

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）

神吉将之、魏 民、梯アンナ、山野荘太郎、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）

梯アンナ、山野荘太郎、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）

#### 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

特になし。

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

分担研究課題名：非アルコール性肝炎と肝発がんの抑制

分担研究者 清水雅仁 岐阜大学医学部附属病院 助教

研究要旨：肥満やメタボリック症候群、非アルコール性肝炎によって惹起される分子異常は肝発癌に深く関与しており、これらの分子異常を制御することは、肝発癌抑制に繋がる可能性がある。本研究において、緑茶カテキン EGCG や HMG-CoA 還元酵素阻害剤が、IGF/IGF-1 受容体シグナル活性の抑制、肝脂肪化および線維化の改善、慢性炎症状態の改善、肝 AMPK の活性化を介して、マウスの肥満関連肝腫瘍形成を抑制することが明らかになった。またアディポカインの異常と肝発癌の関連性として、①血清ビスファチン値の上昇が、肝細胞癌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、肝癌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。一方、分岐鎖アミノ酸は、ビスファチン刺激によって亢進したヒト肝癌細胞の増殖活性を抑制したが、これらの研究結果は、栄養学的介入や薬剤によって積極的に肥満関連分子異常を改善・制御することが、糖尿病や肥満を合併した慢性肝疾患患者、あるいはアルコール/非アルコール性脂肪肝炎患者の肝発癌抑制および予後改善の有効な strategy となる可能性を示唆するものである。

#### A. 研究目的

本研究は、インスリン抵抗性、IGF/IGF-1 受容体の過剰活性化、アディポカインの不均衡、内臓脂肪の増加に伴う慢性炎症状態等、肥満やメタボリック症候群に関連した様々な分子異常を標的とし改善することで肝発癌を抑制する新規肝発癌予防薬（法）を開発すること、またこれらの肥満関連分子異常の中に、肝発癌高危険群の同定（治療後早期再発予測）に有用な新規 biomarker を見いだすことを目的とする。

#### B. 研究方法

肥満関連マウス肝化学発癌モデルに、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、肥満関連肝発癌抑制の標的分子および肝発癌の予測因子として臨床的に有用な biomarker を同定する。

（倫理面への配慮）

動物を用いた研究は、岐阜大学大学院医学系研究科動物実験審査委員会の承認を得た。ヒト検体の利用に関しては、岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を得た。検体に関しては使用の同意が得られたもののみを用い、検体と個人情報との関連を無くした検体を使用した。

### C. 研究結果

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- $\alpha$  の低下、肝 TNF- $\alpha$ 、IL-6 mRNA の発現抑制)、肝 AMPK の活性化が認められた。また肝細胞癌患者において、アディポ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関連していた。分岐鎖アミノ酸製剤は、GSK-3 $\beta$  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 ( $G_0$ - $G_1$  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癌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。

### D. 考察

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癌を抑制する可能性、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、肥満関連肝発癌の有効な予防法となりうる可能性が示唆された。特に、ビスファチンやレプチンを含むアディポカインの異常が、

肝発癌や肝癌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、新規肝発癌予防法 (薬) の標的分子や、肝発癌 (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 (例: 高レプチン血症を呈する慢性肝疾患患者は、肝発癌に対して注意深い経過観察が必要である)。また、分岐鎖アミノ酸の肝癌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唆された。

### E. 結論

現在、肥満や非アルコール性脂肪肝炎の更なる増加が危惧されているが、すでに臨床で広く使用されている HMG-CoA 還元酵素阻害薬や、有害事象も少なく日常生活で容易に摂取可能な緑茶カテキンが、これらの病態に起因する様々な分子異常を改善し、肥満関連肝腫瘍形成を抑制したことは、これからの肝癌診療を考える上で大変興味深い結果と考えられる。Metabolic factor の重複、インスリン抵抗性の出現、血清アディポカインの異常等を検討することで肝発癌高危険群のスクリーニングを行い、各種生活習慣病改善薬 (糖尿病治療薬、降圧剤、脂質異常症治療薬等) や分岐鎖アミノ酸製剤、phytochemical を用いた積極的介入に基づく肝発癌予防を行えば、肥満を有する慢性肝疾患患者の予後改善が期待できる。特に分岐鎖アミノ酸製剤は、肥満を合併

