

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07424

研究課題名(和文)放射線誘発甲状腺発がん過程の網羅的分子病理解析：miRNAと変異シグネチャー

研究課題名(英文)Comprehensive molecular pathologic analyses during radiation-induced thyroid carcinogenesis: miRNA and mutation signature

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：1)ラット放射線誘発甲状腺発がんモデルにより、被ばく後がんに至るまでの分子変化を経時的に解析し、mRNA発現解析にてcdkn1a mRNA発現亢進が被ばく甲状腺の良い指標になること、若齢被ばく甲状腺発がんリスク亢進にオートファジー不全が関与する可能性のあることを報告した。2)「長崎被爆者腫瘍組織バンク」試料を用いた全ゲノム解析を実施し、近距離被ばく群と対照群との間で、甲状腺がんと肺がんでのStructural variation (SV)サイズの分布に有意差のあること、近距離被ばく群ではSV接合部のMicrohomology deletionのサイズが有意に大きいことが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

原爆被爆者の晩発影響としての癌化の特異的変異シグネチャーは明らかになっていないが、本研究はそのシグネチャーにつながる成果である。被爆者腫瘍細胞に記憶されている放射線被ばくにより一生涯持続される晩発性発がん影響を、分子遺伝学的に証明することにつながる。「長崎被爆者腫瘍組織バンク」は2008年から開始し2022年12月末までに、799名から854例の組織を収集した。新型コロナウイルスの影響で試料収集数が著減した。被爆から63年後の2008年以降に切除された検体からでも、放射線被ばく影響を見出すこと可能であり、組織収集を強化する必要がある。

研究成果の概要(英文)：1) This study comprehensively analyzed the alterations of molecular transcripts in thyroid tissues after radiation using a rat radiation-induced thyroid carcinogenesis model, and reported that cdkn1a mRNA expression is a good indicator for exposed thyroid glands from pre-cancer phase and that autophagy insufficiency may be involved in the increased risk of carcinogenesis of the young-exposed thyroid gland. 2) Whole-genome analysis using samples from the Nagasaki Atomic Bomb Survivors Tumor Tissue Bank revealed a significant difference in the distribution of Structural variation (SV) size of both thyroid and lung cancers between the proximal-distance exposure group and the control group, and that the size of the Microhomology deletion at the SV breakpoint was significantly larger in cases of the proximal-distance exposure group.

研究分野：腫瘍・診断病理学、特に甲状腺がん病理、放射線病理、分子病理学

キーワード：Radiation-induced cancer Animal model Thyroid cancer Atomic bomb survivors Radiation signature

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

長崎大学原爆後障害医療研究所は、被爆医科大学として長年にわたる放射線人体影響研究の歴史を有し、関連疾患のリスク管理や発症メカニズムの解明研究とともに、研究試料の保存にも貢献している。チェルノブイリや東日本大震災後の原発事故をはじめ、放射線汚染事故が国内外で多発している現実や、医療被ばくを含む低線量影響評価の必要性を考慮すると、現代社会における放射線人体影響研究の社会的要請は今なお高い。東京電力福島第一原子力発電所での放射線汚染事故後、若年被ばく甲状腺がんへの社会的懸念から、福島県民健康管理調査プログラムが策定された。原爆被爆者の長期コホート研究では放射線被ばくの発がん影響が疫学的に明らかにされていることから、福島での原発事故後、被ばくの影響がどの程度重大でどこまで許容できるのかといった議論がなされてきた。疫学的データは集団を対象としたリスク比として表現され、個人の放射線影響評価は曖昧となるため、生物学的エビデンスに基づくリスク評価の方法論の確立は重要な課題である。福島では2011年10月から2014年10月の期間に、事故時18歳未満の被災者296,253人中84例の甲状腺がんが発見されている[Sci Rep 2015;20:16976]。福島での小児甲状腺癌の罹患率は37.3/10万人・年と算出され、一般に報告されている罹患率の1/100万人・年よりはるかに高いが、非被災地を対照とした結果との間に有意差は認められなかった[Clin Oncol 2016;28:263-71]。チェルノブイリ事故後の小児甲状腺がんとは推定被ばく線量、潜伏期、発症年齢、遺伝子異常の種類の違いは明白で、スクリーニング効果であって被ばくの影響とは考えにくい。県民の不安は未だに払拭されていない。今後も多くの甲状腺がんが発見されることが予想され、疫学的解析のみでなく、分子病理学的観点から放射線の関与やがん発生過程を客観的に評価する学術的基盤や予測バイオマーカーが必要である。

