

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：37109

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24501020

研究課題名(和文)植物由来食成分(フィトケミカル)の乳癌及び大腸癌に対する抗癌作用の機序解析

研究課題名(英文) Mechanistic study for the anti-cancer effects of phytochemicals against breast and colon cancers

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) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：フィトケミカルの抗癌作用の分子機序を異なったサブタイプの乳癌細胞で解析するとともに、一次予防へ応用可能かどうかをEMS誘導乳癌モデルラットで検討した。用いたフィトケミカルはイソフラボン、クルクミン、リコペン、ノビレチン、レスベラトロールで、すべて乳癌細胞に抗癌作用を示した。その分子機序はフィトケミカルによって異なるが、増殖とアポトーシスに関連する細胞内シグナル蛋白に働き、増殖抑制とアポトーシス誘導により発揮されることが判明した。動物モデルではイソフラボンやリコペンは乳癌発症を抑制することがわかった。フィトケミカルは乳癌の一次予防に効果があるだけでなく、癌の増殖・進展を抑制する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We investigated the molecular mechanism of anticancer activities of phytochemicals against different subtypes of human breast cancer cells, and examined whether certain phytochemicals can be used as a preventive measure against breast cancer using rat model of EMS-induced mammary carcinoma. Phytochemicals used were isoflavones, curcumin, lycopene, nobiletin, and resveratrol. Although the molecular mechanism varies depending phytochemicals, they exerted anticancer activity by affecting intracellular signaling proteins associated with proliferation and apoptosis. In animal model, isoflavones and lycopene has been found to inhibit breast cancer development. Phytochemicals would be thus considered not only be effective in the primary prevention of breast cancer, but also be active in inhibiting the growth and progression of breast cancer.

研究分野：腫瘍内科学

キーワード：乳癌 フィトケミカル 抗癌作用 分子機序 アポトーシス 増殖抑制 一次予防 シグナル伝達

### 1. 研究開始当初の背景

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・死亡率は改善がみられず、現状のままでは2020年には2人に1人は癌で死亡すると推測されている。とくに近年、食の欧米化とともに増加が著しく、女性の罹患率第1位の乳癌や、女性の癌死亡原因1位の大腸癌は、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、食成分の改善により発症を予防できると考えられている。中でも植物由来の生理化学物質(フィトケミカル)は、その抗酸化作用や抗炎症作用により、癌化をイニシエーションやプロモーションの段階で抑制することが推定されている。このように癌のリスクを下げるフィトケミカルは少なくないが、乳癌のリスクを下げるとされる大豆イソフラボンを除きほとんどがエビデンスに乏しい。また大豆イソフラボンの構成成分のゲニステインやエコール等、どの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。

これらのフィトケミカルによる癌発症リスクを低減させる機能として抗酸化作用および抗炎症作用が主に強調されているが、癌細胞への直接作用の役割に関してはあまり知られておらず、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。抗癌作用があるとされているフィトケミカルの中でもウコンの主成分であるクルクミンと、トマトの成分であるリコペン、さらに柑橘類から得られるノビレチン、ワインに含まれるレスベラトロールなどは分子機序の解析もある程度進んでいるが、これらの乳癌や大腸癌発症予防効果や癌細胞に対する直接の抗癌効果に関する研究はほとんど行われてない。そこで本研究では制がん剤の作用機序や耐性機序を細胞内シグナル伝達から解析してきた実績をもとに、癌のリスクを下げると報告されているフィトケミカルの抗癌作用を動物レベル・分子レベルで解析し、一次予防や治療に応用可能かを検討するものである。

### 2. 研究の目的

本邦で増加が著しい乳癌と大腸癌はその発症が食習慣に密接に関連していることが示されている。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、乳癌や大腸癌発症モデル動物にて予防効果を検証するとともに、癌細胞での作用機序を分子生物学的に解析し、乳癌・大腸癌の一次予防に応用することを目的とする。

### 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、大腸癌発症予防効果を、乳癌発症モデルラット、大腸癌発症モデルマウスを使用して検証し、癌発症予防効果が示された植物由来食成分の作用機序を、遺伝子発現パターンの異なる乳癌細胞、大腸癌細胞、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、ヒト乳癌および大腸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、乳癌および大腸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ネステイン、ダイゼイン、イコール、グリシチン、およびウコンの主成分であるクルクミン、前立腺癌を予防すると報告されているトマトの成分であるリコペン、さらには柑橘類から得られるノビレチン、ワインに含まれるメチルレスベラトロール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 Methanesulfonate (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により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、大腸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、T-47D) および Her2 増幅乳癌細胞株 (SK-BR3、BT-474)、トリプルネガティブ乳癌細胞株 (MDA-MB-468、MDA-MB-231) の6種類、3つの遺伝子発現パターンの異なるタイプの細胞特性をもった細胞株を使用し、乳癌発症予防に関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。ただしレスベラトロールは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 AMPK 活性および 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。大腸癌細胞株 (SW480、DLD-1) でも同様に解析する。

