

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K00554

研究課題名(和文)ラット甲状腺の放射線感受性と発がんにおけるオートファジーの影響

研究課題名(英文)Effect of autophagy on the sensitivity and carcinogenesis of the rat thyroid to ionizing radiation

研究代表者

松山 睦美(松鶴睦美)(MATSUYAMA, Mutsumi)

長崎大学・原爆後障害医療研究所・助教

研究者番号：00274639

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：放射線誘発甲状腺癌でのAutophagy(AP)の関与を調べるため、ヒドロキシクロロキン(HCQ)200mg/kgを6週齢雄性Wistarラットに照射前3日間経口投与し、4Gy全身/局所照射後、非照射非投与群、非照射HCQ群、照射非投与群、照射HCQ群に分け、甲状腺の急性期放射線応答と慢性期の腫瘍発症率を調べた。急性期では増殖細胞数の低下とAP関連遺伝子の低下が認められた。腫瘍は、非投与照射群が14/15(93.3%)、HCQ群は9/13(69.2%)で、HCQ群が低値だった($p=0.097$)。HCQ前投与により腫瘍発生の抑制の可能性が示唆されるが、さらなる検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに、放射線被曝甲状腺の急性期応答として、若齢ラットでは高齢ラットと比べオートファジー関連分子の発現が促進するが、照射後慢性期の発癌時期では一部のオートファジー構成因子の遺伝子発現が低下することを見出している。「若年被曝ではオートファジーにより濾胞上皮細胞の生存に作用し、加齢とともにオートファジーの機能が抑制され、被曝細胞のうち細胞死に陥らない細胞が腫瘍化する」という仮説を検証する。甲状腺発癌早期からの動物モデルでのオートファジー機能研究はこれまでになく独創的で、若年被曝の甲状腺発癌リスク亢進の分子機構の解明に寄与する目的として、有意義なテーマとなる。

研究成果の概要(英文)：To investigate the involvement of autophagy (AP) in radiation-induced thyroid cancer, hydroxychloroquine (HCQ) 200 mg / kg or saline was orally administered to 6-week-old male Wistar rats for 3 days before irradiation, and after 4 Gy whole body / local irradiation or non-irradiation, the acute radiation response of the thyroid gland and the tumor incidence in the chronic phase were investigated by dividing it into a non-irradiated non-treatment group, a non-irradiated HCQ group, a irradiated non-treatment group and a irradiated HCQ group. In the acute phase, a decrease in the number of proliferating cells and a decrease in AP-related genes were observed. Thyroid tumors were 14/15 (93.3%) in the untreated irradiated group, 9/13 (69.2%) in the HCQ group, and they were low in the HCQ group ($p = 0.097$). It is suggested that HCQ pretreatment may be suppressed tumor development, but further studies are needed.

研究分野：環境学(放射線)

キーワード：X線 ラット 甲状腺 発癌 オートファジー 増殖細胞

1. 研究開始当初の背景

オートファジーは、損傷を受けた細胞内小器官や異常なタンパクをオートファゴソームとリソソームが結合して分解し排除する異化作用の過程で、様々なストレスの刺激に対する細胞の恒常性や適応の維持に重要である。癌においては、損傷を受けたタンパクや細胞内小器官の蓄積を防ぐ腫瘍抑制の効果と、形成された癌の生育を促進する細胞生存の機能の二つの働きがあることが報告されている (Yang ZJ et al, Mol Cancer Ther 2011)。甲状腺癌発生におけるオートファジーの役割は明らかになっていないが、イニシエーションやプログレッションのいくつか癌化プロセスに関与していることや (Netea-Maier RT et al, Front Endocrinology 2015)、甲状腺癌放射線治療でのオートファジー抑制が癌細胞の放射線や抗癌剤に対する感受性に抵抗性を与えること (Lin CI et al, Surgery 2009) が報告されている。

