

200720028A

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 19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 若林 敬二

平成 20 (2008) 年 4 月

## 目次

I. 総括研究報告	
がん化学予防剤の開発に関する基礎及び臨床研究	1
若林敬二	
II. 分担研究報告	
1. 大腸および膵臓発がん抑制物質の検索	15
若林敬二	
2. 大腸発がん要因とその抑制物質の検索	19
田中卓二	
3. 前立腺発がん抑制物質の検索	24
ーアンギオテンシン受容体ブロッカーによるラット前立腺がん抑制作用に関する研究ー	
高橋 智	
4. 胃発がん抑制物質の検索	28
塚本徹哉	
5. 乳腺発がん抑制物質の検索	32
今岡 達彦	
6. 脂肪細胞とアディポカイン	33
窪田 直人	
7. 大腸がん発症におけるメタボリックシンドロームの影響	38
河田 純男	
8. 大腸ACFを用いた大腸がん予防薬の評価	40
高山 哲治	
9. 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防	42
石川 秀樹	
10. 多発性大腸腫瘍患者の発がん予防	46
徳留 信寛	
11. 乳がんの予防要因の解析	51
山本精一郎	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	54
IV. 研究成果の刊行物・別刷	50

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究）  
総括研究報告書

がん化学予防剤の開発に関する基礎及び臨床研究

主任研究者 若林 敬二 国立がんセンター研究所所長

**研究要旨** 本研究は、がんのハイリスクグループの発がん要因を把握するとともに、食品素材及び医薬品を対象としたがん予防剤、がん予防方法を開発し、臨床への応用を目指すことを目的としている。本年度の研究成果としては、高脂血症状態を呈する *Apc* 遺伝子欠損マウス (Min マウス) において低下しているリポ蛋白リパーゼを遺伝子改変により活性化させると高脂血症状態と腸ポリープ生成が抑制されることを見出した。rasH2 マウスは 4-NQO 誘発舌、食道発がんに高感受性であるが、スタチン製剤 pitavastatin を投与すると舌・食道発がんが抑制されることがわかった。アンジオテンシン受容体ブロッカー、テルミサルタン投与により TRAP ラットにおける前立腺がん増殖抑制効果が明らかとなり、その作用機序として MAPK シグナル伝達経路の活性化抑制、カスパーゼ活性化を介するアポトーシスの亢進が考えられた。アディポネクチンはアディポネクチン受容体 AdipoR1 を介して視床下部弓状核の AMPK を活性化し再摂食後の食欲を増加させ、個体のエネルギー消費を抑制することが明らかとなった。大腸腺腫および早期がん患者において、健常者と比較して、血中アディポネクチン値および血中 HDL コレステロール値が有意に低く、かつインスリン抵抗性が強く、中性脂肪値が有意に高いことが明らかになった。潰瘍性大腸炎患者の aberrant crypt foci (ACF) 及び dysplasia における遺伝子変異やメチル化を詳細に調べることで、*p16* 遺伝子のメチル化により ACF が発生し、更に *p53* 変異が加わると dysplasia になる可能性が示唆された。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、分析中である。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。また、多発性大腸腺腫患者を対象とした低用量アスピリン腸溶錠 (100mg) による臨床試験も順調に進行中である。

分担研究者

若林敬二	国立がんセンター研究所	所長
田中卓二	金沢医科大学	教授
高橋 智	名古屋市立大学大学院	準教授
塚本徹哉	愛知県がんセンター研究所	室長
今岡達彦	放射線医学総合研究所	研究員
窪田直人	東京大学大学院	助手
河田純男	山形大学	副学長
高山哲治	徳島大学	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
山本精一郎	国立がんセンター がん対策情報センター	室長

研究目的

がんは、1981 年以來、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  
トリグリセリド (TG) の分解酵素 Lipoprotein lipase (LPL) の内因性阻害因子である angiopoietin-like3 (Angptl3) を欠損した C57BL6J マウスと Min マウス (background が C57BL6J マウス) をかけ合わせることで、*Angptl3* と *Apc* 遺伝子を欠損したダブルノックアウトマウスを作成した。雄、雌各々 10 週齢、15 週齢において解剖を行い、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 (腸の腺腫数及び大きさ)、血清 TG 及び総コレステロール量を測定した。また、コレステロール分画 (カイロミクロン、VLDL、LDL、HDL) を計測した。更に野生型とダブルノックアウトマウスの肝臓におけるアディポサイトカインの発現解析を RT-PCR 法で行い、血清アディポサイトカイン値を ELISA 法にて測定した。

(2)口腔及び食道発がん抑制物質の検索

6 週齢の Tg-rasH2 (22 匹)、Non-Tg (Wt) マウス (24 匹) に 20 ppm の濃度で 4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO) を 2、4、6、8 週間飲水投与し、実験開始後 24 週に舌を含む諸臓器の病理組織学的解析を行った。さらに、PGE<sub>2</sub> レセプターである EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub> の発現を免疫組織化学的に解析した。また、6 週齢の Tg-rasH2 (42 匹) を用い、statin 製剤の 1 つである pitavastatin (PVS) の post-initiation 相混餌投与 (1、5、10 ppm で 15 週間) による発がんへ

の影響を検討した(実験期間 24 週)。

### (3) 前立腺癌抑制物質の検索

前立腺癌モデル動物である Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate (TRAP) 雄ラット (3 週齢) に降圧剤であるアンギオテンシン受容体ブロッカー (ARB) テルミサルタン (2, 10 mg/kg/day) を飲料水投与し、テルミサルタンを投与しない比較対照群を設け、ARB の前立腺癌に対する化学予防効果を検討した。実験期間 12 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。テルミサルタンによる癌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ウエスタン解析およびマイクロアレイ解析を行った。

### (4) 胃癌抑制物質の検索

5 週齢雄スナネズミに *H. pylori* (ATCC43504 株) 約  $1 \times 10^8$  cfu を強制胃内投与し、2 週間後から 10 ppm MNU を 20 週間飲水投与した。第 8 週より、10、3、1 ppm の pitavastatin を混餌投与した。実験 52 週で屠殺し、腺胃組織所見、血清総コレステロール (T-cho) 及びトリグリセリド (TG) 値、胃粘膜の炎症性サイトカインの発現量を定量的に検討した。

### (5) 乳癌抑制物質の検索

3 週齢 Sprague-Dawley 雌ラットを高脂肪飼料にて飼育し、7 週齢の時点で  $\gamma$  線 4 Gy を照射し、観察した。またカロリー以外の栄養分を統一した低脂肪飼料でも実験を行った。50 週齢までに  $\gamma$  線にて誘発された乳癌より RNA を抽出し、DNA マイクロアレイおよび定量的 RT-PCR により遺伝子発現を解析した。

### (6) 脂肪細胞とアディポカイン

過食により肥満等、癌に関連する病態が誘導されることが知られている。一方、アディポネクチン (Ad) は骨格筋や肝臓の AMPK を活性化し、インスリン抵抗性改善作用を有することが報告されているが、中枢神経系における食欲調節などの生理的役割は十分に解明されていない。絶食時及び摂食後におけるマウス (C57B1/6 マウスおよび Ad 欠損マウス) の血中や髄液 (CSF) 中のアディポネクチン濃度や視床下部のアディポネクチン受容体発現を測定し、個体エネルギー消費への影響を検討した。

### (7) 大腸癌発症におけるメタボリックシンドロームの影響

大腸腺腫 64 例、早期癌 39 例を対象とし、血中アディポネクチン値、HDL コレステロール値、中性脂肪値およびインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR、遊離脂肪酸、高感度 CRP、IGF-1、IGFBP-3、PAI-1、レプチン、レジスチン、TNF- $\alpha$  などを測定した。なお、対照として健常者 27 例と比較した。

### (8) 大腸 ACF を用いた大腸癌予防薬の評価

既報に従い、拡大内視鏡を用いて潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis; UC) 患者の下部直腸領域の、aberrant crypt foci (ACF) をメチレンブルーを用いて観察し、その数を定量化した。また、ACF 組織よ

り DNA を抽出し、2-step PCR RFLP 法により *K-ras* 変異を、truncation assay により *APC* 変異を、SSCP 法により *p53* 変異を、Bisulfite 法により *p16* のメチル化を調べた。

### (9) 家族性大腸腺腫患者の癌予防

#### 1. 緑茶抽出物による癌予防介入試験

家族性大腸腺腫患者を対象として、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とし、目標数は各群 40 人、全体で 80 人である。

#### 2. アスピリンによる癌予防介入試験

対象、条件、食事指導、運動指導、主エンドポイントは、緑茶抽出物による試験に準じた。低用量アスピリン (100mg) 腸溶錠を投与する群と偽薬を投与する群に分け、6 カ月間投与する。目標数は各群 50 人、全体で 100 人とした。

### (10) 多発性大腸腫瘍患者の癌予防

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 状結腸粘膜の大腸癌関連蛋白の 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。

### (11) 乳がんの予防要因の解析

我が国における乳がんのリスクファクターの分布把握、乳がんリスクの予測モデルの構築、乳がんハイリスク集団の大きさの推定を目的としてネットリサーチ会社のモニターよりインターネット調査を行った。対象は全国の満 20 歳以上 70 歳未満の女性である。調査は 2008 年 2 月 15 日~20 日に実施し、有効サンプル数 2002 人を得た。予測モデルの作成には、過去に我が国で行われた乳がんの疫学研究をレビューし、meta regression などを用いてリスクの推定を行う。本年度は、初経年齢に関してリスクの推定を行った。

#### (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

これまでの報告と同様に Min マウス血清 TG 値は加齢とともに上昇した (15 週齢の雄  $151.9 \pm 59.9$  mg/dl)。 *Angpt13* を欠損させた 15 週齢 Min マウスにおいて著明な血清 TG 値の減少が認められ、雄の *Angpt13* ヘテロ、ホモ欠損 Min マウスでは  $69.0 \pm 12.9$  と  $6.6 \pm 1.4$  ( $p < 0.05$ ) mg/dl に減少した。

15 週齢における雄 Min マウスの腸ポリープ数は  $80.1 \pm 17.2$  (SE) 個であった。 *Angpt13* ヘテロ欠損 Min マウスにおける腸ポリープ数は、15 週齢マウスにおいて腸ポリープ減少は顕著となり、雄でコントロールの Min マウスの 23% に減少した。しかしながら、 *Angpt13* ホモ欠損 Min マウスにおける腸ポリープ数は、15 週齢マウスにおいて増加傾向がみられ、コントロールの Min マウスの 143% に増加していた。雌のマウスにおいても同様な結果が得られた。

次に腸ポリープ数の減少と増加のメカニズムを明らかにする目的で、アディポサイトカインに着目し、それらの発現変化を遺伝型ごとに検討した。その結果、15 週齢の雄 *Angpt1-3* ヘテロ欠損 Min マウスにおける Pai-1 の発現が Min マウスと比べ顕著に減少し、ホモ欠損させると野生型マウスの発現量に近付くことがわかった。

