

P<0.05)を認めた。

Total cholesterol値は、C57BL/6JのA、B、C、D、E群それぞれ、76.0±3.5、59.7±8.0、67.7±4.0、85.8±11.6、80.2±9.32 mg/dl (平均±標準誤差)、BALB/cでは、それぞれ101.0±8.3、91.3±7.9、78.6±5.0、103.8±2.8、99.0±11.9、ICRでは、128.6±34.2、108.8±9.6、109.8±18.6、99.2±9.8、116.8±8.3とB、Cのコーヒー群で低下傾向にあったが、統計学的に有意な差ではなかった。HDL-cholesterol、LDL-cholesterolについても検討を行ったが、有意な差は得られなかった。

(4) 組織学的炎症所見

組織学的な炎症所見をびらん程度(びらん粘膜の長さ/大腸全長の長さ)、好中球浸潤、単核球浸潤、過形成あるいは異形成の程度の項目について、正常(スコア0)から軽度(スコア1)、中等度(スコア2)、高度(スコア3)とスコアリングして比較検討した。

C57BL/6Jでは、%びらん粘膜長は、A、B、C、D、E群それぞれ、6.35±2.37、0.71±0.38、1.87±0.94、1.59±0.47、1.44±0.81% (平均±標準誤差)とB群ではA群より有意な低下が見られた(Mann-Whitney U test, P<0.05)。好中球浸潤スコアは、それぞれ、2.40±0.24、1.33±0.33、1.67±0.33、1.80±0.20、1.00±0.32とE群でA群と比較して有意な低下があった(Mann-Whitney U test, P<0.05)。単核球スコアは、2.60±0.24、1.33±0.33、1.67±0.33、1.80±0.20、1.40±0.24とBからE群でA群より低値

であった(ANOVA, P<0.05)。過形成・異形成に関するスコアは、2.00±0.32、0.67±0.67、1.00±0.00、1.60±0.40、1.00±0.32と各群に有意な差は見られなかった。

BALB/cおよびICRでは、統計学的に有意な差はなかった。

(5) 炎症マーカーの発現

組織学的にコーヒーによる炎症所見の改善が明らかであったC57BL/6J系統に関して、GAPDHを内部標準として、大腸粘膜でのTNF- α 、COX-2、iNOS、IL-17A、FoxP3、IL-10の遺伝子発現をreal-time RT-PCR法により比較検討した。TNF- α は、A群1.00±0.39に対して、B、C、D、E群それぞれ0.31±0.08、0.30±0.13、0.56±0.21、0.32±0.07と低下傾向にあった(ANOVA, P=0.19)。COX-2は、A群1.00±0.49に対して、B、C、D、E群それぞれ、0.22±0.05、0.36±0.25、0.63±0.25、0.25±0.11と低下傾向にあった(ANOVA, P=0.12)。iNOSは、A群1.00±0.49に対して、B、C、D、E群それぞれ、0.08±0.03、0.03±0.02、0.21±0.07、0.08±0.02とC群では有意な低下(ANOVA, P<0.05)が見られた。IL-17Aは、A群1.00±0.52に対して、B、C、D、E群それぞれ、0.35±0.26、0.11±0.05、1.28±0.46、0.28±0.15とB、C、E群で低下傾向にあった(ANOVA, P<0.10)。FoxP3は、A群1.00±0.26に対して、B、C、D、E群それぞれ、0.19±0.16、0.07±0.01、1.00±0.35、0.23±0.05とC群で有意な低下が観察された(ANOVA, P<0.05)。

なお、Th1の指標であるIFN γ 、Th2の指標であるIL-4についてもreal-time RT-PCRを試みたが、PCRの増幅が得られず、解析不可であった。

D. 考察

慢性炎症反応は発がんの促進に重要な役割を果たしていることはすでに周知の事実であるが、そのメカニズムは十分解明されているとは言えない。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、インスタントコーヒー、フレンチプレスコーヒーおよびコーヒー主成分である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。

コーヒーによって、血清脂質(triglycerideおよびtotal cholesterol)の減少傾向が認められたが、chlorogenic acid、cafestolでは、血清脂質の変化は有意ではなく、血清脂質を変動させる要因の解析が必要と考えられた。

C57BL/6のGroup C(French press)で、iNOSとFoxP3の統計学的に有意な発現の減少があった。IL-17Aについても、C群で低下傾向にあった。Th1、Th2の指

標であるIFN γ 、IL-4の有意な発現が認められなかった事と総合的に考えると、ヘルパーT細胞の中でも、DSSによる炎症反応には、Th1、Th2よりも、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発揮する可能性が示唆された。

