

- rectum during radiotherapy. Int J Radiation Oncology Biol. Phys., 2008, 72: 456-466
- (6) Teranishi J, Ishiguro H, Hoshino K, Noguchi K, Kubota Y, Uemura H. Evaluation of role of angiotensin III and aminopeptidases in prostate cancer cells. Prostate, 2008, 68:1666-1673
- (7) T Ueki, H Uemura, Y Nagashima, S Ohta, H Ishiguro, Y Kubota. Antitumor Effect of Electrochemotherapy with Bleomycin on Human Prostate Cancer Xenograft. BJU int. 2008, 102:1467-71.
- (8) Y Yokomizo, Y Miyoshi, N Nakaigawa, K Makiyama, T Ogawa, M Yao, Y Kubota and H Uemura. Free PSA/ total PSA ratio increases the detection rate of prostate cancer in twelve-core biopsy. Urol Int. 2009, 82(3): 280-285
- (9) H Uemura, H Ishiguro and Y Kubota. Pharmacology and new perspectives of angiotensin II receptor blocker in prostate cancer treatment. Int J Urol. 2008, 15:19-26
- (10) 上村博司、窪田吉信：前立腺癌におけるレニン-アンジオテンシン系の役割、癌と化学療法、2009、36(8)：1228-1233
- (11) 上村博司、窪田吉信：再燃前立腺癌治療の問題点—Over View、泌尿器外科、2009、22(4)：539-545
- (12) 上村博司、窪田吉信：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬—進行前立腺癌に対する臨床応用とその理論、Urology View、2009、7(2)：57-62
- (13) 上村博司、窪田吉信：前立腺癌治療による ARB の可能性、診断と治療、2009、97(4)：844-849
- (14) 上村博司、窪田吉信：前立腺癌—ARB の応用拡大—、日本臨床、2009、67(4)：807-811
- (15) 上村博司、石黒齊、窪田吉信：前立腺癌の分子標的治療薬としての ARB、糖尿病・代謝・内分泌—Annual Review、2008、229-235
- (16) 上村博司、窪田吉信：前立腺癌に対する ARB の抗腫瘍効果、Angiotensin Research、2008、5(1): 57-62
2. 学会発表
- (1) 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、7 月 3 日、富山
- (2) H Uemura, Biological roles of angiotensin II and its receptor blocker in human prostate cancer. BIT Life Science 2nd annual protein and peptide conference, 2009 年 4 月 3 日、ソウル
- (3) 上村博司、前立腺癌、シンポジウム「PPAR の臨床」、第 9 回関東ホルモンと癌研究会、1 月 24 日、東京

- (4) 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、2008 年 12 月 10 日、東京 総会、横浜
- (5) 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、2008 年 10 月 28 日、名古屋 G. 知的所有権の取得状況
なし
- (6) Hiroji Uemura, Antitumor potency of angiotensin II receptor blocker for prostate cancer, 2nd World Conference on Magic Bullets (Ehrlich II), Nurnberg, 2008 年 10 月 4 日
- (7) Hiroji Uemura, CHEMOPREVENTIVE ACTIVITY WITH ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKER FOR PROSTATE CANCER, UICC 08, world congress, Geneva, 2008 年 8 月 29 日
- (8) 上村博司 前立腺癌におけるアンジオテンシン III と Aminopeptidase の機能解析、第 27 回分子病理研究会、2008 年 8 月 2 日、葉山
- (9) 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、2008 年 7 月 8 日、東京メタボリックフォーラム—肥満と RAS—、東京
- (10) 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、2008 年 4 月 25 日、第 96 回日本泌尿器科学会

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

乳腺発がん抑制物質の検索

分担研究者 今岡達彦 放射線医学総合研究所 主任研究員

研究要旨 肥満は乳がんのリスク因子である。本研究では、動物実験により、肥満による乳腺発がん促進の機序を解明し、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）の発がん抑制効果を検討した。その結果、高脂肪摂取ラット乳がんの上皮組織および間質で *Agtr1a* 遺伝子が高発現を示すことを明らかにした。ARB であるロサルタン（LO）持続投与が肥満個体の乳腺良性腫瘍の発生を予防する可能性を示した。LO およびカンデサルタンは乳がんを抑制しなかった。また、肥満に伴う全身的インスリン抵抗性の下で、腫瘍組織がインスリン感受性を保持することにより、がん細胞が有利に増殖する可能性が示唆された。

