

令和元年6月12日現在

機関番号：37109

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K00864

研究課題名(和文) フィトケミカルの乳癌に対する抗癌作用の解明と化学予防および治療への応用

研究課題名(英文) Elucidation of molecular mechanism of anticancer activity of phytochemicals for chemoprevention and treatment

研究代表者

中野 修治 (Nakano, Shuji)

中村学園大学・栄養科学部・教授

研究者番号：40164248

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：乳癌の発症リスクを低減させる可能性が示唆されているフィトケミカルの抗腫瘍効果のメカニズムを解析し、動物実験で予防効果と抗腫瘍効果を検証した。今回用いたフィトケミカルは、イソフラボン、ジメトキシレスベラトロール、スルフォラファンなどであり、これらは乳癌細胞、とくにトリプルネガティブ乳癌細胞に対し強い増殖抑制を示し、その分子機序は細胞周期とアポトーシス関連蛋白に働いて発揮されることが判明した。また担癌マウスでも経口投与により乳癌の発育を抑制したため、乳癌の予防や治療に応用できる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、フィトケミカルによる乳癌の発症予防、再発予防、治療などに関する、さまざまな段階でのエビデンスが得られ、機能的食品や薬剤として応用できれば乳癌罹患率および死亡率の増加を食い止めることができ、ひいては乳癌のみならず多くの癌に適用できる可能性があり、膨大化する医療費の削減などに繋がると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the molecular mechanism of the antitumor effect of phytochemicals that have been suggested to reduce the risk of breast cancer, and verified their preventive and antitumor effects in animal experiments. Phytochemicals used were isoflavones, dimethoxyresveratrol, sulforaphane, etc., and all showed anticancer activity on breast cancer cells, with the great growth suppression observed in triple negative cells. The anticancer activity was exerted by the modulation of proteins associated with cell cycle and apoptosis. Moreover, phytochemicals were found to suppress the growth of breast cancer in tumor-bearing mice, thus providing evidence for clinical application from the prevention to the treatment of breast cancer.

研究分野：癌分子標的治療 抗癌剤耐性

キーワード：乳がん フィトケミカル 抗がん作用 一次予防 がん遺伝子 アポトーシス 細胞周期 シグナル伝達

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、癌の分子機序の解明とともに癌治療は大きな進歩を遂げ治療成績は向上しているが、本邦における癌の罹患率は年齢調整しても増加し続け、死亡率もほとんど改善がみられていない。とくに乳癌は近年、食の欧米化とともに増加が著しく、女性の癌の罹患率第1位であり、アジア人と欧米人、日本人と日系アメリカ人などの地域特性疫学研究で食生活と密接に関連していることが示されている。また野菜・果物の摂取は乳癌の発症のリスクを下げることで報告されている。乳癌はその受容体発現から大まかにエストロゲン受容体 (ER) 陽性/プロゲステロン受容体 (PR) 陽性、HER2 陽性、これらのいずれも発現のないトリプルネガティブ乳癌の3つのサブタイプに分類され、前2者は分子標的治療により生存期間の延長が見られるが、後者はBRCA1/2 突然変異を伴う若年性乳癌に多く、未だ画期的な治療法はないため予後不良である。野菜・果物はエストロゲン受容体陽性の乳癌よりもトリプルネガティブ乳癌細胞を含めたエストロゲン受容体陰性の乳癌のリスクを有意に下げることが報告されている。野菜/果物にはフィトケミカルという生理活性物質が含まれており、臨床疫学的に乳癌を含め多くの癌のリスクを低下させることが報告されている。この機序としてフィトケミカルは活性酸素の捕捉機能 (抗酸化作用) や抗炎症作用により癌化を抑制し、さらには細胞周期停止やアポトーシス誘導を介した増殖抑制や細胞死誘導作用など、癌細胞に対する直接的な抗腫瘍効果を示すことが報告されている。しかし乳癌のリスクを下げるとされるものは大豆イソフラボンを除きほとんどがエビデンスに乏しく、また各々のフィトケミカルについてサブタイプにより効果が異なるかどうかについても未だ詳細な分子機序は不明である。またゲニステインなど大豆イソフラボンについては、どの構成成分が真に乳癌のリスクを下げるのか未だ結論が出ていない。ましてや、その機序についての研究は緒についたばかりである。また乳癌の一次予防や再発や進展防止に応用可能とするエビデンスは極めて少ない。

