

うらかみ



第 28 号

2019 年度 活動報告

長崎大学 原爆後障害医療研究所

放射線リスク制御部門 放射線災害医療学研究分野（原研医療）
放射線分子疫学研究分野（原研疫学）

緒言

2019年（平成31年）4月1日、山下 俊一先生の後任として、教室からの昇任という形で教授に就任させていただきました。原研のみならず、医学部でも私が平成最後の教授就任となりましたが、すぐに令和の時代が始まり、新しい気持ちでスタートすることができました。

教室の活動方針を、甲状腺癌の発生・進展と放射線発癌のメカニズム解明という基礎医学研究に立ち返り、癌の臨床や放射線被ばく時対応にも貢献する、と致しました。実際の研究活動はそのままスムーズに継続することができ、最初の1年間を無事終えることができました。当教室と原研疫学では、准教授の鈴木 啓司先生、サエンコ ウラジミール先生に Principal Investigator として、それぞれのグループを率いて研究を推進していただいておりますが、教室全体のミーティングも持ち、議論を行っています。教室の研究活動が途切れることなく継続できたのも、お二人のお陰です。またそのような時期にも、大学院生やポストドクが途切れることなく入ってきてくれ、教室を活性化してくれました。

以前の原研医療では、教室誌「うらかみ」を年報として発行しており、2017年度末発行の第27号を最終号としておりました。これまでの「うらかみ」には、業績のみならず多くの方々からの多彩な記事、個人的な内容も含まれておりましたが、今回からまずは業績集として再スタートし、やはり「うらかみ」の名を冠して発信を始めることと致しました。

私自身は、まだまだ日々、暗中模索の感が拭えませんが、足元を固めるだけでなく、発展を目指して歩みを続けてまいりたいと思います。今後ともご指導のほどよろしくお願い申し上げます。

2020年7月

光武 範吏

研究活動報告

甲状腺癌研究グループ

光武 範吏

2019年度より、大学院生として新しく原川、酒匂（第一内科）が加わった。田中（第一外科）は学位論文が無事 *Thyroid* 誌に掲載され、大学院修了となった。現在の *Thyroid* 誌のインパクトファクターは 7.786 と高く、そのため短期修了が認められた。以下、2019年度の研究成果を研究テーマごとに概説する。

1. 甲状腺癌の進行・悪性化メカニズムの解明

超音波診断技術の進歩により小さな甲状腺癌が高頻度で発見されるようになってきたが、その中にはそれ以上進行しない経過観察可能なものと、増大・リンパ節転移等を来して進行するものが含まれる。また、甲状腺分化癌にも治療抵抗性・難治性となる悪性度の高いもの、さらには悪性度が極めて高い未分化癌へと未分化転化するものがある。これらの腫瘍の違いを遺伝子変異や発現の違いを中心とした分子レベルで明らかにし、新たな診断・治療法の開発に資することを研究の目的としている。

2019年度は、以下の論文を発表した。

TERT mRNA Expression as a Novel Prognostic Marker in Papillary Thyroid Carcinomas.

Tanaka *et al.*, *Thyroid* 2019, 29:1105-1114.

これまで我々を含む多くの研究グループより、*TERT* プロモーター変異が甲状腺癌の悪性度・予後と関連することが報告されてきた。この変異により *TERT* 遺伝子のプロモーター領域に転写因子の結合領域が作られ、*TERT* の転写を促進すると考えられている。ところが今回我々は、この *TERT* プロモーター変異のない甲状腺乳頭癌でも *TERT* 発現が亢進している症例があり、発現の高い症例は有意に再発率が高いことを明らかにした。さらに *TERT* プロモーター変異は年齢との強い相関があり、高齢者に多く若年者には検出されないが、この *TERT* 発現は若年者にも見られることより、比較的若い症例における新規予後予測マーカーとなることが示唆された。

また、この *TERT* プロモーター変異のない *TERT* 発現メカニズムについて、次世代シーケンサーによるメチル化シーケンシングにより、プロモーターのある領域のメチル化が関連していることを明らかにし、松瀬が第 62 回 日本甲状腺学会学術集会にてその詳細を発表した。

上記 *TERT* プロモーター変異は、*BRAF* 変異と共存した場合、現時点で最も強力な悪性度・予後予測マーカーであると言えるが、アメリカにおける次世代シーケンサーを使った The Cancer Genome Atlas (TCGA) の研究結果によると、この変異は甲状腺乳頭癌ではクロナルではないことが示唆されていた（つまり、すべての癌細胞がこの変異を持っていない）。こ

のことは、穿刺吸引細胞診で術前にこの分子マーカーを調べようとする際に問題となる可能性がある。現在、大学院生の中尾は、隈病院との共同研究で、穿刺吸引細胞診後の針洗浄液と術後の手術標本における変異の一致率に関する研究を行っている。これまでのところ、術前の検査として十分な感度・特異度が得られそうだという結果が出ている。

2. 甲状腺未分化癌の研究

未だ極めて予後が悪い甲状腺未分化癌に対し、癌幹細胞マーカー・癌幹細胞に特異的なシグナル等を明らかにし、新規治療法の開発に貢献することを目的とした研究。また今後は、甲状腺癌未分化癌研究コンソーシアムの参加施設として、未分化転化・治療法感受性などの分子メカニズム解明にも参画したい。

2019年度は、以下の論文を発表した。

JAK/STAT3 and NF- κ B Signaling Pathways Regulate Cancer Stem-Cell Properties in Anaplastic Thyroid Cancer Cells.