私たちはこれまでに細胞増殖活性が高い若齢ラットでは高齢ラットと比べ、放射線被曝甲状腺の急性期応答として、増殖停止とともにオートファジー関連分子(LC3、p62, *Atg16l2*, *Atg9a*, *Irgm*, *Mapt* など) の発現が促進されること、一方 DNA 二重鎖切断は照射時週齢に関わらず誘発されていて Ser15 リン酸化 p53 の発現は増加するが、アポトーシスは誘導されないことを報告した (Mutsumi Matsuu-Matsuyama M et al, J Radiat Res 2015)。さらに、若齢被曝では高齢被曝より 18 ヶ月後の甲状腺癌の発生率が高く、放射線誘発甲状腺癌の一部では、免疫組織化学的に p62 発現が低下し、PCR Array 解析では *Atg5*, *Atg4b*, *Mapt*, *Eif2ak3*, *Pim2* などのオートファジー関連遺伝子の発現が低下していることを確認している (未発表データ)。これらの結果は、若齢放射線被曝による甲状腺発癌過程でのオートファジー抑制の関与を示唆する。

2. 研究の目的

本研究では、放射線誘発甲状腺癌の発癌過程におけるオートファジーの関与を明らかにするため、ラット放射線誘発甲状腺発癌モデルを用い、薬剤投与によるオートファジー抑制が、甲状腺の急性期放射線応答や甲状腺腫瘍発症率にどのように影響するかを解析する。

ヒドロキシクロロキンは抗マラリア薬として古くから用いられ、全身性エリトマトーデス (SLE) や関節リウマチの治療薬として用いられている。ヒドロキシクロロキンはリソソームの pH を上昇させ、リソソームが結合してオートリソソームにより分解するのを阻害する。オートファジー阻害剤であるヒドロキシクロロキンを前投与の、甲状腺における急性期放射線応答の変化と慢性期の甲状腺発がんへの影響について解析した。

3. 研究の方法

(1) HCQ 前投与による急性期の影響

6 週齢の雄性ウイスターラットに HCQ 200mg/kg を経口投与した HCQ 投与群と、生理食塩水を投与したコントロール (Cont) 群に分け、3 日間経口投与後 4GyX 線全身照射を行った。照射後 3、6、24 時間後に Sacrifice し、甲状腺とオートファジー活性が高い肝臓を採取した。非照射群 (Oh) も同様に組織を採取した。組織標本を作製し、一部の組織を Western blot 用に採取し、遺伝子解析のために一部を RNA stabilizer に浸漬し、それぞれ -80℃ で保存した。1 群あたり n=4-7 になるように作成し、以下の解析を行った。

TUNEL 染色にてアポトーシスの検出を行い、肝臓は 100 倍、甲状腺は 200 倍の顕微鏡下で撮影し、1 視野当たりの陽性細胞数をカウントした。

Ki-67 免疫染色にて増殖細胞数の検出を行い、1 視野当たりの陽性細胞数をカウントした。

肝臓及び甲状腺組織からタンパクを抽出し、Western blot 法でリン酸 p53 (Ser15)、LC3, p62 の発現を解析した。

甲状腺 4Gy24 時間後の組織から RNA 抽出を行い、RT² profiler PCR Array を用いて、オートファジー関連 84 遺伝子の発現を比較した。

53BP1 蛍光免疫染色を行い、甲状腺組織を 1000 倍の顕微鏡下で 5 視野撮影し、核内フォーカス数をカウントした。

(2) HCQ 前投与による慢性期の甲状腺腫瘍発生における影響

6週齢の雄性ウイスターラットにHCQ200mg/kgを経口投与したHCQ投与群と、生理食塩水を投与したコントロール(Cont)群に分け、3日間経口投与後、4GyのX線を前頸部に局所照射を行った。照射を行わない非照射群も作成した。非投与非照射群(n=10)、HCQ投与非照射群(n=10)、非投与照射群(n=19)、HCQ投与照射群(n=18)の4群に分け、約18カ月後の甲状腺を採取した。ホルマリン固定後標本を作製し、組織の一部は遺伝子解析のためRNA stabilizerに浸漬し、-80℃で保存した。腫瘍発症率、腫瘍の分類、Ki-67染色による増殖細胞数の解析、腫瘍面積の測定を行った。非投与照射群、HCQ投与照射群から発生したFollicular carcinoma 1例ずつ、および非投与非照射群、HCQ投与非照射群1例ずつからRNA抽出を行い、RT² profiler PCR Array (Qiagen)を用いて、オートファジー関連84遺伝子の発現を比較した。