2. 研究の目的

近年、果物や野菜などに含まれている生理活性物質 (フィトケミカル) は乳癌のリスクを低下させることが報告され、その機序として直接の抗癌作用が解明されつつある。本研究では疫学的に乳癌のリスクを下げる可能性があるフィトケミカルの科学的エビデンスを構築するため、サブタイプの異なる乳癌細胞での作用機序を分子生物学的に解析し、乳癌や担癌動物や発症モデル動物にて予防効果を検証するとともに、乳癌移植担癌マウスにおいて乳癌の発症や進展を抑制できるかを検討し、乳癌の一次予防や治療に応用可能かを検討する。

3. 研究の方法

本研究は抗癌作用が報告されている植物由来食成分による乳癌発症予防効果を、乳癌発症モデルラットを使用して検証し、癌発症予防効果が示されたフィトケミカルの作用機序を、遺伝子発現パターンの異なる乳癌細胞、Ras や Src 癌遺伝子を導入したヒト癌細胞を使い、細胞増殖やアポトーシスに及ぼす影響を細胞内シグナル伝達を通して解析する。さらに、ヒト乳癌の担癌ヌードマウスでフィトケミカルの癌抑制効果についても調べ、乳癌の治療効果についても検証する。

1) 抗癌作用のあるフィトケミカルの乳癌発症の動物レベルでの検証:

大豆イソフラボンであるゲニステイン、ダイゼイン、イコール、グリシテイン、ブロッコリースプラウトに多く含まれるスルフォラファン、ブドウに含まれるジメトキシレスベラトロール (プテロスチルベン) などの乳癌発症抑制効果を検討するために我々が開発した Ethyl Methane-sulfonate (EMS) 誘発ホルモン依存性乳癌発症モデルラット (Cancer Lett. 7:79-84, 1979) を使用して、飼料にこれらの食成分を添加し、乳がんの発症を定期的に観察することにより乳癌発症予防効果を検証する。また食成分のラットにおける血中濃度を測定する。さらに形成された乳癌の病理組織を外注し、免疫組織染色による乳癌組織のエストロゲン受容体やプロゲステロン受容体、さらには Her2 などの発現を調べることで食成分の抑制する乳癌細胞の特性を明らかにする。

2) 乳癌細胞株でのフィトケミカルのシグナル伝達の解析: ホルモン陽性乳癌細胞株 (MCF-7) および Her2 増幅乳癌細胞株 (SK-BR3)、トリプルネガティブ乳癌細胞株 (MDA-MB-468) の3種類の遺伝子発現パターンの異なる細胞特性をもった細胞株を使用し、乳癌発症予防に關与する食成分の作用を細胞増殖とアポトーシスから解析し、細胞特性により差があるか検討する。

細胞増殖抑制効果は WST アッセイで測定した。ただしプテロスチルベンは WST アッセイの発色に影響が見られたため、細胞数をコールターカウンターにて測定した。

細胞周期解析をフローサイトメトリー (FACS) で、アポトーシスに対する作用を FACS と PARP (Poly ADP Ribose Polymerase) 切断アッセイにより測定する。

シグナル伝達経路に及ぼす影響をウエスタンブロットにより解析する。PI-3K - Akt 経路、Ras - Raf - Erk 経路、アポトーシス関連因子 (Bcl-2, Bcl-xL や Bax) などの活性化や阻害効果を見ることによって、シグナル伝達分子のどの経路に働いているのかを解析する。さらに Akt 下流の mTORC1 の活性化におよぼす影響を mTOR の基質である S6K1 と 4EBP-1 のリン酸化を測定することより、Akt 下流のシグナルへの影響も検討する。

3) 活性化 Src 導入細胞 (HAG/Src) における植物由来食成分のシグナル伝達機構へ及ぼす影響: ヒト細胞に活性化 Src を導入したヒト癌細胞 (HAG/Src) をフィトケミカルで処理し、細胞増殖抑制効果を WST アッセイで測定し、細胞周期解析とアポトーシスに対する作用をフローサイトメトリー (FACS) で解析する。またウエスタンブロットにより Akt、Erk、さらに Akt 下流の mTOR

