

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月7日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21510057

研究課題名（和文）放射線DNA損傷への新規防護作用：上皮-間質細胞間傍分泌を介した新規因子の同定

研究課題名（英文）Novel insights into the effect protecting DNA from radiation-induced damage: identification of relevant factors involved in paracrine epithelial-mesenchymal cell interactions

研究代表者

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

研究成果の概要（和文）：正常な上皮および間葉細胞は分泌される液性因子を通じてパラクライン・クロストークを行っている。このクロストークの結果、放射線照射後のDNA損傷が軽減されることが明らかになっている。培地に分泌された液性因子は、導入に際し特別な細胞処置を必要としないバックグラウンドモードで作用するパラクライン因子ネットワークの一部であろうと推定される。本研究は、特に上皮初代培養甲状腺細胞により生成されたサイトカイン、モデルとしての正常ヒト線維芽細胞、および遺伝毒性が軽減されるメカニズムの解明にフォーカスしつつ液性因子を特定することを試みるものである。

研究成果の概要（英文）：Normal epithelial and mesenchymal cells maintain paracrine cross-talk through secreted soluble factors. One of the observed outcomes of these intercellular interactions is the modulation (decrease) of the extent of radiation-induced DNA damage in both types of cells after reciprocal treatment with heterologous conditioned medium. Soluble factors secreted into medium are presumably a part of the conserved network of paracrine factors operating in a background mode that does not require any special pretreatment of the cells for induction. This study attempted to indentify such soluble factors particularly focusing on cytokines produced by primary thyroid epithelial cells and normal human fibroblasts as a model, and elucidation of the mechanism by which genotoxic insult is diminished.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：分子生物学、放射線影響学

科研費の分科・細目：環境学、放射線・科学物質影響科学

キーワード：放射線、DNA損傷、二重鎖切断、リン酸化H2AX、上皮/間質細胞間相互作用、パラクライン因子、サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

ここまでの研究で、あるタイプの間葉細胞は細胞DNAを遺伝毒性から保護できることが判明している。特に以下のことが明らかになっている：(1) 線維芽細胞 (BJ細胞) から分泌された液性因子は上皮初代培養細胞 (甲状腺細胞および乳腺上皮) 内の放射線によるDNA損傷 (dsDSB) の数を低減させる。上皮初代培養細胞から分泌された液性因子もBJ細胞に対して同様の効果をもつ。(2) DNA保護状態は、 γ 線照射を行う前のヘテロCMとの数分間の前培養によって達成される。(3) BJ細胞および上皮初代培養細胞によりメディアムに放出された液性因子は熱不安定性であり、trypsin(プロテアーゼ) ビーズ処理に敏感である。(4) タンパク質合成阻害剤 (シクロヘキシミド) を添加された状態で培養された細胞から収集されたCMは、受容細胞にDNA保護状態をつくるには効果的ではない。(5) DNA保護状態は、CMをBJ細胞からヒト乳腺・甲状腺がん細胞へ交換 (もしくはその逆) した後は達成されえない。これらの成果は総合的にDNA保護状態を促進する液性因子はペプチド系 (タンパク質) であり、それら因子はメディアムへ分泌されていることを示している。しかしながら、その作用のメカニズムおよび液性因子の特定は解明を要する。

2. 研究の目的

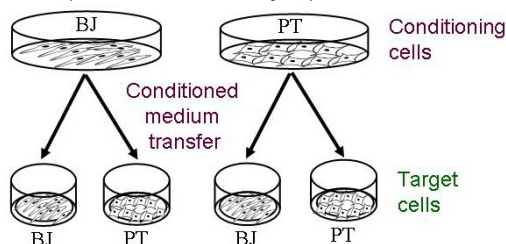
本研究は DNA 保護作用をもたらすパラクライン液性因子を特定し、そのキープスウェイを究明することを目的とする。放射線誘発リン酸化 H2AX フォーカス数および DNA コメットに基づく DNA 損傷の度合いを、ヒト初代培養甲状腺細胞 (PT 細胞) を上皮成分として、また正常 2 倍体繊維芽細胞 (BJ ライン) を間葉細胞として主に用いたモデル実験の指標とした。2つのタイプの細胞の相互作用が DNA 保護状態を促すことを考慮し、以下の事項が addressed された：

