

うらかみ



第 33 号

2024 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

2024 年度はコロナ禍から完全に脱し、学会なども活発になり、特に海外への往来も戻ってきた印象を受けます。私もインドネシアで行われたアジア・オセアニア甲状腺学会、カザフスタンのアルファラビ・カザフ大学、セメイ医科大学での講演など、久しぶりに海外に出かけました。しかし、国際学会では、基礎医学分野の研究発表は少なくなり、日本人、特に若手の参加者が非常に少ないこと、円安や海外での物価上昇による費用の増加など、色々なものが予想以上の速度で変わりつつあるという印象を受けました。おそらく、日本の医学研究にも実感以上の影響を及ぼしているでしょう。そうした状況の中で、何をやるべきか。何をやりたいのか。少し立ち止まって考える必要がありそうです。

教室の甲状腺癌、放射線生物、分子疫学の各グループでは、それぞれのプロジェクトが進行中です。2024 年度は共同研究としての論文は多数発表されたものの、残念ながら当教室が主導して発表した論文は大学院生であった酒匂の学位論文 1 報のみでした。近年では共同研究で成果を出すことが主流になっているとはいえ、やはり少しさみしい気もします。しかし現在、多くの論文が準備中であり、来年度には積み残した論文が多く発表されることが期待されます。

それぞれ目の前のプロジェクトを遂行しつつ、上に書いた通り新たな戦略への転換も求められていると感じます。昨年も「変化」と書きましたが、まさにそのとおりです。芯を通した上で、適応すべきところには適応していきたいと思います。

また本うらかみは 2024 年度の業績集ではありますが、原研改組により 2025 年度から原研医療は「放射線人体影響学研究部門」の「分子腫瘍・診断学分野」、原研疫学は「放射線疫学・統計学研究部門」の「放射線分子疫学分野」となります。実際の研究内容に沿った改組、改称でスッキリとしました。入学希望者にもよりわかりやすくなったものと思います。また本改組により、原研には新たに「甲状腺がん共同研究センター」が設置されます。原研病理、原研医療が主体となって、長崎大学病院、関連病院より病理・遺伝子診断結果を用いた共同研究を行うための基盤を構築します。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。

2025 年 7 月

光武 範吏

研究活動報告

甲状腺癌研究グループ

光武 範吏

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。近年、遺伝子パネルやドライバー遺伝子に対する特異的分子標的薬を用いる癌ゲノム医療は臨床のものとなり、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てきた。特に *TERT* プロモーター変異の機能や放射性ヨウ素治療抵抗性に注目している。2024 年度は、酒匂の博士論文が *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 誌に受理された。また、光武はインドネシア・バリで行われた 14th Asia Oceania Thyroid Association Congress にて近年の研究成果を発表した。当グループ初めての修士課程の学生、Khalitova は、無事修士論文を完成させ、秋修了し、カザフスタンに帰国した。大学院生の江藤（内分泌・代謝内科）が秋入学でグループに加わった。以下、2024 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。我々はさらに、*TERT* プロモーター変異のない癌で *TERT* 発現が亢進しているものがあること、それらでは発現する *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、さらに $\Delta\beta$ と呼ばれるバリエーションには逆に高度悪性化を抑制する作用があることなどを明らかにしてきた。現在、助教の松瀬を中心に、スプライシングを人為的に変え、治療法として用いる検討を始めている。

大学院生の中路は、*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、隈病院、やました甲状腺病院から組織検体と臨床情報を収集し解析を行った。*TERT* プロモーター変異と放射性ヨウ素治療抵抗性には非常に強い関連があり、研究成果の一部を第 67 回日本甲状腺学会学術集会で発表し、ロシュ若手奨励賞を受賞した。症例追加のため論文作成が遅れているが、来年度の出版を目指している。血漿中の腫瘍由来 cell-free DNA の検出に関しては、キャプチャ法での遺伝子パネルを用いた検討を行っている。

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、甲状腺癌細胞と線維芽細胞の相互作用について実験を進めており、来年度は論文発表を目指している。

大学院生の江藤は、半年間は隈病院での診療を行いつつ、同病院がハイボリュームセンターであることを活かし、研究材料の収集、臨床病理学的な解析を行った。遠隔転移を持ち、放射性ヨウ素治療を行った甲状腺癌について調べ、治療に対する反応性についての発表を第 67 回日本甲状腺学会学術集会にて行い、中路と同じくロシュ若手奨励賞を受賞した。今後も放射性ヨウ素治療の反応性に関する研究を継続して行っていく予定としている。

