

への影響を解析した。

〔感染刺激による胃がん発生への影響の解析〕

K19-Wnt1 マウスは、胃粘膜で Wnt シグナルは活性化しているが、PGE₂ を産生していないために胃がんを発生しない。そこで、*K19-Wnt1* マウス (6 週齢) に、*H. pylori* の類縁菌である *H. felis* を感染させて 8 週間、20 週間後に病理解剖し、マクロファージ浸潤および上皮細胞の Wnt シグナル亢進の有無について免疫組織学的に解析した。また、腫瘍病変の有無についても解析した。

〔無菌化による胃がん発生への影響の解析〕

K19-Wnt1/C2mE マウス胎仔を無菌的に帝王切開して摘出し、ピニールアイソレーター内の無菌環境で飼育した。無菌化 *K19-Wnt1/C2mE* マウスは 30 週齢で病理解剖し、発生する胃がんの大きさを一般 SPF で飼育した対照群マウスと比較解析した。

〔EP4 阻害薬投与実験〕

45 週齢の *K19-Wnt1/C2mE* マウスに PGE₂ 受容体の EP4 に対する阻害薬を 3 週間連続投与した。各個体の胃がんの大きさを、薬物投与前と後に X 線 CT で検査し、撮影画像から比較解析した。

〔倫理面への配慮〕

組換え DNA 実験および動物実験は、金沢大学組換え DNA 委員会および金沢大学動物実験委員会に承認を得て実施した。

C. 研究結果

〔胃がん組織マイクロアレイ解析〕

K19-Wnt1/C2mE マウス胃がん組織では、予想通りに CD44 や EphrinB3 などの Wnt 標的遺伝子の発現誘導が観察された他、Wnt 以外の複数のシグナル経路の活性化も認められた。野生型マウスと比較して発現変化を認めた 3000 個前後の遺伝子発現プロファイルを、ヒトの各臓器由来がん組織と比較解析した結果、ヒトの大腸がんや胃がんに近い事が明らかとなり、とくにヒト胃がん組織と類似した発現プロファイルを示していた。ヒト乳がん、肺がん、腎臓がんとの類似性は低かった。したがって、*K19-Wnt1/C2mE* マウスは分子発生機序、組織病理像および遺伝子発現プロファイルの各観点から、ヒト胃がんを外挿したモデルマウスであることが確認された。

〔胃がん細胞での Wnt シグナル強度の解析〕

TOPEGFP ベクターの導入により、GFP 蛍光強度で Wnt 活性を Flow cytometry で測定できる 2 種類の胃がん細胞株、AGS-GFP と Kato-III-GFP を作製した。48 時間のタイムラプス観察により、遺伝子変異によりすでに Wnt シグナルが恒常的に活性化されたこれらの胃がん細胞でも、Wnt シグナル強度が変動していることを初めて動画撮影により明らかにした。これらの細胞を、LPS 刺激により活

性化させた RAW264 マクロファージ細胞の培養上清で刺激すると、Wnt シグナル強度がさらに強くなった。この作用は、TNF- α 中和抗体の処理により阻害された。さらに、AGS-GFP と Kato-III-GFP 細胞を炎症性サイトカインで直接刺激すると、TNF- α に反応して濃度依存的に Wnt シグナルが亢進した。一方、IL-1 β や IL-6 には Wnt シグナル亢進作用は認められなかった。以上の結果から、活性化マクロファージ由来の TNF- α が胃がん細胞の Wnt シグナルを亢進して、腫瘍発生に作用している可能性が考えられた。

〔腫瘍発生におけるマクロファージの役割の解析〕

K19-Wnt1 マウスの胃では PGE₂ を産生していないために胃がんが発生しないが、散発性に前癌病変を発生する。免疫組織学的解析の結果、前癌病変を構成する上皮細胞では β -catenin の細胞内蓄積が強くなっており、Wnt シグナルが亢進していた。また、前癌病変の胃粘膜には著しいマクロファージ浸潤が認められたことから、マクロファージが上皮細胞の Wnt シグナル亢進に作用して、前癌病変の発生になんらかの役割を果たしていることが推測された。

Apc^{Δ716} マウスでは、*Apc* 遺伝子欠損による Wnt シグナル亢進に起因して腸管ポリープを自然発生し、腫瘍組織間質にはマクロファージ浸潤が認められる。*op/op* マウスとの交配によりマクロファージを欠損した *Apc^{Δ716}* マウスを作製すると、腸ポリープの発生数に大きな変化は観察されなかったが、腫瘍サイズの顕著な減少が認められた。とくに *Apc^{Δ716} op/op* マウス腸管では、直径 1mm を越えるポリープは発生しなかった。したがって、腫瘍組織へのマクロファージ浸潤は、腫瘍細胞の増殖に重要であると考えられた。

〔感染刺激による胃がん発生への影響の解析〕

H. felis を経口的に感染させて 8 週間経過後の *K19-Wnt1* マウス胃粘膜では、感染が成立して炎症を起こしている領域と非炎症領域が同一個体内で認められた。免疫組織学的解析の結果、炎症領域では粘膜へのマクロファージ浸潤とその活性化が認められ、重要なことに胃上皮細胞での β -catenin 蓄積をともなう Wnt シグナル亢進が認められた。一方、非炎症領域では細胞浸潤は観察されず、 β -catenin の弱い染色が頸部増殖帯の正常未分化上皮細胞だけで確認された。したがって、感染による炎症反応が胃上皮細胞の Wnt シグナルを亢進させることが明らかになった。また、感染 20 週間経過後に病理解剖すると、胃粘膜全体で炎症反応が認められ、部分的に腫瘍性増殖領域も認められた。病理組織学的にも異形成をともなう上皮細胞から構成される腫瘍性病変が認められた。以上の結果から、*Helicobacter* 感染に対する炎症反応により粘膜に浸潤したマクロファージは、周囲の胃上皮細胞の

Wnt シグナルを亢進させる事で、腫瘍発生促進に作用する可能性が考えられた。

[無菌化による胃がん発生への影響の解析]

胃粘膜では壁細胞が分泌する塩酸のために pH が低く維持されており、*H. pylori* 以外の細菌はほとんど生存できない。しかし、口腔から流れ込む通過菌などによる、持続的な弱い感染刺激が胃粘膜にも存在していると考えられる。そこで、感染刺激による腫瘍発生への影響を解明するために、無菌化した *K19-Wnt1/C2mE* マウスをピニールアイソレーターで飼育し、30 週齢で病理解剖を施した。その結果、ほとんどの無菌化マウスで胃腫瘍発生が顕著に抑制された。SPF で飼育した対照群のマウス胃がん組織では、粘膜下細胞浸潤をとまなう炎症反応が観察されるが、無菌化 *K19-Wnt1/C2mE* マウスの胃粘膜では炎症細胞浸潤を認めなかった。さらに、real-time RT-PCR による解析でも、SPF で飼育した *K19-Wnt1/C2mE* マウスの胃がんでは、TNF- α 遺伝子の強い発現誘導が認められたのに対して、無菌化した *K19-Wnt1/C2mE* マウス胃粘膜での TNF- α 発現は、野生型マウスと同レベルまで低下していた。したがって、PGE₂ 産生誘導だけでは胃がん発生に重要な炎症反応は惹起されず、PGE₂ シグナルと感染刺激の相互作用が炎症反応の誘導に必要であると考えられた。

[EP4 阻害薬投与実験]

