

(3) 大腸発がん抑制物質の検索

【炎症関連大腸発がんに対するソマトスタチンアナログの影響】いずれの実験週においても、各群の腫瘍発生率は100%であり腫瘍発生数も有意な差は見られなかった。しかし、第8、11、14週の腫瘍の体積を比較すると、第8週の1 mm³以上の大きさの腫瘍体積は、A、B、C群それぞれ、平均9.4、2.9、2.7 mm³で、A群に比べて、C群で有意に小さかった。第11週も、C群でA、B群よりも有意に減少があり、第14週では、それぞれ、12.4、10.2、8.3 mm³と、C群でA群よりも有意な低下が見られた。実験第14週における各群の血清脂質値を測定した。その結果、トリグリセリド値は、A、B、C群それぞれ、平均120.7、129.5、153.1 mg/dLであり、C群では有意に上昇した。遺伝子発現の変化であるが、下垂体GH mRNA 相対値は、実験第14週においては、B、C群ではA群と比べ減少傾向にあった。また、肝IGF-1 mRNA 相対値は実験第11週において、B、C群ではA群と比べ有意に減少した。14週では、さらに減少した。大腸における種々の遺伝子発現量を検討すると、殆どの測定したmRNA量に有意な変化は見られなかったが、IGFBP2は、A群に対して、B、C群では、1.2倍、1.7倍と有意な上昇が見られた。

【潰瘍性大腸炎モデルに対するコーヒー成分の影響】いずれの系統も屠殺時の体重・臓器重量、大腸の長さにも有意な差はなかった。血清トリグリセリド値は、C57BL/6J、BALB/cでは、B、C群で低下傾向にあった。ICRでは、群間に有意な差($p < 0.05$)を認めた。C57BL/6Jでは、%びらん粘膜長は、E群でA群と比較して有意な低下があった($p < 0.05$)。単核球は、BからE群でA群より低値であった($p < 0.05$)。組織学的に炎症所見のコーヒーによる改善が明らかであったC57BL/6J系統に関して検討するとiNOSは、C群で有意な低下($p < 0.05$)が見られた。IL-17Aは、B、C、E群で低下傾向にあった($p = 0.10$)。FoxP3は、C群で有意な低下が観察された($p < 0.05$)。

【炎症関連大腸発がんに対するコーヒー成分の影響】第8週屠殺時には、A群に比べて、B~E群で大腸腫瘍発生数の有意な減少($p < 0.05$)、C群で腫瘍体積の低下($p < 0.05$)が見られた。また、C群でTNF- α 、iNOS、IL-17A、FoxP3 mRNAが低下した($p < 0.02$)。血清脂質は、第8週A群の総cholesterol値平均84.4 mg/dLに対してC群では66.4 ($p < 0.05$)、12週ではそれぞれ88.8、74.2 ($p < 0.0005$)と有意に低

下した。LDL-cholesterolは、12週でA群の10.8に対してB、C群で7.8、8.7と有意に低下した($p < 0.001$)。組織学的には、CD3免疫染色によってTリンパ球の分布を0-3にスコアリングして検討した結果、A群平均スコア2.6に対して、E群では1.2と有意な低下が見られた($p < 0.05$)。COX-2陽性細胞は、B~E群で有意な低下を見た。

(4) 大腸ACFを用いた大腸がん予防薬の評価

【SSAP患者におけるACFの観察】

SSAP患者35例におけるACFの発生頻度は97.1%(34/35)であり、健常人(6.7%, 1/15)に比べて有意に高かった。また、SSAP患者に認められる平均ACF数は4.2個であり、健常人(0.07個)に比べて有意に多かった。

【ACF及びSSAPの細胞生物学的解析】

SSAP組織におけるKi67染色では、腺底部から腺中部にかけて陽性細胞を多く認めた。ACFにおいても、SSAPと同様に腺底部から腺中部にかけて陽性細胞が多かった。TUNEL染色によるアポトーシスの解析では、SSAPでは平均4.2個/HPFの陽性細胞を認め、ACFでは平均2.8個/HPFの陽性細胞を認めた。

【ACF及びSSAPの遺伝子解析】SSAPにおける*B-RAF*変異の陽性率は77.1%(27/35)であったが、*K-RAS*変異はわずか17.1%(6/35)と低かった。ACFにおいて*B-RAF*変異は67%(2/3)と高率に認められたが、*K-RAS*変異は全く認められなかった(0%/3)。SSAPにおけるmicrosatellite instability (MSI)は、MSI-L 8.6%(3/35)、MSI-H 0%(0/35)であったが、ACFではいずれも認められなかった。P53染色では、SSAP及びACFのいずれにおいても陽性細胞は認められなかった。SSAPにおけるHIC1及びp16のメチル化解析では、それぞれ74.3%(26/35)と71.4%(25/35)にメチル化を認めたが、ACFでは両者とも50%(2/4)に陽性であった。尚、がんを合併したSSAPでは、がんの部分でMSI陽性であり、MLH1の発現が消失していた。

【RAS特異的阻害剤のAOM誘発ラット大腸腫瘍生成への影響】Manumycin Aを投与したAOM処理ラットにおけるACF数は72.9 ± 20.1個(/匹)であり、対照群(155.6 ± 56.7個/匹)に比べて有意に減少した($p < 0.01$)。同様に、manumycin A投与ラットの腸ポリープ数は0.6 ± 1.3個(/匹)であり、対照群(2.2 ± 2.1個/匹)に比べて有意に減少した($p < 0.05$)。また、salirasib投与ラットにおける腸ポリープ数は0.8 ± 1.4個(/匹)であり、

対照群(2.4 ± 2.8 個/匹)に比べて有意に減少した($p < 0.05$)。機序の検討において、manumycin A 投与群ではリン酸化 ERK の発現が有意に抑制され、逆に TUNEL 陽性細胞が有意に増加していた。