A. 研究目的

肥満はがんの重大なリスク因子である。本研究では実験動物モデルを使用して肥満関連乳がんの予防物質を検索する。今年度はアンジオテンシン II（AII）受容体拮抗薬（ARB）のがん予防効果に関する結論を得るとともに、本動物モデルにおける肥満関連乳がんの成立基盤を探索する。

B. 研究方法

3 週齢雌ラットに高あるいは低脂肪飼料を与え、易肥満および抗肥満個体に分別した上、 γ 線 4 Gy を照射した。直後より ARB（ロサルタン [LO, 150ppm] およびカンデサルタン [CA, 25ppm]）を持続飲水投与し、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により解析した。（倫理面への配慮）

動物実験は放射線医学総合研究所動物

C. 研究結果

AII 受容体遺伝子 *Agtr1a* は、高脂肪摂取群の腫瘍において上皮組織および間質で高発現した。易肥満個体の腺腫発生率は、非投与群（90%）と比べ LO 投与群（60%）で有意に抑制された。乳がんは非投与群、LO 投与群、CA 投与群の 60~70%に発生し、投与による有意な影響はなかった。易肥満個体の乳がんでは、インスリン受容体下流の遺伝子が高発現を示した。

D. 考察

ARB は乳がんの標的治療・予防薬として注目されているが、本研究では十分な用量を投与したにも関わらず、乳がん予防を確認できなかった。乳腺良性腫瘍の抑制効果は確認された。一方、肥満に伴う全身的インスリン抵抗性状態において、腫瘍組織ではインスリン感受性が保持され、これががん細胞の増殖に寄与している可能性が

示唆された。

E. 結論

ARB がラット乳がんの発生を予防する効果は確認されなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Imaoka, T., Nishimura, M., Iizuka, D., Daino, K., Takabatake, T., Okamoto, M., Kakinuma, S., Shimada, Y. (2009) Radiation-induced mammary carcinogenesis in rodent models: what's different from chemical carcinogenesis? J Radiat Res 50(4):281-293.
- 今岡達彦、西村まゆみ、飯塚大輔、高畠貴志、柿沼志津子、西村由希子、山下聡、牛島俊和、島田義也 重粒子線のラット乳がん誘発作用 放射線生物研究 44: 226-232 (2009).
- Miyoshi-Imamura, T., Kakinuma, S., Kaminishi, M., Okamoto, M., Takabatake, T., Nishimura, Y., Imaoka, T., Nishimura, M., Murakami-Murofushi, K., Shimada, Y. (2010) Unique characteristics of radiation-induced apoptosis in the postnatally developing small intestine and colon. Radiat Res 173(3):310-318.
- 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. (2010) Complicated biallelic inactivation of *Pten* in radiation-induced mouse thymic lymphomas. Mutat Res (in press)
- Hamada, N., Imaoka, T., Masunaga, S., Ogata, T., Okayasu, R., Takahashi, A., Kato, T., Kobayashi, Y., Ohnishi, T., Ono, K., Shimada, Y., Teshima, T. (2010) Recent advances in the biology of heavy-ion cancer therapy. J Radiat Res (in press)

2. 学会発表

- 島田義也、西村まゆみ、今岡達彦、高畠貴志、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)

