

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2007 ~ 2009

課題番号：19390253

研究課題名(和文) 甲状腺がん発症の病態解明と分子標的治療の臨床応用

研究課題名(英文) Elucidation of thyroid carcinogenesis and clinical application of molecular targeting therapy

研究代表者

山下 俊一 (YAMASHITA SHUNICHI)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：30200679

研究成果の概要(和文)：

甲状腺がんの発症分子機構を解明する為に、手術がん組織ならびに培養細胞を用いた発がんに関連する細胞内情報伝達系異常と遺伝子不安定性の詳細を明らかにすることを研究目的としている。BRAF 遺伝子との相互関連分子である ARAF や RAPA1、GNAQ などの点突然変異の有無を検索し、いずれも異常がないことを証明した。さらに遺伝子導入発がん誘発候補遺伝子群の探索成果からは ARAF 異常の関与を *in vitro* では証明したが、*in vivo* サンプルではその異常は見出されなかった。染色体再配列異常や点突然変異の蓄積による細胞死や細胞死逸脱機構について解析し、DNA 損傷応答と細胞周期調節機序の関連について研究成果をまとめた。放射線誘発甲状腺乳頭癌の SNPs 解析は不安定かつ不確実なデータの為、現在症例数を増やしその正否を確認中であるが、甲状腺特異的転写因子の一つである染色体 9 番目の FOXO1 (TTF2) の SNPs 関連遺伝子異常がチェルノブイリ放射線誘発がんでも関連することを証明した。さらに遺伝子多型に関する SNPs 解析結果を DNA 損傷応答関連遺伝子群において取り纏め一定の相関を見出すことができた。

以上に対して、甲状腺進行癌の分子標的治療の臨床応用は遅々として進まない現状である。p53 を標的とする治療法の有用性は証明されたが、他の細胞増殖情報伝達系を標的とする有効な分子標的薬は臨床試験が実施されず欧米の情報に依存している。グリベックを中心に放射線照射療法との併用効果について臨床試験を進め進行癌、未分化癌の一部に有効性を証明した。

研究成果の概要(英文)：

In order to clarify the involvement of abnormalities of intracellular signaling pathway and genomic instability of thyroid carcinogenesis, we performed molecular analysis of related genes on thyroid cancers using operated thyroid tissues and cell culture systems. There were no specific abnormal genetic alterations on ARAF, RAPA1 and GNAQ on operated thyroid cancer tissues and cancer cell lines besides BRAF and RET/PTCs. The cell transformation assay suggested the involvement of ARAF abnormality *in vitro*, however, no ARAF mutation was proved *in vivo*. The data obtained suggested the relationship between DNA damage response and cell cycle regulation on thyroid cell transformation by irradiation. The molecular epidemiological study using Chernobyl samples suggested the involvement of FOXO1 (TTF2) SNPs on genetic susceptibility on radiation-induced thyroid carcinogenesis although further confirmation is needed. Moreover, there were some disease-related SNPs of DNA damage response genes on thyroid carcinogenesis.

In contrast clinical application of molecular targeting therapy has been hampered because of various barriers on clinical trial. The effectiveness of targeting restoration of p53 function has been proved but other molecules targeted are not yet applied yet. So we have tried the combination therapy of Gleevec and external radiation for the patients with advanced and anaplastic cancers with some partial response.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2008年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
2009年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	13,400,000	4,020,000	17,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：内分泌学、甲状腺がん、遺伝子多型解析、細胞機能解析、放射線影響、分子標的治療

1. 研究開始当初の背景

甲状腺がんの予後は一般に良好であり、唯一放射線被ばくによる発がん性が証明されている。チェルノブイリ原発事故後激増した小児甲状腺がんはすべて乳頭癌であり、その遺伝子異常の特徴から、これら Ret/PTC や BRAF 遺伝子異常あるいはその細胞内情報伝達系である Raf-Ras-MAPK 系を標的として分子治療の開発が期待されている。5000 名にも及ぶ小児甲状腺乳頭癌の手術成績は良好であるものの今後 40 代、50 代での再燃のリスクは非常に高い。同時に甲状腺低分化進行癌や未分化癌の予後は極めて不良であり、多くは乳頭癌からの低分化、未分化転化が長期予後の中で大きな臨床課題である。これらの病理組織上予後不良の甲状腺癌の遺伝子異常の関与を明らかにし、同時に手術不能例に対する分子標的治療の開発は喫緊の問題である。さらに甲状腺癌術後長期経過観察で併用されるべき分子標的治療薬の開発研究は皆無である。

