

研究種目：基盤研究（A）
 研究期間：2005 ～ 2008
 課題番号：17209022
 研究課題名（和文） ヒトに対する癌化学予防剤の選択基準に関する研究と、
 テーラーメイド癌予防法の開発
 研究課題名（英文） Research on a selection reference of chemopreventive agents for cancer
 and a development of tailor-made medicine for cancer prevention.
 研究代表者
 酒井 敏行(SAKAI TOSHIYUKI)
 京都府立医科大学・医学研究科・教授
 研究者番号：20186993

研究成果の概要：

ヒト発癌において最も重要な癌抑制遺伝子 p53 は、多くの癌で失活している。本研究では、実際の癌予防を目指し、約 800 種類の食品由来成分や薬剤を用いてその機能を回復・活性化させる物質の探索を行い、その作用機構を解析した。その結果、ヒト癌細胞に対して細胞増殖抑制効果を有する物質を複数見出した。さらに、その作用機構が p53 標的遺伝子の発現量の調節であることを明らかにした。現在、それらを組み合わせ、動物試験により発癌抑制における相乗・相加効果の検討に移った段階である。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	9,900,000	2,970,000	12,870,000
2006年度	9,200,000	2,760,000	11,960,000
2007年度	10,000,000	3,000,000	13,000,000
2008年度	9,200,000	2,760,000	11,960,000
総計	38,300,000	11,490,000	49,790,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：癌、癌抑制遺伝子、テーラーメイド予防、p53、RB、DR5、TRAIL、p16

1. 研究開始当初の背景

2020年には約2人に1人が悪性腫瘍により死亡することが予想されている今日、実際的な癌予防法の開発は急務である。動物実験においては、種々の化学予防物質が報告されてきたが、実際に人に投与する基準に関する研究が全くなされていなかったために、それらの膨大な候補物質のどれを用いるかについては殆ど情報が無かった。さらに、発癌感受性（癌体質）診断の研究は多くなされてきたが、その診断に基づいたリスクを減少させるいわゆるテーラーメイド予防の研究は殆どなされてこなかった。

2. 研究の目的

(1)テーラーメイド予防法の開発と環境発癌機構の解明**①遺伝性の悪性腫瘍の家系であるリ・フラウメニ症候群や家族性メラノーマ家系に対するテーラーメイド予防法の開発**

脳腫瘍、白血病、乳癌、肺癌などが、遺伝性に多発するリ・フラウメニ症候群は、癌抑制遺伝子の p53 遺伝子の失活により生ずる。p53 は転写因子として、その標的遺伝子である p21 などの遺伝子の発現量を増加させることにより発癌を抑制するが、遺伝性に p53 が失活すると、p21 などの蛋白量が減少することにより、癌に罹患しやすくなる。したがっ

て、p21 などの p53 標的遺伝子をプロモーターレベルで活性化させる物質を摂取できれば、発癌のリスクを減少させる可能性があると考えた。一方、家族性メラノーマの家系では 癌抑制遺伝子の p16 が遺伝的に失活しているため、p16 と同様の機能を持つ p15、p18 や p19 を活性化させる物質を摂取できれば、発癌のリスクを減少させる可能性があると考えた。以上より、p53 標的遺伝子をプロモーターレベルで活性化させる物質、および p16 と同様の機能を持つ p15、p18 や p19 を活性化させる物質を検出する。最終的には、これらの物質が予防効果を持つか遺伝子変異動物を用いて検証する。

②種々の環境発癌因子がヒト発癌に関与するRBに至る経路を失活させるか検討する。

癌抑制遺伝子の RB に至る経路は極めて多くのヒト癌において異常が見られることから、種々の発癌因子により失活している可能性がある。個人別のテーラーメイド予防法を目指し、種々の発癌因子が、RB に至る経路を失活させるか否かを検討する。

(2)ヒト発癌に関連した遺伝子群を正常化させる物質を検出することにより、ヒトに有効な癌の化学予防剤を見いだす。

汎用されてきた動物の二段階発癌の実験系は、ヒト発癌に最も関連した癌抑制遺伝子 RB などの遺伝子群との相関が不明であったために、ヒトへの応用の是非についても議論があった。二段階発癌を抑制する物質の中にも、ヒト発癌の主要経路 (RB を失活させる経路) を抑制する物質が存在することを見いだしたので、今回、約 800 種類の食品由来成分を用いて、同様にその経路を抑制する物質を検索する。更に、それらの物質の組み合わせを検討することにより、副作用が少なく、最も効果的にヒト発癌を抑制する物質の組み合わせを検討する。