#### (2)口腔及び食道発がん抑制物質の検索

4-NQO 投与により Tg-rasH2 マウスの舌及び食道に腫瘍が発生した。その発生頻度 (発生個数) は、4-NQO 8 週投与群で最も高く、舌腫瘍は 100% ( $2.80 \pm 1.30$ )、食道腫瘍は 60% ( $1.40 \pm 1.67$ ) であった。 Wt マウスの舌及び食道に腫瘍性病変は認められなかった。免疫組織化学的に EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub> の発現を検討すると、舌及び食道ともに異形成病変、腫瘍において EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub> が高発現していた。さらに、PVS を混餌投与すると、舌腫瘍の発生頻度は低下し、特に 10 ppm PVS 投与群では第 1 群に比べ、発生頻度 (38% vs. 100%)、発生個数 ( $0.75 \pm 1.04$  vs.  $2.20 \pm 1.23$ ) とも有意 ( $P < 0.05$ ) な抑制が認められた。食道腫瘍に対しては抑制傾向を示した。また、PVS の混餌投与により、これら舌・食道腫瘍での EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub> の発現や増殖活性、PGE<sub>2</sub> 量は低下した。

#### (3)前立腺発がん抑制物質の検索

高濃度のテルミサルタン投与により体重増加抑制がみられたが、肝、腎および腹葉前立腺の重量、血清テストステロン、エストラジオール値は各群間で差は認められなかった。前立腺がんは腹葉、側葉に認められた。腹葉における発生頻度に群間の差はなかったが、側葉では高濃度テルミサルタン投与群で発生頻度が有意に低下した。さらに、腹葉では前がん病変である PIN から腺がんへの進展に対する抑制がみられた。腹葉における Ki-67 標識率は群間の差はなかったが、アポトーシスはテルミサルタン用量依存性に亢進した。ウエスタン解析により、テルミサルタンを投与した群の腹葉前立腺における活性化カスパーゼ 3 および 7 の増加、リン酸化 MAPK の低下が観察された。マイクロアレイ解析では、テルミサルタン投与により ER beta 遺伝子が発現上昇を示したが、ウエスタン解析では逆に对照群に比較して投与群で発現低下がみられた。

#### (4)胃発がん抑制物質の検索

胃がん発生率は、对照群 41.5% (17/41) に対して、10、3、1 ppm pitavastain 投与群では、45.0% (18/40)、56.4% (22/39)、50.0% (20/40) と統計学的に有意な変化は見られなかった。幽門腺の炎症性サイトカインの転写量を検討した結果、对照群を 1 とした時、10、3、1 ppm pitavastain 投与群で、IL-1 $\beta$  は、 $2.65 \pm 0.62$ 、 $2.44 \pm 0.37$ 、 $2.71 \pm 0.54$  倍、TNF- $\alpha$  は、 $2.09 \pm 0.39$ 、 $1.69 \pm 0.21$ 、 $1.87 \pm 0.25$  倍と有意な上昇が見られた。COX-2、iNOS に著変なかった。血清 T-chol は、未処置群の  $117.2 \pm 8.0$  mg/dl に対して、*H. pylori* 感染群で  $143.8 \pm 6.4$ 、更に statin 投与によって、 $190.8 \pm 6.0$ 、 $173.5 \pm 6.3$ 、 $172.6 \pm 8.5$  と有意に上昇した。

#### (5)乳腺発がん抑制物質の検索

3 週齢より高脂肪飼料を摂取したラットは 7 週齢時点の体重により易肥満群および抗肥満群に選別された。抗肥満群の体重は低脂肪飼料群と同程度であった。 $\gamma$  線照射後 20 週の時点までに、易肥満群に多くの触知腫瘍が観察された。DNA マイクロアレイ解析により、高脂肪飼料で飼育したラットの乳がんが高発現を示す遺伝子を検索したところ、アンジオテンシン受容体遺伝子が正常組織の 7 倍の発現を示した。そこで高脂肪および標準飼料で飼育したラットの乳がんにおけるレニン・アンジオテンシン系の遺伝子発現を定量的 RT-PCR により解析したところ、キマーゼおよびアンジオテンシン受容体の高発現が高脂肪飼料で飼育した場合にのみ観察された。免疫組織化学的には、アンジオテンシン受容体の発現は乳がんのがん化した上皮細胞に局在した。

#### (6)脂肪細胞とアディポカイン

アディポネクチン受容体 AdipoR1/AdipoR2 はいずれも視床下部弓状核に発現しており、また CSF 中には血清中の約 1/4000 の濃度でアディポネクチンが存在し、末梢循環から CSF 中に移行することが確認された。興味深いことに CSF 中のアディポネクチンは、血清中とは異なり多量体は存在せず、6 量体と 3 量体のみであった。また血中や CSF 中のアディポネクチン濃度や視床下部のアディポネクチン受容体発現はいずれも絶食時に高く、摂食後に有意に低下していた。

#### (7)大腸がん発症におけるメタボリックシンドロームの影響

大腸腺腫および早期がんにおいて、健常者と比較して、血中アディポネクチン値および血中 HDL コレステロール値が有意に低く、かつインスリン抵抗性が強く、中性脂肪値が有意に高いことが明らかになった。一方、肥満指数 BMI は大腸腺腫患者と健常者の間に有意差は認めなかった。このことから、メタボリックシンドロームが大腸腺腫および早期がんの発症リスクになることが示唆された。

#### (8)大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価

1. UC 患者における ACF の遺伝子異常：

UC 患者の下部直腸領域における *K-ras* 変異は少なく 10%(2/20)、*APC* 変異はいずれの ACF にも認められなかった。また、UC 症例の前がん病変と考えられる *dysplasia* に高率に生じる *p53* 変異を調べたが、いずれの ACF にも認められなかった。一方、*dysplasia* に高率に認められる *p16* 遺伝子のメチル化を調べたところ、ACF においても高率(73%, 8/11)に認められ、mRNA の消失、減少が観察された。

2) UC 患者における ACF 数の解析 :

*Dysplasia* を合併した UC 患者 9 例の平均 ACF 数は  $8.7 \pm 4.5$  個であり、*dysplasia* を認めない UC 患者 19 例の平均 ACF 数 ( $3.5 \pm 2.6$  個) より有意に ACF 数が多かった。

(9) 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いる。参加呼び掛けは 2007 年 5 月より開始し、2008 年 3 月までの 11 ヶ月間に 45 人に呼び掛け、11 人が拒否をした。拒否の理由は、継続して試験薬を服用するのが面倒、副作用が心配、妊娠希望、腰痛にて NSAIDs 服用中、くも膜下出血既往などである。試験は順調に進行している。

(10) 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 1 月に呼び掛けを開始、13 カ月目の 2008 年 3 月 28 日時点で 351 人に参加を呼び掛け 283 人 (81%) が参加同意し、試験は順調に進捗している。

(11) 乳がんの予防要因の解析

初経年齢は、11 歳以下は 2 割弱で 12 歳が最も多かったが、世代別では若年齢層になるほど初経年齢が若年化していた。閉経前の経口避妊薬の利用経験については、各年代とも 1 割前後に利用した経験があり、20-40 代でやや多くなっていた。閉経後のホルモン剤の利用状況は、50 代以上の閉経者の 1 割強だった。全回答者の 7 割に出産経験があり、出産経験者の初産年齢については、25-29 歳が約半数と最も多く、30 歳以上が 17.1% となっていた。乳がんの既往歴をもつのは全回答者の 2.1% であり、乳がんの家族歴 (母親・姉妹) をもつ者は、5.1% だった。

乳がんリスクの予測モデルを構築するにあたり、

初経年齢については 4 つの研究をメタアナリシスの対象とした。個々の研究では、閉経前後ともに、初経年齢が上がると乳がん罹患のリスクが下がる傾向が見られた。限られた年齢範囲であるが、meta-regression により、単調な減少が観察された。

D. 考察

(1) 大腸及び膵臓発がん抑制物質の検索

高脂肪食により血清 TG が高くなり、高脂血症が誘発される。また、高脂肪食、高脂血症とともに大腸がんのリスクと相関することが疫学的調査、動物実験により示唆されている。我々はこれまでに 2 種類の *Apc* 遺伝子欠損マウスの血清トリグリセリド値が経時的に急激に上昇することを見出し、その原因として LPL の抑制を見出している。今回の検討では内因性 LPL 阻害因子である *Angptl3* の欠損マウスを用いることにより LPL を活性化させ、その腸発がんへの影響を検討した。その結果、*Angptl3* ヘテロ欠損 *Min* マウスでは血清トリグリセリド値が野生型マウスに近づき、腸ポリープ生成が著明に抑制されることがわかった。この結果は、高トリグリセリド血症が腸ポリープ生成を亢進させていることを示唆している。しかし、*Angptl3* ホモ欠損 *Min* マウスでは血清トリグリセリド値が顕著に減少し、腸ポリープ生成は逆に促進されることがわかった。この時に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る *Pai-1* がマウスにて発現亢進していた。今後、その他のアディポサイトカイン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。

(2) 口腔及び食道発がん抑制物質の検索

4-NQO 投与によって、ヒトプロト型 c-Ha-ras を導入したラットにおいても舌腫瘍が発生するが、舌根部にほぼ限局し、食道腫瘍の発生はほとんど認められない。本研究においては、舌腫瘍は舌全域に認められ、食道腫瘍も高率に認められた。これらの結果より、*rash2* マウスは各種化合物の舌・食道発がんの修飾作用を検討するための短期前臨床試験モデル動物として活用できると考えられた。今回、発がん抑制作用を検討した PVS は CYP への影響がない脂溶性スタチン製剤であり、その結果、副作用が少ないことが知られている。本研究によって、PVS が  $PGE_2$  や  $EP_1$ 、 $EP_2$  発現に影響することが示唆され、これが発がん抑制機序の一つと考えられる。今後、詳細な PVS の発がん抑制機構の解析とともに、高脂血症や肥満と舌・食道発がんの関連なども明らかにする必要が考えられた。

(3) 前立腺発がん抑制物質の検索

ARB のヒト前立腺がん細胞増殖抑制作用メカニズムとしてアンジオテンシン受容体を阻害することにより  $\beta$ -arrestin, Protein kinase C, Epithelial growth factor receptor 機能を抑制することで MAPK 活性化を抑え、細胞増殖を抑制することが現在までに知られている。今回の TRAP ラットでの検討では MAPK シグナル伝達経路を抑制することによるカスパーゼ 3, 7 活性化を介したアポトーシスの亢進が考

えられ、*in vivo*においても *in vitro*での報告と合致するデータであった。最近になってエストロゲン受容体 ER beta が AR と協調してアンドロゲン応答遺伝子の転写活性を亢進することが報告されており、今回みられた ER beta の発現低下は前立腺発がんの抑制に深く関与している可能性が示唆された。

#### (4) 胃発がん抑制物質の検索

種々の Statin のうち、cytochrome P450 により代謝を受けない、脂溶性の pitavastatin を選択した。この化合物と、スナネズミに投与した結果、T-chol の抑制効果は弱く、*H. pylori* 感染と statin 投与でかえってこれらの上昇がみられるというパラドキシカルな結果が得られた。胃粘膜の炎症所見に著変なく、炎症性サイトカインのうち、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  mRNA の発現が有意に上昇していた。胃発がん率を見ると、統計学的に有意な変化はなく、胃がんの予防効果は得られなかった。Statin のがん細胞に対する作用として、細胞周期の制御や増殖抑制の作用が報告されており、*in vivo*においても、舌がんや大腸がんの抑制に効果があることが報告されているが、疫学的には、一定の見解は得られておらず、今後、更なる検討が必要である。