(1) なんらかの細胞タイプによって生成されるサイトカインのスペクトラムを特定するための PT 細胞、HUVEC、BJ 細胞における遺伝子発現の世界的なアセスメント (2) サイトカインにストレスを与えた状態でのタンパク質抗体配列を用いた PT 細胞と BJ 細胞の相違の評価 (3) 異なるカットオフ性質の透析膜を用いての液性因子の分子量見積もり (4) 細胞への放射線照射前におけるサイトカインのメディアム添加 (複数組み合わせを試行) の効果 (5) コンディショニングメディアムの置換時の放射線保護作用 (6) ROS および酸化窒素の DNA 保護状態への関与

3. 研究の方法

(1) コンディショニングメディアムの置換

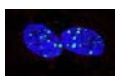
上皮又は間質細胞を一晩培養して条件付けした培地 (コンディショニングメディアム, CM) を作製し、次の日、標的細胞として別に準備した上皮又は間質細胞に、各CMを与えた。CMは、そのまま使用するか、又は0.22 μ mフィルターを通してから標的細胞に与えた。標的細胞をCMで1時



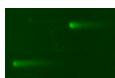
間培養した後、放射線照射を行った。

(2) 放射線照射及び免疫蛍光染色及びコメットアッセイ

細胞はカバーガラス上で培養し、 γ 線 (PS-3100SB型, 線源 137Cs, 1Gy/min, Pony, Japan) を照射後、37°Cで30分間培養した。固定後、抗リン酸化 H2AX (Ser139, γ -H2AX) (Millipore, USA) の各種抗体を用いた免疫蛍光染色を鈴木らの方法 (Rad Res, 2006) で行った。



LSM510共焦点レーザー顕微鏡 (Carl Zeiss, Germany) で、各実験項目あたり少なくとも100個の細胞画像を取得し、細胞核あたりのフォーカス数を、Image-Pro Plus ver. 4.5 (Media Cybernetics, Inc., USA) を用いて計測し、損傷数を解析、評価した。



コメットアッセイとはPT細胞を60mmプレートにコンフルエントにまき、それぞれの細胞で条件付けしたCMを各細胞に与え、1時間培養した後、1Gyの γ 線照射を行った。照射後すぐにPBSで洗浄し、rubber policemanで細胞を回収した。本実験では、CometAssay Kit (Trevigen, USA) を使用し、DNA損傷の程度を評価した。

統計学的処理ではt-testもしくはANOVAとTukey's多重比較 (post-hoc test) を用いて比較検討した。p値が0.05未満の場合を有意差ありと判定した。

(3) cDNA マイクロアッセイを用いたグローバル遺伝子発現プロファイリング

Human Genome U133+2.0 Array (Affymetrix, USA) を用いたマイクロアレイによって遺伝子発現プロファイリングを行った。初代培養甲状腺細胞、BJ、およびHUVEC細胞より Isogen (Wako, Japan) によって抽出されたRNAは、DNaseによって処理され RNAeasy columns (Qiagen, Germany) によって浄化された。Gene Spring Software (Agilent, USA) を用いたマイクロアレイ・データ解析を行った。異なる発現をする遺伝子は以下の条件で特定された：正常化遺伝子

発現が 4 以上(または ≤ 0.25)。

(4) たんぱく質配列分析

総数 174 の標的をもつ RayBio Human Cytokine Antibody Arrays G Series 6, 7, 8 (RayBiotech, USA) を用いた。CM または細胞溶解物が採取され、たんぱく質濃縮のために均一化され、抗体配列特定のために製造者のプロトコルに基づいて処理された。メンブレン画像是 LAS300 システム (FujiFilm, Japan) を用いてキャプチャーされ、スポットの強度は Image-Pro Plus ver. 4.5 (Media Cybernetics Inc., USA) によって特定された。

(5) コンディションメディウム分析

液性因子のおおよその分子量を特定するために BJ 細胞の CM は 4°C の PBS1000 倍濃度溶液に対して、カットオフ分子量サイズ 7kDa (Slide-A-Lyzer, Pierce, USA) または 12-14kDa (seamless cellulose tubing UC36-32-100, Viskase Sales Corp, Japan) の透析膜により一晩透析された。透析されたメディウムは、さらなる分析のために翌日 PT 培地へ移された。

