

201118029A (1/3)

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23年度 総括・分担研究報告書

(1 / 3)

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 (藤田保健衛生大学)

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)

鰐淵 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24 (2012) 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・膵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	39
4. 大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価 高山 哲治	45
5. がん化学予防剤の開発に関する基礎及び臨床研究に関する研究 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	53
7. 乳腺発がん抑制物質の探索 今井 俊夫	59
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 鰐渕 英機	79
10. 非アルコール性肝炎と肝発がんの抑制 清水 雅仁	85
11. 前立腺発がん抑制物質の検索 高橋 智	89
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	93
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	117

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
がん予防研究分野

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、ヒト膵組織切片を用いて、膵脂肪浸潤の程度を面積比として算出し、膵がん症例と対照例とを比較すると、膵がん症例は対照例よりも膵脂肪浸潤の程度が高いことが明らかとなり、膵脂肪浸潤が膵がんのリスク要因となることを示唆するデータを得た。抗酸化作用のある水溶性カロテノイド crocin の炎症関連マウス大腸発がんへの影響を検討すると、大腸腫瘍発生の減少と炎症の改善が認められた。DSS 誘発大腸炎に対するコーヒー及びその成分 (chlorogenic acid、cafestol) の抗炎症効果を検討した結果、Th17 経路の抑制による炎症抑制効果が認められた。家族性大腸腺腫症患者に対する予防介入試験として、低用量アスピリン腸溶錠 (100mg/日) による試験の解析が終了し、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。現在、腸ポリープ摘除後のクリーンコロンのがん化学予防剤の効果を計画中である。多発性大腸腺腫症患者に対する低用量アスピリン腸溶錠の効果を評価する介入試験の結果を解析中である。食物摂取頻度調査票から推定した分岐鎖アミノ酸の摂取量と大腸腺腫との関連を予備的に検討したが、有意な関連は見られなかった。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が肺発がんリスクを高める可能性があるとして報告されたが、ロサルタンは、NTCU 誘発マウス肺扁平上皮がん及び NNK 誘発肺腺がんモデルにおいて肺発がん促進しなかった。アディポサイトカインの異常と肝発がんの関連性として、①血清ビスファチン値の上昇が、肝細胞がんの臨床病期進行および腫瘍径の増大と相関すること、②高レプチン血症が、肝がん根治治療後早期再発の予測因子として有用であることが明らかになった。

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	岐阜大学	客員講師
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	教授
窪田直人	東京大学	特任准教授

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・膵臓発がん抑制物質の検索
ヒト膵組織切片を用いて、膵脂肪浸潤の程度を面積比として算出するために、膵頭十二指腸切除術の施行症例サンプルを集めた (367 症例)。対照は膵頭十二指腸切除術を施行された胆道がん症例とした (85 例)。主膵管閉塞による膵炎等の二次的影響により脂肪浸潤が生じる可能性が報告されているため、二次的影響を受けていない非がん部位として副膵管領域の組織切片を選び、脂肪浸潤を半定量評価した。つまり、組織切片を用いて、組織切片画像をコンピュータに取り込み、組織切片画像上の膵組織全体に対する脂肪細胞の面積の割合を画像解析ソフトを用いて計測した。更に、CT 断面とマクロ断面が一致した組織切片 31 例を選択し、断面全体に対する脂肪細胞の面積割合を

A. 研究目的

がんは、1981 年以來、我が国において死亡原因の第 1 位を占め、今後もさらに増え続けるものと予測される。このようながんの増加を抑制することは極めて重要である。本研究においては食品素材及び医薬品を対象として新規がん予防剤を

計測した。腹部 CT 画像は、造影あり、なしの両方で評価し、CT 値-10 以下を脂肪組織とした。

(2) 大腸・舌発がん抑制物質の検索

雄性 ICR マウス (4 週齢) 96 匹を使用し、発がん剤である azoxymethane (AOM) + 大腸炎誘導剤 (DSS, dextran sulfate sodium)、AOM + DSS + 50 ppm crocin (アカネ科クちなシ果実に含まれている水溶性カロテノイド)、AOM + DSS + 100 ppm crocin、AOM + DSS + 200 ppm crocin、200 ppm crocin、無処置の 6 群に分け、処置した。AOM (10 mg/kg 体重) を 1 回腹腔内投与後、DSS (1.5%) を 1 週間飲水投与し、その後 crocin を混餌投与した。実験期間は 18 週とした。別に、雄性 ICR マウス (5 週齢) 25 匹を使用して、1.5% DSS 飲水投与 (1 週間) で誘発される大腸炎粘膜における炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8)・酵素 (COX-2、iNOS) の mRNA 発現に対する crocin の影響を検討した。

(3) 大腸発がん抑制物質の検索

C57BL/6J、BALB/c、ICR マウスに大腸炎誘発物質である 2% DSS を 1 週間飲水投与した後、水道水 (A 群: 対照群)、インスタントコーヒー (B 群) あるいはフレンチプレスコーヒー (C 群) を 4 週間自由飲水投与した。また、コーヒー中の抗酸化物質の主成分と考えられる chlorogenic acid (D 群、2500 ppm) あるいはコーヒーオイルの主成分である cafestol (E 群、72 ppm) を混餌投与し、実験第 5 週で屠殺した。

(4) 大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価

動物やヒト大腸の微小病変である aberrant crypt foci (ACF) には高率に K-RAS 変異が認められることを報告している (N Engl J Med, 1998, Gastroenterol, 2001)。これらの病変の K-RAS 活性を阻害することにより、大腸発がんを効果的に予防しうることが予想される。そこで本研究では 14 匹の F344 ラットに AOM (15mg/kg 体重) を 2 回皮下投与し、抗 RAS 作用 (farnesyltransferase 阻害作用) を有する manumycin A 投与群と vehicle 群の 2 群に分けた。Manumycin A 投与群 (n=7) は、manumycin A 5mg/kg 体重 (3 日/週) を 8 週間皮下投与し、vehicle (n=7) 群は同様の日程で vehicle のみを投与した。8 週後にラットを屠殺して全大腸の ACF 数を評価した。同様に、manumycin A 投与を行った治療群と対照群を 24 週後に屠殺

し、polyp の評価を行った。さらに、治療途中のラットを屠殺し、Ki67 染色及び TUNEL 染色を行い、細胞増殖及びアポトーシスを評価した。

(5) 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防

家族性大腸腺腫症患者 (FAP) 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。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。

上記試験の結果を受けて、大腸腺腫を摘除してクリーンコロンの下 FAP 患者にアスピリンを投与する試験を実施予定である。16 歳以上の FAP 200 例に対して、多施設で前向きにエントリーし、継続して大腸腺腫を内視鏡にて徹底的摘除する。主エンドポイントは、介入期間の大腸手術の有無とする。副エンドポイントは、有害事象 (穿孔、出血、大腸がん死、それ以外の死亡)、大腸発がん、粘膜内がん、内視鏡的治療困難腫瘍の有無である。

(6) 大腸ポリープ患者に対する発がん予防臨床介入試験

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

高カロリー/高脂肪食摂取による高レプチン状態に着目し、7,12-ジメチルベンズ(a)アントラセン(DMBA)誘発ラット乳腺発がんに対するレプチンの影響を明らかにすること、またマウスの高脂肪食/過食による高脂血症/高インシュリン・レプチン血症に対し改善作用を示す分岐鎖アミノ酸(BCAA)について、ラット乳腺発がんに対する抑制作用を検討し、予防法の確立に向けた基礎データを構築することを目的として以下の実験を計画した。レプチン受容体遺伝子のヘテロ変異体である Zucker(+/*fa*)及び野生型(+/*+*)雌ラットあるいはF344雌ラットに対し、実験期間中を通して、あるいは幼若期に限定して高脂肪食及びBCAA添加食を与えた際のDMBA乳腺発がんに及ぼす影響と、その血中レプチン濃度との関連性を解析した。

(8) 乳がん・大腸腫瘍の予防要因の解析

BCAA摂取量の妥当性は、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(144人)の4日間の食事記録調査、食物摂取頻度調査票、血漿検体を用いて検討した。

BCAA摂取と大腸腺腫との関連は、がん予防・検診研究センターの検診受診者を対象とした大腸腺腫研究(症例782人、対照738人)の食物摂取頻度調査票を含む質問票データを用いて検討した。

(9) 肺及び肝発がん抑制物質の探索

アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)が肺発がんリスクを高める可能性があることが報告されたため、ARBの一つであるロサルタンはNTCU誘発マウス肺扁平上皮がん及びNNK誘発肺腺がんモデルにおける発がん促進作用を検討した。6週齢の雌性A/Jマウスを80匹用いた。腺がん誘発群として、実験開始時に4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone(NNK)を2mg/mouseの用量で単回腹腔内投与し、実験開始1週目より200mg/kg体重/dayの用量でロサルタン、または生理食塩水を週5回、20週まで胃内投与を行った。扁平上皮がん群では、実験開始時よりN-nitroso-tris-chloroethylurea(NTCU)を0.014M75 μ lの用量で週2回、2週間背部に皮下投与し、実験開始2週目より18週まで、上記と同様にロサルタン又は生理食塩水の投与を行った。投与終了