した肝硬変患者の肝発癌予防において、中心的な役割を果たす薬剤であると考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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* 2011; 4: 2092-2100.
- 2) 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* 2011; 4: 396-403.
- 3) 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* 2011; 4: 128-136.
- 4) 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* 2011; 11: 281.
- 5) 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* 2011; 49: 153-158.
- 6) 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* 2011; 55: 832-843.
- 7) Shimizu M, Sakai H, Moriwaki H. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma by acyclic retinoid. *Front Biosci* 2011; 16: 759-769.
- 8) 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* 2011; 410: 108-113.
- 9) 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 2011, 2011: 540148.

10) 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 2011, 12: 8133-8145.

11) 清水雅仁、岩砂淳平、白木亮、森脇久隆. 「分岐鎖アミノ酸製剤を用いた肥満関連大腸および肝発癌予防」消化器内科 2011年第6号; 52巻: 591-596

12) 清水雅仁、岩砂淳平、今井健二、高井光治、白木亮、森脇久隆. 「インスリン抵抗性とIGF/IGF-1受容体シグナルを標的とした肥満関連肝発癌予防」消化器内科 2011年第3号; 52巻: 308-313

13) 清水雅仁、森脇久隆. 「大腸癌の予防(トピックス)(2) 緑茶カテキン」臨牀消化器内科 2011年第2号; 26巻: 213-218

14) 清水雅仁、白木亮、高井光治、永木正仁、森脇久隆. 「分岐鎖アミノ酸と肝細胞癌抑制」The Liver Cancer Journal 2010年第3号; 2巻: 200-204

## 2. 学会発表

1) 第97回日本消化器病学会総会 2011

年5月13日～15日、新潟 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 清水雅仁、森脇久隆

2) がん予防大会 2011 京都 2011年6月20日～21日、京都 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 清水雅仁、森脇久隆

3) JDDW2011 (第53回日本消化器病学会大会) 2011年10月20日～23日、福岡 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 清水雅仁、久保田全哉、森脇久隆

(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  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

前立腺発がん抑制物質の検索

分担研究者 高橋 智 名古屋市立大学大学院医学研究科実験病態病理学 教授

研究要旨 アントシアニンを豊富に含む紫トウモロコシ色素(Purple corn color, PCC)のラット前立腺発がんに対する抑制効果について検討した。PCC は側葉前立腺におけるがんの発生頻度、発生個数、腹葉前立腺におけるがんの発生個数が有意に減少させた。TUNEL 染色によるアポトーシスの検討では群間に差はみられなかったのに対し、Ki-67 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濃度依存性に有意な抑制効果が観察された。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。また、C3G においても Cyclin D1 発現の抑制が観察された。以上の結果から PCC およびその主成分である C3G は前立腺がん増殖抑制効果を示し、前立腺がん化学予防剤として有望であると考えられた。

A. 研究目的

食品着色料として多方面に使用されている紫トウモロコシ色素(Purple corn color, PCC)はアントシアニンを多量に含んでおり、これまでに大腸発がんあるいは乳腺発がんに対して抑制効果を示すことが明らかにされ、ラットを用いた90日間毒性試験においても明らかな毒性はみられないことが報告されている。昨年度はヒト前立腺がん細胞の増殖およびアンドロゲン受容体(AR)転写活性をPCCが抑制することを明らかにしたが、本年度は我々の教室で樹立した前立腺がん好発ラット(Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate, TRAP)モデルを用いて個体レベルでの抑制効果について検討した。

B. 研究方法

6週齢のTRAP雄ラットに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。実験期間中は週に1回体重測定を行い、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検索を行った。屠殺時には肝、腎および腹葉前立腺重量を測定し、血清中ホルモンを測定する目的で血液を採取した。腹葉および側葉前立腺パラフィン標本を用いて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、凍結した腹葉前立腺組織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。

(倫理面への配慮)

動物実験については名古屋市立大学動物実験委員会の許可を得、動物実験指針を遵守して行い、動物愛護に十分配慮して行った。

C. 研究結果

PCC投与による体重、肝・腎重量の変動はみられず、血清中テストステロン、エ

ストラジオール値も群間で著変はみられなかった。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、対照群で  $52.6 \pm 10.2\%$  であるのに対し、0.1% PCC 群で  $42.0 \pm 5.8\%$ 、1% PCC 群で  $32.0 \pm 4.8\%$  と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。

#### D. 考察

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、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事が明らかとなった。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、前立腺がんが抑制されたと思われた。また、その主たるアントシアニン成分は C3G である可能性が示唆された。

#### E. 結論

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紫トウモロコシ色素(PCC)の前立腺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。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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.