の活性化におよぼす影響も検討する。アポトーシス関連因子 (Bcl-2 や Bax) および細胞周期関連蛋白 (cyclin A, B, E, D, CDK1, CDK2, cdc2) などの活性化を見ることによって、シグナル伝達分子のどの経路に働いているのか解析する。

4) 乳癌担癌マウスモデルでの癌抑制効果 :

ヌードマウスにトリプルネガティブ乳癌細胞株 (MDA-MB-468) を皮下接種し、腫瘍形成と増大に対する種々のフィトケミカルの影響を調べるために、飼料にフィトケミカルを付加し腫瘍のサイズ、体重および摂取量を経時的に測定する。腫瘍を摘出し病理学的に検討するとともに Tunnel assay による生体内アポトーシスを評価する。より臨床に近い形で検証するため、In Vivo におけるヒト乳癌増殖に対するフィトケミカルの抑制効果を検討する。

4 . 研究成果

1) 大豆イソフラボン成分の乳癌細胞増殖抑制効果の検討 - とくに併用における相乗作用について : 化学構造の異なる大豆イソフラボン主要 4 成分の乳癌細胞増殖抑制効果をサブタイプの異なる 3 種の乳癌細胞を用い検討した。エストロゲン受容体陽性の MCF-7 においてゲニステインとエコールの併用は他の組み合わせと比較し強力に増殖を抑制した。ゲニステインとエコールの併用では、アポトーシスを示す subG1 分画が 3 倍に増加し、同時に DNA の断片化を示す cleaved PARP の顕著な増加がみられた。さらにアポトーシスを抑制する Akt-mTOR 経路の活性が低下し、抗アポトーシス蛋白である Bcl-xL の減少、アポトーシス誘導蛋白の Bax が増加した。本研究によりゲニステインとエコールの併用添加はエストロゲン受容体陽性乳癌細胞に対して強力にアポトーシスを誘導することが示唆された (Nutrition & Cancer 2017 69:1300-1307)。イソフラボンの摂取量と乳癌リスクの逆相関は欧米での疫学研究では見られず、アジア人で有意にリスクが低下する。この理由としてアジア人ではダイゼインからエコールに転換する腸内細菌保有率が欧米に比べ 2 倍と高く、このためエコールの高い血中濃度が得られることでゲニステインとの相乗効果が発揮された可能性が考えられる。

2) EMS 誘発性乳がんモデルラットを使用した乳がん発症における大豆イソフラボンの解析 : 本邦で増加が著しい乳癌は食による予防が期待されており、その可能性を有する食成分として大豆イソフラボンが示唆されているが、予防効果やその機序については一貫した結果は得られていない。我々は大豆イソフラボンであるゲニステインをゲニステイン-フリーの内分泌攪乱物質研究用飼料 (NIH-07PLD) に無・低・高の投与量に分けた 3 群と、コントロールとして通常の飼料である大豆イソフラボンが入った CE2 飼料投与群とで発症速度を検討したところ、ゲニステイン投与の有無で発症速度に有意な差は無かった。しかし、大豆イソフラボンの成分であるゲニステイン、ダイゼイン、エコール、グリシテインを全て含んでいる CE2 飼料では有意に発症速度が遅延した。このことはゲニステイン単独では発症予防効果がないが、全ての大豆イソフラボン構成成分存在下においては有意な予防効果を持つという結果を得た (Nutrition & Cancer, 2012)。このため 1) で示した最も相乗作用が強いゲニステインとクルクミンの併用で EMS 誘発乳癌の予防効果が見られないかを検討した。CE2 飼料に 50 mg エコール/g diet で添加し、添加しない群と比較したが、エコール群が乳癌発症を遅らせることはできなかった。このことはエコールのみでは乳がん発症は阻止できず、相乗効果が示されたゲニステインとの併用が重要であると考えられ、ゲニステインとの併用投与での実験が必要である。 (Proc. 107th Ann. Meeting AACR; 2016 Abstract 841)。

