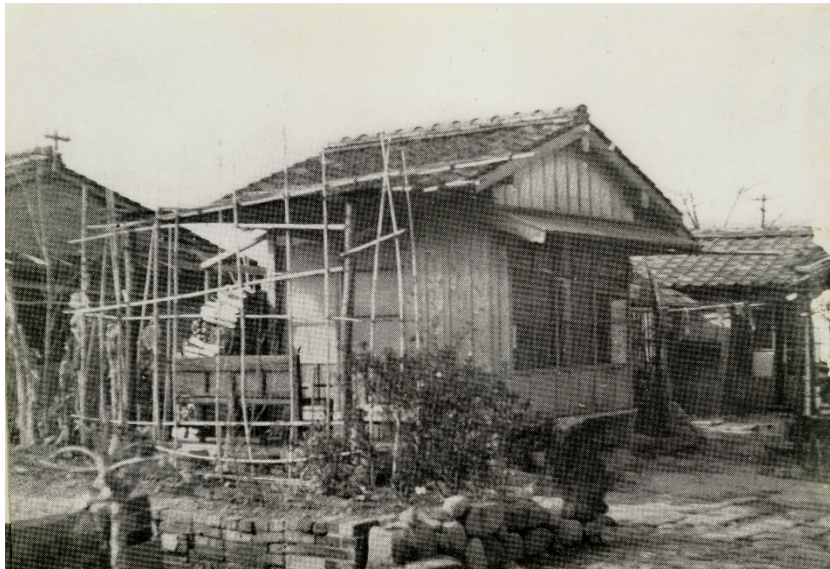


うらかみ



第 31 号

2022 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

2022年度は、やっとコロナ禍の出口が見えてきた印象でした。当研究室でも感染者がある程度出ましたが、幸いなことに大事には至りませんでした。

しかし不幸なことは、ロシアによるウクライナ侵攻は終わる気配がなく、悲惨な状況が続いていることです。ウクライナのキーウから来られていたタチアナ・ボグダノワ教授は、2022年度末まで研究員として残っていただきました。ボグダノワ先生は、この難しい状況の中、ロシア、ベラルーシ出身の研究者とも精力的に解析を進めていただき、チョルノービリ原発事故後の放射線誘発甲状腺癌のうち、微小乳頭癌に関する論文を2編まとめていただきました。このように学術研究を継続できたこと、大変嬉しく思うと同時に、関係各位に感謝申し上げます。しかし、これまで継続していたロシアやベラルーシとの共同研究は、ほとんど進めることができない状況が続いています。留学生の受け入れもできなくなりました。今後、できるだけ早期に状況が落ち着くことを祈念しています。

教室としては、全体的には多くのプロジェクトが進行中で、鈴木先生とサエンコ先生には強い指導力を発揮していただいています。引き続き、これらが円滑に行われ、実りある成果を発表できるよう尽力してまいります。関係各位には、今後ともご指導、ご支援のほど、よろしくお願い申し上げます。

2023年9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症・進展、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。さらにそれを通して、放射線による甲状腺癌発症の分子機序、散発性との違いにも着目した研究を行っている。引き続き、臨床科から受け入れた大学院生のテーマとしては、主として臨床試料を用いた研究を推進している。臨床現場では、RET や NTRK に対する分子標的薬が使用可能となり、遺伝子パネルを用いたコンパニオン診断も始まった。甲状腺癌分野でも癌ゲノム医療が始まっている。昨年も書いたが、当グループとしては、診断手法の開発から、癌の高度悪性化や治療抵抗性機序の解明にシフトしていこうと考えている。2022 年度には、当グループが主体となった論文を発表できなかったが、各プロジェクトは進んでおり、次年度にまとめて投稿できると考えている。2022 年度より、災害・被ばく医療科学共同専攻（修士課程）の大学院生として Khalitova（カザフスタン、セメイ出身）が加わった。当グループでは初めての修士課程の学生である。以下、2022 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

甲状腺癌の悪性度は極めて幅広く、経過観察が可能なものから、治療抵抗性・難治性となる悪性度の高いもの、さらには予後が極めて悪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数の研究グループより報告されたように、*TERT* プロモーター変異は、現時点で甲状腺癌の悪性度・予後を規定する最も有力な分子マーカーである。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。ただし、この *TERT* プロモーター変異は、高齢者でしか見られない。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、特に比較的若い症例で *TERT* 発現が亢進しているものがあり、これらも再発率が高いことを明らかにしていた。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おり、なぜこの違いがあるのかが不明であった。松瀬助教と大学院生の酒匂は、*TERT* プロモーター変異の有無で、発現する *TERT* mRNA のスプライシングバリエーションの比率が異なることを見出した。さらに *TERT* プロモーター変異なし腫瘍で発現が増加しているバリエーションを甲状腺癌細胞株で強制発現させたところ、細胞増殖抑制・コロニー形成能の低下・浸潤能の低下等が観察され、癌の高度悪性化を抑える効果があることが確認された。現在、これらの結果については、論文投稿準備の最終段階である。