また、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行っている。2024 年度は、凍結・解凍を含めたオルガノイドの輸送方法の確立に大変苦労した。また、放射線総合センターにて、細胞を用いた放射性ヨウ素取り込み実験のセットアップも行った。今後は実際の症例から樹立したオルガノイドを用いた解析を行っていく予定である。

さらに大きな点は、緒言にも書いた 2025 年度より発足する甲状腺がん共同研究センターである。当面は、原研病理と共同で運営し、大学病院診療科、関連施設の間で遺伝子解析結果、詳細な病理診断を共有し、共同研究の基盤とする予定で準備を始めたところである。

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。追加解析や計算手法の調整に時間がかかり、論文文化が遅れているが、次年度には出版を目指している。

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。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。これも次年度での論文発表を目指している。

【概要】

放射線生物学研究グループでは、放射線の生物作用を、分子・細胞・組織レベルを基盤にして明らかにすることを通じて、放射線による健康影響の真のメカニズムの理解を目指している。このため、様々な実験系や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戦略的に推進している。

特に、2011年の福島原発事故以降、とりわけ福島県民や国民が懸念している低線量率・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、放射線が体内に残す爪痕（放射線痕跡）のゲノムレベルでの追跡、さらには、放射線と老化、生活習慣との相互作用など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、放射線照射後に発症したがん細胞内に残る放射線分子痕跡の解析を進めることにより、放射線発がんの新モデルを提唱した。さらにその検証のために、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。加えて、放射線災害医科学研究の研究拠点として、全国の放射線研究関連施設との共同研究を積極的に推進し、新しい生物学的線量評価法の開発、放射線による細胞老化の誘発、より効率的ながん放射線治療等に関する研究などの成果が多数論文化されている。

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な影響を持つかを明らかにする事は重要である。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、老化の早期化による、自然発がんの前倒し説の提唱につながっている。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、その結果、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増加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、これまで直線しきい値なしモデルを採用して管理してきた放射線防護体系を一新する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。

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、培養細胞の系において、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発表した。現在、**senolytic drug** の **in vivo** 応用を前提に、放射線照射後に誘導される老化様形質のダイナミズムの解析を行っている（中山担当）。

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、個体の老化をヒストン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** による解析を進めた結果、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関連する可能性を見いだしている（河村担当）。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つつある。

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、**SBS18** などの放射線関連の **signature** は抽出されず、老化関連の **signature** が優先的に観察された。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

一歩近づいている。

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、放射線症候群の発症などの基盤原理になっているが、我々は、昨今の研究から、晩発影響にも組織反応が関与していると考えている。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、老化細胞がその分泌を介して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、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、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った。

これまでに、放射線皮膚炎の障害のプロセスは、CTCAE 等に代表されるような臨床的な詳述がすでにされているが、その背景にある組織障害や個別の細胞の挙動は明らかにされていない。そこで、表皮と真皮に分けて、それぞれを構成する細胞の挙動を解析した結果、まず、表皮では、障害を受けて増殖が抑制された基底細胞が、多倍体化を起こすことによって細胞の表面積を拡張して、皮膚バリアーの持続に貢献していることが明らかになった。さらに、表皮の回復期では、基底細胞からの増殖が、細胞周期停止と細胞分化の脱共役という、これまで記載のない方法で制御されていることも明らかになり、放射線皮膚炎の予防や低減に向けた新たな手法の開発に資する重要な発見があった。

4. 組織反応を基軸とした放射線発がんの新メカニズム

以上のように、従来の古典的な放射線発がんメカニズム（放射線による確率的 DNA 損傷の誘発が発がん変異をもたらすから放射線発がんは確率的現象）を否定するに十分な状況証拠がそろってきたこの段階で、組織反応を基軸とした新しい放射線発がんモデルを提唱するに至ったのは必然である。

新モデルでは、被ばく組織における細胞死の誘発が起点になる。しきい値で代表されるように、放射線による組織内での細胞死の誘発には、それを補って修復する組織のもともとの力により、放射線影響として顕在化しないレベルがある。細胞死が発がんの起点であれば、

