

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 20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 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 若林敬二	1
------------------------------------	---

### 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 若林敬二	
2. 大腸発がん要因とその抑制物質の検索 田中卓二	
3. 前立腺発がん抑制物質の検索 —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がん抑制作用に関する研究— 高橋 智	
4. 胃発がん抑制物質の検索 塚本徹哉	
5. 乳腺発がん抑制物質の検索 今岡 達彦	
6. 脂肪細胞とアディポカイン 窪田 直人	
7. 大腸ACFを用いた大腸がん予防薬の評価 高山 哲治	
8. 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防 石川 秀樹	
9. 多発性大腸腫瘍患者の発がん予防 徳留 信寛	
10. 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 河田 純男	
11. 乳がんの予防要因の解析 山本精一郎	
12. 前立腺癌に対するアンジオテンシンII受容体ブロッカーの化学予防効果： 臨床解析を中心に 上村 博司	

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

### IV. 研究成果の刊行物・別刷

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

研究代表者 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、アディポネクチンを欠損させた *Apc* 遺伝子欠損マウスを作成し、腸管ポリープ生成への影響を検討したところ、アディポネクチンのヘテロ、ホモ欠損によって、アディポネクチン野生型の約2-3倍に腸管ポリープ数が増加することがわかった。抗癲癇薬 valproic acid を AOM/DSS 誘発マウス大腸発がんモデルに投与すると、大腸腺がんや前がん性病変の発生に対する弱い抑制作用を認めた。アンジオテンシン受容体ブロッカーであるカンデサルタンを投与すると、caspase が活性化し、H-ras トランスジェニックラット前立腺がん発生頻度が抑制された。また、カンデサルタンを服用している前立腺がん患者の約3割に PSA の減少/安定化が認められた。易肥満マウスは抗肥満マウスと比べ、より高頻度かつ早く放射線誘発乳腺がんが発症する傾向が見られ、易肥満マウスのみアンジオテンシン受容体を高発現する腫瘍が認められた。潰瘍性大腸炎患者を対象に拡大内視鏡を用いて大腸の ACF を観察、解析したところ、いずれも ACF 数と dysplasia、潰瘍性大腸炎の罹病期間との間に有意な相関を認めた。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を実施中である。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 (100 mg) による試験であり現在、エントリー中である。また、多発性大腸腫瘍患者を対象とした低用量アスピリン腸溶錠 (100 mg) による臨床試験も順調に進行中である。更に、メタボリック症候群と大腸腺腫の発生との関連を明らかにするために、検診目的で大腸内視鏡検査を受けたドック受診者を対象に前向きコホート研究を開始した。

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	准教授
上村博司	横浜市立大学	准教授
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	助教
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	京都府立医科大学	特任教授
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

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

B. 研究方法

(1) 大腸及び膵臓発がん抑制物質の検索

*Apc* 遺伝子の欠損している *Min* マウスはヒトのメタボリック症候群に似た病態を呈し、高脂血症やアディポサイトカインであるアディポネクチンの発現抑制が認められる。また近年、大腸腺腫発症リスクと血清アディポネクチン値との間に逆相関が認められることが報告されている。そこで、アディポネクチンを欠損した C57BL/6J マウスと *Min* マウス (background が C57BL/6J マウス) とをかけ合わせることに よりアディポネクチンと *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9週齢、12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値を測定した。更に野生型とダブルノックアウトマウスの血清におけるアディポサイトカイン量を Multiplex kits (LINCplex, USA) を用いて測定した。実

験期間中は毎週体重と摂取餌量を計測した。

#### (2) 口腔及び食道発がん抑制物質の検索

計 86 匹の雄性 ICR マウスを使用し、AOM (10 mg/kg 体重) を単回腹腔内投与、その後 2% DSS を 1 週間飲水投与して大腸腫瘍を誘発した。抗癲癇薬 valproic acid (VA) は、125 ppm、250 ppm、500 ppm の用量にて DSS 投与後に 15 週間混餌投与した。実験群は、AOM/DSS 群、AOM/DSS/125 ppm VA 群、AOM/DSS/250 ppm VA 群、AOM/DSS/500 ppm VA 群、AOM 群、2% DSS 群、500 ppm VA 群、無処置群の 8 群で構成した。実験は 18 週で終了し、病理組織学的解析を行った。

#### (3) 前立腺発がん抑制物質の検索

前立腺発がんモデル動物である Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate (TRAP) 雄ラット (3 週齢) に降圧剤であるアンジオテンシン受容体ブロッカー (ARB) カンデサルタン (2、10 mg/kg/day) 又は、テルミサルタン (10 mg/kg/day) を飲料水投与し、さらに ARB を投与しない対照群を設けた。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。ARB による発がん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ブロット解析を行った。

#### (4) 前立腺がんに対するアンジオテンシン II 受容体ブロッカーの化学予防効果：臨床解析を中心に

ホルモン療法抵抗性の前立腺がん患者にカンデサルタン 8-12 mg/日 を投与し、PSA 値の変動を観察した。前立腺組織から RNA を抽出し、real-time PCR で AT1 レセプター・ACE・アンジオテンシノーゲンの発現を定量した。前立腺がん細胞に対し、アンジオテンシン II や抗アンドロゲン剤などで刺激した場合の AT1 レセプターの蛋白発現変化を検討した。

#### (5) 胃発がん抑制物質の検索

6 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 週間飲水投与と共に、1000 ppm Caffeic acid phenethyl ester (CAPE、NF $\kappa$ B 阻害剤)、400 ppm aspirin、あるいは 500 ppm CAPE + 200 ppm aspirin を混餌投与した。実験 52 週で屠殺し、腺胃の炎症所見、発がん率、血清脂質の検討を行った。また、胃粘膜での炎症性サイトカイン転写量を相対的及び定量的に検討した。

#### (6) 乳腺発がん抑制物質の検索

3 週齢 Sprague-Dawley 雌ラットに高脂肪あるいは低脂肪飼料 (45 あるいは 20 kcal%) を与え、7 週齢で  $\gamma$  線 4 Gy を照射した。照射後 30 週に腫瘍を解析した。ARB (ロサルタン及びカンデサルタン) は照射直後より持続的に飲水投与した。ARB の投与量は腎レニン発現を指標に、有効投与量を決定した。

#### (7) 脂肪細胞とアディポカイン

抗肥満薬である cannabinoid-1 受容体 (CB1R) 阻害薬 リモナバンは、食欲抑制、体重減少のみならず、糖脂質代謝異常などの代謝病態も改善することが報告されている。また、リモナバンにはアディポネクチン増加作用もある。ob/ob マウスとアディポネクチン欠損 (adipo(-/-)) ob/ob マウスに対して、リモナバン 30 mg/kgBW を 1 日 1 回、3 週間経口投与し、体重、摂取量、血中パラメーターやインスリン抵抗性の評価を行った。

#### (8) 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

大腸腺腫の発症とメタボリックシンドロームの関連を知るために、人間ドックにおける前向きコホート研究を計画した。大腸内視鏡を受けたドック受診者 2000 例に対し、BMI、腹囲などの身体計測、インスリン抵抗性に対する指標の測定、アディポネクチン測定などを行う。一部の症例においては CT スキャンによる内臓脂肪面積を計測する。3 年後の内視鏡検査時に新たに腺腫を発症した症例の危険因子を解析する。また、降圧剤、高脂血症治療薬、インスリン抵抗性改善薬などの服用についても聞き取り調査を行う。

#### (9) 大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価

インフォームドコンセントの得られた健常人 20 例、潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis; UC) 患者 37 例、クローン病 4 例を対象にした。UC 患者 37 例のうち、9 例は dysplasia を合併し、2 例は dysplasia と adenocarcinoma を合併していた。aberrant crypt foci (ACF) の観察は、大腸拡大内視鏡 (EC-485ZW Fujinon-Toshiba ES system) を用いて total colonoscopy を施行した後、既報 (N Eng J Med, 339: 1277-1284, 1998) に従いメチレンブルーを用いて下部直腸領域を観察し、ACF 数を定量化した。

#### (10) 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防

##### ① 緑茶抽出物による発がん予防介入試験

家族性大腸腺腫症患者を対象として、緑茶抽出物 (GTE 錠: 1 日に緑茶抽出物約 1 g)、乳糖

錠(NF錠)による二重盲検無作為割付試験を行った。介入期間は2年間、主エンドポイントは直腸腫瘍の増減とし、目標数は各群40人、全体で80人である。

#### ②アスピリンによる発がん予防介入試験

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

#### (11)多発性大腸腫瘍患者の発がん予防

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

#### (12)乳がんの予防要因の解析

本研究では、①日本人における乳がん high risk 集団同定のための乳がん罹患予測モデルを構築し、②構築した予測モデルの妥当性評価を行うことを目的とする。また本研究では、すでに行われた研究の2次データを利用した。予測モデルの構築のために、厚生労働省多目的コホート研究(JPHC study)のコホートIデータを用いて「high risk」となるリスク因子の組み合わせを同定し、複数のモデルを仮定して予測モデルを構築した。各モデルの下で各対象者(リスク因子の組み合わせ)に対する5年罹患確率を推定し、5年罹患確率( $\geq 0.5\%$ または $\geq 1.0\%$ )で high risk 集団を定義した。妥当性の評価のために、コホートIIデータを用い、high risk 集団と low risk (high risk 集団以外) 集団を予測し、その比較を行った。モデル構築および妥当性検証のどちらにも、JPHC 研究開始から5年間のデータを用いた。

