

ず進展にも関与している可能性を示した。以上より、Zucker (+/*fa*) 及び野生型 (+/+) ラットは高レプチン血症と乳腺発がんとの関連性の解析に適していると考えられることから、今年度の研究には当該動物を用いることとした。

B. 研究方法

[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 (+/+) ラットを用いて、これまでに実施した研究により得られた DMBA 誘発性乳がん組織 (高分化型 5 試料、中・低分化型 3 試料) を用いた。タンパク抽出液 (50 mM Tris-HCl, 3 mM EDTA, 100 mM NaCl, 1% Tween-20, 10 mM sodium orthovanadate, 1 mM PMSF, 10 µg/mL leupeptin, 20 µg/mL aprotinin) 中で組織をホモジネートし、14,000 rpm で遠心後の上清をウエスタンブロッティングに供した。一次抗体には抗β-actin マウスモノクローナル抗体 (AC-15, Sigma)、抗 phospho-ERK1 (T202/Y204)/ERK2 (T185/Y187) ウサギポリクローナル抗体 (R&D systems) 及び phospho-Stat3 (Tyr705) ウサギポリクローナル抗体 (Cell signaling) を用いた。

[コーン油及び BCAA の血清レプチン値に及ぼす影響] Zucker (+/*fa*) 雌ラット 32 匹及び野生型 (+/+) 雌ラット 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 (J-オイルミルズ) 添加食 (CE-2、日本クレア)、10%コーン油+1.5%BCAA (味の素) 添加食あるいは 10%コーン油+3.0%BCAA 添加食を与えた。実験期間中は週 1 回、体重及び摂餌量を測定し、実験終了時にはイソフルラン麻酔下にて腹大動脈より採血した

後に放血致死させた。また、ELISA キット (YK051、矢内原研究所) を用いて血清レプチン値を測定した。

[コーン油及び BCAA の DMBA 誘発乳がん実験に及ぼす影響] Zucker (+/*fa*) 雌ラット 33 匹及び野生型 (+/+) 雌ラット 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。実験期間中は週 1 回、体重及び摂餌量を測定するとともに触診により乳腺腫瘍の発生状況を観察し、実験終了時にはイソフルラン麻酔下にて腹大動脈より採血した後に放血致死させ、乳腺腫瘍、乳腺組織を採取して病理組織学的に検索する。

(倫理面への配慮)

使用する動物は最小限に留めた。投与実験は混餌による経口投与が主体であり、また動物は全てイソフルラン麻酔下で大動脈からの脱血により安楽殺し、その他の実験手技についても動物の愛護に十分配慮して行っている。実験の開始に当たっては、「国立がん研究センターにおける動物実験に関する指針」に従い、事前に動物実験倫理委員会に計画書を提出して実施承認を得た。

C. 研究結果

[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に比し、+/*fa* ラットにみられた中・低分化がんにおいて活性化 ERK1/2 及び活性型 STAT3 の発現

が増加傾向を示した (図 1)。

[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た (図 2)。また、*+/fa* 及び *+/+* ラットの 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、摂餌量が明らかに増加した (図 3)。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 の用量に対応した上昇傾向を示したが統計学的に有意ではなかった。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 (図 4)。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)。

D. 考察

Zucker (*+/fa*) ラットにおける DMBA 誘発乳がんの基礎的解析では、乳がん組織における活性型 ERK1/2 及び活性型 STAT3 の発現状況を高分化がんと中・低分化で比較検討した。その結果、*+/fa* 及び *+/+* ラットにみられた高分化がんに比し、*+/fa* ラットにみられた中・低分化がんにおいて活性型 ERK1/2 及び活性型 STAT3 の発現が増加傾向を示した。ERK1/2 は増殖シグナルとして種々の細胞内シグナル伝達系に関与しているが、STAT3 についてはレプ

チン受容体からのシグナル伝達に関与することが知られている。また我々は、先に実施した *+/fa* 及び *+/+* ラットを用いた実験において、*+/fa* では *+/+* に比し 7~11 週齢時の血清レプチン値が高いこと、DMBA 誘発性の乳がんの発生時期が早く、発生頻度、発生数、腫瘍体積が増加すること、更の中・低分化型がんが高頻度に認められたことを示し、若齢期の高レプチン血症が乳腺がんの促進/進展に関与する可能性を示した。今回の中・低分化型がんにおける活性型 STAT3 の発現増加は、DMBA 乳がんの進展にレプチンシグナルが関与する可能性を支持する結果であると考えられた。

