

201019031A (1/2)

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22年度 総括・分担研究報告書

(1/2)

研究代表者

武藤 倫弘 (国立がん研究センター研究所)

研究分担者

田中 卓二 (岐阜大学)

塚本 徹哉 (三重大学)

高山 哲治 (徳島大学)

石川 秀樹 (京都府立医科大学)

鈴木 貞夫 (名古屋市立大学)

今井 俊夫 (国立がん研究センター研究所)

岩崎 基 (国立がん研究センター
がん予防・検診研究センター)

鰐渕 英機 (大阪市立大学)

清水 雅仁 (岐阜大学)

高橋 智 (名古屋市立大学)

窪田 直人 (東京大学)

平成23(2011)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床研究 武藤 倫弘	1
---------------------------------	---

II. 分担研究報告

1. 大腸・肝臓発がん抑制物質の探索 武藤 倫弘	25
2. 大腸・舌発がん抑制物質の検索 田中 卓二	31
3. 大腸発がん抑制物質の検索 塚本 徹哉	37
4. 大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価 高山 哲治	43
5. 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防 石川 秀樹	47
6. 大腸ポリープ患者に対する発がん予防臨床試験 鈴木 貞夫	55
7. 乳腺発がん抑制物質の探索 今井 俊夫	63
8. 乳がん・大腸腫瘍の予防要因の解析 岩崎 基	69
9. 肝発がん抑制物質の検索 鰐淵 英機	81
10. 非アルコール性肝炎と肝発がんの抑制 清水 雅仁	87
11. 前立腺発がん抑制物質の検索 高橋 智	91
12. 発がんにおけるアディポカインの関与に関する解析 窪田 直人	95

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	101
---------------------	-----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	113
-----------------	-----

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）
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 国立がん研究センター研究所
発がん研究グループ 発がんシステム研究分野

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、大腸発がん促進に寄与すると考えられる Pai-1 を阻害するアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)の AOM 誘発肥満 KK-A^yマウス大腸 ACF 生成に対する影響を検討したところ、特に、異型 ACF 生成数を減少させることがわかった。肥満細胞欠損マウスとその対照マウスに AOM+DSS 処理を行うと、肥満細胞欠損マウスは対照マウスに比べ、大腸発がんに低感受性であった。AOM+DSS 処理した ICR マウスにソマトスタチンアナログを投与すると、成長ホルモン-insulin like growth factor 1 (IGF1)経路の抑制によって、大腸腫瘍体積の低下が観察された。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) による試験の解析がほぼ終了し、2 mm 以下の大腸ポリープが有意に縮小することを見出した。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が本年度で終了する。分岐鎖アミノ酸製剤 (BCAA) と非環式レチノイド (ACR) は、マウスの肥満関連肝腫瘍形成を抑制した。その作用機序として、インスリン抵抗性の改善と IGF/IGF-1 受容体の過剰活性の抑制が考えられた。インスリン抵抗性は、肝細胞癌の初回根治治療後の再発予測因子として有用であった。アルコールと高脂肪食負荷を KK-A^yマウスに与えることにより脂肪肝炎の作成を行った。顕著な脂肪肝を生じ、この脂肪肝はインスリン抵抗性改善薬である BCAA、ピタバスタチン、メトフォルミンの投与によって改善した。ラットにコーン油を与えて上昇させた血清レプチン値は、BCAA 投与により抑制傾向を示した。BCAA の有用性を多目的コホート研究等のデータを用いて検討する目的で、BCAA 摂取量を評価するためのアミノ酸成分表データベースの構築を行った。

分担研究者

武藤倫弘	国立がん研究センター研究所	ユニット長
田中卓二	金沢医科大学	客員教授
塚本徹哉	三重大学	准教授
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
鈴木貞夫	名古屋市立大学	教授
今井俊夫	国立がん研究センター研究所	支援施設長
岩崎 基	国立がん研究センター	がん予防・検診研究センター 室長
鰐淵英機	大阪市立大学	教授
清水雅仁	岐阜大学	助教
高橋 智	名古屋市立大学	准教授
窪田直人	東京大学	特任准教授

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・肝臓発がん抑制物質の検索
【ARB の大腸前がん病変に与える影響の検討】

6 週齢メス KK-A^y マウスに、azoxymethane (AOM) を 1 匹当たり 200 μ g の用量で、週 1 回、計 3 週間腹腔内投与した。AOM 最終投与の 2 日後よりアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB; カンデサルタン)を 10、20、50 ppm の濃度で飲水投与し、13 週齢時にマウスの大腸 aberrant crypt foci (ACF) 数及び ACs 数を測定した。さらに異型 ACF 生成数の測

定を行うことにより、より進行した ACF 数を評価した。大腸粘膜の細胞増殖活性は PCNA 免疫染色により評価した。

【短期脂肪肝炎モデルの作成とその評価】

6 週齢雌 KK-A^y マウスに、基礎食(4.5% fat)、15% EtOH+基礎食、高脂肪食(Quick Fat; 13.7% fat)または 15% EtOH+高脂肪食を 24 日間与えた。更に 15% EtOH+高脂肪食群に 3%分岐鎖アミノ酸 (BCAA)、40 ppm pitavastatin または 1000 ppm metformin を投与した。脂肪肝の評価として、凍結切片の Oil red-O で染色、肝臓内トリグリセリド量測定、及び各種炎症マーカーを realtime-PCR にて評価した。

(2) 大腸・舌発がん抑制物質の検索

肥満細胞を欠損した 4 週齢オス WBB6F1-W/W^v マウス (C57BL/6 バックグラウンド) を 31 匹、コントロールとして WBB6F1-+/+ を 34 匹使用し、それぞれ AOM/dextran sulfate sodium (DSS) 投与群、AOM 群、DSS 群、無処置群に分けた。AOM は 10 mg/kg 体重を単回、腹腔内投与し、DSS は AOM 投与 1 週間後より 1 週間 2% の用量で飲水投与した。実験は 20 週で終了し、大腸を中心に病理学的解析を行った。なお、実験開始後 12 週時に各群 2 匹について大腸病変の発生状況を評価した。

(3) 大腸発がん抑制物質の検索

6 週齢オス ICR マウスに 10 mg/kg の用量で AOM を腹腔内投与し、1 週間後から 1 週間 2% DSS を飲水投与し、その後は水道水を自由飲水投与した。エサは CE-7 を用いた。実験第 2、6、10 週に、B 群、C 群にソマトスタチンアナログ octoreotide をそれぞれマウス 1 匹当たり 1 回、0.01 (ヒト投与量相当)、あるいは 0.2 mg を筋注した。A 群には、溶媒である生理食塩水を同様に投与した。実験第 8、11、14 週にそれぞれ、5、10、25 匹ずつ屠殺し、大腸腫瘍の発生率、発生数、体積を計測した。腫瘍は病理組織学的に解析した。実験第 14 週における各群の血清脂質値 (中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール) を測定した。下垂体、肝臓、大腸粘膜の一部を採取し、total RNA を抽出し、下垂体成長ホルモン (Growth hormone, GH)、肝 insulin like growth factor-1 (IGF-1, somatomedin)、大腸 growth hormone receptor (Ghr)、IGF-1、IGF-1 receptor (IGF-1R)、IGF binding protein 2 (IGFBP2)、IGFBP3、IGFBP5、AKT、mammalian target of rapamycin (mTOR)、Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)、

cyclooxygenase-2 (COX2)、inducible nitric oxide synthase (iNOS) の発現量を相対的定量的 RT-PCR 法により解析した。

(4) 大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価

【SSAP 患者における ACF の観察】

Sessile serrated polyp (SSAP) 患者 35 例を対象に、拡大内視鏡を用いて大腸内視鏡検査を行い、右側大腸 (上行結腸及び盲腸) 全体にメチレンブルーを散布し、拡大観察することにより ACF を観察した。その後、ACF を生検して病理学的及び遺伝子学的解析を行った。また、対照群として、健康人の右側大腸の ACF を観察した。

【ACF 及び SSAP の細胞生物学的解析】

生検採取した ACF 及び SSAP 組織のフォルマリン固定パラフィン包埋切片を作製し、Ki67 の免疫染色、TUNEL 染色等を行い、細胞増殖活性やアポトーシスの程度を検討した。

【ACF 及び SSAP の遺伝子解析】

凍結保存した ACF 及び SSAP 組織より DNA を抽出し、B-RAF や K-RAS 遺伝子を 2-step PCR RFLP 法により、p53 は免疫染色により、MSI は PCR SSCP 法より、P16 や HIC1 のメチル化は Bisulfite 法により検討した。

(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 (直腸は 2 cm 以上残存していること、16 歳以上 70 歳以下、日本人) を対象として、低用量アスピリン腸溶錠とプラシーボを用いた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 (試験薬投与期間は 6 から 10 ヶ月間) 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 大腸ポリープの減少の有無とした。副エンドポイントはポリープの平均直径、高さの変化、有害事象の有無とした。試験参加時に、身長、体重、既往疾患、NSAIDs 服用の有無などをアンケートし、自記式食事摂取頻度票 (FFQ) にて食事内容を把握した。なお、本試験のために倫理モニタリング委員会を設置し、有害事象発生把握について経時的観察ができるシステムを設置した。

(6) 大腸ポリープ患者に対する発がん予防臨床試験

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。検査は、エントリー時と2年目に大腸内視鏡検査(服用開始前、服用開始2年目)、一部施設ではS状結腸大腸粘膜 mRNA 発現(石川担当症例のみ)、直腸 ACF 計測(高山担当症例のみ)を行う。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(腺腫、がん)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) 乳腺発がん抑制物質の探索

【Zucker(+/*fa*)ラットにおけるDMBA誘発乳がんの基礎的解析】

Zucker(+/*fa*)及び野生型(+/*+*)メスラットにおけるDMBA誘発性乳がん組織(高分化型5試料、中・低分化型3試料)を用いて、各種タンパクのリン酸化修飾(phospho-ERK1 (T202/Y204) /ERK2 (T185/Y187)、phospho-Stat3 (Tyr705))について検討した。

