

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

がん化学予防剤の開発に関する基礎及び臨床研究

平成 16年度～18年度 総合研究報告書

主任研究者 若林 敬二

平成 19 (2007) 年 4 月

目次

I. 総合研究報告

がん化学予防剤の開発に関する基礎及び臨床研究 若林敬二	—————	1
--------------------------------	-------	---

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	—————	30
--------------------	-------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷	—————	別冊にて
------------------	-------	------

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究）
総合研究報告書

がん化学予防剤の開発に関する基礎及び臨床研究

主任研究者 若林 敬二 国立がんセンター研究所副所長

研究要旨 本研究は、がんのハイリスクグループの発がん要因を把握するとともに、食品素材及び医薬品を対象としたがん予防剤、がん予防方法を開発し、臨床への応用を目指すことを目的としている。16-18年度の研究成果としては、*Apc* 遺伝子欠損マウスである *Min* マウスに lipoprotein lipase 誘導剤を投与すると血清脂質値の低下と、腸ポリープ形成抑制を認めた。また、*Min* マウスの高脂血症状態にともない plasminogen activator inhibitor-1 (*Pa1-1*) が高発現していることを見出し、その阻害剤を用いると *Min* マウス腸ポリープ生成が抑制されることを見出した。*Min* マウス程ほどらかではないが、家族性大腸腺腫症患者において高脂血症の割合が健常人に比べ多いことが示唆された。ウーロン茶葉より単離された新規フラボノイド Chafuroside は、*Min* マウスの腸管ポリープ生成及び AOM 誘発ラット大腸 aberrant crypt foci 形成を抑制することがわかった。Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate (TRAP) を用いて、γ-トコフェロールおよびレスベラトロールの前立腺発がんに対する化学予防効果を見出した。ラット舌発がんモデルとマウス 2 段階大腸発がんモデルを用い、ラット舌発がんモデルでは、選択的 COX-1 阻害剤、選択的 COX-2 阻害剤および非ステロイド系抗炎症剤について、大腸発がんモデルでは、ウルソデオキシコール酸とスタチン製剤についてそれぞれ発がん抑制作用を見出した。食品中の酸化ラジカルスカベンジャー canolol の投与によって *H. pylori* 感染による胃炎と胃発がんの有意な改善が見られた。ラクトフェリン (LF) の C 型慢性肝炎患者 199 例に対する HCV RNA 量及び GPT 値の抑制作用に関する多施設共同研究の結果、ウシ LF 1.8g/日、12 週間経口投与は、C 型慢性肝炎患者に対して有効でないと結論された。NSAIDs の投与により、ヒトの ACF は数ヶ月間でアポトーシスを起こして消失した。家族性大腸腺腫症に対する 2 つの多施設二重盲検無作為割付試験が企画実施中である。一つは緑茶抽出物による試験であり、介入は完遂し、解析中である。もう一つは、低用量アスピリン腸溶錠 (100mg) による試験であり現在、エントリー中である。

分担研究者

若林敬二	国立がんセンター研究所副所長
白井智之	名古屋市立大学大学院 教授
田中卓二	金沢医科大学 教授
堤 雅弘	奈良県立医科大学 助教授
塚本徹哉	愛知県がんセンター研究所 室長
奥坂拓志	国立がんセンター中央病院 医長
高山哲治	札幌医科大学 助教授
石川秀樹	大阪中央病院消化器科 部長
徳留信寛	名古屋市立大学大学院 教授

A. 研究目的

がんは、1981 年以来、我が国において死亡原因の第 1 位を占め、今後もさらに増え続けるものと予測される。このようながんの増加を抑制することは極めて重要である。本研究においては食品素材及び医薬品を対象として新規がん予防剤を検索、開発する基礎研究を行うとともに、発がんの高危険度群と考えられる人々を対象とした臨床研究を行うことにより、安全性の高い有効ながん予防方法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 大腸及び膵臓発がん抑制物質の検索

7 週齢雌 *Min* マウスと野生型マウスにリポ蛋白リパーゼ (LPL) 活性化剤 NO-1886 を 400 ppm、800 ppm の濃度で 13 週間混餌投与し、各々のマウスにおける小腸及び大腸ポリープの発生状況と血清脂質量とを比較検討した。更に野生型と *Apc* 遺伝子欠損マウスの小腸上皮における LPL と cyclooxygenase-2 (COX-2) の発現解析を RT-PCR 法で行った。6 週齢雌 *Min* マウスに 0, 2.5, 5, 10 ppm の Chafuroside を 14 週間混餌投与した。また、6 週齢雄 F344 ラットに azoxymethane (AOM) 15 mg/kg 体重を 2 回皮下投与し、5 週後の大腸 aberrant crypt foci (ACF) 生成数を 0, 10, 20 ppm Chafuroside 投与群間で比較検討した。家族性大腸腺腫症 (FAP) 患者における血清脂質値と直腸ポリープ及び大腸がんの発生の関係を検討する目的で、27 名の FAP 患者の 4 年分の血液データ、がんの既往歴、内視鏡所見によるポリープ数のデータを集計した。アディポサイトカインの 1 つである Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 に注目し、その阻害剤 SK-216 (0, 25, 50, 100 ppm) 及び SK-116 (50 ppm) の家族性大腸腺腫症のモデルである *Min* マウス (オス、6 週齢、各群 10 匹) の腸管ポリープ生成

数に与える影響を検討した。更に野生型と両 *Apc* 遺伝子欠損マウスの肝臓における *Pai-1* の発現解析を Real-time PCR 法で行った。血清 *Pai-1* 値を ELISA 法にて測定し、小腸における *Pai-1* 蛋白発現分布を免疫染色法にて検討した。

(2)前立腺発がん抑制物質の検索

3-5 週齢の Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate (TRAP)雄ラットに γ -トコフェロールを混餌投与、また、レスベラトロールを飲水投与した。実験期間 7-10 週間で全動物を屠殺剖検し前立腺を中心に病理組織学的検索を行った。 γ -トコフェロール、レスベラトロールによる細胞増殖抑制効果の機序を解明する目的で、腹葉前立腺組織を用いてアポトーシス関連因子および細胞増殖関連因子についてウエスタン解析を行った。

(3)口腔及び食道発がん抑制物質の検索

ラット舌発がんモデルでは、4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO, 20 ppm)を雄性 F344 ラットに 8 週間飲水投与し、被験化合物である (選択的 COX-1 阻害剤 mofezolac (MOF : 600, 1200 ppm)、選択的 COX-2 阻害剤 nimesulide (NIM : 400 ppm)および非ステロイド系抗炎症剤 piroxicam (PIR : 150 ppm)について 4-NQO 投与終了 1 週後より 17 週間混餌投与した。マウス大腸発がんモデルでは、azoxymethane (AOM, 10 mg/kg 体重を単回腹腔内投与)と dextran sodium sulfate (1%ないし 2%DSS の 1 週間飲水投与)による 2 段階大腸発がんモデルを使用し、被験化合物 (0.016%ウルソデオキシコール酸 (UDCA)、0.08% UDCA、0.4% UDCA、1 ppm ビタバスタチン (PITA)、10 ppm PITA) を AOM/DSS 投与終了 1 週後より 17 週間混餌投与した。尚、UDCA とサラゾスルファピリジン (SASP, 0.05%) の発がん修飾効果の比較や、これらの複合投与 (0.4% UDCA+0.05% SASP) による発がん修飾も検討した。

(4)胃発がん抑制物質の検索

ヒト胃がん及び周囲粘膜を免疫組織学的に胃型、胃腸混合型および腸型に分類し、転写因子の発現調節を検討した。

5 週齢スナネズミに *H. pylori* を強制胃内投与、10 ppm MNU を飲水投与し、0.1% Canolol を混餌投与し、短期 (実験 12 週)あるいは長期 (実験 52 週)に抗炎症効果及び胃発がん予防効果を病理組織学的及び血清学的に検討した。

(5)ラクトフェリンの C 型慢性肝炎に対する効果

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

討した。

(5)大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価

1. 対象: 大腸ポリープ切除術後の ACF を有する者 18 人を対象に、スリダクあるいはエトドラクを投与し、ACF に対する抑制効果を検討した。
2. ヒト ACF の観察: ACF の観察は拡大内視鏡を用いて total colonoscopy を施行したのち、下部直腸領域に 0.2%メチレンブルーを散布し、良く洗浄して ACF を観察した。
3. アポトーシスの検出: 生検して採取した ACF 組織のパラフィン包埋ホルマリン固定標本を作製し、TUNEL 法によりアポトーシスの有無を検出した。

(6)家族性大腸腺腫症患者の発がん予防

1. 緑茶抽出物による発がん予防介入試験
家族性大腸腺腫症患者を対象として、緑茶抽出物 (GTE 錠 : 1 日に緑茶抽出物約 1 g)、乳糖錠(NF 錠)による二重盲検無作為割付試験を行った。介入期間は 2 年間、主エンドポイントは直腸腫瘍の増減、目標数は 80 人とした。
2. アスピリンによる発がん予防介入試験
対象、条件、食事指導、運動指導、主エンドポイントは、緑茶抽出物による試験に準じた。低用量アスピリン (100mg) 腸溶錠を投与する群と偽薬を投与する群に分け、5 カ月間投与する。目標数は各群 50 人、全体で 100 人とした。

(7)多発性大腸腫瘍患者の発がん予防

試験参加者は、組織診断で確診された大腸腫瘍(粘膜内がん・腺腫)を 1 個以上持ち、それらすべてを内視鏡的に摘除できた 40 歳以上、70 歳以下の者である。割り付けは、層別化ブロックランダム法を採用する。試験薬はアスピリン (100mg/day) 腸溶錠またはプラシーボ錠である。主エンドポイントは、2 年目の大腸内視鏡検査における新たな大腸腫瘍の発生の有無である。副エンドポイントは、試験期間内の有害事象発生率、他臓器がんの発生の有無、2 年目の大腸内視鏡検査における新たな大腸腫瘍の大きさ・個数・組織 (異型度、絨毛状腺腫成分の有無)、介入後 2~3 年後の大腸腫瘍発生状況、直腸粘膜の ACF 数、S 状結腸粘膜の大腸がん関連蛋白の mRNA 発現程度である。700 名の試験参加、500 人の解析対象者を目標とする。

(倫理面への配慮)

人を対象とする研究はすべて厳密なインフォームド・コンセントを本人から得て、倫理委員会の承諾後に進めている。有害事象が生じて研究を中止する場合も本人に十分な説明をし、了解を得ている。また、動物実験は各研究者の所属施設の実験動物取り扱い (倫理) 規定を遵守して行っている。

C. 研究結果

(1)大腸及び膵臓発がん抑制物質の検索

Min マウスに NO-1886 を 0、400、800 ppm の濃度で 14 週間混餌投与した結果、腸管ポリープ数の総数

は非投与群の 42% にまで減少した。Triglyceride (TG)、Total cholesterol (TC)量は用量依存的に低下し、TG 値は非投与群の 600 mg/dl から 200 mg/dl まで濃度依存的に有意に抑制された。また、Min マウスの小腸における LPL と COX-2 mRNA レベルを RT-PCR にて検討すると LPL の発現上昇と COX-2 の発現低下が認められた。Min マウスに Chafuroside を 0, 2.5, 5, 10 ppm の濃度で 14 週間混餌投与した結果、腸管ポリープ数の総数は 83, 73 ($p < 0.05$) 及び 56% ($p < 0.01$) に減少した。Chafuroside を 0, 10, 20 ppm の濃度で 4 週間 F344 ラットに混餌投与すると、AOM にて生成した大腸当たりの ACF 数は各々対照群の 79 ($p < 0.05$), 69 ($p < 0.01$)% に減少した。27 名の FAP 患者のうち、58% が高脂血症であることが明らかとなった。年齢別に検討すると 40-60 才代において高い血清 TG 値 (平均 180mg/dl) が認められた。また、大腸がんの既往歴の有無との関係においては、大腸がんの既往歴の有る患者において血清 TG 値の高い傾向が見られた。6 週齢 Min マウスに 0, 25, 50, 100 ppm SK-216 を 9 週間混餌投与した結果、腸管ポリープ数の総数は非投与群の 97, 64 ($p < 0.05$) 及び 56% ($p < 0.01$) に減少した。SK-116 を 50 ppm 投与すると、腸ポリープ数は非投与群の 70% にまで減少した。Apc 遺伝子欠損マウスの肝臓の Pai-1 の発現は、野生型マウスと比べて 3 倍発現が上昇しており、血清 Pai-1 値は 7 倍高値であった。肝臓 Pai-1 発現量も血清 Pai-1 値も SK-216 100 ppm の投与により野生型マウスのレベルにまで低下した。SK-116 50 ppm の投与によって血清 Pai-1 値は、非投与群の 20 ng/ml から 7 ng/ml にまで低下した。この値は SK-216 50 ppm の投与群の血清 Pai-1 値 (4 ng/ml) とほぼ同値であった。小腸の Pai-1 発現は上皮細胞に局限していた。

