

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08886

研究課題名(和文) 小児期放射線被曝による甲状腺機能への影響と障害メカニズムの解明

研究課題名(英文) Changes in morphology and function of neonatally X-irradiated thyroid gland in rats

研究代表者

藤本 成明 (Fujimoto, Nariaki)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・准教授

研究者番号：40243612

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：小児期の放射線被曝による甲状腺癌発症リスクはよく知られるが、小児期甲状腺が放射線高感受性であるメカニズムは不明のままである。本研究では、新生仔ラット頸部X線照射による甲状腺系への影響を解析した。新生仔期被曝により、甲状腺に形態的・機能的影響があることが示された。Fas遺伝子発現を介して継続的にアポトーシスが上昇し、分化マーカーMct8、Lat2/4の発現が低下した。これらの影響は新生仔期被曝に特異的であり、誘発された形態的・遺伝子発現変化は継続的であった。よって、小児期被曝に特異的に長期的な遺伝子発現変化が誘導されることが、小児期甲状腺が放射線高感受性である要因と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児期放射線被曝が甲状腺発癌リスクであることは良く知られ、福島第一原発事故後にもその影響が憂慮された。しかし今日までそのメカニズムに関わる研究はほとんど行われておらず、科学的な知見が不足しておりリスクについての合理的な議論ができなかった。本研究は、小児期甲状腺が放射線高感受性であるメカニズムの一端を明らかにした重要な基礎科学的研究であり、その知見は放射線防護、放射線影響評価、リスクコミュニケーションに有用である。今後も起こりうる原発事故等において科学的根拠をもったリスク分析・判断を行うためには、さらなる発展研究が不可欠と考えるが、本研究の継続を求めた科研費申請は採択に至らなかった。

研究成果の概要(英文)：Exposure to ionizing radiation in childhood has been recognized as a risk factor for thyroid dysfunction/cancer. Wistar rats were subjected to cervical X-irradiation at different ages of 1-8 weeks old and at different doses of 1.5-12 Gy. For tumor promotion, neonatally X-irradiated rats were fed with an iodine-deficient diet (IDD). In cervically X-irradiated neonatal rats, the colloid size of thyroid follicles decreased, accompanied by an increase in the number of TUNEL-positive cells. Fas and Lgals3 mRNA levels increased, while Mct8 and Lat4 expressions decreased. The co-administration of IDD resulted in thyroid adenoma development. Our data showed that single neonatal X-irradiation induced continuous apoptotic activity in the thyroid with the long-term alternation in Fas, Mct8, Lat4, and Lgals3 mRNA expressions. Some of these changes were similar to those induced by IDD, suggesting that neonatal X-irradiation may partially act as a thyroid tumor promoter.

研究分野：内分泌放射線影響

キーワード：小児期甲状腺被曝

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 小児期の放射線被曝により、甲状腺癌の発症リスクが高まることはよく知られる。小児期に治療用頸部 X 線照射を受けた集団で甲状腺癌が増加することは 1960 年代に報告されているがあまり注目されなかった。その後 1986 年のチェルノブイリ原発事故の後、周辺地域で小児甲状腺癌が急増したことは、小児期放射線被曝が甲状腺発癌のリスクであることを明確にした。福島第一原発事故後の対応でも小児甲状腺発癌リスクについて多くの関心がはらわれた。

(2) 一方、チェルノブイリ原発事故後の周辺地域の疫学調査からは、小児期被曝は発癌リスクだけでなく、甲状腺機能低下も引き起こすことが報告されたが詳細は不明であった (Ostroumova et al, 2013)。甲状腺ホルモンは高次神経系構築を含む個体の成長発達に重要な役割を果たすため、もし被曝により小児期の甲状腺機能が障害されれば、発達障害等が引き起こされ、その影響は深刻であると考えられる。一般に甲状腺機能異常は癌に比べ高頻度に診られる疾患であり、被曝によりその罹患リスクが上昇するならば、より多くの人々に健康影響が及ぶことが危惧される。したがって、小児期放射線被曝による甲状腺機能影響の詳細を確定することは、原発事故等での被曝の健康影響評価や、今後の放射線被曝防護のために非常に重要である。