しきい値以下では発がんは起こらないことになり、発がんリスクの線量依存性は非線形になる。さらに、新モデルでは、放射線により老化様細胞死を引き起こした細胞が、様々な液性因子の分泌を介して組織微小環境を変化させることを想定しているため、炎症を含めた、非線形線量依存性を有する要因の関与は、発がんリスクの非線形性をさらに支持するものである。

今後は、これまでに収集した多様な情報を整理することにより、放射線発がん体系のパラダイムシフトを目指して研究成果をまとめていく。

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、研究成果の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。

Summary

Our lab is traditionally focusing on studies of radiation health effects in populations, especially on thyroid cancer. In view of an extremely difficult current political situation, it was very hard to actively cooperate with our long-standing dear friends and colleagues from Ukraine, Belarus and Russia, although we try to maintain communications on professional and personal levels. Fortunately, in addition to our traditional international partners, we established good relationships with the National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Kazakhstan. Several researchers from the Laboratory of Genomic and Personalized Medicine already worked with us in Nagasaki serving their terms of Visiting Professors. One of the projects was dealing with genetic variants potentially underlying some forms of sudden cardiac death, for which we provide our statistical input and expertise. Another major direction of our studies is elucidation of the role of genetic and environmental factors, and of their interactions in the development of thyroid cancer after radiation exposure. Here, I elaborate on these lines of our activities in greater detail.

1. Contribution of genetic and environmental factors to the development of radiation-related thyroid cancer

Environmental and genetic factors are thought to affect the risk of thyroid cancer. In a group of thyroid cancer patients and healthy subjects exposed to radioiodine after the Chernobyl accident, we investigated the impacts of genetic variants that had been associated with sporadic thyroid cancer on the genome-wide scale, of radiation dose to the thyroid and of their interaction on cancer development in a case-control study.

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, radiation thyroid doses in the study participants were not available at the time of that work. To facilitate further research into gene-environment and phenotype-environment relationships, we performed a study aimed at the reconstruction of individual doses from ^{131}I absorbed by the thyroids of the study participants. This work was based on the international cooperation and involved a dosimetry team in Minsk, Belarus supervised by a team leader from the NCI/NIH in the USA, and with the International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon, France. Overall, the obtained thyroid dose estimates were in reasonable agreement with those from previous post-Chernobyl dosimetry and epidemiological studies. Dose estimates were used in an association study of thyroid cancer in persons exposed in Belarus to ^{131}I after the Chernobyl accident for whom we also

analyzed the effects of six SNPs from four genetic loci known to confer thyroid cancer risk in non-exposed individuals, and gene-environment interactions.

The study included ~1000 cases and ~1000 control subjects. No statistical differences for the important baseline parameters such as age and sex distribution were observed between the groups. However, differences in the distribution of areas of living at the time of exposure and rural/urban settlements of residence were significant. Thyroid doses were statistically significantly higher in thyroid cancer patients than in controls, and after adjustment for age and sex explained ~13-14% of variance of the outcome. Of the six SNPs, only three conferred independent association with radiation-related PTC and explained ~4-5% of variance. The statistical model that combined the dose and genetic component demonstrated independent effects of the two types of factors and explained about 18% of variance.

We also performed the gene-environment interaction analysis between the six SNPs in the study and radiation dose to find one variant displaying heterogeneity of its effect at different radiation dose levels. Of importance, the effect size (in terms of odds ratio) of the interaction term was <1 indicating that the effect of each risk factor declined at the higher level of interacting counterpart. In other words, the more risk alleles are present, the less pronounced effect of radiation could be expected, although the dose contribution remained statistically significant even for the participants homozygous for the risk allele. Reciprocally, the portion of risk conferred by the genetic component declined with increasing dose. Of note, the contribution of risk alleles could not be seen after the thyroid dose exceeded ~150 mGy. For the first time such an effect was found in the Chornobyl thyroid cancer studies. Introduction of the interaction term to statistical model slightly improved it further to explain ~18-19% of the variance of outcome.

So far, current results suggest the lack of potentiation of radiation exposure effect on radiation-related thyroid cancer by the genetic component and vice-versa. The genetic variant analysis, however, was limited to six “strongest” SNPs of which only three demonstrated association signals. Further developments of the project may include an increase in the number of genetic variants using the (partly) available WGS and/or genotyping microarray data. Separate analyses could be performed for e.g. pediatric/adult patient subgroups, younger/older age at exposure, shorter/longer period of latency, as well as other types of statistical approaches could be considered such as survival models.