#### (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

9、12週齢における雄 Min マウスの腸ポリープ数はそれぞれ40.4個、75.7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、それぞれ52.0個、76.9個であった。アディポネクチンヘテロ欠損 Min マウスにおける腸ポリープ数は、9週齢の雄でコントロールの Min マウスの約2倍に増加していた。また、雌においても約3倍に増加していた。12週齢マウスにおいても腸ポリープは増加しており、雄雌とも約2倍に増加していた。アディポネクチンホモ欠損 Min マウスにおける腸ポリープ数は、9週齢の雄でコントロールの Min マウスの約3倍に増加していた。また、雌においても約2倍に増加していた。12週齢マウスにおいても雄雌ともに約2倍に増加していた。

次に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(Pai-1値、レプチン値、レジスチン値、TNF- $\alpha$ 値、IL-6値、MCP-1値)に着目し、その発現変化を遺伝子型ごとに検討した。その結果、雄12週齢における血清Pai-1値はそれぞれ5131、7451及び10693 pg/mlであり、アディポネクチン量が減少するに伴い増加した。その他の測定したアディポサイトカインにおいては、レプチン値に弱い減少傾向が見られたのみであった。

##### (2)口腔及び食道発がん抑制物質の検索

大腸腺がん発生頻度(発生個数/大腸)は、AOM/DSS群: 64%(2.21  $\pm$  2.36)、AOM/DSS/125 ppm VA群: 70%(1.40  $\pm$  1.51)、AOM/DSS/250 ppm VA群: 60%(1.50  $\pm$  1.72)、AOM/DSS/500 ppm VA群: 45%(0.73  $\pm$  1.01)とVA投与用量依存的に減少傾向を示したが、群間に有意差はみられなかった。一方、大腸当たりの異型陰窩発生個数は、AOM/DSS群: 2.21  $\pm$  1.58、AOM/DSS/125 ppm VA群: 0.70  $\pm$  0.67 ( $p < 0.05$ )、AOM/DSS/250 ppm VA群: 1.10  $\pm$  1.29、AOM/DSS/500 ppm VA群: 0.45  $\pm$  0.69 ( $p < 0.01$ )と125 ppm及び500 ppm VA投与により有意に減少した。これらの大腸増殖性病変はAOM群、2% DSS群、500 ppm VA群、無処置群に発生をみなかった。粘膜潰瘍の発生個数(/大腸)はAOM/DSS群: 1.57  $\pm$  1.74、AOM/DSS/125 ppm VA群: 0.40  $\pm$  0.52、AOM/DSS/250 ppm VA群: 0.30  $\pm$  0.48 ( $p < 0.05$ )、AOM/DSS/500 ppm VA群: 0.45  $\pm$

0.69 ( $p < 0.01$ )と 250 ppm VA 投与により有意に減少した。

### (3) 前立腺発がん抑制物質の検索

10 mg/kg/day カンデサルタンおよびテルミサルタン投与群では側葉前立腺がんの発生頻度の低下及び、腹葉前立腺におけるPINから腺がんへのプログレッションが抑制されていた。また腹葉においてアポトーシスの亢進が観察され、活性化カスパーゼ3および7の発現増加、リン酸化p38 MAPKの発現低下が認められた。ヒト前立腺がん細胞株であるLNCaPに対してテルミサルタンあるいはカンデサルタンを曝露するとアンドロゲンレセプター(AR)蛋白質量が低下し、それと同時にPSA量の低下も観察された。定量的RT-PCRではAR mRNA発現は変化がみられず、MG132によってプロテアソーム阻害によりAR蛋白質の発現抑制効果は消失した。TRAPラット腹葉前立腺においてもARBによるAR mRNA発現低下は認められなかったがAR蛋白質発現の低下はLNCaP細胞と同様に観察された。

### (4) 前立腺がんに対するアンジオテンシンII受容体ブロッカーの化学予防効果：臨床解析を中心に

2次及び3次ホルモン療法にも抵抗性を示す再燃前立腺がん患者に対し、ARBを継続的に投与する臨床試験を行った。対象は全例とも転移巣を有する進行末期がん患者でPSAは上昇している。また、ホルモン療法はLH-RHアナログとデキサメタゾン投与のみを行っている。ARBとしてカンデサルタン8-12 mgを投与し、PSAや全身状態(PS)の変化を調べた。その結果、23例中8例(34.8%)にPSAの減少が見られ、特に6例は50%以上のPSA低下があった。また、23例中の半数にPSの改善が認められた。正常前立腺、未治療前立腺がんおよび再燃がん組織におけるAT1レセプター、ACE、アンジオテンシノーゲンのMrna量はいずれも再燃がん組織で有意に高かった。また、前立腺がん細胞をアンドロゲンやエストロゲン、デキサメタゾン、抗アンドロゲン剤などで刺激すると、AT1レセプターの発現が上昇した。

### (5) 胃発がん抑制物質の検索

胃がん発生率は、対照群の53.7% (29/54)に対して、0.1% CAPE群、400 ppm aspirin群では、それぞれ、26.9% (7/26,  $p < 0.05$ )、22.6% (7/31,  $p < 0.01$ )と有意な低下が観察された。0.05% CAPE+200 ppm aspirin群[37.5% (12/32)]

でも減少傾向にあった。0.1% CAPE群では、抗*H. pylori*抗体価の低下及び組織学的に好中球及び単核球浸潤の軽減が見られ、胃粘膜のUreA発現量の低下が確認された。また、炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、iNOS、COX-2 mRNA発現の低下が認められた。400 ppm aspirin群においても好中球浸潤が低下し、COX-2に対する転写抑制作用も確認された。

### (6) 乳腺発がん抑制物質の検索

①食餌誘発性肥満モデルにおける乳腺発がん: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した。後者の体重は低脂肪飼料群と同程度であった。易肥満群は抗肥満群よりも6週間早く腫瘍が触診された。 $\gamma$ 線照射後30週の時点で、乳がんの発生個数は易肥満群は抗肥満群と比べ2.4倍多かった。

②ARBを用いた発がん予防実験:ロサルタン(50~150 ppm)、カンデサルタン(25~100 ppm)を1週間飲水投与した後の腎皮質レニン遺伝子発現は、いずれの濃度でも非投与群の3~10倍であり、ARBによるAII作用の阻害(ネガティブフィードバック作用)が確認された。

そこで①と同様にラットに $\gamma$ 線4 Gyを照射し、直後からロサルタン(150 ppm)あるいはカンデサルタン(25 ppm)を飲水投与した。ロサルタン投与開始後17週の時点で、易肥満群の20%の個体に触診できる腫瘍があり、ロサルタン非投与群(40%)の半数であった。

### (7) 脂肪細胞とアディポカイン

リモナバン投与によって有意に体重、脂肪量が低下し、食欲が抑制されたが、ob/obマウス、adipo(-/-)ob/obマウスの群間における差は認められなかった。リモナバン投与により血清アディポネクチンは、ob/obマウスで約2倍に増加した。特にhigh-molecular-weight(HMW)のアディポネクチンが有意差に増加していた。次に、リモナバンのインスリン抵抗性改善作用を検討したところ、ob/obマウス、adipo(-/-)ob/obマウスともにリモナバン投与により、有意なインスリン抵抗性の改善が認められた。adipo(-/-)ob/obマウスではその程度が有意に減弱した。リモナバン投与によりob/obマウス、adipo(-/-)ob/obマウスともに肝糖産生が抑制されたが、adipo(-/-)ob/obマウスにおいては抑制の程度が有意であり、アディポネクチン依存性の作用が示唆された。また、リモナバンの投与によって両群マウスとも肝臓のAMPK活性化の亢進、CPT-1の発現上昇、トリグリセリド含量の低下が認められたが、adipo(-/-)ob/ob

マウスでは低下の程度が有意であった。

#### (8) 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

現在、700例を登録しており、それぞれの症例で危険因子の検討を終了した。また、一部の症例で生活習慣病治療薬の服用について聞き取り調査を終了している。

#### (9) 大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価

健常人、UC 患者、クローン病患者における平均 ACF 数は、それぞれ  $1.0 \pm 1.7$  個、 $5.6 \pm 3.1$  個、 $0.3 \pm 0.6$  個であった。UC 患者のうち、*dysplasia* を認めない UC 患者 26 例の平均 ACF 数は  $4.1 \pm 2.8$  個であったのに対し、*dysplasia* を合併した UC 患者 11 例の ACF 数は  $9.3 \pm 5.7$  個であり、有意に増加していた。特に、腺がんを合併した症例の平均 ACF 数は 15 個と増加していた。

対象患者の性、発症年齢、罹病期間、罹患範囲、*dysplasia* などの背景因子と 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。

#### (10) 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。参加呼び掛けは2007年5月より開始し、2008年8月までの16ヶ月間に50人に呼び掛け、35人が参加を同意した。試験終了時に1人に貧血の進行(参加時Hb=13.2、終了時Hb=10.0)を認め、1人に比較的大きな吻合部潰瘍を認めた。交通事故のため大腸内視鏡検査が実施できず試験開始していない1人を除き34人が試験を開始、26人が試験を終了している。