【炎症関連大腸発がんに対する TP 特異的阻害剤の影響】TP 阻害剤である AEAC を投与した DSS/AOM マウスにおける腸ポリープ数は 1.4 ± 1.1 個(匹)であり、対照群(3.6 ± 1.7 個/匹)に比べて有意に抑制されていた。

(5) 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防

34 人が試験薬を服用し完遂した。アスピリン群、プラシーボ群ともに 17 人ずつに割り付けられていた。主エンドポイントである大腸ポリープ減少を認めた者は、アスピリンでリスク比(95%信頼区間)は 2.33(0.72-7.55)と多い傾向であったが、有意差はなかった。層別化解析では、投与前の平均腫瘍径が 2 mm 未満の者において、アスピリン群では有意に減少を認めた。女性、40 歳未満、手術未施行、非喫煙・禁煙、非飲酒、APC 遺伝子変異保有者、投与後に摘除した腸ポリープの β カテニンの染色率が高い者、上皮内 COX-2 染色率が高い者で、有意差はないもののアスピリンの効果が強い傾向を認めた。

一方、手術を希望しない FAP 患者に対して、これまで 1 施設で内視鏡により大腸腺腫を摘除した。手術を希望しない 87 人の患者に対して、最大 19 回、平均 5.2 回の大腸内視鏡検査により、平均 353 個、最大 1,522 個の大腸腺腫を摘除し、平均 4.1 年、最長 16 年の経過(353.6 人年)を観察しているが、これまでに内視鏡的に摘除困難な大腸がんの発生は認めていない。また、内視鏡的摘除により穿孔や輸血を要するような出血もない。この結果に関して、現在論文投稿中である。そこで、この成績をもとに多施設臨床試験実施のプロトコールを作成し、倫理委員会の得られた施設より、リクルートを開始した(ID:UMIN000009365)。現在のエントリー数は 172 である。

(6) 大腸ポリープ患者に対する発がん予防臨床介入試験

2007 年 1 月に呼び掛けを開始したが当初のエントリー期間内に目標症例数に到達することができず、エントリー期間を 2 回延長し、2009 年 7 月末(31 ヶ月間)までエントリーを行った。491 人に参加を呼び掛け 390 人(79%)が参加同意し、エントリーを終了とした。2007 年 1 月から 2009 年 7 月末まで 31 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。

試験の結果、アスピリン投与により大腸ポリープの再発率が有意に抑制されることがわかった(OR=0.60)。サブ解析では非喫煙者は、よりアスピリンの効果が高かった(OR=0.37)。

(7) 乳腺発がん抑制物質の探索

【Zucker(+/*fa*)ラットにおける DMBA 誘発乳がんの基礎的解析】+/*fa* 及び +/+ ラットにみられた高分化がん比べ、+/*fa* ラットにみられた中・低分化がんにおいては、活性化 ERK1/2 及び活性化型 STAT3 が増える傾向を示した。

【コーン油及び BCAA の血清レプチン値に及ぼす影響】血清レプチン値については、+/*fa* ラットは 10%コーン油添加食による明らかな変化を示さず、コーン油 + 1.5%BCAA 及びコーン油 + 3%BCAA 添加飼料群では BCAA 用量依存性に上昇傾向を示した。また、+/+ ラットではコーン油添加食により血清レプチン値が上昇し、その上昇は BCAA 投与より抑制する傾向を示した。コーン油添加食によるレプチン値の変動については 2010 年に当センターで実施した別の実験での測定値を参照して評価した(+/*fa*-9 週齢、基礎食 CE-2、122.3 ± 70 pg/mL; +/+ -9 週齢、基礎食 CE-2、209.8 ± 89.2 pg/mL)。

【コーン油及び BCAA の DMBA 誘発乳腺発がん実験に及ぼす影響 (Zucker(+/*fa*)ラット)】Zucker(+/*fa*)ラットの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。

【コーン油及び BCAA の DMBA 誘発乳腺発がん実験に及ぼす影響 (F344 ラット)】F344 ラットの 5~6 週齢時に高脂肪食/BCAA を与えた実験では、BCAA はこれらに対する明らかな改善作用を示さなかった。一方、乳腺組織では、基礎飼料を与えた対照群に比し高脂肪食を与えた群では p-STAT3/STAT3 比が高値を示し、BCAA はこれらを低下させた。また、DNA マイクロアレイを用いた解析により、いくつかの乳腺上皮細胞の分化関連遺伝子及びシグナル伝達関連遺伝子の発現の上昇が明らかになった。DMBA 誘発乳腺発がん実験においては、対照群に比し高脂肪(食群では腺がんの発生頻度あるいは数が明らかな増加傾向を示した。また、牛脂食による発がん促進作用に対し、BCAA は発生頻度において抑制傾向を示したが、発生

数において影響はなく、コーン油食による発がん促進作用に対し、BCAA は発生頻度および数ともに影響しなかった。

(8) 乳がん・大腸腫瘍の予防要因の解析

【多目的コホート研究における緑茶摂取と乳がんリスクとの関連】ベースライン調査では、緑茶の摂取量が週 1 杯未満の人は 12%、1 日 5 杯以上の人は 27% であり、乳がんリスクとの間に有意な関連は観察されなかった。1 日 5 杯以上の群のハザード比 (95%信頼区間 CI、傾向性の検定 p -trend) は 1.12 (CI:0.81-1.56; p -trend=0.60) であった。5 年後調査の質問票の解析においても、いずれの茶 (煎茶、番茶・玄米茶) も乳がんリスクとの間に有意な関連はなかった。1 日 10 杯以上の群のハザード比は、煎茶が 1.02 (CI:0.55-1.89; p -trend=0.48)、番茶・玄米茶が 0.86 (CI:0.34-2.17; p -trend=0.66) であった。これらの結果は、閉経前後での層別解析、ホルモン受容体別の解析においても同じだった。