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.

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.

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*, in press.

## 2. 学会発表

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)

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)

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)

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)

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)

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)

## 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

特になし



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

発がんにおけるアディポカインの関与に関する解析

分担研究者 氏名 窪田直人 所属 東京大学 職名 特任准教授

研究要旨 皮膚組織は表皮組織と真皮組織からなり表皮組織の最下層に位置する基底層のケラチノサイトが角化をしながら上行し、正常表皮組織の維持や創傷治癒に重要な役割を果たしている。一方でこの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。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した。ケラチノサイトではアディポネクチン受容体 AdipoR1・AdipoR2 の発現が認められ、生理的な濃度のアディポネクチンにより細胞増殖、細胞遊走が誘導された。またアディポネクチン欠損マウスではケラチノサイトの増殖や創傷治癒が遅延しており、ここにアディポネクチンを補充すると遅延していた創傷治癒はほぼ完全に回復した。以上の結果よりアディポネクチンは再上皮化を促進させることにより早期に創傷を治癒させる可能性が示唆された。

A. 研究目的

2型糖尿病患者ではしばしば創傷治癒の遅延が認められ、創傷治癒過程の異常は、発がんのリスクを増大させることが報告されている。そこで本研究では脂肪細胞から分泌されるアディポカインに着目し、アディポカインの正常創傷治癒における役割と2型糖尿病・メタボリックシンドロームにおいて創傷治癒が遅延する分子メカニズムを解明し、これに立脚した治療を開発することを目的とする。

B. 研究方法

以前より、レプチン作用欠損マウスである ob/ob マウスを用いた検討からアディポカインの1つであるレプチンが創傷治癒促進に作用することが報告されている。

本研究では2型糖尿病や肥満でその分泌が低下しているインスリン感受性ホルモン、アディポネクチンの創傷治癒における役割について検討するため、ケラチノサイトを用いた In vitro 実験ならびに、アディポネクチン欠損マウス、糖尿病・肥満モデル動物として db/db マウスを用いて解析を行った。

（倫理面への配慮）

動物実験は、東京大学実験委員会ならびに東京大学組換え DNA 実験安全委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

ケラチノサイトではアディポネクチン受容体 AdipoR1・AdipoR2 の発現が認められ、AdipoR1 はアディポネクチン添加に

より用量依存的にその発現が増加した。ケラチノサイトを用いて MTT アッセイ・BrdU アッセイを行ったところ、生理的な濃度のアディポネクチンで細胞の増殖が認められた。さらに Boyden Chamber アッセイ・Wound Scratch アッセイを行ったところ、アディポネクチンによりケラチノサイトの遊走が誘導された。このメカニズムを解析するためケラチノサイトにおける ERK のリン酸化を検討したところ、アディポネクチン投与5分後にピークとなる ERK のリン酸化が認められ、このリン酸化は AdipoR1・AdipoR2 の発現抑制によりほぼ完全に抑制された。また MAPK 阻害薬を投与すると、アディポネクチン添加により認められたケラチノサイトの ERK のリン酸化、ケラチノサイトの細胞増殖、細胞遊走は、いずれも有意に抑制された。さらにアディポネクチン欠損マウスでは創傷治癒が遅延しており、Ki67 陽性ケラチノサイトが有意に減少しており、増殖の低下が確認された。また低アディポネクチン血症を呈する 2 型糖尿病肥満モデル動物である db/db マウスを用いて皮膚欠損マウスを作成したところ、アディポネクチン投与によりその欠損領域が有意に縮小した。

#### D. 考察

In vitro の結果からアディポネクチンはケラチノサイトに発現するアディポネクチン受容体 AdipoR1・AdipoR2 を介して増殖と遊走を誘導することにより創傷治

