

## 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25年4月26日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390189

研究課題名（和文） 甲状腺発がん分子機構の解明と分子標的治療の開発応用

研究課題名（英文） Elucidation of molecular mechanism on thyroid carcinogenesis and developmental application of molecular targeting therapy

研究代表者

山下 俊一（YAMASHITA SHUNICHI）

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：30200679

研究成果の概要（和文）：正常ヒト甲状腺初代培養細胞から多分化能幹細胞様細胞を誘導することに成功した。詳細な検討から、甲状腺細胞のリプログラミングや上皮-間葉転換が、発癌時の癌幹細胞の発生に関与している可能性が示唆された。甲状腺癌発症関連遺伝子のひとつと考えられている FOXE1 の、癌組織における発現パターンの変化も明らかにした。また、日本人症例で FOXE1、NKX2-1 近傍の SNPs が甲状腺癌発症と関連することを明らかにし、これは本邦にとって重要な結果である。さらに、分子標的剤 Imatinib が、従来の化学療法・放射線治療時の NF-kappaB 活性上昇を抑制することを見出し、予後不良な甲状腺未分化癌の新規治療法となることが期待された。

研究成果の概要（英文）：We have successfully established a cell culture system from primary human thyroid tissues and identified the multi-potential stem cell-like cells in a specific serum-free medium condition. One speculates that there is a profound relationship of reprogramming and mesenchymal transition between stem cell-like cells and differentiated cells from thyroid tissues. These findings may suggest a new aspect and relationship of thyroid cancer stem cells during its carcinogenesis. Furthermore we have studied the functional role of FOXE1 that is a major thyroid cancer-associated SNP gene. Using immunohistochemistry, specific patterns of FOXE1 expression in thyroid carcinomas have been identified. We have separately clarified a strong association between the SNPs of FOXE1 and NKX-2, and the Japanese thyroid cancer cases. This is the first report on the different ethnics besides Caucasians. Finally we found the new evidence of imatinib, a molecular targeting agent, selectively inhibited an increase of NFkappa B activity induced by irradiation in cultured thyroid cancer cell lines. The combination chemotherapy with radiation may become more efficient therapeutic approach for a poor-prognosis thyroid anaplastic cancer patient clinically.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2011年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2012年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
総計	13,600,000	4,080,000	17,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：内分泌学・甲状腺がん・遺伝子多型解析・細胞機能解析・がん基礎研究

 1. 研究開始当初の背景  
 長年チェルノブイリ周辺はじめ海外共同研

 究領域で甲状腺がん検診および疫学調査を  
 推進し、放射線誘発甲状腺がんの成因解明に

貢献してきた。特に甲状腺乳頭癌の高頻度で観察される **RET/PTC** 遺伝子再配列異常と **BRAF** 点突然変異の被ばく後潜伏期間の違いやその後の予後増悪傾向の違いを明らかにしてきた。細胞内情報伝達系、特にキナーゼカスケードの恒常的細胞増殖刺激経路異常の研究は進んできたものの、放射線誘発癌と自然発症癌との違いを明らかにするため、癌の起始細胞に関する研究や、甲状腺癌発癌関連遺伝子と考えられる転写因子群の研究を推し進める必要があると考えられた。

## 2. 研究の目的

甲状腺がんの発症を明らかにする為に、甲状腺細胞の分化の階層性の違いから甲状腺がんの分子機構を解析し、さらにその上で、転写因子群がどのように発癌に関与するのかを明らかにする。また、これらの結果をもとに、分子標的治療となる展開医療の実現に向けた基盤整備を目的とする。