2. 研究の目的

放射線晩発障害としての固形がん研究では、疫学的な放射線関連を個体レベルのリスクとして評価するための生物学的分子指標の探索が一つの重要課題として残っている。その中で、放射線被ばく後の発がんリスクを予測する特異的バイオマーカーを経時的に探索するためには、動物モデルでの解析が必要不可欠である。我々は、ラット放射線誘発甲状腺がんモデルを用いて、正常に見える組織からがん発生までの過程のゲノム変化蓄積状況や遺伝子発現プロファイルを明らかにすることに取り組んでいる。本研究では、(1)発がんまでの甲状腺組織や血液を用いてmicroRNA(miRNA)の発現を網羅的に解析して、liquid biopsyへの応用の基盤とすること、(2)ヒトやラットのがん組織で放射線誘発甲状腺がんの遺伝子変異シグネチャーを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) モデル動物について：放射線誘発固形がん発生メカニズム解明が困難な理由のひとつは、ヒト放射線関連腫瘍組織では分子病理学的変化の蓄積を経時的に解析できないことにある。我々のラット放射線誘発甲状腺がんモデルでは、4Gyの局所外照射により16ヶ月後に30%以上の頻度で浸潤がんを発症する。低線量(0.1Gy)から高線量(4Gy)まで放射線照射後経時的に甲状腺組織を採取することで、がん発生過程でのゲノム変異の蓄積を時間経過で観察できる優れたモデルである。放射線被ばくという腫瘍原性の明らかなモデル動物により、がん発生まで経時的に分子異常の蓄積、発現変化を解析出来る。

(2) 発がん過程での甲状腺組織と血液を用いたmiRNAの網羅的解析：X線0.1、1、4Gyを前頸部に局所照射後6、12、16ヶ月で採取した甲状腺組織と血液を対象に、RNA-seqによりmiRNAの発現量を網羅的に明らかにする。血液からはExosomeをExoScreen法(Yoshioka Y, *et al.* Nat Commun 2014;5:3591)で濃縮し、内包されるmiRNAを定量的に明らかにする。被ばく特異的バイオマーカーとなるmiRNAを同定し、別に作成するモデル動物(validation set)により妥当性を検証する。

(3) 「長崎原爆被爆者腫瘍組織バンク」について：2008年4月より長崎大学グローバルCOEプログラム「放射線健康リスク制御国際戦略拠点」のプロジェクトのひとつとして、「長崎原爆被爆者腫瘍組織バンク」を立ち上げ、新鮮凍結試料の収集を行っている[Lancet 2015;386:1738]。本バンクは、外照射単回全身被ばくで線量推定が正確な被爆者集団の、甲状腺、乳腺、肺など放射線との関連が示唆されている固形がんとその周囲正常部の凍結組織、抽出DNA・RNAを対象としたバイオリソースで、ヒトへの放射線被ばくの長期影響を網羅的に解析するために必要不可欠である。2019年9月末までに749名の被爆者より801例の腫瘍を収集している。今後も継続し、品質チェックした試料の分注・保管を進める。

(4)「長崎被爆者腫瘍組織バンク」試料とラット放射線誘発甲状腺がん組織の遺伝子変異シグネチャー解析：「長崎被爆者腫瘍組織バンク」のヒトの放射線関連腫瘍組織から抽出した DNA を用いて、次世代シーケンサー (NGS) にて全ゲノム解析を行う。ラットの自然発症甲状腺がん、放射線誘発甲状腺がん、化学的甲状腺がんの組織像は特徴的で、各々ヒト甲状腺の髄様がん、乳頭がん、濾胞がんに類似する。各々から DNA を抽出し、次世代シーケンサー (NGS) にて全ゲノム解析を行い、変異シグネチャーを同定する。