2. 研究の目的

甲状腺乳頭癌の予後を決める遺伝子異常と病理組織の関係を明らかにする必要がある。すなわち、甲状腺がんの発症分子機構を解明する為に、手術がん組織ならびに培養細胞を用いた発がんに関連する細胞内情報伝達系異常と遺伝子不安定性の詳細を明らかにすることを研究目的としている。初めに関連がん遺伝子異常の有無を病理組織由来 DNA を用いて探索し、次のがんの発症分子機構を解明する為に、遺伝子不安定性の誘発と放射線感受性に関連する標的遺伝子群の SNPs に注目し、解析された SNPs の結果から、それらの機能解析を細胞レベルで明らかにする。すなわち、細胞周期調節関連遺伝子群と DNA 二重鎖切断修復酵素群の標的遺伝子について

それぞれ潜伏期の異なる放射線誘発甲状腺がん患者の DNA を用いた SNPs 解析を網羅的に推進し、その結果より多因子遺伝子疾患としての放射線誘発甲状腺がんの発症機構を分子レベルで明らかにする。すでにこれまでの研究成果から NF κ B と DNAPK が甲状腺がん細胞の放射線感受性に重要な作用を有することが判明してきた。これらの結果を基盤として、発がん素因の解明と環境変異原の一つである放射線との関連性を明らかにし、放射線副作用の低減と同時に分子標的がん治療への道を具体的に開拓する。

3. 研究の方法

【①甲状腺がん遺伝子異常探索】

甲状腺乳頭癌手術組織 100 例から DNA を抽出し、PCR および直接塩基配列決定法により、標的遺伝子群の変異遺伝子部位の解析を行った。対象遺伝子は、G α q 蛋白共有因子である GNAQ でコドン 209 番目の RAS コドン 61 と結合し恒常性活性化が示唆される部位と small G protein である RAPA1, RAPB1、さらに BRAF の類似蛋白である ARAF の 4 種類である。

【②新規甲状腺癌遺伝子の探索】

既知の遺伝子異常を有さない甲状腺乳頭癌手術組織から cDNA ライブラリーを作成し、レトロウィルスベクターを用いたトランスフォーメーションアッセイをスクリーニングし、発がん関連遺伝子を同定する。この新知見を分子診断や分子標的治療の開発標的とする。

【③甲状腺がんの遺伝子不安定性に関する SNPs の同定などその機能解析】

チェルノブイリ原発事故後に激増した放射線誘発甲状腺がん患者の SNPs 分子疫学調査研究を継続して推進し、細胞周期調節関連遺伝子群および DNA 二重鎖切断修復酵素群の SNPs を

網羅的に解析する。

【④SNPs細胞機能に影響を与える細胞間および細胞内交絡因子の探索】

放射線照射ヒト甲状腺細胞（初代および継代樹立細胞株）を用いて、細胞周期調節因子とDNA二重鎖切断修復酵素の相互関連およびカスケードを詳細に検討し、上記標的遺伝子SNPsの細胞機能の変化を明らかにする。同時に、生化学的検討を加え、新たな放射線防護、感受性因子の発見と、遺伝子不安定性に関与する未知の蛋白機能の発見を目指す。特にDNA二重鎖切断防止あるいは修復促進の相互回復支援機構の詳細検討を混合培養系や生化学的手法を用いて推進する。H2AXを指標としたDNA損傷応答の細胞機能を指標として、放射線防護および増感薬剤の効果判定を甲状腺細胞培養系を用いて網羅的に検討する。さらに紫外線照射による遺伝子損傷修復に関する網羅的生物影響評価システムを共同研究で確立し、これら新規開発技術系を活用した防護剤や増感剤のスクリーニング系を利用した標的薬剤の治療効果を判定する。特に、DNAPK機能に係わる新規結合蛋白を明らかにし、それぞれを確認した後、放射線照射実験を行う。