3) 大豆イソフラボン成分の Src 癌遺伝子導入癌細胞に対する増殖抑制効果の分子機序の検討 : Src 癌遺伝子は多くの癌で活性化され、細胞増殖、遊走・浸潤、転移にかかわる重要な癌遺伝子である。この Src 癌遺伝子をヒト胆のう癌細胞 (HAG) に導入した細胞であるの HAG/Src 細胞に対して、ゲニステイン、ダイゼイン、エコール、グリシテインの効果を見た。HAG/Src 細胞の増殖はゲニステインのみで抑制効果が見られ、他の 3 成分に対しては耐性となった。ゲニステインで処理すると HAG/Src 細胞は細胞周期を G2/M 停止させたが、アポトーシスは誘導されなかった。ウエスタンブロットでは細胞周期蛋白である p53 と p21 の発現が上昇し、とくに p21 はリン酸化によりユビキチネーションを受けてうけて分解されるため、ゲニステインはリン酸化を抑制し p21 発現が増加したと考えられる。

4) リコペンによる乳癌モデルラットにおける乳癌発症予防効果の検証 : サブタイプ別にリコペンの抗腫瘍効果とその分子機序を解析したところ、リコペンは細胞周期を G1 期に停止させ増殖抑制し、とくにトリプルネガティブの乳癌細胞に対して AKT とその下流の mTOR の活性抑制による増殖抑制が強く、Bax 発現上昇からアポトーシス誘導することが示された (Cancer Sci. 105. 252-257. 2014)。このためリコペンは乳癌、とくにトリプルネガティブの乳癌に対する潜在的予防効果が示唆された。このためリコペンの乳癌発症抑制効果を検討するために、EMS 誘発性乳がんモデルラットを使用し、0.004% リコペン (5% トマトパウダー) を NIH-07PLD 飼料に添加し投与すると、無添加群が中分化腺癌を発症するのにに対し、添加群では 6 割以上が嚢胞状腺癌を形成した。癌の病理組織の異なる乳癌を形成したため、リコペンは癌進展への何らかの働きがあることが示唆されたが、リコペンは脂溶性のため血中濃度が上がらなかった可能性が考えられた。脂肪食を与えたラットはリコペンの血中濃度が上がったため、現在、脂肪食に混ぜたりリコペンを使用して実験を行っている。

5) ジメトキシレスベラトロール (プテロスチルベン) による乳癌細胞に対する抗腫瘍効果 : 近年、レスベラトロールのアンチエイジングや抗動脈硬化作用が報告されているが、抗癌作用については、ほとんど知られていない。ブドウなどに天然に存在するレスベラトロールの一種

であるプテロステルベンは、高いバイオアベイラビリティと長い血中半減期を示すため、レスベラトロールよりも血中濃度が長く継続すると考えられる。我々はプテロステルベンの抗腫瘍効果を細胞増殖抑制やアポトーシス誘導の分子機序から検討した。ホルモンステータスの異なる乳癌細胞に対しプテロステルベンは、濃度・時間依存的に増殖抑制を示し、ほとんどレスベラトロールと同様な 50% 増殖抑制濃度 (IC50) を示し、細胞タイプ別ではトリプルネガティブ乳癌細胞の MDA-MB-468 において最も顕著な殺細胞効果を示した。Flow cytometry 解析では、全ての細胞において G0/G1 期での細胞周期停止が示唆され、Sub-G1 分画解析から MDA-MB-468 において最も強いアポトーシス誘導が見られた。細胞内シグナル伝達への影響については、MDA-MB-468 において PI3K-Akt-mTOR 経路と MAPK 経路の制御による増殖抑制効果が示唆された。MDA-MB-468 においてはアポトーシスの指標である PARP の切断とアポトーシス誘導タンパク質である Bax の顕著な発現増加によるアポトーシス誘導が見られた (Anticancer Res. 2017, 37:6153-6159)。

さらにプテロステルベンによる移植ヌードマウスにおける抗腫瘍効果をトリプルネガティブ乳癌細胞の MDA-MB-468 を移植したヌードマウスを使ってプテロステルベンの経口投与による抗腫瘍効果を検討した。ヌードマウス固体の発育不良や体重減少などの副作用を起こすことなく移植細胞の生体内増殖を顕著に抑制した (Anticancer Res. 2017, 37:6153-6159)。以上より、プテロステルベンは予後が悪いトリプルネガティブ乳癌細胞に効果的であり、このタイプの乳癌の再発や治療にも応用できる可能性を示すものである。