(6) メディウムへのサイトカイン添加

3.3% のウシ胎仔血清 (FBS) を含む新鮮な PT メディウム (Dulbecco's modified Eagle's medium; F12(1:2)) へいくつかのサイトカインを複数の組み合わせにおいて 1-500ng/ml の濃度で添加した。このメディウムは放射線照射の 2 時間前に PT 培地へ添加された。

(7) コンディションメディウム置換の放射線保護効果

線維芽メディウム (10%FBS 添加の DMEM) は PT 培地で一晩コンディションされ、放射線照射の 2 時間前に 6cm 培養 3well プレート上の 4×10^3 BJ 細胞に移された。細胞は、 γ 線 0-5Gy を照射され 5 日間培養された。細胞番号は Z1 Coulter particle counter (Beckman Coulter, USA) を用いて付与された。

(8) ROS および酸化窒素の DNA 保護状態への関与

BJ 細胞で一晩コンディショニングされたメディウムを $10 \mu\text{M}$ の H_2DCFDA (Molecular Probes, USA) に添加し、放射線照射の 1 時間前に PT へ移した。細胞は、0.5Gy と 15Gy のガンマ線に照射され、30 分のインキュベーション後にトリプシン処理によって採取された。その際の蛍光発行は FACSCalibur Flow Cytometer (Becton Dickinson USA) により分析された。低酸素状態をつくりだすために、細胞は 0.4% O_2 の空気内で 4.5 時間または一晩インキュベーションされた。CM は酸素正常状態と低酸素状態で作られた後、放射線照射 2 時間前に受容細胞に移された。

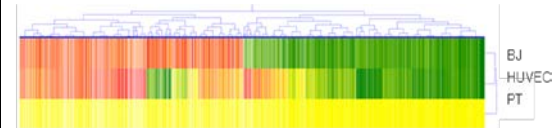
4. 研究成果

(1) PT, BJ, HUVEC 細胞の cDNA マイクロア

レ分析

PT, BJ, HUVEC 細胞からそれぞれ抽出された高品質の RNA (RIN >8) を Human Genome U133+2.0 Array によって分析し、Gene Spring ソフトによりデータ処理を行った。予想された通り、3 つの細胞ラインの発現プロファイルは下図に示されるように顕著に異なっていた。

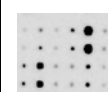
遺伝子オンロジー注釈を用い、差異を持って発現した PT, BJ 細胞のサイトカインのリストは上記 3 に記述された選択条件によって特定された。チップ上の 565 のサイトカインに相当する 1,365 体のプローブのうち、サイトカイン、受



容体、または細胞外構成物をコード化する遺伝子などが差異を持って発現していることが判明した。それらは以下の 21 種である: *BDNF*, *CDH11*, *CXCL12*, *DCN*, *FST*, *HGF*, *IFNA13*, *IGFBP2*, *IL12RB2*, *IL1B*, *IL7R*, *ITGA8*, *MMP16*, *MMP19*, *MMP3*, *NTF3*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *SPP1*, *TGFBR1* and *TNFAIP6*。

(2) たんぱく質抗体配列分析

BJ および PT 培地にて細胞溶解物がつくられ、RayBio Human Cytokine Antibody Arrays によって分析された。メンブレンの 174 の標的のうち 14 のサイトカインがたんぱく質レベルにおいて差異を持って発現していることが判明した (2.2- \rightarrow 800 倍)。それらは以下のものである: IL-6, TGF- β 1, Ax1, bFGF, EGFR, FGF-4, GRO, IL-8, sgp130, BMP-5, IL-2Ra, PDGF AA and PDGF Rb. PT 細胞に比べて BJ 細胞において過剰発現され



たサイトカインの中から、cDNA マイクロアレイ・データに基づき、8 つの主要候補遺伝子が特定された: bFGF, FGF-4, IGF1, HGF, sgp130, BMP-5, IL-6, IL-8.