3) 活性化 Ras および活性化 Src 導入細胞 (HAG/Ras および 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 Ras および活性化 Src を導入したヒト癌細胞 (HAG/Ras および 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) 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: ノドマウスに先の 6 種類の乳癌細胞を皮下接種し、腫瘍形成と増大に対する種々の植物由来食成分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を経時的に測定する。これにより 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より臨床に近い形で検証することができる。

#### 4. 研究成果

1) 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。そこで大豆イソフラボンであるゲニステインを、ホルモン依存性乳癌発症する EMS 誘発乳がんモデルラットに経口投与し、その発症速度および癌細胞のエストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PR)、Her2 などのホルモン受容体の発現を調べ、ゲニステインの乳がん予防効果の生物学的特性を検討した。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、ゲニステインフリーの内分泌攪乱物質研究用飼料 (NIH-07PLD) にゲニステインを無・低・高の投与量に分けた 3 群で乳癌発症を比較した。ちなみに低投与量の血中濃度は日本人の標準的なゲニステイン濃度に相当するものである。統計上、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、グリシチンを含ん

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)。このためゲニステインとその他の大豆イソフラボン成分との併用効果について以下で検討した。

2) 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。この強力な増殖抑制効果の分子機序として Bax、Bcl ファミリーなどのアポトーシス関連タンパクに作用したアポトーシス誘導が主要因であることが示唆され、サブタイプ特異性と併用の組み合わせを評価し論文で報告した (Food Chemistry 2015 in press)。さらに、MCF-7 におけるゲニステインおよびエコールの作用機序を単独添加と併用添加で比較検討し詳細な分子機序の解析を行い、ゲニステインとエコールの併用では、各々の単独添加と比較して、それぞれ約 30% および 75% 増殖を有意に抑制した。さらに、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 (論文作成中)。

3) クルクミンの胆のう癌および乳癌細胞に対する増殖抑制効果の分子機序の検討:

クルクミンは HAG-1 胆のう癌細胞の細胞周期を G2/M 停止させるとともにアポトーシス誘導により抗癌活性を示した。また Akt-mTOR-4E-BP1, S6K1 の活性を抑制し、抗アポトーシス蛋白である Bcl-2 を阻害することでアポトーシスを誘導することが分かった。さらに Erk1/2 を上昇させて G2/M ブロックを誘導していることも判明した (Anticancer Res. 2013; 33:1861)。

クルクミンの乳癌細胞に対する抗腫瘍効果はホルモン受容体や HER2 活性の有無に関係なく乳癌細胞を抑制した。また Ras および Src 癌遺伝子を導入した HAG-1 細胞でも変化なく、Ras 活性化や Src 活性化によってクルクミン耐性は誘導されなかった。Ras 導入細胞では Erk1/2 が強く活性化され、強い G2/M ブロックを起こし、Src 導入細胞では Bcl-2 の抑制と Bax の上昇によりアポトーシスが強

く誘導された。HER2 やホルモン受容体の活性化に限らず、癌遺伝子が強く活性化されても、作用機序は異なるが、抗腫瘍効果は発揮されることがわかり、ホルモンレセプターや Src や Ras 癌遺伝子が活性化されている癌種に対する有効性が示唆された (BBRC 2013; 436: 186)。

4) リコペンおよびノビレチンの乳癌細胞のサブタイプ別抗腫瘍効果の解析: ホルモン (ER) 陽性細胞 (MCF-7)、Her2 陽性細胞 (SK-BR-3)、これらすべて陰性のトリプルネガティブ細胞 (MDA-MB-468) の3つの異なる細胞特性をもった乳癌細胞でリコペンとノビレチンの抗腫瘍効果とその分子機序を解析した。リコペンおよびノビレチンは細胞周期を G1 期に停止させ増殖抑制し、両者とも、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、リコペンは Bax 発現上昇から、ノビレチンは Bcl-xL の発現の抑制によりアポトーシス誘導することが示された (Cancer Sci. 105, 252-257, 2014; Anticancer Res. 34;1785, 2014)。これらのフィトケミカルは乳癌、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る。