【多目的コホート研究におけるコホート内症例対照研究による血中緑茶ポリフェノール濃度と乳がんリスクとの関連】血中ポリフェノール濃度が検出下限値以下の割合は、69-81% であった。検出下限値以下の群に対する最高濃度群のオッズ比は、EGC が 0.90 (CI:0.42-1.96; p -trend=0.98)、EC が 0.95 (CI:0.43-2.08; p -trend=0.86)、EGCG が 1.21 (CI:0.52-2.80; p -trend=0.53)、ECG が 1.75 (CI:0.81-3.78; p -trend=0.15) であり、いずれも有意なリスク低下ではなかった。また閉経状況、血中ゲニステインレベル、イソフラボン摂取量、葉酸摂取量により層別解析を行ったが、いずれも違いは見られなかった。

【乳がんの症例対照研究における緑茶摂取と乳がんリスクとの関連】緑茶摂取量が 1 日 120 mL 未満の群を基準にした、1 日 120 mL 以上 600 mL 未満、1 日 600 mL 以上の群のオッズ比は、それぞれ 0.86 (CI:0.53-1.41)、1.27 (CI:0.75-2.14) であった。また p -trend=0.20 で、有意なリスク低下は観察されなかった。また閉経状況、イソフラボン摂取量、葉酸摂取量により層別解析を行ったが、いずれも明らかな違いは見られなかった。

ホルモン受容体別の解析では、1 日 120 mL 未満の群に対する 1 日 600 mL 以上の群のオッズ比は、ER+PR+ が 0.98

(CI:0.58-1.64 p -trend=0.86)、ER+PR- が 1.48 (CI:0.63-3.45 p -trend=0.17)、ER-PR- が 2.09 (CI:0.96-4.55 p -trend

=0.03) であり、ER-PR- ではむしろリスク上昇の傾向が見られた。

遺伝子環境相互作用の検討として、遺伝子多型を検討したが、相互作用の p 値は、COMT 遺伝子 (rs4680) が 0.35、CYP19A1 遺伝子 (rs10046) が 0.41、MTHFR C677T (rs1801133) が 0.30、MTHFR A1298C (rs1801131) が 0.39 で、いずれも相互作用を示唆する結果は得られなかった。

【BCAA 摂取量の妥当性の検討 (がん予防・検診研究センターの検診受診者を対象とした食物摂取頻度調査票の妥当性研究)】2010 年 12 月に公表された「日本食品標準成分表準拠アミノ酸成分表 2010」に記載されている食品数は、日本食品標準成分表 2010 に記載されている 1,878 食品のうち 337 食品のみである。したがって、実際にアミノ酸摂取量を計算するためには、「日本食品標準成分表準拠アミノ酸成分表 2010」に記載されていない食品についても何らかのアミノ酸成分値が必要である。そこで、置換方法を定めて、未記載食品について既知の値を用いた補完作業を行い、アミノ酸成分表のデータベースを作成することができた。

【血漿中 BCAA 濃度と肥満関連バイオマーカーとの関連】血漿中 BCAA 濃度は BMI、レプチン、C ペプチド、IGFBP-3 との間に正の関連が見られ、アディポネクチンと IGFBP-1 との間には負の関連が観察された。また TNF α 、IL-6、IGF-1 とは関連が見られなかった。さらに、C ペプチドをはじめとする肥満関連バイオマーカーで調整をした結果、血漿中バリン濃度と C ペプチドとの間に有意な正の関連、また男性において、血漿中 BCAA 濃度とアディポネクチンとの間に有意な負の関連が見られた。

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

【コーヒー摂取と大腸腺腫との関連】対象者全体において、最多摂取群のオッズ比は 0.66 (CI:0.48-0.92)、傾向性の検定の p 値は 0.02 と有意な負の関連が見られた。男女別の解析においても同様の負の関連が見られた。部位別では、近位結腸および遠位結腸において、いずれも有意な負の関連が観察されたが、直腸においては関連が見られなかった。大きさ別では 5 mm 未満の腺腫において有意な負の関

連が見られたが、5 mm 以上では有意な負の関連は見られなかった。同様に個数別では 1 個の場合に有意な負の関連が見られたが、2 個以上の場合には有意な負の関連は見られなかった。喫煙、飲酒、BMI、身体活動で層別解析を行ったが、いずれの層においても負の関連が見られ、有意な交互作用は観察されなかった。

(9) 腎及び肝発がん抑制物質の検索

【水素水による DEN 誘発肝発がんの抑制】水素水の TAA 誘発肝硬変に対する影響を検討した。肝臓の Direct red 染色及び COL1a2 mRNA の発現を解析すると、TAA 単独群でみられた線維化病変は、TAA + 水素水群で明らかに改善した。また DNA の酸化ストレスマーカーである 8-OHdG 値は、TAA 単独群と比較し、TAA + 水素水群で低値を示す傾向であった。さらに TNF α mRNA 発現量も同様の傾向を示した。肝中期発がん性試験では、GSTP 陽性細胞巢の数、面積ともに TAA 群と比較し TAA + 水素水群で差を認めなかった。さらに 8-OHdG 値も同様であった。

【Apocynin による EHEN 誘発腎発がんの抑制】Apocynin 投与による明らかな毒性は認められなかった。剖検時の腎腫瘍体積測定において、EHEN 単独投与群と比較し、EHEN-apocynin 投与群で有意な減少を認めた。病理組織学的解析の結果、異型尿細管、腎細胞腺腫、腺がん及び合計腫瘍においても EHEN 単独投与群と比較し、EHEN-apocynin 投与群で発生頻度及び発生個数ともに減少した。次に腫瘍及び周囲尿細管組織に対して、酸化ストレス (DHE 染色及び 8-OHdG 染色)、細胞増殖能 (Ki-67 染色)、アポトーシス能 (TUNEL 染色) 及び微小血管密度 (MVD: CD34 染色) について検討した結果、apocynin 投与による腫瘍及び周囲組織内での酸化ストレス、細胞増殖能及びアポトーシス能の低値が認められた。加えて血管密度も減少した。