【コーン油及びBCAAの血清レプチン値に及ぼす影響】

Zucker(+/*fa*)メスラット32匹及び野生型(+/*+*)ラット16匹を各々2群及び3群に分け、5週齢~7週齢時の2週間にわたり10%コーン油添加食(CE-2)、10%コーン油+1.5%分岐鎖アミノ酸製剤(BCAA)添加食あるいは10%コーン油+3.0%BCAA添加食を与えた。また、血清レプチン値を測定した。

【コーン油及びBCAAのDMBA誘発乳腺発がん実験に及ぼす影響】

Zucker(+/*fa*)メスラット33匹及び野生型(+/*+*)ラット15匹を各々3群に分け、5週齢~7週齢時の2週間にわたり基礎食、10%コーン油添加食あるいは10%コーン油+3.0%BCAA添加食を与える実験を開始した。現在、実験開始1週目であり、3週目の7週齢時にDMBAを50 mg/kg体重の用量で強制経口投与する。実験終了時に、乳腺腫瘍、乳腺組織を採取して病理組織学的に検索する予定である。

(8) 乳がん・大腸腫瘍の予防要因の解析

【多目的コホート研究における緑茶摂取と乳がんリスクとの関連】

1990年開始のコホートI及び1993年開始のコホートIIの10保健所管内に研究

開始時点に在住していた女性地域住民(40~69歳)のうち、67,422人が対象である。

ベースラインの質問票調査の回答者からがんの既往者を除いた53,793人を2006年12月末まで追跡したところ、581人の新規乳がん罹患を同定した。また同追跡期間中にベースライン調査と5年後調査の両方に回答した43,639人から350人の新規乳がん罹患を同定した。ベースライン調査の質問票を用いた解析では、緑茶の摂取量が週1杯未満の群を基準に、週1~2杯、週3~4杯、1日1~2杯、1日3~4杯、および1日5杯以上の群のハザード比を算出した。また5年後調査の質問票を用いた解析では、煎茶または番茶・玄米茶の摂取量が週1杯未満の群を基準に、週1~6杯、1日1杯、1日2~3杯、1日4~6杯、1日7~9杯、および1日10杯以上の群のハザード比を算出した。ハザード比は、Cox比例ハザードモデルを用いて、年齢、地域、初経年齢、閉経状況、閉経年齢、初産年齢、出産数、身長、Body mass index、飲酒、喫煙、身体活動、外因性ホルモン剤使用、家族歴、紅茶、ウーロン茶、コーヒー摂取で調整した。

【多目的コホート研究におけるコホート内症例対照研究による血中緑茶ポリフェノール濃度と乳がんリスクとの関連】

コホートI及びIIのうち、ベースライン調査の質問票に回答しかつ血液検体の提供のあった者から、24,226人を研究対象者とした。本研究の症例は、ベースライン調査後から2002年12月31日までの追跡期間中に組織学的に診断された初発の乳がん患者のうち、質問票への回答かつ血液検体の提供のあった144人である。対照は、研究対象者のうち症例の乳がん発症日(診断日)の時点で乳がん罹っていない者とした。ベースライン調査時の血漿検体より、緑茶ポリフェノール類

(-)-epigallocatechin (EGC)、(-)-epicatechin (EC)、(-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG)、(-)-epicatechin-3-gallate (ECG)をHPLCにて分析した。血中濃度により、検出下限値以下の群、検出下限値を超えた場合はその中央値により2群に分け、検出下限値以下の群を基準にオッズ比を条件付ロジスティック回帰分析により算出した。オッズ比は、初経年齢、閉経状況および閉経年齢、出産数、初産年齢、身長、body mass index、飲酒で調整した。

【乳がんの症例対照研究における緑茶摂取と乳がんリスクとの関連】

長野県内において多施設症例対照研究(4病院)を行った。初発の乳がんと診断

され、入院した 20 歳以上 75 歳未満の女性患者を症例とし、400 症例を目標に収集し、最終的に症例 405 例と同数の対照を収集した。質問票は、生理・生殖関連、既往歴、職業、居住地、飲酒、喫煙などに関する質問票と食物摂取頻度調査票の 2 つを用いた。がんの部位、進行度、ホルモンレセプターなどの臨床情報を収集した。また、生体試料として血液検体を収集し、遺伝子多型のタイピングを行った。統計解析は、オッズ比を条件付ロジスティック回帰分析により算出した。オッズ比は閉経状況、出産数、乳がん家族歴、喫煙状況、身体活動、ビタミンサプリメント使用、ウーロン茶、紅茶、コーヒーおよび缶コーヒー摂取で調整した。

【分岐鎖アミノ酸摂取量の妥当性の検討（がん予防・検診研究センターの検診受診者を対象とした食物摂取頻度調査票の妥当性研究）】

2004 年 1 月から 2006 年 7 月までのがん予防・検診研究センターのがん検診受診者（40～69 歳）のうち、無作為に対象者を選び、同意が得られた者を対象者とした。合計 896 人の候補者に調査協力を依頼し、187 人（20.9%）が調査に同意をした。このうち調査説明会に参加し、実際に調査の協力が得られた対象者は 144 人（男性 69 人、女性 75 人）であった。

(9) 肝発がん抑制物質の検索

8 週齢オス Wistar ラット 25 匹を用い、thioacetamide (TAA) 誘発肝硬変モデルの作成を試みた。TAA または生理食塩水を 6 回腹腔内投与した。水素水または水道水は実験開始時より飲水投与した。Diethyl-nitrosamine (DEN) 誘発肝発がんモデルでは、6 週齢の雄性 F344 ラット 40 匹を用い、実験開始時に DEN または生理食塩水を単回腹腔内投与し、開始 2 週目水素水または水道水の飲水投与、開始 3 週目で肝部分切除を施行し 8 週で全匹の剖検を行った。

(10) 非アルコール性肝炎と肝発がんの抑制

肥満関連肝化学発がんモデルに、肥満を伴った肝硬変患者の肝発がんを抑制した分岐鎖アミノ酸製剤 (BCAA) や、肝がん化学予防薬として期待されている非環式レチノイド (ACR) を投与し、その発がん抑制機序を検討した。作用機序については *in vitro* においても確認を行い、最終的には臨床試験を行う予定である。臨床検体を用いて肥満関連肝発がんに関する biomarker の検索も同時に行い、新規標的分子や予後予測因子の同定を行っ

た。

(11) 前立腺発がん抑制物質の検索

ヒト前立腺がん細胞株としてアンドロゲン依存性増殖を示す LNCaP (変異型アンドロゲン受容体 (AR))、アンドロゲン非依存性である VCaP (野生型 AR) および LNCaP から樹立したアンドロゲン非依存性亜株である AI-8 を用いた。これらの細胞に紫トウモロコシ色素 (Purple corn color, PCC) および紫イモ色素 (Purple sweet potato color, PSPC) を暴露し、細胞増殖、細胞周期、AR シグナル伝達経路に対する影響を検討した。

(12) 発がんにおけるアディポカインの関与に関する解析

レプチン作用欠損マウスである *ob/ob* マウスを用いた検討から、アディポサイトカインの 1 つであるレプチンが創傷治癒を促進することが報告されている。本研究では 2 型糖尿病や肥満でその分泌が低下しているインスリン感受性ホルモン、アディポネクチンの創傷治癒における役割について検討するため、ケラチノサイトを用いた *in vitro* 実験ならびに、糖尿病・肥満モデル動物として *db/db* マウスを用いた解析を行った。

(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・肝臓発がん抑制物質の検索

【ARB の大腸前がん病変に与える影響の検討】

大腸 ACF 生成数は、対照群に比較して、50 ppm ARB 投与群で約 20% 減少する傾向が認められ、2 個以上の異常腺窩からなる ACF の生成数は有意に減少した。更に、異型 ACF 生成数も ARB 投与により減少した。50 ppm ARB 投与群において、大腸粘膜における PCNA 陽性細胞の割合は有意に低下した。また、50 ppm ARB 投与群において *c-Myc* の発現抑制が認められた。一方、50 ppm ARB 投与群で腹部脂肪細胞のサイズが縮小していたため、腹部脂肪におけるアディポサイトカイン発現の変化を検討したところ、調べたアディポサ

イトカインの内、plasminogen activator inhibitor-1 (Pai-1) の mRNA 発現が抑制されていることがわかった。血清 Pai-1 濃度も 50 ppm ARB 投与群で有意に低下していた。

【短期脂肪肝炎モデルの作成とその評価】

基礎食群、15% EtOH+基礎食群、高脂肪食群または 15% EtOH+高脂肪食群の肝臓凍結切片を Oil red-O にて染色すると、15% EtOH+高脂肪食群において著明に脂肪滴が赤染された。また、肝臓内トリグリセリド量が約 200 mg/g liver に増加していた（他の群は 40-60 mg/g liver）。3% BCAA、40 ppm pitavastatin または 1000 ppm metformin の投与によって、Oil red-O 染色が弱まる像が観察され、肝臓内トリグリセリド量は 100 mg/g liver 以下に減少した。

炎症や線維化の指標となる cyclooxygenase-2 (COX-2)、Pai-1、TGF β 、tripartite motif-containing 78、connective tissue growth factor の変化は各群において差は認められなかった。3% BCAA、40 ppm pitavastatin または 1000 ppm metformin の投与によって血清トリグリセリド、総コレステロール、遊離脂肪酸の改善が認められた。また、pitavastatin 投与群と metformin 投与群において、基礎食群と比べ insulin-like growth factor-1 値の有意な低下を認めた。

(2) 大腸・舌発がん抑制物質の検索

12 週齢における大腸病変は、WBB6F1-W/W^v マウスの AOM/DSS 投与群 2 匹で粘膜潰瘍が 8 個、異形成が 2 個、腺腫が 4 個、腺がんが 1 個、DSS 群 2 匹では粘膜潰瘍が 8 個観察された。一方、WBB6F1-+/+ マウスでは、AOM/DSS 投与群 2 匹で粘膜潰瘍が 16 個、異形成が 8 個、腺腫が 2 個、腺がんが 7 個観察され、DSS 群 2 匹では粘膜潰瘍が 34 個観察された。WBB6F1-W/W^v マウス、WBB6F1-+/+ マウスとも他群の大腸に病変は観察されなかった。

