

- and activation of indoleamine 2,3-dioxygenase. 102nd Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Apr; 2-6, 2011. Orland, FL, USA.
- 35) 田中卓二、塚本徹哉、尾山 武、杉江茂幸。肥満細胞欠損マウスのAOM-DSS誘発大腸発がん感受性の検討。第100回日本病理学会総会、横浜(2011年4月28-30日)
- 36) 吉見一人、橋本貴生、田中卓二、丹羽佑介、芹川忠夫、庫本高志。Apc変異ラット(KADラット)を用いた大腸癌化学療法試験。第56回日本実験動物学会総会、大宮(2011年5月14-16日)
- 37) Yasui, Y., Hosokawa, M., Kazuo, K., Tanaka, T. Astaxanthin inhibits colitis-associated colon carcinogenesis in mice via modulation of the inflammatory cytokines, including TNF- $\alpha$ . 13<sup>th</sup> International TNF Conference, May 15-18, 2011, Hyogo, Japan.
- 38) 安井由美子、田中卓二。炎症関連大腸発がんモデルおよび化学予防研究への活用。第20回日本癌病態治療研究会ワークショップ「Cancer & Inflammation」、東京(2011年6月17-18日)
- 39) 久野壽也、原 明、森 秀樹、寺崎 将、増田 園子、田中卓二。有機Mgの炎症関連大腸発がんへの影響。第18回がん予防大会京都2011、京都(2011年6月20-21日)
- 40) 杉江茂幸、尾山 武、田中卓二。炎症関連大腸発がんモデルにおけるサリシンの修飾作用。第18回がん予防大会京都2011、京都(2011年6月20-21日)
- 41) 三好規之、長澤友樹、浅井奈津子、田中卓二、若林敬二、大島寛史：ヤマイモ(山藥)およびその有効成分ジオスゲニンによる大腸発がんの化学予防。第26回発癌病理研究会、札幌(2011年8月29-30日)
- 42) 寺崎 将、安井由美子、田中卓二、増田園子。PPAR $\gamma$ 発現を抑制する機能性脂質。第26回発癌病理研究会、札幌(2011年8月29-30日)
- 43) Tanaka, T. AOM/DSS-induced colorectal carcinogenesis in the mast cell deficient mice. 70<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, October; 3-5, 2011. Nagoya, Japan.
- 44) Kuno, T., Tomita, H., Hatano, Y., Hara, A., Mori, H., Terasaki, M., Masuda, S., Tanaka, T. Organomagnesium suppresses inflammation-associated colon carcinogenesis in male Crj: CD-1 mice. 70<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, October; 3-5, 2011. Nagoya, Japan.
- 45) Yoshimi, K., Hashimoto, T., Tanaka, T., Niwa, Y., Kuramoto, T. Establishment of chemotherapeutic in vivo test for colon cancer using Kyoto Apc Delta rat. 70<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, October; 3-5, 2011. Nagoya, Japan.
- 46) Kimura, M., Amakawa, M., Watanabe, Y., Miyake, Y., Handa, T., Kataoka, S., Murata, T., Konishi, K., Matsumura, Y., Tanaka, T. A novel orally available EP4 agonist, KAG-308 inhibits azoxymethane / dextran sulfate sodium-induced colitis and colorectal neoplasia in mice. 19<sup>th</sup> United European Gastroenterology Week (UEGW), October; 22-26, 2011. Stockholm, Sweden.
- 47) Tanaka, T., Kuno, T., Hara, A., Mori, H. Organomagnesium suppresses inflammation-associated colon carcinogenesis in male ICR mice. 2011 International Conference on Food Factors, November; 20-23, 2011, Taipei, Taiwan.
- 48) Tanaka, T., Yasui, Y. Dietary morin suppresses colitis-associated colorectal carcinogenesis in rats. 2011 International Conference on Food Factors, November; 20-23, 2011, Taipei, Taiwan.
- 49) 塚本徹哉、水谷泰嘉、田中卓二。OctreotideによるGH-IGF1経路の制御とマウス大腸発がん抑制効果。がん予防大会2011京都、京都(2011年6月)
- 50) Takayama T., Nishita H. Niitsu Y. Colon cancer prevention targeting GST- $\pi$ . 第70回日本癌学会、名古屋(2011年10月)
- 51) 石川秀樹。大腸癌はなぜ増えたのか、予防は可能なのか。第2回腸疾患研究会 講演、大阪(2011年5月)
- 52) 石川秀樹。大腸発がんの予防介入研究の進捗・成果。第18回日本がん予防学会 口演、京都(2011年6月)

