

200924013 A

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

武藤 倫弘 (国立がんセンター研究所)

研究分担者

田中 卓二 (金沢医科大学)
塚本 徹哉 (藤田保健衛生大学)
河田 純男 (山形大学)
高山 哲治 (徳島大学)
石川 秀樹 (京都府立医科大学)
徳留 信寛 (国立健康・栄養研究所)
窪田 直人 (東京大学)
高橋 智 (名古屋市立大学)
上村 博司 (横浜市立大学)
今岡 達彦 (放射線医学総合研究所)
山本 精一郎 (国立がんセンターがん対策情報センター)

平成22(2010)年3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書研究 武藤 倫弘	1
---------------------------------	---

II. 分担研究報告

1. 大腸発がん抑制物質の検索 武藤 倫弘	19
2. 大腸・舌発がん抑制物質の検索 田中 卓二	23
3. アンジオテンシン II受容体拮抗剤ロサルタンによるマウス大腸がんの予防効果 塚本 徹哉	29
4. 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	33
5. 大腸ACFを用いた大腸がん予防薬の評価 高山 哲治	35
6. 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防 石川 秀樹	37
7. 多発生大腸腫瘍患者の発がん予防 徳留 信寛	43
8. 脂肪細胞とアディポカイン 窪田 直人	49
9. 前立腺発がん抑制物質の検索 高橋 智	55
10. 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 上村 博司	59
11. 乳腺発がん抑制物質の検索 今岡 達彦	65
12. 乳がんの予防要因の解析 山本 精一郎	69

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	77
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	89
-----------------	----

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 武藤 倫弘 国立がんセンター研究所
がん予防基礎研究プロジェクト 室長

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、大腸発がん促進に寄与すると考えられる細胞内脂肪滴及びその吸収に係る low density lipoprotein 受容体 (LDLR) の発現を *Apc* 遺伝子欠損マウス (Min マウス) の腸ポリープ上皮にて検討し、脂肪滴が存在する部位に一致して LDLR が強発現していることを見出した。さらに LDLR を欠損させた Min マウスを作成し、LDLR の腸発がんへの関与を検討すると腸ポリープ数が減少することがわかった。AOM+DSS 処理した LDLR ホモ欠損マウスにおける大腸腺がんの発生頻度及び、発生個数はいずれも野生型マウスと比べ有意に低く、腫瘍体積も小さかった。AOM+DSS 処理した ICR マウスにロサルタンとアスピリンを併用すると、TNF- α 、IL-1 β の発現が低下し、浸潤した大腸腫瘍の発生率も有意に減少した。横断研究によって、アディポネクチンの低下は、ヒト大腸腫瘍（腺腫と早期がん）のリスク上昇に関与することが示唆された。家族性大腸腺腫症患者に対する予防介入試験として、低用量アスピリン腸溶錠（100mg/day）による試験をほぼ終了し、現在、解析中である。多発性大腸腺腫症患者に対する低用量アスピリン腸溶錠の効果を評価する臨床試験はエントリーが終了し、進行中である。アディポネクチン欠損マウスに高脂肪食を与えると肝臓に炎症、中心静脈周囲の線維化をきたし、一部には腺腫が形成された。アンジオテンシン受容体阻害剤 (ARB) による TRAP ラット前立腺がんに対する抑制メカニズムの1つとして ER β を介したアンドロゲン受容体の転写活性抑制が考えられた。前立腺全摘後の患者に ARB を投与すると、PSA の再上昇は緩徐になり、AR 陽性組織では抑制効果が6倍に延長した。

分担研究者

武藤倫弘	国立がんセンター研究所	室長
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
塚本徹哉	三重大学	准教授
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	国立健康・栄養研究所	理事長
窪田直人	東京大学大学院	特任准教授
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
今岡達彦	放射線医学総合研究所	研究員
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

新規がん予防剤を検索、開発する基礎研究を行うとともに、発がんの高危険度群と考えられる人々を対象とした臨床研究を行うことにより、安全性の高い有効ながん予防方法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 大腸発がん抑制物質の検索

〔脂肪滴及び LDL 受容体発現の検討〕 6 週齢の雌 Min マウス及びその野生型マウスを入荷し、それぞれ 5 匹ずつ 15 週齢まで飼育した。腸ポリープ内の脂肪滴を Oil-red O 染色及び電子顕微鏡にて検討した。また、low density lipoprotein 受容体 (LDLR) の局在を免疫組織化学染色にて検討し、更に、LDLR の発現を real-time PCR にて評価した。

〔LDL 受容体欠損 Min マウスの作成とその評価〕 LDLR 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により LDLR と *Apc* 遺伝子を欠損したダブルノックアウトマウスを作成した。雄、雌各々、10 週齢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(TG)及び総コレステロール量を測定した(7週齢のマウスは作成中)。また、コレステロール分画を計測した。

[LDL 受容体欠損マウスにおける大腸腫瘍生成の抑制]

5週齢雄性 LDLR ホモ欠損マウスおよび野生型マウスに azoxymethane(AOM:10 mg/Kg 体重)を腹腔内投与後、一週間 2% dextran sulfate sodium (DSS)を飲水投与した。実験開始後 20週にて大腸腫瘍病変の発生を 2群で比較し、病理学的、血清学的解析を行った。

(2) アンジオテンシン II 受容体拮抗剤ロサルタンによるマウス大腸がんの予防効果

[実験1] 6週齢雄性 ICR マウスに AOM+DSS を投与し、その後、ロサルタンと非ステロイド性抗炎症剤であるアスピリンを複合混餌投与した。第14週で屠殺し、大腸腫瘍の生成に対する薬剤の影響を病理組織学及び分子生物学的に検討した。

[実験2] 6週齢 Min マウスに 2%DSS を飲水投与し、ロサルタンを 8週間混餌投与した後、Min マウスの生存率、Min マウスに生成した腸腫瘍の体積を計測した。

(3) 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

山形大学医学部附属病院において、同意が得られ、大腸内視鏡検査を受けた男性患者(対照群 26名、腺腫 47名、早期がん 34名、進行がん 17名)の採血を行った。そして、各群における背景因子、アディポネクチンを含む代謝に関連した因子を測定した。腺腫、早期がん、進行がんにおける各因子のオッズ比を求め、ロジスティック回帰分析を行った。

(4) 大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価

対象は、下部直腸領域に aberrant crypt foci (ACF) を有する患者である。対象者の直腸ポリープは、内視鏡的に全切除し、clean colon とした。これらに、スリダク 300 mg/日、エトドラク 400 mg/日、プラセボ(ラクトース 400 mg/日)を 2ヶ月間投与し、2ヶ月後に ACF 数を再度評価した。また、1年後の直腸ポリープの発生率も評価した。

(5) 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防

家族性大腸腺腫症患者を対象として、二重盲検法による無作為割付試験を行った。大腸がん予防のための食生活指導を全員に実施し

た上で、低用量アスピリン (100 mg) 腸溶錠を投与する群とプラシーボ錠を投与する群に分けた。目標数は各群 50 人、全体で 100 人である。投与期間は 6 から 10 ヶ月間である。主エンドポイントは 大腸腫瘍の増減である。

(6) 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 歳以下の患者である。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 (100 mg/日) 腸溶錠またはプラシーボ錠である。主エンドポイントは、2年目の大腸内視鏡検査における新たな大腸腫瘍の発生の有無であり、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などである。大腸腫瘍の発生に関しては 2年目の大腸内視鏡検査後も 1年間観察し、評価する。

(7) 脂肪細胞とアディポカイン

野生型マウス、アディポネクチン欠損マウスを 8週齢の時点で 2群に分け、1群は高脂肪食を、もう 1群は普通食を投与した。高脂肪食は脂肪含量(重量比) 32%、脂肪由来カロリー比で約 60%のものを使用した。それぞれのマウスに対して 24週、48週間負荷した時点で、血清生化学、血清脂質、血中アディポネクチン濃度、肝臓組織内のトリグリセリド含量を測定した。また、肝臓より RNA を抽出し、炎症や線維化、酸化ストレスなどの種々のマーカーの発現を検討した。さらに肝臓の組織学的解析も行った。

(8) 前立腺発がん抑制物質の検索

テルミサルタン投与群および対照群の TRAP ラット(4匹)の腹葉前立腺組織から total RNA を抽出し、マイクロアレイ解析を行った。アレイデータは定量的 RT-PCR で確認した。In vitro の検討においては、ヒト前立腺がん細胞株 LNCaP cell を使用し、細胞増殖は WST-1 assay、プロモーター活性はレポーター遺伝子である pGL3/PSA promoter ベクターを用いて Dual luciferase reporter assay により解析した。

(9) 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

対象は、前立腺全摘術を受けた早期前立腺がん症例で、PSA が 0.2 ng/ml 以上である症例である。この対象にオルメサルタンを、維持量として 20 mg 継続投与した。オルメサル

タン投与前後の PSA 上昇を倍化時間 (PSA doubling time : PSA-DT) で換算し、比較した。さらに、摘出された前立腺標本を、抗 AR 抗体で免疫組織染色し、染色陽性と陰性症例における PSA-DT を比較した。

(10) 乳腺発がん抑制物質の検索

3 週齢雌性ラットに高脂肪あるいは低脂肪飼料を与えた。7 週齢時に高脂肪飼料給餌群を易肥満および抗肥満個体に分別し、全個体に 4Gy の γ 線を照射した。直後よりアンジオテンシン II 受容体ブロッカー (ARB) であるロサルタン (150 ppm) およびカンデサルタン (25 ppm) を持続飲水投与し、照射 30 週後に腫瘍を解析した。遺伝子発現はマイクロアレイ、定量的 PCR および免疫組織化学染色を用いて解析した。

