

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K11066

研究課題名(和文) 母体高栄養摂取がもたらしうる次世代大腸発がんリスク変動に関する研究

研究課題名(英文) Research on Next Generation Colorectal Carcinogenesis Risk Variation that Maternal High Nutrient Intake May Cause

研究代表者

藤井 元 (FUJII, GEN)

国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・主任研究員

研究者番号：90321877

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：Minマウスは家族性大腸腺腫症患者と同じ遺伝子変異を有した疾患モデル動物で12週程度から腸内に多くのポリープを形成し、消化管腫瘍を発症する事が知られている。そこで対照群では通期通常飼料にて飼育を継続実施する一方、実験群では、(1)前妊娠期から、(2)妊娠期以降に、それぞれ高栄養飼料(高脂肪飼料、または高糖分飼料)を与えた。双方出生後は通常飼料とし、高栄養摂取の影響を純粹に親世代の前妊娠期及び妊娠確認期以降のみとし、生後13週以降に腸管ポリープ発生検討を行ったところ、(1)、(2)で高栄養飼料を与えた個体で有意、もしくは傾向として腸管に発生するポリープ数が多かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

“You are what you ate”という有名な一文に示されている様に、生物としての個体はその個体が飲み、食べたものから出来上がっている。ただ同時に出生時点での胎児の身体は自ら食したものでなく、親世代が摂取した栄養成分から構成されている。これまでは個体が自らで摂取した食物/栄養の観点からの研究が殆どであった。しかし本研究では親世代での栄養環境が世代を隔て次世代の疾病易罹患性に影響を及ぼしうる、という独創的結果を得られた。食環境など環境要因が個人でなく、あたかも遺伝の様に次世代にまで影響を残しうる事を示し、環境要因が次世代の疾病や健康という未来にまで大きく関わることを示した意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Min mice are disease model animals with the same genetic mutation as familial colorectal adenomatosis patients, and are known to form many polyps in the intestine and develop gastrointestinal tumors at around 12 weeks. Therefore, the control group was kept on a regular diet while the experimental group was fed a high nutrient diet (high-fat or high-sugar diet) from (1) the pre-pregnancy period and (2) the post-pregnancy period, respectively. The number of polyps in the intestinal tract was significantly or predominantly higher in individuals fed the high nutrient diets in (1) and (2), respectively. The number of polyps in the intestinal tract was significantly or predominantly higher in the individuals fed high nutrient diets in (1) and (2).

Translated with www.DeepL.com/Translator (free version)

研究分野：栄養学

キーワード：栄養関連がん 高栄養摂取 非自己-遺伝類似影響 エピジェネティクス 腸内細菌

## 1. 研究開始当初の背景

がんの発症において遺伝要因より環境要因が占める割合が大きい事を示す好適例として、日本からハワイへと移民した日系米人における乳がん発症率上昇の事例がよく引用される。成人後に移住した移民一世における乳がん発症率は日本在住の日本人の数値と変わらない一方、ハワイで生まれ育った二世以降では発症率が上昇、欧米並みの高値となることが知られている。大腸がんと同じく、栄養関連がんの一つである乳がん発症率の上昇は、乳腺組織が発達する思春期の食事(欧米型の高栄養摂取)がもたらすものとこれまでは考えられてきた。しかしこの解析における移民区分は思春期を過ごした場所などによって明確に分けた訳ではなく、単純に社会保障番号が付与された時期(年齢)による区分であり、思春期以前、例えば胎児期などにその根拠を求める事は十分に可能である。実際数万人規模で特定の集団の健康を追跡するコホート研究やマウス等モデル生物の実験を通じ、親世代、特に妊娠期の母親の栄養状態やストレス状態が、子供世代の身体・行動レベルの大きな変化を引き起こしうる事例が近年散見されている