コーン油及び BCAA の血清レプチン値に及ぼす影響を検索する予備実験では、*+/fa* 及び *+/+* ラットの何れにおいても、少なくとも部分的に BCAA 投与による摂餌量の増加が関与すると考えられる体重の増加傾向がみられた。また、*+/fa* ラットでは、統計学的な有意差はないものの、BCAA の用量に対応した血清中レプチン値の上昇傾向がみられ、摂餌量の増加に起因する可能性がある。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* ラットと異なる結果が得られた。肥満モデルマウスを用いた実験では、BCAA は肝臓あるいは骨格筋における脱共役タンパク質 (UCP) の発現を増加させ (Arakawa M et al., 2011)、インシュリン抵抗性を改善する可能性があることが報告されている (Shimizu M et al., 2009)。本研究においても肝臓あるいは骨格筋における UCP 発現量を測定するなど、*+/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につい

て、その原因を明らかにする必要がある。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kitahashi, T., Mutoh, M., Tsurusaki, M., Iinuma, G., Suzuki, M., Moriyama, N., Yoshimoto, M., Wakabayashi, K., Sugimura, T., and Imai, T. Imaging study of pancreatic ductal adenocarcinomas in Syrian hamsters using X-ray micro-computed tomography (CT). *Cancer Sci.*, 101: 1761-1766 (2010).

2) Kitahashi, T., Yoshimoto, M., and 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).

2. 学会発表

1) 今井俊夫、北橋 宗、早川拓也、高橋真美 卵巣摘除ラットにおけるDMBA誘発性乳腺発がんに対する高レプチン血症の影響 第69回日本癌学会学術総会、大阪市 (2010年9月)

2) 今井俊夫、亘理 堯、菅野和夫、早川拓也、北橋 宗 卵巣摘除ラットにおけるDMBA誘発性乳腺発がんに対する血中アディポカインの影響 第27回日本毒性病理学会、大阪市 (2011年1月)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

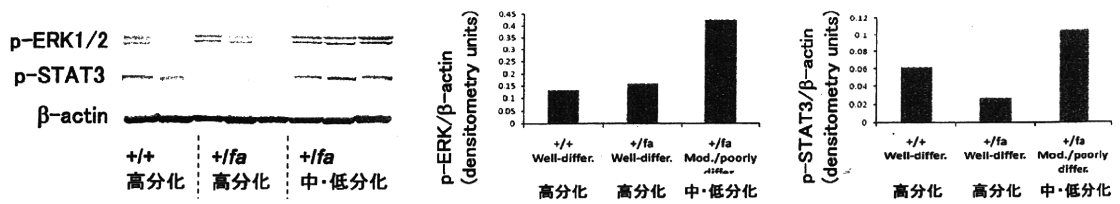


図1 乳がん組織における活性型 ERK 及び活性型 STAT3 の発現 (Zucker (+/fa) ラットにおける DMBA 誘発乳がんの基礎的解析)

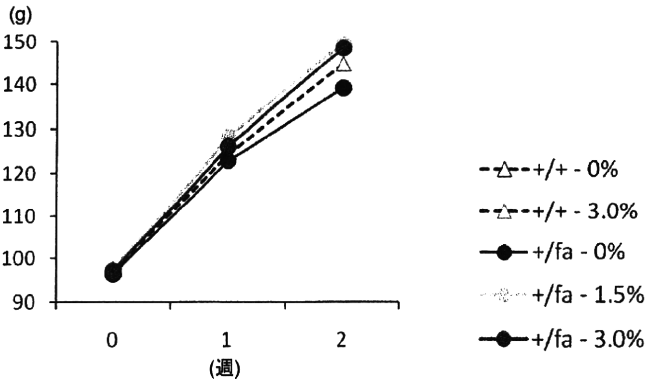


図2 体重 (コーン油及び BCAA の血清レプチン値に及ぼす影響)

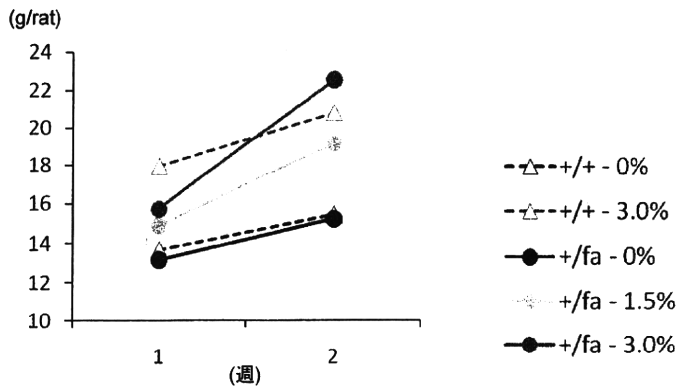


図3 摂餌量 (コーン油及び BCAA の血清レプチン値に及ぼす影響)

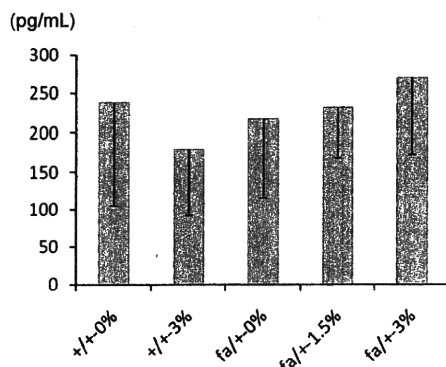


図4 血清レプチン値 (コーン油及び BCAA の血清レプチン値に及ぼす影響)