(11) 乳がんの予防要因の解析

日本人の乳がんリスクに関する疫学研究とゲイルモデルを参考に、6 つの予測モデルを設定した。また、どのモデルにおいても年齢による乳がんリスクの違いや乳がん以外で死亡する確率 (競合リスク) を考慮して、予測確率を推定した。これら 6 つのモデルからより予測力が高いモデルを選ぶために、厚生労働省多目的コホート研究 (JPHC study) コホート I データ (21, 853 人) を用いたクロスバリデーションにより各モデルの予測力を評価した。さらに、この結果から最も予測性能の良いモデルを 1 つ選択した後に、コホート I データとは独立な JPHC study コホート II データ (32, 523 人) を用いてモデルの妥当性評価を行った。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

(1) 大腸発がん抑制物質の検索

[脂肪滴及び LDL 受容体発現の検討] Min マウスの解剖時に摘出した小腸中位部と遠位部をスイスロール状に巻き凍結切片を作成し、脂肪を赤色に染色する Oil-red O 染色にて脂質の有無を検討したところ、Min マウスの腸ポリープ上皮部に多数の大きな脂肪滴を観察す

ることができた。一方、Min マウスの小腸の非ポリープ部及び野生型マウスの小腸絨毛においては絨毛の頂上部において微細な赤色に染まる点を観察するに留まった。電子顕微鏡を用いて Min マウスの腸ポリープの上皮部を観察すると細胞質内の大部分を占める脂肪滴が観察された。次に、免疫組織染色を行うと腸ポリープの外側上皮に強い LDLR の発現を認め、脂肪滴のある部位とほぼ一致して発現していることがわかった。一方、Min マウスの非ポリープ部の小腸絨毛において LDLR の発現は認められなかった。Min マウスのポリープ部位の LDLR 発現量は非ポリープ部位より約 4 倍高く、野生型マウスの小腸絨毛部と比べ約 10 倍高いことがわかった。

[LDL 受容体欠損 Min マウスの作成とその評価] LDLR を欠損させた Min マウスを作成し、LDLR の大腸発がんへの関与を検討したところ、10 週齢雄の LDLR をホモ欠損させた Min マウスでは、血清 LDL 値がさらに上昇し、ホモ欠損マウスは野生型マウスの 2 倍になることがわかった。また、LDLR をヘテロ、ホモ欠損させた雄 Min マウスでは、1 匹当たりの平均腸ポリープ数はそれぞれ 98.6 個、50.0 個となり、野生型の 85%、40% にまで減少することがわかった。雌も同様な結果であった。

[LDL 受容体欠損マウスにおける大腸腫瘍生成の抑制]

LDLR ホモ欠損マウスにおける大腸腺がんの発生頻度 (21%、 $p < 0.01$) 及び、発生個数 (1.43 ± 0.13 , $p < 0.001$) はいずれも野生型マウス (80%, 3.10 ± 2.38) と比べ有意に低く、腫瘍体積も野生型マウス ($133 \pm 38 \text{ mm}^3$) と比べ、LDLR ホモ欠損マウス ($75 \pm 19 \text{ mm}^3$) では小さかった。発生した大腸がんや背景粘膜における LDLR を免疫組織学的に検討すると、LDLR ホモ欠損マウスでの発現はなく、野生型マウスで発現が認められた。LDLR ホモ欠損マウスの血清総コレステロール値 (414 ± 41 vs. $131 \pm 21 \text{ mg/dl}$)、トリグリセリド値 (230 ± 51 vs. $126 \pm 21 \text{ mg/dl}$) は野生型マウスに比べ有意に高く、アディポネクチン値 (16.6 ± 2.1 vs. $12.1 \pm 3.5 \text{ mg/dl}$) も有意に高かった。

(2) アンジオテンシン II 受容体拮抗剤ロサルタンによるマウス大腸がんの予防効果

[実験 1] ロサルタンまたはアスピリンを投与した ICR マウスの大腸腫瘍の発生率、発生数に改善は見られなかった。腸管における 30 mm^3 以上の大きさの腫瘍は、対照群に比べて、ロサルタン投与群で有意に小さく、腫瘍の増殖抑制が認められた。ロサルタン投与群では、

MMP-2、FGF-2、Survivin の発現が低下し、増殖抑制に影響したと考えられた。ロサルタン+アスピリン併用群では、TNF- α 、IL-1 β が低下し、浸潤した腸腫瘍も有意に減少した。

[実験 2] ロサルタンによる Min マウスの生存率の改善が見られ、腸管における 10 mm³ 以上の大きさの腫瘍は、対照群に比べてロサルタン投与群で有意に縮小し、腫瘍の増殖抑制効果が認められた。

(3) 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

大腸腺腫群において、単変量解析を行うと、高トリグリセリド血症と低アディポネクチン血症のオッズ比が有意に上昇したが、多変量解析では、低アディポネクチン血症のみ有意にオッズ比を上昇させた (OR 5.762 [95%CI 1.683-19.739], $p=0.005$)。早期大腸がん群において単変量解析を行うと、高い BMI 値、高トリグリセリド血症と低アディポネクチン血症のオッズ比が有意に上昇したが、多変量解析では、腺腫と同様に低アディポネクチン血症のみ有意にオッズ比を上昇させた (OR 4.495 [95%CI 1.090-18.582], $p=0.038$)。一方、進行大腸がん群において、低アディポネクチン血症のオッズ比は有意に上昇せず、収縮期血圧のみ、単変量解析にて有意なオッズ比の上昇を示した。

(4) 大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価

全体で 189 名の参加を登録し、プラセボ群に 62 例、スリンダク群に 63 例、エトドラク群に 64 例を割り付けした。治療前の ACF 数は、プラセボ群 7.12 \pm 4.53 個、スリンダク群 7.15 \pm 3.98 個、エトドラク群 7.01 \pm 3.89 個であった。2ヶ月後の ACF 数は、プラセボ群 6.35 \pm 5.69 個、スリンダク群 3.77 \pm 2.86 個、エトドラク群 5.91 \pm 4.93 個であり、スリンダク群で有意に減少した。スリンダク群においては、1年後のポリープの数、発生率ともに減少した。2ヶ月間という短期間の治療であるため、いずれの群も副作用を認めず、90%以上の高いコンプライアンスが得られた。

(5) 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防

参加呼び掛けを 2007 年 5 月より開始し、16ヶ月間に 50 人に参加を呼び掛け、35 人が参加に同意した。試験薬の服用中、重篤な副作用の発生はなかったが、10 人が試験終了した時点 (最後の内視鏡検査の受検時) において、貧血の進行 (参加時 Hb13.2、終了時 Hb10.0)

と比較的大きな吻合部潰瘍を各々 1 名に認めため、さらなるエントリーは中止した。2009 年 3 月時点で試験参加を同意したもののその後、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、全員が試験を終了した。2009 年 12 月にキーオープンを行い、現在、データを解析中である。

(6) 多発性大腸腫瘍患者の発がん予防

倫理委員会の承認が得られた各施設から参加呼び掛けを開始した。2007 年 1 月から 2009 年 7 月末までの 31 カ月間、参加を呼び掛けた。491 人に参加を呼び掛け、390 人 (79%) が参加に同意しエントリーは終了とした。2010 年 1 月末の時点にて、2 年間の試験薬服用を終了した者は 202 人である。試験参加中の重篤な副作用として、出血性十二指腸潰瘍、ステイプンス・ジョンソン症候群、硬膜下血腫の 3 例があったが、キーオープンすると、全例プラシーボ群であった。2011 年 7 月末に、試験薬の服用が終了する。

(7) 脂肪細胞とアディポカイン

アディポネクチン欠損マウスは野生型マウスに比し普通食下で既に肝トリグリセリド含量の増加が認められ、48 週間の高脂肪食負荷により肝の炎症、中心静脈周囲の線維化をきたし、一部には腺腫の形成が認められた。アディポネクチン欠損マウスは高脂肪食負荷 24 週目より野生型マウスに比し肝 TNF α の発現が約 3 倍に増加していた。アディポネクチン欠損マウスでは高脂肪食負荷 24 週目より procollagen α I の発現が約 4 倍に増加しており、高脂肪食負荷 48 週では野生型マウスに比べ中心静脈周囲の肝線維化面積が 1.4 倍に増大していた。アディポネクチン欠損マウスでは高脂肪食負荷 48 週にて肝臓の一部に腫瘍形成が認められ、cyclin D1 の発現亢進が認められた。

(8) 前立腺発がん抑制物質の検索

テルミサルタンを投与した TRAP ラットの前立腺の腹葉をマイクロアレイにより解析すると、テルミサルタンを投与しない TRAP ラットに比べて ER β の発現が増加した。その ER β 発現の増加は定量的 RT-PCR により確認できた。LNCaP 細胞においてもテルミサルタンあるいはカンデサルタン処置により ER β 発現が増加した。選択的 ER β アゴニストである Diarylpropionitrile (DPN) あるいは Biochanin A (BCA) で LNCaP 細胞を処理するとその増殖が抑制された。また、LNCaP に ER β を

強制発現させると PSA プロモーター活性が抑制され、DPN および BCA によってもその活性は抑制された。siRNA により LNCaP におけるアンドロゲン受容体をノックダウンすると DPN、BCA による細胞増殖抑制効果が消失することから、ER β による PSA プロモーター活性の抑制は AR を介していると考えられた。

