

うらかみ



第 32 号

2023 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

2023 年度は、ほぼコロナ禍を脱したと言えるでしょう。人の往来が増え、学会も現地開催となり、日常が戻りました。しかし、ロシアによるウクライナ侵攻は続いており、ロシアやベラルーシ関係機関との共同研究に関しては、難しい状況が続いています。そういった中、客員教授には、カザフスタンの首都、アスタナにあるナザルバエフ大学から、アキルジャノワ先生、ラヒモワ先生に来ていただき、カザフスタン、そしてナザルバエフ大学との新たな関係構築を行なうことができました。カザフスタンのサイエンスは急速に伸びている印象があり、今後も協力関係を模索していきたいと思っています。

教室の各研究プロジェクトに関しては、私、鈴木先生、サエンコ先生の各グループでそれぞれ進行中です。例年どおり、全体が総合的に成果を出していけるように尽力して参ります。一つだけここで論文について述べさせていただくと、2023 年度は内分泌学領域で最も権威ある総説誌である *Endocrine Reviews* 誌より依頼を受け、サエンコ先生と私で“Radiation-related thyroid cancer”という総説を発表することができました。この総説は、甲状腺に対するさまざまな被ばくのシナリオ、線量、そしてそのリスクに言及したものであり、放射線治療や原爆被ばくによる甲状腺癌に留まらず、チェルノービリ原発事故による小児甲状腺癌、そしてさらには福島第一原発事故後に多数発見された小児・若年者甲状腺癌についてまでも、臨床、病理、疫学はもとより、遺伝子多形、変異や発現等の分子腫瘍学的内容までも網羅した総説となっています。本内容はさらに、米国内分泌学会のニュース誌・本学のホームページでも取り上げていただきました。

<https://www.nagasaki-u.ac.jp/ja/science/science336.html>

本研究室が、「放射線と甲状腺」で世界をリードする研究施設の一つと認められているものと言えると思います。

2023 年度末で、私が教授に着任して 5 年が経過したことになります。光陰矢の如しです。研究活動自体は、着任前からスムーズに途切れることなく続き、上手く移行してきたと思います。しかし、研究の世界は急速に変わってきています。戦略的にも戦術的にも変化が求められていると感じます。今後は、この「変化」を念頭に置いて頑張っていきたいと思っています。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。

2024 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、治療への反応性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。遺伝子パネルやドライバー遺伝子に対する分子標的薬を用いる癌ゲノム医療が日常臨床に導入され、近年は研究テーマを癌の高度悪性化や治療抵抗性機序の解明にシフトしようとしている。2023 年度末までに、原川、酒匂とも論文の受理とはならなかったが、新たな進路へと進んでもらい、並行して博士論文の受理を目指すこととなっている。(酒匂はその後、論文受理となった。) 以下、2023 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

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。(ここまで昨年度の報告と同じ。) この内容をまとめた論文は、現在、*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 誌に修正版を再投稿中である。(その後、本論文は 2024 年 4 月に受理された。)

大学院生の中路は、引き続き *TERT* プロモーター変異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、遺伝子解析はほぼ完了した。やはり *TERT* プロモーター変異と放射性ヨウ素治療抵抗性には強い関連がありそうである。さらに隈病院からも症例を集め、追加の解析を行なっている。こちらでも遺伝子解析は終了し、臨床データの統合、データ解析を行って次年度に論文化する予定である。血漿中の腫瘍由来 cell-free DNA の検出に関しては、感度の問題を未だ解決できておらず、休止状態となっている。

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* プロモーター変異が fibroblasts を活性化する分子機序を調べている。我々が保有する臨床サンプルでもある種のサイトカインの上昇が見られ、培養細胞を用いた検証を進めている。

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 *TERT* 発現解析を行っている。甲状腺組織にはよくリンパ球が浸潤していることがあるが、リンパ球も *TERT* を発現しているものがあり、その影響を推定し、除外する方法を用いている。小児・若年者甲状腺癌においては、成人ほど *TERT* 発現が悪性度・予後には影響しない、という結果が出ている。これは、来年度修士論文となる予定である。