#### (11) 多発性大腸腫瘍患者の発がん予防

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、26カ月目の2009年2月28日時点で447人に参加を呼び掛け350人(78%)が参加同意した。重篤な副作用はなく、試験は順調に進捗しているが、エントリー期間内に目標症例数到達が困難と考えられたため、エントリー期間の2009年6月末まで延長した。延長に伴い、2009年2月に有効期限に余裕のある試験薬をドイツのバイエル本社より再輸入し、再度、PTP両面アルミ包装を行い、再配布した。

#### (12) 乳がんの予防要因の解析

コホートIを用いてモデルを作成したが、Cox回帰、2つの加速モデルといった異なるモデルを用いても、推定値はほとんど変わらなかった。

妥当性の検討として、ログランク検定を用いた。high riskを5年罹患確率 $\geq 0.5\%$ とした場合、CoxPH>指数モデル>ワイブルモデルの順にhigh risk/low riskの分離が明確に出来た。この理由として、CoxPHで用いたノンパラメトリックなベースラインハザード推定がロバストであることと、ワイブルモデルは罹患率を過小評価していることが考えられた。更に、high riskを5年罹患確率 $\geq 1.0\%$ としてもワイブルモデルを用いると過小評価されることがわかった。また、high riskを5年罹患確率 $\geq 0.5\%$ とした場合に、感度、特異度がともによい組み合わせはなかった。CoxPHは特異性に優れ、指数モデルは、感度がよいことがわかった。リスク因子の組み合わせについては、モデル間でよいものはなかった。

#### D. 考察

##### (1)大腸及び膵臓発がん抑制物質の検索

アディポネクチンなどのアディポサイトカインが大腸発がんに関与すると考えられるが、その詳細は良く解っていない。我々はこれまでに、*Apc* 遺伝子欠損マウスにおいて血清トリグリセリド値やアディポサイトカインの一つであるPai-1が上昇していることを報告した。更に、Pai-1阻害剤の投与によって腸ポリープが減少することを示した。今回の検討により、アディポネクチン遺伝子を欠損させるとMinマウスにおける腸ポリープ生成が亢進することがわかり、Pai-1に加え、アディポネクチンも大腸発がんに関与することが考えられた。本研究で認められた大腸発がん促進のメカニズムとしてAdipo-R1受容体を介したAMPK活性化による発がん抑制がアディポネクチン遺伝子ノックアウトによって解除される機構が考えられ

た。また、アディポネクチン欠損 Min マウスにおける血清 Pai-1 値の上昇のメカニズムとして、Adipo-R2 受容体を介する PPAR- $\alpha$  の活性化による Pai-1 の抑制が遺伝子ノックアウトにより解除された機構が考えられる。これらの結果はアディポネクチンとともに、Pai-1 も腸ポリープ生成に寄与していることを示唆している。今後さらにアディポサイトカイン、血清脂質と腸管腫瘍生成との相互関係を明らかにする必要がある。

#### (2) 口腔及び食道発がん抑制物質の検索

VA は AOM/DSS マウス大腸がんに対し抑制的に作用するが、その効果は弱かった。しかし、異型陰窩の発症には効果的であったため、下記に示すような用量相関を含めた更なる検討が必要と考えられる。

① DSS 投与量：これまで炎症が関連する AOM/DSS マウス大腸発がんモデルにおいては、DSS の投与量を 1%ないし 1.5%と設定してきた。この用量で statin 製剤、COX-1/2 阻害剤、天然物 (auraptene, zerumbone など) の発がん抑制作用が示されているが、今回の大腸腫瘍発生状況をみると、2% DSS 投与量は若干高いことが懸念される。② VP の用量：今回は、VP の用量を公比 2 で 3 用量としたが、公比 5 程度での 3 用量を設定する必要も考えられた。③ VP の投与時期：今回の実験で、粘膜潰瘍の発生個数が VP 投与により減少したため、VP の投与時期を AOM/DSS 投与と同時に進行検討も必要と考えられた。④メカニズム検索：最近、NF $\kappa$ B、AP-1、STAT3、Nfr2 などががん予防の標的になる可能性が示されている。実際、発がん物質で誘発した大腸がんや肺腫瘍の腫瘍細胞や周囲の炎症細胞にこれらが高発現している。今後、NF $\kappa$ B、AP-1、STAT3、Nfr2 などの発現変化を検討する必要があると考えられた。

#### (3) 前立腺発がん抑制物質の検索

PPAR $\gamma$  アゴニスト作用を持たないカンデサルタンを投与してもテルミサルタンと同様に TRAP ラット前立腺発がんを抑制することから、サルタン系の薬剤は、PPAR $\gamma$  の作用よりも、アンジオテンシン受容体阻害作用によって TRAP ラット前立腺発がんを抑制すると考えられた。今回の TRAP ラット前立腺発がんの抑制メカニズムは p38 MAPK シグナル伝達経路が抑制された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た。さらに、ユビキチン・プロテアソーム系の活性化による AR 蛋白の発現低下も発がん抑制に関与していると考えられた。LNCaP 細胞では ARB によって AR 蛋白発現低下と同時に PSA 量も低下するが、

これは前立腺進行がん患者に ARB を投与すると PSA 値が低下することと合致する所見であり、ヒト前立腺がん組織中においても、今回の実験で観察された増殖抑制メカニズムが見出されることが示唆された。

#### (4) 前立腺がんに対するアンジオテンシン II 受容体ブロッカーの化学予防効果：臨床解析を中心に

高橋ら (同班員) の報告によると、ARB は、前立腺におけるアンドロゲンレセプター (AR) 発現を抑制する。再燃前立腺がんはアンドロゲン非依存性であるが、AR は発現しており、時には発現亢進している場合もある。再燃がんでは AT1 レセプターが強発現していることより、ARB が反応し、AR の発現が抑制されたと考えられる。

Ang-II はアディポサイトカイン及び炎症性サイトカインの一つである。Ang-II 刺激によって前立腺がん細胞に活性酸素が生じ、酸化ストレス関連蛋白の発現上昇、DNA ダメージが誘導され、発がんが促進すると考えられる。前立腺局所の炎症に Ang-II が関与し、前立腺がんの発生につながる可能性を考えると、ARB はがん化学予防剤の候補と考えられる。

#### (5) 胃発がん抑制物質の検索

胃がんの予防には、プロトンポンプ阻害剤と抗生物質による除菌が非常に効果的であることが明らかになってきているが、耐性菌出現の問題や、除菌治療による副作用の問題等、多くの課題が残されている。また、ある程度進行した萎縮性胃炎では、除菌による胃がん発生の抑制効果は弱い。

NF $\kappa$ B は、炎症性サイトカインや細胞増殖因子の発現制御に重要な役割を果たしており、aspirin は、cyclooxygenase 阻害作用を持つ炎症剤で、その安全性から長期投与による発がん予防効果が期待されている。MNU 誘発 *H. pylori* 感染スナネズミ腺胃発がん系を用いて、0.1% CAPE 及び 400 ppm aspirin の胃発がん抑制効果が示された。副作用の軽減を目指して、両物質の半量ずつを投与した群では、胃がんの有意な低下は得られず、単独の薬剤で効果の得られる濃度を維持する必要性が考えられた。

#### (6) 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ることで、肥満による乳がんリスク増加のメカニズム解明、及び肥満関連乳がんの予防物質の検索に有用な実験系が確立できたと考えている。



昇圧ホルモン系として知られるレニン・アンジオテンシン (RA) 系は、肥満者において頻りに活性化しており、メタボリックシンドロームの高血圧症の一因と考えられている。ヒト乳がんにおける AII 受容体の発現、ヒト乳がん細胞株に対する AII の増殖・生存促進作用、また血中 AII 濃度に影響する遺伝子多型と乳がんリスクの関連等から、RA 系が乳がん発生に促進的に関与する可能性が想定される。今回の結果は、肥満個体における乳がん発症を ARB (ロサルタン) によって減少できることを示唆している。投与期間の延長や、別種の ARB (カンデサルタン等) を用いた ARB の効果の確認がさらに必要である。

#### (7) 脂肪細胞とアディポカイン

選択的 CB1R 阻害薬であるリモナバンの糖脂質代謝改善作用において、リモナバンのアディポネクチン上昇作用がどの程度寄与しているかはこれまで不明であった。今回の研究により、リモナバンによるインスリン抵抗性改善作用にはアディポネクチン依存的な経路と非依存的な経路があることが明らかとなった。また、リモナバンの体重減少作用は、アディポネクチン非依存的な経路による食欲抑制、エネルギー消費の増加によるものと考えられた。

リモナバンは、新規の抗肥満薬・糖尿病治療薬として期待されていたが、中枢に作用し、うつ病を発症する可能性があることから現在大規模臨床試験が中止となっている。しかし、本研究からわかるようにリモナバンは中枢作用のみならず、抹消においてもアディポネクチン依存的経路とアディポネクチン非依存的経路により、インスリン抵抗性を改善する作用を有しており、今後、中枢に作用せず末梢にのみ作用する選択的 CB1R 阻害薬が開発されれば、糖尿病や肥満・メタボリック症候群の有効な治療薬となると考えられた。