(9) 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

15 症例における平均年齢は 70 歳であり、診断時の PSA は平均 7.53 ng/ml、グリソンスコアは 6 (3 例)、7 (7 例)、8 以上 (4 例)、不明 (1 例) であった。病理病期は T2 (13 例)、T3 (1 例)、不明 (1 例) で、PSA nadir 値は 0.063 ng/ml であった。オルメサルタン投与前の PSA-DT は平均 323.5 日であり、投与後は平均 751.6 日と 2 倍以上に延長した。前立腺組織を抗 AR 抗体で免疫染色すると、がん細胞や腺上皮細胞に AR が染まり、間質細胞も陽性となる症例があった。AR 陽性と陰性の症例における、オルメサルタン投与前後の PSA-DT を解析すると、AR 陰性症例の投与前後の PSA-DT は約 2 倍であったが、AR 陽性症例の PSA-DT は約 6 倍と延長しており、両群間で有意な差を認めた ($p < 0.01$)。また、AR 陰性症例の PSA-DT は、非投与群の 0.2 ng/ml 前後での PSA-DT と同様 (約 2 倍) であった。

(10) 乳腺発がん抑制物質の検索

ロサルタン投与群、カンデサルタン投与群、非投与群における乳がんの発生率は、易肥満、抗肥満、低脂肪摂取個体において有意な差は見られなかった。腺腫・線維腺腫の発生は、非投与群で各々 90、60、63% であるのに対し、ロサルタン投与群で各 60、57、53%、カンデサルタン投与群で各 70、53、70% であり、ロサルタンを投与した易肥満個体に有意な抑制が認められた。高脂肪飼料群に生成した乳がんは、AR (*Agtr1a*) 遺伝子の発現が高く、上皮および間質にその発現が認められた。いずれのサルタン投与群においても、全身的レニン・アンジオテンシン系 (RAS) 抑制により血漿中アンジオテンシン II が有意に増加したが、乳がん組織における AR 発現量は非投与群と同等であった。マイクロアレイにより解析すると、易肥満個体に生成した乳がんは、他の乳がんと比較してインスリン受容体シグナル・糖取り込み・タンパク合成に関連する遺伝子発現が亢進していた。

(11) 乳がんの予防要因の解析

コホート I データを用いたクロスバリデー

ションによる評価により、初経年齢、初産年齢、乳がん家族歴、乳腺症あるいは乳腺腫瘍の既往歴 (良性疾患既往歴)、BMI の 5 つのリスク因子を含むモデルを選択した。コホート II データによる妥当性評価の結果、ハイリスクグループを 10 年罹患確率 $\geq 1\%$ と定義した場合、ハイリスクと予測された対象者集団とそれ以外の集団の生存曲線は十分に分離されることが示された (ログランク検定 $p < 0.0001$)。一方、感度 (10 年以内に罹患した人のうちハイリスク者と予測された人の割合)、特異度 (10 年以内に罹患しなかった人のうちハイリスク者と予測されなかった人の割合) はそれぞれ 52.7%、59.4% であった。また、コホート II データにおける予測 10 年罹患確率の分布をみると、0.5%~1% の対象者が最も多く全体の 56.7% を占めていた。予測 10 年罹患確率が 3% 以上となるような乳がんのハイリスク者は全体の 0.2% であった。

D. 考察

(1) 大腸発がん抑制物質の検索

これまでに、動物発がんモデルにおいて腸ポリープに脂肪滴が蓄積しているという報告はない。一方、近年、ヒト大腸がん手術検体において、がん細胞に脂肪滴の蓄積が報告された。Min マウスの腸ポリープ頂上部位及び非ポリープ部位における絨毛の頂上部位に脂肪滴が観察されたのは摂餌飼料内の脂肪、また胆汁中の LDL 等が腸管と接しながら通過するためと考えられた。脂質の吸収には受動拡散による吸収以外に受容体を介した吸収があるため、我々は LDLR に注目し、脂肪蓄積と一致する部位にその発現を確認した。さらに、腸ポリープに脂肪滴が蓄積することによる腸ポリープの進展促進効果として、cyclooxygenase-2 (COX-2) を介する機序や Akt を介する機序が関与している可能性が考えられた。以上の結果を基として、次に LDL 受容体の Min マウスの腸ポリープ生成における役割を検討した。その結果、LDLR を欠損させると Min マウスの腸ポリープ生成が抑制されることがわかった。LDLR の 2 つの機能 (脂質の取り込みと生存シグナル伝達) を阻害することが腸ポリープ生成に影響を与えたと考えられた。

LDLR ホモ欠損マウスでは血清総コレステロールやトリグリセリドの高値にも関わらず、AOM/DSS 大腸発がん感受性が低く、LDLR は

大腸発がんに影響することが示唆された。LDLR ホモ欠損マウスの血清総コレステロールやトリグリセリドの高値は LDLR 欠損による 2 次的なものであると考えられる。Wnt とその受容体 frizzled との結合は LPLR ファミリーの LRP-6 により正の調節を受けているため、LDLR 欠損が Wnt シグナルを減弱化する可能性もある。今後、肝臓 HMG-CoA の活性、LPL 活性などの解析とともに、発がん促進物質の DSS を使用しない大腸発がんモデル系で誘発した大腸腺がんなどの腸管腫瘍やヒト大腸がんにおける LDLR 発現と腫瘍増殖活性・浸潤との関連など詳細な解析が必要と考えている。一方、予備的な検討であるが、ヒト大腸がん組織の浸潤先端部での脂肪滴の有無を脂肪染色にて検討したところ、浸潤がん細胞の胞体とともに、周囲に浸潤するマクロファージも陽性であった。今後、炎症、特にマクロファージとがん細胞浸潤の関わりについての検討を行う予定である。

(2) アンジオテンシン II 受容体拮抗剤ロサルタンによるマウス大腸がんの予防効果

ロサルタンにより AR を拮抗することによって、MMP-2、FGF-2、Survivin の発現が抑制され、さらにアスピリンを同時に投与すると TNF- α や IL-1 β の発現も抑制された。これら腫瘍の増殖に係る分子の抑制が、腫瘍の増殖抑制や浸潤の抑制に寄与したと考えられた。

(3) 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

大腸腺腫において、高トリグリセリド血症や肥満 (BMI 上昇) はリスク因子とされてきたが、今回の検討においては、腺腫および早期大腸がんのリスク因子として、低アディポネクチン血症が最も強く関連していた。本検討は、病院症例かつ男性のみであるために、今後は、女性例や一般検診者を含め、検討症例数を多くする必要がある。今回は、インスリン抵抗性の指標として HOMA-IR やレジスチン、レプチンを含めて検討したが、有意な差は認められなかった。しかし、これらの因子の関与が否定された訳ではない。今回は病院例であるために比較的平均年齢が高く、今後年齢を考慮した解析も必要になると思われた。一方、進行がんでは、低アディポネクチン血症との関連性は認められなかった。これは栄養障害など他の因子が影響した可能性も考えられる。

(4) 大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評

価

本研究では、わずか 2 ヶ月間のスリダク投与により、ACF 数が有意に減少することが示され、ACF は有用なサロゲートマーカーであることが示唆された。すなわち、これまでの大腸発がん予防評価のための臨床試験では、大腸ポリープを評価病変としていたため、予防剤を 1~3 年間投与する必要があったが、ACF を評価病変とすることにより、短時間で臨床試験を終了できる可能性が示された。また、エトドラク群において、ACF 数が有意に減少しなかった原因として、今後 ACF における COX-2、COX-1、Glutathione S-transferase- π などを解析する予定である。

(5) 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防

発がん予防研究のための通常の臨床試験では、多数の参加者を対象に、長期間の介入を行う必要がある。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できる利点がある。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く、大腸がん予防が期待される薬である。しかし、これまでにアスピリンを用いた家族性大腸腺腫症に対する発がん予防試験は報告されていない。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、大腸がん化学予防剤として臨床応用される可能性が高い薬剤であると考えられた。本試験では、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副作用か否かを現在調査中である。

(6) 多発性大腸腫瘍患者の発がん予防

エントリー期間を 2 度にわたり延期したが、当初の目標症例数に到達できなかった。その理由として、各施設の倫理委員会申請、承認に時間を要したこと、臨床試験を担当する医師の異動が多かったこと、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、などが考えられた。エントリー期間が終了する時点で、必要症例数を再計算した。以前に石川らが日本にて実施した無作為割付臨床試験 (IJG, 116, 762-767, 2005) における対照群の 2 年目腫瘍発生率は 56.1~62.8% であった。本研究と類似した米国で行われた研究 (NEJM, 348, 883-890, 2003) でのアスピリンによる腫瘍発生抑制効果は 0.65 であった。これらのデータより、2 年目の腫瘍発生率をプラシーボ群 56.1%、アスピリン群 36.5% とした場合、両側有意水準 5%、80%

の検出力を確保できる必要症例数は1群当たり101人、総症例数202人であり、現時点でのエントリー数で結果を出すことができると考えた。

(7) 脂肪細胞とアディポカイン

アディポネクチン欠損マウスは普通食でも肝臓トリグリセリド含量の増加が認められ、長期の高脂肪食負荷により大滴性脂肪肝に加え、肝臓の炎症や中心静脈周囲の線維化をきたし、一部に腫瘍形成をきたした。このことからアディポネクチン欠損マウスは、ヒトNASHの自然史に近い病態を呈する動物モデルと考えられた。現在PPAR γ アゴニストなどを含めアディポネクチンに関連する代謝系の制御によるNASH治療の可能性を検討しており、本マウスはその良いモデル動物となりうると考えられた。また临床上では、低アディポネクチン血症と発がんの関連性は多くのがんで行われており、特に子宮体がん、乳がん、消化器がんでも胃上部がん、大腸がん、さらには大腸腺腫において危険因子であると報告されている。肝臓がんにおいても重度肥満や糖尿病患者では強い関連が報告されており、低アディポネクチン血症を呈する患者において、積極的なスクリーニングが重要であると考えられた。