EHEN 単独投与群の腎臓周辺組織、異型尿細管 (ATH) 及び腎細胞腫瘍 (RCT) について、各種染色を行ったところ、周囲尿細管組織と比較し、TGF α 、IGF1R、phospho-PDK1、phospho-mTOR、phospho-S6 及び phospho-4EBP1 の ATH から RCT にかけての発現増加、及び PTEN の発現減少を認めた。以上より、EHEN 誘発ラット腎発がんでは、PI3K/Akt/mTOR signaling pathway が発がん過程の早期より恒常的に活性化していることが明らかとなった。一方、EHEN-apocynin 投与群では、EHEN 投与群の腫瘍と比較して、TGF α 及び

IGF1R の発現低下が認められたが、その他 phospho-mTOR などのリン酸化蛋白発現に変動は認められなかった。

(10) 非アルコール性肝炎と肝発がんの抑制

【BCAA による肥満関連肝腫瘍形成の抑制】動物実験において、BCAA および ACR はマウスの肥満関連肝腫瘍形成を有意に抑制した。BCAA の作用機序として、インスリン抵抗性の改善、IGF/IGF-1 受容体シグナルの活性化抑制、血清レプチン値の低下、肝細胞の増殖活性抑制、および肝臓の脂肪蓄積と線維化の改善が認められた。

【ACR による肥満関連肝腫瘍形成の抑制】ACR の作用機序としては、レチノイド核内受容体 RXR α のリン酸化抑制、Ras/MAPK の活性化抑制、インスリン抵抗性と肝脂肪化の改善、および慢性炎症状態の改善 (肝および血清における TNF α の低下) が認められた。

【肝細胞がん患者における早期治療後の再発の予測因子の同定】根治的治療を行った Stage I の肝細胞がん患者を対象とした臨床試験において、血清ビスファチン値の上昇が、肝細胞がんの臨床病期進行および腫瘍径の増大と相関することがわかった。早期治療後の再発の予測因子を、がん患者保存血清より解析すると、術前のインスリン抵抗性 (HOMA-IR 2.3 以上)、高レプチン血症と肝酸化ストレスの指標である血清 d-ROM 高値 (570 Carr U 以上) が、肝がん根治治療後早期再発の予測因子として有用であることが示唆された。

【EGCG による肥満関連肝腫瘍形成の抑制】非肥満・正常血圧対照群である WKY/Izm ラットと比較し SHRSP-ZF ラットで、肝障害、高血糖・高インスリン血症、脂質異常を認めた。NASH activity score は、対照群と比較し SHRSP-ZF ラットで高く、EGCG 投与によって低下した。肝前がん病変数は、対照群と比較し SHRSP-ZF ラットで増加し、EGCG 投与によって減少した。SHRSP-ZF ラットでは、肝線維化やレニン・アンギオテンシン系の亢進、炎症、酸化ストレスの上昇を認めたが、EGCG はこれらを抑制した。

【メトホルミンによる肥満関連肝腫瘍形成の抑制】DEN 単独投与群と比較し metformin 投与群において、肝前がん病変数と肝腫瘍の発生率は有意に減少していた。Metformin 投与群において、血清インスリン値、血清レプチン値、HOMA-IR の低下、血清アディポネクチン値、QUICKI の上昇と、肝 Akt、mTOR、p70S6 蛋白のリン

酸化抑制が認められた。

(11) 前立腺・肝発がん抑制物質の検索

【PCC 及び PSPC のヒト前立腺がん細胞株への影響】PCC は濃度依存性に G1 arrest を惹起することにより、LNCaP 細胞の増殖を抑制した。ウエスタン解析では Cyclin D1 発現量が低下していたが、Cyclin B1, CDC2, CDC25c は変化していなかった。PCC の投与によって AR 発現量も変化しなかったが PSA 発現量は減少し、レポーターアッセイによる AR 転写活性も有意に低下した。また、アンドロゲン非依存性細胞株である AI-8 および VCaP 細胞においても PCC は濃度依存的に細胞増殖を抑制し、LNCaP と同様に AR 発現量を変えずに PSA 発現量を低下させた。

【PCC による TRAP ラット前立腺発がんの抑制】1% PCC 群では側葉前立腺におけるがんの発生頻度、腹葉前立腺におけるがんの発生個数が有意に減少し、0.1% PCC 群においても腹葉前立腺におけるがんの発生個数が有意に抑制された。Ki67 免疫染色による腹葉前立腺腫瘍性病変の増殖活性の検討では、PCC の濃度依存性に有意な抑制効果が観察された。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、PCC の主成分である Cyanidine-3-glucoside (C3G) は LNCaP の増殖を抑制し、Cyclin D1 発現を低下させた。

【Apocynin による TRAP ラット前立腺発がんの抑制】血中テストステロンは apocynin 500 mg/L 投与群でわずかに有意な上昇を認めたが、エストラジオール、アディポネクチンに群間差は見られなかった。腺房ごとに評価すると、腺がんの割合は、腹葉、側葉のいずれにおいても apocynin 濃度依存性に有意に低下した。腹葉、側葉において、Ki67、アポトーシスの標識率はいずれも apocynin 濃度依存性に低下するとともに有意な減少を認めた。apocynin 投与群において MEK、ERK1/2 リン酸化が抑制され、Cyclin D1 の発現低下も認められた。また、マイクロアレイ解析にて apocynin 投与により発現低下する遺伝子として抽出した clusterin は apocynin 投与群で mRNA、タンパクとも低下していた。

【Luteolin による NASH 関連肝発がんの抑制】Luteolin は Cx32 Δ Tg および野生型ラット両者において肝組織における酸化ストレスや炎症性サイトカイン発現レベルを有意に低下させると同時に NASH の進展を抑制し、肝前がん病変として考えられている GST-P 陽性細胞巢の発生数を有