2. Genetic aspects of sudden cardiac death

Sudden cardiac death (SCD) accounts for more than a half of all cardiac fatalities that are estimated to total to 4-5 million annual cases worldwide comprising a major public

health problem. Coronary artery disease is a common underlying cause, although SCD can also occur due to other factors ranging from inherited conditions to unclear reasons. Identification of individuals at risk for SCD is urgently needed to implement primary prevention measures, for example for consanguineal relatives of SCD victims.

In a collaborative study, genetic material collected from a group of deceased (due to secondary cardiomyopathy (SCM) or ischemic heart disease (IHD), which are SCD entities) and healthy control residents of Kazakhstan was subjected to next-generation sequencing and extensive bioinformatic and statistical analyses of >2000 variants from ~200 human genes implicated in cardiac disorders. Analysis was performed with regard to variant zygosity, annotations in different genetic and clinical databases, mutational burden, and variant type, frequency and function.

When all variants were considered, very few differences were found between the combined or separate etiological groups of patients and the control group on principal component and correspondence analyses, which showed rather poor segregation. Multivariable machine learning models based on the entire genetic variant dataset also demonstrated low predictive/discriminative performance indicative of excessive “noise” and pointed at the necessity of feature selection.

At present, the problem of feature selection is frequently encountered in high-throughput studies when the number of explanatory variables greatly exceeds the number of study participants. The goal of feature selection is to find the optimal subset of variables from a larger set to improve model performance and reduce complexity. Many computational methods have been developed for this purpose, of which we used approaches to response screening and predictor screening. A substantial, about an order of magnitude, reduction in the numbers of potential predictors for each patient/control group was observed, leading to pronounced changes in the variant distribution by categories across and within the patient/control groups. Improving changes after variant selection were also seen on principal component and correspondence analyses although good segregation of the groups could not be achieved.

For the combined SCM/IHD, and separate SCM and IHD patient versus control groups analyses, five machine learning models each were constructed using least absolute shrinkage and selection operator (LASSO), neural network, support vector machines, bootstrap forest and extreme gradient boosting methods with three-fold cross-validation. The model performance metrics, including sensitivity, specificity, precision, accuracy, F1 score, the Matthews correlation coefficient, correct classification (or misclassification) rate and area under the curve demonstrated their high predictive potential. Overall, all models displayed fair performance for all patient versus control groups. LASSO- and neural

network-based models apparently performed better than other three types of models. All selected models can now be applied to independent samples and require information on variant genotypes used in corresponding models as input.

Future directions of this project may address the issues of model overfitting and efficacy, where one possible solution could be a computer generation of artificial dataset(s) as an independent data to be used for validation. The algorithms of genotype generation may be based on Bernoulli (binary) distribution with probability of success parameter set to variant allele frequency in the patient and control groups for each variant in the model, and considering linkage disequilibrium of variants from the same genetic locus. Additional models could be developed based not on the merging variants identified by response and predictor screening algorithms but rather on the variant cross-section (overlap). Also, some python-based auto-machine learning pipelines such as Tree-based Pipeline Optimization Tool, Auto-Sklearn or other could be attempted. Finally, (free) platforms could be used. Created models can be stored in the cloud and provide facile access to other researchers. The project is still in progress and awaits the development.

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： 河村 香寿美
Tatiana ROGOUNOVITCH（名古屋大学）
- 大学院生： 原川 康太郎
中路 啓太（第一内科）
鄭 博元 / Boyuan ZHENG
Ramiya KHALITOVA（～2024 年 9 月）
江藤 真美
- 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： Soule RAKHIMOVA（2023 年 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】

Ozaki K, Kato R, Yasuhara T, Uchihara Y, Hirakawa M, Abe Y, Shibata H, Kawabata-Iwakawa R, Shakayeva A, Kot P, Miyagawa K, Suzuki K, Matsuda N, Shibata A, Yamauchi M: Involvement of the splicing factor SART1 in the BRCA1-dependent homologous recombination repair of DNA double-strand breaks.

Sci Rep. 2024 Aug 8; 14(1): 18455. doi: 10.1038/s41598-024-68926-2.

