

平成 30 年 5 月 18 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26293222

研究課題名(和文) 甲状腺癌と予後決定分子機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of Prognostic Markers and their Molecular Mechanism for Thyroid Cancer

研究代表者

山下 俊一 (YAMASHITA, Shunichi)

長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授

研究者番号：30200679

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：甲状腺癌の予後決定分子マーカーとして、BRAF変異とTERTプロモーター変異の共存が、非常に強く癌再発と相関することを明らかにした。また、TERTプロモーター変異は、年齢と非常に強い相関があった。これは逆に、若年者甲状腺癌のマーカーとはならないことを示唆している。また、FOXE1の過剰発現に関しては、発癌後には発現量が上がるものの、発癌自体には弱い影響しかないことが示唆された。甲状腺癌幹細胞において、幹細胞様性質に重要な役割を果たしているシグナル伝達経路として、PDGFRbeta/JAK/STAT/NF-kappaBを同定し、これらを標的とした新たな治療法の分子基盤を確立できた。

研究成果の概要(英文)： We have demonstrated that the coexistence of the BRAF and the TERT promoter mutation is strongly associated with recurrence of thyroid cancers. This may be very useful for clinical management of thyroid cancer patients. However, the TERT promoter mutation is strongly correlated with higher age, implying that this marker is unfortunately not useful for young patients. The FOXE1 overexpression is observed in thyroid cancer tissues but may not have a strong influence on cancer development. We have also identified that the intracellular signaling cascade, PDGFRbeta/JAK/STAT/NF-kappaB, plays an important role in the cancer stem properties in thyroid cancer stem cells. These results enable us to provide a molecular basis for a novel molecular-targeted therapy.

研究分野：内分泌学

キーワード：内分泌学 甲状腺がん

## 1. 研究開始当初の背景

我々は、長年甲状腺癌の病理組織と遺伝子変異の特徴、易発癌性に関する遺伝子多型に関して、総合的な研究を行ってきた。特に放射線誘発癌の大半は自然発症甲状腺癌と同様に乳頭癌であり、格好の研究モデルである。チェルノブイリ放射線誘発癌においては、乳幼児から若年被ばくで潜伏期が短い小児甲状腺癌では RET/PTC などの染色体再配列が主体であり、潜伏期が 20 年を超す成人甲状腺癌では、自然発症同様に BRAF 点突然変異の頻度が上昇してきている。逆に、小児では点突然変異は希である。またそれらの転移や浸潤能も異なる。

一方、剖検で多く観察される微小乳頭癌のライフサイクルは解明されていない。さらに近年、超音波診断装置の解像度は飛躍的な進歩を見せ、微小癌の症例は著明に増加している。それに伴って、微小癌を経過観察とする施設もあり、その取り扱いに一定のコンセンサスは得られていない。また、福島原発事故後の甲状腺超音波検査での小児微小癌の発見が予想される中で、特に若年者甲状腺微小癌の手術適応、予後判定因子を明らかにすることは、まさに喫緊の課題であった。

誘因の如何に拘わらず、甲状腺乳頭癌には、上述のように RET/PTC や RAS、BRAF 等、MAPK 経路に遺伝子異常が集中し、トランスジェニックマウスの解析からも MAPK 経路が重要な役割を果たしている。しかし、放射線誘発甲状腺癌で見られる差異(遺伝子異常、潜伏期、組織型、悪性度の違い)を引き起こす原因は不明であり、潜伏微小癌の予後規定因子も不明である。これまで、甲状腺癌の発症メカニズムを明らかにするために、様々なモデルマウスが作出されてきたが、ほとんどがサイログロブリン等の甲状腺細胞特異的プロモーターを使用したもので、胎生期より全甲状腺細胞で遺伝子異常が発現し、さらに甲状腺機能低下により TSH の異常高値となるなど、実際の発癌過程とはかけ離れた人工的で作為的な病態を観察しているに過ぎない。

また、すでに我々を含むいくつかのグループが甲状腺癌における癌幹細胞の存在を示唆するデータを発表しており、正常幹細胞からの発癌機序の解明、そして甲状腺癌幹細胞の解析は、甲状腺癌の診断、予後判定、新規治療方法の開発に欠かすことができない段階に到達している。