後、全匹剖検を行い、肺の病理組織学的解析を行った。

(10) 非アルコール性肝炎と肝発がんの抑制

肥満関連マウス肝化学発がんモデルに、緑茶カテキンEGCGや、脂質異常症治療薬であるHMG-CoA還元酵素阻害剤(Pitavastatin)を投与し、腫瘍形成抑制効果を検討する。作用機序については、*in vitro*の詳細な解析もを行い、最終的には臨床介入試験に繋げる。また臨床検体(血清、組織)を解析し、肥満関連肝発がん抑制の標的分子および肝発がんの予測因子として臨床的に有用なbiomarkerを同定する。

(11) 前立腺発がん抑制物質の探索

6週齢のTRAP雄ラットに紫トウモロコシ色素(Purple corn color, PCC)(アントシアニン含有量20.9%)を0.1%,1%濃度で混餌投与し、PCCを投与しない対照群を設けた。実験期間8週間で全動物を屠殺剖検し、前立腺を中心に病理組織学的探索を行った。前立腺標本を用いてKi67, TUNEL免疫染色を行い、細胞増殖、アポトーシスを評価した。また、腹葉前立腺を用いてウエスタン解析を行い、発がん抑制効果の機序の解析をおこなった。

(12) 発がんにおけるアディポカインの関与に関する解析

創傷治癒過程の異常が、発がんのリスクを増大させることが報告されており、正常な創傷治癒のより詳細な分子メカニズムを解明し、これに立脚した治療を行う必要がある。また、アディポサイトカインの1つであるレプチンの作用が欠損した*ob/ob*マウスでは、創傷治癒が促進していることが報告されている。そこで、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・膵臓発がん抑制物質の検索

膵がん102症例の病期の内訳は、Stage IVが9症例、Stage Iが1症例、残りはStage IIであり、解析したほとんどが早期の膵臓がんであった。また、対照例と膵がん症例の基礎データを比較すると、対照例における平均年齢は膵がん症例よりも若干高かったが、喫煙、飲酒、高血圧及び脂質異常症の病歴については両群において差はなかった。BMI及び血清アミラーゼ値においても差は認められなかった。

膵脂肪浸潤の面積の割合を組織切片を用いて計測したところ、膵がん症例では膵脂肪浸潤の面積割合が対照例に比較して有意に高いことがわかった。(中央値; 26% vs 15%, $p < 0.001$)。そこで脂肪浸潤のリスクファクターであるBMI、HbA1Cとの相関を検討してみると、BMIやHbA1Cの値が低くても膵がん症例においては、脂肪浸潤の高い症例が多いことが明らかになった。以上のことから、ヒトにおいて膵脂肪浸潤は膵がんに関連していると考えられた。

また、糖尿病、肥満のような交絡要因を除外して解析をしても膵脂肪浸潤は膵がんに関連していることがわかった。

更に、膵がん症例の腹部CT画像と一致する組織切片上の膵組織像から、膵脂肪浸潤の面積の割合をそれぞれ計測すると膵組織切片とCT画像が良く相関することがわかった。

(2) 大腸・舌発がん抑制物質の検索

実験終了時にマクロ的観察と病理組織学的解析を実施した。その結果、大腸腺腫発生率はAOM + DSS群 (16/20, 81%)、AOM + DSS + 50 ppm crocin群 (14/20, 70%)、AOM + DSS + 100 ppm crocin群 (12/20, 60%)、AOM + DSS + 200 ppm crocin群 (9/20, 45%, $p < 0.05$)、大腸腺がん発生率はAOM + DSS群 (18/20, 90%)、AOM + DSS + 50 ppm crocin群 (12/20, 60%, $p < 0.05$)、AOM + DSS + 100 ppm crocin群 (10/20, 50%, $p < 0.01$)、AOM + DSS + 200 ppm crocin群 (7/20, 35%, $p < 0.001$)であった。一方、大腸当たりの腺腫発生個数(平均±SD)はAOM + DSS群 (2.35±1.87)、AOM + DSS + 50 ppm crocin群 (1.65±1.39)、AOM + DSS + 100 ppm crocin群 (1.00±1.03, $p < 0.05$)、AOM + DSS + 200 ppm crocin群 (0.75±0.97, $p < 0.01$)、大腸当たりの腺がん発生個数(平均±SD)はAOM + DSS群 (3.15±1.87)、AOM + DSS + 50 ppm crocin群 (1.45±1.54、

$p < 0.01$)、AOM + DSS + 100 ppm crocin群 (0.70±0.86, $p < 0.001$)、AOM + DSS + 200 ppm crocin群 (0.50±0.83, $p < 0.001$)であった。この結果から、crocinの混餌投与、特に100 ppm及び200 ppmの用量で有意な腫瘍発生抑制効果が観察された。また、AOM + DSS群に比べ、AOM + DSS + 200 ppm crocin群では炎症像の軽減が認められた ($p < 0.001$)。さらに、200 ppm crocinの混餌投与により、大腸粘膜のCOX-2、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8の発現が顕著に低下した。

(3) 大腸発がん抑制物質の検索

いずれの系統も屠殺時の体重・臓器重量、大腸の長さには有意な差はなかった。

血清トリグリセリド値は、C57BL/6J、BALB/cでは、B、C群で低下傾向にあった。ICRでは、群間に有意な差 ($p < 0.05$) を認めた。血清総コレステロール値は、C57BL/6JのB、Cのコーヒー群で低下傾向にあった。

C57BL/6Jでは、%びらん粘膜長は、E群でA群と比較して有意な低下があった ($p < 0.05$)。単核球は、BからE群でA群より低値であった ($p < 0.05$)。

組織学的に炎症所見のコーヒーによる改善が明らかであったC57BL/6J系統に関して、大腸粘膜での種々の炎症マーカーの遺伝子発現を比較検討した。iNOSは、C群で有意な低下 ($p < 0.05$) が見られた。IL-17Aは、B、C、E群で低下傾向にあった ($p = 0.10$)。FoxP3は、C群で有意な低下が観察された ($p < 0.05$)。

(4) 大腸ACFを用いた大腸がん予防薬の評価

Manumycin A 8週間投与群では平均85.4 ± 11.7個のACFが認められ、vehicle投与群 (155.6 ± 56.1個) に比べて有意に減少していた ($p < 0.05$)。特に、3腺管以上の大きいACFが著明に抑制されていた。同様に、manumycin Aを後半の4週間のみ投与した群においても、平均ACF数 (92.2 ± 12.9個) は対照群よりも有意に減少した ($p < 0.05$)。また、manumycin Aを8週投与したラットの24週後の平均polyp数は0.73 ± 0.6個であり、対照群 (3.0 ± 1.6個) に比べて有意に減少していた ($p < 0.05$)。AOM投与ラットにmanumycin Aを4回投与し、摘出した大腸上皮におけるKi-67染色を行ったところ、labeling indexは治療群で有意に低下していた。同様に、TUNEL染色を行ったところ、治療群では対照群に比べTUNEL陽性細胞が増加していた。

(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。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強い傾向を認めた。

一方、手術を希望しないFAP患者に対して、これまで1施設で内視鏡により大腸腺腫を摘除した。手術を希望しない87人の患者に対して、最大19回、平均5.2回の大腸内視鏡検査により、平均353個、最大1,522個の大腸腺腫を摘除し、平均4.1年、最長16年の経過(353.6人年)を観察しているが、これまでに内視鏡的に摘除困難な大腸がんの発生は認めていない。また、内視鏡的摘除により穿孔や輸血を要するような出血もない。そこで、この度、この成績をもとに多施設臨床試験実施のプロトコールを作成した。

(6) 大腸ポリープ患者に対する発がん予防臨床介入試験

2007年1月に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、エントリーを終了とした。2007年1月から2009年7月末まで31ヶ月間に491人へ参加を呼び掛け390人(79%)が参加同意した。そのうち72人が試験途中で脱落し、318人が試験を完遂した。現在、割付を開封し、結果を解析中である。

試験参加中に患者の希望または重篤な副作用のためキーオープンしたのは9例であった。そのうち、特に重篤な副作用であった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、肺線維症の4例は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*)ラットの10週齢時における血中レプチン値は、野生型に比し高値を示したがコーン油及びBCAAによる影響はみられず、最終剖検時においては野生

型ラットにおいてコーン油群とコーン油+BCAA群の血中レプチン値が高値傾向を示した。乳がんの発生については、その発生時期に対する遺伝子型の影響とコーン油による早期化傾向、腫瘍体積に対するコーン油の促進作用及びBCAAによるその抑制傾向がみられた。またF344ラットでは、幼若期に限定して高脂肪食を与えることにより乳がんの発生が早期化、発生頻度及び発生数が増加するが、BCAAを与えることによりそれらが抑制されることを示唆する結果が得られた。

(8) 乳がん・大腸腫瘍の予防要因の解析

食事記録調査と食物摂取頻度調査票によるエネルギー調整摂取量を用いてスピアマンの相関係数を算出した。その結果、男性はバリリンが0.59、ロイシンが0.58、イソロイシンが0.60であった。また女性は、バリリンが0.54、ロイシンが0.51、イソロイシンが0.52であった。次に、食事記録調査によるエネルギー調整摂取量と血漿中レベルのスピアマンの相関係数を算出した。その結果、男性はバリリンが0.05、ロイシンが-0.02、イソロイシンが-0.12であった。また女性では、バリリンが-0.09、ロイシンが-0.08、イソロイシンが-0.04であった。

