

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591369

研究課題名(和文) 甲状腺癌リスク因子FOX E 1とNKX 2 - 1は良性腺腫形成にも関連するのか

研究課題名(英文) Do thyroid cancer risk factors FOXE1 and NKX2-1 influence risk of development of a benign adenoma?

研究代表者

サエンコ ウラジミール(SAENKO, Vladimir)

長崎大学・原爆後障害医療研究所・准教授

研究者番号：30343346

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：甲状腺がん発症リスクと相関すると報告されている5つの一塩基多型(rs966513、rs944289、rs2439302、rs1867277、rs6983267)について、今回、良性の甲状腺濾胞腺腫の発症とも関連があるかを調査した。日本人959例の甲状腺濾胞腺腫(FA)と535例の甲状腺乳頭がん(PTC)、および2,766例の対照群を用いて解析を行った。

その結果、FAとPTCとrs944289(PTCSC3)およびrs2439302(NRG1)において相関が認められたことは、良性と悪性の甲状腺腫瘍の発症リスクを規定している因子に共通性があることを示唆した。

研究成果の概要(英文)：Association analysis of five SNPs previously reported to confer risk for thyroid cancer with benign follicular adenoma (FA) was performed in 959 FA, 535 papillary thyroid carcinomas (PTC), and 2766 population controls from Japan.

A significant association was found between FA and rs944289 (PTCSC3) and rs2439302 (NRG1), demonstrating that predisposing genetic factors are partly common for benign and malignant thyroid tumors, and implying broader roles of the pathways that NRG1 and PTCSC3 underlie in thyroid tumorigenesis, not limited to carcinogenesis.

研究分野：分子生物学、放射線影響学

キーワード：内分泌学 甲状腺腫瘍 遺伝子多型

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 良性の甲状腺腫瘍である濾胞腺腫 (FA) と高分化型の二つのタイプの甲状腺がん (甲状腺濾胞がん FTC および甲状腺乳頭がん PTC) は、ともに甲状腺の濾胞上皮細胞から発生するもっとも一般的な腫瘍である。臨床的に発見される FA の発生率は、PTC と FTC のその中間の値くらいであろうと想定される。FA は FTC と最小限の核変化をとまなう被包性 PTC と形態学的な類似性がある。またそれらの遺伝子変異も、大半の場合 RAS 突然変異と PAX8/PPARG の再配列をとまなう。FA と高分化したこれら甲状腺がんに見られる形態学的および遺伝子的な特徴の共通性から、遺伝子、ここでは甲状腺悪性腫瘍の罹患リスクを高める一塩基変異多型 (SNP)、は良性甲状腺腫瘍とも関連性を持っているだろうか、という問いが生まれる。

ヨーロッパ人を祖先に持つ集団を対象にした 3 つのゲノムワイドな関連解析により、染色体 9q22.33 (FOXE1 の上流) 上の rs966513、14q13.3 (PTCSC3) 上の rs944289、8p12 (NRG1) 上の rs2439302 と高分化甲状腺がん発症との関連性がすでに発表されている。また、遺伝子別のアプローチを用い、いくつかのがんの罹患リスクを高める 8q24 (POU5F1B の上流) 上の rs6983267、9q22.23 (FOXE1 5' UTR) 上の rs1867277 も PTC と関連性があることが認められた。

rs966513 と rs944289 の二つの SNP は、我々の研究室にて日本人 PTC における関連が確認された。しかしながら最近になるまで、これら SNP が FA と関連しているかどうかについては、知られていなかった。それに関する研究は、中国漢民族においての rs944289 と良性甲状腺腫瘍 (FA と過形成結節を合わせたもの) の強い相関関係があるとすることが唯一であった。FA と過形成結節の発症に関して、遺伝的または病原的メカニズムが同一のものかどうかはまだよく解明されておらず、この二つの病態は、病理学的にはかけ離れたものであることを指摘しておく。