5) EMS 誘発性乳癌モデルラットを使用した乳がん発症におけるリコペンの解析: 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、無添加群が腺癌を発症するのに対し、添加群では6割以上が嚢胞状腺腫を形成した。このためリコペンは癌への進展を抑制し腺腫にとどめる働きがあることが考えられ、乳癌の一次予防効果を示唆する。

6) レスベラトロールによる乳癌細胞に対する抑制効果: 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。天然に存在するレスベラトロールの一種であるメチルレスベラトロール (m-RS) は高いバイオアベイラビリティを示すため、最近になって癌に対しての研究が散見されるようになった。我々は m-RS 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 m-RS は、濃度・時間依存的に増殖抑制を示し、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感受性を示した。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、SubG1 分画解析から SK-BR-3 と 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、SK-BR-3 と

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。以上より、m-RS はとくにトリプルネガティブ乳癌細胞に効果的であり、このタイプの乳癌は一般的に予後が悪いとされるため、メチルレスベラトロールは有効な予防ひいては治療に応用できる可能性が示唆された。

## 5. 考察

近年、果物や野菜などに含まれているフィトケミカルは発癌リスクを下げるが、その基礎的なエビデンスに乏しいのが現状である。今回の研究ではフィトケミカルによる乳癌の一次予防と進行阻止の観点から基礎研究を行ってきた。とくに乳癌発症モデルラットにおける発症予防の動物実験と In Vitro における細胞実験による分子機序の解明を目指した。使用したフィトケミカルは、イソフラボン、クルクミン、リコペン、ノビレチン、メチルレスベラトロールであり、各々で重要な知見が得られた。特に大豆イソフラボンの主要な成分であるゲニステインはエコールとの併用で強い相乗効果が見られた。エコールは腸内細菌によりダイゼインより生成され、この腸内細菌は日本人を含むアジア人に多く認められることが報告されている。欧米での Case Control Study では大豆イソフラボンは乳癌のリスクを下げないという報告が多いが、これは欧米人でエコールの血中濃度が十分に上昇していない可能性があるため、十分な抑制効果が出てないことが示唆される。現在、EMS 誘発性乳がんモデルラットを使用した動物実験を行っている。

今までの研究から、これらのフィトケミカルの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いことが判明した。トリプルネガティブの乳癌は分子標的治療の対象にはならず、化学療法しか治療法はないため予後不良である。このため新規の治療法が望まれている。今回の研究でフィトケミカルはその抗腫瘍効果より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、癌の増殖・進展を抑制する可能性がある。とくにリコペンはカロテノイドの中では高い血中濃度を示すため、抗がん剤との併用で治療にも使える可能性も秘めている。

今回は大腸癌細胞に対する抗腫瘍効果や、大腸癌発症モデルを使った一次予防の研究はできなかったが、今後、行う予定である。

フィトケミカルはターゲットとする分子が複数であるため、標的蛋白の解析に時間がかかる。今後は DNA マイクロアレイやプロテオーム解析などにより効率的にターゲットの同定と分子機序を解析する実験系を検討している。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計12件)

小野美咲, 陳晨, 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. 日本果汁協会報 681: 14-22, 2015. 査読有

Chen C, Ono M, Takeshima M, Nakano S. Antiproliferative and apoptosis-inducing activity of nobilletin against three subtypes of human breast cancer cell lines. Anticancer research 34: 785-1792, 2014. 査読有

Takeshima M, Ono M, Higuchi T, Chen C, Hara T, Nakano S. Anti-proliferative and apoptosis-inducing activity of lycopene against three subtypes of human breast cancer cell lines. Cancer science 105: 252-257, 2014. 査読有

小野美咲, 竹嶋美夏子, 中野修治. 果実・果汁飲料と機能性成分・野菜および果物の乳癌抑制効果. 食品と容器 55: 598-605, 2014. 査読無

Nakazono E, Miyazaki H, Abe S, Imai K, Masuda T, Iwanoto M, Moriguchi R, Ono M, Nakano S, Tsuda H. Discontinuation of leisure time impact-loading exercise is related to reduction of a calcaneus quantitative ultrasound parameter in young adult Japanese females: a 3-year follow-up study. Osteoporosis international 25: 485-495, 2014. 査読有

小野美咲, 中野修治. がん(特集 食事療法・栄養サポート) -- (治療・予防としての食事). 診断と治療 101:1501-1506 2013. 査読無

Ono M, Higuchi T, Takeshima M, Chen C, Nakano S. Differential anti-tumor activities of curcumin against Ras- and Src-activated human adenocarcinoma cells. Biochem. Biophysical Res. Communications 436:1 86-191, 2013. 査読有