(3) コンディションメディウム透析

BJ 線維芽細胞は、4°C の PBS を 24 時間に渡って数回入れ替えながらの透析において採取された後、その DNA 保護効果をもたらし能力が検査された。この実験では、異なるカットオフサイズを持つメンブレンを用いて分泌因子の分子量を見積もることが目的とされた。カットオフサイズ 7kDa および 12-13kDa の両方のタイプのメンブレンによる透析が行われ、保護効果はほぼ失われたことが判明した。その理由は、関連物質の分子量が非常に低かったこと ($<7\text{kDa}$)、あるいは、メンブレン表面における分泌因子の不可逆的吸収によるものと推測される。さらに、老化 BJ 線維芽細胞 (10Gy のガンマ線倍地照射によって生成) からの溶解性抽出物 (擦り取られた細胞の超音波崩壊によって生成) が PT 細胞内の放射線誘発 DNA 損傷に影響を与えるかどうか検査された。これら抽出物はまた異なるカットオフサイズのメンブレンを用いて透

析され、異なる濃度のメEDIUMに放射線照射前に添加された。透析されたBJ細胞抽出物が添加された初代培養甲状腺細胞培地では、線量に応じたDNA損傷の低減が見られる傾向はあったものの、 γ -H2AX foci 実験においてはその傾向は十分に強いものではなかった。同様な傾向は、DNA コメット設定においても見られた。因子の分子サイズが小さすぎることで、または透析メンブレンへの吸収といった理由に加えて、透析後の低いたんぱく質濃度およびプロテアーゼやホスファターゼなどの抑制剤が保護効果を低下させた可能性もありうる。

(4) サイトカイン (およびその複数組み合わせ) の効果

24well プレートにカバースリップをかぶせ、PT細胞を100%コンフルエンスまで加え、以下の濃度においてサイトカインがテストされた TGF- β 1 (0.5-50ng/ml), IGF-1 (1-200 ng/ml), HGF (5-100ng/ml), FGF-4 (1-500 ng/ml), gp130 (1-500ng/ml) IL-6 (0.5-50 ng/ml), IL-8 (5-500ng/ml) 放射線照射の2時間前に添加された場合、これらのどのたんぱく質も放射線誘発 DNA 損傷のレベルには統計的に有意な影響を与えなかった。さらに、これらどのたんぱく質添加においても線量に応じていることが確認できる反応は得られなかった。

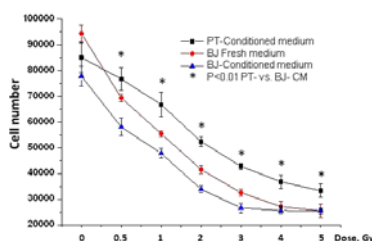
DNA 保護効果がこれらの因子の組み合わせにおいて生じるかどうかを調べるために、これらサイトカインのすべてのペアの組み合わせ (半濃度混合) で検査した。しかし、 γ -H2AX foci においても、DNA コメット・アッセイにおいても、どのペアもDNA損傷を有意に低減させることはなかった。

これらの結果は検査された中ではどのひとつの溶解因子も放射線誘発 DNA 損傷の低減には関与していないことを示している。

(5) コンディションメEDIUM置換の放射線保護効果

放射線線量反応は一般的になんらかの因子の変動効果を評価するために使われるが、この研究が行われているシステムにおいては、BJCMのPTへの置換の効果を測ることは、PTの非拡散性のために不可能であった。そのために、その効果は拡散するがその高い運動性のためコロニーを形成しないBJ細胞において検査し、その際、細胞数をエンドポイントとして用いた。

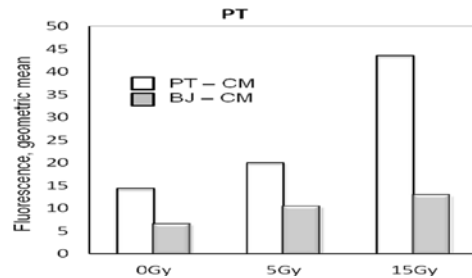
次頁図に示されるように、放射線照射後5日目の細胞数は、放射線照射前にPTCMを受けたBJ培地において一貫



して高かった。この結果は、CM置換による放射線保護効果として解釈することができよう。

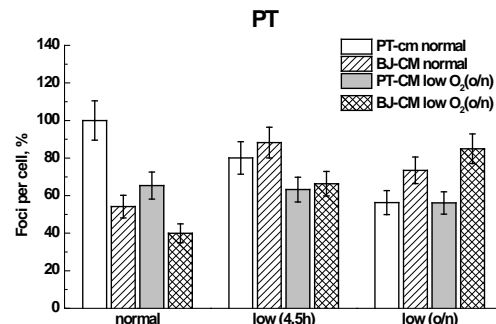
(6) DNA 保護状態の ROS の役割

ROS レベルは放射線照射後の細胞で増加することが知られている。ゆえにCM置換がその増加に影響を与えるかどうかを確認することは重要である。細胞にROSに反応する蛍光色素を注入し、放射線照射し、信号強度をフローサイトメトリーで計測した。下図に示されるようBJCMはコントロールと