癒を促進していると考えられた。実際アディポネクチン欠損マウスでは創傷治癒が遅延しており、ここにアディポネクチンを補充するとほぼ完全に回復することが確認された。また、db/db マウスの結果は低アディポネクチン血症が in vivo において、創傷治癒遅延の原因となりうることを示唆していた。これらのメカニズムの一部として MAPK の関与が示唆されたが、今後これに関しては In vivo において同じような分子メカニズムが認められるのかどうか、アディポネクチンが腫瘍などではむしろ細胞増殖を抑制し抗腫瘍効果が報告されており、なぜケラチノサイトでは逆の現象が認められるのか等、その分子基盤のさらなる解析が不可欠である。

#### E. 結論

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

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kumagai K\*, Kubota N\*, Saito TI\*, 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).
2. 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* 60:617-28, 2011.
  3. 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.
  4. 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.
  5. 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.
  6. 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-Dependent Nongenomic Signaling. *Cell Metab.* 13:550-561, 2011.
  7. 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. U S A.* 108:12072-12077, 2011.
  8. Mita T, Azuma K, Goto H, Jin WL, 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.
  9. 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.
  10. Kadowaki T, Ueki K, Yamauchi T, Kubota N. SnapShot: Insulin Signaling Pathways. *Cell* 148:624-624, 2012.
  11. 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 -Cell Function and Mass in Insulin Receptor Substrate-2-Knockout Mice Fed a High-Fat Diet. *Endocrinology* 153:1093-1102, 2012.
  12. Kadowaki T, Kubota N, Ueki K, Yamauchi T. SnapShot: Physiology of Insulin Signaling. *Cell* 148:834-834, 2012.
2. 学会発表  
海外
1. Naoto Kubota, Tetsuya Kubota, Hiroki

- Kumagai, Mariko Inoue, Toshimasa Yamauchi, Kohjiro Ueki and Takashi Kadowaki: 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)
2. Keizo Nakaya, Naoto Kubota, Iseki Takamoto, Tetsuya Kubota, Hisayuki Katsuyama, Hiroyuki Sato, Shinji Hashimoto, Moritaka Goto, Takahito Jomori, Kohjiro Ueki, and Takashi Kadowaki: The Effects of SK-0403, a highly selective DPP-4 inhibitor, on  $\alpha$ -cell mass and function in haploinsufficiency of  $\alpha$ -cell-specific glucokinase mice on a high-fat diet. 71th American Diabetes Association's Scientific Sessions. (San diego, USA, 2011.06)
  3. Tetsuya Kubota, Naoto Kubota and Takashi Kadowaki: Impaired Insulin Signaling in the Endothelial Cells Reduces Insulin-Induced Glucose Uptake by the Skeletal Muscle. The 3rd Annual Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes. (Beijing, China, 2011.07)
  4. Takayoshi Sasako, Kohjiro Ueki, Mitsuru Ohsugi, Naoto Kubota, Kazuyuki Tobe, Takashi Kadowaki: Role of Sdf211, a Novel ER Stress-Related Protein, in the Regulation of Hepatic Insulin Sensitivity. The 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus (Tokyo, Japan, 2011.10)
  5. Tetsuya Kubota, Naoto Kubota, Tomokatsu Iwamura, Mariko Inoue, Hiroyuki Sato, Takanori Hayashi, Iseki Takamoto, Toshimasa Yamauchi, Kohjiro Ueki, Takashi Kadowaki: Impaired Insulin Signaling in the Endothelial Cells Reduces Insulin-induced Glucose Uptake by the Skeletal Muscle. The 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus (Tokyo, Japan, 2011.10)
  6. Miki Okada Iwabu, Toshimasa Yamauchi, Masato Iwabu, Naoto Kubota, Kohjiro Ueki, Takashi Kadowaki: AdipoR2 in Endothelial Cells and AdipoR1 in Macrophages Play Pivotal Roles in the Prevention of Atherosclerosis in Vivo. The 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus (Tokyo, Japan, 2011.10)
- 国内
1. 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 (2011 年 4 月、神戸)
  2. 庄嶋伸浩, 原一雄, 堀越桃子, 高橋倫子, 岡畑純江, 藤田逸人, 野田光彦, 油谷浩幸, 大杉満, 窪田直人, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「HIPK3(homeodomain interacting protein kinase 3)のインスリン分泌への影響」第 84 回日本内分泌学会学術総会 (2011 年 4 月、神戸)
  3. 岩部美紀, 山内敏正, 岩部真人, 窪田直人, 植木浩二郎, 門脇孝:「アディポネクチン経路の動脈硬化における病態生理的意義の解明」第 84 回日本内分泌学会学術総会 (2011 年 4 月、神戸)
  4. 井上真理子, 窪田直人, 窪田哲也, 熊谷洋紀, 河合智子, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「中枢の IRS-2 の糖代謝調節における役割の解明 脳特異的 IRS-2 欠損マウスを用いて」第 84 回日本内分泌学会学術総会 (2011 年 4 月、神戸)
  5. 笹子敬洋, 植木浩二郎, 大杉満, 窪田直人, 戸邊一之, 門脇孝:「新規小胞体ストレス調節因子 Sdf211 による摂食時の肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討」第 84 回日本内分泌学会学術総会 (2011 年 4 月、神戸)
  6. 栗澤元晴, 植木浩二郎, 窪田直人, 山内敏正, 山下聡, 浅原弘嗣, 門脇孝:「アディポネクチンによる抗糖尿病作用の新規メカニズム」第 84 回日本内分泌学会学術総会 (2011 年 4 月、神戸)
  7. 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 (2011 年 5 月、札幌)
  8. 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 (2011年5月、札幌)