- 53) 石川秀樹。背景から考える大腸がん検診一減少に転じた大腸がん死亡率をどう考えるか。第40回日本消化器がん検診学会近畿地方会 特別講演1、奈良(2011年7月)
- 54) 石川秀樹。消化器内視鏡領域の臨床試験。第81回日本消化器内視鏡学会総会指定講演、名古屋(2011年8月)
- 55) 石川秀樹。臨床試験専門家からみた食品の機能性と安全性評価 神戸大学食の安全・安心科学センター/東京大学食の安全研究センター共同開催フォーラム講演、神戸(2011年9月)
- 56) 石川秀樹。日本における遺伝性大腸癌の化学予防臨床試験。第70回日本癌学会学術総会シンポジウム、名古屋(2011年10月)
- 57) 中村富予、石川秀樹、酒井敏行、松浦成昭。家族性大腸腺腫症患者の体力と大腸腫瘍の関係についての検討。第70回日本癌学会学術総会ポスター、名古屋(2011年10月)
- 58) 菅野康吉、田中屋宏爾、石川秀樹、那須淳一郎、森谷亘皓、吉田輝彦、古川洋一。E-2008 NLH1 遺伝子 Exon5 のゲノム欠失は日本人リンチ症候群家系における主要な創始者変異である。第70回日本癌学会学術総会、名古屋(2011年10月)
- 59) 石川秀樹。大腸癌はなぜ増えたのか、予防は可能なのか。大阪市東医師会講演会講演、大阪(2011年10月)
- 60) 石川秀樹 第8回愛知県民講座「癌治療の現状と将来」大腸癌はなぜ増えたのか? 予防は可能なのか? 特別講演、名古屋(2012年1月)
- 61) 今井俊夫：低・中分化型形質を呈するDMBA誘発ラット乳がんの分子病理学的解析。第58回日本実験動物学会総会、東京(2011年5月)
- 62) 今井俊夫、高橋真美：DMBA誘発ラット乳腺発がんにおける若齢期高レプチン血症の影響。第18回日本がん予防学会、京都(2011年6月)
- 63) 今井俊夫、高橋真美：ラット乳腺発がんにおけるレプチンの働きとその制御。第26回発癌病理研究会、札幌(2011年8月)
- 64) 今井俊夫、高橋真美：DMBA誘発ラット乳腺発がんに対する高レプチン血症の促進作用。第70回日本癌学会学術総会、名古屋(2011年10月)
- 65) 今井俊夫、高橋真美：ラットにおける高レプチン血症による乳腺発がん促進と乳がんの悪性化。第153回日本獣医学会学術集会、大宮(2012年3月)
- 66) 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。余暇運動とエストロゲン・プロゲステロン受容体別乳がん罹患との関連：多目的コホート(JPHC 研究)より。がん予防大会、京都。2011年6月
- 67) Iwasaki M, Kasuga Y, Hamada GS, Tsugane S. Comparison of postmenopausal endogenous sex hormones among Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. XIX IEA World Congress of Epidemiology, Scotland, August 2011.
- 68) 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 oestrogen and progesterone receptor status: the Japan public health center-based prospective study. XIX IEA World Congress of Epidemiology, Scotland, August 2011.
- 69) 山地太樹、岩崎 基、笹月静、坂本裕美、吉田輝彦、津金昌一郎。血漿ビタミンD濃度およびビタミンDレセプター遺伝子多型と大腸腺腫との関連。第70回日本癌学会学術総会、名古屋。2011年10月
- 70) 鈴木礼子、岩崎 基、津金昌一郎。余暇運動と乳がん罹患 ブラジル症例対照研究。第70回日本癌学会学術総会、名古屋(2011年10月)
- 71) 高地リベカ、坪野吉孝、井上真奈美、笹月静、岩崎 基、津金昌一郎。赤肉・加工肉摂取量と大腸がん罹患リスクとの関連：JPHC Study。第22回日本疫学会学術総会、東京(2012年1月)
- 72) 石原淳子、高地リベカ、細井聖子、石井有里、岩崎 基、津金昌一郎。料理画像を用いた栄養素摂取量推定の精度の検討-生体指標との比較。第22回日本疫学会学術総会、東京(2012年1月)
- 73) 原梓、笹月静、井上真奈美、島津太一、岩崎 基、澤田典絵、山地太樹、石原淳子、磯博康、津金昌一郎。ビタミンサプリメント摂取と全がん・循環器疾患リスクとの関連：多目的コホート研究。第22回日本疫学会学術総会、東京(2012年1月)