(2) 前立腺発がん抑制物質の検索

γ -トコフェロール、レスベラトロールのいずれも前立腺がんの発生頻度を抑えることはなかったが、腺腔を含めた腺房面積に対する腺上皮の比率を算出し、腫瘍性病変の増殖を定量化すると、両化合物とも増殖抑制効果を示した。また、病理学的にアポトーシスの亢進が観察された。腹葉前立腺組織を用いてウエスタン解析した結果、 γ -トコフェロールではカスパーゼ 3 および 7 の活性化が用量依存的に観察され、リン酸化 Erk1/2、Bcl-xL 発現低下も γ -トコフェロール群で認められた。一方、レスベラトロールでは活性化カスパーゼ 3 および 7、リン酸化 Erk1/2、Bcl-xL の発現は群間で著変はなかったが、アンドロゲン受容体 (AR) タンパクの低発現が観察された。RT-PCR により AR mRNA の発現量は群間で差がみられなかったため、AR タンパクの分解および翻訳に対する影響を検討した結果、レスベラトロールは AR 翻訳を抑制することが明らかとなった。

(3) 口腔及び食道発がん抑制物質の検索

ラット舌発がんモデルでは、被験薬剤はいずれも 4-NQO 誘発ラット舌発がんを有意に抑制した。(舌がん発生率: コントロール 100%, 600 ppm MOF, 51%; 1200 ppm MOF, 25%; 400 ppm NIM, 63%; 150 ppm PIR

群、70%)。UDCA の混餌投与は AOM/1% DSS 誘発マウス大腸発がんを有意に抑制した (大腸がん発生率: 0.016% UDCA, 88%; 0.08% UDCA, 88%; 0.4% UDCA, 86%)。しかし、SASP 投与 (67%) や UDCA との複合投与 (72%) による発生率は UDCA のそれよりも高かった。UDCA 混餌投与により大腸粘膜の iNOS mRNA 量と大腸腺がんの PCNA 標識率が有意に減少した。PITA の混餌投与も AOM/2% DSS 誘発マウス大腸発がんを効果的に抑制した (大腸がん発生率: 1 ppm PITA, 72%; 10 ppm PITA, 62%)。

(4) 胃発がん抑制物質の検索

ヒトの胃の腸上皮化生も胃がんも、胃型では、MUC5AC や Sox2 の発現が高く、腸型では、MUC2、villin、Cdx2 の発現が高値であった。胃腸混合型では両者の中間的な値を示した。

スナネズミに canolol を投与した検討では、短期、長期の実験とも、血清 8OH-dG 値、血清抗 *H. pylori* 抗体価の低下が見られた。組織学的には、好中球及び単核球とも、浸潤の程度が軽快し、heterotropic proliferative gland を含めた過形成は減弱した。腺管の BrdU labeling index、COX-2、iNOS 陽性細胞数も低下した。胃がん発生率は、基礎食のみを摂取した群が 41.7% (15/36)、BHT を添加した対照群が 39.4% (13/33)、0.1% canolol 投与群が 15.0% (6/40) と、後者で有意 ($P < 0.05$) に発がん率の低下が見られた。

(5) ラクトフェリンの C 型慢性肝炎に対する効果

2001 年 5 月より 2004 年 3 月までに 11 施設で 199 人の C 型慢性肝炎患者が登録され、ランダム化前に参加を拒否した 1 人を除いた 198 人に投与が行われた (LF 群 97 人、プラセボ群 101 人)。特に問題となる副作用は両群で認められなかった。主要評価項目であるウイルス学的効果は、LF 群 14.4% (14/97)、プラセボ群 18.8% (19/101) であり、有意差は認められなかった。また、副次評価項目である生化学的効果に関しても、ALT の 50% 以上の減少が認められたのは、LF 群 6.2% (6/97)、プラセボ群 4.0% (4/101) で有意差は認められなかった。探索的に行われた免疫学的効果 (血中 IL-18、リンパ球表面マーカーの変化) に関しても、LF の影響は認められなかった。以上より、本研究で用いた方法 (ウシ LF 1.8g/日、12 週間経口投与) は、C 型慢性肝炎患者に対して有効でないと結論された。

(5) 大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価

1. スリダク及びエトドラクによる ACF 数の変化: ACF を有する者 10 例を対象にスリダク 300mg/日投与し、約 2 ヶ月後の ACF 数を検討した。その結果、投与前後で 8.5 ± 3.7 個が、 1.4 ± 1.6 個と有意に減少した。同様に、ACF を有する者 8 例を対象にエトドラクを投与したところ、投与前後で 7.7 ± 3.2 個が 5.7 ± 3.8 個となり、有意差はなかった。
2. ACF 組織におけるアポトーシスの検討: スリダク投与群と非投与群より ACF を生検採取し、TUNEL 染色によりアポトーシスの検討を行った。その結果、

投与群では24±10%のTUNEL陽性細胞が認められ、対照群 9.3±8.2%に比べて高い傾向にあった。エトドラク群では、TUNEL陽性細胞の増加は認められなかった。

(6)家族性大腸腺腫症患者の発がん予防

1. 緑茶抽出物による発がん予防介入試験:2000年8月より参加呼びかけ開始、予備登録では185人が参加し、83人が試験食品の服用を開始、2006年9月に介入は完遂した。現在、データを解析中である。重篤な有害事象は認めていない。

2. アスピリンによる発がん予防介入試験:ドイツのバイエル本社より低用量アスピリン腸溶錠と偽薬を輸入し、1シート31錠のPTPシート包装を行った。大阪中央病院の医療倫理委員会の承認を得て、現在、参加呼び掛け中である。

(7)多発性大腸腫瘍患者の発がん予防

全体会議によりプロトコールを作成し、倫理モニタリング委員会に申請、承認を得て、参加施設の倫理委員会に申請を行った。

試験薬(低用量アスピリン腸溶錠、プラシーボ)はドイツのバイエル本社より輸入し、1シート31錠のカレンダー型PTP両面アルミ包装を行い、試験統計家により割付内容を匿名化して封印した。倫理委員会の承認の得られた施設より参加呼びかけが開始されている。2007年3月9日時点で、23施設中18施設で倫理委員会の承認が得られ、20人に参加が呼び掛けられ、18人(90%)が参加を同意した。現在、順調に試験は進行している。

D. 考察

(1)大腸及び膵臓発がん抑制物質の検索

大腸発がんのリスクは肥満、高脂肪食の摂取により増加し、血清TG値またはTC値との間に相関性の認められることが疫学調査により示唆されている。又、最近我々はApc遺伝子欠損マウスは加齢に伴い高脂血症を呈することを見出ししている。更に、今回のpilot studyにより、FAP患者では健常人に比較して高脂血症の割合が高いことが示された。我々は、Apc遺伝子欠損マウスにおいて認められる低いLPL活性を薬剤によって上昇させることにより、高脂血症状態の改善とともに腸ポリープ形成を抑制することができる可能性を示した。さらにはLPLの活性化により様々な腫瘍形成に関与するCOX-2の発現が抑えられる事がわかった。今回TGの下流で動いている分子として注目したPai-1はメタボリック症候群において多く検出される線溶系の阻害因子であり、大腸がん組織においても周囲正常組織と比べ発現が亢進していることが知られている。本実験においてPai-1の阻害剤の投与によって腸ポリープが濃度依存的に約40%減少したことは、高TG血症状態のもとで腸ポリープが生成する過程にPai-1が関与していることを示唆している。今後Pai-1の細胞増殖等への作用を詳細に検討することが必要であると考えられた。また、その他のアディポサイトカイン

(AdiponectinやIL-6等)の腸発がんへの寄与を検討する必要があると考えられた。血清脂質とポリープ生成との相互関係をさらに明らかにすることで、より詳細な大腸発がんの機序や発がん予防対策が得られるものと考えられる。

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

(2)前立腺発がん抑制物質の検索

単剤でがん化学予防を行う場合、投与量が多くなり、副作用を考慮する必要があると考えられる。従って現実的には、2物質以上を複合的に低用量で投与し、副作用を軽減させる一方で、相加・相乗的に抑制作用を発揮させる方法が考えられる。そのためには個々のがん抑制候補物質における腫瘍増殖抑制メカニズムを*in vitro*, *in vivo*の両面から詳細に把握し、その後、異なったメカニズムを有する物質同士を組み合わせたい検討を行う必要がある。今回の研究から前立腺がんに対する増殖抑制の作用機序が明らかに異なる2物質が見出された。今後はこのような複数の物質を用い、相加・相乗的な化学予防効果を検討することが必要であり、より有用な化学予防剤の開発につながる必要がある。

(3)口腔及び食道発がん抑制物質の検索

ラット舌発がんモデルでは、選択的COX-1阻害剤の舌発がん抑制がみられ、大腸発がんと同様にCOX-1の発がんへの関与を確認できた。さらに、選択的COX-2阻害剤および非ステロイド系抗炎症剤の発がん抑制作用が検証できた。UDCAとSASPの発がん抑制効果について検討した結果、用量相関はないものの、生体内で代謝され5-ASAを生じるSASPよりもUDCAに大腸発がん抑制作用を認めた。さらに、脂溶性HMG-CoA還元酵素阻害剤PITAの炎症関連大腸発がんへ抑制効果が判明し、炎症性腸疾患患者における大腸がん予防にPITAが有効であるか今後検討する必要があると考えられた。加えて、炎症関連マウス大腸発がんモデルでは高脂血症が生じることが判明した。今後、これら薬剤の発がん抑制機構の詳細な検討とともに、炎症や高脂血症の発がん(特にpromotion/progression)への関与を明らかにし、これらをターゲットとした新たながん抑制方策の確立が望まれる。

(4)胃発がん抑制物質の検索

腸上皮化生も胃がんも、胃型から胃腸混合型、さらに腸単独型へと化生が進行するに従って

MUC5ACやMUC6の発現量が低下した。これはSox2発現の段階的低下とよく相関した。逆に化生の出現と共に腸型のマーカーであるMUC2やvillinの発現量が上昇し、Cdx1、2の異所性発現に比例することが明らかとなった。

H. pylori 感染スナネズミ実験モデルを用いて、菜種原油中に含まれる強力な酸化ラジカルスカベンジャー、canololの投与により、組織学的に炎症細胞浸潤、過形成、腸上皮化生が軽快し、胃発がんの抑制に有効であることが明らかとなった。また、同時に血清8OH-dG値の低下と血清抗*H. pylori*抗体価の低下が見られた。そのメカニズムとして、COX-2、iNOS、TNF- α 、IL1- β mRNA発現の低下とCOX-2やiNOS陽性細胞数の減少の関与ががんがえられた。

(5)ラクトフェリンのC型慢性肝炎に対する効果

我が国には多数のC型慢性肝炎患者がおり、IFN療法に加えて新たな抗ウイルス療法の開発が切望されている。LFはいくつかの前臨床試験および小規模な臨床試験で抗HCV効果を示したことから、C型慢性肝炎に対する効果が期待され今回のランダム化比較試験が行われた、しかしながら、LFの抗HCV作用、および肝機能(ALT)改善作用を証明することはできなかった。経口摂取されたLFはヒト成人の血中からは検出されないとの報告もあり、本研究でも探索的に少人数で検討したLFの免疫学的効果(IL-18、リンパ球表面マーカーの変化)に関しては、プラセボ群との違いを認めなかった。経口摂取されたLFの代謝やメカニズムの解明が必要と考えられる。