さらに近年、アイスランドを中心とした自然発症甲状腺癌の大規模な case-control study によって、FOXE1 と NKX2-1 遺伝子座に甲状腺癌発症と関連する遺伝子多型が発見された。我々はチェルノブイリ原発事故後の小児甲状腺癌に対しても FOXE1 の関与をほぼ同時に発表したが、NKX2-1 の関与は否定であった。さらに我々のグループは日本人自然発症甲状腺癌でも FOXE1、NKX2-1 両方の関与を証明し、これが発癌機序の違いを示唆し

ている。

## 2. 研究の目的

- (1) 培養細胞における放射線や癌遺伝子導入に対する細胞応答性の違いを解析し、遺伝子不安定性の亢進から発癌への分子病態を詳細に解明する。
- (2) 遺伝子改変マウスによって、甲状腺癌易発症関連遺伝子の機能を明らかにする。
- (3) また、甲状腺乳頭癌のかなりの数が微小癌として長期間潜伏する実情から、その分子機構、また進行癌へと変化する分子メカニズムを明らかにし、穿刺吸引細胞診による新規予後判定法の確立を目指す。
- (4) さらにその上で、癌の悪性化、特に癌幹細胞の自己複製・分化に関わるシグナル伝達経路の同定を行い、新たな作用機序の分子標的治療の開発を目指す。

## 3. 研究の方法

- (1) 種々の分化度の培養甲状腺細胞に対して、放射線照射・癌遺伝子導入を行い、細胞応答について検討する。
- (2) FOXE1 トランスジェニックマウスを用い、放射線照射、PTEN 欠損マウスと交配することによって、発癌のステップを詳細に検討する。
- (3) 進行する甲状腺細胞、静止潜伏する甲状腺癌細胞の違いの分子機構を明らかにし、穿刺吸引細胞診による新規予後予測法の開発を行うために、様々な進行段階の臨床甲状腺癌サンプルを収集し、それらにおける遺伝子変異・発現解析を行う。
- (4) 癌幹細胞が特殊な培養状態でスフィアを形成することに着目し、多数の遺伝子に対する siRNA ライブラリを用いたスクリーニングによって癌幹細胞に重要な遺伝子・シグナル伝達経路を特定する。

## 4. 研究成果

- (1) 新たな甲状腺初代三次元培養方法を確立できた。濾胞を形成し、濾胞内にサイログロブリンが分泌貯蔵され、生体内に近い状態で *in vitro* 実験が可能になると考えられた。
- (2) 甲状腺特異的に Foxe1 を過剰発現するトランスジェニックマウスを作成し、Foxe1 が発癌に及ぼす影響を *in vivo* 解析により検討した。Foxe1 トランスジェニックマウスでは、甲状腺実質は低形成となり、甲状腺ホルモン分泌低下で、甲状腺機能低下となると考えられた。血清 TSH 値は上昇し、甲状腺細胞に増殖刺激を与える。導入した Foxe1 の発現は、徐々に抑制され、その発現が低くなった細胞が TSH に反応、分裂増殖し、甲状腺組織を再生、次第に甲状腺機能は回復したと考えられた。Foxe1 過剰発現マウスモデルへ放射線を照射したところ、線量依存的な過形成の小結節形成が観察されたが、ここでも発癌は認めら

れなかった。さらに、Pten ノックアウトマウスとの交配で、甲状腺癌発症に重要なPI3K-Akt 経路を活性化する二重遺伝子改変マウスを作成したが、小結節形成が促進されたものの、明らかな発癌は観察されなかった。これらの結果は、直接的な FOXE1 の過剰発現が甲状腺発がんに寄与しないことの証明に繋がり、他の病変である腺腫様甲状腺腫などのモデルとして注目されることとなった。