このように、近年は *TERT* プロモーター変異を中心に様々な研究を行ってきたこともあり、松瀬助教と光武で *Endocrine Journal* に、依頼総説“*TERT* promoter mutations in thyroid cancer”を発表することができた。

また、2023 年度は、神奈川県立がんセンターや横浜市立大学との共同研究として、オルガノイドを用いた研究を開始した。甲状腺癌の細胞株は、どれも TSH への反応性やヨウ素取り込み能が失われている未分化な状態となってしまうている。オルガノイドでは、これらの機能が残されており、それを対象とした研究が可能となると考えている。

2. 放射線の遺伝影響

大学院生の原川は、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つつ、より柔軟にデータに対応できる手法を用いることによって、放射線被ばくの有無に関連した遺伝子発現の違いを同定した。さらに、遺伝子発現パターンから放射線と関連がある腫瘍かどうかを判定するモデルの構築を行っている。これも次年度に論文化したい。

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を、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で明らかにしようとしている。ほぼ解析は終了し、いくつかの特徴は同定できた。現在この論文化を進めている。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を通じて、放射線による健康影響の真の理解を目指している。このため、分子から実験動物個体までの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、放射線影響研究の拠点として、全国の放射線研究関連施設との共同研究を推進し、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等に関する研究の成果が論文化されている。

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に作用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、放射線発がんの本質が、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ことができる。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。また、組織における放射線による老化細胞の誘導は、老化細胞からの液性因子の分泌によって、周囲の組織微小環境を変化させることが明らかになっているため、誘発した老化細胞を除去することによって、増殖性の微小環境を抑制しようとする試みを行っている。これまでも複数の老化細胞を除去できる薬剤、いわゆる

senolytic drug が開発されているが、その中でも、広く応用されている ABT-263 を用いて、放射線照射により老化様細胞死が誘導された甲状腺がん細胞に、アポトーシスを効率良く誘導できることを示した。今後、senolytic drug の in vivo 応用が広まり、放射線照射後に誘導された老化様細胞を特異的に除去することにより、放射線影響の低減が可能であるかどうかの検証が待たれる。

これらと平行して、昨今のゲノム医科学研究の進展を背景に、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 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。今後、放射線照射に起因する肝腫瘍において、メチル化クロックの推定が進み、放射線による発がん、放射線が老化を早期化したことが関わっていることが証明されるようになるのではなかろうか。

2. ゲノム科学を応用した放射線発がんメカニズムの解明

ゲノム科学の伸展は、ひとえにシーケンス技術の進展によって下支えされている。全ゲノムシーケンス (WGS) が身近な技術になり、大量の情報を扱う必要が出てきた。シーケンスの結果は、それを適切に処理することが必要不可欠であるが、昨今、そのための情報が論文発表とともに公開されることがほとんどで、誰もがそれを利用できるような時代になってきた。

そこで、COSMIC が公表している mutational signature の分類を導入するための環境整備を行い、放射線照射に起因する肝腫瘍において、併存する正常部位との差分を取ることによって、放射線に特異的な signature の抽出を施行した。その結果、興味深いことに、放射線関連の signature は抽出されず、老化関連の signature が観察された。これらの結果は、放射線が老化を早期化し、その結果、加齢にともなって誘導される肝腫瘍が、早期に顕在化するとのモデルを支持し、放射線発がんの (シン) モデルの構築にさらに一歩近づいた感がある。

3. 多面的アプローチによる組織反応の解明

放射線影響に組織反応が関わっていることは明らかであるが、昨今の研究から、晩発影響にも組織反応が関与している可能性が出てきた。組織反応は細胞死を基盤とした放射線影響であるが、放射線により誘発される細胞死が老化様細胞死であり、老化細胞が間接的に発がんに関わることが明らかになってきたからである。このため、組織反応を多面的な細胞反応の総体であると再定義するため、組織を構成している多様な細胞の放射線動態を時空間的に解析する研究を進めている。