## 3. 研究の方法

①正常ヒト甲状腺初代細胞培養系における幹細胞様多機能分化細胞の継代培養に成功した。本培養系を用いて放射線応答性をDNA損傷修復の違いから明らかにする。**FOXE1**などSNPs解析を元にした甲状腺特異的転写因子の発がん機構への関与を証明する為にも本系を活用する。②遺伝子不安定性の原因として種々の発現・ノックダウンベクターを培養細胞系に導入し、甲状腺細胞分化度の違いによる損傷修復とアポトーシスの両面から明らかにする。放射線応答と遺伝子不安定性の関係解明をDNA二重鎖切断修復酵素機能に着目し、有効な放射線療法基盤研究を推進する。③変異**BRAF**あるいは**RET/PTC**を有するヒト継代甲状腺癌細胞株を用いて、遺伝子不安定性とその発がん機構の詳細を異なる**FOXE1**発現ベクター導入細胞、さらにsiRNAを用いた標的遺伝子ノックダウンでの比較検討から明らかにする。④甲状腺細胞混合培養系を確立し、甲状腺幹細胞あるいは多機能性幹細胞とNicheの相互作用の重要性を明らかにし、幼弱あるいは未熟な甲状腺由来細胞培養系から遺伝子不安定性、さらにコロニー形成の発がん段階を同定し、その遺伝子発現プロファイルや遺伝子異常の本態を明らかにする。⑤Foxe1甲状腺特異的過剰発現トランスジェニックマウスを作製し、*in vivo*での解析を推進する。

## 4. 研究成果

2010年度：正常ヒト甲状腺初代細胞培養系における幹細胞様多機能分化細胞について形態機能の特徴を明らかにし、世界で初めてその培養系の確立に成功した。今後本正常甲状腺初代培養系を用いた放射線応答性を

DNA損傷修復の違いなどから研究展開予定である。放射線誘発遺伝子不安定性と発がん機構の解明においては、ATM依存性のDNA二重鎖切断修復分子機構の一部を明らかにし、各種細胞における放射線応答系の特徴を解析した。さらに放射線誘発甲状腺がんの発がんリスクに関与する甲状腺特異的転写遺伝子**TTF2(FOXE1)**の遺伝子多型を見出し、その機能異常の有無について異なる**FOXE1**発現ベクターを用いた実験系を確立した。さらに、**FOXE1**特異的抗体を用いた各種甲状腺がん組織とがん細胞株の免疫組織学的検索から、それぞれに異なる発現量・パターンを証明した。これらの研究成果から放射線誘発甲状腺がんの分子機構が解明され、甲状腺特異的な転写因子群とDNA損傷修復遺伝子群の異常部位が明確となり、将来の分子標的治療の展開医療基盤に結びつく意義と重要性が再確認された。

2011年度：正常ヒト甲状腺初代培養細胞から多分化能幹細胞様細胞の解析をすすめた。この細胞は、サイログロブリン発現陰性のみならず、サイトケラチン発現等の上皮系細胞の性質も失っており、逆にビメンチン発現など、間葉系細胞の性質を獲得していた。この細胞は、血清やTSH等の刺激により、再び上皮系細胞の性質を再獲得し、サイログロブリンの発現も誘導・分化される。このことにより、甲状腺の分化細胞と幹細胞の間には、リプログラミングや上皮-間葉転換が深く関わっていることが示唆された。さらにこれは、発癌時の癌幹細胞の発生にも新たな視点をもたらすものである。また、甲状腺癌発症関連遺伝子のひとつと考えられている**FOXE1**の機能解析を行うため、正常甲状腺細胞株にレンチウイルスベースのshRNAシステムを用い、ドキシサイクリン添加により**FOXE1**発現をノックダウンできる細胞株を樹立した。また、種々の癌遺伝子(**RET/PTC1**, **BRAFV600E**)、幹細胞関連遺伝子(**Bmi-1**, **hTERT**)を発現させるためのレンチウイルス発現ベクターの構築も行った。

2012年度：甲状腺癌の多数のサンプルを用い、日本人症例で**FOXE1**、**NKX2-1**近傍のSNPsが甲状腺癌発症と関連することを明らかにした。これまで、甲状腺癌関連SNPの報告は、すべて白人症例を対象としたものであり、本邦にとって重要な結果である。Foxe1トランスジェニックマウスを作成し、甲状腺におけるFoxe1の軽度過剰発現が、甲状腺細胞の過形成を誘導することを確認した。これは、Foxe1の発癌メカニズムへの関与を示唆するものである。今後、さらなる検討を進める。さらに、NF-kappaB経路の検討から、分子標的剤Imatinibが、従来の化学療法・放射線治療時のNF-kappaB活性上昇を抑制することを見出し、今後、タキサン系抗癌剤や放