E. 結論

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、インスタントコーヒー、フレンチプレスコーヒーおよびコーヒー主成分である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。

コーヒーによって、血清脂質(triglycerideおよびtotal cholesterol)の減少傾向が認められたが、chlorogenic acid、cafestolでは、血清脂質の変化は有意ではなかった。

C57BL/6のフレンチプレスコーヒー(C群)で、iNOSとFoxP3の統計学的に有意な発現の減少があり、IL-17Aも低下傾向にあった。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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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)

2) 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)

3) 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)

2. 学会発表

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)

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

大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価

分担研究者 氏名 高山哲治 所属 徳島大学 職名 教授

研究要旨 RAS 阻害剤である manumycin A の大腸発癌に対する抑制効果をアゾキシメタン誘導ラット大腸発癌モデルを用いて検討した。アゾキシメタンを投与したラットに manumycin A 5mg/kg (3 日/週) を 8 週間または 4 週間(5 週目～8 週目)投与したところ、8 週後の ACF 数は対照群に比べて有意に抑制された。同様に、アゾキシメタン投与ラットに manumycin A を 8 週間投与し、24 週目に屠殺してポリープを調べたところ、ポリープ数も有意に抑制された。Manumycin A の ACF 及びポリープに対する抑制の機序を調べるために、manumycin A を 1 週間投与後にラットを屠殺して Ki67 染色及び TUNEL 染色を行ったところ、manumycin A 投与群では Ki67 labeling index が有意に抑制され、TUNEL 陽性細胞は有意に亢進していた。つまり、manumycin A により細胞増殖が抑制され、アポトーシスが亢進することにより、大腸発癌が抑制されることが明らかとなった。

A. 研究目的

近年、我が国では食生活の欧米化等により大腸癌死亡率が増加し、有効な予防薬の開発が期待されている。我々はこれまで、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た。これらの病変の K-ras 活性を阻害することにより、大腸発癌を効果的に予防することが予想される。そこで本研究では、ラットを用いて、抗 RAS 作用を有する manumycin A の ACF 及び癌に対する抑制効果を検討した。

B. 研究方法

1) 実施経過

14 匹の F344 ラットにアゾキシメタン (15mg/kg) を 2 回皮下投与し、manumycin A 群と vehicle 群の 2 群に分けた。Manumycin A 投与群(n=7)は、

manumycin A 5mg/kg (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。

2) 倫理面への配慮

本研究は、動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）、および徳島大学における動物実験の指針を遵守して行われた。また、あらかじめ徳島大学動物実験施設長の承認を得て行われた。

C. 研究結果

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)。とくに、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 4 週間(第 5～8 週目)投与群においても、平均 ACF 数(92.2±12.9 個)は有意に抑制された(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)。アゾキシメタン投与ラットに 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 は治療群で有意に抑制されていた。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 陽性細胞が有意に増加していた。

D. 考察

大腸化学発癌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、その大腸発癌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癌予防薬になる可能性がある。さらに、K-ras 変異は大腸癌のみならず、肺癌、膵癌においても高率に認められ、これらの癌の予防にも発展する可能性がある。

E. 結論

RAS 阻害剤である manumycin A の大腸発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癌予防薬の有効性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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).

2. 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).

2. 学会発表

Takayama T, Nishita H, Niitsu Y. Colon cancer prevention targeting GST-π. 第 70 回日本癌学会総会 (名古屋) (第 70 回日本癌学会総会記事 p244, 2011)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

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

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

分担研究者 石川秀樹 京都府立医科大学 特任教授

研究要旨 これまでに、本研究班により家族性大腸腺腫症患者を対象に、低用量アスピリン腸溶錠（1錠100mg/day）による大腸腺腫予防効果を二重盲検無作為割付臨床試験にて評価する研究を実施し、アスピリンは大腸腺腫を縮小する可能性が示された。石川がこれまでに実施してきた手術拒否例における大腸腺腫の内視鏡的徹底的摘除のパイロット的試みにおいて、腺腫の徹底的摘除により大腸癌の発生が予防できる可能性が示唆されたため、多施設研究により内視鏡的徹底的摘除に化学予防を組み合わせる臨床試験を開始する予定である。

A. 研究目的

家族性大腸腺腫症(FAP)は極めて稀な常染色体優性遺伝疾患である。この病気の患者は大腸に多数の腺腫が発生することを特徴とし、40歳までに患者の半数で大腸癌が発症する。