(5)大腸ACFを用いた大腸がん予防薬の評価

NSAIDsであるスリンダクを数ヶ月間投与(300mg/日)することにより、ACF数は著明に減少することが明らかとなった。スリンダクによるACF消失の機序としてアポトーシスが関与することが示唆された。一方、選択的COX-2阻害剤であるエトドラク(400mg/日)の投与により、ACFは減少傾向のみにとどまった。その原因として、ACFにはCOX-2は発現していないこと、スリンダクはCOX-2阻害以外の機序によりアポトーシスを誘導することが示唆された。

(6)家族性大腸腺腫症患者の発がん予防

発がん予防研究のための臨床試験では、長期間に多数の参加者を対象とする必要があったが、家族性大腸腺腫症では、多数の腺腫がエンドポイントとして評価することができるため、比較的少人数、短期間の臨床試験で予防効果を評価することができる。

さらに、家族性大腸腺腫症は稀な遺伝性疾患であるが、その発がん機序は散発性大腸がんと類似していると考えられている。従って、家族性大腸腺腫症に対する発がん予防試験の結果は、散発性大腸がんの予防にも有用な知見と考えられる。

アスピリンは大腸がん予防が期待される薬であるが、これまでに家族性大腸腺腫症に対する発がん予防試験の結果は報告されていない。低用量アス

ピリン腸溶錠は心疾患において長期間投与の経験が豊富であり安全性は高いと考えられる。従って、本試験によりアスピリンによる大腸腺腫の抑制効果が認められたならば、すぐに臨床応用できると考えられる。

(7)多発性大腸腺腫患者の発がん予防

予防薬剤として、低用量アスピリン腸溶錠を選んだ理由は、心疾患への使用経験より長期間投与の安全性が高いこと、欧米では複数の臨床試験が行われて有効性が示唆されているものの、未だ確定的な結果が得られていないこと、日本人を対象とした試験は行われていないこと、などがある。本試験で低用量アスピリン腸溶錠の大腸腺腫抑制効果が明らかになれば、大腸がん高危険群に長期間投与する大規模コホート研究などにより、大腸がん発生予防効果を評価する研究に進むことができる。

E. 結論

Apc 遺伝子欠損マウスにおいて認められる腸管ポリープ形成と並行して上昇する血清脂質が、PPAR α アゴニスト作用の無いLPL活性化剤により抑制されることがわかり、LPLが発がん予防の新たなターゲットとなる可能性が示唆された。また、Pai-1阻害剤投与によりポリープ生成が抑制されたことより、食生活習慣の改善や高脂血症改善薬を用いるがん予防方法とともに高脂血症状態において誘導されるPAI-1を阻害するがん予防方法も可能であると考えられた。大腸がん及びメタボリックシンドローム患者が増加している事を考えると、メタボリックシンドローム患者において発現亢進しているアディポサイトカインと大腸発がんとの関連性について今後さらに詳細に機序を解明することにより、高脂血症と大腸発がんとの関連性について新たな知見が得られるものと考えられた。*Apc* 遺伝子欠損マウスにおいて認められる腸ポリープ生成及びF344ラットのAOM誘発大腸ACF形成がChafurosideの投与によって抑制された。その効果は10ppmで著明であることがわかり、Chafurosideが発がん予防剤として利用できる可能性が示唆された。

γ -トコフェロールおよびレスベラトロールのTRAPラット前立腺発がんに対する影響を検討した結果、両者とも前立腺がんの発生頻度を抑制することはなかったがその増殖抑制作用が明らかとなった。この結果は、これまでの疫学データあるいは*in vitro*における前立腺がん細胞増殖抑制作用を支持するデータであった。増殖抑制メカニズムは両者ともアポトーシスの亢進によるものであったが、アポトーシスを至るシグナル伝達経路は異なり、 γ -トコフェロールではカスパーゼを介した経路、レスベラトロールではARを介した経路であった。両者とも高濃度投与における体重減少、全身諸臓器に対する毒性変化はなく、ヒト前立腺がんの化学予防剤として有望であり、治療薬の開発にも大きく寄与するものと期待される。

ラット舌発がんモデルでの検討では、COX-1の舌

発がんへの関与が示唆され、選択的 COX-2 阻害剤および非ステロイド系抗炎症剤とともに COX-1 阻害剤も発がん抑制候補物質であることが判明した。また、SASP よりも UDCA に炎症関連大腸発がん抑制効果が強いこと、さらに、PITA の炎症関連大腸発がんに対する抑制効果が判明した。

胃・腸の形質を制御する転写因子の発現をコントロールする要因を同定することにより、腸上皮化生に陥った胃腺管の修復治療に対する基礎データを提供できたと考えられた。*H. pylori* の除菌は、胃炎や胃がんの抑制に非常に効果的であるが、経済的問題、耐性菌発生の危険、副作用の発生等、課題が多いのも事実である。多くのヒトを対象とした胃がん予防には、食品中の安全かつ安価な有効成分を用いる方法がその解決法の一つであり、炎症において酸化ラジカルの発生が、DNA や細胞に障害性に働くことを考えると菜種原油中の酸化ラジカルスカベンジャーによって、血清 8OH-dG 値、血清抗 *H. pylori* 抗体価が有意に低下したことは、胃がん予防に対し有益な情報になると考えられた。

LF が C 型慢性肝炎患者の HCV RNA 量を減少させるかを調べるため、ランダム化二重マスク化プラセボコントロール試験を行った。その結果、本研究で用いた方法（ウシ LF1.8g 12 週間経口投与）は、安全性は確認されたものの、C 型慢性肝炎に対して有効ではないと結論された。

スリダグの投与により、ヒトの ACF は比較的短期間(数ヶ月間)にアポトーシスを起こして消失することが明らかとなった。一方、選択的 COX-2 阻害剤は ACF に対する抑制効果が乏しいことが示唆された。

2007 年 5 月に、家族性大腸腺腫症に対する発がん予防介入試験により緑茶抽出物の発がん予防効果が判明する予定である。低用量アスピリン腸溶錠による介入試験も開始された。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究論文

1. 論文発表

- 1) Kitamura, T., Itoh, M., Noda, T., Matsuura, M. and 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*, 109: 576-580 (2004).
- 2) Takahashi, M. and Wakabayashi, K. Gene mutations and altered gene expression in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rodents. *Cancer Sci*, 95: 475-480 (2004).
- 3) Shoji, Y., Takahashi, M., Kitamura, T., Watanabe, K., Kawamori, T., Maruyama, T., Sugimoto, Y., Negishi, M., Narumiya, S., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Downregulation of prostaglandin E receptor subtype EP₃ during colon cancer development. *Gut*, 53: 1151-1158 (2004).
- 4) Kawamori, T., Kitamura, T., Watanabe, K., Uchiya, N., Maruyama, T., Narumiya, S., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Prostaglandin E receptor subtype EP₁ deficiency inhibits colon cancer development. *Carcinogenesis*, 26:353-357 (2005).
- 5) Niho, N., Mutoh, M., Takahashi, M., Tsutsumi, K., Sugimura, T. and 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*, 102: 2970-2974 (2005).
- 6) Shoji, Y., Takahashi, M., Takasuka, N., Niho, N., Kitamura, T., Sato, H., Maruyama, T., Sugimoto, Y., Narumiya, S., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Prostaglandin E receptor EP₃ deficiency modifies tumor outcome in mouse two-stage skin carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 26: 2116-2122 (2005).
- 7) Tanaka, T., Kohno, H., Suzuki, R., Hata, K., Sugie, S., Niho, N., Sakano, K., Takahashi, M. and Wakabayashi, K. Dextran sodium sulfate strongly promotes colorectal carcinogenesis in *Apc*^{Min/+} mice: inflammatory stimuli by dextran sodium sulfate results in development of multiple colonic neoplasms. *Int J Cancer*, 118: 25-34 (2006).
- 8) Takahashi, M., Mutoh, M., Shoji, Y., Sato, H., Kamanaka, Y., Naka, M., Maruyama, T., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Suppressive effect of an inducible nitric oxide inhibitor, ONO-1714, on AOM-induced rat colon carcinogenesis. *Nitric Oxide*, 14: 130-136 (2006).
- 9) Mutoh, M., Akasu, T., Takahashi, M., Niho, N., Yoshida, T., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Possible involvement of hyperlipidemia in increasing risk of colorectal tumor development in human familial adenomatous polyposis. *Jpn J Clin Oncol*, 36: 166-171 (2006).
- 10) Mutoh, M., Niho, N. and Wakabayashi, K. Concomitant suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation by increasing lipoprotein lipase activity in *Apc*-deficient Mice. *Biol Chem*, 387: 381-385 (2006).
- 11) Mutoh, M., Takahashi, M. and Wakabayashi, K. Roles of prostanoids in colon carcinogenesis and their potential targeting for cancer chemoprevention. *Curr Pharm Des*, 12: 2375-2382 (2006).
- 12) Niho, N., Mutoh, M., Sakano, K., Takahashi, M., Hirano, S., Nukaya, H., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Inhibition of intestinal

- carcinogenesis by a new flavone derivative, chafuroside, in oolong tea. *Cancer Sci*, 97: 248-251 (2006).
- 13) Niho, N., Kitamura, T., Takahashi, M., Mutoh, M., Sato, H., Matsuura, M., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Suppression of azoxymethane-induced colon cancer development in rats by a cyclooxygenase-1 selective inhibitor, mofezolac. *Cancer Sci*, 97: 1011-1014 (2006).
 - 14) Otani, T., Iwasaki, M., Ikeda, S., Kozu, T., Saito, H., Mutoh, M., Wakabayashi, K. and Tsugane, S. Serum triglycerides and colorectal adenoma in a case-control study among cancer screening examinees. *Cancer Causes and Control*, 17: 1245-1252 (2006).
 - 15) Ueno, H., Sato, T., Yamamoto, S., Tanaka, K., Ohkawa, S., Takagi, H., Yokosuka, O., Furuse, J., Saito, H., Sawaki, A., Kasugai, H., Osaki, Y., Fujiyama, S., Sato, K., Wakabayashi, K. and Okusaka, T. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bovine lactoferrin in patients with chronic hepatitis C. *Cancer Sci*, 97: 1105-1110 (2006).
 - 12) Sakano, K., Takahashi, M., Kitano, M., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Suppression of azoxymethane-induced colonic premalignant lesion formation by coenzyme Q10 in rats. *Asian Pac J Cancer Prev*, 7: 599-603 (2006).
 - 13) Hokaiwado, N., Asamoto, M., Tsujimura, K., Hirota, T., Ichihara, T., Satoh, T. and Shirai, T. Rapid analysis of gene expression changes caused by liver carcinogens and chemopreventive agents using a newly developed three-dimensional microarray system. *Cancer Sci*, 95: 123-130 (2004).
 - 14) Hikosaka, A., Asamoto, M., Hokaiwado, N., Kato, K., Kuzutani, K., Kohri, K. and Shirai, T. Inhibitory effects of soy isoflavones on rat prostate carcinogenesis induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]-pyridine (PhIP). *Carcinogenesis*, 25: 381-387 (2004).
 - 15) Inaguma, S., Takahashi, S., Imaida, K., Suzuki, S. and Shirai, T. p-Nonylphenol pretreatment during the late neonatal period has no effect on 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced prostate carcinogenesis in male F344 rats. *Cancer Lett*, 212: 159-166 (2004).
 - 16) Ohnishi, H., Asamoto, M., Tsujimura, K., Hokaiwado, N., Takahashi, S., Ogawa, K., Kuribayashi, M., Ogiso, T., Okuyama, H. and Shirai, T. Inhibition of cell proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells by nobiletin, a dietary phytochemical, associated with apoptosis and characteristic gene expression. *Cancer Sci*, 95: 936-942 (2004).
 - 17) 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).
 - 18) Ikeda, Y., Cho, Y.-M., Takahashi, S., Tang, M., Asamoto, M., Ogawa, K. and Shirai, T. Equivocal impact of transplacental and lactational exposure to a food-derived carcinogen, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine, on prostate and colon lesion development in F344 rats. *Cancer Lett*, 224: 23-30 (2005).
 - 19) Kandori, H., Suzuki, S., Asamoto, M., Murasaki, T., Tang, M., Ogawa, K. and Shirai, T. Influence of atrazine administration and reduction of calorie intake on prostate carcinogenesis in probasin/SV40 T antigen transgenic rats. *Cancer Sci*, 96: 221-226 (2005).
 - 20) Kawai, N., Ito, A., Nakahara, Y., Futakuchi, M., Shirai, T., Honda, H., Kobayashi, T. and Kohri, K. Anticancer effect of hyperthermia on prostate cancer mediated by magnetite cationic liposomes and immune-response induction in transplanted syngeneic rats. *Prostate*, 64: 373-381 (2005).
 - 21) Hikosaka, A., Futakuchi, M., Ogiso, T., Suzuki, S., Kohri, K. and Shirai, T. Lack of prophylactic effect of incadronate on skeletal lesions associated with implants of prostate cancer. *Eur Uro*, 49: 176-182 (2006).
 - 22) Kawai, N., Ito, A., Nakahara, Y., Honda, H., Kobayashi, T., Futakuchi, M., Shirai, T., Tozawa, K. and Kohri, K. Complete regression of experimental prostate cancer in nude mice by repeated hyperthermia using magnetite cationic liposome and a newly developed solenoid containing a ferrite core. *Prostate*, 66: 718-727 (2006).
 - 23) Said, M., Hokaiwado, N., Tang, M-X., Ogawa, K., Suzuki, S., Ghanem, H.N., Esmat, A.Y., Asamoto, M., Refaie, F.M. and Shirai, T. Inhibition of prostate carcinogenesis in probasin/SV40 T antigen transgenic rats by leuprorelin, a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Cancer Sci*, 97: 459-467 (2006).
 - 24) Tang, M-X., Ogawa, K., Asamoto, M., Hokaiwado, N., Seeni, A., Suzuki, S., Takahashi, S., Tanaka, T., Ichikawa, K. and Shirai, T.