BCAA摂取と大腸腺腫との関連を検討するために、エネルギー調整摂取量の4分位によるカテゴリのうち、最少摂取群を基準にした最多摂取群のオッズ比(95%信頼区間)を算出した。その結果、バリリンが1.12(0.69-1.81)、ロイシンが1.03(0.64-1.65)、イソロイシンが1.14(0.71-1.83)であった。これらの3つのBCAAの合計摂取量を用いた検討においても有意な関連は見られなかった。

(9) 肺及び肝発がん抑制物質の探索

投与8週目で、NTCU→ロサルタン群で、死亡例が出たため、9週目より投与量を100mg/kg体重/dayに変更した。肺腺がん及び肺扁平上皮がんの各群において、最終体重及び肝臓、腎臓、脾臓及び心臓の絶対及び相対重量でロサルタン投与による有意な変化は認められなかった。NNK→ロサルタン群における過形成、腺腫、腺がん及び全腫瘍の発生頻度は、それぞれ53, 71, 6及び71%であり、NNK→溶媒対照群では、50, 83, 17及び83%であった。NNK→ロサルタン群における過形成、腺腫、腺がん及び全腫瘍の発生個数においては、0.71, 1.41, 0.06及び1.47個/mouseであり、NNK→溶媒対照群では、0.72, 1.44, 0.17及び1.61個/mouseであった。NTCU→ロサルタン群における扁平上皮化生、異形成及び扁平上皮がんの

発生頻度は、それぞれ 67, 25 及び 8%であり、NTCU→溶媒対照群では、31, 31 及び 8%であった。

(10) 非アルコール性肝炎と肝発がんの抑制

EGCG および Pitavastatin は、マウスの肥満関連肝腫瘍形成を有意に抑制した。これら薬剤の作用機序として、肝臓の脂肪化および線維化の改善、IGF/IGF-1 受容体シグナル活性の抑制、慢性炎症状態の改善(血清 TNF- α の低下、肝 TNF- α 、IL-6 mRNA の発現抑制)、肝 AMPK の活性化が認められた。また肝細胞がん患者において、アディポサイトカインの一つである血清ビスファチン値の上昇は、臨床病期の進行および腫瘍径の増大と有意に相関していた。BCAA 製剤は、GSK-3 β 蛋白のリン酸化を抑制し、p21 蛋白の発現を増加させ、細胞周期停止 (G₀-G₁ 期) とアポトーシスを誘導することで、ビスファチン刺激によって亢進したヒト肝がん細胞の増殖活性を抑制した。また根治的治療を行った肝細胞がんの早期再発予測因子として、術前的高レプチン血症 (5 ng/mL 以上) が有用であることが明らかになった。

(11) 前立腺発がん抑制物質の検索

1% PCC 群では側葉前立腺におけるがんの発生頻度、腹葉前立腺におけるがんの発生個数が有意に減少し、0.1% PCC 群においても腹葉前立腺におけるがんの発生個数が有意に抑制された。Ki67 免疫染色による腹葉前立腺腫瘍性病変の増殖活性の検討では、PCC の濃度依存性に有意な抑制効果が観察された。一方、TUNEL 染色によるアポトーシスの検討では群間に明らかな差はみられなかった。ウエスタン解析では Cyclin D1 発現低下、リン酸化 Erk1/2 およびリン酸化 p38 MAPK の低発現が認められた。免疫組織学的に SV40 T 抗原発現に差はなく、定量的 RT-PCR 解析によりアンドロゲン応答遺伝子である Probasin およびヒト PSA の相同遺伝子である GK11 発現は群間で差はみられなかった。また、PCC の主成分である Cyanidine-3-glucoside (C3G) は LNCaP の増殖を抑制することを昨年度に明らかにしているが、ウエスタン解析により C3G 処置によって Cyclin D1 発現低下が認められた。

(12) 発がんにおけるアディポカインの関与に関する解析

アディポネクチンが作用できることを確かめるために、AdipoR1 の発現をケラチノサイトでしたところ、十分ア発現が認

められた。アディポネクチンによる増殖促進作用を MTT アッセイ・BrdU アッセイを行ったところ、ケラチノサイトは、生理的な濃度のアディポネクチン添加で増殖促進した。次に、アディポネクチンによるケラチノサイトの遊走能の亢進を Boyden chamber アッセイにて検討したところ、ケラチノサイトの遊走が誘導された。細胞増殖、細胞遊走に関わる MAPK の関与をかんがえ、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った。MAPK 阻害剤の投与することにより、この ERK のリン酸化、及び細胞増殖、細胞遊走は、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モデルを作成すると、アディポネクチン投与群では非投与群とくらべ皮膚欠損面積が有意に小さくなった。

D. 考察

N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine (BOP)

誘発ハムスター膵管発がん実験系において、高脂肪食を負荷すると、血清トリグリセリド値及び総コレステロール値が増加し、膵臓及びがん組織に脂肪細胞が著明に浸潤することが報告されている。また、ヒトにおいて、加齢、肥満及び糖尿病が膵臓がんのリスクファクターであることが知られているが、これらは膵臓に脂肪が著明に浸潤する脂肪膵のリスクファクターとしても知られている。しかし、ヒト脂肪膵とヒト膵臓がんとの関連性については十分には分かっていない。そこで、本研究では、脂肪膵がヒト膵臓がんの発生と相関するかを症例-対照研究にて調べ、その相関性を明らかにした。まだ研究途上ではあるが、脂肪膵が将来的な膵臓がんのハイリスクグループとして確立できたならば、脂肪膵は、生命予後の悪い膵臓がんの早期診断に繋がる良いマーカーになると考えられる。さらに、脂肪膵が将来的に膵臓がんの発生に関与するかどうかのメカニズム的な研究も必要である。肥大化した内臓白色脂肪は生理活性の高いアディポサイトカインを産生するが、そのような病態が脂肪膵でも見られるか基礎的研究の成果が待たれる。

本研究の結果から、crocin の炎症関連大腸発がん抑制効果が示唆された。また、この効果は、今回新たに見出された crocin の抗炎症作用に起因すると推察された。Crocin はサフロン雌蕊やクチナシ

果実に crocetin の配糖体として存在する。即ち、crocetin は crocin が 2 分子の gentiobiose と結合した diester であり、carotenoids の中では稀有な水溶性である。両者の分子量 (crocetin: 976.966, crocin: 328.4) と吸収・代謝を考慮すると、crocetin は経口摂取後 crocetin の状態で吸収されると予想される。Crocetin にも抗酸化作用、抗炎症作用、抗発がん作用、insulin 抵抗性改善作用、神経保護作用などが報告されているので、今回観察された crocin の発がん抑制作用、抗炎症作用は crocin が生体に吸収・代謝されて生じる crocetin によるものと考えられる。Crocetin、crocetin には抗高脂血症作用が報告されている。今後、肥満関連あるいは糖尿病関連発がんへの影響を検討する必要がある。Crocetin や crocetin は天然物を素材とした新規がん化学予防剤の開発のための有用な素材の一つとなり得るものと考えられる。

慢性炎症反応は発がん重要な役割を果たしている。未熟ヘルパーT細胞(Th0)は、サイトカイン刺激により、Th1、Th2、Th17、Treg に分化することが知られて来ている。本研究では、Th1 優位である C57BL/6J、Th2 優位である BALB/c、および ICR を用いてコーヒーおよびその主成分による、DSS 誘発大腸炎の抑制効果を検討した。C57BL/6 がもっとも炎症が強く、B~E 群では、組織学的に炎症抑制効果が観察された。C57BL/6 の C 群で、iNOS、FoxP3 の有意な発現の減少、IL-17A の低下傾向があった。DSS による炎症反応には、Th17 や Treg の関与が大きく、コーヒーは、その反応を緩和することにより抗炎症作用を示す可能性が考えられた。

大腸化学発がんモデルを用いた実験において、ras 阻害剤である manumycin A は ACF 及び polyp を有意に抑制することが示され、その大腸発がん予防効果が示唆された。また、その機序として細胞増殖の抑制のみならず、アポトーシスの促進が関与することが示唆された。現在、manumycin A 以外にも sarilasib などの経口抗 RAS 阻害剤が開発されており、これらの薬剤が有効な大腸がん化学予防薬になる可能性がある。さらに、K-ras 変異は大腸がんのみならず、肺がん、膵がんにおいても高率に認められ、これらのがんの予防にも発展できることが期待される。

大腸腺腫数が比較的少ない場合や小さい場合には、FAP と診断されてもすぐに手術をするのではなく、大きな腺腫を内視鏡的に摘除して経過をみることはこれまでも行われてきている。今回の成果は薬剤によって、日本人 FAP の腫瘍縮小効果が

得られたことである。FAP 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、散発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を用いると大腸腺腫縮小効果が強かった。一方、腺腫を摘除することにより大腸がんの発生が予防できて大腸切除を避けることができるのか、または手術の時期を遅らせることができるのか、などについての知見は全くない。そこで腺腫全摘除の優勝性を示し、さらに、その参加者に対して、有望と考えられるがん化学予防剤を投与する試験を行う体制を整えることを計画した。一般人においても腺腫の摘除は広く行われているため、この知見は家族性大腸腺腫症だけでなく広く応用できる可能性がある。

