

うらかみ



第 30 号

2021 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

2021年度も1年を通してコロナ禍が続きました。変異株、特に重症者を多く出したデルタ株の出現がありましたが、ワクチンの普及、治療方法の開発、またウイルスの弱毒化もあり、少しずつではありますが、落ち着いてきている印象です。当研究室では実験を停止する必要もなく、オンラインでの講義や学会、ミーティングにもある程度慣れ、概して研究活動は順調であったかと思います。

しかし、教室にとっての最大の出来事といえば、まだ最終的にどれくらいの影響が出るか不明ですが、2022年2月24日に開始されたロシアによるウクライナ侵攻でしょう。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2021年度末に帰国される予定でしたが、それが可能な状況ではなく、特任研究員として2022年度も残って仕事をいただいています。これまでロシア、ベラルーシ、ウクライナ各国の共同研究者と長年にわたって関係を築き、チョルノービリ原発事故後の放射線誘発甲状腺癌に関連する共同研究を推進してきたわけですが、今後の状況は不明なままです。個人的には、設定した学術的な疑問を明らかにするために必要な共同研究は、可能な範囲で粛々と進めたいと考えております。

教室の研究は、引き続き、私と鈴木先生、サエンコ先生グループが独立しつつも重なり合っ
て進められています。現在進行中の各グループのプロジェクトが円滑に進められるよう配慮しつつ、チョルノービリ関連の仕事の方向性を見極めていきたいと思
います。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。

2022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、臨床試料を用いた研究を推進している。近年の大規模・網羅的ゲノム解析からがんゲノム医療の臨床現場への導入により、診断手法の開発には一息ついた感がある。今一度、起きている現象の機序の解明に立ち戻る必要があると考えている。2021年度より、大学院生として新しく鄭（中華人民共和国、瀋陽出身）が加わった。中尾（第一内科）は、博士論文が受理され、無事修了した。以下、2021年度の研究内容を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、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、これらも有意に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。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。*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に、癌の高度悪性化を抑える効果があることを示唆するデータが得られ、その最終確認作業を行っている。本研究成果は、第64回日本甲状腺学会学術集会で見事ロシュ若手奨励賞に選出された。また同学会では、近年当研究室が行ってきた *TERT* プロモーター変異を中心とする甲状腺癌悪性度に関連する一連の研究が認められ、松瀬がヤマサ基礎医学研究助成賞を頂き、ダブル受賞となった。

大学院生の原川は、引き続き米国の 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公開データを用いたドライ解析を行っている。本データのうち、遺伝子発現、いわゆる RNA-seq データを解析対象としているが、設定した群間の発現変動遺伝子の計算手法について、使用するデータによっては頻用されている一般的な手法には問題があることを指摘し、可能な限りそれを回避する方法を模索している。

大学院生の中路は、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を行っている。この研究は、リキッドバイオプシーのひとつとして、腫瘍の再発、転移、治療前後など経時的に結果を追跡できる利点があり、診断手法のみならず、そういった高度進展時の病態や機序解明にもつながるものと期待される。また、それと関連して、放射性ヨウ素治療抵抗性と関連する遺伝子異常の研究も行っている。

2021年10月より参加した鄭は、The Cancer Genome Atlas の公開データのドライ解析手法とともに、様々なウェット実験手法の習得に取り組んだ。

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。HPRT 変異クロンの解析、特に欠失を中心とした解析に注力している。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。

2021年度もコロナ禍の中にあり、内分泌学会はまだオンラインであったが、内分泌外科学会と甲状腺学会は感染状況がやや落ち着いた中、ハイブリッド形式で行われ、光武は現地参加することができた。甲状腺癌におけるドライバー変異を対象とした分子標的薬は臨床導入目前であり、そのための診断手法も、利便性は別として整備されつつある。冒頭でも述べたが、遺伝子異常を分子マーカーとしてだけではなく、その分子機序を解明していく必要があると感じている。

【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事により、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、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、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る寿命の短縮は、老化の早期化であるとの仮説が示されている。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、放射線が老化の早期化を誘導し、それをもって、放射線発がんなどの晩発性影響の発症の早期化を促していると考えられる。もしそうであれば、放射線発がんは、これまで解釈されてきた“誘発”ではなく、“早期化”ということになり、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。