#### (5) 乳腺発がん抑制物質の検索

Sprague-Dawley ラット食餌誘発性肥満モデルと放射線発がんモデルを組み合わせたラット乳がん実験モデルは、肥満による乳がんリスク増大のメカニズム解明、および肥満関連乳がんの予防物質の検索に有用な実験系になると考えられる。また当研究室で保存されている腫瘍の解析により、レニン・アンジオテンシン系の遺伝子発現の増加が肥満と関連することが示唆された。アンジオテンシンは昇圧系のホルモンとして知られるが、内臓脂肪で産生されるアディポサイトカインでもあり、メタボリック症候群の高血圧症の一因とも考えられている。ヒト乳がんにおいても同受容体の発現が知られ、アンジオテンシンはヒト乳がん細胞株の増殖・生存を促進する。また血中アンジオテンシン濃度に影響する遺伝子多型が乳がんリスクと関連することも知られている。今回の結果は、肥満個体における乳がん発症をアンジオテンシン受容体拮抗薬によって予防できる可能性を示唆している。

#### (6) 脂肪細胞とアディポカイン

過食により肥満等、発がんに関連する病態が誘導されることが知られている。他のアディポサイトカインの一つであるレプチンは食欲調節に関与し、また、発がん促進に働くことが示唆されている。今回、絶食時及び摂食後におけるマウスの血中やCSF中のアディポネクチン濃度や視床下部のアディポネクチン受容体発現を検討することにより、アディポネクチンは AdipoR1 を介して視床下部弓状核の AMPK を活性化し、再摂食後の食欲を増加させ、個体のエネルギー消費を抑制することが明らかとなった。

#### (7) 大腸がん発症におけるメタボリックシンドロームの影響

大腸腺腫、早期大腸がん患者においてインスリン

抵抗性が認められ、メタボリックシンドロームのリスク要因を伴うことが示唆された。従来から、インスリン抵抗性によって、IGFBP が低下し、freeIGF-1 分画が増加することが知られている。free IGF-1 分画の増加は大腸発がんに影響すると考えられている。

また、アディポネクチンは、脂肪細胞特異的な分泌ホルモンであり、インスリン抵抗性改善作用を有している。また、抗炎症作用も持ち、アディポネクチンの低下は、糖尿病や動脈硬化の発症リスクと考えられている。一方、このホルモンの低下と大腸発がんとの係わりは、いまだに明らかではないが、乳がん、子宮内膜がんにおいては低アディポネクチンが発がんリスクになることが示唆されている。

#### (8) 大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価

UC 患者の ACF には、*K-ras*、*APC*、*p53* などの遺伝子異常は認められず、*p16* 遺伝子のメチル化を認め、その mRNA 発現も抑制されていた。一方、*dysplasia* では、*p16* 遺伝子のメチル化と *p53* 変異を高率に認めたことから、*p16* 遺伝子のメチル化により ACF が発生し、*p53* 変異により *dysplasia* に進展することが示唆された。また、単変量解析及び多変量解析のいずれにおいても、ACF 数は *dysplasia* の有意な危険因子になることが示された。つまり、ACF 数を数えることが *dysplasia* やがんの早期診断のための良いバイオマーカーとなりうることが示唆された。これまで、UC 合併がん、*dysplasia* の適切なサーベイランスマーカーはなく、ACF によりこれらの病変を早期に、かつ簡便に発見しうることが期待される。

#### (9) 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防

通常、発がん予防臨床試験では、長期かつ多数の参加者を対象とする必要があったが、家族性大腸腺腫症患者を対象とすることにより、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できる。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。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。アスピリンの服用により大腸がん予防が期待されるが、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報告はない。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る。

#### (10) 多発性大腸腫瘍患者の発がん予防

現在、試験は順調に進行しているが、これは、臨床家を含む共同研究者が集まる会議を複数回開催し、試験の目的などを十分に理解してから試験を開始したことが有効であったと考える。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腫瘍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。

#### (11) 乳がんの予防要因の解析

本研究の対象者はインターネットユーザーに限定されているが、ある程度一般化が可能であると考えられる。本研究により、乳がんリスクと考えられている初経年齢やホルモン剤の利用経験、出産経験、家族歴などの分布が明らかになった。また、年代別にみると、年代が若くなるほど、初経年齢は低く、閉経前のホルモン剤利用経験割合は高く、出産年齢は高くなる傾向がみられた。

予測モデルを構築するにあたり、個々の研究のリスクが共通する傾向を示すならば、それらを統合した meta-regression により、定量的にリスクの大きさを推定できる可能性が示された。今後、他のリスクについても同様に検討し、モデル構築を行うとともに、異なる研究対象を用いて妥当性の検証を行う。

#### E. 結論

*Apc* 遺伝子欠損マウスにおいて血清脂質が上昇するに伴い腸ポリープ生成が亢進するが、*Angptl3* を欠損させることにより血清脂質値を改善させると腸ポリープ生成が抑制された。このことより、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が可能であると考えられるとともに、LPL を標的とした高脂血症改善薬の開発も可能であると考えられた。食の欧米化や運動の不足にともなう、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認められる高脂血症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、大腸発がんメカニズムについて新たな知見が得られるものと考えられた。

*rasH2* マウスは 4-NQO 誘発舌発がんに対して高感受性であり、同時に食道発がんに対しても感受性が高く、その発がんには  $EP_1$ 、 $EP_2$  レセプターが関与することが示唆された。さらに、スタチン製剤 *pitavastatin* の混餌投与により 4-NQO 誘発舌・食道発がんが抑制され、その抑制作用は舌において効果的であることが明らかとなった。

アンジオテンシン受容体ブロッカーの 1 つであるテルミサルタンの TRAP ラット前立腺発がんに対する影響を検討した結果、側葉における前立腺がん発生頻度の低下と、腹葉における前がん病変から腺がんへの進展抑制が明らかとなった。その発がん抑制の主たる作用機序はアポトーシスの亢進によるものであると考えられ、このアポトーシスの惹起は MAPK シグナル伝達経路を抑制することによるカスパーゼ 3, 7 活性化を介したものと推察された。また ER beta の発現低下も前立腺発がんの抑制に深く関与している可能性が考えられた。今回使用したテルミサルタンの投与量は臨床的に使用されている 2, 10 倍量に相当するが、明らかな毒性変化を認めず、テルミサルタンはヒト前立腺がんに対する化学予

防剤として極めて有望であると思われる。

*H. pylori* 感染者全てが胃がんを発生する訳ではないが、スナネズミを用いた研究においても、*H. pylori* 感染とそれに伴う炎症は腺胃発がんのプロモーターとなる。しかしながら、*H. pylori* の除菌には、経済的問題、耐性菌発生の危険、副作用の発生等の課題が多い。近年、メタボリックシンドロームの概念の浸透と共に、脂質代謝が注目されており、脂質代謝の改善ががんの予防につながる報告もある。スナネズミモデルを使った本研究において、スタチン製剤は胃がんを予防するに至らなかったが、胃の組織学的な炎症所見、炎症性サイトカインの値と胃発がん率がほぼ相関することを示す事ができた。今後、抗炎症作用を指標に胃がん抑制物質の探索を目指したい。

肥満動物の乳がんにおいてレニン・アンジオテンシン系に関連するキマーゼおよびアンジオテンシン受容体が高発現していることから、脂肪組織に由来するアンジオテンシンが肥満個体の乳がん発生に促進的に関わっていると考えられ、この作用を抑制する薬剤を用いることで肥満個体の乳がん発症を予防できる可能性が示唆された。

メタボリックシンドロームや大腸腫瘍の発症に関与すると考えられるアディポネクチンの生理的役割として食欲調節作用があることが示唆された。今後、AMPK 活性化作用、インスリン抵抗性改善作用等に加え新たな作用が明らかになれば、発がんメカニズムの解明に寄与すると考えられた。

大腸腺腫および早期大腸がんの発症にインスリン抵抗性、低アディポネクチン値、低 HDL コレステロール値および高中性脂肪がリスク要因になることが明らかとなった。しかし、BMI はリスク要因にならないことが示された。本研究から内蔵脂肪蓄積を基盤とするメタボリックシンドロームは大腸腫瘍発症に影響を与えることがわかった。

UC 患者の ACF は、*p16* 遺伝子のメチル化により発生し、更に *p53* の変異が加わると *dysplasia* に進展すること、すなわち UC における ACF-*dysplasia*-carcinoma が示唆された。UC 患者において、*dysplasia* やがんを診断することは容易ではないが、ACF 数を数えることにより高危険群を絞り込める可能性が示唆された。

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のデータを解析中である。低用量アスピリン腸溶錠による介入試験も順調に進行している。

全国の女性のインターネットユーザーを対象として、乳がんのリスクファクターに関するインターネット調査を行った結果、各リスクファクターの一般人口における分布が明らかになった。また、過去の研究結果を系統的にまとめることにより、乳がん発症予測モデルを構築できる可能性が示された。本研究で得られたデータ及び予測モデルをもとに、本邦における乳がんのハイリスク集団の大きさの推定を行うことが可能であると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究論文

### 1. 論文発表

- 1) Takeuchi, Y., Takahashi, M., Sakano, K., Mutoh, M., Niho, N., Yamamoto, M., Sato, H., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Suppression of N-nitrosobis(2-oxopropyl) amine-induced pancreatic carcinogenesis in hamsters by pioglitazone, a ligand of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ . *Carcinogenesis*, 28: 1692-1696 (2007).
- 2) Niho, N., Mutoh, M., Komiya, M., Ohta, T., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Improvement of hyperlipidemia by indomethacin in Min mice. *Int J Cancer*, 121: 1665-1669 (2007).
- 3) Sakano, K., Takahashi, M., Mutoh, M., Niho, N., Komiya, M., Sato, H., Tanaka, T., Sugimura, T., and Wakabayashi, K. Carcinogenicity of N-nitrosobis(2-oxo-propyl)amine in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats, a model of type 2 diabetes mellitus. *Carcinogenesis*, 28: 2193-2198 (2007).
- 4) Mutoh, M., Niho, N., Komiya, M., Takahashi, M., Ohtsubo, R., Nakatogawa, K., Ueda, K., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Plasminogen activator inhibitor-1 (Pai-1) blockers suppress intestinal polyp formation in Min mice. *Carcinogenesis*. in press (2008).
- 6) Tanaka, T., Miyamoto, S., Yasui, Y. and Suzuki, R. Cancer chemoprevention in preclinical animal studies. In: Mohan, R.M. (Ed.), *Research Advances in Cancer 7*, pp. 17-47, Global Research Network, Kerala, India (2007).
- 7) Tanaka, T., Inflammation and cancer. In: Tanaka, T. (Ed.), *Cancer: Disease Progression and Chemoprevention*, Chapter 1. Disease Progression, pp. 27-44, Research Signpost, Kerala, India (2007).
- 8) Miyamoto, S., Yasui, Y., Murakami, A. and Tanaka, T. Molecular mechanism of colorectal carcinogenesis. In: Tanaka, T. (Ed.), *Cancer: Disease Progression and Chemoprevention*, Chapter 1. Disease Progression, pp. 45-56, Research Signpost, Kerala, India (2007).
- 9) Tanaka, T., Miyamoto, S., Yasui, Y., Kohno, H. and Sugie, S. Obesity: a risk for hepatocellular carcinoma. In: Tanaka, T. (Ed.), *Cancer: Disease Progression and Chemoprevention*, Chapter 1. Disease Progression, pp. 57-74, Research Signpost, Kerala, India (2007).
- 10) Farombi, E.O. and Tanaka, T. Cancer chemoprevention with Zingiberaceae and citrus-derived phytochemicals: Biochemical and molecular mechanisms. In: Tanaka, T. (Ed.), *Cancer: Disease Progression and Chemoprevention*, Chapter 2. Chemoprevention, pp. 167-184, Research Signpost, India (2007).
- 11) Hosokawa, M., Yasui, Y., Suzuki, R., Kohno, H., Tanaka, T. and Miyashita, K., Chemopreventive effects of conjugated linolenic acids on colon cancer. In: Tanaka, T. (Ed.), *Cancer: Disease Progression and Chemoprevention*, Chapter 2. Chemoprevention, pp. 239-254, Research Signpost, Kerala, India (2007).
- 12) Miyazawa, K., Miyamoto, S., Suzuki, R., 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).
- 13) Makita, H., 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  $E_2$  receptor subtype  $EP_1$ -selective antagonist, ONO-8711, suppresses 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 28: 677-684 (2007).
- 14) Tang, M., 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 auraptene in transgenic rats developing adenocarcinoma of the prostate (TRAP) and human prostate carcinoma cells. *Cancer Sci.*, 98: 471-477 (2007).
- 15) 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*, 58: 75-84 (2007).
- 16) Kohno, H., Suzuki, R., Yasui, Y., Miyamoto, S., Wakabayashi, K. and Tanaka, T. Ursodeoxycholic acid versus sulfasalazine in colitis-related colon carcinogenesis in mice. *Clin. Cancer Res.*, 13: 2519-2525, 2007.
- 17) 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 *Apc<sup>Min/+</sup>* mice. *Int. J. Cancer*, 121: 506-513 (2007).
- 18) Suzuki, R., Miyamoto, S., Yasui, Y., Sugie, S. and Tanaka, T. Global gene expression analysis of the mouse colonic mucosa treated with azoxymethane and dextran sodium sulfate. *BMC Cancer*, 7: 84 (2007).
- 19) Kohno, H., Totsuka, Y., Yasui, Y., Suzuki, R., Sugie, S., Wakabayashi, K. and Tanaka, T. Tumor-initiating potency of a novel