3. 研究の方法

(1)p53標的遺伝子活性化物質の検索

リ・フラウメニ症候群は、p53 遺伝子が失活している悪性腫瘍多発家系である。p53 により活性化される p21、gadd45、DR5 その他の p53 標的遺伝子のタンパク量が全身的に減少するために、細胞増殖抑制や DNA 修復やアポトーシスがおきなくなり種々の悪性腫瘍に罹患しやすくなっている。したがって、これらの遺伝子をプロモーターレベルで発現を増加させることにより、悪性腫瘍に罹患するリスクを減少しうる。そのため、種々の遺伝子プロモーターを遺伝子導入した細胞に約 800 種類の食品由来の成分を用いて、各遺伝子を、プロモーター、mRNA、蛋白レベルで発現を増強させる物質を検索する。これらの作用機構を解析し、さらにこれら食品由

来成分を組み合わせ、発癌抑制における相乗・相加効果の検討を実施する。

(2)p16 ファミリー遺伝子活性化物質の検索

p16 遺伝子が遺伝的に失活している細胞を用いて、p16 と同様の機能を持つ p15、p18、p19 遺伝子をプロモーターレベルで活性化させる物質の検索を行う。まず p16 を欠失したヒト癌細胞に、p15、p18、p19 遺伝子のレポータープラスミドを導入し、約 800 種類の食品由来成分でスクリーニングする。さらに、これら p16 ファミリー遺伝子を活性化する食品由来成分を組み合わせ、発癌抑制における相乗・相加効果の検討を実施する。

4. 研究成果

(1)発癌家系であるリ・フラウメニ症候群に対するテーラーメイド予防に関する基礎研究

リ・フラウメニ症候群は、癌抑制遺伝子 p53 遺伝子が失活している悪性腫瘍多発家系である。p53により活性化されるp53標的遺伝子のタンパク量が減少するために、細胞増殖抑制やDNA修復やアポトーシスが起きなくなっている。そこで、p53標的遺伝子として、G1期での細胞周期停止に関与しているp21と、アポトーシス誘導に関与しているDR5の発現を誘導する薬剤・食品由来成分の探索を行った。

その結果、p21発現誘導成分の検討においては、新規HDAC阻害剤であるYM753や、ブロッコリーなどに含まれるcryptolepineや、白菜やリンゴなどに含まれるapigenin、海綿由来のアルカロイドであるaaptamine、海藻に含まれるfucoxanthinなどに、p21の発現誘導能を見出した(図1)。また、DR5発現誘導成分の検討において、天然由来成分では、紫蘇などに含まれるluteolin、apigenin、ブロッコリーなどに含まれるsulforaphane、ダイコンやタマネギなどに含まれるkaempferol、マメ科植物などに含まれるbrandisianin D、生薬オウゴン成分であるbaicalein、生薬カンゾウ成分であるisoliquiritigenin、ホヤやシジミに含まれるカロテノイドであるhalocynthiaxanthinやperidinin、ブナなどに含まれるリポキシゲナーゼ阻害剤であるnordihydroguaiaretic acidを見出した。さらに、合成レチノイドであるfenretinide、15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂、尿酸合成阻害薬のallopurinolや、抗血小板薬のdipyridamoleに、それぞれDR5発現誘導能があることを見出した。そしてそれらと、DR5の特異的リガンドであり、抗腫瘍性サイトカインであるTRAILとの併用によって、腫瘍細胞に対するアポトーシス誘導が、TRAIL単剤に比べて著しく増強することを確認した(図2)。今回の成果は、リ・フラウメニ症候群に対するテーラーメイド予防法の開発に重要な示唆を与えるものである。さらに、これまでの研究成果から、*in vitro*試験においてp53標的遺伝子の発現