#### (8) 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

大腸腺腫および大腸がんの発症に肥満、インスリン抵抗性がかかわることはよく知られている。さらに最近、内臓脂肪蓄積を基盤としたメタボリックシンドロームと発がんの関連性が注目されている。本研究では前向きコホート研究により、大腸腺腫とメタボリックシンドロームとの関連を明らかにすることを目的としている。また、本研究における被験者の生活習慣病治療薬の服用歴と大腸腺腫発症の関連を検討することにより、将来の大腸腺腫および大腸がん発症予防に向けた生活習慣病治療薬による介入試験の必要性を併せて調査する。

#### (9) 大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価

UC 患者では、健常人やクローン病患者に比べて有意に ACF 数が増加していることが明らかとなった。また、UC 患者の中でも dysplasia や腺がんを有するものでは ACF 数が有意に増加していた。さらに、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 の存在と有意な関連を認めた。以上より、ACF は UC 患者の dysplasia、ひいては腺がんの良いサーベイランスマーカーとなりうることを示唆された。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 を指標とすることによりこれらの病変を早期に、かつ容易に発見しうることを期待される。

#### (10) 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防

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

アスピリンは大腸がん予防が期待される薬であるが、これまでに家族性大腸腺腫症に対する発がん予防試験の結果は報告されていない。低用量アスピリン腸溶錠は心疾患において長期間投与の経験が豊富であり安全性が高いと考えられる。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、すぐ臨床に応用できると考えられた。参加者に顕著な貧血や吻合部潰瘍を認めたが、これがアスピリンによるものか否かは、キーオープン後に明らかになる。今後も試験に参加されている患者を慎重に観察する必要がある。

#### (11) 多発性大腸腫瘍患者の発がん予防

がん予防薬剤として、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こと、しかしながら日本人を対象とした試験は行われていないことである。

現在、試験は順調に進行しているが、エントリーのペースは予定よりもやや遅れている。この理由として、各施設の倫理委員会承認にかなりの時間を要したこと、臨床医師の異動が多数あったこと、想定以上にアスピリン製剤の服用者、胃潰瘍・十二指腸潰瘍既往者が多かったこと、各施設に臨床試験コーディネーターを設置しなかったため臨床医師の負担が大きかったこと、などの原因が考えられる。この対策として、エントリー期間の延長とエントリーが順調

に行われている施設の目標症例数を追加により増やすことで対応した。今後の臨床試験ではこれらの経験を生かし、試験開始前から対策を立てる必要があると考えられた。

#### (12) 乳がんの予防要因の解析

今回のデータでは、5年罹患確率 $\geq 1.0\%$ となる対象がほとんどいなかった。5年罹患確率でなく、10年罹患確率を用いたり、high riskを再定義したりする必要があると考えられた。また、ベースラインリスクの推定に年齢を考慮する必要があるか、さらに、他のリスク因子や交互作用についても検討の必要があると考えられた。

#### E. 結論

*Apc* 遺伝子欠損マウスにおいて、アディポネクチンを欠損させると腸ポリープ生成が増加した。このことより、アディポネクチンを誘導する薬剤を用いるがん予防方法とともに、肥満を改善することによりアディポネクチン低下を予防するがん予防方法が適切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ことを考えると、メタボリックシンドローム患者において認められる肥満、糖尿病、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。

VA は AOM/DSS マウス大腸発がんに対し抑制的に作用することがわかった。異型陰窩の発症には効果的であったが、大腸がんの発症に対する効果は弱かったことより、今後、用量相関を含めた更なる検討が必要である。

ARB であるカンデサルタンおよびテルミサルタンの TRAP ラット前立腺発がんに対する影響を検討した結果、側葉では前立腺がん発生頻度が抑制され、腹葉では前がん病変から腺がんへの進展が抑制されることが明らかとなった。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た。このアポトーシス誘導は p38 MAPK 活性化を ARB が抑制することによってカスパーゼ 3、7 が活性化されたためと推察された。また、AR 蛋白発現低下も発がん抑制に関与している可能性が考えられた。今回使用したカンデサルタン、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 倍量に相当するにもかかわらず明らかな毒性変化を認めなかったことから、ARB はヒト前立腺蛋白に対する化学予防剤として有望であると思われる。

再燃前立腺がん組織で AT1 レセプターなどレニン-アンジオテンシン系 (RAS) の構成因子の発現が高いことや、ARB が、再燃前立腺がん患者に効果のあることは、腫瘍の炎症に RAS が関与し ARB がその炎症を抑える可能性が考えられる。今後、ARB の投与がヒト前立腺上皮細胞の AR 発現にどのように影響するか検討する必要がある。また、ARB 投与により実際にどれくらい前立腺がんの発生を抑制することができるか、臨床研究として取り組んでいく必要がある。

*H. pylori* 感染は、ヒト慢性胃炎、腸上皮化生、あるいは胃がん、悪性リンパ腫発生に大きく関わっている。実験動物においても、*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であり、その除菌は胃炎や胃がんの発生を効果的に抑制する。しかし、除菌を行わなくても、炎症の抑制のみで胃発がんを予防できることも実験的に示されている。全ての *H. pylori* 感染者が胃がんを発生しないこと、また、進行した萎縮性胃炎では除菌による胃発がん抑制効果が弱いことを考慮すると、今後、除菌以外の胃がん予防方法の確立が必要であると考えられる。

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作用していると考えられる。予備的結果であるが、ARB の一つであるロサルタンの投与によって肥満個体の乳がん発生が低下したことにより、ARB を用いることで肥満個体の乳がんの発生を予防できる可能性が示めされた。

抗糖尿病作用・抗腫瘍作用が報告されているアディポネクチンが、選択的 CB1 受容体阻害薬であるリモナバンの糖脂質代謝改善作用において、どの程度寄与しているかについて検討を行った結果、リモナバンによるインスリン抵抗性改善作用にはアディポネクチン依存的な経路と非依存的な経路があることが明らかとなった。リモナバンは、アディポネクチンを上昇させるとともにリモナバン自身によっても、肝臓の AMPK を活性化し、肝臓の糖産生を抑制することにより、末梢にのみ作用する選択的 CB1R 阻害薬が開発されれば、糖尿病や肥満・メタボリックシンドロームの有効な治療薬となると考えられた。

UC 患者では、健康人やクローン病患者に比べて ACF 数が有意に多かった。UC 患者のなかでも dysplasia や腺がんを合併した症例では多くの ACF を認めた。ACF は、UC 患者の dysplasia やがんを見出すための良いサーベイランスマ

一カーとなりうることが示唆された。

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。

米国におけるゲイルモデルをそのまま日本人に適用することはできないが、乳がんリスク因子を変更し、適切な統計モデルを用いることによって、米国と同様に集団レベルの乳がん罹患確率予測ができるモデルを構築できると考えられた。

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究論文

1. 論文発表

- 1) 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*, 29: 824-829 (2008).
- 2) Takahashi, M., Kitahashi, T., Ishigamori, R., Mutoh, M., Komiya, M., Sato, H., Kamanaka, Y., Naka, M., Maruyama, T., Sugimura, T., and Wakabayashi, K. Increased expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-induced hamster pancreatic carcinogenesis and prevention of cancer development by ONO-1714, an iNOS inhibitor. *Carcinogenesis*, 29: 1608-1613 (2008).
- 3) Hori, Y., Takasuka, N., Mutoh, M., Kitahashi, T., Kojima, S., Imaida, K., Suzuki, M., Kohara, K., Yamamoto, S., Moriyama, N., Sugimura, T., and Wakabayashi, K. Periodic analysis of urethane-induced pulmonary tumors in living A/J mice by respiration-gated X-ray microcomputed tomography. *Cancer Sci.*, 99: 1774-1777 (2008).
- 4) Kuriki, K., Mutoh, M., Tajima, K., Wakabayashi, K., and Tatematsu, M. Relationships between intestinal polyp formation and fatty acid levels in plasma, erythrocytes, and intestinal polyps in Min mice. *Cancer Sci.*, 99: 2410-2416 (2008).
- 5) Kitahashi, T., Takahashi, M., Yamada, Y., Oghiso, Y., Yokohira, M., Imaida, K., Tsutsumi, M., Takasuka, N., Sugimura, T., and Wakabayashi, K. Occurrence of mutations in the epidermal growth factor receptor gene in X-ray-induced rat lung tumors. *Cancer Sci.*, 99(2): 241-245 (2008).
- 6) Takasuka, N., Takahashi, M., Hori, Y., Kitahashi, T., Iigo, M., Imai, T., Yoshimi, N., Sugimura, T., and Wakabayashi, K. Promotion of mouse two-stage skin carcinogenesis by diacylglycerol-rich edible oil. *Cancer Lett.*, 275(1): 150-157 (2009).
- 7) 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).
- 8) Shirakami, Y., Shimizu, M., Tsurumi, H., Hara, Y., Tanaka, T., and Moriwaki, H. EGCG and polyphenon E attenuate inflammation-related mouse colon carcinogenesis by AOM and DSS. *Mol. Med. Rep.*, 1: 355-361 (2008).
- 9) Miyamoto, S., Yasui, Y., Tanaka, T., Ohigashi, H., and Murakami, A. Suppressive effects of nobiletin on hyperleptinemia and colitis-related colon carcinogenesis in male ICR mice. *Carcinogenesis*, 29: 1057-1063 (2008).
- 10) Yasui, Y., Miyamoto, S., Kim, M., Kohno, H., Sugie, S., and Tanaka, T. Aqueous and ethaolic extract fractions from the Barazilian propolis suppress azoxymethane-induced aberrant crypt foci in rats. *Oncol. Rep.*, 20: 493-499 (2008).
- 11) Kim, M., Miyamoto, S., Sugie, S., Yasui, Y., Ishigamori-Suzuki, R., Murakami, A., Nakagama, H., and Tanaka, T. A tobacco-specific carcinogen, NNK, enhances AOM/DSS-induced colon carcinogenesis in male A/J mice. *In Vivo*, 22: 557-564 (2008).
- 12) Shimizu, M., Shirakami, Y., Sakai, H., Adachi, S., Hata, K., Hirose, Y., Tsurumi, H., Tanaka, T., and Moriwaki, H. (-)-Epigallocatechin gallate suppresses azoxymethane-induced colonic premalignant lesions in male C57BL/KsJ-db/db mice. *Cancer Prev. Res.*, 1: 298-304 (2008).
- 13) Miyamoto, S., Epifano, F., Curini, M., Genovese, S., Kim, M., Ishigamori-Suzuki, R., Yasui, Y., Sugie, S., and Tanaka, T. A novel prodrug of 4'-geranyloxy-ferulic acid suppresses colitis-related colon carcinogenesis in mice. *Nutr. Cancer*, 60: 675-684 (2008).
- 14) Kim, M., Miyamoto, S., Yasui, Y., Oyama, T.,