- heterocyclic amine, aminophenylnorharman in mouse colonic carcinogenesis model. *Int. J. Cancer*, 121: 1659-1664 (2007).
- 20) Takeda, K., Utsunomiya, H., Kakiuchi, S., Okuno, Y., Oda, K., Inada, K., Tsutsumi, Y., Tanaka, T. and Kakudo, K., Citrus auraptene reduces *Helicobacter pylori* colonization of glandular stomach lesions in Mongolian gerbils. *J. Oleo Sci.*, 56: 253-260 (2007).
  - 21) Yasui, Y., Suzuki, R., Kohno, H., Miyamoto, S., Beppu, F., Hosokawa, M., Miyashita, K. and Tanaka, T. 9*trans*, 11*trans* conjugated linoleic acid inhibits the development of azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Nutr. Cancer*, 59: 82-91 (2007).
  - 22) Yasui, Y., Suzuki, R., Miyamoto, S., Tsukamoto, T., Sugie, S., Kohno, H., and Tanaka, T. A lipophilic statin, pitavastatin, suppresses inflammation-associated mouse colon carcinogenesis. *Int. J. Cancer*, 121: 2331-2339 (2007).
  - 23) Nakanishi, M., Tazawa, H., Tsuchiya, N., Sugimura, T., Tanaka, T. and Nakagama, H. Mouse strain differences in inflammatory responses of colonic mucosa induced by dextran sulfate sodium cause differential susceptibility to PhIP-induced large bowel carcinogenesis. *Cancer Sci.*, 98: 1157-1163 (2007).
  - 24) Ando, N., Shimizu, M., Okuno, M., Matsushima-Nishiwaki, R., Tsurumi, H., Tanaka, T. and Moriwaki, H. Expression of retinoid X receptor alpha is decreased in 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene-induced hepatocellular carcinoma in rats. *Oncol. Rep.*, 18: 879-884 (2007).
  - 25) Tanaka, T. and Sugie, S. Inhibition of colon carcinogenesis by dietary non-nutritive compounds. *J. Toxicol. Pathol.*, 20: 215-235 (2007).
  - 26) Miyamoto, S., Suzuki, R., Yasui, Y., Kohno, H., Sugie, S., Murakami, A., Ohigashi, H. and Tanaka, T. Lack of Enhancing Effect of Lauric Acid on the Development of Aberrant Crypt Foci in Male ICR Mice Treated with Azoxymethane and Dextran Sodium Sulfate. *J. Toxicol. Pathol.*, 20: 93-100 (2007).
  - 27) Miyamoto, S., Yasui, Y., Kim, M., Sugie, S., Murakami, A., Ishigamori-Suzuki, R. and Tanaka, T. A novel rash2 mouse carcinogenesis model that is highly susceptible to 4-NQO-induced tongue and esophageal carcinogenesis is useful for preclinical chemoprevention studies. *Carcinogenesis*, 29: 418-426 (2008).
  - 28) 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 auraptene in transgenic rats developing adenocarcinoma of the prostate (TRAP) and human prostate carcinoma cells. *Cancer Sci.*, 98: 471-477 (2007).
  - 29) Cho, Y-M., Takahashi, S., Asamoto, M., Suzuki, S., Tang, M. and Shirai, T. Suppressive effects of antiandrogens, finasteride and flutamide on development of prostatic lesions in a transgenic rat model. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 10: 378-383 (2007).
  - 30) Uemura, H., Ishiguro, H., Ishiguro, Y., Hoshino, K., Takahashi, S. and Shirai, T. Angiotensin II induces oxidative stress in prostate cancer. *Mol. Cancer Res.*, 6: 250-258 (2008).
  - 31) Seeni, A., Takahashi, S., Takeshita, K., Tang, M., Sato, S. and Shirai, T.: Suppression of prostate cancer growth by resveratrol in the Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate (TRAP) model. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, (in press).
  - 32) Yamashita, S., Takahashi, S., McDonnell, N., Watanabe, N., Niwa, T., Hosoya, K., Tsujino, Y., Shirai, T., and Ushijima, T. Silencing of *Tgfbr2* in rat prostate cancers due to dense methylation of its promoter CpG island. *Cancer Res.*, (in press).
  - 33) 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.*, 98: 478-483 (2007).
  - 34) Takenaka, Y., Tsukamoto, T., 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).
  - 35) Toyoda, T., Tsukamoto, T., Mizoshita, T., Nishibe, S., Deyama, T., Takenaka, Y., Hirano, N., Tanaka, H., Takasu, S., Ban, H., Kumagai, T., Inada, K., Utsunomiya, H. and Tatematsu, M. Inhibitory effect of nordihydroguaiaretic acid, a plant lignan, on *Helicobacter pylori*-associated gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci.*, 98: 1689-1695 (2007).
  - 36) Cao, X., Tsukamoto, T., Seki, T., Tanaka, H., Morimura, S., Cao, L., Mizoshita, T., Ban, H., Toyoda, T., Maeda, H. and Tatematsu, M. 4-Vinyl-2,6-dimethoxyphenol (canolol) suppresses oxidative stress and gastric carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected carcinogen-treated Mongolian gerbils. *Int. J. Cancer*, 122:

1445-1454 (2008).

- 37) Toyoda, T., Tsukamoto, T., Hirano, N., Mizoshita, T., Kato, S., Takasu, S., Ban, H. and Tatematsu, M. Synergistic upregulation of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in gastric mucosa of Mongolian gerbils by a high-salt diet and *Helicobacter pylori* infection. *Histol. Histopathol.*, 23: 593-599 (2008).
- 38) Imaoka, T., Nishimura, M., Kakinuma, S., Hatano, Y., Ohmachi, Y., Yoshinaga, S., Kawano, A., Maekawa, A., Shimada, Y. High relative biologic effectiveness of carbon ion radiation on induction of rat mammary carcinoma and its lack of *H-ras* and *Tp53* mutations, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 69: 194-203 (2007)
- 39) Imaoka, T., Nishimura, M., Kakinuma, S., Hatano, Y., Ohmachi, Y., Yoshinaga, S., Kawano, A., Maekawa, A. and Shimada, Y. High relative biologic effectiveness of carbon ion radiation on induction of rat mammary carcinoma and its lack of *H-ras* and *Tp53* mutations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 69: 194-203 (2007).
- 40) Shimada, Y., Nishimura, M., Kakinuma, S., Yamauchi, K., Imaoka, T., Amasaki, Y., Shang, Y., Kawaguchi, I. and Doi, M. Combined effect of ionizing radiation and alkylating agents on cancer induction. *Genes and Environment*, 29: 29-37 (2007).
- 41) Kume, S., Uzu, T., Araki, S., Sugimoto, T., Isshiki, K., Chin-Kanasaki, M., Sakaguchi, M., Kubota, N., Terauchi, Y., Kadowaki, T., Haneda, M., Kashiwagi, A. and Koya, D. Role of altered renal lipid metabolism in the development of renal injury induced by a high-fat diet. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 18: 2715-2723 (2007).
- 42) Kubota, N., Yano, W., Kubota, T., Yamauchi, T., Itoh, S., Kumagai, H., Kozono, H., Takamoto, I., Okamoto, S., Shiuchi, T., Suzuki, R., Satoh, H., Tsuchida, A., Moroi, M., Sugi, K., Noda, T., Ebinuma, H., Ueta, Y., Kondo, T., Araki, E., Ezaki, O., Nagai, R., Tobe, K., Terauchi, Y., Ueki, K., Minokoshi, Y. and Kadowaki, T. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab.*, 6: 55-68 (2007).
- 43) Ebinuma, H., Miida, T., Yamauchi, T., Hada, Y., Hara, K., Kubota, N. and Kadowaki T. Improved ELISA for selective measurement of adiponectin multimers and identification of adiponectin in human cerebrospinal fluid. Improved ELISA for selective measurement of adiponectin multimers and identification of adiponectin in human cerebrospinal fluid. *Clin. Chem.* 53: 1541-1544 (2007).
- 44) Yamauchi, T., Nio, Y., Maki, T., Kobayashi, M., Takazawa, T., Iwabu, M., Okada-Iwabu, M., Kawamoto, S., Kubota, N., Kubota, T., Ito, Y., Kamon, J., Tsuchida, A., Kumagai, K., Kozono, H., Hada, Y., Ogata, H., Tokuyama, K., Tsunoda, M., Ide, T., Murakami, K., Awazawa, M., Takamoto, I., Froguel, P., Hara, K., Tobe, K., Nagai, R., Ueki, K. and Kadowaki, T. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat. Med.*, 13: 332-339 (2007).
- 45) Terauchi, Y., Takamoto, I., Kubota, N., Matsui, J., Suzuki, R., Komeda, K., Hara, A., Toyoda, Y., Miwa, I., Aizawa, S., Tsutsumi, S., Tsubamoto, Y., Hashimoto, S., Eto, K., Nakamura, A., Noda, M., Tobe, K., Aburatani, H., Nagai, R. and Kadowaki, T. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory beta cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 117: 246-257 (2007).
- 46) Kawata, S. Association of digestive organ disease with metabolic syndrome: role of adipocytokine and its molecular mechanisms. *Clin. J. Gastroenterol.*, 1: 1-6 (2008).
- 47) Kato, J., Miyanishi, K., Kobune, M., Nakamura, T., Takada, K., Takimoto, R., Kawano, Y., Takahashi, S., Takahashi, M., Sato, Y., Takayama, T. and Niitsu, Y. Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol.*, 42: 830-836 (2007).
- 48) Kukitsu, T., Takayama, T., Miyanishi, K., Nobuoka, A., Katsuki, S., Sato, Y., Takimoto, R., Matsunaga, T., Kato, J., Sonoda, T., Sakamaki, S. and Niitsu, Y. Aberrant crypt foci as precursors of the dysplasia-carcinoma sequence in patients with ulcerative colitis. *Clin. Cancer Res.*, 14: 48-54 (2008).
- 49) Itsukuma, T., Ishikawa, H., Misawa, M., Kai, S., Fujimori, Y., Nakagawa, K., Hirota, S., Sugiha, A., Terada, N. and Hara, H. Familial adenomatous polyposis complicated by chronic myelogenous leukemia: response imatinib mesylate. *J. Gastroenterol.*, 42: 402-405 (2007).
- 50) Sriamporn, S., Wiangnon, S., Suwanrungruang, K., Rungsrikaji, D., Sukprasert, A., Thipsuntornsak, N., Sativipawee, P., Poomphakwaen, K. and Tokudome, S. Risk factors for colorectal cancer in Northeast Thailand: lifestyle related. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, 8: 573-577 (2007).
- 51) Kojima, M., Hayano, J., Tokudome, S., Suzuki,