親世代での DNA メチル化などのエピゲノム痕跡は受精直後にほぼ完全に消去されるが (Smith ZD et al.2014) 母体内胎児 DNA は妊娠中に母体内の環境要因からの影響を受けて、新たなエピゲノムパターンを出生前に改めて形成している、という分子機構による解釈は十分あり得る、と考えた。申請者はこれまでの研究の中で、高栄養状態の培養細胞や動物個体に於て、遺伝子発現変化を誘引しうる様な DNA メチル化やヒストン修飾等のエピゲノム変動が比較的早く起こりうる事、そしてこの様なエピゲノム変化は栄養成分の割合に因り異なったパターンを示しうる事を明らかにしてきた。本申請はこれまでの学術的研究背景に加え、自らが示してきた事実からの論理的仮説を検証する意図をもって行った研究である。

## 2. 研究の目的

今回の研究課題におけるテーマは<妊娠期の母親における高栄養摂取は、その子供の発がん率変化に影響を及ぼしうるか?>ということになるが、これは文字通りの意義に留まらず、より普遍的テーマ;親世代の環境要因が子世代の疾病罹患率を変化しうるのか?、という擬似遺伝的な内容を包含している。想定通り妊娠期の母親での高栄養摂取が、その子供世代での発がん率変化に影響を及ぼした場合には、その分子機構を明らかにする目的で以下の解析を行う事を予定していた。大腸がんは高栄養摂取などが環境要因となって発症率が高まる栄養関連がんの一つだが、従来その発がん率上昇は栄養摂取した個体における自己要因的なものと考えられてきた。当研究では、妊娠期の母親における高栄養摂取が、その子供世代における発がん率の変化に影響を与える、という非自己-遺伝類似的な影響の可能性について検討を行う事を目的とした。想定した通りに発がん率変化がみられた場合、その変化の原因は妊娠親世代での栄養環境に起因した子供世代のエピジェネティクス変化なのか、それとも親世代腸内細菌叢が変化し、生育環境として子供世代に受け継がれるマイクロフローラに由来するものなのかどうか、の探求と並行し、子世代各種臓器における遺伝子発現ネットワーク解析を通じてどのようなシグナル経路が機能して栄養関連発がん率の変動が起きるのか、といった根源的分子機構解明に展開していくことを想定している

- (1) 発がん率の変化は親世代の栄養環境によって、母体内における子供のエピジェネティックレベルの変動(リプログラミング)に起因したものなのか?
- (2) もし(1)のような内的要因でないとするならば、考えられる可能性として親世代の高栄養摂取により腸内細菌叢が変化し、そのマイクロフローラが生育環境を通じて次世代消化管に受け継がれた可能性がある。そこで出産後の環境交換実験を通じて、この様な外的環境要因が疑似遺伝的に伝搬される可能性について検討する。

またこの実験で親世代/子供世代の各種臓器 RNA を調整し、そこで遺伝子発現ネットワーク解析を行う事で、どのようなシグナル経路が機能して栄養関連発がん率の変動が起きるのか、という環境要因変化からの根源的分子機構解明に展開していくことを想定している。これまでこの種の解析自体はいくつか行われてきているが、世代を超えてでの変化パターンを捉える事、

そしてその発現レベルとエピゲノム変動を併せて解析する事により、初めて精密な定量的解析が可能になると考えており、これは本申請の主課題<環境要因に起因した疑似遺伝的伝搬>における結果の成否に関わらず得られる研究成果となることが期待される。

胎盤を通じて母親の栄養状態情報を受容した胎児では、高栄養型となるエピジェネティックリプログラミングが起こり、その下流分子機構として遺伝子発現変化が生じるものと予想した。また別の可能性として、親世代での高栄養摂取により腸内細菌叢が変化し、そのマイクロフローラが生育環境等を通じて子供世代に受け継がれることに由来する可能性も副次的に想定した。

このような事象が明らかに成れば、易発がん性が出生時には既に或る程度まで定まっているという驚くべき事実を示すことになる。またこの研究結果は妊娠期における適切な栄養摂取の重要性を再認識させると共に、主に個人への生活指導として行われてきている従来型の発がん予防対策を、親世代の環境要因に応じたものへと改めて調整を行う必要性を示す、意義深い研究に成ると考えた。