これまで *TERT* プロモーター変異・*TERT* 発現についての研究を行ってきたが、現時点では優れた分子マーカーではあるものの、機序については不明な点もある。テロメアを伸長するというテロメラーゼの機能で、甲状腺癌に高度悪性化・治療抵抗性を引き起こすことができるのかが疑問である。これまで、テロメア伸長以外の機能もいくつか報告されてきたが、甲状腺癌でどのような機序が働いているのか明らかではない。

大学院生の中路は、*TERT* と放射性ヨウ素治療抵抗性との関連を研究している。これまで、長崎大学病院、長崎医療センターから組織検体と臨床情報を収集し、解析を進行中である。また、血漿中の腫瘍由来 cell-free DNA における遺伝子変異の検出法の確立も行っている。

大学院生の鄭は、The Cancer Genome Atlas の公開データのドライ解析結果から、Cancer-associated fibroblasts (CAFs) の細胞分画に着目し、*TERT* プロモーター変異と CAFs、DNA 損傷応答に関するウェット実験を開始した。これらの研究より、*TERT* が高度悪性化・治療抵抗性を引き起こす機序に迫りたい。

大学院生の原川は、これまで行ってきた米国 The Cancer Genome Atlas のデータに加え、チヨルノービリ原発事故後に発症した小児・若年者甲状腺癌の公開データのドライ解析を行っている。チヨルノービリ小児・若年者甲状腺癌については、網羅的解析結果が 2021 年に Science 誌に報告されたが、我々は解析対象をさらに絞り、より放射線被ばくの有無に関連した遺伝子発現の同定とモデル化を試みている。

大学院生の Khalitova は、福島県の甲状腺検査で発見された小児・若年者甲状腺癌の遺伝子発現解析を開始した。

2. 放射線ゲノム刻印

引き続き、ゲノム上の放射線の痕跡、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行っている。DNA の一塩基置換や欠失の解析はほぼ終了した。この結果は、日本放射線影響学会第 65 会大会で報告した。現在、DNA メチル化の解析を行なっている。放射線生物グループの鈴木・河村と共に、原研遺伝の吉浦・三嶋先生、放影研の内村先生、名古屋大の荻先生にも協力していただいている。

【概要】

放射線生物学研究グループでは、放射線生物作用の分子・細胞基盤を明らかにする事により、放射線健康影響の真の理解を目指している。このため、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組織反応や晩発影響を統合的に理解する研究を推進している。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反応解明に注力し、放射線と老化、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、組織微小環境の変化の観点から研究を進めている。さらに、放射線により誘導される老化をリプログラムする事により放射線影響を軽減する試みや、新しい生物学的線量評価法の開発、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なども行っている。

1. 放射線被ばくによる健康影響に対する老化や生活要因との係わりの解明

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共同研究により推進している。

特に、発がんに寄与する要因の中でも、老化と生活習慣は主要な要因であり、放射線への暴露がこれら要因にどのような作用をするかを明らかにする事が重要である。たとえば、環境研で行われた長期の低線量・低線量率放射線照射実験により観察された寿命の短縮は、老化の早期化であるとの仮説につながっている。また、原爆被爆者における免疫老化の可能性も指摘されている事を鑑みると、放射線が個体老化の早期化を誘導し、それをもって、老化に関連する疾病の発症を早期化し、これが、放射線発がんなどの放射線晩発性影響発症のリスクにつながっていると考えられる。もしそうであれば、放射線発がんは、これまで理解されてきた"誘発"ではなく、"早期化"ということになり、発がんリスクの線量依存性の再考につながり、低線量・低線量率放射線被ばくによる影響の評価にも大きな影響を与えることになる。

そこで、発がんモデル動物中に蓄積する老化細胞を検出する事により、組織老化を評価する研究を進めている。特に、組織老化の促進が発がんリスクを上昇させる可能性がある、肝臓、肺、胸腺、脾臓、および骨髄を中心に解析を進めており、多様な組織反応が組織老化につながっている可能性を見いだしてきた。

一方、昨今のゲノム医科学研究の進展により、個体の老化をゲノム修飾変化と結びつける研究も進んでいる。具体的には、老化に関連したエピジェネティックマークの研究である。