- Protective effects of citrus nobiletin and auroaptene in transgenic rats developing adenocarcinoma of the prostate (TRAP) and human prostate carcinoma cells. *Cancer Sci*, (in press).
- 25) Nishikawa, A., Furukawa, F., Lee, I-S., Tanaka, T. and Hirose, M. Potent chemopreventive agents against pancreatic cancer. *Current Cancer Drug Targets*, 4: 373-384 (2004).
 - 26) Nishikawa, A., Mori, Y., Lee, I-S., Tanaka, T. and Hirose, M. Cigarette smoking, metabolic activation and carcinogenesis. *Curr. Drug Metab*, 5: 363-373 (2004).
 - 27) Kagawa, M., Sano, T., Ishibashi, N., Hashimoto, M., Okuno, M., Moriwaki, H., Suzuki, R., Kohno, H. and Tanaka, T. An acyclic retinoid, NIK-333, inhibits *N*-diethylnitrosamine-induced rat hepatocarcinogenesis through suppression of TGF- α expression and cell proliferation. *Carcinogenesis*, 25: 979-985 (2004).
 - 28) Murakami, A., Tanaka, T., Lee, J.Y., Surh, Y. J., Kim, H.W., Kawabata, K., Nakamura, Y., Jiwajinda, S. and Ohigashi, H. Zerumbone, a sesquiterpene in subtropical ginger, suppresses skin tumor initiation and promotion stages in ICR mice. *Int J Cancer*, 110: 481-490 (2004).
 - 29) Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Sasaki, K., Yoshimura, T., Wada, K. and Tanaka, T. Preventive effects of extract of leaves of ginkgo (*Ginkgo biloba*) and its component biobalide on azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Cancer Lett*, 210: 159-169 (2004).
 - 30) Hirose, Y., Hata, K., Kuno, T., Yoshida, K., Sakata, K., Yamada, Y., Tanaka, T., Reddy, B.S. and Mori, H. Enhancement of development of azoxymethane-induced colonic premalignant lesions in C57BL/KsJ-*db/db* mice. *Carcinogenesis*, 25: 821-825 (2004).
 - 31) Sakata, K., Hara, A., Hirose, Y., Yamada, Y., Kuno, T., Katayama, M., Yoshida, K., Zheng, Q., Murakami, A., Ohigashi, H., Ikemoto, K., Koshimizu, K., Tanaka, T. and Mori, H. Dietary supplementation of the citrus antioxidant auroaptene inhibits *N*,*N*-diethylnitrosamine-induced rat hepatocarcinogenesis. *Oncology*, 66: 244-252 (2004).
 - 32) Kohno, H., Yasui, Y., Suzuki, R., Hosokawa, M., Miyashita, K. and Tanaka, T. Dietary seed oil rich in conjugated linolenic acid from bitter melon inhibits azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis through elevation of colonic PPAR γ expression and alteration of lipid composition. *Int J Cancer*, 110: 896-901 (2004).
 - 33) Kohno, H., Suzuki, R., Yasui, Y., Hosokawa, M., Miyashita, K. and Tanaka, T. Pomegranate seed oil rich in conjugated linolenic acid suppresses chemically induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Sci*, 95: 481-486 (2004).
 - 34) Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Okada, T. and Tanaka, T. Preventive effects of powdered broccoli sprout on azoxymethane-induced rat colonic aberrant crypt foci. *J Toxicol Pathol*, 17: 119-126 (2004).
 - 35) Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S. and 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).
 - 36) Hosokawa, M., Kudo, M., Maeda, H., Kohno, H., Tanaka, T. and Miyashita, K. Fucoxanthin induces apoptosis and enhances the antiproliferative effect of the PPAR γ ligand, troglitazone, on colon cancer cells. *Biochim Biophys Acta*, 1675: 113-119 (2004).
 - 37) Yoshida, M., Katashima, S., Ando, J., Tanaka, T., Uematsu, F., Nakae, D. and Maekawa, A. Dietary indole-3-carbinol promotes endometrial adenocarcinoma development in rats initiated with *N*-ethyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine, with induction of cytochrome P450s in the liver and consequent modulation of estrogen metabolism. *Carcinogenesis*, 25: 2257-2264 (2004).
 - 38) Tanaka, T., Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Takahashi, M. and Wakabayashi, K. Colonic adenocarcinomas rapidly induced by the combined treatment with 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine and dextran sodium sulfate in male ICR mice possess β -*catenin* gene mutations and increases immunoreactivity for β -catenin, cyclooxygenase-2, and inducible nitric oxide synthase. *Carcinogenesis*, 26: 229-238 (2005).
 - 39) Suzuki, R., Kohno, H., Murakami, A., Koshimizu, K., Ohigashi, H., Yano, M., Tokuda, H., Nishino, H. and Tanaka, T. Citrus nobiletin inhibits azoxymethane-induced large bowel carcinogenesis in rats. *BioFactors*, 20:111-114 (2005).
 - 40) Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S. and Tanaka, T. Dose-dependent promoting effect of dextran sodium sulfate on mouse colon carcinogenesis initiated with azoxymethane. *Histol Histopathol*, 20: 483-492 (2005).
 - 41) Kohno, H., Suzuki, R., Sugie, S. and Tanaka, T.

- T. β -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).
- 42) Tanaka, T., Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Takahashi, M. and Wakabayashi, K. Colonic adenocarcinomas rapidly induced by the combined treatment with 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine and dextran sodium sulfate in male ICR mice possess β -catenin gene mutations and increases immunoreactivity for β -catenin, cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase. *Carcinogenesis*, 26: 229-238 (2005).
- 43) Sugie, S., Ohnishi, M., Ushida, J., Yamamoto, T., Hara, A., Koide, A., Mori, Y., Kohno, H., Suzuki, R., Tanaka, T., Wakabayashi, K. and Mori, H. Effect of α -naphthyl isothiocyanate on 2-amino-3-methylimidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP)-induced mammary carcinogenesis in rats. *Int J Cancer*, 115: 346-350 (2005).
- 44) Kohno, H., Suzuki, R., Sugie, S. and Tanaka, T. β -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).
- 45) Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S. and Tanaka, T. Dose-dependent promoting effect of dextran sodium sulfate on mouse colon carcinogenesis initiated with azoxymethane. *Histol Histopathol*, 20: 483-492 (2005).
- 46) Sano, T., Kagawa, M., Okuno, M., Ishibashi, N., Hashimoto, M., Yamamoto, M., Suzuki, R., Kohno, H., Matsushima-Nishiwaki, R., Takano, Y., Tsurumi, H., Kojima, S., Friedman, S.L., Moriwaki, H. and Tanaka, T. Prevention of rat hepatocarcinogenesis by acyclic retinoid is accompanied by reduction in emergence of both TGF- α -expressing oval-like cells and activated hepatic stellate cells. *Nutr Cancer*, 51: 197-206 (2005).
- 47) Kohno, H., Suzuki, R., Sugie, S. and Tanaka, T. Suppression of colitis-related mouse colon carcinogenesis by a COX-2 inhibitor and PPAR ligands. *BMC Cancer*, 5: 46 (2005).
- 48) Sugie, S., Vinh, P.Q., Rahman, K.M., Ushida, J., Kohno, H., Suzuki, R., Hara, A., Quang, le B., Tanaka, T. and Mori, H. Suppressive effect of 1,4-phenylene diisothiocyanate on *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice. *Int J Cancer*, 117: 524-530 (2005).
- 49) Yasui, Y., Hosokawa, M., Sahara, T., Suzuki, R., Ohgiya, S., Kohno, H., Tanaka, T. and Miyashita, K. Bitter melon seed fatty acid rich in 9*c*, 11*t*, 13*t*-conjugated linolenic acid induces apoptosis and up-regulates the GADD45, p53 and PPAR γ in human colon cancer Caco-2 cells. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 73: 113-119 (2005).
- 50) Kohno, H., Suzuki, R., Sugie, S., Tsuda, H. and Tanaka, T. Dietary supplementation with silymarin inhibits 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced prostate carcinogenesis in male F344 rats. *Clin. Cancer Res*, 11: 4962-4967 (2005).
- 51) Suzui, M., Inamine, M., Kaneshiro, T., Morioka, T., Yoshimi, N., Suzuki, R., Kohno, H. and Tanaka, T. Indole-3-carbinol inhibits the growth of human colon carcinoma cells but enhances the tumor multiplicity and volume of azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis. *Int J Oncol*, 27: 1391-1399 (2005).
- 52) Ishigamori, H., Hosokawa, M., Kohno, H., Tanaka, T., Miyashita, K. and Takahashi, K. Docosahexaenoic acid-containing phosphatidylethanolamine enhances HL-60 cell differentiation by regulation of c-jun and c-myc expression. *Mol Cell Biochem*, 275: 127-133 (2005).
- 53) Kwon, K.H., Murakami, A., Tanaka, T. and Ohgashi, H. Dietary rutin, but not its aglycone quercetin, ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice: attenuation of pro-inflammatory gene expression. *Biochem Pharmacol*, 69: 395-406 (2005).
- 54) Yoshida, K., Tanaka, T., Hirose, Y., Yamaguchi, F., Kohno, H., Toida, M., Hara, A., Sugie, S., Shibata, T. and Mori, H. Dietary garcinol inhibits 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue carcinogenesis in rats. *Cancer Lett*, 221: 29-39 (2005).
- 55) Hara, A., Sakata, K., Yamada, Y., Kuno, T., Kitaori, N., Oyama, T., Hirose, Y., Murakami, A., Tanaka, T. and Mori, H. Suppression of beta-catenin mutation by dietary exposure of auraptene, a citrus antioxidant, in *N,N*-diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinomas in rats. *Oncol Rep*, 14: 345-351 (2005).
- 56) Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Nakagama, H. and Tanaka, T. Strain differences in the susceptibility to azoxymethane and dextran sodium sulfate-induced colon carcinogenesis in mice. *Carcinogenesis*, 27: 162-169 (2006).
- 57) Suzuki, R., Kohno, H., Suzui, M., Yoshimi, N., Tsuda, H., Wakabayashi, K. and Tanaka, T. An animal model for the rapid induction of tongue neoplasms in human c-Ha-ras proto-oncogene transgenic rats by 4-nitroquinoline 1-oxide: its potential use for preclinical