### 3. 研究の方法

大腸発がんモデルマウスを用い、実験群は前妊娠期以降、および妊娠確認期以降に高栄養飼料を与える。仔マウスは出生以降の栄養状況は全て同条件とし、十分なポリープ形成が見込まれる時期に腸管ポリープの数と大きさを測定、統計解析によって発生率の有意な差異が生じているかを検討した。想定通りポリープ発生数に変化があったので、主要臓器におけるエピジェネティクス変動や遺伝子発現を分析、さらに並行して腸内細菌種の解析を行い、母親の妊娠期高栄養摂取がどのような分子メカニズムを通じて胎児の発がん率変動へと影響を及ぼし得たのかについて研究を行った。また親世代/子世代の各種臓器のエピゲノム変動と網羅的発現解析を統合的に行う事で、栄関関連腫瘍の易発がん率変動を司るシグナル経路の解明を試みた。

#### \* 具体系研究計画・方法について

実験動物としては、大腸がん主要責任遺伝子の一つである APC 遺伝子に変異があり大腸発がんモデル動物として頻用されている Min マウスを用いる。このマウスはヒトにおける大腸がんでの高リスク群である家族性大腸腺腫症 (Familial Adenomatous Polyposis : FAP) 患者と同じ遺伝子変異を有した疾患対応モデル動物で、12 週程度から腸内に多くのポリープを形成し、消化管腫瘍を発症する事が知られている。

実験は基本的に動物実験を先行して行い、その結果の分子解析やマイクロフローラ解析を事後に行いながら、更なるメカニズム探求に繋がる培養細胞実験や動物実験を行っていく、という追尾型方式の研究とした。

まず全ての実験系の基本となる主課題に関する検証；妊娠期の母親に高栄養摂取させた場合、その子供世代で発がん率に変化が生じるか、を実施し、コンセプトの確認を行った。

具体的実験プランは以下の通りである：

- ・ 対照群では通期通常飼料にて飼育を行う一方、実験群ではメスマウスのケージを2つに分け、(1)メーティングさせる1週程度前(前妊娠期)から、(2)メーティング後の妊娠を確認出来た時期(妊娠期)以降に、高栄養飼料(高脂肪飼料、または高糖分飼料)を与えた。実験・対照の両群双方において出生後は授乳期の親個体も授乳期以降の胎児個体も通常飼料として、高栄養摂取の影響を純粋に親世代の前妊娠期及び妊娠確認期以降のみとした。

- ・ 対照群で十分に腸管ポリープ発生が確認出来る13週以降の時期に全てのマウスを屠殺/解剖、腸内に出来たポリープの個数と大きさを個体別/部位別に測定した。主要臓器試料の半量程度はホルマリン固定して組織学的解析に供するが、一部試料は核酸調製用に別採取し冷凍保存を行った。測定ポリープ数は統計的処理を通じて、対照群と実験群の間に腸管ポリープ発症数差異が生じているかを検証した。

- ・ 解剖時に別採取した臓器試料から DNA を抽出し、まず代表的なエピゲノム変動である DNA メチル化に差異があるかの解析を行った(子供世代の個体から採取する臓器としては腸正常部、ポリープ部、肝臓、などを測定した)。最初は網羅的な指標と成る DNA 全体のメチル化率の解析から開始し、その後高栄養摂取での変動が疑われる個別遺伝子レベルの DNA メチル化解析を

行うことも一部で行った。さらにクロマチン関連エピジェネティクスにおける標的のヒストン修飾変動に関しては、DNA メチル化レベルでの解析結果も踏まえ、必要に応じて組織切片への修飾タイプ特異的なヒストン抗体を用いた免疫組織化学的解析なども実施した。