射線治療とImatinibの併用療法を検討する。  
予後不良な甲状腺未分化癌の新規治療法とな  
ることが期待される。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 26 件)

1. Matsuse M, Mitsutake N, Saenko VA, Suzuki K, Miyauchi A, Yamashita S, et al: Functional characterization of the novel BRAF complex mutation, BRAF (V600delinsYM), identified in papillary thyroid carcinoma. *Int J Cancer* 査読有 132(3): 738-743, 2013 (doi: 10.1002/ijc.27709)
2. Bychkov A, Saenko V, Mitsutake N, Yamashita S, et al: Patterns of FOXE1 expression in papillary thyroid carcinoma by immunohistochemistry. *Thyroid* 査読無
3. Ozeki A, Suzuki K, Suzuki M, Ozawa H, Yamashita S: Acceleration of astrocytic differentiation in neural stem cells surviving X-irradiation. *Neuroreport* 査読有 23(5): 290-293, 2012 (doi: 10.1097/WNR.0b013e3283509a79)
4. Nakazawa Y, Sasaki K, Mitsutake N, Yamashita S, Ogi T, et al: Mutations in UVSSA cause UV-sensitive syndrome and impair RNA polymerase II processing in transcription-coupled nucleotide-excision repair. *Nat Genet* 44 査読有(5): 586-592, 2012 (doi: 10.1038/ng.2229)
5. Matsuse M, Suzuki K, Saenko V, Mitsutake N, Yamashita S, et al: Copy number alteration and uniparental disomy analysis categorizes Japanese papillary thyroid carcinomas into distinct groups. *PLoS One* 査読有 7(4): e36063, 2012(doi: 10.1371/journal.pone.0036063)
6. Ricarte-Filho JC, Matsuse M, Lau C, Ryder M, Nishihara E, Ghossein RA, Ladanyi M, Yamashita S, Mitsutake N, Fagin JA: Absence of common activating mutations of the epidermal growth factor receptor gene in thyroid cancers from American and Japanese patients. *Int J Cancer* 査読有 130(9): 2215-2217, 2012 (doi: 10.1002/ijc.26267)
7. Suzuki M, Yamauchi M, Oka Y, Suzuki K, Yamashita S: Live-Cell Imaging Visualizes Frequent Mitotic Skipping during Senescence-Like Growth Arrest in Mammary Carcinoma Cells Exposed to Ionizing Radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 査読有 83(2): e241-250, 2012(doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.003)
8. 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* 査読有 12(1): 224, 2012 (doi: 10.1186/1471-2407-12-224)
9. Kashiya K, Mitsutake N, Matsuse M, Ogi T, Saenk V, 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* 査読有 132(6): 1597-1604, 2012 (doi: 10.1038/jid.2012.22)
10. Kim E, Matsuse M, Saenko V, Suzuki K, Ohtsuru A, Mitsutake N, Yamashita S: Imatinib enhances docetaxel-induced apoptosis through inhibition of nuclear factor-kB activation in anaplastic thyroid carcinoma cells. *Thyroid* 査読有 22(7): 717-724, 2012 (doi: 10.1089/thy.2011-0380)
11. Suzuki K, Yamashita S: Low-dose Radiation Exposure and Carcinogenesis. *Jpn J Clin Oncol* 査読有 42(7): 563-568, 2012 (doi: 10.1093/jcco/hys078)
12. Suzuki M, Suzuki K, Kodama S, Yamashita S, Watanabe M: Persistent amplification of DNA damage signal involved in replicative senescence of normal human diploid fibroblasts. *Oxid Med Cell Longev* 査読有 2012: 310534, 2012 (doi: 10.1155/2012/310534)
13. Suzuki K, Yamauchi M, Oka Y, Suzuki M, Yamashita S: Creating localized DNA double-strand breaks with microirradiation. *Nat Protoc* 査読有 6(2): 134-139, 2011 (doi: 10.1038/nprot.2010.183)
14. Suzuki K, Mitsutake N, Saenko V, Suzuki M, Matsuse M, Ohtsuru A, Kumagai A, Uga T, Yano H, Nagayama Y, Yamashita S: Dedifferentiation of human primary thyrocytes into multilineage progenitor cells without gene introduction. *PLoS One* 査読有 6(4): e19354, 2011 (doi: 10.1371/journal.pone.0019354)
15. Stanojevic B, Dzodic R, Saenko V, Mitsutake N, Nakashima M, Yamashita S, et al: Mutational and clinico-pathological analysis of papillary thyroid carcinoma in Serbia. *Endocr J* 査読有 58(5): 381-393, 2011 (doi: 10.1507/endocrj.K11E-054)
16. Oka Y, Suzuki K, Yamauchi M, Mitsutake N, Yamashita S: Recruitment of the cohesin loading factor NIPBL to DNA double-strand breaks depends on MDC1, RNF168 and HP1 $\gamma$  in human cells.