- chemoprevention studies. *Carcinogenesis*, 27: 619-630 (2006).
- 58) Kawamori, T., Osta, W., Johnson, K.R., Pettus, B.J., Bielawski, J., Tanaka, T., Wargovich, M.J., Reddy, B.S., Hannun, Y.A., Obeid, L.M. and Zhou, D. Sphingosine kinase 1 is up-regulated in colon carcinogenesis. *FASEB J.*, 20: 386-388 (2006).
- 59) Tanaka, T., Miyamoto, S., Suzuki, R., and Yasui, Y. Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary non-nutritive compounds. *Curr Topics Neutraceut Res*, 4: 127-152 (2006).
- 60) Tanaka, T., Kohno, H., Suzuki, R., Hata, K., Sugie, S., Niho, N., Sakano, K., Takahashi, M. and Wakabayashi, K. Dextran sodium sulfate promotes colorectal carcinogenesis in *Apc^{Min/+}* mice: Inflammation stimuli by dextran sodium sulfate results in development of multiple colonic neoplasms. *Int J Cancer*, 118: 25-34 (2006).
- 61) Hata, K., Tanaka, T., Kohno, H., Suzuki, R., Qiang, S.H., Kuno, T., Hirose, Y., Hara, A. and Mori, H. Lack of enhancing effects of degraded l-carrageenan on the development of beta-catenin-accumulated crypts in male DBA/2J mice initiated with azoxymethane. *Cancer Lett*, 238: 69-75 (2006).
- 62) Hata, K., Tanaka, T., Kohno, H., Suzuki, R., Sheng Hong Qiang, Yamada, Y., Oyama, T., Kuno, T., Hirose, Y., Hara, A. and Mori, H. beta-Catenin-accumulated crypts in the colonic mucosa of juvenile *Apc^{Min/+}* mice. *Cancer Lett*, 239: 123-128 (2006).
- 63) Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Nakagama, H., and Tanaka, T. Strain differences in susceptibility to azoxymethane and dextran sodium sulfate-induced colon carcinogenesis in mice. *Carcinogenesis*, 27: 162-169 (2006).
- 64) Kawamori, T., Osta, W., Johnson, K.R., Pettus, B.J., Bielawski, J., Tanaka, T., Wargovich, M.J., Reddy, B.S., Obeid, L.M., Hannun, Y.A., and Zhou, D. Sphingosine kinase 1 is up-regulated in colon carcinogenesis. *FASEB J.*, 20: 386-388 (2006).
- 65) Suzuki, R., Kohno, H., Suzui, M., Yoshimi, N., Tsuda, H., Wakabayashi, K. and Tanaka, T. An animal model for the rapid induction of tongue neoplasms in human c-Ha-*ras* proto-oncogene transgenic rats by 4-nitroquinoline 1-oxide: Its potential use for preclinical chemoprevention studies. *Carcinogenesis*, 27: 619-630 (2006).
- 66) Kohno, H., Suzuki, R., Curini, M., Epifano, F., Maltese, F., Gonzales, S.P. and Tanaka, T. Dietary administration with prenyloxycoumarins, auraptene and collinin, inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice. *Int J Cancer*, 118: 2936-2942 (2006).
- 67) Miyamoto, S., Kohno, H., Suzuki, S., Sugie, S., Murakami, A., Ohigashi, H. and Tanaka, T. Preventive effects of chrysin on the development of azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Oncol Rep*, 15: 1169-1173 (2006).
- 68) Yasui, Y., Hosokawa, M., Kohno, H., Tanaka, T. and Miyashita, K. Growth inhibition and apoptosis induction by all-trans-conjugated linolenic acids on human colon cancer cells. *Anticancer Res*, 26: 1855-1860 (2006).
- 69) Mori, Y., Tatematsu, K., Koide, A., Sugie, S., Tanaka, T. and 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).
- 70) Yasui, Y., Hosokawa, M., Kohno, H., Tanaka, T. and Miyashita, K. Troglitazone and 9cis,11trans,13trans-conjugated linolenic acid: Comparison of their antiproliferative and apoptosis-inducing effects on different colon cancer cell lines. *Chemotherapy*, 52: 220-225 (2006).
- 71) Ikeda, M., Masumura, K., Matsui, K., Kohno, H., Sakuma, S., Tanaka, T. and Nohmi, T. Chemopreventive effects of nobiletin against genotoxicity induced by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butane (NNK) in the lung of *gpt* delta transgenic mice. *Genes and Environment*, 28: 84-91 (2006).
- 72) Suzuki, R., Yasui, Y., Kohno, H., Miyamoto, S., Hosokawa, M., Miyashita, K. and Tanaka, T. Catalpa seed oil rich in 9t,11t,13c-conjugated linolenic acid suppresses the development of colonic aberrant crypt foci induced by azoxymethane in rats. *Oncol Rep*, 16: 989-996 (2006).
- 73) Beppu, F., Hosokawa, M., Tanaka, L., Kohno, H., Tanaka, T. and Miyashita, K. Potent inhibitory effect of *trans*9, *trans*11 isomer of conjugated linoleic acid on the growth of human colon cancer cells. *J Nutr Biochem*, 17: 830-836 (2006).
- 74) Suzuki, R., Kohno, H., Yasui, Y., Hata, K., Sugie, S., Miyamoto, S., Sugawara, K., Sumida, T., Hirose, Y., and 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).
- 75) Miyazawa, K., Miyamoto, S., Suzuki, S., Yasui,

- Y., Ikeda, R., Kohno, H., Yano, M., Tanaka, T., Hata, K. and Suzuki, K. Dietary beta-cryptoxanthin inhibits N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice. *Oncol Rep*, 17: 297-304 (2007).
- 76) Makita, M., Mutoh, M., Maruyama, T., Yonemoto, K., Kobayashi, A., Fujitsuka, H., Toida, M., Shibata, T., Miyamoto, S., Yasui, Y., Suzuki, R., Wakabayashi, K. and Tanaka, T. A prostaglandin E₂ receptor subtype EP₁-selective antagonist, ONO-8711, suppresses 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis. *Carcinogenesis*, (in press).
- 77) Hayashi, K., Suzuki, R., Miyamoto, S., Yoshitani, S., Kohno, H., Sugie, S., Takashima, S. and Tanaka, T. Citrus auraptene suppresses azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-*db/db* mice. *Nutr Cancer*, (in press).
- 78) Kohno, H., Takahashi, M., Yasui, Y., Suzuki, R., Miyamoto, S., Kamanaka, Y., Naka, M., Maruyama, T., Wakabayashi, K. and Tanaka, T. A specific inducible nitric oxide inhibitor, ONO-1714 attenuates inflammation-related large bowel carcinogenesis in male *ApcMin/+* mice. *Int J Cancer*, (in press).
- 79) Kohno, H., Suzuki, R., Yasui, Y., Miyamoto, S., Wakabayashi, K. and Tanaka, T. Ursodeoxycholic acid inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice: A comparative study regarding the effect of sulphasalazine. *Clin Cancer Res*, (in press).
- 80) Tsujiuchi, T., Mori, T., Amanuma, T., Tanaka, N. and Tsutsumi, M. Establishment and characterization of a rat lung adenocarcinoma cell lines with low malignant potential. *Cancer Lett*, 217: 97-103 (2005).
- 81) Tsukamoto, T., Inada, K., Tanaka, H., Mizoshita, T., Mihara, M., Ushijima, T., Yamamura, Y., Nakamura, S. and Tatematsu, M. Down regulation of a gastric transcription factor, Sox2, and ectopic expression of intestinal homeobox genes, Cdx1 and Cdx2: Inverse correlation during progression from gastric/intestinal-mixed to complete intestinal metaplasia. *J Cancer Res Clin Oncol*, 130: 135-145 (2004).
- 82) Mizoshita, T., Inada, K., Tsukamoto, T., Nozaki, K., Joh, T., Itoh, M., Yamamura, Y., Ushijima, T., Nakamura, S. and Tatematsu, M. Expression of the intestine-specific transcription factors, Cdx1 and Cdx2, correlates shift to an intestinal phenotype in gastric cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol*, 130: 29-36 (2004).
- 83) Cao, X., Tsukamoto, T., Nozaki, K., Mizoshita, T., Ogasawara, N., Tanaka, H., Takenaka, Y., Kaminishi, M. and Tatematsu, M. Beta-catenin gene alteration in glandular stomach adenocarcinomas in N-methyl-N-nitrosourea-treated and Helicobacter pylori-infected Mongolian gerbils. *Cancer Sci*, 95: 487-490 (2004).
- 84) Mizoshita, T., Tsukamoto, T., Inada, K., Ogasawara, N., Hirata, A., Kato, S., Joh, T., Itoh, M., Yamamura, Y. and Tatematsu, M. Immunohistochemically detectable Cdx2 is present in intestinal phenotypic elements in early gastric cancers of both differentiated and undifferentiated types, with no correlation to non-neoplastic surrounding mucosa. *Pathol Int*, 54: 392-400 (2004).
- 85) Cao, X., Tsukamoto, T., Nozaki, K., Shimizu, N., Mizoshita, T., Kumagai, T., Kaminishi, M. and Tatematsu, M. Eradication of Helicobacter pylori induces apoptosis and inhibits proliferation of heterotopic proliferative glands in infected Mongolian gerbils. *Cancer Sci*, 95: 872-877 (2004).
- 86) Tsukamoto, T., Mizoshita, T., Mihara, M., Tanaka, H., Takenaka, Y., Yamamura, Y., Nakamura, S., Ushijima, T. and Tatematsu, M. Sox2 expression in human stomach adenocarcinomas with gastric and gastric-and-intestinal-mixed phenotypes. *Histopathology*, 46: 649-58 (2005).
- 87) Otsuka, T., Tsukamoto, T., Mizoshita, T., Inada, K., Takenaka, Y., Kato, S., Yamamura, Y., Miki, K., and Tatematsu, M. Coexistence of gastric and intestinal type neuroendocrine cells in gastric-and-intestinal mixed intestinal metaplasia of the human stomach. *Pathol Int*, 55: 170-179 (2005).
- 88) Mizoshita, T., Tsukamoto, T., Cao, X., Otsuka, T., Ito, S., Takahashi, E., Nakamura, S., Nakamura, T., Yamamura, Y. and Tatematsu, M. Microsatellite instability is linked to loss of hMLH1 expression in advanced gastric cancers: lack of a relationship with the histological type and phenotype. *Gastric Cancer*, 8: 164-172 (2005).
- 89) Mizoshita, T., Tsukamoto, T., Tanaka, H., Takenaka, Y., Kato, S., Cao, X., Joh, T. and Tatematsu, M. Colonic and small-intestinal phenotypes in gastric cancers: Relationships with clinicopathological findings. *Patho Int*, 55: 611-618 (2005).

