸における遺伝子のメチル化レベルの解析
F344 ラットに AOM を投与後、DSS (1%、1 週間) を投与し、投与開始から 28 週間後に、大腸腺管を分離した。DNA メチル化レベルを、ヒト潰瘍性大腸炎でのメチル化が報告されている 5 遺伝子、ラット前立腺癌細胞株でメチル化していた 14 遺伝子について、定性的な methylation-specific PCR (MSP) 法でスクリーニング後、リアルタイム MSP 法により定量解析を行った。

(9) *Apc*^{Min} マウスと *Bcl11b*-KO のダブルヘテロマウスの自然発生大腸発がん実験

Apc^{Min} マウスと *Bcl11b*-KO ヘテロマウスを交配し、産出仔について、変異 *Apc* 及び *Bcl11b* 遺伝子型の違いにおける腸管腫瘍発生への影響を 18 週令マウスにて観察した。

(10) PPAR γ 阻害による大腸がんの抑制効果

大腸がん培養細胞 (HT29) に対し PPAR γ の特異的阻害剤 (T0070907, GW9662) および siRNA を導入し、形態変化を顕微鏡下に観察した。細胞増殖は MTT アッセイにて経時的に評価した。形態変化を起こした細胞に対し、アクチン、パキシリンなど細胞骨格の変化を共焦点顕微鏡により観察した。PPAR γ 阻害剤によるアポトーシス誘導と細胞浸潤に与える影響を、それぞれ FACS とマトリゲルアッセイで解析した。さらに、大腸がんマウス肝転移モデルに対し PPAR γ 阻害剤を 1 か月経口投与し、転移巣に与える影響を観察した。

(11) ヒト ACF の下部消化管拡大内視鏡による観察

横浜市立大学病院にて下部消化管内視鏡検査を受けた 400 例に対して、通常下部消化管内視鏡検査後、メチレンブルーで 2 分間染色し、下部直腸の ACF を観察した。同意の得られた 14 症例の対象患者に対し 1~8 か月間 PPAR γ リガンドである pioglitazone を投与し ACF の変化を解析した。また、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とのアディポサイトカインについても相関を解析した。

(12) 胃発がん感受性候補遺伝子の *Crabp2* のトランスジェニック (Tg) ラットの作製及び胃幽門腺管における細胞増殖の解析

ヒト *EEF1A1* プロモーター下流にラット *Crabp2* cDNA を含むコンストラクトを ACI/N ラットに導入して Tg を得た。雄 ACI-Tg および野生型 ACI ラット各 15 匹に MNNG (83mg/ml) を 2 週間飲水投与した。BrdU 投与後、屠殺し、胃幽門腺の腺管を分離し、BrdU 陽

性細胞数を FACS 解析にて定量した。

(13) マウスの放射線発がん実験

BALB/c コンジュニックマウスを MSM マウスと交配し、そのプロジェニーに対して γ 線、2.5Gy を 4 回照射した。胸腺リンパ腫の発症は努力呼吸の有無で判定した。

(14) FACS 解析による胸腺細胞の性質の検討

γ 線照射により発生するヒドロキシラジカルの測定は試薬 (H2DCFDA : dichlorofluorescein diacetate) を用い、細胞増殖能の測定は BrdU 取り込みを利用し、FACSscan で蛍光を測定した。

(15) 第 5 番染色体上に存在するマウスリンパ腫の発がん抵抗性規定する候補遺伝子の遺伝解析

第 5 番染色体上に抵抗性系統である MSM マウス染色体を、一部の領域で持つサブコンジュニックマウスを作製して、リンパ腫発症実験を行った。

(16) ヒト MTF-1 ハプロタイプの解析

MTF-1 遺伝子多型の解析には、日本人が 42、ウクライナ人が 71、ドイツ人が 287 人の検体を使用した。SNP の検出には PCR-RFLP 法を用いた。甲状腺は放射線による発がんの標的臓器の一つであり、チェルノブイリ地方の小児甲状腺がんの検体を用いて、ヒト MTF-1 遺伝子多型と甲状腺発症の関連について検討する。

(17) ラットの ENU ミュータジェネシス及びミュータントアーカイブの構築

雄 F344 ラットに ENU を投与し、F344 雌ラットと交配させた。雄の G1 産子から、離乳時に尾の一部を採取し、DNA を抽出して DNA バンクを、12 週齢時に精子を採取し、精子バンクを構築した。

(18) がん関連遺伝子変異ラットの探索

p53 と Apc 遺伝子についてエクソン領域を増幅するように 9 セットのプライマーを設定し、PCR により増幅後、ミスマッチ変異を特異的に検出する

MuT-POWER 法により、点突然変異のスクリーニングを行った。

(19) CHL ミュータジェネシス

雄 BN ラットに CHL を投与し、雌 F344 と交配させた。CHL による欠失変異の検出は、p53 と Apc 遺伝子座にそれぞれ設定した SSLP マーカーと全ゲノムに散在する 196 個の SSLP マーカーの LOH の検出により行った。

(倫理面への配慮)

動物実験については、各大学や研究機関の定める動物実験に関する規約を遵守し、動物実験に関する倫理審査委員会で承認を得た上で実施した。内視鏡検査は横浜市立大学附属病院の定める規約を遵守し、検査による苦痛には十分な配慮を払った。さらに、pioglitazone 投与は十分にその有用性と危険性を説明し、同意の得られた場合にのみ投与を行った。問診、採血、腹部 CT 検査については、その有用性と危険性を説明し、同意の得られた場合にのみ行った。ヒト検体を対象とした MTF-1 ハプロタイプの解析を行う時には、各研究機関の遺伝子倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

(1) 大腸発がん感受性候補遺伝子 *Sct* の候補領域の限定化及び発現解析による探索

Sct の候補領域に関して、複数のサブコンジュニック系統を用いて PhIP による ACF の誘発性を検討した結果、C32 領域 (D16Wox7-D16Wox3) または C34 領域 (D16Mit3-D16 Rat17) を含む系統では、遺伝子型が F/A 及び A/A の個体間で ACF 誘発性に差が認められた。18 種類のラットを用いて ACF 誘発性を検討し、C32 及び C34 領域にマップされたマイクロサテライト多型マーカーを用いてハプロタイプ解析を行った結果、AU048089-D16Mgh6 の約 2 Mb に ACF 誘発性と遺伝多型との相関性が見出され、局在候補領域の一つが限定化された。この局在候補領域にマップされた遺伝子をラットゲノム情報から選定し、親