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、数年以内に結果がまとめられると期待している。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、先駆的な研究から、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を進めている。

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一時的な脂肪性肝障害の誘発は観察したものの、その効果は発がんリスクには関係しない事を見出した。

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、晩発影響に繋がる、初期の組織反応の一端が紐解かれようとしている。

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ゲノムシグネチャーを、放射線による分子構造変化という視点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、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され、細胞競合が起こる事を明らかにした。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ことができる。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。これらの組織反応が発がんにつながる、そ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も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法の技術確立に成功した。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期待している。

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、病気の診断や癌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、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、常に、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。ここ数年は、このような共同研究の中か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、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く。

Activities of the Radiation Molecular Epidemiology Group

Vladimir Saenko

Summary

The Radiation Molecular Epidemiology lab performs broad range of studies of radiation health effects in the populations. We essentially rely on the international cooperation, and on the collaboration with colleagues in Japan. Here, I describe several projects performed in the Chernobyl regions during the last year aimed at advancing our understanding of thyroid cancer in exposed and non-exposed individuals.

1. Post-Chernobyl thyroid cancer in Ukraine

1.1. The $BRAF^{V600E}$ mutation is not a risk factor for more aggressive tumor behavior in radiogenic and sporadic papillary thyroid carcinoma at a young age

Clinicopathological and molecular characteristics of the Chernobyl thyroid cancer, principally the papillary thyroid carcinoma (PTC), evolve with time. Tumors developing after the shorter latency were frequently more aggressive, especially in children and adolescents, and many tumors had solid growth pattern. In contrast, PTCs diagnosed after 20-30 years displayed less aggressive phenotype, and the dominant papillary morphology was more common. The time-dependent changes in clinicopathological characteristics of the Chernobyl thyroid cancer were paralleled by corresponding changes in the genetic events underlying PTC: fusion genes became less frequent while the prevalence of point mutations, mostly $BRAF^{V600E}$, was growing.

We found that the $BRAF^{V600E}$ mutation was more frequent in sporadic than in radiogenic PTCs in the childhood, adolescent, and young adult age groups of patients, and that mutational frequency was increasing with patients' age in both radiogenic and sporadic PTC. The thyroid radiation dose in patients with the $BRAF^{V600E}$ -positive PTC was significantly lower, and the period of latency was significantly longer than in exposed patients with the $BRAF^{V600E}$ -negative PTC. The $BRAF^{V600E}$ -positive PTCs displayed similar clinicopathological association patterns in the radiogenic and sporadic series including a higher frequency of microcarcinomas, dominant papillary growth pattern, higher Ki67 labeling index, and the presence of oncocyctic changes in tumor epithelial cells. The $BRAF^{V600E}$ -positive PTCs were characterized by the lower or comparable invasive properties to those in the $BRAF^{V600E}$ -negative tumors in both radiogenic and sporadic series indicating that the $BRAF^{V600E}$ mutation was not associated with more aggressive tumor

behavior in patients of young age regardless of PTC etiology.

1.2. 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

We demonstrated that the $BRAF^{V600E}$ mutation increases in frequency over time after exposure to radiation in the group of patients whose oldest age was approaching to 50. Patients diagnosed during 30 years after the Chernobyl accident with the $BRAF^{V600E}$ -positive PTC were of older age at exposure and at surgery, were diagnosed after a longer period of latency, had lower radiation doses to the thyroid and lower probability of causation (POC) of tumor due to radiation. The $BRAF^{V600E}$ -positive PTCs were smaller in size and were strongly associated with more frequent oncocytic changes, multifocality and dominant papillary growth pattern. There was no evidence that $BRAF^{V600E}$ positivity conferred more aggressive tumor phenotype, and clinicopathological characteristics of the $BRAF^{V600E}$ -positive PTCs did not change with POC level. However, $BRAF^{V600E}$ had the prognostic impact on disease-free survival and, of importance, likely increased the chance of radioiodine-resistant recurrence. We concluded that determination the $BRAF$ status may be beneficial for middle-aged patients with radiogenic PTC considered for radioiodine therapy and suggested more careful follow-up of patients with the $BRAF^{V600E}$ -positive tumors.