- Murakami, A., and Tanaka, T. Zerumbone, a tropical ginger sesquiterpene, inhibits colon and lung carcinogenesis in mice. *Int. J. Cancer*, 124: 264-271 (2008).
- 15) Yasui, Y., Kim, M., and Tanaka, T. PPAR ligands for cancer chemoprevention. *PPAR Res.*, 548919 (2008).
  - 16) Tanaka, T., Yasui, Y., Ishigamori-Suzuki, R., and Oyama, T. Citrus compounds inhibit inflammation- and obesity-related colon carcinogenesis in mice. *Nutr. Cancer*, 60 (Suppl. 1): 70-80 (2008).
  - 17) Uemura, H., Ishiguro, H., Ishiguro, Y., Hoshino, K., Takahashi, S., and Kubota, Y. Angiotensin II induces oxidative stress in prostate cancer. *Mol. Cancer Res.*, 6: 250-258 (2008).
  - 18) 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.*, 9: 7-14 (2008).
  - 19) Yamashita, S., Takahashi, S., 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.*, 68: 2112-2121 (2008).
  - 20) Takahashi, S., Takeshita, K., Seeni, A., Sugiura, S., Tang, M., Sato, S., Kuriyama, H., Nakadate, M., Abe, K., Maeno, Y., Nagao, M., and Shirai, T. Suppression of prostate cancer in a transgenic rat model via-gamma-tocopherol activation of caspase signaling. *Prostate*, (in press).
  - 21) Uemura, H., Ishiguro, H., Ishiguro, Y., Hoshino, K. and Kubota, Y. Angiotensin II plays a potential role in prostatic carcinogenesis by inducing oxidative stress. *Mol. Cancer Res.*, 6: 250-258 (2008).
  - 22) Teranishi, J., Ishiguro, H., Hoshino, K., Noguchi, K., Kubota, Y., and Uemura, H. Evaluation of role of angiotensin III and aminopeptidases in prostate cancer cells. *Prostate*, 68: 1666-1673 (2008).
  - 23) Uemura, H., Ishiguro, H., and Kubota, Y. Pharmacology and new perspectives of angiotensin II receptor blocker in prostate cancer treatment. *Int. J. Urol.*, 15: 19-26 (2008).
  - 24) 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).
  - 25) 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).
  - 26) Takasu, S., Tsukamoto, T., Cao, X. Y., Toyoda, T., Hirata, A., Ban, H., Yamamoto, M., Sakai, H., Yanai, T., Masegi, T., Oshima, M., and Tatematsu, M. Roles of cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E synthase-1 expression and beta-catenin activation in gastric carcinogenesis in N-methyl-N-nitrosourea-treated K19-C2mE transgenic mice. *Cancer Sci.*, 99: 2356-2364 (2008).
  - 27) Ogasawara, N., Tsukamoto, T., Mizoshita, T., Inada, K. I., Ban, H., Kondo, S., Takasu, S., Ushijima, T., Ito, K., Ito, Y., Ichinose, M., Ogawa, T., Joh, T., and Tatematsu, M. RUNX3 expression correlates with chief cell differentiation in human gastric cancers. *Histol. Histopathol.*, 24: 31-40 (2009).
  - 28) Zhang, X., Tsukamoto, T., Mizoshita, T., Ban, H., Suzuki, H., Toyoda, T., and Tatematsu, M. Expression of osteopontin and CDX2: Indications of phenotypes and prognosis in advanced gastric cancer. *Oncol. Rep.*, 21: 609-613 (2009).
  - 29) Imaoka, T., Yamashita, S., Nishimura, M., Kakinuma, S., Ushijima, T., and Shimada, Y. Gene expression profiling distinguishes between spontaneous and radiation-induced rat mammary carcinomas. *J. Radiation Res.*, 49: 349-360 (2008).
  - 30) Yamauchi, K., Kakinuma, S., Nakata, A., Imaoka, T., Takabatake, T., Nishimura, M., and Shimada, Y. Combined effect of ionizing radiation and N-ethyl-N-nitrosourea on mutation induction and lymphoma development. *Radiation Health Risk Sciences: Proceedings of the First International Symposium of the Nagasaki University Global COE Program "Global Strategic Center for Radiation Health Risk Control"*: 227-231 (2009).
  - 31) Okamoto, M., Ohara-Imaizumi, M., Kubota, N.

- Hashimoto, S., Eto, K., Kanno, T., Kubota, T., Wakui, M., Nagai, R., Noda, M., Nagamatsu, S., and Kadowaki, T. Adiponectin induces insulin secretion *in vitro* and *in vivo* at a low glucose concentration. *Diabetologia*, 51: 827-835 (2008).
- 32) Oishi, Y., Manabe, I., Tobe, K., Ohsugi, M., Kubota, T., Fujiu, K., Maemura, K., Kubota, N., Kadowaki, T., and Nagai, R. SUMOylation of Krüppel-like transcription factor 5 acts as a molecular switch in transcriptional programs of lipid metabolism involving PPAR- $\delta$ . *Nat. Med.*, 14: 656-666 (2008).
- 33) Arai, T., Hashimoto, H., Kawai, K., Mori, A., Ohnishi, Y., Hioki, K., Ito, M., Saito, M., Ueyama, Y., Ohsugi, M., Suzuki, R., Kubota, N., Yamauchi, T., Tobe, K., Kadowaki, T., and Kosaka, K. Fulminant type 1 diabetes mellitus observed in insulin receptor substrate 2 deficient mice. *Clin. Exp. Med.*, 8: 93-99 (2008).
- 34) Yano, W., Kubota, N., Itoh, S., Kubota, T., Awazawa, M., Moroi, M., Sugi, K., Takamoto, I., Ogata, H., Tokuyama, K., Noda, T., Terauchi, Y., Ueki, K., and Kadowaki, T. Molecular mechanism of moderate insulin resistance in adiponectin-knockout mice. *Endocr J.*, 55: 515-522 (2008).
- 35) Kubota, N., Kubota, T., Itoh, S., Kumagai, H., Kozono, H., Takamoto, I., Mineyama, T., Ogata, H., Tokuyama, K., Ohsugi, M., Sasako, T., Moroi, M., Sugi, K., Kakuta, S., Iwakura, Y., Noda, T., Ohnishi, S., Nagai, R., Tobe, K., and Kadowaki, T. Dynamic functional relay between insulin receptor substrate 1 and 2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding. *Cell Metab.*, 8: 49-64 (2008).
- 36) Hashimoto, H., Eto, T., Kamisako, T., Hoya, N., Hatakeyama, T., Arai, T., Yokosuka, M., Ohnishi, Y., Ito, M., Hioki, K., Suzuki, R., Ohsugi, M., Saito, M., Ueyama, Y., Yamauchi, T., Kubota, N., Tobe, K., Kadowaki, T., Tamaoki, N., and Nomura, T. An Efficient reproductive method for *Irs2*<sup>-/-</sup> mice with C57BL/6Jcl genetic background. *Exp. Anim.*, 57(4): 407-411 (2008).
- 37) Takasawa, K., Kubota, N., Terauchi, Y., and Kadowaki, T. Impact of increased PPAR $\gamma$  activity in adipocytes *in vivo* on adiposity, insulin sensitivity and the effects of rosiglitazone treatment. *Endocrine J.*, 55: 767-776 (2008).
- 38) Takamoto, I., Terauchi, Y., Kubota, N., Kubota, T., Ohsugi, M., Ueki, K., and Kadowaki, T. Crucial role of IRS-2 in compensatory  $\beta$ -cell hyperplasia in response to high-fat-diet-induced insulin resistance. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10 (Suppl 4): 147-156 (2008).
- 39) 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., and Nakajima, A. Adiponectin suppresses colorectal carcinogenesis under the high-fat diet condition. *Gut*, 57: 1531-1538 (2008).
- 40) Watanabe, T., Kubota, N., Ohsugi, M., Kubota, T., Takamoto, I., Iwabu, M., Awazawa, M., Katsuyama, H., Hasegawa, C., Tokuyama, K., Moroi, M., Sugi, K., Yamauchi, T., Noda, T., Nagai, R., Terauchi, Y., Tobe, K., Ueki, K., and Kadowaki, T. Rimonabant ameliorates insulin resistance via both adiponectin-dependent and adiponectin-independent pathways. *J. Biol. Chem.*, 284(3): 1803-1812 (2009).
- 41) Kukitsu, T., Takayama, T., Miyanishi, K., Nobuoka, A., Katsuki, S., Sato, Y., Takimoto, R., Matsunaga, T., Kato, J., Sonosa, 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).
- 42) Takayama, T., Goji, T., Taniguchi, T., and Inoue, A. Chemoprevention of colorectal cancer -Experimental and clinical aspects-. *J. Med. Invest.*, 56: 1-5 (2009).
- 43) Ishikawa, H., Nakamura, T., Kawano, A., Gondo, N., and Sakai, T. Chemoprevention of colorectal cancer in Japan: a brief introduction to current clinical trials. *J. Gastroenterol.*, 44 (Suppl 19): 77-81 (2009).
- 44) Suzuki, S., Kojima, M., Tokudome, S., Mori, M., Sakauchi, F., Fujino, Y., Wakai, K., Lin, Y., Kikuchi, S., Tamakoshi, K., Yatsuya, H., and Tamakoshi, A. for Japan Collaborative Cohort Study Group. Effect of physical activity on breast cancer risk: findings of the Japan collaborative cohort study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 17: 3396-3401 (2008).
- 45) Xiang, J., Nagaya, T., Huang, X.-E., Kuriki, K., Imaeda, N., Tokudome, Y., Sato, J., Fujiwara, N., Maki, S., and Tokudome, S. Sex and seasonal variations of plasma retinol,