Shiraiwa *et al.*, *Thyroid*, 2019, 29:674-682.

以前より我々は、甲状腺未分化癌細胞株には少数の癌幹細胞様細胞が含まれていることを報告してきた。癌幹細胞は癌の転移や再発に必須であり、そのため治療の重要な標的となると考えられる。本研究では、キナーゼを対象とした siRNA ライブラリーを用い、癌幹細胞のスフィア形成能を指標としてスクリーニングを行い、その結果より JAK/STAT3-NF- κ B シグナル伝達経路が、甲状腺未分化癌の癌幹細胞様特性に重要な役割を果たしていることを明らかにした。よって、このシグナル伝達経路上の分子に対する阻害剤が甲状腺未分化癌の新たな治療となる可能性が考えられる。

3. DNA 損傷修復機能の欠損による発癌に関する研究

DNA は絶えず様々な損傷を受けており、生物にはそれを修復する機能が備わっている。この DNA 損傷修復機能は、生命の恒常性維持に極めて重要な役割を果たしており、その機能が欠損するか弱いために DNA が変異し、癌を発症することがある。

当グループでは、主に甲状腺癌や乳癌を対象として、そのような DNA 損傷修復機能と癌発症との関連、特に個人が持つ遺伝的背景としての易発癌性や放射線誘発癌に関する研究を行っている。

また、名古屋大学環境医学研究所の発生遺伝学研究室と共同で、遺伝性ゲノム不安定性疾患に関する共同研究を行っている。2019年度は、以下の共著論文を発表した。

Ubiquitination of DNA Damage-Stalled RNAPII Promotes Transcription-Coupled Repair.

Nakazawa *et al.*, *Cell*, 2020, 180:1228-1244.

2019年度、内分泌学会や甲状腺学会、内分泌外科学会以外でも、日本臨床内分泌病理学会や日本頭頸部外科学会等で講演の機会を与您にいただき、内科、外科に加え、病理、耳鼻

科の先生方とも新たな繋がりを作ることが出来た。引き続き、当グループによって日本の甲状腺癌の基礎研究分野への貢献をしていきたいと思っている。なお、上記研究は原研内外の共同研究者によって支えられており、この場を借りて深謝したい。

【概要】

放射線生物学研究グループでは、幅広い内容の研究を多面的に推進することにより、放射線被ばくの影響を統合的に理解する事をめざしている。特に、低線量率・低線量放射線の健康影響の解明のために、発がんモデル動物を用いた組織レベルでの研究展開に注力し、放射線と生活習慣との相互作用の研究を重点的に推進してきた。また、放射線発がんにおける放射線の役割を解明するために、発がん変異に残る放射線分子痕跡の解析を進めるとともに、正常細胞とがん細胞との細胞競合の意義についても研究を進めている。さらに、新しい生物学的線量評価法の開発や、放射線被ばくによる障害を修飾する低分子化合物のスクリーニングも行っている。

1. 放射線被ばくによる健康影響に対する生活要因の係わりの解明

低線量率・低線量放射線被ばくの影響を評価するために、動物発がんモデルを応用した研究を、環境科学技術研究所、電力中央研究所、放射線医学総合研究所、原爆放射線医科学研究所、大分県立看護科学大学との共同研究により推進している。生活習慣のなかでも、カロリー摂取過多の自然発がんリスクに対する影響は広く研究されており、甲状腺がんに対しても発がんリスクを増加させることが明確に示されている一方で、カロリー摂取過多が放射線発がんリスクにおよぼす影響は体系的に調べられている例は極めて乏しく、特に、低線量放射線被ばくによる発がんに限れば、カロリー摂取過多の影響を評価する科学的知見は皆無であった。そこで、動物発がんモデルを用いた高カロリー食による一時的な肥満 (Diet-induced obesity; DIO) の実験系を確立し、『カロリー摂取過多により惹起される全身性の炎症性細胞の活性化と炎症性サイトカインの分泌が、臓器・組織の炎症反応を引き起こすことにより放射線発がんリスクを上昇させる』との仮説を提唱して、小児期、あるいは成体期に一時的な肥満を誘導して、その影響を評価した。

その結果、放射線被ばくにより、肝臓において脂肪性肝障害が誘発される事を見だし、その影響は、一時的な肥満により相乗的に加速される事を見出した。これは、ヒトでよく知られる NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease : 非アルコール性脂肪性肝疾患) と同等の症状で、肝細胞における脂肪の蓄積が顕著に観察される。ヒトでは、炎症細胞の浸潤から、NASH、さらには肝線維化を介して肝硬変、肝がんに至るが、放射線照射による NAFLD からがん発症を結ぶメカニズムは今後明らかにしなければならない。興味深い事に、本研究での肥満の条件は、高脂肪食による DIO 誘導の系であるが、福島原発事故を経験した子どもたちの生活習慣等の変化を念頭に、小児期あるいは成体期 (二十歳前後) に相当する期間、高脂肪食 (通常食が 10%脂肪含有であるのに対し 60%脂肪含有餌。おおよそ 36%のカロリー増になり、10~15 歳程度の子どもの換算すると、1 日あたりの標準エネルギー量である