系統である F344 及び ACI 系統の正常大腸上皮の RNA を用いて遺伝子発現解析を行い、PhIP 投与時もしくは非投与時において両系統で発現に違いのある遺伝子の有無を検討した。PhIP 投与時に、ACI (抵抗性) で発現誘導されるが、F344 (感受性) では発現誘導されない遺伝子が 1 個見出された。

(2) DSS 併用 PhIP 誘発マウス大腸発がんモデルにおける系統差

DSS 併用マウス大腸発がんモデルを用い、AOM、PhIP、MeIQx 投与による 4 系統雄マウス (Balb/c、C3H/HeN、C57BL/6N、DBA/2N) における系統差を検討した。AOM/DSS では系統間に大腸腫瘍発生率の明らかな差を認め、PhIP/DSS は 1 系統のみに腫瘍が発生し、MeIQx/DSS では 2 系統に腫瘍が発生したが、低腫瘍発生率だった。PhIP/DSS で、雌雄共 SM/J マウスに比べ、A/J マウスは、感受性が高く、系統間に大腸腫瘍発生率の明らかな差を認めた。

DSS 併用 PhIP 誘発マウス大腸発がんモデルの 1 クールの実験で、MSM/Ms は、1.0% DSS では 14 匹中 0 匹、1.5% DSS では 5 匹中 1 匹に異型度の強い微小病変が誘発されたが、腫瘍の発生が殆ど認められなかった。C57BL/6J 系統では、1% DSS で 17 匹中 1 匹に、1.5% DSS で 18 匹中 3 匹、2.0% DSS では 6 匹中 3 匹に腫瘍が誘発された。PhIP+DSS 投与を 2 クール行うと更に大腸腫瘍が誘発され。現在、このプロトコールで、C57BL/6J-MSM/Ms コンソミック系統を用いた発がん実験を行っている。

(3) PhIP と AOM の併用による浸潤性大腸がんの誘発

PhIP 及び AOM の単独投与では、各々一匹当たり 0.1 個、0.75 個の肉眼的な大腸腫瘍が誘発された。PhIP+AOM 併用群では平均 2.8 個の腫瘍が誘発され、腫瘍発生数において相乗的効果が得られた。さらに、62 個の腫瘍のうち 2 個は浸潤性の進展様式を示した。大腸腫瘍の遺伝子解析では、 β -catenin 変異は、PhIP (2/2) 及び AOM 単独投与群 (4/10) の腫瘍と同様に、PhIP+AOM 併用群 (10/15) でも高頻度に認められた。Apc、K-ras、p53 変異に関しては、浸潤性腫瘍の 2 例中 1 例において、K-ras codon 12 の GGT (Gly)

→GAT (Asp) への変異を認めた。

(4) ラット大腸腫瘍のアレイ CGH (aCGH) 解析により示唆された発がん感受性遺伝子の新たな局在候補領域

F344 及び ACI ラットに PhIP で誘発された大腸腫瘍の CAN を、オリゴヌクレオチドアレイを用いてゲノム網羅的に解析した。F344 ラットに誘発された 4 個の腫瘍 (1 個は小腸腫瘍) においては、2 番染色体上に、正常組織に比較して copy 数の増加が検出された約 0.4 Mb の領域が認められた。低感受性である ACI に誘発された腫瘍においては、当該領域での copy 数の変化は認められなかった。

(5) 大腸早期病変における SND1 の発現

抗 SND 抗体を用いた免疫組織染色により、ラットに誘発された種々の異型度の ACF における SND1 蛋白質の発現を調べたところ、non-dysplastic ACF の一部及び殆どの dysplastic ACF においては SND1 が高発現していることが分かった。

(6) SND1 の過剰発現によるラット小腸上皮由来の細胞株 (IEC-6) の増殖能亢進及び Apc 蛋白質の発現量の低下

IEC-6 細胞に Snd1 を過剰発現させると、細胞間接触による増殖抑制が認められず細胞は増殖を続け、E-カドヘリンの細胞内局在が変化し、細胞-細胞間の接触部位ではなく細胞質に広く分布していた。SND1 過剰発現 IEC-6 細胞は軟寒天培地内ではコロニーを形成した。SND1 の過剰発現細胞では、Apc 蛋白質の発現が mRNA の変動なく低下していた。

(7) ヒト大腸がん細胞株 RKO での PhIP 活性化体処理 (細胞傷害性ストレス) による SND1 の発現誘導
大腸発がん物質である PhIP の活性化体を細胞に導入することにより、SND1 遺伝子発現は一過性に上昇することを見出した。これらの結果は、SND1 が発がん物質曝露など、細胞傷害性ストレスに応答する因子のひとつであることを示唆する。

(8) DSS 併用 AOM 誘発マウス大腸発がんモデルにおける NNK の促進作用

A/J マウスを用いて、NNK の前投与による AOM 誘発 DSS 併用モデルでの大腸発がんに対する修飾作用を検討した結果、大腸において、腺癌担動物数、腺癌、全腫瘍の平均個数において NNK の促進効果が認められた。NNK 単独投与では大腸腫瘍は誘発されなかった。

(9) AOM 及び DSS を投与したラット大腸における遺伝子のメチル化レベルの解析

ヒト潰瘍性大腸炎での DNA メチル化が知られている *Esr1* が、AOM 及び DSS を投与したラット大腸分離腺管において、メチル化レベルが有意に上昇（対照 0.2%、投与群 1.5 %）していることを見出した。

(8) *Apc*^{fln} マウスの自然発生大腸発がんに対する *Bcl11b* 遺伝子の修飾作用

Apc^{fln} マウスにおける *Bcl11b* 遺伝子型の違いによる腸管腫瘍発生への影響を調べた。*Apc* が野生型の場合は、*Bcl11b* 遺伝子型に関係なく全く腫瘍は観察されなかった。*Apc*^{fln} がヘテロであるマウスでは、*Bcl11b* が野生型の場合は、平均腫瘍個数は 6.0、ヘテロ型は 14.5 と有意に上昇していた。腫瘍のサイズの違いはなかった。

(10) PPAR γ 阻害による大腸発がんの抑制効果

PPAR γ 阻害剤を大腸がん培養細胞 (HT29) に投与すると、24 時間ころより剥離し始め、48 時間後には殆どの細胞が剥離した。この作用は PPAR γ siRNA でも認められ、PPAR γ の活性抑制が強く関与していることが示唆された。PPAR γ 阻害剤投与前の大腸がん培養細胞ではアクチンストレスファイバー、膜アクチンおよびパキシリンが認められたが、12 時間後にそれらは減弱・消失し 24 時間後には細胞は球形に形態変化を起こし、投与後 48 時間にはアポトーシス細胞の増加を認めた。