- 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)
- Hirano, S., Kakinuma, S., Amasaki, Y., Kowatari, N., Yamauchi, K., Nishimura, M., Imaoka, T., Shimada, Y. Comparison of Ikaros, p53 and Kras point mutation in mouse thymic lymphomas induced by simultaneous exposure to X-ray and N-ethyl-N-nitrosourea. 2nd Asian Congress of Radiation Research. Seoul. (2009 年 5 月)
- 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)
- Shimada, Y., Nishimura, M., Imaoka, T., Yamauchi, K., Ariyoshi, K., Daino, K., Shang, Yi, Amasaki, Y., Hirano, S., Kakinuma, S., et.al. Molecular signature in radiation-induced T-cell lymphomas. 2nd Asian Congress of Radiation Research, Seoul (2009 年 5 月)
- Shimada, Y., Nishimura, M., Imaoka, T., Kakinuma, S., Takabatake, T., Takeda, S., Yamada, Y., Yamauchi, M., Yamauchi, K., Shang, Y., Daino, K., Sawai, T., Amasaki, Y., et.al. Experimental research on radiation health effects on children. 3rd Conference on Children's Environmental Health, Busan (2009 年 6 月)
- 島田義也、西村まゆみ、今岡達彦、高畠貴志、山田裕、柿沼志津子、他 低線量放射線研究の現状 日本 CT 検診学会セミナー、東京 (2009 年 6 月)
- 島田義也、西村まゆみ、今岡達彦、山内一己、有吉健太郎、臺野和広、尚奕、高畠貴志、中田章史、柿沼志津子、他 化学発がん及ぼす低線量放射線の影響について 量子ビーム応用研究開発部門研究交流会、東海市 (2009 年

- 7月)
- 柿沼志津子、今村智子、滝本美咲、高島貴志、甘崎佳子、山内一己、今岡達彦、西村まゆみ、室伏きみ子、福土政広、島田義也 *Mhl* 欠損マウスに発生する消化管腫瘍とTリンパ腫の被ばく時年齢依存性 第24回発癌病理研究会、七尾市(2009年8月)
 - 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)
 - 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)
 - 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)
 - Takahashi, E., Kakinuma, S., Amasaki, Y., Takabatake, T., Nishimura, M., Kubo, A., Imaoka, T., Nogawa, H., Shimada, Y. Genetic changes in heavy-ion-induced T-cell lymphomas in B6C3F1 mice, 第23回日本宇宙生物科学会、つくば市(2009年10月)
 - 柿沼志津子、今村智子、上西睦美、鬼頭靖司、太田有紀、高島貴志、山内一己、今岡達彦、西村まゆみ、室伏きみ子、島田義也 *Mhl* 欠損マウスに発生する腸管腫瘍の被ばく時年齢依存性 日本放射線影響学会第52回大会、広島市(2009年11月)
 - 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)
 - 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)
 - 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)
 - 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)
 - 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)
 - 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)
 - 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)
 - 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)
 - 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)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

乳がんの予防要因の解析

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

研究要旨

日本人に対する乳がん罹患予測を行うため、厚生労働省多目的コホートのデータを用いて、予測モデルを構築し、その妥当性評価を行った。結果、本研究で構築したモデルは個人に対する罹患確率の予測は困難だが、ハイリスク集団を十分に同定できることが示された。また、乳がん罹患予測モデルとして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が示された（研究①）。

また、乳がんの再発予防や大腸がんの化学予防などで注目されている非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）やスタチンの利用可能性を検討する際の基礎資料とするため、インターネット調査を実施した。男女 2000 人から回答が得られ、NSAIDs やスタチンのわが国における利用状況の分布が明らかになった（研究②）。

A. 研究目的

【研究①】

積極的な予防介入を行うためには、その介入によるベネフィットがリスクを上回るハイリスク集団を同定することが必要である。ゲイルモデルとは、米国で広く用いられている乳がん罹患予測モデルであり、年齢、初経年齢、生検回数、初産年齢、乳がん家族歴の情報から白人女性に対する乳がん罹患確率を推定するモデルである。NCI から Breast Cancer Risk Assessment Tool として公開されており、実際にカウンセリングや予防介入研究における適格基準の決定に用いられている。米国においては妥当性評価済みのモデルであるが、日本と米国では乳がんの罹患率が大きく異なること、またリスク因子の分布

も異なることが予想されるためゲイルモデルをそのまま日本人に適用することは困難であると考えられる。よって、日本人に対する乳がん罹患予測モデルを構築することを本研究の目的とした。

【研究②】

乳がんの再発予防や大腸がんなどの化学予防として、非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）やスタチンが注目されてきており、海外ではデータが蓄積されつつある。日本においても、その効果を検証するための研究が開始され始めている。NSAIDs やスタチンによる再発予防や化学予防の効果およびその導入を検討するにあたり、そもそも日本にそれらの習慣的・長期的使用者がどのくらい存在するのかを把握することは重要となる。しかし、わが国において、その分布は明らかになっていない。そ