2000~2500 kcal に対して、2700~3400 kcal になる。これは、厚労省から発表されているエネルギー摂取量統計平均値の標準偏差加算分の上限值内である)を給餌した。4週間の高脂肪食給餌期間に顕著な体重増加が確認されたものの、高脂肪食の給餌を終了して通常食に戻してからは、増加した体重は急激に減少して、数週間後には元の状態に戻っていた。福島県内における県民健康調査でも、事故後の子供たちの肥満傾向には改善が見られるというが、この結果は、その報告を裏打ちする結果である。

一方、これまでの研究で、カロリー制限 (CR) が発がんリスクを抑制する事が数多くの研究により証明されている。放射線発がんでも、CRによる発がん頻度の抑制が報告されており、その背景にある分子機構の解明が求められている。そこで、『CRは組織特異的なオートファジーを誘導する事によりがんの発生を抑制する』との仮説を提唱して、その証明を、組織レベル、あるいは組織より抽出したタンパク質レベルで実施している。CRを人為的に誘導する CRM の開発も進んでおり、放射線発がんのリスクを低減するための対策として、CRMを応用する際の科学的基盤を提供する事が期待される。

2. 放射線による甲状腺がん発症プロセスの研究

チェルノブイリ原発事故後の小児甲状腺がんの発症に係わる疫学超でも明らかのように、放射線被ばくによる甲状腺がんの誘発は因果関係が明確であるが、未だにその背景にあるメカニズムは明らかになっていないと言いが難い。放射線が DNA 二重鎖切断 (DSB) を誘発する事から、放射線による DSB の誘発が発がん Driver 変異である遺伝子融合変異を誘発する事によりがんを発生させるとの考えが一般的であるが、この仮説は検証が必要である。このため、正常ヒト甲状腺濾胞由来細胞を用いて、放射線照射により誘発される RET/PTC 変異を分子レベルで詳細に解析する事により、ゲノム変異に残された放射線分子痕跡を同定しようとして研究を進めている。

最近、がんの進展と周囲の組織微小環境との係わりについての議論がなされるようになってきたが、初期のがん細胞は周囲を正常細胞に囲まれた状態にある。甲状腺がんでは、長期間にわたり甲状腺内にそのまま留まる無症候性の潜在がんの存在が知られているが、なぜ、がん細胞の増殖が抑制された状態が維持されるのか、そのメカニズムの解明が急務である。ここでは、『初期のがん細胞は周辺の正常細胞との細胞競合により増殖が抑制されている』との仮説を提唱し、細胞競合によるがん細胞増殖の抑制効果を検証する研究に着手している。これまでに、少数の甲状腺がん細胞によるクラスターの増殖が、周辺に正常細胞が多数存在する事で抑制される事を明らかにしてきたが、この抑制効果に、Skp2 のリン酸化の抑制を介した p27 の増加が係わっている可能性が示された。p27 は、細胞周期の進行にかかわる CDK の阻害物質で、がん細胞抑制性の細胞競合の分子機構の一端が解明されつつある。

3. 放射線影響の統合的理解に向けて

これまで、放射線影響は確定的影響と確率的影響の2つに大別されて理解されてきたが、確定的影響を組織反応（Tissue reaction）と呼ぶよう提案されている。これまで、放射線被ばくに対する組織反応として、組織を構成する細胞の同定と、それら細胞の、個別の放射線影響の解明に力点を置いてきたが、病理組織切片上で複数の標的を同時に検出する多重蛍光免疫染色法の確立により、放射線照射に対する組織反応が極めて多様である事を見出し、特異的な細胞集団のみで代謝が行われる事など、多くの有益な知見を得つつある。

また、放射線照射で誘発される肝臓での脂肪性障害が、単に肝細胞だけの問題ではなく類洞の障害が係わっている事、組織の中に誘発される微小がんは、特徴的な組織微小環境をともなう事など、従来の HE 染色では見出せない変化を同定しつつあり、これらの知見を総合的に関連付ける事によって、組織反応の側面から、放射線影響の統合的理解をめざしている。

4. 放射線被ばく線量の生物学的評価に資する画期的バイオドジメトリーの開発

放射線災害時の初期対応では、被ばく線量評価が極めて重要になる。放射線測定機器などによる物理学的な線量評価が困難である場合には、生物学的線量評価が用いられるが、現時点では、ギムザ液で染色された染色体標本において、二動原体染色体（1本の染色体上に2つの動原体がある染色体で、切断された染色体同士の間で誤修復により誘発される。Dicとも呼ばれる）の頻度を観察するのが標準的な手法である。しかしながら、染色体標本上での Dic の検出には経験が必要で、バイオドジメトリー技術の一般化を阻んでいる。

最近、動原体に局在する一群のタンパク質（CENP）が数多く同定され、特異的な抗体が樹立されている。そこで、これらの抗体を応用して、簡便かつ鋭敏な Dic 検出法の開発をおこなっている。すでに、使用する抗体の選別を終え、蛍光染色法による Dic の可視化に成功し、従来の方法で染色された染色体では検出が困難であった末端部の動原体も感度よく検出できる事が示され、本検出系の有用性が示された。現在、Dic 誘発の線量依存性等の検討する事により、検出技術の確立に向けて研究を進めている。