・ポリープ数の差異に有意差が認められエピゲノムレベルの変動が確認できたので、メチル DNA 特異的アレイや修飾型特異的ヒストン抗体を用いた ChIP-Seq法(クロマチン免疫沈降からの DNA シークエンス)や ChIP-on-chip(クロマチン免疫沈降からの DNA チップ)解析により DNA やヒストンにおけるエピゲノム変動部位を明らかにすることを予定した。ただこの実験は、職務上の都合(出向による実験中断)によりこのレベルまでの解析実験は実施出来なかった。

・ただ当初はポリープ数の差異に有意差が認められたにも関わらず、エピゲノムレベルの変動を確認できなかった場合を想定した下記の研究:飼育時、及び屠殺時等に母親マウス、及び子供のマウスより経時的に糞便試料を適宜採取し、腸内細菌種の分布の解析を行う、が別グループからの研究論文発表によってその可能性も高まったため、エピゲノムレベルの変動結果に関わらず解析を実施した。

・またポリープ数の差異の変化の有無にかかわらず、親世代/子世代の各種臓器(DNA サンプルと同じく腸正常部、ポリープ部、肝臓、など)から全 RNA を調整し、チップによる mRNA や低分子 RNA の網羅的解析を行った。発現データは上述エピゲノム変動データと付き合わせて、相互に相関させての統合的解析を試みた。解析に於いても、得られた発現プロファイルからの個別遺伝子変動を追うのではなく、バイオインフォマティクスの解析を利用したネットワーク解析中心に検討を行い、対照群(通常栄養摂取させた親世代個体/子世代個体)と実験群(高栄養摂取させた親世代個体/子世代個体)を比較し、質的/量的変動が起こっているシグナル系や転写系をあぶり出す事を目指した。

#### 4. 研究成果

上述の前妊娠期以降、および妊娠確認期以降に高栄養飼料を与えた個体での動物実験を行った上で、十分なポリープ形成が見込まれる生後 13 週以降の時期で全てのマウスを屠殺/解剖し腸内に出来たポリープの個数と大きさを個体別/部位別に測定した。統計解析による発生率の有意な差異が生じているかについて検討を行ったところ、有意、もしくは傾向として、腸管に発生するポリープ数が多くなる、という結果を得ることができた。次にこれらの実験過程から得られた試料から代表的なエピゲノム変動である DNA 全体のメチル化程度を解析した結果、予想通りの差異を検出できた。ただ個別遺伝子レベルの DNA メチル化解析は標的と考えられた一部遺伝子領域で行ったものの、特に明白な変化を検出することはできなかった。またクロマチン関連エピジェネティクスにおける標的であるヒストン修飾変動として修飾タイプ特異的ヒストン抗体を用いた免疫組織化学的解析を行ったが、残念ながらこちらでも明らかな差異は見つからなかった。

一方、エピゲノムレベルの変動を確認できなかった場合を想定した糞便試料を利用して、腸内細菌種の分布の解析を行ったところ、興味深いデータが得られている。これは研究計画実施中である 2020 年 2 月に別の研究グループが Science 誌に発表した「妊娠中の母親なマウスの腸内細菌叢が子供マウスの代謝表現型に影響を与えうる」という結果にも矛盾しない結果であった。そのためこちらの結果は現在も継続して詳細に解析を継続中である。

さらに親世代/子世代の各種臓器(DNA サンプルと同じく腸正常部、ポリープ部、肝臓など)での mRNA 発現の網羅的解析では、エピゲノム変動データと付き合わせ、バイオインフォマティクス解析を利用したネットワーク解析中心に検討した結果、対照群(通常栄養摂取させた親世代個体/子世代個体)と実験群(高栄養摂取させた親世代個体/子世代個体)で質的/量的変動が起こっているシグナル系や転写系をいくつか検出することが出来た。こちらでも現在培養細胞系なども利用して、その分子機構解明を含め確認中である。

今回の実験は Sherry Rogers の高名な著書の題名ともなっている “You are what you ate (汝は汝の食べたものそのものである)” に示されている様に、生物としての個体は成長過程でその個体自身が飲み、食べたものから出来上がっている事は言うまでもない。ただ同時に出生