PGE₂ には EP1~EP4 の 4 種類の G 蛋白共役型受容体が知られており、これまでに EP2 および EP4 を介したシグナルが腫瘍発生に関与している可能性が報告されている。real-time RT-PCR 解析により、*K19-Wnt1/C2mE* マウス胃がん組織では EP4 の発現が上昇していた事から、EP4 を介した PGE₂ シグナルの重要性を推測し、EP4 阻害薬投与実験を開始した。これまでの投与実験結果から、EP4 阻害による胃がん組織の縮小傾向を認めている。より詳細な解析を行なうため、今後、被検個体数を増やした投与実験を実施する。

D. 考察

Wnt シグナル亢進と COX-2/PGE₂ 経路の誘導により胃がんを発生する *K19-Wnt1/C2mE* マウスは、腫瘍発生の分子機序がヒト胃がんと類似しており、腫瘍病理組織もヒト腺管型胃がんに似ている事から、ヒト胃がんを外挿するモデルとして位置づけられている。マイクロアレイによる研究成果は、発生した腫瘍組織の遺伝子発現プロファイルもヒト胃がんに近い事を示しており、*K19-Wnt1/C2mE* マウスはヒト胃がん発生を高精度に再現したマウスモデルとして、基礎研究だけでなく、薬効評価などの応用研究にも有用な研究資材である事が確認された。また、マイクロアレイ解析により、マウス胃がん組織では Wnt や PGE₂ と関連が報告さ

れていないシグナル経路の活性化が認められ、今後、発がんとの関連について解析を行なう。

Wnt シグナルは、消化管上皮幹細胞や未分化上皮細胞を未分化に維持する作用があるため、遺伝子変異などによる恒常的な Wnt シグナル亢進は胃がんや大腸がん発生の主要な原因と考えられている。しかし、これまでの遺伝学的研究結果から、Wnt シグナル活性化と同時に COX-2/PGE₂ 経路の誘導も消化器がん発生に必須である事が知られており、COX-2/PGE₂ 経路は胃がん、大腸がんの予防薬の標的としても重要と考えられている。これまでに PGE₂ による発がん促進作用として血管新生の亢進や EGFR シグナル亢進などの可能性が報告されている。今年度の研究成果は、PGE₂ シグナル依存的に発生する炎症反応でマクロファージが活性化し、マクロファージが産生する TNF- α が胃上皮細胞の Wnt シグナルを亢進させる経路を初めて示した。APC や β -catenin などの遺伝子変異による Wnt シグナル亢進が発がんの直接的原因と考えられているが、最近の報告では他のシグナル経路が間接的に Wnt シグナルに作用し、Wnt シグナル強度をさらに増強させる事 (Wnt シグナルのプロモーション) が腫瘍発生や悪性化に重要である事が指摘されている。したがって、本研究で明らかになった、マクロファージ由来 TNF- α による Wnt シグナル亢進も、PGE₂ による重要な発がん促進機構のひとつであると考えられる。

興味深いことに、*K19-Wnt1/C2mE* マウス胃粘膜では、Wnt と PGE₂ 双方のシグナル経路が活性化しているにも関わらず、無菌化にする事で腫瘍発生が抑制された。無菌化により炎症反応も抑制されていた事から、腫瘍発生には COX-2/PGE₂ 経路の誘導と感染刺激の相互作用による炎症反応が必要であると考えられた。すなわち、Wnt シグナルと PGE₂ 経路が活性化されても炎症が起こらなければ、腫瘍が発生し難い事を示している。これまでの概念では、*H. pylori* 感染により COX-2 発現が誘導され、下流で産生される PGE₂ がさまざまな生体反応を引き起こして発がんに関与すると考えられている。しかし本研究結果は、PGE₂ の産生が誘導されても、感染刺激が依然として必要である事を示しており、これに関わる分子機構の解明は今後の研究課題として重要である。

今年度の成果から、EP4 受容体を介した PGE₂ シグナルが胃がん発生に必要である可能性が考えられた。EP4 シグナルの胃発がんにおける役割の分子機構は未だ不明である。腫瘍組織の中で EP4 を発現細胞の特定から行なう必要がある。

これまでの研究成果から、TNF- α や EP4 などが胃がんの化学予防薬の標的として考えられる。しかし、詳細な分子機構を解析する事で、さらに有効な分子標的を明らかにする事が期待される。

E. 結論

Wnt シグナルと PGE₂ 経路の活性化により胃がんを発生する *K19-Wnt1/C2mE* マウスはヒト腺管型胃がんを外挿するモデルマウスとして有用である。このマウスを用いた研究から、感染刺激にともなうマクロファージが胃粘膜に浸潤し、活性化されたマクロファージ由来の TNF- α が胃上皮細胞の Wnt シグナルを亢進させて腫瘍発生に関与していると考えられた。さらに、PGE₂ シグナルと感染刺激の相互作用が腫瘍発生に重要である事、そして PGE₂ 受容体の EP4 を介したシグナルが胃がん発生に必要である可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Oshima H, Itadani H, Kotani H, Taketo MM, and Oshima M. Induction of prostaglandin E₂ pathway promotes gastric hamartoma development with suppression of bone morphogenetic protein signaling. *Cancer Res*, in press, 2009.
2. Piao Y-S, Du Y-C, Oshima H, Jin J-C, Nomura M, Yoshimoto T, and Oshima M. Platelet 12-lipoxygenase accelerates tumor promotion of mouse epidermal cells through enhancement of cloning efficiency. *Carcinogenesis* 29: 440-447, 2008.
3. Oguma K, Oshima H, Aoki M, Uchio R, Naka K, Nakamura S, Hirao A, Saya H, Taketo MM, and Oshima M. Activated macrophages promote Wnt signaling through tumor necrosis factor- α in gastric tumor cell. *EMBO J* 27: 1671-1681, 2008.
4. Guo X, Oshima H, Kitamura T, Taketo, MM, and Oshima M. Stromal fibroblasts activated by tumor cells promote angiogenesis in mouse gastric cancer. *J Biol Chem* 283: 19864-19871, 2008.

2. 学会発表

1. Oshima M, Oshima H, Oguma K, Aoki M, and Taketo MM: Inflammatory responses accelerate Wnt signaling in gastric epithelial cells. *99th Annual Meeting of American Association for Cancer Research (AACR)*, (San Diego) April, 2008.
2. 太島 正伸: 新規モデルマウスを用いた胃がん発生分子機序の解析, 第 97 回日本病理学会 (シンポジウム), 金沢, (2008 年 5 月)
3. Oshima H, Oguma K, Kotani H, and Oshima M. Gastric tumorigenesis through EGFR activation in Wnt and PGE₂ transgenic mice. 第 67 回日本癌学会学術総会, 名古屋, (2008 年 10 月)
4. Oguma K, Oshima H, Aoki M, Uchio R, Naka K, Nakamura S, Hirao A, Saya H, Taketo MM, and Oshima M: Promotion of Wnt signaling by activated macrophage-derived TNF- α . 第 67 回日本癌学会学術総会, 名古屋, (2008 年 10 月)
5. Oshima M: Inflammation accelerates tumorigenesis through promotion of Wnt signaling. 第 67 回日本癌学会学術総会 (シンポジウム), 名古屋, (2008 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

分担研究報告書

遺伝子改変技術を用いたがん関連疾患モデルラットの開発研究

研究分担者 庫本高志、京都大学、准教授

研究要旨

Apc 遺伝子にナンセンス変異 (S2523X) をもつ KAD ラットを用いた大腸腫瘍誘発試験系を確立した。誘発プロトコールは、5 週齢の KAD ラットに AOM (20mg/kg, bw) を皮下投与し、その 1 週後から 2% DSS を 1 週間飲水投与するというものである。試験期間は 15 週間で、100% の KAD ラットに約 10 個の大腸腫瘍を誘発できる。腫瘍 1 個あたりの体積も約 30mm³ で、また内視鏡によりその発生過程を経時的に観察できるので、抗癌剤開発のための薬効評価系として利用できると考えられる。