4. 研究成果

(1) ラット放射線誘発甲状腺がんモデルにより、被ばく後がんに至るまでの分子変化を経時的に解析し、mRNA 発現解析にて、がん発症以前から DNA 損傷応答、細胞周期調節系、細胞接着因子の有意な変化を認め、非照射群と比較し照射群ではがん、非がん組織ともに、*atm*, *53bp1*, *xrcc4* 発現は低下、*cdk1*, *cdkn1a*, *cdkn2a* 発現は亢進、*cldn4*, *cldn9*, *ctnnb1* 発現は低下を示すことが判明した。その中で 4Gy 照射 16 ヶ月後の非腫瘍組織でいくつかのバイオマーカー候補を同定し、droplet digital PCR による *cdkn1a* mRNA 発現亢進が被ばく甲状腺の良い指標になることを報告した[J Radiat Res 2021;5;62(Suppl1):i78-i87]。さらに、被ばく甲状腺がんの分子疫学的特徴のひとつである、若齢被ばくによるリスク亢進メカニズムについてラットモデルで解析した。これまでの検討で、急性期応答として、増殖活性が高い若齢では、高齢と比べ照射後急激に増殖細胞数が低下し、アポトーシスは誘導されず、オートファジー関連分子の発現が亢進することが判明した。一方、若齢被ばくラット甲状腺組織では、高齢被ばく群に比べ高率かつ多発性に腫瘍が発生し、発がん期においてオートファジーを構成する分子の mRNA の多くが減少する。発生した放射線誘発甲状腺がんでは、オートファジーの実行に必要な隔離膜の構成分子である LC3 と p62 の発現が抑制されていることを見出した [Sci Rep 2021;27;11(1):19096]。これらの結果は、若齢被ばく甲状腺がんリスク亢進がオートファジー不全に基づく事を示している、さらにオートファジーの抑制による放射線誘発甲状腺がんへの影響を検討する必要がある。一方、血液中の Exosome は ExoScreen 法で濃縮するが、方法は未だ検討中で、miRNA については継続研究中である。

(2) ヒトの放射線関連腫瘍組織バンクとして貴重な「長崎被爆者腫瘍組織バンク」の試料を用いて、全ゲノム解析を実施した。特に若齢近距離被ばく群で放射線の関与が高率である、甲状腺がんと肺がんの DNA を対象に、近距離被ばく群合計 20 例、対照群として遠距離被ばく/被爆体験者からの 16 例を解析してデータを得た。近距離群では合計 2,046 の structural variants (SVs) を検出した。甲状腺がんの SV 検出数は顕著に少なく、1kb 以下の小規模 SV が大半を占めていた。対照群では合計 1,211 の SVs を検出した。肺がん、甲状腺がんともに、単純な SV 検出数の比較 (exact Wilcoxon rank sum test) では、近距離群と対照群の間に有意差は見られなかったが、近距離群と対照群との間に、肺がん、甲状腺がんともに、Deletion, Tandem-duplication, Inversion において SV サイズの分布に有意な差のあることが判明した。さらに、SV breakpoint (接合部) の Microhomology deletion のサイズが近距離群で有意に大きいことが判明した。Microhomology deletion は微小な相同配列 (4bp-15bp) の一部欠失を意味し、機序としてはマイクロホモロジー媒介末端結合 (MMEJ) の関与が考えられていて、DNA 二重鎖切断後の DNA 合成結合によって生じる。今後、SV シグネチャーについての解析をすすめていく。さらに、近距離群の肺がんから、新たな融合遺伝子 *CHAF1A::HDGFR2* が同定された。いずれの遺伝子も 5 番染色体上に存在し、両者の 3' 末端側の欠失による再結合により生じる。*CHAF1A* (Chromatin Assembly Factor 1 Subunit A) は DNA 修復機能を有し、*HDGFR2* (Hepatoma-derived growth-factor related protein 2) は細胞増殖や homologous recombination repair に機能していて、肺がん発生への関与についてさらなる検討が必要である。Single Base substitution についても情報を得ていて、変異シグネチャーの種類も同定し、二つの癌腫の間に共通する Recurrent な変異遺伝子も見出している。今後、「長崎被爆者腫瘍組織バンク」から、近距離被ばく群からの異なる癌腫を用いて、Validation を計画している。これらの成果は、人体中に記憶されている放射線被ばくにより一生涯持続される晩発性発がん影響を、疫学的にではなく、分子遺伝学的に証明することにつながる。