家族性大腸腺腫症は、これまで大腸を全て摘除することが唯一の大腸癌の予防法であった。大腸を全摘すると、頻回の下痢などにより患者の生活の質(QOL)は著しく低下する。手術を避けるために、腺腫の増大を候補物質で抑制し、その後発生する大腸癌を予防する化学予防の研究が進められている。

そこで私たちは、家族性大腸腺腫症患者を対象に低用量アスピリン腸溶錠（1錠100mg/day）による大腸腺腫予防効果を二重盲検無作為割付臨床試験にて評価する研究を実施した。その結果、アスピリンは大腸腺腫を縮小する可能性が示された。

これまでも大腸全摘を拒否した患者に対して、次善の策として早期大腸癌や比較的大きな大腸腺腫を内視鏡的に摘除して経過をみることは行われてきた。内視鏡機器の進歩によりかなり安全に多数の大腸ポリープを摘除することが可能となったため、手術拒否者に対して内視鏡的に大腸腺腫を徹底的に摘除するパイロット的試みが行われ、大腸癌の発生を予防する可能性が示された。そこで、本班研究では、内視鏡的ポリープ徹底的摘除と化学予防を組み合わせた家族性大腸腺腫症に対する大腸発癌防研究を行うこととした。

B. 研究方法

対象者条件 16歳以上の家族性大腸腺腫症である。大腸を手術していない者、または、大腸の一部を手術したが大腸は10cm以上残存している者である。

試験方法は前向き登録研究であり、下記の手順に従い、徹底的に大腸腺腫を内視鏡的に摘除する。密生型に移行したり、腸管の癒着などで内視鏡観察が困難になったりすることにより、内視鏡での経過観察が困難になった場合は、強く手術を受けることを勧める。追跡期間は5年である。

内視鏡検査および治療手順

大腸に1cm以上のポリープを認める場合、4ヶ月以内の間隔にて1cmを越える大きなポリープをすべて摘除する。1cm以上の病変は原則的としてすべて回収し病理診断を行う。1cm以上のポリープがなくなれば、1cm未満のポリープをできるだけ多数摘除する。癌を疑う病変は回収し病理検査をおこなうが、すべての病変の病理検査は必要としない。5mm未満のポリープも可能な範囲で摘除を心がける。5mm以上のポリープをすべて摘除できたと考えた場合、検査間隔を4ヶ月以上あけても良いが、1年以上は間隔をあげないこととする。経過観察中の内視鏡検査では、5mm以上のポリープはすべて摘除し、5mm未満のポリープも可能な限り摘除するよう心がける。5mm以上のポリープが残ったと考える時には、次回の間隔を4ヶ月以内とする。

アスピリンやスリンダク、ニメスリドなどの非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)、乳酸菌製剤やビタミン剤、いわゆる健康食品のサプリメントなどの摂取は制限しないが、服用状況は把握する。エントリーがある程度進んだ時点で、

エントリー者の中で同意を得た者に対して、アスピリンの長期間投与試験を行うこととする。

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、大腸癌死、それ以外の死亡）、大腸発癌、粘膜内癌、内視鏡的治療困難腫瘍の有無である。

目標参加者数は200名である。

(倫理面への配慮)

本研究は、厚生労働省や関連学会等が示す指針に従って実施する。参加施設はすべて各施設の倫理委員会の承認を得てから試験を開始する。参加呼びかけは面接により行い、インフォームドコンセントを得た場合、書面により記録を残す。参加を拒否しても一切の不利益を受けないこと、いつでも参加同意を取り消す権利を持つことなどを説明する。すべての個人情報や研究データは厳重な管理のもとに置き、守秘を徹底する。

C. 研究結果

本研究の責任者である石川は、手術を希望しないFAP患者に対して、これまでも積極的に内視鏡により大腸腺腫を摘除してきた。1986年から2010年までに、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癌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は経験していない。このことより、大腸腺腫を内視鏡的に徹底的に摘除することは比較的安全であり、さらに手術を回避できたり、遅らせることができたりする可能性が期待される。

D. 考察

大腸内視鏡検査の普及により大腸に腺腫の多発する患者が多く診断されるようになってきた。併せて、内視鏡的治療技術の向上により、かなり多数の腺腫の摘除が可能となり、一般臨床の場において、多数の大腸腺腫を摘除する機会が増えてきている。