(8) 前立腺発がん抑制物質の検索

ARBによる前立腺がん増殖・進展に対する抑制メカニズムとしてカスパーゼ3、7の活性化によるアポトーシスの亢進、p38 MAPKのリン酸化抑制およびAR蛋白発現の抑制を見出してきたが、本研究ではその抑制メカニズムの一端としてER β が深く関与していることを明らかにした。今までにもER β 発現上昇が前立腺がん細胞の増殖抑制に関与しているという報告がなされており(Bektic J *et al*, Eur Urol, 45:245-251, 2004; Walton TJ *et al*, Prostate, 68:210-222, 2008)、今回のデータはそれらの結果を支持するものである。また、本検討によりER β による細胞増殖抑制効果はARの転写活性抑制を介したものであることが明らかとなった。アンドロゲン非依存性のLNCaP/AI細胞においてもARBによりPSA蛋白発現低下を伴って細胞増殖が抑制されるが、この際にはAR蛋白発現低下あるいはER β アゴニストによる細胞増殖抑制がないことからAR転写活性抑制へのER β の関与は低く、別の抑制メカニズムが関与している可能性が考えられた。

(9) 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

本検討では、前立腺全摘後のPSA再発を対象としているため、ホルモン療法などを行っていない無治療の前立腺がん細胞に対するARBの効果を見ていることになる。ARB投与によってPSAの上昇は緩徐になり、AR陽性組織では抑制効果が6倍に延長した。このデータから、ARBがヒト前立腺がん細胞の増殖を抑制することが推察される。ARBは従来、臓器保護作用、抗炎症作用や血管新生抑制作用があると報告されている。我々はこれまでに、ARBは前立腺がん細胞に直接作用して増殖系シグナルの伝達を抑制することを示してきた。しかし、前立腺がん細胞におけるPSAの産生低下についての詳細なメカニズムは解明されていない。今後は、アンドロゲンレセプターとRAS系との関わりを解明すると同時に、PSA高値の症例に対するARBのがん発生抑制効果を、臨床研究で確認する必要がある。

(10) 乳腺発がん抑制物質の検索

本検討では、全身のRASを抑制するのに十分なARBの用量(ヒト最大投与量の10倍以上)を持続投与し、その結果、乳腺良性腫瘍の生成抑制が見られたが、明らかな乳がんの生成抑制効果は見られなかった。投与群に生成した乳がんにもARが発現していることから、腫瘍におけるARの乳がん発生への寄与はあまり大きくないと考えられた。ARBが乳がんを縮小させる報告があるが(Rhodes *et al.*, 2009)、予防効果に関しては更なる検討が必要である。一方、食餌誘発肥満に伴って全身的なインスリン抵抗性が誘発される。本研究においても、腫瘍組織ではインスリン感受性が保持され、糖取込み・タンパク質合成が亢進しており、インスリン感受性は、がん細胞の増殖に寄与していると考えられた。

(11) 乳がんの予防要因の解析

集団レベルで乳がんの罹患確率を予測できるモデルを構築することができた。このモデルを用いると、予防介入によって利益を得られる日本人ハイリスクグループを同定できると考えられる。一方、このモデルでは、個人に対する罹患確率の予測を十分にできなかった。しかし、この点はゲイルモデルや他の類似モデルと共通するものである。今後は、他のリスク因子の寄与や閉経前後などのサブグループに分けた後の評価が必要であろう。また、米国の化学予防介入研究では5年罹患確率 $\geq 1.67\%$ であることが適格基準として用いられているが、本予測モデルを用いると、日本人ではこの基準を満たすようなハイリスクの対象者は非常に少ないと考えられた。日本

人におけるハイリスクの定義とその集団に適した予防介入法を検討することは今後の重要な課題である。

E. 結論

Apc 遺伝子欠損マウスにおいて血清脂質が上昇するに伴い腸ポリープ生成が亢進する。この生成亢進機序に腸ポリープそのものの脂質吸収機序の亢進と脂肪滴そのものの影響が寄与している可能性が考えられる。したがって、食生活習慣の改善や高脂血症改善薬を用いるがん予防方法とともに脂質吸収を抑制するがん予防方法も可能であると考えられる。現在、食の欧米化や運動の不足にともなって、大腸がん及びメタボリックシンドローム患者が増加している事を考えると、脂肪蓄積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、大腸がん予防方法の新たな知見が得られるものと考えられた。

LDLR ホモ欠損マウスでは、血清総コレステロールやトリグリセリドが 2 次的に高値となるが、炎症関連大腸発がんの抑制が見られる。LDLR は大腸発がんに影響することが示唆された。

ロサルタンとアスピリンは協調的に働き、抗炎症作用、さらには AOM/DSS 誘発大腸発がんを抑制したと考えられた。いずれも汎用されている薬剤であり、安全性も確立していることから、臨床試験におけるがん予防効果が期待される。

アディポネクチンの低下は、ヒト大腸腫瘍（腺腫と早期がん）のリスク上昇に関与することが示唆された。今回は横断研究であったことから、前向き症例対照研究にて詳細に検討していく必要がある。

ACF は大腸がん予防を目的とした臨床試験の良い評価病変になることが示唆され、ACF を標的とすることにより短期間にごがん予防剤の効果を評価できると考えられた。さらに、これまでのポリープを標的とした臨床試験に比べても、より副作用が少なく、かつ高いコンプライアンスの得られる臨床試験ができると考えられる。一方、ACF を消失させるとポリープの発生も抑制されたことから、ACF がポリープの前病変である可能性も考えられた。

家族性大腸腺腫症患者に対する予防介入試験として、低用量アスピリン腸溶錠 (100mg/day) による試験を終了し、現在、解析中である。多発性大腸腺腫症患者に対する低用量アスピリン腸溶錠の効果を評価する臨床試験はエントリーが終了し、進行中である。

アディポネクチン欠損マウスに 48 週間、高脂肪食を与えると肝臓に炎症と中心静脈周囲の線維化をきたし、一部には腺腫が形成される。高脂肪食負荷の 24 週間目において、アディポネクチン欠損マウスは、野生型マウスと比べ肝 TNF α の発現が約 3 倍に、procollagen α I の発現が約 4 倍に増加していた。この結果からアディポネクチンは肝臓の炎症を抑制し、それに続発する線維化を抑制していたと考えられた。

ARB であるカンデサルタンおよびテルミサルタンのヒト前立腺がん細胞 LNCaP の増殖に対する影響を検討した結果、ARB は ER β 発現上昇による AR タンパクの転写活性を抑制することにより細胞増殖を抑制することが明らかになった。また、アンドロゲン非依存性細胞株 LNCaP/AI においても、ARB 処理により、AR の発現変動はみられないものの ER β 発現上昇傾向とともに PSA 発現低下が観察された。これは前立腺進行がん患者に ARB を投与することにより PSA 値が低下することと合致した所見であり、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深く関与している可能性が示された。ARB はヒト前立腺がんに対する化学予防剤として有望であると考えられ、更なる臨床試験を行う必要がある。

独自に確立した食餌誘発性肥満関連乳腺発がんモデルを用いて、2 種類の ARB の肥満関連乳がんに対する発がん予防効果を検討した。その結果、肥満個体における良性腫瘍の発生は抑制されたが、がんの予防効果は見られなかった。肥満ラットの乳がんは、非肥満個体よりも早く成長したが、腫瘍組織のインスリン感受性が保持され、腫瘍細胞の糖の取込みやタンパク合成が亢進し、腫瘍成長が促進されたと考えられた。

年齢、競合リスクを考慮し、また初経年齢、初産年齢、乳がん家族歴、良性疾患既往歴、BMI の情報を用いて日本人女性の乳がん罹患確率を予測するモデルを構築した。本モデルでは個人に対する罹患確率の予測は困難であるが、すでに米国などで広く用いられているゲイルモデルやその類似モデルとほぼ同等の性能でハイリスクグループを同定することが示された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究論文