Ono M, Higuchi T, Takeshima M, Chen C, Nakano S. Antiproliferative and apoptosis-inducing activity of curcumin against human gallbladder adenocarcinoma cells. Anticancer research 33: 861-1866, 2013. 査読有

小野美咲, 中野修治. 癌と食事 発症メカニズムから見た予防のエビデンス 臨床と研究 89: 1712-1718, 2012. 査読無

Ono M, Koga T, Ueo H, Nakano S. Effects of dietary genistein on hormone-dependent rat mammary carcinogenesis induced by ethyl methanesulphonate. Nutrition and cancer 64: 1204-1210, 2012. 査読有

馬場英司, 草野二志, 中野修治. 固形癌の免疫・抗体療法の現状と開発動向. 日本臨床 70 (12):2098-2103, 2012. 査読無

Baba E, Fujishima H, Makiyama A, Uchino K, Tanaka R, Esaki T, Kusaba H, Mitsugi K, Nakano S, Akashi K. Phase 2 study of modified irinotecan and bolus 5-FU/I-LV in Japanese metastatic colorectal cancer patients. Advance in Therapy. 29 (3): 287-296, 2012. 査読有

### 〔学会発表〕(計24件)

Mikako Takeshima, Misaki Ono, Takako Higuchi, Rei Wakimoto, Shuji Nakano. 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 横兵 2015年5月15日

Rei Wakimoto, Mikako Takeshima, Misaki Ono, Takako Higuchi, Shuji Nakano. 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 横兵 2015年5月16日

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. AACR Annual Meeting 2015. Philadelphia, PA USA. 2015年4月19日.

小野美咲, 中野修治. Mechanistic study for non-oxidative anticancer activity of epigallocatechin-3-gallate in human breast cancer cells. 第73回日本癌学会学術総会. 横兵. 2014年9月26日.

小野美咲, 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の機序解析. 第57回果汁技術研究発表会. 東京. 2014年9月19日.

脇本麗, 竹嶋美夏子, 小野美咲, 江島薫, 溝田知香, 中野修治. メチル化レスベラトロールによる乳癌細胞増殖抑制作用機序の検討. 第61回日本栄養改善学会学術総会. 横兵. 2014年8月21日.

江島薫, 溝田知香, 脇本麗, 小野美咲, 竹嶋美夏子, 中野修治. 大豆イソフラボン構成成分の乳癌細胞増殖抑制効果. 第61回日本栄養改善学会学術総会. 横兵. 2014年8月21日.

竹嶋美夏子, 小野美咲, 脇本麗, 江島薫, 溝田知香, 中野修治. リコペンとトリプルネガティブ乳癌細胞の増殖を抑制しアポトーシスを誘導する. 第61回日本栄養改善学会学術総会. 横兵. 2014年8月21日.

溝田知香, 小野美咲, 江島薫, 竹嶋美夏子, 脇本麗, 中野修治. セサミン・エンテロラクトンによる乳癌細胞への作用. 第61回日本栄養改善学会学術総会. 横兵. 2014年8月21日.

小野美咲, 中野修治. Genisteinとその他の大豆イソフラボン成分の併用添加によるヒト乳癌細胞増殖抑制効果の検討. がん予防学術大会2014. 東京. 2014年6月13日.

脇本麗, 竹嶋美夏子, 小野美咲, 樋口貴子, 陳晨, 江島薫, 原孝之, 中野修治. メチル化レスベラトロールによる乳癌細胞増殖抑制効果の検討. 第68回日本栄養・食糧学会大会. 札幌. 2014年6月1日.

竹嶋美夏子, 脇本麗, 原孝之, 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. 第68回日本栄養・食糧学会大会. 札幌. 2014年6月1日.

Misaki Ono, Takako Higuchi, Mikako Takeshima, Chen Chen, Shuji Nakano. Mechanistic study for

non-oxidative anticancer activity of epigallocatechin -3-gallate in human breast cancer cells. Experimental Biology 2014. San Diego, CA USA. 2014年4月27日

江島薫, 陳晨, 小野美咲, 竹嶋美夏子, 中野修治. 大豆イソフラボン構成成分の乳癌細胞抑制効果. 第60回日本栄養改善学会学術総会. 広島. 2013年9月14日.

陳晨, 江島薫, 小野美咲, 竹嶋美夏子, 中野修治. ノビレチンによる乳がん細胞増殖抑制効果の検討. 第60回日本栄養改善学会学術総会. 広島. 2013年9月14日.

竹嶋美夏子, 小野美咲, 陳晨, 江島薫, 中野修治. 乳癌細胞に対するリコペンの増殖抑制作用機序の解析. 第60回日本栄養改善学会学術総会. 広島. 2013年9月14日.