「長崎被爆者腫瘍組織バンク」では 2022 年 12 月末までに、799 名から 854 例の組織を収集した。2020 年の新型コロナウイルスパンデミックで試料収集数が著減しており、貴重な近距離被爆者腫瘍のバンキングが危機的であることを報告した[Radiat Res 2021;196:323-325]。原爆被爆から 63 年後の 2008 年以降に切除された被爆者腫瘍をもってしても、放射線被ばく影響は解析できる可能性がある。我々のシミュレーションでは 2026 年には、被爆者腫瘍の新鮮標本の収集機会はゼロとなる見込みである。分子異常解析を急ぐと共に組織収集を強化する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Ihara Makoto, Shichijo Kazuko, Ashizawa Kiyoto, Matsuda Katsuya, Otsubo Ryota, Horie Ichiro, Nakashima Masahiro, Kudo Takashi	4. 巻 61
2. 論文標題 Relationship between thyroid tumor radiosensitivity and nuclear localization of DNA-dependent protein kinase catalytic subunit	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 511 ~ 516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rraa032	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 Mussazhanova Zhanna, Shimamura Mika, Kurashige Tomomi, Ito Masahiro, Nakashima Masahiro, Nagayama Yuji	4. 巻 111
2. 論文標題 Causative role for defective expression of mitochondria eating protein in accumulation of mitochondria in thyroid oncocytic cell tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2814 ~ 2823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14501	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 Mutsumi, Shichijo Kazuko, Tsuchiya Takashi, Kondo Hisayoshi, Miura Shiro, Matsuda Katsuya, Sekine Ichiro, Nakashima Masahiro	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 ~ 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 Shimamura Mika, Kurashige Tomomi, Kumatov Rasul, Nakashima Masahiro, Nagayama Yuji	4. 巻 69
2. 論文標題 Acceleration of BRAFV600E-induced thyroid carcinogenesis by TGF signal deficiency in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine	6. 最初と最後の頁 571 ~ 577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12020-020-02298-1	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 95
2. 論文標題 放射線誘発がん研究における「長崎被爆者腫瘍組織バンク」と動物モデルの意義	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 長崎医学雑誌	6. 最初と最後の頁 225-229
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
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 -