- (3) 甲状腺癌幹細胞の幹細胞様性質維持に重要なシグナル伝達経路に関して、714 のプロテインキナーゼ遺伝子に対する siRNA ライブラリを用いたスクリーニングの結果、PDGFRbeta/JAK/STAT 経路に対する siRNA が最も効果的にスフィア形成能を抑制することを見出した。また、候補遺伝子のひとつである Pim はこの経路の下流に存在し、NF-kappaB の活性化に関与する。JAK/STAT3/NF-kappaB 経路に対する様々な阻害剤を使用し、確かにこのシグナル伝達経路が、通常の癌細胞の増殖よりもより特異的に幹細胞様性質に重要であることが証明された。これらの成果によって、新規分子標的治療の基盤を確立することが出来た。
- (4) 甲状腺癌悪性化の分子メカニズムに関しては、TERT プロモーター変異に着目した研究を行った。多数の臨床検体を用いた解析を行い、この TERT プロモーター変異には強い年齢相関性があることが分かり、残念ながら若年者の癌では悪性化への関与を示唆する結果は得られなかった。しかし成人、特に高齢者では BRAF 変異とこの TERT プロモーター変異の共存は非常に強く悪性化・予後と相関するというデータが得られ、新たな分子診断法の基盤的証拠を得ることが出来た。この成果を穿刺吸引細胞診検体を用いた分子診断に活かすべく、穿刺吸引細胞診後の針洗浄液を用いた検体よりの遺伝子増幅、正確なコピー数測定法を確立した。
- (5) 融合癌遺伝子の簡便なスクリーニング方法を確立できた。融合遺伝子がよく見られるレセプター型チロシンキナーゼに絞って、細胞外ドメインとキナーゼドメインを標的とした定量 RT-PCR に 5'-RACE を組合せた。これにより、新規の融合癌遺伝子を 3 つ ( SQSTM1/NTRK3, AFAP1L2/RET, PPFIBP2/RET ) 発見し、これを論文発表した。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 16 件)

1. Todorović L, Stanojević B, Mandušić V, Petrović N, Živaljević V, Paunović I, Diklić A, Saenko V, Yamashita S: Expression of VHL tumor suppressor mRNA and miR-92a in papillary thyroid carcinoma and their correlation with clinical and pathological

parameters. *Med Oncol* , 査読有 , 35(2): 17, 2018, (DOI: 10.1007/s12032-017-1066-3)

2. Yamashita S, Suzuki S, Suzuki S, Shimura H, Saenko V: Lessons from Fukushima: Latest Findings of Thyroid Cancer after the Fukushima Nuclear Power Plant Accident. *Thyroid* , 査読有 , 28(1): 11-22, 2018, (DOI: 10.1089/thy.2017.0283)
3. Bogdanova TI, Saenko VA, Hirokawa M, Ito M, Zurnadzhy LY, Hayashi T, Rogounovitch TI, Miyauchi A, Tronko MD, Yamashita S: Comparative histopathological analysis of sporadic pediatric papillary thyroid carcinoma from Japan and Ukraine. *Endocr J* , 査読有 , 64(10): 977-993, 2017, (DOI: 10.1507/endocrj, EJ17-0134)
4. Yabuta T, Matsuse M, Hirokawa M, Yamashita S, Mitsutake N, Miyauchi A: TERT promoter mutations were not found in papillary thyroid microcarcinomas that showed disease progression on active surveillance. *Thyroid* , 査読有 , 27(9): 1206-1207, 2017, (DOI:10.1089/thy.2016.0645)
5. Khvostunov I.K., Saenko V.A., Krylov V., Rodichev A., Yamashita S: Cytogenetic biodosimetry and dose-rate effect after radioiodine therapy for thyroid cancer. *Radiat Environ Biophys* , 査読有 , 56(3): 213-226, 2017, (DOI: 10.1007/s00411-017-0696-3)
6. Iyama K, Matsuse M, Mitsutake N, Rogounovitch T, Saenko VA, Suzuki K, Ashizawa M, Ookouchi C, Suzuki S, Mizunuma H, Fukushima T, Suzuki S, Yamashita S: Identification of Three Novel Fusion Oncogenes, SQSTM1/NTRK3, AFAP1L2/RET, and PPFIBP2/RET in Thyroid Cancers of Young Patients in Fukushima. *Thyroid* , 査読有 , 27(6): 811-818, 2017, (DOI:10.1089/thy.2016.0673)
7. Matsuse M, Yabuta T, Saenko V, Hirokawa M, Nishihara E, Suzuki K, Yamashita S, Miyauchi A, Mitsutake N: TERT promoter mutations and Ki-67 labeling index as a prognostic marker of papillary thyroid carcinomas: combination of two independent factors. *Sci Rep* , 査読有 , 7: 41752, 2017 , (DOI: 10.1038/srep41752)
8. Nikitski A, Rogounovitch T, Bychkov A, Takahashi M, Yoshiura KI, Mitsutake N, Kawaguchi T, Matsuse M, Drozd VM, Demidchik YE, Nishihara E, Hirokawa M, Miyauchi A, Rubanovitch AV, Matsuda F, Yamashita S, Saenko VA: Genotype analyses in the Japanese and Belarusian populations reveal independent effects of rs965513 and rs1867277 but do not support the role of FOXE1 polyalanine tract length in conferring risk for papillary thyroid