## 2. 研究の目的

小児期放射線被曝による甲状腺機能への影響はどのようなものであるかを解明する。すなわち、ラットモデルにより以下を明らかにする。1) 甲状腺機能変化についての放射線感受性の被曝年齢依存性を明らかにする。2) 放射線線量依存性を解析する。3) 新生仔期被曝で誘発される甲状腺の病理組織学的変化の詳細を解明する。4) 血中ホルモンレベル、甲状腺組織での機能性遺伝子発現を解析する。

## 3. 研究の方法

### (1) ラット頸部 (甲状腺部) X 線照射実験

動物実験は広島大学動物実験倫理委員会の承認 (document # A19-69) を得て、ARRIVE guidelines に沿って行われた。Wistar ラットは、ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン (旧日本チャールス・リバー) より購入した。放射線線量依存性を明らかにするため、雄 Wistar ラット、生後 1 週齢 (新生仔) の頸部 (甲状腺部) に、0, 1.5, 3, 6, 12 Gy の X 照射をし、9 週齢で剖検した。週齢による感受性の違いについて詳細を明らかにするため、雄 Wistar ラット、生後 1 週齢 (新生仔) 2 週齢 (新生仔) 4 週齢 (幼若期) 8 週齢 (成体期) の頸部に 12 Gy の X 線を照射し、17 週齢で剖検した。腫瘍化の影響を明らかにするため、新生仔ラット頸部に 12 Gy の X 線を照射した後、ヨード欠乏食 (IDD) を与え 29 週齢で剖検した。X 線照射には、MBR-1520R-3 (Hitachi) を用い、線量率 0.9Gy/min で行った。

### (2) 病理組織解析

剖検時に、甲状腺組織をホルマリン固定し HE 染色で病理診断を行った。コロイド面積測定は、ImageJ software により行った。TUNEL 染色は、ApopTag キット (Merck KGaA) Ki-67 免疫染色には、ウサギポリクローナル抗体 (ab15580) を用いた。

### (3) mRNA 発現定量

甲状腺組織を RNA Save solution (Biological Industries) で保存した。全 RNA 抽出には Isogen II (Nippon Gene) を用い、ランダムオリゴ + オリゴ dT プライマーと ReverTra Ace (Toyobo Co) で cDNA 化した。定量は、KAPA SYBR Fast qPCR Kit (Kapa Biosystems) を用い、StepOnePlus (Life Technologies Co) で行った。

## 4. 研究成果

### (1) 体重と甲状腺重量

各実験群および、剖検時の体重と甲状腺重量を表 1 に記す。1 週齢での頸部 X 線照射 (12Gy) は顕著に体重増加を抑制した。しかし 2 週齢以降の被曝では、有意な体重増加抑制は観察されず、新生仔期曝露での甲状腺機能への影響を反映したものと考えられた。また、6Gy 以下での照射でも体重増加の抑制傾向はあったが有意ではなかった。また絶対体重の低下に伴って、甲状腺重量も低下したが、相対重量に有意な変化はなかった。