1. 著者名 中島正洋	4. 巻 38
2. 論文標題 甲状腺腫瘍-変貌する疾患概念- 「発生・進展のメカニズム」放射線と甲状腺がん	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 病理と臨床・別刷	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 Fujimoto Nariaki、Matsuu-Matsuyama Mutsumi、Nakashima Masahiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Single neonatal irradiation induces long-term gene expression changes in the thyroid gland, which may be involved in the tumorigenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 23620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-03012-5	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 IMAIZUMI TOSHINOBU, MATSUDA KATSUYA, TANAKA KEI, KONDO HISAYOSHI, UEKI NOZOMI, KUROHAMA HIROKAZU, OTSUBO CHIEKO, MATSUOKA YUKI, AKAZAWA YUKO, MIURA SHIRO, NAKASHIMA MASAHIRO	4. 巻 41
2. 論文標題 Detection of Endogenous DNA Double-strand Breaks in Oral Squamous Epithelial Lesions by P53-binding Protein 1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4771 ~ 4779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.15292	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 Mutsumi, Shichijo Kazuko, Matsuda Katsuya, Fujimoto Nariaki, Kondo Hisayoshi, Miura Shiro, Kurashige Tomomi, Nagayama Yuji, Nakashima Masahiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Age-dependent effects on radiation-induced carcinogenesis in the rat thyroid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-98481-z	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 Kamma Hiroshi, Kameyama Kaori, Kondo Tetsuo, Imamura Yoshiaki, Nakashima Masahiro, Chiba Tomohiro, Hirokawa Mitsuyoshi	4. 巻 69
2. 論文標題 Pathological diagnosis of general rules for the description of thyroid cancer by Japanese Society of Thyroid Pathology and Japan Association of Endocrine Surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 139 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0388	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 Akazawa Yuko, Araki Yuko, Miura Shiro, Kondo Hisayoshi, Hata Tomoko, Nakashima Masahiro	4. 巻 196
2. 論文標題 End of an Era of Sample Collection for the Nagasaki Atomic Bomb Survivor's Tumor Tissue Bank	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiation Research	6. 最初と最後の頁 323-325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1667/RADE-21-00058.1	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 Kurohama Hirokazu, Matsuda Katsuya, Kishino Mio, Yoshino Miruki, Yamaguchi Yuka, Matsuu-Matsuyama Mutsumi, Kondo Hisayoshi, Mitsutake Norisato, Kinoshita Akira, Yoshiura Ko-ichiro, Nakashima Masahiro	4. 巻 62
2. 論文標題 Comprehensive analysis for detecting radiation-specific molecules expressed during radiation-induced rat thyroid carcinogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 i78 ~ i87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rraa139	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 Sato Ayako, Matsuda Katsuya, Motoyama Takahiro, Mussazhanova Zhanna, Otsubo Ryota, Kondo Hisayoshi, Akazawa Yuko, Higuchi Miyoko, Suzuki Ayana, Hirokawa Mitsuyoshi, Miyauchi Akira, Nagayasu Takeshi, Nakashima Masahiro	4. 巻 10
2. 論文標題 53BP1 expression as a biomarker to differentiate thyroid follicular tumors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Connections	6. 最初と最後の頁 309 ~ 315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/EC-20-0630	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 Mussazhanova Z, Rogounovitch T, Saenko V, Krykpayeva A, Espenbetova M, Azizov B, Kondo Hi, Matsuda K, Kalmatayeva Z, Issayeva R, Yeleubayeva Z, Madiyeva M, Mukanova A, Sandybayev M, Bolsynbekova S, Kozykenova Z, Yamashita S, Nakashima M	4. 巻 11
2. 論文標題 The Contribution of Genetic Variants to the Risk of Papillary Thyroid Carcinoma in the Kazakh Population: Study of Common Single Nucleotide Polymorphisms and Their Clinicopathological Correlations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 543500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2020.543500	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 Ueda Mayu, Matsuda Katsuya, Kurohama Hirokazu, Mussazhanova Zhanna, Sailaubekova Yerkezhan, Kondo Hisayoshi, Shimizu Tomoki, Takada Nami, Matsuoka Yuki, Otsubo Chieko, Sato Shinya, Yamashita Hiroyuki, Kawakami Atsushi, Nakashima Masahiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Molecular Pathological Characteristics of Thyroid Follicular-Patterned Tumors Showing Nodule-in-Nodule Appearance with Poorly Differentiated Component	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3577 ~ 3577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14153577	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 Sakamoto Hikaru, Ando Koji, Imaizumi Yoshitaka, Mishima Hiroyuki, Kinoshita Akira, Kobayashi Yuji, Kitasono Hideaki, Kato Takeharu, Sawayama Yasushi, Sato Shinya, Hata Tomoko, Nakashima Masahiro, Yoshiura Koh Ichiro, Miyazaki Yasushi	4. 巻 113
2. 論文標題 Alvocidib inhibits IRF4 expression via super enhancer suppression and adult T cell leukemia/lymphoma cell growth	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4092 ~ 4103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15550	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 Matsumura Kazuki, Kawano Hiroaki, Kurobe Masaya, Akashi Ryohei, Yoshimuta Tsuyoshi, Ikeda Satoshi, Ueki Nozomi, Nakashima Masahiro, Maemura Koji	4. 巻 61
2. 論文標題 Delayed Acute Perimyocarditis and Bilateral Facial Nerve Palsy in a Patient with COVID-19	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2327 ~ 2332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9752-22	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 Kamma Hiroshi, Kameyama Kaori, Kondo Tetsuo, Imamura Yoshiaki, Nakashima Masahiro, Chiba Tomohiro, Hirokawa Mitsuyoshi	4. 巻 69
2. 論文標題 Pathological diagnosis of general rules for the description of thyroid cancer by Japanese Society of Thyroid Pathology and Japan Association of Endocrine Surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 139 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0388	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 Saito Rie, Tada Yui, Oikawa Daisuke, Sato Yusuke, Seto Makiko, Satoh Akira, Kume Kodai, Ueki Nozomi, Nakashima Masahiro, Hayashi Shintaro, Toyoshima Yasuko, Tokunaga Fuminori, Kawakami Hideshi, Kakita Akiyoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Spinocerebellar ataxia type 17-digenic TBP/STUB1 disease: neuropathologic features of an autopsied patient	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-022-01486-6	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 Otsubo Chieko, Mussazhanova Zhanna, Kurohama Hirokazu, Shalgimbayeva Gulzira, Ueki Nozomi, Matsuoka Yuki, Madiyeva Madina, Sato Shinya, Yamashita Hiroyuki, Nakashima Masahiro	4. 巻 24
2. 論文標題 A New Indicator to Differentiate Thyroid Follicular Inclusions in Cervical Lymph Nodes from Patients with Thyroid Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 490 ~ 490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24010490	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 -

