

うらかみ



第 29 号

2020 年度 活動報告

(2023 年 9 月 25 日 一部追加)

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

2020年度は、なんと言っても新型コロナウイルス感染拡大の1年でした。講義や学会等はオンラインに切り替わり、当初は戸惑った面もありましたが、秋頃にはそれなりに慣れ、移動に使う時間を節約できるというメリットもありました。また、長崎は大都市圏からは地理的に離れているためか、大学が出勤停止になるほどのこともなく、ほぼ実験を継続することができました。もちろんこれには、教室員のみならず、原研・大学のスタッフが、日頃感染防止に留意し、周囲では一人の感染者も出なかったことによるでしょう。ただ、世界各地での感染拡大、PCR検査数の爆発的な増加により、消耗品や試薬の供給不足はありました。

また、空席であった原研疫学の客員教授のポストに、様々な方の多大な尽力で、放射線誘発甲状腺癌病理の権威であるウクライナ内分泌代謝医学アカデミーのタチアナ・ボグダノワ教授をお迎えすることができました。PCR検査の後に出国、成田での2週間隔離の後、無事着任されました。2021年度末まで共同研究を行っていただきます。

教室の研究は、チェルノブイリ関連で、私とサエンコ先生が科研費の国際共同研究強化B、放射線関連では私と鈴木先生が環境省の放射線の健康影響に係る研究調査事業に研究代表者としての課題が採択されており、お互いのグループがそれぞれ重なり合っただけでこれらの研究を推進しております。しばらくはこの体制を維持・強化することが私の仕事だと考えており、それによってこの分野に大きな進展を起こせるよう、努力したいと思っています。

2021年6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

本グループは、主として甲状腺癌の発癌・進展機序、特に悪性度や予後を規定する分子病態を明らかにすることを目標としている。臨床科からの大学院生受け入れにより、臨床試料を用い、臨床に直結する研究内容が増加している。さらに近年のがんゲノム医療の進展により、この分野の重要性が増していると感じる。この研究の発展なしに、放射線誘発甲状腺癌の発癌機構の理解が難しいのもまた事実であろう。2020年度より、大学院生として新しく中路（第一内科）が加わった。中尾（第一内科）は、学位論文は投稿中ながらまだ受理されておらず、現在、産休・育休中、受理され次第、修了予定である。以下、2020年度の研究内容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。

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。この *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ー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。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た。Droplet digital PCR という鋭敏な手法を用い、感度 81.5%、特異度 98.4%、陽性適中率 95.7%、陰性適中率 92.4% という結果であり、十分に術前の臨床検査として応用可能ではないかと考えている。臨床現場では、がんゲノム医療がまさに展開されようとしているが、甲状腺癌分野では、ドライバー遺伝子の数はそう多くなく、少数の変異が多数を占めているため、ターゲットを絞った検査でも有効であ

る可能性がある。本研究成果は、さらに術前に検出できることを示したもので、この領域への大きな貢献となるのではないかと思う。

これまでの我々の研究成果として、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。しかし、この *TERT* プロモーター変異による発現上昇例と変異なし発現上昇例とでは、臨床病理学的な悪性度や予後が大きく異なっていると考えられ、なぜこの違いがあるのかが不明であった。大学院生の酒匂は、この違いを明らかにすべく、*TERT* プロモーター変異の有無で、使われる転写因子等の違いがあることに着目した研究を行っている。

また大学院生の中路は、新たな研究対象として、血漿中の腫瘍由来 cell-free DNA に注目し、その実験系を立ち上げている。

大学院生の原川は、米国の The Cancer Genome Atlas という多数の甲状腺乳頭癌を対象とした網羅的遺伝子解析のデータが公開されていることを受けて、これを用いたドライ解析によって、小さな乳頭癌の危険度を予測する方法の検討を行っている。

2. 福島小児甲状腺癌の遺伝子解析と放射線刻印

福島第一原発事故後に発見された小児・若年者甲状腺癌における遺伝子変異の解析結果をまず 2015 年に発表していたが、その後期待されていた以下の続報を発表することが出来た。当教室での解析は、引き続き松瀬が担当した。

The Clinicopathological Results of Thyroid Cancer with BRAFV600E Mutation in the Young Population of Fukushima.