(11) PPAR γ 阻害剤による細胞の浸潤・転移の抑制

PPAR γ 阻害剤により浸潤細胞は著明な減少を認めたことから、PPAR γ の活性阻害が接着阻害・細胞増

殖抑制作用のみならず細胞浸潤抑制作用を有することが示唆された。また、PPAR γ 阻害剤によりマウス大腸がん肝転移巣数・体積ともに有意な減少を認めた。PPAR γ 阻害剤は *in vitro* のみならず *in vivo* においても転移抑制作用を示すことが分かった。

(12) ヒト ACF に対する pioglitazone の効果

同意の得られた 14 症例に対し Pioglitazone 1~8 ヶ月投与した。大きい ACF や ACF の数の多い症例では変化はなかったが、小さい ACF や ACF の数の少ない症例においては減少する傾向にあった。

(13) ヒト dysplastic ACF と内臓脂肪型肥満との関連

下部消化管拡大内視鏡を行った 400 例のうち、同意の得られた 50 例に対しては、問診、採血、腹部 CT 検査を行い、ACF の個数と各種臨床データとの相関及びアディポサイトカインについての相関性を検討した。その結果、dysplastic ACF と肥満、特に内臓脂肪型肥満に強い相関が認められた。

(14) 胃発がん感受性候補遺伝子 *Crabp2* のトランスジェニック (Tg) ラット作製及び胃幽門腺管における MNNG 処理後の細胞増殖の解析

8 コピーのトランスジーンが導入された Tg が得られ、幽門において mRNA、蛋白共に BUF と同等以上の *Crabp2* が発現していた。この Tg ラットにおける MNNG 投与による胃幽門腺管傷害後の細胞増殖は、MNNG 投与により、BrdU 標識細胞の割合が Tg で 1.8% から 9.6% に、野生型で 2.2% から 11.8% に増加していたが、Tg ラットと野生型とは有意な差がなかった。

(15) 放射線誘発マウス胸腺リンパ腫発症における前リンパ腫細胞の候補としての大型リンパ球の解析

放射線 4 回分割照射 80 日後のまだリンパ腫を発症していない萎縮胸腺から胸腺細胞を取り出し、その性質を検討した。FACS 解析から、8 例中 2 例の胸腺で正常胸腺の大半を占める小型リンパ球に混じって、大型リンパ球の出現が示された。また、高い ROS 量を持つ細胞の割合が上昇し、大型リンパ球が高い ROS 濃度を持つことが示

唆されたが、大型リンパ球はBrdU取り込み能が低かった。VDJ組換えパターンの単クローン性は、大型リンパ球の出現した萎縮胸腺に認められた。照射後40日と100日の胸腺において、大型リンパ球が出現した萎縮胸腺の割合は、40日で6例中3例、照射後100日で14例中7例であり、VDJ組換えパターンが単一である萎縮胸腺の割合も大きな変化はみられなかった。照射40日-100日後に観察される大型リンパ球が前リンパ腫細胞の候補と考えられた。

3Gy一回照射後30日の胸腺では、VDJ組換えのパターンは正常胸腺と違いが認められなかった。クローナルな増殖を示す細胞が一部にでも存在するかどうかを調べるため、Rit1/Bcl11bの内部欠失の存在の有無をNested-PCR法で検討した結果、約半分の胸腺で内部欠失が観察され、クローナルな増殖をする細胞が、割合としては少ないが、存在することが示された。

(16) 発がん感受性遺伝子 MTF-1 のリンパ腫発症への関与

放射線発がん感受性の異なるBALB/c (C; 感受性) とMSMマウス (M; 抵抗性) を用い、発がん感受性遺伝子候補として細胞内の活性酸素量の調節に関与するMtf-1を同定した。BALB/cに約3MbのMSM由来Mtf-1遺伝子座領域を導入したコンジェニック系統は、BALB/cに比べ照射により高いMtf-1 mRNA誘導能を示し、遺伝子多型(S462P)による下流遺伝子制御の違いを明らかとなった。Pro型Mtf-1は放射線による酸化ストレスの作用を減弱した。

Mtf-1-KOマウスとB6マウスを交配し、Mtf-1 (KO/+) と (+/+) マウスを得たが、放射線誘発リンパ腫の発生に有意差はなかった。照射により発生するヒドロキシラジカル量が多い胸腺細胞の割合は、Mtf-1 (KO/+) と (+/+) マウスでは約30%、19%と明らかな差が認められた。

BALB/c と、BALB/cに約3MbのMSM由来Mtf-1遺伝子座領域を導入したコンジェニックマウス(ヘテロ型)を交配し、その産出仔を解析に使用した。C/M型およびC/C型のMTF-1型を持つ2種類の産出仔に、3Gyのγ線を照射後7日目に胸腺細胞を取り出し、両系統間で細胞数とROS量を比較した。その結果、感受性系統(C/C)は抵抗性系統(C/M)に比べ高いROS活性をもつ大型リンパ球を多く胸腺

内に存続させることが分かった。発がん感受性を与えるBcl11b遺伝子のヘテロ型マウスでは大型リンパ球の持続性は認められず、この存続はMTF-1発がん感受性遺伝子にみられる現象であった。

(17) 第5番染色体上のリンパ腫発がん抵抗性遺伝子

抵抗性系統であるMSMマウス染色体を、第5番染色体上のD5MIT300-D5MIT336(約32Mb)、D5MIT110-D5MIT20(約29Mb)、D5MIT112-D5MIT365(約30Mb)もしくはD5MIT204-D5MIT158(約36Mb)の領域でもつサブコンジェニックマウスを作製して、リンパ腫発がん実験を行った。D5MIT204-D5MIT158(約36Mb)の領域を持つ系統のみに有意差が認められた(P=0.038)。これらの結果から、D5MIT365-D5MIT158の約10Mbに抵抗性を規定する遺伝子の候補領域が限定化された。

(18) ヒト MTF-1 遺伝子のハプロタイプ解析

日本人検体においてはMTF-1の10か所でSNPs (fSNP, iSNP, cSNP)を確認することができた。最終的なハプロタイプ解析には6か所のSNPsを使用した。連鎖不平衡ブロックを測定すると、プロモーター領域から約15kb内部までの領域は一つのハプロタイプブロックを形成することが判明した。頻度の高いハプロタイプは主要な3タイプに分類することができた。それらのハプロタイプ頻度は66%、19%、9%であった。この結果をもとに、ヒト被ばく試料をタイピングする予定である。

(19) ラットの ENU ミュータジェネシス及びアーカイブの構築

ENU投与F344/NS1c雄ラットに同系統の雌ラットを交配し、計1,735頭とG1産子を得た。G1産子すべてから、DNAと精子を採取し、1,735検体分のDNAバンクと凍結精子バンクからなるラットミュータントアーカイブを整備した。