時点での胎児の身体は自ら食したもののだけでなく、親世代が摂取した栄養成分から構成されている、という事実も真である。これまでの個体を取扱う科学においては、個体が自らで摂取した食物／栄養の観点からの研究が殆どであった。しかし今回の研究計画は親世代での栄養環境が世代を隔て次世代の疾病易罹患性に影響を及ぼしうる、というこれまで全く想定されていなかった独創的なパラダイムを提案できる結果を導き出した。言い換えるなら“Your children might be affected by what you ate (汝の食したものが 汝の子供に影響を及ぼす(かも))”とでもなるか。さらに付け加えるならば、最近多くの証左が提出されてきた DOHaD 仮説 (Developmental Origins of Health and Disease～将来の健康や特定の病気へのかかりやすさは、胎児期や生後早期の環境の影響を強く受けて決定される、という概念)にも合致する研究成果であった。本研究は妊娠期での栄養量に着目したものであるが、食環境に代表される様な環境要因が個人だけでなく、卵子／精子の形成や胎児の発生過程を通じ、あたかも遺伝的現象の様に次世代にまで影響を残しうる、と判明したことは、環境要因が当該個体における現在や未来の健康だけでなく、その子供の疾病や健康状態等の未来の事象にまで大きく関わりうる、という一般的な可能性を科学的に示す事ができたので、今後の疾病科学における新たな地平を開く研究になったのではないかと考えている。