5. 放射線障害の修飾をめざした先端創薬スクリーニング

放射線には、健康影響の誘発など負の側面があると同時に、病気の診断や癌の治療等に広く用いられるなど、多くの利点も合わせ持つ。特に、癌の放射線治療では、照射によって誘発された癌細胞内の断片化 DNA が、cGAS-STING 経路の活性化を介して、局所の免疫機能を活性化するなどの報告もあり、その有用性は益々広がると期待される。一方で、治療野にのちのち現れる線維化等の有害事象は、がん放射線治療効果を向上させるために克服しなけ

ればならない組織反応で、このため、放射線による障害を修飾するような手段を持つ事が重要である。

近年長崎大学では、先端創薬拠点としての活動を推進してきており、感染症と放射線障害を 2 つの柱とする重点課題を看板に掲げ、事業を戦略的に進めている。放射線障害部門では、全国の主要な放射線研究施設を結ぶネットワークを立ち上げ、放射線障害の修飾に係わる創薬研究支援態勢を整備してきた。そのような中で、他大学の研究者を代表とする創薬スクリーニング事業が AMED の支援事業として採択され、DNA 損傷応答経路を遮断する低分子化合物のスクリーニングを精力的に行っている。これまでに、10,000 種を超える化合物のスクリーニングを終了し、遮断効果が認められた化合物について、二次スクリーニングに着手している。この創薬スクリーニング事業を介して、放射線障害の増感剤だけでなく、防護剤や緩和剤も合わせて見出される事が期待される。

6. これまでとこれから

放射線影響研究の新機軸を提供すべく、この数年間は、組織反応をキーワードに国内外の研究者との共同研究を積極的に進めてきた。今後、更に、放射線影響学分野でのプレゼンスを高めるため、人的交流も含めて、広く国内の放射線影響共同研究の牽引役として更に研究を進めると共に、国内の放射線影響研究者が、協働してお互いの専門分野を補完するような全日本の研究体制に向けて引き続き尽力したい。

1. Histopathological analysis of the architecture and invasive properties of papillary thyroid carcinoma (PTC) in comparable by age groups of patients in: i) radiation-related post-Chernobyl and sporadic PTC from Ukraine, and ii) PTC in patients from Fukushima and other Prefectures of Japan. We found substantial differences in biological behavior of PTC between the radiation-related and sporadic groups from Ukraine whereas the two groups from Japan did not differ meaningfully from each other. The results strongly suggest common etiology of PTC from Fukushima and other Prefectures of Japan, advocating non-radiogenic nature of Fukushima PTC. This study was performed in collaboration with the Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine" (Kyiv), and in Japan with Fukushima Medical University and Kuma Hospital (Kobe city).
2. The population-based ecological study of the prevalence of childhood leukemia in Ukraine before and after the Chornobyl nuclear power plant accident, based on the contamination status of the territory, time period, gender, and age. The results indicate that the frequency of childhood leukemia as a whole and of some of leukemia types increased in highly contaminated areas during the post-accident period, suggesting that radiation exposure after the Chornobyl accident might be the cause of the increase. This study was performed in collaboration with the National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine (Kyiv).
3. Elucidation of the impact of target single nucleotide polymorphisms (SNPs) on PTC risk and assessment of clinicopathological correlations of these genetic variants in the Kazakh population. Genetic factors analyzed in the present work displayed significant association signals with PTC either on the whole group analysis or in particular clinicopathological groups. We estimated that studied SNPs accounted for about one-third of the risk for PTC in the analyzed group of Kazakh patients. This study was performed in collaboration with 4 different institutions in Kazakhstan: Al-Farabi Kazakh National University (Almaty), Semey Medical University (Semey), Kazakh Institute of Oncology and Radiology (Almaty), Center of Nuclear Medicine and *Oncology of Semey* (Semey).

4. A new research project entitled “Genome-wide gene-environmental interaction analysis of exposures to radiation and nitrates as modifiers of the risk for thyroid cancer in the Chernobyl region” was started. The purpose of this study is to analytically measure on the whole-genome scale the impact of interactions of individual genetic variants (G) with environmental factors (E) such as radiation and nitrates (thus, GxE interactions) on the risk for thyroid malignancy, using the Chernobyl region as a paradigm of radiation-associated thyroid carcinogenesis. In the course of this study, data on radiation thyroid dose, iodine level in soil and nitrate concentration in drinking water in the place of residence of study participants will be generated and integrated with the available genomic data in comprehensive statistical and machine learning models.

This study is performed in collaboration with Minsk City Oncologic Dispensary (Minsk, Belarus), National Institutes of Health/National Cancer Institute, NIH/NCA (Bethesda, USA), International Agency for research on Cancer, IARC (Lyon, France), and Institute for Nature Management (Minsk, Belarus).