Iwadate et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2020, 105:dga573.

遺伝子変異のプロファイルは、前回発表したものとほぼ差はなく、病因や病態に変化がないことが示唆され、これらの癌発生機序を考える上で重要な知見であると考えられる。

また、これとも関連するが、放射線の痕跡、いわゆる放射線刻印と呼べるものがないか、ショートリードとロングリードの次世代シーケンシングを組み合わせた解析を開始した。2020 年度は鈴木先生に *HPRT* 変異クローンシステムを最適化していただき、その解析から行っている。河村・原川と共に、原研遺伝の吉浦・三嶋先生、名古屋大の荻先生にも参画していただいている。

2020 年度、内分泌学会や甲状腺学会、内分泌外科学会、臨床内分泌代謝 Update 等でオンライン講演を行った。何度も触れているが、がんゲノム医療の開始と各種ドライバー変異に対応する分子標的薬の開発が進み、臨床系の学会ではそれなりの注目を集めている。しかし、単純な遺伝子変異の解析は一通り明らかになった感があり、今後、どの方向に進むかを考える時期が来ていると考える。

【概要】

放射線生物学研究グループでは、幅広い手法を用いた研究を多面的に推進することにより、放射線被ばくによる健康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、放射線発がんの新モデルを検証するために、発がんにおける放射線の役割を、正常細胞とがん細胞との細胞競合モデルを応用して研究を進めている。さらに、新しい生物学的線量評価法の開発や、より効率的ながん放射線治療を目指して、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の共同研究プロジェクトとして、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、および大分県立看護科学大学との研究を推進している。

発がんに寄与す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増加影響は広く研究されており、甲状腺がんにおい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。しかしながらその一方で、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る。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、放射線被ばくによる肝臓の脂肪性肝障害が誘発され、その影響が一時的な肥満により相乗的に加速される事、一方、カロリー制限による飼育は、その効果を限定する事などを見出した。

興味深い事に、放射線照射の影響は、組織構造上は、明らかに顕在するようなものとしては認められないが、肝臓の組織構造の個別の解析から、特に類洞周辺の変化が認められる事が明らかになった。とりわけ顕著なのが門脈周辺の領域で、今後この変化を招来する原因が何か解析を進めていく予定である。

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調査でも明らかのように、放射線被ばくと甲状腺がんの誘発との因果関係は極めて明確であるが、未だにその背景にあるメカニズムは明確ではない。一般的には、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考えられているが、この仮説はいまだに検証が必要であると考えている。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、放射線による分子痕跡という視点で、分子レベルで詳細に解析する研究を進めている。

一方、初期のがん細胞の発生過程における細胞競合の意義が広く議論されるようになってきた。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ため、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は急務である。そこで、細胞共培養系を用いた実験により、細胞競合ががん細胞増殖の抑制効果を発揮する事を明らかにした。一般的に上皮細胞の構築された組織構造の中では、個々の細胞の三次元的形態に揺らぎが存在し、その動的なダイナミクスが許容される事によって組織の可塑性が維持されている。しかし、異なる揺らぎ構造を有する細胞 (例えばがん細胞) が存在すると、そのダイナミクスに変化が生じ、これが引きがねとなって、細胞ストレス応答が惹起され、細胞競合が起こる。つまり、甲状腺組織内に生み出された初期のがん細胞は、正常細胞の三次元構築の中ではその増殖が制限され、このため、長期にわたって顕在化するがん細胞として増殖しないという可能性が提唱できるようになった。

