

1. Kawata, S. Association of digestive organ disease with metabolic syndrome: role of adipocytokine and its molecular mechanisms. Clin J Gastroenterol 1: 1-6, 2008
2. 河田純男、大武さや香、武田弘明。メタボリックシンドロームと消化器がんをつなぐ分子機構。－エネルギー・ホメオスタシスとがん抑制遺伝子の関連－ アディポサイエンス 4: 41-51、2007

学会発表

1. 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)
2. 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)
3. 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)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許出願
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価

分担研究者 高山哲治 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部臓器病態治療医学

研究要旨 拡大内視鏡を用いて潰瘍性大腸炎(Ulcerative colitis)患者の aberrant crypt foci(ACF)を同定し、生検材料を用いて遺伝子解析を行った。その結果、K-ras 変異の陽性率は約20%と低く、APC 変異は認められなかった。また、p53 変異も認められなかったが、p16 遺伝子のメチル化が高率に認められた。一方、dysplasia では p53 変異と p16 遺伝子のメチル化の両者を高率に認めた。つまり、p16 遺伝子のメチル化により ACF が発生し、p53 変異により dysplasia に進展する可能性が示唆された。次いで、dysplasia の無い UC 患者群と dysplasia を合併した患者群における ACF の数を比較検討したところ、後者で有意に多い ACF が認められた。このことは、ACF が dysplasia の前病変であることを裏付けるとともに、ACF が dysplasia 発見のバイオマーカーになりうることを示している。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎(Ulcerative colitis;UC)の長期経過例では、大腸癌の発生率が高いことが知られている。UC 合併癌は、組織学的に低分化な癌が多く、また背景粘膜に炎症があるため早期発見が困難である。また、癌の前病変と考えられる dysplasia は、平坦型病変が多く内視鏡的に診断することは容易ではない。一方、aberrant crypt foci(ACF)は、メチレンブルーに濃染する微小病変であり、前癌病変の可能性が示唆されている。そこで本研究では、UC 患者の ACF を観察し、その遺伝子解析を行うことにより前癌病変としての意義を明らかにするとともに、ACF の surveillance marker としての有用性を検討した。

B. 研究方法

拡大内視鏡を用いて total colonoscopy を施行した後、既報(N Eng J Med, 339:1277-1284, 1998)に従い下部直腸領域における ACF を観察し、その数を定量化した。また、生検採取した 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。

「倫理面への配慮」

本研究は、当院の倫理委員会の承認を得て行った。ACF の解析は、本研究の目的・意義を十分に説明し、文書による承諾を得た上で行

った。また、データの解析は個人情報漏洩しないように十分な管理を行っている。

C. 研究結果

1)UC患者におけるACFの遺伝子異常
非UC症例のACFでは高率にK-ras変異が認められることから、まずK-ras変異の有無を検討した。その結果、UC ACFではわずか10%(2/20)に変異を認めたのみであった。また、非UC症例の大腸癌初期に認められるAPC変異の有無を調べたが、いずれも陰性(0/11)であった。次に、UC症例の前癌病変と考えられるdysplasiaに高率に認められるp53変異を調べたが、いずれのACFにいても陰性であった(0/11)。一方、最近 dysplasiaで報告されているp16のメチル化を調べたところ、ACFに高率にメチル化を認めた(73%, 8/11)。さらに、p16のメチル化によりその発現が抑制されているかどうかを調べるために、p16のRT-PCRを施行したところ、ACFではわずか25%(2/8)に発現を認めるのみであった。

2)UC患者におけるACF数の解析
Dysplasiaを認めないUC患者19例とdysplasiaを合併したUC患9例についてACF数を比較検討した。その結果、前者では平均 3.5 ± 2.6 個のACFを認めたのに対し、後者では 8.7 ± 4.5 個であり、有意に多いACFが認められた。特に、癌を合併した症例では、ACF数が多かった。患者の性、発症年齢、罹病期間、罹患範囲、dysplasiaなど各種背景因子と

ACF数との関係を単変量解析により検討したところ、罹病期間あるいはdysplasiaとACF数との間に有意な相関を認めた。また、多変量解析でも同様に、罹病期間あるいはdysplasiaとACF数との間に有意な相関を認めた。

1. 特許取得 無し。
2. 実用新案登録 無し。

D. 考察

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遺伝子のメチル化のみを認め、実際にp16遺伝子発現が抑制されていた。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の存在と有意な相関を認めたことから、ACFがdysplasiaの良いバイオマーカーとなりうることを示唆された。これまで、UC合併癌、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を期待される。

E. 結論

UC患者のACFは、p16遺伝子のメチル化により発生し、p53の変異によりdysplasiaに進展すると考えられた。ACF数は、dysplasiaや癌の良いバイオマーカーになりうると思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kato J, Takayama T, et al. Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *Journal of Gastroenterology* 42, 830-6, 2007.

2) Kukitsu T, Takayama T, et al. Aberrant crypt foci as precursors of the dysplasia-carcinoma sequence in patients with ulcerative colitis. *Clinical Cancer Research*. 14, 48-54, 2008.