6) スルフォラファン (SFN) によるトリプルネガティブ乳癌細胞に対する抗腫瘍効果: SFN はブロッコリースプラウトに多く含まれるフィトケミカルであり、抗癌作用が報告されているが、乳癌に対しての報告はほとんどないため、トリプルネガティブ乳癌に対する SFN の抗腫瘍効果を in vitro と in vivo で解析した。SFN は MDA-MB-468 に対し IC50 は $1.8 \pm 0.4 \mu\text{M}$ と今まで検討したフィトケミカルの中でもっとも低い濃度で増殖抑制効果を示した。細胞周期解析では G2/M ブロックを示し、アポトーシス分画を反映する Sub-G1 分画の増加を認めた。分子レベルでは AKT や mTOR を抑制し、アポトーシス誘導蛋白である Bax の発現を増加と抗アポトーシス蛋白である Bcl-2 の発現の減少を認めた。また SFN による移植ヌードマウスにおける抗腫瘍効果をトリプルネガティブ乳癌細胞の MDA-MB-468 を移植したヌードマウスを使って SFN の経口投与による抗腫瘍効果を検討した。SFN はヌードマウス固体の発育不良や体重減少などの副作用を起こすことなくトリプルネガティブ乳癌細胞の生体内増殖を顕著に抑制した。

以上、数種類の代表的なフィトケミカルについて、乳癌の一次予防と進行阻止の観点から基礎研究を行い、In Vitro における細胞実験による分子機序の解明と、乳癌発症モデルラットにおける発症予防と担癌マウスによる動物実験を行ってきた。これらのフィトケミカルは種類により影響を及ぼす標的分子は異なるが、乳癌とくにトリプルネガティブ乳癌に対して抗腫瘍効果が強く、生体内でも増殖抑制が見られることからトリプルネガティブの乳癌の一次予防に効果があるだけでなく、乳癌の増殖・進展を抑制する可能性があるため、臨床応用への期待が高まっている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

1. Otsuka Y, Ueda M, Nakazono E, Tsuda T, Jin X, Noguchi K, Sata S, Miyazaki H, Abe S, Imai K, Iwamoto M, Masuda T, Moriguchi R, Nakano S, Tsuda H. Relationship between plasma protein S levels and apolipoprotein C-II in Japanese middle-aged obese women and young non-obese women. Blood Coagul Fibrinolysis. 29(1):39-47, 2018.
2. Ono M, Ejima K, Higuchi T, Takeshima M, Wakimoto R, Nakano S. Equol Enhances Apoptosis-inducing Activity of Genistein by Increasing Bax/Bcl-xL Expression Ratio in MCF-7 Human Breast Cancer Cells. Nutr Cancer. 69(8) 1300-1307, 2017
3. Wakimoto R, Ono M, Takeshima M, Higuchi T, Nakano S. Differential Anticancer Activity of Pterostilbene Against Three Subtypes of Human Breast Cancer Cells. Anticancer Res. 37(11) 6153-6159, 2017
4. Yasutake K, Moriguchi R, Kajiyama T, Miyazaki H, Abe S, Masuda T, Imai K, Iwamoto M, Tsuda H, Obe M, Kawate H, Ueno H, Ono M, Goromaru R, Ohe K, Enjoji M, Tsuchihashi T, Nakano S. Interannual study of spot urine-evaluated sodium excretion in young Japanese women. J Clin Hypertens 19(7) 653-660, 2017
5. 脇本麗、竹嶋美夏子、小野美咲、中野修治、プテロステルベンによるサブタイプ別乳癌細胞の増殖抑制およびアポトーシス誘導作用の機序解析 果汁協会報 705 17-24 2017 年 5 月
6. 竹嶋美夏子、小野美咲、中野修治、リコペンによる乳癌細胞のサブタイプ別増殖抑制作用の機序解析 果汁協会報 1-10, 2016
7. Ono M, Takeshima M, Nakano S. Mechanism of the Anticancer Effect of Lycopene. THE ENZYMES 37 139-166, 2015
8. 小野美咲、Chen Chen、竹嶋美夏子、中野修治、ノビレチンによる乳癌細胞増殖抑制およびアポトーシス誘導作用-サブタイプ別機序解析. 果汁協会報 681 14-22, 2015

〔学会発表〕(計 28 件)