[学会発表] 計26件(うち招待講演 4件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Nakashima M
2. 発表標題 Detection of radiation-induced late effects in precancerous tissues from human skins and rat thyroid glands
3. 学会等名 The 4th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for radiation Disaster Medical Science (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kurohama H, Matsuda K, Matsuyama M, Kinoshita A, Yoshiura K, Nakashima M
2. 発表標題 Comprehensive analysis of radiation-specific molecular markers during rat radiation-induced thyroid carcinogenesis
3. 学会等名 The 4th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島正洋
2. 発表標題 甲状腺濾胞性腫瘍とゲノム不安定指標53BP1発現解析
3. 学会等名 第32回日本内分泌外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島正洋
2. 発表標題 ヒト放射線関連皮膚がんとラット放射線誘発甲状腺がんの分子病理学的特徴
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊東正博、ボグダノワチアナ、サエンコウラディミール、三浦史郎、中島正洋、山下俊一
2. 発表標題 チェルノブイリ原発事故後甲状腺がんの病理学的特徴
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水智貴、松田勝也、高田奈美、黒瀨大和、Mussazhanova Zhanna、Sailaubekova Yerkezhan、大坪智恵子、佐藤伸也、山下弘幸、中島正洋
2. 発表標題 結節内結節を伴う甲状腺良性結節の53BP1による分子病理学的特徴解析
3. 学会等名 第24回日本臨床内分泌病理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒瀨大和、松田勝也、木住野美緒、松山睦美、赤澤祐子、木下 晃、吉浦孝一郎、中島正洋
2. 発表標題 ラット放射線誘発甲状腺癌モデルによる被曝特異的分子マーカーの網羅的探索
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Matsuda K, Kurohama H, Kuwatsuka Y, Iwanaga A, Murota H, Nakashima M
2. 発表標題 Detection of genomic instability as a late phase radiation effect in human epidermis surrounding radiation-induced skin cancers
3. 学会等名 The 5th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for radiation Disaster Medical Science (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒瀨大和、松田勝也、本山高啓、ムサジャノワジャンナ、大坪智恵子、松岡優毅、新藤久和、山下弘幸、中島正洋
2. 発表標題 腫瘍内不均一のみられる甲状腺Well-differentiated carcinoma(WDC)、NOSの1例
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matsuda K, Kurohama H, Kuwatsuka Y, Iwanaga A, Murota H, Nakashima M
2. 発表標題 Detection of Genome Instability as a Late Phase Radiation Effect in Human Epidermis Surrounding Radiation-Induced Skin Cancers
3. 学会等名 The 6th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Reserch Center for Radiation Disaster Medical Science (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakashima M
2. 発表標題 Main revised points of the 2022 WHO classification of thyroid cancer
3. 学会等名 Scientific and practical aspects of the treatment and diagnosis of oncological diseases (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mussazhanova Z, Otsubo C, Kurohama H, Shalgimbayeva G, Ueki N, Matsuoka Y, Madiyeva M, Sato S, Yamashita H, Nakashima M
2. 発表標題 A new indicator to differentiate thyroid follicular inclusions in the cervical lymph nodes from patients with thyroid cancer