小野美咲, 竹嶋美夏子, 陳晨, 江島薫, 中野修治. 乳癌ヒト細胞株に対する茶カテキンエピガロカテキンガーレート細胞内シグナル伝達への検討. 第60回日本栄養改善学会学術総会. 広島. 2013年9月13日.

Misaki Ono, Takako Higuchi, Mikako Takeshima, Chen Chen, Shuji Nakano. Differential anti-tumor activities of curcumin against apoptosis and cell cycle progression in Src- and Ras-activated human gallbladder carcinoma cells. AACR Annual Meeting 2013. Washington, DC USA. 2013年4月9日.

小野美咲. 癌患者の栄養学. 平成24年度福岡県コメディカルスタッフがん医療研修会. 2012年11月3日.

小野美咲, 樋口貴子, 辰市舞, 中野修治. Mechanistic study of growth-inhibitory and apoptosis-inducing activities of curcumin in Src/Ras-activated human cells. 第71回日本癌学会学術総会. 札幌. 2012年9月21日

21 小野美咲, 竹嶋美夏子, 中野修治. 乳癌ヒト細胞株に対する茶カテキンの増殖抑制・細胞効果の検討. 第59回日本栄養改善学会学術総会. 名古屋. 2012年9月14日

22 竹嶋美夏子, 小野美咲, 中野修治. リコペンによる乳がん細胞増殖抑制作用機序の解析. 第59回日本栄養改善学会学術総会. 名古屋. 2012年9月13日.

23 Misaki Ono, Shuji Nakano. Genistein does not inhibit the growth and development of hormone-dependent breast cancer in vitro and in chemically induced animal model. 16th International Congress of Dietetics. Sydney. 2012年9月6日.

24 Misaki Ono, Takaomi Koga, Hiroaki Ueo, Shuji Nakano. Effect of dietary genistein on hormone-dependent rat mammary carcinoma induced by ethyl methanesulphonate (EMS). Experimental Biology 2012. San Diego, CA USA. 2012年4月22日.

#### 〔図書〕(計7件)

Ono M, Takeshima M, Nakano S. Effects of phytochemicals on cancer signaling. Mechanism

of anticancer effect of lycopene. The Enzymes, Elsevier. 2015. in press.

小野美咲, 中野修治: 第22章癌(最新臨床栄養学(第2版): 新ガイドライン対応) 光生館, pp311-324 / pp418 (2015年3月出版)

小野美咲, 中野修治: Chapter 21 がん患者の栄養管理, Chapter 24 悪心・嘔吐, Chapter 25 食欲不振(認定NSTガイドブック 2014)メディカルレビュー社, pp224-229, pp256-260, pp261-266 / pp318 (2014年7月出版)

小野美咲, 中野修治: 第11章化学療法薬およびホルモン療法薬の各論3代謝拮抗薬5) Biochemical modulation (抗がん薬の臨床薬理) 南山堂, pp284-290 / pp731 (2013年10月出版)

小野美咲, 中野修治: 第22章癌(最新臨床栄養学 新ガイドライン対応) 光生館, pp295-308 / pp394 (2013年1月)

小野美咲, 中野修治: Chapter 21 がん患者の栄養管理, Chapter 24 悪心・嘔吐, Chapter 25 食欲不振(認定 NST ガイドブック 2011 改定 第3版)メディカルレビュー社 pp195-199, pp211-215, pp216-220 / pp283 (2011年1月出版)

小野美咲, 中野修治: Chapter 9 放射線療法における栄養の意義(がん栄養療法ガイドブック 第2版)メディカルレビュー社, pp94-98 / pp231 (2011年1月出版)

#### 〔産業財産権〕

##### 出願状況(計2件)

名称: 細胞増殖抑制剤及び細胞増殖抑制方法

発明者: 中野修治, Chen Chen, 小野美咲

権利者: 中村学園

種類: 特願

番号: 2014-139828

出願年月日: 2014年7月8日

国内外の別: 国内

名称: 細胞増殖抑制剤及び細胞増殖抑制方法

発明者: 中野修治, 竹嶋美夏子, 小野美咲

権利者: 中村学園

種類: 特願

番号: 2014-118591

出願年月日: 2014年6月9日

国内外の別: 国内

#### 6. 研究組織

##### (1) 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

##### (2) 研究分担者

竹嶋 美夏子 (TAKESHIMA, Mikako)

中村学園大学・栄養科学部・講師

研究者番号: 00241183

小野 美咲 (ONO, Misaki)

中村学園大学・栄養科学部・助教

研究者番号: 10441726