ここで本研究では、全国のインターネットユーザーを対象として、NSAIDs およびスタチンの利用状況の分布を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

【研究①】

厚生労働省多目的コホート研究(JPHC study)データを用いて予測モデルの構築とその妥当性評価を行った。

まず、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、予測に用いるリスク因子の候補として、初経年齢、閉経年齢、初産年齢、出産数、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、年齢の 8 因子を選択した。これらのリスク因子の組み合わせから以下の 6 通りの候補モデルを設定した。

1. 初経年齢、初産年齢、年齢、家族歴、良性疾患既往
2. 初経年齢、初産年齢、閉経年齢、家族歴、良性疾患既往
3. 初経年齢、初産年齢、家族歴、良性疾患既往
4. 初経年齢、初産年齢、家族歴、良性疾患既往、BMI
5. 初経年齢、出産数、家族歴、良性疾患既往
6. 初経年齢、出産数、家族歴、良性疾患既往、BMI

さらに、2000 年の地域がん登録全国推計

値と人口動態統計を利用して、年齢による乳がんリスクの違いと乳がん以外で死亡する確率(競合リスク)を考慮した下で罹患確率を推定することとした。

6 つの候補モデルからより予測力が高いモデルを選択するために、JPHC study のコホート I データ(n=21853)を用いて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(図 1)。予測力の評価には以下の 4 つの指標を用いた。ハイリスクを 10 年罹患確率 $\geq 1\%$ と定義した場合に、

- ・ハイリスクと予測された集団とそれ以外の集団それぞれでの 10 年罹患確率。
- ・期待される 10 年以内罹患患者数と観測罹患患者数の比(E/O)。
- ・感度(10 年以内に罹患した人のうち、ハイリスク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、ハイリスクと予測されなかった人の割合)。

最も予測性能の良かったモデルを 1 つ選択し、コホート I データとは独立な JPHC study コホート II データ(n=32523)を用いて妥当性評価を行った。妥当性評価においては、上記の 4 指標に加えて、以下の 2 つの比較を行った。

- ・ハイリスクと予測された対象者集団とそれ以外の集団とでの生存曲線の比較。
- ・10 年以内の罹患患者集団と非罹患患者集団とでの予測 10 年罹患確率分布の比較。

【研究②】

全国の満 30 歳以上 80 歳未満の男女イン

ターネットユーザーを対象とし、ネットリサーチ会社のモニターを使用してインターネット調査を行った。平成 17 年国勢調査による全国の人口構成をもとに、対象者の年代、居住地域の割付を行った。調査は 2010 年 3 月に実施し、有効回答数 2,170 人を得た。調査項目はアスピリンやイブプロフェンなど NSAIDs（処方薬、市販薬）やスタチンなどの高脂血症薬の習慣的な（毎月 1 回以上）使用の有無、頻度、期間、薬剤名などについて尋ねた。

（倫理面への配慮）

【研究①】

本研究は、すでに人間に対して行われた研究の 2 次データの利用であり、対象者に対し、最小限の危険以上のリスクはない。

【研究②】本研究は、ヘルシンキ宣言および関係する指針（「疫学研究に関する倫理指針」など）に従って実施した。つまり、研究の価値、科学性、適正な被験者選択、第三者審査、適切なリスク・ベネフィットバランス、インフォームドコンセント、被験者の尊重といった研究倫理の要件を満たすか十分検討し、研究を行った。

C. 研究結果

【研究①】

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性能評価の結果、6 つの候補モデル間に大きな違いはないことが示された(表 1)。よって、本研究では感

度、特異度がともに 50%以上であったモデル 4 を選択した。

モデル 4 に対する妥当性評価の結果、ハイリスクと予測された対象者集団とそれ以外の集団との生存曲線は十分に分離されることが示された(図 2)。それぞれの集団での E/O(95%CI)は 1.42(1.16-1.73)、1.34(1.08-1.62)となり、どちらの集団でも予測確率はやや高めに推定されることが示された。感度、特異度はそれぞれ 52.7%、59.4%であった。10 年以内の罹患者集団、非罹患者集団での予測 10 年罹患確率分布は図 3 のようになり、ほぼ重なっている。