### (2) X 線線量依存性と照射時期の甲状腺形態への影響

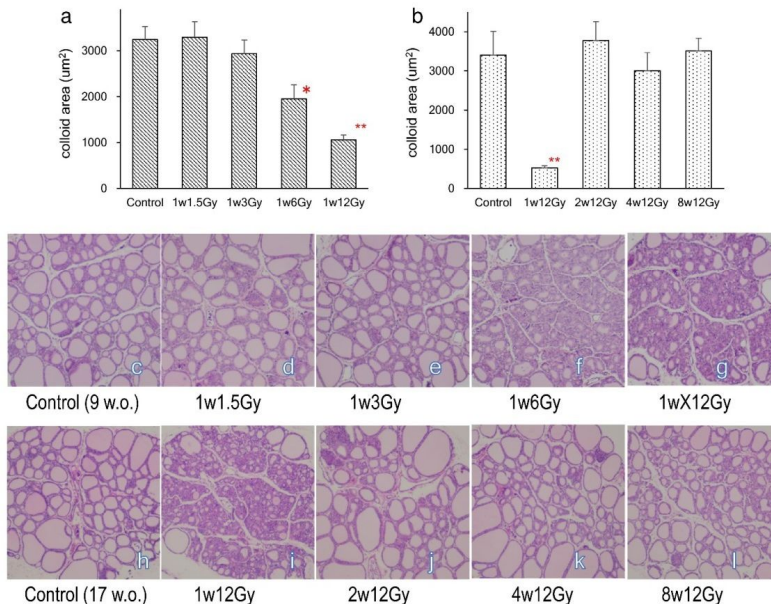
1.5~12Gy の頸部 X 線照射後 8 週間後の甲状腺 HE 像、および 1~8 週齢で頸部 X 線 12Gy 照射後、17w 齢での甲状腺 HE 像を図 1 に示す。濾胞サイズは 3Gy の照射で減少傾向になり、6Gy 以上では有意に小型化した。濾胞サイズへの影響は、1 週齢照射でのみ観察され、2 週齢以後の照射では影響がなかったことから、新生仔期放射線被曝に特異的なものと考えら

れた。

表 1. 各実験群と体重・甲状腺重量

Group	Treatment	Age of necropsy	Body weight (g)	Thyroid weight (mg)	Relative thyroid weight
<b>Experiment 1</b>					
Control	ShamX at 5-6 days old	9 w.o.	380±8.9	18±1.8	48±4.7
1w1.5Gy	1.5Gy at 5-6 days old	9 w.o.	390±10.2	19±1.3	49±3.2
1w3Gy	3 Gy at 5-6 days old	9 w.o.	355±7.8	17±1.5	48±5.0
1w6Gy	6 Gy at 5-6 days old	9 w.o.	330±19.9	14±1.5	42±1.9
1w12Gy	12 Gy at 5-6 days old	9 w.o.	291±22.9*	12±1.0*	43±3.4
<b>Experiment 2</b>					
Control	ShamX at 5-6 days old	17 w.o.	607±19.3	29±2.2	48±4.0
1w12Gy	12 Gy at 5-6 days old	17 w.o.	446±38.2*	15±1.9**	34±5.3
2w12Gy	12 Gy at 2 weeks old	17 w.o.	557±23.5	24±2.1	42±1.9
4w12Gy	12 Gy at 4 weeks old	17 w.o.	576±38.8	21±0.5	37±2.3
8w12Gy	12 Gy at 8 weeks old	17 w.o.	541±11.0	24±1.6	45±3.0
<b>Experiment 3</b>					
Control	ShamX at 5-6 days old	29 w.o.	692±11.5	21±3.9	30±5.5
1w12Gy	12 Gy at 5-6 days old	29 w.o.	522±42.6	15±1.3	29±3.9
IDD	IDD	29 w.o.	298±6.9**	293±29**	993±113**
1w12Gy-IDD	12 Gy at 5-6 days old + IDD	29 w.o.	249±15.6**	147±21**	592±65**

図 1. 頸部X線被曝ラットの甲状腺HE像 a,b コロイド面積 c-g 線量応答性 h-l 被曝週齢依存性  
Fujimoto et al Sci Rep 2021



(3) TUNEL 陽性および Ki-67 陽性細胞

甲状腺の TUNEL 染色および Ki-67 染色結果を図 2 に示す。TUNEL 陽性細胞は、新生仔被曝 12Gy 群において増加していた。一方で Ki-67 陽性細胞は、何れの群においても対照群と差はなかった。アポトーシスと関連する TUNEL 陽性細胞が、照射後 16 週でも上昇していたことは、新生仔期の単回の被曝が甲状腺細胞の長期的な細胞増殖ダイナミズムへ影響を与えていることを示す。おそらく、この「連続的な」アポトーシスの上昇により、甲状腺濾胞の「成長」が障害され、甲状腺濾胞の形態的变化（小型化）につながっていることが考えられた。