- 90) Otsuka, T., Tsukamoto, T., Mizoshita, T., Inada, K., Takenaka, Y., Kato, S., Yamamura, Y., Miki, K. and Tatematsu, M. Coexistence of gastric- and intestinal-type endocrine cells in gastric and intestinal mixed intestinal metaplasia of the human stomach. *Pathol Int*, 55: 170-179 (2005).
- 91) Otsuka, T., Tsukamoto, T., Tanaka, H., Inada, K., Utsunomiya, H., Mizoshita, T., Kumagai, T., Katsuyama, T., Miki, K. and Tatematsu, M. Suppressing effects of fruit-juice concentrate of *Prunus Mume* Sieb. et Zucc. (Japanese apricot, Ume) on *Helicobacter pylori*-induced glandular stomach lesions in mongolian gerbils. *Asian Pac J Cancer Prev*, 6: 337-341 (2005).
- 92) Tanaka, H., Tsukamoto, T., Mizoshita, T., Inada, K., Ogasawara, N., Cao, X., Kato, S., Joh, T. and Tatematsu, M. Expression of small intestinal and colonic phenotypes in complete intestinal metaplasia of the human stomach. *Virchows Arch*, 447: 806-815 (2005).
- 93) Mizoshita, T., Tsukamoto, T., Takenaka, Y., Cao, X., Kato, S., Kaminishi, M. and Tatematsu, M. Gastric and intestinal phenotypes and histogenesis of advanced glandular stomach cancers in carcinogen-treated, *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Cancer Sci*, 97: 38-44 (2006).
- 94) Mizoshita, T., Tsukamoto, T., Takenaka, Y., Cao, X., Kato, S., Kaminishi, M. and Tatematsu, M. Gastric and intestinal phenotypes and histogenesis of advanced glandular stomach cancers in carcinogen-treated, *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Cancer Sci*, 97: 38-44 (2006).
- 95) Ogasawara, N., Tsukamoto, T., Mizoshita, T., Inada, K., Cao, X., Takenaka, Y., Joh, T. and Tatematsu, M. Mutations and nuclear accumulation of beta-catenin correlate with intestinal phenotypic expression in human gastric cancer. *Histopathology*, 49: 612-621 (2006).
- 96) Takenaka, Y., Tsukamoto, T., Mizoshita, T., Cao, X., Ban, H., Ogasawara, N., Kaminishi, M. and Tatematsu, M. *Helicobacter pylori* infection stimulates intestinalization of endocrine cells in glandular stomach of Mongolian gerbils. *Cancer Sci*, 97: 1015-1022 (2006).
- 97) Tsukamoto, T., Mizoshita, T. and Tatematsu, M. Gastric-and-intestinal mixed-type intestinal metaplasia: aberrant expression of transcription factors and stem cell intestinalization. *Gastric Cancer*, 9: 156-166 (2006).
- 98) Cao, X., Tsukamoto, T., Nozaki, K., Tanaka, H., Cao, L., Toyoda, T., Takasu, S., Ban, H., Kumagai, T. and Tatematsu, M. Severity of gastritis determines glandular stomach carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Cancer Sci*, (in press).
- 99) Takenaka, Y., Tsukamoto, T. (equal contributor), Mizoshita, T., Ogasawara, N., Hirano, N., Otsuka, T., Ban, H., Nakamura, T., Yamamura, Y., Kaminishi, M. and Tatematsu, M. Gastric and intestinal phenotypic correlation between exocrine and endocrine components in human stomach tumors. *Histol Histopathol*, 22: 273-284 (2007).
- 100) Hirano, N., Tsukamoto, T., Mizoshita, T., Koriyama, C., Akiba, S., Campos, F., Carrasquilla, G., Carrascal, E., Cao, X., Toyoda, T., Ban, H., Miki, K. and Tatematsu, M. Down regulation of gastric and intestinal phenotypic expression in Epstein-Barr virus-associated stomach cancers. *Histol Histopathol*, (in press).
- 101) Okusaka, T., Okada, S., Nakanishi, T., Fujiyama, S. and Kudo, Y. Phase II trial of intra-arterial chemotherapy using a novel lipophilic platinum derivative (SM-11355) in patients with hepatocellular carcinoma. *Invest New Drug* 22: 169-176 (2004).
- 102) Okusaka, T. and Kosuge, T. Systemic chemotherapy for pancreatic cancer. *Pancreas*, 28: 301-304 (2004).
- 103) Okusaka, T., Matsumura, Y. and Aoki, K. New approach for pancreatic cancer in Japan. *Cancer Chemother Pharmacol*, 54: S78-S82 (2004).
- 104) Okusaka, T., Ito, Y., Ueno, H., Ikeda, M., Takezako, Y., Morizane, C. and Ikeda, H. Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 91: 673-677 (2004).
- 105) Matsumura, Y., Hamaguchi, T., Ura, T., Muro, K., Shimada, Y., Okusaka, T., Ueno, H., Ikeda, M. and Watanabe N. Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin. *Br J Cancer* 91: 1775-1781 (2004).
- 106) Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M. and Tokuyasu, K. Phase I study of hyperfractionated radiation therapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Oncology*, 67: 215-221 (2004).

- 107) Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M., Takezako, Y. and Morizane, C. A phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer*, 91: 1769-1774 (2004).
- 108) Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M., Takezako, Y. and Morizane, C. An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* (2004), in press.
- 109) Ikeda, M., Okusaka, T., Ueno, H., Takezako, Y., and Morizane, C. A phase II trial of continuous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 103: 756-762 (2004).
- 110) Morizane, C., Okusaka, T., Ito, Y., Ueno, H., Ikeda, M., Takezako, Y., Kagami, Y., and Ikeda, H. Chemotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma in elderly patients. *Oncology*, 68: 171-178 (2005).
- 111) Yonemori, K., Ueno, H., Okusaka, T., Tamamoto, N., Ikeda, M., Saijo, N., Yoshida, T., Ishii, H., Furuse, J., Sugiyama, E., Kim, SR., Kikura-Hanajiri, R., Hasegawa, R., Saito, Y., Ozawa, S., Kaniwa, N., Sawada, J. Severe drug toxicity associated with a single-nucleotide polymorphis of the cytidine deaminase gene in a Japanese cancer patient treated with gemcitabine puls cisplatin. *Clin Cancer Res*, 11: 2620-2624 (2005).
- 112) Saisho, T., Okusaka, T., Ueno, H., Morizane, C., Okada, S. Prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer receiving chemotherapy. *Hepato-Gastroenterol*, 52: 1654-1658 (2005).
- 113) Takayama, T., Miyanishi, K., Hayashi, T., Kukitsu, T., Takanashi, K., Ishiwatari, H., Kogawa, T., Abe, T. and Niitsu, Y. Aberrant crypt foci: detection, gene abnormalities, and clinical usefulness. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 3(7 Suppl 1): S42-45 (2005).
- 114) Takayama, T., Miyanishi, K., Hayashi, T., Sato, Y. and Niitsu, Y. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. *Journal of Gastroenterology*, 40: 185-192 (2006).
- 115) Uedo, N., Ishikawa, H., Narahara, H., Akedo, I., Ioka, T., Kaji, I., Otani, T., Hukuda, S. and Morimoto, K. Reduction in salivary cortisol level by music therapy during colonoscopic examination. *Hepato-Gastroenterology*, 51: 451-453 (2004).
- 116) Ishikawa, H. Chemoprevention of carcinogenesis in familial tumors. *Int J Clin Oncol*, 9: 299-303 (2004).
- 117) Tokudome, S., Soeripto, F.X., Triningsih, E., Ananta, I., Suzuki, S., Kuriki, K., Akasaka, S., Kosaka, H., Ishikawa, H., Azuma, T. and Moore, M.A. Rare *Helicobacter pylori* infection as a factor for the very low stomach cancer incidence in Yogyakarta, Indonesia. *Cancer Lett*, 219: 57-61 (2005).
- 118) Sano, Y., Fujii, T., Oda, Y., Matsuda, T., Kozu, T., Kudo, S., Igarashi, M., Iishi, H., Fu, K., Kaneko, K., Hotta, K., Yoshino, T., Ishikawa, H., Murakami, Y., Shimoda, T., Fujimori, T., Ajioka, Y., Otani, T., Saito, H., Ochiai, A. and Yoshida, S. the Japan Polyp Study Workgroup. A multicenter randomized controlled trial designed to evaluate follow-up surveillance strategies for colorectal cancer: the Japan Polyp Study. *Digestive Endoscopy*, 16: 376-378 (2004).
- 119) Tomita, N., Fukunaga, M., Okamura, S., Nakata, K., Ohzato, H., Tamura, S., Sugimoto, K., Aihara, T., Miki, H., Takatsuka, Y., Matsuura, N., Ishikawa, H., Iwanaga, T., Fukayama N. and Sugano K. The Novel Germline Mutation of the hMLH1 Gene in a Case of Suspected Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer (HNPCC) in a Patient with No Family History of Cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 34: 556-560 (2004).
- 120) Kaji, I., Kasugai, H., Takenaka, A., Ishikawa, H., Inoue, A., Iishi, H., Ishiguro, S. and Tatsuta, M. Outcome of 51 nonmalignant nodules in the liver: usefulness of aspiration cytology for diagnosis of dysplastic nodules. *J Exp Clin Cancer Res*, 23: 425-431 (2004).
- 121) Ishikawa, H., Akedo, I., Otani, T., Suzuki, T., Nakamura, T., Takeyama, I., Ishiguro, S., Miyaoka, E., Sobue, T. and Kakizoe, T. Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. *Int J Cancer*, 116: 762-767 (2005).
- 122) Ichihara, T., Tamano, S., Yoshino, H., Imaida, K., Ishikawa, H., Kakizoe, T. and Shirai, T. Lack of chemoprevention or promotion effects of docosahexaenoic acid on small intestine, colon, liver, lung, thyroid, esophagus, kidney, and forestomach carcinogenesis in a rat medium-term multi-organ carcinogenesis model. *J Toxicol Pathol*, 18: 53-59 (2005).
- 123) Tokudome, S., Soeripto, Triningsih FX, Ananta, I., Suzuki, S., Kuriki, K., Akasaka,

- S., Kosaka, H., Ishikawa, H., Azuma, T. and Moore, MA. Rare *Helicobacter pylori* infection as a factor for the very low stomach cancer incidence in Yogyakarta, Indonesia. *Cancer Lett*, 219: 57-61 (2005).
- 124) Jiang, J., Gajalakshmi, V., Wang, J., Kuriki, K., Suzuki, S., Nakamura, S., Akasaka, S., Ishikawa, H. and Tokudome, S. Influence of the C161T but not Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma on colorectal cancer in an Indian population. *Cancer Sci*, 96: 507-512 (2005).
- 125) Wang, J., Gajalakshmi, V., Jiang, J., Kuriki, K., Suzuki, S., Nagaya, T., Nakamura, S., Akasaka, S., Ishikawa, H. and Tokudome, S. Associations between 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase codon 677 and 1298 genetic polymorphisms and environmental factors with reference to susceptibility to colorectal cancer: A case-control study in an Indian population. *Int J Cancer*, 118: 991-997 (2005).
- 126) Hirata, K., Kanemitsu, S., Nakayama, Y., Nagata, N., Itoh, H., Ohnishi, H., Ishikawa, H. and Furukawa, Y. HNPCC registry and genetic testing project of the Japanese society for cancer of the colon and rectum (JSCCR). A case of hereditary nonpolyposis colorectal cancer with novel germline mutation of MSH2, associated with liposarcoma of the thigh. *Am J Gastroenterology*, 101: 193-196 (2006).
- 127) Jiang, J., Wang, J., Suzuki, S., Gajalakshmi, V., Kuriki, K., Zhao, Y., Nakamura, S., Akasaka, S., Ishikawa, H. and Tokudome, S. Elevated risk of colorectal cancer associated with the AA genotype of the cyclin D1 A870G polymorphism in an Indian population. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 132: 193-199 (2006)
- 128) Katsuki, T., Hirata, K., Ishikawa, H., Matsuura, N., Sumi, S. and Itoh, H. Aged garlic extract has chemopreventative effects on 1, 2-dimethylhydrazine-induced colon tumors in rats. *J Nutr*, 136: 847S-851S (2006).
- 129) Matsuura, N., Miyamae, Y., Yamane, K., Nagao, Y., Hamada, Y., Kawaguchi, N., Katsuki, T., Hirata, K., Sumi, S. and Ishikawa, H. Aged garlic extract inhibits angiogenesis and proliferation of colorectal carcinoma cells. *J Nutr*, 136: 842S-846S (2006).
- 130) Ishikawa, H., Saeki, T., Otani, T., Suzuki, T., Shimozuma, K., Nishino, H., Fukuda, S. and Morimoto, K. Aged garlic extract prevents a decline of NK cell number and activity in patients with advanced cancer. *J Nutr*, 136: 816S-820S (2006).
- 131) Hirata, K., Kanemitsu, S., Nakayama, Y., Nagata, N., Itoh, H., Ohnishi, H., Ishikawa, H. and Furukawa, Y. HNPCC registry and genetic testing project of the Japanese society for cancer of the colon and rectum (JSCCR). A case of hereditary nonpolyposis colorectal cancer with novel germline mutation of MSH2, associated with liposarcoma of the thigh. *Am J Gastroenterology*, 101: 193-196 (2006).
- 132) Jiang, J., Wang, J., Suzuki, S., Gajalakshmi, V., Kuriki, K., Zhao, Y., Nakamura, S., Akasaka, S., Ishikawa, H. and Tokudome, S. Elevated risk of colorectal cancer associated with the AA genotype of the cyclin D1 A870G polymorphism in an Indian population. *J Cancer Res Clin Oncol*, 132: 193-199 (2006).
- 133) Katsuki, T., Hirata, K., Ishikawa, H., Matsuura, N., Sumi, S. and Itoh, H. Aged garlic extract has chemopreventative effects on 1, 2-dimethylhydrazine-induced colon tumors in rats. *J Nutr*, 136: 847S-851S (2006).
- 134) Matsuura, N., Miyamae, Y., Yamane, K., Nagao, Y., Hamada, Y., Kawaguchi, N., Katsuki, T., Hirata, K., Sumi, S. and Ishikawa, H. Aged garlic extract inhibits angiogenesis and proliferation of colorectal carcinoma cells. *J Nutr*, 136: 842S-846S (2006).
- 135) Ishikawa, H., Saeki, T., Otani, T., Suzuki, T., Shimozuma, K., Nishino, H., Fukuda, S. and Morimoto, K. Aged garlic extract prevents a decline of NK cell number and activity in patients with advanced cancer. *J Nutr*, 136: 816S-820S (2006).
- 136) Sano, Y., Horimatsu, T., Kuang I. Fu, Katagiri, A., Muto, M. and Ishikawa, H. Magnifying observation of microvascular architecture of colorectal lesions using a narrow-band imaging system. *Digestive Endoscopy*, 18: S44-S51 (2006).
- 137) Itsukuma, T., Ishikawa, H., Misawa, M., Kai, S., Fujimori, Y., Nakagawa, K., Hirota, S., Sugihara, A., Terada, N. and Hara, H. Familial adenomatous polyposis complicated by chronic myelogenous leukemia: response imatinib mesylate. *J Gastroenterol*, (in press).
- 138) Kojima, M., Wakai, K., Tamakoshi, K., Tokudome, S., Toyoshima, H., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Suzuki, K., Hashimoto, S., Ito, Y. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Diet and colorectal cancer mortality: results from the Japan Collaborative Cohort Study. *Nutr Cancer*, 50: 23-32, (2004).
- 139) Suzuki, K., Ito, Y., Wakai, K., Kawadao, M., Hashimoto, S., Toyoshima, H., Kojima, M., Tokudome, S., Hayakawa, N., Watanabe, Y.,