教室メンバー

【放射線リスク制御部門 放射線災害医療学研究分野（原研医療）】

- 教授： 光武 範吏
- 准教授： 鈴木 啓司
- 助教： 柿元（松瀬） 美智子
中山 貴文（原研分子）
- 学長特別補佐： 山下 俊一（福島県立医科大学）
- 研究員： **Tatiana ROGOUNOVITCH**
河村 香寿美
- 大学院生： 西條 広人（形成外科）
田中 彩（腫瘍外科）
中尾 朋恵（第一内科）
今村 禎伸（形成外科）
Aidana AMRENOVA
氏家 里紗
酒匂 あやか（第一内科）
原川 康太郎
佐々木 輔
- 学部生： 加形 滉章
- 事務補佐員： 横山 弘子

【放射線リスク制御部門 放射線分子疫学研究分野（原研疫学）】

- 客員教授： **Alexander ROLEVICH**
- 准教授： **Vladimir SAENKO**
- 事務補佐員： 川口 泰子

業績

論文など

Suzuki S, Bogdanova TI, Saenko VA, Hashimoto Y, Ito M, Iwadate M, Rogounovitch T, Tronko MD, Yamashita S: Histopathological analysis of papillary thyroid carcinoma detected during ultrasound screening examinations in Fukushima.

Cancer Sci. 2019 Feb;110(2):817-827. doi: 10.1111/cas.13912. Epub 2019 Jan 20.

[PMID:30548366](#) (2018 年度)

Ohba K, Mitsutake N, Matsuse M, Rogounovitch T, Nishino N, Oki Y, Goto Y, Kakudo K: Encapsulated Papillary Thyroid Tumor with Delicate Nuclear Changes and a KRAS mutation as a Possible Novel Subtype of Borderline Tumor.

J Pathol Transl Med. 2019 Mar;53(2):136-141. doi: 10.4132/jptm.2018.12.07. Epub 2019 Jan 14.

[PMID:30636389](#) (2018 年度)

Hamada R, Kaminaga K, Suzuki K, Yokoya A: Mitochondrial Membrane Potential, Morphology and ATP Production in Mammalian Cells Exposed to X-rays.

Radiat Prot Dosimetry. 2019 May 1;183(1-2):98-101. doi: 10.1093/rpd/ncy254.

[PMID:30544200](#)

Shiraiwa K, Matsuse M, Nakazawa Y, Ogi T, Suzuki K, Saenko V, Xu S, Umezawa K, Yamashita S, Tsukamoto K, Mitsutake N: The JAK/STAT3 and NF-κB signaling pathways regulate cancer stem-cell properties in anaplastic thyroid cancer cells.

Thyroid. 2019 May;29(5):674-682. doi: 10.1089/thy.2018.0212. Epub 2019 Mar 15.

[PMID:30784360](#)

Saijo H, Suzuki K, Yoshimoto H, Imamura Y, Yamashita S, Tanaka K: Paracrine Effects of Adipose-Derived Stem Cells Promote Lymphangiogenesis in Irradiated Lymphatic Endothelial Cells.

Plast Reconstr Surg. 2019 Jun;143(6):1189e-1200e. doi: 10.1097/PRS.0000000000005669.

[PMID:30907807](#)

Meng Z, Matsuse M, Saenko V, Yamashita S, Ren P, Zheng X, Jia Q, Tan J, Li N, Zheng W, Zhao L, Mitsutake N: TERT promoter mutation in primary papillary thyroid carcinoma lesions predicts absent or lower ¹³¹I uptake in metastases.

IUBMB Life. 2019 Jul;71(7):1030-1040. doi: 10.1002/iub.2056. Epub 2019 Apr 26.

[PMID:31026111](#)

Shimura K, Shibata H, Mizuno Y, Amano N, Hoshino K, Kuroda T, Kameyama K, Matsuse M, Mitsutake N, Sugino K, Yoshimura Noh J, Hasegawa T, Ishii T: Rapid Growth and Early Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma in an Adolescent Girl with Graves' Disease.

Horm Res Paediatr. 2019;91(3):210-215. doi: 10.1159/000491102. Epub 2018 Aug 9.

[PMID:30092570](#)

Tanaka A, Matsuse M, Saenko V, Nakao T, Yamanouchi K, Sakimura C, Yano H, Nishihara E, Hirokawa M, Suzuki K, Miyauchi A, Eguchi S, Yoshiura KI, Yamashita S, Nagayasu T, Mitsutake N: *TERT* mRNA expression as a novel prognostic marker in papillary thyroid carcinomas.

Thyroid. 2019 Aug;29(8):1105-1114. doi: 10.1089/thy.2018.0695. Epub 2019 Aug 5.

[PMID:31286848](#)

Suzuki K, Saenko V, Yamashita S, Mitsutake N: Radiation-Induced Thyroid Cancers: Overview of Molecular Signatures.

Cancers (Basel). 2019 Sep 2;11(9):1290. doi: 10.3390/cancers11091290.

[PMID:31480712](#)

Suzuki K, Akita S, Yoshimoto H, Ohtsuru A, Hirano A, Yamashita S: Biological Features Implies Potential Use of Autologous Adipose-Derived Stem/Progenitor Cells in Wound Repair and Regenerations for the Patients with Lipodystrophy.

Int J Mol Sci. 2019 Nov 5;20(21):5505. doi: 10.3390/ijms20215505.