- carcinoma. *Thyroid*, 査読有, 27(2): 224-235, 2017, (DOI:10.1089/thy.2015.0541)
9. Nikitski A, Saenko V, Shimamura M, Nakashima M, Matsuse M, Suzuki K, Rogounovitch T, Bogdanova T, Shibusawa N, Yamada M, Nagayama Y, Yamashita S, Mitsutake N: Targeted Foxe1 overexpression in mouse thyroid causes the development of multinodular goiter but does not promote carcinogenesis. *Endocrinology*, 査読有, 157(5): 2182-2195, 2016, (DOI: 10.1210/en.2015-2066)
  10. Niwa O, Barcellos-Hoff MH, Globus RK, Harrison JD, Hendry JH, Jacob P, Martin MT, Seed TM, Shay JW, Story MD, Suzuki K, Yamashita S; Authors on behalf of ICRP: ICRP Publication 131: Stem Cell Biology with Respect to Carcinogenesis Aspects of Radiological Protection. *Ann ICRP*, 査読無, 44(3-4): 7-357, 2015, (DOI: 10.1177/0146645315595585)
  11. Mitsutake N, Fukushima T, Matsuse M, Rogounovitch T, Saenko V, Uchino S, Ito M, Suzuki K, Suzuki S, Yamashita S: BRAFV600E mutation is highly prevalent in thyroid carcinomas in the young population in Fukushima: a different oncogenic profile from Chernobyl. *Sci Rep*, 査読有, 5: 16976, 2015, (DOI: 10.1038/srep16976)
  12. Drozd VM, Saenko VA, Brenner AV, Drozdovitch V, Pashkevich VI, Kudelsky AV, Demidchik YE, Branovan I, Shiglik N, Rogounovitch TI, Yamashita S, Biko J, Reiners C: Major Factors Affecting Incidence of Childhood Thyroid Cancer in Belarus after the Chernobyl Accident: Do Nitrates in Drinking Water Play a Role? *PLoS One*, 査読有, 10(9): e0137226, 2015, (DOI: 10.1371 / journal. Pone. 0137226. eCollection 2015)
  13. 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, Yamanouchi 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*, 査読有, 25(3): 333-340, 2015, (DOI: 10.1089/thy.2014.0431)
  14. Suzuki K, Mitsutake N, Saenko V, Yamashita S: Radiation signatures in childhood thyroid cancers after the Chernobyl accident: possible roles of radiation in carcinogenesis. *Cancer Sci*, 査読有, 106(2): 127-133, 2015, (DOI: 10.1111/cas.12583)
  15. Stanojevic B, Saenko V, Todorovic L, Petrovic N, Nikolic D, Zivaljevic V, Paunovic I, Nakashima M, Yamashita S, Dzodic R: Low VHL mRNA Expression is Associated with More Aggressive Tumor Features of Papillary Thyroid Carcinoma. *PLoS One*, 査読有, 9(12): e114511, 2014, (DOI: 10.1371/journal.pone.0114511)
  16. Shimamura M, Nagayama Y, Matsuse M, Yamashita S, Mitsutake N: Analysis of multiple markers for cancer stem-like cells in human thyroid carcinoma cell lines. *Endocr J*, 査読有, 61(5): 481-490, 2014, (DOI: 10.1507/endocrj.EJ13-0526)
- 〔学会発表〕(計 38 件)
1. Norisato Mitsutake, Michiko Matsuse, Vladimir Saenko, Shinichi Suzuki, Shunichi Yamashita: Genetic Alterations in Thyroid Cancers Found by the Mass-screening in Fukushima. The 2<sup>nd</sup> International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science –For the Establishment of the Science of Resilience-, 2018 年
  2. Aidana Amrenova, Keiji Suzuki, Shunichi Yamashita: Apoptosis of primary thyroid follicular cells by co-culture of malignant thyroid carcinoma cell lines. The 2<sup>nd</sup> International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science –For the Establishment of the Science of Resilience-, 2018 年
  3. Alexander Abrosimov, Tatiana Rogounovitch, Alexei Sidorin, Pavel Rumyantsev, Pavel Isaev, Kseniya Nizhegorodova, Anna Shinkarkina, Shunichi Yamashita, Vladimir Saenko: Immunohistochemical Analysis of BRAF Mutational Status in the Papillary Thyroid Carcinoma with Special Reference to Recurrent Tumors. The 2<sup>nd</sup> International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science –For the Establishment of the Science of Resilience-, 2018
  4. 井山慶大, 光武範吏, 松瀬美智子, タチアナ ログノビッチ, ウラジミール サエノコ, 鈴木啓司, 芦澤 舞, 大河内千代, 鈴木 聡, 水沼 廣, 福島俊彦, 鈴木真一, 山下俊一: 福島の小児および思春期の甲状腺乳頭癌における新規融合癌遺伝子の同定. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 2017 年