(4) 新生仔頸部 X 線照射ラットでの IDD 投与による甲状腺腫瘍

新生仔頸部 X 線照射ラットの 29 週齢時の甲状腺 HE 像を図 3 に示す。通常食での比較では、被曝後 28 週でも甲状腺濾胞サイズは小型化したままで、新生仔期での被曝影響が長期に継続することを示した。IDD 投与群では、非照射群では全ての甲状腺が過形成像を示した。甲状腺ホルモン欠乏による典型的な病理像であった。一方で新生仔期頸部 X 線照射+IDD 群では、6/8 に腺腫が観察された。新生仔期 X 線照射群では、TUNEL 陽性細胞の増加が 29 週齢においても観察され、単回の被曝影響が長期に及ぶことが示された。また、腺腫の部分では、TUNEL 陽性細胞、Ki-67 陽性細胞が増加しており、過形成から腫瘍化への変化に関わっていることが示唆された。

図2. TUNEL染色像(a,b,e-g)とKi-67染色像(c,d,h-j)

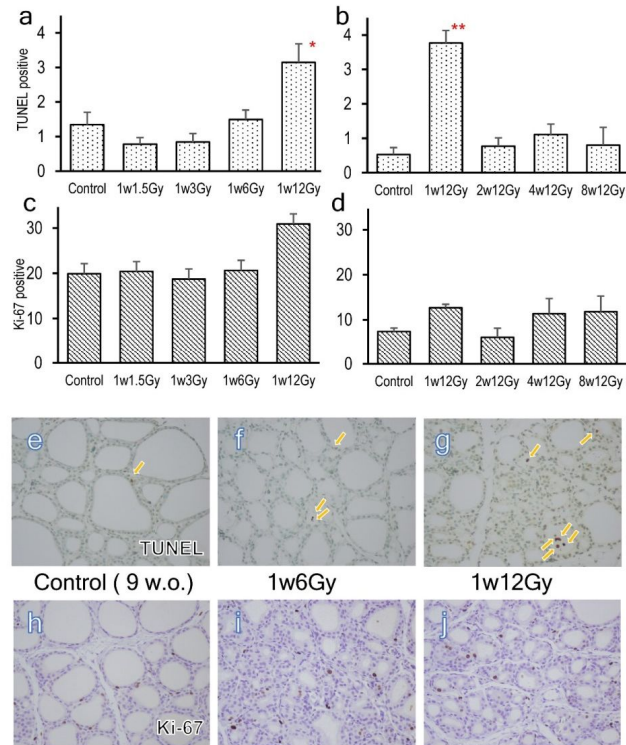
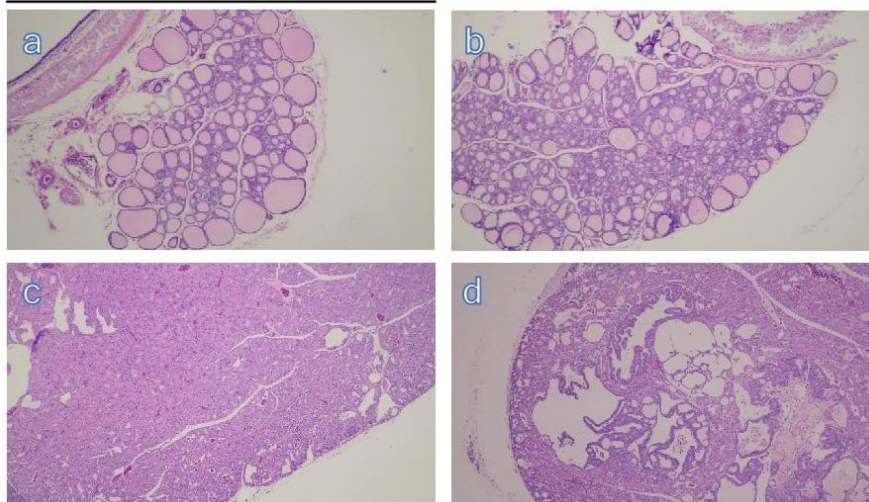


図3. 頸部X照射ラットに発生した甲状腺腫(H.E.) a: control, b: 1w12Gy, c: IDD (びまん性過形成), d: 1w12Gy-IDD (濾胞腺腫)