- Tamakoshi, K., Suzuki, S., Ozasa, K., Tamakoshi, A. and Japan Collaborative Cohort Study Group. Serum oxidized low-density lipoprotein levels and risk of colorectal cancer: a case-control study nested in the Japan Collaborative Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13: 1781-1787 (2004).
- 140) Tokudome, S., Kuriki, K., Suzuki, S., Akasaka, S., Kosaka, H., Ishikawa, H., Yoshimura, T., Azuma, T., Do Duc Van, Nguyen Cong Khan, Sriamporn, S., Wiangnon, S., Soeripto, Triningsih, FX. E. and Moore, M. A. Correspondence to "Helicobacter pylori infection and gastric cancer: facing the enigmas" *Int J Cancer*, 112: 166-167 (2004).
- 141) Tokudome, S., Suzuki, S., Ichikawa, H., Hosono, A., Maeda, K., Marumoto, M., Arakawa K., Agawa, H. and Ghadimi, R. Correspondence to "Condom use promotes regression of cervical epithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial." *Int J Cancer*, 112: 164 (2004).
- 142) Tokudome, S., Ichikawa, Y., Okuyama, H., Tokudome, Y., Goto, C., Imaeda, N., Kuriki, K., Suzuki, S., Shibata, K., Jiang, J., Wang, J. and Takeda, E. The Mediterranean vs. the Japanese diet. *Eur J Clin Nutr*, 58: 1323 (2004).
- 143) Tokudome, S., Kuriki, K., Yamada, N., Ichikawa, H., Miyata, M., Shibata, K., Hoshino, H., Tsuge, S., Tokudome, M., Goto, C., Tokudome, Y., Kobayashi, M., Goto, H., Suzuki, S., Okamoto, Y., Ikeda, M. and Sato, Y. Anthropometric, lifestyle and biomarker assessment of Japanese non-professional ultra-marathon runners. *J Epidemiol*, 14: 161-167 (2004).
- 144) Tamakoshi, K., Wakai, K., Kojima, M., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Toyoshima, H., Yatsuya, H., Kondo, T., Tokudome, S., Hashimoto, S., Suzuki, K., Suzuki, S., Kawado, M., Ozasa, K., Ito, Y. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. A prospective study of reproductive and menstrual factors and colon cancer risk in Japanese women: findings from the JACC study. *Cancer Sci*, 95: 602-607 (2004).
- 145) Kojima, M., Nagaya, T., Takahashi, H., Kawai, M. and Tokudome, S. A chronological decrease in type A behavior patterns among Japanese male workers in 1955-1999. *J Occup Health*, 46: 171-174 (2004).
- 146) Kojima, M., Wakai, K., Tokudome, S., Tamakoshi, K., Toyoshima, H., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Suzuki, K., Hashimoto, S., Ito, Y. and Tamakoshi, A. Bowel movement frequency and risk of colorectal cancer in a large cohort study of Japanese men and women. *Br J Cancer*, 90: 1397-1401 (2004).
- 147) Kuriki, K., Tokudome, S. and Tajima, K. Association between type II diabetes and colon cancer among Japanese with reference to changes in food intake. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 5: 28-35 (2004).
- 148) Tokudome, S., Goto, C., Imaeda, N., Tokudome, Y., Ikeda, M. and Maki, S. Development of a data-based short food frequency questionnaire for assessing nutrient intake by middle-aged Japanese. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 5: 47-50 (2004).
- 149) Tokudome, S., Tokudome, Y., Goto, C., Suzuki, S. and Moore, M. A. Seaweed as a beneficial iodine food source. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 5: 98 (2004).
- 150) Tamakoshi, K., Wakai, K., Kojima, M., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Toyoshima H., Yatsuya, H., Kondo, T., Tokudome, S., Hashimoto, S., Suzuki, K., Ito, Y. and Tamakoshi, A. for the JACC Study. A prospective study on the possible association between having children and colon cancer risk: findings from the JACC Study. *Cancer Sci*, 95: 243-247 (2004).
- 151) Tamakoshi, K., Wakai, K., Kojima, M., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Toyoshima, H., Yatsuya, H., Kondo, T., Tokudome, S., Hashimoto, S., Suzuki, K., Ito, Y. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. A prospective study of body size and colon cancer mortality in Japan: the JACC Study. *Int J Obes*, 28: 551-558 (2004).
- 152) Tokudome, S., Suzuki, S., Kojima, M. and Hosono, A. Is the proportion of infection-related cancers much greater than generally appreciated? *Int J Cancer*, 113: 509 (2005).
- 153) Wakai, K., Ito, Y., Kojima, M., Tokudome, S., Ozasa, K., Inaba, Y., Yagyu, K. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Intake frequency of fish and serum levels of long-chain n-3 fatty acids: a cross-sectional study within the Japan Collaborative Cohort Study. *J Epidemiol*, 15: 211-218 (2005).
- 154) Moore, M. A., Sobue, T., Kuriki, K., Tajima, K., Tokudome, S. and Kono, S. Comparison of Japanese, American-Whites and African-Americans - pointers to risk factors to underlying distribution of tumours in the

- colorectum. Asian Pacific J Cancer Prev, 6: 412-419 (2005).
- 155) Niwa, Y., Yatsuya, H., Tamakoshi, K., Nishio, K., Kondo, T., Lin, Y., Suzuki, S., Wakai, K., Tokudome, S., Yamamoto, A., Hamajima, N., Toyoshima, H. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Relationship between body mass index and the risk of ovarian cancer in the Japanese population: Findings from the Japanese Collaborate Cohort (JACC) study. J Obstet Gynaecol Res, 31: 452-458 (2005).
- 156) Wakai, K., Tamakoshi, K., Date, C., Fukui, M., Suzuki, S., Lin, Y., Niwa, Y., Nishio, K., Yatsuya, H., Kondo, T., Tokudome, S., Yamamoto, A., Toyoshima, H. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: a prospective study in Japan. Cancer Sci, 96: 590-599 (2005).
- 157) Jiang, J., Suzuki, S., Xiang, J., Kuriki, K., Hosono, A., Arakawa, K., Wang, J., Nagaya, T., Kojima, M., Katsuda N. and Tokudome, S. Plasma carotenoid, α -tocopherol and retinol concentrations and risk of colorectal adenomas: a case-control study in Japan. Cancer Lett, 226: 133-141 (2005).
- 158) Tamakoshi, K., Toyoshima, H., Wakai, K., Kojima, M., Suzuki, K., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Yatsuya, H., Kondo, T., Tokudome, S., Hashimoto, S., Suzuki, S., Kawado, M., Ozasa, K., Ito, Y. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Leptin is associated with an increased female colorectal cancer risk: a nested case-control study in Japan. Oncology, 68: 454-461 (2005).
- 159) Ito, Y., Suzuki, K., Tamakoshi, A., Wakai, K., Kojima, M., Ozasa, K., Watanabe, Y., Kawado, M., Hashimoto, S., Suzuki, S., Tokudome, S., Toyoshima, H., Hayakawa, N., Kato, K., Watanabe, M., Ohta, Y., Maruta, M. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Colorectal cancer and serum C-reactive protein levels: a case-control study nested in the JACC Study. J Epidemiol, 15 (Suppl. II): S185-S189 (2005).
- 160) Ozasa, K., Ito, Y., Suzuki, K., Watanabe, Y., Kojima, M., Suzuki, S., Tokudome, S., Tamakoshi, K., Toyoshima, H., Kawado, M., Hashimoto, S., Hayakawa, N., Wakai, K. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Glucose intolerance and colorectal cancer risk in a nested case-control study among Japanese people. J Epidemiol, 15 (Suppl. II): S180-S184 (2005).
- 161) Wakai, K., Kojima, M., Tamakoshi, K., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Suzuki, K., Hashimoto, S., Kawadao, M., Tokudome, S., Suzuki, S., Ozasa, K., Toyoshima, H., Ito, Y. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Alcohol consumption and colorectal cancer risk: findings from the JACC Study. J Epidemiol, 15 (Suppl. II): S173-S179 (2005).
- 162) Watanabe, Y., Ozasa, K., Ito, Y., Suzuki, K., Kojima, M., Suzuki, S., Tokudome, S., Tamakoshi, K., Toyoshima, H., Kawado, M., Hashimoto, S., Hayakawa, N., Wakai, K. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Medical history of circulatory diseases and colorectal cancer death in the JACC Study. J Epidemiol, 15 (Suppl. II): S168-S172 (2005).
- 163) Tokudome, Y., Goto, C., Imaeda, N., Hasegawa, T., Kato, R., Hirose, K., Tajima, K. and Tokudome, S. Relative validity of a short food frequency questionnaire for assessing nutrient intake versus three-day weighed diet records in middle-aged Japanese. J Epidemiol, 15: 135-145 (2005).
- 164) Yamazaki, S., Kato, S., Matsukura, N., Ohtani, M., Ito, Y., Suto, H., Yamazaki, Y., Yamakawa, A., Tokudome, S., Higashi, H., Hatakeyama, M. and Azuma, T. Identification of *Helicobacter pylori* and the *cagA* genotype in gastric biopsies using highly sensitive real time PCR as a new diagnostic tool. Immunol Med Microbiol, 44: 261-268 (2005).
- 165) Kuriki, K., Hamajima, N., Chiba, H., Kanemitsu, Y., Hirai, T., Kato, T., Saito, T., Matsuo, K., Koike, K., Tokudome, S. and Tajima, K. Increased risk of colorectal cancer due to the interactions between meat consumption and the CD36 gene A52C polymorphism among Japanese. Nutr Cancer, 51: 170-177 (2005).
- 166) Niwa, Y., Wakai, K., Suzuki, S., Tamakoshi, K., Lin, Y., Yatsuya, H., Kondo, T., Nishio, K., Yamamoto, A., Tokudome, S., Hamajima, N., Toyoshima, H. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Cigarette smoking and the risk of ovarian cancer in the Japanese population: Findings from the Japanese Collaborate Cohort study. J Obstet Gynaecol Res, 31: 144-151 (2005).
- 167) Wakai, K., Suzuki, K., Ito, Y., Kojima, M., Tamakoshi, K., Watanabe, Y., Toyoshima, H., Hayakawa, N., Hashimoto, S., Tokudome, S., Suzuki, S., Kawado, M., Ozasa, K. and Tamakoshi, A. for the Japan Collaborative Cohort Study Group. Serum carotenoids, retinol, and tocopherols, and colorectal cancer risk in a Japanese cohort: effect modification by sex for carotenoids. Nutr Cancer, 51: 13-24 (2005).
- 168) Kojima, M., Wakai, K., Tokudome, S., Suzuki, K., Tamakoshi, K., Watanabe, Y., Kawado, M.,