両マウスにおける大腸腫瘍の発生頻度に有意差はなかったが、WBB6F1-W/W^v マウスの大腸腺がんおよび大腸腫瘍の発生個数は WBB6F1-+/+ マウスに比較して、WBB6F1-W/W^v マウスで有意に少なかった。また、WBB6F1-W/W^v マウス (0.799 \pm 0.892 mm³) に発生した大腸腫瘍の体積も WBB6F1-+/+ マウス (3.454 \pm 3.708 mm³) に比較して、有意に低かった。体重、肝臓・腎臓・脾臓重量および大腸の長さには両マウスおよび群間に有意差はなかった。尚、DSS の飲水量にも両マウス間にも有意

差はなかった。

(3) 大腸発がん抑制物質の検索

AOM、DSS 投与後の実験第 8、11、14 週において、各群の腫瘍発生率は 100% であり各群に差はなく、腫瘍発生数もいずれの週数でも各群に有意な差は見られなかった。しかし、第 8、11、14 週の腫瘍の体積を比較すると、第 8 週の 1 mm³ 以上の大きさの腫瘍体積は、A、B、C 群それぞれ、9.4 \pm 2.0、2.9 \pm 0.6、2.7 \pm 0.7 mm³ (平均 \pm SE) で、A 群に比べて、C 群で有意に小さかった。第 11 週も、C 群で A、B 群よりも有意に減少があり、第 14 週では、それぞれ、12.4 \pm 1.3、10.2 \pm 1.1、8.3 \pm 0.8 mm³ と、C 群で A 群よりも有意な低下が見られた。

実験第 14 週における各群の血清脂質値を測定した。その結果、トリグリセリド値は、A、B、C 群それぞれ、120.7 \pm 8.4、129.5 \pm 9.6、153.1 \pm 9.2 (mg/dl、平均 \pm SE) であり、C 群では有意に上昇した。一方、総コレステロール、HDL、LDL 値は、それぞれ群間に有意な差はなかった。

遺伝子発現の変化であるが、下垂体 GH mRNA 相対値は、実験第 8 および 11 週では、有意な変化はなかったが、実験第 14 週においては、B、C 群では A 群と比べ減少傾向にあった。また、肝 IGF-1 mRNA 相対値は実験第 8 週では、有意な変化はなかったが、実験第 11 週において、B、C 群では A 群と比べ有意に減少した。14 週では、さらに減少した。

大腸における種々の遺伝子発現量を検討すると、A、B、C 群における GHR、IGF1、IGF1R、IGFBP3、IGFBP5、AKT、mTOR、TNF α 、COX2、iNOS の mRNA 量に有意な変化は見られなかったが、IGFBP2 は、A 群に対して、B、C 群では、1.2 倍、1.7 倍と有意な上昇が見られた。

(4) 大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価

【SSAP 患者における ACF の観察】

SSAP 患者 35 例における ACF の発生頻度は 97.1% (34/35) であり、健常人 (6.7%, 1/15) に比べて有意に高かった。また、SSAP 患者に認められる平均 ACF 数は 4.2 \pm 2.3 個であり、健常人 (0.07 \pm 0.13 個) に比べて有意に多かった。

【ACF 及び SSAP の細胞生物学的解析】

SSAP 組織における Ki67 染色では、腺底部から腺中部にかけて陽性細胞を多く認めた。ACF においても、SSAP と同様に腺底部から腺中部にかけて陽性細胞が多かった。TUNEL 染色によるアポトーシスの解析では、SSAP では平均 4.2 \pm 1.6 個/HPF

の陽性細胞を認め、ACFでは平均 2.8 ± 1.4 個/HPFの陽性細胞を認めた。

【ACF及びSSAPの遺伝子解析】

SSAPにおけるB-RAF変異の陽性率は77.1% (27/35)であったが、K-RAS変異はわずか17.1% (6/35)と低かった。ACFにおいてB-RAF変異は67% (2/3)と高率に認められたが、K-RAS変異は全く認められなかった(0%、0/3)。SSAPにおけるmicrosatellite instability (MSI)は、MSI-L 8.6% (3/35)、MSI-H 0% (0/35)であったが、ACFではいずれも認められなかった。P53染色では、SSAP及びACFのいずれにおいても陽性細胞は認められなかった。SSAPにおけるHIC1及びp16のメチル化解析では、それぞれ74.3% (26/35)と71.4% (25/35)にメチル化を認めたが、ACFでは両者とも50% (2/4)に陽性であった。尚、がんを合併したSSAPでは、がんの部分がMSI陽性であり、MLH1の発現が消失していた。

(5) 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防

34人が試験薬を服用し完遂した。アスピリン群、プラシーボ群ともに17人ずつに割り付けられていた。性別、年齢、手術歴、飲酒、喫煙状況など、2群間に有意な差はなかった。

主エンドポイントである大腸ポリープ減少を認めた者は、アスピリンでリスク比(95%信頼区間)は2.33(0.72-7.55)と多い傾向であったが、有意差はなかった。

層別化解析では、投与前の平均腫瘍径が2mm未満の者において、アスピリン群では有意に減少を認めた。女性、40歳未満、手術未施行、非喫煙・禁煙、非飲酒、APC遺伝子変異保有者、投与後に摘除した腸ポリープのβカテニンの染色率が高い者、上皮内COX-2染色率が高い者で、有意差はないもののアスピリンの効果が高い傾向を認めた。なお、2群間でβカテニンやCOX-2の染色率に差はなかった。大腸ポリープの高さの変化では、減少したものがアスピリン群でリスク比1.7と多い傾向を認めた。大腸ポリープの直径は、プラシーボ群に比べてアスピリン群では有意に小さかった。

強い有害事象を認めた者は3人で、全員アスピリン群であった(P=0.23)。有害事情の内容は吻合部潰瘍や貧血の進行、大腸アフタであった。全員、40歳未満の女性、喫煙はせず、βカテニンの染色率は高かった。試験薬を止めた後に潰瘍は治癒し、貧血は改善した。

(6) 大腸ポリープ患者に対する発がん

ん予防臨床試験

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。2007年1月に倫理委員会の承認の得られた施設より呼び掛けを開始したが、当初のエントリー期間内に目標症例数に到達することができず、エントリー期間を2回延長し、2009年7月末(31ヶ月間)までエントリーを行った。491人に参加を呼び掛け390人(79%)が参加同意し、エントリーは終了とした。2011年3月末の時点にて、99人が脱落、265人が2年間の服用を完了、26人が服用中である。2011年9月には試験は完遂する予定である。試験参加中の重篤な副作用としてキーオープンしたのは、出血性十二指腸潰瘍、スティーブンス・ジョンソン症候群、硬膜下血腫、肺線維症などがあるが、全例プラシーボ群であった。

(7) 乳腺発がん抑制物質の探索

【Zucker(+/*fa*)ラットにおけるDMBA誘発乳がんの基礎的解析】

+/*fa*及び+/+ラットにみられた高分化がんと比べ、+/*fa*ラットにみられた中・低分化がんにおいては、活性化ERK1/2及び活性型STAT3が増える傾向を示した。

【コーン油及びBCAAの血清レプチン値に及ぼす影響】

+/*fa*及び+/+ラットともに10%コーン油+1.5%BCAAあるいはコーン油+3.0%BCAA添加食群では、コーン油添加食群に比し体重の増加傾向を示し、摂餌量は明らかに増加した。血清レプチン値については、+/*fa*ラットは10%コーン油添加食による明らかな変化を示さず、コーン油+1.5%BCAA及びコーン油+3%BCAA添加飼料群ではBCAA用量依存性に上昇傾向を示した。また、+/+ラットではコーン油添加食により血清レプチン値が上昇し、その上昇はBCAA投与より抑制する傾向を示した。コーン油添加食によるレプチン値の変動については2010年に当センターで実施した別の実験での測定値を参照して評価した(+/*fa*-9週齢、基礎食CE-2、 122.3 ± 70 pg/ml; +/+ -9週齢、基礎食CE-2、 209.8 ± 89.2 pg/ml)。

(8) 乳がん・大腸腫瘍の予防要因の解析

【多目的コホート研究における緑茶摂取と乳がんリスクとの関連】

ベースライン調査では、緑茶の摂取量が週1杯未満の人は12%、1日5杯以上の

人は27%であり、乳がんリスクとの間に有意な関連は観察されなかった。1日5杯以上の群のハザード比(95%信頼区間、傾向性の検定)は1.12(0.81-1.56, p=0.60)であった。5年後調査の質問票の解析においても、いずれの茶(煎茶、番茶・玄米茶)も乳がんリスクとの間に有意な関連はなかった。1日10杯以上の群のハザード比(95%信頼区間、傾向性の検定)は、煎茶が1.02(0.55-1.89, p=0.48)、番茶・玄米茶が0.86(0.34-2.17, p=0.66)であった。これらの結果は、閉経前後での層別解析、ホルモン受容体別の解析においても同じだった。

【多目的コホート研究におけるコホート内症例対照研究による血中緑茶ポリフェノール濃度と乳がんリスクとの関連】

血中ポリフェノール濃度が検出下限値以下の割合は、69-81%であった。検出下限値以下の群に対する最高濃度群のオッズ比(95%信頼区間、傾向性の検定)は、EGCが0.90(0.42-1.96, p=0.98)、ECが0.95(0.43-2.08, p=0.86)、EGCGが1.21(0.52-2.80, p=0.53)、ECGが1.75

(0.81-3.78, p=0.15)であり、いずれも有意なリスク低下ではなかった。また閉経状況、血中ゲニステインレベル、イソフラボン摂取量、葉酸摂取量により層別解析を行ったが、いずれも違いは見られなかった。

【乳がんの症例対照研究における緑茶摂取と乳がんリスクとの関連】

緑茶摂取量が1日120ml未満の群を基準にした、1日120ml以上600ml未満、1日600ml以上の群のオッズ比(95%信頼区間)は、それぞれ0.86(0.53-1.41)、1.27(0.75-2.14)であった。また傾向性の検定のp=0.20で、有意なリスク低下は観察されなかった。また閉経状況、イソフラボン摂取量、葉酸摂取量により層別解析を行ったが、いずれも明らかな違いは見られなかった。

ホルモン受容体別の解析では、1日120ml未満の群に対する1日600ml以上の群のオッズ比(95%信頼区間、傾向性の検定)は、ER+PR+が0.98(0.58-1.64, p=0.86)、ER+PR-が1.48(0.63-3.45, p=0.17)、ER-PR-が2.09(0.96-4.55, p=0.03)であり、ER-PR-ではむしろリスク上昇の傾向が見られた。