対象となる組織は、消化管と皮膚であるが、多重組織蛍光染色法の確立により、複数の細

胞の反応を同時に検出することが可能になった。その結果、まず消化管では、これまで疑うことさえなかった、絨毛上皮細胞のアポトーシスによる細胞死誘導は、全くの間違いであることが判明した。絨毛上皮細胞は、放射線照射後も、上向を持続し、絨毛先端から shedding によって剥離、脱落していたのである。逆に、絨毛でアポトーシスを起こしている細胞が確かに存在するのであるが、これらは、上皮の細胞ではなく、絨毛内部の乳糜管に分布する T 細胞であることが明らかになった。さらに、乳糜管の微小血管のアポトーシス誘導も同時に否定され、従来 of 定説が全く覆されることになった。

一方、皮膚では、照射部位に発生する放射線皮膚炎が良く知られているが、特に、乳がんや頭頸部がんの放射線治療後に発生した放射線皮膚炎は、患者の QOL を低下させるに留まらず、治療の中断にもつながる重篤な副反応である。このため、放射線皮膚炎の発症メカニズムを解明する目的で、放射線皮膚炎の動物モデルを用いて、炎症性組織反応の時空間的解析を行っている。その結果、表面の可視的な炎症が消失した後も、組織内では、障害が持続していることが明らかになり、予想外に長期的に影響が続いていることが明らかになった。また、単に表皮のみの影響に留まらず、真皮や脂肪組織の影響が総体的に放射線皮膚炎を構成していることが明らかになり、個別の反応の消長の解析が今後求められるところである。

4. 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いる。その成果は、さらに多くの論文としてもまとめられ、研究成果は広く国民への還元も果たしている。さらに、ここ数年は、このような共同研究の中から更なる発展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

Our lab is traditionally pursuing studies of radiation health effects in populations, focusing mostly on thyroid cancer. Given the recent coronavirus pandemic outbreak and extremely difficult current political situation, we anyway strive to maintain both international and domestic cooperation. Thanks to joint work with our dear friends and a long-standing collaborator from Ukraine, Professor Tetiana Bogdanova and with other colleagues of V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism in Kyiv, we performed a study aimed at characterization of clinicopathological and immune checkpoint status of radioiodine-resistant recurrent papillary thyroid carcinomas from the Chornobyl Tissue Bank donors from Ukraine. Another study whose purpose was to determine the expression of immune checkpoint molecules in the tumor tissues and to identify the predictors of disease-specific survival of patients with PDTC was conducted in collaboration with colleagues of Minsk City Oncological Center. Here, I present the results and the progress of these works.

1. Clinicopathological and immune checkpoint status characteristics of radioiodine-resistant recurrent papillary thyroid carcinomas from the Chornobyl Tissue Bank donors from Ukraine

The radioiodine-refractory (RAI-R) thyroid carcinomas develop in 5–15% of patients with well-differentiated thyroid cancer. The RAI-refractoriness is a life-threatening condition that significantly reduces survival rate of patients, especially of those with RAI-R recurrent metastatic papillary thyroid carcinoma (PTC). In view of unfavorable prognosis, management of RAI-R recurrent PTC is a difficult clinical problem. Current modalities may include surgery, external beam radiotherapy, and targeted multi-kinase inhibitor treatment. In recent years, the immune checkpoint inhibitor therapy started to gain increasing attention. Possible effectiveness of the immunotherapy for RAI-R recurrent PTC was hypothesized because the microenvironment of differentiated thyroid cancer is enriched with different types of immune cells. However, some tumors can evade the immune response by expressing the programmed cell death ligand PD-L1, which binds the PD-1 receptor on T-lymphocytes and disrupts cytotoxic activity of the latter, leading to higher tumor aggressiveness and progression. The PD-1/PD-L1 immune checkpoint is the principal target of immunotherapy for various malignant tumors, including the RAI-R recurrent PTC. To date, our knowledge of the immune checkpoint status of the RAI-R recurrent PTCs in young and middle-aged patients exposed or non-exposed to radiation is insufficient. Therefore, we designed a study to obtain insights into the frequency of RAI-R recurrent PTCs among the Chornobyl Tissue Bank (CTB) donors, to analyze clinicopathological characteristics of the primary tumors (PT), primary metastases (PMTS), and

