

6週齢のTRAP雄ラットにLuteolinを20, 100 ppmの濃度で混餌投与し、Luteolin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た。剖検時に前立腺、肝および腎を採取し、重量測定とともに血清中テストステロン、エストラジオールを測定する目的で血液を採取した。前立腺組織の一部は凍結保存し、活性酸素解析およびmRNA発現解析に用いた。TRAPラットの前立腺では、4週齢で前がん病変であるprostatic intraepithelial neoplasia (PIN)を、15週齢でほぼ全例に分化型腺がんが発生する。PINは異型上皮細胞が腺房内に乳頭状に増殖し内腔を占拠する病変で、乳頭状病変が腔の半分以下の場合を低異型度PIN、半分以上占める場合を高異型度PINと定義した。細胞異型とともに極性の消失や管腔癒合など構造異型を認める病変を腺がんと定義し、これら病変の発生頻度を各葉に分けて検討した。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、細胞増殖およびアポトーシスを評価した。活性酸素解析については、前立腺側葉凍結組織を薄切した後、DHE法によって評価した。また、凍結した前立腺側葉組織から抽出したtotal RNAを用いてマイクロアレイ解析を行い、前立腺側葉における炎症性サイトカインのmRNA発現量を定量RT-PCRにより確認した。

(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

(i) NASH 関連肝発がんに対する予防効果の検討

2週間のMCD飼料投与により、肝にはNASHの組織変化のうち脂肪変性が誘導され、Cx32 Δ Tg および Wt ラット両者でその程度に明らかな差を認めなかった。Wt ラットでは、対照群と比較して Luteolin 投与群で有意に脂肪変性の抑制を認めた。12週時における脂肪変性は、2週時と同様にWtラットにおいてLuteolin投与による抑制効果が見られた。炎症の程度は、Wtと比較してCx32 Δ Tg ラットで有意に増強され、いずれのジェノタイプにおいてもLuteolin投与により有意な改善を認めた。その結果、脂肪変性と炎症の程度を表すNASは、Cx32 Δ Tg、Wtラットでそれぞれ 6.6 ± 1.2 、 5.6 ± 0.5 と、Cx32 Δ Tg ラットで有意に高値を示した。また、Luteolin投与によりCx32 Δ Tg、Wtラットでそれぞれ 5.5 ± 1.0 、 4.1 ± 1.0 と有意に低下した。線維化はWtラットに比較してCx32 Δ Tg ラットで顕著であり、Luteolin投与による改善を認めた。GST-P陽性細胞巢は、Cx32 Δ Tg ラットにおいてLuteolin投与による抑制を認め、MCD飼料投与後2週の時点で数および大きさが、12週時では数が有意に減少した。また定量RT-PCRの結果、炎症に関連する炎症性サイトカイン(Tnf- α , Ifn-g, Il-6, Il-18, Il-1b)のうち、Il-18は、ジェノタイプによらずLuteolin投与群で有意に低下した。また、Il-1b、Il-6はCx32 Δ Tgにおいて、

Tnf- α はWtラットにおいてLuteolin投与群で有意に低下した。線維化に関連する炎症性サイトカイン(Tgf- β , Colla1, Ctgf)の mRNA 発現量では、Tgf- β はジェノタイプによらずLuteolin投与群で有意に低下し、Colla1 および Ctgf は Cx32 Δ Tg ラットにおいてLuteolin投与群で有意に低下を認めた。

DHE 染色の解析結果、MCD 飼料投与によりWtと比較してCx32 Δ Tg ラットで有意な酸化ストレスレベルの上昇を認め、いずれのジェノタイプにおいてもLuteolin投与群で酸化ストレスの減少が観察された。

Cx32 タンパクは、肝細胞における主要なギャップ結合タンパクで、正常肝では肝細胞膜に強発現している。NASHをきたしたWtラットの肝では、MCD 飼料投与 2、12 週時のいずれにおいても、肝細胞膜上の Cx32 発現は著明に減少しており、とくに脂肪変性した肝細胞における発現低下が目立った。一方で、Luteolin投与によりCx32発現の減少は軽減された。

(ii) 前立腺発がんに対する予防効果の検討

実験期間中にLuteolin投与群による摂餌量変化や体重増加に影響は見られなかった。また、肝、腎および前立腺腹葉重量に群間差は観察されなかった。血中テストステロン値はLuteolin投与群(20 ppm: 6.83 ± 3.75 ng/ml, 100 ppm: 8.57 ± 2.34 ng/ml)で有意な上昇を認めた(対照群: 3.27 ± 0.81 ng/ml)。一方、エストラジオール値(対照群, Luteolin 20, 100 ppm 投与群: 16.2 ± 3.9 , 17.6 ± 6.6 , 20.2 ± 5.5 pg/ml)に群間差は見られなかった。また、肝、腎を病理組織学的に検討した