すでに、先駆的な研究により、複数遺伝子周辺のメチル化解析から、その個体の寿命が、かなりの精度を持って推定できるようになってきている。そこで、全ゲノムのメチル化シーケンス (WGBS) により老化の早期化を評価する実験系を立ち上げ、放射線発がんの代表例として、放射線誘発肝腫瘍を対象にして、WGBS による解析を進めている。その結果、いくつかの特徴的なメチル化パターンを抽出しており、これらが老化のメチル化クロックにどのように関連するかの考察を加えている。

加えて、生活習慣、中でも、カロリー摂取過多による”自然”発がんリスクの上昇は広く知られた事実であり、多くのタイプのがん、たとえば甲状腺がんにおいても発がんリスクの増加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実験系を確立し、『放射線誘発組織障害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、あるいは成体期の放射線被ばくによる肝臓の組織反応を詳細に解析している。その結果、放射線照射は、顕著な脂肪性肝障害の誘発を早期化することが判明し、放射線照射による組織老化の早期化の新たなモデルとして着目している。

興味深い事に、放射線照射の初期影響は、肝細胞には明らかに顕在するような変化としては認められるものはないが、肝臓を構成している個別の細胞の解析から、特に類洞周辺に存在する細胞の変化が認められる事が明らかになり、消化管から供給される、代謝物の遺漏が晩発影響に繋がるという、初期の組織反応の一端を紐解いている。

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ることが多いが、この仮説はその線量依存性に疑問があり、さらなる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および甲状腺乳頭がん細胞を用いて、放射線照射により誘発される細胞応答を詳細に解析する研究を進めている。

たとえば、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ているが、初期のがん細胞は周囲を正常細胞に囲まれた状態にあり、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ユニークな実験系により、正常ヒト甲状腺濾胞細胞による細胞競合が、がん細胞増殖の抑制効果を発揮する事を明らかにし、論文でも発表してきた。

一般的に上皮細胞により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、普段は細胞増殖に関連する ERK1/2 キナーゼが領域特異的に活性化され、細胞増殖制御性の細胞競合が起こる事を明らかにしたのである。

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、もし多少の増殖によって微小なクラスターを形成するまでに至っても、それ以上の増殖は抑制され、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状態が生み出されるのである。逆にいえば、放射線照射による組織障害が、正常細胞による細胞競合を損なうような程度である場合には、初期がんの増殖を許容してしまう状況が生まれるという事であり、事実、正常甲状腺濾胞細胞への放射線照射は、細胞競合によるがん細胞の増殖抑制効果を顕著に低減させることを確認した。

以上の結果から、放射線による甲状腺がんの発症には、放射線の正常細胞への影響が関与しているという仮説が成り立ち、甲状腺の組織反応の視点から、発がんを紐解く必要があると考えている。加えて、放射線照射による老化（様）細胞の誘導は、老化細胞特異的な分泌形質により、周辺の組織微小環境を変化させるような影響をもたらす。組織微小環境の変化には、サイトカインの分泌による炎症反応の惹起や、増殖因子の分泌による細胞増殖や脱分化の促進、さらには、Matrix remodeling factor の分泌による基質分解などが含まれ、本来は、これらはいずれも、組織障害の修復に必要な組織反応である。しかしながら、過剰な放射線被ばくにより、老化様死細胞が多くなると、過剰な組織反応が持続し、また、その結果組織のエピジェネティクスの変化が招来され、これらの組織反応が発がんにつながる、このような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に制限がある場合には、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誤修復により誘発される、Dic と呼ばれる）の頻度を観察するのがゴールドスタンダードである。しかしながら、染色体標本上での Dic の検出には長年の経験が必要で、これが、バイオドジメトリー技術の一般化を阻んでいる最大の要因になっている。

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、上述した問題を克服するため、昨年度、大学院博士課程を修了した氏家里紗が中心となって、これらの抗体を応用した、簡便かつ鋭敏な Dic 検出法の開発を実施した。その結果、CENP-C に対する特異的な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、従来のギムザ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を示した。

さらに、ギムザ染色液による従来の Dic 解析結果との比較を進めることによって、新たに開発した技術により評価した Dic 誘発の線量依存性等が、従来の手法を凌駕する感度と精度を持ったものである事が検証され、新たな染色体線量評価技術の確立に成功した。ギムザ染色法による Dic 検出は、毎年毎年、その技術維持のための訓練が必要になるが、染色体の初心者でも解析が可能な同手法が広く流布し、放射線災害等の緊急時に、有用なバイオドジメトリーとして採用される事を心より願っている。