1.3. Major oncogenic drivers and their clinicopathological correlations in papillary thyroid carcinoma from children born after the Chernobyl accident in Belarus

Childhood papillary thyroid carcinomas detected after the Chernobyl accident were genetically characterized by a high prevalence of fusion genes and low frequency of point mutations. However, no reports on genetic alterations in sporadic childhood PTCs from the Chernobyl-affected regions were available so far. We investigated a series of childhood PTCs from Belarus born after the Chernobyl accident and found that fusion genes were also significantly more prevalent than point mutations in these tumors. Clinicopathologically, $RET/PTC3$ was associated with the solid growth pattern and higher tumor aggressiveness, $BRAF^{V600E}$ and $RET/PTC1$ were associated with classic papillary morphology and mild clinical phenotype, and $ETV6ex4/NTRK3$ with follicular-patterned PTC and reduced aggressiveness. In the course of this study, two novel gene rearrangements were discovered by RNA-seq, $TNIP1/RET$ and $TBL1XR1/RET$, providing additional knowledge on the family of RET fusion genes in PTC. We concluded that the spectrum of

driver mutations in sporadic childhood PTC largely parallels that in Chornobyl PTC, although the distribution of oncogene types suggests less aggressive clinical presentation of sporadic PTC, especially than that of early-onset radiation-related PTC.

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

About a decade ago, we had performed an international genome-wide association study of thyroid cancer in the Belarusian individuals exposed to ^{131}I after the Chornobyl accident. 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, we reconstructed individual doses from ^{131}I to the thyroid of the study participants. The dosimetry involved the assessment of radiation thyroid doses for the study participants who (i) resided at the time of exposure across the entire Belarus in the areas with high and low radioactive contamination; (ii) were exposed at different ages; and (iii) had different degrees of informational details on residential history, consumptions of locally produced cow milk, dairy products and leafy vegetables as well as administration of stable iodine during the first two months after the accident.

This study was based on the international cooperation and involved interactions with the dosimetric team in Minsk, Belarus, supervised by a representative of the NCI/NIH in the USA, with the International Agency for Research on Cancer in Lyon and other institutions. The dosimetry model used in the study represented an environmental transfer approach, considering a multicompartment process of ^{131}I activity transfer to the thyroid gland from airborne ^{131}I and ^{131}I ground depositions with adjustment of the model-based thyroid doses.

Overall, thyroid doses estimated in the current study were in reasonable agreement with those from previous post-Chornobyl dosimetric and epidemiological studies. These obtained doses will be used in the genome-wide association study of thyroid cancer in persons exposed in Belarus to ^{131}I after the Chornobyl accident, particularly focusing on gene-environment and phenotype-environment interactions.

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
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】

Amrenova A, Suzuki K, Saenko V, Yamashita S, Mitsutake N: Cell competition between anaplastic thyroid cancer and normal thyroid follicular cells exerts reciprocal stress response defining tumor suppressive effects of normal epithelial tissue.

PLoS One. 2021 Apr 1;16(4):e0249059. doi: 10.1371/journal.pone.0249059.

[PMID:33793628](#)

Suzuki K, Amrenova A, Mitsutake N: Recent advances in radiobiology with respect to pleiotropic aspects of tissue reaction.

J Radiat Res. 2021 May 5;62(Supplement_1):i30-i35. doi: 10.1093/jrr/rraa086.

[PMID:33978178](#)

Mitsutake N, Saenko V: Molecular pathogenesis of pediatric thyroid carcinoma.

J Radiat Res. 2021 May 5;62(Supplement_1):i71-i77. doi: 10.1093/jrr/rraa096.

[PMID:33978172](#)

Kurohama H, Matsuda K, Kishino M, Yoshino M, Yamaguchi Y, Matsuu-Matsuyama M, Kondo H, Mitsutake N, Kinoshita A, Yoshiura KI, Nakashima M: Comprehensive analysis for detecting radiation-specific molecules expressed during radiation-induced rat thyroid carcinogenesis.

J Radiat Res. 2021 May 5;62(Supplement_1):i78-i87. doi: 10.1093/jrr/rraa139.