Incidences of hyperplasia and adenoma

	Hyperplasia	Adenoma
Control	0/4	0/4
1w12Gy	0/3	0/3
IDD	7/7	0/7
1w12Gy-IDD	8/8	6/8



(5) Fas, Mki67, Mct8, Lat2/4, Met, Lgals3 遺伝子発現

甲状腺組織での、Fas, Mki67, Mct8, Lat2/4, Met, Lgals3 遺伝子発現を表2に示す。Fas mRNA レベルは新生仔期 X 線で線量依存的に上昇した。またその上昇は新生仔期特異的であった。また IDD 投与単独でも Fas mRNA の上昇が観られた。いずれの実験群においても、Fas mRNA の上昇は TUNEL 陽性細胞数の増加と相関しており、アポトーシスとの関連が強く示唆された。新生仔期頸部被曝により、甲状腺組織でのアポトーシスの継続的な上昇が誘導され、それが甲状腺の形態学的変化、機能的変化に関わっていることが考えられた。一方で甲状腺分化マーカーである Lat2/4 及び MCT8 発現は、新生仔期被曝により低下した。ヒトでの甲状腺腫瘍マーカーである Lgals3 の mRNA が上昇も観察されたが、新生仔期特異性は明確ではなかった。

表2. ラット甲状腺での *Fas*, *Mki67*, *Mct8*, *Lat4*, *Met*, *Lgals3* mRNA 発現

Group	Apoptosis/proliferation		Differentiation markers		PTC markers	
	<i>Fas</i>	<i>Mki67</i> (Ki-67)	<i>Mct8</i>	<i>Lat4</i>	<i>Met</i>	<i>Lgals3</i>
<b>Experiment 1</b>						
Control	35±4.0	62±14.4	18±2.1	14±2.0	11±0.9	40±12.1
1w1.5Gy	38±1.8	48±2.9	22±1.7	11±1.9	11±0.7	27±1.9
1w3Gy	60±9.0	85±14	17±1.3	7.9±1.3*	10±0.6	56±10.3
1w6Gy	52±4.5*	60±5.0	18±2.1	7.8±1.2*	11±0.9	42±5.4
1w12Gy	121±9.8**	99±17	12±0.8*	3.9±0.5**	11±0.8	79±13.3*
<b>Experiment 2</b>						
Control	28±1.0	31±2.1	17±1.0	19±3.6	10±1.0	26±2.3
1w12Gy	51±2.0**	28±1.9	13±0.7*	6.1±0.9*	8.5±0.5	33±3.1
2w12Gy	36±4.7	27±4.5	17±1.5	10±1.5	8.6±0.4	24±1.8
4w12Gy	63±12	35±3.1	11±1.6*	9.3±2.4	9.1±0.8	42±6.7
8w12Gy	29±2.6	33±3.4	18±1.5	21±3.6	8.7±0.4	44±6.6*
<b>Experiment 3</b>						
Control	4.6±0.9	15±1.3	29±5.1	40±6.9	5.8±0.5	23±2.8
1w12Gy	14±1.2**	18±0.3	38±7.4	23±3.5*	7.9±0.7	52±11.0
IDD	21±2.5**	29±2.7**	18±2.6**	10±1.9**	14±1.1**	48±5.1*
1w12Gy-IDD	21±2.5**	28±2.4**	19±1.7**	8.7±0.6**	17±1.8**	64±6.6**

(6) 血中全 T3、全 T4、TSH 値

表3に示すとおり、血中 TSH は 12Gy 群では 9 週齢時は有意に上昇したが、17 週齢時では対照群と有意差はなかった。IDD 投与では、全 T3、全 T4 値は低下して、TSH が上昇したが、新生仔期 X 線被曝による影響はなかった。