9. 渡部拓, 竹内倫徳, 窪田直人, 坂上慎二, 後藤知紗, 窪田哲也, 西村正治, 三品昌美, 門脇孝:「インスリン感受性調節におけるインターロイキン 33 の役割について」第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2011年5月、札幌)
10. 窪田哲也, 窪田直人, 熊谷洋紀, 井上真理子, 山内敏正, 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 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2011年5月、札幌)
11. 勝山修行, 大杉満, 田中治彦, 窪田直人, 植木浩二郎, 門脇孝:「内臓脂肪蓄積の指標はクランプ法によるインスリン抵抗性と相関する」第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2011年5月、札幌)
12. 高本偉碩, 窪田直人, 中屋恵三, 熊谷勝義, 小畑淳史, 勝山修行, 窪田哲也, 北村忠弘, 植木浩二郎, 門脇孝:「膵β細胞の Tcf712 は膵β細胞量維持に重要な役割を果たしている」第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2011年5月、札幌)
13. 熊谷洋紀, 高橋雄大, 窪田直人, 窪田哲也, 井上真理子, 河合智子, 門脇孝:「プロスタサイクリン誘導体、ベラプロストナトリウムと低用量ピオグリタゾンの併用による糖尿病改善作用の検討」第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2011年5月、札幌)
14. 岩部美紀, 山内敏正, 岩部真人, 窪田直人, 植木浩二郎, 門脇孝:「AdipoR 欠損マウスを用いたアディポネクチン経路の動脈硬化における病態生理的意義の解明」第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2011年5月、札幌)
15. 中屋恵三, 窪田直人, 高本偉碩, 窪田哲也, 佐藤寛之, 勝山修行, 橋本信嗣, 後藤守兄, 城森孝仁, 植木浩二郎, 門脇孝:「DPP-4 阻害薬の 2 型糖尿病モデル動物に対する抗糖尿病作用」第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2011年5月、札幌)
16. 井上真理子, 窪田直人, 窪田哲也, 熊谷洋紀, 河合智子, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「中枢の IRS-2 の糖代謝調節における役割の解明 脳特異的 IRS-2 欠損マウスを用いて」第 54 回日本糖尿病学会年

次学術集会 (2011年5月、札幌)