[PMID:33978177](#)

Hirose E, Suzuki K, Yokoya A: Molecular Configuration of Human Genome Neighboring Megabase-Sized Large Deletions Induced by X-Ray Irradiation.

Radiat Res. 2021 Jun 1;195(6):561-567. doi: 10.1667/RR15229.1.

[PMID:33826740](#)

Mori Y, Sato H, Kumazawa T, Permata TBM, Yoshimoto Y, Murata K, Noda SE, Kaminuma T, Ando K, Oike T, Okonogi N, Okada K, Kakoti S, Suzuki K, Ikota H, Yokoo H, Nakano T, Ohno T, Shibata A: Analysis of radiotherapy-induced alteration of CD8+ T cells and PD-L1 expression in patients with uterine cervical squamous cell carcinoma.

Oncol Lett. 2021 Jun;21(6):446. doi:10.3892/ol.2021.12707. Epub 2021 Apr 6.

[PMID:33868484](#)

Rogounovitch TI, Mankovskaya SV, Fridman MV, Leonova TA, Kondratovitch VA, Konoplya NE, Yamashita S, Mitsutake N, Saenko VA: Major Oncogenic Drivers and Their Clinicopathological Correlations in Sporadic Childhood Papillary Thyroid Carcinoma in Belarus.

Cancers. 2021 Jul 5;13(13):3374. doi: 10.3390/cancers13133374

[PMID:34282777](#)

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 Jul 28;68(7):763-780. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0692. Epub 2021 Mar 23.

[PMID:33762511](#) (うらかみ 29 号掲載済み)

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. 2021 Sep;31(9):1322-1334. doi: 10.1089/thy.2020.0308. Epub 2020 Dec 3.

[PMID:33143557](#) (うらかみ 29 号掲載済み)

Permata TBM, Sato H, Gu W, Kakoti S, Uchihara Y, Yoshimatsu Y, Sato I, Kato R, Yamauchi M, Suzuki K, Oike T, Tsushima Y, Gondhowiardjo S, Ohno T, Yasuhara T, Shibata A: High linear energy transfer carbon-ion irradiation upregulates PD-L1 expression more significantly than X-rays in human osteosarcoma U2OS cells.

J Radiat Res. 2021 Sep 13;62(5):773-781. doi: 10.1093/jrr/rrab050.

[PMID:34196706](#)

Morita A, Ochi S, Satoh H, Ujita S, Matsushita Y, Tada K, Toyoda M, Nishiyama Y, Mizuno K, Deguchi Y, Suzuki K, Tanaka Y, Ueda H, Inaba T, Hosoi Y, Aoki S: A Novel RNA Synthesis Inhibitor, STK160830, Has Negligible DNA-Intercalating Activity for Triggering A p53 Response, and Can Inhibit p53-Dependent Apoptosis.

Life (Basel). 2021 Oct 15;11(10):1087. doi: 10.3390/life11101087.

[PMID:34685458](#)

Nakao T, Matsuse M, Saenko V, Rogounovitch T, Tanaka A, Suzuki K, Higuchi M, Sasai H, Sano T, Hirokawa M, Miyauchi A, Kawakami A, Mitsutake N: Preoperative detection of the TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinomas.

Clin Endocrinol (Oxf). 2021 Nov;95(5):790-799. doi: 10.1111/cen.14567. Epub 2021 Jul 28.

[PMID:34322882](#)

Zurnadzhy L, Bogdanova T, Rogounovitch TI, Ito M, Tronko M, Yamashita S, Mitsutake N, Chernyshov S, Masiuk S, Saenko VA: The BRAF V600E Mutation Is Not a Risk Factor for More Aggressive Tumor Behavior in Radiogenic and Sporadic Papillary Thyroid Carcinoma at a Young Age.

Cancers (Basel). 2021 Nov 30;13(23):6038. doi: 10.3390/cancers13236038.

[PMID:34885148](#)

Kumazawa T, Mori Y, Sato H, Permata TBM, Uchihara Y, Noda SE, Okada K, Kakoti S, Suzuki K, Ikota H, Yokoo H, Gondhowiardjo S, Nakano T, Ohno T, Shibata A: Expression of non-homologous end joining factor, Ku80, is negatively correlated with PD-L1 expression in cancer cells after X-ray irradiation.