A. 研究目的

Kyoto *Apc* Delta (KAD) ラット (F344-*Apc*^{Kyo1588}/Kyo) は、ENU ミュータジェネシス法により開発した系統で、*Apc* 遺伝子にナンセンス変異 (S2523X) を持つ。KAD ラットは、大腸腫瘍を自然発症しない。しかし、アゾキシメタン (AOM) とデキストラン硫酸塩 (DSS) の投与によって、AOM 投与後 20 週で、100% の個体に大腸腫瘍を誘発できる。

KAD ラットを用いた抗癌剤開発のための薬効評価系を開発するには、より短期間で試験ができ、腫瘍の発生過程を追跡できることが求められる。そこで、(ア) 大腸腫瘍誘発試験の短縮、(イ) 内視鏡観察による大腸腫瘍の発生過程の追跡、を目的とした。

B. 研究方法

(ア) 5 週齢の雄 KAD ラットに AOM (20mg/kg, bw) を皮下投与した。その 1 週後から 2% DSS を 1 週間飲水投与した。各動物は、毎週 1 回、体重測定と肛門部の観察をおこなった。AOM 投与 15 週後に安楽死処置後、大腸を摘出し、大腸管腔内の腫瘍の発生の有無、個数を記録した。大腸はホルマリン固定後、病理検査した。

(イ) AOM 投与 8 週後より、毎週 1 回、大腸内腔をヒト気管支内視鏡 (オリンパス社 OTV-S7V) を用いて観察した。その際、腫瘍の位置と個数を記録した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、「京都大学における動物実験の実施に関する規程」および、関連法規に従って実施された。

C. 研究結果

(ア) 大腸腫瘍誘発試験において、KAD ラットで 100% (6/6 頭)、対照群で 83% (5/6 頭) に大腸腫瘍を検出した。剖検時の 1 頭当たりの腫瘍数は KAD ラットの方が有意に多く (9.5 ± 0.7 個 vs 1.3 ± 0.3 個、*p* < 0.001)、腫瘍 1 個当たりの体積も KAD ラットの方が有意に大きかった (33.9 ± 9.4 mm³ vs 10.3 ± 5.6 mm³、*p* < 0.003)。

興味深いことに、KAD ラットは、DSS 投与中とその後数週間、野生型ラットよりも激しい下痢症状を示した。また、KAD ラットの腫瘍では、β カテニン遺伝子の変異と β カテニンの核内移行が認められた。

(イ) 内視鏡による観察では、AOM 投与 8 週後において、すでに 1 頭当たり 3.3 ± 0.5 個の腫瘍を認め、11 週後で 5.8 ± 0.9 個、14 週後で 17.3 ± 1.8 個と、腫瘍数の増加とサイズの増大を経時的に観察することができた。

D. 考察

KAD ラットに対して、15 週間という比較的短期の試験期間で、大腸腫瘍を確実に複数個誘発できる試験系を開発した。内視鏡観察によって、腫瘍の発生過程を経時的に追跡できた。

KAD ラットに誘発される腫瘍は、Wnt シグナル系の昂進による分化異常がその引き金となっていると考えられた。また、KAD ラットでは、DSS による下痢症状が激しかったことから、大腸粘膜障害の感受性に差異があると考えられた。KAD ラットにおけるこの高感受性が、腫瘍数の増大につながっていると考えられた。以上のことから、APC タンパク質が、Wnt シグナル系の昂進だけでなく、大腸粘膜障害に対する感受性にも関与している可能性が示された。

E. 結論

KAD ラットは、大腸腫瘍の発症機構の解明、診断・治療・予防方法、抗癌剤の開発などに、有用なモデルラットになると期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takagi Y, Kuramoto T, Voigt B, Tsurumi T, Nakanishi S, Mashimo T, Masui N, Serikawa T. An informative set of SSLP markers and genomic profiles in the rat MHC, the *RT1* complex. *Immunogenet.* (in press)
2. Naoi K, Kuramoto T, Kuwamura Y, Gohma H, Kuwamura M, Serikawa T. Characterization of the Kyoto circling (KCI) rat carrying a spontaneous nonsense mutation in the protocadherin 15 (*Pcdh15*) gene. *Exp Anim* 58(1): 1-10, 2009.
3. Voigt B, Kuramoto T, Mashimo T, Tsurumi T, Sasaki Y, Hokao R, Serikawa T. Evaluation of LEXF/FXLE rat recombinant inbred strains for the genetic dissection of complex traits. *Physiol Genomics* 32(3): 335-342, 2008.
4. Kuramoto T, Nakanishi S, Serikawa T. Functional polymorphisms in inbred rat strains and their allele frequencies in commercially available outbred stocks. *Physiol Genomics* 33: 205-211, 2008.
5. The STAR Consortium*, Saar K, Beck A, Bihoreau MT, Birney E, Brocklebank D, Chen Y, Cuppen E, Demonchy S, Dopazo J, Flicek P, Foglio M, Fujiyama A, Gut IG, Gauguier D, Guigo R, Guryev V, Heinig M, Hummel O, Jahn N, Klages S, Kren V, Kube M, Kuhl H, Kuramoto T, Kuroki Y, Lechner D, Lee YA, Lopez-Bigas N, Lathrop GM, Mashimo T, Medina I, Mott R, Patone G, Perrier-Cornet JA, Platzer M, Pravenec M, Reinhardt R, Sakaki Y, Schilhabel M, Schulz H, Serikawa T, Shikhagaie M, Tatsumoto S, Taudien S, Toyoda A, Voigt B, Zelenika D, Zimdahl H, Hubner N. SNP and haplotype mapping for genetic analysis in the rat. *Nat Genet* 40(5):560-566, 2008.
6. Aitman TJ, Critser JK, Cuppen E, Dominiczak A, Fernandez-Suarez XM, Flint J, Gauguier D, Geurts AM, Gould M, Harris PC, Holmdahl R, Hubner N, Izsvák Z, Jacob HJ, Kuramoto T, Kwitek AE, Marrone A, Mashimo T, Moreno C, Mullins J, Mullins L, Olsson T, Pravenec M, Riley L, Saar K, Serikawa T, Shull JD,

Szpirer C, Twigger SN, Voigt B, Worley K. Progress and prospects in rat genetics: a community view. *Nat Genet* 40(5):516-522, 2008.

7. Mashimo T, Yanagihara K, Tokuda S, Voigt B, Takizawa A, Nakajima R, Kato M, Hirabayashi M, Kuramoto T, Serikawa T. An ENU-induced mutant archive for gene targeting in rats. *Nat Genet* 40(5):514-515, 2008.

2. 学会発表

1. 庫本高志 脂質代謝・糖質代謝におけるラットリソースの活用 日本農芸化学会 2008 年度大会、名古屋、2008.3.29
2. 庫本高志、北斗美留賀、真下知士、鶴見東志子、佐々木敬幸、外尾亮治、芹川忠夫 ラット LEXF/FXLE リコンビナント近交系を用いた QTL 解析 第 55 回 日本実験動物学会総会、仙台、2008.5.15-17
3. 中西 聡、庫本高志、芹川忠夫 ラット機能多型のジェノタイプリング 第 55 回 日本実験動物学会総会、仙台、2008.5.15-17
4. 吉見一人、真下知士、滝澤明子、加藤めぐみ、平林真澄、芹川忠夫、庫本高志 Kyoto Apc Delta ラットを用いた大腸腫瘍誘発試験 関西実験動物研究会第 100 回記念大会、京都、2008.12.5
5. Mashimo T, Tokuda S, Kuramoto T, Voigt B, Hirabayashi M, Yanagihara K, Serikawa T. Gene-targeted rat models of human diseases developed by ENU mutagenesis The 3rd AFLAS Congress & the 8th CALAS Annual Meeting, Sep.27-29, 2008 Beijing, China
6. Kuramoto T, Voigt B, Mashimo T, Sasaki Y, Hokao R, Serikawa T. Genetic dissection of the LEXF/FXLE recombinant inbred strains. 13th International SHR symposium, June 20 - 22, 2008. Prague, Czech Republic.