表3. 血中 TT3, TT4, TSH

Group	Total T3 (ng/ml)	Total T4 (μg/dl)	TSH (ng/ml)
<b>Experiment 1</b>			
Control	3.3±0.23	5.4±0.19	3.7±0.31
1w1.5Gy	2.9±0.22	6.0±0.41	3.7±0.28
1w3Gy	2.9±0.27	5.1±0.46	4.0±0.22
1w6Gy	2.5±0.18*	5.1±0.50	4.7±0.29
1w12Gy	2.7±0.17	4.7±0.40	7.1±0.66**
<b>Experiment 2</b>			
Control	2.4±0.21	6.8±0.45	5.6±0.78
1w12Gy	2.2±0.20	5.1±0.69	6.7±0.55
2w12Gy	2.0±0.13	6.8±0.75	7.0±0.26
4w12Gy	2.0±0.19	6.1±0.74	6.9±0.35
8w12Gy	1.7±0.15	7.4±0.48	7.5±0.58
<b>Experiment 3</b>			
Control	2.3±0.28	6.5±0.72	4.7±0.36
1w12Gy	2.2±0.16	5.0±0.68	5.1±0.29
IDD	2.4±0.18	0.5±0.04**	71±6.2**
1w12Gy-IDD	2.0±0.18	0.7±0.13**	82±9.1**

(7) 結論

これらの結果から、新生仔期の単回被曝により甲状腺濾胞組織が長期間にわたり影響を受けることが明らかになった。その影響は 3Gy 以上で観られること、新生仔期被曝特異的であることが示された。また濾胞の小型化はアポトーシスの継続的な上昇が関わっていることが示唆された。甲状腺組織での遺伝子発現が長期にわたり変化しており、その変化が甲状腺癌プロモーターである IDD 投与の影響と類似していたことから、腫瘍化への関与が示唆された。

新生仔ラット甲状腺への単回 X 線被曝により、甲状腺組織において長期間の遺伝子発現変化が誘導され、甲状腺機能の変化を引き起こすことが明らかになった。この遺伝子発現変化はおそらくエピジェネティックなメカニズムによるものであり、その解明が次の課題である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 16件）

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 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 Fujimoto Nariaki, Ruslanova Bakhyt, Abishev Zhaslan, Chaizhunosova Nailya, Shabdarbayeva Dariya, Amantayeva Gaukhar, Farida Rakhimzhanova, Sandybayev Marat, Nagano Kasuke, Zhumadilov Kassym, Kaprin Andrey, Ivanov Sergey, Stepanenko Valeriy, Hoshi Masaharu	4. 巻 11
2. 論文標題 Biological impacts on the lungs in rats internally exposed to radioactive $^{56}\text{MnO}_2$ particle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-90443-9	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 Ruslanova Bakhyt, Abishev Zhaslan, Chaizhunosova Nailya, Shabdarbayeva Dariya, Tokesheva Sholpan, Amantayeva Gaukhar, Kairkhanova Ynkar, Stepanenko Valeriy, Hoshi Masaharu, Fujimoto Nariaki	4. 巻 43
2. 論文標題 Hepatic Gene Expression Changes in Rats Internally Exposed to Radioactive $^{56}\text{MnO}_2$ Particles at Low Doses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Issues in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 758 ~ 766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cimb43020055	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 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 H, Matsuda K, Kalmatayeva Z, Issayeva R, Yeleubayeva Z, Madiyeva M, Mukanova A, Sandybayev M, Bolsynbekova A, 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 該当する