1. 小野美咲、中野修治. ゲニステインは Src 誘導性の増殖を p53 および p21 レベルの増加を介した G2/M 期での細胞周期停止により抑制する. 76 回日本癌学会学術総会 大阪 2018 年

2. 脇本麗、竹嶋美夏子、小野美咲、中野修治. 乳癌細胞に対する Pterostilbene の抗腫瘍効果および Resveratrol との比較. 65 回日本栄養改善学会学術総会 新潟. 2018 年
3. 竹嶋美夏子、小野美咲、脇本麗、中野修治. リコピンの高脂肪飼料給餌ラットにおける脂質代謝と酸化ストレスに対する効果. 第 65 回日本栄養改善学会学術総会 新潟. 2018 年 9
4. Ono M, Higuchi H, Takeshima M, and Nakano S. Differential anti-proliferative activity of isoflavones against Src-activated human adenocarcinoma cells. 7th Asian Congress of Dietetics (ACD) Hong Kong. 2018 年
5. Ono M, Higuchi T, Takeshima M, Wakimoto R, and Nakano S. Genistein, a major isoflavone component, suppresses Src-induced proliferative activity by arresting cell cycle at G2/M through increasing the p53 and p21 levels 25th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, Amsterdam 2018 年
6. 小野美咲 大豆イソフラボンと乳癌との関係. 第 28 回食品産業創造展 機能性食品特別セミナー 福岡. 2018 年
7. 脇本麗、竹嶋美夏子、小野美咲、中野修治 プテロステルベンのヌードマウス移植乳癌細胞の腫瘍形成に関する効果の検討 第 72 回日本栄養・食糧学会大会 岡山 2018 年
8. 竹嶋美夏子、脇本麗、小野美咲、中野修治 高脂肪飼料給餌ラットにおけるリコピン高含有トマトパウダーの肥満、血清脂質、酸化ストレスに対する効果 第 72 回日本栄養・食糧学会大会 岡山 2018
9. 小野美咲 Differential anti-proliferative activity of isoflavones against Src-activated human adenocarcinoma cells 第 76 回日本癌学会学術総会 横浜 2017 年
10. Ono M, Higuchi T, Takeshima M, Wakimoto R, and Nakano S. Differential anti-proliferative activity of isoflavones against Src- and Ras-activated human adenocarcinoma cells EACR-AACR-SIC 2017 Special Conference 2017 年
11. 小野美咲、樋口貴子、竹嶋美夏子、脇本麗、中野修治 Src 活性型ヒト腺癌細胞に対する大豆イソフラボンの抗増殖活性. がん予防学術大会 2017 大阪 2017 年
12. 竹嶋美夏子、脇本麗、小野美咲、中野修治. 高脂肪飼料給餌ラットにおけるリコピン高含有トマトパウダーの肥満、血清脂質、酸化ストレスに対する効果. 第 71 回日本栄養・食糧学会大会 沖縄 2017 年
13. 脇本麗、竹嶋美夏子、小野美咲、中野修治 プテロステルベンのヌードマウス移植乳癌細胞の腫瘍形成に対する効果の検討 第 71 回日本栄養・食糧学会大会 沖縄 2017 年
14. Ono M, Higuchi T, Takeshima M, Wakimoto R, Nakano S. Differential anti-proliferative activity of isoflavones against Src-activated human adenocarcinoma cells Experimental Biology 2017 Chicago Illinois 2017 年
15. Ono M, Takeshima M, Higuchi T, Koga T, Nakano S. Effect of Equol on Hormone-dependent Rat Mammary Carcinoma Induced by EMS. 第 75 回日本癌学会学術総会 横浜 2016
16. Ono M, Higuchi T, Takeshima M, Nakano S. Mechanistic study for interaction of soy isoflavones in vitro and in vivo animal model International Congress of Dietetics ; ICD2016 SPAIN GRANADA 2016 年
17. 小野美咲、竹嶋美夏子、樋口貴子、古賀孝臣、中野修治. EMS 誘発性乳癌モデルラットに対するエコールの腫瘍抑制効果の検討. がん予防学術大会 2016 名古屋 2016 年
18. 脇本麗、竹嶋美夏子、小野美咲、樋口貴子、中野修治. ジメトキシレスベラトロールによる乳癌のサブタイプ別抗腫瘍効果の機序解析. 70 回日本栄養・食糧学会大会 神戸 2016 年
19. 竹嶋美夏子、小野美咲、甲斐田遥香、脇本麗、古賀孝臣、中野修治. リコピン高含有トマトパウダーの乳癌発症予防効果 EMS 誘発性乳癌モデルラットによる検討. 第 70 回日本栄養・食糧学会大会 神戸 2016 年
20. Ono M, Takeshima M, Higuchi T, Koga T, Nakano S. Effect of Equol on Hormone-dependent Rat Mammary Carcinoma Induced by EMS. AACR Annu. Meeting 2016 New Orleans, 2016 年
21. 小野美咲、中野修治 ゲニステインおよびエクオール併用添加ヒト乳癌細胞に対しアポトーシスを相乗的に誘導する. 第 74 回日本癌学会学術総会 名古屋 2015 年
22. 竹嶋美夏子、小野美咲、甲斐田遥香、脇本麗、中野修治. EMS 誘発性乳癌モデルラットにおけるリコピンの予防的効果の検討 第 62 回日本栄養改善学会学術総会 福岡 2015 年
23. 竹嶋美夏子、小野美咲、中野修治 リコピンによる乳癌細胞のサブタイプ別増殖抑制作用の機序解析 第 58 回(平成 27 年度)果汁技術研究発表会 東京 2015 年
24. 小野美咲 Mechanism of the anticancer effects of soy isoflavones on breast cancer 遼寧腫瘍病院海外研究交流会議 中国遼寧省癌センター 2015 年
25. 小野美咲、中野修治. ゲニステインおよびエクオールの併用添加はそれぞれの大豆イソフラボン単独添加と比較しヒト乳癌細胞に対しアポトーシスを相乗的に誘導する 第 22 回日本がん予防学会総会 さいたま 2015 年
26. Wakimoto R, Takeshima M, Ono M, Higuchi T, Nakano S. Methylated resveratrol induces cell cycle arrest and apoptosis in three subtypes of human breast cancer cell lines. 第 69 回日本栄養・食糧学会大会合同大会 横浜 2015 年
27. Takeshima M, Ono M, Higuchi T, Wakimoto R, Nakano S. Effects of dietary lycopene rich tomato powder on rat mammary carcinogenesis induced by ethyl methanesulphonate.

