

(平成22年度研究報告書)

がん研究開発費(総括)・(分担) 研究報告書

3 放射線への暴露による発がんの分子機構に関する研究

主任研究者 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 山下 俊一

研究成果の要旨

本研究の成果については、チェルノブイリにおける甲状腺がん組織バンクの運用ならびに活用から得られ、さらに国内原爆被爆者、さらにトロボラスト内部被ばくによる人体の放射線影響を分子疫学と病理学の視点から明らかにしている。本年度新たに甲状腺がん疾患関連遺伝子であるFOXE1遺伝子多型の存在を証明した。従来原爆被爆者集団の疫学調査から集団リスクの評価に加えて、個人レベルにおける発がんリスク評価への道が検討され、さらに被ばく時年齢の違いによる放射線発がんの生物学的背景の差が動物照射実験で確認されつつある。すなわち、動物実験では被ばく時年齢が異なるマウスに発生するTリンパ腫の原因遺伝子変異のパターンが異なり、さらに甲状腺がんでは染色体転座形成が遅延性のゲノム不安定性に関与することが示唆された。

原爆被爆者の死亡率データから胎内被爆者の生涯発がんリスクが、小児被爆者より小さいことが判明し、出生後から小児期が最も発がんリスクが高いと推測された。以上のように人体への放射線影響を疫学・病理学的特徴から継続調査研究することで放射線安全防護に資する基礎的研究成果を地道にあげていることが研究成果である。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
山下 俊一	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授	放射線被ばく者集団の生体試料収集保存管理体制の構築運営による分子疫学調査の推進
福本 学	東北大学加齢医学研究所・教授	放射線被ばく者集団の発がん組織とヒト長期放射線照射細胞株を用いた分子病理学的解析
柿沼 志津子	放射線医学総合研究所・チームリーダー	放射線被ばく者集団の発がん基礎分子機構の解析—被ばく時年齢依存性—
笹谷 めぐみ	広島大学原爆放射線医科学研究所・助教	放射線被ばく者集団の発がん基礎分子機構の解析
笠置 文善	放射線影響研究所・副部長	原爆被爆者集団の発がんリスクの評価解析
伊東 正博	長崎医療センター・臨床検査部長	放射線誘発甲状腺癌の分子疫学的研究と組織バンク構築
中島 正洋	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授	原爆被爆者の分子病理学的研究と組織バンク構築

交付額

年 度	交付額 (千円)
平成22年度	12,850千円

研究報告

A. 研究目的

日本人のがん死の3%は医療被ばくに起因するというセンセーショナルな発表以降、世界的に医療被ばくの問題解決が世界保健機関をはじめ関係各方面で取り上げられている。乳幼児期から若年期におけるCT検査等による低線量放射線への暴露による晩発性発がん生涯リスクの実態解明ならびに予防・防護対策は確立されていない。すなわち不確定領域の放射線リスク安全管理は大規模疫学調査が不可欠であり、さらに放射線治療や介入検査・治療後の二次発がんや核医学領域での発がんリスクの解明は喫緊の重要課題である。放射線外部被ばくと共に内部被ばくのリスク評価に資する基礎研究も必要とされ、厚労省においても放射線安全防护の視点から患者や医療職業人に対する被ばくの低減と安全性の確保に向けた努力が求められている。これら国や社会的ニーズに応える為に、放射線への暴露による発がん分子機構を明らかにすることを研究目的としている。最終的には低線量放射線の人体影響を生涯続く発がんリスクと遺伝的不安定性という視座から明らかにすることである。

B. 研究方法

具体的な研究計画と方法は個別の研究課題別に下記の研究組織として推進する。

- ①原爆被爆者およびチェルノブイリ被災者の生体試料収集保存管理を確立し、その生体試料を活用した分子疫学、分子病理学研究の推進（山下俊一、伊東正博、中島正洋）
- ②被ばく者集団の発がん組織と長期放射線照射人細胞株を用いた分子病理学的解析（福本学）
- ③被ばく時年齢依存性に関する動物実験と発がん分子機構の解析（柿沼志津子）
- ④放射線細胞応答についての遺伝子損傷修復分子機構の解析（笹谷めぐみ）
- ⑤放射線影響研究所の調査研究の推進による生涯発がんリスク評価解析（笠置文善）