[PMID: 39117746](#)

Corresponding author: Yamauchi M

Mohamed YH, Uematsu M, Kusano M, Inoue D, Tang D, Suzuki K, Kitaoka T: A Novel Technique for Corneal Transepithelial Electrical Resistance Measurement in Mice.

Life (Basel). 2024 Aug 22; 14(8): 1046. doi: 10.3390/life14081046.

[PMID: 39202787](#)

Corresponding author: Uematsu M

Imaoka T, Tanaka S, Tomita M, Doi K, Sasatani M, Suzuki K, Yamada Y, Kakinuma S, Kai M: Human-mouse comparison of the multistage nature of radiation carcinogenesis in a mathematical model.

Int J Cancer. 2024 Sep 15; 155(6): 1101-1111. doi: 10.1002/ijc.34987. Epub 2024 Apr 30.

[PMID: 38688826](#)

Corresponding author: Imaoka T

Sako A, Matsuse M, Saenko V, Tanaka A, Otsubo R, Morita M, Kuba S, Nishihara E, Suzuki K, Ogi T, Kawakami A, Mitsutake N: TERT promoter mutations increase tumor aggressiveness by altering TERT mRNA splicing in papillary thyroid carcinoma.

J Clin Endocrinol Metab. 2024 Sep 16; 109(10): e1827-e1838. doi: 10.1210/clinem/dgae220.

[PMID: 38576411](#)

Corresponding author: Mitsutake N

Yamada Y, Imaoka T, Iwasaki T, Kobayashi J, Misumi M, Sakai K, Sugihara T, Suzuki K, Tauchi H, Yasuda H, Yoshinaga S, Sasatani M, Tanaka S, Doi K, Tomita M, Iizuka D, Kakinuma S, Sasaki M, Kai M: Establishment and activity of the planning and acting network for low dose radiation

research in Japan (PLANET): 2016-2023.

J Radiat Res. 2024 Sep 24; 65(5): 561-574. doi: 10.1093/jrr/rrae049.

[PMID: 39007844](#)

Corresponding author: Yamada Y

Nagata K, Nishimura M, Daino K, Nishimura Y, Hattori Y, Watanabe R, Iizuka D, Yokoya A, Suzuki K, Kakinuma S, Imaoka T: Luminal progenitor and mature cells are more susceptible than basal cells to radiation-induced DNA double-strand breaks in rat mammary tissue.

J Radiat Res. 2024 Sep 24; 65(5): 640-650. doi: 10.1093/jrr/rrae067.

[PMID: 39238338](#)

Corresponding author: Imaoka T

Suzuki M, Isobe R, Sato T, Ishikawa R, Suzuki K, Kino Y, Miura T, Inaba Y, Chida K, Fukumoto M: Establishment of acquired radioresistant cells to fractionated radiation from hTERT-immortalized normal human epithelial cell.

Radiat Prot Dosimetry. 2024 Nov 13; 200(16-18):1636-1640. doi: 10.1093/rpd/nae118.

[PMID: 39540470](#)

Corresponding author: Suzuki M

Taga M, Yoshida K, Yano S, Takahashi K, Kyoizumi S, Sasatani M, Suzuki K, Ogawa T, Kusunoki Y, Tsuruyama T: Hepatic Stellate Cell-mediated Increase in CCL5 Chemokine Expression after X-ray Irradiation Determined In Vitro and In Vivo.

Radiat Res. 2024 Dec 1;202(6):862-869. doi: 10.1667/RADE-23-00127.1.

[PMID: 39449628](#)

Corresponding author: Taga M

Nishihara E, Fukata S, Hirokawa M, Higuchi M, Ito M, Nishikawa M, Miyauchi A, Matsuse M, Mitsutake N, Ito Y, Hishinuma A, Kogai T, Akamizu T: Nodule-Specific NRF2-Targeted Upregulation in Patients With KEAP1 Mutations and Familial Nontoxic Multinodular Goiter

J Clin Endocrinol Metab, 2025 Mar 17; 110(4): 973-982. doi: 10.1210/clinem/dgae699.