Biochem Biophys Res Commun 査読有 411(4): 762-767, 2011 (doi: 10.1016/j.bbrc.2011.07.021)

17. Matsuse M, Takahashi M, Mitsutake N, Saenko V, Bychkov A, Suzuki K, Matsuo K, Yamashita S et al: The *FOXE1* and *NKX2-1* loci are associated with susceptibility to papillary thyroid carcinoma in the Japanese population. J Med Genet 査読有 48(9): 645-648, 2011 (doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100063)

18. Oka Y, Yamauchi M, Suzuki M, Yamashita S, Suzuki K: Persistence and Dynamics of DNA Damage Signal Amplification Determined by Microcolony Formation and Live-cell Imaging. J Radiat Res (Tokyo) 査読有 52(6): 766-774, 2011 (doi: 10.1269/jrr.10164)

19. Kobashigawa S, Suzuki K, Yamashita S: Ionizing radiation accelerates Drp1-dependent mitochondrial fission, which involves delayed mitochondrial reactive oxygen species production in normal human fibroblast-like cells. Biochem Biophys Res Commun 査読有 414(4): 795-800, 2011 (doi: 10.1016/j.bbrc.2011.10.006)

20. Yamauchi M, Suzuki K, Oka Y, Suzuki M, Kondo H, Yamashita S: Mode of ATM-dependent suppression of chromosome translocation. Biochem Biophys Res Commun 査読有 416(1-2): 111-118, 2011 (doi: 10.1016/j.bbrc.2011.11.006)

21. Nakazawa Y, Yamashita S, Lehmann AR, Ogi T: A semi-automated non-radioactive system for measuring recovery of RNA synthesis and unscheduled DNA synthesis using ethynyluracil derivatives. DNA Repair (Amst) 査読有 9(5): 506-516, 2010 (doi: 10.1016/j.dnarep.2010.01.015)

22. Suzuki K, Takahashi M, Oka Y, Yamauchi M, Suzuki M, Yamashita S: Requirement of ATM-dependent pathway for the repair of a subset of DNA double strand breaks created by restriction endonucleases. Genome Integr 査読有 1(1): 4, 2010 (doi: 10.1186/2041-9414-1-4) (doi: 10.1186/2041-9414-1-4)

23. Ishikawa A, Yamauchi M, Suzuki K, Yamashita S: Image-based quantitative determination of DNA damage signal reveals a threshold for G2 checkpoint activation in response to ionizing radiation. Genome Integr 査読有 1(1): 10, 2010 (doi: 10.1186/2041-9414-1-10)

24. Takahashi M, Saenko VA, Mitsutake N, Takamura N, Yamashita S et al: The *FOXE1* locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. Hum Mol Genet 査読有 19(12): 2516-2523, 2010 (doi: 10.1093/hmg/ddq123)