(20) がん関連遺伝子変異ラットの探索

p53遺伝子とApc遺伝子の変異検出用マーカーを用いて、G1産子をスクリーニングした結果、Apc遺伝子にストップコドン変異(S2522X)を持つ個体を

見出した。*Apc* 遺伝子に変異をもつ G1 ラットを親動物として、F344/NS1c と交配し、*Apc* 遺伝子ノックアウトラット (F344-*Apc*^{1568Kyo}) として系統化した。

(21) CHL ミュータジェネシス

CHL 投与により得られた計 93 頭の G1 個体のゲノム DNA を抽出し、*p53*、*Apc* 遺伝子座に設定した 13 個の SSLP マーカーの LOH を検索したが、LOH は検出できなかった。また、G1 ラット計 61 頭について、全ゲノムスキャンを行ったが、LOH は検出できなかった。

D. 考察

(1) 大腸発がんの感受性遺伝子に関しては、サブコンジュニックラットの ACF 誘発性と多種類のラット系統を用いた詳細なハプロタイプ解析の結果から、C34 領域内の約 2Mb 領域に *Sct* 遺伝子の局在が限定化された。また、当該領域にマップされている遺伝子に関して、親系統である F344 及び ACI を用いた遺伝子発現解析を行った結果、PhIP 反応性に両系統間で違いのある遺伝子が見出され、これが候補遺伝子の一つである可能性が示唆された。

(2) PhIP 誘発 DSS 併用マウス大腸がんモデルは、マウス系統間で発がん感受性に差があることが明らかになり、C57BL/6J-MSM/Ms もしくは A/J-SM/J のコンソミック系統を用いた抵抗性遺伝子の効率的なマッピングが可能となった。

(2) 作用機序の異なる PhIP と AOM の併用により、浸潤性大腸がんが誘発された。一部に *K-ras* 変異が認められたのみであり、大腸がんの浸潤性進展には他の遺伝子変化が必要である可能性が示唆された。

(3) 大腸腫瘍を用いた aCGH 解析の結果から、ラット 2 番染色体上に F344 誘発腫瘍において特異的に copy 数が増加している領域の存在が示唆され、この領域に存在する遺伝子が大腸発がん感受性に関与している可能性が示唆された。

(4) *Snd1* は、大腸発がんの初期病変である non-dysplastic ACF の一部や dysplastic ACF の大部分で高発現している。*Snd1* の過剰発現により、*Apc*

蛋白質の発現が mRNA 量の変動なく低下していた。*Snd1* と *Apc* mRNA が相互作用していることから、の発現を翻訳レベルで調節していることが示唆される。*Snd1* の過剰発現を介したエピジェネティック機構による Wnt シグナル経路の活性化が、大腸がんの初期発生過程において重要な役割を果たしている可能性がある。

PhIP 活性化体である PhIP-OAc 処理により、ヒト大腸がん細胞株において *SND1* が発現誘導されることから、発がんの早期過程において重要な役割を果たすと考えられる、細胞傷害性ストレスに対する応答反応に、*SND1* が関与している可能性が示唆された。

(5) DSS 併用マウス大腸がんモデルに対する、大腸発がんとの関連の報告のない NNK の大腸発がん促進作用の発見は、非大腸発がん物質の曝露が炎症発がんの修飾要因である可能性が示唆され、炎症のヒト発がんへの影響を考える上で有用と考えられる。

(6) ヒト潰瘍性大腸炎で DNA メチル化レベルの上昇が知られている *Esrl* のメチル化は、AOM および DSS を投与したラット大腸分離腺管において、上昇していた。AOM および DSS を投与したラット大腸は、炎症とエピジェネティックな変化の関連を解析するために有用なモデルと考えられた。

(7) *Bcl11b* 遺伝子のヘテロ欠損が、*Apc*^{Min} マウスの腫瘍発生頻度を上昇させることを見出し、新規の大腸がん修飾因子として同定した。*Bcl11b* 遺伝子の大腸発がんへの修飾機構などについて、更に解析を進める必要がある。

(8) PPAR γ 阻害による、細胞浸潤能の低下、大腸癌肝転移モデルにおける転移巣の数・体積を減少は、PPAR γ 抑制剤の臨床応用の可能性を示唆するものである。PPAR γ リガンド投与でヒト大腸 ACF の消退・消失が認められ、ヒト大腸発がんへの化学発がん予防薬としての臨床応用の可能性が示唆された。

(8) Dysplastic ACF と内臓脂肪型肥満との相関を見出し、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。

(9) *Crabp2* の Tg と野生型 ACI とでは細胞増殖に差

が無かったことから、*Crabp2* の発現量は幽門粘膜障害後の細胞増殖に影響を及ぼさないと考えられた。*Crabp2* の発現量が胃発がん感受性に関与しない可能性、または、細胞増殖の程度は、発がん感受性のあくまで一要因であり、細胞増殖以外のその他の要因で *Crabp2* が胃発がん感受性に関与している可能性が考えられた。

(10) 放射線4回分割照射後40日-100日の胸腺で大型リンパ球が持続的に出現するが、この細胞がVDJ組換えパターンの特異性を示し、BrdUの取り込み能が低く、前リンパ腫細胞の候補と考えられる。照射後早期からクローナル増殖するリンパ腫前駆細胞は出現するが、その細胞は分裂速度が低いかアポトーシスのため、増殖ができず、リンパ腫瘍を形成するためには、細胞周期の促進もしくはアポトーシスを阻害する性質の獲得が必要と考えられる。

(11) Balb/c と、Balb/c に MSM 由来の *Mtf-1* 遺伝子座領域を導入したコンジュニックマウスにおいて、遺伝子多型 (S462P) による下流遺伝子制御の違いを明らかとなった。Pro 型 *Mtf-1* は放射線による酸化ストレスの作用を減弱し、リンパ腫瘍発がんに対して抵抗性を賦与することが示唆された。感受性マウス (C/C 型) は抵抗性マウス (C/M 型) に比べ、大型リンパ球の貯留の長短に関与する。大型リンパ球が貯留すると、高い ROS 量のために、その細胞は DNA 変異を蓄積する可能性が高く、それが *Mtf-1* の発がん感受性と関連すると考えられた。また、照射後に出現、貯留する大型リンパ球は *Bcl11b* がん抑制遺伝子型には影響されず、放射線発がんにおける発がん感受性遺伝子とがん抑制遺伝子との作用機構の違いを検討する上で重要と考えられる。

(12) 第5番染色体上のリンパ腫発がん抵抗性の候補領域は、D5MIT365-D5MIT158 の約10Mb にまで限定されたと考えられ、さらに、候補遺伝子の探索を行う予定である。