Oncol Lett. 2022 Jan;23(1):29. doi: 10.3892/ol.2021.13147. Epub 2021 Nov 23.

[PMID:34868366](#)

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](#)

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. 2021 Jun 18. doi: 10.1667/RADE-21-00047.1. Online ahead of print.

[PMID:34143221](#)

Drozdovitch V, Minenko V, Kukhta T, Viarenich K, Trofimik S, Rogounovitch T, Nakayama T, Drozd V, Veyalkin I, Mitsutake N, Ostroumova E, Saenko V: Thyroid dose estimates for the genome-wide association study of thyroid cancer in persons exposed in Belarus to 131I after the Chernobyl

accident.

Radiat Res. 2021 Sep 17;rrab082. doi: 10.1093/jrr/rrab082. Online ahead of print.

[PMID:34536956](#)

【和文】

光武 範吏: 甲状腺癌の最近の話題

長崎市医師会報 55(4), 35-37, 2021-4

光武 範吏: 乳頭癌の遺伝子異常

日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 38(1), 2-5, 2021-05

光武 範吏: 甲状腺がんの悪性度と関連する遺伝子異常 : TERT プロモーター変異について

糖尿病・内分泌代謝科編集委員会編 53(5), 583-586, 2021-11

光武 範吏: [甲状腺疾患 甲状腺診療の最新知見] 知っておきたい甲状腺腫瘍の最近の話題

甲状腺癌の遺伝子変異と特徴

Medical Practice 39(1), 93-96, 2022-01

発表

【国際】

Keiji Suzuki

Global One Health effects of low-level radiation on human health

ONE HEALTH, ONE WORLD DAY 2021

2021年11月3日 アメリカ（ミシガン州立大学オンライン開催）

Risa Ujiie, Kasumi Kawamura, Keiji Suzuki, Shunichi Yamashita, Norisato Mitsutake

An innovative fluorometric method for dicentric chromosome assay using anti-CENP-C antibody

（ポスター）

第6回 放射線災害・医科学研究拠点 国際シンポジウム

2022年2月7日 日本（福島県立医科大学オンライン開催）

Takafumi Nakayama, Keiji Suzuki

Analysis of autophagy-related factor responses after calorie restriction in mouse liver exposed to radiation（ポスター）

第6回 放射線災害・医科学研究拠点 国際シンポジウム

2022年2月7日 日本（福島県立医科大学オンライン開催）

Vladimir Saenko

研修生の現状

NASHIM 設立 30 周年記念シンポジウム

2022年2月20日（オンライン開催）

Risa Ujiie, Kasumi Kawamura, Shunichi Yamashita, Norisato Mitsutake, Keiji Suzuki

A Novel fluorometric method for dicentric chromosome assay using anti-CENP-C antibody

（ポスター）

EPR BioDose 2022

2022年3月28日～30日 日本（岡山理科大学オンライン開催）

【国内】

光武 範吏

甲状腺未分化癌の遺伝子異常

第 121 回 日本外科学会定期学術集会（ワークショップ）

2021 年 4 月 9 日（オンライン開催）

光武 範吏

TERT と甲状腺癌の高度悪性化

第 94 回 日本内分泌学会学術総会（特別シンポジウム）

2021 年 4 月 22 日～24 日（オンライン開催）

光武 範吏

明日から役立つ：甲状腺癌の遺伝子異常とがんゲノム医療の基礎

第 33 回 日本内分泌外科学会総会イブニングセミナー

2021 年 6 月 3 日 長野（軽井沢プリンスホテル）

光武 範吏

これからの原爆後障害研究

第 61 回 原子爆弾後障害研究会（シンポジウム）

2021 年 6 月 6 日（オンライン開催）

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・若年者甲状腺癌の遺伝子解析

第 34 回 日本臨床内科医学会

2021 年 9 月 19 日（オンライン開催）

鈴木 啓司

核内ゲノム構造と放射線トラック飛跡

日本放射線影響学会 第 64 回大会

2021 年 9 月 22 日～24 日（オンライン開催）

河村 香寿美, 鈴木 啓司, 光武 範吏

新しい *HPRT* 変異解析法を用いた *Exon* 変異解析と周辺ゲノム構造の変化

日本放射線影響学会 第 64 回大会

2021 年 9 月 22 日～24 日（オンライン開催）

廣瀬 エリ, 鈴木 啓司, 横谷 明德
ゲノム不安定性の要因となる DNA 欠失パターンの解析
日本放射線影響学会 第 64 回大会
2021 年 9 月 22 日～24 日 (オンライン開催)