更に本申請研究で主課題とした<親世代の高栄養摂取が子供世代の発がん率変化に影響を及ぼしうるか?>は、エピゲノムレベルでは有るが環境要因が<遺伝的>変動を引き起こしうることを意味している。(大局的には前述の腸内環境変異の環境の継続による疑似遺伝も含め、であるが)。となるとこれは“環境変化からの遺伝的変動”が次世代へと引き継がれる<獲得形質の遺伝>という進化論の原則としては否定された現象が実際おこりうる事を示し得た事になり、環境変異からの影響は遺伝や進化を通じてより大きな影響を「世代を超えて与えうる」という、新たな楔を打ち込むパラダイムシフト的研究になったのかもしれない、とも考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kurokawa Y, Fujii G, Tomono S, Shingo M, Hamoya T, Takahashi M, Narita T, Komiya M, Kobayashi M, Higami Y, Mutoh M.	4. 巻 9
2. 論文標題 The radical scavenger NZ-419 suppresses intestinal polyp development in Apc-mutant mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 E270
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm9010270	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Adachi S, Hamoya T, Fujii G, Narita T, Komiya M, Miyamoto S, Kurokawa Y, Takahashi M, Takayama T, Ishikawa H, Tashiro K, Mutoh M.	4. 巻 111
2. 論文標題 Theracurmin inhibits intestinal polyp development in Apc-mutant mice by inhibiting inflammation-related factors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1367-74
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14329.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ishikawa H, Mutoh M, Yoshimura K, Fujii G, Nakamura T, Takeshita T, Wakabayashi K, Sakai T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Very long-term treatment with a Lactobacillus probiotic preparation, Lactobacillus Casei strain Shirota, suppresses weight loss in the elderly.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1599
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu12061599	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hamoya T, Fujii G, Iizumi Y, Narita T, Komiya M, Matsuzawa Y, Miki K, Kondo T, Kishimoto S, Watanabe K, Wakabayashi K, Sakai T, Toshima J, Mutoh M	4. 巻 42
2. 論文標題 Artesunate Inhibits Intestinal Tumorigenesis through Inhibiting Wnt Signaling.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 148-58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/carcin/bgaa084	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tamura S, Narita T, Fujii G, Miyamoto S, Hamoya T, Kurokawa Y, Takahashi M, Miki K, Matsuzawa Y, Komiya M, Terasaki M, Yano T, Mutoh M.	4. 巻 41
2. 論文標題 Inhibition of NF-kappaB transcriptional activity enhances fucoxanthinol-induced apoptosis in colorectal cancer cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes Environ.	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41021-018-0116-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujimoto K, Ohta T, Yamaguchi H, Tung NH, Fujii G, Mutoh M, Uto T, Shoyama Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Suppression of polyp formation by saffron extract in ApcMin/+ mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacognosy Research	6. 最初と最後の頁 98-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/pr.pr_152_18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 武藤倫弘、藤井元、中釜斉	4. 巻 34
2. 論文標題 肥満とがん	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床消化器内科 (特集: 肥満と消化器)	6. 最初と最後の頁 377-382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.19020/CG.0000000707	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 iyamoto S, Narita T, Komiya M, Fujii G, Hamoya T, Nakanishi R, Tamura S, KurokawaY, Takahashi M, Mutoh M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Novel screening system revealed that intracellular cholesterol trafficking can be a good target for colon cancer prevention.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 6192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-42363-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mawaribuchi S, Onuma Y, Aiki Y, Kuriyama Y, Mutoh M, Fujii G, Ito Y.	4. 巻 515
2. 論文標題 The rBC2LCN-positive subpopulation of PC-3 cells exhibits cancer stem-like properties.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 176-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.05.108.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi M, Fujii G, Hamoya T, Kurokawa Y, Matsuzawa Y, Miki K, Komiya M, Narita T, Mutoh M.	4. 巻 65
2. 論文標題 Activation of NF-E2 p45-related factor-2 transcription and inhibition of intestinal tumor development by AHCC, a standardized extract of cultured Lentinula edodes mycelia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Biochem Nutr.	6. 最初と最後の頁 203-208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbn.19-36.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 武藤 倫弘, 田村 秀哉, 鱧屋 隆博, 藤井 元	4. 巻 67