[PMID: 39373520](#)

Corresponding author: Nishihara E

【和文】

奥山 紘平, 鈴木 啓司

クリニカルピックアップ 抗体療法が頭頸部がん微小環境に及ぼす影響と治療戦略の提案
(解説)

BIO Clinica 39(8), 685-690, 2024-07

光武 範吏

【内分泌疾患の温故知新-日本内分泌学会創設 100 周年を目前にして】甲状腺 ゲノムから
みた甲状腺癌と分子標的薬 (解説)

医学のあゆみ 290(9), 699-702, 2024-08

廣瀬 エリ, 横谷 明德, 野口 実穂, Huart Lucie, 鈴木 啓司

ゲノムの構造と機能、およびエネルギー代謝に及ぼす放射線の長期影響 (総説)

放射線生物研究 59(2), 134-156, 2024-08

岩下 恵子, 鈴木 啓司, 小嶋 光明

放射線による皮膚組織反応 (総説)

放射線生物研究 59(3), 181-205, 2024-11

発表

【国際】

Norisato Mitsutake

TERT promoter mutations and TERT splicing: association with tumor aggressiveness

The 14th Congress of the Asia and Oceania Thyroid Association / Genetic alterations in thyroid cancer

2024 年 5 月 24 日 インドネシア (Discovery Kartika Plaza Hoel)

Vladimir Saenko

Radiation and thyroid cancer: knowledge from Chernobyl to Fukushima (ワークショップ)

The International Workshop Environmental Factors, Radiation and Cancer

2024 年 10 月 15 日 カザフスタン (National Laboratory Astana)

Vladimir Saenko

Machine learning models for whole-genome sequencing data in sudden cardiac death cases in Kazakhstan (セミナー)

Laboratory of Bioinformatics and Systems Biology

2024 年 10 月 17 日 カザフスタン (Center for Life Sciences, Nazarbayev University)

Ken-ichi Ito, Iwao Sugitani, Naoyoshi Onoda, Keisuke Enomoto, Hisato Hara, Mitsuyoshi Hirokawa, Naomi Kiyota, Morimasa Kitamura, Seigo Kinuya, Tetsuo Kondo, Chie Masaki, Norisato Mitsutake, Hideyuki Sakurai, Nobuyasu Sukanuma, Makoto Tahara, Shunji Takahashi, Tomoko Yamazaki, Mana Yoshimura, Sadamoto Zenda

Multi-institutional registry study of the results of the Oncomine Dx Target Test for advanced thyroid cancer in Japan (ポスター)

American Thyroid Association Annual Meeting

2024 年 11 月 1 日 アメリカ (Sheraton Grand Chicago Riverwalk)

Rogounovitch Tatiana

Etiology-specific roles of four genetic loci conferring risk for radiation-related and sporadic thyroid cancer accompanied by autoimmune thyroiditis

I Kazakhstan Conference of Autoimmune Diseases in the context of orphan pathology

2024 年 11 月 2 日 カザフスタン (Wyndham Garden Astana)

Vladimir Saenko

Radiation and thyroid cancer: knowledge from Chernobyl

8th Global Symposium on Health Systems Research

2024 年 11 月 19 日 長崎（出島メッセ長崎）

【国内】

光武 範吏

甲状腺乳頭癌における TERT プロモーター変異

第 124 回日本外科学会定期学術集会

2024 年 4 月 18 日 愛知（AICHI SKY EXPO）

香崎 正宙, 鈴木 啓司, 大津 山彰, 岡崎 龍史

癌抑制遺伝子 p53 が多くのがん患者で変異がみられる理由を低線量放射線研究から紐解く

第 97 回日本産業衛生学会

2024 年 5 月 23 日 広島（広島国際会議場中国新聞ビル）

光武 範吏, 内村 有邦, 河村 香寿美, 三嶋 博之, 鈴木 啓司, 吉浦 孝一郎

放射線照射ヒト正常細胞 HPRT 変異クローンの全ゲノム解析

第 64 回原爆後障害医療研究

2024 年 6 月 2 日 長崎（長崎大学医学部記念講堂・良順会館専斎ホール）

江藤 真実, 西原 永潤, 小野田 尚佳, 八木 千佐子, 鬼頭 健一, 古村 芳樹, 門野 至, 出口
ハンナ, 高坂 和芳, 山岡 博之, 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