2. 学会発表 無し。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

がん化学予防剤の開発に関する基礎及び臨床研究に関する研究

分担研究者 石川秀樹 健康保険組合連合会 大阪中央病院消化器科 部長

研究要旨：大腸癌の超高危険度群である家族性大腸腺腫症に対する2つの発癌予防介入試験を企画、実施した。第一の試験は、家族性大腸腺腫症患者に対して、食事指導と運動指導を行い、その上で、緑茶抽出物または無機能食品を2年間投与する無作為割付二重盲検試験である。2年目の大腸内視鏡検査における直腸の腺腫の増減を主エンドポイントとする。185名に予備登録を行い、83人が試験食品服用中、2006年9月に投与試験は完遂した。現在、写真判定解析中である。第二の試験は、家族性大腸腺腫症100人に対する、多施設二重盲検無作為割付臨床試験であり、低用量アスピリン（100mg）腸溶錠1日1錠または偽薬を6～10カ月間投与する。主エンドポイントは、投与後6カ月から1年後の大腸粘膜の大腸腫瘍の増大の有無である。現在、参加者をエントリー中である。

A. 研究目的

本邦において大腸癌は急激に増加している。そのため、大腸癌発生予防法の開発が急がれる。発癌予防を行うためには、発癌の超高危険度群集団を対象に行う方が効率的である。そこで我々は、大腸癌の超高危険度群である家族性大腸腺腫症患者を対象に食生活の変容と緑茶抽出物、低用量アスピリン腸溶錠の投与による2つの臨床試験を行うことにした。

B. 研究方法

1) 緑茶抽出物による発癌予防介入試験

対象は家族性大腸腺腫症患者である。条件は、大腸内視鏡検査にて家族性大腸腺腫症と診断されたか、または、家系内に家族性大腸腺腫症患者がおり、APC遺伝子診断により、APC遺伝子異常を認めた者とする。その他の条件として、大腸粘膜が残っていること、年齢16歳以上、悪性疾患や重篤な疾患を参加呼びかけ時点で持っていないことである。

大腸癌の予防法として食生活指導、緑茶抽出物(GTE錠)、乳糖錠(NF錠)を用いる二重盲検法による無作為割付試験を採用した。A群は食生活指導+GTE錠、B群は食生活指導+NF錠とする。

GTE錠は1日に6錠服用する。これは緑茶抽出物約1g(959.4mg)であり、日本茶として約10杯に相当する。

乳糖錠(NF錠)は乳糖を主体とした緑茶抽出物と外見上見分けのつかない錠剤である。これらを2年間投与する。

食事指導は、脂肪摂取量の適正化（総摂取エネルギー量のうち、脂肪のしめる割合：18歳未満23～27%、18歳以上：18～22%）、豚肉・牛肉は1日80gまで、1日あたり野菜350g以上、イモ類の摂取を勧める、飲酒は2合程度まで、飲酒後下痢のしない程度、BMI（体重(kg)/身長(m)²乗）が25以下、禁煙指導、精製していない穀類の摂取を勧める、である。これらの指導は、平日3日間連続記録式食事調査を用いて、栄養士の電話による食事内容聞き取り調査の成績から食事指導を行う。

運動指導は、週5回以上、1日30分から60分の乳酸上昇閾値程度の運動指導を行う。乳酸上昇閾値は、参加時に運動負荷試験により把握する。他に、情報提供として、大腸癌予防に関する最新情報の紹介をニュースレターの形式で行う。

2000年8月1日から2001年7月31日までは、パイロット研究として、小麦ふすまおよび緑茶抽出物の投与を大阪府立成人病センターに通院中の患者12名に行った。大阪府立成人病センター以外に通院中の患者は、予備登録として食事指導および運動指導と付置研究を行い、2001年8月1日より、大腸内視鏡検査前に本試験への参加を呼びかける。

主エンドポイントは肛門縁から20cmの範囲における大腸腫瘍の2年間の増減である。目標数は各群40人、全体で80人である。

倫理的配慮としては、本研究のために設置された関西及び関東の患者会の代表者2名を含む倫理モニタリング委員会及び各参加施設の倫理委員会の承認を得ている。本試験の対象者に対しては、本試験の説明を面接により十分に行い、理解を得たことを確認した上で、

本人の自由意思による参加同意を得る。参加同意の証拠は、本人の署名による。対象者にはボランティアとしての参加であることを十分に説明する。試験に参加しなくとも不利益を受けないこと、いつでも参加を取り消すことができること、などについて小冊子を用いながら説明する。本研究で得られた情報は、鍵のかかるロッカーで管理し、それらを見ることのできる人間を限定する。個人情報を知ることのできる研究者および研究補助者の一覧は参加者に伝える。

2) アスピリンによる発癌予防介入試験

対象、条件、食事指導、運動指導は、緑茶抽出物による試験と同じである。

多施設による二重盲検無作為割付試験とし、参加者は1)低用量アスピリン(100mg)腸溶錠を投与する群、2)偽薬を投与する群の2群に分ける。大腸内視鏡検査を行ってから試験を開始し、次の大腸内視鏡検査まで試験薬を投与する。投与期間は6~10カ月とする。目標数は各群50人、全体で100人である。

(倫理面への配慮)

本研究は、厚生労働省や関連学会等が示す指針に従って実施する。参加施設はすべて各施設の倫理委員会の承認を得てから試験を開始する。参加呼びかけは面接により行い、インフォームドコンセントを得た場合、書面により記録を残す。参加を拒否しても一切の不利益を受けないこと、いつでも参加同意を取り消す権利を持つことなどを説明する。すべての個人情報や研究データは厳重な管理のもとに置き、守秘を徹底する。本試験研究者と独立した倫理モニタリング委員会を設置し、試験の進捗をモニターするシステムを整える。