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 (IJG, 116, 762-767, 2005) における対照群の 2 年目腫瘍発生率は 56.1~62.8% であった。本研究と類似した米国で行われた研究 (NEJM, 348, 883-890, 2003) でのアスピリンによる腫瘍発生抑制効果は 0.65 であった。これらのデータより、2 年目の腫瘍発生率をプラシーボ群 56.1%、アスピリン群 36.5%とした場合、両側有意水準 5%、80%の検出力を確保できる必要症例数は 1 群当たり 101 人、総症例数 202 人であり、現時点でのエントリー数で結果を出すことができると考えられた。

Zucker ラットを用いた実験における乳がんの発生については、コーン油添加食を与えることによる乳がん発生の早期化傾向、腫瘍体積に対するコーン油の促進作用を示し、若齢時の高レプチン血症が関与していることが示唆された。一方、BCAA がコーン油による発がん促進作用を抑制する可能性を示す結果が得られたが、血中レプチン濃度との関連性は明らかではなく、その機序については引き続き検討する必要がある。

食事記録調査と食物摂取頻度調査票による BCAA 摂取量の間の相関係数は、男性で 0.6 程度、女性で 0.5 程度であり、比較的高い相関が見られ、食物摂取頻度調査票による BCAA 摂取量は対象者のランキングに使えることが示唆された。一方、食事記録調査による摂取量と血漿中アミノ酸レベルの間には相関が見られず、血中レベルは実際の摂取量を反映しないことが示唆された。

BCAA 摂取と大腸腺腫との関連を予備的に検討した結果、個別の BCAA 摂取量および BCAA 摂取量の合計値との間に有意な関連は見られなかった。

ARB であるロサルタンは、NTCU 誘発マウス肺扁平上皮がん及び NNK 誘発肺腺がんモデルにおいて肺がん促進作用を示さなかった。ロサルタンは、アンギオテンシン II 受容体に拮抗することで、血圧上昇を抑止する役割を有する医薬品であるが、腫瘍においては、一部の ARB で、PPAR γ agonist 作用を有することが知られており、本作用による腫瘍抑制効果が報告されている。ロサルタンにおける PPAR γ agonist 作用は極めて低いとされている。一方で、Sipahi 氏らの報告より、ARB が発がんリスクを高める可能性があるとして報告されたが、その機序に関しては議論されておらず、根拠が不明瞭であった。加えて、Chang 氏らの報告では、ARB の種類により発がんリスクに違いがあり、カンデサルタン(1.79 倍)及びテルミサルタン(1.54 倍)でリスクが増加するが、ロサルタン(0.78 倍)では低下していた。よって、ARB のアンギオテンシン II 受容体拮抗以外の作用機序が腫瘍へ影響する可能性が考えられる。

EGCG および Pitavastatin が、肥満・メタボリック症候群に関連した分子異常を標的とし改善することで肝発がんを抑制する可能性、即ちある種の phytochemical や薬剤(生活習慣病改善薬)の投与によるこれらの分子異常の改善が、肥満関連肝発がんの有効な予防法となりうる可能性が示された。特に、ビスファチンやレプチンを含むアディポサイトカインの異常が、肝発がんや肝がんの進展に関与していることが明らかになったことより、今後は、アディポカインの不均衡の中に、新規肝発がん予防法(薬)の標的分子や、肝発がん(治療後早期再発)高危険群のスクリーニングに有用な biomarker を見いだせる可能性が示唆された。また、BCAA の肝がん細胞増殖抑制機序の一つとして、ビスファチン関連シグナルの制御が重要である可能性が示めされた。

比較的高濃度の PCC を投与しても体重減少などの毒性変化、ホルモン値変動などの副作用はみられておらず、PCC は、ヒトに長期投与しても安全であると考えられた。PCC は *in vitro* での前立腺がん細胞の増殖を抑制するのみならず、動物モデルを用いた *in vivo* 実験においても前立腺がん増殖に対して抑制効果を示すことが明らかとなった。昨年度のヒト前立腺がん細胞を用いた *in vitro* 実験では、PCC は Cyclin D1 発現抑制を介した G1

arrest の誘導および AR 転写活性を抑制して細胞増殖を抑制したと考えられたが、今回の *in vivo* 実験ではアンドロゲン応答遺伝子である Probasin および GK11 の両者とも発現低下を示さなかったことから、*in vivo* においては AR 転写活性を抑制しているとは考えにくく、Cyclin D1 および MAPK 不活性化に伴う細胞増殖抑制により、前立腺発がんが抑制されたと思われる。また、その主たるアントシアニン成分は C3G である可能性が示された。

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。そして、*db/db* マウスにおける低アディポネクチン血症は、創傷治癒を遅延し、アディポネクチンの投与により創傷治癒が促進されると考えられた。腫瘍においては、アディポネクチンは細胞増殖抑制作用を示す。また、抗腫瘍効果を持つことが報告されているため、なぜケラチノサイトでは逆の現象が認められるのか等、更なる検討が必要である。

E. 結論

BMI、加齢及び糖尿病のみならず、膵臓の脂肪浸潤も膵臓がんの独立した危険因子である可能性が示された。また、腹部 CT 画像から、膵脂肪浸潤を定量化する方法が確立できた。現在、食の欧米化や運動不足に伴って、大腸がん、脂肪肝及びメタボリックシンドロームの患者が増加していることを考えると、異所性脂肪蓄積の病態解明を今後さらに詳細に行うことにより、膵臓がんのみならず、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。

抗酸化作用が知られている水溶性カロテノイド *crocic acid* が炎症関連マウス大腸発がんを顕著に抑制することが判明した。その機構として、*crocic acid* の抗炎症作用が示唆された。*Crocic acid* の構造から、*crocetin* がその active compound として考えられ、安全性とともに吸収・代謝を考慮した新規がん化学予防剤の素材として有用であると考えられた。

C57BL/6 (Th1 優位)、BALB/c (Th2 優位)、ICR を用いてコーヒーおよびその主成分による DSS による炎症の抑制効果を検討した。C57BL/6 がもっとも炎症が強く、コーヒー、chlorogenic acid、cafestol による炎症抑制効果が観察された。病理組織学的には、びらん領域の減少、単核球および好中球浸潤の減少が認められた。DSS による炎症反応には、Th1、Th2 よりも、Th17 や Treg の関与が大きい事が示唆された。今後、コーヒーによる抗炎症機

構の解明が期待される。

RAS 阻害剤である manumycin A の大腸癌に対する抑制効果が示唆され、K-RAS 分子を標的とした大腸がん化学予防剤の有効性が示唆された。今後、より特異性の高い RAS 阻害剤(sarilasib など)を用いた検討、K-RAS 変異陽性の他臓器がんに対する予防効果を検討する必要がある。

FAP に対して、徹底的な大腸腺腫摘除を行う前向き登録研究を行い、さらに大腸がん予防効果を高めるために、その集団に対してアスピリンを用い臨床試験を実施する予定である。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、上記のような投与方法など更なる臨床試験の実施が必要と考える。

大腸がん化学予防のため、低用量アスピリン腸溶錠 (100 mg/日) の効果を評価する臨床試験は完遂し、データの解析中である。

DMBA 誘発ラット乳癌発がんモデルにおいて、実験期間中あるいは幼若期に限定して高脂肪食を与えることにより、乳癌発がんが促進されること、更に BCAA がそれに対して抑制的に作用することを示す結果を得た。乳癌発がんに対する高脂肪食及び BCAA の作用については、一部血中レプチン濃度の関与を示す結果が得られたが、それ以外の機序についても考慮する必要がある。

大腸腫瘍の予防要因の解析として、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 BCAA 摂取量の妥当性を検討し、がん予防・検診研究センターの検診受診者を対象とした大腸腺腫研究のデータを用いて BCAA 摂取と大腸腺腫との関連を予備的に検討した。その結果、食事記録調査と食物摂取頻度調査票の摂取量の間には相関が見られたが、食事記録調査の摂取量と血漿レベルの間には相関が見られなかった。また予備的な検討において、BCAA 摂取量と大腸腺腫の間には有意な関連は観察されなかった。

ロサルタンは、NTCU 誘発マウス肺扁平上皮がん及び NNK 誘発肺腺がんモデルにおいて肺がん促進作用を有さないことが明らかとなった。ARB の種類により、PPAR γ agonist 作用等種々のポテンシャルが異なるため、種々の ARB に対し、発がんリスク評価を行う必要があると考えられる。ARB は現在の臨床で非常に有用な治療薬であり、臨床成績を鑑みると、ヒトに対する発がん性を含めた危険性に関して十分に注意した上で、使用を継続していくことが重要であると考えられる。

日常診療ですでに用いられている BCAA

や HMG-CoA 還元酵素阻害薬が、肥満に伴った様々な分子異常を改善し、肥満関連肝癌を抑制したことは、今後の肝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、BCAA や HMG-CoA 還元酵素阻害薬を用いた、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。