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・大腸腫瘍の予防要因の解析」

研究分担者 岩崎 基

国立がん研究センターがん予防・検診研究センター予防研究部 室長

研究要旨

乳がんおよび大腸腫瘍に関連する予防要因の探索を行い、新規がん化学予防剤の開発、また効果的ながん予防法の開発に資するエビデンスを構築することを目的に、今年度は、①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リスクとの関連の検討、②分岐鎖アミノ酸摂取と大腸腺腫の関連を検討するための準備として、質問票から把握した分岐鎖アミノ酸摂取量の妥当性の検討を行った。多目的コホート研究において、緑茶摂取量および緑茶ポリフェノール濃度と乳がんリスクとの関連を検討したところ、いずれも有意な関連は観察されなかった。また長野乳がん症例対照研究において、緑茶摂取量と乳がんリスクとの関連、ホルモン受容体別の乳がんリスクとの関連、緑茶ポリフェノール類の代謝および作用機序に関連する遺伝子の多型を用いた遺伝環境交互作用について検討したところ、いずれも有意な結果は観察されなかった。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。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のデータを用いて、分岐鎖アミノ酸の摂取量の妥当性を検討する研究計画を立案し、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摂取量を計算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。

A. 研究目的

乳がんは日本人女性において最も頻度の高いがんであり、罹患率・死亡率は、欧米に比べれば低いものの一貫して上昇している。一方、大腸がんの罹患率・死亡率は1990年代まで増加し、その後は横ばい傾向であるが、特に男性の罹患率は国際的にみてもトップクラスである。したがって、日本人においてこれらの部位のがんのリスク要因および予防要因を解明し、その予防法を確立することの重要

性が高まっている。

本研究は、地域住民約14万人を対象とした多目的コホート研究、がん予防・検診研究センターの検診受診者を対象としたフォローアップ研究、長野・ブラジルにおける乳がん症例対照研究などの疫学研究のデータを用いて、乳がんおよび大腸腫瘍（大腸がんと大腸腺腫）に関連する予防要因の探索を行い、新規がん化学予防剤の開発、また効果的ながん予防法の開発に資するエビデンスを構築するこ

とが目的である。

今年度の具体的な目的は、①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、緑茶摂取が乳がんのリスク低下に関連するかどうかを明らかにする、②分岐鎖アミノ酸摂取と大腸腺腫の関連を検討するための準備として、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のデータを用いて、分岐鎖アミノ酸摂取量の妥当性を検討する、以上2点である。

B. 研究方法

1. 緑茶と乳がんとの関連

1-1. 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

1-1-1. 対象者

岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県中部（以上、1990年開始のコホートI）、茨城県水戸、新潟県柏崎、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県宮古、大阪府吹田市（以上、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、追跡開始後に判明した不適格者（外国人、調査開始前の転出者、対象年齢外の者、重複登録者）を除いた67,422人が対象である。

1-1-2. 調査方法

1990-94年にベースライン調査として自記式の質問票調査を行い55,886人が回答した（回答割合83%）。また1995-98年に5年後調査として同じく自記式の質問

票調査を行い52,485人が回答した（回答割合84%）。

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。

1-1-3. 解析方法

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。

1-2. 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

1-2-1. 対象者

岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県中部（以上、1990年開始のコホー

ト I)、茨城県水戸、新潟県柏崎、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県宮古、大阪府吹田市（以上、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、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、追跡開始後に判明した不適格者（外国人、調査開始前の転出者、対象年齢外の者、重複登録者）、乳がんまたは卵巣嚢腫の既往がある者を除外した 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、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 144 人である。対照は、研究対象者 24,226 人のうち症例の乳がん発症日（診断日）の時点で乳がんにかかっていない者から、症例と年齢が ± 3 歳以内、管轄保健所が一致、市部または郡部在住が一致、採血年月日が ± 90 日以内、採血時間が ± 3 時間以内、空腹時間が ± 3 時間以内、閉経状況が一致する条件でマッチングし、条件にあう対象者の中からさらに無作為に 2 名を選び対照とした。

1-2-2. 調査方法

ベースライン調査時に採取した血漿検体を用いて、高速液体クロマトグラフィーにより (·)·epigallocatechin (EGC)、(·)·epicatechin (EC)、(·)·epigallocatechin-3-gallate (EGCG)、(·)·epicatechin-3-gallate (ECG) の 4 つの

緑茶ポリフェノール類を分析した。

1-2-3. 解析方法

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。

1-3. 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

1-3-1. 研究デザイン

長野県内の 4 病院（長野松代総合病院、長野赤十字病院、長野市民病院、北信総合病院）において多施設症例対照研究を行った。

1-3-2. 対象者

初発の乳がんとして診断され、上記の 4 病院に入院した 20 歳以上 75 歳未満の女性患者全員を症例とし、400 症例を目標に収集した。対照は長野松代総合病院と北信総合病院の人間ドック受診予定者の女性で上記症例に対して年齢（ ± 3 歳）と居住地が一致する者のうち最も年齢に近い 1 名とした。最終的に症例 405 例と同数の対照を収集した。