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

平成20年度 第3次対がん総合戦略研究事業
研究分野1「発がんの分子基盤に関する研究」

分担研究報告書

「疾患モデルを用いた発がんの分子機構および感受性要因の解明とその臨床応用に関する研究」

分担研究課題「コンソミックマウスを用いたDSS/PhIP大腸発がんの研究」

分担研究者 杉江茂幸・金沢医科大学・医学部・腫瘍病理学・特任教授

研究要旨

雌雄コンソミックマウス 2番C(2C)及び2番T(2T)とC57BL/6Jに対して、PhIP-DSS炎症性大腸発がんモデルを用い、発がん感受性を比較検討した。2Tに比し、2Cは、肥満傾向にあった。大腸腫瘍は、2T雄PhIP-DSS群3/10 (0.60±1.26)、2T雄PhIP群0/5、2T雄DSS群0/5、2T雄陰性対照群0/4、2T雄PhIP-DSS群0/18、2T雄PhIP群0/8、2T雄DSS群0/7、2T雄陰性対照群0/6、2C雄PhIP-DSS群8/14 (1.86±1.92)、2C雄PhIP群0/3、2C雄DSS群0/5、2C雄陰性対照群0/6、2C雄PhIP-DSS群10/13 (2.77±2.55)、2C雄PhIP群0/5、2C雄DSS群0/7、2C雄陰性対照群0/3、WT雄PhIP-DSS群2/12 (0.25±0.62)、WT雄PhIP群0/2、WT雄DSS群0/5、WT雄陰性対照群0/5、WT雄PhIP-DSS群4/12 (0.83±1.40)、WT雄PhIP群0/5、WT雄DSS群0/5、WT雄陰性対照群0/5であった。2C雌が最も腫瘍発生が効率であった。これらの結果から2Cが、最も高感受性であり、雌がより高感受性の傾向と推定された。血清総コレステロール、トリグリセリド値は、2Cに高い傾向を認めた。雄により顕著であった。体重は、2Cに高い傾向を認めた。臓器重量については、明らかな差は認めなかった。

A. 研究の目的

死亡原因の第1位であるがんの制圧は、国民的課題であり、発がん物質、特に環境中発がん物質のヘテロサイクリックアミンに対する感受性要因の解明は重要である。中でもPhIP、MeIQxは、動物実験において多臓器に発がん性が確認されている。このような環境中発がん物質に対する発がん感受性や抵抗性遺伝子の同定、解析を行うことは発がんの機序、種差、個体差の原因解明に必須であり、得られる成果はがん予防、治療に有用と考えられる。今回、新たに開発したdextran sulfate sodium (DSS) 発癌剤併用短期マウス大腸発がんモデルを用いて、ヘテロサイクリックアミンによる種々の異なる系統のマウスでの発癌感受性の差異を検討し、発癌感受性遺伝子、発癌抵抗性遺伝子の同定のための動物実験を行う。特に、ヘテロサイクリックアミンに関する感受性遺伝子の同定、解明を最終目標とする。

B. 研究の方法

雄雌雄コンソミックマウス 2番C(2C)及び2番T(2T)及びC57BL/6J(WT)を各4群に分け、第1群にPhIP 200mg/kg体重胃内強制投与し、1週間後から5日間1.5%DSSを飲水投与し、PhIP投与後4週間後、同処置を

再度繰り返した。第2群には、PhIP 2回投与のみ、第3群には、DSS 2回投与のみ、第4群は、無処置群とした。実験開始20週間後実験終了し、安楽死、剖検した。2T雄1群13匹、2群5匹、3群5匹、4群3匹。2T雌1群18匹、2群8匹、3群7匹、4群6匹。2C雄1群17匹、2群3匹、3群5匹、4群6匹。2C雌1群16匹、2群5匹、3群7匹、4群4匹が終了した。WT雄1群15匹、2群5匹、3群5匹、4群5匹。WT雌1群15匹、2群5匹、3群5匹、4群5匹となった。

(倫理面への配慮)

動物実験は、金沢医科大学動物実験指針のガイドラインに準拠して行う。動物愛護の精神に則って動物飼育を行い、動物の処置においては倫理基準を遵守し、安楽死は、深麻酔下、苦痛に配慮する。倫理基準による医学生物学実験法に関する分類におけるカテゴリC(脊椎動物を用いた実験で、動物に対して軽微なストレスあるいは痛み(短時間持続する痛み)を伴う実験)の範囲内の実験である。

C. 研究結果

体重は、2Cに高い傾向を認め、2Tに比し、2Cは、

肥満傾向にあった。大腸に過形成、腫瘍が発見された。各群の大腸腺腫、腺癌、全腫瘍の発生率、平均個数は、2T雄PhIP-DSS群2/10(0.50±1.27)、1/10(0.10±0.32)、3/10(0.60±1.26)、2T雄PhIP群、DSS群、陰性対照群には腫瘍の発生を見なかった。2T雌PhIP-DSS群、PhIP群、DSS群、陰性対照群には腫瘍の発生を見なかった。2C雄PhIP-DSS群5/14(0.50±0.85)、7/14(1.36±1.55)、8/14(1.86±1.92)、2C雄PhIP群、DSS群、陰性対照群には腫瘍の発生を見なかった。2C雌PhIP-DSS群3/13(0.23±0.44)、10/13(2.54±2.50)、10/13(2.77±2.55)、2C雄PhIP群、DSS群、陰性対照群には腫瘍の発生を見なかった。WT雄PhIP-DSS群1/12(0.08±0.29)、2/12(0.17±0.39)、2/12(0.25±0.62)、WT雄PhIP群、DSS群、陰性対照群には腫瘍の発生を見なかった。WT雌PhIP-DSS群1/12(0.08±0.28)、4/12(0.75±1.23)、4/12(0.83±1.40)、WT雌PhIP群、DSS群、陰性対照群には腫瘍の発生を見なかった。であった。2C雌が最も腫瘍発生が効率であった。血清総コレステロール値は、2T雄85.77±31.87、2C雄119.68±17.61、WT雄187.31±25.39。トリグリセリド値は、2T雌49.71±36.96、2C雌96.47±33.10、WT雌41.01±7.51と2Cに高い傾向を認めた。

この他、雌雄共に水腎症が2Cに認められた。

D. 考察

以上の結果から2つの系統間で明らかな感受性の違いが認められた。このコンソミックマウスは、27系統あり、その中でも同じ染色体上のみ差異のある系統間でこれほどの感受性の違いが発見されたことは、染色体、遺伝子の解析のターゲットの範囲は、絞られてきたことを意味し、今後の遺伝子解析においてPhIP誘発炎症性大腸がんの責任遺伝子の発見に近づいたものと考えられる。また、肥満、総コレステロール、トリグリセリド値の関与も示唆された。

E. 結論

3系統共にPhIP-DSS処置群でのみ腫瘍が発生し、他群での腫瘍発生はなかった。雌雄共に2Cに大腸

腫瘍発生率が高く、大腸癌感受性が高いことが推定される。総コレステロール、トリグリセリド値も2Tに比べ、2Cに高い傾向を認め、その関与が示唆され、今後、研究を進め、関係を解明しなくてはならない。