量を調節する作用を有する食品由来成分を組み合わせ、*in vivo*試験により発癌抑制における相乗・相加効果の検討に移った段階である。

(2) ヒトに用いる癌化学予防剤の選択基準の確立に関する研究

多くの癌で、癌抑制遺伝子p16の不活性化が認められている。我々は、p16のファミリー遺伝子であり、G1期での細胞周期停止に関与するp15の発現誘導剤の探索を行い、それらの成分の作用機構を解析した。その結果、15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂、ZD1839 (gefitinib, Iressa)や、新規MEK阻害剤であるJTP-70902、アブラナ科植物に含まれるIndole-3-carbinolに、p15の発現誘導能を見だし、p15の発現は転写因子Oct-1に制御されていること、p15の発現はEGFRを介したMAPK/MEK経路により制御されていることを明らかにした(図1)。今回の成果は、p16が不活性化している場合のp15誘導による癌化学予防法の開発に重要な示唆を与えるものである。

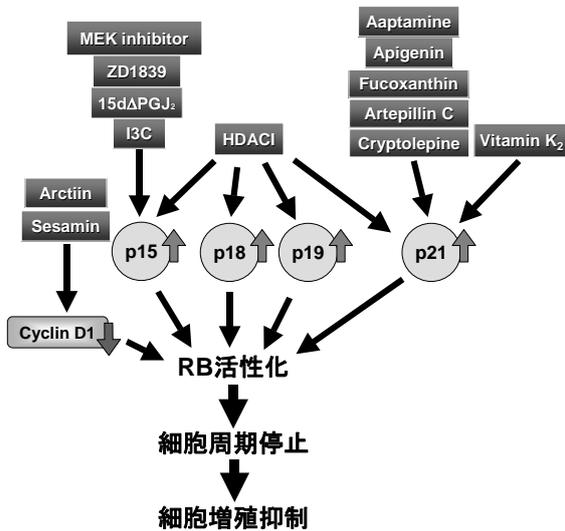


図1. RB活性化成分
(雑誌論文 12, 15, 16, 18, 19, 20, 31, 34, 35, 41, 44, 47)

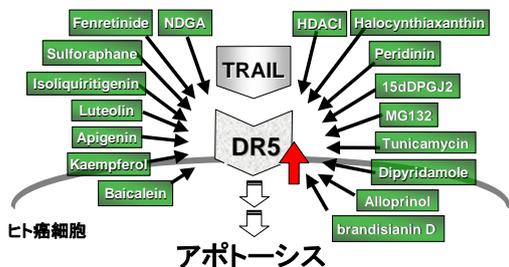


図2. DR5発現誘導成分とTRAILの併用効果
(雑誌論文 2, 3, 5, 6, 8, 9, 13, 17, 21, 24, 27, 28, 29, 38, 39, 40, 42)

得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

p53-RB 経路に関する研究は国際的にも非常に多くの報告があるが、遺伝子発現調節によりこの系を活性化させて癌のテーラーメイド予防を行う研究は、私達が遺伝子調節化学予防として提唱した分子標的予防の方法であり、独創性は国際的にも高い。

最もヒト発癌において重要とされる経路を用いた研究であるために、実際の発癌因子による発癌機構の解明や、テーラーメイド予防に活用しうる可能性を見出したことは、大きな成果である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 47 件)

1. Sugiyama H, Sowa Y (他 6 名, 5 番目) Insight into estrogenicity of phytoestrogens using in silico simulation. *Biochem Biophys Res Commun* 379: 139-44, 2009, 査読有.
2. Kikuchi H, Sakai T (他 4 名, 5 番目) Death receptor 5 targeting activity-guided isolation of isoflavones from *Milletia brandisiana* and *Ardisia colorata* and evaluation of ability to induce TRAIL-mediated apoptosis. *Bioorg Med Chem*, 17: 1181-6, 2009, 査読有.
3. Yoshida T, Horinaka M, Takara M, Tsuchihashi M, Mukai N, Wakada M, Sakai T. Combination of isoliquiritigenin and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand induces apoptosis in colon cancer HT29 cells. *Environ Health Prev Med*. 13: 281-7, 2008, 査読有.
4. Kong D, Aoki S, Sowa Y, Sakai T, Kobayashi M. Smenospongine, a sesquiterpene aminoquinone from a marine sponge, induces G1 arrest or apoptosis in different leukemia cells. *Mar Drugs*, 6: 480-8, 2008, 査読有.
5. Yasuda T, Yoshida T, Goda AE, Horinaka M, Yano K, Shiraishi T, Wakada M, Mizutani Y, Miki T, Sakai T. Anti-gout agent allopurinol exerts cytotoxicity to human hormone-refractory prostate cancer cells in combination with TRAIL. *Mol Cancer Res*, 6: 1852-60, 2008, 査読有.
6. Taniguchi H, Yoshida T, Horinaka M, Yasuda T, Goda AE, Konishi M, Wakada M, Kataoka K, Yoshikawa T, Sakai T. Baicalein overcomes TRAIL resistance via two different cell specific pathways in cancer cells but not in normal cells. *Cancer Res*. 68: 8918-27, 2008, 査読有.
7. Huerta-Yepez S, Sakai T (他 5 名, 5 番目) Nitric oxide sensitizes tumor cells to