以前には家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis: FAP) 患者は大腸癌を発症したり、腺腫が大きくなったことにより、下血や貧血、腹痛などの症状が発生してから診断されることが多かった。しかし、大腸癌検診の普及などにより大腸内視鏡検査の受検機会が増えたことや、FAP の遺伝診療体制の充実により血縁者のサーベイランスがされることにより、未症状にて腺腫が小さな段階で診断される FAP 患者が増えてきている。

このような背景から日本の診療現場では、大腸腺腫数が比較的少ない場合や、大腸腺腫が小さい場合には、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も行われてきている。しかし、腺腫を摘除することにより大腸癌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まったく得られていないため、臨床現場における治療方針は定まっていない。

石川は、手術を希望しない FAP 患者に対して、積極的に内視鏡により大腸腺腫を摘除し、これまで内視鏡的治療が困難な大腸癌は認めていない。ただし、この結果は 1 人の内視鏡医による 1 施設での成績であるので、日本における大腸内視鏡専門施設による多施設研究により、同様の成績が得られるか否かを検討することが必要と考え、本研究を行うこととした。

本試験のエントリーが順調に行われたのちに、アスピリンを組み合わせた大腸癌予防試験を実施する予定である。

E. 結論

家族性大腸腺腫症に対して、徹底的な大腸腺腫摘除を行う前向き登録研究を行い、さらに大腸癌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。

F. 研究発表

1. 論文発表

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 SE, 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* 2011;23(2)p190-4

Yasuhiro Ito, Akira Miyauchi, Hideki Ishikawa, Mitsuhiro Hirokawa, Takumi Kudo, Chisato Tomoda, Akihiro Miya : Our experience of treatment of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma: difference in clinicopathological features of FAP-associated and sporadic patients *Endocrine Journal* 2011; 58(8)p685-689

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*

2011;84(2)p128-33

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* 2011;141(6)p2017-2025

石川秀樹 〈腸内細菌叢と疾患〉大腸癌 臨床検査 2011;55(2)p161-165

石川秀樹 遺伝性大腸癌 内科 2011;108(5)p849-853

Hiroaki Ikematsu, Yutaka Saito, Shinji Tanaka, Toshio Uraoka, Yasushi Sano, Takahiro Horimatsu, Takahisa Matsuda, Shiro Oka, Reiji Higashi, Hideki Ishikawa, Kazuhiro Kaneko : The impact of narrow band imaging for colon polyp detection : a multicenter randomized controlled trial by tandem colonoscopy *J Gastroenterol* Published online 2012

2. 学会発表

石川秀樹 第2回 K-腸疾患研究会 大腸癌はなぜ増えたのか、予防は可能なのか 講演 (2011年5月)

石川秀樹 第18回 日本がん予防学会
大腸発がんの予防介入研究の進捗・成果
口演、京都（2011年6月）

石川秀樹、第40回 日本消化器がん検診
学会近畿地方会 特別講演1

背景から考える大腸がん検診 ー減少に
転じた大腸がん死亡率をどう考えるか
講演、奈良（2011年7月）

石川秀樹 第81回 日本消化器内視鏡学
会総会 消化器内視鏡領域の臨床試験 指
定講演、名古屋（2011年8月）

石川秀樹 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 臨床試験専門家
からみた食品の機能性と安全性評価 講
演（2011年9月）

石川秀樹 第70回 日本癌学会学術総会
日本における遺伝性大腸癌の化学予防臨
床試験 シンポジウム、名古屋（2011年
10月）

中村富予、石川秀樹、酒井敏行、松浦成
昭 第70回 日本癌学会学術総会 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 ポスター、名古屋
（2011年10月）

菅野康吉、田中屋宏爾、石川秀樹、那須
淳一郎、森谷宜皓、吉田輝彦、古川洋一
第70回 日本癌学会学術総会 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、名古屋（2011年10月）

石川秀樹 大阪市東医師会講演会 大腸
癌はなぜ増えたのか、予防は可能なのか
講演、大阪（2011年10月）

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）

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

大腸ポリープ患者に対する発癌予防臨床試験

分担研究者 鈴木貞夫 名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学分野 教授

研究要旨

大腸癌化学予防薬の開発のために、低用量アスピリン腸溶錠(100mg/day)を用いた多施設二重盲検無作為割付臨床試験を実施した。臨床試験の対象は大腸腫瘍（腺腫または大腸粘膜内癌）患者である。試験薬は2年間投与する。主エンドポイントは、2年目の大腸内視鏡検査における大腸腫瘍の発生の有無とする。2007年1月から2009年7月末まで31カ月間に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。