recurrent metastases (RMTS), to ascertain risk factors for RMTS development, and to determine the frequency of a positive immune checkpoint status (ICS) among the RAI-R recurrent PTCs and to identify the clinicopathological characteristics of PT, PMTS, and RAI-R RMTS associated with positive ICS.

First, we found that the prevalence of RAI-R recurrent PTCs was very low among the Ukrainian Chornobyl Tissue Bank donors (~2.5%), and that the frequencies of such tumors did not significantly differ between the radiation-exposed and non-exposed patients. Availability of the three types of malignant thyroid tissues from the same patient (primary tumor (PT), primary metastasis (PMTS) and recurrent metastasis (RMTS)) enabled the analysis of clinicopathological similarities between them. The PTs displayed very weak similarities of their characteristics to those of the PMTSs and RMTSs except for mutational status which was fully concordant. In contrast, clinicopathological characteristics of the PMTSs and RMTSs were markedly consistent and moderately to nearly perfectly corresponded to each other in the two metastatic tissues. Our multivariable modeling demonstrated that N1b primary metastases, the dominant solid-trabecular growth pattern, and cystic changes in the PT were risk factors for RAI-R RMTS. Of note, radiation exposure and thyroid dose did not associate with RMTS risk.

The immune checkpoint statuses (ICSs) of the PTs, PMTSs, and RMTSs were in an excellent agreement in all three types of tumors. There was only one patient in the whole group in whom the positive ICS of the PT was lost in the PMTS and RMTS. In contrast, in several patients with ICS-negative PTs or PMTSs, ICS-positivity was observed in the RMTSs. These data provide good evidence that there is no reason to expect frequent change or decline of ICS in RMTS as compared to PT and/or PMTS.

Predictors of the positive ICS of RMTS were the pronounced oncocyctic changes and a high Ki-67 labeling index of the PTs, and the solid-trabecular growth pattern, very high Ki-67 LI, and a high density of p16^{INK4A}-positive tumor epithelial cells in the invasive metastatic areas of the PMTSs. Formal risk scores (i.e., the odds of ICS positivity of a given tumor tissue depending on the number of the identified by the model predictors) were consistently increasing with increasing number of such predictors. These findings may be useful for tentative or preliminary determination of candidate patients with RAI-R PTC for ICS testing if deemed necessary.

2. Expression of immune checkpoint molecules in the tumor tissues and identification of the predictors of disease-specific survival of patients with PDTC

Poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) is an aggressive form of thyroid cancer that currently has limited treatment options. The initial treatment is total thyroidectomy. PDTC is frequently poorly responsive to radioiodine therapy, thus necessitating more effective treatment approaches one of which could be the immune therapy. For this purpose, it was necessary to determine whether PDTCs express PD-1 and PD-L1 proteins. The immunohistochemical

laboratory-developed tests were applied to a collection of PDTC tissues provided by the Minsk City Oncological Center. Overall, the high PD-L1 and PD-1 status was found in ~ 14% of cases. These results indicated that the potential candidates for immunotherapy could be found even within a relatively small group of PDTC patients.

In order to refine prognostic factors that determine patients at the highest risk for disease-specific death, a multivariable statistical modeling was performed. We found that Ki-67 LI $\geq 5\%$ and the larger tumor size were nearly independent predictors of cause-specific death. Tumor necrosis, mitotic count, extrathyroidal extension, vascular invasion, regional and distant metastases, PD-L1 positivity $>25\%$, and p16^{INK4A} positivity $>50\%$ were also associated with outcomes. However, most of these parameters correlated with tumor size or Ki-67 LI and their effects were not essentially independent. Interestingly, tumor growth pattern, convoluted nuclei, *TERT* promoter mutation either isolated or in combination with the *BRAF*^{V600E} or *RAS*-family mutations did not affect survival. The results emphasize the importance of such basic tumor characteristics as Ki-67 LI and tumor size in predicting outcomes that could be immediately used to evaluate cause-specific survival of patients with PDTC.