3. 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きた。その結果、CENP-C に対する抗体を用いる事によって、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を示し、本検出系が新たな染色体解析手法として有用であることが示された。さらに、ギムザ染色液による従来 Dic 解析結果との比較も進め、Dic 誘発の線量依存性等の検討する事により、新たな染色体線量評価法の技術確立に成功した。

4. 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、長期的な健康影響を引き起こす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。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が、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、数年前からは、この創薬スクリーニング事業が AMED の支援事業としても採択され、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有用な化合物を特定し、その構造の解析と共に、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している。

5. 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ている。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事が重要と考え、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ている。幸い、このような努力が実って、今年度は、いくつもの共同研究が論文としてまとめられ成果を挙げつつある。今後も、多くの同士と共に、この分野の研究の活性化に努めたい。

Activities of the Radiation Molecular Epidemiology Group in FY2020

Vladimir Saenko

Summary

The Radiation Molecular Epidemiology Group consistently focuses on the studies of radiation health effects in exposed populations. An indispensable component of our work is the international cooperation, as well as collaboration with colleagues in Japan. Here, I describe two studies performed and/or still running in the Chernobyl regions, and demonstrate how the knowledge from Chernobyl can be applied to the high detection rate of thyroid cancer in Fukushima prefecture.

1. Pathological scenarios of thyroid cancer in Chernobyl and Fukushima: principal differences

1.1. Post-Chernobyl thyroid cancer in Ukraine

The increase of thyroid cancer incidence in individuals exposed to radioactive Iodine-131 (^{131}I) at a young age is well known to be the main health consequence of the Chernobyl accident on 26 April 1986, exactly 35 years ago. After the accident, radiation epidemiological studies have been carried out to assess the risk of thyroid cancer (TC) and other thyroid diseases in the population of radiocontaminated areas of Belarus, Ukraine and the Russian Federation. These studies have confirmed the dose-dependent risk for developing thyroid cancer due to ^{131}I exposures from radioactive fallout. Of note, the epidemiologically significant increase in thyroid cancer incidence was preceded by the so-called period of latency during which there was no increase in the number of thyroid cancer cases. In Chernobyl, the duration of the period of latency was about 4 years.

The vast majority of post-Chernobyl thyroid malignancies were papillary thyroid carcinomas (PTCs). We performed a joint study with a team of our collaborators from Ukraine lead by Professors M.Tronko and T.Bogdanova (currently, Visiting Professor of Nagasaki University) aimed at the quantitative comparison of structural characteristics and invasive features of PTCs in the group of young patients exposed to ^{131}I in early childhood (radiogenic PTC) with those diagnosed in patients born after the Chernobyl accident in 1987 or later and therefore unexposed to ^{131}I (i.e., sporadic PTC). Using statistical regression models, we found a number of histopathological features that distinguish radiogenic PTC from sporadic, including e.g. more frequent solid-trabecular growth pattern of radiogenic thyroid cancer. Of importance, radiogenic PTCs also displayed more invasive features than sporadic tumors especially pronounced in patients of childhood and adolescent age.

1.2. Thyroid cancer in Fukushima

After the accident at the Dai-ichi nuclear power station in March 2011, a large-scale thyroid ultrasound screening of Fukushima Prefecture residents aged up to 18 years in 2011 was started in October of the same year. One of the reasons of such a prompt launch of ultrasound screening was the experience from Chernobyl, namely the 4-year period of latency before one could expect a surge in thyroid cancer cases due to alleged radiation exposure. The first round of screening referred to as the “preliminary baseline” was accomplished in March 2014, i.e. in 3 years after the accident. The number of detected thyroid nodules, either confirmed or suspicious for malignancy, was 116. The second round of screening accomplished in March 2016 was 71. Such a high detection rate was rather unexpected given a young age of the screened individuals. By 2016, a total of 119 patients were operated at Fukushima Medical University and the diagnosis of PTC was established pathologically.