1-3-3. 調査方法

対象者本人による自記式の質問票調査を行った。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の記載を担当医師に依頼した。また生体試料として7mlEDTA2Na採血管1本、および血清9ml用採血管2本分の血液検体を収集した。

1-3-4. 生体試料の分析

遺伝子多型のタイピングに用いた genomic DNA は、末梢白血球から QIAGEN FlexiGene® DNA Kits を使って抽出した。また遺伝子多型のタイピングは Genetic Lab.社に委託し TaqMan® SNP Genotyping Assays によりタイピングを行った。

1-3-5. 解析方法

統計解析は、エネルギー摂取量が極端な者(500kcal未満または4000kcal以上)、血液検体のない者、緑茶摂取の質問に回答がなかった者を除外した369ペアを対象とした。

緑茶摂取量が1日120ml未満の群を基準に、1日120ml以上600ml未満、1日600ml以上の群の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。また、乳がんはホルモンレセプター陽性・陰性でリスク因子が異なることが考えられるため、一般化ロジットモデルを用いて多項ロジスティック回帰分析を行い、ホルモンレセプター別の乳がんについてオッズ比を計算すると同時に効果の差を検定した。交互作用の検討は、交互

作用を含むモデルと含まないモデルの間のモデルカイ2乗値の差を用いてp値を算出した。

2. 分岐鎖アミノ酸摂取量の妥当性の検討

2-1. 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

2-1-1. 対象者

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のうち、東京都、埼玉県、千葉県、神奈川県在住の40歳から69歳で、がんおよび循環器疾患の既往のないものを対象とした。このうち、初回受診季節ごとに性・年齢10歳階級別に無作為に対象者を選び、郵送法によるリクルートを行い、同意が得られた者を対象者とした。

2-1-2. 調査方法

調査は2007年5月から1年間にわたり、以下の項目について調査を行った。

- ・週末を含む連続した4日間の秤量法食事記録調査(デジタルカメラによる写真撮影を含む)
- ・自記式の半定量食物摂取頻度調査票調査(食事記録調査開始前日)
- ・身体計測(食事記録調査開始前日)
- ・採血(血清および血漿)(食事記録調査開始前日)
- ・自宅で調整した味噌汁の回収(食事記録調査開始前日)
- ・24時間蓄尿検査(食事記録調査最終日から翌日まで)
- ・毛髪(食事記録調査から直近の散髪時

に回収)

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。

(倫理面への配慮)

多目的コホート研究、多目的コホート研究における乳がんのコホート内症例対照研究、長野における乳がん症例対照研究、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は、いずれも国立がんセンター倫理審査委員会または国立がんセンター遺伝子解析倫理審査委員会の承認を得ている。なお、各研究団体の取り扱いについては、関連する倫理指針を遵守し、個人情報保護に関して細心の注意を払いながら研究を実施している。

C. 研究結果

1. 緑茶と乳がんとの関連

1-1. 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

ベースライン調査の質問票の解析では、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% だった。また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では、摂取量が週 1 杯未満の人は、煎茶が 22%、番茶・

玄米茶が 30%、一方、1 日 10 杯以上の人は煎茶が 5.2%、番茶・玄米茶が 2.5% だった。またいずれも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 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。

1-2. 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

血中濃度が検出下限値以下の割合は、EGC が 69%、EC が 76%、EGCG が 80%、ECG が 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は見られなかった。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、いずれも層による明らかな違いは見られなかった。

1-3. 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値は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、いずれも層による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ロマトラ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。

2. 分岐鎖アミノ酸摂取量の妥当性の検討

2.1. 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月に文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会より「日本食品標準成分表準拠アミノ酸成分表2010」が公表された。この成分表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、実際に食事記録調査に出現する食品について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。

D. 考察

1. 緑茶と乳がんとの関連

1.1. 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

緑茶と乳がんリスクとの関連は、すでに日本人を対象としたコホート研究(東北大学のコホート、原爆被爆者のコホート)から「関連なし」と報告されている。しかし、これらのコホート研究では緑茶を最も多く飲む群が1日5杯以上のため、それ以上飲む群においてリスク低下が見られるかどうかについては検討できていなかった。本研究の大きな特徴は、緑茶

をほとんど飲まない人（週1杯未満）から1日10杯以上の飲むという人まで、非常に幅広い摂取量の範囲の中で乳がんリスクとの関連を検討している点であり、その結果、1日10杯以上と非常に多く飲む人においても乳がんリスクの低下は見られず、日常生活において飲用する範囲では乳がんリスクに関連しないことが示唆された。