意に抑制した。

【Luteolin による TRAP ラット前立腺発がんの抑制】TRAP に対して luteolin を投与した結果、前立腺における酸化ストレスの低下、アポトーシスの亢進および細胞増殖の抑制を惹起し、前立腺前がん病変である PIN から腺がんへのプログレッションを有意に抑制した。マイクロアレイ解析および定量 RT-PCR により、luteolin 濃度依存性に Gpx2 発現が抑制されることがわかり、この抑制効果には Gpx2 が関与していることが示唆された。

(12) 発がんにおけるアディポカインの関与に関する解析

【アディポネクチンの創傷治癒における役割】ケラチノサイトではアディポネクチン受容体 AdipoR1 の発現が認められた。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添加でケラチノサイトの増殖は促進した。さらに Boyden chamber アッセイを行ったところ、アディポネクチン添加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 ERK のリン酸化はピークとなり、この ERK のリン酸化、及び細胞増殖、細胞遊走は、MAPK 阻害剤の投与することにより、いずれも有意に抑制された。さらに低アディポネクチン血症を呈する 2 型糖尿病肥満モデル動物である db/db マウスを用いて皮膚欠損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。

【肝がん発症におけるインスリンシグナルの寄与】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

(1) 大腸・肝・膵臓発がん抑制物質の検索

アンジオテンシン II は c-Myc 発現および Pai-1 発現を介し大腸発がんに関与している可能性が示された。ARB が、乳がん等の他の肥満関連がんを抑制する作用があるかを更に検討する必要がある。

脂肪肝から脂肪肝炎に至る経路を阻害する良い薬剤がないことを考えると、脂肪肝から脂肪肝炎を発症する良い動物モデルの作成は重要である。また、全身的な病態が脂肪肝炎の発症に関わるため、アディポサイトカイン等の肥満に伴いバランスの崩れる生理活性物質の関与などを解明することも重要である。*N*-nitrosobis(2-oxopropyl)amine(BOP)誘発ハムスター膵管発がん実験系において、高脂肪食を負荷すると、血清トリグリセリド値及び総コレステロール値が増加し、膵臓及びがん組織に脂肪細胞が著明に浸潤することが報告されている。また、ヒトにおいて、加齢、肥満及び糖尿病が膵臓がんのリスクファクターであることが知られているが、これらは膵臓に脂肪が著明に浸潤する脂肪膵のリスクファクターとしても知られている。しかし、ヒト脂肪膵とヒト膵臓がんとの関連性については十分には分かっていない。そこで、本研究では、脂肪膵がヒト膵がんの発生と相関するかを症例-対照研究にて調べ、その相関性を明らかにした。まだ研究途上ではあるが、脂肪膵が将来的な膵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。更に、脂肪膵が将来的に膵がんの発生に関与するのかどうかのメカニズム的な研究も必要である。肥大化した内臓白色脂肪は生理活性の高いアディポサイトカインを産生するが、そのような病態が脂肪膵でも見られるか基礎的研究の成果が待たれる。

近年、NADPH oxidase 阻害剤は動脈硬化を阻害する薬剤としても期待されており、NADPH oxidase の構成成分で NOX1 はヒト大腸上皮において強く発現しているため大腸がん予防のターゲットとしても期待される。今回、Min マウスに生成した腸ポリープにおける NADPH oxidase の構成成分の発現量を検討すると NOX1 も p22phox も上昇していた。Apocynin の投与により KK-A^y マウスにおける ACF 生成数を減少及び Min マウスに生成した腸ポリープ数の減少が新たに見出された。更に、apocynin の投与により腸ポリープ部位で iNOS 発現量が減少した。NADPH oxidase 阻害と NF- κ B 活性阻害との関連が報告されており、iNOS の発現が NF- κ B によっても制御されていることを考えると 今後、apocynin による NF- κ B 転写活性阻害能を検討する必要がある。

Acetazolamide による腸ポリープ生成の抑制機序に関しては、IL-6、MCP-1 の産生低下が関与していると考えられた。

IL-6、MCP-1 は慢性炎症を誘発し、発がんに寄与している炎症性サイトカインである。また IL-6 は JAK-STAT 経路を活性化することにより、c-Myc や Cyclin D1 などの増殖因子を誘導し、細胞増殖を亢進することが知られている。Acetazolamide による IL-6 発現抑制作用に関しては、NRF2 の活性化が影響していると考えられたが、詳細なメカニズム解析はこれからの課題である。本研究の結果より、acetazolamide は有用な大腸発がん化学予防剤の候補になると考えられた。

(2) 大腸・舌発がん抑制物質の検索

肥満細胞が欠如すると炎症関連大腸発がんが抑制されることが示されたが、肥満細胞浸潤やその数をコントロールすることにより、炎症関連大腸発がんを抑制出来る可能性がある。今後、メカニズム解析のため、大腸組織におけるサイトカインの発現など、詳細な解析が必要である。加えて、大腸がんを含むヒト各種がん組織での肥満細胞あるいはそのメディエーターであるヒスタミンの解析が必要である。

ヒスタミン受容体、特に H2、H3、H4 受容体をターゲットとした大腸がん化学予防試験を行った。H2 受容体アンタゴニストである cimetidine と H3 受容体アンタゴニストである clobenpropit の *in vivo* 発がん抑制のデータを得た。今後、マウス・ラットに誘発した大腸がん、ヒト大腸がんの H1-H4 の発現、HDC 量を解析するとともに、メカニズム解析を実施し、ヒスタミン受容体のアンタゴニストやアゴニストを利用した大腸がん化学予防剤の開発を継続する必要がある。

Crocin の炎症関連大腸発がん抑制効果が示唆され、今回新たに見出された crocin の抗炎症作用に起因すると推察された。Crocin 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 や crocetin は天然物を素材とした新規がん化学予防剤の開発のための有用な素材の一つとなり得るものと考えられる。