25. Suzuki K, Yamauchi M, Oka Y, Suzuki M, Yamashita S: A novel and simple micro-irradiation technique for creating localized DNA double-strand breaks. Nucleic Acids Res 査読有 38(12): e129, 2010 (doi: 10.1093/nar/gkq226)

26. Ujifuku K, Mitsutake N, Takakura S, Matsuse M, Saenko V, Suzuki K, Hayashi K, Matsuo T, Kamada K, Nagata I, Yamashita S: miR-195, miR-455-3p and miR-10a(\*) are implicated in acquired temozolomide resistance in glioblastoma multiforme cells. Cancer Lett 査読有 296(2): 241-248, 2010 (doi: 10.1016/j.canlet.2010.04.013)

[学会発表] (計 46 件)

1. 鈴木啓司, Clustered DNA damage and ATM-dependent DNA damage checkpoint 第 35 回日本分子生物学会年会, 2012/12/13, 福岡

2. オリム フローレンス、光武範吏, et al, 山下俊一, Thyrotropin signaling confers aggressive features on BRAF<sup>V600E</sup>-induced thyroid tumors in mice., 第 55 回日本甲状腺学会, 2012/11/29-12/1, 福岡

3. 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, 光武範吏, 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, 2012/11/29-12/1, 福岡

4. ログノビッチ タチアナ, サエンコ ウラジミール, 光武範吏, ビチコブ アンドレイ, 永山雄二, 山下俊一, Identification of genes cooperating with BRAF in thyroid carcinogenesis, 第 55 回日本甲状腺学会, 2012/11/29-12/1, 福岡

5. 鈴木啓司, 山下俊一, DNA 損傷応答と放射線発がんメカニズム, 日本薬学会フォーラム, 2012/10/25-26, 名古屋

6. Tatiana Rogounovitch, Identification of Genes Cooperating with Mutant BRAF in Thyroid Carcinogenesis, 10<sup>th</sup> Asia and Oceania Thyroid Association Congress, 2012/10/21-24, Bali, Indonesia

7. Andrey Bychkow, Clinical and Genetic Correlations of Immunohistochemical Foxe1 Expression in PTC in Japanese

Patients, 2012/10/21-24, Bali, Indonesia

8. Vladimir Saenko, Radiation Induced Thyroid Carcinogenesis, 10<sup>th</sup> Asia and Oceania Thyroid Association Congress, 2012/10/21-24 Bali, Indonesia

9. 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, 2012/10/11-13, 仙台

10. 鈴木正敏, 鈴木啓司, 山下俊一, 高線量放射線照射と同時併用のバクリタキセル処理が誘発する細胞死にp53遺伝子状態が及ぼす影響, 第71回日本癌学会学術総会, 2012/9/19-21, 札幌

11. 鈴木啓司, マイクロコロニー法およびライセルイメーキングによるDNA損傷情報増幅のダイナミクス解析, 第71回日本癌学会学術総会, 2012/9/19-21, 札幌

12. 鈴木啓司, 山内基弘, 山下俊一, 低線量放射線による残存損傷の誘発とクラスター損傷との関係, 日本放射線影響学会第55回大会, 2012/9/6-8, 仙台

13. 鈴木正敏, 山内基弘, 鈴木啓司, 山下俊二, p53-p21経路に依存した放射線誘発分裂期スキッピングの誘導, 日本放射線影響学会第55回大会, 2012/9/6-8, 仙台

14. 山内基弘, 鈴木啓司, 近藤久義, 山下俊二, Involvement of 53BP1 in a DNA double-strand break repair pathway that generates chromosome translocation, 日本放射線影響学会第55回大会, 2012/9/6-8, 仙台

15. 小橋川新子, 菓子野元郎, 鈴木啓司, 山下俊一, 森宣, 正常ヒト繊維芽細胞における放射線照射によるミトコンドリア形態変化の細胞への影響, 日本放射線影響学会第55回大会, 2012/9/6-8, 仙台