C. 研究結果

1) 緑茶抽出物による発癌予防介入試験

2000年8月より参加呼びかけ開始、2002年3月まで大阪府立成人病センターにおけるパイロット試験では12名に参加を呼びかけ、1名は予防試験の参加を拒否、その他は参加を同意し、緑茶抽出物試験食品を服用、2003年3月までに2年目の内視鏡は完了した。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月に試験は完遂した。各施設から大腸内視鏡写真を収集し、匿名化を

行い、評価委員会による写真判定委員会を実施中である。試験食品によると考えられ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癌予防介入試験

倫理モニタリング委員会、大阪中央病院医療倫理委員会による審査を受け、承認を得た。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、PTPシート包装を行った。大阪中央病院にて参加呼び掛けを2007年5月より開始した。2008年3月までの11ヶ月間に45人に参加を呼び掛け、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。

D. 考察

家族性大腸腺腫症は大腸にきわめて多数の腺腫が発生し、若年より大腸癌を発生する遺伝性疾患であり、原因遺伝子としてAPC遺伝子やMYH遺伝子が見出されている。本疾患と診断された場合、通常は大腸癌の予防のため大腸摘除術が行われるが、大腸摘除により頻回の下痢が起こるため、患者の生活の質(QOL)は著しく低下する。また、術後にはデスメイドや水腎症の発症率が増加する。従って、手術を回避するために、腺腫の増大や大腸癌の発生を予防する方法の開発が強く望まれている。

また、分子生物学的に家族性大腸腺腫症と散発性大腸癌は発癌機序が類似するため、家族性大腸腺腫症に対する発癌予防知見は、散発性大腸癌の予防法の開発にも有用な知見となり得る。

これまでに、われわれは食事指導や生活指導、食品成分の投与などによる臨床試験を行い、いろいろな大腸癌予防に関する知見を得てきたが、それらによる予防効果は比較的軽度であった。そこで今回は、薬剤を用いたさらに強力な大腸癌予防法の実験を行うことにした。

NSAIDsの一つであるインドメサシンが化学発癌によるラット大腸癌の発生を予防することを1980年にKudoらが最初に見いだして以来、ラットやマウスを用いた実験で各種のNSAIDsが大腸発癌を予防すると報告されている。また、人においても、アスピリンの長

期服用者に大腸癌の罹患が少ないことが、症例対照研究やコホート研究で報告されている。これらより、アスピリンを含む NSAIDs は大腸癌を予防する可能性があると考えられたが、NSAIDs を長期間服用すると消化管傷害による潰瘍や出血などの副作用が発生する問題がある。その対策として、プロドラッグのためその他の NSAIDs に比べて消化管傷害が比較的少ないとされるスリダクを用いた臨床試験が行われてきた。スリダクを用いた臨床試験は 1983 年に Waddell らが家族性大腸腺腫症患者 4 例に対してスリダクを投与し、直腸のポリープがほとんど消失したことを報告したのが最初である。その後、多数の臨床試験が行われ、それらの報告のすべてで、スリダクは家族性大腸腺腫症のポリープを退縮させると報告されている。その機序として、スリダクがアポトーシスを亢進させることが考えられている。

しかし、スリダクやその他の NSAIDs の投与により、消化管の潰瘍や穿孔などの重篤な副作用が報告されている。さらに、スリダクを投与してポリープは退縮したにも関わらず、進行癌が発生したとの症例が複数、報告されている。本当にスリダクが大腸癌を予防するかどうかは、長期間の追跡調査などにより慎重に検討する必要がある。

正常の粘膜では発現していない cyclooxygenase-2 (COX2) が大腸癌組織では発現していることから、COX2 が大腸発癌に関与していると考えられること、正常の消化管粘膜には COX2 は発現していないため COX2 を阻害しても消化管粘膜に傷害を与える可能性が低いことなどから、最近になり、celecoxib や rofecoxib などの COX2 選択的阻害剤による臨床試験が行われ、米国では、家族性大腸腺腫症に対するポリープの縮小を目的とした celecoxib 投与が承認されていた。しかし、2005 年になり、celecoxib や rofecoxib による大規模な大腸腺腫発生予防試験において、COX2 選択的阻害剤の長期投与により心血管イベントが 2 倍程度上昇することがわかり、これらの COX-2 選択的阻害剤の使用は困難となっている。

スリダク以外の NSAIDs ではインドメサシンの坐剤や経口投与による臨床試験が行われている。インドメサシンでも大腸ポリープは減少するが、消化管粘膜傷害による貧血も報告されており、長期間の継続した投与には

問題が多いと考える。

本来、スリダクなど鎮痛剤として開発された薬は慢性リウマチなどによる疼痛に対する対処療法薬として用いられるものであり、長期間、連続して大量に使用することを念頭に置いては開発されていない。短期間では副作用が出なくても 1 年以上投与後に突然、胃穿孔などの重篤な副作用が発生することもあるため、長期間の投与には厳重な注意が必要である。

低用量アスピリン腸溶剤はバイアスピリンとして狭心症や心筋梗塞の治療に広く用いられている。この治療ではバイアスピリンは長期間の投与が原則であり、長期間投与の安全性はきわめて高いと考えられる。そこで、私たちは本試験で用いる NSAID はバイアスピリンと同じ低用量アスピリン腸溶錠 (100mg) 1 日 1 錠投与と決定した。