4. 研究成果

(1) HCQ前投与による急性期の影響

HCQ非投与と投与群の肝臓と甲状腺組織のアポトーシス数をTUNEL陽性細胞数で評価した。肝細胞と、類洞など肝細胞以外の細胞を含むTUNEL陽性細胞は、ContよりもHCQ投与群で非照射及び照射後3,6時間で有意に高値を示した。一方甲状腺のアポトーシスは、濾胞上皮細胞ではほとんど照射後の増加が見られず、間質のアポトーシスを含めてもわずかしが誘導されず、ContとHCQ投与群間の差も見られなかった(図1)。

HCQ非投与と投与群の肝臓と甲状腺の増殖細胞数をKi-67陽性細胞数で表した(図2)。肝臓では、Ki-67陽性細胞数はCont群では照射後24時間で非照射に比べ減少するのに対し、HCQ投与のみで急激な増殖抑制がみられ、照射後3,6時間でCont群に対し有意に減少し、その後24時間で増加が見られた。一方甲状腺の増殖細胞数はCont群とHCQ投与群間で差はみられないがHCQ投与群の照射後24時間で非照射に比べ有意に低下した。

Western BlotでSer15リン酸化p53の発現を調べた結果、肝臓、甲状腺ともにCont群、HCQ投与群で照射後3時間、6時間で増加が見られ、両群間で差は見られなかった。オートファジー関連タンパクであるLC3-II/LC3-Iとp62の発現を調べたところ、肝臓ではHCQ投与群が照射後6時間でCont群に比べて増加していた。HCQによるオートファジーの阻害はオートファゴゾームの蓄積を引き起こすためLC3-IIとp62の増加が見られることが報告されている。一方甲状腺はHCQ投与による照射後のLC3-II/LC3-Iとp62の発現増加は見られなかった(図3)。

甲状腺ではタンパクレベルでオートファジー阻害の指標の変化が見られなかったため、遺伝子レベルの変化を、Autophagy RT² PCR Arrayを用いて調べた。Control 4Gy24時間後の甲状腺に比べ、HCQ4Gy24時間ではFold changeが-2以下でp値が0.05より低いものが、9遺伝子(*Npc1*, *Ulk1*, *Snca*, *Ctss*, *Map11c3a*, *Park2*, *Cln3*, *Esr1*, *Mapt*)、また、オートファジーを構成する遺伝子 *Maplc3a*, *Park2*, *Ulk1*, *Atg16l2*, *Atg9a*, *Pink1*, *Ctsd*が低下していることが分かった。

甲状腺の照射後の53BP1核内フォーカス数を1例ずつ比較したところ、非照射と4Gy3時間でわずかにControlよりもHCQ投与が高い値を示しており、DNA損傷応答が、HCQ投与により甲状腺でわずかに高くなっていることが考えられた。HCQ前投与は甲状腺において放射線照射後24時間までDNA損傷応答の増加と細胞増殖の抑制、いくつかのオートファジー関連遺伝子を転写レベルで抑制していることが示唆された。