F. 健康危険情報

本研究の方法、材料、実験結果、および動物個体が人体の健康に害を及ぼす可能性は全くない。また、危険物、毒物の使用については研究所の危険物、毒物取り扱い規定に準拠した安全な取り扱いを遵守している。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kim M, Miyamoto S, Sugie S, Yasui Y, Ishigamori-Suzuki R, Murakami A, Nakagama H, Tanaka T. A tobacco-specific carcinogen, NNK, enhances AOM/DSS-induced colon carcinogenesis in male A/J mice. *In Vivo*, 22: 557-563, 2008.
2. Miyamoto S, Epifano F, Curini M, Genovese S, Kim M, Ishigamori-Suzuki R, Yasui Y, Sugie S, Tanaka T. A novel prodrug of 4'-geranyloxy-ferulic acid suppresses colitis-related colon carcinogenesis in mice. *Nutr. Cancer*, 60: 675-684, 2008.
3. Yasui Y, Miyamoto S, Kim M, Kohno H, Sugie S, Tanaka T. Aqueous and ethanolic extract fractions from the Brazilian propolis suppress azoxymethane-induced aberrant crypt foci in rats. *Oncol. Rep.*, 20: 493-499, 2008.
4. Miyamoto S, Yasui Y, Kim M, Sugie S, Murakami A, Ishigamori-Suzuki R, 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.

2. 学会発表

国際学会・外国学会

1. Yasui Y, Miyamoto S, Kim M, Oyama T, Sugie S, Murakami A, Tanaka T. Zenubone, a tropical ginger sesquiterpene, inhibits colon and lung carcinogenesis in mice. 4th International Niigata Symposium on Diet and Health - "Integrative Functions of Diet in

国内学会

1. 金 美慧、杉江茂幸、宮本真吾、安井由美子、甲野裕之、鈴木里加子、中釜 斉、田中卓二：AOM/DSS誘発大腸発がんに対するNNKの影響。第24回日本毒性病理学会、名古屋、2月6-7日、2008年。
2. 甲野裕之、宮本真吾、安井由美子、金 美慧、杉江茂幸、村上 明、大東 肇、田中卓二：Lauric acidによるAOM誘発ACFへの影響。第24回日本毒性病理学会、名古屋、2月6-7日、2008年。
3. 安井由美子、宮本真吾、金 美慧、甲野裕之、杉江茂幸、村上 明、大東 肇、田中卓二：Chrysinによるazoxymethane誘発aberrant crypt fociの抑制作用。第24回日本毒性病理学会、名古屋、2月6-7日、2008年。
4. 杉江茂幸、安井由美子、金 美慧、甲野裕之、田中卓二：2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)誘発ラット乳腺発癌における基礎食、高脂肪食の影響。第24回日本毒性病理学会、名古屋、2月6-7日、2008年。
5. 杉江茂幸、田中卓二：シンポジウム4(S-4)発がん研究の基軸を求めて-遺伝子改変動物を用いた研究、rasH2を用いた発がんの検討。第97回日本病理学会総会、金沢、5月15-17日、2008。
6. Mihe Kim、安井由美子、杉江茂幸、田中卓二：A novel prodrug of ferulic acid suppresses AOM/DSS-induced mouse colon carcinogenesis. 第97回日本病理学会総会、金沢、5月15-17日、2008。
7. 安井由美子、金 美慧、杉江茂幸、田中卓二：Pitavastatin inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice. 第97回日本病理学会総会、金沢、5月15-17日、2008。
8. 金 美慧、安井由美子、杉江茂幸、田中卓二、甲野裕之、宮本真吾：Pitavastatinによる4-NQO誘発rasH2マウス舌・食道発がん抑制。がん予防大会2008福岡(第15回日本がん予防学会、第9回日本がん分子疫学研究会、第31回がん疫学研究会)、福岡、5月22-23日、2008。
9. 安井由美子、金 美慧、杉江茂幸、田中卓二、細川雅史、宮下和夫：炎症関連大腸発がんに対する9c,11t,13c-CLN含有ザクロ種子油の抑制効果。がん予防大会2008福岡(第15回日本がん予防学会、第9回日本がん分子疫学研究会、第31回がん疫学研究会)、福岡、5月22-23日、2008。
10. 杉江茂幸、金 美慧、安井由美子、尾山 武、田中卓二、嶋田昇二、増田佳史：パン酵母のAOM誘発ラット大腸発がんにおける修飾効果。がん予防大会2008福岡(第15回日本がん予防学会、第9回日本がん分子疫学研究会、第31回がん疫学研究会)、福岡、5月22-23日、2008。
11. 尾山 武、山田泰広、安井由美子、杉江茂幸、森秀樹、田中卓二：Apc^{Min/+}マウス大腸腫瘍形成期におけるWnt/beta-catenin転写活性化の重要性。第23回発癌病理研究会、鳥羽、8月25-27。
12. Oyama T, Yamada Y, Hirata A, Yasui Y, Kim M, Kohno H, Hara A, Sugie S, Tanaka T, Mori H. The epigenetic transcriptional repression of Wnt antagonist genes in the development of colon tumors of Apc^{Min/+} mouse. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第67回日本癌学会学術総会), Nagoya, Oct. 28-30, 2008.
13. Kim M, Yasui Y, Ishigamori-Suzuki R, Miyamoto S, Sugie S, Tanaka T. A novel prodrug of 4'-geranyloxy-ferulic acid suppresses colitis-related colon carcinogenesis in mice. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第67回日本癌学会学術総会), Nagoya, Oct. 28-30, 2008.
14. Yasui Y, Hosokawa M, Miyashita K, Kim M, Sugie S, Tanaka T. Pomegranate seed oil containing 9c,11t,13c-CLN inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第67回日本癌学会学術総会), Nagoya, Oct. 28-30, 2008.
15. Tanaka T, Miyamoto S, Yasui Y, Oyama T, Kim M, Murakami A, Sugie S. Dietary zerumbone inhibits colon and lung carcinogenesis in mice. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第67回日本癌学会学術総会), Nagoya, Oct. 28-30, 2008.
16. Sugie S, Yasui Y, Kim M, Oyama T, Kohno H, Masuda Y, Shimada S, Tanaka T. Chemopreventive effects of zinc on AOM-induced colon carcinogenesis in rats. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第67回日本癌学会学術総会), Nagoya, Oct. 28-30, 2008.
17. 安井由美子、尾山 武、杉江茂幸、田中卓二、細川雅史、宮下和夫：9c,11t,13c-CLN含有ザクロ種子油による炎症関連マウス大腸発がんの化学予防。第13回日本フードファクター学会学術集會、東京、11月17-18日、2008。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
(なし)

3. その他
(なし)

2. 実用新案登録
(なし)

大腸発癌における炎症の関与とその分子機構の解明

分担研究者 中島 淳 横浜市立大学附属病院 消化器内科 教授

研究要旨

大腸癌のリスクファクターとして肥満や糖尿病などが考えられており生活習慣病としての一側面を持つ。ヒト大腸の aberrant crypt foci (ACF) を大腸がんのメルクマールとしたこれまでの解析において、内臓脂肪やアディポネクチンが重要な因子であったが、本研究においては糖尿病治療に臨床応用されており AMPK 活性化薬である metformin の抗腫瘍作用について解析した。マウスモデルにおいて metformin は細胞増殖抑制作用を示した。ヒトにおける metformin による大腸化学発がん予防のパイロットスタディーが進行中である。大腸化学発癌予防に NSAIDs が用いられてきたが、心血管イベントなどの副作用のため本邦における臨床応用は困難が予想される。Metformin など安全性の高い薬剤における検討および詳細なメカニズムの解析により増加を続ける大腸がんの罹患率、死亡率の低下が望まれる。