- TRAIL-induced apoptosis via inhibition of the DR5 transcription repressor Yin Yang 1. Nitric Oxide. 20: 39-52, 2009, 査読有.
8. Yoshida T, Konishi M, Horinaka M, Yasuda T, Goda AE, Taniguchi H, Yano K, Wakada M, Sakai T. Kaempferol sensitizes colon cancer cells to TRAIL-induced apoptosis. Biochem Biophys Res Commun. 375: 129-33, 2008, 査読有.
 9. Goda AE, Yoshida T, Horinaka M, Yasuda T, Shiraishi T, Wakada M, Sakai T. Mechanisms of enhancement of TRAIL tumoricidal activity against human cancer cells of different origin by dipyradamole. Oncogene. 27: 3435-45, 2008, 査読有.
 10. Shindoh N, Sowa Y (他 13 名、10 番目), Sakai T (他 13 名、16 番目) YM753, a novel histone deacetylase inhibitor, exhibits antitumor activity with selective, sustained accumulation of acetylated histones in tumors in the WiDr xenograft model. Int J Oncol. 32: 545-55, 2008, 査読有.
 11. Takagi K, Sowa Y, Cevik OM, Nakanishi R, Sakai T. CDK inhibitor enhances the sensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer cells. Int J Oncol. 32: 1105-10, 2008, 査読有.
 12. Matsuzaki Y, Koyama M, Hitomi T, Yokota T, Kawanaka M, Nishikawa A, Germain D, Sakai T. Arctiin induces cell growth inhibition through the down-regulation of cyclin D1 expression. Oncol Rep. 19: 721-7, 2008, 査読有.
 13. Yoshida T, Shiraishi T, Horinaka M, Nakata S, Yasuda T, Goda AE, Wakada M, Mizutani Y, Miki T, Nishikawa A, Sakai T. Lipoxygenase inhibitors induce death receptor 5/TRAIL-R2 expression and sensitize malignant tumor cells to TRAIL-induced apoptosis. Cancer Sci, 98: 1417-23, 2007, 査読有.
 14. Yoshida T, Shiraishi T, Horinaka M, Wakada M, Sakai T. Glycosylation modulates TRAIL-R1/death receptor 4 protein: different regulations of two pro-apoptotic receptors for TRAIL by tunicamycin. Oncol Rep. 18: 1239-42, 2007, 査読有.
 15. Yamaguchi T, Yoshida T, Kurachi R, Kakegawa J, Hori Y, Nanayama T, Hayakawa K, Abe H, Takagi K, Matsuzaki Y, Koyama M, Yogosawa S, Sowa Y, Yamori T, Tajima N, Sakai T. Identification of JTP-70902, a p15^{INK4b}-inductive compound, as a novel MEK1/2 inhibitor. Cancer Sci. 98: 1809-16, 2007, 査読有.