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： 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 / Boyuan ZHENG
Ramiya KHALITOVA
Meerim AKZHLOVA
- 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： Ainur AKILZHANOVA（4月～9月）
Soule RAKHIMOVA（10月～2024年3月）
- 准教授： Vladimir SAENKO
- 事務補佐員： 平岡 恵美

業績

論文など

【欧文】

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.

Published online 2022 Dec 27.

[PMID: 36793509](#) (うらかみ 31 号掲載済み)

Corresponding author: Sato H and Ohno T (国際共著)

Iwao A, Saijo H, Nakayama T, Higashi A, Kashiya K, Mitsutake N, Tanaka K: Fresh human amniotic membrane wrapping promotes peripheral nerve regeneration in PGA-collagen tubes. ***J Plast Surg Hand Surg***. 2023 May 23;58:13-17. doi: 10.2340/jphs.v58.6496.

[PMID: 37219543](#)

Corresponding author: Iwao A

Hirokawa M, Matsuse M, Mitsutake N, Suzuki A, Higuchi M, Hayashi T, Kamma H, Miyauchi A, Akamizu T: Non-hyalinizing trabecular thyroid adenoma: a novel thyroid tumor with diagnostic pitfalls of hyalinizing trabecular adenoma and medullary thyroid carcinoma.

Diagn Pathol. 2023 Jun 20;18(1):74. doi: 10.1186/s13000-023-01361-5.

[PMID: 37340328](#)

Corresponding author: Hirokawa M

Senju C, Nakazawa Y, Oso T, Shimada M, Kato K, Matsuse M, Tsujimoto M, Masaki T, Miyazaki Y, Fukushima S, Tateishi S, Utani A, Murota H, Tanaka K, Mitsutake N, Moriwaki S, Nishigori C, Ogi T: Deep intronic founder mutations identified in the ERCC4/XPF gene are potential therapeutic targets for a high-frequency form of xeroderma pigmentosum.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Jul 4;120(27):e2217423120. doi: 10.1073/pnas.2217423120.

Epub 2023 Jun 26.

[PMID: 37364129](#)

Corresponding author: Ogi T

Nakao Y, Sasaki R, Mawatari F, Harakawa K, Okita M, Mitsutake N, Nakao K: Development of deep-learning tool to predict appropriate height and weight from chest radiographs in bedridden

patients.

Clinical Nutrition Open Science. 2023 Sep 6; 51: 109-117. doi: 10.1016/j.nutos.2023.08.005.

Corresponding author: Nakao Y

Shang Y, Morioka T, Daino K, Nakayama T, Nishimura M, Kakinuma S: Ionizing radiation promotes, whereas calorie restriction suppresses, NASH and hepatocellular carcinoma in mice.

Int J Cancer. 2023 Oct 15;153(8):1529-1542. Doi: 10.1002/ijc.34651. Epub 2023 Jul 17.

[PMID: 37458118](#)

Corresponding author: Kakinuma S

Kohzaki M, Suzuki K, Ootsuyama A, Okazaki R: Spontaneous p53 activation in middle-aged C57BL/6 mice mitigates the lifespan-extending adaptive response induced by low-dose ionizing radiation.

NPJ Aging. 2023 Nov 7;9(1):26. doi: 10.1038/s41514-023-00123-3.

[PMID: 37935713](#)

Corresponding author: Kohzaki M

Matsuse M, Mitsutake N: TERT promoter mutations in thyroid cancer.

Endocr J. 2023 Nov 28;70(11):1035-1049. doi: 10.1507/endocrj.EJ23-0136. Epub 2023 Aug 1.