1. 著者名 Inamasu Eiko, Tsuchiya Tomoshi, Yamauchi Motohiro, Nishi Kodai, Matsuda Katsuya, Sugawara Fumio, Sakaguchi Kengo, Mori Ryoichi, Matsumoto Keitaro, Miyazaki Takuro, Hatachi Go, Doi Ryoichiro, Watanabe Hironosuke, Tomoshige Koichi, Matsuda Naoki, Higami Yoshikazu, Shimokawa Isao, Nakashima Masahiro, Nagayasu Takeshi	4. 巻 63
2. 論文標題 Anticancer agent -sulfoquinovosyl-acylpropanediol enhances the radiosensitivity of human malignant mesothelioma in nude mouse models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 19 ~ 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrab090	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/anticancerres.15292	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 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 Kinoshita Akira, Ohyama Kaname, Tanimura Susumu, Matsuda Katsuya, Kishino Tatsuya, Negishi Yutaka, Asahina Naoko, Shiraishi Hideaki, Hosoki Kana, Tomiwa Kiyotaka, Ishihara Naoko, Mishima Hiroyuki, Mori Ryoichi, Nakashima Masahiro, Saitoh Shinji, Yoshiura Koh-ichiro	4. 巻 148
2. 論文標題 Ipr1 regulates the formation of anterior eye segment tissues derived from neural crest cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 188755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.188755	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 Niino Daisuke, My Hanh Luong Thi, Miura Shiro, Nakashima Masahiro, Iwanaga Masako	4. 巻 254
2. 論文標題 Incidence Patterns of Sequential or Composite Lymphoma: A Population-Based Cancer Registry Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 123 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.254.123	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 Kakudo Kennichi, Liu Zhiyan, Bai Yanhua, Li Yaqiong, Kitayama Naomi, Satoh Shinya, Nakashima Masahiro, Jung Chan Kwon	4. 巻 68
2. 論文標題 How to identify indolent thyroid tumors unlikely to recur and cause cancer death immediately after surgery? Risk stratification of papillary thyroid carcinoma in young patients?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 871 ~ 880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0018	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 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 Fujimoto Nariaki, Amantayeva Gaukhar, Chaizhunussova Nailiya, Shabdarbayeva Dariya, Abishev Zhaslan, Ruslanova Bakhyt, Zhunussov Yersin, Azhimkhanov Almas, Zhumadilov Kassym, Petukhov Aleksey, Stepanenko Valeriy, Hoshi Masaharu	4. 巻 21
2. 論文標題 Low-Dose Radiation Exposure with <sup>56</sup> MnO <sub>2</sub> Powder Changes Gene Expressions in the Testes and the Prostate in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4989 ~ 4989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21144989	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 Stepanenko V, Kaprin A, Ivanov S, Shegay P, Zhumadilov K, Petukhov A, Kolyzhenkov T, Bogacheva V, Zharova E, Iaskova E, Chaizhunussova N, Shabdarbayeva D, Amantayeva G, Baurzhan A, Ruslanova B, Abishev Z, Apbassova M, Kairkhanova Y, Uzbekov D, Khismetova Z, Zhunussov Y, Fujimoto N et al	4. 巻 59
2. 論文標題 Internal doses in experimental mice and rats following exposure to neutron-activated <sup>56</sup> MnO <sub>2</sub> powder: results of an international, multicenter study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiation and Environmental Biophysics	6. 最初と最後の頁 683 ~ 692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00411-020-00870-x	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 Otani Keiko, Ohtaki Megu, Fujimoto Nariaki, Saimova Aisulu, Chaizhunusova Nailya, Rakhypbekov Tolebay, Sato Hitoshi, Kawano Noriyuki, Hoshi Masaharu	4. 巻 17
2. 論文標題 Quantitative Analysis of Effects of a Single 60Co Gamma Ray Point Exposure on Time-Dependent Change in Locomotor Activity in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 5638 ~ 5638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph17165638	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 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 Kawashita Sayaka, Matsuda Katsuya, Matsuwaki Takahiro, Kurohama Hirokazu, Ito Masahiro, Kishikawa Masao, Miura Kiyonori, Nakashima Masahiro	4. 巻 40
2. 論文標題 Cervical Superficially Invasive Squamous Cell Carcinoma With Supraclavicular Lymph Node Metastasis: A Case Report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Gynecological Pathology	6. 最初と最後の頁 78 ~ 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PGP.0000000000000679	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 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 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 Kawashita Sayaka, Matsuda Katsuya, Kondo Hisayoshi, Kitajima Yuriko, Hasegawa Yuri, Shimada Takako, Kitajima Michio, Miura Kiyonori, Nakashima Masahiro, Masuzaki Hideaki	4. 巻 27
2. 論文標題 Significance of p53-Binding Protein 1 Nuclear Foci in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions: Association With High-Risk Human Papillomavirus Infection and P16INK4a Expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Control	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1073274819901170	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 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 9件）