上記5課題7名の研究推進者は、研究情報を緊密に交換し、各研究者が所属する施設内において倫理規定をクリアし、審査会の承認を経てすべての研究が推進可能である。特に広島、長崎両市における原爆被爆者の試料収集と、チェルノブイリ原発事故後の被災者試料についても現地関係機関と良好な関係を構築し、インフォームドコンセントの取得から保健省の許可取得により、高品質な患者情報と生体試料が収集保存管理できる体制が構築されている。特に血液と手術標本がサンプリングされ、それぞれバンク化され、遺伝子、病理組織レベルでの基礎研究による放射線発がん分子機構の解明と交絡因子との関係についての分子疫学、分子病理学的研究も各研究機関で円滑に推進され、従来から関連する研究成果を順調に挙げている。具体的には、山下、伊東はチェルノブイリにおける手術病理標本の収集から遺伝子バンクの確立運営を継続し、すでに3000例の症例を収集し、甲状腺乳頭癌の遺伝子タイプと病理組織変化の関連について詳細な検討を行う。中島は原爆被爆者の腫瘍登録データベースを構築しつつ分子病理研究を推進し、福本も分子病理学的研究を推進し、放射線耐性および感受性人細胞株を樹立し、その詳細な病理学的反応を詳細に検証する。柿沼は発がんモデル動物を用いた放射線照射実験による年齢依存性について洞察を加える。笹谷は放射線細胞応答における遺伝子変化と蛋白変化について検討を加え、放射線感受性・抵抗性の分子機構を解明する。笠置は、膨大な資料を有する放射線影響研究所の原爆被爆者データを解析し、生涯継続する被爆者の発がんリスクについて詳細な検討を加え、若年被爆における発がんリスクを解析する。

本研究を実施するために使用する研究施設・研究資料・研究フィールドの確保等、現在の研究環境は連携協調する各組織に整備されている。また研究フィールドも良好な人間関係が構築されており、サンプリングにおける協力体制も整備されている。基本デザインは、横断的後ろ向き調査研究である。原爆被爆者サンプルは近距離被爆者（爆心地1 km以内）、中距離（1から2.5Km）、遠距離（2.5Km以上）の3群で各500例の全がん手術標本を対象とする。チェルノブイリ被災者甲状腺がん症例は、放射線誘発1000例、散発性1000例、対照コントロール1000例を目標症例・試料数とし、適切な統計学的処理法によりリスク評価を行う。

C. 研究成果

従前より継続して本研究課題を推進しているため、平成22年度の実績と波及効果とそれぞれの

発展性について、個別研究者の業績として以下順次研究成果をまとめる。

① チェルノブイリ原発事故後の小児甲状腺がんを中心とするケースコントロール調査研究を推進し、網羅的遺伝子解析の結果から放射線誘発がんの特徴的なSNPsの存在を発見し、それが散発性甲状腺がんのSNPsと一部共通であるが、一部で異なることを明らかにしている。本研究成果は、ベラルーシ・ロシア人における甲状腺がんの素因遺伝子を共通基盤として放射線誘発により発がんする可能性を明示したもので、今後日本における甲状腺乳頭癌患者のケースコントロール調査研究を推進し、さらに原爆被爆者との異同について検討する予定である。同じSNPsが確認された後、FOXE1遺伝子の甲状腺細胞における発現と機能解析をin vitro実験系にて解析する予定である。これら研究成果による放射線誘発甲状腺がんの素因が判明すれば個人リスク同定への新たな道筋を見出す可能性があり放射線安全防護体制の再考につながるものと期待される(山下俊一)。