- S., Ibuki, K., Tomizawa, H., Nakata, A., Seno, H., Toriyama, T., Kawahara, H. and Furukawa, T.A. Independent associations of alexithymia and social support with depression in hemodialysis patients. *J. Psychosom. Med.*, 63: 349-356 (2007).
- 52) Tokudome, S., Ando, R., Ghadimi, R., Tanaka, T., Hattori, N., Yang, Z., Marumoto, M., Agawa, H., Arakawa, K., Osaka, Y., Tanaka, H., Hosono, A. and Moore, M.A. Are there any real *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer in Asia. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, 8: 462-463 (2007).
- 53) Tokudome, S., Masayo, 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. <http://www.bmj.com/cgi/eletters/332/7544/752#132084>
- 54) Sakauchi, F., Khan, M.M., Mori, M., Kubo, T., Fujino, Y., Suzuki, S., Tokudome, S. and Tamakoshi, A. Dietary habits and risk of ovarian cancer death in a large-scale cohort study (JACC Study) in Japan. *Nutr. Cancer*, 57: 138-145 (2007).
- 55) Imaeda, N., Goto, C., Tokudome, Y., Hirose, K., Tajima, K. and Tokudome, S. Reproducibility of a short food frequency questionnaire for Japanese general population. *J. Epidemiol.*, 17: 100-107 (2007).
- 56) Feng, X., Goto, K., Fujiwara, N., Miyaji, M., Yamada, K. and Tokudome, S. Construction of an electronic medical record system at a Japanese university hospital - The Nagoya City University Hospital experience. *Nagoya Med. J.*, 48: 87-99 (2007).
- 57) Wakai, K., Date, C., Fukui, M., Tamakoshi, K., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Kojima, M., Kawado, M., Suzuki, K., Hashimoto, S., Tokudome, S., Ozasa, K., Suzuki, S., Toyoshima, H., Ito, Y. and Tamakoshi, A.; JACC Study Group. Dietary fiber and risk of colorectal cancer in the Japan collaborative cohort study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 16: 668-675 (2007).
- 58) 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.*, 16: 192-195 (2007).
- 59) Wakai, K., Kojima, M., Nishio, K., Suzuki, S., Niwa, Y., Lin, Y., Kondo, T., Yatsuya, H., Tamakoshi, K., Yamamoto, A., Tokudome, S., Toyoshima, H. and Tamakoshi, A. for the JACC Study Group. Psychological attitudes and risk of breast cancer in Japan: a prospective study. *Cancer Causes Control.*, 18: 259-267 (2007).
- 60) Matsuno, R.K., Anderson, W.F., Yamamoto, S., Tsukuma, H., Pfeiffer, R.M., Kobayashi, K., Devesa S.S. and Levine, P.H. Early- and late-onset breast cancer types among women in the United States and Japan. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 16: 1437-1442 (2007).
- 61) Iwasaki, M., Inoue, M., Otani, T., Sasazuki, S., Kurahashi, N., Miura, T., Yamamoto, S. and Tsugane, S. Plasma isoflavone level and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: A nested case-control study from the Japan public health center-based prospective study group. *J. Clin. Oncol.*, in press (2008).

#### 学会発表

- 1) Mutoh, M., Komiya, M., Niho, N., Takahashi, M., Kitahashi, T., Sugimura T. and Wakabayashi, K. Role of hyperlipidemia in intestinal polyp development in *Apc*-deficient mice Seventh AACR/JCA Joint International Conference, Waikoloa, Hawaii, USA (2007年1月)
- 2) 武藤倫弘、小宮雅美、高橋真美、北橋 宗、杉村 隆、若林敬二。 *Apc* 遺伝子欠損マウスの腸ポリープ生成における高脂血症の役割 第14回日本がん予防学会、東京 (2007年7月)
- 3) 大坪理奈、武藤倫弘、小宮雅美、杉村 隆、若林敬二、大島敏明。 Min マウスにおける PAI-1 選択的阻害剤の腸ポリープ生成抑制作用 第14回日本がん予防学会、東京 (2007年7月)
- 4) 堀優作、高須賀信夫、武藤倫弘、杉村 隆、若林敬二。 Micro-CT をもちいたマウス肺腫瘍の観察 第14回日本がん予防学会、東京 (2007年7月)
- 5) 北橋 宗、高橋真美、武藤倫弘、小宮雅美、杉村 隆、若林敬二。 ハムスター膵管発がん早期段階における末梢膵管増生の解析 第14回日本がん予防学会、東京 (2007年7月)
- 6) 高橋真美、北橋 宗、石ヶ守里加子、武藤倫弘、小宮雅美、杉村 隆、若林敬二。 BOP 誘発ハムスター膵管発がんの一酸化窒素合成阻害剤 ONO-1714 による抑制 第14回日本がん予防学会、東京 (2007年7月)
- 7) 栗木清典、田島和雄、立松正衛、武藤倫弘、若林敬二。 高トリグリセリド血症および腸管ポリープを形成する *Apc* 遺伝子欠損マウスと野生型マウスの血液 脂肪酸レベルの比較 第14回日本がん予防学会、東京 (2007年7月)
- 8) 高橋真美、北橋 宗、鈴木里加子、武藤倫弘、小宮雅美、佐藤秀隆、杉村 隆、若林敬二。 Suppressive effects of an iNOS inhibitor, ONO-1714, on BOP-induced pancreatic carcinogenesis in hamsters 第66回日本癌学会総会、横浜 (2007年10月)
- 9) 武藤倫弘、飯郷正明、杉村 隆、若林敬二。 Role

- of hyperlipidemia and adipocytokines in development of intestinal polyps in *Apc*-deficient mice 第 66 回日本癌学会総会、横浜 (2007 年 10 月)
- 10) 小宮雅美、武藤倫弘、飯郷正明、杉村 隆、若林敬二。 Inhibition of plasminogen activator inhibitor-1 suppresses intestinal polyp development in Min mice 第 66 回日本癌学会総会、横浜 (2007 年 10 月)
  - 11) 飯郷正明、武藤倫弘、小宮雅美、杉村 隆、若林敬二。 Effect of Adiponectin on Intestinal polyp formation in *Apc*<sup>Min/+</sup> Mice 第 66 回日本癌学会総会、横浜 (2007 年 10 月)
  - 12) 高須賀信夫、堀 優作、武藤倫弘、杉村 隆、若林敬二。 Detection of Lung Tumors in Living Mice by respiration gated X-ray Micro-Computed Tomography 第 66 回日本癌学会総会、横浜 (2007 年 10 月)
  - 13) Keiji Wakabayashi. Role of hyperlipidemia in colon carcinogenesis and its potential in targeting for colon cancer chemoprevention. the 38th International Symposium of Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Tokyo (2007 年 1 1 月)
  - 14) Michihiro Mutoh, Masami Komiya, Mami Takahashi, Tsukasa Kitahashi, Naoya Teraoka, Takashi Sugimura, Keiji Wakabayashi. Role of hyperlipidemia and adipocytokines in intestinal polyps development in *Apc*-deficient mice. ICoFP2007, Kyoto (2007 年 11 月)
  - 15) Yasui, Y., Kohno, H., Suzuki, R., Sugie, S., Niho, N., Takahashi, M., Wakabayashi, K. and Tanaka, T. Dextran sodium sulfate strongly promotes colon carcinogenesis in *Apc*<sup>Min/+</sup> mice. The 2<sup>nd</sup> Biennial Scientific Meeting of International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours (The 2<sup>nd</sup> InSiGHT). Yokohama (2007 年 3 月)
  - 16) 田中卓二、甲野裕之、杉江茂幸。CB6F1-Tg-rash2 マウスにおける 4-NQO 誘発舌発がん感受性。第 96 回日本病理学会、大阪 (2007 年 3 月)。
  - 17) 杉江茂幸、甲野裕之、田中卓二。rash2 マウスにおける DEN と MeIQx の発がん性の検討。第 96 回日本病理学会、大阪 (2007 年 3 月)
  - 18) Yasui, Y., Suzuki, R., Kohno, H., Miyamoto, S. and Tanaka, T. A lipophilic statin, pitavastatin inhibits inflammation-associated mouse colon carcinogenesis. 98<sup>th</sup> Annual Meeting of AACR, Los Angeles (2007 年 4 月)
  - 19) Shimizu, M., Shirakami, Y., Sakai, H., Hata, K., Hirose, Y., Tanaka, T. and Moriwaki, H. EGCG suppresses azoxymethane-induced colonic premalignant lesions in male C57BL/KsJ-db/db mice. 98<sup>th</sup> Annual Meeting of AACR, Los Angeles (2007 年 4 月)
  - 20) Shirakami, Y., Shimizu, M., Tanaka, T. and Moriwaki, H. Chemopreventive effects of EGCG and Polyphenon Eon inflammation-related mouse colon carcinogenesis induced by AOM and DSS. 98<sup>th</sup> Annual Meeting of AACR, Los Angeles (2007 年 4 月)
  - 21) Miyamoto, S., Hayashi, K., Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Takashima, S., Murakami, A., Ohigashi, H. and Tanaka, T. Citrus auraptene suppresses azoxymethane-induced colonic preneoplasia in *db/db* mice. 98<sup>th</sup> Annual Meeting of AACR, Los Angeles (2007 年 4 月)
  - 22) Kohno, H., Suzuki, R., Yasui, Y., Miyamoto, S. and Tanaka, T. Ursodeoxycholic acid inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice: A comparative study regarding the effect of sulphasalazine. 98<sup>th</sup> Annual Meeting of AACR, Los Angeles (2007 年 4 月)
  - 23) 安井由美子、鈴木里加子、甲野裕之、田中卓二、細川雅史、宮下和夫。9t, 11t-CLA の AOM 誘発ラット大腸 aberrant crypt foci に及ぼす効果。がん予防大会 in TOKYO 2007 (第 14 回日本がん予防学会、第 8 回日本がん分子疫学研究会、第 30 回がん疫学研究会)、東京 (2007 年 7 月)
  - 24) 甲野裕之、高橋真美、安井由美子、鈴木里加子、杉江茂幸、若林敬二、田中卓二。AOM/DSS 誘発マウス大腸発がんに対する iNOS 阻害剤 ONO-1714 による修飾効果。がん予防大会 in TOKYO 2007 (第 14 回日本がん予防学会、第 8 回日本がん分子疫学研究会、第 30 回がん疫学研究会)、東京 (2007 年 7 月)
  - 25) 唐 明希、小川久美子、朝元誠人、白井智之、田中卓二。Nobiletin による PhIP 誘発ラット前立腺および大腸発がんに対する抑制効果。がん予防大会 in TOKYO 2007 (第 14 回日本がん予防学会、第 8 回日本がん分子疫学研究会、第 30 回がん疫学研究会)、東京 (2007 年 7 月)
  - 26) 杉江茂幸、甲野裕之、安井由美子、宮本真吾、田中卓二。BBN 誘発マウス膀胱発がんにおける  $\beta$ -cryptoxanthin の抑制効果。がん予防大会 in TOKYO 2007 (第 14 回日本がん予防学会、第 8 回日本がん分子疫学研究会、第 30 回がん疫学研究会)、東京 (2007 年 7 月)
  - 27) 立松憲次郎、森 幸雄、杉江茂幸、田中卓二、森 秀樹。クルクミンによる環境発がん物質の代謝活性化に対する臓器特異的修飾効果。がん予防大会 in TOKYO 2007 (第 14 回日本がん予防学会、第 8 回日本がん分子疫学研究会、第 30 回がん疫学研究会)、東京 (2007 年 7 月)
  - 28) 宮本真吾、村上 明、大東 肇、安井由美子、田中卓二。マウス大腸化学発がんモデルにおけるレプチンの役割。がん予防大会 in TOKYO 2007 (第 14 回日本がん予防学会、第 8 回日本がん分子疫学研究会、第 30 回がん疫学研究会)、東京 (2007 年 7 月)
  - 29) Miyamoto, S., Yasui, Y., Murakami, A., Ohigashi, H. and Tanaka, T. Leptin is involved in the colon carcinogenesis in mice. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the JCA, Yokohama (2007 年 10 月)