- 74) 小松弘明、丁 奎光、梯アンナ、花田庄司、魏 民、西山典利、鰐淵英機。QSTAR Elite LC-MS/MSを用いたヒト肺腺癌におけるプロテオーム解析。第100回日本病理学会総会、横浜(2011年4月)
- 75) 魏 民、山野荘太郎、加藤実、梯アンナ、鰐淵英機。膀胱がん新規浸潤因子 Carbonic anhydrase 2 の同定。第100回日本病理学会総会、横浜(2011年4月)
- 76) 加藤実、魏 民、山野荘太郎、仲谷慎也、梯アンナ、鰐淵英機。プロテオーム解析による膀胱癌バイオマーカーの検討。第100回日本病理学会総会、横浜(2011年4月)
- 77) 山野荘太郎、石井真美、魏 民、鰐淵英機。NASH-HCC 発症 STAM マウスにおける病理組織学的解析。第100回日本病理学会総会、横浜(2011年4月)
- 78) 田尻正喜、魏 民、金川明裕、謝 暁利、豊田武士、鰐淵英機。ピロリ菌誘発胃炎におけるラファノブラシカの修飾作用。第100回日本病理学会総会、横浜(2011年4月)
- 79) 花田庄司、魏 民、丁 奎光、梯アンナ、西山典利、鰐淵英機。肺扁平上皮癌におけるプロテオーム解析と臨床病理学的検討。第100回日本病理学会総会、横浜(2011年4月)
- 80) xie xiaoli、魏 民、梯アンナ、山野荘太郎、金川明裕、田尻正喜、鰐淵英機。Promotion effects of IQ in a two-stage hepatocarcinogenesis model of B6C3F1 mice。第100回日本病理学会総会、横浜(2011年4月)
- 81) 仲谷慎也、魏 民、山野荘太郎、石井真美、梯アンナ、鰐淵英機。ヒト剖検例の単離糸球体を用いた糖尿病性腎症のプロテオーム解析。第100回日本病理学会総会、横浜(2011年4月)
- 82) 魏 民、梯アンナ、福島昭治、鰐淵英機。遺伝子毒性発がん物質における閾値の存在。第38回日本トキシコロジー学会学術年会、横浜(2011年7月)
- 83) 山野荘太郎、魏 民、鰐淵英機。肺扁平上皮癌モデルにおける気管支肺胞幹細胞の役割。第38回日本トキシコロジー学会学術年会、横浜(2011年7月)
- 84) 山野荘太郎、魏 民、梯アンナ、鰐淵英機。肺扁平上皮癌モデルにおける気管支肺胞幹細胞の関与。第26回発癌病理研究会、札幌(2011年8月)
- 85) 加藤実、魏 民、山野荘太郎、鰐淵英機。DDX39 の発現と膀胱癌の浸潤に関する検討。第70回日本癌学会学術総会、名古屋(2011年10月)
- 86) 謝 暁利、魏 民、梯アンナ、田尻正喜、山野荘太郎、神吉将之、鰐淵英機。マウス肝発がんにおけるIQ促進作用のメカニズムの検討。第70回日本癌学会学術総会、名古屋(2011年10月)
- 87) 小松弘明、西山典利、山野荘太郎、花田庄司、丁 奎光、梯アンナ、魏 民、鰐淵英機。肺大細胞神経内分泌癌(LCNEC)の新たなバイオマーカーの同定。第70回日本癌学会学術総会、名古屋(2011年10月)
- 88) 鰐淵英機、魏 民。ヒ素ばく露と発がんリスクー動物モデルを用いた発がん機序の解明ー。第70回日本癌学会学術総会、名古屋(2011年10月)
- 89) 山野荘太郎、魏 民、石井真美、梯アンナ、多胡善幸、謝 暁利、鰐淵英機。NASH 関連肝癌発症モデルである STAM マウスの有用性評価。第70回日本癌学会学術総会、名古屋(2011年10月)
- 90) 花田庄司、西山典利、山野荘太郎、小松弘明、丁 奎光、梯アンナ、魏 民、鰐淵英機。肺扁平上皮癌におけるプロテオーム解析と臨床病理学的検討。第70回日本癌学会学術総会、名古屋(2011年10月)
- 91) 魏 民、山野荘太郎、加藤実、梯アンナ、多胡善幸、鰐淵英機。Carbonic anhydrase 2 は膀胱がんの新規浸潤関連因子である。第70回日本癌学会学術総会、名古屋(2011年10月)
- 92) 岡部恭子、山野荘太郎、魏 民、加藤実、田尻正喜、謝 暁利、鰐淵英機。ラット腎発がんにおける新規バイオマーカーの同定。第70回日本癌学会学術総会、名古屋(2011年10月)
- 93) 田尻正喜、魏 民、岡部恭子、山野荘太郎、梯アンナ、神吉将之、鰐淵英機。コウジ酸およびIQのin vivo変異原性および発がん修飾作用の検討。第70回日本癌学会学術総会、名古屋(2011年10月)
- 94) 梯アンナ、石井真美、山野荘太郎、魏 民、岡部恭子、鰐淵英機。ヒト肝臓腫瘍の比較的プロテオーム解析及び新規バイオマーカー候補分子の検討。第70回日本癌学会学術総会、名古屋(2011年10月)
- 95) 田尻正喜、魏 民、山野荘太郎、鰐淵英機。ジフェニルアルシン酸のラ

- ットにおける慢性毒性および発がん性の検討。第17回ヒ素シンポジウム、つくば(2011年11月)
- 96) 鰐淵英機、山野莊太郎。肺扁平上皮癌モデルにおける気管支肺胞幹細胞の関与。第11回分子予防環境医学研究会、倉敷(2012年1月)
- 97) 岡部恭子、山野莊太郎、魏 民、田尻正喜、謝 曉利、神吉将之、北野光昭、鰐淵英機。ラット腎発がんにおける新規バイオマーカーの同定。第28回日本毒性病理学会総会および学術集会、東京(2012年2月)
- 98) 田尻正喜、魏 民、岡部恭子、山野莊太郎、福永賢輝、林修次、鰐淵英機。コウジ酸の *in vivo* 変異原性および発がん修飾作用の検討。第28回日本毒性病理学会総会および学術集会、東京(2012年2月)
- 99) Xiao-Li XIE、魏 民、梯アンナ、田尻正喜、岡部恭子、多胡善幸、鰐淵英機。マウス肝がんにおけるIQ促進作用のメカニズムの検討。第28回日本毒性病理学会総会および学術集会、東京(2012年2月)
- 100) 神吉将之、魏 民、梯アンナ、山野莊太郎、鰐淵英機。非遺伝毒性肝発がん物質のラット肝臓における遺伝子発現解析。第28回日本毒性病理学会総会および学術集会、東京(2012年2月)
- 101) 梯アンナ、山野莊太郎、魏 民、謝 曉利、武下正憲、串田昌彦、鰐淵英機。ヒト肝臓癌のプロテオーム解析を用いた新規バイオマーカー候補分子の検索。第28回日本毒性病理学会総会および学術集会、東京(2012年2月)
- 102) 清水雅仁、森脇久隆。ワークショップ7「Steatohepatitisの病態～その多様性と相同性～」非環式レチノイドによる肥満関連肝腫瘍形成の抑制。第97回日本消化器病学会総会、新潟(2011年5月13日～15日)
- 103) 清水雅仁、森脇久隆。シンポジウム「がん予防戦略の最前線」肥満関連分子異常を標的とした肝発癌化学予防。がん予防大会2011、京都(2011年6月20日～21日)
- 104) 清水雅仁、久保田全哉、森脇久隆。ワークショップ18「消化器疾患におけるprobioticsと機能性食品の有用性」緑茶カテキンを用いた肥満関連大腸および肝発癌予防。JDDW2011(第53回日本消化器病学会大会)、福岡(2011年10月20日～23日)
- 105) Takahashi, S. Chemoprevention for prostate cancer by angiotensin II receptor type 1 blocker (サテライトセミナー)。第99回日本泌尿器科学会総会、名古屋(2011年4月)
- 106) 高橋智。知っておきたい泌尿器科癌の病理(教育講演、スキルアップ企画)。第99回日本泌尿器科学会総会、名古屋(2011年4月)
- 107) 高橋智、龍訥、白井智之。前立腺癌化学予防物質の探求およびそのメカニズム(ワークショップ、がん予防戦略の最前線)。がん予防大会2011京都、京都(2011年6月)
- 108) 高橋智、白井智之。前立腺発がんとその修飾要因(腫瘍別シンポジウム、泌尿器がんにおける基礎及び臨床研究における新展開)。第70回日本癌学会学術総会、名古屋(2011年10月)
- 109) 龍訥、高橋智、白井智之。紫トウモロコシ色素による前立腺がん化学予防の検討とその有効成分の探索。第70回日本癌学会学術総会、名古屋(2011年10月)
- 110) 龍訥、高橋智、白井智之。紫トウモロコシ色素による前立腺がん化学予防の検討。第28回日本毒性病理学会、東京(2012年2月)
- 111) 窪田直人、窪田哲也、熊谷洋紀、井上真理子、渡部拓、西村正浩、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝。肝臓の糖・脂質代謝におけるIRS-1、IRS-2の役割。第84回日本内分泌学会学術総会、神戸(2011年4月)
- 112) 窪田直人、窪田哲也、熊谷洋紀、井上真理子、渡部拓、西村正浩、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝。肝臓の糖・脂質代謝におけるIRS1、IRS2の役割。第54回日本糖尿病学会年次学術集会、札幌(2011年5月)
- 113) 窪田直人。血管から糖尿病へ～インスリン抵抗性と血管障害の新しい知見～。(イブニングセミナー)第54回日本糖尿病学会年次学術集会、札幌(2011年5月)
- 114) 窪田直人、窪田哲也、井上真理子、岩村智勝、佐藤寛之、林高則、高本偉碩、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝。肝臓の糖・脂質代謝におけるIRS1、IRS2の役割。第32回日本肥満学会、淡路(2011年9月)
- 115) 窪田直人、窪田哲也、植木浩二郎、門脇孝。血管内皮細胞インスリンシグナル障害はインスリン依存性の骨格筋の糖取り込み障害を惹起する。第61回日本体質医学会総会、東京(2011年10月)
- 116) 窪田直人。血管から糖尿病へ～インスリ