② 人体放射線内部被ばくトトロラストは、自然 α 線源である二酸化トリウム($^{232}\text{ThO}_2$)のコロイド溶液で第二次世界大戦中に血管造影剤として使用され、投与後数十年して肝悪性腫瘍を誘発した。そのためトトロラスト被注入者の病理試料は、内部被ばくによる放射線誘発がん機構を解明するために貴重な生体試料である。オートグラフィーとX線蛍光分析(XRF)をトトロラスト症肝内胆管癌(Th-ICC)とトトロラスト症肝血管肉腫(Th-AS)の肝非がん部について行った。オートラジオグラフィーから、Th沈着量に対する α トラック数は、ICC例の方がAS例に比較して有意に多かった。XRF解析の結果、T-ICC例のRadium (Ra)/Th比はT-AS例に比較して有意に大きかった。その上、死亡時の平均 $^{228}\text{Ra}/^{232}\text{Th}$ 放射能比を算出したところ、T-ASに比べてT-ICC症例で有意に大きかった。以上から、沈着した放射性物質の量ばかりか、沈着した放射性物質に対する個人の代謝能、すなわち再分布や排泄能が内部被ばく誘発腫瘍の組織型を決定する大きな要因と考えられる。これら研究を継続することで α 線被ばくによる発がん分子病理が明らかになるものと期待される(福本学)。

③ 被ばく時週齢の異なるマウスに発生したTリンパ腫について、Tリンパ腫発生の原因遺伝子Kras、Ikaros、Ptenおよびp53の変異解析を行い被ばく時年齢依存的遺伝子変化の有無を解析した。1週齢照射群のTリンパ腫では、4週齢および8週齢照射群に比べてIkarosの変異の関与が減少し、Ptenとp53の変異がリンパ腫発生に大きく関与していることが示された。特にp53の変異は特徴的である。すなわち、被ばく時年齢依存的にリンパ腫発生のメカニズムが変動することが示唆された。今後は、ゲノムCGHアレイや発現アレイを用いて、1週齢においてTリンパ腫発生に関わる新たな原因遺伝子の探索と、IkarosやPtenのゲノムの欠失についての詳細な解析を予定している。本研究を展開することで放射線によるゲノム不安定性の機構解明につながるものと期待される(柿沼志津子)。

④ 放射線被ばくが誘発する発がん基礎分子機構を解明するために、点突然変異誘発機構に注目し、その中で中心的な役割を果たしている*Rev1*を過剰発現させたマウス(*Rev1*トランスジェニックマウス)を用いた個体レベルの解析を試み、*Rev1*の過剰発現が放射線分割照射によって誘発される胸腺リンパ腫発症を遅延させること、また、*ikaros*スプライシングバリエント出現頻度の抑制が、その原因の一助であることを示唆する結果を得ている。本年度は、放射線分割照射によって誘発された胸腺リンパ腫試料で検出された*ikaros*スプライシングバリエントの誘発機構を解明することを試みた。野生型マウス及び、*Rev1*トランスジェニックマウス由来胸腺リンパ腫試料からゲノムDNAを抽出し、*ikaros*ゲノムの各exon領域での定量的PCR(Q-PCR)を行った。結果、*ikaros*スプライシングバリエントを発現している胸腺リンパ腫試料において、*ikaros*ゲノム領域での欠失が検出された。また、ゲノムの欠失領域は、発現しているスプライシングバリエントタイプと相関した。これは、放射線分割照射によって誘発された胸腺リンパ腫試料において検出された*ikaros*スプライシングバリエントは、*ikaros*ゲノム領域の欠失によって誘発されることを示唆する。一方、正常の*ikaros*を発現している胸腺リンパ腫試料においては、*ikaros*ゲノム領域の欠失は検出されなかった。以上のことから、放射線照射が直接的もしくは間接的に*ikaros*ゲノム領域の欠失を誘発することで*ikaros*スプライシングバリエントを出現し、それが胸腺リンパ腫発症に寄与することを示唆する結果が得られた。*Rev1*の過剰発現は、この放射線照射によって誘発される*ikaros*ゲノムの欠失の発症頻度を抑制することで、胸腺リンパ腫発症を遅延すると考えられる。本研究成果から放射線誘発ゲノム不安定性と発がん分子機構が解明され、分子疫学調査との連携が期待される(笹谷めぐみ)。

⑤ 1950年から2003年にわたる原爆被爆者の死亡率データに基づく検討から、胎内被曝者における年齢に伴って低下するERRの推移は、小児期被曝者の低下よりも急激であり、また、EARの年齢に伴う推移、つまり胎内被曝者の比較的一定の一方で小児期被曝者の上昇は、がんの死亡率にお