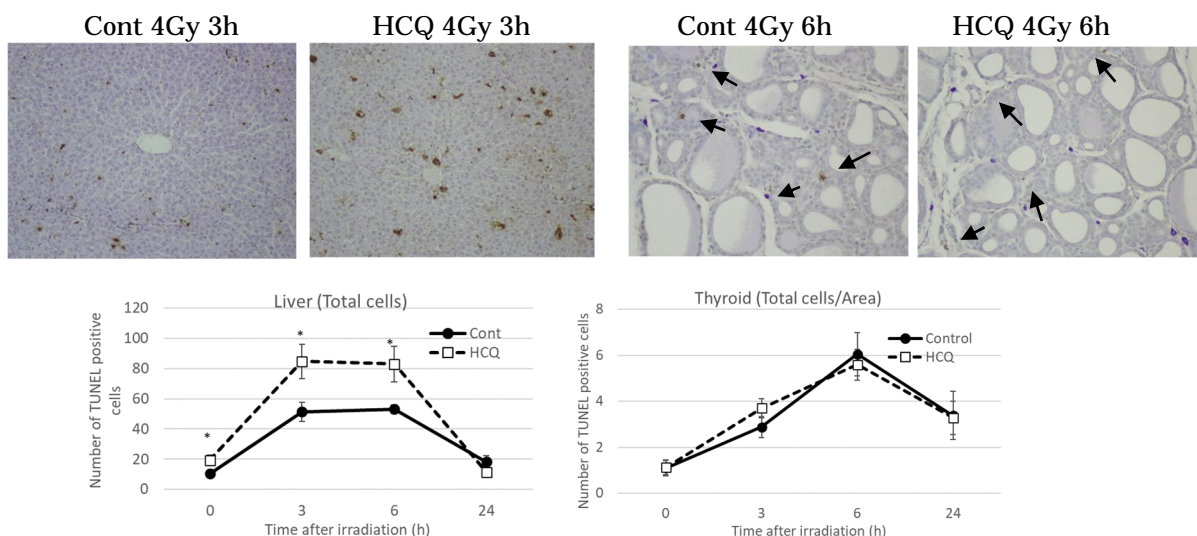


図1 肝臓と甲状腺組織の TUNEL 陽性細胞数(左 肝臓、右 甲状腺) n=4-7, Average ±SE, *p<0.05 vs. Cont

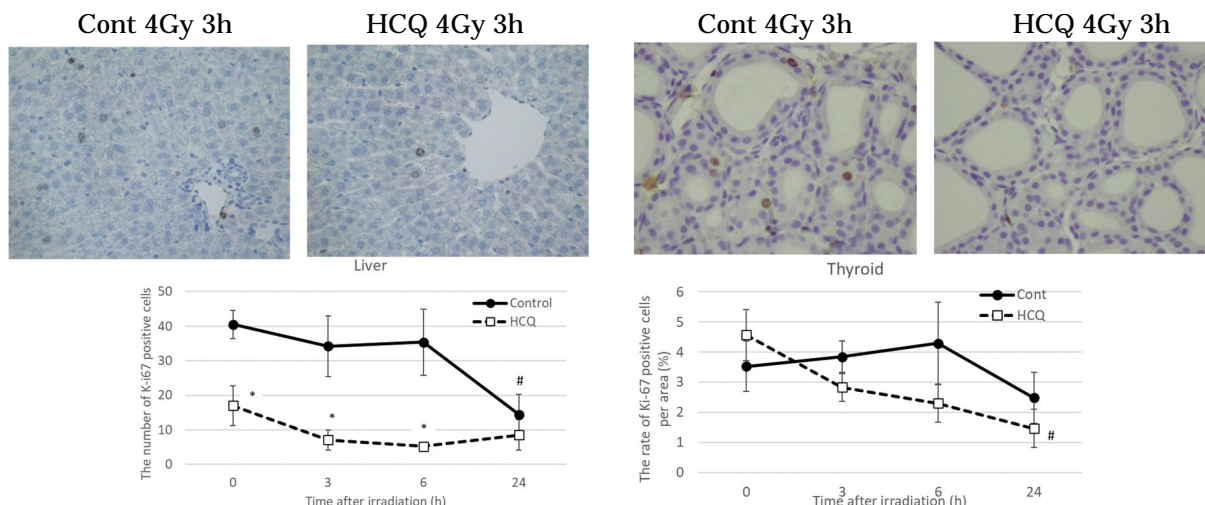


図2 肝臓と甲状腺組織の Ki-67 陽性細胞数(左 肝臓、右 甲状腺) n=4-7, Average ±SE, *p<0.05 vs. Cont, #p<0.05 vs. 0h