(2) これら遺伝的マーカーが甲状腺がんのリスクを高めるメカニズムについては、もっとも関連が強い FOXE1 を中心に検討が行われている。FOXE1 は甲状腺の発生不全に関連する遺伝子のひとつであり、ホモ FOXE1 ミスセンス変異は、Bamforth 症候群の患者に見られる。遺伝学的研究は甲状腺がんでの FOXE1 の役割を強く示唆しているものの、その腫瘍形成のメカニズムについては、まだ明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

(1) 特定の遺伝的マーカーは甲状腺悪性腫瘍のみのリスクを高めるのか、または甲状腺の腫瘍全般 (良性腫瘍 FA も含む) のリスクを高めるのかという重要な問いにはいまだ答えが出ていない。従来の研究の結果、甲状腺悪

性疾患リスクを高めるとされた SNP が、FA とも相関を持つのかを突き止めるのが本研究の課題である。本研究を開始してからも甲状腺がんの新たな遺伝子マーカーが発見されたことにより、本研究で分析された SNP の数は当初より増加した。当初計画されていた FOXE1 上流の rs966513 と rs944289 (PTCSC3) の他に、rs2439302、rs1867277、rs6983267 の三つの遺伝子マーカーが追加された。

(2) FOXE1 の甲状腺がん細胞内での機能のメカニズムについての知見を得るため、FOXE1 のタンパク質発現と PTC の形態的特質の関係性の分析、および患者の rs966513 と rs1867277 における遺伝子タイプの解析が計画された。

## 3. 研究の方法

(1) FA (甲状腺小胞状腫瘍) と診断された症例情報が、長崎腫瘍組織レジストリーおよび隈病院 (神戸市) データベースから集められた。FA 組織のパラフィンブロックの収集は、長崎大学、長崎大学病院、日本赤十字長崎原爆病院、長崎医療センター、隈病院からのインフォームド・コンセントと material release approval を得た上で行われた。

(2) 診断の検証のために、各パラフィンブロックから 4 μm の切片が切り取られ、ヘマトキシリン・エオジン染色がなされた。これは、FA とみなされない症例を排除するためのステップである。各スライドは 1-3 名の独立した病理診断士によって検証された。

(3) ゲノム DNA は、QIAamp DNA ミニキットを用いて (Qiagen, Valencia, CA, USA) 5 つの 10 μm 切片から抽出された。次のステップでのバイアスのない遺伝子型決定を可能にするため、すべての切片は、FA と正常な甲状腺組織を含むブロックから取られた。DNA 濃度は、ナノドロップ ND-100 分光光度計を用いて判定した。

(4) 遺伝子型決定は、Light Cycler 480 (Roche, Indianapolis, IN, USA) と 10 μl 反応につき 10 ng のゲノム DNA を利用し、TaqMan Genotyping Master mix (Life Technologies, Foster City, CA, USA) によって事前に設定された custom ABI TaqMan SNP assay のプロトコールに従って行われた。すべての SNP に対しての PCR の条件は、変性 95°C・10 分間の後に 92°C15 秒 + 62°C1 分間を 50 サイクルである。

(5) 81 症例の PTC から、ISOGEN (ニッポンジーン社、富山市) を用い正常と腫瘍の部分から total RNA を抽出し、RNase-free DNase I (Qiagen, Valencia, CA, USA) によって処理した。5 μg のゲノム DNA-free RNA

は MuLV Reverse Transcriptase, random hexamers and RNase Inhibitor (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)を用い 50  $\mu$ l の系で逆転写された。この反応は、41°C60 分の後に 95°C5 分の熱不活性化をするという条件で行われた。

(6) リアルタイム PCR は、cDNA 2  $\mu$ l、12.5  $\mu$ l の 2x SYBR Premix Ex Taq II (タカラバイオ社、大津市)と 400 pM のターゲットまたは参照遺伝子 (POLR2A) 毎のプライマーを含む 25  $\mu$ l の PCR 反応液で行われた。すべてのプライマーは Primer Express 3.0 software (Applied Biosystems)を用いてデザインされた。各遺伝子毎の定量リアルタイム PCR 増幅は、Thermal Cycler Dice Real Time System II (タカラバイオ社、大津市)によって行われた。すべてのサンプルは、同じ PCR サイクル条件 (95°C30 秒、その後 95°C5 秒 + 59°C30 秒を 40 サイクル、その後解離曲線分析)において行われた。遺伝子発現の相対量の平均値は元々組み込まれたソフトを用いて $\Delta\Delta$ Ct 法により算出された。