1. 論文発表

- 1) Mutoh, M., Komiya, M., Teraoka, N., Ueno, T., Takahashi, M., Kitahashi, T., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Overexpression of low-density lipoprotein receptor and lipid accumulation in intestinal polyps in Min mice. *Int. J. Cancer*, 125: 2505-2510 (2009).
- 2) Yamaji, T., Iwasaki, M., Sasazuki, S., Kurahashi, N., Mutoh, M., Yamamoto, S., Suzuki, M., Moriyama, N., Wakabayashi, K., Tsugane, S. Visceral fat volume and the prevalence of colorectal adenoma. *Am. J. Epidemiol.*, 170: 1502-1511 (2009).
- 3) Tanaka, T. Toxicological carcinogenesis. In: Manfred Schwab (Ed.), *Encyclopedia of Cancer*, 2nd Edition, Vol. 4 (Q-Z), pp. 3008-3010, Springer-Verlag, Berlin, 2009.
- 4) Yasui, Y., Kim, M., Oyama, T., Tanaka, T. Colorectal carcinogenesis and suppression of tumor development by inhibition of enzymes and molecular targets. *Curr. Enzyme Inhibition*, 5: 1-26 (2009).
- 5) Oyama, T., Yasui, Y., Sugie, S., Tanaka, T. Preclinical assays for identifying natural cancer chemopreventive agents. *Scholarly Research Exchange*, vol. 2009, Article ID 475963, doi:10.3814/2009/475963 (2009).
- 6) Rosenberg, D.W., Giardina, C., Tanaka, T. Mouse models for the study of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 30: 183-196 (2009).
- 7) Tanaka, T. Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studies. *J. Carcinogenesis*, 8: 5 (2009).
- 8) Oyama, T., Yasui, Y., Tanaka, T. Breast cancer chemoprevention: current perspectives. *Curr. Enzyme Inhibition*, 5: 198-208 (2009).
- 9) Tanaka, T., Yasui, Y., Tanaka, M., Tanaka, T., Oyama, T., Rahman, K.M.W. Melatonin suppresses AOM/DSS-induced large bowel oncogenesis in rats. *Chem.-Biol. Interact.*, 177: 128-136 (2009).
- 10) Kim, M., Miyamoto, S., Yasui, Y., Oyama, T., Murakami, A., Tanaka, T. Zerumbone, a tropical ginger sesquiterpene, inhibits colon and lung carcinogenesis in mice. *Int. J. Cancer*, 124: 264-271 (2009).
- 11) Shimizu, M., Shirakami, Y., Iwasa, J., Shiraki, M., Yasuda, Y., Hata, K., Hirose, Y., Tsurumi, H., Tanaka, T., Moriwaki, H. Supplementation with branched-chain amino acids inhibits azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ-*db/db* mice. *Clin. Cancer Res.*, 15: 3068-3075 (2009).
- 12) Yasuda, M., Nishizawa, T., Ohigashi, H., Tanaka, T., Hou, D.-X., Colburn, N.H., Murakami, A. Linoleic acid metabolite suppresses skin inflammation and tumor promotion in mice: Possible roles of programmed cell death 4 induction. *Carcinogenesis*, 30: 1209-1216 (2009).
- 13) Yasui, Y., Tanaka, T. Protein expression analysis of inflammation-related colon carcinogenesis. *J. Carcinogenesis*, 8: 10 (2009).
- 14) Yoshimi, K., Tanaka, T., Takizawa, A., Kato, M., Hirabayashi, M., Mashimo, T., Serikawa, T., Kuramoto, T. Enhanced colitis-associated colon carcinogenesis in a novel *Apc*-mutant rat. *Cancer Sci.*, 100: 2022-2027 (2009).
- 15) Oyama, T., Yasui, Y., Sugie, S., Koketsu, M., Watanabe, K., Tanaka, T. Dietary triclin suppresses inflammation-related colon carcinogenesis in male Crj: CD-1 mice. *Cancer Prev. Res.*, 2: 1031-1038 (2009).
- 20) Toyoda, T., Tsukamoto, T., Takasu, S., Shi, L., Hirano, N., Ban, H., Kumagai, T., Tatematsu, M. Anti-inflammatory effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE), a nuclear factor-kappaB inhibitor, on Helicobacter pylori-induced gastritis in Mongolian gerbils. *Int. J. Cancer*, 125: 1786-1795 (2009).
- 21) Toyoda, T., Tsukamoto, T., Takasu, S., Hirano, N., Ban, H., Shi, L., Kumagai, T., Tanaka, T., Tatematsu, M. Pitavastatin fails to lower serum lipid levels or inhibit gastric carcinogenesis in helicobacter pylori-infected rodent models. *Cancer Prev. Res. (Phila, PA)*, 2: 751-758 (2009).
- 22) Otake, S., Takeda, H., Fujishima, S., Fukui, T., Orii, T., Sato, T., Sasaki,

- Y., Nishise, S., Kawata, S. Decreased levels of plasma adiponectin associated with increased risk of colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.*, 16: 1252-1257 (2010).
- 23) 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).
- 24) Hayashi, T., Ishiwatari, H., Ihara, H., Kawano, Y., Takada, K., Miyanishi, K., Kobune, M., Takimoto, R., Sonoda, T., Takayama, T., Kato, J., Niitsu, Y. Suppressive effect of sulindac on branch duct-intraductal papillary mucinous neoplasms. *J. Gastroenterol.*, 44: 964-975 (2009).
- 25) Takayama, T., Goji, T., Taniguchi, T., Inoue, A. Chemoprevention of colorectal cancer-experimental and clinical aspects-. *J. Med. Invest.*, 56: 1-5 (2009).
- 26) Ishikawa, H., Nakamura, T., Kawano, A., Gondo, N., Sakai, T. Chemoprevention of colorectal cancer in Japan: a brief introduction to current clinical trials. *J. Gastroenterol.*, 19: 77-81 (2009).
- 27) Matsuda, T., Fujii, T., Sano, Y., Kudo, S., Oda, Y., Igarashi, M., Iishi, H., Murakami, Y., Ishikawa, H., Shimoda, T., Kaneko K., Yoshida, S. Five-year incidence of advanced neoplasia after initial colonoscopy in Japan: A multicenter retrospective cohort study. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 39: 435-442 (2009).
- 28) Muto, M., Minashi, K., Yano, T., Saito, Y., Nonaka, S., Omori, T., Kaise, M., Inoue, H., Ishikawa, H., Sugiura, H., Ochiai, A., Shimoda, T., Watanabe, H., Tajiri, H., Saito, D. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J. Clin. Oncology*, 28: 1566-1572 (2010).
- 29) Nakamura, T., Ishikawa, H., Takeyama, I., Kawano, A., Ishiguro, S., Otani T., Okuda, T., Murakami, Y., Sakai, T., Matsuura, N. Excessive fat restriction might promote the recurrence of colorectal tumors. *Nutrition and Cancer*, 62: 154-163 (2010).
- 30) Shibata, K., Suzuki, S., Sato, J., Ohsawa, I., Goto, S., Hashiguchi, M., Tokudome, S. Abdominal circumference should not be required criterion for the diagnosis of metabolic syndrome. *Environ. Health Prev. Med.*, 2010 (in press).
- 31) Promthet, S.S., Pientong, C., Ekakaksananan, T., Wiangnon, S., Poomphakwaen, K., Songserm, N., Chopjitt, P., Moore, M.A., Tokudome, S. Risk factors for colon cancer in Northeast Thailand: interaction between the *MTFHR* codon 677 and 1298 polymorphisms and environmental factors. *J. Epidemiol.*, 2010 (in press).
- 32) Marumoto, M., Suzuki, S., Hosono, A., Arakawa, K., Shibata, K., Fuku, M., Goto, C., Tokudome, Y., Hoshino, H., Imaeda, N., Kobayashi, M., Yodoi, J., Tokudome, S. Changes of thioredoxin concentrations: an observation in an ultra-marathon race. *Environ. Health Prev. Med.*, 2010 (in press).
- 33) Yamada, T., Fukatsu, M., Suzuki, S., Yoshida, T., Tokudome, S., Joh, T. Alcohol drinking may not be a major risk factor for fatty liver in Japanese undergoing a health checkup. *Dig. Dis. Sci.*, 55: 176-182 (2010).
- 34) Hattori, N., Hayashi, T., Nakachi, K., Ichikawa, H., Goto, C., Tokudome, Y., Kuriki, K., Hoshino, H., Shibata, K., Yamada, N., Tokudome, M., Suzuki, S., Nagaya, T., Kobayashi, M., Tokudome, S. Changes of ROS during a two-day ultra-marathon race. *Int. J. Sports Med.*, 30: 426-429 (2009).
- 35) Kojima, M., Kojima, T., Suzuki, S., Oguchi, T., Oba, M., Tsuchiya, H., Sugiura, F., Kanayama, Y., Furukawa, T.A., Tokudome, S., Ishiguro, N. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 61: 1018-1024 (2009).
- 36) Kojima, M., Kojima, T., Ishiguro, N., Oguchi, T., Oba, M., Tsuchiya, H., Sugiura, F., Furukawa, T.A., Suzuki, S.,

- Tokudome, S. Psychosocial factors, disease status, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *J. Psychosom. Res.*, 67: 425-431 (2009).
- 37) Cote, M.L., Chen, W., Smith, D.W., Benhamou, S., Bouchardy, C., Butkiewicz, D., Fong, K.M., Gene, 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., Taioli, E. Meta- and pooled analysis of GSTP1 polymorphism and lung cancer: a HuGE-GSEC review. *Am. J. Epidemiol.*, 169: 802-814 (2009).
- 38) Ngoan, L.T., Thu, N.T., Lua, N.T., Hang, L.T., Bich, N.N., Hieu, N.V., Quvet, H.V., Tai, L.T., Van, D.D., Khan, N.C., Mai, L.B., Tokudome, S., Yoshimura, T. Cooking temperature, heat-generated carcinogens, and the risk of stomach cancer and colorectal cancers. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, 10: 83-86 (2009).
- 39) Miura, S., Kai, Y., Kamei, Y., Bruce, C.R., Kubota, N., Febbraio, M.A., Kadowaki, T., Ezaki, O. α 2-AMPK activity is not essential for an increase in fatty acid oxidation during low-intensity exercise. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 296: E47-E55 (2009).
- 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., Kadowaki, T. Rimonabant ameliorates insulin resistance via both adiponectin-dependent and adiponectin-independent pathways. *J. Biol. Chem.*, 284: 1803-1812 (2009).
- 41) Nakamura, A., Terauchi, Y., Ohyama, S., Kubota, J., Shimazaki, H., Nambu, T., Takamoto, I., Kubota, N., Eiki, J., Yoshioka, N., Kadowaki, T., Koike, T. Impact of small molecule glucokinase activator on glucose metabolism and beta cell mass. *Endocrinology*, 150: 1147-1154 (2009).
- 42) Kurabe, N., Arai, S., Nishijima, A., Kubota, N., Suizu, F., Mori, M., Kurokawa, J., Miyazaki, M.K., Ide, T., Murakami, K., Miyake, K., Ueki, K., Koga, H., Yatomi, Y., Tashiro, F., Noguchi, M., Kadowaki, T., Miyazaki, T. The death effector domain-containing DEDD supports S6K1 activity via preventing Cdk1-dependent inhibitory phosphorylation. *J. Biol. Chem.*, 284: 5050-5055 (2009).
- 43) Aoki, K., Matsui, J., Kubota, N., Nakajima, H., Iwamoto, K., Takamoto, I., Tsuji, Y., Ohno, A., Mori, S., Tokuyama, K., Murakami, K., Asano, T., Aizawa, S., Tobe, K., Kadowaki, T., Terauchi, Y. The role of the liver in glucose homeostasis in PI 3-kinase p85 α -deficient mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 296: E842-E853 (2009).
- 44) Freude, S., Hettich, M.M., Schumann, C., Stöhr, O., Koch, L., Köhler, C., Udelhoven, M., Leeser, U., Müller, M., Kubota, N., Kadowaki, T., Krone, W., Schröder, H., Brüning, J.C., Schubert, M. Neuronal IGF-1 resistance reduces A β accumulation and protects against premature death in a model of Alzheimer's disease. *FASEB J.*, 10: 3315-33124 (2009).
- 45) Kurita, H., Yoshioka, W., Nishimura, N., Kubota, N., Kadowaki, T., Tohyama, C. Aryl hydrocarbon receptor-mediated effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on glucose-stimulated insulin secretion in mice. *J. Appl. Toxicol.*, 29: 689-694 (2009).
- 46) Asano, T., Watanabe, K., Kubota, N., Gunji, T., Omata, M., Kadowaki, T., Ohnishi, S. Adiponectin knockout mice on