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、病気の診断やがんの治療等に広く用いられるなど、多くの利点をも合わせ持つ。ここ数年、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、同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たことから、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、京都大学から供与を受けた、10,000 種を超える低分子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を進めている。さらに、東京大学創薬機構から、中分子化合物の提供を受け、これらのスクリーニングを進めている。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、老化と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。その成果は、JRR 誌に発表した 2 報のレビュー論文としてもまとめ、広く国民への還元にも努めている。さらに、ここ数年は、このような共同研究の中から論文化にまで進むような業績が多数生み出されるようになってきており、放射線健康影響の真の理解に向けて、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ていく。同時に、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する。このような努力がいつか実る事を夢見つつ、多くの同士と共に、この分野の研究の活性化に努めていきたいと思う。

Activities of the Radiation Molecular Epidemiology Group in FY2022

Vladimir Saenko

Summary

The Radiation Molecular Epidemiology lab is focusing on studies of radiation health effects in populations, mostly on thyroid cancer. Despite the coronavirus pandemic outbreak and the extremely difficult political situation, we strive to maintain international cooperation, as well as collaboration with colleagues in Japan. Thanks to joint works with our dear colleague and friend from Ukraine, Professor Tetiana Bogdanova of V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism in Kyiv, who worked as a Visiting Professor in our Department during the year, we were able to perform two studies on thyroid papillary microcarcinoma exposed to the Chernobyl radiation and non-exposed patients from Ukraine. Here, I summarize the findings of these projects and the progress of the gene-environmental interaction study.

1. Thyroid papillary microcarcinoma studies

1.1. The high degree of similarity in histopathological and clinical characteristics between radiogenic and sporadic papillary thyroid microcarcinomas in young patients

The potential overtreatment of patients with papillary thyroid microcarcinoma (MPTC) has been an important clinical problem in endocrine oncology over the recent years. The worldwide increase in thyroid cancer incidence during the last few decades is largely due to more frequent detection of papillary thyroid carcinoma and particularly of MPTCs. On the other hand, current clinical guidelines tend to consider a history of prior radiation exposure as a contraindication to less extensive surgery, even for low-risk thyroid carcinomas, at least in adults. Our previous data showed histopathological differences between the radiation-related and sporadic PTCs, indicative of a more aggressive behavior of tumors from patients exposed to Chernobyl fallouts, especially of childhood and adolescent age. However, whether this holds true for MPTCs in young patients exposed to radiation remained unclear. Therefore, we undertook a study to investigate the differences between MPTCs from patients exposed or not exposed to the Chernobyl radiation.

We found no evidence of more aggressive clinical and histopathological behavior of radiogenic MPTCs as compared to sporadic tumors for basic structural and invasive characteristics, treatment options, and postoperative follow-up results in patients aged up to 30 years. Moreover, radiogenic MPTCs were characterized by the lower frequencies of oncocytic changes, nodal disease, and more frequent complete remission (excellent response) after postoperative radioiodine therapy. These results strongly suggested that internal irradiation did not worsen prognosis in pediatric or young adult patients with MPTC and implied that radiation

history may not be a pivotal factor for determining treatment strategy in such patients.

1.2. The relationship of the clinicopathological characteristics and treatment results of post-Chernobyl papillary thyroid microcarcinomas with the latency period and radiation exposure

In view of recent clinical recommendations to reduce the extent of surgery for low-risk thyroid cancer, which intrinsically include MPTC, and still existing uncertainty about the impact of previous radiation exposure that leads to the caution not to reduce the extent of surgical treatment of patients with low-risk PTC with a history of radiation exposure, clinical and histopathological studies that would advocate such a warning have not been performed until now. We therefore aimed to investigate whether clinicopathological characteristics and prognosis of MPTCs in radiation-exposed patients from Ukraine aged up to 50 years at surgery changed with increasing latency period (i.e., the period between the Chernobyl accident and operation), probability of causation (POC) of a tumor due to radiation, and tumor size.

We found that latency period was statistically significantly associated with the reduction of the POC level, tumor size, and the frequency of fully encapsulated MPTCs. In contrast, the frequency of oncocytic changes and the *BRAF^{V600E}* mutation increased. Invasive properties and clinical follow-up results did not depend on latency, except for a lower frequency of complete remission after postsurgical radioiodine therapy. The POC level was associated with more frequent extrathyroidal extension and lymphatic/vascular invasion, less frequent oncocytic changes, and *BRAF^{V600E}*, and was not associated with any clinical indicator. Tumor size was negatively associated with the latency period and *BRAF^{V600E}* and had a statistically significant effect on the invasive properties of MPTCs: the larger size increased the frequencies of lymphatic/vascular invasion, extrathyroidal extension, and lymph node metastases. The frequency of total thyroidectomy, neck lymph node dissection, and radioiodine therapy also increased with the larger tumor size. The duration of the latency period, the POC level, or tumor size did not associate with the chance of disease recurrence.