家族性大腸腺腫症に対する化学予防臨床試験では、アスピリンを用いた報告はほとんどなく、日本でもこれまでに臨床試験は行われていない。従って、本試験は実施する価値があると判断し、試験を企画した。

E. 結論

家族性大腸腺腫症患者に対する予防介入試験として、緑茶抽出物の試験は完遂できた。低用量アスピリンによる試験も順調に実施中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

石川秀樹、機能性食品の安全性と有効性の評価、日本補完代替医療学会誌、5; 1-8(2008)。

石川秀樹、大腸癌の化学予防、Annual Review 消化器、84-88 (2007)。

Itsukuma, T., Ishikawa, H., Misawa, M., Kai, S., Fujimori, Y., Nakagawa, K., Hirota, S., Sugihara, A., Terada, N., Hara, H. Familial adenomatous polyposis complicated by chronic myelogenous leukemia: response imatinib mesylate. J Gastroenterol, 42; 402-405(2007).

石川秀樹、カラギーナン、機能性食品の安全

性ガイドブック、355-356(2007)。

石川秀樹、食物繊維、機能性食品の安全性ガイドブック、357-360(2007)。

8. 学会発表（当該年度のもの）

石川秀樹 食生活とがん予防 第27回日本医学学会総会 企画展示、大阪（2007年4月）

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）

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）

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）

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）

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变化について 第13回日本家族性腫瘍学会学術集会、高知（2007年6月）

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）

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 で見てきたもの 第14回日本がん予防学会、東京（2007年7月）

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）

Hideki Ishikawa、Probiotics and Colorectal Diseases, The 4th, Asian Conference on Lactic Acid Bacteria, Shanghai（2007年10月）

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）

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）

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）

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学学会総会、東京（2007年12月）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1.特許出願

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

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

分担研究課題名： 多発性大腸腫瘍患者の発がん予防

分担研究者 徳留信寛 名古屋市立大学大学院 教授

研究要旨

日本における大腸癌化学予防薬の開発のために、世界中で研究されている発癌予防候補薬剤をレビューし、臨床試験に用いる薬剤として低用量アスピリン腸溶錠(100mg/day)を採用した。臨床試験の対象は大腸腫瘍(腺腫または大腸粘膜内癌)患者である。試験方法は多施設二重盲検無作為割付臨床試験であり、試験薬剤を2年間投与する。主エンドポイントは、2年目の大腸内視鏡検査における大腸腫瘍の発生の有無とする。募集目標症例数は700例、解析目標症例数は500例である。

試験薬は1シート31錠のカレンダー型PTP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。

各施設の倫理委員会の承認を得た施設から参加呼び掛けを開始した。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。

A. 研究目的

本邦では大腸癌の罹患が急激に増加しているため、大腸癌発生を予防する方法の開発が急務である。これまで、われわれは食生活指導、食品成分の投与などによる臨床試験を行い、多くの大腸癌予防に関する知見を得てきたが、それらによる予防効果は比較的軽度である。そこで今回は、低用量アスピリン腸溶錠を用いたより強力な大腸癌予防法の開発を研究の目的とした。

B. 研究方法

対象者は、組織診断で確診された大腸腫瘍(粘膜内癌・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者である。他の条件として、大腸腫瘍の内視鏡的治療歴がすべて判明していること、全大腸内視鏡検査を2回以上受けたことがあること、全大腸内視鏡検査にてクリーンコロンを3カ月以内に確認したしていること、40歳以上、70歳以下である。

除外基準は、粘膜下浸潤(sm)以深の大腸癌の既往を持つ、抗凝固剤、抗血栓剤を服用中、脳卒中(一過性脳虚血発作:TIAを含む)の既往、大腸切除者(虫垂切除を除く)、家族性大腸腺腫症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の治療既往、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)、出血性憩室炎、高度の出血性胃炎などの易出血性疾患の合併、出血傾向(血小板数10万

以下、PT異常値)、癌保有、抗癌剤服用、アスピリンアレルギーの既往、妊娠中及び試験期間中に妊娠予定、非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)を週3回以上服用である。

参加呼びかけは、各施設の試験担当者が、面談により対象者本人へ下記の内容を詳しく説明する。対象者がこれらの試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加を依頼する。対象者が試験参加に同意した場合は、説明文書に自署による署名を得る。

試験手順は下記の通りである。

- 1) 各施設にて全大腸内視鏡検査を3カ月以内に実施された者を診察した場合、「参加者情報カード」のチェックリストを用いて、適格か否かを判断する。
- 2) 適格条件を満たした場合、対象者に本試験を説明し、参加同意を得る。
- 3) 参加時ケースカードに必要事項を記入する。
- 4) 参加者情報を試験統計家に連絡し、割付番号を受ける。
- 5) 割付番号の記載された試験薬を3カ月から6カ月分手渡す。
- 6) 参加者は、1カ月毎に服用日誌と服用後PTPシートを事務局に郵送する。
- 7) 定期的に受診し、次回受診日までの試験薬を手渡す。
- 8) 2年目に大腸内視鏡検査を行う。