前立腺がん好発トランスジェニックラットを用いてアントシアニンを主成分とする PCC の前立腺発がんに対する影響を検討した結果、PCC は Cyclin D1 発現低下および Erk1/2, p38 MAPK 不活性化を介して前立腺がん細胞増殖を抑制し、前立腺発がんを抑制することが明らかとなった。これらの結果から PCC およびその主成分である C3G は前立腺がんに対する化学予防剤として有望であると思われた。

肥満に伴うインスリン抵抗性、及びその原因の一つである低アディポネクチン血症はがんのリスクであるとかんがえられている。本研究では、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みならず、皮膚の創傷治癒遅延の原因にな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作用を持つと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*, 129, 528-535 (2011).
- 2) 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).
- 3) Takahashi, M., Hori, M., Mutoh, M., Wakabayashi, K., Nakagama, H. Experimental animal models of pancreatic carcinogenesis for prevention studies and their relevance to human disease. *Cancers*, 3, 582-602 (2011).
 - 4) 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).
 - 5) 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*, 140, 2000-2008 (2011).
 - 6) Hori, M., Kitahashi, T., Imai, T., Ishigamori, R., Takasu, S., Mutoh, M., Sugimura, T., Wakabayashi, K., Takahashi, M. Enhancement of carcinogenesis and fatty infiltration in the pancreas in N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-treated hamsters by high-fat diet. *Pancreas*, 40, 1234-1240 (2011).
 - 7) Takasu, S., Mutoh, M., Takahashi, M., Nakagama, H. Lipoprotein lipase as a candidate target for cancer prevention/therapy. *Biochem. Res. Int.*, 2012, (2012), Article ID 398697, 8 pages. doi:10.1155/2012/398697
 - 8) Fujii, G., Yamamoto, M., Takahashi, M., Mutoh, M. Role of adipocytokines in colorectal carcinogenesis. *Curr Res in Cancer*, 5, 39-48 (2011).
 - 9) Tanaka, T., Tanaka, T., Tanaka, M. Potential cancer chemopreventive activity of protocatechuic acid. *J. Exp. Clin. Med.*, 3, 27-33 (2011).
 - 10) Tanaka, T., Ishigamori, R. Understanding carcinogenesis for fighting oral cancer. *J. Oncol.*, 2011, Article ID 603740, (2011).
 - 11) Tanaka, T., Tanaka, M., Tanaka, T. Oral carcinogenesis and oral cancer chemoprevention: a review. *Pathol. Res. Int.*, 2011, Article ID 431246, (2011).
 - 12) Tanaka, T., Miyazawa, K., Tsukamoto, T., Kuno, T., Suzuki, K. Pathobiology and chemoprevention of bladder cancer. *J. Oncol.*, 2011, Article ID 528353, (2011).
 - 13) Tanaka, T., Hosokawa, M., Yasui, Y., Ishigamori, R., Miyashita, K. Cancer chemopreventive ability of conjugated linolenic acids. *Int. J. Mol. Sci.*, 12, 7495-7509 (2011).
 - 14) Tang, M. X., Ogawa, K., Asamoto, M., Chewonarin, T., Suzuki, S., Tanaka, T., Shirai, T. Effects of nobiletin on PhIP-induced prostate and colon carcinogenesis in F344 rats. *Nutr. Cancer*, 63, 227-233 (2011).
 - 15) Miyoshi, N., Nagasawa, T., Mabuchi, R., Yasui, Y., Wakabayashi, K., Tanaka, T., Ohshima, H. Chemoprevention of azoxymethane/dextran sodium sulfate-induced mouse colon carcinogenesis by freeze-dried yam sanyaku and its constituent diosgenin. *Cancer Prev. Res. (Phila)*, 4, 924-934 (2011).
 - 16) Toyoda-Hokaiwado, N., Yasui, Y., Muramatsu, M., Masumura, K., Takamune, M., Yamada, M., Ohta, T., Tanaka, T., Nohmi, T. Chemopreventive effects of sylimarin against 1,2-dimethylhydrazene-induced carcinogenicity and genotoxicity in the colon of *gpt* delta rats. *Carcinogenesis*, 32, 1512-1517 (2011).
 - 17) Yasui, Y., Hosokawa, M., Mikami, N., Miyashita, K., Tanaka, T. Dietary astaxanthin inhibits colitis and colitis-associated colon carcinogenesis in mice via modulation of the inflammatory cytokines. *Chem. Biol. Interact.*, 193, 79-87 (2011).
 - 18) Inoue, H., Akiyama, S., Maeda-Yamamoto, M., Nesumi, A., Tanaka, T., Nurakami, A. High-dose green tea polyphenols induce nephrotoxicity in dextran sulfate sodium-induced colitis mice by down-regulation of antioxidant enzymes and heat-shock protein

- expressions. *Cell Stress Chaperones*, 16, 653-662 (2011).
- 19) Nakanishi, M., Menoret, A., Tanaka, T., Miyamoto, S., Montrose, D.C., Vella, A.T., Rosenberg, D.W. Selective PGE₂ suppression inhibits colon carcinogenesis and modifies local mucosal immunity. *Cancer Prev. Res. (Phila)*, 4, 1198-1208 (2011).
 - 20) Kubota, M., Shimizu, M., Sakai, H., Yasuda, Y., Terakura, D., Baba, A., Ohno, T., Tsurumi, H., Tanaka, T., Moriwaki, H. Preventive effects of curcumin on the development of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ-*db/db* obese mice. *Nutr. Cancer*, 64, 72-79 (2011).
 - 21) Toyoda-Hokaiwado, N., Yasui, Y., Takamune, M., Yamada, M., Muramatsu, M., Masumura, K., Ohta, T., Tanaka, T., Nohmi, T. Modulatory effects of capsaicin on *N*-diethylnitrosamine (DEN)-induced mutagenesis in *Slamonella typhimurium* YG7108 and DEN-induced hepatocarcinogenesis in *gpt* delta transgenic rats, *Genes Environment.*, 33, 160-166 (2011).
 - 22) 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).
 - 23) Tsukamoto, H., Mizoshita, T., Sasaki, M., Mizushima, T., Tanida, S., Ozeki, K., Hirata, Y., Shimura, T., Kataoka, H., Kamiya, T., Nojiri, S., Tsukamoto, T., Tatematsu, M., Joh, T. Long-term high-dose proton pump inhibitor administration to *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils enhances neuroendocrine tumor development in the glandular stomach. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 12, 1049-1054 (2011).
 - 24) 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*, 130, 259-266 (2012).
 - 25) 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.*, 17, 3803-11 (2011).
 - 26) Takeuchi, H., Kimura, T., Okamoto, K., Aoyagi, E., Miyamoto, H., Kaji, M., Takenaka, H., Okamura, S., Sato, Y., Kato, J., Okahisa, T., Takayama, T. A mechanism for abnormal angiogenesis in human radiation proctitis: analysis of expression profile for angiogenic factors. *J. Gastroenterol.*, 47, 56-64 (2012).
 - 27) Oka, S., Tanaka, S., Kanao, H., Ishikawa, H., Watanabe, T., Igarashi, M., Saito, Y., Ikematsu, H., Kobayashi, K., Inoue, Y., Yahagi, N., Tsuda, S., Simizu, S., Iishi, H., Yamano, H., Kudo, S.E., Tsuruta, O., Tamura, S., Saito, Y., Cho, E., Fujii, T., Sano, Y., Nakamura, H., Sugihara, K., Muto, T. Mid-term prognosis after endoscopic resection for submucosal colorectal carcinoma: summary of a multicenter questionnaire survey conducted by the colorectal endoscopic resection standardization implementation working group in Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Dig. Endosc.*, 23, 190-194 (2011).
 - 28) Ito, Y., Miyauchi, A., Ishikawa, H., Hirokawa, M., Kudo, T., Tomoda, C., Miya, A. Our experience of treatment of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma: difference in clinicopathological features of FAP-associated and sporadic patients. *Endocr. J.*, 58, 685-689 (2011).
 - 29) 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*, 84, 128-133 (2011).
- 30) Ezoe, Y., Muto, M., Uedo, N., Doyama, H., Yao, K., Oda, I., Kaneko, K., Kawahara, Y., Yokoi, C., Sugiura, Y., Ishikawa, H., Takeuchi, Y., Kaneko, Y., Saito, Y. Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. *Gastroenterology*, 141, 2017-2025 (2011).
- 31) Ikematsu, H., Saito, Y., Tanaka, S., Uraoka, T., Sano, Y., Horimatsu, T., Matsuda, T., Oka, S., Higashi, R., Ishikawa, H., Kaneko, K. The impact of narrow band imaging for colon polyp detection: a multicenter randomized controlled trial by tandem colonoscopy. *J. Gastroenterol.* in press (2012).
- 32) Hishida, A., Morita, E., Naito, M., Okada, R., Wakai, K., Matsuo, K., Nakamura, K., Takashima, N., Suzuki, S., Takezaki, T., Mikami, H., Ohnaka, K., Watanabe, Y., Uemura, H., Kubo, M., Tanaka, H., Hamajima, N. Associations of apolipoprotein A5 (APOA5), glucokinase (GCK) and glucokinase regulatory protein (GCKR) polymorphisms and lifestyle factors with the risk of dyslipidemia and dysglycemia in Japanese - a cross-sectional data from the J-MICC Study. *Endocr. J.* in press(2012).
- 33) Ishimaru, S., Mimori, K., Yamamoto, K., Inoue, H., Imoto, S., Kawano, S., Yamaguchi, R., Sato, T., Toh, H., Iinuma, H., Maeda, T., Ishii, H., Suzuki, S., Tokudome, S., Watanabe, M., Tanaka, J.I., Kudo, S.E., Sugihara, K.I., Hase, K., Mochizuki, H., Kusunoki, M., Yamada, K., Shimada, Y., Moriya, Y., Barnard, G.F., Miyano, S., Mori, M. Increased Risk for CRC in Diabetic Patients with the Nonrisk Allele of SNPs at 8q24. *Ann. Surg. Oncol.*, in press(2012).
- 34) Ando, R., Suzuki, S., Nagaya, T., Yamada, T., Okada, A., Yasui, T., Tozawa, K., Tokudome, S., Kohri, K. Impact of insulin resistance, insulin and adiponectin on kidney stones in the Japanese population. *Int. J. Urol.*, 18, 131-138 (2011).
- 35) Wang, J., Jiang, J., Zhao, Y., Gajalakshmi, V., Kuriki, K., Suzuki, S., Nagaya, T., Nakamura, S., Akasaka, S., Ishikawa, H., Tokudome, S. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase genes and susceptibility to colorectal cancer: a case-control study in an Indian population. *Cancer Epidemiol.*, 35, 66-72 (2011).
- 36) Hara, A., Sasazuki, S., Inoue, M., Shimazu, T., Iwasaki, M., Sawada, N., Yamaji, T., Ishihara, J., Iso, H., Tsugane, S. Use of vitamin supplements and risk of total cancer and cardiovascular disease among the Japanese general population: A population-based survey. *BMC Public Health*, 11, 540 (2011).
- 37) Iwasaki, M., Kasuga, Y., Yokoyama, S., Onuma, H., Nishimura, H., Kusama, R., Hamada, G.S., Nishimoto, I.N., Maciel, Mdo S., Motola, J., Jr., Laginha, F.M., Anzai, R., Tsugane, S. Comparison of postmenopausal endogenous sex hormones among Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *BMC Med.*, 9, 16 (2011).
- 38) Iwasaki, M., Shimada, N., Kasuga, Y., Yokoyama, S., Onuma, H., Nishimura, H., Kusama, R., Hamada, G.S., Nishimoto, I.N., Iyeyasu, H., Motola, J., Jr., Laginha, F.M., Anzai, R., Tsugane, S. 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).
- 39) Iwasaki, M., Tsugane, S. Risk factors for breast cancer: epidemiological evidence from