- high fat diet develop fibrosing steatohepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 10: 1669-1676 (2009).
- 47) Takahashi, S., Takeshita, K., Seeni, A., Sugiura, S., Tang, M., Sato, S., Kuriyama, H., Nakadate, M., Abe, K., Maeno, Y., Nagao, M., Shirai, T. Suppression of prostate cancer in a transgenic rat model via gamma-tocopherol activation of caspase signaling. *Prostate*, 69: 644-651 (2009).
- 48) Tang, M., Asamoto, M., Ogawa, K., Naiki-Ito, A., Sato, S., Takahashi, S., Shirai, T. Induction of apoptosis in the LNCaP human prostate carcinoma cell line and prostate adenocarcinomas of SV40T antigen transgenic rats by the Bowman-Birk inhibitor. *Pathol. Int.*, 59: 790-796 (2009).
- 49) Sato, S., Takahashi, S., Asamoto, M., Naiki, T., Naiki-Ito, A., Asai, K., Shirai, T. Tranilast suppresses prostate cancer growth and osteoclast differentiation *in vivo* and *in vitro*. *Prostate*, 70: 229-238 (2010).
- 50) Uemura, H., Hoshino, K., Sasaki, T., Miyoshi, Y., Ishiguro, H., Inayama, Y., Kubota, Y. Usefulness of the 2005 International Society of Urological Pathology Gleason Grading System in Prostate Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens. *BJU Int.*, 103: 1190-1194 (2009).
- 51) Ishiguro, H., Akimoto, K., Nagashima, Y., Kojima, Y., Sasaki, T., Ishiguro-Imagawa, Y., Nakaigawa, N., Ohno, S., Kubota, Y., Uemura, H. Atypical protein kinase C δ promotes growth of prostate cancer cells in an autocrine manner through transcriptional activation of interleukin-6. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 106: 16369-16374 (2009).
- 52) Minamimoto, R., Tateishi, U., Uemura, H., Yamanaka, S., Kubota, Y., Inoue, T. Avid F-18 FDG uptake in prostatic sarcoma. *Clin. Nucl. Med.*, 34: 388-389 (2009).
- 53) Imaoka, T., Nishimura, M., Iizuka, D., Daino, K., Takabatake, T., Okamoto, M., Kakinuma, S., Shimada, Y. Radiation-induced mammary carcinogenesis in rodent models: what's different from chemical carcinogenesis? *J. Radiat. Res.*, 50: 281-293 (2009).
- 54) Miyoshi-Imamura, T., Kakinuma, S., Kaminishi, M., Okamoto, M., Takabatake, T., Nishimura, Y., Imaoka, T., Nishimura, M., Murakami-Murofushi, K., Shimada, Y. Unique characteristics of radiation-induced apoptosis in the postnatally developing small intestine and colon. *Radiat. Res.*, 173: 310-318 (2010).
- 55) Yamaguchi, Y., Takabatake, T., Kakinuma, S., Amasaki, Y., Nishimura, M., Imaoka, T., Yamauchi, K., Shang, Y., Miyoshi-Imamura, T., Nogawa, H., Kobayashi, Y., Shimada, Y. Complicated biallelic inactivation of *Pten* in radiation-induced mouse thymic lymphomas. *Mutat. Res.*, 2010 (in press)
- 56) Hamada, N., Imaoka, T., Masunaga, S., Ogata, T., Okayasu, R., Takahashi, A., Kato, T., Kobayashi, Y., Ohnishi, T., Ono, K., Shimada, Y., Teshima, T. Recent advances in the biology of heavy-ion cancer therapy. *J. Radiat. Res.*, 2010 (in press)
- 57) Matsuno, R. K., Anderson, W. F., Yamamoto, S., Tsukuma, H., Pfeiffer, R. M., Kobayashi, K., Devesa, S. S., Levine, P. H. Early- and late-onset breast cancer types among women in the United States and Japan. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 16: 1437-1442, 2007.
- 58) 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.*, 26: 1677-1683, 2008.
- 59) Iwasaki, M., Hamada, G. S., Nishimoto, I. N., Netto, M. M., Motola, J. Jr., Laginha, F. M., Kasuga, Y., Yokoyama, S., Onuma, H., Nishimura, H., Kusama, R., Kobayashi, M., Ishihara, J., Yamamoto, S., Hanaoka, T., Tsugane, S. Isoflavone polymorphisms in estrogen receptor genes and breast cancer risk in

- case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians and non-Japanese Brazilians. *Cancer Sci.*, 100: 927-933, 2009.
- 60) Iwasaki, M., Hamada, G.S., Nishimoto, I.N., Netto, M.M., Motola, J. Jr., Laginha, F.M., Kasuga, Y., Yokoyama, S., Onuma, H., Nishimura, H., Kusama, R., Kobayashi, M., Ishihara, J., Yamamoto, S., Hanaoka, T., Tsugane, S. Dietary isoflavone intake and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *Breast Cancer Res. Treat.* 116: 401-411, 2009
2. 学会発表
- 1) 武藤倫弘、飯郷正明、寺岡直哉、高橋真美、北橋 宗、上野俊也、杉村 隆、若林敬二。Azoxymethane 誘発マウス大腸発がんに対する adiponectin 遺伝子欠損の影響。第 16 回日本がん予防学会、名古屋 (2009 年 6 月)
- 2) 寺岡直哉、武藤倫弘、高橋真美、上野俊也、荒木智子、杉村 隆、若林敬二。HMGCo-A 還元酵素阻害剤 Pitavastatin の Min マウス腸ポリープ生成に対する抑制作用。第 16 回日本がん予防学会、名古屋 (2009 年 6 月)
- 3) Takahashi, M., Kitahashi, T., Mutoh, M., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Cancer promotive factors in pancreatic carcinogenesis in BOP-treated hamsters and its suppression. 2nd DKFZ-NCC workshop on cancer research Tokyo, Tokyo (July, 2009)
- 4) 武藤倫弘、高橋真美、寺岡直哉、高須伸二、堀美香、杉村 隆、若林敬二。高脂血症の大腸発がんの促進とその作用メカニズム。第 24 回日発癌病理研究会、和倉 (2009 年 8 月)
- 5) 武藤倫弘、飯郷正明、寺岡直哉、上野俊也、高橋真美、高須伸二、堀美香、杉村 隆、若林敬二。アディポネクチンの腸発がんにおける役割。第 68 回日本癌学会総会、横浜 (2009 年 10 月)
- 6) 寺岡直哉、武藤倫弘、上野俊也、高橋真美、杉村 隆、若林敬二。肥満マウスにおける、アゾキシメタン誘発大腸発がんの促進。第 68 回日本癌学会総会、横浜 (2009 年 10 月)
- 7) 北橋宗、武藤倫弘、杉村 隆、若林敬二、今井俊夫。小動物用 X 線 CT を用いたシリアンハムスターの BOP 誘発膵臓腫瘍の画像化。第 68 回日本癌学会総会、横浜 (2009 年 10 月)
- 8) 上野俊也、北橋宗、武藤倫弘、寺岡直哉、高橋真美、谷中昭典、杉村 隆、若林敬二。ウレタン誘発マウス肺腫瘍生成に対するインドメタシンの影響と micro-CT を用いた評価。第 68 回日本癌学会総会、横浜 (2009 年 10 月)
- 9) 尾山 武、安井由美子、杉江茂幸、渡邊邦友、田中卓二。Tricin による炎症関連大腸発がん抑制効果。第 25 回日本毒性病理学会、浜松 (2009 年 1 月)
- 10) 豊田武士、塚本徹哉、高須伸二、時 亮、田中卓二、立松正衛。Helicobacter pylori 感染動物モデルにおけるピタバスタチンの胃発癌および血清脂質動態への影響。第 25 回日本毒性病理学会、浜松 (2009 年 1 月)
- 11) 杉江茂幸、尾山 武、安井由美子、田中卓二。MeIQx 投与後長期飼育における F344 ラットの心臓病変。第 25 回日本毒性病理学会、浜松 (2009 年 1 月)
- 12) Oyama, T., Yasui, Y., Kamide, M., Yamamoto, S., Sugie, S., Tanaka, T. A flavone, triclin, suppresses colitis-associated mouse colon carcinogenesis. 9th Korea-Japan Symposium on Cancer and Ageing Research. DamYang Resort, South Korea (March, 2009)
- 13) Kim, M., Miyamoto, S., Yasui, Y., Oyama, T., Murakami, A., Sugie, S., Tanaka, T. Dietary zerumbone inhibits colon and lung carcinogenesis in mice. 9th Korea-Japan Symposium on Cancer and Ageing Research. DamYang Resort, South Korea (March, 2009)
- 14) Tanaka, T. Preclinical bioassays for chemoprevention studies on inflammation- and obesity- related colonic oncogenesis. International Conference on Dietary and Chemical Cancer Prevention: Basic Research and Clinical. Taipei (April, 2009)
- 15) 尾山 武、安井由美子、杉江茂幸、田中卓二。Tricin による炎症関連大腸発がん抑制とその機序の検討。第 98 回日本病理学会総会、京都 (2009 年 5 月)
- 16) 田中卓二。合同シンポジウム 2-食道化学予防の基礎研究。がん予防大会 2009 愛知、名古屋 (2009 年 6 月)
- 17) 村上 明、古川育代、宮本真吾、田中卓二、大東 肇。ターメリック成分 turmerones と curcumin のマウス大腸発がん抑制作用。