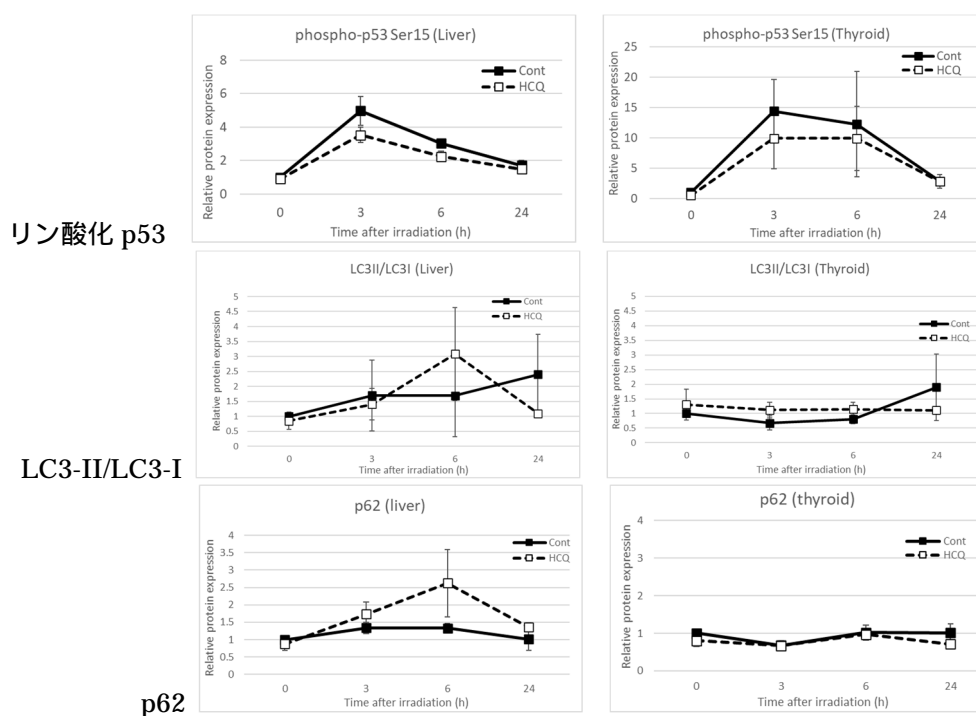


図3 肝臓と甲状腺組織のリン酸化 p53 (Ser15), LC3-II/LC3-I, p62 の発現(左 肝臓、右 甲状腺) n=3, Average ±SE

(2) HCQ 前投与による慢性期の甲状腺腫瘍発生における影響

非投与群と HCQ 投与群の 4Gy 照射後の甲状腺腫瘍の発生率と分類を表 1 に示した。腫瘍の分類は Boorman's Pathology of the Rat (Academic Press)の分類に従い、6 つのタイプに分けた。表 1b に示す全てのタイプの腫瘍は、非腫瘍群で 15 例中 14 例(93.3%)、HCQ 投与群は 13 例中 9 例(69.2%)で、HCQ 投与群がわずかに低い値だった(カイ二乗検定 $p=0.0968$)。C-cell adenoma と carcinoma, Follicular adenoma と carcinoma はいずれも非投与群に比べ HCQ 投与群が低い発生率であったが、有意差は出なかった。放射線誘発 Follicular adenoma と carcinoma の腫瘍面積は、非投与群は $20.876 \pm 11.484 \text{ mm}^2$ ($n=8$) に対し、HCQ 投与群は 0.891 ± 0.267 ($n=8$) ($p=0.104$) で低値だった。Follicular carcinoma(FC) の 1 視野あたりの Ki-67 陽性細胞数は、非投与群は 167.917 ± 39.359 ($n=4$) に対し、HCQ 投与群 64.445 ± 24.222 ($n=3$) で低値だった ($p=0.0972$)。RT2 profiler PCR Array によるオートファジー関連遺伝子の発現を調べた結果、非投与群の FC では腫瘍壊死因子の一つである