【⑤分子標的薬剤の治療効果判定】

さらに継続してDNAPK活性の標的分子治療薬やNF κ B標的選択的薬剤、抗がん剤の併用療法などを、*in vitro*, *in vivo*で明らかにする。Gleevecを利用した分子標的治療の基礎研究を終了したので、臨床応用を開始しその有効性を判定する。さらに放射線併用療法を加えて更なる効果判定を行う

4. 研究成果

① 甲状腺乳頭癌関連遺伝子異常探索ではBRAF遺伝子との相互関連分子であるARAFやRAP1、GNAQなどの点突然変異の有無を検索し、いずれも分子においても異常がないことを証明した(3, 6)。すなわちBRAFとRET/PTC以外にはMAPK系に関する恒常的活性化遺伝子異常は現在のところ見出せなかった。本成果から分子標的はこれら細胞内情報伝達系の下流、すなわちNF κ BやMPAKそのもの、さらにDNA損傷修復酵素阻害などが効果的と推察された。

② 新規がん遺伝子探索では、ARAF遺伝子変異の存在を見出したが、①の検索同様に、元ライブラリーや手術組織からはARAF遺伝子変異を発見できず、現在スクリーニングにおけるアーチファクトと考えられるが、将来本遺伝子変異が臨床例で発見される可能性を残す。

③ 別途基盤研究(A) 海外で進めているチェルノブイリ原発事故後激増した小児甲状腺がんの分子疫学調査研究からDNA損傷応答と細胞周期調節機序の関連について研究成

果をまとめている(4)。放射線誘発甲状腺乳頭癌のSNPs解析は不安定かつ不確実なデータの為、現在症例数を増やしその正否を確認中であるが、甲状腺特異的転写因子の一つである染色体9番目のFOXO1(TTF2)のSNPs関連遺伝子異常がチェルノブイリ放射線誘発がんでも関連することを証明した。今後本転写遺伝子発現異常の検討が必要である。

④培養ヒト甲状腺初代細胞と線維芽細胞の混合培養条件下でH2AXを指標としたDNA損傷応答の細胞機能を指標とする系を確立した(7)。しかし、放射線防護および増感薬剤の効果判定を網羅的に検討したが、一定の研究結果を見出すことができなかった。一方、紫外線照射による遺伝子損傷修復機能を指標としたスクリーニングは順調であり候補薬剤等の検出を推進中である(5)。DNA-PK活性が甲状腺癌細胞で亢進していることからその阻害剤および放射線治療の併用が有効であることを証明した。さらに甲状腺未分化癌では、miR-17-92のクラスターが過剰発現し、アンチセンスでその発現を抑制することで異なる機序で細胞死を誘発することを見出した(8)。すなわちmicorRNAそのものも分子標的治療のターゲットとなることが示唆された。Taxol低濃度で甲状腺未分化癌細胞死を誘導することも見出している(2, 12)。NF κ B阻害剤を用いた甲状腺未分化細胞障害効果も*in vitro*での有効性を証明した(13)。

⑤ 以上基礎研究の進捗状況に比較しても甲状腺進行癌の分子標的治療の臨床応用は遅々として進まない現状にある(1)。rhTSHの放射線ヨウ素治療への臨床応用も承認される必要がある(9)。p53を標的とする治療法の有用性はすでに証明されたが、他の細胞増殖情報伝達系を標的とする有効な分子標的薬は臨床治験が実施されず欧米の情報に依存している。そこで臨床応用可能なグリベックを7例の進行癌(未分化癌含む)に投与し部分的効果を見出した。そこで放射線外照射との併用により相乗的に効果が増強されることを報告したが、予後の改善には至らず、分子標的治療薬の使用時期その他検討すべき点が明らかになった。今後日本甲状腺学会を通じた進行癌対策を協議予定である。これら基礎と臨床の融合研究により患者の予後や生命の質に考慮した患者本位の展開医療が推進される研究意義が期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 29 件)