 16. Matsui TA, Sowa Y (他 8 名、2 番目), Sakai T (他 8 名、11 番目) The plant alkaloid cryptolepine induces p21^{WAF1/CIP1} and cell cycle arrest in a human osteosarcoma cell line. Int J Oncol. 31: 915-22, 2007, 査読有.
 17. Matsui TA, Murata H, Sakabe T, Sowa Y, Horie N, Nakanishi R, Sakai T, Kubo T. Sulforaphane induces cell cycle arrest and apoptosis in murine osteosarcoma cells *in vitro* and inhibits tumor growth *in vivo*. Oncol Rep. 18: 1263-8, 2007, 査読有.
 18. Yokota T, Matsuzaki Y (他 9 名、2 番目), Sakai T (他 9 名、12 番目) Sesamin, a lignan of sesame, down-regulates cyclin D1 protein expression in human tumor cells. Cancer Sci. 98: 1447-53, 2007, 査読有.
 19. Koyama M, Matsuzaki Y, Yogosawa S, Hitomi T, Kawanaka M, Sakai T. ZD1839 induces p15^{INK4b} and causes G1 arrest by inhibiting the MAPK/ERK pathway. Mol Cancer Ther. 6: 1579-87, 2007, 査読有.
 20. Liu W, Sakai T (他 11 名、11 番目) Vitamin K2 inhibits the proliferation of HepG2 cells by up-regulating the transcription of p21 gene. Hepatol Res. 37: 360-5, 2007, 査読有.
 21. Yoshida T, Maoka T, Das SK, Kanazawa K, Horinaka M, Wakada M, Satomi Y, Nishino H, Sakai T. Halocynthiaxanthin and peridin, two dietary carotenoids, sensitize colon cancer cell lines to the death ligand TRAIL. Mol Cancer Res. 5: 615-25, 2007, 査読有.
 22. Li Y, Sakai T (他 8 名、9 番目) Prognostic significance of thymidylate synthase expression in patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. Urology. 69: 988-95, 2007, 査読有.
 23. Baritaki S, Sakai T (他 3 名、3 番目) Chemotherapeutic drugs sensitize cancer cells to TRAIL-mediated apoptosis: up-regulation of DR5 and inhibition of Yin Yang 1. Mol Cancer Ther. 6:1387-99, 2007, 査読有.
 24. Kouhara J, Yoshida T, Nakata S, Horinaka M, Wakada M, Ueda Y, Yamagishi H, Sakai T. Fenretinide up-regulates DR5/TRAIL-R2 expression via the induction of the transcription factor CHOP and combined treatment with fenretinide and TRAIL induces synergistic apoptosis in colon cancer cell lines. Int J Oncol. 30: 679-87, 2007, 査読有.
 25. Hitomi T, Matsuzaki Y, Yasuda S, Kawanaka M, Yogosawa S, Koyama M, Tantin D, Sakai T. Oct-1 is involved in the transcriptional repression of the p15^{INK4b}