割り付けは、施設、性、年齢（60歳未満・60歳以上）を割付因子とした層別化ブロックランダム法を採用する。試験統計家の鈴木貞夫（名古屋市立大学健康増進・予防医学教室）が症例の登録、割付を管理する。

有害事象が発生した場合、その都度、主治医は『有害事象報告書』に必要事項を記入し、事務局にFAXする。事務局は追加事項を記入の上、FAXを試験統計家に転送する。試験統計家は割付内容を記載する。有害事象がきわめて本研究において重大であると考えられたとき、または有害事象の発生がアスピリン群に偏って起こる確率が、有害事象の発生率が両群共に等しいという仮説が20%以下の危険率で棄却された場合、試験統計家は倫理モニタリング委員会委員長に直ちに報告する。倫理モニタリング委員会委員長は倫理モニタリング委員会を至急開催し、協議を行う。

参加者が試験の中止を希望した場合は、中止とする。ただし、参加者本人の意思による本試験参加への同意撤回により試験薬の服用を中止した場合でも、参加者の了解が得られればintent to treat (ITT) 解析を行うために大腸内視鏡検査は実施する。試験データの使用や2年目の大腸内視鏡検査受検を参加者が了解しなかった場合のみ中断とし、ITT解析には含めない。

追跡調査として、2年目の大腸内視鏡検査が終了後、その後2年から3年後に大腸内視鏡検査を実施して、その結果を把握する。その大腸内視鏡検査までは、アスピリンの服用はしないように指導する。その後も参加者の了解が得られれば、可能な限り大腸内視鏡検査結果を把握する。

使用する試験薬は、アスピリン（100mg/day）腸溶錠とプラシーボ錠である。登録の実務はデータセンターにて行う。

検査は、エントリー時と2年目に大腸内視鏡検査（服用開始前、服用開始2年目）、S状結腸大腸粘膜 mRNA 発現（大阪中央病院のみ）、直腸 ACF 計測（札幌医科大学第4内科のみ）を行う。

エントリー時に、血液検査（PT、末梢血球数、AST、ALT、 γ GTP、尿酸、T-Chol、HDL-Chol、中性脂肪）、食事調査（FFQ）、生活習慣アンケートを行う。

1年目、2年目に服用内容認識の確認と採血による貧血確認を行う。

低用量アスピリン腸溶錠による有害事象は

消化管粘膜傷害（胃痛、胃部不快感、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、小腸潰瘍）や出血傾向に起因する疾患（脳出血、吐血、下血、貧血）などが考えられる。重大な副作用（頻度不明）としてショック、出血、皮膚粘膜眼症候群、再生不良性貧血、喘息発作などが考えられる。

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（腺腫、癌）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、他臓器癌の発生の有無、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名の試験参加を目標とする。参加者数算定の根拠は下記の通りである。プラシーボ群の2年目の腫瘍発生率を過去の報告から25%とし、アスピリンの投与によりポリープの発生減少率を60%とした場合、両側有意水準5%の検定を実施したとき、80%の検出力を確保することができるのは、1群当たり、250人である。

以上より、受容性が良好な場合、1群で約250人、合計約500人を目標とする最終解析人数とした。ITTにより解析を実施するため参加同意者を700人とした。

研究組織と各施設の参加予定人数は、阿部孝（大阪警察病院；36人）、水野元夫（広島市民病院；30人）、岡村正造（豊橋市民病院；40人）、小西尚巳（三重県立総合病院；5人）、楠正人（三重大学消化器外科；5人）、斉田芳久（東邦鎌谷病院；40人）、田近正洋（愛知がんセンター；40人）、工藤進英（昭和大学横浜市北部病院；30人）、平田敬治（産業医科大学；18人）、田中信治（広島大学病院；30人）、権藤延久（木村病院；40人）、山村誠（神戸掖済会病院；10人）、飯室正樹（東住吉森本病院；40人）、李喬遠（守口敬任会病院；10人）、小澤平太（北里大学医学部外科；10人）、佐々木誠人・城卓志（名古屋市立大学臨床機能内科；20人）、北村信次（市立堺病院；30人）、辻井正彦（大阪大学医学部消化器内科；10人）、松田尚久（国立がんセンター中央病院；40人）、佐野寧（佐野病院；40人）、杉本憲治（杉本憲治クリニック；20人）、高山哲治（札幌医科大学第4内科；60人）、石川秀樹（大阪中央病院；200人）である。

運営委員は、若林敬二（国立がんセンター研究所）、徳留信寛（名古屋市立大学大健康増進・予防医学）、酒井敏行（京都府立医科大学分子標的癌予防医学）、松浦成昭（大阪大学医学部保健学科）、試験統計家は、鈴木貞夫（名古屋市立大学健康増進・予防医学）、データセンターは大谷透（メディカル・リサーチ・サポート）である。

本試験のために独立して倫理モニタリング委員会（竹下達也（和歌山県立医科大学公衆衛生学；委員長）、若林直樹（京都府立与謝の海病院内科）、平栗勲（弁護士）、辻直子（近畿大学堺病院消化器内科））を設置した。

（倫理面への配慮）

本研究は、厚生労働省や関連学会等が示す指針に従って実施する。参加施設はすべて各施設の倫理委員会の承認を得てから試験を開始する。参加呼びかけは面接により行い、インフォームドコンセントを得た場合、書面により記録を残す。参加を拒否しても一切の不利益を受けないこと、いつでも参加同意を取り消す権利を持つことなどを説明する。本試験研究者と独立した倫理モニタリング委員会を設置し、試験の進捗をモニターするシステムを整える。