- $\alpha$ -tocopherol, and carotenoid concentrations in Japanese dietitians. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 9: 413-416 (2008).
- 46) Yasui, T., Suzuki, S., Itoh, Y., Tozawa, K., Tokudome, S., and Kohri, K. Eicosapentaenoic acid has a preventive effect on the recurrence of nephrolithiasis. *Urol. Int.*, 81: 135-138 (2008).
- 47) Ngoan, L.T., Khan, N.C., Mai, L.B., Anh, N.T., Huong, T.H., Thu, N.T., Lua, N.T., Hang, L.T., Ngoc, B.N., Hieu, N.V., Quyet, H.V., Tai, L.T., Van, D.D., Moore, M.A., Tokudome, S., and Yoshimura, T. Development of a semi-quantitative frequency questionnaire for dietary studies – Focus on vitamin C intake. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 9: 299-302 (2008).
- 48) Ngoan, L.T., Anh, N.T., Huong, N.T., Thu, N.T., Lua, N.T., Hang, L.T., Bich, N.N., Hieu, N.V., Quyet, H.V., Tai, L.T., Van, D.D., Khan, N.C., Mai, L.B., Tokudome, S., and Yoshimura, T. Gastric and colo-rectal cancer mortality in Viet Nam in the years 2005-2006. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 9: 299-302 (2008).
- 49) Ando, R., Nagaya, T., Hashimoto, Y., Suzuki, S., Itoh, Y., Umemoto, Y., Ikeda, N., Tozawa, K., Kohri, K., and Tokudome, S. Inverse relationship between obesity and serum prostate-specific antigen level in healthy Japanese men: a hospital-based cross-sectional survey, 2004-2006. *Urology*, 72: 561-565 (2008).
- 50) Lee, K.M., Kang, D., Clapper, M.L., Ingelman-Sundberg, M., Ono-Kihara, M., Kiyohara, C., Min, S., Lan, Q., Le Marchand, L., Lin, P., Lung, M.L., Pinarbasi, H., Pisani, P., Srivatanakul, P., Seow, A., Sugimura, H., Tokudome, S., Yokota, J., and Taioli, E. CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms, smoking, and lung cancer risk in a pooled analysis among Asian populations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 17: 1120-1126 (2008).
- 51) Ghadimi, R., Kuriki, K., Tsuge, S., Takeda, E., Imaeda, N., Suzuki, S., Sawai, A., Takekuma, K., Hosono, A., Tokudome, Y., Goto, C., Esfandiary, I., Nomura, H., and Tokudome, S. Serum concentrations of fatty acids and colorectal adenoma risk: a case-control study in Japan. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 9: 111-118 (2008).
- 52) Suwanrungruang, K., Sriamporn, S., Wiangnon, S., Rangsrakajee, D., Sookprasert, A., Thipsuntornsak, N., Satitvipawee, P., Poomphakwaen, K., and Tokudome, S. Lifestyle-related risk factors for stomach cancer in northeast Thailand. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 9: 71-75 (2008).
- 53) Agawa, H., Yamada, N., Enomoto, Y., Suzuki, H., Hosono, A., Arakawa, K., Ghadimi, R., Miyata, M., Maeda, K., Shibata, K., Tokudome, M., Goto, C., Tokudome, Y., Hoshino, H., Imaeda, N., Marumoto, M., Suzuki, S., Kobayashi, M., and Tokudome, S. Changes of mental stress biomarkers in ultramarathon. *Int. J. Sports Med.*, 29: 867-871 (2008).
- 54) Lin, Y., Kikuchi, S., Tamakoshi, K., Wakai, K., Kondo, T., Niwa, Y., Yatsuya, H., Nishio, K., Suzuki, S., Tokudome, S., Yamamoto, A., Toyoshima, H., Mori, M., and Tamakoshi, A. for Japan Collaborative Cohort Study Group for Evaluation of Cancer Risk. Active smoking, passive smoking, and breast cancer risk: findings from the Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk. *J. Epidemiol.*, 18: 77-83 (2008).
- 55) Fujino, Y., Mori, M., Tamakoshi, A., Sakauchi, F., Suzuki, S., Wakai, K., Tokudome, S., and Yoshimura, T. for the JACC Study Group. A prospective study of educational background and breast cancer among Japanese women. *Cancer Causes Control*, 19: 931-937 (2008).
- 56) Kojima, M., Hayano, J., Fukuta, H., Sakata, S., Mukai, S., Ohte, N., Seno, H., Toriyama, T., Kawahara, H., Furukawa, T.A., and Tokudome, S. Loss of fractal heart rate dynamics in depressive hemodialysis patients. *Psychosom. Med.*, 70: 177-185 (2008).
- 57) Cote, M.L., Chen, W., Smith, D.W., Benhamou, S., Bouchardy, C., Butkiewicz, D., Fong, K.M., Gené, M., Hirvonen, A., Kiyohara, C., Larsen, J.E., Lin, P., Raaschou-Nielsen, O., Povey, A.C., Reszka, E., Risch, A., Schneider, J., Schwartz, A.G., Sorensen, M., To-Figueras, J., Tokudome, S., Pu, Y., Yang, P., Wenzlaff, A.S., Wikman, H., and Taioli, E. Meta- and pooled analysis of GSTP1 polymorphism and lung cancer: a HuGE-GSEC review. *Am. J. Epidemiol.*, 169: 802-814 (2009).
- 58) Hattori, N., Hayashi, T., Nakachi, K., Ishikawa, H., Goto, C., Tokudome, Y., Kuriki, K., Hoshino, H., Shibata, K., Yamada, N., Fuku, M., Suzuki, S., Nagaya, T., Kobayashi, M., and Tokudome, S. Changes of ROS during a Two-day Ultra-marathon Race. *Int. J. Sports Med.*, (in press).
- 59) 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.*, 26: 1677-83 (2008).

- 60) Iwasaki, M., Yamamoto, S., et al. Dietary isoflavone intake and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *Breast Cancer Res. Treat.*, (in press).

#### 学会発表

- 1) 北橋 宗、高橋真美、武藤倫弘、寺岡直哉、杉村 隆、若林敬二、上田健太郎、中戸川清。Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)の選択的阻害剤によるBOP誘発ハムスター膵管早期病変の抑制。第15回日本がん予防学会、博多(2008年5月)
- 2) 寺岡直哉、武藤倫弘、小宮雅美、大坪理奈、高橋真美、北橋 宗、杉村 隆、若林敬二。HMG-CoA還元酵素阻害剤ピタバスタチンのMinマウス腸ポリープ生成に対する抑制作用。第15回日本がん予防学会、博多(2008年5月)
- 3) 武藤倫弘、小宮雅美、寺岡直哉、高橋真美、北橋 宗、杉村 隆、若林敬二。Minマウスの腸ポリープにおけるLDL受容体の発現と脂質の蓄積。第15回日本がん予防学会、博多(2008年5月)
- 4) 鈴木雅裕、山本修司、山地大樹、岩崎基、武藤倫弘、若林敬二、森山紀之。マルチスライスボリュームデータを用いた3次元体脂肪測定法の考案とそのソフトウェアの開発。日本放射線技術学会 第64回総会学術大会、パシフィコ横浜会議センター(2008年4月)
- 5) 高橋真美、石ヶ守里加子、庄司豊、北橋 宗、武藤倫弘、杉村 隆、若林敬二。Increased expression of osteopontin in azoxymethane-induced colon tumors in rodents. 第67回日本癌学会総会、名古屋(2008年10月)
- 6) 野見山玲子、武藤倫弘、寺岡直哉、小宮雅美、高橋真美、北橋 宗、杉村 隆、若林敬二。Expression of low-density lipoprotein receptor and lipid accumulation in intestinal polyps in Min mice. 第67回日本癌学会総会、名古屋(2008年10月)
- 7) 北橋 宗、高橋真美、武藤倫弘、寺岡直哉、