- 30) Kohno, H., Takahashi, M., Yasui, Y., Suzuki, R., Yamaguchi, K., Wakabayashi, K. and Tanaka, T. A specific iNOS inhibitor, ONO-1714 attenuates inflammation-related large bowel carcinogenesis in *Apc<sup>Min/+</sup>* mice. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the JCA, Yokohama (2007年10月)
- 31) Shimizu, M., Shirakami, Y., Sakai, H., Tatebe, H., Hata, K., Hirose, Y., Tanaka, T. and Moriwaki, M. EGCG suppresses azoxymethane (AOM)-induced colonic premalignant lesions in male C57BL/Ks-db/db (*db/db*) mice. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the JCA, Yokohama (2007年10月)
- 32) Tang, M., Ogawa, K., Asamoto, M., Naiki-Ito, A., Futakuchi, M., Takahashi, S., Tanaka, T. and Shirai, T. Effects of citrus nobiletin on PhIP-induced prostate and colon carcinogenesis in F344 rats. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the JCA, Yokohama (2007年10月)
- 33) Sugie, S., Miyamoto, S., Yasui, Y., Kohno, H., Suzuki, R., Nakagama, H. and Tanaka, T. Modifying effects of NNK on AOM/DSS colon carcinogenesis model in A/J mice. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the JCA, Yokohama (2007年10月)
- 34) Tanaka, T., Suzuki, R., Miyamoto, S., Yasui, Y., Kohno, H. and Sugie, S. Global gene expression analysis of the mouse colonic mucosa treated with azoxymethane and dextran sodium sulfate. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the JCA, Yokohama (2007年10月)
- 35) Yasui, Y., Suzuki, R., Kohno, H., Hosokawa, M., Miyashita, K. and Tanaka, T. Dietary feeding with 9t, 11t, 13c-CLN and 9t, 11t-CLA inhibits azoxymethane-induced aberrant crypt foci in male F344 rats. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the JCA, Yokohama (2007年10月)
- 36) Shirakami, Y., Shimizu, M., Tanaka, T. and Moriwaki, H. Chemopreventive effects of green tea catechin on inflammation-related mouse colon carcinogenesis induced by AOM and DSS. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the JCA, Yokohama (2007年10月)
- 37) Tanaka, T. Citrus compounds inhibit inflammation- and obesity-related carcinogenesis in mice. Cancer Chemoprevention Symposium, 12<sup>th</sup> World Congress on Advances in Oncology and 10<sup>th</sup> International Symposium on Molecular Medicine, Crete (2007年10月)
- 38) Ikeda, M., Masumura, K., Matsui, K., Kohno, H., Sakuma, K., Tanaka, T., Kamataki, T. and Nohmi, T. Chemopreventive effects of nobiletin, a citrus constituent, against the genotoxicity of NNK, a tobacco-specific nitrosamine, in the lung of gpt delta transgenic mice. 9<sup>th</sup> International Conference on Mechanisms of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis (ICMAA-2007): Symposium V-Modulation of Genotoxicity and Carcinogenicity (I), Jeju Island (2007年12月)
- 39) Yasui, Y., Kim, M., Miyamoto, S., Ishigamori-Suzuki, R., Sugie, S. and Tanaka, T. The inhibitory effect of pitavastatin on colitis-related colon carcinogenesis in mice. 9<sup>th</sup> International Conference on Mechanisms of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis (ICMAA-2007), Jeju Island (2007年12月)
- 40) Mihye, K., Yasui, Y., Miyamoto, S., Sugie, S., Murakami, A., Ishigamori-Suzuki, R. and Tanaka, T. Dietary pitavastatin inhibits 4-nitroquinoline-1-oxide-induced carcinogenesis in the upper-digestive organs of *rasH2* mice. 9<sup>th</sup> International Conference on Mechanisms of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis (ICMAA-2007), Jeju Island (2007年12月)
- 41) Tanaka, T., Yasui, Y., Kim, M., Miyamoto, S., Epifano, F., Curini, M., Genovese, S. and Ishigamori-Suzuki, R. A novel prodrug of ferulic acid suppresses AOM/DSS-induced mouse colon carcinogenesis. 9<sup>th</sup> International Conference on Mechanisms of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis (ICMAA-2007), Jeju Island (2007年12月)
- 42) Tanaka, T. Preclinical chemoprevention study on inflammation- and obesity-related colon carcinogenesis. 9<sup>th</sup> International Conference on Mechanisms of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis (ICMAA-2007): Symposium VIII-Biomarkers in Anticarcinogenesis and Antimutagenesis Research, Jeju Island (2007年12月)
- 43) 高橋智、シーニアズマン、小川久美子、白井智之、上村博司、窪田吉信。アンジオテンシン受容体ブロッカーによるラット前立腺発がんに対する抑制、がん予防大会 in TOKYO 2007 (第14回日本がん予防学会)、東京(2007年7月)
- 44) 高橋智、シーニアズマン、石黒斎、上村博司、窪田吉信、唐明希、白井智之。Suppression of prostate carcinogenesis by AT1 blocker in transgenic rat for adenocarcinoma of prostate (TRAP) model. 第66回日本癌学会学術総会、横浜 (2007年10月)
- 45) 唐明希、小川久美子、朝元誠人、内木綾、二口充、高橋智、田中卓二、白井智之。NobiletinによるPhIP誘発F344ラット前立腺および大腸発がんに対する影響、第66回日本癌学会学術総会、横浜 (2007年10月)
- 46) 山下聡、高橋智、辻野好美、渡邊直子、丹羽透、細谷浩介、白井智之、杉村隆、牛島特和。Tgfr2のラット前立腺癌におけるメチル化サイレンシングおよびヒト前立腺癌における発現低下、第66回日本癌学会学術総会、横浜 (2007年10月)
- 47) 唐明希、朝元誠人、小川久美子、内木綾、二口充、高橋智、白井智之。Bowman-Birk inhibitor (BBI)による前立腺癌の抑制効果、第24回日本