- がん予防大会 2009 愛知、名古屋 (2009 年 6 月).
- 18) 塚本徹哉、時 亮、豊田武士、高須伸二、齋藤典子、齋藤亜弓、山本昌美、平田暁大、立松正衛、田中卓二。Cyclooxygenase-2 阻害剤 Etodolac による DSS 誘発 Min マウス大腸腫瘍の抑制効果。がん予防大会 2009 愛知、名古屋 (2009 年 6 月)
 - 19) 安井由美子、田中卓二、三上奈々、細川雅史、宮下和夫。Astaxanthin による炎症を背景としたマウス大腸発がん抑制効果。がん予防大会 2009 愛知、名古屋 (2009 年 6 月)
 - 20) 島崎猛夫、石垣靖人、夏 啓勝、中谷直喜、友杉直久、田中卓二、川上和之、源 利成、元雄良治。GSK3 β 阻害剤と塩酸ゲムシタピンの併用による膵癌の新規治療戦略と分子基盤。第 40 回日本膵臓病学会大会、東京 (2009 年 7 月)
 - 21) 細川雅史、安井由美子、三瓶雄司、三上奈々、宮下和夫、田中卓二。アスタキサンチンの DSS 誘発性マウス大腸炎および大腸発がんに対する抑制効果。第 23 回カロテノイド研究談話会、仙台 (2009 年 9 月)
 - 22) Shimizu, M., Iwasa, J., Tanaka, T., Moriwaki, H. Supplementation with ratched-chain amino acids suppresses diethylnitrosamine-induced liver carcinogenesis in obese mice. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama (October, 2009)
 - 23) Tanaka, T., Yasui, Y., Oyama, T., Sugie, S. Colorectal cancer chemoprevention by beta-cyclodextrin inclusion compounds of auraptene and 4'-geranyloxyferulic acid. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama (October, 2009)
 - 24) Tsukamoto, T., Shi, L., Toyoda, T., Takasu, S., Saito, N., Saito, A., Kusakabe, M., Tanaka, T., Tatematsu, M. Prevention of inflammation-associated colonic tumorigenesis in Min mice with a cyclooxygenase-2 inhibitor. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama (October, 2009)
 - 25) Kohno, H., Tanaka, T. Suppression of inflammation-related colon carcinogenesis in the *Apc*^{Min/+} mice by a COX-2 inhibitor and a PPAR ligand. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama (October, 2009)
 - 26) Oyama, T., Yasui, Y., Sugie, S., Watanabe, K., Tanaka, T. Dietary flavonoid tricetin suppresses colitis-associated mouse colon carcinogenesis. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama (October, 2009)
 - 27) Yasui, Y., Hosokawa, M., Miyashita, K., Tanaka, T. Astaxanthin inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama (October, 2009)
 - 28) Sugie, S., Oyama, T., Yasui, Y., Tanaka, T. Effect of BITC and PEITC on BBN-induced urinary bladder carcinogenesis in male F344 rats. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama (October, 2009)
 - 29) 田中卓二。消化器癌からみた機能性食品。第 7 回日本機能性食品医用学会、広島 (2009 年 12 月)
 - 30) 田中卓二。炎症関連大腸発がんモデルの作出とその発がん・化学予防研究への活用。関西実験動物研究会・第 104 回研究会、京都 (2009 年 12 月)
 - 31) 時 亮、塚本徹哉、豊田武士、高須伸二、齋藤典子、齋藤亜弓、立松正衛。Angiotensin II 受容体拮抗薬 Losartan の大腸癌予防効果に関する研究。がん予防大会 2009 名古屋、名古屋、(2008 年 5 月)
 - 32) Shi, L., Tsukamoto, T., Toyoda, T., Takasu, S., Saito, N., Saito, A., Tatematsu, M., Effect of angiotensin II receptor antagonist Losartan in preventing colorectal cancer, 第 68 回日本癌学会学術総会、68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 横浜 (2009 年 10 月)
 - 33) 時 亮、豊田武士、高須伸二、齋藤典子、齋藤亜弓、立松正衛、塚本徹哉。Angiotensin II 受容体拮抗剤 Losartan によるマウス大腸癌の予防効果。第 26 回日本毒性病理学会総会、金沢 (2010 年 2 月)
 - 34) 武田弘明、大武さや香、河田純男。メタボリック症候群と消化器癌—メタボリック症候群における大腸腺腫および癌のリスク。第 95 回日本消化器病学会総会、札幌市 (2009 年 5 月)
 - 35) 永島裕之、高山哲治、他。ACF を標的とした大腸癌化学予防の二重盲検無作為比較試験。第 95 回日本消化器病学会総会、札幌市 (2009 年 5 月)
 - 36) 石川秀樹。「生活習慣とがん予防」。第 9 回