- ン抵抗性と血管障害の新しい知見～。  
(イブニングセミナー) 第 52 回日本脈管学会総会、岐阜 (2011 年 10 月)
- 117) 窪田直人、門脇孝。生活習慣病と認知症 『糖尿病と認知症』糖尿病・メタボリックシンドロームの病態と認知症。(シンポジウム) 第 30 回日本認知症学会学術集会、東京 (2011 年 11 月)
- 118) 窪田直人、窪田哲也、門脇孝。糖尿病モデル動物を用いた糖尿病合併症研究『発生工学的手法を用いた糖尿病血管合併症研究—血管内皮細胞を中心に—』。(シンポジウム) 第 26 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会、名古屋 (2012 年 2 月)
- 119) 窪田直人、窪田哲也、門脇孝。細胞内シグナルによる生体機能調節とその関連疾患：新しい展開と創薬に向けて『血管内皮細胞のインスリンシグナル障害は骨格筋のインスリン依存性糖取り込み低下を引き起こす』。(シンポジウム) 第 85 回日本薬理学会年会、京都 (2012 年 3 月)
- 120) Kubota N, Kubota T, Kumagai H, Inoue M, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T. Impaired insulin signaling in the endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by the skeletal muscle. 71th American Diabetes Association's Scientific Sessions (San diego, USA, 2011.06)

#### H. 知的所有権の取得状況

- 1) 特許取得  
「腸ポリープ抑制剤」特願 2004-299217、PCT 出願中
- 2) 実用新案登録 なし
- 3) その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
分担研究報告書

大腸・膵臓発がん抑制物質の検索

分担研究者 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 ユニット長

**研究要旨** 食品素材及び医薬品を対象としたがん予防剤、がん予防方法を開発し、臨床への応用を目指すことを目的として、また、がんのハイリスクグループの病態把握を目的として、本分担研究では、膵臓に脂肪細胞が高度に浸潤する脂肪膵という病態がヒト膵がんの発生及び進展に寄与するかを症例-対照研究により検討した。これまでに我々はハムスター膵がんモデルの膵臓においては膵臓がんが生成する前に、高度な脂肪浸潤が起きていることを見出している。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った。以上より、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。さらに、病理標本像と腹部 CT 画像における膵脂肪浸潤の面積を比較すると、腹部 CT 画像を用いても膵組織切片と同様な膵脂肪浸潤の程度を評価できることがわかった。

A. 研究目的

がんは、1981 年以來、我が国において死亡原因の第 1 位を占め、今後もさらに増え続けるものと予測される。このようながんの増加を抑制することは極めて重要である。本分担研究においては食品素材及び医薬品を対象として新規がん予防剤を検索、開発するための基礎研究を行い、臨床応用を目指す。また、がんのハイリスクグループの病態把握も目指す。最終的には、安全性が高く、且つ有効ながん予防方法を確立することを目的とする。本研究では、脂肪膵はヒト膵がんのリスクグループであるかどうかを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

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。膵頭部がんの診断により国立がん研究センター中央病院にて膵頭十二指腸切除術を施行された患者数は 2004 年 1 月から 2010 年 12 月の期間において、367 症例であった。対照例としては、健常者

で膵頭十二指腸切除術を施行されることはないため、膵頭十二指腸切除術を施行された胆道がん症例 (85 例) を用いることにした。

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。副膵管領域に膵臓がんが存在する場合は、ファーター乳頭部近傍の二次的影響を受けていない組織切片を非がん部位として評価の対象とした。除外症例としては、がんが大きく非がん部領域の切片が存在しない症例とした。その結果、膵がん症例として解析に用いることの出来た症例数は 102 症例であった。対照症例数は、胆道がん症例数、85 症例のままであった。