A. 研究目的

本邦では大腸癌の罹患が急激に増加しているため、大腸癌発生を予防する方法の開発が急務である。これまでも、われわれは食生活指導、食品成分の投与などによる臨床試験を行い、多くの大腸癌予防に関する知見を得てきたが、それらによる予防効果は比較的軽度である。そこで今回は、低用量アスピリン腸溶錠を用いたより強力な大腸癌予防法の開発するために臨床試験を実施することにした。

B. 研究方法

対象者は、組織診断で確診された大腸腫瘍（粘膜内癌・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者である。他の条件として、大腸腫瘍の内視鏡的治療歴がすべて判明していること、全大腸内視鏡検査を2回以上受けて全大

腸のクリーンコロンを3カ月以内に確認していること、40歳以上、70歳以下である。

除外基準は、粘膜下浸潤(sm)以深の大腸癌の既往、抗凝固剤、抗血栓剤を服用中、脳卒中（一過性脳虚血発作：TIAを含む）の既往、大腸切除者（虫垂切除を除く）、家族性大腸腺腫症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の治療既往、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、出血性憩室炎、高度の出血性胃炎などの易出血性疾患の合併、出血傾向（血小板数10万以下、PT異常値）、癌保有、抗癌剤服用、アスピリンアレルギーの既往、妊娠中及び試験期間中に妊娠予定、非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）を週3回以上服用しているものである。

参加呼びかけは、各施設の試験担当者が、面談により対象者本人へ試験内容を

詳しく説明する。対象者がこれらの試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加を依頼する。対象者が試験参加に同意した場合は、説明文書に自署による署名を得る。

試験手順は下記の通りである。

- 1)各施設にて条件に合致した者を診察した場合、「参加者情報カード」のチェックリストを用いて、適格か否かを判断する。
- 2)適格条件を満たした場合、対象者に本試験を説明し、参加同意を得る。
- 3)参加時ケースカードに必要事項を記入する。
- 4)参加者情報を試験統計家に連絡し、割付番号を受ける。
- 5)割付番号の記載された試験薬を3カ月から6カ月分手渡す。
- 6)参加者は、1カ月毎に服用日誌と服用後PTPシートを事務局に郵送する。
- 7)定期的に受診し、次回受診日までの試験薬を手渡す。
- 8)2年目に大腸内視鏡検査を行う。

割り付けは、施設、性、年齢（60歳未満・60歳以上）を割付因子とした層別化ブロックランダム法を採用する。試験統計家の鈴木貞夫（名古屋市立大学）が症例の登録、割付を管理する。

有害事象が発生した場合、その都度、主治医は『有害事象報告書』に必要事項を記入し、事務局にFAXする。事務局は追加事項を記入の上、FAXを試験統計家に転送する。試験統計家は割付内容を記載する。有害事象がきわめて本研究において重大であると考えられたとき、または

有害事象の発生の偏りが、両群共に等しいという仮説を20%以下の危険率で棄却された場合、試験統計家は倫理モニタリング委員会委員長に直ちに報告する。倫理モニタリング委員会委員長は倫理モニタリング委員会を至急開催し、協議を行う。

参加者が試験の中止を希望した場合は、中止とする。ただし、参加者本人の意思による本試験参加への同意撤回により試験薬の服用を中止した場合でも、参加者の了解が得られれば intent to treat (ITT) 解析を行うために大腸内視鏡検査は実施する。

試験データの使用や2年目の大腸内視鏡検査受検を参加者が了解しなかった場合のみ中断とし、ITT解析には含めない。

追跡調査として、2年目の大腸内視鏡検査が終了後、その後2年から3年後に大腸内視鏡検査を実施して、その結果を把握する。その大腸内視鏡検査までは、アスピリンの服用はしないように指導する。その後も参加者の了解が得られれば、可能な限り大腸内視鏡検査結果を把握する。

使用する試験薬は、アスピリン（100mg/day）腸溶錠またはプラシーボ錠である。登録の実務はデータセンターにて行う。

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。

エントリー時に、血液検査（PT、末梢血球数、AST、ALT、 γ -GTP、尿酸、T-Chol、HDL-Chol、中性脂肪）、食事調査（FFQ）、生活習慣アンケートを行う。

1年目、2年目に服用内容認識の確認と採血による貧血確認を行う。

低用量アスピリン腸溶錠による有害事象は消化管粘膜傷害（胃痛、胃部不快感、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、小腸潰瘍）や出血傾向に起因する疾患（脳出血、吐血、下血、貧血）などが考えられる。重大な副作用（頻度不明）としてショック、出血、皮膚粘膜眼症候群、再生不良性貧血、喘息発作などが考えられる。