- 1 Yamashita S: Molecular targeted therapy for thyroid cancer in Japan: a call to reduce the backlog. *Endocr J* 56(8): 919-920, 2009 (査読有)
- 2 Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VA, Yamashita S, Kovzun OI, Popadiuk ID, Pushkarev VV, Tronko MD: Effects of low and high concentrations of antitumor drug taxol in anaplastic thyroid cancer cells. *Exp Oncol* 31(1): 16-21, 2009(査読無)
- 3 Matsuse M, Mitsutake N, Nishihara E, Rogounovitch T, Saenko V, Rumyantsev P, Lushnikov E, Suzuki K, Miyauchi A, Yamashita S: Lack of GNAQ hotspot mutation in papillary thyroid carcinomas. *Thyroid* 19(8): 921-922, 2009 (査読有)
- 4 Akulevich N, Saenko V, Rogounovitch T, Drozd V, Lushnikov E, Ivanov V, Mitsutake N, Kominami R, Yamashita S: Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 16(2): 491-503, 2009 (査読有)
- 5 Limsirichaikul S, Niimi A, Fawcett H, Lehmann A, Yamashita S, Ogi T: A rapid non-radioactive technique for measurement of repair synthesis in primary human fibroblasts by incorporation of ethynyl deoxyuridine (EdU). *Nucleic Acids Res* 37(4): e31, 2009 (査読有)
- 6 Matsuse M, Mitsutake N, Rogounovitch T, Saenko V, Nakazawa Y, Rumyantsev P, Lushnikov E, Suzuki K, Yamashita S: Mutation analysis of RAS1 gene in papillary thyroid carcinomas. *Endocr J* 56(1): 161-164, 2009 (査読有)
- 7 Nakazawa Y, Saenko V, Rogounovitch T, Suzuki K, Mitsutake N, Matsuse M, Yamashita S. Reciprocal paracrine interactions between normal human epithelial and mesenchymal cells protect cellular DNA from radiation-induced damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71(2): 567-577, 2008 (査読有)
- 8 Takakura S, Mitsutake N, Nakashima M, Namba H, Saenko VA, Rogounovitch T, Nakazawa Y, Hayashi T, Ohtsuru A, Yamashita S: Oncogenic role of miR-17-92 cluster in anaplastic thyroid cancer cells. *Cancer Sci* 99(6): 1147-1154, 2008 (査読有)
- 9 Haugen BR, Cooper DS, Emerson CH, Luster M, Maciel RM, Biscolla RP, Mazzaferri EL, Medeiros-Neto G, Reiners C, Robbins RJ, Robinson BG, Schlumberger M, Yamashita S, Pacini F: Expanding indications for recombinant human TSH in thyroid cancer. *Thyroid* 18(7): 687-694, 2008 (査読有)
- 10 Makino S, Mitsutake N, Nakashima M, Saenko VA, Ohtsuru A, Umezawa K, Tanaka K, Hirano A, Yamashita S: DHMEQ, a novel NF- κ B inhibitor, suppresses growth and type I collagen accumulation in keloid fibroblasts. *J Dermatol Sci* 51(3): 171-180, 2008 (査読有)
- 11 Akilzhanova A, Takamura N, Yamashita S: Effect of folic acid and B vitamins on cardiovascular disease in women. *JAMA* 300(12): 1409-1410, 2008 (査読有)
- 12 Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VA, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD, Popadiuk ID, Yamashita S: Differential effects of low and high doses of taxol in anaplastic thyroid cancer cells: possible implication of the pin 1 prolyl isomerase. *Exp Oncol* 30(3): 190-194, 2008 (査読有)
- 13 Meng Z, Mitsutake N, Nakashima M, Starenki D, Matsuse M, Takakura S, Namba H, Saenko V, Umezawa K, Ohtsuru A, Yamashita S: DHMEQ, a novel NF- κ B inhibitor, enhances antitumor activity of taxanes in anaplastic thyroid cancer cells. *Endocrinology* 149(11): 5357-5365, 2008
- 14 鈴木啓司、山内基弘、山下俊一：長崎大学X線マイクロビーム照射装置、放射線生物研究 第43巻 第2号、pp185-190、2008(査読無)
- 15 山下俊一：放射線の光と影；世界保健機関の戦略、日本臨床内科医会誌 第23巻 第3号、p280、2008 (査読無)
- 16 光武範吏、山下俊一：放射線被曝による小児甲状腺癌とRET遺伝子異常、細胞 40 (14)、20-23、2008年12月 (査読無)
- 17 Mitsutake N, Iwao A, Nagai K, Namba H, Ohtsuru A, Saenko V, Yamashita S: Characterization of side population in thyroid cancer cell lines: cancer stem-like cells are enriched partly but not exclusively. *Endocrinology* 148(4): 1797-1803, 2007 (査読有)
- 18 Nakayama T, Yoshizaki A, Izumida S, Suehiro T, Miura S, Uemura T, Yakata Y, Shichijo K, Yamashita S, Sekine I: Expression of interleukin-11 (IL-11) and IL-11 receptor alpha in human gastric carcinoma and IL-11 upregulates the invasive activity of human gastric carcinoma cells. *Int J Oncol* 30(4): 825-833, 2007 (査読有)
- 19 Yamashita S, Saenko V: Mechanisms of Disease: molecular genetics of childhood thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3(5): 422-429, 2007 (査読有)