杉村 隆、若林敬二。Effect of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) blocker on hamster pancreatic ductal lesions induced by BOP. 第67回日本癌学会総会、名古屋(2008年10月)

- 8) 寺岡直哉、武藤倫弘、小宮雅美、野見山玲子、高橋真美、北橋 宗、杉村 隆、若林敬二。Role of Angptl-3, internal LPL inhibitor, in development of intestinal polyps in *Apc*-deficient mice. 第67回日本癌学会総会、名古屋(2008年10月)
- 8) 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(2008年2月)
- 9) 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(2008年2月)
- 10) 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(2008年2月)
- 11) 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(2008年2月)
- 12) Shimizu, M., Shirakami, Y., Hata, K., Hirose, Y., Tanaka, T., and Moriwaki, H. EGCG suppresses obesity-related colonic preneoplastic lesions in C57BUKsJ-dbl/db mice. 2008 AACR Annual Meeting, San Diego, CA (2008年4月)
- 13) Shirakami, Y., Shimizu, M., Sakai, H., Tatebe, H., Hara, Y., Tanaka, T., and Moriwaki, H. EGCG suppresses tumor growth by inhibiting activation of the VEGF/VEGFR axis in the xenograft model of human colon cancer and hepatoma. 2008 AACR Annual Meeting, San Diego, CA (2008年4月)
- 14) 杉江茂幸、田中卓二。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(2008年5月)
- 15) 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 (2008 年 5 月)
- 16) 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 (2008 年 5 月)
  - 17) 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、福岡 (2008 年 5 月)
  - 18) 田中卓二。食物・栄養とがん予防-天然化合物を用いた炎症関連、肥満関連大腸発がん抑制の試み。がん予防大会 2008 福岡、福岡 (2008 年 5 月)
  - 19) 宮本真吾、村上 明、田中卓二。脂肪細胞のレプチン分泌に対するノビレチンの抑制メカニズム。がん予防大会 2008 福岡、福岡 (2008 年 5 月)
  - 20) Oyama, T., Yamada, Y., Hirata, A., Yasui, Y., Kim, M., Kohno, H., Hara, A., Sugie, S., Tanaka, T., and Mori, H. The epigenetic transcriptional repression of Wnt antagonist genes in the development of colon tumors of *Apc*<sup>Min/+</sup> mouse. 第 67 回日本癌学会学術総会、名古屋 (2008 年 10 月)
  - 21) Katsurano, M., Niwa, T., Yamashita, S., Tanaka, T., and Ushijima, T. Identification of five CpG islands methylated in mouse colonic epithelia that underwent ulcerative colitis. 第 67 回日本癌学会学術総会、名古屋 (2008 年 10 月)
  - 22) Toyoda, T., Tsukamoto, T., Takasu, S., Tanaka, T., and Tatematsu, M. Effect of HMG-CoA reductase inhibitor (pitavastatin) on gastric cancer in *Helicobacter pylori*-induced Mongolian gerbils. 第 67 回日本癌学会学術総会、名古屋 (2008 年 10 月)
  - 23) Kim, M., Yasui, Y., Ishigamori-Suzuki, R., Miyamoto, S., Sugie, S., and Tanaka, T. A novel prodrug of 4'-geranyloxy-ferulic acid suppresses colitis-related colon carcinogenesis in mice. 第 67 回日本癌学会学術総会、名古屋 (2008 年 10 月)
  - 24) Yamaguchi, K., Kohno, H., Wakabayashi, K., and Tanaka, T. Suppression of 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis by a cyclooxygenase-1 selective inhibitor. 第 67 回日本癌学会学術総会、名古屋 (2008 年 10 月)
  - 25) Shirakami, Y., Shimizu, M., Adachi, S., Tanaka, T., and Moriwaki, H. EGCG suppresses tumor growth by inhibiting the VEGF/VEGFR axis in the xenograft model of human colon cancer and hepatoma. 第 67 回日本癌学会学術総会、名古屋 (2008 年 10 月)
  - 26) Shimasaki, T., Ishigaki, Y., Nakaya, N., Nakajima, H., Tomosugi, N., Tanaka, T., Mai, W., Kawakami, K., Minamoto, T., and Motoo, Y. Combined effect of gemcitabine and GSK3b inhibitor against pancreatic cancer: Basic analysis for future clinical trial. 第 67 回日本癌学会学術総会、名古屋 (2008 年 10 月)
  - 27) 宮本真吾、安井由美子、村上 明、大東 肇、田中卓二。遺伝性肥満 db/db マウスにおける大腸前がん病変の生成に対する quercetin の抑制作用。第 13 回日本フードファクター学会学術集会、東京 (2008 年 11 月)
  - 28) 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会、東京 (2008 年 11 月)
  - 29) Yasui, Y., Miyamoto, S., Kim, M., Oyama, T., Sugie, S., Murakami, A., and Tanaka, T. Zerumbone, a tropical ginger sesquiterpene, inhibits colon and lung carcinogenesis in mice. 4th International Niigata Symposium on Diet and Health - "Integrative Functions of Diet in Anti-aging and Cancer Prevention", Niigata (2008 年 11 月)
  - 31) 高橋智、白井智之。動物モデルを用いた前立腺癌発生・進展に関連する諸要因の解析: ヒト前立腺癌組織への応用。第 97 回日本病理学会総会、金沢 (2008 年 5 月)
  - 32) 高橋智、白井智之。ラット前立腺癌モデルを用いた化学予防物質の検討。がん予防大会 2008、福岡 (2008 年 5 月)
  - 33) 高橋智、シーニアズマン、佐藤慎哉、小宮雅美、唐明希、白井智之。アンジオテンシン受容体阻害剤によるラット前立腺癌発生抑制。第 67 回日本癌学会学術総会、名古屋 (2008 年 10 月)
  - 34) Takahashi, S., Seeni, A., Komiya, M., Sato, S., and Shirai, T. Suppression



- effect of prostate carcinogenesis by angiotensin II receptor blocker in Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate (TRAP) model. American Association for Cancer Research Special Conference in Cancer Research. "Advances in Prostate Cancer Research". San Diego, CA (2009年1月)
- 35) 高橋智、佐藤慎哉、小宮雅美、小川久美子、白井智之。TRAP ラットの前立腺癌の去勢による退縮とテストステロン再負荷による腫瘍発生。第25回日本毒性病理学会、浜松(2009年1月)
- 36) 上村博司。酸化ストレスによる前立腺の癌化とARBの抑制効果、第24回前立腺シンポジウム、東京(2008年12月)
- 37) 上村博司。前立腺癌に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬の臨床応用、前立腺癌基礎から臨床へ 新たな治療法の探索、第67回日本癌学会学術総会、名古屋(2008年10月)
- 38) 塚本徹哉、立松正衛。Helicobacter pylori感染と高食塩食によるN-methyl-N-nitrosourea誘発マウス腺胃発癌促進効果。がん予防大会2008福岡、福岡(2008年5月)
- 39) 豊田武士、塚本徹哉、高須伸二、田中卓二、立松正衛。Effect of HMG-CoA reductase inhibitor (pitavastatin) on gastric cancer in Helicobacter pylori-infected Mongolian gerbils. 第67回日本癌学会学術総会、名古屋(2008年10月)
- 40) 今岡達彦、西村まゆみ、島田義也。電離放射線およびメチルニトロソ尿素によるラット乳がん誘発作用の年齢依存性およびそのメカニズム。第67回日本癌学会学術総会、名古屋(2008年10月)
- 41) 今岡達彦、西村まゆみ、飯塚大輔、柿沼志津子、島田義也。重粒子線のラット乳がん誘発作用。日本放射線影響学会第51回大会、北九州市(2008年11月)
- 42) 今岡達彦、西村まゆみ、波多野由希子、飯塚大輔、柿沼志津子、島田義也。電離放射線およびメチルニトロソ尿素によるラット乳がん誘発作用の年齢依存性およびそのメカニズム 平成20年度京都大学原子炉実験所専門研究会、大阪府(2008年9月)
- 43) 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。放射線誘発ラット乳がんにおけるゲノムコピー数異常の網羅的解析。平成20年度京都大学原子炉実験所専門研究会、大阪府泉南郡(2008年9月)
- 44) 岡本美恵子、今岡達彦、西村まゆみ、島田義也。Minマウスにおける放射線発がん機構の解析。第23回発癌病理研究会、鳥羽市(2008年8月)
- 45) 柿沼志津子、甘崎佳子、山内一己、高島貴志、古渡礼恵、今岡達彦、西村まゆみ、島田義也。放射線と化学物質の複合曝露によるマウス胸腺リンパ腫の発生とIkarosの変異解析。京都T細胞会議第18回学術研究集会、京都市(2008年6月)
- 46) 柿沼志津子、尚奕、山内一己、中田章史、今岡達彦、西村まゆみ、波多野由希子、島田義也。宇宙放射線によるマウスの寿命短縮効果。日本宇宙生物科学会第22回大会、橿原市(2008年9月)
- 47) 柿沼志津子、山内一己、甘崎佳子、西村まゆみ、高島貴志、今岡達彦、島田義也。低線量放射線はエチルニトロソウレアによるT細胞白血病発生を抑制する。日本放射線影響学会第51回大会、北九州市(2008年11月)
- 48) Imaoka, T. Possible fingerprints of radiation-induced mammary cancers in rats. Workshop on "Radiation Risk of Breast Cancer: what can/should we do in the future?," Hiroshima(2008年10月)
- 49) Nishimura, M., Imaoka, T., Kakinuma, S., Yamaguchi, Y., Ohmachi, Y., Yamashita, S., Ushijima, T., and Shimada, Y. Expression and promoter methylation of Slc family genes in rat mammary carcinomas induced by different etiologies. The 26th Congress of the International Association for Breast Cancer Research, Kurashiki(2008年9月)
- 50) Shimada, Y., Yamauchi, K., Nakata, A., Ariyoshi, K., Takabatake, T., Imaoka, T., Amasaki, Y., Kodama, Y., Sudo, S., Nishimura, M., and Kakinuma, S. Modification of threshold dose in radiation-induced mouse lymphoma development. International Symposium on Genotoxic and Carcinogenic Thresholds, Tokyo(2008年7月)
- 51) Shimada, Y., Tokairin, Y., Taniguchi, K., Miyoshi, T., Kodama, Y., Takimoto, M., Arai, M., Imaoka, T., Nishimura, M., Kakinuma, S. Radiation accelerates carcinogenesis in Mhl1 knockout mice, International Symposium on Carcinogenesis and Genetic Effects of Low Dose Radiation Exposure, Rokkasho(2008年10月)