(13) ENU ミュータジェネシス法により作製した1,735頭分のDNAバンクと凍結精子バンクは、遺伝子改変ラット作製のためのリソースとして有用と考えられる。CHL を用いたラットミュータジェネシスは、変異導入効率が低く、 γ 線照射による欠失変

異導入を検討する必要がある。

(14) *Apc* 遺伝子ノックアウトラット (F344-*Apc*^{L588Kyo}) を開発した。このラットは、APC 蛋白質 2843 残基の C 末側 321 残基を欠失していると予測され、この欠失領域には、Basic ドメインの一部、EB1 結合ドメイン、HDLG 結合サイトが含まれている。APC 蛋白質の C 末部分を欠失する F344-*Apc*^{L588Kyo} ラットを詳細に解析することによって、大腸上皮細胞や *Apc* 遺伝子の新たな機能が発見される可能性がある。

E. 結論

PhIP 誘発の大腸がんモデルを用いた遺伝的解析とハプロタイプ解析を組み合わせることにより、感受性遺伝子の局在候補領域の一つを約2Mbに限定化し、当該領域に存在する遺伝子の発現解析を行うことにより、感受性を規定する候補遺伝子の同定が進みつつある。マウスコンソミック系統を用いた DSS 併用マウス大腸がんモデルによる発がん抵抗性候補遺伝子の効率的なマッピングが可能となった。

PhIP と AOM の併用により、浸潤性進展を示す大腸がんが誘発されたことから、このモデルを用いた遺伝的解析により、大腸がんの浸潤性進展に重要な役割を果たす原因遺伝子を同定できる可能性がある。大腸腫瘍の aCGH 解析により、F344 系統に誘発された腫瘍のみで、copy 数の増加が認められた領域があり、ヒト当該領域が同定でき、ヒト大腸腫瘍での copy number aberration が認められれば、ヒト大腸発がんに関与する新たな機構を見出す可能性がある。大腸の早期微小病変 (前がん病変) におけるラット *Snd1* 過剰発現の生物学的意義や、ヒト大腸がん細胞株の PhIP 等の化学発がん物質への曝露による *SND1* の遺伝子発現への影響を明らかにすることにより、*SND1* を標的としたがんの分子予防策や新規の治療法が開発される可能性が期待される。DSS 併用マウス大腸がんモデルにおいて、非大腸発がん物質の曝露が炎症発がんの修飾要因である可能性が示唆され、炎症のヒト発がんへの影響を考える上で有用なモデルと考えられた。AOM および DSS を投与

した大腸発がんモデルは、炎症とエピジェネティックな変化の関連を解析するために有用と考えられた。リンパ腫感受性遺伝子として同定した *Bcl11b* を、大腸発がん修飾因子として新たに見出した。PPAR γ リガンドのヒト大腸発がんへの化学発がん予防薬としての臨床応用が可能になれば、既存の抗癌剤との併用による相乗効果、副作用の軽減などが期待される。ヒトの dysplastic ACF 誘発に内臓脂肪型肥満が及ぼす影響が明らかになれば、生活習慣の改善による内臓脂肪型肥満の抑制という点からのヒト大腸がんの予防に有用と考えられる。

ラット胃がん感受性の候補遺伝子である *Crabp2* 遺伝子について、トランスジェニックラットを作製、MNNG による幽門粘膜障害後の細胞増殖には差がなかったが、細胞増殖の昂進以外の要因で感受性に關与している可能性があり、長期胃発がん実験を進めている。

放射線 4 回分割照射後 40 日-100 日の萎縮胸腺で大型リンパ球が出現する。この細胞は VDJ 組換えパターン単クローン性を示し、BrdU の取り込み能が低く、リンパ腫前駆体細胞の候補と考えられた。*Mtf-1* のリンパ腫発症への関与が、照射後の再生胸腺内における大型リンパ球貯留の長短にあるとの示唆を得た。大型リンパ球は高い ROS をもつため、DNA 変異を蓄積する可能性が高く、この差がリンパ腫発症の感受性を担うと考えられた。*Bcl11b* の遺伝子型の違いでは大型リンパ球の貯留に違いはなかった。

ENU ミュータジェネシス法により作製した 1,735 頭分の DNA アーカイブ、精子アーカイブは、特定の遺伝子ノックアウトラットを開発するためのリソースとして活用でき、ヒト発がん研究に有用と考えられる。作製したアーカイブから得られた *Apc* 遺伝子ノックアウトラットで大腸がんが誘発されることが明らかになれば、大腸がんモデル動物としてがんの発生・進展における非観血的な経時的観察が可能となり、治療や予防薬の開発に有用である。

F. 健康危険情報

国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす情報（健康危険情報）は特にない。

本研究の方法、実験材料、実験結果、及び実験に用いる動物個体が人体に悪影響を及ぼす可能性は殆どない。マウス・ラットを研究対象としたときは動物取り扱い指針に従い、実験従事者の飼育動物からの病原菌感染の危険性を最小限に抑える努力をしている。また、危険物、動物の使用については、研究所の危険物、動物取り扱い規定に準拠した安全な取り扱いを遵守している。内視鏡検査は横浜市立大学附属病院の定める規約を遵守し、検査による苦痛には十分な配慮を払った。問診、採血、腹部 CT 検査については、その有用性と危険性を説明し、同意の得られた場合にのみ行った。ヒト検体を用いたハプロタイプ解析では、すでに精製された DNA が検体であり、実験従事者に健康危険を与えることはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Li Q, Dashwood WM, Zhong X, Nakagama H, Dashwood RH. *Bcl-2* overexpression in PhIP-induced colon tumors: cloning of the rat *Bcl-2* promoter and characterization of a pathway involving β -catenin, c-Myc and E2F1. *Oncogene* (in press)
2. 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)
3. 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.
4. 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)
5. 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.
 6. 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.
 7. 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, 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.
 8. Nakagama H, 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.
 9. 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.
 10. Ogawa K, Masutani M, Kato K, Tang M, Kamada N, Suzuki H, Nakagama H, Sugimura T, 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.
 11. Osawa E, Nakajima A, Fujisawa T, Kawamura Y, Toyama-Sorimachi N, Nakagama H, Dohi T. Predominant T helper type 2-inflammatory responses promote murine colon cancers. *Int J Cancer*, 118:2232-2236, 2006.
 12. 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.
 13. Fukuda H, M. Katahira, Tanaka E, Enokizono Y, Tsuchiya N, Higuchi K, Nagao M, Nakagama H. Unfolding of higher DNA structures formed by the d(CGG) triplet repeat by UPI Protein. *Genes Cells*, 10:953-962, 2005.
 14. Nakagama H, Nakanishi M, Ochiai M. Modeling human colon cancer in rodents using a food-borne carcinogen, PhIP. *Cancer Sci.*, 96:627-636, 2005.
 15. Ochiai M, Watanabe M, Nakanishi M, Taguchi A, Sugimura T, Nakagama H. Differential staining of dysplastic aberrant crypt foci in the colon facilitates prediction of carcinogenic potentials of chemicals in rats. *Cancer Lett*, 220:67-74, 2005.
 16. Ushigome M, Ubagai T, Fukuda H, Tsuchiya N, Sugimura T, Takatsuka J, Nakagama H. Up-regulation of the hnRNPA1 gene in human colorectal cancer. *Int J Oncol*. 26:635-640, 2005.
 17. Shibata A, Kamada N, Masumura K, Nohmi T, Kobayashi S, Teraoka H, Nakagama H, Sugimura T, Suzuki H, Masutani M. *Parp-1* deficiency causes an increase of deletion mutations and insertions/rearrangements *in vivo* after treatment with an alkylating agent. *Oncogene*. 24:1328-1337, 2005.