が、Luteolin投与による毒性変化は明らかではなかった。腹葉、側葉いずれも全例に腺がんが観察され、側葉ではLuteolin 20, 100 ppm 投与群でそれぞれ8/12匹(67%)、7/12匹(58%)と低下し、100 ppm 投与群では有意な低下を認めた。腺房ごとに低異型度PIN、高異型度PIN、腺がんの3種類の病変に分類し、全腺房に対する割合を評価した結果、腹葉、側葉のいずれにおいてもLuteolin投与群で腺がんの割合は有意に低下し、低異型度PINの割合が有意に上昇した。Ki67 標識率は前立腺腹葉ではLuteolin濃度依存性に、側葉ではLuteolin 100 ppm 投与群で低下した。アポトーシス標識率は腹葉、側葉のいずれにおいても有意な上昇を認めた。側葉組織内における活性酸素量はDHE法によりLuteolinを投与することで濃度依存性に有意に低下していた。マイクロアレイ解析にてLuteolin投与により発現低下する遺伝子として抽出したGpx2について定量的RT-PCR解析を行ったところ、Luteolin投与群で低下している事が確認された。また、炎症性サイトカイン(Tnf- α , Tgf- β 1, Ifn- γ , Il-18, Il-1 β)のうち、Il-1 β の mRNA 発現は、Luteolin投与群で有意に低下した。

D. 考察

Luteolinにより、ラットNASHの進展およびNASH関連肝発がんを抑制できることが示された。本実験で用いたLuteolin投与量では体重抑制などの明らかな毒性は観察されなかった。今回の実験では、Cx32 Δ Tg ラットをNASHの進展リスクである加齢を表現するモデルとして用い、より進行したNASHの形

成を試みた。想定通りに Cx32 Δ Tg では Wt ラットと比較して、酸化ストレスの亢進および NASH の明確な進展が組織学的、遺伝子学的に示された。このことから、Cx32 が担う肝組織のホメオスタシス維持機構は酸化ストレスを制御し、NASH の進展を抑制していることが明らかとなった。

Luteolin 経口摂取は、Wt ラットでは、脂肪変性と炎症細胞浸潤を主体に、Cx32 Δ Tg ラットでは炎症細胞浸潤、線維化および前がん病変の発生に対して予防効果を示した。ジェノタイプ間に見られた NASH 抑制効果の差異は、上記の Cx32 による NASH の進行抑制作用が関与していると思われる。Cx32 Δ Tg ラットでは、内在性 Cx32 機能が NASH の進行に関わらず強制的に阻害されているのに対し、Wt ラットでは、NASH の進行とともに Cx32 のタンパク発現は著明に低下することがわかった。興味深いことに Luteolin の投与により Wt ラットでは Cx32 の発現は比較的保持されることが明らかとなり、Luteolin は、Cx32 依存性および非依存性の経路を介して、NASH および NASH 関連肝発がんを抑制することが示唆された。

ヒトにおいて、肝細胞における Cx32 発現は慢性肝炎、肝硬変や肝細胞がんなどの慢性肝疾患や加齢によりその発現が減少することが報告され、肝機能と Cx32 発現の関連が示唆されている (J Gastroenterol, 39:763-768, Toxicol Pathol, 40:715-721, 2012)。本研究では、新たに NASH においても Cx32 発現の低下が明らかとなったが、Cx32 発現に関わらず Luteolin が NASH の抑制作用を発揮することが示されたため、肝

機能によらず様々なヒトを対象に NASH 関連肝がんの予防物質として使用できる可能性が示唆された。

また、Luteolin は TRAP ラットにおける前立腺発がんも抑制することが明らかとなった。発がん抑制メカニズムとして、細胞増殖抑制、アポトーシス誘導と酸化ストレスの抑制が考えられた。マイクロアレイ解析の結果、Luteolin 投与により発現が低下する遺伝子候補として、酸化ストレス応答遺伝子 Gpx2 が挙げられた。定量 RT-PCR の結果、Luteolin 20 ppm、100 ppm 群いずれにおいても、対照群と比較して、Gpx2 mRNA 発現は有意に低下していた。これまでに我々は、ラットおよびヒトの乳腺、肝、前立腺において、GPX2 が発がんおよびがんの増殖に関与していることを報告してきた (Cancer Res, 67:11353-11358, Toxicology, 311:115-123, Carcinogenesis, in press)。そのうち前立腺に関しては、Gpx2 は去勢抵抗性前立腺がんの増殖を、酸化ストレス制御を介して促進し、その予後に関与することが明らかとなっている。一方、前立腺のがん化過程における Gpx2 の役割は、ほとんど報告がなされておらず、今後は前立腺発がん初期過程における Gpx2 の役割について解析し、Luteolin による前立腺発がん予防効果における Gpx2 の関与を明確にする予定である。

がんに対する化学予防物質は長期的に服用する事を想定しているため、安価であるとともに副作用が極めて少なく、できればサプリメントとして苦もなく服用できるものが望まれる。今回の実験結果は、Luteolin による NASH 関連肝発がんおよび前立腺発がん抑