いても観測された。がんの罹患率調査から、また、今回のがんの死亡率調査の解析からも、胎内被曝者における成人期固形がんの生涯リスクは、小児期被曝者よりも小さいという意味において、出生前の放射線被曝は出生後被曝よりも感受性は低いかもしれないことが示唆された。放射線安全防護に必要な胎児から乳幼児期の放射線感受性を明らかにし、今後の基準作りに貢献するものと期待される（笠置文善）。

⑥ チェルノブイリ甲状腺がん組織バンク（CTB）にはこの1年間に320症例が登録され、単年度として過去最高の症例数であった。事故後24年が経過し小児被曝時群が甲状腺好発年齢に達していることに起因する。30歳代の女性症例が多く自然発症症例もかなり混在していると理解される。非被曝の15歳以下の小児例が16例含まれ、内訳は乳頭癌12、濾胞癌1、髄様癌2、WDC1例であった。乳頭癌の5例でリンパ節転移を合併していた。日本の成人症例に比し、充実性成分が高率に成人例の中に観察され、自然発症成人症で日本とチェルノブイリの系統的な比較が今後必要である。チェルノブイリ組織バンクには、現在までに3,535例におよぶ甲状腺腫瘍組織が登録され、24件の共同研究申請課題に対し6,253枚のパラフィン切片、146本の血液DNA、1,215本の組織DNA抽出液、2,138本RNA抽出液が提供されている。充実性成分は被曝時年齢よりも短い潜伏期と関連しRET/PTC3変異が高率に観察された。ヨード摂取の高い日本の小児甲状腺乳頭癌症例は乳頭状構造が優勢で、英国はチェルノブイリ周辺地域と日本の中間の程度を呈していた。チェルノブイリにおける小児甲状腺癌に充実性要素が他の地域に比し高いことは、低ヨード摂取や遺伝的背景に規定される部分が大きいことが示唆された。チェルノブイリ事故後25年目に発癌のピークになり、2011年に症例数の増加が予想される。CTBの運営維持に関与し原爆後障害研究と同様にチェルノブイリ原発事故被曝と甲状腺癌発生機序の解析を継続することで分子疫学調査に寄与し、生涯続く被ばく影響の解明に貢献可能である（伊東正博）。

⑦ 原爆被曝者甲状腺癌の大部分は成人期被曝である。成人期被曝の甲状腺癌化に及ぼす影響の詳細は不明であり、濾胞上皮の放射線応答に対する年齢影響を評価することを研究目的とした。未熟4週齢と成熟7週齢雄性ラットを用い、X線全身照射後の甲状腺の電子顕微鏡像、p53関連DNA損傷応答分子発現およびFISH法によるDNA損傷型を群間比較した。その結果、未熟、成熟濾胞上皮に被曝後p53の活性化が誘導される。その後の急性反応はアポトーシスではなくオートファジーで、その程度は未熟群で高度であるが、成熟群にも観察される。被曝濾胞上皮にオートファジーが誘発されることが初めて明らかとなった。放射線障害の防御の新たな標的となる可能性がある。濾胞上皮には被曝2時間後よりDNA二重鎖切断と染色体転座型シグナルが形成され、7日までに一旦減少するが6ヶ月後より増加傾向を示す。被曝濾胞上皮にはゲノム不安定性が遷延している、加齢により晩発性に亢進し、発癌を促進することが示唆される。

成熟群で被曝甲状腺に非相同末端再結合修復分子の発現亢進がみられ、染色体転座形成に関与し、晩発性発癌に関与している可能性がある。成熟群において8Gy照射18ヶ月後に高頻度に甲状腺腫瘍が発生した。増殖能の極めて低い成熟甲状腺濾胞上皮にも放射線被曝によりDNA二重鎖切断が惹起され、転座型染色体異常が形成されることが明らかとなった。遅延性のゲノム不安定性亢進は晩発性発癌の一因となる可能性がある。今後これら分子病理学的探索とともに細胞生物学的研究を加えることによる放射線発がんの分子機構解明が期待される（中島正洋）。