Thus, we did not observe overall worsening of the clinicopathological features or treatment results of radiogenic MPTCs that could be associated with the latency period or the POC level, suggesting that radiation history did not strongly affect those in radiation-exposed patients with MPTC. However, the increase in the invasive properties with tumor size indicates the need for individual risk stratification for each MPTC patient, regardless of radiation history, for treatment decision-making.

2. Environmental exposures of the participants of the genome-wide study of post-Chernobyl thyroid cancer in Belarus

Both the genetic and environmental factors are thought to contribute to the etiology of thyroid cancer. After the Chernobyl accident, there has been a sharp increase in thyroid cancer

incidence in the general population. Several radiation epidemiology studies found compelling evidence for a causative association between the excess of thyroid cancer and exposure to iodine-131 from the accident fallout. However, the increase in incidence of thyroid cancer in Belarus affected by the Chernobyl accident appeared to be region-specific. As a possible explanation, it was proposed that besides the radiation and iodine deficiency, other environmental factors might have played a role. One of such factors was suggested to be nitrate in drinking water.

Although the international collaboration with our colleagues from Belarus was severely compromised due to coronavirus pandemic and then the armed conflict between Russia and Ukraine, we managed to collect the information on soil iodine content and nitrate levels for the participants of our genome-wide association study of thyroid cancer. Individual radiation doses were estimated in our previous study.

Usage of this information in combination with the genetic data is expected to help us in getting insights into the impact of gene-environmental interactions and joint effects of the genetic predisposition and environmental exposures in the development of thyroid cancer.

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（原研病理）
- 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： 今村 禎伸（形成外科）
氏家 里紗
酒匂 あやか（第一内科）
原川 康太郎
中路 啓太（第一内科）
鄭 博元
Ramiya KHALITOVA（修士課程）
- 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】

Suzuki K, Kawamura K, Ujiie R, Nakayama T, Mitsutake N: Characterization of radiation-induced micronuclei associated with premature senescence, and their selective removal by senolytic drug, ABT-263.

Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2022 Apr-May;876-877:503448. doi: 10.1016/j.mrgentox.2022.503448. Epub 2022 Jan 15.

[PMID: 35483779](#) (うらかみ 30 号掲載済み)

Zurnadzhy L, Bogdanova T, Rogounovitch TI, Ito M, Tronko M, Yamashita S, Mitsutake N, Bolgov M, Chernyshov S, Masiuk S, Saenko VA: Clinicopathological Implications of the BRAF^{V600E} Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma of Ukrainian Patients Exposed to the Chernobyl Radiation in Childhood: A Study for 30 Years After the Accident.

Front Med (Lausanne). 2022 Apr 26;9:882727. doi: 10.3389/fmed.2022.882727.

[PMID: 35665338](#)

Satoh H, Ochi S, Mizuno K, Saga Y, Ujita S, Toyoda M, Nishiyama Y, Tada K, Matsushita Y, Deguchi Y, Suzuki K, Tanaka Y, Ueda H, Inaba T, Hosoi Y, Morita A, Aoki S: Design, synthesis and biological evaluation of 2-pyrrolone derivatives as radioprotectors.

Bioorg Med Chem. 2022 Aug 1;67:116764. doi: 10.1016/j.bmc.2022.116764. Epub 2022 May 9.

[PMID: 35635928](#)

Imamura Y, Suzuki K, Saijo H, Tanaka K: Longitudinal physiological remoulding of lower limb skin as a cause of diabetic foot ulcer: a histopathological examination.

J Wound Care. 2022 Aug 1;31(Sup8):S29-S35. doi: 10.12968/jowc.2022.31.Sup8.S29.

[PMID: 36004943](#)

Bogdanova T, Chernyshov S, Zurnadzhy L, Rogounovitch TI, Mitsutake N, Tronko M, Ito M, Bolgov M, Masiuk S, Yamashita S, Saenko VA: The high degree of similarity in histopathological and clinical characteristics between radiogenic and sporadic papillary thyroid microcarcinomas in young patients.

Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Aug 19;13:970682. doi: 10.3389/fendo.2022.970682.

[PMID: 36060986](#)

Tanaka K, Suzuki K, Miyashita K, Wakasa K, Kawano M, Nakatsu Y, Tsumura H, Yoshida MA, Oda S: Activation of recombinational repair in Ewing sarcoma cells carrying EWS-FLI1 fusion gene by chromosome translocation.