これまで、腫瘍発生における NO の役割を検討するためにいくつかの NO ドナー化合物が使用されてきた。本研究の結果から、GOFA に L-NAME を付加した NO ドナー化合物、GOFA-L-NAME に GOFA より強い炎症関連大腸発がん抑制効果が見出された。NO ドナーの医療適用は、顕著な低血圧を

惹起する血管拡張やシアン化物のような中毒性代謝産物の蓄積などの副作用によって制限されてきた。しかし、近年は、最大の抗増殖性活性と最小副作用を有する理想的なNOドナー化合物を作出するための研究が盛んである。(例えば、NO-NSAID は、NCI 後援の第一相無作為試験が進行中である)。

(3) 大腸発がん抑制物質の検索

Octreotide によって、AOM + DSS 誘発大腸腫瘍発生率、発生数に有意な差はなかったが、腫瘍の体積に有意な低下が見られた。このメカニズムとして octreotide による GH-IGF1 経路の抑制が寄与していると考えられた。大腸粘膜の遺伝子発現変化として、大腸粘膜における局所的な IGFBP2 の有意な上昇が見出された。IGFBP2 は、IGF1 および IGF2 に結合し拮抗的に働くことが知られており、大腸粘膜局所において、腫瘍の進展の抑制に関与した可能性が示された。

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

Th1 優位である C57BL/6J を用いて、AOM + DSS 投与対照群 (A 群) に対して、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) およびコーヒー主成分である chlorogenic acid (D 群)、caffestol (E 群) による炎症反応抑制効果と腫瘍発生数を検討した。実験第 8 週では、C 群では腫瘍体積の有意な低下、Treg 細胞の転写因子である FoxP3 の有意な低下、E 群で TNF α 、iNOS、Th17 細胞のマーカーである IL-17A、FoxP3 の低下が見られた。組織学的には、CD3 陽性の T リンパ球は、A 群で最も多く分布しており、E 群では有意な減少であった。ヒト潰瘍性大腸炎で Th17 経路の重要性が報告されていることから、今後 Th17 経路に焦点を当てて検討する必要性が示唆された。COX-2 も A 群に比して B~E 群とも減少が観察さ

れており、複数の要因が関与している可能性が考えられた。

(4) 大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価

SSAP 患者では、健常人に比べて右側大腸の ACF が多い。また、ACF は病理組織学的に細胞異型には乏しいものの、SSAP と類似の所見を呈しており、SSAP の前病変である可能性が示された。その他、右側の ACF は SSAP の前病変であることを示唆するエビデンスとして以下の 3 点がある。

1) ACF の細胞増殖活性及びアポトーシスのパターンが SSAP と類似する 2) ACF の遺伝子解析では、SSAP と同様に B-RAF 変異が高率に認められ、K-RAS 変異、MSI、p53 蓄積はごくわずかである 3) SSAP では高率にメチル化を認め、ACF でも半数にメチル化を認める。以上の結果より、右側の ACF は SSAP の前病変であることが強く示唆された。また、ACF-SSAP-carcinoma sequence の存在も示唆している。

大腸化学発がんモデルを用いた実験において、Manumycin A や salirasib などの RAS 阻害剤が大腸がん化学予防剤になり得ることが示唆された。Salirasib のような経口投与の出来る RAS 阻害剤は特にがん化学予防剤に適しており、今後の臨床応用に向けた研究が期待される。また、RAS 阻害剤のがん予防機序の一つとして、RAF/MEK/ERK 経路のシグナル伝達の阻害が明らかになった。このことは、RAS 阻害剤のみならず、RAF 阻害剤や MEK 阻害剤も大腸がん化学予防剤になり得ることを示唆している。一方、潰瘍性大腸炎においては、その高い発がんリスクが問題となっている。本研究で用いた TP 阻害剤は、我々が以前、DSS を用いた潰瘍性大腸炎モデルの炎症を抑制した。従って、TP 選択的阻害剤が炎症を抑制するのみならず、発がんも抑制することが見出された。

(5) 家族性大腸腺腫症患者の発がん予防

家族性大腸腺腫症のなかでも、腫瘍径が小さい群、女性、若年、手術未施行、非喫煙、非飲酒など、散发性大腸がんにおいては低危険度群と考えられる因子を持つものにアスピリンによる大腸腺腫縮小効果が強いことがわかった。アスピリンにより有害事象を認めた 3 人も上記と類似した特徴を持ち、大腸腺腫の縮小効果と有害事象発現は共通した因子が根底にあると考えられる。今後、有害事象が少なく縮小効果を認める集団の同定方法の開発や、アスピリンの投与量の検討、そして更なる新しいがん化学予防剤の開

発が必要である。

FAP 患者は大腸がんの予防のため大腸を切除することが標準治療となっている。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がんの発生が予防でき、且つ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。そこで、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、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、手術の時期を遅らせることができるのかを検討することが必要であり、臨床試験が進行中である。

(6) 大腸ポリープ患者に対する発がん予防臨床試験

大腸ポリープ患者に対する発がん予防臨床試験は、エントリー期間を 2 度にわたり延期したが、当初の目標症例数に到達することはできなかった。そこで、必要症例数を再計算した。以前に石川らが日本にて実施した無作為割付臨床試験 (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、総症例数 202 人であり、現時点でのエントリー数で結果を出すことができると考え、エントリーを終了した。

アスピリンは、解熱鎮痛薬や抗血小板薬として長年使用されており、ヨーロッパ諸国や米国では、大腸がんの抑制に有効性を示す臨床試験研究結果が出ているが、アジア人におけるエビデンスは乏しい (無作為化比較試験レベルでは無かった)。大腸がん罹患率の比較的高い日本において廉価な既存薬剤の新薬効発見 (ドラッグ・リポジショニング) によりその発生を抑制し得る可能性を見出すことは医療経済への貢献も大きいと言える。今回、アスピリンの有効性は、喫煙者では示されず、非喫煙者に限り有効であることが見出されたが、検証とともにそのメカニズム解析が必要であると考えられた。