中山 貴文, 鈴木 啓司
カロリー制限は放射線被ばくマウスにおいてオートファジーの誘導を増強する
日本放射線影響学会 第 64 回大会
2021 年 9 月 22 日～24 日 (オンライン開催)

光武 範吏
福島県で発見された若年者甲状腺癌の遺伝子異常
第 58 回 放射線影響懇話会
2021 年 11 月 6 日 (オンライン開催)

鈴木 啓司
4R の温故知新、高線量放射線に対する DNA 損傷応答と細胞周期規制
日本放射線腫瘍学会 第 34 回大会
2021 年 11 月 12 日～14 日 山形 (オンライン開催)

酒匂 あやか, 松瀬 美智子, サエンコ ウラジミール, 西原 永潤, 廣川 満良, 宮内 昭,
川上 純, 光武 範吏
甲状腺乳頭癌における *TERT* mRNA のスプライシングバリエーションと *TERT* プロモーター変異・
臨床病理学的指標との関連
第 64 回 日本甲状腺学会学術集会 (「ロシュ若手奨励賞」受賞講演)
2021 年 11 月 19 日 東京 (ハイブリッド開催)

松瀬 美智子, 酒匂 あやか, サエンコ ウラジミール, 山下 俊一, 光武 範吏
TERT の転写制御の違いと甲状腺癌悪性度との関連
第 64 回 日本甲状腺学会学術集会 (「ヤマサ基礎医学研究助成」受賞講演)
2021 年 11 月 20 日 東京 (ハイブリッド開催)

河村 香寿美, 鈴木 啓司, 光武 範吏
HPRT 突然変異アッセイによる Exon 変異解析と周辺ゲノム構造の変化 (ポスター)
第 44 回 日本分子生物学会年会
2021 年 12 月 1 日～3 日 神奈川 (バシフィコ横浜)

受賞

松瀬 美智子

第 17 回「ヤマサ基礎医学研究助成」

TERT の転写制御の違いと甲状腺癌悪性度との関連

酒匂 あやか

第 18 回「ロシュ若手奨励賞」

甲状腺乳頭癌における *TERT* mRNA のスプライシングバリエントと *TERT* プロモーター変異・臨床病理学的指標との関連

主催セミナー

第 148 回 原研研究集会（2021 年度 第 7 回 大学院セミナー）

講師・演題

鈴木 啓司

Cell competition between normal thyroid follicular cells and thyroid cancer cells with respect to carcinogenesis aspects of radiation exposure

Saenko Vladimir

Differences in pathological scenarios of thyroid cancer in Chernobyl and Fukushima

松瀬 美智子

The profile of genetic alterations in young thyroid cancer cases found in the thyroid screening program in Fukushima: recent updated data will be presented.

日時：2021 年 5 月 26 日 長崎大学オンライン開催

第 157 回 原研研究集会（2021 年度 第 49 回 大学院セミナー）

講師・演題

光武 範吏

「最近の研究進捗について」

Bogdanova Tetiana

Relationship of the BRAF mutational status with PTC characteristics in Ukrainian patients exposed or not exposed to the Chornobyl radiation

日時：2022 年 2 月 16 日 長崎大学オンライン開催

2021 年度 第 53 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：島根大学で進めている COVID-19 に対するワクチンおよび治療法の研究開発

日時：2022 年 2 月 21 日 長崎大学オンライン開催

2021 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」（2020～2021 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」（2020～2021 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）
- 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）

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」（2018～2021 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）（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」（2018～2021 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）
- 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）

【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）
- 山口内分泌疾患研究振興財団 研究助成金（基礎・内科領域）「TERT スプライシングと癌の高度悪性化」（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）