遺伝子環境交互作用の検討として、緑茶ポリフェノール類の代謝に関与するCOMT遺伝子の多型、ポリフェノールがアラマターゼの活性を下げる可能性が指摘されているためCYP19A1遺伝子の多型、さらに先行研究において交互作用が検討されているMTHFRの遺伝子多型について、

緑茶摂取との間の交互作用を検討した。交互作用のp値は、COMT遺伝子(rs4680)が0.35、CYP19A1遺伝子(rs10046)が0.41、MTHFR C677T(rs1801133)が0.30、MTHFR A1298C(rs1801131)が0.39で、いずれも交互作用を示唆する結果は得られなかった。

【分岐鎖アミノ酸摂取量の妥当性の検討(がん予防・検診研究センターの検診受診者を対象とした食物摂取頻度調査票の妥当性研究)】

食事記録調査および食物摂取頻度調査票の回答をもとにアミノ酸の摂取量を計算するために、アミノ酸成分表の整備・データベース化を行った。2010年12月に公表された「日本食品標準成分表準拠アミノ酸成分表2010」に記載されている食品数は、日本食品標準成分表2010に記載されている1878食品のうち337食品のみである。したがって、実際にアミノ酸摂取量を計算するためには、「日本食品標準成分表準拠アミノ酸成分表2010」に記載されていない食品についても何らかのアミノ酸成分値が必要である。そこで、置換方法を定めて、未記載食品について既知の値を用いた補完作業を行い、アミノ酸成分表のデータベースを作成した。

(9) 肝発がん抑制物質の検索

水素水のTAA誘発肝硬変に対する影響を検討した。肝臓のDirect red染色及びCOL1a2 mRNAの発現を解析すると、TAA単独群でみられた線維化病変は、TAA+水素水群で明らかに改善した。またDNAの酸化ストレスマーカーである8-OHdG値は、TAA単独群と比較し、TAA+水素水群で低値を示す傾向であった。さらにTNF α mRNA発現量も同様の傾向を示した。肝中期発がん性試験では、GSTP陽性細胞巢の数、面積ともにTAA群と比較しTAA+水素水群で差を認めなかった。さらに8-OHdG値も同様であった。Nonalcoholic steatohepatitis - hepatocellular carcinoma (NASH-HCC)発症STAMマウスでは、NASH処置群及び対照群で高血糖状態を示した。またNASH群では10週齢よりNASHの所見を認め18週齢でさらに増悪したが、対照群では認めなかった。8-OHdG値は両群ともに差を認めず、アディポネクチンの減少及びレプチンの上昇が認められた。

(10) 非アルコール性肝炎と肝発がんの抑制

動物実験において、BCAAおよびACRはマウスの肥満関連肝腫瘍形成を有意に抑制した。BCAAの作用機序として、インス

リン抵抗性の改善、IGF/IGF-1 受容体シグナルの活性化抑制、血清レプチン値の低下、肝細胞の増殖活性抑制、および肝臓の脂肪蓄積と線維化の改善が認められた。また、ACRの作用機序としては、レチノイド核内受容体 RXR α のリン酸化抑制、Ras/MAPK の活性化抑制、インスリン抵抗性と肝脂肪化の改善、および慢性炎症状態の改善（肝および血清における TNF- α の低下）が認められた。また根治的治療を行った Stage I の肝細胞がん患者を対象にした臨床試験において、早期治療後の再発の予測因子として、術前のインスリン抵抗性 (HOMA-IR 2.3 以上) が有用であることがわかった。

(11) 前立腺発がん抑制物質の検索

PCCは濃度依存性にG1 arrestを惹起することにより、LNCaP細胞の増殖を抑制した。ウエスタン解析ではcyclin D1発現量が低下していたが、cyclin B1, CDC2, CDC25cは変化していなかった。PCCの投与によってAR発現量も変化しなかったがPSA発現量は減少し、レポーターアッセイによるAR転写活性も有意に低下した。また、アンドロゲン非依存性細胞株であるAI-8およびVCaP細胞においてもPCCは濃度依存的に細胞増殖を抑制し、LNCaPと同様にAR発現量を変えずにPSA発現量を低下させた。そこでさらに、PCC中のアントシアニン成分である

cyanidine-3-glucoside (C3G)、
peonidine-3-glucoside (Pn3G)、
pelargonidine-3-glucoside (Pg3G)の効果について解析したところ、C3Gのみ濃度依存的にLNCaP、AI-8細胞の増殖を抑制した。しかし、PCCとは異なりこれらによるPSA発現低下作用は認められなかった。一方、PSPCは濃度依存的にLNCaP増殖を抑制したが、G1 arrestではなくG2/M arrestを惹起することがわかった。ウエスタン解析でCDC25c発現が低下していたが、cyclin D1, cyclin B, CDC2の発現は変わらなかった。また、AR, PSA発現量も変化せず、レポーターアッセイにおいてもAR転写活性への影響はなかった。

(12) 発がんにおけるアディポカインの関与に関する解析

ケラチノサイトではアディポネクチン受容体 AdipoR1 の発現が認められた。ケラチノサイトを用いてMTTアッセイ・BrdUアッセイを行ったところ、生理的な濃度のアディポネクチン添加でケラチノサイトの増殖は促進した。さらに Boyden chamberアッセイを行ったところ、アディポネクチン添加によりケラチノサイトの

遊走が誘導された。このメカニズムを解析するためケラチノサイトにおけるERKのリン酸化を検討したところ、アディポネクチン投与5分後にERKのリン酸化はピークとなり、このERKのリン酸化、及び細胞増殖、細胞遊走は、MAPK阻害剤の投与することにより、いずれも有意に抑制された。さらに低アディポネクチン血症を呈する2型糖尿病肥満モデル動物であるdb/dbマウスを用いて皮膚欠損マウスを作成したところ、アディポネクチン投与によりその欠損領域が有意に縮小した。

D. 考察

アンジオテンシン II は c-Myc 発現および Pai-1 発現を介し大腸発がんに関与している可能性が示された。ARBが、乳がん等の他の肥満関連がんを抑制する作用があるか検討する必要がある。脂肪肝から脂肪肝炎に至る経路を阻害する良い薬剤がないことを考えると、脂肪肝から脂肪肝炎を発症する良い動物モデルの作成は重要である。また、全身的な病態が脂肪肝炎の発症に関わるため、アディポサイトカイン等の肥満に伴いバランスの崩れる生理活性物質の関与などを解明することが重要である。

近年、肥満細胞と腫瘍発育の関連が、腫瘍微小環境や各種メディエーターの観点から注目されている。本研究により、肥満細胞が欠如すると炎症関連大腸発がんが抑制されることが示唆され、これまでの報告を支持する結果が得られた。肥満細胞浸潤やその数をコントロールすることにより、炎症関連大腸発がんを抑制出来る可能性がある。今後、メカニズム解析のため、大腸組織におけるサイトカインの発現など、詳細な解析が必要である。加えて、大腸がんを含むヒト各種がん組織での肥満細胞あるいはそのメディエーターの解析が必要である。

Octreotideによって、AOM-DSS誘発大腸腫瘍発生率、発生数に有意な差はなかったが、腫瘍の体積に有意な低下が見られた。このメカニズムとして octreotide による GH-IGF1 経路の抑制が寄与していると考えられた。大腸粘膜の遺伝子発現変化として、大腸粘膜における局所的な IGFBP2 の有意な上昇が見出された。IGFBP2 は、IGF1 および IGF2 に結合し拮抗的に働くことが知られており、大腸粘膜局所において、腫瘍の進展の抑制に関与した可能性が示された。これらの結果は、GH-IGF 経路の制御がマウス大腸発がんの制御に有用である可能性を示してい

る。

SSAP 患者では、健常人に比べて右側大腸の ACF が多い。また、ACF は病理組織学的に細胞異型には乏しいものの、SSAP と類似の所見を呈しており、SSAP の前病変である可能性が示された。その他、右側の ACF は SSAP の前病変であることを示唆するエビデンスとして以下の 3 点がある。1) ACF の細胞増殖活性及びアポトーシスのパターンも SSAP と類似する、2) ACF の遺伝子解析では、SSAP と同様に B-RAS 変異が高率に認められ、K-RAS 変異、MSI、p53 蓄積はごくわずかである、3) SSAP では高率にメチル化を認め、ACF でも半数にメチル化を認める。以上の結果より、右側の ACF は SSAP の前病変であることが強く示唆された。以上の結果は、ACF-SSAP-carcinoma sequence の存在を示唆している。

家族性大腸腺腫症のなかでも、腫瘍径が小さい群、女性、若年、手術未施行、非喫煙、非飲酒など、散发性大腸がんにおいては低危険度群と考えられる因子を持つものにアスピリンによる大腸腺腫縮小効果が強いことがわかった。アスピリンにより有害事象を認めた 3 人も上記と類似した特徴を持ち、大腸腺腫の縮小効果と有害事象発現は共通した因子が根底にあると考えられる。今後、有害事象が少なく縮小効果を認める集団の同定方法の開発や、アスピリンの投与量の検討、そして更なる新しいがん化学予防剤の開発が必要である。

大腸ポリープ患者に対する発がん予防臨床試験は、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することができなかった。そこで、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 (IJC, 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られた。

+/*fa* 及び +/+ ラットにおいて BCAA 投与による摂餌量の増加と体重の増加傾向がみられた。これは、+/*fa* ラットで見られる BCAA 用量依存的な血清中レプチン値の上昇傾向によるものと考えられた。一方、+/+ ラットでは摂餌量が増加している

にも関わらず血清中レプチン値は低下傾向を示し、+/*fa* ラットとは異なる結果が得られた。BCAA は、肝臓または骨格筋の脱共役タンパク質発現増加作用によりインスリン抵抗性を改善する可能性が報告されている。今後、UCP 発現量を測定し、+/*fa* 及び +/+ ラットにおける BCAA 投与に伴う血中レプチン値の反応性の違いを明らかにする必要がある。