16. Vladimir Saenko, Radiation and Thyroid Cancer, 第26回環境ホルモン学会講演会(環境ホルモンから見た放射能汚染), 2012/6/12, 東京

17. 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, 2011/11/21-23, 大阪

18. ログノビッチ タチアナ, サエンコ ウラジミール, 光武 範吏, ビチコブ アンドレイ, 永山 雄二, 山下 俊一, Identification of genes cooperating with BRAF in thyroid carcinogenesis by retroviral insertional mutagenesis, 第54回日本甲状腺学会学術集会, 2011/11/21-23, 大阪

19. 光武 範吏, 松瀬 美智子, 佐々木 健作, 西原 永潤, 吉浦 孝一郎, 山下 俊一, 日本人甲状腺乳頭癌における高密度 SNP arrayを用いた copy number alteration と uniparental disomy の解析, 第54回日本甲状腺学会学術集会, 2011/11/21-23, 大阪

20. 松瀬 美智子, 光武 範吏, 西原 永潤, 廣川 満良, フジワラ シーザー, サエンコ ウラジミール, 宮内 昭, 山下 俊一, 甲状腺乳頭癌症例で検出された新規 BRAF 変異 (BRAF<sup>V600Y+M601Ins</sup>) の機能解析, 第54回日本甲状腺学会学術集会, 2011/11/21-23, 大阪

21. 松瀬 美智子, 高橋 めい子, 光武 範吏, サエンコ ウラジミール, et al, 山下 俊一, EOXE1 及び NKX2-1 ローカスにおける遺伝子多型は日本人甲状腺乳頭癌に関連する遺伝的因子である, 第54回日本甲状腺学会学術集会, 2011/11/21-23, 大阪

22. 山下 俊一, 放射線と甲状腺: チェルノブイリの教訓から福島原発事故を考える, 第54回日本甲状腺学会学術集会, 2011/11/21-23, 大阪

23. 鈴木 啓司, 山内 基弘, 鈴木 正敏, 山下 俊二, DNA 損傷分子マーカーによる次世代細胞遺伝学的線量評価, 日本放射線影響学会第54回大会, 2011/11/17-19, 神戸

24. 鈴木 啓司, 尾関 あゆみ, 鈴木 正敏, 山下 俊一, X線マイクロビーム局所照射による神経幹細胞分化の促進, 日本放射線影響学会第54回大会, 2011/11/17-19, 神戸

25. 鈴木 正敏, 鈴木 啓司, 山下 俊一, 放射線誘発老化様増殖停止誘導過程における分裂期のスキッピング, 日本放射線影響学会第54回大会, 2011/11/17-19, 神戸

26. 山下 俊一, 福島原発事故と健康リスク, 第4回日本癌治療学会, 2011/10/8, 福島

27. 山下 俊一, 福島原発事故と放射線健康リスク管理, 第47回日本移植学会総会, 2011/10/6, 仙台

28. 光武 範吏, 高橋 めい子, 松田 文彦, 山下 俊一, FOXE-1 と NKX2-1 は日本人甲状腺乳頭癌の発症と関連する, 第70回日本癌学会学術総会, 2011/10/3-5, 名古屋

29. 鈴木 正敏, 鈴木 啓司, 山下 俊一, 放射線によって惹起される分裂期のスキッピングを介した老化様増殖停止誘導経路, 第70回日本癌学会学術総会, 2011/10/3-5, 名古屋

30. 山下 俊一, 福島原発事故から学ぶこと 第70回日本癌学会学術総会, 2011/10/1, 名古屋

31. 山下 俊一, 低線量放射線被ばくによる健康影響, 第19回日本乳癌学会学術総会, 2011/9/3, 仙台

32. 山下 俊一, 放射線誘発がん研究の現状と課題; チェルノブイリの教訓から福島原発事故を考える, 第29回内分泌代謝学サマーセミナー, 2011/7/7-9, 仙台