- gene. FEBS Lett. 581: 1087-92, 2007, 査読有.
26. Izumi M, Yogosawa S, Aoki S, Watanabe H, Kamiyama J, Takahara Y, Sowa Y, Kobayashi M, Hosoi H, Sugimoto T, Sakai T. A novel synthetic drug, LB-18, closely related to lembhehyne-A derived from a marine sponge, induces caspase-independent cell death to human neuroblastoma cells. Int J Oncol. 29: 169-73, 2006, 査読有.
 27. Nakata S, Yoshida T, Shiraishi T, Horinaka M, Kouhara J, Wakada M, Sakai T. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ induces death receptor 5 expression through mRNA stabilization independently of PPAR γ and potentiates TRAIL-induced apoptosis. Mol Cancer Ther. 5: 1827-35, 2006, 査読有.
 28. Horinaka M, Yoshida T, Shiraishi T, Nakata S, Wakada M, Sakai T. The dietary flavonoid apigenin sensitizes malignant tumor cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. Mol Cancer Ther. 5: 945-51, 2006, 査読有.
 29. Matsui TA, Sowa Y, Yoshida T, Murata H, Horinaka M, Wakada M, Nakanishi R, Sakabe T, Kubo T, Sakai T. Sulforaphane enhances TRAIL-induced apoptosis through the induction of DR5 expression in human osteosarcoma cells. Carcinogenesis. 27: 1768-77, 2006, 査読有.
 30. Takahara Y, Yogosawa S (他 12 名、2 番目), Sakai T (他 12 名、15 番目) Lysocellin, a metabolite of the novel drug 'alopestatin', induces G1 arrest and prevents cytotoxicity induced by etoposide. Int J Oncol. 28: 823-9, 2006, 査読有.
 31. Aoki S, Kong D, Suna H, Sowa Y, Sakai T, Setiawan A, Kobayashi M. Aaptamine, a spongian alkaloid, activates p21 promoter in a p53-independent manner. Biochem Biophys Res Commun. 342: 101-6, 2006, 査読有.
 32. Fischer C, Sakai T (他 8 名、5 番目) Galectin-1 interacts with the $\alpha 5\beta 1$ fibronectin receptor to restrict carcinoma cell growth via induction of p21 and p27. J Biol Chem. 280: 37266-77, 2005, 査読有.
 33. Hasegawa H, Yoshida T (他 14 名、6 番目), Sakai T (他 14 名、7 番目) Dihydroflavonol BB-1, an extract of natural plant Blumea balsamifera, abrogates TRAIL resistance in leukemia cells. Blood. 107: 679-88, 2006, 査読有.
 34. Das SK, Hashimoto T, Shimizu K, Yoshida T, Sakai T, Sowa Y, Komoto A, Kanazawa K. Fucoxanthin induces cell cycle arrest at G₀/G₁ phase in human colon carcinoma cells through up-regulation of p21^{WAF1/Cip1}. Biochim Biophys Acta. 1726: 328-35, 2005, 査読有.
 35. Shimizu K, Das SK, Hashimoto T, Sowa Y, Yoshida T, Sakai T, Matsuura Y, Kanazawa K. Artepillin C in Brazilian propolis induces G₀/G₁ arrest via stimulation of Cip1/p21 expression in human colon cancer cells. Mol Carcinog. 44: 293-9, 2005, 査読有.
 36. Yoshida T, Maeda A, Horinaka M, Shiraishi T, Nakata S, Wakada M, Yogosawa S, Sakai T. Quercetin induces gadd45 expression through a p53-independent pathway. Oncol Rep. 14: 1299-303, 2005, 査読有.
 37. Ishihara H, Sowa Y (他 16 名、16 番目), Sakai T (他 16 名、19 番目) A new cancer diagnostic system based on a CDK profiling technology. Biochem Biophys Acta. 1741: 226-33, 2005, 査読有.
 38. Horinaka M, Yoshida T, Shiraishi T, Nakata S, Wakada M, Nakanishi R, Nishino H, Sakai T. The combination of TRAIL and luteolin enhances apoptosis in human cervical cancer HeLa cells. Biochem Biophys Res Commun. 333: 833-8, 2005, 査読有.
 39. Horinaka M, Yoshida T, Shiraishi T, Nakata S, Wakada M, Nakanishi R, Nishino H, Matsui H, Sakai T. Luteolin induces apoptosis via death receptor 5 up-regulation in human malignant tumor cells. Oncogene. 24: 7180-9, 2005, 査読有.
 40. Shiraishi T, Yoshida T, Nakata S, Horinaka M, Wakada M, Mizutani Y, Miki T, Sakai T. Tunicamycin enhances TRAIL-induced apoptosis in human prostate cancer cells. Cancer Res. 65: 6364-70, 2005, 査読有.
 41. Matsuzaki Y, Koyama M, Hitomi T, Takaoka Y, Kawanaka M, Sakai T. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ activates the expression of p15^{INK4b} gene, a cyclin-dependent kinase inhibitor. Int J Oncol. 27: 497-503, 2005, 査読有.
 42. Yoshida T, Shiraishi T, Nakata S, Horinaka M, Wakada M, Mizutani Y, Miki T, Sakai T. Proteasome inhibitor MG132 induces death receptor 5 through CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein. Cancer Res. 65: 5662-7, 2005, 査読有.
 43. Matsuzaki Y, Sakai T. INK4 family-a promising target for 'gene-regulating chemoprevention' and 'molecular-targeting prevention' of cancer-. Environ Health Prev Med. 10: 72-7, 2005, 査読有.
 44. Maeda T, Nagaoka Y, Kawai Y, Takagaki N, Yasuda C, Yogosawa S, Sowa Y, Sakai T,