以上、個別の分担研究者がそれぞれの課題における研究成果を挙げずでに発表論文等での業績を生み出している。今後2年間でこのラインを統合し放射線誘発がんの分子基盤の解明から疫学調査データの解釈を試み、集団リスク評価の妥当性から個人レベルにおける放射線リスクの再評価を試みる予定である。放射線安全防護領域における被ばく時年齢や性別、臓器特異的な発がん機構など新たな知見を積み重ね、放射線リスク評価とリスク管理に寄与することが可能になると期待される。

D. 倫理面への配慮

人体試料の活用に関しては、各大学の倫理委員会での承認を義務付ける。また海外拠点を活用した生体試料の収集に関しては現地規則に従うと共にインフォームドコンセントを取得し保健省の承認を受けた学術共同研究を基盤に推進する。本申請に必要な組換えDNA実験に関しては、「遺伝子組換え生物使用等の規則による生物の多様性の確保に関する法律」に基づき、各大学と研究機関におけるDNA実験安全管理規定に従って承認を受けている。論文報告などに関してはこれら承認番号を明示する。動物実験はすべて勧告や指針に則り適正に推進される。

E. 研究成果の刊行発表

外国語論文

【山下俊一】

- 1) Sekitani Y, Hayashida N, Karevskaya IV, Vasilitsova OA, Kozlovsky A, Omiya M, Yamashita S, Takamura N: Evaluation of ¹³⁷CS body burden in inhabitants of Bryansk oblast, Russian Federation, where a high incidence of thyroid cancer was observed after the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. *Radiat Prot Dosimetry* 141(1): 36-42, 2010
- 2) Nakazawa Y, Yamashita S, Lehmann AR, Ogi T: A semi-automated non-radioactive system for measuring recovery of RNA synthesis and unscheduled DNA synthesis using ethynyluracil derivatives. *DNA Repair (Amst)* 9(5): 506-516, 2010
- 3) Suzuki K, Takahashi M, Oka Y, Yamauchi M, Suzuki M, Yamashita S: Requirement of ATM-dependent pathway for the repair of a subset of DNA double strand breaks created by restriction endonucleases. *Genome Integr* 1(1): 4, 2010
- 4) Ishikawa A, Yamauchi M, Suzuki K, Yamashita S: Image-based quantitative determination of DNA damage signal reveals a threshold for G2 checkpoint activation in response to ionizing radiation. *Genome Integr* 1(1): 10, 2010
- 5) Akita S, Akino K, Hirano A, Ohtsuru A, Yamashita S: Mesenchymal stem cell therapy for cutaneous radiation syndrome. *Health Phys* 98(6): 858-862, 2010
- 6) Mankovskaya SV, Demidchik YE, Yamashita S: Prospective efficacy of molecular preoperative diagnostics of papillary thyroid carcinoma. *Acta Medica Lituanica* 17(1-2): 35-39, 2010
- 7) Kumagai A, Ohtsuru A, Usa T, Mitsutake N, Yamashita S: Molecular targeting therapy with external radiation for intractable and poor-prognosis thyroid carcinoma. *Endocrine Journal* 57(supple 2):S455-456, 2010
- 8) Takahashi M, Saenko VA, Rogounovitch TI, Kawaguchi T, Drozd VM, Takigawa-Imamura H, Akulevich NM, Ratanajaraya C, Mitsutake N, Takamura N, Danilova LI, Lushchik ML, Demidchik YE, Heath S, Yamada R, Lathrop M, Matsuda F, Yamashita S: The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. *Hum Mol Genet* 19(12): 2516-2523, 2010
- 9) Suzuki K, Yamauchi M, Oka Y, Suzuki M, Yamashita S: A novel and simple micro-irradiation technique for creating localized DNA double-strand breaks. *Nucleic Acids Res* 38(12): e129, 2010
- 10) Suzuki K, Nakashima M, Yamashita S: Dynamics of ionizing radiation-induced DNA damage response in reconstituted three-dimensional human skin tissue. *Radiat Res* 174(4): 415-423, 2010
- 11) Saenko V, Yamashita S: Chernobyl thyroid cancer 25 years after: in search of a molecular radiation signature. *Hot Thyroidology* (www.hotthyroidology.com), HT 8/10, 2010
- 12) Rumyantsev PO, Saenko VA, Ilyin AA, Stepanenko VF, Rumyantseva UV, Abrosimov AY, Lushnikov EF, Rogounovitch TI, Shibata Y, Mitsutake N, Tsyb AF, Yamashita S: Radiation exposure does not significantly contribute to the risk of recurrence of Chernobyl thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(2): 385-393, 2011
- 13) Fuzik M, Prysyzhnyuk A, Shibata Y, Romanenko A, Fedorenko Z, Gulak L, Goroh Y, Gudzenko N, Trotsyuk N, Khukhrianska O, Saenko V, Yamashita S: Thyroid cancer incidence in Ukraine: trends with reference to the Chernobyl accident. *Radiation and environmental biophysics*, 50(1): 47-55, 2011