Tnfsf10 の有意な増加と *Dapk1* の有意な低下が見られ、オートファジーの形成に関わる *Becn1*, *Map1lc3a* や *Mapt*, *Pim2* の低下が見られるのに対し、HCQ 投与群の FC は *Atg101* の増加と *Dapk1* や *Pim2* の低下は見られたのみであった(図 5)。

HCQ 前投与による慢性期の放射線誘発甲状腺腫瘍の発生率は非投与に比べてわずかに低く、Follicular adenoma と carcinoma の腫瘍面積や増殖細胞数は低く、FC のオートファジー関連遺伝子の低下も見られなかった。HCQ 前投与により腫瘍の発生が抑制されている可能性が示唆されたが、今回有意差を出すのに十分な数が足りなかったため、さらなる検討が必要である。また、HCQ の発癌の抑制機構を調べるため、今回行った 24 時間までの急性期の反応では肝臓では HCQ 投与のアポトーシスの増加が見られたが、甲状腺では確認できなかった。損傷を受けた細胞がアポトーシスにより排除されることで腫瘍が抑制される可能性が考えられるが、今後 HCQ 投与群の照射後 1, 2, 6 カ月後の変化も調べる必要がある。

a

0Gy	C-cell hyperplasia	C-cell adenoma	C-cell carcinoma	Follicular hyperplasia	Follicular adenoma	Follicular carcinoma
Cont (n=7)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14.29%)	0 (0%)	1 (14.29%)	0 (0%)
HCQ (n=10)	10 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)
4Gy						
Cont (n=15)	1 (6.67%)	5 (33.3%)	1 (6.67%)	2 (13.33%)	4 (26.67%)	3 (20%)
HCQ (n=13)	3 (23.08%)	2 (15.38%)	1 (7.69%)	0 (0%)	3 (23.08%)	2 (15.38%)

b

0Gy	C-cell adenoma+carcinoma	Follicular adenoma+carcinoma	total tumor
Cont (n=7)	1 (14.29%)	1 (14.29%)	1 (14.3%)
HCQ (n=10)	0 (0%)	1 (10%)	1 (10%)
4Gy			
Cont (n=15)	6 (40%)	6 (40%)	14 (93.3%)
HCQ (n=13)	3 (23.08%)	4 (30.77%)	9 (69.2%)