一方、結果の解釈には以下の点を考慮する必要がある。本研究は、日本人女性約54,000人を対象とした大規模コホート研究であるが、摂取量の多い群の症例数は必ずしも多くないため、比較的小さなリスク低下あるいはリスク上昇の存在は否定できない。また、乳がんリスクに関与すると考えられる他の要因（年齢、初経年齢、閉経状況、閉経年齢、初産年齢、出産数、身長、肥満指数、飲酒、喫煙、身体活動、外因性ホルモン剤使用、家族歴など）の影響をできる限り小さくするよう統計的な調整を行ったが、それでも何らかの影響が残っている、あるいは今回考慮できなかった別の要因の影響のために、緑茶の影響が見えなかった可能性は否定できない。

1.2. 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

緑茶に豊富に含まれるポリフェノール類には抗酸化作用があり、細胞および動物実験から乳がんを予防する可能性が示されている。しかし、ヒトを対象とした

疫学研究では、緑茶と乳がんリスクとの関連は一致していなかった。これまでは質問票調査により緑茶の摂取量を把握した研究が多く、血中緑茶ポリフェノール濃度などの生体指標と乳がんリスクとの関連を前向きに検討した研究は、これが最初である。その結果、緑茶ポリフェノール濃度は乳がんリスクに関連していなかった。

実際の緑茶ポリフェノール類の摂取量は、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調査では、緑茶ポリフェノール類の摂取量の違いまで反映できていない可能性がある。この点について、今回の検討において主要な4つの血中緑茶ポリフェノール濃度は乳がんリスクと関連しないことを観察した。これは前回の質問票から把握した緑茶摂取量と乳がんリスクとの関連の結果を支持するもので、緑茶の摂取頻度・量および血中緑茶ポリフェノール濃度という2つの異なる評価方法で一致して関連が見られたことになる。

今回の結果は緑茶に含まれるポリフェノール類の作用により乳がんリスクが低下するという仮説に反するものだが、結果の解釈については以下の点を考慮する必要がある。日本人は緑茶を比較的良好に飲むにも関わらず今回の分析で緑茶ポリフェノールを検出できた人は20・30%と低いこと、緑茶ポリフェノールは緑茶を飲用してから比較的短時間のうちに代謝されること、分析に伴う誤差があること、

などから研究開始時の一時点での血中レベルでは日常的に緑茶ポリフェノールを多く摂っている人とそうでない人を正しく分けることができなかつた可能性がある。また今回の解析対象者数は必ずしも多いとは言えず偶然の可能性も否定できない。

1.3. 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

これまでに緑茶と乳がんリスクとの関連を検討した先行研究が6件あるが、そのうち前向き研究の3件はいずれも「関連なし」、症例対照研究の3件はいずれも「リスク低下」を報告している。また、多目的コホート研究では緑茶摂取および血中緑茶ポリフェノール濃度との間に有意な関連は観察されなかつた。このように、特に前向き研究において、緑茶が乳がんリスクの低下に関連するという仮説に対して否定的な結果がみられるが、一方で、緑茶が乳がんリスクの低下に関連するサブグループが存在するかどうかについてのエビデンスは多くない。

そこで今回は、エストロゲンおよびプロゲステロン受容体の発現の有無により乳がんを分類し、緑茶摂取との関連を検討した。さらに、緑茶ポリフェノール類の代謝および作用に関連する遺伝子の多型により乳がんリスクとの関連が異なるかどうかという遺伝環境交互作用の検討を行った。その結果、ホルモンレセプター別の検討においても、緑茶の摂取量が多い群における乳がんリスクの低下は見

られなかつた。また、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ず、リスク低下に関連する特定のサブグループを見出すことは出来なかつた。

このようなサブグループの解析において関連が観察されなかつた理由としては、解析症例数が少なく、リスク低下の検出が困難であつた可能性は否定できない。また遺伝環境交互作用については、COMT 遺伝子やCYP19A1 遺伝子についてそれぞれ代表的な一塩基多型について交互作用を検討しただけであり、遺伝子全体を網羅するように多型を選択しているわけでないため、結果の解釈には注意が必要である。

2. 分岐鎖アミノ酸摂取量の妥当性の検討

2.1. 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

食事記録調査や食物摂取頻度調査票の回答をもとにアミノ酸摂取量を計算するためにはアミノ酸成分表が必要であるが、昭和61年に「改訂日本食品アミノ酸組成表」が公表されて以来、その改訂はなされていなかつた。したがって、本研究の計画段階では、「改訂日本食品アミノ酸組成表」を用いてデータベースを構築することとして、今年度は作業を進めてきた。しかし、平成22年12月に「日本食品標準成分表準拠アミノ酸成分表2010」が公表されたことに伴い、最新の成分表に準拠してデータベースを作成するとい

う方針に変更したため、当初の予定より進捗が遅れてしまった。

成分表データベースの構築が完了したのちに、食事記録調査および食物摂取頻度調査票の回答を用いて、それぞれアミノ酸の摂取量を計算し、妥当性を検討する予定である。また、味の素株式会社との共同研究により保存血液中のアミノ酸の濃度を分析し、それを食事記録調査および食物摂取頻度調査票の結果と比較することにより妥当性の検討を行う予定である。

E. 結論

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、さらに遺伝環境相互作用の検討においても相互作用を示唆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た。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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*. 2011 Feb 2 [Epub ahead of print].