[PMID: 37532521](#)

Corresponding author: Mitsutake N

Noguchi M, Ihara T, Suzuki K, Yokoya A: Temporal Dynamic Regulation of Autophagy and Senescence Induction in Response to Radiation Exposure.

Radiat Res. 2023 Dec 1;200(6):538-547. doi: 10.1667/RADE-23-00173.1. Epub 2023 Oct 30.

[PMID: 37902247](#)

Corresponding author: Noguchi M

Saenko V, Mitsutake N: Radiation-Related Thyroid Cancer.

Endocr Rev. 2024 Jan 4;45(1):1-29. doi: 10.1210/endrev/bnad022. Epub 2023 Jul 14.

[PMID: 37450579](#)

Corresponding author: Mitsutake N

Bogdanova T, Rogounovitch TI, Zurnadzhy L, Mitsutake N, Tronko M, Ito M, Bolgov M, Chernyshov S, Gulevatyi S, Masiuk S, Yamashita S, Saenko VA: Characteristics and immune checkpoint status of radioiodine-refractory recurrent papillary thyroid carcinomas from Ukrainian Chornobyl Tissue Bank donors.

Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Jan 8;14:1343848. doi: 10.3389/fendo.2023.1343848.

eCollection 2023.

[PMID: 38260161](#)

Corresponding author: Saenko VA (国際共著)

【和文】

光武 範吏, 中村 健一, 鈴木 眞一

甲状腺癌における RET 遺伝子異常—選択的 RET 阻害薬による治療に向けて—
癌と化学療法 50(5), 611-614, 2023-05

奥山 紘平, 鈴木 啓司

頭頸部扁平上皮癌薬物治療が腫瘍微小環境に及ぼす影響
細胞 55(12), 979-983, 2023-10

鈴木 啓司

【放射線による組織反応研究の Update～細胞間コミュニケーションに着目して～】放射線
による組織反応の惹起と時空間ダイナミクス(総説)
放射線生物研究 59(1), 2-57, 2024-03

発表

【国際】

Takafumi Nakayama and Keiji Suzuki

Analysis of senescent cell kinetics after radiation exposure in mouse liver. (ポスター)

The 8th International Symposium of the Network-type Joint Usage / Research Center for
Radiation Disaster Medical Science

2024 年 2 月 15 日 長崎 (長崎大学医学部記念講堂)

【国内】

鈴木 啓司

分子シグネチャーから紐解く放射線発がんメカニズム
第 7 回 放射線災害・医科学研究拠点カンファランス

2023 年 6 月 3 日（オンライン開催）

Saenko Vladimir, Rogounovitch Tatiana, 光武範吏

Reconstruction of thyroid radiation doses in the Chernobyl area

第 7 回 放射線災害・医科学研究拠点カンファランス

2023 年 6 月 3 日（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, 川上 純, 光武 範吏