[PMID:31694186](#)

Liubarets TF, Shibata Y, Saenko VA, Bebeshko VG, Prysyzhnyuk AE, Bruslova KM, Fuzik MM, Yamashita S, Bazyka DA: Childhood leukemia in Ukraine after the Chernobyl accident.

Radiat Environ Biophys. 2019 Nov;58(4):553-562. doi: 10.1007/s00411-019-00810-4. Epub 2019 Aug 2.

[PMID:31375997](#)

Jang S, Suto Y, Liu J, Liu Q, Zuo Y, Duy PN, Miura T, Abe Y, Hamasaki K, Suzuki K, Kodama S: CAPABILITIES OF THE ARADOS-WG03 REGIONAL NETWORK FOR LARGE-SCALE RADIOLOGICAL AND NUCLEAR EMERGENCY SITUATIONS IN AISA.

Radiat Prot Dosimetry. 2019 Dec 31;186(1):139-142. doi: 10.1093/rpd/ncy279.

[PMID:30576530](#)

Saijo H, Suzuki K: Reply: Paracrine Effects of Adipose-Derived Stem Cells Promote Lymphangiogenesis in Irradiated Lymphatic Endothelial Cells.

Plast Reconstr Surg. 2020 Jan;145(1):215e-216e. doi: 10.1097/PRS.0000000000006355.

[PMID:31651696](#)

Nakazawa Y, Hara Y, Oka Y, Komine O, van den Heuvel D, Guo C, Daigaku Y, Isono M, He Y, Shimada M, Kato K, Jia N, Hashimoto S, Kotani Y, Miyoshi Y, Tanaka M, Sobue A, Mitsutake N, Suganami T, Masuda A, Ohno K, Nakada S, Mashimo T, Yamanaka K, Luijsterburg MS, Ogi T: Ubiquitination of DNA Damage-Stalled RNPII Promoters Transcription-Coupled Repair.

Cell. 2020 Mar 19;180(6):1228-1244.e24. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.010. Epub 2020 Mar 5.

[PMID:32142649](#)

著書

Bogdanova TI, Saenko VA, Zurnadzhy LY, Rogounovitch TI, Ito M, Chernyshov SV, Thomas GA, Tronko MD, Yamashita S. Pathology of Radiation-Induced Thyroid Cancer: Lessons from Chernobyl Thyroid Cancer Study (Chapter 70). In Thyroid FNA Cytology. Differential Diagnosis and Pitfalls 2nd Ed. K Kakudo, Ed. Singapore, Springer Nature Singapore Pte Ltd. pp. 549-563, 2019

発表

【国際】

Vladimir Saenko

Comparative studies of thyroid cancer between Chernobyl and Fukushima
2nd Joint Workshop of Fukushima Medical University and International Agency for Research on
Cancer, Section of Environment and Radiation
2019年3月8日 福島（2018年度）

Norisato Mitsutake

Thyroid Cancer after Chernobyl and Fukushima.
Seminar on researches in International Agency for Research on Cancer (IARC), WHO, and Atomic
Bomb Disease Institute (ABDI), Nagasaki University
2019年3月14日 長崎（長崎大学医学部 アイソトープ実験施設）（2018年度）

Vladimir Saenko

Molecular epidemiology of thyroid cancer.
Seminar on researches in International Agency for Research on Cancer (IARC), WHO, and Atomic
Bomb Disease Institute (ABDI), Nagasaki University
2019年3月14日 長崎（長崎大学医学部 アイソトープ実験施設）（2018年度）

Takafumi Nakayama, Keiji Suzuki

Radiation induced cancer.
Seminar on researches in International Agency for Research on Cancer (IARC), WHO, and Atomic
Bomb Disease Institute (ABDI), Nagasaki University
2019年3月14日 長崎（長崎大学医学部 アイソトープ実験施設）（2018年度）

Norisato Mitsutake, Michiko Matsuse, Vladimir Saenko, Shinichi Suzuki, Shunichi Yamashita

Genetic alterations in thyroid cancers in Fukushima.
The 3rd Joint Symposium between Nagasaki University and Würzburg University
2019年4月15日～16日（15日） 長崎（長崎大学医学部 良順会館）

Keiji Suzuki

Effects of radiation on cell competition between normal thyroid follicular cells and thyroid cancer cells

16th International Congress of Radiation Research (ICRR 2019)

2019年8月25日～29日 マンチェスター, イギリス

Kasumi Kawamura

MRE11 mutation identified in the Japanese ATLD patient causes abnormal DNA damage responses.