From these PTCs, 115 tumors were included in our study of their histopathological particularities and invasive characteristics. Using a protocol similar to that in our previous study of the Ukrainian PTCs, we compared 78 PTCs diagnosed during the first 4 years after the accident with 37 PTCs diagnosed thereafter.

In contrast to the findings in the Ukrainian radiogenic vs sporadic PTC, this study showed that Fukushima PTCs did not display specific qualitative changes in tumor histopathology or morphological features of tumor aggressiveness over time. The similarity of pathological characteristics between tumors removed within 4 years after the Fukushima Dai-ichi NPP accident and 4-5 years after it gave us the ground to propose their common etiology, which was unlikely related to radiation.

1.3. Chernobyl and Fukushima thyroid cancer side by side

The final stage of this study was to compare tumor architecture and invasive properties between the Ukrainian radiogenic Chernobyl and Ukrainian sporadic PTC, and Fukushima PTC and Japanese sporadic PTC diagnosed in patients from other Prefectures of Japan, i.e. using an appropriate geographic control. For this purpose, the age of patients from the Ukrainian series was limited to 23 years old, which was the age of the oldest patient in the Fukushima group. The “control” group for the latter was recruited from pathological archives of Kuma hospital in Kobe city. Thus, 245 radiation-related and 165 sporadic PTCs from Ukraine, and 115 Fukushima and 223 PTCs from other Prefectures of Japan were analyzed.

Although the Ukrainian PTCs included in this study were a subset of the larger group from our previous work, the findings were identical to those in the larger group: the radiogenic PTC was characterized by the differences in tumor growth pattern and higher frequency of pathological features of tumor aggressiveness as compared with sporadic PTC.

In contrast, Fukushima PTCs did not display significant differences from those diagnosed in young patients from other Prefectures of Japan, neither in terms of tumor morphology nor in invasive characteristics. The only significant differences were the smaller tumor size and the higher frequency of male patients in the Fukushima group that are likely to reflect the effect of mass ultrasound screening. Overall, the study demonstrated principal differences in morphological features of biological behavior of PTC diagnosed after the Chernobyl and Fukushima radiation accidents, suggesting a non-radiogenic etiology of PTC in Fukushima Prefecture

2. Reconstruction of radiation doses for genome-wide study of post-Chernobyl thyroid cancer in Belarus

About a decade ago we had performed the international genome-wide association study of thyroid cancer in Belarusian individuals exposed to ^{131}I after Chernobyl. However, the radiation thyroid doses to the study participants were not available at the time of that work. To facilitate further research into the gene-environment and phenotype-environment complexities at the genome-wide scale, we are currently performing a study aimed at the reconstruction of individual doses from ^{131}I absorbed in the thyroids of the study participants.

This study is also based on the international cooperation and involves interaction with the dosimetric team in Minsk, Belarus, which is supervised by a representative of the NCI/NIH in the USA, and with the International Agency for Research on Cancer and other institutions.

The dosimetric team is responsible for the collection and formalization of the information, the development of theoretical model of thyroid dose based on this information, and preparation of a computer software that uses the collected information as input into the computation algorithm created according to the theoretical model.

To estimate individual thyroid doses due to ^{131}I intake, we are taking into account the availability of individual-based direct measurements of ^{131}I thyroid activity taken shortly after the Chernobyl accident and of questionnaire data on the residential history, consumption rates of cow's milk, dairy products and leafy vegetables within two months after the accident. According to the collected information, there are four groups of the participants: those with direct thyroid measurements and interview data, those with direct thyroid measurements but not interviewed, those interviewed but without measurement, and those without either activity measurement or questionnaire.

Although the study is not finished yet being in its final stage, the preliminary results indicate that the thyroid doses due to ^{131}I intake calculated in the study are in general agreement

with the doses calculated in other post-Chernobyl epidemiological studies conducted in Belarus and Ukraine, and with the doses reported in the literature. We are looking forward to accomplish this study in the near future and then to use the obtained dose estimates for the Genotype-Environment and Phenotype-Environments investigations.