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(02-7-1)
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤本成明, 星正治, Chaizhunosova N
2. 発表標題 放射性 <sup>56</sup> MnO <sub>2</sub> 微粒子曝露による低線量被曝でのラット雄性生殖線機能低下
3. 学会等名 第5回放射線災害 医科学研究拠点カンファランス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fujimoto, N
2. 発表標題 Biological effects of radioactive particles produced by atomic bombing - animal studies
3. 学会等名 15th international scientific-practical conference <ecology. radiation. health>, Semey, Kazakhstan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fujimoto N, Chaizhunosova N, Shabdarbayeva D, Gnyrya V, Azhimkhanov A, Kolbayenkov A, Zhumadilov K, Stepanenko V, Hoshi M
2. 発表標題 Biological effects of internal exposure to radioactive particles of <sup>56</sup> MnO <sub>2</sub> in rats
3. 学会等名 9th international conference semipalatinsk test site, Kurchatov, Kazakhstani (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fujimoto N
2. 発表標題 Animal studies of <sup>56</sup> MnO <sub>2</sub> exposure in 2018-19
3. 学会等名 The 24th Hiroshima International Symposium: Research on radiation and its effects in Kazakhstan and other countries (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Keiko Otani, Megu Ohtaki, Nariaki Fujimoto, Darkhan Uzbekov, Ynkar Kairkhanova, Aisulu Saimova, Nailya Chaizhunossova, Dariya Habdarbaeva, Almas Azhimkhanov, Kassym Zhumadilov, Valeriy Stepanenko, Masaharu Hoshi
2. 発表標題 Effects of internal exposure to neutron-activated <sup>56</sup> MnO <sub>2</sub> powder on locomotor activity in rats
3. 学会等名 The 24th Hiroshima International Symposium: Research on radiation and its effects in Kazakhstan and other countries (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Bakhyt Ruslanova, Nailya Chaizhunossova, Dariya Shabdarbayeva, Nariaki Fujimoto, Masaharu Hoshi
2. 発表標題 The effect of various doses of ionizing radiation on liver tissue in experiment
3. 学会等名 The 24th Hiroshima International Symposium: Research on radiation and its effects in Kazakhstan and other countries (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zhaslan Abishev, Nailya Chaizhunossova, Dariya Shabdarbayeva, Nariaki Fujimoto, Masaharu Hoshi
2. 発表標題 The effects of internal and external exposure on morphological indicators and gene expression in lungs in experiment (rats and mice)
3. 学会等名 The 24th Hiroshima International Symposium: Research on radiation and its effects in Kazakhstan and other countries (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nailya Chaizhunossova, Gauhar Amantayeva, Dariya Shabdarbayeva, Nariaki Fujimoto, Masaharu Hoshi
2. 発表標題 Influence of internal and external ionizing radiation on gene expression of the reproductive system in male laboratory animals
3. 学会等名 The 24th Hiroshima International Symposium: Research on radiation and its effects in Kazakhstan and other countries (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kurohama H, Yamashita H, Nakashima M
2. 発表標題 Characterization of thyroid nodule with PTC-like nuclear features arising in Basedow's disease
3. 学会等名 XXVII International Symposium of Morphological Sciences (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松山睦美, 七條和子, 土屋 誉, 中島正洋
2. 発表標題 アミノ酸混合物シスチン・テアニンのラットにおける放射線防護効果
3. 学会等名 第5回放射線災害 医科学研究拠点カンファランス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 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 Fujimoto N, Matsuu-Matsuyama M, Nakashima M
2. 発表標題 Changes in morphology and gene expressions of neonatally X-irradiated thyroid gland in rats
3. 学会等名 22nd European Congress of Endocrinology (国際学会)
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 大坪智恵子、中島正洋、ムサジャノワジャンナ、松田勝也、黒瀨大和、ルオンチーマイハン
2. 発表標題 甲状腺乳頭癌の転移と異所性甲状腺組織の鑑別における53BP1の有用性
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 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 松田勝也、今泉利信、三浦史郎、近藤久義、中島正洋
2. 発表標題 口腔扁平上皮腫瘍でのDNA損傷応答分子53BP1発現：高異型度上皮内腫瘍での発現異常について
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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	松山 睦美 (松鶴睦美)  (Matsuyama Mutsumi)  (00274639)	長崎大学・原爆後障害医療研究所・助教   (17301)	
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)	

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
---------	---------