多目的コホート研究における緑茶摂取と乳がんリスクとの関連性の研究は、緑茶をほとんど飲まない人から 1 日に 10 杯以上飲むという人まで、非常に幅広い摂取量の範囲で検討している点が特徴的である。緑茶ポリフェノール類の濃度は、茶葉の種類・量、入れ方などの影響を受けるため、緑茶を飲む回数や杯数を尋ねる質問票では実際の摂取量の違いまで反映できていない可能性があるが、これまで血中緑茶ポリフェノール濃度と乳がんリスクとの関連を見た研究はなく、今回が最初の報告である。また、緑茶と乳がんリスクとの関連を検討した先行研究は複数あるものの、ホルモン受容体別に検討した研究、遺伝環境交互作用を検討した研究は少ないため、長野症例対照研究においてこれらの点を検討したが、今回の一連の検討においては、緑茶が乳がんリスクの低下に関連するという仮説を支持する結果は得られなかった。

TAA 誘発肝硬変に対する水素水の抑制作用が認められた。一方で DEN 誘発肝中期発がん性試験では抑制作用が認められなかった。水素水は、選択的ヒドロキシラジカルスカベンジャーであるが、今回の結果より 8-OHdG 値の変動が低くても、肝硬変を明らかに抑制したことから、水素水は酸化ストレス抑制以外の機序も持つ可能性が考えられた。また、STAM マウスモデルは短期間で肝炎を背景にした肝がんを誘発することが明らかとなった。そして、アディポネクチンやレプチンがヒトと同様に変化していた。しかし、病態の進行が極めて早いため、がん化学予防剤の評価系として適切でない可能性が考えられた。

BCAA および ACR は、肥満・糖尿病・インスリン抵抗性に関連した分子異常を改善することで肥満関連肝発がんを有効に予防できる可能性が示めされた。特に、インスリン抵抗性、IGF/IGF-1 受容体および Ras/MAPK の過剰活性、肝脂肪化 (脂肪肝炎)、肝線維化、全身および肝における慢性炎症状態 (TNF- α 、IL-6 等炎症性サイトカインの上昇) は、肥満関連肝発がん予防において重要な標的分子であると考えられた。

PCC および PSPC は、前立腺がん細胞の増殖を抑制することを見出したが、その作用機序は異なっていた。PCC は、アンドロゲン依存性あるいは AR タンパク変異の有無に関わらず前立腺がん細胞の増殖および AR 転写活性を抑制することから、前立腺がん抑制物質として有用であると考えられた。PCC の主成分である C3G も前立腺がん細胞増殖抑制効果を示すことから PCC の効果は C3G に起因すると考えられるが、矛盾する AR 転写活性等のデータを今後検討する必要がある。

In vitro の結果からアディポネクチンはケラチノサイトの増殖と遊走を促進することにより創傷治癒を促進していると考えられた。そして、*db/db* マウスの結果は低アディポネクチン血症が *in vivo* において、創傷治癒遅延の原因となりうることを示唆していた。腫瘍などではアディポネクチンがむしろ細胞増殖を抑制し、抗腫瘍効果を持つことが報告されており、なぜケラチノサイトでは逆の現象が認められるのか等、その分子基盤のさらなる解析が不可欠である。

E. 結論

現在、食の欧米化や運動の不足に伴って、大腸がん、脂肪肝及びメタボリックシンドローム患者が増加している。また、肥満 *KK-A^y* マウスにおいて LPL の発現が抑制され、血清脂質が上昇するに伴い *Pai-1* の発現上昇と大腸発がんが亢進する。今後さらに肥満モデルを用いたインスリン抵抗性の発がんへの関与等を詳細に検討することにより、大腸・肝がん予防方法の新たな知見が得られるものと考えられる。

肥満細胞は大腸発がんに影響することが示唆されているが、今回、肥満細胞欠如によるマウス炎症関連大腸発がん抑制が示された。今後、肥満細胞に焦点を当て、大腸発がんにおける役割を明らかにすることにより、浸潤やその数をコントロールする等のヒト炎症関連大腸発がんを抑制する方策が見出されるものと考えられた。

疫学的な寄与の報告はあるが、本検討により初めて「GH-IGF1 経路と大腸発がん」についての個体レベル (ICR マウス) での実験的データを提出することが出来た。Octreotide は大腸腫瘍発生率、発生数に顕著な変化を与えなかったが、腫瘍体積を低下させ、大腸がん予防への貢献が期待される。今後、ヒト大腸発がんにおける IGF 経路の役割の解明も必要となる。

右側の ACF は SSAP の前病変であることが強く示唆された。また、この ACF-SSAP-carcinoma sequence においては、B-RAF 変異ならびにいくつかの遺伝子のメチル化が生じて ACF が形成され、次いで、メチル化が蓄積して SSAP となり、ついには MLH1 などの修復遺伝子がメチル化されてがんになることが示唆された。

家族性大腸腺腫症に低用量アスピリン腸溶錠を投与する二重盲検無作為割付試験を行ったところ、腫瘍の平均径が 2 mm 以下、女性、40 歳以下、非喫煙、非飲酒、APC 遺伝子変異保有、β カテニン染色陽性、上皮内 COX-2 染色陽性の者でアスピリン大腸ポリープ縮小効果が強い可能性が示された。有害事象を認めた者はアスピリンによる大腸ポリープ縮小効果を示す特徴と同じであり、今後、アスピリンをがん化学予防薬として用いるためにも、投与方法など更なる臨床試験の実施が必要と考える。

レプチン抵抗性を示す状態においては、健常時と比較し、高脂肪食及び分岐鎖アミノ酸に対して血清レプチン値が異なる反応性を示したことから、肥満に関連したがんの予防対策を講じる際、病態に応じた対応が重要となる可能性がある。

乳がんの予防要因の解析として、多目的コホート研究および長野乳がん症例対照研究のデータを用いて、緑茶と乳がんの関連について検討したところ、緑茶摂取および緑茶ポリフェノール濃度との間に有意な関連は見られず、さらに遺伝環境交互作用の検討においても交互作用を示唆する結果は得られなかった。したがって、今回の一連の検討において、緑茶が乳がんリスクの低下に関連するという仮説を支持する結果は得られなかった。大腸腫瘍の予防要因の解析として、分岐鎖アミノ酸摂取との関連を検討するために、アミノ酸摂取量を評価するためのアミノ酸成分表データベースの構築を行っているが、アミノ酸成分の発がんへの影響を明らかにするために有用であると考えられる。

水素水が酸化ストレス及び COL1a2 mRNA の減少を介して TAA 誘発肝硬変を抑制する可能性が示された。水素水の肝傷害抑制作用について、酸化ストレス抑制以外にも他の機序が存在することが考えられた。また、水素水の安定性の問題はあるが、安全性が高いと考えられ、慢性炎症を背景としたヒト発がん抑制に有用である可能性があり、今後、メカニズム解析等を進める必要がある。

日常診療ですでに用いられている分岐鎖アミノ酸や、肝発がん予防薬として臨

床応用が期待されている ACR が、肥満に伴った様々な分子異常を改善し、肥満関連肝臓がんを抑制したことは、今後の肝臓がん診療を考える上で大変興味深い結果と考えられる。また、これらの薬剤に関しては、同じく肥満やインスリン抵抗性を危険因子とする大腸がんを始めとしたその他のがん腫に対する予防効果も期待できるものと考えられる。今後、分岐鎖アミノ酸や ACR を用いた、積極的介入に基づくがん化学予防に関する研究が進展し臨床応用が展開され、慢性肝疾患患者の予後が改善されることが期待される。

アントシアニンを主成分とする紫トウモロコシ色素 (PCC)、紫イモ色素 (PSPC) のヒト前立腺がん細胞に対する影響を検討した結果、PCC はアンドロゲン依存性あるいは AR タンパク変異の有無に関わらず前立腺がん細胞の増殖および AR 転写活性を抑制することが明らかとなった。今後、樹立した前立腺がん好発ラット (Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate, TRAP) モデルを用いた動物個体レベルでの抑制効果についても検証する予定である。

肥満に伴うインスリン抵抗性の原因に脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンの低下が報告されているが、本研究によりこの低アディポネクチンは 2 型糖尿病やメタボリックシンドロームの原因となっているばかりでなく、皮膚の創傷治癒遅延の原因となっていることが示唆された。アディポネクチンは皮膚のケラチノサイトの増殖・遊走を誘導し、再上皮化を促進させ、より早期に創傷を治癒させる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikeda, K., Mutoh, M., Teraoka, N., Nakanishi, H., Wakabayashi, K., Taguchi, R. Increase of oxidant-related triglycerides and phosphatidylcholines in serum and small intestinal mucosa during development of intestinal polyp formation in Min mice. *Cancer Sci.*, **102**, 79-87 (2011).
- 2) Teraoka, N., Mutoh, M., Takasu, S., Ueno, T., Nakano, K., Takahashi, M., Imai, T., Masuda, S., Sugimura, T., Wakabayashi, K. High susceptibility to azoxymethane-induced colorectal carcinogenesis in obese KK-*A*^y mice. *Int. J. Cancer*, in press.
- 3) Teraoka, N., Mutoh, M., Takasu, S., Ueno, T., Yamamoto, M., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Inhibition of intestinal polyp formation by pitavastatin, a HMG-CoA reductase inhibitor. *Cancer Prev. Res. (Phila)*, **4**, 445-453 (2011).
- 4) Mutoh, M., Teraoka, N., Takasu, S., Takahashi, M., Onuma, K., Yamamoto, M., Kubota, N., Iseki, T., Kadowaki, T., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Loss of adiponectin promotes intestinal carcinogenesis in Min and wild-type mice. *Gastroenterology*, in press.
- 5) Yasui, Y., Tanaka, T. Chemoprevention of colorectal carcinogenesis by natural anti-inflammatory agents. *Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Special Issue, Guest Editor: Francesco Epifano)*, **9**, 150-157 (2010).
- 6) Tanaka, T., Tanaka, M., Tanaka, T., Ishigamori, R. Biomarkers for colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, **11**, 3209-3225 (2010).
- 7) Tanaka, T., de Azevedo, M.B.M., Durán, N., Alderete, J.B., Epifano, F., Genovese, S., Tanaka, M., Tanaka, T., Curini, M. Colorectal cancer chemoprevention by two beta-cyclodextrin inclusion compounds of auraptene and 4'-geranyloxyferulic acid. *Int. J. Cancer*, **126**, 830-840 (2010).
- 8) Miyamoto, S., Tanaka, T., Murakami, A. Increased visceral fat mass and insulin signaling in colitis-related colon carcinogenesis model mice. *Chem. Biol. Interact.*, **183**, 271-275 (2010).
- 9) Miyamoto, S., Yasui, Y., Ohigashi, H., Tanaka, T., Murakami, A. Dietary flavonoids suppress azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ-*db/db* mice. *Chemico-Biol. Interact.*, **183**, 276-283 (2010).
- 10) Kim, M., Murakami, A., Miyamoto, S., Tanaka, T., Ohigashi, H. The