#### 4. 研究成果

(1) 相関分析。本研究では、病理検証を通過した 959 例の FA と 535 例の PTC、および 2,766 のコントロール例が対象とされた。遺伝子型決定段階で、クオリティーチェックを通過したサンプル数は、FA959 例中 901-933、PTC545 例中 486-535、2766 例のコントロール中 2,759-2,766 であり、その call rate は、FA において 0.940-0.973、PTC において 0.892-0.982、コントロールにおいては、0.997-1.0 であった。

FA においては、5 つの SNP のうちの二つ、rs944289 ( $p = 0.002$ ; OR = 1.176, 95% CI 1.064 – 1.316)および rs2439302 ( $p = 0.033$ ; OR = 1.149, 95% CI 1.010 – 1.315)が、有意な相関を示し、PTC においては、4 つの SNP が有意な相関を示した: rs965513 ( $p = 4.21E-04$ ; OR = 1.587, 95% CI 1.325 – 2.000), rs944289 ( $p = 0.003$ ; OR = 1.234, 95% CI 1.075 – 1.408)。今回、日本人においては初めて検証されたが、rs2439302 ( $p = 0.003$ ; OR = 1.266, 95% CI 1.087 – 1.493)と rs1867277 ( $p = 1.17E-04$ ; OR = 1.492, 95% CI 1.235 – 1.818)も有意な相関を示した。対照的に、rs6982367 の相関は確認できなかった ( $p = 0.082$ ; OR = 1.136, 95% CI 0.980 – 1.316)。FA 群、PTC 群における SNP の効果量の比較は、rs944289 および、おそらく rs2439302 は、FA と PTC 双方に関連しており(それぞれ  $\text{phet} = 0.646$  and  $0.324$ )、FOX E1 領域の rs965513 と rs1867277 は PTC とのみ相関をしめした( $\text{phet} < 0.03$ )。

(2) rs944289 遺伝子型と相関する NKX2-1 と PTCS C3 の発現の関連について  
NKX2-1 の発現レベルは、有意に正常と腫瘍

のペアの間で相関しているが(Spearman's  $r = 0.419$ ,  $p = 1.513E-4$ )、その間で大きく変わることはなかった( $p = 0.509$ ; Fig. 1A 参照)。PTCS C3 の発現は正常組織と腫瘍組織の間で相関しているが(Spearman's  $r = 0.331$ ,  $p = 0.003$ )、NKX2-1 と異なり、後者でかなり低い値を示した( $p = 3.494E-5$ ; Fig. 1C 参照)。

サブグループの分析、回帰モデルにおいても、NKX2-1 の発現は rs944289 遺伝子型とは相関しなかった (Fig1B 参照)。PTCS C3 については、腫瘍組織における発現レベルの有意な減少は、ヘテロ接合の患者にのみ観察されたが ( $p < 0.01$ )、これはおそらくこのサブグループのサンプルサイズが大きいことによるものであろう (検出力が高い)。とはいえ、すべての遺伝子型で低い平均値が観察されている (Fig. 1D)。回帰モデルでは、PTCS C3 の発現は、rs944289 遺伝子型との有意な相関を見いだせなかった。

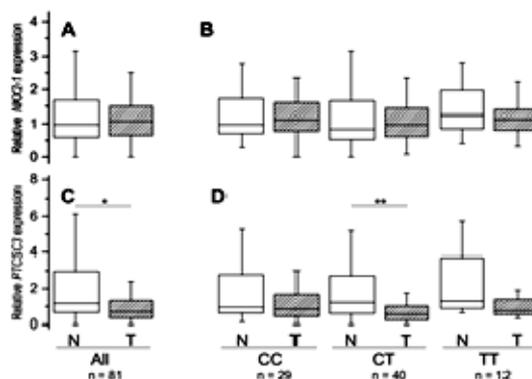


Fig 1. 正常甲状腺組織 (白) と PTC 腫瘍組織 (斜線) における NKX2-1 と PTCS C3 の発現量。(A と C) 81 のペアの組織サンプルの比較; 星印は有意な差異を示す。 ( $p = 3.494E-5$ , Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test) (B と D) rs944289 遺伝子型による発現量、星印 2 個は、有意な差異を示す ( $p < 0.01$ , Kruskal-Wallis test)。