試験参加者の個人情報（名前、住所、電話番号、通院施設、試験開始日時、個人連絡用登録番号）は、試験精度維持のため、京都府立医科大学分子標的癌予防医学大阪研究室内に設置された事務局で管理するが、秘密保持のために十分な配慮を行う。具体的には、個人情報保護のため、参加者の個人情報にアクセスできる担当者を限定し、立ち入りが限定される部屋の鍵のかかるキャビネットに資料は保管され、データはインターネットとつながらないコンピューターのみに保存する。担当者とは秘密保持の契約を結ぶ。参加者には、データセンターの住所や個人情報にアクセスできる担当者名を公開する。個人情報を含む文書等は、必ず封書による郵便を用い、FAX、E-mail は用いない。

C. 研究結果

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。

D. 考察

大腸癌予防のため、食事指導や生活指導、食品成分の投与などによる臨床試験を行い、多くの大腸癌予防に関する知見が得られたが、それらによる予防効果は比較的軽度であった。そこで今回は、薬剤を用いたさらに強力な大腸癌予防法の開発を研究の目的とした。

まず、世界中で行われ、終了または実施中の大腸癌予防臨床試験の報告を収集し、発癌予防候補薬剤を列記した。それらの薬剤の作用仮説、メリット、デメリット、特徴などを整理した資料を作成し、専門家による検討会により候補薬剤の絞り込み、最終的に1剤を予防薬剤として決定し、その後、必要症例数などの算出、実施施設の選定、参加呼びかけ手順などを検討した。

予防薬剤として、各種のサイクロオキシゲナーゼ2選択的阻害剤を含む非ステロイド系抗炎症剤、ウルソデオキシコール酸、5アミノサルチル酸、カルシウム製剤、塩酸ピオグリタゾン、葉酸など多数の薬剤が候補としてあげられ、それらの物質に関して、論文のレビューを行い数回にわたる検討会を実施した。ウルソデオキシコール酸や5アミノサルチル酸は作用仮説の根拠が不十分であること、カルシウム製剤はこれまでの成績では抑制効果が弱いこと、塩酸ピオグリタゾンは臨床投与経験が少ないこと、葉酸は食事からの摂取量が欧米に比して本邦では多いと考えられることなどより、低用量アスピリン腸溶錠（100mg）1日1錠投与と決定した。

心疾患の予防のためにアスピリンを5年間325mg 隔日投与した二重盲検無作為割付臨床試験では、アスピリンの投与により心疾患は予防できたが、大腸癌や腺腫の発生は予防できず、大腸癌を予防するためには、アスピリンの量を増やすか、投与期間を延長する必要があると結論づけている。最近になり、本試験と類似したアスピリンを用いた大規模臨床

試験の結果が2つ報告された。一つは、1121人の腺腫の既往を持つ患者を対象に、プラセボ群、アスピリン1日81mg投与群、アスピリン1日325mg投与群の3群に分け、3年間介入を行う臨床試験である。腺腫の発生状況は各群で差はなかったが、悪性度が高いと考えられる病変(1cm以上、絨毛状腺腫成分を持つもの、severe dysplasiaや浸潤癌)の発生に関しては、81mg投与群で相対危険度が0.59と有意に減少した。しかし、325mg投与群では相対危険度は0.83とそれほど減少しておらず、用量相関は見られなかった。もう一つの試験は635人の大腸癌術後の患者を対象にプラセボ群とアスピリン325mg投与群に分けて介入する臨床試験である。介入期間の中央値が12.8カ月の時点で、新たな腺腫がプラセボ群では27%で発見されたのに対し、アスピリン群では17%と有意に少なかった。しかし、累積発生率で見ると、1年目のところまでは累積発生率に差が広がるものの、1年目以降はプラセボ群とアスピリン群は、ほぼ並行して増加しており、アスピリンを長期間投与したときの効果については疑問が残る。このようにアスピリンによる大腸腺腫発生予防効果についてはいまだ評価は定まっていない。1日にアスピリン100mgでは、欧米の臨床試験の結果からは投与量は不足とも考えられるが、日本人は欧米人に比して非ステロイド系抗炎症剤による胃腸傷害が強い可能性があること、本邦では大規模な臨床試験は行われていないことより、本試験は実施する価値があると判断し、試験を企画した。

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。

E. 結論

大腸癌化学予防のため、低用量アスピリン腸溶錠(100mg/day)の効果を評価する臨床試験は順調に進行中である。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sriamporn, S., Wiangnon, S., Suwanrungruang, K., Rungsrikaji, D., Sukprasert, A., Thipsuntornsak, N., Sativipawee, P., Poomphakwaen, K., Tokudome, S. Risk factors for colorectal cancer in Northeast Thailand: lifestyle related. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* 8: 573-577, 2007.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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>
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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., 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.
- 9) 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.