表 1 HCQ 投与群と非投与群の放射線誘発甲状腺腫瘍の分類

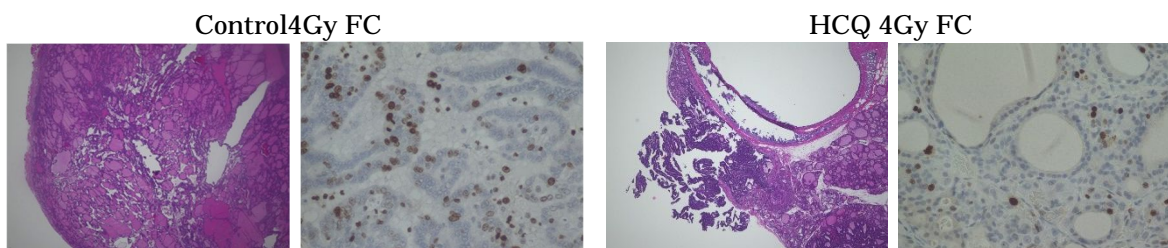


図 4 非投与と HCQ 投与の放射線誘発 Follicular carcinoma(FC)の H.E.像と Ki-67 染色

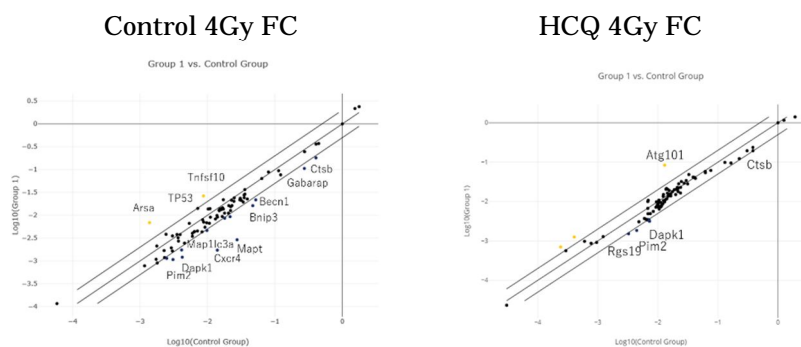


図 5 RT² profiler PCR Array による非投与と HCQ 投与の Follicular carcinoma のオートファジー関連遺伝子の変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 1. Shichijo K, Takatsuji T, Fukumoto M, Nakashima M, Matsuyama M and Sekine I	4. 巻 4 (6)
2. 論文標題 Autoradiographic analysis of internal plutonium radiation exposure in Nagasaki atomic bomb victims.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e00666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon. 2018. e00666, 2018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 藤本成明、松山睦美、中島正洋	4. 巻 93号特集号
2. 論文標題 新生仔ラット甲状腺の電離放射線への感受性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 長崎医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 361, 362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松山睦美、七條和子、土屋 誉、米田純也、近藤久義、松田勝也、三浦史郎、関根一郎、中島正洋	4. 巻 93号特集号
2. 論文標題 アミノ酸混合物シスチン・テアニンの放射線防護効果：前投与による急性小腸・骨髄障害と長期生存率への影響	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 長崎医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 367, 369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三浦史郎、近藤久義、松田勝也、ムサジャノワジャンナ、松山睦美、中島正洋	4. 巻 71(4)
2. 論文標題 長崎原爆被爆者組織バンクの経過報告 (第4報) : 凍結保存期間とRNAの品質について	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 広島医学	6. 最初と最後の頁 335, 338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Doi Ryoichiro, Tsuchiya Tomoshi, Mitsutake Norisato, Nishimura Satoshi, Matsuu-Matsuyama Mutsumi, Nakazawa Yuka, Ogi Tomoo, Akita Sadanori, Yukawa Hiroshi, Baba Yoshinobu, Yamasaki Naoya, Matsumoto Keitaro, Miyazaki Takuro, Kamohara Ryotaro, Hatachi Go, Sengyoku Hideyori et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Transplantation of bioengineered rat lungs recellularized with endothelial and adipose-derived stromal cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-09115-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujimoto N, Matsuu-Matsuyama M, Nakashima M	4. 巻 67(2)
2. 論文標題 Morphological and functional changes in neonatally X-irradiated thyroid gland in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 231-240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0245	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurashige T, Nakajima Y, Shimamura M, Matsuyama M, Yamada M, Nakashima M, Nagayama Y	4. 巻 160(9)
2. 論文標題 Basal autophagy deficiency causes thyroid follicular epithelial cell death in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 2085-2092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2019-00312	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuu-Matsuyama M, Shichijo K, Tsuchiya T, Kondo H, Miura S, Matsuda K, Sekine I, Nakashima M	4. 巻 78
2. 論文標題 Protective effects of a cystine and theanine mixture against acute radiation injury in rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Environmental Toxicology and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 103395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.etap.2020.103395	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 中島正洋	4. 巻 38(2)
2. 論文標題 特集 甲状腺腫瘍 変貌する疾患概念 放射線と甲状腺癌がん	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 156-162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松山睦美、七條和子、松田勝也、三浦史郎、近藤久義、中島正洋	4. 巻 73(4)