甲状腺乳頭癌の高度悪性化を抑制する *TERT* mRNA のスプライシングバリエント

第 96 回日本内分泌学会学術総会

2023 年 6 月 3 日 愛知（名古屋国際会議場）

光武 範吏

甲状腺乳頭癌の悪性度を規定する *TERT* mRNA のスプライシングバリエント

第 35 回日本内分泌外科学会総会

2023 年 6 月 15 日 長野（松本市 ホテルブエナビスタ）

岩下 恵子, 鈴木 啓司, 香崎 正宙, 恵谷 玲央, 甲斐 倫明, 小嶋 光明

ヘアレスマウスを用いた組織反応から紐解く放射線皮膚炎の進行と回復におけるスキンケア効果の検証

日本放射線看護学会第 12 回学術集会

2023 年 9 月 9 日 長崎（長崎大学医学部）

光武 範吏

甲状腺癌の悪性度と関連する遺伝子異常

第 62 回日本臨床細胞学会秋期大会

2023 年 11 月 5 日 福岡（福岡国際会議場・福岡サンパレス）

鈴木 啓司

Recent innovative progress in tissue reaction studies

ホリスティックアプローチによる組織反応理解の進展（ワークショップ）

日本放射線影響学会第 66 回大会

2023 年 11 月 6～8 日 東京（グランドニッコー東京 台場）

永田 健斗, 西村 まゆみ, 臺野 和広, 飯塚 大輔, 西村 由希子, 中村 柚月, 服部 佑哉,

渡邊 立子, 横谷 明德, 鈴木 啓司, 柿沼 志津子, 今岡 達彦

放射線による乳腺発がんに起因する細胞動態の線量率効果（ワークショップ）

日本放射線影響学会第 66 回大会

2023 年 11 月 7 日 東京（グランドニッコー東京 台場）

岩下 恵子, 鈴木 啓司, 香崎 正宙, 恵谷 玲央, 甲斐 倫明, 小嶋 光明

X 線照射へアレスマウスを用いた皮膚組織反応－放射線皮膚炎の進行と回復におけるスキンケア効果の検証－（ワークショップ）

日本放射線影響学会第 66 回大会

2023 年 11 月 7 日 東京（グランドニッコー東京 台場）

大塚 健介, 鈴木 啓司

放射線誘発急性腸障害における DNA 損傷と免疫反応（ワークショップ）

日本放射線影響学会第 66 回大会

2023 年 11 月 7 日 東京（グランドニッコー東京 台場）

原川 康太郎, Vladimir SAENKO, 光武 範吏

放射線誘発と散発性甲状腺癌における発現遺伝子の差異（ポスター）

日本放射線影響学会第 66 回大会

2023 年 11 月 7 日 東京（グランドニッコー東京 台場）

中山 貴文, 鈴木 啓司

マウスにおける放射線被ばく後の老化細胞の蓄積動態解析（ポスター）

日本放射線影響学会第 66 回大会

2023 年 11 月 7 日 東京（グランドニッコー東京 台場）

野口 実穂, 伊原 智一, 鈴木 啓司, 横谷 明徳

正常線維芽細胞におけるオートファジーと老化の時間依存的誘導（ポスター）

日本放射線影響学会第 66 回大会

2023 年 11 月 7 日 東京（グランドニッコー東京 台場）

河村 香寿美, 鈴木 啓司

DNA メチル化解析から見る放射線影響（ポスター）

日本放射線影響学会第 66 回大会

2023 年 11 月 7 日 東京（グランドニッコー東京 台場）

V. Saenko, T. Rogounovitch, L. Zurnadzhly, M. Ito, M. Bolgov, S. Chernyshov, S. Gulevatyi, S. Masiuk,
M. Tronko, S. Yamashita, N. Mitsutake, T. Bogdanova

Primary tumors and recurrent radioiodine-resistant metastases of PTC have highly concordant immune checkpoint status

2023 年 12 月 9 日 石川（金沢市文化ホール）

第 66 回日本甲状腺学会学術集会

T. Rogounovitch, M. Fridman, T. Leonava, V. Kondratovitch, N. Mitsutake, V. Saenko

Expression of PD-L1 and PD-1 in poorly differentiated thyroid carcinoma as a means of selecting patients for immunotherapy

2023 年 12 月 9 日 石川（金沢市文化ホール）

第 66 回日本甲状腺学会学術集会

松瀬 美智子

私のこれまでの「甲状腺癌のゲノム研究」 （第一回 NexT-JTA シンポジウム）

2023 年 12 月 9 日 石川（金沢市文化ホール）

第 66 回日本甲状腺学会学術集会

酒匂 あやか, 松瀬 美智子, 廣川 満良, 樋口 観世子, 宮内 昭, 赤水 尚史, 川上 純, 光武 範吏

乳頭癌様核所見を伴う非浸潤性濾胞型腫瘍(NIFTP)の乳頭癌核スコアと *RAS*、*BRAF* 遺伝子変異の関連 （高得点演題）

2023 年 12 月 8 日 石川（金沢市文化ホール）

第 66 回日本甲状腺学会学術集会

江藤 真実, 西原 永潤, 小野田 尚佳, 鬼頭 健一, 古村 芳樹, 門野 至, 八木 千佐子, 出口 ハンナ, 山岡 博之, 高坂 和芳, 久門 真子, 伊藤 充, 深田 修司, 西川 光重, 川上 純, 光武 範吏, 宮内 昭, 赤水 尚史