2. 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*. 2011;9:16.
3. 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*. 2011;126:497-505.
4. Cai Q, Wen W, Qu S, Li G, Egan KM, Chen K, Deming SL, Shen H, Shen CY, Gammon MD, Blot WJ, Matsuo K, Haiman CA, Khoo US, 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*. 2011;71:1344-55.
5. Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Interaction between adiponectin and leptin influences the risk of colorectal adenoma. *Cancer Res*. 2010;70:5430-7.

6. 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*. 2010;21:1787-98.
7. 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*. 2010 Nov 9 [Epub ahead of print].
8. 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*. 2010;127:685-95.
9. 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*. 2010 Nov 30. [Epub ahead of print].
10. 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*. 2010;34:534-41.
11. 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*. 2010;140:779-85.
12. Long J, Cai Q, Shu XO, Qu S, Li C, Zheng Y, Gu K, Wang W, Xiang YB, Cheng J, Chen K, Zhang L, Zheng H, Shen CY, Huang CS, Hou MF, Shen H, Hu Z, Wang F, Deming SL, Kelley MC, Shrubsole MJ, Khoo US, Chan KY, Chan SY, Haiman CA, Henderson BE, 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*. 2010;6:e1001002.
13. 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*. 2010;12:R88.
14. 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*. 2010;124:827-34 .
15. Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN,

- Netto MM, Motola J, Jr., Laginha FM, 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*. 2010;62:466-75.
2. 学会発表
1. 山地太樹、岩崎 基、笹月 静、澤田典絵、津金昌一郎、鈴木雅裕、森山紀之、武藤倫弘、若林敬二. 内臓脂肪体積と大腸腺腫との関連. がん予防学術大会、札幌. 2010年7月
 2. 鈴木礼子、岩崎 基、井上真奈美、笹月 静、澤田典江、山地太樹、島津太一、津金昌一郎. エタノール摂取量と乳がん罹患との関連. がん予防学術大会、札幌. 2010年7月
 3. 岩崎 基. シンポジウム「乳がんなどの女性ホルモン依存性がんのリスク要因に関する疫学的・分子疫学的研究」“多目的コホート研究（JPHC研究）からのエビデンス” がん予防学術大会、札幌. 2010年7月
 4. Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Interaction between adiponectin and leptin in the early stage of colorectal carcinogenesis. 第69回日本癌学会学術総会、大阪. 2010年9月
 5. Iwasaki M. Analytic Epidemiology for Risk Factors of Breast Cancer among Japanese. 第69回日本癌学会学術総会、大阪. 2010年9月
 6. Iwasaki M, Tsugane S. International Sessions: Asian trend of molecular epidemiology: Investigation of international collaboration Molecular epidemiologic studies of Japanese Brazilians: findings from breast cancer case-control studies. 第69回日本癌学会学術総会、大阪. 2010年9月
 7. 鈴木礼子、岩崎 基、島津太一、津金昌一郎. 年齢・強度別の余暇運動とホルモン受容体別乳がん罹患との関連—長野乳がん症例対照研究—. 第69回日本公衆衛生学会、東京. 2010年10月
 8. 鈴木礼子、岩崎 基、井上真奈美、笹月 静、澤田典絵、山地太樹、島津太一、津金昌一郎. 20歳時体重、その後の体重変動と乳がん罹患との関連（エストロゲン・プロゲステロン受容体を考慮して）：多目的コホート（JPHC研究）より. 第21回日本疫学会学術総会、札幌. 2011年1月
 9. 岩崎 基、井上真奈美、笹月 静、澤田典絵、山地太樹、島津太一、津金昌一郎. 緑茶摂取と乳がん罹患との関連：多目的コホート研究より. 第21回日本疫学会学術総会、札幌. 2011年1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

肝発がん抑制物質の検索

鰐淵英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学 教授

研究要旨 現在、種々の疾患で酸化ストレスが問題になっている。選択的ヒドロキシラジカルスカベンジャーである水素分子（水素水）の TAA 誘発肝硬変モデル及び DEN 誘発肝中期発癌性試験における修飾作用を検討した。さらに NASH-HCC 発症 STAM マウスにおける病態解析を行った。結果、水素水は TAA 誘発肝硬変において抑制作用を示したが、DEN 誘発肝中期発癌性試験において抑制作用を示さなかった。以上より水素水が炎症関連肝発癌を抑制する可能性が示唆された。STAM マウスにおいては 10 週齢より NASH の所見を認め 18 週齢でさらに増悪した。その機序としてアディポネクチンの減少及びレプチンの上昇が考えられた。さらに 10 週齢より腫瘍を認めた。以上より STAM マウスは NASH を背景とした肝発癌を短期間に高頻度で誘発することが明らかとなった。