これらの組織切片を用いて、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、膵がん症例のうち、2005 年 1 月から 2009 年 12 月の期間の 91 症例の中から、CT 断面とマクロ断面が一致させることの出来た組織切片 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。

#### (倫理面への配慮)

本研究は国立がん研究センターの倫理審査委員会で承認されたプロトコルに従い、本人の同意を得て、個人を特定できない匿名化したデータを用いて解析した。個人情報の保護・管理に努め、アクセスできないように万全を期した。

### C. 研究結果

#### 【膵脂肪浸潤と膵がんと関連性】

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及び血清アマ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。

さらに、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。このことは糖尿病、肥満が膵がんに関連した因子であることに加えて、脂肪膵も独立した因子として膵がんに関連していると考えられた。

#### 【腹部CT画像と膵組織切片を用いた脂肪膵の定量化の検討】

膵組織切片を用いずに、脂肪浸潤の程度を評価する目的で、腹部CT画像から脂肪浸潤の程度を評価する方法の確立を目指した。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した。その結果、膵組織切片とCT画像が良く相関することがわかった。このことより腹部CT画像から、膵脂肪浸潤を定量化できる可能性が考えられた。また、造影CT画像は造影しないCT画像と比べ、面積比として高くでる傾向が見られた。

### D. 考察

わが国において食生活の欧米化による大腸がん・膵臓がんの増加が指摘されている。また、動物発がん実験においても高脂肪食は大腸発がんを促進することがわかっている。更に、食生活に起因する脂質異常症、糖尿病、肥満などメタボリックシンドロームの原因と考えられる内臓脂肪量、血中アディポサイトカイン値と大腸腺腫数が相関することも報告されるとともに、高トリグリセリド血症が大腸粘膜内がん、腺腫、腺がんの発症リスクを上昇させることもわかってきた。

我々はこれまでに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を見出している。更に、通常食群と比べるとより早期に、また膵臓がんの発生率が著明に上昇することを明らかにした(Hori M et al., *Pancreas*, 40: 1234-1240 2011)。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(Lee JS et al., *World J Gastroenterol*, 15: 1869-1875 2009)。しかし、脂肪膵と膵臓がんとの関連性についてはこれまでに十分な報告がない。そこで、本研究では、脂肪膵がヒト膵がんの発生と相関するかを症例-対象研究にて調べ、その相関性を明らかにした。

本研究の膵組織切片の評価から、膵がん膵脂肪浸潤が関連することを示唆するデータを得た。しかしながら、本研究にはいくつかの問題点もある。対照例として、胆道がんを用いていること、症例

数が少ないこと、断層研究であることである。このため我々は、腹部 CT 画像と膵組織切片を用いた脂肪膵の定量化を検討した。今回の検討により腹部 CT 画像から、膵脂肪浸潤を定量化できる可能性が示された。腹部 CT 画像を用いることにより、健常者のデータが活用でき、更には前向きコホート研究を行える可能性も考えられた。しかしながら、膵臓がんの発生率を考えると前向きコホート研究は困難であることが予想された。

脂肪膵の本邦における罹患率やその意義、発生機序に関してはほとんどわかっていない。糖尿病、肥満や加齢がその原因の一つと考えられるが、このような異所性脂肪の病的意義はわかっていないことが多く、腹部 CT 画像を用いた、年齢ごとの発生率の検討や他の疾患との関連についても今後調査していくことが必要である。脂肪の由来も周囲からの浸潤なのか、骨髄由来なのか、それとも腺房細胞等が形質変換したものなのか今後の解析が必要である。

さらに、脂肪膵が将来的に膵臓がんの発生に関与するのかどうかのメカニズム的な補足データも必要である。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。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。

#### 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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究論文

##### 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-t



reated 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).

## 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. 102<sup>th</sup> 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, Chicaco, IL, USA.
- 3) Yoshimoto M, Hayakawa T, Mutoh M., Imai T, Tsuda T, Umeda O, Fujii H. Early detection of pancreatic cancer using<sup>111</sup>In-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。HMGC $\alpha$ -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ジオテンシン 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'* 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回発生病学・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'*

- 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 変異体発現ます巣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 <sup>111</sup>In-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)

#### H. 知的所有権の取得状況

- 1) 特許取得  
「腸ポリープ抑制剤」特願 2004-299217、PCT 出願中
- 2) 実用新案登録 なし
- 3) その他 なし

大腸・舌発がん抑制物質の検索

分担研究者 田中卓二 岐阜大学 非常勤講師

研究要旨 抗酸化作用が知られてい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知る目的で AOM/DSS 誘発炎症関連マウス大腸発がんモデルを使用して実験を行った。その結果、crocin の 100 ppm ( $p < 0.05$ )、200 ppm 投与 ( $p < 0.001$ ) により大腸腫瘍の発生が有意に減少し、大腸炎の発生や大腸粘膜の炎症性サイトカインの発現が低下した。以上の結果は、arotenoids 中でも特異な構造を有する crocin の炎症を背景とする大腸癌に対する新規がん化学予防剤としての可能性を示唆すると考えられた。

A. 研究目的

黄色色素である水溶性カロテノイド crocin は、アポカロテノイドを骨格とし、アヤメ科サフランの雌蕊やアカネ科クちなシの果実に含まれている。Crocin は食品着色料として使用されており、その生理活性については抗鬱作用や睡眠などに影響するとされている。加えて、抗酸化作用や抗腫瘍増殖作用も報告されている。しかし、*in vivo* での発がん修飾作用についての報告は乏しい。我々は、これまで海洋カロテノイドである astaxanthin、cantaxanthin、fucoxanthin などの発がん抑制作用について、発がんモデル動物を使用して報告してきた。上記のような生理活性から、crocin の発がん修飾作用が予想される。そこで、本研究では、サフランから抽出した crocin の