コホート II での予測確率の分布を表 2 に示す。0.5%~1%の対象者が全体の 56.7%を占めていた。予測 10 年罹患確率が 3%以上となるようなハイリスクの対象者は全体の 0.2%であった。

【研究②】

NSAIDs およびスタチンの習慣的な利用については、回答者の 15.4%がアスピリンを、10.7%がイブプロフェンを、4.1%がメバロチンをそれぞれ月に 1 回以上使用していた経験があると答えた。使用頻度は、アスピリン利用者とイブプロフェン利用者の 70%前後は週 1 回未満であったが、スタチン利用者では、84.1%が毎日使用している（いた）と回答した。使用期間は、アスピリン利用者の 31.1%、イブプロフェン利用者の 27.0%、スタチン利用者の 13.6%が、それぞれ 10 年以上継続して使用していた。

D. 考察

【研究①】

集団レベルで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。このことにより、日本人集団においても予防介入によって利益を得られるハイリスク集団を同定することが可能になると考えられる。一方で、感度、特異度はどちらも十分ではなく、個人に対する罹患確率の予測性能は不十分であった。これはゲイルモデルやその類似モデルと同様の課題である。今後は他のリスク因子の寄与やサブグループでの検討が必要であると考えられる。

米国では、化学予防介入研究の適格基準として5年罹患確率 $\geq 1.67\%$ が用いられている。本研究で得られた予測モデルからは、日本人では米国と同様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ことが示唆された。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と考えられる。

【研究②】

本研究の対象者はインターネットユーザーに限定されているが、インターネット調査における一般的な質問項目に関する回答結果の代表性は、先行研究によって示されており、本研究の結果についても、ある程度一般化が可能であると考えられる。本研究により、NSAIDsやスタチンの習慣的使用状況の分布が明らかになった。本研

究結果は、我々の行っている検診 RCT や患者コホートの対照データとして用いることができるのはもちろん、日本における NSAIDs スタチンの化学予防における利用可能性の検討における重要な基礎資料となりうる。

E. 結論

【研究①】

年齢、競合リスクを考慮した下、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。本モデルは個人に対する罹患確率の予測は困難であるが、ハイリスク集団を十分に同定できることが示された。また、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が示された。

【研究②】

全国のインターネットユーザーを対象として、NSAIDs およびスタチンの習慣的利用に関するインターネット調査を行った。その結果、それらの利用の一般人口における分布が明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka S, Yamamoto S, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Iso H, Tsugane S. Projecting the probability of survival free from cancer and cardiovascular incidence through lifestyle

modification in Japan. Preventive Medicine 2009 48:128-133.

Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Kobayashi M, Ishihara J, Yamamoto S, Hanaoka T, Tsugane S. Dietary isoflavone intake, polymorphisms in the CYP17, CYP19, 17 β -HSD1 and SHBG genes, and risk of breast cancer in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. Nutr Cancer (in press).

Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, 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. 2009 100:927-33.

Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, 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. 2009 116:401-11.

2. 学会発表

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. 6.

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, 2010. 1.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1. クロスバリデーションによるモデル選択