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）
- 名誉教授： 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： 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
中路 啓太（第一内科）
- 学部生： 加形 滉章
- 技能補佐員 西川 綾子
山本 深雪
- 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： **Tetiana BOGDANOVA**
- 准教授： **Vladimir SAENKO**
- 事務補佐員： 坂口 知世

業績

論文など

【欧文】

Kudo KI, Takabatake M, Nagata K, Nishimura Y, Daino K, Iizuka D, Nishimura M, Suzuki K, Kakinuma S, Imaoka T: Flow Cytometry Definition of Rat Mammary Epithelial Cell Populations and Their Distinct Radiation Responses

Radiat Res. 2020 Jul 8;194(1):22-37. doi: 10.1667/RR15566.1.

[PMID:32352870](#)

Rumyantsev PO, Saenko VA, Dzeytova DS, Trukhin AA, Sheremeta MS, Slashchuk KY, Degtyarev MV, Serzhenko SS, Yasuchenia VS, Zakharova SM, Sirota YI: [Predictors of the efficacy of radioiodine therapy of Graves' disease in children and adolescents]

Probl Endokrinol (Mosk). 2020 Oct 19;66(4):68-76. doi: 10.14341/probl12390.

[PMID:33351361](#)

Doi K, Kai M, Suzuki K, Imaoka T, Sasatani M, Tanaka S, Yamada Y, Kakinuma S: Estimation of Dose-Rate Effectiveness Factor for Malignant Tumor Mortality: Joint Analysis of Mouse Data Exposed to Chronic and Acute Radiation

Radiat Res. 2020 Nov 10;194(5):500-510. doi: 10.1667/RADE-19-00003.1.

[PMID:32991715](#)

Kaminaga K, Hamada R, Usami N, Suzuki K, Yokoya A: Targeted Nuclear Irradiation with an X-Ray Microbeam Enhances Total JC-1 Fluorescence from Mitochondria

Radiat Res. 2020 Nov 10;194(5):511-518. doi: 10.1667/RR15110.1.

[PMID:33045074](#)

Iwadate M, Mitsutake N, Matsuse M, Fukushima T, Suzuki S, Matsumoto Y, Ookouchi C, Mizunuma H, Nakamura I, Nakano K, Sakamoto A, Hirokawa M, Ito M, Naganuma H, Hashimoto Y, Shimura H, Yamashita S, Suzuki S: The clinicopathological results of thyroid cancer with BRAFV600E mutation in the young population of Fukushima.

J Clin Endocrinol Metab. 2020 Dec 1;105(12):dgaa573. doi: 10.1210/clinem/dgaa573.

[PMID:32827026](#)

Oka Y, Hamada M, Nakazawa Y, Muramatsu H, Okuno Y, Higasa K, Shimada M, Takeshima H, Hanada K, Hirano T, Kawakita T, Sakaguchi H, Ichimura T, Ozono S, Yuge K, Watanabe Y, Kotani Y, Yamane M, Kasugai Y, Tanaka M, Suganami T, Nakada S, Mitsutake N, Hara Y, Kato K, Mizuno S, Miyake N, Kawai Y, Tokunaga K, Nagasaki M, Kito S, Isoyama K, Onodera M, Kaneko H, Matsumoto N, Matsuda F, Matsuo K, Takahashi Y, Mashimo T, Kojima S, Ogi T: Digenic mutations in ALDH2 and ADH5 impair formaldehyde clearance and cause a multisystem disorder, AMeD syndrome *Sci Adv.* 2020 Dec 18;6(51):eabd7197. doi: 10.1126/sciadv.abd7197.