制効果を明確に示すとともに、高濃度で投与されながらも毒性変化に乏しく、がん化学予防剤として有望であることが示唆された。化学予防剤の検索には、その発がん抑制効果の確認とともに、適切な用量、毒性発現の有無、物質の代謝や排出などの情報が必須であり、動物モデルを用いた検討は、化学予防物質の検出において必要不可欠であると言える。今回の実験で、NASH 関連肝がんと前立腺がんに対し、Luteolin 投与により共通に見られた現象として、組織内活性酸素の抑制による酸化ストレスの低下が挙げられ、酸化ストレスとがんの増殖活性の関係を検討することにより、NASH 関連肝がんおよび前立腺がん化学予防剤としての機能を詳細に検索する予定である。

E. 結論

MCD 飼料誘発ラット NASH モデルおよび前立腺がん好発トランスジェニックラットを用いて、それぞれ Luteolin の NASH 関連肝発がんと前立腺発がんに対する影響を検討した。その結果、Luteolin は、毒性変化を伴わず、NASH 関連肝発がんおよび前立腺発がんを抑制することが明らかとなり、両者に対する Luteolin の共通な発がん抑制メカニズムとして、酸化ストレスの抑制が示唆された。これらの結果から Luteolin は、NASH 関連肝がんおよび前立腺がんに対する化学予防剤として有望であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kobayashi, D., Kawai, N., Sato, S., Naiki, T., Yamada, K., Yasui, T., Tozawa, K., Kobayashi, T., Takahashi, S., Kohri, K. Thermo-therapy using magnetic cationic liposomes powerfully suppresses prostate cancer bone metastasis in a novel rat model. *Prostate*, 73:913-922, 2013.

Pitchakarn, P., Chewonarin, T., Ogawa, K., Suzuki, S., Asamoto, M., Takahashi, S., Shirai, T., Limtrakul, P. Ellagic acid inhibits migration and invasion by prostate cancer cell lines. *Asian Pac J Cancer Prev.*, 14:2859-2863, 2013.

Suzuki, S., Pitchakarn, P., Sato, S., Shirai, T., Takahashi, S. Apocynin, an NADPH oxidase inhibitor, suppresses progression of prostate cancer via Rac1 dephosphorylation. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 65:1035-1041, 2013.

Tang, D., Kryvenko, O.N., Wang, Y., Trudeau, S., Rundle, A., Takahashi, S., Shirai, T., Rybicki, B.A. 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo-[4,5-b]pyridine(PhIP)-DNA adducts in benign prostate and subsequent risk for prostate cancer. *Int. J. Cancer*, 133:961-971, 2013.

Suzuki, S., Shiraga, K., Sato, S., Punfa, W., Naiki-Ito, A., Yamashita, Y., Shirai, T., Takahashi, S. Apocynin, an NADPH oxidase inhibitor, suppresses rat prostate carcinogenesis. *Cancer Sci.*, 104:1711-1717, 2013.

Osada, S., Suzuki, S., Yoshimi, C.,
Matsumoto, M., Shirai, T., Takahashi, S.,
Imagawa, M.: Elevated expression of
coactivator-associated arginine
methyltransferase 1 is associated with early
hepatocarcinogenesis. *Oncol. Rep.*, 30:
1669-1674, 2013.

Suzuki, S., Pitchakarn, P., Ogawa, K.,
Naiki-Ito, A., Chewonarin, T., Punfa, W.,
Asamoto, M., Shirai, T., Takahashi, S.:
Expression of glutathione peroxidase 2 is
associated with not only early
hepatocarcinogenesis but also late stage
metastasis. *Toxicology*, 311: 115-123, 2013.

Sato, S., Suzuki, S., Naiki-Ito, A., Komiya,
M., Long, N., Kato, H., Sagawa, H.,
Yamashita, Y., Shirai, T., Takahashi, S.
Establishment of an invasive prostate cancer
model in transgenic rats by intermittent
testosterone administration. *J. Toxicol.*
Pathol., in press.

Naiki, T., Naiki-Ito, A., Asamoto, M., Kawai,
N., Tozawa, K., Etani, T., Sato, S., Suzuki,
S., Shirai, T., Kohri, K., Takahashi, S. GPX2
overexpression is involved in cell
proliferation and prognosis of castration
resistant prostate cancer. *Carcinogenesis*, in
press.