18. Masutani M, Gunji A, Tsutsumi M, Ogawa K, Kamada N, Shirai T, Jishage K, Nakagama H, Sugimura T. PolyADP-ribosylation in relation to cancer and autoimmune disease. *In: Poly(ADP-ribose)ylation, Edited by Alexander Burkle. Cell Mol Life Sci.* 62:769-783, 2005.
19. Shiokawa M, Masutani M, Fujihara H, Ueki K, Nishikawa R, Sugimura T, Kubo H, Nakagama H. Genetic alteration of poly(ADP-ribose)-polymerase-1 in human germ cell tumors. *Jpn J Clin Oncol.* 35:97-102, 2005.
20. Fujiwara K, Ochiai M, Ohki M, Ohta T, Sugimura T, Nagao M, Nakagama H. Global gene expression analysis of rat colon cancers induced by a food-borne carcinogen, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine. *Carcinogenesis* 25: 1495-1505, 2004.
21. Sugimura T, Wakabayashi K, Nakagama H, Nagao M. Science of food borne mutagens/Carcinogens, heterocyclic amines: How should we deal with unnegligible risk of unavoidable exposure to carcinogens under ordinaly life style. *Cancer Sci*, 95:290-299, 2004.
22. Tsuchiya N, Fukuda H, Sugimura T, Nagao M, Nakagama H. LRP130, a single-stranded DNA/RNA binding protein, localizes at the outer nuclear and endoplasmic reticulum membranes, and interacts with mRNA in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 317:736-743, 2004.
23. Shibata A, Masutani M, Kamada N, Masumura K, Nakagama H, Kobayashi S, Teraoka H, Suzuki H, Nohmi T. Efficient method for mapping and characterizing structures of deletion mutation in gpt delta mice using Southern blot analysis with oligo DNA probe. *Environ Mol Mutagen.* 43:204-207, 2004.
24. Kamimura K, Mishima Y, Obata M, Endo T, Aoyagi Y, Kominami R. Lack of Bcl11b tumor suppressor results in vulnerability to DNA replication stress and damages. *Oncogene.* (2007) doi:10.1038/sj.onc.1210388.
25. Ohi H, Mishima Y, Kamimura K, Maruyama M, Sasai K, Kominami R. Multi-step lymphomagenesis deduced from DNA changes in thymic lymphomas and atrophic thymuses at various times after γ -irradiation. *Oncogene.* (2007) doi:10.1038/sj.onc.1210325.
26. Kamimura K, Ohi H, Kubota T, Okazuka K, Yoshikai Y, Wakabayashi Y, Aoyagi Y, Mishima Y, Kominami R. Haploinsufficiency of Bcl11b for suppression of lymphomagenesis and thymocyte development. *Biochem Biophys Res Commun*, 355:538-542, 2007.
27. Maruyama M, Yamamoto T, Kohara Y, Katsuragi Y, Mishima Y, Aoyagi Y, Kominami R. Mtf-1 lymphoma-susceptibility locus affects retention of large thymocytes with high ROS levels in mice after γ -irradiation. *Biochem Biophys Res Commun*, 354:209-215, 2007.
28. Narai S, Kodama Y, Maeda Y, Yokoyama M, Takagi R, Kominami R. 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 Res*, 166:877-882, 2006.
29. Inoue J, Kanefuji T, Okazuka K, Watanabe H, Mishima Y, Kominami R. Expression of TCR $\alpha\beta$ partly rescues developmental arrest and apoptosis of $\alpha\beta$ T cells in Bcl11b $^{-/-}$ mice. *J. Immunol*, 176:5871-5879, 2006.
30. Kominami R, Niwa O. Radiation carcinogenesis in mouse thymic lymphomas. *Cancer Sci*, 97:575-581, 2006.
31. Okazuka K, Wakabayashi Y, Kashihara M, Inoue J, Sato T, Yokoyama M, Aizawa S, Aizawa Y, Mishima Y, Kominami R. p53 prevents maturation of T cell development to the

- immature CD4-CD8+ stage in *Bcl11b*^{-/-} mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 328:545-549, 2005.
32. Kikkawa Y, Mburu P, Morse S, Kominami R, Townsend S, Brown SD. Mutant analysis reveals whirlin as a dynamic organizer in the growing hair cell stereocilium. *Hum Mol Genet*, 14:391-400, 2005.
 33. Kubota T, Yoshikai Y, Tamura Y, Mishima Y, Aoyagi Y, Niwa O, Kominami R. Comparison of properties of spontaneous and radiation-induced mouse thymic lymphomas: role of Trp53 and radiation. *Radiation Res*, 163:159-164, 2005.
 34. Arlotta P, Molyneaux BJ, Chen J, Inoue J, Kominami R, Macklis JD. Neuronal subtype-specific genes that control corticospinal motor neuron development in vivo. *Neuron* 45:207-221, 2005.
 35. Tamura Y, Maruyama M, Mishima Y, Fujisawa H, Obata M, Kodama Y, Yoshikai Y, Aoyagi Y, Niwa O, Schaffner W, Kominami R. Predisposition to mouse thymic lymphomas in response to ionizing radiation depends on variant alleles encoding metal-responsive transcription factor-1 (*Mtf-1*). *Oncogene* 24:399-406, 2005.
 36. 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.
 37. Yamashita S, Wakazono K, Nomoto T, Tsujino Y, Kuramoto T, Ushijima T. Expression quantitative trait loci analysis of 13 genes in the rat prostate. *Genetics*, 171: 1231-1238, 2005.
 38. Yamashita S, Nomoto T, Abe M, Tatematsu M, Sugimura T and Ushijima T. Persistence of gene expression changes in stomach mucosae induced by short-term *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitroso-guanidine treatment and their presence in stomach cancers. *Mutat Res*, 549: 185-193, 2004.
 39. Suzuki R, Kohno H, Yasui Y, Hata K, Sugie S, 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.
 40. Mori Y, Tatematsu K, Koide A, Sugie S, 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.
 41. Miyamoto S, Kohno H, Suzuki R, Sugie S, 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.
 42. 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.
 43. 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*, 118: 25-34, 2006.
 44. Sugie S, Vinh PQ, Rahman KM, Ushida J,