A. 研究目的

我々はこれまで大腸がんのサロゲートマーカーである aberrant crypt foci (ACF) と生活習慣病関連臨床因子との相関を解析し、ACF の数が血清アディポネクチン値と逆相関し、内臓脂肪量と相関することを解明した。また、マウス発がんモデルの解析からアディポネクチンの標的分子である AMPK を分子標的にした新しい化学予防法を開発してきた。これら基礎研究の知見をヒトにおいて検討するトランスレーショナルリサーチを行い、AMPK 活性化薬である metformin を用いた新しい大腸がんの化学予防法の確立を目指す。

B. 研究方法

APC^{Min/+}マウスまたアゾキシメタン誘発腸炎モデルマウスに対し metformin を投与し ACF やポリープ形成に対する作用を解析する。拡大内視鏡を用い ACF の数を大腸発癌のサロゲートマーカーとし、AMPK 活性化薬 (metformin) を用いた化学発癌予防の研究を行う。metformin をヒトに対し1ヵ月内服後の ACF の

数の変化を解析する。

(倫理面への配慮)

内視鏡検査は横浜市立大学附属病院定める規約を遵守し、検査による苦痛に対して十分な配慮を払った。metformin 投与は十分にその有用性、危険性を説明し同意の得られた場合のみ投与を行った。

C. 研究結果

APC^{Min/+}マウスを用いた検討では通常食に比し高脂肪食群において ACF ならびにポリープ形成が増加しこれに対し metformin は細胞増殖抑制作用を有することが BrdU index、PCNA の解析により明らかとなった。メカニズムとして AMPK を活性化させ mTOR 経路への作用が示唆された。アゾキシメタン誘発腸炎モデルマウスにおいても同様の結果が得られた。ヒト ACF の数を大腸発癌のサロゲートマーカーとした metformin のパイロットスタディーは現在進行中であるが、ACF を減少させる傾向にある。

D. 考察

APC^{Min/+}マウスおよびアゾキシメタン誘発腸炎モデルマウスを用いた検討ではmetforminはAMPK/mTOR経路に作用し細胞増殖抑制効果を示した。大腸がんは生活習慣病の側面を持ち、肥満や糖尿病を改善させることががん予防につながる事が明らかにされてきているが、現在のところ化学発がん予防における安全かつ効果的な薬剤は見出されていない。NSAIDsはある程度の抗腫瘍作用を有するものの心血管イベントが増加するため本邦における臨床応用は困難が予想される。与えられた短期間で臨床研究成果を出すためメルクマールとしてACFを用いたのは大変有用であった。Metforminなど安全性の高い薬剤における検討および詳細なメカニズムの解析により増加を続ける大腸がんの罹患率、死亡率の低下が望まれる。

E. 結論

大腸癌は生活様式の欧米化により本邦においても増加している。その早急な対策は重要かつ社会の要求の高い問題である。米国では大腸化学発がん予防の大規模治験がその重篤な副作用のため頓挫したことは記憶に新しく、metforminは安全性が確立しておりこれに変わる有望な候補として期待される。社会問題となっている生活習慣病は同時に大腸がんを引き起こすことが示唆されており詳細な分子標的の解析が必要である。

F. 健康危険情報

本研究の方法、材料、実験結果、および動物個体が人体の健康に害を及ぼす可能性は全くない。また、危険物、毒物の使用については研究所の危険物、毒物取り扱い規定に準拠した安全な取り扱いを遵守している。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K, Endo

H, Kato S, Yoneda K, Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, Wada K, Nakagama H, Nakajima A. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway. *Int J Oncol*. 34: 339-344. 2009.

2. Fujisawa T, Sugiyama M, Tomimoto A, Wada K, Endo H, Takahashi H, Yoneda K, Yoneda M, Inamori M, Saito S, Terauchi Y, Kadowaki T, Tsuchiya N, Nakagama H, Nakajima A. Inhibition of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Promotes Tumorigenesis Through Activation of the beta-Catenin / T Cell Factor (TCF) Pathway in the Mouse Intestine. *J Pharmacol Sci*. 108: 535-544. 2008.

3. Takahashi H, Takayama T, Yoneda K, Endo H, Iida H, Sugiyama M, Fujita K, Yoneda M, Inamori M, Abe Y, Saito S, Wada K, Nakagama H, Nakajima A. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with rectal dysplastic aberrant crypt foci in a clinical population. *Cancer Sci*. 100: 29-32. 2009.

4. Nakajima A, Tomimoto A, Fujita K, Sugiyama M, Takahashi H, Ikeda I, Hosono K, Endo H, Yoneda K, Iida H, Inamori M, Kubota K, Saito S, Nakajima N, Wada K, Nagashima Y, Nakagama H. Inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity suppresses pancreatic cancer cell motility. *Cancer Sci*. 99: 1892-1900. 2008.

5. Tomimoto A, Endo H, Sugiyama M, Fujisawa T, Hosono K, Takahashi H, Nakajima N, Nagashima Y, Wada K, Nakagama H, Nakajima A. Metformin suppresses intestinal polyp growth in Apc(Min/+) mice. *Cancer Sci*. 99: 2136-2141. 2008.

6. Yoneda K, Tomimoto A, Endo H, Iida H, Sugiyama M, Takahashi H, Mawatari H, Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, Inamori M, Nakajima N, Wada K, Nagashima Y, Nakagama H, Uozaki H, Fukayama M, Nakajima A. Expression of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2, in normal colon epithelium and colon cancer tissue. *Oncol Rep*. 20: 479-483. 2008.

7. Fujisawa T, Endo H, Tomimoto A, Sugiyama M, Takahashi H, Saito S, Inamori M, Nakajima N, Watanabe M, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T, Wada K, Nakagama H, Nakajima A. Adiponectin Suppresses Colorectal

Carcinogenesis under the High-fat Diet Condition. Gut. 57: 1531-1538. 2008.

8. Fujisawa T, Nakajima A, Fujisawa N, Takahashi H, Ikeda I, Tomimoto A, Yonemitsu K, Nakajima N, Kudo C, Wada K, Kubota N, Terauchi Y, Kadowaki T, Nakagama H, Blumberg RS. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) suppresses colonic epithelial cell turnover and colon carcinogenesis through inhibition of the beta-catenin/T cell factor (TCF) pathway. J Pharmacol Sci. 106: 627-638. 2008.

2. 学会発表

1. Takahashi H, Hosono K, Endo H, Yoneda K, Mawatari H, Fujita K, Yoneda M, Abe Y, Inamori M, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Nakajima A Correlation of the plasma level of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) with the number of aberrant crypt foci in men **2008 16th UEGW Vienna** (2008.10.20)

2. Suzuki K, Endo H, Kato S, Uchiyama T, Iida H, Mawatari H, Takahashi H, Yoneda M, Inamori M, Abe Y, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Nakajima A Metformin suppresses the colorectal carcinogenesis via activating AMP protein kinase **2008 DDW San Diego** (2008.05.21)

3. Fujisawa N, Takahashi H, Hosono K, Shinohara Y, Sugiyama M, Endo H, Nozaki Y, Akiyama T, Yoneda K, Fujita K, Yoneda M, Nakajima A Adiponectin suppresses colorectal carcinogenesis induced by high-fat diet via AMP protein kinase **2008 DDW San Diego** (2008.05.18)