- Uesato S. Inhibitory effects of cancer cell proliferation by novel histone deacetylase inhibitors involve p21/WAF1 induction and G2/M arrest. *Biol Pharm Bull.* 28: 849-53, 2005, 査読有.
45. Murata K, Sakai T (他 6 名、7 番目) Hes1 directly controls cell proliferation through the transcriptional repression of p27^{Kip1}. *Mol Cell Biol.* 25: 4262-71, 2005, 査読有.
46. Shiraishi T, Yoshida T, Nakata S, Horinaka M, Wakada M, Mizutani Y, Miki T, Sakai T. Differential response at the hGABP/E4TF1 site of retinoblastoma gene promoter in human testicular seminoma cells. *Oncol Rep.* 13: 871-4, 2005, 査読有.
47. Takagaki N, Sowa Y, Oki T, Nakanishi R, Yogosawa S, Sakai T. Apigenin induces cell cycle arrest and p21/WAF1 expression in a p53-independent pathway. *Int J Oncol.* 26: 185-9, 2005, 査読有.

[学会発表] (計 14 件)

- ① 中村吉隆 他、インドール-3-カルビノールとゲニステイン併用による細胞死増強効果とそのメカニズム、第 79 回日本衛生学会総会、2009 年 3 月 30 日、東京
- ② 安田周祐 他、ククルピタシン B による活性酸素種を介した細胞周期停止及びアポトーシスの誘導、第 79 回日本衛生学会総会、2009 年 3 月 30 日、東京
- ③ 堀中真野 他、イソリキリチゲニンがヒト大腸癌細胞に対して TRAIL 誘導性アポトーシスを増強する、第 79 回日本衛生学会総会、2009 年 3 月 30 日、東京
- ④ 酒井敏行、発癌分子を標的とした合理的癌予防法の基礎的研究、第 78 回日本衛生学会総会、2008 年 3 月 30 日、熊本
- ⑤ 谷口浩也 他、baicalein は DR5 発現を上昇させ癌細胞特異的に TRAIL 誘導性アポトーシスを増強する、第 78 回日本衛生学会総会、2008 年 3 月 30 日、熊本
- ⑥ 安田考志 他、ホルモン非依存性前立腺癌に対するアロプリノールの tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) を介したアポトーシスの増強、第 78 回日本衛生学会総会、2008 年 3 月 30 日、熊本
- ⑦ 若田未来 他、15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ は DR5 の mRNA を安定化させて誘導し、TRAIL による腫瘍細胞へのアポトーシスを増強する、第 77 回日本衛生学会総会、2007 年 3 月 28 日、大阪
- ⑧ 吉田達士 他、カロテノイド halocynthiaxanthin は抗腫瘍性リガンド TRAIL による大腸癌細胞へのアポトーシスを増強する、第 77 回日本衛生学会総会、2007 年 3 月 28 日、大阪

- ⑨ 堀中真野 他、アピゲニンは DR5 遺伝子の発現を誘導し、TRAIL 誘導性アポトーシスを増強する、第 77 回日本衛生学会総会、2007 年 3 月 28 日、大阪
- ⑩ 堀中真野 他、癌の「分子標的併用予防法」の開発—ルテオリンによる DR5 遺伝子の発現誘導と TRAIL 誘導性アポトーシスの増強—、第 76 回日本衛生学会総会、2006 年 3 月 26 日、山口
- ⑪ 甲原純二 他、癌の「分子標的併用予防法」の開発—Fenretinide による DR5 遺伝子の発現誘導と TRAIL 誘導性アポトーシスの増強—、第 76 回日本衛生学会総会、2006 年 3 月 26 日、山口
- ⑫ 石川秀樹 他、S 状結腸粘膜 mRNA 発現量測定による大腸癌高危険度指標の開発、第 76 回日本衛生学会総会、2006 年 3 月 26 日、山口
- ⑬ 松崎洋一郎 他、アルクチンによるサイクリン D1 発現抑制、第 76 回日本衛生学会総会、2006 年 3 月 26 日、山口
- ⑭ 和泉守篤 他、カイメン由来物質がヒト神経芽腫細胞株に細胞死を誘導する、第 76 回日本衛生学会総会、2006 年 3 月 26 日、山口

[図書] (計 1 件)

曾和義広、サイエンスフォーラム、アンチエイジング・ヘルスフード、2008、7 ページ

[その他]

ホームページアドレス

<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/pubmed/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

酒井 敏行(SAKAI TOSHIYUKI)
京都府立医科大学・医学研究科・教授
研究者番号：20186993

(2) 研究分担者

曾和 義広(SOWA YOSHIHIRO)
京都府立医科大学・医学研究科・准教授
研究者番号：70315935

松崎 洋一郎(MATSUZAKI YOICHIRO)
京都府立医科大学・医学研究科・助手
研究者番号：70282522

吉田 達士(YOSHIDA TATSUSHI)
京都府立医科大学・医学研究科・助教
研究者番号：80315936

与五沢 真吾(YOGOSAWA SHINGO)
京都府立医科大学・医学研究科・助教
研究者番号：70381936

堀中 真野(HORINAKA MANO)
京都府立医科大学・医学研究科・助教
研究者番号：80512037