- 10) 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.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許出願
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

がん化学予防剤の開発に関する基礎及び臨床研究に関する研究

分担研究者 山本精一郎 国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部

研究要旨

化学予防は、そのリスクよりベネフィットが上まわる集団が対象となるため、化学予防を開発し、実施するには、ハイリスク集団がどの程度存在するかを把握することが重要となる。しかし、わが国において、乳がんのリスクファクターの分布は明らかになっていない。また、欧米では Gail モデルを用いて乳がんリスクを推定することが行われているが、妥当性が検証された本邦で有用な乳がんリスクのモデルはまだない。

そこで本研究では、全国の女性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うとともに、乳がんリスクモデルの構築を行う。

インターネット調査では 2002 人から有効回答が得られ、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、過去の乳がん研究の疫学研究を再解析することにより、リスクの定量化を行える可能性が示唆された。

A. 研究目的

①化学予防は、そのリスクよりベネフィットが上まわる集団が対象となるため、化学予防の開発し、実施するには、ハイリスク集団がどの程度存在するかを把握することが重要となる。しかし、わが国において、乳がんのリスクファクターの分布は明らかになっていない。そこで本研究では、一般国民を対象とし、乳がんのリスクファクターの分布を明らかにすることを目的とする。

②また、乳がんのハイリスク集団を同定するためには、米国では Gail モデル (Gail, M, 1989) が用いられることが多い。しかし、これは米国人に対するモデルであり必要に応じて対象集団に即したモデルを推定する必要がある。これまで、Gail モデルの本邦への適用可能性やその他の乳がん罹患予測モデルについては我が国であまり検討されていないのが現状である。そこで本研究では、日本人における乳がんのハイリスク集団を同定するための予測モデルを構築することを目的とする。

③②のモデルに①の結果を当てはめ、我が国のハイリスク集団の大きさを推定する。

本年度は①及び②の一部について検討を行ったのでここに報告する。

B. 研究方法

①全国の満20歳以上70歳未満の女性のイ

ンターネットユーザーを対象とし、ネットリサーチ会社のモニターを使用してインターネット調査を行う。平成17年国勢調査による全国の人口構成をもとに、対象者の年代、居住地域の割付を行った。

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。

②予測モデルの構築は2段階からなる。まず、既存の研究のデータを用いて、ハザード比や絶対リスクなどの大きさを推定し、予測モデルを作成する。次に、作成した予測モデルを構築した研究対象とは異なる対象に対してモデルをあてはめ、予測モデルの妥当性を検証する。

本研究では、予測モデルの作成に本邦で行われた全ての研究によるメタアナリシスを用いることとする。

具体的には、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。まず、過去に我が国で行われた乳がんの疫学研究全ての中で、ケース・コントロール研究かつ閉経前・閉経後でサブグループ解析しているものを選択した。次に、用量反応関係のメタアナリシスの手法 (Greenland, 1992) を用い、初経年齢による乳がんリスクの推定を行った。

(倫理面への配慮)

本研究①における対象者の負担は質問票に回答することのみであり、minimal

risk を超えるリスクは含まれない。本研究②は文献に基づく再解析であり、被験者に対するリスクはない。

C. 研究結果

①回答者の年代、居住地の分布、身長、体重を図1-3に示す。

喫煙状況は、現在喫煙しているのは全体の15.4%で、20-50代で2割前後だった(図4)。

初経年齢は12歳が最も多く、12-14歳で約7割を占めていた。また11歳以下は2割弱だった。年代別にみると、若年齢層になるほど初経年齢は早くなっていた(図5)。

閉経しているのは50代の75%で、50代以上では、「手術などで閉経」した人が約1割だった(図6)。

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(図7)。利用期間の合計は3ヶ月以内が4割強だったが、3年以上の長期利用者も8.6%存在していた(図8)。

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(図9)。

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。30歳代以上では、年齢層が若くなるほど、初産年齢が高くなる傾向がみられた(図10)。

乳がんの既往歴をもつのは全回答者の2.1%であり(表1)、乳がんの家族歴(母親・姉妹)をもつ者は、5.1%だった(表2)。

②4つの研究がメタアナリシスの対象として選択された。表3及び図11-12に初経年齢に関する各研究の結果とメタアナリシスの結果を示す。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、インターネット調査における一般的な質問項目に関する回答結果の代表性は、先行研究によって示されており、本研究の結果についても、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、乳がんリスクに関連している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見られ、全体としてリスクが高まる傾向にあると考えられる。

②個々の研究のリスクが共通な傾向を示している場合、それらを統合したmeta-regressionにより、定量的なリスクの大きさを推定できる可能性が示された。予測モデルに用いる要因としては、初経年齢のようなある程度研究間で共通した関連が示されるものが適していると考えられるので、本研究の方法で予測モデルの有力な候補を構築することができると考えられる。2段階目として、別の研究対象を用いた妥当性の検証を行う。

E. 結論

全国の女性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。その結果、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となると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsuno RK, Anderson WF, Yamamoto S, Tsukuma H, Pfeiffer RM, Kobayashi K, Devesa SS, Levine PH. Early- and late-onset breast cancer types among women in the United States and Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Jul;16(7):1437-42.