2. 学会発表

高橋智、前立腺癌の病理組織学的診断～
Gleason 分類を中心に～、卒後教育プログラ
ム「泌尿器科腫瘍：泌尿器がんの病理診断

の基礎知識」、第 101 回日本泌尿器科学会
総会、札幌(2013 年 4 月)

鈴木周五、佐藤慎哉、白井智之、高橋智、
NADPH oxidase 阻害剤 Apocynin によるラッ
ト前立腺発癌抑制効果、第 102 回日本病理
学会総会、札幌(2013 年 6 月)

佐川弘之、内木綾、佐藤慎哉、竹山廣光、
高橋智。ラット非アルコール性脂肪肝炎に
対する Luteolin の予防効果の検討、第 20
回日本がん予防学会、東京(2013 年 7 月)

佐川弘之、内木綾、加藤寛之、鈴木周五、
竹山廣光、高橋智。ラット非アルコール性脂
肪肝炎に対するルテオキンの予防効果とコ
ネキシン 32 の役割の検討、第 72 回日本癌
学会学術総会、横浜(2013 年 10 月)

内木綾、加藤寛之、久野壽也、高橋智。ラッ
ト非アルコール性脂肪肝炎における
Connexin 32 の役割と luteolin による予防効
果、第 30 回日本毒性病理学会、徳島(2014
年 1 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。

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

肝がん発症におけるインスリンシグナルの寄与について肝臓特異的 IRS-1 欠損マウスにジエチルニトロサミン (DEN) 投与実験を行った。肝臓特異的 IRS-1 欠損マウスでは DEN 誘導性の腫瘍の増大、進展が有意に低く、炎症、増殖能の低下が認められた。また代謝関連分子について検討すると、インスリンシグナルやワールブルク効果の減弱、脂肪酸酸化、脂肪分解が抑制されていた。以上の結果から肝臓細胞がんの進展に IRS-1 を介したインスリンシグナルが重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

A. 研究目的

高脂肪食や運動不足といったエネルギー過剰の生活習慣は肥満・内臓脂肪蓄積を引き起こし、異所性脂肪蓄積や炎症、インスリン抵抗性やそれに伴う高インスリン血症をきたす。近年、耐糖能異常や脂質異常症、高血圧に加え、NAFLD もまた、これらを基盤病態としてその発症が促進され、心血管腎疾患に加え、肝がん発症・進展増加に深く寄与していると考えられる。インスリンは血糖降下作用を有する代謝ホルモンであるが、同時に増殖因子の側面を持つ。NAFLD を背景とした肝がん増加において、インスリン抵抗性改善を介した高インスリン血症の改善

が重要であることを示す目的で、インスリンの受容体と結合する IRS-1 を肝臓特異的に欠損させたマウスと野生型マウスを作成し、IRS-1 欠損のジエチルニトロサミン (DEN) による肝腫瘍生成への影響を検討した。

B. 研究方法

肝がん発症におけるインスリンシグナルの寄与を明らかにする目的で、肝臓特異的の IRS-1 を欠損させたマウスを作成した。次にこのマウスと野生型マウスにジエチルニトロサミン (DEN) を投与することにより肝臓腫瘍を作成した。DEN 誘導肝臓腫瘍径の測定及び炎症や増殖能関連因子の発現変化を

RT-リアルタイム PCR にて評価した。また代謝関連分子、特にインスリンシグナルやワールブルク効果、脂肪酸酸化、脂肪分解に関わる分子の発現変化を評価した。

(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

肝臓特異的 IRS-1 欠損マウスでは DEN 誘導性の腫瘍の増大、進展が有意に低く、炎症、増殖能の低下が認められた。また代謝関連分子について検討すると、インスリンシグナルやワールブルク効果の減弱、脂肪酸酸化、脂肪分解が抑制されていた。以上の結果から肝臓細胞がんの進展に IRS-1 を介したインスリンシグナルが重要な役割を果たしている可能性が示された。

D. 考察

NAFLD や脂肪肝の合併が肝臓発がんを促進することがわかって来た。インスリンは血糖降下作用を有する代謝ホルモンであるが、同時に増殖因子の側面を持つため、本研究成果により、NAFLD を背景とした肝がん増加においても、高インスリン血症が重要な役割を担っていることが示された。インスリン抵抗性改善を介した高インスリン血症を改善させることが、NAFLD を背景とした肝がんの予防には重要であると考えられた。

E. 結論

耐糖能異常や脂質異常症、高血圧の改善が心血管腎疾患の予防に重要であることがわかっているが、NAFLD もまた、これらを基盤病態としてその発症が促進されることが示唆されている。NAFLD を背景とした肝がんの発症・進展増加を抑制するためにインスリン抵抗性を改善させることは肝臓がん予防方法として有用と考えられた。

F. 研究発表

- 1) Kubota T*, Kubota N*, Kadowaki T. The role of endothelial insulin signaling in the regulation of glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*, **14**: 207-216, 2013 (*co-first authors).
- 2) Nakaya K, Kubota N*, Takamoto I, Kubota T, Katsuyama H, Sato H, Tokuyama K, Hashimoto S, Goto M, Jomori T, Ueki K, Kadowaki T*. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor anagliptin ameliorates diabetes in mice with haploinsufficiency of glucokinase on a high-fat diet. *Metabolism*, **62**: 939-951, 2013 (*co- corresponding authors).
- 3) Kumagai H*, Kubota N*, Kubota T*, Takahashi T, Inoue M, Kawai T, Iwayama K, Moroi M, Sugi K, Kadowaki T. Combined treatment with low-dose pioglitazone and beraprost sodium improves glucose intolerance without causing body weight gain. *Diabetology*

International, 4: 226-232, 2013

(*co-first authors).