- 52) 窪田直人、窪田哲也、山内敏正、植木浩二郎、箕越靖彦、門脇 孝。アディポネクチンの摂食・エネルギー調節における役割。第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会、東京 (2008 年 5 月)
- 53) 窪田直人、窪田哲也、高橋雄大、山内敏正、植木浩二郎、門脇 孝。血管内皮細胞におけるインスリン受容体基質(IRS)2 の役割の解明。第 1 回日本肥満症治療学会学術集会、東京 (2008 年 6 月)
- 54) 窪田直人、窪田哲也、山内敏正、植木浩二郎、門脇 孝。血管内皮細胞におけるインスリンシグナルと骨格筋インスリン抵抗性。第 14 回成人病の病因・病態の解明に関する研究会、長野 (2008 年 7 月)
- 55) Kubota, N., Kubota, T., Kumagai, H., Yamauchi, T., Ueki, K., Kadowaki, T. Insulin signaling defect in endothelial cells causes skeletal muscle insulin resistance. 第 40 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、茨城 (2008 年 7 月)
- 56) 窪田直人、窪田哲也、伊藤晋介、山内敏正、植木浩二郎、門脇 孝。肝臓の糖代謝における IRS-1、IRS-2 の役割の検討。第 26 回日本内分泌学会内分泌代謝学サマーセミナー、愛知 (2008 年 7 月)
- 57) 窪田直人、窪田哲也、伊藤晋介、山内敏正、植木浩二郎、門脇 孝。肝臓の糖代謝における IRS-1、IRS-2 の役割の検討。第 13 回アディポサイエンス研究会、大阪 (2008 年 8 月)
- 58) 窪田直人、大杉満、植木浩二郎、野田光彦、門脇 孝。膵  $\beta$  細胞量調節機構と 2 型糖尿病。第 8 回 Islet Biology 研究会、東京 (2008 年 8 月)
- 59) 窪田直人、門脇 孝。アディポカイン異常とメタボリックシンドローム。第 16 回日本ステロイドホルモン学会学術集会、福井 (2008 年 11 月)
- 60) 窪田直人、門脇 孝。インスリン抵抗性とメタボリックシンドローム。第 6 回徳島大学疾患酵素研究センターシンポジウム、徳島 (2008 年 12 月)
- 61) 窪田直人、窪田哲也、山口真一、山内敏正、植木浩二郎、門脇 孝。インスリン感受性調節における血管内皮細胞インスリンシグナルの役割。第 23 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会、岡山 (2009 年 2 月)
- 62) 窪田直人、窪田哲也、門脇 孝。肝臓の糖・脂質代謝における IRS-1、IRS-2 の機能的な役割分担。第 43 回糖尿病学の進歩レクチャー、長野 (2009 年 2 月)
- 63) 窪田直人、窪田哲也、山口真一、山内敏正、植木浩二郎、鎌田勝雄、門脇 孝。血管内皮細胞のインスリンシグナル障害は骨格筋インスリン抵抗性を引き起こす。第 129 年会日本薬学会、京都 (2009 年 3 月)
- 64) Kubota, N., Kubota, T., Itoh, S., Terauchi, Y., Ueki, K., and Kadowaki, T. Dynamic functional relay between insulin receptor substrate-1 and -2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding. The 68th American Diabetes Association Scientific Sessions, San Francisco, CA (2008 年 6 月)
- 65) Kubota, N., Kubota, T., Yamauchi, T., Ueki, K., and Kadowaki, T. Dynamic functional relay between insulin receptor substrate-1 and -2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding. The 4th Scientific Meeting of Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group, Osaka (2008 年 9 月)
- 66) Kubota, N., Kubota, T., Yamauchi, T., Ueki, K., and Kadowaki, T. Dynamic functional relay between insulin receptor substrate-1 and -2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding. The 1st Insulin Resistance in Metabolic Disease Forum, Osaka (2008 年 9 月)
- 67) Takayama, T., and Niitsu, Y. Aberrant Crypt Foci (ACF): Detection, Genetic Abnormalities, and Clinical Applications. Annual Meeting of American Association of Gastroenterology, (2008 年 5 月)
- 68) 石川秀樹。家族性大腸腺腫症における同一家系内の大腸ポリープ発現の差異に関する検討。第 94 回日本消化器病学会総会、福岡 (2008 年 5 月)
- 69) 石川秀樹、権藤久延、河野敦。PD2-1 徹底的な内視鏡的ポリープ摘除で家族性大腸腺腫症の大腸癌は予防できるか。第 75 回日本消化器内視鏡学会総会、横浜 (2008 年 5 月)
- 70) Hideki Ishikawa. Probiotics and Colorectal Diseases Symposium. 15th International Confress of Dietetics, Yokohama (2008 年 9 月)
- 71) 石川秀樹。日本の大腸癌はなぜ増えたのか？予防は可能なのか？第 10 回消化器病病態研究会、名古屋 (2008 年 9 月)
- 72) 石川秀樹。日本の大腸癌はなぜ増えたのか？

か？予防は可能なのか？広島早期大腸癌研究会、広島（2008年9月）

- 73) 石川秀樹。大腸癌からみた遺伝性非ポリポーシス大腸癌(HNPCC)における子宮体癌について。第17回日本婦人科がん検診学会、東京（2008年9月）
- 74) 石川秀樹。疫学分野における臨床試験の実例。第16回日本疫学会疫学セミナー、金沢（2009年1月）

#### 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

「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

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アディポサイトカインであるアディポネクチンを欠損させた *Apc* 遺伝子欠損マウス (Min マウス) を作成し、アディポネクチン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 マウスにおいてアディポネクチンをヘテロ、ホモ欠損させると、アディポネクチンが減少し、野生型の 2-3 倍腸ポリープ数が増加することがわかった。その他の血清アディポサイトカイン値への影響を調べると、血清 Pai-1 値が上昇していることが明らかとなった。

A. 研究目的

がんは、1981 年以来、我が国において死亡原因の第 1 位を占め、今後もさらに増え続けるものと予測される。このようながんの増加を抑制することは極めて重要である。本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

*Apc* 遺伝子の欠損している Min マウスはヒトのメタボリック症候群に似た病態を呈し、高脂血症やアディポサイトカインであるアディポネクチンの発現抑制が認められる。また近年、大腸腺腫発症リスクと血清アディポネクチン値との間に逆相関が認められることが報告されている。そこで、アディポネクチンを欠損した 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アディポネクチンと *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。5 週齢の雄アディポネクチン遺伝子欠損マウスは門脇孝博士 (東京大学 糖尿病代謝内科) より供与していただいた。Genotype の解析は、報告に従い、3 週齢の時にマウスの尾サンプルから DNA を抽出し、PCR-RFLP 法を用いて行った。雄、雌各々 9 週齢、12 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。

更に野生型とダブルノックアウト (+/-, -/-) マウスの血清におけるアディポサイトカイン量を Multiplex kits (LINCplex, USA) を用いて測定した。実験期間中は毎週体重と摂取餌量を計測した。統計学的解析には Dunnett の多重比較検定を用いた。P < 0.05 である場合に有意であるとした。

(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

12 週齢のアディポネクチン欠損 Min マウスの血清におけるアディポネクチン量を測定したところ、アディポネクチン (+/+) Min マウスでは 5.6 µg/ml、ヘテロ欠損 (+/-) マウスでは 3.0 µg/ml、ホモ欠損 (-/-) マウスで検出出来ないレベルであった。また、アディポネクチン欠損 Min マウスにおける肝臓のアディポネクチン受容体 (Adipo-R1, -R2) の発現量を Realtime PCR にて測定し、受容体の発現量はアディポネクチンの欠損によって影響しないことがわかった。アディポネクチンを欠損した *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