第 69 回日本栄養・食糧学会大会合同大会 横浜 2015 年

28. Ono M, Ejima K, Takeshima M, Nakano S. Mechanistic study of synergistic interaction between genistein and equol in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. 2015 American Association for Cancer Research Philadelphia, 2015 年

〔図書〕(計 4 件)

1. ロス 医療栄養科学大事典 健康と病気のしくみがわかる 【編】ロス/カバレロ/カズンズ/タッカー/ジグラー 【総監訳】稲垣暢也/中屋 豊 【監訳】佐々木 敏/田中清【共訳】小野美咲、中野修治 西村書店 総ページ数 1368 ページ 2018 年 11 月 ISBN:4890134913
2. 最新 臨床栄養学 第 3 版 上原 誉志夫, 岡 純, 田中 弥生(担当:分担執筆 小野美咲、中野修治, 第 22 章 癌 p321-334) 光生館 総ページ数 434 ページ 2018 年 1 月 ISBN:4332021045
3. 認定 NST ガイドブック 2017(改訂第 5 版) 編集:病態栄養学会(担当:分担執筆 小野美咲 中野修治 がん患者の栄養管理) 南江堂 2017 年 7 月 ISBN:4524251480
4. 最新 臨床栄養学(第 2 版):新ガイドライン対応 井上 修二, 上原 誉志夫, 岡 純, 田中 弥生(担当:分担執筆 小野美咲、中野修治 第 22 章 癌 p321-334) 光生館 2015 年 3 月 ISBN:4332020936

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 竹嶋 美夏子

ローマ字氏名: TAKESHIMA, Mikako

所属研究機関名: 中村学園大学

部局名: 栄養科学部

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 00241183

研究分担者氏名: 小野 美咲

ローマ字氏名: ONO, Misaki

所属研究機関名: 中村学園大学

部局名: 栄養科学部

職名: 講師

研究者番号(8桁): 10441726

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。