- 4) Shirakawa J, Togashi Y, Sakamoto E, Kaji M, Tajima K, Orime K, Inoue H, Kubota N, Kadowaki T, Terauchi Y. Glucokinase activation ameliorates ER stress-induced apoptosis in pancreatic β cells. *Diabetes*, 62: 3448-3458, 2013.

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 該当なし

雑誌

Takahashi M, Mutoh M, Ishigamori R, Fujii G, Imai T.	Involvement of inflammatory factors in pancreatic carcinogenesis and preventive effects of anti-inflammatory agents.	Semin Immunopathol	in 35	203-27	2013
Arai Y, Totoki Y, Nakamura H, Hama N, Kohno T, Tsuta K, Yoshida A, Asamura H, Mutoh M, Takahashi H, Tatsuno K, Hosoda F, Tsuda H, Aburatani H, Miyano S, Shibata T.	Mouse model for ROS-1-rearranged lung cancer.	PLoS One	8	e56010	2013
Fujimoto K, Fujii G, Mutoh M, Mochida Y, Tanaka H, Wada M.	Suppression of intestinal polyp development through inhibition of P-glycoprotein by verapamil in Apc ^{Min/+} mice.	Eur J Cancer Prev	22	8-10	2013
Iimuro M, Arakawa T, Matsumoto T, Wakabayashi K, Mutoh M.	Effects of Dietary Calcium on Helicobacter pylori-induced Gastritis in Mongolian gerbils.	Anticancer Res	33	3667-3674	2013
Hayakawa T, Mutoh M, Imai T, Tsuta K, Yanaka A, Fujii H, Yoshimoto M.	SPECT imaging using ¹¹¹ In-DOTA-c(RGDfK) to detect nodules in a mouse lung carcinogenesis model.	Ann Nucl Med	27	640-647	2013
Ito K, Ishigamori R, Mutoh M, Ohta T, Imai T, Takahashi M.	Ay Allele promotes azoxymethane-induced colorectal carcinogenesis via macrophage migration in	Cancer Sci	104	835-843	2013

	hyperlipidemic/diabetic KK mice.				
Komiya M, Fujii G, Takahashi M, Iigo M, Mutoh M.	Prevention and intervention trials for colorectal cancer.	Japanese J Clin Oncol	43	685-694	2013
Ishino K, Mutoh M, Totsuka Y, Nakagama H.	Metabolic syndrome and colon carcinogenesis.	Cancer letts	334	56-61	2013
Tamura M, Mutoh M, Fujii G, Matsui H.	Involvement of mitochondrial reactive oxygen species in gastric carcinogenesis.	J Gastroint Dig Syst	3	150	2013
Shimizu S, Fujii G, Takahashi M, Nakanaishi R, Komiya M, Shimura M, Noma N, Onuma W, Yano T, Mutoh M.	Sesamol suppresses cyclooxygenase-2 transcriptional activity in colon cancer cells and modifies intestinal polyp development in ApcMin/+ mice.	J Clin Biochem Nutr	54	95-101	2014
Komiya M, Fujii G, Takahashi M, Shimura M, Noma N, Shimizu S, Onuma W, Mutoh M.	Bi-directional regulation between adiponectin and plasminogen activator-inhibitor-1 in 3T3-L1 cells.	IN VIVO	28	13-19	2014
Hori M, Takahashi M, Hiraoka N, Yamaji T, Mutoh M, Ishigamori R, Furuta K, Okusaka T, Shimada K, Kosuge T, Kanai Y and Nakagama H.	Pancreatic fatty infiltration serves as a risk factor for pancreatic cancer, independently of obesity and diabetes.	Clin Transl Gastroenterol	5	e53	2014
Ishikawa H, Mutoh M, Suzuki S, Tokudome S, Saida Y, Abe T, Okamura S, Tajika M, Joh T, Tanaka S, Kudo	The preventive effects of low-dose enteric-coated aspirin tablets on development of colorectal tumor in Asian patients.	GUT	In press		2014