2. 論文標題 大腸がんの予防に向けた生活習慣 -運動と肥満からみたメカニズム論を加えて-	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 体力科学	6. 最初と最後の頁 141-146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7600/jspfsm.67.141	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tamura S, Narita T, Fujii G, Miyamoto S, Hamoya T, Kurokawa Y, Takahashi M, Miki K, Matsuzawa Y, Komiya M, Terasaki M, Yano T, Mutoh M	4. 巻 41
2. 論文標題 Inhibition of NF-kappaB transcriptional activity enhances fucoxanthinol-induced apoptosis in colorectal cancer cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes Environ.	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41021-018-0116-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Fujimoto K, Ohta T, Yamaguchi H, Tung NH, Fujii G, Mutoh M, Uto T, Shoyama Y	4. 巻 11
2. 論文標題 Suppression of polyp formation by saffron extract in ApcMin/+ mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacognosy Research	6. 最初と最後の頁 98-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/pr.pr_152_18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 武藤倫弘、藤井元、中釜育	4. 巻 34
2. 論文標題 2. 肥満と全身性疾患(2) 肥満とがん	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨牀消化器内科	6. 最初と最後の頁 377-382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.19020/CG.0000000707	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 成田 匠、鱧屋隆博、藤井 元、小宮雅美、武藤倫弘
2. 発表標題 Sulforaphene による大腸がん予防効果の解析
3. 学会等名 がん予防学術大会2020米子
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三木洸平、藤井 元、中西るり、小宮雅美、成田 匠、鱧屋隆博、松澤優衣、照屋貴宏、十島二郎、武藤倫弘
2. 発表標題 高脂肪食摂取によるメチル化が腸がん過程に与える影響の解析
3. 学会等名 がん予防学術大会2020米子
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松澤優衣、和田浩典、藤井 元、中西るり、小宮雅美、成田 匠、鱧屋隆博、三木洸平、照屋貴宏、十島二郎、高山哲治、武藤倫弘
2. 発表標題 インドキノキ由来 Resveratrol による腸発がん抑制効果の検討とその メカニズムの解明
3. 学会等名 がん予防学術大会2020米子
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鱧屋隆博、藤井元、飯泉陽介、成田匠、小宮雅美、松澤優衣、三木洸平、照屋貴宏、武藤倫弘。
2. 発表標題 アルテスナイトによる腸発がん抑制効果の分子メカニズム解明
3. 学会等名 がん予防学術大会2020米子
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 成田 匠、鱧屋 隆博、藤井 元、小宮 雅美、曾和 義広、渡邊 元樹、飯泉 陽介、増田 光治、武藤 倫弘。
2. 発表標題 Sulforapheneの大腸発がん予防効果の解析
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会、広島
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鱧屋 隆博、藤井 元、飯泉 陽介、小宮 雅美、成田 匠、曾和 義広、渡邊 元樹、増田 光治、武藤 倫弘
2. 発表標題 ヒト大腸がん由来培養細胞におけるアルテスナイトによるWntシグナル抑制機構の解明
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会、広島
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mutoh M, Fujii G, Ishikawa H;
2. 発表標題 J-FAPP Study IV Group. Development of a Novel Medical Treatment to Prevent Colorectal Carcinogenesis in Familial Adenomatous Polyposis Patients.
3. 学会等名 11th AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference, (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三木 洸平、藤井 元、成田 匠、鱧屋 隆博、松澤 優衣、照屋 貴宏、小宮 雅美、十島 二郎、武藤倫弘。
2. 発表標題 高栄養環境がDNAメチル化などのエピゲノム変化に及ぼす影響。
3. 学会等名 第26回がん予防学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miki K, Fujii G, Komiya M, Narita T, Hamoya T, Matsuzawa Y, Teruya T, Mutoh M.
2. 発表標題 Effects of high nutrient environment on epigenetic changes such as DNA methylation.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口仁美、藤本京子、藤井元、武藤倫弘、宇都拓洋、太田智絵、正山征洋、和田守正
2. 発表標題 ApcMin/+マウスにおいてサフランは腫瘍発生を抑制する
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋麻衣子、宮本真吾、藤井 元、小宮雅美、中西るり、鱧屋隆博、黒川友理絵、松澤優衣、三木洸平、武藤倫弘
2. 発表標題 担子菌由来培養抽出物Active Hexose Correlated Compoundによる腸ポリープ生成抑制
3. 学会等名 がん予防学術大会 2018 高松
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三木洸平、宮本真吾、藤井 元、中西るり、小宮雅美、鱧屋隆博、田村秀哉、黒川友理絵、高橋麻衣子、松澤優衣、十島二、武藤倫弘
2. 発表標題 NF- $\kappa$ B転写活性変化をin vivo で直接測定する実験系の確立
3. 学会等名 がん予防学術大会 2018 高松
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鱧屋隆博、成田匠、藤井元、武藤倫弘
2. 発表標題 アスピリンを用いた腸癌がん抑制効果の検討
3. 学会等名 第33回発癌病理研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsuzawa Y, Miyamoto S, Fujii G, Komiya M, Hamoya T, Kurokawa Y, Takahashi M, Miki K, Mutoh M
2. 発表標題 E-cadherin gene status affected by morphology of mammary cancer cells.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahashi M, Miyamoto S, Fujii G, Hamoya T, Komiya M, Kurokawa Y, Matsuzawa Y, Miki K, NaritaT, Mutoh M
2. 発表標題 Inhibition of intestinal polyp formation by active hexose correlated compound in Min mice
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hamoya T, Fujii G, Komiya M, Kurokawa Y, Takahashi M, NaritaT, Mutoh M
2. 発表標題 Effects of long-term aspirin pretreatment plus nicotine treatment on the transcriptional activities in HCT116 cells.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mutoh M, Fujii G, Ishikawa H
2. 発表標題 J-FAPP Study IV Group. Development of a Novel Medical Treatment to Prevent Colorectal Carcinogenesis in Familial Adenomatous Polyposis Patients.
3. 学会等名 11th AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------