- Japanese studies. *Cancer Sci.*, 102, 1607-1614 (2011).
- 40) Shimazu, T., Inoue, M., Sasazuki, S., Iwasaki, M., Sawada, N., Yamaji, T., Tsugane, S. Plasma isoflavones and the risk of lung cancer in women: A Nested Case-Control Study in Japan. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 20, 419-427 (2011).
- 41) Suzuki, R., Iwasaki, M., Inoue, M., Sasazuki, S., Sawada, N., Yamaji, T., Shimazu, T., Tsugane, S. 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*, 129, 1214-1224 (2011).
- 42) Suzuki, R., Iwasaki, M., Yamamoto, S., Inoue, M., Sasazuki, S., Sawada, N., Yamaji, T., Shimazu, T., Tsugane, S. Leisure-time physical activity and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status—the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Preventive Med.*, 52, 227-233 (2011).
- 43) Yamaji, T., Iwasaki, M., Sasazuki, S., Tsugane, S. Gender difference in the association of insulin and the insulin-like growth factor axis with colorectal neoplasia. *Int. J. Obes. (Lond)*, 36, 440-447 (2011).
- 44) Takachi, R., Ishihara, J., Iwasaki, M., Hosoi, S., Ishii, Y., Sasazuki, S., Sawada, N., Yamaji, T., Shimazu, T., Inoue, M., Tsugane, S. Validity of a self-administered food frequency questionnaire for middle-aged urban cancer screenees: comparison with 4-day weighed dietary records. *J. epidemiol.*, 21, 447-458 (2011).
- 45) Hara, A., Sasazuki, S., Inoue, M., Iwasaki, M., Shimazu, T., Sawada, N., Yamaji, T., Tsugane, S. Isoflavone intake and risk of gastric cancer: a population-based prospective cohort study in Japan. *Am. J. Clin. Nutr.*, 95, 147-54 (2012).
- 46) Yamaji, T., Iwasaki, M., Sasazuki, S., Sakamoto, H., Yoshida, T., Tsugane, S. Association between plasma 25-hydroxyvitamin D and colorectal adenoma according to dietary calcium intake and vitamin D receptor polymorphism. *Am. J. Epidemiol.*, 175, 236-244 (2012).
- 47) Cai, Q., Long, J., Lu, W., Qu, S., Wen, W., Kang, D., Lee, J.Y., Chen, K., Shen, H., Shen, C.Y., Sung, H., Matsuo, K., Haiman, C.A., Khoo, U.S., Ren, Z., Iwasaki, M., Gu, K., Xiang, Y.B., Choi, J.Y., Park, S.K., Zhang, L., Hu, Z., Wu, P.E., Noh, D.Y., Tajima, K., Henderson, B.E., Chan, K.Y., Su, F., Kasuga, Y., Wang, W., Cheng, J.R., Yoo, K.Y., Zheng, H., Liu, Y., Shieh, Y.L., Kim, S.W., Lee, J.W., Iwata, H., Le Marchand, L., Chan, S.Y., Xie, X., Tsugane, S., Lee, M.H., Wang, S., Li, G., Levy, S., Huang, B., Shi, J., Delahanty, R., Zheng, Y., Li, C., Gao, Y.T., Shu, X.O., Zheng, W. Genome-wide association study identifies breast cancer risk variant at 10q21.2: results from the Asia Breast Cancer Consortium. *Hum. Mol. Genet.*, 20, 4991-4999 (2011).
- 48) Takachi, R., Tsubono, Y., Baba, K., Inoue, M., Sasazuki, S., Iwasaki, M., Tsugane, S. For The Japan Public Health Center-Based Prospective Study G. Red meat intake may increase the risk of colon cancer in Japanese, a population with relatively low red meat consumption. *Asia Pac. J. Clin Nutr.*, 20, 603-612 (2011).
- 49) Long, J., Cai, Q., Sung, H., Shi, J., Zhang, B., Choi, J.Y., Wen, W., Delahanty, R.J., Lu, W., Gao, Y.T., Shen, H., Park, S.K., Chen, K., Shen, C.Y., Ren, Z., Haiman, C.A., Matsuo, K., Kim, M.K., Khoo, U.S., Iwasaki, M., Zheng, Y., Xiang, Y.B., Gu, K., Rothman, N., Wang, W., Hu, Z., Liu, Y., Yoo, K.Y., Noh, D.Y., Han, B.G., Lee, M.H., Zheng, H., Zhang, L., Wu, P.E., Shieh, Y.L., Chan, S.Y., Wang, S., Xie, X., Kim, S.W., Henderson, B.E., Le Marchand, L., Ito, H., Kasuga, Y., Ahn, S.H., Kang, H.S., Chan, K.Y., Iwata, H., Tsugane, S., Li, C., Shu, X.O., Kang, D.H., Zheng, W.

- Genome-wide association study in East asians identifies novel susceptibility Loci for breast cancer. *PLoS Genet.* 2012;8:e1002532
- 50) 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).
- 51) 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).
- 52) 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, 471-6 (2011).
- 53) 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. *Internal. J. oncol.*, 38, 619-627 (2011).
- 54) 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 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).
- 55) Kohata, Y., Fujiwara, Y., Machida, H., Okazaki, H., Yamagami, H., Tanigawa, T., Watanabe, K., Watanabe, T., Tominaga, K., Wei, M., Wanibuchi, H., Arakawa, T. Role of Th-2 cytokines in the development of Barrett's esophagus in rats. *J. Gastroenterol.*, 46, 883-893 (2011).
- 56) Nakatani, S., Kakehashi, A., Ishimura, E., Yamano, S., Mori, K., Wei, M., Inaba, M., Wanibuchi, H. Targeted proteomics of isolated glomeruli from the kidneys of diabetic rats: Sorbin and SH3 domain containing 2 is a novel protein associated with diabetic nephropathy. *Exp. Diabetes Res.* (2011). in press.
- 57) Xie, XL., Wei, M., Kakehashi, A., Yamano, S., Tajiri, M., Wanibuchi, H. 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ) promotes mouse hepatocarcinogenesis by activating transforming growth factor- β and Wnt/ β -catenin signaling pathways. *Toxicol. Sci.*, 125, 392-400 (2012).
- 58) Nakatani, S., Wei, M., Ishimura, E., Kakehashi, A., Mori, K., Nishizawa, Y., Inaba, M., Wanibuchi, H. Proteome analysis of laser microdissected glomeruli from formalin-fixed paraffin-embedded kidneys of autopsies of diabetic patients: nephronectin is associated with the development of diabetic glomerulosclerosis. *Nephrol. Dial. Transpl.*, (2011). in press.
- 59) Kakehashi, A., Tago, Y., Yoshida, M., Suokuza, Y., Wei, M., Fukushima, S., Wanibuchi, H. Hormonally active doses of isoflavone aglycones promote mammary and endometrial carcinogenesis and alter the molecular tumor environment in donryu rats. *Toxicol. Sci.*, 126, 39-51 (2012).
- 60) Ninomiya, S., Shimizu, M., Imai, K., Takai, K., Shiraki, M., Hara, T., Tsurumi, H., Ishizaki, S., Moriwaki, H. Possible role of visfatin in hepatoma progression and the effects of branched-chain amino acids on visfatin-induced proliferation in human hepatoma cells. *Cancer Prev. Res.*, 4,