- Kohno H, Suzuki R, Hara A, Quang le B, Tanaka T, Mori H. Suppressive effect of 1,4-phenylene diisothiocyanate on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice. *Int J Cancer*, 117:524-530, 2005.
45. Kohno H, Suzuki R, Sugie S, Tsuda H, Tanaka T. Dietary supplementation with silymarin inhibits 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced prostate carcinogenesis in male F344 rats. *Clin Cancer Res*, 11:4962-4967, 2005.
46. Kohno H, Suzuki R, Sugie S, Tanaka T. Suppression of colitis-related mouse colon carcinogenesis by a COX-2 inhibitor and PPAR ligands. *BMC Cancer*, 5:46, 2005.
47. Yoshida K, Tanaka T, Hirose Y, Yamaguchi F, Kohno H, Toida M, Hara A, Sugie S, Shibata T, Mori H. Dietary garcinol inhibits 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue carcinogenesis in rats. *Cancer Lett*, 221:29-39, 2005.
48. Kohno H, Suzuki R, Sugie S, 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.
49. Suzuki R, Kohno H, Sugie S, Tanaka T. Dose-dependent promoting effect of dextran sodium sulfate on mouse colon carcinogenesis initiated with azoxymethane. *Histol Histopathol*, 20:483-492, 2005.
50. 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*, 115:346-350, 2005.
51. Mori Y, Koide A, Tatematsu K, Sugie S, Mori H. Effects of alpha-naphthyl isothiocyanate and a heterocyclic amine, PhIP, on cytochrome P-450, mutagenic activation of various carcinogens and glucuronidation in rat liver. *Mutagenesis*, 20:15-22, 2005.
52. Tanaka T, Suzuki R, Kohno H, Sugie S, Takahashi M, 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.
53. Suzuki R, Kohno H, Sugie S, Tanaka T. Sequential observations on the occurrence of preneoplastic and neoplastic lesions in mouse colon treated with azoxymethane and dextran sodium sulfate. *Cancer Sci*, 95:721-727, 2004.
54. Suzuki R, Kohno H, Sugie S, Sasaki K, Yoshimura T, Wada K, Tanaka T. Preventive effects of extract of leaves of ginkgo (*Ginkgo biloba*) and its component bilobalide on azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Cancer Lett*, 210:159-69, 2004.
55. Tanaka T, Kohno H, Suzuki R, Sugie S. Lack of modifying effects of an estrogenic compound atrazine on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced ovarian carcinogenesis in rats. *Cancer Lett*, 210:129-137, 2004.
56. Kohno H, Suzuki R, Sugie S, Tsuda H, Tanaka T. Lack of modifying effects of 4-tert-octylphenol and benzyl butyl phthalate on 3,2-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced prostate carcinogenesis in rats. *Cancer Sci*, 95:300-305, 2004.
57. Tokuda S, Kuramoto T, 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 Ca²⁺ channel α 1A subunit gene and exhibits absence seizures. *Brain Res*, 1133:168-177, 2007.
58. Gohma H, Kuramoto T, Kuwamura M, Okajima R, Tanimoto N, Yamasaki K, Nakanishi S, Kitada K, Makiyama T, Akao M, Kita T, Sasa M, Serikawa T. WTC deafness Kyoto (dfk): a rat model for extensive investigations of Kcnq1 functions. *Physiol Genomics*, 24:198-206, 2006.
 59. Kuramoto T, Morimura K, Nomoto T, Namiki C, Hamada S, Fukushima S, Sugimura T, Serikawa T, Ushijima T. Sparse and wavy hair: a new model for hypoplasia of hair follicle and mammary glands on rat chromosome 17. *J Hered*. 96:339-345, 2005.
 60. Kuramoto T, Gohma H, Kimura K, Wedkind D, Hedrich HJ, Serikawa T. The rat pink-eyed dilution (p) mutation: An identical intragenic deletion in pink-eye dilute-coat strains and several Wistar-derived albino strains. *Mammal Genome*, 16:712-719, 2005.
 61. Schaefer KL, Takahashi H, Morales VM, Narris G, Barton S, Osawa E, Nakajima A, Saubermann LJ. PPAR γ inhibitors reduce tubulin protein levels by a PPAR γ PPAR δ and proteasome-independent mechanism, resulting in cell cycle arrest, apoptosis and reduced metastasis of colorectal carcinoma cells. *Int. J. Cancer*, 120:702-713, 2006.
 62. Takahashi H, Fujita K, Fujisawa T, Yonemitsu K, Tomimoto A, Ikeda I, Yoneda M, Masuda T, Schaefer K, Saubermann LJ, Shimamura T, Saitoh S, Tachibana M, Wada K, Nakagama H, Nakajima A. 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.
 63. Wada K, Arita M, Nakajima A, Katayama K, Kudo C, Kamisaki Y, Serhan CN. Leukotriene B4 and lipoxin A4 are regulatory signals for neural stem cell proliferation and differentiation. *FASEB J*, 20:1785-1792, 2006.
 64. Ito H, Funahashi S, Yamauchi N, Shibahara J, Midorikawa Y, Kawai S, Kinoshita Y, Watanabe 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*, 12:3257-3264, 2006.
 65. 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*, 41:605-606, 2006.
 66. 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 γ -mediated regulation of neural stem cell proliferation and differentiation. *J Biol Chem*, 281:12673-12681, 2006.
 67. 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. *Hepatogastroenterology*, 53:376-380, 2006.
 68. 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 factor in exophageal mucosa biopsy specimens from patients with reflux esophagitis. *Hepato-Gastroenterology*, 53:361-365, 2006.
69. 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*, 118:2232-2236, 2006.
70. 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.
71. 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*, 21:1216, 2006.
72. 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*, 21:327, 2006.
73. 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*, 21:1761-1762, 2006.
74. 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*, 13:468-471, 2006.
75. 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*, 25:769-781, 2006.
76. 高橋宏和, 中島淳 PPAR と大腸癌 医学のあゆみ、220:81-86, 2006.
77. 藤澤聡郎, 高橋宏和, 富本彩子, 米満燕子, 中島淳 大腸癌と PPAR γ 最新医学、61:2021-2029, 2006.
78. Katayama K, Wada K, Nakajima A, Kamisaki Y, Mayumi T Nuclear receptors as targets for drug development:the role of nuclear receptors during neural stem cell proliferation and differentiation. *J Pharmacol Sci*, 97:171-176, 2005.
79. Nakajima A, Wada K. Nuclear receptors as targets for drug development. *J Pharmacol Sci*, 97:163, 2005.
80. Lu J, Imamura K, Nomura S, Mafune K, Nakajima A, Kadowaki T, Kubota N, Terauchi Y, Ishii G, Ochiai A, Esumi H, Kaminishi M. Chemopreventive effect of peroxisome proliferator-activated receptor γ on gastric carcinogenesis in mice. *Cancer Res*, 65:4769-4774, 2005.
81. 藤澤信隆, 藤澤聡郎, 藤田浩司, 高橋宏和, 中島淳. PPAR γ と大腸癌 日本消化器病学会雑誌 102:994-1003, 2005.