してのPTにおいても放射線照射されたPT培地においても、自己PTCMに比してROSレベルを低下させた。

DNA 保護状態へのROSの関与をさらに明確にするために、低酸素状態で実験を行った。実験の結果として、非保護状態のコントロールとして用いられる自己PTCMを受容したPT細胞内の γ -H2AX foci 数の時間経過による減少に見られるように、低酸素状態でのインキュベーションはPT細胞の本来のROSレベルを低下させることが判明した。(透明バー)



通常もしくは低酸素状態の空气中で培養された繊維芽細胞から採取されたBJCMは低酸素PT細胞(斜線バー)にDNA保護状態を引き起こすことはなく、どちらかという逆効果を生み出した。もう一つの興味深い現象は、低酸素PT細胞から採取された自己PTCMは正常状態で培養されたPT細胞にDNA保護状態をつくり出すことである(灰色のバー)。この現象は、低酸素状態はオートクリン作用により保護状態を生み出す因子の生成を誘発する可能性を示唆している。これは低酸素状態では発現が上方制御される遺伝子によるものであろうと考えられる。これらの結果から、内部ROSレベルがヘテロ・CM置換のDNA保護効果に大きく関与していることが判明した。

(8) 結論

本研究において得られた結果は以下の通りである：

- cDNA によってもタンパク質抗体マイクロアレイによっても、上皮初代培養甲状腺細胞と様々なタイプの間質細胞を明確に識別することができる。識別因子には 21 種類あり、それらはサイトカイン、分泌因子、細胞外たんぱく質などである。
- bFGF, FGF-4, IGF1, HGF, sgp130, BMP-5, IL-6, IL-8, およびそのいかなる組み合わせも PT 培地における DNA 保護状態の誘発には関与していない。
- DNA 保護状態を引き起こす因子は分子量が低いものであると考えられる。
- メディウムへ分泌されたパラクリン液性因子は放射線保護効果をもつと考えられる。
- 放射線照射後の内部 ROS 効果の変化が、DNA 保護状態のメカニズムであるかもしれない。
- 低酸素状態は初代培養甲状腺細胞における DNA 保護状態の確立を引き起こす自己因子の生成を誘発している可能性がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① Rumyantsev PO, Saenko VA, Ilyin AA, Stepanenko VF, Romyantseva 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, 査読有
- ② Fuzik M, Prsyazhnyuk 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 Environ Biophys* 50(1): 47-55, 2011, 査読有
- ③ Suzuki K, Mitsutake N, Saenko V (他 8 名): Dedifferentiation of human primary thyrocytes into multilineage progenitor cells without gene introduction. *PLoS One* 6(4): e19354, 2011, 査読有
- ④ Saenko V (他 6 名): The Chernobyl accident and its consequences. *Clin Oncol* 23(4): 234-243, 2011, 査読有
- ⑤ Stanojevic B, Dzodic R, Saenko V, Milovanovic Z, Pupic G, Zivkovic O, Markovic I, Djuriscic 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. *Endocr J* 58(5): 381-393, 2011, 査読有

- ⑥ Matsuse M, Takahashi M, Mitsutake N, Nishihara E, Hirokawa M, Kawaguchi T, Rogounovitch T, Saenko V (他 8 名): The *FOXE1* and *NKX2-1* loci are associated with susceptibility to papillary thyroid carcinoma in the Japanese population. *J Med Genet* 48(9): 645-648, 2011, 査読有
 - ⑦ Dzodic R, Stanojevic B, Saenko V, Nakashima M (他 6 名): 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* 5(1): 17, 2010, 査読有
 - ⑧ Takahashi M, Saenko VA, Rogounovitch TI, Kawaguchi T, Drozd VM, Takigawa-Imamura H, Akulevich NM, Ratanajaraya C, Mitsutake N (他 9 名): The *FOXE1* locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. *Hum Mol Genet* 19(12): 2516-2523, 2010, 査読有
 - ⑨ 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, 査読有
 - ⑩ 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
- [学会発表] (計 16 件)
- ① サエニコ ウラジミール: Molecular genetic signatures of radiation-related thyroid cancer. 第 84 回日本内分泌学会学術総会, 2011 年 4 月 23 日, 神戸国際会議場
 - ② V Saenko, M Takahashi, T Rogounovitch, T Kawaguchi, V Drozd, N Akulevich, L Danilova, Yu Demidchik, M Lushchik, N Mitsutake, R Yamada, M Lathrop, F Matsuda, S Yamashita: Molecular epidemiology study of Chernobyl thyroid cancer. 14th International Congress of Radiation Research, 2011/9/1, Poland
 - ③ T Rogounovitch, V Saenko, S Mankovskaya, M Fridman, M Matsuse, N Mitsutake, Y Demidchik, S Yamashita: Molecular and clinico-pathological analysis of sporadic pediatric thyroid cancers in Belarus. 14th International Congress of Radiation Research, 2011/9/1, Poland
 - ④ Saenko Vladimir: Molecular epidemiology study of Chernobyl thyroid cancer from Belarus and Ukraine. The 6th International