- Hashimoto, S., Hayakawa, N., Ozasa, K., Toyoshima, H., Suzuki, S., Ito, Y. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Serum levels of polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer: a prospective study. *Am J Epidemiol*, 161: 462-471 (2005).
- 169) Kuriki, K., Hamajima, N., Chiba, C., Kanemitsu, Y., Hirai, T., Kato, T., Saito, T., Matsuo, K., Koike, K., Tokudome, S. and Tajima, K. Relation of the CD36 gene A52C polymorphism to the risk of colorectal cancer among Japanese, with reference to with the aldehyde dehydrogenase gene Glu487Lys polymorphism and drinking habit. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 6: 61-68 (2005).
- 170) Kojima, M., Wakai, K., Tokudome, S., Tamakoshi, K., Toyoshima, H., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Suzuki, K., Hashimoto, S., Kawado, M., Suzuki, S., Ito, Y. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Perceived psychologic stress and colorectal cancer mortality: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *Psychosomat Med*, 67: 72-77 (2005).
- 174) Tokudome, S., Suzuki, S., Kojima, M. and Hosono, A. Is the proportion of infection-related cancers much greater than generally appreciated? *Int J Cancer*, 113: 509 (2005).
- 171) Tokudome, S., Goto, C., Tokudome, T., Imaeda, N., Kuriki, K., Kojima, M., Suzuki, S., Ichikawa, H., Ichikawa, Y., Miyata, M., Maeda, K., Marumoto, M., Agawa, H., Arakawa, K., Tanaka, T., Ando, R., Hattori, N., Okuyama, H. and Moore, M.A. Marine n-3 fatty acids and colorectal cancer - is there a real link? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15: 406-407 (2006).
- 175) Tokudome, S., Samsuria, W.D., Soeripto, Triningsih, FX.E., Suzuki, S., Hosono, A., Triono, T., Wijaya, I., Sarjadi, Miranti, I.P., Ghadimi, R. and Moore, M.A. *Helicobacter pylori* infection appears essential for stomach carcinogenesis: observations in Semarang, Indonesia. *Cancer Sci*, 96: 873-875 (2006).
- 176) Tokudome, S., Ghadimi, R., Suzuki, S., Hosono, A., Tanaka, T., Arakawa, K., Zhao, Y., Hattori, N., Agawa, H., Marumoto, M., Ando, R. and Moore, M.A. *Helicobacter pylori* infection appears the prime risk factor for stomach cancer. *Int J Cancer*, 118: 2559-2566 (2006).
- 177) Raimondi, S., Paracchini, V., Autrup, H., Barros-Dios, J.M., Benhamou, S., Boffetta, P., Cote, M.L., Dialyna, I.A., Dolzan, V., Filiberti, R., Garte, S., Hirvonen, A., Husgafvel-Pursiainen, K., Imyanitov, E.N., Kalina, I., Kang, D., Kiyohara, C., Kohno, T., Kremers, P., Lan, Q., London, S., Povey, A.C., Rannug, A., Reszka, E., Risch, A., Romkes, M., Schneider, J., Seow, A., Shields, P.G., Sobti, R.C., Sorensen, M., Spinola, M., Spitz, M.R., Strange, R.C., Stucker, I., Sugimura, H., To-Figueras, J., Tokudome, S., Yang, P., Yuan, J.M., Warholm, M. and Taioli, E. Meta-and pooled analysis of GSTT1 and lung cancer: a huge-GSEC review. *Am J Epidemiol*, 164: 1027-1042 (2006).
- 178) Kuriki, K., Tajima, K. and Tokudome, S. Accelerated solvent extraction for quantitative measurement of fatty acids in plasma and erythrocytes. *Lipids*, 41: 605-614 (2006).
- 179) Tokudome, S., Hosono, A. and Suzuki, S. Population-attributable fractions in gastric cancer risk factors-the necessity to focus on *Helicobacter pylori* infection. *Gastric Cancer*, 9: 240-241(2006).
- 180) Aklimunnessa, K., Mori, M., Khan, MM., Sakauchi, F., Kubo, T., Fujino, Y., Suzuki, S., Tokudome, S. and Tamakoshi, A. Effectiveness of cervical cancer screening over cervical cancer mortality among Japanese women. *Jpn J Clin Oncol*, 36: 511-518 (2006).
- 181) Goto, C., Tokudome, Y., Imaeda, N., Takekuma, K., Kuriki, K., Igarashi, F., Ikeda, M. and Tokudome, S. Validation study of fatty acid consumption levels with a short food frequency questionnaire against those concentrations in plasma in middle-aged Japanese. *Scandinavian J Nutr*, 50: 77-82 (2006).
- 182) Tokudome, S., Kojima, M., Goto, C., Imaeda, N., Tokudome, Y., Kuriki, K., Suzuki, S., Ichikawa, H., Ando, R., Hattori, N. and Okuyama, H. Risks and benefits of omega-3 fatty acids on cancer risk. *BMJ.com Rapid Responses for Hooper et al.* <http://bmi.bmjournals.com/cgi/eletters/332/7544/752#132084>
- 183) Khan, M.M.H., Mori, M., Sakauchi, F., Aklimunnessa, K., Kubo, T., Fujino, Y., Suzuki, S., Tokudome, S. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Risk of endometrial cancer mortality by ever-use of sex hormones and other factors in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev*, 7: 260-266 (2006).
- 184) Shibata, K., Suzuki, S., Nagaya, T., Sato, J., Osawa, I., Goto, S., Iritani, I. and Tokudome, S. Longitudinal changes in medical examination data of ex-smokers in comparison with smokers and non-smokers. *Ningen Dock*,

- 20: 35-39 (2006).
- 185) Tokudome, S., Hosono, A., Suzuki, S., Ghadimi, R., Tanaka, T., Ichikawa, H., Miyata, M., Marumoto, M., Agawa, H., Arakawa, K., Ando, R., Hattori, N., Shibata, K. and Zhao, Y. *Helicobacter pylori* infection as an essential factor for stomach cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 7: 163 (2006).
- 186) Tokudome, S., Goto, C., Tokudome, Y., Imaeda, N., Kuriki, K., Kojima, M., Suzuki, S., Ichikawa, H., Ichikawa, Y., Miyata, M., Maeda, K., Marumoto, M., Agawa, H., Arakawa, K., Tanaka, T., Ando, R., Hattori, N., Okuyama, H. and Moore, M.A. Marine n-3 fatty acids and colorectal cancer - is there a real link? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15: 406-407 (2006).
- 187) Jiang, J., Wang, J.W., Suzuki, S., Gajalakshmi, V., Kuriki, K., Zhao, Y., Nakamura, S., Akasaka, S., Ishikawa, H. and Tokudome, S. Elevated risk of colorectal cancer associated with the AA genotype of the cyclin D1 A870G polymorphism in an Indian population. *J Cancer Res Clin Oncol*, 132: 193-199, (2006).
- 187) Wang, J.W., Gajalakshmi, V., Jiang, J., Kuriki, K., Suzuki, S., Nagaya, T., Nakamura, S., Akasaka, S., Ishikawa, H. and Tokudome, S. Associations between 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase codon 677 and 1298 genetic polymorphisms and environmental factors with reference to susceptibility to colorectal cancer: a case-control study in an Indian population. *Int J Cancer*, 118: 991-997 (2006).
- 189) Ghadimi, R., Taheri, H., Suzuki, S., Kashifard, M., Hosono, A., Esfandiary, I., Moghadamnia, A.A., Ghadimi, R. and Tokudome, S. Host and environmental factors for gastric cancer in Babol, the Caspian Sea Coast, Iran. *Eur J Cancer Prev*, (in press).
- 190) Okamoto, Y., Tsuboi, S., Suzuki, S., Nakagaki, H., Ogura, Y., Maeda, K. and Tokudome, S. Effects of smoking and drinking habits on the incidence of periodontal disease and tooth loss among Japanese males: a four-year longitudinal study. *J Periodont Dis*, (in press).
2. 学会発表
- 1) 仁保直子、武藤倫弘、北村知宏、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 (2004 年 7 月)
- 2) 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性、第 63 回日本癌学会総会、福岡 (2004 年 9 月)
- 3) 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 (2004 年 9 月)
- 4) Mutoh, M., Niho, N., Takahashi, M., Sugimura, T. and Wakabayashi, T. Concomitant suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation by PPAR γ ligand, pioglitazone, in Apc-deficient mice. Third Annual AACR International Conference, Frontiers in Cancer Prevention Research, Seattle, (October, 2004)
- 5) 仁保直子、武藤倫弘、高橋真美、杉村 隆、若林敬二。Apc 遺伝子欠損マウスの高脂血症及び腸ポリープ発生に対するインドメタシンの抑制作用 第 12 回日本がん予防研究会、岐阜市 (2005 年 7 月)
- 6) 平野祥子、仁保直子、武藤倫弘、飯郷正明、杉村隆、若林敬二、糠谷東雄、原 博。ウーロン茶葉成分フラボン誘導体によるマウス腸ポリープ形成抑制作用 第 12 回日本がん予防研究会、岐阜市 (2005 年 7 月)
- 7) 仁保直子、武藤倫弘、高橋真美、杉村 隆、若林敬二。LPL 活性化剤による Apc 遺伝子欠損マウスの高脂血症及び腸ポリープ形成抑制作用 第 64 回日本癌学会総会、札幌 (2005 年 9 月)
- 8) 若林敬二。新しいがん化学予防の展開 第 64 回日本癌学会総会、札幌 (2005 年 9 月)
- 9) 吉村公雄、祖父江友孝、吉見逸朗、若林敬二、土屋了介。国立がんセンター築地キャンパス喫煙アンケート調査の結果概要 第 64 回日本癌学会総会、札幌 (2005 年 9 月)
- 10) 飯郷正明、島村真里子、大久保繁敏、杉村 隆、若林敬二。ウシラクトフェリンおよびその関連ペプチドによる血管新生阻害 第 64 回日本癌学会総会、札幌 (2005 年 9 月)
- 11) 高橋正一、戸塚ゆ加里、高橋真美、植松史行、五十嵐麻希、吉田 緑、前川昭、若林敬二、中江大。ラットにおけるコリン欠乏アミノ酸前処置の aminophenylnorharman の肝臓および大腸発がん性に及ぼす影響 第 64 回日本癌学会総会、札幌 (2005 年 9 月)
- 12) 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 のアズキシメタン誘発大腸アベラントクリプト形成抑制効果 第 64 回日本癌学会総会、札幌 (2005 年 9 月)
- 13) 竹内良人、高橋真美、武藤倫弘、仁保直子、坂野克久、佐藤秀隆、杉村 隆、若林敬二。ハムスターにおける高脂血症と BOP 誘発膀胱発がんとの関連性 第 64 回日本癌学会総会、札幌 (2005 年 9 月)
- 14) 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