- 日本抗加齢医学会総会シンポジウム、東京(2009年5月)
- 37) 谷脇亜希子、石川秀樹、竹下達也、中村富予、森本兼曩、酒井敏行、松浦成昭。アルコール関連代謝酵素の遺伝子多型と飲酒量、大腸腫瘍の関係について。第68回日本癌学会学術総会、横浜(2009年10月)
- 38) 中村富予、石川秀樹、酒井敏行、谷脇亜希子、松浦成昭。前向き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68回日本癌学会学術総会、横浜(2009年10月)
- 39) 河野敦子、石川秀樹、酒井敏行、鎌野俊紀。大腸癌高危険度指標としての便中胆汁酸濃度の意義。第51回日本消化器病学会大会、京都(2009年10月)
- 40) Kubota, N., Kubota, T., Ueki, K., Yamauchi, T., Yasuhiko, M., Kadowaki, T. The role of adiponectin in the CNS in the regulation of energy homeostasis. The 15th Korea-Japan Symposium on Diabetes Mellitus (Jeju Island, 2009.11)
- 41) Kubota, N., Kubota, T., Yamauchi, T., Ueki, K., Kadowaki, T. The physiological and pathophysiological roles of Insulin Receptor substrate 1 and 2 in the regulation of glucose and lipid metabolism in the liver. The 15th Congress of the ASEAN Federation of Endocrine Societies (Bangkok, 2009.11)
- 42) 窪田直人、窪田哲也、伊藤晋介、山内敏正、寺内康夫、戸辺一之、植木浩二郎、門脇孝。インスリンシグナルの破綻と糖尿病 肝臓の糖・脂質代謝における IRS-1、IRS-2 の役割。第82回日本内分泌学会学術総会、前橋(2009年4月)
- 43) 渡部拓、窪田直人、窪田哲也、大杉満、高本偉碩、山内敏正、寺内康夫、戸辺一之、植木浩二郎、門脇孝。糖尿病抗肥満薬リモナバンのインスリン抵抗性改善機構にはアディポネクチンに依存的なパスウェイと非依存的なパスウェイがある。第52回日本糖尿病学会年次学術集会、大阪(2009年5月)
- 44) 窪田哲也、窪田直人、山口真一、井上真理子、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝。血管内皮細胞インスリンシグナルの糖代謝調節における役割の解明。第52回日本糖尿病学会年次学術集会、大阪(2009年5月)
- 45) 窪田直人、窪田哲也、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝。糖尿病体質とは糖尿病の分子生物学の最前線 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59回日本体質医学会、東京(2009年7月)
- 46) 窪田直人。遺伝子改変マウスを用いた肥満症・インスリン抵抗性の分子メカニズムの解明。第30回日本肥満学会、浜松(2009年10月)
- 47) 窪田直人、窪田哲也、山内敏正、植木浩二郎、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30回日本肥満学会、浜松(2009年10月)
- 48) 渡部拓、窪田直人、大杉満、窪田哲也、高本偉碩、山内敏正、寺内康夫、戸辺一之、植木浩二郎、門脇孝。抗肥満薬リモナバンのインスリン抵抗性改善機構について。第30回日本肥満学会、浜松(2009年10月)
- 49) 窪田直人。遺伝子改変マウスを用いた糖尿病合併症の分子メカニズムの解明。第24回日本糖尿病合併症学会、岡山(2009年10月)
- 50) 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62回日本自律神経学会、和歌山(2009年11月)
- 51) 高橋智、小宮雅美、シーニアズマン、白井智之、上村博司、窪田吉信。アンジオテンシン受容体ブロッカーによるラット前立腺発がんに対する抑制効果。がん予防大会2009、名古屋(2009年6月)
- 52) 高橋智、小宮雅美、龍訥、佐藤慎哉、上村博司、窪田吉信、白井智之。受容体を標的とした前立腺がんの治療。第68回日本癌学会学術総会、横浜(2009年10月)
- 53) 高橋智、朝元誠人、白井智之。前立腺がん好発トランスジェニックラット(TRAP)を用いたがん化学予防研究。第26回日本毒性病理学会、金沢(2009年2月)
- 54) 上村博司。前立腺癌における ARB の AR 発現調節、シンポジウム「前立腺癌のホルモン依存性喪失のメカニズムと臨床的対応の可能性」。日本アンドロロジー学会第28回学術大会、富山(2009年7月)
- 55) Uemura, H. Biological roles of angiotensin II and its receptor blocker in human prostate cancer. BIT Life Science 2nd annual protein and peptide conference, Seoul (April, 2009)
- 56) 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)
- 57) 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
シンポジウム。第 67 回日本癌学会学術総
会、名古屋 (2008 年 10 月)
- 58) Uemura, H. Antitumor potency of
angiotensin II receptor blocker for
prostate cancer, 2nd World Conference on
Magic Bullets (Ehrlich II), Nurnberg
(October, 2008)
- 59) Uemura, H. Chemopreventive activity
with angiotensin II receptor blocker for
prostate cancer, UICC 08, world congress,
Geneva (August, 2008)
- 60) 上村博司. 癌とアンジオテンシンⅡについ
て—前立腺癌を中心に。東京メタボリック
フォーラム—肥満とRAS—、東京 (2008 年
7 月)
- 61) 上村博司. アンジオテンシンⅡレセプター
ブロッカーによる前立腺全摘後 PSA 再発の
延長効果。第 96 回日本泌尿器科学会総会、
横浜 (2008 年 4 月)
- 62) 島田義也、西村まゆみ、今岡達彦、高島貴
志、山田裕、柿沼志津子、他。胎児・小児
の放射線リスク。日本放射線技術学会第 65
回大会、横浜市 (2009 年 4 月)
- 63) Nishimura, M., Imaoka, T., Daino, K.,
Kakinuma, S., Shimada, Y. Influence of
co-exposure to gamma-rays on the
manifestation of MNU- or PhIP-induced
mutations in rat mammary carcinomas. 2nd
Asian Congress of Radiation Research.
Seoul (2009 年 5 月)
- 64) Amasaki, Y., Hirano, S., Yamauchi, K.,
Nishimura, M., Imaoka, T., Shimada, Y.,
Kakinuma, S. Detailed analysis of Ikaros
mutation in mouse thymic lymphoma
induced by simultaneous exposure of
X-rays and N-ethyl-N-nitrosourea. 2nd
Asian Congress of Radiation Research.
Seoul (2009 年 5 月)
- 65) Imaoka, T. Securing and fostering of
younger experts responsible for
radiation protection: Views from young
academic researchers. 5th Asian
Regional Conference on the Evolution of
the System of Radiation Protection,
Chiba (2009 年 9 月)
- 66) 飯塚大輔、今岡達彦、西村まゆみ、高島貴
志、柿沼志津子、河合秀彦、鈴木文男、島
田義也。放射線誘発ラット乳がんにおけ
るマイクロ RNA 解析。第 148 回日本獣医学
会、鳥取市 (2009 年 9 月)
- 67) 今岡達彦、前田宗利、松本義久、富田雅典、
山外功太郎、荻野晴之、小池裕也。「放射
線防護」と若手研究者～アンケート調査か
ら～。京都大学原子炉専門研究会、大阪府
泉南郡 (2009 年 10 月)
- 68) 今岡達彦、西村まゆみ、飯塚大輔、臺野和
広、西村由希子、奥谷倫未、柿沼志津子、
島田義也。放射線発がんの被ばく時年齢依
存性：実験動物乳がんモデルを中心に。日
本放射線影響学会第 52 回大会、広島市
(2009 年 11 月)
- 69) 西村まゆみ、今岡達彦、高島貴志、飯塚大
輔、臺野和広、柿沼志津子、島田義也。ラ
ット放射線誘発乳がんにおける LOH と DNA
コピー数の解析。日本放射線影響学会第 52
回大会、広島市 (2009 年 11 月)
- 70) Imaoka, T., Nishimura, M., Daino, K.,
Iizuka, D., Okamoto, M., Nishimura, Y.,
Okutani, T., Shimada, Y. Effect of age
at the time of radiation exposure on
rodent mammary tumorigenesis. KIDS
workshop 2009 in NIRS - IAEA NIRS Joint
Workshop & NIRS Symposium on Radiation
Protection for Children, Chiba (2009 年
12 月)
- 71) Iizuka, D., Imaoka, T., Takabatake, T.,
Nishimura, M., Kakinuma, S., Kawai, H.,
Suzuki, F., Shimada, Y. Altered
expression of microRNAs in
radiation-induced rat mammary carcinoma.
KIDS workshop 2009 in NIRS - IAEA NIRS
Joint Workshop & NIRS Symposium on
Radiation Protection for Children,
Chiba (2009 年 12 月)
- 72) Nishimura, M., Imaoka, T., Takabatake,
T., Shimada, Y. DNA copy number changes
in radiation-induced mammary carcinomas
in (SD×COP) F1 rats. KIDS workshop 2009
in NIRS - IAEA NIRS Joint Workshop & NIRS
Symposium on Radiation Protection for
Children, Chiba (2009 年 12 月)
- 73) Daino, K., Imaoka, T., Iizuka, D.,
Nishimura, M., Shimada, Y. Epigenetic
gene regulation during mammary gland
morphogenesis. KIDS workshop 2009 in
NIRS - IAEA NIRS Joint Workshop & NIRS
Symposium on Radiation Protection for
Children, Chiba (2009 年 12 月)
- 74) 奥谷倫未、今岡達彦、飯塚大輔、野川宏幸、
島田義也。新規乳がん関連遺伝子のヒト乳
がん細胞株における機能解析。第 32 回日
本分子生物学会年会、横浜市 (2009 年 12
月)
- 75) 飯塚大輔、今岡達彦、西村まゆみ、高島貴
志、柿沼志津子、河合秀彦、鈴木文男、島

田義也。 ラット放射線誘発乳がんにおけるマイクロ RNA 発現の網羅的解析。第 32 回日本分子生物学会年会、横浜市 (2009 年 12 月)

- 76) Okutani, T., Imaoka, T., Iizuka, D., Nishimura, M., Nogawa, H., Shimada, Y. Functional analysis of novel mammary cancer-related genes. Keystone Symposia - Integration of Developmental Signaling Pathways. Victoria, British Columbia (2010 年 3 月)
- 77) 溝田友里、岩崎基、口羽文、山本精一郎。わが国における乳がんのリスクファクターの分布に関する研究。がん予防大会 2009、愛知 (2009 年 6 月)
- 78) Mizota, Y., Kuchiba, A., Iwasaki, M., Yamamoto, S. Public acceptance of cancer chemoprevention and surgical prevention. The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and Japan Epidemiological Association, Saitama (January, 2010)

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

「発がん抑制剤」特許 4417424 号

「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

大腸発がん抑制物質の検索

分担研究者 武藤 倫弘 国立がんセンター研究所
がん予防基礎研究プロジェクト 室長

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る細胞内脂肪滴及びその吸収に係る low density lipoprotein (LDL) 受容体の発現を *Apc* 遺伝子欠損マウス (Min マウス) の腸ポリープ上皮にて検討し、脂肪滴のある部位に一致して LDL 受容体が強発現していることを見出した。さらに LDL 受容体を欠損させた Min マウスを作成し、LDL 受容体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 LDL 受容体をホモ欠損させると、血清 LDL 値がさらに上昇し、ホモ欠損においては野生型の2倍となることがわかった。また、LDLR をヘテロ、ホモ欠損させた雄 Min マウスでは、1匹当たりの平均腸ポリープ数はそれぞれ 98.6 個、50.0 個となり、野生型の 85%、40%にまで減少することがわかった。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

【脂肪滴及び LDL 受容体発現の検討】

6 週齢の雌 Min マウス及びその野生型マウスを入荷し、それぞれ 5 匹ずつ 15 週齢まで飼育した。解剖時に小腸を近位（十二指腸：胃幽門部より 4 cm）、中位（残りの部分の上部半分）及び遠位（残りの部分の下部半分）に分けた。以上の 4 部分について実体顕微鏡を用いてポリープの数及びサイズ（長径，短径）を計測し、さらに腸ポリープ内の脂肪滴を Oil-red O 染色及び

サイズの計測後に腸ポリープを切除し、LDL 受容体の発現を検討するために -80 度にて凍結保存した。

【LDL 受容体欠損 Min マウスの作成とその評価】

LDL 受容体を欠損した C57BL6J マウスと Min マウス (background が C57BL6J マウス) をかけ合わせることにより LDL 受容体と *Apc* 遺伝子を欠損したダブルノックアウトマウスを作成した。雄、雌各々 10 週齢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（7 週齢のマウスは作成中）。また、コレステロール分画（カイロミクロン、VLDL、LDL、HDL）を計測した。実験期間中は毎週体重と摂取餌量を計測した。

（倫理面への配慮）

動物実験は国立がんセンターの実験動物取り扱い（倫理）規定を遵守して行った。