(7) 乳腺発がん抑制物質の探索

+/fa 及び ++ ラットにおいて BCAA 投与による摂餌量の増加と体重の増加傾向がみられた。これは、+/fa ラットで見られる BCAA 用量依存的な血清中レプチン値の上昇傾向によるものと考えられた。一方、++ラットでは摂餌量が増加しているにも関わらず血清中レプチン値は低下傾向を示し、+/fa ラットとは異なる結果が得られた。BCAA は、肝臓または骨格筋の脱共役タンパク質発現増加作用によりインシュリン抵抗性を改善する可能性が報告されている。

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

F344 雌ラットの 5~9 週齢時に高脂肪食を与えた際の DMBA 誘発乳腺発がんに及ぼす影響として、発がん促進作用を示すこと、及び発生する腺がんの形質にも影響することが明らかになった。これらは、SD 系雌ラットの離乳後 (30~50 日齢時) に高脂肪食を与えることで DMBA 誘発乳腺発がんが促進されるという報告と矛盾しない。高分化腺がんに対する発がん促進作用については Smad2/3 をリン酸化するキナーゼ A の発現増加が関与している可能性があることから、BCAA の活性として既に報告されている肝がん細胞における PI3K/Akt 阻害による抗アポトーシス作用などとの関連性も踏まえながら研究を進める予定である。しかし、幼若期の一定期間のみ高脂肪食を与えた結果、その後の発がん過程に影響する詳細な機序はまだ不明な点が多いが、BCAA はレプチン受容体を介さず、mTOR 活性化作用あるいは mTOR-STAT3 経路等を介して STAT3 活性に影響を与えた可能性がある。

(8) 乳がん・大腸腫瘍の予防要因の解析

多目的コホート研究における緑茶摂取と乳がんリスクとの関連性の研究は、緑茶をほとんど飲まない人から 1 日に 10 杯以上飲むという人まで、非常に幅広い摂取量の範囲で検討している点が特徴として挙げられる。また、これまで血中緑茶ポリフェノール濃度と乳がんリスクとの関連を見た研究はなく、今回が最初の報

告である。更に、緑茶と乳がんリスクとの関連を検討した先行研究は複数あるものの、ホルモン受容体別に検討した研究、遺伝環境交互作用を検討した研究は少ない。長野症例対照研究においてこれらの点を検討したが、「緑茶が乳がんリスクの低下に関連する」という仮説を支持する結果は得られなかった。

食事記録調査と食物摂取頻度調査票による BCAA 摂取量の間の相関係数は、男性で 0.6 程度、女性で 0.5 程度であり、比較的高い相関が見られ、食物摂取頻度調査票による BCAA 摂取量は対象者のランキングに使えることが示された。一方、食事記録調査による摂取量と血漿中アミノ酸レベルの間には相関が見られず、血中レベルは実際の摂取量を反映しないことが示された。BCAA 摂取と大腸腺腫との関連を予備的に検討した結果、両者の間に有意な関連は見られなかった。

血漿中 BCAA 濃度と肥満関連バイオマーカーとの関連を検討した。今回の結果は、C ペプチドが BMI や他の肥満関連バイオマーカーとは独立して血漿中バリン濃度に関連することを示している。またアディポネクチンも BMI や他の肥満関連バイオマーカーとは独立して血漿中 BCAA 濃度に関連することが示唆され、新規の関連が見出された。しかし、研究デザインが断面研究であるため、BCAA 濃度が高いから C ペプチド濃度が高くなったのかは不明である。また、今回の分析対象である BCAA および肥満関連バイオマーカーの濃度は採血時の空腹時間の影響を受ける可能性がある。

コーヒー摂取と大腸がんとの関連については多くの先行研究があり、弱い負の関連が観察されている。一方、大腸腺腫との関連を見た研究は少なく、我々が調べたところ 5 件のみであった。今回の研究は、症例数が 782 例と 5 件の先行研究の中では最大であり、食物摂取頻度調査票から推計した食物・栄養要因も交絡要因として調整した結果である点が特徴である。また今回の結果は、発がん過程の早期の段階から予防的に作用している可能性を示している。

(9) 肝発がん抑制物質の検索

TAA 誘発肝硬変に対する水素水の抑制作用が認められた。一方で DEN 誘発肝中期発がん性試験では抑制作用が認められなかった。水素水は、選択的ヒドロキシラジカルスカベンジャーであるが、今回の結果より 8-OHdG 値の変動が低くても、肝硬変を明らかに抑制したことから、水素水は酸化ストレス抑制以外の機序も

持つ可能性が考えられた。また、STAM マウスモデルは短期間で肝炎を背景にした肝がんを誘発することが明らかとなった。そして、アディポネクチンやレプチンがヒトと同様に変化していた。しかし、病態の進行が極めて早いため、がん化学予防剤の評価系として適切でない可能性がある。

腎臓は異物排泄の主臓器であることから常に高いレベルの酸化ストレスに曝されており、腎発がんにおいて酸化ストレスの影響は重要であると考えられる。EHEN 誘発ラット腎発がんにおける機序として、前がん病変から腫瘍にかけて、PI3K/Akt/mTOR signaling pathway が恒常的に活性化していることが明らかとなった。興味深いことに、TGF α 及び IGF1R 等シグナルの上流におけるリガンドとレセプター双方の発現が増加していたことより、オートクラインループによる自己活性化の機序が病態の進行に重要である可能性が考えられた。