[PMID:33355142](#)

Mussazhanova Z, Rogounovitch TI, Saenko VA, Krykpayeva A, Espenbetova M, Azizov B, Kondo H, Matsuda K, Kalmatayeva Z, Issayeva R, Yeleubayeva Z, Madiyeva M, Mukanova A, Sandybayev M, Bolsynbekova S, Kozykenova Z, Yamashita S, Nakashima M: The Contribution of Genetic Variants to the Risk of Papillary Thyroid Carcinoma in the Kazakh Population: Study of Common Single Nucleotide Polymorphisms and Their Clinicopathological Correlations *Front. Endocrinol(Lausanne).* 2021 Jan 22;11:543500. doi: 10.3389/fendo.2020.543500. eCollection 2020.

[PMID:33551988](#)

Akita S, Suzuki K, Yoshimoto H, Ohtsuru A, Hirano A, Yamashita S: Cellular Mechanism Underlying Highly-Active or Antiretroviral Therapy-Induced Lipodystrophy: Atazanavir, a Protease Inhibitor, Compromises Adipogenic Conversion of Adipose-Derived Stem/Progenitor Cells through Accelerating ER Stress-Mediated Cell Death in Differentiating Adipocytes *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 20;22(4):2114. doi: 10.3390/ijms22042114.

[PMID:33672735](#)

Okuyama K, Suzuki K, Naruse T, Tsuchihashi H, Yanamoto S, Kaida A, Miura M, Umeda M, Yamashita S: Prolonged cetuximab treatment promotes p27 Kip1-mediated G1 arrest and autophagy in head and neck squamous cell carcinoma *Sci Rep.* 2021 Mar 4;11(1):5259. doi: 10.1038/s41598-021-84877-4.

[PMID:33664437](#)

Ojima M, Ito A, Usami N, Ohara M, Suzuki K, Kai M: Field size effects on DNA damage and proliferation in normal human cell populations irradiated with X-ray microbeams. *Sci Rep.* 2021 Mar 26;11(1):7001. doi: 10.1038/s41598-021-86416-7.

[PMID:33772061](#)

Drozd V, Saenko V, Branovan DI, Brown K, Yamashita S, Reiners C: A Search for Causes of Rising Incidence of Differentiated Thyroid Cancer in Children and Adolescents after Chernobyl and Fukushima: Comparison of the Clinical Features and Their Relevance for Treatment and Prognosis.

Int J Environ Res Public Health. 2021 Mar 26; 18(7):3444. doi: 10.3390/ijerph18073444

[PMID:33810323](#)

Bogdanova TI, Saenko VA, Hashimoto Y, Hirokawa M, Zurnadzhy LY, Hayashi T, Ito M, Iwadate M, Mitsutake N, Rogounovitch T, Sakamoto A, Naganuma H, Miyauchi A, Tronko MD, Thomas G, Yamashita S, Suzuki S: Papillary thyroid carcinoma in Ukraine after Chernobyl and in Japan after Fukushima: different histopathological scenarios

Thyroid. 2020 Dec 3. doi: 10.1089/thy.2020.0308. Online ahead of print.

[PMID:33143557](#)

Horiguchi K, Yoshida Y, Iwaku K, Emoto N, Kasahara T, Sato J, Shimura H, Shindo H, Suzuki S, Nagano H, Furuya F, Makita N, Matsumoto F, Manaka K, Mitsutake N, Miyakawa M, Yokoya S, Sugitani I: Position paper from the Japan Thyroid Association task force on the management of low-risk papillary thyroid microcarcinoma (T1aN0M0) in adults

Endocr J. 2021 Mar 23. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0692. Online ahead of print.