- 毒性病理学会、名古屋 (2008年2月)
- 48) Azman Seeni, 高橋智、唐明希、佐藤慎哉、白井智之。アンジオテンシン受容体ブロッカーによるラット前立腺発がんに対する影響、第24回日本毒性病理学会、名古屋 (2008年2月)
  - 49) 塚本徹哉、豊田武士、溝下 勤、高須伸二、立松正衛、西部三省。植物由来リグナン類による *Helicobacter pylori* 感染スナネズミの胃がん予防効果、第14回日本がん予防学会総会 (がん予防大会 in Tokyo 2007)、東京 (2007年7月)
  - 50) 豊田武士、塚本徹哉、平野直樹、高須伸二、立松正衛。NF- $\kappa$ B 阻害剤 (caffeic acid phenethyl ester; CAPE) の *H. pylori* 感染スナネズミ胃炎に対する抗炎症効果、第14回日本がん予防学会総会 (がん予防大会 in Tokyo 2007)、東京 (2007年7月)
  - 51) Imaoka, T., Nishimura, M., Kakinuma, S., Hatano, Y., Ohmachi, Y., Yoshinaga, S., Kawano, A., Maekawa, A., Shimada, Y. High relative biologic effectiveness of carbon ion radiation on induction of rat mammary carcinoma and its lack of H-ras and Tp53 mutations. 13th International Congress of Radiation Research, San Francisco (2007年7月)
  - 52) 今岡達彦、石川顕一、山下 聡、西村まゆみ、飯塚大輔、牛島俊和、今井高志、島田義也。発癌剤の複合曝露によって誘発されるラット乳癌の発現マイクロアレイ解析 第17回乳癌基礎研究会、高槻市 (2007年7月)
  - 53) 今岡達彦、西村まゆみ、波多野由希子、飯塚大輔、岡本美恵子、島田義也。小児期の放射線被ばくによるげっ歯類乳腺腫瘍の誘発効果とその機序 第22回発癌病理研究会 神奈川県足柄下郡 (2007年8月)
  - 54) 今岡達彦、石川顕一、山下 聡、西村まゆみ、飯塚大輔、牛島俊和、今井高志、島田義也。放射線とメチルニトロソ尿素の複合曝露によるラット乳癌の誘発機序：腫瘍の遺伝子発現の解析 日本放射線影響学会第50回大会、千葉市 (2007年11月)
  - 55) 波多野由希子、今岡達彦、西村まゆみ、飯塚大輔、島田義也。思春期前後での放射線およびMNU曝露により発生したラット乳がんのホルモン受容体発現 日本放射線影響学会第50回大会、千葉市 (2007年11月)
  - 56) 甘崎佳子、柿沼志津子、古渡礼恵、山内一己、西村まゆみ、今岡達彦、有吉健太郎、渡邊正己、島田義也。放射線誘発胸腺リンパ腫発生におけるビタミンC投与の効果と *Ikaros* 変異 日本放射線影響学会第50回大会、千葉市 (2007年11月)
  - 57) 飯塚大輔、今岡達彦、高島貴志、西村まゆみ、柿沼志津子、波多野由希子、島田義也。放射線被ばくによる乳がん発症に特徴的なゲノム異常の解析 第145回日本獣医学会、相模原市 (2008年3月)
  - 58) Nishimura, M., Imaoka, T., Kakinuma, S., Yamaguchi, Y., Ohmachi, Y., Yamashita, S., Ushijima, T., Shimada, Y. Promoter methylation of *Slc* family genes in rat mammary tumors induced by gamma rays or carbon ions. 13th International Congress of Radiation Research, San Francisco (2007年7月)
  - 59) Kakinuma, S., Amasaki, Y., Yamauchi, K., Nishimura, M., Imaoka, T., Shimada, Y. Combined effects of ionizing radiation and N-ethyl-N-nitrosourea in murine thymic lymphoma. 13th International Congress of Radiation Research, San Francisco (2007年7月)
  - 60) Amasaki, Y., Kakinuma, S., Yamauchi, K., Nishimura, M., Imaoka, T., Hirano, S., Kobayashi, Y., Shimada, Y. Effect of simultaneous exposure of X-rays and N-ethyl-N-nitrosourea on lymphomagenesis in B6C3F1 mice. 13th International Congress of Radiation Research, San Francisco (2007年7月)
  - 61) Shimada, Y., Ebishima, S., Yamaguchi, Y., Kuwahara, Y., Kakinuma, S., Amasaki, Y., Nishimura, M., Imaoka, T., Kobayashi, Y. Methylation of *SOCS3* and *p15* in carbon-ion-induced thymic lymphomas of B6C3F1 mice. 13th International Congress of Radiation Research, San Francisco (2007年7月)
  - 62) Tomita, T., Lee, G.H., Kakinuma, S., Yamauchi, K., Imaoka, T., Hatano, Y., Shimada, Y. Age-dependency and tissue specificity of tumors induced by combined exposure of X-rays and diethylnitrosamine. 1st Asian Conference on Environmental Mutagens/36th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society, 北九州市 (2007年11月)
  - 63) 窪田直人、窪田哲也、小園秀樹、伊藤晋介、山内敏正、植木浩二郎、寺内康夫、戸辺一之、門脇孝。アディポネクチンの中核における役割の検討 第50回日本糖尿病学会年次学術集会 (2007年5月 仙台)
  - 64) 窪田直人、窪田哲也、伊藤晋介、高本偉碩、山内敏正、植木浩二郎、寺内康夫、戸辺一之、門脇孝。肝臓特異的 *Irs2* 欠損マウスはインスリン抵抗性、耐糖能異常を呈する 第22回日本糖尿病・肥満動物学会 (2008年2月 東京)
  - 65) 武田弘明、大武さや香、河田純男。大腸腫瘍とインスリン抵抗性関連因子 第49回日本消化器病学会 (2007年10月神戸)
  - 66) 大武さや香、武田弘明、河田純男。大腸腺腫・癌の発生におけるアディポサイトカインおよび血清脂質の関連性 第93回日本消化器病学会総会 (2007年4月 青森)
  - 67) 河田純男、大武さや香、武田弘明。消化器がん発症におけるメタボリックシンドロームの影響 がん予防大会 in TOKYO (2007年7月 東京)
  - 68) Mihara, H., Yamamoto, S., Takayama, T., Wakao, F., Sobue, T. and Hirohashi, S. Internet survey on people's knowledge and attitudes toward

cancer. 第 66 回日本癌学会学術総会、横浜市 (2007 年 10 月)

- 69) 石川秀樹。食生活とがん予防 第 27 回日本医学会総会 企画展示、大阪 (2007 年 4 月)
- 70) 河野敦子、石川秀樹、大谷透、石黒信吾。前向きコホート研究による腸内細菌叢と大腸腫瘍発生の検討 第 93 回日本消化器病学会総会、青森 (2007 年 4 月)
- 71) 石川秀樹、河野敦子、大谷透。前向きコホート研究による血清鉄、UIBC および鉄摂取量と大腸腫瘍発生の検討 第 93 回日本消化器病学会総会、青森 (2007 年 4 月)
- 72) 齋藤さな恵、下田妙子、石川秀樹。潰瘍性大腸炎患者への食事指導に関するアンケート調査 第 61 回日本栄養食糧学会大会、京都 (2007 年 5 月)
- 73) 石川秀樹。家族性大腸腫瘍 (FAP・HNPCC) の 1 次予防 第 13 回日本家族性腫瘍学会学術集会、高知 (2007 年 6 月)
- 74) 佐伯智子、石川秀樹、伊藤道哉、J-FAPP Study Group。家族性大腸腺腫症の遺伝子診断告知による心理的変化について 第 13 回日本家族性腫瘍学会学術集会、高知 (2007 年 6 月)
- 75) 石川秀樹。臨床試験によるプロバイオティクスの評価 第 11 回腸内細菌学会、東京 (2007 年 6 月)
- 76) 石川秀樹。家族性大腸腺腫症の大腸癌は予防できるのか 一長期 follow up で見えてきたもの 一 第 14 回日本がん予防学会、東京 (2007 年 7 月)
- 77) 竹山育子、石川秀樹、中村富予、酒井敏行。コホート研究によるコーヒー摂取量と大腸腫瘍発生の検討 第 14 回日本がん予防学会、東京 (2007 年 7 月)
- 78) Hideki Ishikawa. Probiotics and Colorectal Diseases, The 4th, Asian Conference on Lactic Acid Bacteria, Shanghai (2007 年 10 月)
- 79) 梅崎良則、加藤公敏、石川秀樹。ビフィズス菌発酵乳の腸炎抑制作用 第 49 回日本消化器病学会大会、神戸 (2007 年 10 月)
- 80) 太田喜久子、石川秀樹、谷口英治、栗原陽次郎、吉川正人、辻野晶子、石黒信吾。大腸 large hyperplastic polyp の臨床的検討 第 74 回日本消化器内視鏡学会、神戸 (2007 年 10 月)
- 81) 石川秀樹。臨床試験によるプロバイオティクス研究 第 29 回日本臨床栄養学会総会、京都 (2007 年 11 月)
- 82) 石川秀樹。臨床試験によるプロバイオティクスの評価 第 5 回日本機能性食品医用学会総会、東京 (2007 年 12 月)
- 83) 山本精一郎、若尾文彦、高山智子、的場元弘、三原華子、勝俣範之、祖父江友孝、廣橋説雄。がん情報に関する一般国民のニーズと認識に関する調査 第 45 回日本癌治療学会総会、京都市 (2007 年 10 月)

- (1) 特許取得  
「腸ポリープ抑制剤」特願 2004-299217、PCT 出願中  
「ウーロン茶葉抽出物 OTAC を有効成分とする発癌抑制剤」、特願 2005-169262 出願中  
「キャノロールまたはそのプロドラッグ(PD)を含む抗炎症剤および癌予防剤ならびにこれらを含む医薬、化粧品および食品」、出願中
- (2) 実用新案登録  
なし
- (3) その他  
なし

#### H. 知的所有権の取得状況

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
分担研究報告書

大腸および膵臓発がん抑制物質の検索

分担研究者 若林 敬二 国立がんセンター研究所 所長

研究要旨 食品素材及び医薬品を対象としたがん予防剤、がん予防方法を開発し、臨床への応用を目指すことを目的として、本分担研究では、大腸発がん促進に寄与すると考えられている脂質の分解酵素 Lipoprotein lipase (LPL) を内因性に阻害する angiopoietin-like3 (Angptl3) を欠損させた *Apc* 遺伝子欠損マウス (Min マウス) を作成し、LPL の大腸発がんへの関与を検討した。その結果、高脂血症状態を呈する Min マウスにおいて Angptl3 をヘテロ、ホモ欠損させると、血清トリグリセリド値が減少し、ホモ欠損においては一桁にまでその値が減少することがわかった。また、Angptl3 をヘテロ欠損させた Min マウスでは、野生型の 20-30%まで腸ポリープ数が減少することがわかった。

A. 研究目的

がんは、1981年以來、我が国において死亡原因の第1位を占め、今後もさらに増え続けるものと予測される。このようながんの増加を抑制することは極めて重要である。本分担研究においては食品素材及び医薬品を対象として新規がん予防剤を検索、開発する基礎研究を行い、臨床応用を目指す。最終的には、安全性が高く、且つ有効ながん予防方法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

トリグリセリドの分解酵素 Lipoprotein lipase (LPL) の内因性阻害因子である angiopoietin-like3 (Angptl3) を欠損した C57BL6J マウスと Min マウス (background が C57BL6J マウス) をかけ合わせるにより *Angptl3* と *Apc* 遺伝子を欠損したダブルノックアウトマウスを作成した。雄、雌各々10週齢、15週齢において解剖を行い、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(腸の腺腫数及び大きさ)、血清トリグリセリド及び総コレステロール量を測定した。また、コレステロール分画(カイロミクロン、VLDL、LDL、HDL)を計測した。更に野生型とダブルノックアウトマウスの肝臓におけるアディポサイトカインの発現解析を RT-PCR 法で行い、血清アディポサイトカイン値を ELISA 法にて測定した。実験期間中は毎週体重と摂取量を計測した。

(倫理面への配慮)

動物実験は国立がんセンターの実験動物取り扱い(倫理)規定を遵守して行った。

C. 研究結果

20週齢の野生型マウス及び6、20週齢の Min マウスの肝臓における *Angptl3* の発現を western blot 法により検討したところ、いずれのマウスにおいても *Angptl3* 量が同様に発現していることがわかった。*Angptl3* を欠損した *Apc* 遺伝子欠損マウスにおいて産児数の減少等はみられず、メンデルの法則にほぼ従った遺伝子型を得ることができた。実験中の体重、摂取量、全身状態変化においては遺伝子型による差を認めなかった。

これまでの報告と同様に Min マウス血清トリグリセリド値は加齢とともに上昇し、10-15週齢の雄においては  $67.4 \pm 10.3$  から  $151.9 \pm 59.9$  mg/dl と上昇し、雌においては  $38.7 \pm 4.7$  から  $287.4 \pm 142.0$  mg/dl へと上昇した。この10週齢 Min マウスの *Angptl3* をヘテロ、ホモ欠損させると血清血清トリグリセリド値は、雄で  $39.3 \pm 5.6$  と  $8.2 \pm 1.2$  ( $p < 0.05$ ) mg/dl に、雌で  $26.3 \pm 2.1$  ( $p < 0.05$ ) と  $7.0 \pm 0.5$  ( $p < 0.01$ ) mg/dl に減少した。15週齢 Min マウスにおいても著明な血清トリグリセリド値の減少が認められ、雄の *Angptl3* ヘテロ、ホモ欠損 Min マウスでは  $69.0 \pm 12.9$  と  $6.6 \pm 1.4$  ( $p < 0.05$ ) mg/dl、また、雌では  $37.4 \pm 3.8$  と  $6.4 \pm 0.8$  ( $p < 0.01$ ) mg/dl に減少した。Min マウスの血清総コレステロール値は週齢にかかわらず、ほぼ 100 mg/dl であったが、*Angptl3* ホモ欠損 Min マウスにおいてのみ減少が認められ、10と15週齢の雄の値は  $68$  ( $p < 0.01$ ) と  $76$  ( $p < 0.05$ ) mg/dl であり、雌の値は  $59$  ( $p < 0.01$ ) と  $75$  ( $p < 0.05$ ) mg/dl で