- 20 Takamura N, Bebesko V, Aoyagi K, Yamashita S, Saito H: Ukraine Urinary Iodine Levels; 20 years after the Chernobyl Accident. *Endocr J* 54(2): 335, 2007 (査読有)
- 21 Abrosimov A, Saenko V, Meirmanov S, Nakashima M, Rogounovitch T, Shkurko O, Lushnikov E, Mitsutake N, Namba H, Yamashita S: The Cytoplasmic Expression of MUC1 in Papillary Thyroid Carcinoma of Different Histological Variants and its Correlation with Cyclin D1 Overexpression. *Endocr Pathol* 18(2): 68-75, 2007 (査読有)
- 22 Kumagai A, Namba H, Akanov Z, Saenko VA, Meirmanov S, Ohtsuru A, Yano H, Maeda S, Anami M, Hayashi T, Ito M, Sagandikova S, Eleubaeva Z, Mussinov S, Espenbetova M, Yamashita S: Clinical Implications of Pre-Operative Rapid BRAF Analysis for Papillary Thyroid Cancer. *Endocr J* 54(3): 399-405, 2007 (査読有)
- 23 Demidchik YE, Saenko VA, Yamashita S: Childhood thyroid cancer in Belarus, Russia and Ukraine after Chernobyl and at present. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 51(5): 748-762, 2007 (査読有)
- 24 Namba H, Saenko V, Yamashita S: Nuclear factor- κ B in thyroid carcinogenesis and progression: a novel therapeutic target for advanced thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 51(5): 843-851, 2007 (査読有)
- 25 Izumo T, Ohtsuru A, Tokunaga Y, Namba H, Kaneda Y, Nagata I, Yamashita S: Epstein-Barr virus-based vector improves the tumor cell killing effect of pituitary tumor in HVJ-liposome-mediated transcriptional targeting suicide gene therapy. *Int J Oncol* 31(2): 379-387, 2007 (査読有)
- 26 Sedliarou I, Matsuse M, Saenko V, Rogounovitch T, Nakazawa Y, Mitsutake N, Namba H, Nagayama Y, Yamashita S: Overexpression of wild-type THRbeta1 suppresses the growth and invasiveness of human papillary thyroid cancer cells. *Anticancer Res* 27(6B): 3999-4009, 2007 (査読有)
- 27 山下 俊一: 甲状腺ホルモン受容体遺伝子、【新版】甲状腺・副甲状腺アトラス、p83、2007 (査読無)
- 28 山下 俊一、光武 範吏: 甲状腺癌に関する基礎的研究「甲状腺細胞における癌化のメカニズム」、日本臨床 第65巻11号、p1959-1965、2007 (査読無)
- 29 難波 裕幸、山下 俊一: 甲状腺癌に関する基礎的研究「乳頭癌・濾胞癌と遺伝子異常」、日本臨床 第65巻11号、p1967-1972、2007 (査読無)
- [学会発表] (計24件)
- 1 ログノビッチ タチアナ、サエンコ ウラジミール、アブロシモフ アレクサンダー、フルミンスカヤ エレーナ、ルシニコフ エウゲニ、光武 範吏、山下 俊一. A mechanism of molecular diversity of monoclonal papillary thyroid carcinomas. 第52回日本甲状腺学会. 2009年11月3~5日. 名古屋
- 2 松瀬 美智子、光武 範吏、西原 永潤、ログノビッチ タチアナ、サエンコ ウラジミール、宮内 昭、山下 俊一. 甲状腺乳頭癌におけるGNAQ遺伝子変異. 第52回日本甲状腺学会. 2009年11月3~5日. 名古屋
- 3 光武 範吏、鈴木 啓司、山下 俊一. ヒト甲状腺正常幹細胞単離培養の試み. 第52回日本甲状腺学会. 2009年11月3~5日. 名古屋
- 4 N. Akulevich, T. Rogounovitch, V. Saenko, V. Drozd, T. Leonova, M. Matsuse, S. Yamashita. A novel truncating mutation in the THRBI gene, E457X, as a cause of resistance to thyroid hormone. 9th Asia and Oceania Thyroid Association Congress. 2009/11/1-4. Nagoya
- 5 B. Stanojevic, R. Dzodic, V. Saenko, Z. Milovanovic, G. Pupic, O. Jovanovic, L. Markovic, I. Djuricic, M. Buta, T. Rogounovitch, N. Akulevich, N. Mitsutake, S. Yamashita. Mutational and clinico-pathological analysis of papillary thyroid carcinoma in Serbian patients. 9th Asia and Oceania Thyroid Association Congress. 2009/11/1-4. Nagoya
- 6 熊谷 敦史、大津 留 晶、宇佐 俊郎、宇賀 達也、芦澤 潔人、難波 裕幸、光武 範吏、山下 俊一. 難治性甲状腺癌に対する分子標的治療・放射線併用療法. 第82回日本内分泌学会学術総会. 2009年4月23~25日. 群馬
- 7 光武 範吏、山下 俊一. 甲状腺細胞におけるBRAFの機能. 第82回日本内分泌学会学術総会. 2009年4月23~25日. 群馬
- 8 松瀬 美智子、光武 範吏、タチアナ ログノビッチ、ウラジミール サエンコ、中沢 由華、パベル ルミャンツェフ、アレクサンドル アブロシモフ、エウゲニ ルシニコフ、山下 俊一. 甲状腺乳頭癌におけるRAP1遺伝子変異. 第51回日本甲状腺学会. 2008年11月21~23日. 宇都宮
- 9 中沢 由華、ウラジミール サエンコ、タチアナ ログノビッチ、鈴木 啓司、光武 範吏、松瀬 美智子、山下 俊一. 甲状腺細胞および間質細胞間の相互作用による放射線誘発DNA損傷の低減. 第51回日本甲状腺学会. 2008年11月21~23日. 宇都宮