【福本学】

- 1) Yamamoto Y, Chikawa J, Uegaki Y, Usuda N, Kuwahara Y, Fukumoto M: Histological type of Thorotrast-induced liver tumors associated with the translocation of deposited radionuclides. *Cancer Sci* 101(2):336-40, 2010.
- 2) Chen C, Takahashi K, Yoshida A, Takizawa Y, Lee Y, Nakui M, Doi H, Takebayashi Y, Fukumoto M, Yamada T, Katagiri H, Oka Y, Satoh J: Characterization of a novel murine

- preadipocyte line, AP-18, isolated from subcutaneous tissue: analysis of adipocyte-related gene expressions. *Cell Biol Int* 34(3):293-9, 2010.
- 3) Hidaka M, Oda S, Kuwahara Y, Fukumoto M, Mitani H. Cell lines derived from a Medaka radiation-sensitive mutant have defects in DNA double-strand break responses. *J Radiat Res* 51:165-71, 2010.
 - 4) Maruko A, Ohtake Y, Kawaguchi M, Kobayashi T, Baba Y, Kuwahara Y, Nakagawa H, Shimura T, Fukumoto M, Ohkubo Y: X-irradiation – induced down-regulation of the EGF receptor in primary cultured rat hepatocytes. *Radiat Res* 173(5), 620-8, 2010.
 - 5) Wong WF, Nakazato M, Watanabe T, Kohu K, Ogata T, Yoshida N, Sotomaru Y, Ito M, Araki K, Telfer J, Fukumoto M, Suzuki D, Sato T, Hozumi K, Habu S, Satake M: Over-expression of Runx1 transcription factor impairs the development of thymocytes from the double-negative to double-positive stages. *Immunol* 30(2):243-53.2010.
 - 6) Yamamoto Y, Usuda N, Ohgiso Y, Kuwahara Y, Fukumoto M: The uneven irradiation of a target cell and its dynamic movement can mathematically explain incubation period for the induction of cancer by internally deposited radionuclides. *Health Phys* 99(3):388-93, 2010.
 - 7) Kuwahara Y, Mori M, Oikawa T, Shimura T, Ohtake Y, Mori S, Ohkubo Y, Fukumoto M: The modified high-density survival assay is the useful tool to predict the effectiveness of fractionated radiation exposure. *J Radiat Res* 51(3):297-302, 2010.
 - 8) Shimura T, Kakuda S, Ochiai Y, Nakagawa H, Kuwahara Y, Takai Y, Kobayashi J, Komatsu K, Fukumoto M: Acquired radioresistance of human tumor cells by DNA-PK/AKT/GSK3 β -mediated cyclinD1 overexpression. *Oncogene* 29(34):4826-37.
 - 9) Kodama T, Aoi A, Watanabe Y, Horie S, Kodama M, Li L, Chen R, Teramoto N, Morikawa H, Mori S, Fukumoto M: Evaluation of transfection efficiency in skeletal muscle using nano/microbubbles and ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 36(7):1196-205, 2010.
 - 10) Li L, Hashiyada M, Kume M, Fukumoto M, Yamamoto Y, Funayama M, Yamamoto Y, Fukumoto M: A case of hepatocellular carcinoma developed after allogeneic bone marrow transplantation. *Pathol Int* 60(12):795-7, 2010.