[PMID:33762511](#)

【和文】

鈴木 啓司: 発がんにおける放射線被ばくと生活習慣との相互作用

広島医学 73 (4), 196-199, 2020-04

Aidana Amrenova, 鈴木 啓司, 光武 範吏, 山下 俊一: 甲状腺正常細胞とがん細胞のアポトーシスによる細胞競合におよぼす放射線の影響

広島医学 73 (4), 204-206, 2020-04

光武 範吏: 内分泌腺腫瘍 (第2版) - 基礎・臨床研究のアップデート - : 甲状腺癌の分子標的治療の基礎

日本臨床 78(4), 418-422, 2020-09

鈴木 啓司, Aidana Amrenova: 免疫老化と放射線発がん影響

放射線生物研究会機関誌 56(1), 55-85, 2021-03

発表

【国際】

Keiji Suzuki

Quantification of in Vivo accumulation of DNA damage in tissues from mice exposed to chronic low-dose/low-dose-rate radiation

The 5th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science

(放射線災害・医科学研究拠点 第5回 国際シンポジウムおよび第2回 ワークショップ)

2021年2月8日～9日 長崎 (長崎大学オンライン開催)

【国内】

光武 範吏, 松瀬 美智子, 岩館 学, サエンコ ウラジミール, 鈴木 眞一, 山下 俊一

小児・若年者甲状腺がんと成人甲状腺がんの遺伝子変異の相違

第93回 日本内分泌学会学術総会

2020年7月20日～8月31日 (オンライン開催)

光武 範吏

乳頭癌の遺伝子異常

第32回 日本内分泌外科学会総会

2020年9月17日～18日 (オンライン開催)

光武 範吏, 松瀬 美智子, 岩館 学, 山下 俊一, サエンコ ウラジミール, 鈴木 眞一

チェルノブイリ原発事故後と福島県における小児・若年者甲状腺癌における遺伝子変異

Genetic alterations in pediatric and adolescent thyroid cancers: differences between Chernobyl and Fukushima

第63回 日本放射線影響学会 年次大会

2020年10月15日～16日 (オンライン開催)

光武 範吏

遺伝子変異からみた甲状腺がんの診断：穿刺吸引細胞診における TERT プロモーター変異の検出

第30回 臨床内分泌代謝 Update

2020年11月13日～14日（オンライン開催）

松瀬 美智子, サエンコ ウラジミール, 中尾 朋恵, 山下 俊一, 光武 範吏
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
第63回 日本甲状腺学会学術総会
2020年11月19日～12月15日（オンライン開催）

松瀬 美智子
甲状腺癌の悪性度の違いを規定する分子メカニズムについての研究
第5回「長崎大学未来に羽ばたく女性研究者賞」受賞者研究発表会
2021年1月8日 長崎（長崎大学）

受賞

松瀬 美智子
第5回「長崎大学未来に羽ばたく女性研究者賞」優秀女性奨励賞
2021年1月8日 長崎（長崎大学）

主催セミナー

第 144 回 原研研究集会 (2020 年度 第 34 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：構造解析を用いた RNA スプライシングにおけるイントロンの認識機構

2021 年 1 月 28 日 (オンライン開催)

2020 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 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）
- 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）「チェルノブイリ放射線誘発甲状腺がんの遺伝子バンク設立と分子遺伝疫学国際共同研究」（2020～2023 年度）
- 日本学術振興会 挑戦的研究（萌芽）「ロングリード配列決定法による放射線被ばく刻印の同定」（2020～2021 年度）
- 環境省 放射線の健康影響に係る研究調査事業「ロングリード解析を用いた放射線刻印の同定と福島小児甲状腺癌への応用」（2020 年度）
- コスミックコーポレーション・東洋鋼鈑（共同研究）「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診断拠点構築」（2020～2021 年度）
- 日本学術振興会 基盤研究 A（一般）「環境ストレス応答・ゲノム修復システムの破綻により発症する疾患の病態解明」（2020～2022 年度）

鈴木 啓司

【代表】

- 日本学術振興会 基盤研究 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 原子力災害影響調査等事業（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 原子力災害影響調査等事業（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）

- 日本学術振興会 基盤研究 C「物理学的手法と生物学的手法の併用による腫瘍核医学の効果最大化とリスク最小化」(2020～2022 年度)

サエンコ ウラジミール

【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 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「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

【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)