S, Matsuda T, Iimuro M, Yukawa T, Takayama T, Sato Y, Lee K, Kitamura S, Mizuno M, Sano Y, Gondo N, Sugimoto K, Kusunoki M, Goto C, Matsuura N, Sakai T, Wakabayashi K.					
Yoshimi K, Tanaka T, Serikawa T, Kuramoto T.	Tumor suppressor APC protein is essential in mucosal repair from colonic inflammation through angiogenesis.	Am J Pathol	182 (4)	1263-1274	2013
Murakami A, Furukawa I, Miyamoto S, Tanaka T, Ohigashi H.	Curcumin combined with turmerones, essential oil components of turmeric, abolishes inflammation-associated mouse colon carcinogenesis.	Biofactors	39 (2)	221-232	2013
Tanaka T.	Introduction for inflammation and cancer.	Semin.Immunopathol	35 (2)	121-122	2013
Tanaka T, Ishikawa H.	Mast cells and inflammation-associated colorectal carcinogenesis.	Semin Immunopathol	35 (2)	245-254	2013
Shimizu M, Tanaka T, Moriwaki H.	Obesity and hepatocellular carcinoma: targeting obesity-related inflammation for chemoprevention of liver carcinogenesis.	Semin Immunopathol	35 (2)	191-202	2013
Kuno T, Hatano Y, Tomita H, Hara A, Hirose Y, Hirata A, Mori H, Terasaki M,	Organo-Magnesium Suppresses Inflammation-Associated Colon Carcinogenesis in Male	Carcinogenesis	34 (2)	361-369	2013

Masuda S., Tanaka T.	Crj: CD-1 Mice.				
Inoue H, Maeda-Yamamoto M, Nesumi A, Tanaka T, Murakami A.	Low and medium but not high doses of green tea polyphenols ameliorated dextran sodium sulfate-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity.	Biosci Biotechnol Biochem	77 (9)	1223- 1228	2013
Nojiri A, Toyoda T, Tanaka T, Yoshida T, Tatematsu M, Tsukamoto T.	Inflammation enhanced X-irradiation induced colonic tumorigenesis in the Min mouse.	Asian Pac . Cancer Prev	14 (7)	4135- 4139	2013
Kochi T, Shimizu M, Ohno T, Baba A, Sumi T, Kubota, M, Shirakami Y, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H.	Enhanced development of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in hypertensive rats.	Int J Mol Sci	14 (7)	1470 0-147 11	2013
Yoshida R, Nagata M, Nakayama H, Niimori-Kita K, Hassan W, Tanaka T, Shinohara M, Ito T.	The pathological significance of Notch1 in oral squamous cell carcinoma.	Lab Invest	93 (10)	1068- 1081	2013
Nagano J, Shimizu M, Hara T, Shirakami Y, Kochi T, Nakamura N, Ohtaki H, Ito H, Tanaka T, Tsurumi H, Saito K, Seishima M, Moriwaki H.	Effects of indoleamine 2,3-dioxygenase deficiency on high-fat diet-induced hepatic inflammation.	PLoS One	8 (9)	e7340 4	2013
Toyoda T, Tsukamoto T, Yamamoto M, Ban H, Saito N, Takasu S, Shi L, Saito A, Ito S, Yamamura Y,	Gene expression analysis of a Helicobacter pylori-infected and high-salt diet-treated mouse gastric tumor model: identification of CD177 as a	BMC Gastroenterol	13 (1)	122	2013

Nishikawa A, Ogawa K, Tanaka T, Tatematsu M.	novel prognostic factor in patients with gastric cancer.				
Tanaka T	Role of apoptosis in the chemoprevention of cancer.	J Exp Clin Med	5(3)	89-91	2013
Tanaka T, Shimizu M, Kochi T, Moriwaki H.	Chemical-induced carcinogenesis.	J Exp Clin Med	5(6)	203-209	2013
Tanaka T, Sugie S.	Recent advances in pathobiology and histopathological diagnosis of inflammatory bowel disease.	Pathol Discov	1	1	2013
Niwa K, Yano R, Mori S, Yamaguchi Y, Narikawa N, Tanaka T.	Androgenic adult granulosa cell tumor with secondary amenorrhea and elevated luteinizing hormone.	Pathol Discov	1	9	2013
Kochi T, Shimizu M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Kubota M, Shirakami Y, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H.	Non-alcoholic steatohepatitis and preneoplastic lesions develop in the liver of obese and hypertensive rats: Suppressing effects of EGCG on the development of liver lesions.	Cancer Lett	342(1)	60-69	2014
Shimizu M, Kochi T, Shirakami Y, Genovese S, Epifano F, Fiorito S, Mori T, Tanaka T, Moriwaki H.	A newly synthesized compound, 4'-geranyloxyferulic acid-N(omega)-nitro-L-arginine methyl ester suppresses inflammation-associated colorectal carcinogenesis in male mice.	Int J Cancer		In press	2014
Ohno T, Shimizu M, Baba A, Kochi T, Kubota M, Shirakami	Metformin suppresses diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese	Front Cancer Endocrinol		In press	2014