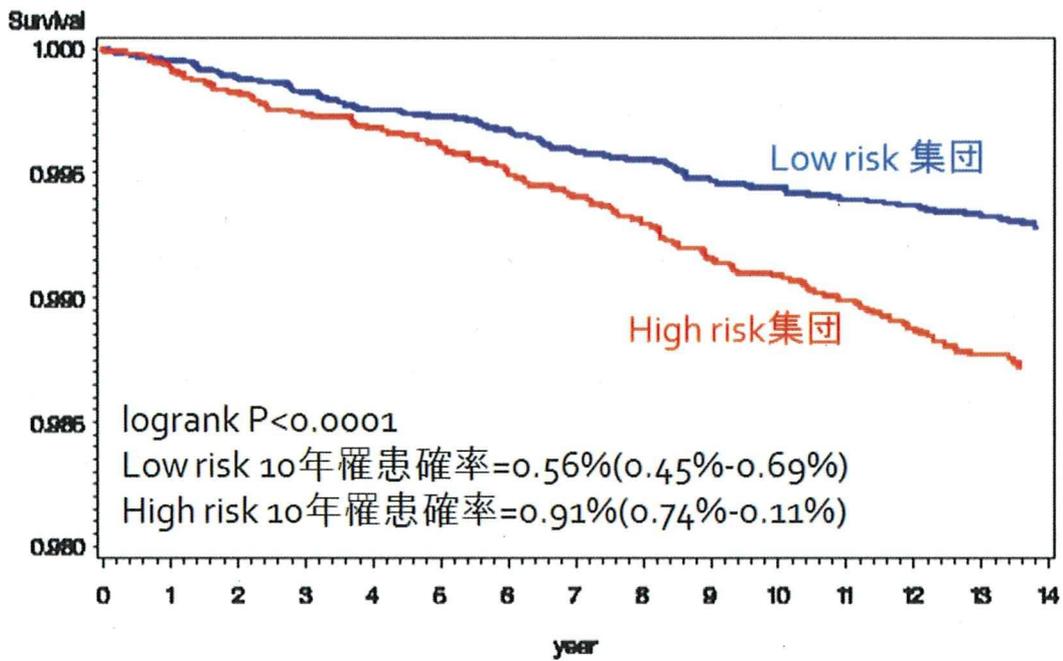


図2. ハイリスクと予測された集団(high risk 集団)とそれ以外の集団(low risk 集団)との生存曲線の比較

割合(%)