あった。

10、15 週齢における雄 Min マウスの腸ポリープ数は  $29.3 \pm 6.5$  (SE) 及び  $80.1 \pm 17.2$  個であった。雌においても加齢とともに腸ポリープ数は増加し、 $32.6 \pm 10.8$  及び  $93.0 \pm 21.8$  個であった。*Angptl3* ヘテロ欠損 Min マウスにおける腸ポリープ数は、10 週齢の雄で  $20.4 \pm 5.4$  個とコントロールの Min マウスの 70% に減少していた。また、雌においても  $20.4 \pm 5.4$  個とコントロールの Min マウスの 68% に減少していた。15 週齢マウスにおいて腸ポリープ減少は顕著となり、雄で  $18.6 \pm 2.3$  ( $p < 0.05$ ) 個とコントロールの Min マウスの 23% に減少していた。また、雌においても  $27.6 \pm 2.6$  ( $p < 0.05$ ) 個とコントロールの Min マウスの 30% に減少していた。しかしながら、*Angptl3* ホモ欠損 Min マウスにおける腸ポリープ数は、10 週齢雄で  $42.9 \pm 13.8$  個とコントロールの Min マウスの 143% に増加していた。また、雌においても  $76.0 \pm 17.8$  個とコントロールの Min マウスの 233% に増加していた。15 週齢マウスにおいて増加傾向がみられ、雄で  $114.7 \pm 37.0$  個とコントロールの Min マウスの 143% に増加していた。また、雌においては  $52.9 \pm 19.3$  個とコントロールの Min マウスの 57% に減少していた。

次に腸ポリープ数の減少と増加のメカニズムを明らかにする目的で、近年、発がん促進に寄与すると考えられているアディポサイトカイン (Adiponectin、IL-1 及び Pai-1) に着目し、その発現変化を遺伝型ごとに検討した。その結果、15 週齢の雄 *Angptl3* ヘテロ欠損 Min マウスにおける Pai-1 の発現が Min マウスと比べ顕著に減少し、ホモ欠損させると野生型マウスの発現量に近付くことがわかった。IL-1 も *Angptl3* ヘテロ欠損 Min マウスにおいて弱い発現減少を認めた。同様な結果は血清中の Pai-1、IL-1 値においても認められた。

以上のことより、*Angptl3* 遺伝子欠損は *Apc* 遺伝子欠損マウスの腸ポリープ生成に深く影響を与えることが明らかとなった。

#### D. 考察

わが国において食生活の欧米化による大腸がんの増加が指摘されている。また、動物発がん実験においても高脂肪食は大腸発がんを促進する。一方、食生活に起因する高脂血症、糖尿病、肥満等メタボリックシンドロームの原因と考えられる内臓脂肪量と大腸腺腫数及びアディポサイトカインが相関することも報告されるとともに、高トリグリセリド血症が大腸粘膜内がん、腺腫、腺がんの発症リスクを上昇させることもわかってきた。我々はこれまでに 2 種類の *Apc* 遺伝子欠損マウスの血清トリグリセリド値が経時的に急激に上昇することを見出した。更に、Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) リガンドや NO-1886 (LPL 誘導剤) を用い、*Apc* 遺伝子

欠損マウスでみられる高脂血症状態を改善すると、腸ポリープ生成が抑制できることを見出してきた。これらの事は LPL ががん予防剤の新たなターゲットとなる可能性を示している。しかし、トリグリセリド及び LPL の発がんへの関与を明らかにするためには pharmacological な検討に加え genetic な検討をする必要がある。そこで、LPL の内因性阻害因子である *Angptl-3* を Min マウスで欠損させたマウスを作成し、腸ポリープ発生への影響を検討した。Genetic な LPL 活性化の結果、腸ポリープ数は著明に減少することがわかったが、LPL の活性化により血清トリグリセリド値が極端に減少すると逆に腸ポリープ数が増加することがわかった。現在その詳細な機序に関しては検討中であるが、アディポサイトカインの発現変化を遺伝型ごとに検討した結果、*Angptl-3* ヘテロ欠損 Min マウスにおける Pai-1 の発現が Min マウスと比べ顕著に減少し、ホモ欠損させると野生型マウスの発現量に近付くことがわかった。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るが、Pai-1 の阻害剤の投与によって Min マウスの腸ポリープが濃度依存的に有為に減少することがわかっている。今後、血清脂質と腸ポリープ生成との相互関係を明らかにすることで、より詳細な大腸発がんの機序や大腸発がん予防方策のデータが得られるものと考えられる。

#### E. 結論

*Apc* 遺伝子欠損マウスにおいて血清脂質が上昇するに伴い腸ポリープ生成が亢進する。このマウスの血清トリグリセリド値を Genetic に減少させると腸ポリープ生成が抑制された。このことより、食生活習慣の改善に加え、高脂血症改善薬を用いたがん予防方法も有効であると考えられた。食の欧米化や運動の不足にともなって、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見られる高脂血症や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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究論文

##### 1. 論文発表

- 1) Takeuchi, Y., Takahashi, M., Sakano, K., Mutoh, M., Niho, N., Yamamoto, M., Sato, H., Sugimura, T., and Wakabayashi, K. Suppression

- of N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine-induced pancreatic carcinogenesis in hamsters by pioglitazone, a ligand of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ . *Carcinogenesis*, 28: 1692-1696 (2007).
- 43) Niho, N., Mutoh, M., Komiyama, M., Ohta, T., Sugimura, T., and Wakabayashi, K. Improvement of hyperlipidemia by indomethacin in Min mice. *Int. J. Cancer*, 121: 1665-1669 (2007).
- 44) Sakano, K., Takahashi, M., Mutoh, M., Niho, N., Komiyama, M., Sato, H., Tanaka, T., Sugimura, T., and Wakabayashi, K. Carcinogenicity of N-nitrosobis(2-oxo-propyl)amine in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats, a model of type 2 diabetes mellitus *Carcinogenesis*, 28: 2193-2198 (2007).
- 45) Makita, H., 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 E<sub>2</sub> receptor subtype EP<sub>1</sub>-selective antagonist, ONO-8711, suppresses 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 28: 677-684 (2007).
- 46) 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.*, 13: 2519-2525 (2007).
- 47) 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 *Apc<sup>Min/+</sup>* mice. *Int. J. Cancer*, 121: 506-513 (2007).
- 48) Kohno, H., Totsuka, Y., Yasui, Y., Suzuki, R., Sugie, S., Wakabayashi, K., and Tanaka, T. Tumor-initiating potency of a novel heterocyclic amine, aminophenylnorharman in mouse colonic carcinogenesis model. *Int. J. Cancer*, 121(8): 1659-1664 (2007).
- 49) Mutoh, M., Niho, N., Komiyama, M., Takahashi, M., Ohtsubo, R., Nakatogawa, K., Ueda, K., Sugimura, T., and Wakabayashi, K. Plasminogen activator inhibitor-1 (Pai-1) blockers suppress intestinal polyp formation in Min mice. *Carcinogenesis*. in press (2008).
2. 学会発表
- 1) Michihiro Mutoh, Masami Komiyama, Naoko Niho, Mami Takahashi, Tsukasa Kitahashi, Takashi Sugimura and Keiji Wakabayashi, Role of hyperlipidemia in intestinal polyp development in *Apc*-deficient mice Seventh AACR/JCA Joint International Conference, Waikoloa, Hawaii, USA (Jan. 21-25, 2007)
- 2) 武藤倫弘、小宮雅美、高橋真美、北橋 宗、杉村 隆、若林敬二。 *Apc* 遺伝子欠損マウスの腸ポリープ生成における高脂血症の役割 第 14 回日本がん予防学会、東京 (2007 年 7 月)
- 3) 大坪理奈、武藤倫弘、小宮雅美、杉村 隆、若林敬二、大島敏明。 Min マウスにおける PAI-1 選択的阻害剤の腸ポリープ生成抑制作用 第 14 回日本がん予防学会、東京 (2007 年 7 月)
- 4) 堀優作、高須賀信夫、武藤倫弘、杉村 隆、若林敬二。 Micro-CT をもちいたマウス肺腫瘍の観察 第 14 回日本がん予防学会、東京 (2007 年 7 月)
- 5) 北橋 宗、高橋真美、武藤倫弘、小宮雅美、杉村 隆、若林敬二。 ハムスター膵管発がん早期段階における末梢膵管増生の解析 第 14 回日本がん予防学会、東京 (2007 年 7 月)
- 6) 高橋真美、北橋 宗、石ケ守里加子、武藤倫弘、小宮雅美、杉村 隆、若林敬二。 BOP 誘発ハムスター膵管発がんの一酸化窒素合成阻害剤 ONO-1714 による抑制 第 14 回日本がん予防学会、東京 (2007 年 7 月)
- 7) 栗木清典、田島和雄、立松正衛、武藤倫弘、若林敬二。 高トリグリセリド血症および腸管ポリープを形成する *Apc* 遺伝子欠損マウスと野生型マウスの血液 中脂肪酸レベルの比較 第 14 回日本がん予防学会、東京 (2007 年 7 月)
- 8) 高橋真美、北橋 宗、鈴木里加子、武藤倫弘、小宮雅美、佐藤秀隆、杉村 隆、若林敬二。 Suppressive effects of an iNOS inhibitor, ONO-1714, on BOP-induced pancreatic carcinogenesis in hamsters 第 66 回日本癌学会総会、横浜 (2007 年 10 月)
- 9) 武藤倫弘、飯郷正明、杉村 隆、若林敬二。 Role of hyperlipidemia and adipocytokines in development of intestinal polyps in

*Apc*-deficient mice 第 66 回日本癌学会総会、  
横浜 (2007 年 10 月)

- 10) 小宮雅美、武藤倫弘、飯郷正明、杉村 隆、  
若林敬二。 Inhibition of plasminogen  
activator inhibitor-1 suppresses intestinal  
polyp development in Min mice 第 66 回日本癌  
学会総会、横浜 (2007 年 10 月)
- 11) 飯郷正明、武藤倫弘、小宮雅美、杉村 隆、若  
林敬二。 Effect of Adiponectin on Intestinal  
polyp formation in *Apc*<sup>Min/+</sup> Mice 第 66 回日本  
癌学会総会、横浜 (2007 年 10 月)
- 12) 高須賀信夫、堀 優作、武藤倫弘、杉村 隆、  
若林敬二。 Detection of Lung Tumors in  
Living Mice by respiration gated X-ray  
Micro-Computed Tomography 第 66 回日本癌学会  
総会、横浜 (2007 年 10 月)
- 13) Keiji Wakabayashi, Role of hyperlipidemia in  
colon carcinogenesis and its potential in  
targeting for colon cancer chemoprevention.  
the 38th International Symposium of Princess  
Takamatsu Cancer Research Fund, Tokyo,  
(Nov27-29, 2007)
- 14) Michihiro Mutoh, Masami Komiya, Mami  
Takahashi, Tsukasa Kitahash, Mnaoya Teraoka,  
Takashi Sugimura, Keiji Wakabayashi. Role of  
hyperlipidemia and adipocytokines in  
intestinal polyps development in  
*Apc*-deficient mice. ICoFF 2007, Kyoto,  
(Nov27-Dec1, 2007)

#### H. 知的所有権の取得状況

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