甲状腺癌遠隔転移に対する放射性ヨウ素内用療法 180 例の不应性 頻度と臨床的特徴の検討

2023 年 12 月 9 日 石川（金沢市文化ホール）

第 66 回日本甲状腺学会学術集会

光武 範吏

甲状腺癌の悪性度と関連する遺伝子異常

2023 年 12 月 26 日 オンライン開催 (Zoom)

第 252 回原医研セミナー/第 16 回放射線災害・医科学研究機構・拠点研究推進ミーティング

主催セミナー

第 182 回 原研研究集会（第 62 回大学院セミナー）

講師：Dos Djurmakhanbet Sarbassov（Director of the National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana (Kazakhstan)）

演題：1. Health and Wellbeing is the priority research area at Nazarbayev University: our focus is to advance healthcare by solving basic questions.

2. Defining the nutrient-dependent nuclear processes mediating cell growth and survival in cancer cells

日時：2023 年 11 月 15 日 長崎大学原研 4 階永井隆記念研修室

第 186 回原研研究集会

講師：鈴木 啓司

演題：放射線影響メカニズムの再考：組織反応と確率的影響の交点

日時：2024 年 2 月 28 日 長崎大学オンライン開催

第 187 回原研研究集会

講師：浦野 健（島根大学医学部 教授）

演題：地方大学の基礎講座教授の更なる挑戦：抗体作製を使命とするバイオベンチャーと新興感染症ワクチン・治療用抗体研究開発センターの設立

日時：2024 年 3 月 1 日 長崎大学医学部 良順会館（専斎ホール）

2023 年度競争的研究資金獲得状況

光武 範史

【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）「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）
- 日本学術振興会 基盤研究 B「甲状腺癌オルガノイドを用いた放射線ヨウ素治療抵抗性機序の解明」（2023～2025 年度）

【分担】

- 日本学術振興会 基盤研究 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 基盤研究 A「人はなぜ老い・病（やまい）になるのかー環境ストレス病態相関の理解」（2023～2025 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超希少難治性疾患の原因究明・病態理解とマルチオミクス情報を活用した創薬基盤の構築・運営」（2023～2025 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 放射線健康管理・健康不安対策事業（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」（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」（2023 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」（2019～2023 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」(2023 年度)

【分担】

- 日本学術振興会 基盤研究 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 基盤研究 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」(2023 年度)

中山 貴文

【代表】

- 日本学術振興会 若手研究「Senolytic drug を用いた新たな放射線発がん予防法の検討」(2023～2025 年度)
- 長崎大学原爆後障害医療研究所研究助成「Senolytic drug を用いた新たな放射線発がん予防法の検討」(2023 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」(2019～2023 年度)

河村 香寿美

【代表】

- 日本学術振興会 基盤研究 C「LLPS から紐解くゲノム欠失のサイズ制御」(2023～2025 年度)
- 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 細胞におけるゲノム欠失とエピジェネティクス解析」(2023 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」(2023 年度)

招へい

- 2023 年 4 月 1 日～2023 年 9 月 30 日 客員教授（外国人研究員）受入
Akilzhanova Ainur
（ナザルバエフ大学アスタナ国立研究所ゲノムおよび個別化医療研究室・教授）
- 2023 年 10 月 1 日～2024 年 3 月 31 日 客員教授（外国人研究員）受入
Rakhimova Saule
（ナザルバエフ大学アスタナ国立研究所ゲノムおよび個別化医療研究室・准教授）
- 2023 年 11 月 12 日～2023 年 11 月 20 日 共同研究者受入
Sarbasov Dos Djurmakhanbet
（ナザルバエフ大学アスタナ国立研究所・所長）