82. 高橋宏和, 藤田浩司, 藤沢聡郎, 藤沢信隆, 米田正人, 池田多聞, 河村晴信, 稲森正彦, 阿部泰伸, 瀧村 健, 桐越博之, 小林規俊, 窪田賢輔, 坂口 隆, 齊藤 聡, 上野規男, 中島 淳. 大腸癌における PPAR γ 遺伝子の分子標的治療への応用 *Mebio* 22:39-47, 2005.
83. Inamori M, Togawa J, Iwasaki T, Ozawa Y, Kikuchi T, Muramatsu K, Chiguchi G, Matsumoto S, Kawamura H, Abe Y, Kirikoshi H, Kobayashi N, Shimamura T, Kubota K, Sakaguchi T, Saito S, Ueno N, Nakajima A. Early effects of lafutidine or rabeprazole on intragastric acidity: which drug is more suitable for on-demand use? *J Gastroenterology*, 40:453-458, 2005.
84. Masuda T, Wada K, Nakajima A, Okura M, Kudo C, Kadowaki T, Kogo M, Kamisaki Y. Critical role of peroxisome proliferator-activated receptor γ on anoikis and invasion of squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 11:4012-4021, 2005.
85. Togawa J, Inamori M, Fujisawa N, Takahashi H, Yoneda M, Kawamura H, Abe Y, Kirikoshi H, Kobayashi N, Sakaguchi T, Takamura T, Nakajima A, Ueno N, Sekihara H. Efficacy of a triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and faropenem as second-line treatment after failure of initial helicobacter pylori eradication therapy. *Hepatogastroenterology*, 52:645-648, 2005.
86. Schaefer KL, Wada K, Takahashi H, Matsuhashi N, Ohnishi S, Wolfe MM, Turner JR, Nakajima A, Borkan SC, Saubermann LJ. Peroxisome proliferator-activated receptor γ inhibition prevents adhesion to the extracellular matrix and induces anoikis in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res*, 65:2251-2259, 2005.
87. Iwasaki T, Mukasa K, Yoneda M, Ito S, Yamada Y, Mori Y, Fujisawa N, Fujisawa T, Wada K, Sekihara H, Nakajima A. Marked attenuation of production of collagen type I from cardiac fibroblasts by dehydroepiandrosterone. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 288:E1222-1228, 2005.
88. Schaefer KL, Denevich S, Ma C, Cooley SR, Nakajima A, Wada K, Sclezinger J, Sherr D, Saubermann LJ. Intestinal antiinflammatory effects of thiazolidinedione peroxisome proliferators-activated receptor-gamma ligands on T helper type 1 chemokine regulation include nontranscriptional control mechanisms. *Inflamm Bowel Dis*, 11:244-252, 2005.
89. Wada K, Nakajima A, Takahashi H, Yoneda M, Fujisawa N, Ohsawa E, Kadowaki T, Kubota N, Terauchi Y, Matsuhashi N, Saubermann LJ, Nakajima N, Blumberg RS. Protective effect of endogenous PPAR γ against acute gastric mucosal lesions associated with ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 287:G452-458, 2004.
90. Inamori M, Sakaguchi T, Yoneda M, Fujisawa N, Takahashi H, Togawa J, Kawamura H, Abe Y, Kirikoshi H, Kobayashi N, Shimamura T, Takamura T, Nakajima A, Ueno N. The rectal administration of controlled release morphine sulfate: a case report. *Medical Postgraduates*, 42:231-232, 2004.
91. 藤沢信隆, 中島淳. PPAR γ による大腸癌の Chemoprevention. *消化器科* 38:536-542, 2004.
2. 学会発表
1. Nakagama H, Ochiai M, Sugimura T, Nakashima K, Tsuchiya N. A component of RNA-induced silencing complex, SND1, is up-regulated in human colon cancers and implicated in colon

- carcinogenesis at early stages. 7th Joint Conference of the AACR and the JCA, Hawaii (2007年1月)
2. 土屋直人、中島克彦、宮本 恵、細川元靖、杉村 隆、中釜 斉 RISC 複合体構成因子 SND1/Tudor-SN による翻訳制御の分子機構 名古屋第 23 回日本疾患モデル学会総会、伊香保 (2006年12月)
 3. 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モデルを用いた大腸がん感受性遺伝子の探索 分子生物学会 2006 フォーラム、名古屋第 23 回日本疾患モデル学会総会、伊香保 (2006年12月)
 4. 阿部浩一郎、落合雅子、久山 泰、杉村 隆、中釜 斉 オリゴヌクレオチド CGH マイクロアレイを用いた PhIP 誘発ラット消化管腫瘍における遺伝子コピー数変化のゲノム網羅的解析 第 23 回日本疾患モデル学会総会、伊香保 (2006年11月)
 5. 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モデルを用いた大腸がん感受性遺伝子の探索 第 23 回日本疾患モデル学会総会、伊香保 (2006年11月)
 6. 中釜 斉 PhIP 誘発大腸発がんモデルー初期発生から浸潤性進展まで一 第 23 回日本疾患モデル学会総会、伊香保 (2006年11月)
 7. 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 (2006年9月)
 8. 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 (2006年9月)
 9. 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 (2006年9月)
 10. 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 (2006年9月)
 11. 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 (2006年9月)
 12. 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 (2006年9月)
 13. 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. 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)
 15. 落合雅子、泉谷昌志、佐々木美穂、渡邊昌俊、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)
 16. 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 (2006年8月)
 17. 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レンス 蓼科 (2006年3月)
 18. 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