17. 小畑淳史, 窪田直人, 高本偉碩, 鈴木昌幸, 荻田仁士, 本田清史, 池田幸弥, 植木浩二郎, 門脇孝:「新規 SGLT2 阻害薬 CSG452 の in vivo における抗糖尿病作用の解析」第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2011年5月、札幌)
18. 笹子敬洋, 植木浩二郎, 岩根亜弥, 金子和真, 小林正稔, 粟澤元晴, 岡崎由希子, 大杉満, 窪田直人, 戸邊一之, 門脇孝:「新規小胞体ストレス調節因子 Sdf211 による肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討」第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2011年5月、札幌)
19. 粟澤元晴, 植木浩二郎, 金子和真, 窪田直人, 山内敏正, 小林正稔, 岩根亜弥, 笹子敬洋, 山下聡, 浅原弘嗣, 門脇孝:「アディポネクチンによる新たなインスリン感受性亢進作用の同定」第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2011年5月、札幌)
20. 笹子敬洋, 植木浩二郎, 大杉満, 窪田直人, 戸邊一之, 門脇孝:「新規小胞体ストレス調節因子 Sdf211 による摂食時の肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討」第 47 回日本肝臓学会総会 (2011年6月、東京)
21. 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 (2011年9月 淡路)
22. 笹子敬洋, 植木浩二郎, 大杉満, 窪田直人, 戸邊一之, 門脇孝:「新規小胞体ストレス調節因子 Sdf211 による摂食時の肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討」第 32 回日本肥満学会 (2011年9月 淡路)
23. 鈴木洋子, 石塚典子, 清水弘行, 大坂寿雅, 窪田直人, 窪田哲也, 門脇孝, 井上修二:「視床下部腹内側核 (VMH) 破壊肥満モデルではアディポネクチン (ADN) 産生が亢進する」第 32 回日本肥満学会 (2011年9月 淡路)
24. 岩部美紀, 山内敏正, 岩部真人, 窪田直人, 植木浩二郎, 門脇孝:「アディポネクチン経路の動脈硬化における病態生理的意義の解明」第 32 回日本肥満学会 (2011

年 9 月 淡路)

25. 小島敏弥, 眞鍋一郎, 大石由美子, 佐々木努, 窪田直人, 北村忠弘, 門脇孝, 永井良三:「転写因子 KLF5 は AgRP を抑制し摂食を調節する」第 32 回日本肥満学会 (2011 年 9 月 淡路)
26. 勝山修行, 大杉満, 田中治彦, 高本偉碩, 窪田直人, 植木浩二郎, 門脇孝:「内臓脂肪蓄積の指標は高インスリン正常血糖クランプ法によるインスリン抵抗性と相関する」第 32 回日本肥満学会 (2011 年 9 月 淡路)
27. 渡部拓, 竹内倫徳, 窪田直人, 坂上慎二, 後藤知紗, 辻野一三, 窪田哲也, 三品昌美, 門脇孝, 西村正治:「インスリン感受性調節におけるインターロイキン 33 の役割について」第 32 回日本肥満学会 (2011 年 9 月 淡路)
28. 窪田哲也, 窪田直人, 佐藤寛之, 岩村智勝, 井上真理子, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「チアゾリジン誘導体の抗動脈硬化作用におけるアディポネクチンの役割の解明」第 32 回日本肥満学会 (2011 年 9 月 淡路)
29. 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 (2011 年 10 月 東京)
30. 高本偉碩, 窪田直人, 小畑淳史, 熊谷勝義, 勝山修行, 窪田哲也, 北村忠弘, 植木浩二郎, 門脇孝:「膵β細胞の Tcf712 は膵β細胞量維持に重要な役割を果たしている」第 61 回日本体質医学会総会 (2011 年 10 月 東京)
31. 庄嶋伸浩, 原一雄, 藤田逸人, 堀越桃子, 高橋倫子, 高本偉碩, 野田光彦, 油谷浩幸, 窪田直人, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「HIPK3 (homeodomain interacting protein kinase 3) のインスリン分泌への影響」第 61 回日本体質医学会総会 (2011 年 10 月 東京)
32. 岩部美紀, 山内敏正, 岩部真人, 窪田直人, 植木浩二郎, 門脇孝:「アディポネクチン受容体の動脈硬化における病態生理的意義の解明」第 61 回日本体質医学会総会 (2011 年 10 月 東京)
33. 笹子敬洋, 植木浩二郎, 大杉満, 窪田直人, 戸邊一之, 門脇孝:「新規小胞体ストレス調節因子 Sdf211 による肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討」第 61 回日本体質医学会総会 (2011 年 10 月 東京)
34. 井上真理子, 窪田直人, 窪田哲也, 岩村智勝, 佐藤寛之, 林高則, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「中枢の IRS-2 の糖代謝調節における役割の解明-脳特異的 IRS-2 欠損マウスを用いて-」第 61 回日本体質医学会総会 (2011 年 10 月 東京)
35. 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 (2011 年 10 月、岐阜)
36. 高本偉碩, 窪田直人, 中屋恵三, 熊谷勝義, 小畑淳史, 勝山修行, 窪田哲也, 植木浩二郎, 門脇孝:「膵β細胞の Tcf712 は膵β細胞量維持に重要な役割を果たしている」第 25 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (2011 年 11 月 東京)
37. 栗澤元晴, 植木浩二郎, 山内敏正, 窪田直人, 小林正稔, 金子和真, 山下聡, 浅原弘嗣, 春日雅人, 門脇孝:「アディポネクチンによる抗糖尿病作用の新規メカニズム」第 25 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (2011 年 11 月 東京)
38. 井上真理子, 窪田直人, 窪田哲也, 熊谷洋紀, 河合智子, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「中枢の IRS-2 の糖代謝調節における役割の解明-脳特異的 IRS-2 欠損マウスを用いて-」第 25 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (2011 年 11 月 東京)
39. 中屋恵三, 佐藤寛之, 窪田直人, 高本偉碩, 窪田哲也, 勝山修行, 橋本信嗣, 後藤守兄, 城森孝仁, 植木浩二郎, 門脇孝:「肥満・インスリン分泌不全を呈する 2 型糖尿病モデル動物に対する DPP-4 阻害薬の長期投与効果」第 25 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (2011 年 11 月 東京)
40. 笹子敬洋, 植木浩二郎, 大杉満, 窪田直人, 戸邊一之, 門脇孝:「新規小胞体ストレス調節因子 Sdf211 による摂食時の肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討」第 25 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (2011 年 11 月 東京)