2. 論文標題 ラット甲状腺の急性期放射線感受性におけるオートファジーの影響	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 広島医学	6. 最初と最後の頁 207-210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 松山睦美、七條和子、土屋 誉、米田純也、近藤久義、松田勝也、三浦史郎、関根一郎、中島正洋
2. 発表標題 アミノ酸混合物シスチン・テアニンの放射線防護効果：前投与による急性小腸・骨髄障害と長期生存率への影響
3. 学会等名 第59回原子爆弾後障害研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuko Shichijo, Mutsumi Matsuyama, Hisayoshi Kondo, Takashi Tuchiya, Junya Yoneda, Katsuya Matsuda, Shiro Miura, Ichiro Sekine and Masahiro Nakashima
2. 発表標題 Protective effects of amino acids cystine and theanine against radiation injury of colon
3. 学会等名 日本放射線影響学会第61回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuji Nagayama, Tomomi Kurashige, Mika Shimamura, Mutsumi Matsuyama and Masahiro Nakashima
2. 発表標題 Basal Autophagy Deficiency Causes Thyroid Follicular Epithelial Cell Death in Mice
3. 学会等名 The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage Research Center for Radiation Disaster Medical Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuko Shichijo, Mutsumi Matsuyama, Takashi Tsuchiya, Junya Yoneda, Hisayoshi Kondo, Katsuya Matsuda, Shiro Miura, Ichiro Sekine and Masahiro Nakashima
2. 発表標題 Protective effects of amino acid mixture cystine and theanine: Effects on acute radiation injury of colon
3. 学会等名 The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage Research Center for Radiation Disaster Medical Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 9. 松山睦美、七條和子、近藤久義、土屋 誉、米田純也、松田勝也、三浦史郎、関根一郎、中島正洋
2. 発表標題 アミノ酸混合物シスチン・テアニンの放射線防護効果：急性小腸障害への影響
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 1. 松山睦美、七條和子、近藤久義、土屋 誉、米田純也、松田勝也、三浦史郎、関根一郎、中島正洋
2. 発表標題 アミノ酸混合物シスチン・テアニンの放射線防護効果：前投与による生存率と急性小腸障害への影響
3. 学会等名 第60回日本放射線影響学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mutsuni Matsuyama, Kazuko Shichijo, Takashi Tsuchiya, Junya Yoneda, Hisayoshi Kondo, Katsuya Matsuda, Shiro Miura, Ichiro Sekine, Masahiro Nakashima
2. 発表標題 Protective effects of amino acid mixture cystine and theanine on acute radiation-injury of small intestine
3. 学会等名 The 2nd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsuu-Matsuyama M, Shichijo K, Matsuda K, Miura S, Kondo H, Nakashima M
2. 発表標題 Age-dependent effects on radiation-induced thyroid cancer and autophagy-related gene expression with rat model
3. 学会等名 16th International Congress of Radiation Research 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 七條和子、松山睦美、近藤久義、土屋誉、米田純也、松田勝也、三浦史郎、関根一郎、中島正洋
2. 発表標題 アミノ酸混合物シスチン・テアニンの放射線防護効果：前後投与による生存率と急性大腸障害への影響
3. 学会等名 第60回日本放射線影響学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 七條和子、松山睦美、近藤久義、土屋誉、米田純也
2. 発表標題 アミノ酸混合物シスチン・テアニンの放射線防護効果：急性大腸障害への影響
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松山睦美、七條和子、松田勝也、三浦史郎、近藤久義、中島正洋
2. 発表標題 ラット甲状腺の急性期放射線感受性におけるオートファジーの影響
3. 学会等名 第60回原子爆弾後障害研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松山睦美、七條和子、松田勝也、三浦史郎、近藤久義、中島正洋
2. 発表標題 ラット甲状腺の急性期放射線感受性におけるオートファジー阻害剤ヒドロキシクロロキンの影響
3. 学会等名 日本放射線影響学会第62回大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>長崎大学原爆後障害医療研究所 https://www-sdc.med.nagasaki-u.ac.jp/index-sjis.html</p> <p>長崎大学原爆後障害医療研究所 腫瘍・診断病理学研究分野（原研病理） http://www-sdc.med.nagasaki-u.ac.jp/pathology/</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中島 正洋 (NAKASHIMA Masahiro) (50284683)	長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授 (17301)	