16th International Congress of Radiation Research (ICRR 2019) (ポスター)

2019年8月25日～29日 マンチェスター, イギリス

Norisato Mitsutake

Genetic changes associated with the aggressiveness of thyroid cancer

MMCOD 85th Anniversary Symposium, Minsk City Clinical ONCOLOGY CENTER

Republican Scientific and Practical Conference with International Participation: Achievements and prospects of a specialized oncology care in Minsk

2019年11月15日 ミンスク, ベラルーシ

Keiji Suzuki

The latest activity of network for low dose radiation research in Japan: PLANET

5th International Symposium on the System of Radiological Protection(ICRP2019)

2019年11月17日～21日 アデレード, オーストラリア

Norisato Mitsutake

Genetic alterations related to thyroid cancer aggressiveness

1st Seminar of the Anaplastic Thyroid Cancer Database Project between Korea and Japan

2020年1月10日～11日 東京 (日本医科大学)

【国内】

光武 範吏

甲状腺癌の遺伝子変異

第92回 日本内分泌学会学術総会 (ランチョンセミナー)

2019年5月9日～11日 仙台市 (仙台国際センター)

光武 範吏, 岩館 学, 松瀬 美智子, Saenko Vladimir, 鈴木 眞一, 山下 俊一
福島県の若年者甲状腺癌に見られる遺伝子変異
第 92 回 日本内分泌学会学術総会 (シンポジウム)
2019 年 5 月 9 日~11 日 仙台市 (仙台国際センター)

松瀬 美智子, 田中 彩, Saenko Vladimir, 鈴木 啓司, 光武 範吏
TERT プロモーター領域のメチル化と mRNA の発現の検討
第 4 回 放射線災害・医科学研究拠点カンファランス
2019 年 6 月 1 日 広島 (広島大学 霞キャンパス)

光武 範吏
分化型甲状腺癌の悪性度と関連する遺伝子異常
第 31 回 日本内分泌外科学会総会 (ランチョンセミナー)
2019 年 6 月 13 日~14 日 (14 日) 東京 (京王プラザホテル)

光武 範吏
甲状腺乳頭癌の幅広い悪性度と関連する遺伝子異常
第 23 回 日本臨床内分泌病理学会学術総会 (ワークショップ甲状腺)
2019 年 10 月 4 日~5 日 東京 (三鷹産業プラザ)

Saenko Vladimir

Childhood thyroid cancer in Chernobyl: implications for Fukushima (チェルノブイリ小児甲状腺癌: 福島における意義)
第 43 回 日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会 (国際シンポジウム: 原子力発電所事故後の小児甲状腺癌 —チェルノブイリと福島—)
2019 年 10 月 5 日~6 日 (6 日) 福島 (コラッセふくしま)

Drozd Valentina, Saenko Vladimir, Rogounovitch Tatiana, Yamashita Shunichi, Branovan Igor, Reiners Christoph

Thyroid cancer and sonographical findings after the Chernobyl nuclear power plant accident
第 43 回 日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会 (国際シンポジウム: 原子力発電所事故後の小児甲状腺癌 —チェルノブイリと福島—)
2019 年 10 月 5 日~6 日 (6 日) 福島 (コラッセふくしま)

光武 範吏
甲状腺癌の悪性度と関連する遺伝子異常

第 62 回 日本甲状腺学会学術集会（ランチョンセミナー）
2019 年 10 月 10 日～12 日 群馬（昌賢学園まえばしホール）

松瀬 美智子, 田中 彩, 三嶋 博之, 吉浦 孝一郎, Saenko Vladimir, 鈴木 啓司,
光武 範吏

甲状腺乳頭癌における TERT プロモーター領域のメチル化と mRNA 発現の検討
第 62 回 日本甲状腺学会学術集会
2019 年 10 月 10 日～12 日 群馬（昌賢学園まえばしホール）

Saenko Vladimir, Rogounovitch Tatiana, Abrosimov Alexander, Sidorin Alexei, Rumyantsev Pavel,
Mitsutake Norisato, Yamashita Shunichi

BRAF mutation elevates the chance of recurrence of papillary thyroid carcinoma in patients from
Russia

第 62 回 日本甲状腺学会学術集会（ポスター）
2019 年 10 月 10 日～12 日 群馬（昌賢学園まえばしホール）

Rogounovitch Tatiana

Difference between BRAFV600E mutated post-Chernobyl and sporadic young adult PTCs from
Belarus

第 62 回 日本甲状腺学会学術集会（ポスター）
2019 年 10 月 12 日 群馬（昌賢学園まえばしホール）

光武 範吏

甲状腺乳頭癌において悪性度・予後と関連する遺伝子異常
Medical Scientific Forum 2019（特別講演）
2019 年 10 月 18 日 宮崎（宮崎観光ホテル）

光武 範吏

甲状腺癌の悪性度と関連する遺伝子異常
Thyroid Cancer Symposium（特別講演）
2019 年 11 月 9 日 北海道（札幌グランドホテル）

鈴木 啓司

抗 CENP-C 抗体を用いた免疫蛍光染色によるヒト染色体の動原体検出
第 62 回 日本放射線影響学会（ワークショップ）
2019 年 11 月 14 日～16 日（14 日） 京都（京都大学 吉田キャンパス）

氏家 里紗, 鈴木 啓司

抗 CENP-C 抗体を用いた免疫蛍光染色によるヒト染色体の動原体検出

第 62 回 日本放射線影響学会 (ポスター)

2019 年 11 月 14 日~16 日 (14 日) 京都 (京都大学 吉田キャンパス)

光武 範吏

甲状腺乳頭癌における遺伝子異常

第 97 回 長崎医学会総会/第 412 回長崎医学会例会

2019 年 12 月 9 日 長崎 (長崎県医師会館)

光武 範吏

甲状腺乳頭癌の悪性度・予後と関連する遺伝子異常

第 30 回 日本頭頸部外科学会学術講演会 (ランチョンセミナー)