- 10 光武 範吏、梅澤 一夫、山下 俊一. 甲状腺未分化癌細胞に対するNF-kappaB阻害剤DHMEQとタキサンとの併用効果の検討. 第 67 回日本癌学会学術総会. 2008 年 10 月 28~30 日. 名古屋
- 11 山下 俊一. 進行甲状腺癌の分子標的治療. 第 41 回日本甲状腺学会外科学会. 2008 年 10 月 16~17 日. 東京
- 12 林田 直美、宇賀 達也、渡海 由貴子、田島 義証、兼松 隆之、熊谷 敦史、大津留 晶、山下 俊一、林 徳真吉、高村 昇. リンパ節転移で発見され、予後不良であった微小乳頭癌の 1 例. 第 41 回日本甲状腺学会外科学会. 2008 年 10 月 16~17 日. 東京
- 13 山下 俊一. 甲状腺未分化がん分子標的治療の基礎と臨床. 第 81 回日本内分泌学会学術総会. 2008 年 5 月 16~18 日. 青森
- 14 光武 範吏、孟 召偉、山下 俊一. 甲状腺未分化癌に対する抗癌剤と分子標的治療薬の併用効果. 第 81 回日本内分泌学会学術総会. 2008 年 5 月 16~18 日. 青森
- 15 サエンコ ウラジミール、ログノビッチ タチアナ、マンコウスカヤ スベトラーナ、レクチンスヤカ ナタリア、デミドチク ユーリ、アクレビッチ ナタリア、大津留 晶、山下 俊一. Efficacy of molecular tests in preoperative diagnosis of thyroid nodules. 第 50 回日本甲状腺学会. 2007 年 11 月 15 日~17 日. 神戸
- 16 高倉 修、光武 範吏、難波 裕幸、山下 俊一. 放射線応答に関与する甲状腺細胞マイクロRNAの特徴. 第 50 回日本甲状腺学会. 2007 年 11 月 15 日~17 日. 神戸
- 17 高倉 修、光武 範吏、難波 裕幸、山下 俊一. 甲状腺癌細胞におけるマイクロRNAクラスター発現の意義. 第 50 回日本甲状腺学会. 2007 年 11 月 15 日~17 日. 神戸
- 18 ログノビッチ タチアナ、サエンコ ウラジミール、アブロシモフ アレクサンダー、フルミンスカヤ エレーナ、光武 範吏、難波 裕幸、山下 俊一. Clonality of papillary thyroid carcinomas harboring *BRAF* mutation. 第 50 回日本甲状腺学会. 2007 年 11 月 15 日~17 日. 神戸
- 19 孟 召偉、光武 範吏、難波 裕幸、山下 俊一. 甲状腺未分化癌に対する抗癌剤と分子標的治療薬の併用効果. 第 50 回日本甲状腺学会. 2007 年 11 月 15 日~17 日. 神戸
- 20 熊谷 敦史、大津留 晶、宇佐 俊郎、芦澤 潔人、難波 裕幸、山下 俊一. 難治性甲状腺癌に対する分子標的治療. 第 50 回日本甲状腺学会. 2007 年 11 月 15 日~17 日. 神戸
- 21 Akulevich Natallia, Rogounovitch Tatiana, Saenko Vladimir, Drozd Valentina, 難波 裕幸、山下 俊一. A case of thyroid hormone resistance with novel type of abnormal *THRB1* transcripts. 第 80 回日本内