Sci Rep. 2022 Aug 30;12(1):14764. doi: 10.1038/s41598-022-19164-x.

[PMID: 36042341](#)

Senju C, Nakazawa Y, Shimada M, Iwata D, Matsuse M, Tanaka K, Miyazaki Y, Moriwaki S, Mitsutake N, Ogi T: Aicardi-Goutières syndrome with *SAMHD1* deficiency can be diagnosed by unscheduled DNA synthesis test.

Front Pediatr. 2022 Nov 4;10:1048002. doi: 10.3389/fped.2022.1048002.

[PMID: 36405817](#)

Bogdanova T, Chernyshov S, Zurnadzhy L, Rogounovitch TI, Mitsutake N, Tronko M, Ito M, Bolgov M, Masiuk S, Yamashita S, Saenko VA: The relationship of the clinicopathological characteristics and treatment results of post-Chornobyl papillary thyroid microcarcinomas with the latency period and radiation exposure.

Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Dec 14;13:1078258. doi: 10.3389/fendo.2022.1078258.

[PMID: 36589808](#)

Kawamura K, Suzuki K, Mitsutake N: Technical Report: A Simple and Robust Real-Time Quantitative PCR Method for the Detection of Radiation-Induced Multiple Exon Deletions of the Human HPRT Gene.

Radiat Res. 2023 Jan 1;199(1):83-88. doi: 10.1667/RADE-21-00047.1.

[PMID: 34143221](#) (うらかみ 30 号掲載済み)

Ujiie R, Kawamura K, Yamashita S, Mitsutake N, Suzuki K: Anti-CENP-C Antibody-Based Immunofluorescence Dicentric Assay: Radiation Dose-Response, Validation Studies, and Radiation Dose-Dependency on Sister Centromere Fluorescence.

Radiat Res. 2023 Jan 1;199(1):74-82. doi: 10.1667/RADE-22-00050.1.

[PMID: 36442049](#)

Kurashige T, Shimamura M, Hamada K, Matsuse M, Mitsutake N, Nagayama Y: Characterization of metabolic reprogramming by metabolomics in the oncocyctic thyroid cancer cell line XTC.UC1.

Sci Rep. 2023 Jan 4;13(1):149. doi: 10.1038/s41598-023-27461-2.

[PMID: 36599897](#)

Nakayama T, Sunaoshi M, Shang Y, Takahashi M, Saito T, Blyth BJ, Amasaki Y, Daino K, Shimada Y,

Tachibana A, Kakinuma S: Calorie restriction alters the mechanisms of radiation-induced mouse thymic lymphomagenesis.

PLoS One. 2023 Jan 20;18(1):e0280560. doi: 10.1371/journal.pone.0280560. eCollection 2023.

[PMID: 36662808](#)

Okuyama K, Suzuki K, Yanamoto S: Relationship between Tumor Budding and Partial Epithelial-Mesenchymal Transition in Head and Neck Cancer.

Cancers (Basel). 2023 Feb 9;15(4):1111. doi: 10.3390/cancers15041111

[PMID: 36831453](#)

Le HT, Nguyen TPX, Hirokawa M, Katoh R, Mitsutake N, Matsuse M, Sako A, Kondo T, Vasan N, Kim YM, Liu Y, Hassell L, Kakudo K, Vuong HG: Primary Thyroid Mucoepidermoid Carcinoma (MEC) Is Clinically, Prognostically, and Molecularly Different from Sclerosing MEC with Eosinophilia: A Multicenter and Integrated Study.

Endocr Pathol. 2023 Mar;34(1):100-111. doi: 10.1007/s12022-022-09741-1. Epub 2022 Nov 17.

[PMID: 36394696](#)

Hirose E, Yokoya A, Kawamura K, Suzuki K: Analysis of differentially expressed genes on human X chromosome harboring large deletion induced by X-rays.

J Radiat Res. 2023 Mar 23;64(2):300-303. doi: 10.1093/jrr/rrac093.

[PMID: 36617210](#)

Suzuki K, Imaoka T, Tomita M, Sasatani M, Doi K, Tanaka S, Kai M, Yamada Y, Kakinuma S: Molecular and cellular basis of the dose-rate-dependent adverse effects of radiation exposure in animal models. Part I: Mammary gland and digestive tract.

J Radiat Res. 2023 Mar 23;64(2):210-227. doi: 10.1093/jrr/rrad002.

[PMID: 36773323](#)

Suzuki K, Imaoka T, Tomita M, Sasatani M, Doi K, Tanaka S, Kai M, Yamada Y, Kakinuma S: Molecular and cellular basis of the dose-rate-dependent adverse effects of radiation exposure in animal models. Part II: Hematopoietic system, lung and liver.