- 2092-2100 (2011).
- 61) Shimizu, M., Sakai, H., Shirakami, Y., Yasuda, Y., Kubota, M., Terakura, D., Baba, A., Ohno, T., Hara, Y., Tanaka, T., Moriwaki, H. Preventive effects of (-)-epigallocatechin gallate on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-*db/db* Mice. *Cancer Prev. Res.*, 4, 396-403 (2011).
 - 62) 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-*+(db)/+Lepr(db)* mice. *Cancer Prev. Res.*, 4, 128-136 (2011).
 - 63) Shimizu, M., Yasuda, Y., Sakai, H., Kubota, M., Terakura, D., Baba, A., Ohno, T., Kochi, T., Tsurumi, H., Tanaka, T., Moriwaki, H. Pitavastatin suppresses diethylnitrosamine-induced liver preneoplasms in male C57BL/KsJ-*db/db* obese mice. *BMC Cancer*, 11, 281 (2011).
 - 64) Watanabe, N., Takai, K., Imai, K., Shimizu, M., Naiki, T., Nagaki, M., Moriwaki, H. Increased levels of serum leptin are a risk factor for the recurrence of stage I/II hepatocellular carcinoma after curative treatment. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 49, 153-158 (2011).
 - 65) Shimizu, M., Adachi, S., Masuda, M., Kozawa, O., Moriwaki, H. Cancer chemoprevention with green tea catechins by targeting receptor tyrosine kinases. *Mol. Nutr. Food Res.*, 55, 832-843 (2011).
 - 66) Shimizu, M., Sakai, H., Moriwaki, H. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma by acyclic retinoid. *Front Biosci*, 16, 759-769 (2011).
 - 67) Kubota, M., Shimizu, M., Sakai, H., Yasuda, Y., Ohno, T., Kochi, T., Tsurumi, H., Tanaka, T., Moriwaki, H. Renin-angiotensin system inhibitors suppress azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-*db/db* obese mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 410, 108-113 (2011).
 - 68) Masuda, M., Wakasaki, T., Toh, S., Shimizu, M., Adachi, S. Chemoprevention of head and neck cancer by green tea extract: EGCG-The role of EGFR signaling and "Lipid Raft". *J. Oncol.*, 540148 (2011).
 - 69) Hata, K., Kubota, M., Shimizu, M., Moriwaki, H., Kuno, T., Tanaka, T., Hara, A., Hirose, Y. C57BL/KsJ-*db/db-Apc* mice exhibit an increased incidence of intestinal neoplasms. *Int. J. Mol. Sci.*, 12, 8133-8145 (2011).
 - 70) Takeshita, K., Takahashi, S., Tang, M., Seeni, A., Asamoto, M., and Shirai, T. Hypertension is positively associated with prostate cancer development in the TRAP transgenic rat model. *Pathol. Int.*, 61, 202-209, (2011).
 - 71) Pitchakarn, P., Suzuki, S., Ogawa, K., Pompimon, W., Takahashi, S., Asamoto, M., Limtrakul, P., and 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.*, 306, 142-150 (2011).
 - 72) Pitchakarn, P., Suzuki, S., Ogawa, K., Pompimon, W., Takahashi, S., Asamoto, M., Limtrakul, P., and Shirai, T. Kuguacin J, a triterpenoid from *Momordica charantia* leaf, modulates the progression of androgen-independent human prostate cancer cell line, PC3. *Fd. Chem. Toxicol.*, 50, 840-847 (2012).
 - 73) Takahashi, S., Uemura, H., Seeni, A., Tang, M., Komiya, M., Long, N., Ishiguro, H., Kubota, Y., and Shirai, T. Therapeutic targeting of angiotensin II receptor type 1 to regulate androgen receptor in prostate cancer. *Prostate*, (2012) in press.
 - 74) Kumagai, K. *, Kubota, N. *, Saito, T. I. *, Sasako, T., Takizawa, R., Sudo, K., Kurokawa, M., Kadowaki, T. Generation of transgenic mice

- on an NOD/SCID background using the conventional microinjection technique. *Biol. Reprod.*, 84, 682-688 (2011). (*co-first authors)
- 75) Muraoka, T., Aoki, K., Iwasaki, T., Shinoda, K., Nakamura, A., Aburatani, H., Mori, S., Tokuyama, K., Kubota, N., Kadowaki, T., Terauchi, Y. Ezetimibe decreases SREBP-1c expression in liver and reverses hepatic insulin resistance in mice fed a high-fat diet. *Metabolism*, 60, 617-628 (2011).
- 76) Kobayashi, N., Ueki, K., Okazaki, Y., Iwane, A., Kubota, N., Ohsugi, M., Awazawa, M., Kobayashi, M., Sasako, T., Kaneko, K., Suzuki, M., Nishikawa, Y., Hara, K., Yoshimura, K., Koshima, I., Goyama, S., Murakami, K., Sasaki, J., Nagai, R., Kurokawa, M., Sasaki, T., Kadowaki, T. Blockade of class IB phosphoinositide-3 kinase ameliorates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 5753-5758 (2011).
- 77) Awazawa, M., Ueki, K., Inabe, K., Yamauchi, T., Kubota, N., Kaneko, K., Kobayashi, M., Iwane, A., Sasako, T., Okazaki, Y., Ohsugi, M., Takamoto, I., Yamashita, S., Asahara, H., Akira, S., Kasuga, M., Kadowaki, T. Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. *Cell Metab.*, 13, 401-412 (2011).
- 78) Endo, Y., Suzuki, M., Yamada, H., Horita, S., Kunimi, M., Yamazaki, O., Shirai, A., Nakamura, M., Iso-O, N., Li, Y., Hara, M., Tsukamoto, K., Moriyama, N., Kudo, A., Kawakami, H., Yamauchi, T., Kubota, N., Kadowaki, T., Kume, H., Enomoto, Y., Homma, Y., Seki, G., Fujita, T. Thiazolidinediones enhance sodium-coupled bicarbonate absorption from renal proximal tubules via PPAR γ -dependent nongenomic signaling. *Cell Metab.*, 13, 550-561 (2011).
- 79) Kurokawa, J., Nagano, H., Ohara, O., Kubota, N., Kadowaki, T., Arai, S., Miyazaki, T. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) is required for obesity-associated recruitment of inflammatory macrophages into adipose tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 12072-12077 (2011).
- 80) Mita, T., Azuma, K., Goto, H., Jin, W.L., Arakawa, M., Nomiyama, T., Suzuki, R., Kubota, N., Tobe, K., Kadowaki, T., Fujitani, Y., Hirose, T., Kawamori, R., Watada, H. IRS-2 deficiency in macrophages promotes their accumulation in the vascular wall. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 415, 545-550 (2011).
- 81) Kataoka, K., Sato, T., Yoshimi, A., Goyama, S., Tsuruta, T., Kobayashi, H., Shimabe, M., Arai, S., Nakagawa, M., Imai, Y., Kumano, K., Kumagai, K., Kubota, N., Kadowaki, T., Kurokawa, M. Evf1 is essential for hematopoietic stem cell self-renewal, and its expression marks hematopoietic cells with long-term multilineage repopulating activity. *J. Exp. Med.*, 208, 2403-2416 (2011).
- 82) Kadowaki, T., Ueki, K., Yamauchi, T., Kubota, N. SnapShot: Insulin signaling pathways. *Cell*, 148, 624-624 (2012).
- 83) Sato, K., Nakamura, A., Shirakawa, J., Muraoka, T., Togashi, Y., Shinoda, K., Orime, K., Kubota, N., Kadowaki, T., Terauchi, Y. Impact of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin on glucose tolerance and β -cell function and mass in insulin receptor substrate-2-knockout mice fed a high-fat diet. *Endocrinology*, 153, 1093-1102 (2012).
- 84) Kadowaki, T., Kubota, N., Ueki, K., Yamauchi, T. SnapShot: Physiology of insulin signaling. *Cell*, 148, 834-834 (2012).