2020 年 1 月 30 日~31 日 沖縄 (沖縄コンベンションセンター)

主催セミナー

第 133 回 原研研究集会（2019 年度 第 48 回大学院セミナー）

講師：浦野 健（島根大学医学部 生化学講座（病態生化学分野）・教授/株式会社・mAbProtein・代表取締役）

演題：モノクローナル抗体を用いたバイオ医薬品開発について；島根大学発ベンチャーの取組みと課題

2019 年 11 月 22 日 原研 4 階研修室

第 136 回 原研研究集会（2019 年度 第 55 回大学院セミナー）

講師・演題

鈴木 啓司

「組織反応の放射線健康影響への機序」

松瀬 美智子, 光武 範吏

「甲状腺乳頭癌に対する穿刺吸引細胞診検体と手術検体における TERT プロモーター変異の検討」

Saenko Vladimir

「チェルノブイリおよび福島における甲状腺がん」

2019 年 11 月 27 日 RI センター研修室

第 139 回 原研研究集会（2019 年度 第 62 回大学院セミナー）

講師：Drozdovitch Vladimir（米国国立がん研究所 がん疫学および遺伝子学部門）

演題：Dosimetry of post-Chernobyl radiation analytical epidemiology studies

2020 年 2 月 17 日、良順会館 1 F 専斎ホール

2019 年度 競争的研究資金獲得状況

光武 範吏

【代表】

- 日本学術振興会 基盤 B (海外)「チェルノブイリ周辺国における非放射線誘発小児・若年者甲状腺がんの分子疫学調査研究」(2016~2019 年度)
- 日本学術振興会 挑戦的研究(萌芽)「乳癌細胞を用いたバイオアッセイによる DNA 相同組み換え能と遺伝子変異のカタログ化」(2018~2020 年度)
- 共同研究 コスミックコーポレーション・東洋鋼鈑 「甲状腺がん関連遺伝子変異検出用キットの評価」(2018~2020 年度)

【分担】

- 日本学術振興会 基盤 A (海外)「国際共同研究による甲状腺がん分子疫学調査研究」(2016~2019 年度)
- 日本学術振興会 基盤 A 「DNA 修復・損傷応答機構の異常により発症するゲノム不安定性疾患の分子病態解明研究」(2017~2019 年度)
- 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「ゲノム不安定性疾患群を中心とした希少難治性疾患の次世代マルチオミクス解析拠点構築」(2017~2019 年度)
- 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「人工核酸・短鎖ペプチドを用いたゲノム不安定疾患の新規治療薬開発」(2017~2019 年度)
- 厚生労働省研究事業 厚生科研費「小児甲状腺がんにおける情報提供と相談支援の体制構築のための研究」(2017~2019 年度)

鈴木 啓司

【代表】

- 日本学術振興会 基盤 C 「放射線誘発がん変異のゲノム・エピゲノムシグニチャーの解明」(2019~2021 年度)
- 環境省 放射線の健康影響に係る研究調査事業「成体期の生活習慣等の低線量放射線発がんリスクに及ぼす影響とメカニズム解明」(2018~2020 年度)
- 環境省 放射線の健康影響に係る研究調査事業(若手加速事業)「組織における放射線障害および組織反応の解析」(2018~2020 年度)

【分担】

- 日本学術振興会 基盤 A (海外)「国際共同研究による甲状腺がん分子疫学調査研究」(2016~2019 年度)
- 日本医療研究開発機構 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業「がん放射線治療の線量大幅低減と予後改善に向けた分子標的増感剤の探索」(2018~2021 年度)
- 日本医療研究開発機構 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業「実践ナレッジとイ

ノベーションで拓くリード創出」(2017～2021 年度)

Saenko Vladimir

【代表】

- 日本学術振興会 国際共同研究加速基金（国際共同研究強化 B）「Genome-wide gene-environmental interaction analysis of exposures to radiation and nitrates as modifiers of the risk for thyroid cancer in the Chernobyl region」(2019～2022 年度)

【分担】

- 日本学術振興会 基盤 A（海外）「国際共同研究による甲状腺がん分子疫学調査研究」(2016～2019 年度)
- 日本学術振興会 基盤 B（海外）「チェルノブイリ周辺国における非放射線誘発小児・若年者甲状腺がんの分子疫学調査研究」(2016～2019 年度)
- 日本学術振興会 基盤 C「放射線誘発若年者甲状腺がんの分子疫学的研究」(2019～2021 年度)

松瀬 美智子

【代表】

- 日本学術振興会 基盤 C「TERT は甲状腺癌の予後推測・治療方針決定のマーカーとなりうるか？」(2016～2019 年度)
- 日本学術振興会 基盤 C「増悪する甲状腺乳頭癌を予測できる分子マーカー：さらなる高精度化と細胞診への応用」(2019～2021 年度)

中山 貴文

【代表】

- 日本学術振興会 研究活動スタート支援「放射線発がん過程におけるカロリー制限による組織応答」(2018～2019 年度)

【分担】

- 日本学術振興会 国際共同研究加速基金（国際共同研究強化 B）「Genome-wide gene-environmental interaction analysis of exposures to radiation and nitrates as modifiers of the risk for thyroid cancer in the Chernobyl region」(2019～2022 年度)