Y, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H.	and diabetic C57BL/KsJ+Leprdb/+Leprdb mice.				
Sumi T, Shirakami Y, Shimizu M, Kochi T, Ohno T, Kubota M, Shiraki M, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H.	(-)-Epigallocatechin-3-gallate suppresses hepatic preneoplastic lesions developed in a novel rat model of non-alcoholic steatohepatitis.	SpringerPlus		In press	2014
Fang J, Seki T, Tsukamoto T, Qin H, Yin H, Liao L, Nakamura H, Maeda H.	Protection from inflammatory bowel disease and colitis-associated carcinogenesis with 4-vinyl-2,6-dimethoxyphenol (canolol) involves suppression of oxidative stress and inflammatory cytokines.	Carcinogenesis	34	2833-2841	2013
Nojiri A, Toyoda T, Tanaka T, Yoshida T, Tatematsu M, Tsukamoto, T.	Inflammation enhanced X-irradiation-induced colonic tumorigenesis in the Min mouse.	Asian Pac J Cancer Prev	14	4135-4139	2013
Toyoda T, Tsukamoto T (equal contributors), Yamamoto M, Ban H, Saito N, Takasu S, Shi L, Saito A, Ito S, Yamamura Y, Nishikawa A, Ogawa K, Tanaka T, Tatematsu M.	Gene expression analysis of a Helicobacter pylori-infected and high-salt diet-treated mouse gastric tumor model: identification of CD177 as a novel prognostic factor in patients with gastric cancer.	BMC Gastroenterol	13	122 (epub)	2013
Tsukamoto T, Toyoda T, Mizoshita T, Tatematsu M.	Helicobacter pylori infection and gastric carcinogenesis in rodent models.	Semin Immunopathol	35	177-190	2013

Tsuda M, Okamoto K, Muguruma N, Sannomiya K, Nakagawa T, Miyamoto H, Kitamura S, Goji T, Kimura T, Okahisa T, Izumi K, Takayama T.	Suppressive effect of RAS inhibitor manumycin A on aberrant crypt foci formation in the azoxymethane-induced rat colorectal carcinogenesis model.	J Gastroenterol Hepatol	28	1616-23	2013
Nakajima T, Saito Y, Tanaka S, Iishi H, Kudo S, Ikematsu H, Igarashi M, Saitoh Y, Inoue Y, Kobayashi K, Hisashi T, Tsuruta O, Sano Y, Yamano H, Shimizu S, Yahagi N, Watanabe T, Nakamura H, Fujii T, Matsuda T, Ishikawa H, Sugihara K.	Current status of endoscopic resection strategy for large, early colorectal neoplasia in Japan.	Surg Endosc	27	3262-3270	2013
Todo M, Horinaka M, Tomosugi M, Tanaka R, Ikawa H, Sowa Y, Ishikawa H, Fujiwara H, Otsuji E, Sakai T.	Ibuprofen enhances TRAIL-induced apoptosis through DR5 upregulation.	Oncol Rep	30	2379-2384	2013
Yamada S, Doyama H, Yao K, Uedo N, Ezoe Y, Oda I, Kaneko K, Kawahara Y, Yokoi C, Sugiura Y, Ishikawa H, Takeuchi Y, Saito Y, Muto M.	An efficient diagnostic strategy for small, depressed early gastric cancer with magnifying narrow-band imaging: a post-hoc analysis of a prospective randomized controlled trial.	Gastrointest Endosc	79	55-63	2014
Yao K, Doyama H, Gotoda T, Ishikawa H, Nagahama T, Yokoi C,	Diagnostic performance and limitations of magnifying narrow-band imaging in	Gastric Cancer	In press		2014

Oda I, Machida H, Uchita K, Tabuchi M.	screening endoscopy of early gastric cancer: a prospective multicenter feasibility study.				
Imai T, Cho YM, Takahashi M, Kitahashi T, Takami S, Nishikawa A, Ogawa K.	High susceptibility of heterozygous (+/fa) lean Zucker rats to 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinogenesis.	Oncol Rep	29	1914-1922	2013
Onuma K, Ochiai M, Takahashi M, Imai T, Nakagama H, Hippo Y.	Genetic reconstitution of tumorigenesis in primary intestinal cells.	Proc Natl Acad Sc, U.S.A.	110	11127-11132	2013
Takahashi, M., Mutoh, M., Ishigamori, R., Fujii, G., Imai, T.	Involvement of inflammatory factors in pancreatic carcinogenesis and preventive effects of anti-inflammatory agents.	Semin Immunopathol	35	203-227	2013
Imai T, Kitahashi T.	A 13-week toxicity study of acrylamide administered in drinking water to hamsters.	J Appl Toxicol	34	57-65	2014
Charvat H, Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Tsugane S, for the JPHC Study Group.	Impact of five modifiable lifestyle habits on the probability of cancer occurrence in a Japanese population-based cohort: Results from the JPHC study.	Prev Med	57	685-9	2013
Hara A, Sasazuki S, Inoue M, Miura T, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study	Plasma isoflavone concentrations are not associated with gastric cancer risk among Japanese men and women.	J Nutr	143	1293-8	2013