(3) PTC における rs2439302 遺伝子型と NRG1 発現の相関関係。NRG1 発現レベルは、ペアの組織サンプル間で(Spearman's  $r = 0.308$ ,  $p = 0.005$ ) 弱いながらも有意に相関することが認められた。また、そのレベルは、PTC 腫瘍組織においてより、正常な組織において有意に高かった( $p = 0.037$ ; Fig. 2A)。rs2439302 は NRG1 のイントロン 1 に位置しており、その発現に影響をもつことが予想される。

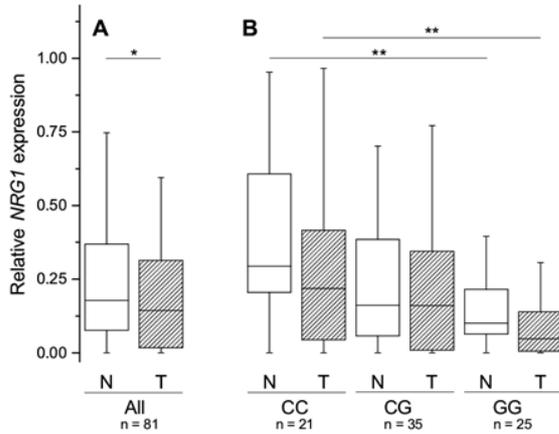


Fig 2. 正常な甲状腺組織（白）とPTC腫瘍組織（斜線）におけるNRG1の発現量。(A) 81のペア組織サンプルの比較;星印は有意な差異を示す。(p = 0.037, Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test). (B) rs2439302遺伝子型によるNRG1発現量、星印2個は、有意な差異を示す(p < 0.05, Kruskal-Wallis test)。

リスク対立遺伝子Gがホモのサンプルは、正常組織においても腫瘍組織においても、対立遺伝子Cがホモのサンプルに比べ、有意にNRG1発現レベルが低かった(p < 0.05, Fig. 2B参照)。さらに多変量線形回帰分析により、NRG1発現とrs2439302遺伝子型の間には、正常組織においても腫瘍組織においても、各リスク対立遺伝子毎にNRG1発現が約10%減少するという有意な相関も認められた。

(4) PTCSC3とNRG1の発現量の関連、およびrs944289とrs2439302の複合効果。

甲状腺がん細胞株におけるPTCSC3の異所性過剰発現はいくつかのシグナル伝達経路に影響を及ぼし、特にニューレギュリンは、上位5つの中で第3番目に位置する(p = 9.54E-4)とする論文が発表されている。我々のPTCサンプルでは、正常な組織ではなく、腫瘍組織に、PTCSC3とNRG1の一致した減少が観察された。そこで、我々はPTCSC3とNRG1の発現量の相関を調べ、正常・腫瘍双方の組織において、その発現レベルは比例関係にあり、有意に相関していることを見出した(Spearman's r = 0.692, p = 8.266E-13 for normal thyroid, and r = 0.336, p = 0.002 for PTC tumor tissue)。

さらに我々は、rs944289とrs2439302の間に相関があるかどうかを調べた。回帰分析では、エピスタシス効果は認められなかった(p = 0.521 for FA and p = 0.343 for PTC)が、相乗効果はあり、リスク対立遺伝子の一つだけでもつ個人に比べて、二つ以上のリスク対立遺伝子を持つ個人は、FAとPTCの両疾患に対するリスクが高いことを示唆している。(Fig. 3参照) リスク対立遺伝子の数が多