41. 窪田哲也, 窪田直人, 熊谷洋紀, 井上真理子, 河合智子, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「骨格筋のインスリン感受性調節における血管内皮細胞のインスリンシグナルの役割の解明」第25回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会(2011年11月 東京)
42. 岩部美紀, 山内敏正, 岩部真人, 窪田直人, 植木浩二郎, 門脇孝:「AdipoR欠損マウスを用いたアディポネクチン経路の動脈硬化における病態生理的意義の解明」第25回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会(2011年11月 東京)
43. 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(2011年11月 東京)
44. 吉田真梨子, 山口一樹, 松尾祥子, 橋本唯史, 窪田直人, 若林朋子, 門脇孝, 岩坪威:「2型糖尿病とアルツハイマー病を結ぶ分子機構の解明」第30回日本認知症学会学術集会(2011年11月 東京)
45. 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(2012年2月 名古屋)
46. 井上真理子, 窪田直人, 窪田哲也, 岩村智勝, 佐藤寛之, 林高則, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝1:「中枢のIRS-2は肝臓のインスリン感受性を調節する」第26回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会(2012年2月 名古屋)
47. 小畑淳史, 窪田直人, 高本偉碩, 鈴木昌幸, 本田清史, 池田幸弥, 植木浩二郎, 門脇孝:「新規SGLT2阻害薬Tofogliflozinのin vivoにおける抗肥満、抗糖尿病作用の解析」第26回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会(2012年2月 名古屋)
48. 笹子敬洋, 植木浩二郎, 大杉満, 窪田直人, 戸邊一之, 門脇孝:「新規小胞体ストレス調節因子Sdf211による肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討」第26回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会(2012年2月 名古屋)
49. 桜井賛孝, 高本偉碩, 窪田直人, 熊谷勝義, 小畑淳史, 植木浩二郎, 門脇孝:「新たな脂肪細胞特異的Cre発現マウスの作製と解析」第26回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会(2012年2月 名古屋)
50. 窪田哲也, 窪田直人, 佐藤寛之, 岩村智勝, 井上真理子, 林高則, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「チアゾリジン誘導体はアディポネクチン依存性・非依存性に動脈硬化を抑制する」第26回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会(2012年2月 名古屋)
51. 岩部美紀, 山内敏正, 岩部真人, 窪田直人, 門脇孝:「アディポネクチン受容体の動脈硬化における病態生理的意義の解明」第26回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会(2012年2月 名古屋)
52. 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～」(ランチョンセミナー)第46回糖尿病学の進歩(2012年3月 盛岡)
53. 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(2012年3月 京都)