5. 鈴木啓司, 光武範史, 山下俊一: 組織反応を基盤とした低線量率・低線量放射線影響の解. 第2回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス, 2017年
6. 山下俊一: 甲状腺がんの基礎と臨床; チェルノブイリと福島の実験から. 第5回日本甲状腺病理学会総会・学術集会, 2017年
7. Shunichi Yamashita: Nuclear Disaster and Thyroid Cancer. The XII International scientific-practical conference "Ecology. Radiation. Health", 2017年
8. Bogdanova Tetiana, サエンコ ウラジミール, 廣川満良, 伊藤正博, Zurnadzhy Liudmyla, ログノビッチ タチアナ, 宮内 昭, Tronko Mykola, 山下俊一: Histopathological features of sporadic papillary thyroid carcinoma in children and adolescents of Japan and Ukraine. 第60回日本甲状腺学会学術集会, 2017年
9. ログノビッチ タチアナ, サエンコ ウラジミール, Leonava Tatsiana, Drozd Valentina, 高橋めい子, 川口喬久, 光武範史: Is the common SNP rs966423 at chromosome 2q35 etiology-specific and confers risk for sporadic thyroid cancer only? 第60回日本甲状腺学会学術集会, 2017年
10. 松瀬美智子, 白岩 健, 光武範史, 山下俊一: 甲状腺癌幹細胞に重要なシグナル伝達経路の解析. 第60回日本甲状腺学会学術集会, 2017年
11. 山下俊一: 原子力災害と健康リスク管理: チェルノブイリと福島の実験から学ぶ. 第32回中日工程技術検討会, 2017年
12. Vladimir Saenko: Genetic signatures of thyroid cancer according to radiation dose level. Joint symposium of KTA-KHNP "Thyroid cancer" (Korean Thyroid Association - Korean Hydro & Nuclear Power Co., Ltd), 2016年
13. 松瀬美智子, 井山慶大, Vladimir Saenko, 光武範史, 山下俊一: 定量 RT-PCR 法を用いた融合遺伝子スクリーニングにより同定した甲状腺癌新規融合遺伝子の機能解析. 第59回日本甲状腺学会学術集会, 2016年
14. サエンコ ウラジミール: 甲状腺がん発症分子機構解明の為の特異的転写応答合成プロモーター活性を指標とした高感度細胞内シグナル活性経路検出アッセイ系の確率. 第59回日本甲状腺学会学術集会, 2016年
15. 光武範史, 松瀬美智子, 藪田智範, Vladimir Saenko, 西原永潤, 廣川満良, 宮内 昭, 山下俊一: 甲状腺乳頭癌における分子マーカーによるリスク分類. 第49回日本甲状腺外科学会学術集会, 2016年
16. 山下俊一: 原発事故と健康影響: 甲状腺がんリスクの基礎知識について. 第34回内分泌代謝学サマーセミナー, 2016年
17. 光武範史, 松瀬美智子, 藪田智範, Vladimir Saenko, 西原永潤, 廣川満良, 宮内 昭, 山下俊一: 甲状腺乳頭癌における悪性度・予後を規定する遺伝子変異. 第28回日本内分泌外科学会, 2016年
18. 光武範史, 松瀬美智子, 藪田智範, Saenko Vladimir, 西原永潤, 廣川満良, 宮内 昭, 山下俊一: 甲状腺乳頭癌における遺伝子変異と悪性度・予後との関連. 第89回日本内分泌学会学術総会, 2016年
19. ログノビッチ タチアナ, サエンコ ウラジミール, マンコフスカヤ スベトナラ, フリドマン ミハイル, デミドチック ユリ, 山下俊一: Novel RET/PTC rearrangement identified by RNA-NGS in a sporadic pediatric PTC. 第89回日本内分泌学会学術総会, 2016年
20. ニキツキー アリャクサンドル, サエンコ ウラジミール, ログノビッチ タチアナ, ピチコブ アンドレイ, 高橋めい子, 吉浦孝一郎, 光武範史, 川口喬久, 松瀬美智子, ドロズド ワレンチナ, デミドチック ユリ, 西原永潤, 廣川満良, 宮内昭, ルバノビッチ アレクサンドル, 松田文彦, 山下俊一: Genotype analyses in the Japanese and Belarusian populations reveal independent effects of rs965513 and rs1867277 but do not support the role of FOXE1 polyalanine tract length in conferring risk for papillary thyroid carcinoma. 第89回日本内分泌学会学術総会, 2016年
21. 松瀬美智子, 藪田智範, 江本大紀, Vladimir Saenko, 西原永潤, 廣川満良, 宮内 昭, 光武範史, 山下俊一: *BRAF* 及び *TERT* プロモーター変異と甲状腺乳頭癌の悪性度との関連. 第58回日本甲状腺学会学術集会, 2015年
22. T. Rogounovitch, V. Saenko, S. Mankouskaya, M. Fridman, Yu. Demidchik, S. Yamashita: Functional characterization of a new RET/PTC rearrangement identified by RNA-NGS in a sporadic pediatric PTC. 第58回日本甲状腺学会学術集会, 2015年
23. Vladimir Saenko: Establishment of a synthetic promoter-based system for sensing oncogenic alteration in human live thyroid cells at a single-cell level. 第58回日本甲状腺学会学術集会, 2015年
24. 山下俊一: 放射線と甲状腺 - 震災から4年半を経過して -. 第58回日本甲状腺学会学術集会, 2015年
25. Shunichi Yamashita: Radiation and Thyroid Cancer; lessons learned from Hiroshima, Nagasaki and Chernobyl to Fukushima. 国