Iwasaki M, Inoue M, Otani T, Sasazuki S, Kurahashi N, Miura T, Yamamoto S, 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.* 2008 Mar 3; [Epub ahead of print]

2. 学会発表

Mihara H, Yamamoto S, Takayama T, Wakao F, Sobue T, 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)

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)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takeuchi, Y., Takahashi, M., Sakano, K., Mutoh, M., Niho, N., Yamamoto, M., Sato, H., Sugimura, T. and <u>Wakabayashi, K.</u>	Suppression of N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine-induced pancreatic carcinogenesis in hamsters by pioglitazone, a ligand of peroxisome proliferator-activated receptor γ .	Carcinogenesis	28	1692-1696	2007
Niho, N., Mutoh, M., Komiya, M., Ohta, T., Sugimura, T., and <u>Wakabayashi, K.</u>	Improvement of hyperlipidemia by indomethacin in Min mice.	Int J Cancer	121	1665-1669	2007
Sakano, K., Takahashi, M., Mutoh, M., Niho, N., Komiya, M., Sato, H., Tanaka, T., Sugimura, T., and <u>Wakabayashi, K.</u>	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
Kohno, H., Takahashi, M., Yasui, Y., Suzuki, R., Miyamoto, S., Kamanaka, Y., Naka, M., Maruyama, T., <u>Wakabayashi, K.</u> , and Tanaka, T.	A specific inducible nitric oxide inhibitor, ONO-1714 attenuates inflammation-related large bowel carcinogenesis in male $Apc^{Min/+}$ mice.	Int. J. Cancer	121	506-513	2007
Mutoh, M., Niho, N., Komiya, M., Takahashi, M., Ohtsubo, R., Nakatogawa, K., Ueda, K., Sugimura, T., and <u>Wakabayashi, K.</u>	Plasminogen activator inhibitor-1 (Pai-1) blockers suppress intestinal polyp formation in Min mice.	Carcinogenesis. in press			2008

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Makita, H., Mutoh, M., Maruyama, T., Yonemoto, K., Kobayashi, A., Fujitsuka, H., Toida, M., Shibata, T., Miyamoto, S., Yasui, Y., Suzuki, R., <u>Wakabayashi, K. and Tanaka, T.</u>	A prostaglandin E ₂ receptor subtype EP ₁ -selective antagonist, ONO-8711, suppresses 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis.	Carcinogenesis	26	677-684	2007
Kohno, H., Suzuki, R., Yasui, Y., Miyamoto, S., <u>Wakabayashi, K. and Tanaka, T.</u>	Ursodeoxycholic acid versus sulfasalazine in colitis-related colon carcinogenesis in mice.	Clin. Cancer Res.	13	2519-2525	2007
Suzuki, R., Miyamoto, S., Yasui, Y., Sugie, S. and <u>Tanaka, T.</u>	Global gene expression analysis of the mouse colonic mucosa treated with azoxymethane and dextran sodium sulfate.	BMC Cancer	7	84	2007
Yasui, Y., Suzuki, R., Miyamoto, S., Tsukamoto, T., Sugie, S., Kohno, H., and <u>Tanaka, T.</u>	A lipophilic statin, pitavastatin, suppresses inflammation-associated mouse colon carcinogenesis.	Int. J. Cancer	121	2331-2339	2007
Miyamoto, S., Yasui, Y., Kim, M., Sugie, S., Murakami, A., Ishigamori-Suzuki, R. and <u>Tanaka, T.</u>	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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tang, M-X, Ogawa, K., Asamoto, M., Hokaiwado, N., Seeni, A., Suzuki, S., <u>Takahashi, S.</u> , 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
Cho, Y-M., <u>Takahashi, S.</u> , 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
Uemura, H., Ishiguro, H., Ishiguro, Y., Hoshino, K., <u>Takahashi, S.</u> , and Shirai, T.	Angiotensin II induces oxidative stress in prostate cancer	Mol. Cancer Res.	6	250-258	2008
Seeni, A., <u>Takahashi, S.</u> , 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.,	Asian Pac. J. Cancer Prev.			in press
Yamashita, S., <u>Takahashi, S.</u> , McDonell, 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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Cao, X., <u>Tsukamoto, T.</u> , 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 <i>Helicobacter pylori</i> -infected Mongolian gerbils.	Cancer Sci.,	98	478-483	2007
Takenaka, Y., <u>Tsukamoto, T.</u> , 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
Toyoda, T., <u>Tsukamoto, T.</u> , 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 <i>Helicobacter pylori</i> -associated gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils.	Cancer Sci.,	98	1689-1695	2007
Cao, X., <u>Tsukamoto, T.</u> , 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 <i>Helicobacter pylori</i> -infected carcinogen-treated Mongolian gerbils.	Int. J. Cancer	122	1445-1454	2008
Toyoda, T., <u>Tsukamoto, T.</u> , 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 <i>Helicobacter pylori</i> infection.	Histol. Histopathol.	23	593-599	2008

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Shimada, Y., Nishimura, M., Kakinuma, S., Yamauchi, K., Imaoka, T., Amasaki, Y., Shang, Y., Kawaguchi, I., Doi, M.	Combined effect of ionizing radiation and alkylating agents on cancer induction	Genes and Environment	29	29-37	2007
今岡達彦、山下聡、牛島俊和、西村まゆみ、波多野由希子、柿沼志津子、甘崎佳子、島田義也	自然発症および放射線誘発ラット乳癌の遺伝子発現プロフィール	乳癌基礎研究	16	5-10	2007
西村まゆみ、今岡達彦、柿沼志津子、大町康、山口悠、山下聡、牛島俊和、島田義也	ラット乳癌における膜型トランスポーターの発現とメチル化	乳癌基礎研究	16	11-15	2007
波多野由希子、今岡達彦、西村まゆみ、島田義也	思春期前の放射線被ばくにより発生するラット乳癌の特徴	乳癌基礎研究	16	17-21	2007