いサブグループでは、より効果量も高いこともこの相乗効果の存在を支持している。

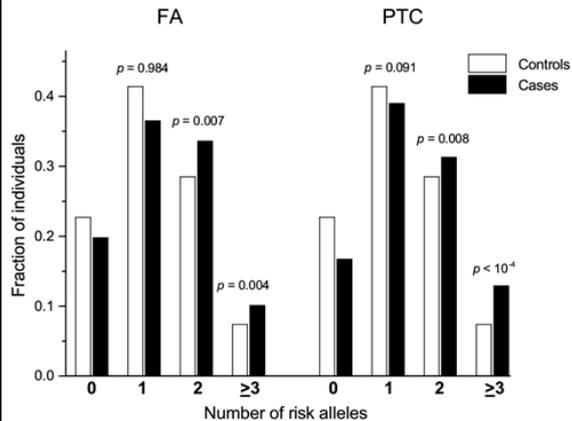


Fig 3. リスク対立遺伝子 rs944289 (PTCSC3)とrs2439302 (NRG1)の複合効果。リスク対立遺伝子の分布をカイ二乗検定によって分析した。それぞれ、リスク対立遺伝子をもたないサブグループとの比較を行っている。

(1)~(4)までの結論:

本研究は、すでに甲状腺がんに関連することが発表されている遺伝子多型 rs944289 (PTCSC3)がFAとも関連をもつことを突きとめた。rs2439302 (NRG1)もFAと関連を持つことが示唆され、その発現レベルは、PTCSC3の発現レベルと相関することも認められた。これは、PTCSC3とNRG1が介在するメカニズムが、がん形成だけでなくより幅広い甲状腺細胞の腫瘍形成に何らかの役割を果たしていることを示唆している。FOXE1内のSNP (rs965513, rs1867277)は、明らかに甲状腺のがん発症リスクに関連している。

## 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8件)

① Rogounovitch TI, Bychkov A, Takahashi M, Mitsutake N, Nakashima M, Nikitski AV, Hayashi T, Hirokawa M, Ishigaki K, Shigematsu K, Bogdanova T, Matsuse M, Nakahara E, Minami S, Yamano uchi K, Ito M, Kawaguchi T, Kondo H, Takamura N, Ito Y, Miyauchi A, Matsuda F, Yamashita S, Saenko VA: The common genetic variant rs944289 on chromosome 14q13.3 associates with risk of both malignant and benign thyroid tumors in the Japanese population. *Thyroid* 25 (3): 333-340, 2015, 査読有, DOI: 10.1089/thy.2014.0431

② Matsuse M, Mitsutake N, Tanimura S, Ogi T, Nishihara E, Hirokawa M, Fu

ziwara CS, Saenko VA, Suzuki K, Miyauchi A, Yamashita S: Functional characterization of the novel BRAF complex mutation, BRAF (V600delinsYM), identified in papillary thyroid carcinoma. *Int J Cancer* 132(3): 738-743, 2013, 査読有, DOI: 10.1002/ijc.27709

③ Bychkov A, Saenko V, Nakashima M, Mitsutake N, Rogounovitch T, Nikitski A, Orim F, Yamashita S: Patterns of FOXE1 expression in papillary thyroid carcinoma by immunohistochemistry. *Thyroid* 23(7) 817-828, 2013, 査読有, DOI: 10.1089/thy.2012.0466

④ Matsuse M, Sasaki K, Nishihara E, Minami S, Hayashida C, Kondo H, Suzuki K, Saenko V, Yoshiura K, Mitsutake N, Yamashita S: Copy number alteration and uniparental disomy analysis categorizes Japanese papillary thyroid carcinomas into distinct groups. *PLoS One* 7(4): e36063, 2012, 査読有, DOI: 10.1371/journal.pone.0036063

⑤ Stanojevic B, Dzodic R, Saenko V, Milovanovic Z, Krstevski V, Radlovic P, Buta M, Rulic B, Todorovic L, Dimitrijevic B, Yamashita S: Unilateral follicular variant of papillary thyroid carcinoma with unique KRAS mutation in struma ovarii in bilateral ovarian teratoma: a rare case report. *BMC Cancer* 12(1): 224, 2012, 査読有, DOI: 10.1186/1471-2407-12-224