- modifying effects of green tea polyphenols on acute colitis and inflammation-associated colon carcinogenesis in male ICR mice. *BioFactors*, **36**, 43-51 (2010).
- 11) Nakajima, H., Ishigaki, Y., Xia, Q.-S., Ikeda, T., Yoshitake, Y., Yonekura, H., Nojima, T., Tanaka, T., Umehara, H., Tomosugi, N., Takata, T., Shimasaki, T., Nakaya, N., Sato, I., Kawakami, K., Koizumi, K., Minamoto, T., Motoo, Y. Induction of HITS, a newly identified family with sequence similarity 107 protein (FAM107B), in cancer cells by heat shock stimulation. *Int. J. Oncol.*, **37**, 583-593 (2010).
 - 12) Niwa, T., Tsukamoto, T., Toyoda, T., Mori, A., Tanaka, H., Maekita, T., Ichinose, M., Tatematsu, M., Ushijima, T. Inflammatory processes triggered by *Helicobacter pylori* infection cause aberrant DNA methylation in gastric epithelial cells. *Cancer Res.*, **70**, 1430-1440 (2010).
 - 13) Yanaoka, K., Oka, M., Yoshimura, N., Deguchi, H., Mukoubayashi, C., Enomoto, S., Maekita, T., Inoue, I., Ueda, K., Utsunomiya, H., Iguchi, M., Tamai, H., Fujishiro, M., Nakamura, Y., Tsukamoto, T., Inada, K., Takeshita, T., Ichinose, M. Preventive effects of etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on cancer development in extensive metaplastic gastritis, a *Helicobacter pylori*-negative precancerous lesion. *Int. J. Cancer*, **126**, 1467-1473 (2010).
 - 14) Hur, K., Niwa, T., Toyoda, T., Tsukamoto, T., Tatematsu, M., Yang, H.K., Ushijima, T. Insufficient role of cell proliferation in aberrant DNA methylation induction and involvement of specific types of inflammation. *Carcinogenesis*, **32**, 35-41 (2011).
 - 15) Matsubara, S., Takasu, S., Tsukamoto, T., Mutoh, M., Masuda, S., Sugimura, T., Wakabayashi, K., Totsuka, Y. Induction of glandular stomach cancers in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils by 1-Nitrosoindole-3-acetonitrile. *Int. J. Cancer*, in press.
 - 16) Takayama, T., Nagashima, H., Maeda, M., Nojiri, S., Hirayama, M., Nakano, Y., Takahashi, Y., Sato, Y., Sekikawa, H., Mori, M., Sonoda, T., Kimura, T., Kato, J., Niitsu, Y. Randomized double blind trial of sulindac and etodolac to eradicate aberrant crypt foci and to prevent sporadic colorectal polyps. *Clin. Cancer Res.*, in press.
 - 17) 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. Oncol.*, in press.
 - 18) 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. *Nutr. Cancer*, **62**, 154-163 (2010).
 - 19) Wang, J., Zhao, Y., Jiang, J., Gajalakshmi, V., Kuriki, K., Nakamura, S., Akasaka, S., Ishikawa, H., Suzuki, S., Nagaya, T., Tokudome, S. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase genes and susceptibility to colorectal cancer: A case-control study in an Indian population. *Cancer Epidemiol.*, **66**, 66-72 (2011).
 - 20) Wang, J., Zhao, Y., Jiang, J., Gajalakshmi, V., Kuriki, K., Nakamura, S., Akasaka, S., Ishikawa, H., Suzuki, S., Nagaya, T., Tokudome, S. Polymorphisms in DNA repair genes XRCC1, XRCC3 and XPD, and colorectal cancer risk: a case-control study in an Indian population. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **136**, 1517-1525 (2010).
 - 21) Kawano, A., Ishikawa, H., Kamano, T., Karino, M., Sakamoto, K.,

- Nakamura, T., Otani, T., Saki, T., Kono, K. Influence of fecal deoxycholic acid on recurrence of large colorectal tumors. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, in press.
- 22) Ishikawa, H., Matsumoto, S., Ohashi, Y., Imaoka, A., Setoyama, H., Umesaki, Y., Tanaka, R., Otani, T. Beneficial effects of probiotic *bifidobacterium* and galacto-oligosaccharide in patients with ulcerative colitis: A Randomized Controlled Study. *Digestion*, in press.
- 23) 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.*, **15**, 129-134 (2010).
- 24) Shibata, K., Suzuki, S., Sato, J., Ohsawa, I., Goto, S., Hashiguchi, M., Tokudome, S. Abdominal circumference should not be a required criterion for the diagnosis of metabolic syndrome. *Environ. Health Prev. Med.*, **15**, 229-235 (2010).
- 25) Yamada, T., Suzuki, S., Fukatsu, M., Wada, T., Yoshida, T., Joh, T. Elevated serum uric acid is an independent risk factor for nonalcoholic fatty liver disease in Japanese undergoing a health checkup. *Acta Gastroenterol. Belg.*, **73**, 12-17 (2010).
- 26) Yamada, T., Fukatsu, M., Suzuki, S., Wada, T., Yoshida, T., Joh, T. Fatty liver predicts impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in Japanese undergoing a health checkup. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **25**, 352-356 (2010).
- 27) Sugiura-Ogasawara, M., Ozaki, Y., Kitaori, T., Kumagai, K., Suzuki, S. Midline uterine defect size is correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. *Fertil. Steril.*, **93**, 1983-1988 (2010).
- 28) Tamakoshi, A., Yatsuya, H., Lin, Y., Tamakoshi, K., Kondo, T., Suzuki, S., Yagyu, K., Kikuchi, S. for the JACC Study Group BNI and all-cause mortality among Japanese older adults: findings from the Japan collaborative cohort study. *Obesity (Silver Spring)*, **18**, 362-369 (2010).
- 29) 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).
- 30) Obayashi, S., Ozaki, Y., Sugi, T., Kitaori, T., Katano, K., Suzuki, S., Sugiura-Ogasawara, M. Antiphosphatidylethanolamine antibodies might not be an independent risk factor for further miscarriage in patients suffering recurrent pregnancy loss. *J. Reprod. Immunol.*, **85**, 186-192 (2010).
- 31) Kojima, M., Hayano, J., Suzuki, S., Seno, H., Kasuga, H., Takahashi, H., Toriyama, T., Kawahara, H., Furukawa, T.A. Depression, alexithymia and long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Psychother. Psychosom.*, **79**, 303-311 (2010).
- 32) Tanaka, F., Yamamoto, K., Suzuki, S., Inoue, H., Tsurumaru, M., Kajiyama, Y., Kato, H., Igaki, H., Furuta, K., Fujita, H., Tanaka, T., Tanaka, Y., Kawashima, Y., Natsugoe, S., Setoyama, T., Tokudome, S., Mimori, K., Haraguchi, N., Ishii, H., Mori, M. Strong interaction between the effects of alcohol consumption and smoking on oesophageal squamous cell carcinoma among individuals with ADH1B and/or ALDH2 risk alleles. *Gut*, **59**, 1457-1464 (2010).
- 33) Kitahashi, T., Mutoh, M., Tsurusaki, M., Iinuma, G., Suzuki, M., Moriyama, N., Yoshimoto, M., Wakabayashi, K., Sugimura, T., Imai, T. Imaging study of pancreatic ductal adenocarcinomas in Syrian hamsters using X-ray micro-computed tomography (CT).

- Cancer Sci.*, 101, 1761-1766 (2010).
- 34) Kitahashi, T., Yoshimoto, M., Imai, T. Novel immunohistochemical marker, integrin $\alpha_v\beta_3$, for BOP-induced early lesions in hamster pancreatic ductal carcinogenesis. *Oncol. Lett.*, 2, 229-234 (2011).
- 35) Suzuki, R., Iwasaki, M., Yamamoto, S., Inoue, M., Sasazuki, S., Sawada, N., *et al.* Leisure-time physical activity and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status-The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Prev. Med.*, in press.
- 36) Iwasaki, M., Kasuga, Y., Yokoyama, S., Onuma, H., Nishimura, H., Kusama, R., *et al.* Comparison of postmenopausal endogenous sex hormones among Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *BMC Med.*, 9, 16 (2011).
- 37) Iwasaki, M., Shimada, N., Kasuga, Y., Yokoyama, S., Onuma, H., Nishimura, H., *et al.* Fragment c gamma receptor gene polymorphisms and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *Breast Cancer Res. Treat.*, 126, 497-505 (2011).
- 38) Cai, Q., Wen, W., Qu, S., Li, G., Egan, K.M., Chen, K., Deming, S.L., Shen, H., Shen, C.Y., Gammon, M.D., Blot, W.J., Matsuo, K., Haiman, C.A., Khoo, U.S., Iwasaki, M., *et al.* Replication and functional genomic analyses of the breast cancer susceptibility locus at 6q25.1 generalize its importance in women of Chinese, Japanese, and European ancestry. *Cancer Res.*, 71, 1344-1355 (2011).
- 39) Yamaji, T., Iwasaki, M., Sasazuki, S., Tsugane, S. Interaction between adiponectin and leptin influences the risk of colorectal adenoma. *Cancer Res.*, 70, 5430-5437 (2010).
- 40) Suzuki, R., Iwasaki, M., Kasuga, Y., Yokoyama, S., Onuma, H., Nishimura, H., *et al.* Leisure-time physical activity and breast cancer risk by hormone receptor status: effective life periods and exercise intensity. *Cancer Causes Control*, 21, 1787-1798 (2010).
- 41) Suzuki, R., Iwasaki, M., Inoue, M., Sasazuki, S., Sawada, N., Yamaji, T., *et al.* Body weight at age 20 years, subsequent weight change and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status-the Japan Public Health Center-based prospective study. *Int. J. Cancer*, in press.
- 42) Suzuki, R., Iwasaki, M., Inoue, M., Sasazuki, S., Sawada, N., Yamaji, T., *et al.* Alcohol consumption-associated breast cancer incidence and potential effect modifiers: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Int. J. Cancer*, 127, 685-695 (2010).
- 43) Sasazuki, S., Inoue, M., Iwasaki, M., Sawada, N., Shimazu, T., Yamaji, T., *et al.* Intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids and development of colorectal cancer by subsite: Japan public health center-based prospective study. *Int. J. Cancer*, in press.
- 44) Ma, E., Sasazuki, S., Iwasaki, M., Sawada, N., Inoue, M. 10-Year risk of colorectal cancer: development and validation of a prediction model in middle-aged Japanese men. *Cancer Epidemiol.*, 34, 534-541 (2010).
- 45) Ma, E., Sasazuki, S., Inoue, M., Iwasaki, M., Sawada, N., Takachi, R., *et al.* High dietary intake of magnesium may decrease risk of colorectal cancer in Japanese men. *J. Nutr.*, 140, 779-785 (2010).
- 46) Long, J., Cai, Q., Shu, X.O., Qu, S., Li, C., Zheng, Y., Gu, K., Wang, W., Xiang, Y.B., Cheng, J., Chen, K., Zhang, L., Zheng, H., Shen, C.Y., Huang, C.S., Hou, M.F., Shen, H., Hu, Z., Wang, F., Deming, S.L., Kelley, M.C., Shrubsole, M.J., Khoo, U.S., Chan, K.Y., Chan, S.Y., Haiman, C.A., Henderson, B.E., Le Marchand, L.,