33. サエンコ ウラジミール、高橋 めい子、ログノピッチ タチアナ、光武 範吏、高村昇、松田 文彦、山下 俊一、Molecular genetic signatures of radiation-related thyroid cancer, 第 84 回日本内分泌学会学術総会, 2011/4/21-23, 神戸

34. ログノピッチ タチアナ、サエンコ ウラジミール、光武 範吏、ビチコフ アンドレイ、永山 雄二、山下 俊一、High-throughput retroviral tagging to identify genes and signaling pathways cooperating with BRAF in thyroid carcinogenesis, 第 84 回日本内分泌学会学術総会, 2011/4/21-23, 神戸

35. 光武 範吏、シンポジウム最も身近な癌：甲状腺癌の発生メカニズムの最前線 甲状腺癌幹細胞の起源は？：分化した細胞からのリプログラミングの可能性, 第 49 回臨床細胞学会秋期大会, 2010/11/21-22, 神戸

36. 鈴木 啓司、岡 泰由、山内 基弘、ATM 依存的 DNA 損傷応答と細胞周期制御のダイナミズム, 日本放射線影響学会第 53 回大会, 2010/10/20-22, 京都

37. Keiji Suzuki, Chromatin reorganization and modification required for amplification of ATM-dependent DNA damage signal. 56th Annual Meeting, Radiation Research Society, 2010/9/25-29, Maui, America

38. T.Rogounovitch, V.Saenko, et al, N.Mitsutake, Y.Demidchik, S.Yamashita, Molecular and clinico-pathological analysis of sporadic pediatric thyroid cancers in Belarus, 14<sup>th</sup> International Thyroid Congress, 2010/9/11-16, Paris, France

39. M.Matsuse, E.Kim, N.Mitsutake, A.Ohtsuru, V.Saenko, S.Yamashita, Imatinib, the selective tyrosine kinase inhibitor, enhances antitumor activity of docetaxel in anaplastic thyroid cancer cells 14<sup>th</sup> International Thyroid Congress, 2010/9/11-16, Paris, France

40. Vladimir Saenko, Molecular signature of radiation induced thyroid tumors, 14<sup>th</sup> International Thyroid Congress, 2010/9/11-16, Paris, France

41. Norisato Mitsutake, Thyroid cancer stem cells, 14<sup>th</sup> International Thyroid Congress, 2010/9/11-16, Paris, France

42. Keiji Suzuki, Ayumi Ozeki, Masatoshi Suzuki, Motohiro Yamauchi, Shuinchi Yamahita, Effects of local irradiation to neural stem cells on differentiations. 9th International Microbeam Workshop, 2010/7/15-17, Darmstadt, Germany

43. 山下 俊一, 甲状腺がんの分子診断と分子標的治療, 第 19 回静岡甲状腺研究会,

2010/7/16, 静岡

44. Keiji Suzuki, Higher-order chromatin structure and radiation-induced non-targeted effects. International Congress on Biomedical and Environmental Science & Technology (iceBEST) 2010: DNA repair and Cancer Intervention. 2010/5/9-12, Peking, China

45. 大津留 晶、熊谷 敦史、宇佐 俊郎、光武 範吏、山下 俊一, 難治性甲状腺癌に対する分子標的・放射線併用療法, 第 107 回日本内科学会総会・講演会, 2010/ 4/9-11, 東京

46. Keiji Suzuki, Yasuyoshi Oka, Masatoshi Suzuki, and Motohiro Yamauchi Irreversible physical dissociation mediates activation of ATM in reposes to ionizing radiation, AT workshop 2010 (ATW2010), 2010/4/11-14, Los Angeles, America

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕  
○出願状況 (計 0 件)

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www-sdc.med.nagasaki-u.ac.jp/drms/>  
<http://www-sdc.med.nagasaki-u.ac.jp/dhrc/>

6. 研究組織  
(1)研究代表者  
山下 俊一 (YAMASHITA SHUNICHI)  
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授  
研究者番号：30200679

(2)研究分担者  
鈴木 啓司 (SUZUKI KEIJI)  
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授  
研究者番号：00196809

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

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・准教授  
研究者番号：30343346