生命予後不良な放射性ヨウ素内用療法不応性甲状腺癌 39 症例の臨床的特徴

第 97 回日本内分泌学会学術総会

2024 年 6 月 6 日 神奈川（パシフィコ横浜ノース）

西原 永潤, 深田 修司, 樋口 観世子, 廣川 満良, 江藤 真実, 八木 千佐子, 鬼頭 健一, 古村
芳樹, 門野 至, 出口 ハンナ, 山岡 博之, 高坂 和芳, 久門 真子, 伊藤 充, 西川 光重, 光武
範吏, 小飼 貴彦, 宮内 昭, 赤水 尚史

KEAP1 異常症における多結節性甲状腺腫形成と NRF2 標的遺伝子発現上昇

第 97 回日本内分泌学会学術総会

2024 年 6 月 6 日 神奈川（パシフィコ横浜ノース）

Vladimir Saenko

Radiation-related and sporadic papillary thyroid microcarcinoma: does etiology matter? (特別講演)

The 11th annual conference of the Japan Society of Thyroid Pathology

2024 年 7 月 6 日 長崎 (出島メッセ長崎)

鈴木 啓司, 河村 香寿美

放射線により細胞老化に至る経路を紐解く

日本放射線影響学会第 67 回大会

2024 年 9 月 25 日 福岡 (北九州国際会議場)

神長 輝一, 氏家 里紗, 鈴木 智達, 鈴木 啓司, 阿部 浩之, 大島 武, 五十嵐 龍治

生体ナノ量子センサーを用いた放射線被ばくが誘発する細胞内温度変化の解明に向けて
(ワークショップ)

日本放射線影響学会第 67 回大会

2024 年 9 月 25 日 福岡 (北九州国際会議場)

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

放射線照射ヘアレスマウスの皮膚炎における表皮免疫細胞のダイナミクス (ワークショップ)

日本放射線影響学会第 67 回大会

2024 年 9 月 25 日 福岡 (北九州国際会議場)

Rasuni THILAKSHIKAI, 永田 健斗, 高畠 賢, 鈴木 啓司, 今岡 達彦

ラット乳腺における放射線誘発細胞分化動態の EdU 追跡による解析 (ポスター)

日本放射線影響学会第 67 回大会

2024 年 9 月 25 日 福岡 (北九州国際会議場)

小嶋 光明, 伊藤 敦, 宇佐美 徳子, 大原 麻希, 鈴木 啓司, 甲斐 倫明

X 線マイクロビームを用いた放射線の局所照射による細胞集団の応答 (ポスター)

日本放射線影響学会第 67 回大会

2024 年 9 月 25 日 福岡 (北九州国際会議場)

氏家 里紗, 神長 輝一, 鈴木 智達, 柳原 啓美, 鈴木 啓司, 阿部 浩之, 大島 武, 五十嵐 龍治

放射線照射によって誘発される細胞温度上昇メカニズムの解明（ポスター）

日本放射線影響学会第 67 回大会

2024 年 9 月 25 日 福岡（北九州国際会議場）

河村 香寿美, 鈴木 啓司

ゲノム変異シグネチャー解析による放射線の発がん寄与割合評価（ポスター）

日本放射線影響学会第 67 回大会

2024 年 9 月 25 日 福岡（北九州国際会議場）

中山 貴文, 鈴木 啓司

放射線被ばくマウスの複数の臓器における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 67 回大会

2024 年 9 月 25 日 福岡（北九州国際会議場）

中路 啓太, 松瀬 美智子, 黒濱 大和, 中島 正洋, 岡野 慎士, 光武 範吏

日本人甲状腺乳頭癌において TERT プロモーター変異は放射性ヨウ素治療抵抗性と関連する

第 67 回日本甲状腺学会学術集会（ロシュ若手奨励賞 YIA 受賞）

2024 年 10 月 4 日 神奈川（バシフィコ横浜ノース）

Saenko VA, Rogounovitch TI, Leonava TA, Frydman MV, Kondratovitch VA, Takahashi M,

Matsuda F, Yamashita S, Mitsutake N

Etiology-specific roles of four genetic loci conferring risk for radiation-related and sporadic thyroid cancer in pediatric and adult patients（ポスター）

第 67 回日本甲状腺学会学術集会

2024 年 10 月 4 日 神奈川（バシフィコ横浜ノース）

Rogounovitch TI, Leonava TA, Frydman MV, Kondratovitch VA, Ito M, Mitsutake N, Saenko VA