2. 学会発表

- 1) Mutoh M., Teraoka N, Takasu S, Takahashi M, Onuma K, Kubota N, Kadowaki T, Wakabayashi K, Nakagama H. Adiponectin knockout

- enhances intestinal carcinogenesis in *Min* and wild-type mice. 102th Annual Meeting of AACR, April 2-6, 2011, Florida, USA.
- 2) Ueno T, Mutoh M, Nakagama H, Wakabayashi K, Yanaka A. Suppressive effects of pioglitazone, a PPAR gamma ligand, on colorectal carcinogenesis induced by azoxymethane in obese KK-Ay mice. Digestive Disease Week May 7-10, 2011, Chicago, IL, USA.
 - 3) Yoshimoto M, Hayakawa T, Mutoh M, Imai T, Tsuda T, Umeda O, Fujii H. Early detection of pancreatic cancer using ¹¹¹In-DOTA-c(RGDfK) in a hamster pancreatic carcinogenesis model. SNM 2011 Annual Meeting, June 4-8, Texas, USA.
 - 4) 寺岡直哉、武藤倫弘、高須伸二、中野勝也、若林敬二、中釜斉。HMGCo-A還元酵素阻害剤 Pitavastatin の *Min* マウス腸ポリープ生成抑制機構。第18回日本がん予防学会、京都 (2011年6月20, 21日)
 - 5) 中野勝也、武藤倫弘、小沼邦重、高橋真美、堀美香、一二三佳恵、谷中昭典、若林敬二、中釜斉。Low density lipoprotein 受容体欠損の大腸 aberrant crypt foci 生成に対する影響。第18回日本がん予防学会、京都 (2011年6月20, 21日)
 - 6) 伊藤久美子、高橋真美、堀美香、石ヶ守里加子、武藤倫弘、中釜斉、太田敏博。アゾキシメタン誘発大腸 aberrant crypt foci の生成に対する肥満・糖尿病の影響の検討。第18回日本がん予防学会、京都 (2011年6月20, 21日)
 - 7) 高須伸二、武藤倫弘、小沼邦重、上野俊也、一二三佳恵、若林敬二、中釜斉。肥満マウスにおけるアンギオテンシン II 受容体拮抗薬の大腸発がん抑制作用の検討。第18回日本がん予防学会、京都 (2011年6月20, 21日)
 - 8) 長澤友樹、三好規之、武藤倫弘、若林敬二、大島寛史。肥満 KK-A^y マウスにおける山薬およびジオスゲニンの aberrant crypt foci 形成抑制。第18回日本がん予防学会、京都 (2011年6月20, 21日)
 - 9) 堀美香、平岡伸介、高橋真美、武藤倫弘、金井弥栄、中釜斉。膵がん発
 - 生における脂肪膵の意義に関する研究。第18回日本がん予防学会、京都 (2011年6月20, 21日)
 - 10) 武藤倫弘、寺岡直哉、小沼邦重、高橋真美、堀美香、中野勝也、一二三佳恵、窪田直人、門脇孝、若林敬二、中釜斉。Adiponectin 遺伝子欠損によるマウスの腸発がん促進作用。第18回日本がん予防学会、京都 (2011年6月20, 21日)
 - 11) 武藤倫弘。アディポサイトカインを標的とした大腸がん予防の基礎的検討。トランスレーショナル部門 公開セミナー 東京理科大学総合研究機構、千葉 (2011年7月9日)
 - 12) 武藤倫弘。Apc 遺伝子欠損マウスを用いた脂質異常症による大腸発がん促進メカニズムの解明。第87回発牛工学・疾患モデル研究会、東京 (2011年8月18日)
 - 13) 堀美香、高橋真美、平岡伸介、山路太樹、中釜斉、武藤倫弘。ヒト膵がん発生における脂肪膵の意義。第26回発癌病理研究会、松島 (2011年8月29-31日)
 - 14) 高須伸二、武藤倫弘、小沼邦重、上野俊也、若林敬二、中釜斉。肥満 KK-A^y マウスにおけるアンギオテンシン II 受容体阻害薬の大腸発がん抑制効果。第70回日本癌学会総会、名古屋 (2011年10月3-5日)
 - 15) 堀美香、平岡伸介、高橋真美、武藤倫弘、山路太樹、金井弥栄、中釜斉。ヒト膵がん発生における脂肪膵の意義。第70回日本癌学会総会、名古屋 (2011年10月3-5日)
 - 16) 高橋真美、石ヶ守里加子、堀美香、高須伸二、今井俊夫、武藤倫弘、若林敬二。膵臓特異的 K-ras 変異体発現マウスでの膵臓発がんにおけるオステオポンチンの発現上昇。第70回日本癌学会総会、名古屋 (2011年10月3-5日)
 - 17) 早川拓也、吉本光喜、武藤倫弘、梅田泉、藤井博史、谷中昭典、若林敬二、中釜斉。ハムスター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70回日本癌学会総会、名古屋 (2011年10月3-5日)
 - 18) 武藤倫弘、高橋真美、山本真史、堀美香、若林敬二、中釜斉。アディポネクチンが欠損した *Min* 及び C57BL マウスにおける腸発がん促進。第70回日本癌学会総会、名古屋 (2011年10月3-5日)
 - 19) 中野勝也、一二三佳恵、志村美聖、

- 谷中昭典、武藤倫弘。大腸 aberrant crypt foci 生成における low-density lipoprotein 受容体の寄与。第 39 回日本潰瘍学会、茨城 (2011 年 11 月 18, 19 日)
- 20) 一二三佳恵、中野勝也、志村美聖、谷中昭典、武藤倫弘。Losartan 及び metformin の併用投与により Min マウス腸ポリープ生成抑制作用の検討。第 39 回日本潰瘍学会、茨城 (2011 年 11 月 18, 19 日)
- 21) 武藤倫弘。アディポサイトカインを標的とした大腸がん予防方法。第 39 回日本潰瘍学会ランチョンセミナー、茨城 (2011 年 11 月 19 日)
- 22) 武藤倫弘。高トリグリセリド血症による大腸発がん促進メカニズムの解明。平成 23 年度 遺伝子病制御研究所研究集会「感染・免疫・炎症・発癌」、北海道 (2011 年 12 月 5, 6 日)
- 23) 一二三佳恵、高橋真美、藤井元、山本真史、中野勝也、小宮雅美、志村美聖、石ヶ守里加子、谷中昭典、武藤倫弘。Angiotensin II 受容体拮抗薬および biganide 薬の併用投与による Min マウス腸ポリープ生成抑制。平成 23 年度「固体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ、滋賀 (2012 年 1 月 18, 19 日)
- 24) 中野勝也、藤井元、高橋真美、山本真史、一二三佳恵、志村美聖、中西るり、小宮雅美、谷中昭典、武藤倫弘。低密度リポタンパク受容体欠損のマウス大腸異常腺窩巣生成に対する影響。平成 23 年度「固体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ、滋賀 (2012 年 1 月 18, 19 日)
- 25) 中野勝也、武藤倫弘、高橋真美、藤井元、山本真史、一二三佳恵、志村美聖、中西るり、小宮雅美、谷中昭典。大腸 aberrant crypt foci 生成に対する low-density lipoprotein 受容体欠損の影響。第 8 回日本消化管学会総会学術集会、仙台 (2012 年 2 月 10-11 日)
- 26) 豊田尚美、安井由美子、村松美那、増村健一、高宗万希子、山田雅巳、田中卓二、能美健彦。gpt delta transgenic rat におけるシリマリンの化学予防効果。第 27 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、大阪 (2011 年 1 月 27-28 日)
- 27) 原田孝則、田中卓二。ワークショップ II: 毒性病理用語・診断基準国際統一化計画 (INHAND) の各ワーキンググループ進捗状況。第 27 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、大阪 (2011 年 1 月 27-28 日)
- 28) 塚本徹哉、田中卓二、立松正衛。DSS 誘発マウス大腸潰瘍の再生過程と発癌への関与。【がん支援】「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ「個体レベルのがん研究の魅力: 培養細胞と臨床研究をつなぐマトリクス」大津 (2011 年 2 月 3-4 日)
- 29) 土田倫範、鄭 允文、嶋尾大樹、田中寛康、櫻井 裕、石橋直人、渡邊真樹子、水野憲、田中卓二、谷口英樹。非環式レチノイドの肝幹/前駆細胞を介した肝発癌抑制作用の検討。第 10 回日本再生医療学会総会、東京 (2011 年 3 月 1-2 日)
- 30) Masumura, K., Toyoda-Hokaiwado, N., Yasui, Y., Muramatsu, M., Takamune, M., Yamada, M., Tanaka, T., Nohmi, T. Chemopreventive effects of silymarin on mutagenesis and carcinogenesis in the colon of gpt delta transgenic rat. 50th Annual Meeting of the Society of Toxicology, March 6-10, 2011, Washington D. C., USA.
- 31) 井上博文, 根角厚司, 山本(前田)万里, 田中卓二, 村上 明。大腸炎モデルマウスの諸臓器に対する緑茶ポリフェノールの作用。日本農芸化学会 2011 年度京都大会、京都 (2011 年 3 月 25-28 日)
- 32) Tanaka, T., Yasui, Y., Terasaki, M., Masuda, S. Dietary morin suppresses colitis-associated colorectal carcinogenesis in rats. 102nd Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Apr; 2-6, 2011, Orland, FL, USA.
- 33) Kubota, M., Shimizu, M., Yasuda, Y., Sakai, H., Tanaka, T., and Hisataka Moriwaki, H. Angiotnsin converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker suppress obesity-related colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ-db/db obese mice. 102nd Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Apr; 2-6, 2011, Orland FL, USA.
- 34) Ogawa, K., Hara, T., Shimizu, M., Tsurumi, H., Tanaka, T., Moriwaki, H. (-)-Epigallocatechin gallate suppresses azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in rats by inhibiting the expression