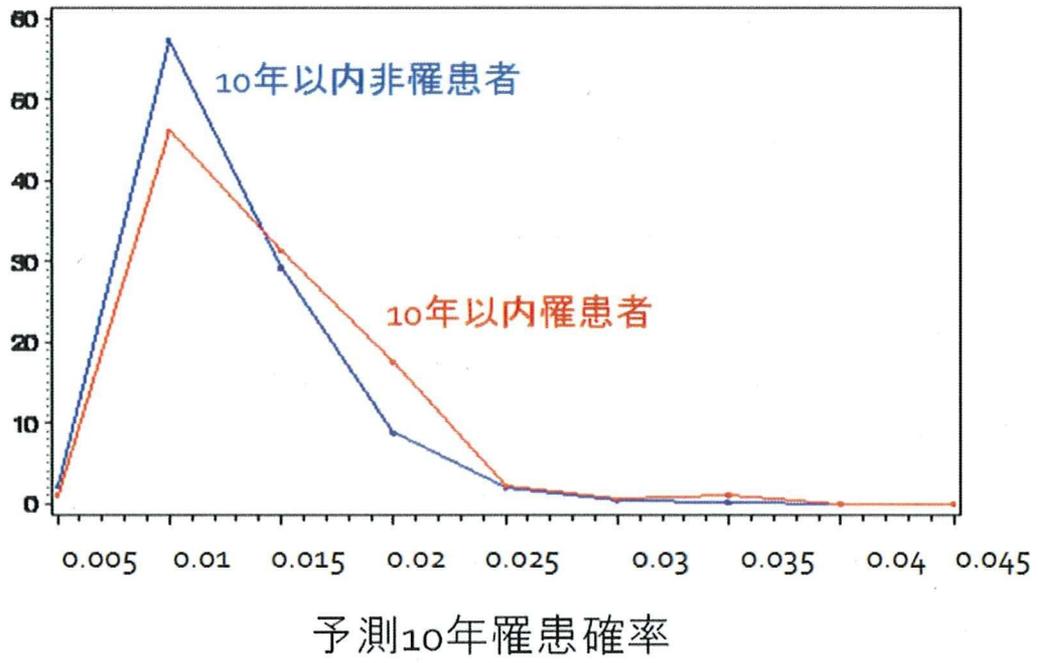


図3. 予測10年罹患確率の分布

表1. クロスバリデーションによる評価結果

候補モデル	10年罹患確率(%)	E/O	感度/特異度(%)
1	H=0.94/ L=0.77	H=1.38(0.93-2.04) L=1.05(0.72-1.51)	47.0/57.8
2	H=1.00/ L=0.83	H=1.30(0.90-1.89) L=0.96(0.67-1.38)	48.3/56.4
3	H=0.98/ L=0.91	H=1.28(0.89-1.85) L=0.87(0.962-1.23)	46.9/54.9
4	H=1.10/ L=0.92	H=1.16(0.82-1.62) L=0.85(0.59-1.21)	52.2/52.7
5	H=1.11/ L=0.96	H=1.13(0.83-1.55) L=0.70(0.48-1.02)	58.9/43.7
6	H=1.00/ L=0.99	H=1.23(0.88-1.42) L=0.68(0.48-0.97)	53.1/48.7

表2. コホートIIの予測10年罹患確率の分布

予測確率	度数	パーセント
0-0.005	607	2.19
0.005-0.01	15754	56.71
0.01-0.015	8156	29.36
0.015-0.02	2568	9.24
0.02-0.025	520	1.87
0.025-0.03	129	0.46
0.03-0.035	39	0.14
0.035-0.04	4	0.01
0.04-0.045	2	0.01

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mutoh, M., Niho, N., Komiya, M., Takahashi, M., Ohtsubo, R., Nakatogawa, K., Ueda, K., Sugimura, T., Wakabayashi, K.	Plasminogen activator inhibitor-1 (Pai-1) blockers suppress intestinal polyp formation in Min mice.	Carcinogenesis	29	824-829	2008
Takahashi, M., Kitahashi, T., Ishigamori, R., Mutoh, M., Komiya, M., Sato, H., Kamanaka, Y., aka, M., Maruyama, T., Sugimura, T., 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
Kuriki, K., Mutoh, M., Tajima, K., Wakabayashi, K., 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
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
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

書籍

著者氏名	著書タイトル名	執筆誌名	出版社	巻号	ページ	出版年
Tanaka, T.	Toxicological carcinogenesis. In: Manfred Schwab (Ed.),	<i>Encyclopedia of Cancer</i> , 2nd Edition,	Springer-Verlag	4(Q-Z),	3008-3010	2009

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yasui, Y., Kim, M., Oyama, T., <u>Tanaka, T.</u>	Colorectal carcinogenesis and suppression of tumor development by inhibition of enzymes and molecular targets.	Curr. Enzyme Inhibition	5	1-26	2009
Oyama, T., Yasui, Y., Sugie, S., <u>Tanaka, T.</u>	Preclinical assays for identifying natural cancer chemopreventive agents.	Scholarly Research Exchange	vol. 2009	Article ID 475963, doi:10.3814/2009/475963	2009
Rosenberg, D.W., Giardina, C., <u>Tanaka, T.</u>	Mouse models for the study of colon carcinogenesis.	Carcinogenesis	30	183-196	2009
<u>Tanaka, T.</u>	Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studies.	J. Carcinogenesis	8	5	2009
Oyama, T., Yasui, Y., <u>Tanaka, T.</u>	Breast cancer chemoprevention: current perspectives.	Curr. Enzyme Inhibition	5	198-208	2009
<u>Tanaka, T.</u> , 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
Kim, M., Miyamoto, S., Yasui, Y., Oyama, T., Murakami, A., <u>Tanaka, T.</u>	, a tropical ginger sesquiterpene, inhibits colon and lung carcinogenesis in mice.	Int. J. Cancer	124	264-271	2009
Shimizu, M., Shirakami, Y., Iwasa, J., Shiraki, M., Yasuda, Y., Hata, K., Hirose, Y., Tsurumi, H., <u>Tanaka, T.</u> , Moriwaki, H.	Supplementation with branched-chain amino acids inhibits azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ- <i>db/db</i> mice.	Clin. Cancer Res.	15	3068-3075	2009
Yasuda, M.,	Linoleic acid metabolite	Carcinogenesis	30	1209-1216	2009