- Iwasaki, M., *et al.* Identification of a functional genetic variant at 16q12.1 for breast cancer risk: results from the Asia Breast Cancer Consortium. *PLoS Genet.*, **6**, e1001002 (2010).
- 47) Iwasaki, M., Inoue, M., Sasazuki, S., Sawada, N., Yamaji, T., Shimazu, T., *et al.* Green tea drinking and subsequent risk of breast cancer in a population to based cohort of Japanese women. *Breast Cancer Res.*, **12**, R88 (2010).
- 48) Iwasaki, M., Inoue, M., Sasazuki, S., Miura, T., Sawada, N., Yamaji, T., *et al.* Plasma tea polyphenol levels and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study. *Breast Cancer Res. Treat.*, **124**, 827-834 (2010).
- 49) Iwasaki, M., Hamada, G.S., Nishimoto, I.N., Netto, M.M., Motola, J. Jr., Laginha, F.M., *et al.* Dietary isoflavone intake, polymorphisms in the CYP17, CYP19, 17beta-HSD1, and SHBG genes, and risk of breast cancer in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *Nutr. Cancer*, **62**, 466-475 (2010).
- 50) Doi, K., Sakai, K., Tanaka, R., Toma, K., Yamaguchi, T., Wei, M., Fukushima, S., Wanibuchi, H. Chemopreventive effects of 13alpha,14alpha-epoxy-3beta-methoxyserratane-21beta-ol (PJJ-34), a serratane-type triterpenoid, in a rat multi-organ carcinogenesis bioassay. *Cancer Lett.*, **289**, 161-169 (2010).
- 51) Suzuki, S., Arnold, L.L., Pennington, K.L., Kakiuchi-Kiyota, S., Wei, M., Wanibuchi, H., Cohen, S.M. Effects of pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, on the urine and urothelium of the rat. *Toxicol. Sci.*, **113**, 349-357 (2010).
- 52) Takahashi, Y., Hara, Y., Imanaka, M., Wanibuchi, H., Tanaka, K., Ishikawa, T., Mori, S., Fukusato, T. No inhibitory effects of (-)-epigallocatechin gallate and lycopene on spontaneous hepatotumorigenesis in C3H/HeN mice. *Fukushima J. Med. Sci.*, **56**, 17-27 (2010).
- 53) Fukushima, S., Wei, M., Kakehashi, A., Wanibuchi, H. Thresholds for genotoxic carcinogens: Evidence from mechanism-based carcinogenicity studies. *Cancer Risk Assessment*, **8**, 207-221 (2010).
- 54) Tago, Y., Wei, M., Ishii, N., Kakehashi, A., Wanibuchi, H. Evaluation of the subchronic toxicity of dietary administered *Equisetum arvense* in F344 rats. *J. Toxicol. Pathol.*, **23**, 245-251 (2010).
- 55) Wei, M., Wanibuchi, H., Nakae, D., Tsuda, H., Takahashi, H., Hirose, M., Totsuka, M., Tatematsu, M., Fukushima, S. Low-dose carcinogenicity of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoxaline in rats: Evidence for the existence of no-effect levels and a mechanism involving p21Cip/WAF1. *Cancer Sci.*, **102**, 88-94 (2011).
- 56) Kakehashi, A., Ishii, N., Shibata, T., Wei, M., Okazaki, E., Tachibana, T., Fukushima, S., Wanibuchi, H. Mitochondrial prohibitins and septin 9 are implicated in the onset of rat hepatocarcinogenesis. *Toxicol. Sci.*, **119**, 61-72 (2011).
- 57) Chusiri, Y., Wongpoomchai, R., Kakehashi, A., Wei, M., Wanibuchi, H., Vinitketkumnuan, U., Fukushima, S. Non-genotoxic mode of action and possible threshold for hepatocarcinogenicity of Kojic acid in F344 rats. *Food Chem. Toxicol.*, **49**, 471-476 (2011).
- 58) Hoshi, H., Sawada, T., Uchida, M., Saito, H., Iijima, H., Toda-Agetsuma, M., Wada, T., Yamazoe, S., Tanaka, H., Kimura, K., Kakehashi, A., Wei, M., Hirakawa, K., Wanibuchi, H. Tumor-associated MUC5AC stimulates in vivo tumorigenicity of human pancreatic cancer. *Int. J. Oncol.*, **38**, 619-627 (2011).
- 59) Ishii, N., Wei, M., Kakehashi, A., Doi, K., Yamano, S., Inaba, M.,

- Wanibuchi, H. Enhanced urinary bladder, liver and colon carcinogenesis in Zucker diabetic fatty rats in a mulri-organ carcinogenesis: Evidence for mechanisms involving activation of PI3K signaling and impairment of p53 on urinary bladder carcinogenesis. *J. Toxicol. Pathol.*, **24**, 1-12 (2011).
- 60) Shimizu, M., Sakai, H., Shirakami, Y., Iwasa, J., Yasuda, Y., Kubota, M., Takai, K., Tsurumi, H., Tanaka, T., Moriwaki, H. Acyclic retinoid inhibits diethylnitrosamine- induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BLKS/J-⁺Lepr^{db}/⁺Lepr^{db} mice. *Cancer Prev. Res.*, **4**, 128-136 (2011).
- 61) Iwasa, J., Shimizu, M., Shiraki, M., Shirakami, Y., Sakai, H., Terakura, Y., Takai, K., Tsurumi, H., Tanaka, T., Moriwaki, H. Dietary supplementation with branched- chain amino acids suppresses diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-^{db/db} mice. *Cancer Sci.*, **101**, 460-467 (2010).
- 62) Yasuda, Y., Shimizu, M., Shirakami, Y., Sakai, H., Kubota, M., Hata, K., Hirose, Y., Tsurumi, H., Tanaka, T., Moriwaki, H. Pitavastatin inhibits azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ- ^{db/db} obese mice. *Cancer Sci.*, **101**, 1701-1707 (2010).
- 63) Imai, K., Takai, K., Nishigaki, Y., Shimizu, S., Naiki, T., Hayashi, H., Uematsu, T., Sugihara, J., Tomita, E., Shimizu, M., Nagaki, M., Moriwaki, H. Insulin resistance raises the risk for recurrence of stage I hepatocellularcarcinoma after curative radiofrequency ablation in HCV-positive patients: A prospective, case-series study. *Hepatol. Res.*, **40**, 376-382 (2010).
- 64) Pitchakarn, P., Ogawa, K., Suzuki, S., Takahashi, S., Asamoto, M., Chewonarin, T., Limtrakul, P., Shirai, T. Momordica Charantia extract suppresses rat prostate cancer progression *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Sci.*, **101**, 2234-2240 (2010).
- 65) Takeshita, K., Takahashi, S., Tang, M., Seeni, A., Asamoto, M., Shirai, T. Hypertension is positively associated with prostate cancer development in the TRAP transgenic rat model. *Pathol. Int.*, in press.
- 66) Pitchakarn, P., Suzuki, S., Ogawa, K., Pompimon, W., Takahashi, S., Asamoto, M., Limtrakul, P., Shirai, T. Induction of G1 arrest and apoptosis in androgen-dependent human prostate cancer by Kuguacin J, a triterpenoid from *Momordica charantia* leaf. *Cancer Lett.*, in press.
- 67) Iwabu, M., Yamauchi, T., Okada-Iwabu, M., Sato, K., Nakagawa, T., Funata, M., Yamaguchi, M., Namiki, S., Nakayama, R., Tabata, M., Ogata, H., Kubota, N., Takamoto, I., Hayashi, Y.K., Yamauchi, N., Waki, H., Fukayama, M., Nishino, I., Tokuyama, K., Ueki, K., Oike, Y., Ishii, S., Hirose, K., Shimizu, T., Touhara, K., Kadowaki, T. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1. *Nature*, **464**, 1313-1319 (2010).
- 68) Kurokawa, J., Arai, S., Nakashima, K., Nagano, H., Nishijima, A., Miyata, K., Ose, R., Mori, M., Kubota, N., Kadowaki, T., Oike, Y., Koga, H., Febbraio, M., Iwanaga, T., Miyazaki, T. Macrophage-Derived AIM is endocytosed into adipocytes and decreases lipid droplets via inhibition of fatty acid synthase activity. *Cell Metab*, **11**, 479-492 (2010).
- 69) Zhou, Y., Koizumi, N., Kubota, N., Asano, T., Yuhashi, K., Mochizuki, T., Kadowaki, T., Sakuma, I., Liao, H. Fast and accurate ultrasonography for visceral fat measurement. *Med. Image Comput. Comput. Assist Interv.*, **13**, 50-58 (2010).