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（腺腫、癌）の発生の有無である。副エンドポイントは、試験期間内の有害事象発生率、他臓器癌の発生の有無、2年目の大腸内視鏡検査における新たな大腸腫瘍の大きさ・個数・組織（異型度、絨毛状腺腫成分の有無）、介入後2～3年後の大腸腫瘍発生状況、直腸粘膜のACF数、S状結腸粘膜の大腸癌関連蛋白のmRNA発現程度である。

700名の試験参加を目標とする。参加者数算定の根拠は下記の通りである。プラシーボ群の2年目の腫瘍発生率を過去の報告から25%とし、アスピリンの投与によりポリープの発生減少率を60%とした場合、両側有意水準5%の検定を実施したとき、80%の検出力を確保することができるのは、1群当たり、250人である。研究組織と各施設の参加予定人数は、阿

部孝（大阪警察病院；36人）、水野元夫（広島市民病院；30人）、岡村正造（豊橋市民病院；40人）、小西尚巳（三重県立総合病院；5人）、楠正人（三重大学消化器外科；5人）、斉田芳久（東邦鎌谷病院；40人）、田近正洋（愛知がんセンター；40人）、工藤進英（昭和大学横浜市北部病院；30人）、平田敬治（産業医科大学；18人）、田中信治（広島大学病院；30人）、権藤延久（木村病院；40人）、山村誠（神戸掖済会病院；10人）、飯室正樹（東住吉森本病院；40人）、李喬遠（守口敬任会病院；10人）、小澤平太（北里大学医学部外科；10人）、佐々木誠人・城卓志（名古屋市立大学臨床機能内科；20人）、北村信次（市立堺病院；30人）、辻井正彦（大阪大学医学部消化器内科；10人）松田尚久（国立がんセンター中央病院；40人）、佐野寧（佐野病院；40人）、杉本憲治（杉本憲治クリニック；20人）、高山哲治（札幌医科大学第4内科；60人）、石川秀樹（大阪中央病院；200人）である。

運営委員は、若林敬二、徳留信寛、酒井敏行、松浦成昭、試験統計家は、鈴木貞夫、データセンターは大谷透（メディカル・リサーチ・サポート）である。

本試験のために独立して倫理モニタリング委員会（竹下達也（和歌山県立医科大学公衆衛生学；委員長）、若林直樹（京都府立医科大学）、平栗勲（弁護士）、辻直子（近畿大学堺病院消化器内科）を設置した。

(倫理面への配慮)

本研究は、厚生労働省や関連学会等が示す指針に従って実施する。参加施設はすべて各施設の倫理委員会の承認を得てから試験を開始する。参加呼びかけは面接により行い、インフォームドコンセントを得た場合、書面により記録を残す。参加を拒否しても一切の不利益を受けないこと、いつでも参加同意を取り消す権利を持つことなどを説明する。本試験研究者と独立した倫理モニタリング委員会を設置し、試験の進捗をモニターするシステムを整える。

試験参加者の個人情報(名前、住所、電話番号、通院施設、試験開始日時、個人連絡用登録番号)は、試験精度維持のため、京都府立医科大学分子標的癌予防医学大阪研究室内に設置された事務局で管理するが、秘密保持のために十分な配慮を行う。具体的には、個人情報保護のため、参加者の個人情報にアクセスできる担当者を限定し、立ち入りが限定される部屋の鍵のかかるキャビネットに資料は保管され、データはインターネットとつながらないコンピューターのみに保存する。個人情報を含む文書等は、必ず封書による郵便を用い、FAX、E-mailは用いない。

C. 研究結果

全体会議によりプロトコルを作成し、倫理モニタリング委員会に申請、承認を得て、参加施設の倫理委員会に申請を行った。

試験薬(低用量アスピリン腸溶錠、ブラシーボ)はドイツのバイエル本社より輸入し、1シート31錠のカレンダー型PTP両面アルミ包装を行い、試験統計家により割付内容を匿名化して封印した。

倫理委員会の承認の得られた施設より参加呼びかけが開始された。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、エントリーは終了とした。

エントリー参加者のうち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例は全例ブラシーボ群であった。

D. 考察

エントリー期間を2度にわたり延期したにも関わらず、当初の目標症例数に到達することができなかった。その理由として、各施設の倫理委員会申請、承認に時間を要したこと、臨床試験を担当する医師の異動が多かったこと、想定以上にアスピリン製剤を服用者、胃潰瘍・十二