J Radiat Res. 2023 Mar 23;64(2):228-249. doi: 10.1093/jrr/rrad003.

[PMID: 36773331](#)

Okada K, Sato H, Kumazawa T, Mori Y, Permata TBM, Uchihara Y, Noda SE, Suzuki K, Ikota H, Yokoo H, Gondhowiardjo S, Nakano T, Ohno T, Shibata A: Calreticulin Upregulation in Cervical

Cancer Tissues From Patients After 10 Gy Radiation Therapy.

Adv Radiat Oncol. 2023 May-Jun;8(3):101159. doi: 10.1016/j.adro.2022.101159. Epub 2022

Dec 27.

[PMID: 36793509](#)

【和文】

光武 範吏: これからの原爆後障害研究：これからの甲状腺癌研究

広島医学 75(4), 184-187, 2022-04

鈴木 啓司: 特集 DNA 修復による生体恒常性の維持 III.生体恒常性維持における DNA 損傷

応答 DNA 損傷応答とゲノム恒常性維持

生体の科学 73(2), 148-153, 2022-04-15

光武 範吏: 甲状腺乳頭がん

糖尿病・内分泌代謝科 55(1), 25-29, 2022-07

光武 範吏: 術後分子生物学的予後因子

日本内分泌外科学会雑誌 39(3), 190-193, 2022-09

doi: 10.11226/jaesjsts.39.3_190.

光武 範吏: 小児・若年者甲状腺癌の遺伝子解析

日本臨床内科医会会誌 37(2), 165-168, 2022-09

鈴木 啓司, 河村 香寿美: 放射線照射による発がん遺伝子変異シグネチャー

放射線生物研究会機関誌 57(3), 202-227, 2022-09

光武 範吏: 甲状腺癌の遺伝子異常

日本内分泌外科学会雑誌 40(1), 24-28, 2023-03

発表

【国際】

Takafumi Nakayama and Keiji Suzuki

Analysis of successive changes in autophagy-related proteins in the liver of radiation-exposed mice after calorie restriction. (ポスター)

第7回 放射線災害・医科学研究拠点 国際シンポジウム

2023年2月20日 広島(広島大学 広仁会館)

【国内】

光武 範吏

放射線と甲状腺

第6回 放射線災害・医科学研究拠点カンファランス

2022年6月4日(オンライン開催)

中島 正洋, 鈴木 啓司

甲状腺がん未分化転化に至る形態学的構造の分子病理学的 in situ 解析

第6回 放射線災害・医科学研究拠点カンファランス

2022年6月4日(オンライン開催)

光武 範吏

甲状腺乳頭癌における穿刺吸引細胞診検体を用いた術前遺伝子解析

第34回日本内分泌外科学会総会(シンポジウム)

2022年6月24日 茨城(つくば国際会議場)(ハイブリッド開催)

中山 貴文, 尚 奕, 高橋 みずき, 砂押 正章, 齋藤 崇仁, Benjamin J. Blyth, 甘崎 佳子, 臺野 和広, 島田 義也, 立花 章, 柿沼 志津子

カロリー制限が放射線誘発胸腺リンパ腫の発生メカニズムに与える影響(ポスター)

第29回日本がん予防学会(がん予防学術大会2022 京都)

2022年7月1日~2日 京都(京都学・歴彩館)

光武 範吏, 鈴木 啓司, 河村 香寿美, 三嶋 博之, 吉浦 孝一郎

放射線照射による HPRT 変異クローンのロングリード解析

日本放射線影響学会第65回大会(ワークショップ)