4. Hirokazu Takahashi, Kyoko Yoneda, Hiroki Endo, Hiroshi Iida, Tomoyuki Akiyama, Yasunobu Abe, Masahiko Inamori, Atsushi Nakajima Visceral fat obesity and abnormal glucose tolerance correlate with dysplastic aberrant crypt foci in colorectal tumor free male (oral session) **2008 DDW San Diego** (2008.05.18)

5. 細野邦広, 遠藤宏樹, 加藤真吾, 内山 崇, 飯田 洋, 馬渡弘典, 野崎雄一, 秋山智之, 米田恭子, 藤田浩司, 米田正人, 高橋宏和,

稲森正彦, 阿部泰伸, 桐越博之, 小林規俊, 窪田賢輔, 斉藤 聡, 中島 淳 メトホルミンによる大腸ポリープ抑制作用の解析-発癌モデルマウスにおける検討- 一般演題22 大腸腫瘍 第5回 日本消化管学会総会学術集会東京(2009.02.13)

6. Takahashi H, Hosono K, Yoneda K, Endo H, Nozaki Y, Akiyama T, Fujita K, Yoneda M, Inamori M, Abe Y, Saito S, Nakajima A Abnormal glucose tolerance and plasma IGF-1 correlate with dysplastic aberrant crypt foci in colorectal tumor free male **2008 JCA Nagoya** (2008.10.29)

7. Nakajima A, Takahashi H Life style and colon carcinogenesis; the role of adiponectin in colon carcinogenesis **2008 JCA symposium Basic and Clinical Advances in Colon Cancer Research Nagoya** (2008.10.29)

8. Hosono K, Sugiyama M, Takahashi H, Endo H, Yoneda K, Saito S, Nakajima A Adiponectin-induced cell growth inhibition of colorectal cancer and analysis of its signaling pathway **2008 JCA Nagoya** (2008.10.28)

9. 高橋宏和, 細野邦広, 中島 淳 内臓脂肪およびアディポネクチンと大腸発癌における性差 パネルディスカッション4 性差からみた消化器疾患の病態と予後 第50回日本消化器病学会大会東京(2008.10.01)

10. 細野邦広, 遠藤宏樹, 杉山美智子, 野崎雄一, 米田恭子, 秋山智之, 藤田浩司, 高橋宏和, 中島 淳 肥満モデルマウスにおける大腸発癌促進メカニズムの検討 第50回日本消化器病学会大会東京(2008.10.01)

11. 富本彩子, 藤澤聡郎, 遠藤宏樹, 米満恭子, 野崎雄一, 秋山智之, 藤田浩司, 高橋宏和, 斉藤 聡, 中島 淳 高脂肪食による大腸発癌の促進とアディポネクチン、炎症性サイトカインの関係についての検討 コアシンポジウム 第4回 日本消化管学会総会学術集会大阪(2008.02.07)

12. 米満恭子, 高橋宏和, 日暮琢磨, 飯田洋, 馬渡弘典, 野崎雄一, 遠藤宏樹, 富本彩子, 秋山智之, 藤田浩司, 米田正人, 稲森正

彦, 阿部泰伸, 桐越博之, 小林規俊, 窪田賢
輔, 齊藤 聡, 上野規男, 中島 淳
ヒト大腸におけるアディポネクチンレセプ
ター1および2(AdipoR1およびAdipoR2)の発
現解析 第4回 日本消化管学会総会学術
集会大阪(2008.02.07)

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kominami R, Ohi H, Kamimura K, Maruyama M, Yamamoto T, Takaku K, Morita S, Go R, and Mishima Y.	γ -Ray-Induced mouse Thymic Lymphomas: Bcl11b Inactivation and Preliminary cells.	Nakashima et al,	Radiation Health Risk Sciences	Springer Library of Congress Control Number: 2008937558	Tokyo Berlin	2009	232-239
Oshima M, Oshima H, Taketo MM.	Prostaglandin and transforming growth factor- β signaling in gastric cancer.	Wang T, Fox J, and Giraud A.	The Biology of Gastric Cancer	Springer	New York	2008	513-540