指腸潰瘍既往者が多かったこと、などがあった。

エントリー期間を終了する時点で、必要症例数を再度計算した。以前に石川らが日本にて実施した無作為割付臨床試験 (IJC, 116, 762-767, 2005) における対照群の2年目腫瘍発生率は56.1~62.8%であった。本研究と類似した米国で行われた研究(NEJM, 348, 883-890, 2003)でのアスピリンによる腫瘍発生抑制効果は0.65であった。これらのデータより、2年目の腫瘍発生率をプラシーボ群56.1%、アスピリン群36.5%とした場合、両側有意水準5%、80%の検出力を確保できる必要症例数は1群当たり101人、全症例数は202人であった。試験開始前の必要症例数算定に用いた2年目腫瘍発生率は、米国のデータを用いていたが、より本試験の実態に即したデータを用いて再計算したところ、現時点で必要症例数に達成していると考え、早く試験結果をだすことが求められていること、試験参加者に早く割付結果を伝える必要があることなどより、エントリーを終了することとした。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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).
2. 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).
3. 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).

4. 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).

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

乳腺発がん抑制物質の探索

分担研究者 今井俊夫

独立行政法人国立がん研究センター 研究所 動物実験支援施設長

研究要旨 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とともに、高レプチン血症に対する改善作用が期待される分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の乳腺発がんに対する抑制作用を検討することを目的としている。今年度は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 (+/+) 雌ラットにコーン油あるいは BCAA 添加食を与えた際の DMBA 乳腺発がんに及ぼす影響を検討した。その結果、10 週齢時における血中レプチン値は、野生型に比し Zucker (+/fa) ラットでは高値を示したが、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 雌ラットに対し 4~8 週齢時に高脂肪食 (コーン油あるいは牛脂添加食) 及び BCAA 添加食を与えた際の DMBA 乳腺発がんに及ぼす影響を検討するための実験を開始し、高脂肪食による乳腺発がん促進作用及び BCAA によるその抑制作用を示唆する結果が得られている。以上、DMBA 誘発ラット乳腺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、乳腺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。乳腺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が関与する結果が得られたが、それ以外の機序についても考慮する必要があり、今後の詳細な検討を要する。

A. 研究目的

20 歳の時点で痩せている女性は乳がんリスクが高い可能性を示す疫学データが示されているが (Suzuki R et al., 2010)、生活習慣の変化に伴う乳がんの増加の原因を裏付ける詳細なデータは

得られていない。一方、5 日間高カロリー/高脂肪食を摂取した男性においてレプチン値を含む種々の血清パラメーターの顕著な変動がみられたとの報告がある (Brons C et al., 2009)。

本研究では、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。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する。

これまでに我々が実施した研究において、レプチン受容体遺伝子のヘテロ変異体である Zucker (+/*fa*) ラットは野生型 (+/+) ラットに比して 7~11 週齢時における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を明らかにした。また、野生型 (+/+) ラットに発生する乳がんは高分化型であるのに対し、乳がんの発生がみられた Zucker (+/*fa*) ラットの約半数例には強い浸潤性と豊富な間質増生を伴う高異型度腺がんが認められたことから、若齢期の高レプチン血症が乳腺発がんの促進のみならず組織型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。また、系統特異的な影響である可能性を排除するため、F344 ラットを用いた検討を開始した。

B. 研究方法

[コーン油及び BCAA の DMBA 誘発 Zucker ラットの乳腺発がんに及ぼす影響]

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~9 週齢時の 5 週間にわたり 1) 基礎食 2) 10% コーン油添加食あるいは 3) 10% コーン油+3.0% BCAA 添加食を与えた。実験開始 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した。また、10 週齢時にはイソフルラン麻酔下にてラットの鎖骨下静脈より中間採血を行い、血中レプチン値を ELISA キット (Rat Leptin HS, YK051, 矢内原研究所) を用いて測定した。また、血中アディポネクチン、トリグリセリド (TG) 及び総コレステロール (T-Chol) 濃度についても測定した。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した。また、切迫屠殺した動物についても同様に検索した。また、切迫屠殺/最終剖検した動物についても血中レプチン値を測定した。

[コーン油/牛脂及び BCAA の DMBA 誘発 F344 ラットの乳腺発がんに及ぼす影響]
F344 雌ラット 60 匹を 5 群に分け、5 週

齢~9 週齢時の 5 週間にわたり 1) 基礎食 2) 10%コーン油添加食 3) 牛脂添加食 (Quick Fat、日本クレア) あるいは 4) 10%コーン油+3.0%BCAA 5) QF+3.0%BCAA 添加食を与える実験を開始した。実験開始 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し、現在、実験開始 16 週目である。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)