AOM/DSS 誘発炎症関連マウス大腸発がんに対する影響を知る目的で、動物実験を行った。

B. 研究方法

実験は 96 匹の雄性 ICR マウス (4 週齢) を使用し、5 週齢時に AOM+DSS 群 ( $n=20$ )、AOM+DSS+50 ppm crocin 群 ( $n=20$ )、AOM+DSS+100 ppm crocin 群 ( $n=20$ )、AOM+DSS+200 ppm crocin 群 ( $n=20$ )、200 ppm crocin 群 ( $n=10$ )、無処置群 ( $n=10$ ) の 6 群に分けて処置を行った。AOM は 10 mg/kg 体重を 1 回腹腔内投与、その後 DSS を 1.5% の用量で 1 週間飲水投与し、DSS 投与終了後 1 週より crocin を混餌投与した。実験期間は 18 週とした。別に、25 匹の雄性 ICR マウス (5 週齢) を使用して、1.5% DSS 飲水投与 (1 週間) で誘発される大腸炎

の粘膜における炎症性サイトカイン・酵素発現に対する crocin の影響を検討した。実験群は DSS 群 (n=5)、DSS+50 ppm crocin 群 (n=5)、DSS+100 ppm crocin 群 (n=5)、DSS+50 ppm crocin 群 (n=5)、DSS+200 ppm crocin 群 (n=5) の 5 群とし、大腸粘膜の COX-2、iNOS、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 の mRNA 発現を測定した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、金沢医科大学動物実験指針に従い、実験動物委員会の承認に基づき実施し、動物愛護を充分考慮した。

### C. 研究結果

実験終了時にマクロ的観察を行い、次いで病理組織学的解析を実施した。その結果、大腸腫瘍発生率は AOM+DSS 群 (19/20、95%)、AOM+DSS+50 ppm crocin 群 (16/20、80%)、AOM+DSS+100 ppm crocin 群 (13/20、65%、 $p<0.05$ )、AOM+DSS+200 ppm crocin 群 (12/20、60%、 $p<0.01$ )、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%、 $p<0.05$ )、大腸腺癌発生率は 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、大腸当たりの腫瘍発生個数 (平均 $\pm$ SD) は AOM+DSS 群 (5.50 $\pm$ 3.24)、AOM+DSS+50 ppm crocin 群 (3.10 $\pm$ 2.69、 $p<0.05$ )、AOM+DSS+100

ppm crocin 群 (1.70 $\pm$ 1.56、 $p<0.001$ )、AOM+DSS+200 ppm crocin 群 (1.25 $\pm$ 1.41、 $p<0.001$ )、大腸当たりの腺腫発生個数 (平均 $\pm$ SD) は AOM+DSS 群 (2.35 $\pm$ 1.87)、AOM+DSS+50 ppm crocin 群 (1.65 $\pm$ 1.39)、AOM+DSS+100 ppm crocin 群 (1.00 $\pm$ 1.03、 $p<0.05$ )、AOM+DSS+200 ppm crocin 群 (0.75 $\pm$ 0.97、 $p<0.01$ )、大腸当たりの腺癌発生個数 (平均 $\pm$ SD) は AOM+DSS 群 (3.15 $\pm$ 1.87)、AOM+DSS+50 ppm crocin 群 (1.45 $\pm$ 1.54、 $p<0.01$ )、AOM+DSS+100 ppm crocin 群 (0.70 $\pm$ 0.86、 $p<0.001$ )、AOM+DSS+200 ppm crocin 群 (0.50 $\pm$ 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、各群における大腸の炎症スコアを解析したところ、AOM+DSS 群に比べ、AOM+DSS+200 ppm crocin 群で炎症像の軽減が認められた ( $p<0.001$ )。さらに、crocin の混餌投与により、大腸粘膜の COX-2、iNOS、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 の mRNA 発現が低下した。特に、200 ppm crocin 投与による COX-2、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 の低下が顕著であった。

### D. 考察

本研究の結果から、食品着色料として使用されている 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 はサフロンの雌蕊やクチナシ果実に

crocetin の配糖体として存在する。即ち、crocin は crocetin 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。Crocin の分子量は 976.966 と大きく、一方 crocetin の分子量は 328.4 と  $\beta$ -carotene の 2/3 程で小さく、吸収・代謝を考慮すると、crocin 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。Crocin、crocetin には抗高脂血症が報告されていることから、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のも興味深い。さらには、crocin には抗鬱作用があるため HDAC や mTOR への影響も予想される。Crocin を含有するサフランやアカクチナシは生薬として、crocin は食品着色料として使用されており、また crocin、crocetin は carotenoids 中でも特異な構造を有することから、他の carotenoids と異なる生理・薬理活性が考えられる。Crocin 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する。さらには、crocin の抗酸化作用、神経細胞変性阻止作用の観点から、Alzheimer 病、Parkinson 病の症状改善への応用が期待できるものと考えている。

## E. 結論

抗酸化作用が知られている水溶性カロテノイド crocin には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、crocetin の抗炎症作用が示唆された。Crocetin 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。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Tanaka, T., Takahiro Tanaka, Tanaka, M. Potential cancer chemopreventive activity of protocatechuic acid. *J. Exp. Clin. Med.*, 3: 27-33, 2011.

Tanaka, T., Ishigamori, R. Understanding carcinogenesis for fighting oral cancer. *J. Oncol.*, Volume 2011, Article ID 603740, 2011.

Tanaka, T., Tanaka, M., Takahiro Tanaka. Oral carcinogenesis and oral cancer chemoprevention: a review. *Pathol. Res. Int.*, Volume 2011, Article ID 431246, 2011.