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
Paramasivam M, Membrino A, Cogoi S, Fukuda H, <u>Nakagama H</u> , and Xodo LE.	Protein hnRNP A1 and its derivative Up1 unfold quadruplex DNA in the human KRAS promoter: implications for transcription	Nucleic Acids Res,		Epub ahead of print	2009
Nakajima A, Tomimoto A, Fujita K, Sugiyama M, Takahashi H, Ikeda I, Hosono K, Endo H, Yoneda K, Iida H, Inamori M, Kubota K, Saito S, Nakajima N, Wada K, Nagashima Y, and <u>Nakagama H</u> .	Inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity suppresses pancreatic cancer cell motility	Cancer Sci	99 (10)	1892-900	2008
Nagata T, Takada Y, Ono A, Nagata K, Konishi Y, Nukina T, Ono M, Matsugami A, Furukawa A, Fujimoto N, Fukuda H, <u>Nakagama H</u> , and Katahira M.	Elucidation of the mode of interaction in the UPI1-telomerase RNA-telomeric DNA ternary complex which serves to recruit telomerase to telomeric DNA and to enhance the telomerase activity	Nucleic Acids Res	36 (21)	6816-24	2008
Wang R, Dashwood WM, Löhner CV, Fischer KA, <u>Nakagama H</u> , Williams DE, and Dashwood RH.	beta-catenin is strongly elevated in rat colonic epithelium following short-term intermittent treatment with 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) and a high-fat diet	Cancer Sci	99 (9)	1754-9	2008
Fukuta K, Kohri K, Fukuda H, Watanabe M, Sugimura T, and <u>Nakagama H</u> .	Induction of multinucleated cells and apoptosis in the PC-3 prostate cancer cell line by low concentrations of polyethylene glycol 1000	Cancer Sci	99(5)	1055-62	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fukuda T, Kondo Y, and Nakagama H.	The anti-proliferative effects of the CHFR depend on the forkhead associated domain, but not E3 ligase activity mediated by ring finger domain	PLoS ONE	12;3 (3)	e1776	2008
Wang R, Dashwood WM, Löhr CV, Fischer KA, Pereira CB, Louderback M, Nakagama H, Bailey GS, Williams DE, and Dashwood RH.	Protective versus promotional effects of white tea and caffeine on PhIP-induced tumorigenesis and beta-catenin expression in the rat	Carcinogenesis	29(4)	834-9	2008
Nakayama R, Sato Y, Masutani M, Ogino H, Nakatani F, Chuman H, Beppu Y, Morioka H, Yabe H, Hirose H, Sugimura H, Sakamoto H, Ohta T, Toyama Y, Yoshida T, and Kawai A.	Association of a missense single nucleotide polymorphism, Cys1367Arg of the WRN gene, with the risk of bone and soft tissue sarcomas in Japan	Cancer Sci.	99 (2)	333-339	2008
益谷美都子、前田大介、萩野秀樹.	PARP 阻害剤	がん分子標的治療	6 巻 1 号	50-58	2008
Shimokawa T, Ogino H, Maeda D, Nakagama H, Sugimura T, and Masutani M.	Poly(ADP-ribose) preparation using anion-exchange column chromatography	Organic Chemistry Insights	in press		2009
Shibata A, Maeda D, Ogino H, Tsutsumi M, Nohmi T, Nakagama H, Sugimura T, Teraoka H, and Masutani M.	Role of Parp-1 in suppressing spontaneous deletion mutation in the liver and brain of mice at adolescence and advanced age	Mutat. Res.	in press		2009
Yoshikai Y, Sato T, Morita S, Kohara Y, Takagi R, Mishima Y, and Kominami R.	Effect of Bcl11b genotypes and gamma-radiation on the development of mouse thymic lymphomas	Biochem Biophys Res Commun	373	282-285	2008
Piao YS, Du TC, Oshima H, Jin JC, Nomura M, Yoshimoto T, Oshima M.	Platelet 12-lipoxygenase accelerates tumor promotion of mouse epidermal cells through enhancement of cloning efficiency	Carcinogenesis	29	440-447	2008
Oguma K, Oshima H, Aoki M, Uchio R, Naka K, Nakamura S, Hirao A, Saya H, Taketo MM, Oshima M.	Activated macrophages promote Wnt signaling through tumor necrosis factor-alpha in gastric tumor cell	EMBO J	27	1671-1681	2008
Guo X, Oshima H, Kitamura T, Taketo MM, Oshima M.	Stromal fibroblasts activated by tumor cells promote angiogenesis in mouse gastric cancer	J Biol Chem	283	19864-19871	2008
Oshima H, Itadani H, Kotani H, Taketo MM, Oshima M.	Induction of prostaglandin E ₂ pathway promotes gastric hamartoma development with suppression of bone morphogenetic protein signaling	Cancer Res	69	in press	2009
Voigt B, Kuramoto T, Mashimo T, Tsurumi T, Sasaki Y, Hokao R, Serikawa T.	Evaluation of LEXF/FXLE rat recombinant inbred strains for the genetic dissection of complex traits	Physiol Genomics	32	335-342	2008
Kuramoto T, Nakanishi S, Serikawa T.	Functional polymorphisms in inbred rat strains and their allele frequencies in commercially available outbred stocks	Physiol Genomics	33	205-211	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mashimo T, Yanagihara K, Tokuda S, Voigt B, Takizawa A, Nakajima R, Kato M, Hirabayashi M, Kuramoto T, Serikawa T.	An ENU-induced mutant archive for gene targeting in rats	Nat Genet	40	514-515	2008
Aitman TJ, Critser JK, Cuppen E, Dominiczak A, Fernandez-Suarez XM, Flint J, Gauguier D, Geurts AM, Gould M, Harris PC, Holmdahl R, Hubner N, Izsvák Z, Jacob HJ, Kuramoto T, Kwitek AE, Marrone A, Mashimo T, Moreno C, Mullins J, Mullins L, Olsson T, Pravenec M, Riley L, Saar K, Serikawa T, Shull JD, Szpirer C, Twigger SN, Voigt B, Worley K.	Progress and prospects in rat genetics: a community view	Nat Genet	40	516-522	2008
The STAR Consortium*, Saar K, Beck A, Bihoreau MT, Birney E, Brocklebank D, Chen Y, Cuppen E, Demonchy S, Dopazo J, Flicek P, Foglio M, Fujiyama A, Gut IG, Gauguier D, Guigo R, Guryev V, Heinig M, Hummel O, Jahn N, Klages S, Kren V, Kube M, Kuhl H, Kuramoto T, Kuroki Y, Lechner D, Lee YA, Lopez-Bigas N, Lathrop GM, Mashimo T, Medina I, Mott R, Patone G, Perrier-Cornet JA, Platzer M, Pravenec M, Reinhardt R, Sakaki Y, Schilhabel M, Schulz H, Serikawa T, Shikhagaie M, Tatsumoto S, Taudien S, Toyoda A, Voigt B, Zelenika D, Zimdahl H, Hubner N.	SNP and haplotype mapping for genetic analysis in the rat	Nat Genet	40	560-566	2008
Naoi K, Kuramoto T, Kuwamura Y, Gohma H, Kuwamura M, Serikawa T.	Characterization of the Kyoto circling (KCI) rat carrying a spontaneous nonsense mutation in the protocadherin 15 (Pcdh15) gene	Exp Anim	58	1-10	2009
Takagi Y, Kuramoto T, Voigt B, Tsurumi T, Nakanishi S, Mashimo T, Masui N, Serikawa T.	An informative set of SSLP markers and genomic profiles in the rat MHC, the RT1 complex	Immunogenet	In press		2009
Kim M, Miyamoto S, Sugie S, Yasui Y, Ishigamori-Suzuki R, Murakami A, Nakagama H, Tanaka T.	A tobacco-specific carcinogen, NNK, enhances AOM/DSS-induced colon carcinogenesis in male A/J mice	In Vivo	22	557-563	2008
Miyamoto S, Epifano F, Curini M, Genovese S, Kim M, Ishigamori-Suzuki R, Yasui Y, Sugie S, Tanaka T.	A novel prodrug of 4'-geranyloxyferulic acid suppresses colitis-related colon carcinogenesis in mice	Nutr Cancer	60	675-684	2008
Yasui Y, Miyamoto S, Kim M, Kohno H, Sugie S, Tanaka T.	Aqueous and ethanolic extract fractions from the Brazilian propolis suppress azoxymethane-induced aberrant crypt foci in rats.	Oncol Rep	20	493-499	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyamoto S, Yasui Y, Kim M, Sugie S, Murakami A, Ishigamori-Suzuki R, 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
Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K, Endo H, Kato S, Yoneda K, Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, Wada K, Nakagama H, Nakajima A.	Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway	Int J Oncol	34	339-344	2009
Fujisawa T, Sugiyama M, Tomimoto A, Wada K, Endo H, Takahashi H, Yoneda K, Yoneda M, Inamori M, Saito S, Terauchi Y, Kadowaki T, Tsuchiya N, Nakagama H, Nakajima A.	Inhibition of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Promotes Tumorigenesis Through Activation of the beta-Catenin / T Cell Factor (TCF) Pathway in the Mouse Intestine	J Pharmacol Sci	108	535-544	2008
Takahashi H, Takayama T, Yoneda K, Endo H, Iida H, Sugiyama M, Fujita K, Yoneda M, Inamori M, Abe Y, Saito S, Wada K, Nakagama H, Nakajima A.	Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with rectal dysplastic aberrant crypt foci in a clinical population	Cancer Sci	100	29-32	2009
Nakajima A, Tomimoto A, Fujita K, Sugiyama M, Takahashi H, Ikeda I, Hosono K, Endo H, Yoneda K, Iida H, Inamori M, Kubota K, Saito S, Nakajima N, Wada K, Nagashima Y, Nakagama H.	Inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity suppresses pancreatic cancer cell motility	Cancer Sci	99	892-1900	2008
Tomimoto A, Endo H, Sugiyama M, Fujisawa T, Hosono K, Takahashi H, Nakajima N, Nagashima Y, Wada K, Nakagama H, Nakajima A.	Metformin suppresses intestinal polyp growth in Apc(Min/+) mice	Cancer Sci	99	2136-2141	2008
Yoneda K, Tomimoto A, Endo H, Iida H, Sugiyama M, Takahashi H, Mawatari H, Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, Inamori M, Nakajima N, Wada K, Nagashima Y, Nakagama H, Uozaki H, Fukayama M, Nakajima A.	Expression of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2, in normal colon epithelium and colon cancer tissue	Oncol Rep.	20	479-483	2008
Fujisawa T, Endo H, Tomimoto A, Sugiyama M, Takahashi H, Saito S, Inamori M, Nakajima N, Watanabe M, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T, Wada K, Nakagama H, Nakajima A.	Adiponectin Suppresses Colorectal Carcinogenesis under the High-fat Diet Condition	Gut	57	1531-1538	2008
Fujisawa T, Nakajima A, Fujisawa N, Takahashi H, Ikeda I, Tomimoto A, Yonemitsu K, Nakajima N, Kudo C, Wada K, Kubota N, Terauchi Y, Kadowaki T, Nakagama H, Blumberg RS.	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) suppresses colonic epithelial cell turnover and colon carcinogenesis through inhibition of the beta-catenin/T cell factor (TCF) pathway	J Pharmacol Sci	106	627-638	2008