一方で、内因性 NADPH oxidase 阻害剤である apocynin 投与により、EHEN 誘発ラット腎発がんモデルにおいて腫瘍体積を減少させ、腫瘍のみならず異型尿細管の発生頻度及び個数も減少した。さらに腫瘍内の酸化ストレスが低下し、細胞増殖能及び微小血管密度も減少した。Apocynin 投与により腫瘍内で TGF α 及び IGF1R の発現低下が認められたが本パスイ下流の種々のリン酸化蛋白の発現量に差は認められなかった。以上の結果より、apocynin による内因性 NADPH oxidase 阻害による腎発がん抑制作用は、PI3K/Akt/mTOR signaling pathway 非依存的である可能性が示された。

(10) 非アルコール性肝炎と肝発がんの抑制

BCAA は肥満・NASH 関連肝発がんモデルにおいて、肝および脂肪組織における慢性炎症状態を改善するとともに、肝における PPAR γ の発現亢進、アポトーシスの誘導、および細胞周期の制御を介して肝細胞の増殖活性を抑制し、肝前がん病変の発生を抑制することが明らかになった。また BCAA は、IGF/IGF-1R シグナルと核内受容体 RXR α 、RAR β の発現・機能を制御することで、非環式レチノイドの肝発がん抑制作用を増強し、肝がん細胞の増殖を相乗的に抑制する可能性が示された。核内受容体 FXR の agonist である GW4064 は、RXR α 、ERK、Stat3 のリン酸化を抑制することで、非環式レチノイドの肝がん細胞増殖抑制作用を促進する可能性が示された。

さらに臨床試験によって、肥満や糖尿病、NASH患者において認められる酸化ストレスの亢進が、肝がん治療後再発の予測マーカーとして有用であることが明らかになった。特に、ビスファチンやレプチンを含むアディポサイトカインの異常が、肝発がんや肝がんの進展に関与していることが示されたことより、今後は、アディポサイトカインの不均衡の中に、新規肝発がん予防法(薬)の標的分子や、肝発がん(治療後早期再発)高危険群のスクリーニングに有用な biomarker を見いだせる可能性がある。

肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常、アディポサイトカインの不均衡に加え、レニン・アンジオテンシンの活性化に伴う炎症および酸化ストレスの亢進と肝線維化の促進が、SHRSP-ZF ラットにおける肝前がん病変の発症促進に繋がっている可能性が示された。SHRSP-ZF ラットを用いて作成した肝発がんモデルは、ヒト NASH の病態を反映しており、肥満・NASH 関連肝発がん抑制薬の有効性をスクリーニングするのに有用と考えられた。また EGCG は、脂肪肝炎および肝線維化を改善し、酸化ストレスの亢進とレニン・アンジオテンシン系の過剰活性化を抑制することで、肥満・糖尿病・高血圧ラットにおける肝前がん病変形成を抑制すると考えられた。Metformin は、血清アディポサイトカイン不均衡の改善と、肝 PI3K/Akt/mTOR シグナルの制御を介して、肥満マウスの肝発がんを抑制すると考えられた。Pitavastatin も肥満・メタボリック症候群に関連した分子異常を標的とし改善することで肝発がんを抑制する可能性が示された。

(11) 前立腺・肝発がん抑制物質の検索

PCC および PSpC は、前立腺がん細胞の増殖を抑制することを見出したが、その作用機序は異なっていた。PCC は、アンドロゲン依存性あるいは AR タンパク変異の有無に関わらず前立腺がん細胞の増殖および AR 転写活性を抑制することから、前立腺がん抑制物質として有用であると考えられた。PCC の主成分である C3G も前立腺がん細胞増殖抑制効果を示すことから PCC の効果は C3G に起因すると考えられる。PCC は動物モデルを用いた *in vivo* 実験においても前立腺がん増殖に対して抑制効果を示すことが明らかとなった。*in vivo* においては AR 転写活性を抑制しているとは考えにくく、Cyclin D1 および MAPK 不活性化に伴う細胞増殖抑制により、前立腺発がんが抑制されたと思われた。また、その主たるアントシアニン成分は

C3G であると考えられた。

NADPH oxidase 阻害剤である apocynin が、TRAP ラットにおける前立腺発がんを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 MEK-ERK シグナル伝達経路の不活化および Cyclin D1、clusterin 発現低下を介した細胞増殖抑制が考えられた。Clusterin は去勢抵抗性ヒト前立腺がんにおいて高発現していることが知られており、clusterin を対象とした分子標的治療薬(OGX-011)の開発が現在 Phase II まで進んでいる。また、phenethyl isothiocyanate (PEITC) による TRAMP マウス前立腺発がん抑制の際にも血中 clusterin の低下が報告されており、apocynin は前立腺がんに対する化学予防のみならず、治療にも応用できる可能性が示された。

Luteolin は、Cx32 Δ Tg と野生型ラット両方の、NASH および肝前がん病変の形成を予防した。Luteolin による NASH 抑制効果は、野生型では NASH の初期過程、Cx32 Δ Tg ラットでは後期課程で発揮される傾向があったが、この差異は Cx32 が NASH の進展に抑制的に作用するためと考えられる。Cx32 発現に関わらず luteolin が NASH の進展を抑制することから、幅広く NASH 関連肝がんの予防物質として使用できる可能性が示された。

また、luteolin は TRAP ラット前立腺発がんも抑制した。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、酸化ストレス応答遺伝子 Gpx2 が関与することが示唆された。NASH 関連肝がんと前立腺がんに対し、共通に見られた luteolin の効果として、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た。

(12) 発がんにおけるアディポカインの関与に関する解析

In vitro の結果からアディポネクチンはケラチノサイトの増殖と遊走を促進することにより創傷治癒を促進していると考えられた。そして、*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。本研究において、アディポネクチンはヒトケラチノサイトに対して皮膚創傷治癒において最終段階の、上皮化に関わる重要なステップである細胞増殖、細胞遊走を促進することが明らかとなったと言える。腫瘍などではアディポネクチンがむしろ細胞増殖を抑制し、抗腫瘍効果を持つことが報告されており、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