A. 研究目的

現在、種々の疾患で酸化ストレスが問題になっている。選択的ヒドロキシラジカルスカベンジャーである水素分子（水素水）の TAA 誘発肝硬変モデル及び DEN 誘発肝中期発癌性試験における修飾作用を検討した。次に NASH-HCC 発症 STAM マウスにおける病態解析を行った。また、ARB であるロサルタンの肺発癌修飾作用について肺腺癌及び肺扁平上皮癌モデルを用いて検討した。

B. 研究方法

TAA 誘発肝硬変モデルでは、8 週齢の雄性 Wistar ラット 25 匹を用い、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。DEN 誘発肝発癌モデルでは、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 週で全匹剖検を行った。動物実験に関しては、大阪市立大学動物実験委員会の承認を取り、動物実験施設の飼育規定を遵守し、動物愛護の精神で飼育した。

C. 研究結果

水素水の TAA 誘発肝硬変に対する修飾作用を検討した結果、肝臓の Direct Red 染色及び COL1a2 mRNA 発現解析の結果、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軽減していた。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。肝中期発癌性試験では、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。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。

D. 考察

本研究より、TAA 誘発肝硬変では水素水の抑制作用が認められた。一方で DEN 誘発肝中期発癌性試験では抑制作用が認められなかった。水素水は、自身が持つ選択的ヒドロキシラジカルスカベンジャーとしての能力で TAA による酸化ストレスを抑制することが考えられる。しかし今回の結果より 8-OHdG 値の変動が低くても、肝硬変の明らかな抑制に寄与したことから、水素水が酸化ストレス以外の機序を介した抑制作用を有する可能性が考えられた。また、STAM マウスモデルの病態評価において短期間で肝炎を背景にした肝癌を誘発出来得ることが明らかとなった。また病態においてアディポネクチンやレプチンがヒトと同様に変化することが明らかとなった。しかしその発癌機序の解明においてはさらなる研究が必要である。また、病態の進行が極めて早いため、水素水を用いた評価系として適切でない可能性が考えられた。

E. 結論

以上より、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唆された。水素水の肝障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、水素水が慢性炎

症を背景とした肝発癌を抑制する可能性が示唆された。一方で、DEN 誘発肝中期発癌性試験では、抑制作用を示さなかった。次に、新規の NASH-HCC 発症モデルである STAM マウスの病態解析を行った結果、本モデルでは肝炎を背景として肝腫瘍を発生することが明らかとなった。その進行速度は極めて早く、18 週齢では高頻度に肝腫瘍の発生を認めた。しかし、病態の進行が極めて早いため、水素水検討の評価系としては適さない可能性が考えられた。ロサルタンの肺発癌修飾作用については実験終了し、現在解析中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Doi, K., Sakai, K., Tanaka, R., Toma, K., Yamaguchi, T., Wei, M., Fukushima, S. and 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).

Suzuki, S., Arnold, L. L., Pennington, K. L., Kakiuchi-Kiyota, S., Wei, M., Wanibuchi, H. and 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).

Takahashi, Y., Hara, Y., Imanaka, M., Wanibuchi, H., Tanaka, K., Ishikawa, T., Mori, S. and 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).

Fukushima, S., Wei, M., Kakehashi, A. and Wanibuchi, H.: Thresholds for genotoxic carcinogens: Evidence from mechanism-based carcinogenicity studies. Cancer Risk Assessment, 8:207-221(2010).

Tago, Y., Wei, M., Ishii, N., Kakehashi, A. and Wanibuchi, H.: Evaluation of the subchronic toxicity of dietary administered *Equisetum arvense* in F344 rats. J Toxicol. Pathol., 23:245-251(2010).

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]quinoline in rats: Evidence for the existence of no-effect levels and a mechanism involving p21Cip/WAF1. Cancer Sci., 102:88-94(2011).

Kakehashi, A., Ishii, N., Shibata, T., Wei, M., Okazaki, E., Tachibana, T., Fukushima, S. and Wanibuchi, H.: Mitochondrial prohibitins and septin 9 are implicated in the onset of rat hepatocarcinogenesis. Toxicol. Sci., 119:61-72(2011).

Chusiri, Y., Wongpoomchai, R., Kakehashi, A., Wei, M., Wanibuchi, H., Vinitketkumnuan, U. and Fukushima, S.: Non-genotoxic mode of action and possible threshold for hepatocarcinogenicity of

Kojic acid in F344 rats. Food Chem Toxicol. 49(2):471-6(2011).

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. and Wanibuchi, H.: Tumor-associated MUC5AC stimulates in vivo tumorigenicity of human pancreatic cancer. International journal of oncology 38(3): 619-627(2011).