【柿沼志津子】

- 1) He D., Uehara Y., Furuya M., Ikehata H., Komura J., Yamauchi K., Kakinuma S., Shang Y., Shimada Y., Ootsuyama A., Norimura T., and Ono T. Effects of calorie restriction on the age-dependent accumulation of mutations in the small intestine of lacZ-transgenic mice, *Mech Ageing Dev* 132 (2011) 117-122.
- 2) Atiba A., Nishimura M., Kakinuma S., Hiraoka T., Goryo M., Shimada Y., Ueno H. and Uzuka Y. Aloe vera oral administration accelerates acute radiation-delayed wound healing by stimulating transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor production, *Am J Surg* (2011).
- 3) Iizuka D., Imaoka T., Takabatake T., Nishimura M., Kakinuma S., Nishimura Y. and Shimada Y. DNA copy number aberrations and disruption of the p16Ink4a/Rb pathway in radiation-induced and spontaneous rat mammary carcinomas, *Radiat Res* 174 (2010) 206-215.
- 4) Ishida Y., Takabatake T., Kakinuma S., Doi K., Yamauchi K., Kaminishi M., Kito S., Ohta Y., Amasaki Y., Moritake H., Kokubo T., Nishimura M., Nishikawa T., Hino O. and Shimada Y. Genomic and gene expression signatures of radiation in medulloblastomas after low-dose irradiation in Ptch1 heterozygous mice, *Carcinogenesis* 31 (2010) 1694-1701

【笹谷めぐみ】

- 1) Watanabe H, Toyoshima M, Ishikawa M, Kamiya K, Paternal monoenergetic neutron exposure results in abnormal sperm, and embryonal lethality and transgenerational tumorigenesis in mouse F1 offspring, *Oncology Report*, 2010, 1351-1360
- 2) Megumi Toyoshima, Hiroaki Honda, Yuji Masuda, Kenji Kamiya, Development of the sensitive assay system for tritium risk assessment using Rev1 transgenic mouse, *Fusion Science and Technology*, 2011, in press

【伊東正博】

- 1) Nakamura M, Ito M, et al. Analysis of HLA-DRB1 polymorphisms in Japanese patients with primary biliary cirrhosis (PBC): The HLA-DRB1 polymorphism determines the relative risk of antinuclear antibodies for disease progression in PBC. *Hepatol Res*. 40:494-504, 2010
- 2) Migita K, Ito M, et al. Serum BAFF and APRIL levels in patients with PBC. *Clin Immunol* 2010;134:217-225, 2010
- 3) Ito M, et al. Thyroid papillary carcinoma with solid sclerosing change in IgG4-related sclerosing disease. *PatholInt*. 2011 (in press)
- 4) LiVolsi V, Ito M, et al. The Chernobyl thyroid cancer experience: Pathology. *Clin Oncol* 2011 (in press)