Tanaka, T., Miyazawa, K., Tsukamoto, T., Kuno, T., Suzuki, K. Pathobiology and chemoprevention of bladder cancer. *J. Oncol.*, Volume 2011, Article ID 528353, 2011.

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.
- 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.
- 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 C57BL/KsJ-*db/db* mice. *Cancer Prev. Res. (Phila)*, 4: 128-136, 2011.
- 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. (Phila)*, 4: 396-403, 2011.
- 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.
- Toyoda-Hokaiwado, N., Yumiko Yasui, Y., Mina Muramatsu, M., Kenichi Masumura, K., Makiko Takamune, M., Masami Yamada, M., Toshihiro Ohta, T., Takuji 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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.

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(8):1198-208, 2011.

Hata, K., Kubota, M., Shimizu, M., Moriwaki, H., Kuno, T., Tanaka, T., Hara, A., Hirose, Y. C57BL/KsJ-*db/db-Apc<sup>Min/+</sup>* mice exhibit an increased incidence of intestinal neoplasms. Int. J. Mol. Sci., 12: 8133-8145, 2011.

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.

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 *Salmonella typhimurium* YG7108 and DEN-induced hepatocarcinogenesis in *gpt* delta transgenic rats, Genes Environment, 33: 160-166, 2011.

## 2. 学会発表

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、1月27-28日、2011年。

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、1月27-28日、2011年。

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、2月3-4日、2011。

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、3 月 1~2 日 2011 年。

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. 50<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Toxicology, Washington D.C., March 6-10, 2011.

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、3 月 25~28 日、2011 年。

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, Orland, FL, April; 2-6, 2011.

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, Orland, FL, April; 2-6, 2011.

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 and activation of indoleamine 2,3-dioxygenase. 102nd Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Orland, FL, April; 2-6, 2011.

田中卓二、塚本徹哉、尾山 武、杉江 茂幸: 肥満細胞欠損マウスの AOM-DSS 誘発大腸発がん感受性の検討。第 100 回日本病理学会総会、横浜、4 月 28-30 日、2011。

吉見一人、橋本貴生、田中卓二、丹羽 佑介、芹川忠夫、庫本高志: *Apc* 変異ラット (KAD ラット) を用いた大腸癌化学療法試験。第 56 回日本実験動物学会総会、大宮、5 月 14-16 日、2011。

Yasui, Y., Hosokawa, M., Kazuo, K., Tanaka, T. Astaxanthin inhibits colitis-associated colon carcinogenesis in mice via modulation of the inflammatory cytokines, including TNF- $\alpha$ . 13<sup>th</sup> International TNF Conference, Hyogo, Japan, May 15-18, 2011

安井由美子、田中卓二: 炎症関連大腸発がんモデルおよび化学予防研究への活用。第 20 回日本癌病態治療研究会ワークショップ「Cancer & Inflammation」東京、6 月 17-18 日、2011 年

塚本徹哉、水谷 泰嘉、田中卓二 :



Octreotide による GH-IGF1 経路の制御とマウス大腸発がん抑制効果。第 18 回がん予防大会京都 2011、京都、6 月 20-21 日、2011。

久野壽也、原 明、森 秀樹、寺崎 将、増田 園子、田中卓二：有機 Mg の炎症関連大腸発がんへの影響。第 18 回がん予防大会京都 2011、京都、6 月 20-21 日、2011。

杉江茂幸、尾山 武、田中卓二：炎症関連大腸発がんモデルにおけるサリシンの修飾作用。第 18 回がん予防大会京都 2011、京都、6 月 20-21 日、2011。

三好規之、長澤友樹、浅井奈津子、田中卓二、若林敬二、大島寛史：ヤムイモ（山藥）およびその有効成分ジオスゲニンによる大腸発がんの化学予防。第 26 回発癌病理研究会、札幌、8 月 29-30 日、2011。

寺崎 将、安井由美子、田中卓二、増田 園子：PPAR $\gamma$  発現を抑制する機能性脂質。第 26 回発癌病理研究会、札幌、8 月 29-30 日、2011。

Tanaka, T. AOM/DSS-induced colorectal carcinogenesis in the mast cell deficient mice. 70<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Nagoya, October 3-5, 2011.

Kuno, T., Tomita, H., Hatano, Y., Hara, A., Mori, H., Terasaki, M., Masuda, S., Tanaka, T. Organomagnesium suppresses inflammation-associated colon carcinogenesis in male Crj: CD-1 mice. 70<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese

Cancer Association, Nagoya, October 3-5, 2011.

Yoshimi, K., Hashimoto, T., Tanaka, T., Niwa, Y., Kuramoto, T. Establishment of chemotherapeutic in vivo test for colon cancer using Kyoto Apc Delta rat. 70<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Nagoya, October 3-5, 2011.

Kimura, M., Amakawa, M., Watanabe, Y., Miyake, Y., Handa, T., Kataoka, S., Murata, T., Konishi, K., Matsumura, Y., Tanaka, T. A novel orally available EP4 agonist, KAG-308 inhibits azoxymethane / dextran sulfate sodium-induced colitis and colorectal neoplasia in mice. 19<sup>th</sup> United European Gastroenterology Week (UEGW), Stockholm, October 22-26, 2011.

Tanaka, T., Kuno, T., Hara, A., Mori, H. Organomagnesium suppresses inflammation-associated colon carcinogenesis in male ICR mice. 2011 International Conference on Food Factors, Taipei, Taiwan, November 20-23, 2011.