#### 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

該当なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石川秀樹	腸内共生系の破綻と疾病		6.5 癌 腸内共生系のバイオサイエンス	財団法人日本ビフィズス菌センター編		2011 6章	242-246

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 <sup>y</sup> mice.	Int. J. Cancer	129	528-535	2011
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
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
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
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	40	2000-2008	2011



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	1234-1 240	2011
Takasu, S., Mutoh, M., Takahashi, M., Nakagama, H.	Lipoprotein lipase as a candidate target for cancer prevention/therapy.	Biochem. Res. Int.	2012	in press	2012
Fujii, G., Yamamoto, M., Takahashi, M., Mutoh, M.	Role of adipocytokines in colorectal carcinogenesis.	Curr. Res. in Cancer	5	39-48	2011
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.	Volum e 2011	Articl e ID 603740	2011
Tanaka, T., Tanaka, M., Takahiro Tanaka.	Oral carcinogenesis and oral cancer chemoprevention: a review.	Pathol. Res. Int.	Volum e 2011	Articl e ID 431246	2011
Tanaka, T., Miyazawa, K., Tsukamoto, T., Kuno, T., Suzuki, K.	Pathobiology and chemoprevention of bladder cancer.	J. Oncol.	Volum e 2011	Articl e 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	7495-7 509	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	227-23 3	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	924-93 4	2011
Toyoda-Hokaiwado, N., Yumiko Yasui, Y., Mina	Chemopreventive effects of sylimarin against 1,2-dimethylhydrazene-induced	Carcinogenesis	32	1512-1 517	2011

Muramatsu, M., Kenichi Masumura, K., Makiko Takamune, M., Masami Yamada, M., Toshihiro Ohta, T., <u>Takuji</u> <u>Tanaka, T.</u> , Nohmi, T.	carcinogenicity and genotoxicity in the colon of <i>gpt</i> delta rats.				
Yasui, Y., Hosokawa, M., Mikami, N., Miyashita, K., <u>Tanaka, T.</u>	Dietary astaxanthin inhibits colitis and colitis-associated colon carcinogenesis in mice via modulation of the inflammatory cytokines.	Chem. Biol. Interact.	193	79-87	2011
Inoue, H., Akiyama, S., Maeda-Yamamoto, M., Nesumi, A., <u>Tanaka, T.</u> , 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., <u>Tanaka, T.</u> , 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
Hata, K., Kubota, M., <u>Shimizu, M.</u> , Moriwaki, H., Kuno, T., <u>Tanaka, T.</u> , Hara, A., Hirose, Y.	C57BL/KsJ- <i>db/db-Apc<sup>Min/+</sup></i> mice exhibit an increased incidence of intestinal neoplasms.	Int. J. Mol. Sci.	12	8133-8145	2011
Kubota, M., <u>Shimizu, M.</u> , Sakai, H., Yasuda, Y., Terakura, D., Baba, A., Ohno, T., Tsurumi, H., <u>Tanaka, T.</u> , Moriwaki, H.	Preventive effects of curcumin on the development of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ- <i>db/db</i> obese mice.	Nutr. Cancer	64	72-79	2011
Toyoda-Hokaiwado, N., Yasui, Y., Takamune, M., Yamada, M., Muramatsu, M., Masumura, K., Ohta, T., <u>Tanaka, T.</u> , Nohmi, T.	Modulatory effects of capsaicin on <i>N</i> -diethylnitrosamine (DEN)-induced mutagenesis in <i>Slamonella typhimurium</i> YG7108 and DEN-induced hepatocarcinogenesis in <i>gpt</i> delta transgenic rats.	Genes Environment	33	160-166	2011

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
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
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
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.	Clinical Cancer Research	17	3803 - 3011	2011
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.	Journal of Gastroenterology	47	56 - 64	2012
Tanaka, S.,	Mid-term prognosis after endoscopic	Dig Endosc	23(2)	190-19	2011

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.	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.			4	
Ito, Y. Miyachi, 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 Endocrine.	Journal	58(8)	685-689	2011
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(2)	128-133	2011
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(6)	2017-2025	2011
石川秀樹	〈腸内細菌叢と疾患〉	大腸癌 臨床検査	55(2)	161-165	2011
石川秀樹	遺伝性大腸癌	内科	108(5)	849-853	2011