使用する動物数は最少限に留めた。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

[コーン油及び BCAA の DMBA 誘発 Zucker ラットの乳腺発がんおよびその影響]

・血清検査値 (図 1、2)

10 週齢時の中間採血における血中レ

プチン濃度は、基礎食を与えた野生型群に比し Zucker (+/fa) ラットにおいて高値 ($p < 0.01$) あるいは高値傾向を示したが、コーン油及び BCAA による影響は明らかではなかった。TG は各遺伝子型ラットにおいて、基礎食群に比し、コーン油群とコーン油+BCAA 群で高値 ($p < 0.05$) あるいは高値傾向を示し、T-Cho はコーン油+BCAA 群で低値 ($p < 0.05$) あるいは低値傾向を示した。血中アディポネクチン値に群間の差はみられなかった。

切迫屠殺/最終剖検したラットにおける血中レプチン濃度については、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基礎食群に比し高値傾向を示したが、Zucker (+/fa) ラットにおいて群間の差はみられなかった。

・体重及び摂餌量 (図 3)

群間の体重に顕著な差はみられなかった。摂餌量は、基礎食群に比しコーン油群とコーン油+BCAA 群で実験期間を通して低値傾向を示した。

・触診による乳がんの発生状況 (図 4)

発生時期については、Zucker (+/fa) ラットの各群において、野生型 (+/+) の各群に比し早期化傾向がみられた。また、各遺伝子型において、基礎食群に比し、コーン油群とコーン油+BCAA 群で腫瘍発生の早期化傾向がみられた。腫瘍体積については、Zucker (+/fa) ラットにおいて、コーン油の促進作用 ($p < 0.01, 0.05$) 及び BCAA によるその抑制傾向がみられた。

・病理組織学的検査後の乳がんの発生状況 (表 1、2)

乳がんの発生頻度については、野生型 (+/+) の各群に比し、Zucker (+/fa) ラットの各群で増加傾向を示し、特にコーン油群とコーン油+BCAA 群で明らかであった。一方、乳がんの発生数については Zucker (+/fa) ラットの基礎食群に比しコーン油群とコーン油+BCAA 群で増加傾向を示した。また、腫瘍体積については、野生型 (+/+) ラットでは基礎食群に比しコーン油群とコーン油+BCAA 群で低下傾向を示し、Zucker (+/fa) ラットでは基礎食群に比しコーン油群で増加傾向を示し、コーン油+BCAA 群でその抑制傾向が示された。乳がんの組織型については、野生型 (+/+) ラットでは低異型度の腺がんのみがみられたのに対し、Zucker (+/fa) ラットでは一部の動物に高異型度の腺がんがみられ、その発生頻度及び発生数は基礎食群に比しコーン油群とコーン油+BCAA 群で増加傾向を示した。

[コーン油/牛脂及び BCAA の DMBA 誘発 F344 ラットの乳腺発がんに関する影響]

・体重及び摂餌量 (図 5)

群間の体重に顕著な差はみられていない。摂餌量については、高脂肪食あるいは BCAA 投与期間中、基礎食群に比して低値傾向を示したが、それ以降は群間の差はみられていない。

・触診による乳がんの発生状況 (図 6)

発生時期については、QF 群において基礎食群を含む他の群に比して早期化する傾向がみられた。また、発生頻度及び発生数については、QF 群及びコーン油群において、対照群に比し増加 ($p < 0.05$) あるいは増加傾向を示し、QF+BCAA 群ではこれら 2 群よりもやや遅れて増加傾向を示している。腫瘍体積については、QF 群において対照群に比し増加傾向を示し、コーン油+BCAA 群では QF 群より遅れて増加傾向を示している。

D. 考察

Zucker ラットにおける DMBA 誘発乳がんに対するコーン油及び BCAA の影響を解析する実験において、10 週齢時における Zucker (+/fa) ラットの血中レプチン値が野生型 (+/+) に比し高値を示した。この結果は我々が以前より実施してきた検討結果と一致していた。しかし、コーン油及び BCAA による影響はみられず、5 週間程度の高脂肪食を与えることでは、十分なレプチン抵抗性は誘発されないものと考えられた。一方、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、長期間にわたり高脂肪食を与えることでレプチン抵抗性が誘発されたことが示唆された。Zucker (+/fa) ラットにおいて高脂肪食の影響がみられなかった点については、