Tanaka, T., Yasui, Y. Dietary morin suppresses colitis-associated colorectal carcinogenesis in rats. 2011 International Conference on Food Factors, Taipei, Taiwan, November 20-23, 2011.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 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。

3. その他

大腸発がん抑制物質の検索

分担研究者 塚本徹哉 藤田保健衛生大学医学部病理診断科 准教授

研究要旨 疫学的にコーヒーによる大腸がん予防効果が知られている。本研究では、Th1 優位の C57BL/6J、Th2 優位の BALB/c、ICR マウスに 2% dextran sulfate sodium を投与し、水(A 群: 対照群)、インスタントコーヒー(B 群)、フレンチプレスコーヒー(C 群)、chlorogenic acid(D 群、2500 ppm)、cafestol(E 群、72 ppm)投与群を設け実験第 5 週で屠殺した。コーヒー飲水投与群で triglyceride、total cholesterol の減少傾向が見られた。組織学的には、C57BL/6J で、びらんの改善、好中球およびリンパ球浸潤の減少が確認された。C57BL/6J 大腸粘膜では、C 群で iNOS および FoxP3 mRNA の有意な減少( $P<0.05$ )があり、IL-17A も減少傾向にあった( $P<0.10$ )。以上より、コーヒーは Th17 経路の抑制により、炎症抑制効果を発揮する可能性が示唆された。

A. 研究目的

大腸がん、乳がんなどで、疫学的にコーヒーによるがん予防効果が報告されている。近年の meta-analysis では、コーヒーをよく飲むヒトでは、飲まないヒトは時々しか飲まないヒトに比べて、odds ratio が結腸がんで 0.75、直腸がんで 0.87 と発がんリスクが有意に低下することが報告されている。

発がんには炎症反応が重要な役割を果たしているが、コーヒーおよびコーヒー成分が炎症反応および発がんをどのように抑制しているかは明らかになっていない。そのメカニズムを実験的に解明し、今後のがん予防戦略に役立てるため抽出方法の異なるコーヒーおよび主なコーヒー含有成分を用いて、マウス大腸発がん抑制実験を行った。

B. 研究方法

Th1 優位と言われている C57BL/6J、

Th2 優位の BALB/c、通常よく使われる ICR マウスに大腸炎誘発物質である dextran sulfate sodium (DSS)を 2% の濃度で 1 週間飲水投与し、その後、実験第 1 から 5 週に、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) を自由飲水投与した。インスタントコーヒーには、chlorogenic acid 等の抗酸化物質が含まれており、フレンチプレスコーヒーには、さらにコーヒーオイルの成分が含まれているとされている。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。

Chlorogenic acid の濃度の設定は以下のように計算した。インスタントコーヒー 1 cup (2 g)あたり、chlorogenic acid として、約 70 から 220mg 含有しており、

体重 50kg のヒトが 1 日 5 杯飲むとして、マウスの体重 30g で換算し、マウスが 1 日 2.5 から 3g エサを食べるとして、その 10 倍を混餌投与とした。粉エサ中に 2,500 ppm (0.25%) の濃度で調整した。

Cafestol は、スカンジナビアスタイルやトルコスタイルのコーヒー中に 5.3~7.2mg/cup 含有しているコーヒーオイルの主成分である(6mg として以下計算した)。インスタントコーヒーやドリップフィルターコーヒーにはほとんど含まれていない。Cafestol についても、体重 50kg のヒトが 1 日 5 杯飲むとして、マウスの体重 30g で換算した。その 10 倍を混餌投与とした。粉エサ中に 72 ppm で調整した。

#### (倫理面への配慮)

動物実験は、動物の適正な実施に向けたガイドライン(日本学術会議、2006年)及び藤田保健衛生大学動物実験取扱規定を遵守し、同大学動物実験委員会の承認のもとに遂行した(承認番号:M2131)。

### C. 研究結果

#### (1) 体重・臓器重量

屠殺時の体重は、C57BL/6J は、A、B、C、D、E 群それぞれ、26.97±0.31、26.72±0.94、26.49±0.13、27.40±0.18、26.23±0.15 g (平均±標準誤差)と各群に有意な差はなかった。BALB/c では、それぞれ、31.03±0.28、29.53±0.95、28.27±0.44、31.92±0.75、30.91±0.64 と有意な差は見られなかった。ICR においても、各群そ

れぞれ、45.76±1.68、38.39±1.74、40.83±1.89、44.00±1.02、45.91±1.71 と有意な差ではなかった。肝臓、左右腎臓、心臓の絶対重量および相対重量も比較検討したが、いずれの系統のマウスでも、群間に有意な差は見られなかった。

#### (2) 大腸の長さ

DSS 飲水後の炎症による癒痕化で、大腸の長さの短縮が見られることがある。各系統において、各群での大腸の長さを比較検討した。C57BL/6J は、A、B、C、D、E 群それぞれ、7.62±0.34、8.17±0.54、7.97±0.35、7.70±0.22、7.96±0.34 cm (平均±標準誤差)と群間に統計学的に有意な差は見られなかった。BALB/c では、各群それぞれ、10.02±0.44、11.00±0.64、10.60±0.22、10.30±0.37、9.93±0.13 cm と有意な差はなく、ICR でも、12.20±0.42、12.75±0.70、11.68±1.00、11.56±0.43、10.94±0.80 と差はなかった。

#### (3) 血清脂質

コーヒーによる血清脂質値の変化を検討した。Triglyceride 値は、C57BL/6J の A、B、C、D、E 群それぞれ、92.6±10.5、70.0±23.6、73.0±7.9、109.6±32.2、108.0±27.2 mg/dl (平均±標準誤差)、BALB/c では、それぞれ 164.2±58.2、113.3±59.2、116.4±15.9、154.6±22.2、151.2±34.7、ICR では、145.0±45.3、111.8±27.4、70.2±20.4、87.6±35.6、115.0±42.8 であった。いずれの系統もインスタントコーヒー(B群)、フレンチプレスコーヒー(C群)で低下傾向にあった。ICR では、群間に有意な差(ANOVA,