3. 学会等名 Scientific and practical aspects of the treatment and diagnosis of oncological diseases (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ueda M, Matsuda K, Kurohama H, Mussazhanova Z, Sailaubekova Y, Kondo H, Matsuoka Y, Otsubo C, Sato S, Yamashita H, Kawakami A, Nakashima M
2. 発表標題 Molecular Pathological Characteristics of Benign Thyroid Nodules with Poorly Differentiated Component
3. 学会等名 34th European Congress of Pathology (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田勝也、中島正洋
2. 発表標題 「子宮頸部細胞診AGCの診断と臨床」長崎県における子宮頸部細胞診AGC の現状と課題
3. 学会等名 第37回日本臨床細胞学会九州連合会学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤澤祐子、宮明寿光、中島正洋、中尾一彦
2. 発表標題 NAFLDにおけるアポトーシスシグナル解明の進歩
3. 学会等名 2022年度日本アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島正洋
2. 発表標題 甲状腺腫瘍の 2022 年 WHO 病理分類の主な改訂ポイント
3. 学会等名 第26回日本臨床内分泌病理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島正洋、松田勝也
2. 発表標題 甲状腺濾胞性腫瘍のLBC検体を対象としたDNA損傷応答分子3BP1発現解析
3. 学会等名 第63回日本臨床細胞学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤澤祐子、中島正洋
2. 発表標題 End of sample collection for the Nagasaki Atomic Bomb Survivor's Tissue Bank 長崎被爆者組織バンク収集におけるCovid-19 パンデミックのインパクト
3. 学会等名 日本放射線影響学会第65回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田勝也、上田真由、Mussazhanova Zhanna、Saiaubekova Yerkezhan、黒濱大和、松岡優毅、大坪智恵子、佐藤伸也、山下弘幸、中島正洋
2. 発表標題 充実性成分を呈する結節内結節型甲状腺結節の分子病理学的特徴解析
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田真由、松田勝也、黒濱大和、Mussazhanova Zhanna、Yerkezhan Sailaubekova、近藤久義、松岡優毅、大坪智恵子、佐藤信也、山下弘幸、川上 純、中島正洋
2. 発表標題 低分化成分を有する非浸潤性甲状腺結節の分子病理学的特徴解析
3. 学会等名 第9回日本甲状腺病理学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田勝也、佐藤綾子、樋口観世子、鈴木彩菜、廣川満良、中島正洋
2. 発表標題 甲状腺細胞診検体を用いた DNA 損傷応答分子 53BP1 発現型解析による濾胞性腫瘍診断の試み
3. 学会等名 第26回日本臨床内分泌病理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田真由、松田勝也、黒濱大和、Mussazhanova Zhanna、Yerkezhan Sailaubekova、近藤久義、松岡優毅、大坪智恵子、佐藤信也、山下弘幸、川上 純、中島正洋
2. 発表標題 低分化成分を有する結節内結節型甲状腺良性結節の分子病理学的特徴解析
3. 学会等名 第65回日本甲状腺学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤澤祐子、中島正洋、三浦史郎
2. 発表標題 長崎被爆者組織バンク収集におけるコロナインパクト
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤澤祐子、川崎寛子、田淵真惟子、中尾一彦、中島正洋
2. 発表標題 p53-binding protein 1 免疫染色法による咽頭扁平上皮に多段階発がんにおける遺伝子損傷応答
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上木 望、赤澤祐子、三浦史郎、松田勝也、黒瀨大和、今泉利信、近藤久義、中島正洋
2. 発表標題 食道扁平上皮癌と53BP1核内フォーカス形成
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤本成明、松山睦美、中島正洋
2. 発表標題 ラット新生仔期被曝による甲状腺腫瘍化に関与する遺伝子発現変化 II-低ヨード腫瘍化モデルの解析
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 恒吉 正澄、小田 義直、相島 慎一、中島 正洋	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 374
3. 書名 わかりやすい病理学(改訂第7版)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	吉浦 孝一郎 (YOSHIURA KOICHIRO) (00304931)	長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授 (17301)	
研究分担者	柴田 龍弘 (SHIBATA TATSUHIRO) (90311414)	東京大学・医科学研究所・教授 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関