Group.					
Iwasaki M, Mizusawa J, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Tsugane S.	Green Tea Consumption and Breast Cancer Risk in Japanese Women: A Case-Control Study.	Nutr Cancer	66	57-67	2014
Pandey JP, Kistner-Griffin E, Black L, Namboodiri AM, Iwasaki M, Kasuga Y, Hamada GS, Tsugane S.	IGKC and FcγR1 genotypes and humoral immunity to HER2 in breast cancer.	Immunobiology	219	113-7	2014
Pandey JP, Namboodiri AM, Kistner-Griffin E, Iwasaki M, Kasuga Y, Hamada GS, Tsugane S.	Racially restricted contribution of immunoglobulin Fcγ1 and Fcγ2 receptor genotypes to humoral immunity to human epidermal growth factor receptor 2 in breast cancer.	Clin Exp Immunol	171	273-7	2013
Shi J, Sung H, Zhang B, Lu W, Choi JY, Xiang YB, Kim MK, Iwasaki M, Long J, Ji BT, Park SK, Zheng Y, Tsugane S, Yoo KY, Wang W, Noh DY, Han W, Kim SW, Lee MH, Lee JW, Lee JY, Shen CY, Matsuo K, Ahn SH, Gao YT, Shu XO, Cai Q,	New Breast Cancer Risk Variant Discovered at 10q25 in East Asian Women.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	22	1297-303	2013

Kang D, Zheng W.					
Suzuki R, Iwasaki M, Hara A, Inoue M, Sasazuki S, Sawada N, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S for the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group.	Fruit and vegetable intake and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: the Japan Public Health Center-based Prospective Study.	Cancer Causes Control	24	2117-28	2013
Zheng W, Zhang B, Cai Q, Sung H, Michailidou K, Shi J, Choi JY, Long J, Dennis J, Humphreys MK, Wang Q, Lu W, Gao YT, Li C, Cai H, Park SK, Yoo KY, Noh DY, Han W, Dunning AM, Benitez J, Vincent D, Bacot F, Tessier D, Kim SW, Lee MH, Lee JW, Lee JY, Xiang YB, Zheng Y, Wang W, Ji BT, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Tanaka H, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Teo SH, Yip CH, Kang IN, Wong TY, Shen CY, Yu JC, Huang CS, Hou MF, Hartman M, Miao	Common genetic determinants of breast-cancer risk in East Asian women: a collaborative study of 23 637 breast cancer cases and 25 579 controls.	Hum Mol Genet	22	2539-50	2013

H, Lee SC, Putti TC, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsang P, Sangrajang S, Shen H, Chen K, Wu PE, Ren Z, Haiman CA, Sueta A, Kim MK, Khoo US, Iwasaki M, Pharoah PD, Wen W, Hall P, Shu XO, Easton DF, Kang D.					
Abe SK, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, Ishihara J, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, Shibuya K, Tsugane S.	Rice, bread, noodle and cereal intake and colorectal cancer in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based prospective Study (JPHC Study).	Br J Cancer	110	1316-21	2014
Wada K, Nagata C, Tamakoshi A, Matsuo K, Oze I, Wakai K, Tsuji I, Sugawara Y, Mizoue T, Tanaka K, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S, Sasazuki S, for the Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan.	Body mass index and breast cancer risk in Japan: a pooled analysis of eight population-based cohort studies.	Ann Oncol	25	519-24	2014
Yabushita S, Fukamachi K, Kikuchi	Twenty-one proteins up-regulated in guman H-ras	Pancreas	42	1034-1039	2013

F, Ozaki M, Miyata K, Sukata T, Deguchi Y, Tanaka H, Kakehashi A, Kawamura S, Uwagawa S, Wanibuchi H, Suzui M, Alexander DB, Tsuda H.	oncogene transgenic rat pancreas cancers are up-regulated in human pancreas cancer.				
Xie XL, Kakehashi A, Wei M, Yamano S, Takeshita M, Yunoki T, Wanibuchi H.	l-Leucine and l-isoleucine enhance growth of BBN-induced urothelial tumors in the rat bladder by modulating expression of amino acid transporters and tumorigenesis-associated genes.	Food Chem Toxicol	59	137-144	2013
Hanada S, Nishiyama N, Mizuguchi S, Yamano S, Kakehashi A, Wei M, Inoue H, Komatsu H, Chung K, Suehiro S, Wanibuchi H.	Clinicopathological significance of combined analysis of cytokeratin19 expression and preoperative serum CYFRA21-1 levels in human lung squamous cell carcinoma.	Osaka City Med J	59	35-44	2013
Komatsu H, Kakehashi A, Nishiyama N, Izumi N, Mizuguchi S, Yamano S, Inoue H, Hanada S, Chung K, Wei M, Suehiro S, Wanibuchi H.	Complexin-2 (CPLX2) as a potential prognostic biomarker in human lung high grade neuroendocrine tumors.	Cancer Biomark	13	171-180	2013
Wei M, Yamada T, Yamano S, Kato M, Kakehashi A, Fujioka M, Tago Y, Kitano M, Wanibuchi H.	Diphenylarsinic acid, a chemical warfare-related neurotoxicant, promotes liver carcinogenesis via activation of aryl hydrocarbon receptor	Toxicol Appl Pharmacol	273	1-9	2013