⑥ Dzodic R, Markovic I, Stanojevic B, Saenko V, Buta M, Djurisic I, Oruci M, Pupic G, Milovanovic Z, Yamashita S: Surgical management of primary thyroid carcinoma arising in thyroglossal duct cyst: An experience of the single institution in Serbia. *Endocrine J* 59(6): 517-522, 2012, 査読有, DOI: 10.1507/endocrj.EJ12-0070

⑦ Kashiya K, Mitsutake N, Matsuse M, Ogi T, Saenko VA, Ujifuku K, Utani A, Hirano A, Yamashita S: miR-196a downregulation increases the expression of type I and III collagens in keloid fibroblasts. *J Invest Dermatol* 132(6): 1597-1604, 2012, 査読有, DOI: 10.1038/jid.2012.22

⑧ Kim E, Matsuse M, Saenko V, Suzuki K, Ohtsuru A, Mitsutake N, Yamashita S: Imatinib enhances docetaxel-induced apoptosis through inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B activation in anaplastic thyroid carcinoma cells. *Thyroid* 22(7): 717-724, 2012, 査読有, DOI: 10.1089/thy.2011-0380

〔学会発表〕(計 17 件)

① V.Saenko, T.Rogounovitch, A.Bychkov, N.Mitsutake, M.Matsuse, E.Nishihara, M.Hirokawa, A.Nikitsky, S.Minami, K.Yamanouchi, K.Yoshiura, A.Miyachi, S.Yamashita : Association of polymorphism in the *FOXE1* gene locus with papillary thyroid carcinoma in Japanese patients. 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 2014 年 4 月 25 日, 福岡国際会議場・福岡サンパレス(福岡県・福岡市)

② ログノビッチ タチアナ、サエンコ ウラジミール、ピチコブ アンドレイ、ニキツキー アリャクサンドル、高橋めい子、中島正洋、林徳眞吉、廣川満良、宮内昭、石垣克、重松和人、松瀬美智子、光武範史、西原永潤、南恵樹、山内孝彰、伊東正博、吉浦孝一郎、松田文彦、山下俊一 : Rare T allele of rs944289 associates not only with risk of malignant but also of benign thyroid tumors. 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 2014 年 4 月 26 日, 福岡国際会議場・福岡サンパレス(福岡県・福岡市)

③ Saenko V, Takahashi M, Rogounovitch T, Drozd V, Demidchik Yu, Bogdanova T, Tronko M, Mitsutake N, Takamura N, Takahashi J, Matsuda F, Yamashita S : Association of the NRG1 gene with risk for developing thyroid cancer after Chernobyl. 第 86 回日本内分泌学会学術総会, 2013 年 4 月 25 日, 仙台国際センター(宮城県・仙台市)

④ 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、ドロズド ワレンチナ、ピチコブ アンドレイ、川口喬久、光武範史、廣川満良、西原永潤、宮内昭、吉浦孝一郎、松田文彦、山下俊一 : Association of three polymorphisms of the *FOXE1* gene with papillary thyroid carcinoma in Belarussian and Japanese populations. 第 56 回日本甲状腺学会学術集会, 2013 年 11 月 14-16 日, 和歌山県民文化会館(和歌山県・和歌山市)

⑤ ログノビッチ タチアナ、サエンコ ウラジミール、ピチコブ アンドレイ、ニキツキー アリャクサンドル、高橋めい子、中島正洋、林徳眞吉、廣川満良、宮内昭、石垣克、重松和人、光武範史、伊東正博、松田文彦、山下俊一 : Genetic polymorphism on chromosome 14q13.3 associates with risk for thyroid follicular adenoma in Japanese patients. 第 56 回日本甲状腺学会学術集会, 2013 年 11 月 14-16 日, 和歌山県民文化会館(和歌山県・和歌山市)

⑥ ニキツキー アリャクサンドル、サエンコ ウラジミール、ピチコブ アンドレイ、ログノビッチ タチアナ、光武範史、山下俊一 : Transcriptional activities of *FOXE1* polyalanine tract variants. 第 56 回日本甲状腺学会学術集会, 2013 年 11 月 14-16 日, 和歌山県民文化会館(和歌山県・和歌山市)