Ishii, N., Wei, M., Kakehashi, A., Doi, K., Yamano, S., Inaba, M. and Wanibuchi, H.: Enhanced urinary bladder, liver and colon carcinogenesis in Zucker diabetic fatty rats in a multi-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).

2. 学会発表

魏 民、山野 荘太郎、石井真美、梯 アンナ、鰐淵英機: ヒトプロト型 c-Ha-ras トランスジェニックラットを用いた浸潤性膀胱がんモデルの開発. 第99回日本病理学会総会、東京都 (2010年4月)

山野 荘太郎、梯 アンナ、石井真美、魏 民、鰐淵英機: QSTAR Elite LC-MS/MS を用いたマウス肺腫瘍におけるプロテオーム解析. 第99回日本病理学会総会、東京都 (2010年4月)

石井真美、魏 民、梯 アンナ、山野 荘太郎、若狭研一、鰐淵英機: ペリニ管癌の一剖検例. 第99回日本病理学会総会、東京都 (2010年4月)

月)

魏民、金川明裕、田尻正喜、山田貴宣、山野
莊太郎、梯アンナ、鰐淵英機：ヒ素膀胱発がん
原因物質の探索：新規ヒ素代謝物ジメチル
モノチオアルシン酸の同定およびその膀胱上
皮細胞に及ぼす影響の検討。第25回発癌病理
研究会、松島市（2010年8月）

魏 民、石井真美、北野光昭、多胡善幸、福
島昭治、鰐淵英機：IQの発がん性には実際の
な閾値が存在する。第69回日本癌学会学術総
会、大阪市（2010年9月）

金川明裕、魏 民、田尻正喜、仲谷慎也、武
下正憲、吉田 香、鰐淵英機：DMA^V誘発ラッ
ト膀胱発癌における DMMTA^Vの役割。第69回
日本癌学会学術総会、大阪市（2010年9月）

梯 アンナ、石井真美、山野莊太郎、大保ゆ
み、林 修次、鰐淵英機：マウス肝発がんに
おけるプロテオーム解析を用いた新たなバイ
オマーカーの検討。第69回日本癌学会学術総
会、大阪市（2010年9月）

大保ゆみ、魏 民、山野莊太郎、謝 暁利、
星 学、神吉将之、鰐淵英機：*gpt delta rat*
を用いたダンマル樹脂の *in vivo* 変異原性お
よび発がん修飾作用の検討。第69回日本癌学
会学術総会、9月22-24日、大阪市（2010年
9月）

山田貴宣、魏 民、豊田武士、金川明裕、仲
谷慎也、陳 慶義、鰐淵英機：ラファノブラ
シカにおけるピロリ菌感染胃炎の修飾作用。
第69回日本癌学会学術総会、大阪市（2010
年9月）

花田庄司、梯アンナ、山野莊太郎、丁 奎光、
魏 民、西山典利、鰐淵英機：質量分析に基
づいた肺扁平上皮癌のプロテオーム特性。第

69回日本癌学会学術総会、大阪市（2010年9
月）

山野莊太郎、梯アンナ、丁 奎光、花田庄司、
蟹江尚平、鰐淵英機：NTCU誘発異型細気管支
上皮細胞における細胞表面マーカーの同定。
第69回日本癌学会学術総会、大阪市（2010
年9月）

丁 奎光、梯アンナ、山野莊太郎、花田庄司、
魏 民、西山典利、鰐淵英機：ヒト肺腺癌の
有用な新規腫瘍マーカーとしてのAGR2。第69
回日本癌学会学術総会、大阪市（2010年9月）

Rawiwan Wongpoomchai, Charatda
Punvittayagul, Wilart Pompimonm, Nirush
Lertprasertsuke, Shoji Fukushima, Hideki
Wanibuchi: Effect of pinocembrin isolated
from *Boesenbergia pandurata* on the early
stages of hepatocarcinogenesis in rat. 第
69回日本癌学会学術総会、大阪市（2010年9
月）

櫻井靖高、横井雅幸、塚本徹哉、立松正衛、
魏 民、鰐淵英機、花岡文雄：UVB照射DNA
の損傷乗り越え複製におけるDNAポリメラー
ゼーターとイオタの生体内での役割。第69回
日本癌学会学術総会、大阪市（2010年9月）

鰐淵英機：ヒ素膀胱発がん原因物質の探索：
新規ヒ素代謝物ジメチルモノチオアルシン酸
の同定およびその膀胱上皮細胞に及ぼす影響
の検討。第17回岐山毒性病理セミナー、岐阜
市（2010年10月）

金川明裕、魏 民、田尻正喜、吉田 香、圓
藤吟史、鰐淵英機：DMA^V誘発ラッ
ト膀胱発癌におけるDMMTA^Vの役割～代謝経路の解明及び、
膀胱上皮細胞に与える影響の検討～。第27回
日本毒性病理学会総会及び学術集会、大阪市