2022年9月15日～17日 大阪（大阪公立大学）

鈴木 啓司

ゲノムサイエンスの進展による放射線誘発ゲノム構造変化の解明

日本放射線影響学会第65回大会（ワークショップ）

2022年9月15日 大阪（大阪公立大学）

中山 貴文, 鈴木 啓司

放射線被ばくマウスにおけるカロリー制限後のオートファジー誘導と酸化ストレス応答解析（ポスター）

日本放射線影響学会第65回大会

2022年9月15日～17日 大阪（大阪公立大学）

河村 香寿美, 氏家 里紗, 鈴木 啓司

放射線照射ヒトハプロイド HAP1 細胞におけるゲノム変異シグネチャー（ポスター）

日本放射線影響学会第65回大会

2022年9月15日～17日 大阪（大阪公立大学）

氏家 里紗, 河村 香寿美, 鈴木 啓司

チラミドシグナル増幅を応用した染色体上の放射線トラックの検出（ポスター）

日本放射線影響学会第65回大会

2022年9月15日～17日 大阪（大阪公立大学）

鈴木 啓司

Biological Mechanisms of Radiation Effects: Jo-Ha-Ku 放射線影響メカニズムの序破急

第124回日本医学物理学会学術大会（特別講演）

2022年9月17日 長崎（長崎ブリックホール）

香崎 正宙, 鈴木 啓司

加齢に伴う C57BL/6 マウスの p53 活性化は低線量放射線によって誘発される寿命を延長する適応応答反応を減弱させる（ポスター）

第81回日本癌学会学術総会

2022年9月29日～10月1日 神奈川（パシフィコ横浜）

河村 香寿美, 氏家 里紗, 鈴木 啓司

ヒトハプロイド HAP1 細胞における放射線感受性とゲノム変異（ポスター）

第45回日本分子生物学会年会

2022年11月30日 千葉（幕張メッセ）（一部ハイブリッド開催）

鈴木 啓司

低線量率・低線量放射線被ばくによるゲノム変異の分子機序解明

放射線災害・医科学研究拠点 第4回ワークショップ

2023年2月21日 広島大学

松瀬 美智子

福島における小児・若年者甲状腺乳頭癌の遺伝子解析

文科省と附置研センターとの定例ランチミーティング第38回

2023年3月10日（Zoom ミーティング）

主催セミナー

第 171 回 原研研究集会（第 74 回大学院セミナー）

講師：Vladimir Drozdovitch（Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Institute, NIH, DHHS, Bethesda, MD, USA）

演題：Reconstruction of the individual thyroid doses for the participants of the genome-wide association study of thyroid cancer exposed to ^{131}I after the Chernobyl accident」

日時：2023 年 3 月 9 日 長崎大学オンライン開催

第 172 回 原研研究集会（第 78 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：元外科医の基礎研究者が趣味が高じて、モノクローナル抗体作成のベンチャーを作ったってよ

日時：2023 年 3 月 10 日 長崎大学良順会館

第 176 回 原研研究集会

講師：光武 範吏

演題：甲状腺癌の高度悪性化を規定する TERT mRNA のスプライシング

日時：2023 年 3 月 22 日 長崎大学オンライン開催

2022 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 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」（2020~2022 年度）
- 日本学術振興会 挑戦的研究（萌芽）「細胞腫によって放射線被ばく刻印は異なるのか？」（2022~2023 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」（2020~2022 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」（2020~2022 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）
- 日本学術振興会 基盤 C「放射線誘発甲状腺癌の発症リスクを高める遺伝的素因はあるのか？」（2021~2023 年度）
- 日本学術振興会 基盤 C「甲状腺濾胞性腫瘍の術前細胞診断を可能とする 53BP1 発現型の定量解析」（2022~2025 年度）

鈴木 啓司

【代表】

- 日本学術振興会 基盤研究 C「scRNA-Seq 解析による放射線誘発ゲノム不安定性のトランスクリプトーム解析」（2022~2024 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）「ゲノム変異シグネチャー解析で紐解く低線量放射線の発がん寄与割合とメカニズム」（2021~2023 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）「メチル化シグネチャー解析による放射線の発がん寄与割合評価」（2021~2023 年度）
- 長崎大学原爆後障害医療研究所研究助成「組織反応を基軸とした放射線発がん初期イベントの解明」（2022 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「多発性嚢胞腎に対する新規治療剤の探索」（2022~2022 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)
- 日本学術振興会 基盤 C 「放射線誘発甲状腺癌の発症リスクを高める遺伝的素因はあるのか？」(2021~2023 年度)
- 長崎大学原爆後障害医療研究所研究助成「Gene-environment interactions in the internally irradiated patients with thyroid cancer from Chernobyl areas」(2022 年)

【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」(2019~2024 年度)

松瀬 美智子

【代表】

- 日本学術振興会 基盤 C 「甲状腺乳頭癌における放射線ヨウ素治療抵抗性メカニズムの解明」(2022~2024 年度)
- 長崎大学原爆後障害医療研究所研究助成「甲状腺乳頭癌の悪性度・予後を決定する分子マーカー及び、微小癌の手術適応を推定できる分子マーカーの検索」

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)

河村 香寿美

【代表】

- 長崎大学原爆後障害医療研究所研究助成「放射線照射 HAP 1 細胞」(2022 年度)

ログノビッチ タチアナ

【代表】

- 長崎大学原爆後障害医療研究所研究助成「CRISPR/Cas9-mediated promoter activity tagging for detection of thyroid cancer-specific oncogene activation in single cell」(2022 年度)