Symposium on A New Challenge of Radiation Health Risk Management, 2011/10/21, Nagasaki

- ⑤ Saenko Vladimir: The Japanese study of BRAF mutation in childhood PTC using CTB materials: around and beyond. 7th NCRI Cancer Conference, 2011/11/6-9, UK
- ⑥ サエンコ ウラジミール: Molecular epidemiology study of radiation-induced papillary thyroid carcinoma after Chernobyl. 第54回日本甲状腺学会学術集会, 2011年11月21日, 大阪国際交流センター
- ⑦ Vladimir Saenko: Molecular signature of radiation induced thyroid tumors. 14th International Thyroid Congress, 2010年9月11-16日, France
- ⑧ ビチコブ アンドレイ, サエンコ ウラジミール, ログノビッチ タチアナ, 中島正洋, 光武範吏, 山下俊一: Immunohistochemical study of FOXE1 expression in PTC. 第54回日本甲状腺学会学術集会, 2011年11月21-23日, 大阪
- ⑨ V Saenko, T Rogounovitch, M Takahashi, C Ratanajaraya, N Mitsutake, V Drozd, F Matsuda, S Yamashita: DNA damage response genes as genetic factors modifying risk of radiation-related thyroid cancer. 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010), 2010/3/26-30, Kyoto
- ⑩ ウラジミール サエンコ: Molecular epidemiology study of papillary thyroid carcinoma developing after internal exposure to radioiodine in Chernobyl. 第53回日本甲状腺学会学術集会, 2010年11月11-13日, 長崎
- ⑪ サエンコ ウラジミール, 高橋めい子, ログノビッチ タチアナ, 光武範吏, 松田文彦, 山下俊一: Molecular signatures of radiation-related thyroid cancer. 第53回日本甲状腺学会学術集会, 2010年11月11-13日, 長崎
- ⑫ ムサジャノワ ジャンナ, サエンコ ウラジミール, 成毛有紀, 鈴木啓司, 光武範吏, 伊東正博, 西原永潤, 廣川満良, 山下俊一, 中島正洋: 甲状腺微小乳癌での53BP1発現の意義: BRAF遺伝子変異とリンパ節転移との関連, 第53回日本甲状腺学会学術集会, 2010年11月11-13日, 長崎
- ⑬⑭ Saenko V, Rogounovitch T, Abrosimov A, Furminskaya E, Lushnikov E, Mitsutake N, Yamashita S: Molecular diversity of papillary thyroid carcinoma assessed by simultaneous determination of tumor clonality and somatic oncogenic mutation. 9th Asia and Oceania Thyroid Association Congress, 2009/11/1-4, Aichi
- ⑭ 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, 愛知

- ⑮ Saenko VA, Akulevich NM, Rogounovitch TI, Drozd VM, Lushnikov EF, Yamashita S: Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma. International Symposium on Chernobyl Health Effects 2009, 2009/11/9-10, Belarus
- ⑯ Rogounovitch TI, Saenko VA, Abrosimov AY, Furminskaya EV, Lushnikov EF, Mitsutake N, Yamashita S: Assessment of molecular diversity of papillary thyroid carcinoma by simultaneous determination of tumor clonality and somatic oncogenic mutation. 2009/11/9-10, Belarus

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

中島 正洋 (NAKASHIMA MASAHIRO)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号: 50284683

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