- 70) Misu, H., Takamura, T., Takayama, H., Hayashi, H., Matsuzawa-Nagata, N., Kurita, S., Ishikura, K., Ando, H., Takeshita, Y., Ota, T., Sakurai, M., Yamashita, T., Mizukoshi, E., Yamashita, T., Honda, M., Miyamoto, K., Kubota, T., Kubota, N., Kadowaki, T., Kim, H. J., Lee, I. K., Minokoshi, Y., Saito, Y., Takahashi, K., Yamada, Y., Takakura, N., Kaneko, S. A liver-derived secretory protein, selenoprotein p, causes insulin resistance. *Cell Metab.*, **12**, 483-495 (2010).
- 71) Kubota, T., Kubota, N., Kumagai, H., Yamaguchi, S., Kozono, H., Takahashi, T., Inoue, M., Itoh, S., Takamoto, I., Sasako, T., Kumagai, K., Kawai, T., Hashimoto, S., Kobayashi, T., Sato, M., Tokuyama, K., Nishimura, S., Tsunoda, M., Ide, T., Murakami, K., Yamazaki, T., Ezaki, O., Kawamura, K., Masuda, H., Moroi, M., Sugi, K., Oike, Y., Shimokawa, H., Yanagihara, N., Tsutsui, M., Terauchi, Y., Tobe, K., Nagai, R., Kamata, K., Inoue, K., Kodama, T., Ueki, K., Kadowaki, T. Impaired insulin signaling in the endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by the skeletal muscle. *Cell Metab.*, **13**, 294-307 (2011).
2. 学会発表
- 1) 武藤倫弘、高須伸二、寺岡直哉、高橋真美、堀美香、上野俊也、中野勝也、小宮雅美、杉村 隆、若林敬二。Min マウスにおける low-density lipoprotein 受容体遺伝子欠損の腸ポリープ生成に対する影響。第 17 回日本がん予防学会、札幌 (2010 年 7 月)
- 2) 上野俊也、武藤倫弘、北橋宗、寺岡直哉、高須伸二、中野勝也、高橋真美、杉村 隆、若林敬二、谷中昭典。Micro-CT を用いた肺腫瘍の悪性化に関わる因子の同定。第 17 回日本がん予防学会、札幌 (2010 年 7 月)
- 3) 寺岡直哉、武藤倫弘、高須伸二、上野俊也、中野勝也、高橋真美、杉村隆、若林敬二。KK-A^yマウスの肥満によるアゾキシメタン誘発大腸発がんの促進。第 17 回日本がん予防学会、札幌 (2010 年 7 月)
- 4) 中野勝也、上野俊也、武藤倫弘、寺岡直哉、高須伸二、高橋真美、杉村隆、若林敬二。Azoxymethane 誘発 KK-A^yマウス大腸 ACF 生成におけるピオグリタゾンの抑制作用。第 17 回日本がん予防学会、札幌 (2010 年 7 月)
- 5) 高須伸二、武藤倫弘、寺岡直哉、上野俊也、中野勝也、高橋真美、堀美香、杉村 隆、若林敬二。肥満マウスにおけるアンギオテンシン II 受容体拮抗薬の AOM 誘発大腸 ACF 生成の抑制。第 17 回日本がん予防学会、札幌 (2010 年 7 月)
- 6) 堀美香、高橋真美、石ヶ守里加子、高須伸二、武藤倫弘、杉村 隆、若林敬二。高脂肪食負荷 BOP 投与ハムスター膵臓における脂肪浸潤及び膵管発がんの促進。第 17 回日本がん予防学会、札幌 (2010 年 7 月)
- 7) 吉本光喜、早川拓也、武藤倫弘、今井俊夫、梅田泉、藤井博史、杉村隆、若林敬二。ハムスター化学発がんモデルにおける ¹¹¹In-DOTA-c(RGDfK) を用いた早期膵がんイメージング。第 25 回日発癌病理研究会、松島 (2010 年 8 月)
- 8) 高橋真美、石ヶ守里加子、堀美香、小宮雅美、武藤倫弘、杉村 隆、若林敬二。ハムスター化学発がんにおけるオステオポンチンとそのスプライシングバリエーションの発現上昇。第 69 回日本癌学会総会、大阪 (2010 年 9 月)
- 9) 堀美香、北橋宗、高橋真美、今井俊夫、石ヶ守里加子、高須伸二、武藤倫弘、杉村 隆、若林敬二。高脂肪食による BOP 誘発ハムスター膵管発がん促進因子の検討。第 69 回日本癌学会総会、大阪 (2010 年 9 月)
- 10) 小宮雅美、武藤倫弘、高須伸二、小沼邦重、寺岡直哉、上野俊也、高橋真美、杉村 隆、若林敬二。Angptl3 欠損マウスにおける腸ポリープ生成亢進と炎症状態の惹起。第 69 回日本癌学会総会、大阪 (2010 年 9 月)
- 11) 高須伸二、武藤倫弘、寺岡直哉、上野俊也、小沼邦重、高橋真美、堀美香、杉村 隆、若林敬二。肥満 KK-A^yマウスにおけるアンギオテンシン II 受容体拮抗薬の大腸発がんに与える影響。第 69 回日本癌学会総会、大阪 (2010 年 9 月)
- 12) 上野俊也、武藤倫弘、寺岡直哉、高須伸二、高橋真美、小宮雅美、谷中昭典、杉村 隆、若林敬二。ピオグ

- リタゾン (PPAR γ リガンド) の AOM 誘発肥満 KK-A γ マウス大腸発がんへの影響。第 69 回日本癌学会総会、大阪 (2010 年 9 月)
- 13) 武藤倫弘。シンポジウム：肥満、脂質代謝異常の大腸発がん促進作用。第 69 回日本癌学会総会、大阪 (2010 年 9 月)
 - 14) 小沼邦重、高須伸二、堀美香、中釜齊、武藤倫弘。肝発がんを促進する脂肪肝マウスモデルの作成。平成 22 年度「固体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ、琵琶湖ホテル (2011 年 2 月)
 - 15) 高須伸二、武藤倫弘、小沼邦重、堀美香、上野俊也、若林敬二、中釜齊。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の肥満関連大腸発がんに対する影響。平成 22 年度「固体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ、琵琶湖ホテル (2011 年 2 月)
 - 16) 上野俊也、武藤倫弘、中野勝也、谷中昭典、若林敬二。肥満 KK-A γ マウスにおけるピオグリタゾンの azoxymethane 誘発大腸 aberrant crypt foci 生成の抑制。第 7 回日本消化管学会総会学術集会、京都 (2011 年 2 月)
 - 17) Onuma K, Mutoh M, Takasu S, Hori M, Takahashi M, Nakagama H. Liver steatosis induced by high fat diet and alcohol in obese/insulin-resistant KK-A γ mouse. The 3rd JCA-AACR Special Joint Conference, Chiba (March 2011)
 - 18) 塚本徹哉、時 亮、齋藤亜弓、豊田武士、高須伸二、齋藤典子、山本昌美、田中卓二、立松正衛。Cylooxygenase-2 阻害剤 Etodolac による DSS 誘発 Min マウス大腸腫瘍就職効果。第 26 回日本毒性病理学会、金沢 (2010 年 2 月)
 - 19) 尾山 武、安井由美子、杉江茂幸、田中卓二。高コレステロール血症モデルマウスにおける大腸発がん感受性。第 26 回日本毒性病理学会、金沢 (2010 年 2 月)
 - 20) Tanaka, T. Novel two stage colon carcinogenesis models for the investigation of inflammation-associated colon carcinogenesis and the development of chemopreventive interventions. 2010 International Symposium "Recent Trends in Aging Research and Age-related Inflammatory Disorders", Busan, Korea (Feb. 2010)
 - 21) 寺崎 将、高上馬希重、関崎春雄、長尾明彦、田中卓二、増田園子。薬用植物及び食品由来成分による複合的大腸がん細胞増殖抑制効果。日本薬学会第 130 年会、岡山 (2010 年 3 月)
 - 22) 塚本徹哉、時 亮、齋藤亜弓、豊田武士、田中卓二、立松正衛。COX-2 阻害剤 Etodolac による DSS 誘発 Min マウス大腸腫瘍抑制効果。第 99 回日本病理学会総会、東京 (2010 年 4 月)
 - 23) 尾山 武、安井由美子、杉江茂幸、田中卓二。LDL 受容体欠損マウスにおける大腸発がん感受性。第 99 回日本病理学会総会、東京 (2010 年 4 月)
 - 24) 尾山 武、杉江茂幸、田中卓二。大腸発がんに対する LDL 受容体ファミリー発現の影響。がん予防学術大会 2010 札幌、札幌 (2010 年 7 月)
 - 25) 長澤友樹、馬淵良太、三好規之、田中卓二、大島寛史。ヤムイモ成分による大腸がんの化学予防。がん予防学術大会 2010 札幌、札幌 (2010 年 7 月)
 - 26) 安井由美子、田中卓二、細川雅史、宮下和夫。Fucoxanthin による AOM/DSS モデルマウス大腸発がん抑制効果。がん予防学術大会 2010 札幌、札幌 (2010 年 7 月)
 - 27) 田中卓二。米ぬか由来トリシンの発がん予防作用とそのメカニズム。がん予防学術大会 2010 札幌、札幌 (2010 年 7 月)
 - 28) 寺崎 将、田中卓二、増田園子。ヒト大腸がん細胞に対する食品由来油溶性成分による複合的 PPAR γ 発現抑制。第 25 回発癌病理研究会、松島 (2010 年 8 月)
 - 29) 吉見一人、田中卓二、芹川忠夫、庫本高志。APC タンパク質 C 末端ドメインは DSS 誘発大腸炎症に重要な役割を果たす。第 25 回発癌病理研究会、松島 (2010 年 8 月)
 - 30) Sugie, S., Yasui, Y., Oyama, T., Tanaka, T., and Nakagama, H. Reduced susceptibility to inflammation associated colon carcinogenesis model in *ob/ob* mice. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Osaka (Sept. 2010)
 - 31) Oyama, T., Kohno, H., Sugie, T., Tanaka, T. Sensitivity of a hypercholesterolemic apolipoprotein E deficient mice model to AOM/DSS-induced colon