分泌学会学術総会. 2007 年 6 月 14 日~16 日 東京

22 Rogounovitch Tatiana, Saenko Vladimir, Abrosimov Aleksander, Furminskaya Elena, 大津留 晶、難波 裕幸、山下 俊一. Peculiarities of distribution of genetic patterns of mutant *BRAF* in papillary thyroid carcinoma tissues. 第 80 回日本内分泌学会学術総会. 2007 年 6 月 14 日~16 日. 東京

23 Drozd Valentina, Leonova Tatiana, Mitjukova Tatiana, Platonova Tamara, Shimanskaja Irina, Lushchyk Maxim, Biko Johannes, Reiners Christoph, 山下 俊一. Follow-up results in radiation-induced childhood thyroid cancer patients in Belarus. 第 80 回日本内分泌学会学術総会. 2007 年 6 月 14 日~16 日. 東京

24 Sedliarou Ilya, 松瀬 美智子, Saenko Vladimir, Rogounovitch Tatiana, 中沢 由華, 光武 範吏、難波 裕幸、大津留 晶、永山 雄二、山下 俊一. Overexpression of wild-type *THRβ1* suppresses the growth and invasiveness of human papillary thyroid cancer cells. 第 80 回日本内分泌学会学術総会. 2007 年 6 月 14 日~16 日. 東京

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/adi-pphy/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山下 俊一 (YAMASHITA SHUNICHI)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：30200679

(2) 研究分担者

大津留 晶 (OHTSURU AKIRA)
長崎大学・大学病院・准教授
研究者番号：00233198
光武 範吏 (MITSUTAKE NORISATO)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：50404215
サエンコ ウラジミール (SAENKO VLADIMIR)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：30343346