Nishizawa, T., Ohigashi, H., Tanaka, T., Hou, D.-X., Colburn, N.H., Murakami, A.	suppresses skin inflammation and tumor promotion in mice: Possible roles of programmed cell death 4 induction.				
Yasui, Y., Tanaka, T.	Protein expression analysis of inflammation-related colon carcinogenesis.	J. Carcinogenesis	8	10	2009
Yoshimi, K., Tanaka, T., Takizawa, A., Kato, M., Hirabayashi, M., Mashimo, T., Serikawa, T., Kuramoto, T.	Enhanced colitis-associated colon carcinogenesis in a novel <i>Apc</i> -mutant rat.	Cancer Sci.	100	2022-2027	2009
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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 <i>Helicobacter pylori</i> -induced gastritis in Mongolian gerbils.	Int. J. Cancer	125	1786-1795	2009
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 <i>helicobacter pylori</i> -infected rodent models.	Cancer Prev. Res. (Phila, PA)	2	751-758	2009

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Otake, S., Takeda, H., Fujishima, S., Fukui, T., Orii,	Decreased levels of plasma adiponectin associated with increased risk of	World J. Gastroenterol.	16	1252-1257	2010

T., Sato, T., Sasaki, Y., Nishise, S., Kawata, S.	colorectal cancer.				
--	--------------------	--	--	--	--

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
Takayama, T., Goji, T., Taniguchi, T., Inoue, A.	Chemoprevention of colorectal cancer-experimental and clinical aspects-.	J. Med. Invest.	56	1-5	2009

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Matsuda, T., Fujii, T., Sano, Y., Kudo, S., Oda, Y., Igarashi, M., Iishi, H., Murakami, Y., Ishikawa, H., Shimoda, T., Kaneko	Five-year incidence of advanced neoplasia after initial colonoscopy in Japan: A multicenter retrospective cohort study.	Jpn. J. Clin. Oncol.	39	435-442	2009

K., Yoshida, S.					
Muto, M., Minashi, K., Yano, T., Saito, Y., Nonaka, S., Omori, T., Kaise, M., Inoue, H., <u>Ishikawa, H.</u> , 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
Nakamura, T., <u>Ishikawa, H.</u> , 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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shibata, K., Suzuki, S., Sato, J., Ohsawa, I., Goto, S., Hashiguchi, M., <u>Tokudome, S.</u>	Abdominal circumference should not be required criterion for the diagnosis of metabolic syndrome.	Environ. Health Prev. Med.			2010 (in press)
Promthet, S.S., Pientong, C., Ekalaksananan, T., Wiangnon, S., Poomphakwaen, K., Songserm, N., Chopjitt, P., Moore, M.A., <u>Tokudome, S.</u>	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)
Marumoto, M., Suzuki, S., Hosono, A., Arakawa, K., Shibata, K., Fuku, M., Goto, C., Tokudome, Y., Hoshino, H.	Changes of thioredoxin concentrations: an observation in an ultra-marathon race.	Environ. Health Prev. Med.			2010 (in press)

Imaeda, N., Kobayashi, M., Yodoi, J., <u>Tokudome, S.</u>					
Yamada, T., Fukatsu, M., Suzuki, S., Yoshida, T., <u>Tokudome, S.</u> , 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
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., <u>Tokudome, S.</u>	Changes of ROS during a two-day ultra-marathon race.	Int. J. Sports Med.	30	426-429	2009
Kojima, M., Kojima, T., Suzuki, S., Oguchi, T., Oba, M., Tsuchiya, H., Sugiura, F., Kanayama, Y., Furukawa, T.A., <u>Tokudome, S.</u> , Ishiguro, N.	Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis.	Arthritis Rheum.	61	1018-1024	2009
Kojima, M., Kojima, T., Ishiguro, N., Oguchi, T., Oba, M., Tsuchiya, H., Sugiura, F., Furukawa, T.A., Suzuki, S., <u>Tokudome, S.</u>	Psychosocial factors, disease status, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis.	J. Psychosom. Res.	67	425-431	2009
Cote, M.L., Chen, W., Smith, D.W., Benhamou, S., Bouchardy, C., Butkiewicz, D., Fong, K.M., Gene, M., Hirvonen, A., Kiyohara, C.,	Meta- and pooled analysis of GSTP1 polymorphism and lung cancer: a HuGE-GSEC review.	Am. J. Epidemiol.	169	802-814	2009