⑦ Vladimir Saenko : Radiation and

Thyroid Cancer. 第 26 回環境ホルモン学会講演会, 2012 年 6 月 12 日, 東京大学 山上会館 (東京都・文京区)

⑧ Andrey Bychkov, Vladimir Saenko, Tatiana Rogounovitch, Norisato Mitsutake, Masahiro Nakashima, Shunichi Yamashita : Differential expression of FOXE1 at tumor/host interface in papillary thyroid carcinoma. 第 16 回日本内分泌病理学会学術集会, 2012 年 10 月 11 日-13 日, 東北大学 長陵会館 (宮城県・仙台市)

⑨ Vladimir Parshin : Incidence of Hashimoto Thyroid on Ultrasound Screening in Russia. 10<sup>th</sup> Asia and Oceania Thyroid Association Congress, 2012 年 10 月 22 日, Bali (Indonesia)

⑩ Tatiana Rogounovitch : Identification of Genes Cooperating with Mutant BRAF in Thyroid Carcinogenesis. 10<sup>th</sup> Asia and Oceania Thyroid Association Congress, 2012 年 10 月 22 日, Bali (Indonesia)

⑪ Andrey Bychkov : Clinical and Genetic Correlations of Immunohistochemical Foxe1 Expression in PTC in Japanese Patients. 10<sup>th</sup> Asia and Oceania Thyroid Association Congress, 2012 年 10 月 22 日, Bali (Indonesia)

⑫ Vladimir Saenko : Radiation Induced Thyroid Carcinogenesis. 10<sup>th</sup> Asia and Oceania Thyroid Association Congress, 2012 年 10 月 23 日, Bali (Indonesia)

⑬ 伊東正博, ボグダノワ タチアナ, サエンコ ウラジミール, 前田茂人, 近藤久義, 中島正洋, 山下俊一 : ウクライナ成人の甲状腺乳頭癌の組織像は本邦症例と異なるのか? 第 55 回日本甲状腺学会, 2012 年 11 月 29 日~12 月 1 日, アクロス福岡(福岡県・福岡市)

⑭ 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, 光武範史, 中島正洋, 山下俊一 : Relationship of immunohistochemical FOXE1 expression to clinical features and genetics in PTC. 第 55 回日本甲状腺学会, 2012 年 11 月 29 日~12 月 1 日, アクロス福岡(福岡県・福岡市)

⑮ 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, ドロズド ワレンティナ, デミチク ユーリ, ボグダノワ タチアナ, トロンコ ミコラ, 光武範史, 高村 昇, 松田文彦, 山下俊一 : Molecular epidemiology study of Chernobyl thyroid cancer in an extended sample set from Belarus and Ukraine. 第 55 回日本甲状腺学会, 2012 年 11 月 29 日~12 月 1 日, アクロス福岡(福岡県・福岡市)

⑯ パーシン ウラジミール, サエンコ ウラジミール, 山下俊一 : Incidence of Hashimoto Thyroiditis on Ultrasound Screening in Russia. 第 55 回日本甲状腺学会, 2012 年 11 月 29 日~12 月 1 日, アクロス福岡(福岡県・福岡市)

⑰ Vladimir Saenko : Radiation and thyroid cancer. 25<sup>th</sup> International Symposium on Cancer Research, 2012 年 12 月 6 日, 国立がん研究センター 国際研究交流会館 (東京都・中央区)

〔図書〕(計 1 件)

① Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas GA, Likhtarov I, Yamashita S: 長崎・ヒバクシャ医療国際協力会, Thyroid Cancer in Ukraine after Chernobyl dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. 2014, 175

〔その他〕

ホームページ等

<http://www-sdc.med.nagasaki-u.ac.jp/dhrc/>

## 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・原爆後障害医療研究所・准教授  
研究者番号 : 30343346

### (2) 研究分担者

中島 正洋 (NAKASHIMA, Masahiro)  
長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授  
研究者番号 : 50284683

光武 範史 (MITSUTAKE, Norisato)  
長崎大学・原爆後障害医療研究所・准教授  
研究者番号 : 50404215

伊東 正博 (ITO, Masahiro)  
独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター  
臨床検査科・部長  
研究者番号 : 30184691