Adverse prognostic factors of disease-specific survival in poorly differentiated thyroid carcinoma（ポスター）

第 67 回日本甲状腺学会学術集会

2024 年 10 月 4 日 神奈川（バシフィコ横浜ノース）

江藤 真実, 西原 永潤, 小野田 尚佳, 中路 啓太, 樋口 観世, 廣川 満良, 久門 真子, 伊藤

充, 深田 修司, 西川 光重, 川上 純, 松瀬 美智子, 光武 範吏, 宮内 昭, 赤水 尚史,

放射性内用療法不応性甲状腺癌に対する遺伝子解析と生命予後不良例の判断指標の検討

第 67 回日本甲状腺学会学術集会（ロシュ若手奨励賞 YIA 受賞）

2024 年 10 月 4 日 神奈川（パシフィコ横浜ノース）

菅沼 伸康, 伊藤 研一, 榎本 圭佑, 小野田 尚佳, 北村 守正, 絹谷 清剛, 清田 尚臣, 近藤 哲夫, 櫻井 英幸, 全田 貞幹, 高橋 俊二, 田原 信, 原 尚人, 廣川 満良, 正木 千恵, 光武 範吏, 山崎 知子, 吉村 真奈

日本における甲状腺未分化癌に対する BRAF 阻害薬使用の実態調査研究（高得点演題）

第 67 回日本甲状腺学会学術集会

2024 年 10 月 4 日 神奈川（パシフィコ横浜ノース）

伊藤 研一, 杉谷 巖, 小野田 尚佳, 榎本 圭佑, 原 尚人, 廣川 満良, 清田 直臣, 北村 守正, 絹谷 清剛, 近藤 哲夫, 正木 千恵, 光武 範吏, 櫻井 英幸, 菅沼 伸康, 田原 信, 高橋 俊二, 山崎 知子, 吉村 真奈, 全田 貞幹

Multi-institutional registry study of the results of the Oncomine Dx Target Test for advanced thyroid cancer in Japan

第 62 回日本癌治療学会学術集会

2024 年 10 月 24 日 福岡（福岡コンベンションセンター）

受賞

中路 啓太

第 21 回日本甲状腺学会ロシュ若手奨励賞(YIA)

日本人甲状腺乳頭癌において TERT プロモーター変異は放射性ヨウ素治療抵抗性と関連する

江藤 真実

第 21 回日本甲状腺学会ロシュ若手奨励賞(YIA)

放射性内用療法不応性甲状腺癌に対する遺伝子解析と生命予後不良例の判断指標の検討

主催セミナー

第 198 回原研研究集会（第 70 回大学院セミナー）

講師：光武 範吏

演題：研究進捗について

講師：Vladimir SAENKO

演題：Radiation-related papillary thyroid microcarcinoma: how different it is from sporadic tumor?

日時：2025 年 1 月 22 日 長崎大学オンライン開催

第 199 回原研研究集会（第 71 回大学院セミナー）

講師：浦野 健（島根大学医学部 教授）

演題：島根大学で進めている次世代ワクチン研究開発

日時：2025 年 1 月 31 日 長崎大学医学部 ポンペ会館セミナー室

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」（2020～2024 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？」（2022～2024 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）
- 日本学術振興会 挑戦的研究（萌芽）「放射線被ばくによるゲノム不安定性の解明」（2024～2025 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？」（2021～2024 年度）
- 日本学術振興会 基盤研究 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）
- 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）
- 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED）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）
- 福島国際研究教育機構（F-REI）令和 6 年度「原子力災害からの復興に向けた課題の解決に資する施策立案研究」委託事業「原子力災害に関するデータや知見の集積・発信（次世代甲状腺検査法および人材育成法の開発）」（2024 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」（2021～2024 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）（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」（2021～2024 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」(2024 年度)

【分担】

- 日本学術振興会 基盤研究 B「環境因子に共通するゲノムストレスと炎症の臓器・オルガノイドイメージング」(2024～2026 年度)

Vladimir SAENKO

【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」(2019～2024 年度)
- 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？」(2021～2024 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」(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性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「甲状腺乳頭癌における放射性ヨウ素治療抵抗性メカニズムの解明」(2024 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)

【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」(2019～2024 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」(2024 年度)

Tatiana ROGOUNOVITCH

【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」(2024 年度)