【中島正洋】

- 1) Stanojevic B, Dzodic R, Saenko V, Milovanovic Z, Pupic G, Zivkovic O, Markkovic I, Djurisic I, Buta M, Dimitrijevic B, Rogounovitch T, Mitsutake N, Mine M, Shibata Y, Nakashima M, Yamashita S. Mutational and clinico-pathological analysis of papillary thyroid carcinoma in Serbia. *Endocrine J* (in press).
- 2) Matsuda K, Miura S, Kurashige T, Suzuki K, Kondo H, Ihara M, Nakajima H, Masuzaki H, Nakashima M. Significance of p53-binding protein 1 nuclear foci in uterine cervical lesions: Endogenous DNA double strand breaks and genomic instability during carcinogenesis. *Histopathology* (in press)
- 3) Akilzhanova A, Meirmanov S, Zhunussova T, Nakashima M, Takamura N, Akanov Z, Masadykov A, Sandybaev M, Ramankulov E, Yamashita S, Sekine I. Mutational screening of the BRCA1 gene in sporadic breast cancer in Kazakhstan population. *Breast J* (Epub ahead of print).
- 4) Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Yamaguchi N, Katamine S, Matsuyama T, Nakashima M, Fujishita A, Ishimaru T, Masuzaki H. Escherichia coli contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 94: 2860-2863.
- 5) Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Ishimaru T, Masuzaki H. Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma. *Hum Reprod* 2010; 25: 2878-2890.
- 6) Matsuu-Matsuyama M, Nakashima M, Shichijo K, Okaichi K, Nakayama T, Sekine I. Basic fibroblast growth factor suppresses radiation-induced apoptosis and TP53 pathway in rat small intestine. *Radiat Res* 2010; 174: 52-61.
- 7) Inoue N, Isomono H, Matsushima K, Hayashi T, Kunizaki M, Hidaka S, Machida H, Mitsutake N, Nanashima A, Takeshima F, Nakayama T, Ohtsuru A, Nakashima M, Nagayasu T, Yamashita S, Nakao K, Kohno S. Down-regulation of microRNA 10a expression in esophageal squamous cell carcinoma cells. *Oncol Lett* 2010; 1: 527-531.
- 8) Nanashima A, Abo T, Tobinaga S, Kunizaki M, Hidaka S, Nonaka T, Miuma S, Taura N, Miyaaki H, Nakashima M, Sawai T, Nakao K, Nagayasu T. Relationship between period of survival and clinicopathological characteristics in patients with hepatocellular carcinoma who underwent hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 540-546.
- 9) Dzodic R, Stanojevic B, Saenko V, Nakashima M, Markovic I, Pupic G, Buta M, Inic M, Rogounovitch T, Yamashita S. Intraductal papilloma of ectopic breast tissue in axillary lymph node of a patient with a previous intraductal papilloma of ipsilateral breast: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2010; 12: 5: 17.

日本語論文

【山下俊一】

光武範吏, 山下俊一: 放射線被曝と甲状腺発癌. *日本内科学会雑誌* 99(4): 786-791, 2010

【笹谷めぐみ】

- 1) 豊島めぐみ, 習 陽, 三家本隆宏, 渡邊敦光, 増田雄司, 本田浩章, 濱崎幹也, 楠洋一郎, 神谷研二: 損傷乗り越えホリメーゼ Rev1 の放射線発がんに与える影響. *広島医学*; 63(4): 348-350, 2010.
- 2) 三家本隆宏, 豊島めぐみ, 習 陽, 本田浩章, 濱崎幹也, 楠 洋一郎, 神谷研二: 損傷乗

り越えポリマーゼ Rev1 の過剰発現が放射線による突然変異誘発に与える影響. 広島医学 ; 63(4): 345-347, 2010.

- 3) 増田雄司, 笹谷-豊島めぐみ, 神谷研二 : 放射線による PCNA のモノクローニ化の解析. 長崎医学会雑誌 ; 85(特集号): 249-251, 2010.

【伊東正博】

伊東 正博、II.放射線被曝と甲状腺癌：「腫瘍病理鑑別診断アトラス 8. 甲状腺癌
坂本穆彦、廣川満良（編） 文光堂：東京、pp197-204.

【中島正洋】

- 1) 七條和子、高辻俊宏、福本 学、松山睦美、中島正洋、中山敏幸、関根一郎. 長崎原爆被爆者の剖検・パラフィン標本を用いた残留放射能の検出法-その2-. 広島医学 2010; 63: 265-266.
- 2) 三浦史郎、中島正洋、蔵重智美、塚崎邦弘、岩永正子、近藤久義、横田賢一、三根真理子、山下俊一、関根一郎. 長崎被爆者腫瘍組織バンク構築とその必要性. 広島医学 2010; 63: 275-277.
- 3) 三浦史郎、蔵重智美、塚崎邦弘、近藤久義、横田賢一、三根真理子、宮崎泰司、関根一郎、中島正洋. 長崎被爆者腫瘍組織バンク構築に向けた生体試料収集の経過報告. 長崎医学会雑誌 2010; 85: 294-297.
- 4) 小松英明、長寄寿矢、長谷場仁俊、柴田良仁、山口広之、中島正洋. 急速な進行をきたしたS状結腸内分泌細胞癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 2010; 41: 995-999