- 際フォーラム (IAAO2015), 2015 年
26. Vladimir Saenko : Gene rearrangements in radiation-induced thyroid cancer. The 15th International Congress of Radiation Research (ICRR 2015), 2015 年
  27. Alyaksandr Nikitski, Norisato Mitsutake, Keiji Suzuki, Vladimir Saenko, Tatiana Rogounovitch, Shunichi Yamashita : Foxe1 Overexpression and Radiation Effects on Mouse Thyroid. The 15th International Congress of Radiation Research (ICRR 2015), 2015 年
  28. 光武 範史, 松瀬 美智子, Tatiana Rogounovitch, Vladimir Saenko, 福島 俊彦, 鈴木 眞一, 山下 俊一 : 小児・若年者甲状腺癌に見られる遺伝子変異. 第 27 回日本内分泌外科学会総会, 2015 年
  29. 山下 俊一 : 小児甲状腺結節・がんの治療ガイドライン (アメリカ甲状腺学会 2015 最新版) の概要と課題. 第 27 回日本内分泌外科学会総会, 2015 年
  30. T. Rogounovitch, V. Saenko, S. Mankouskaya, M. Fridman, Yu. Demidchik, S. Yamashita : Novel *RET/PTC* rearrangement identified by RNA-NGS in a sporadic pediatric PTC. 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 2015 年
  31. 山下 俊一 : 放射線被ばくと甲状腺がんリスク. 第 29 回日本医学会総会 2015 関西, 2015 年
  32. T. Rogounovitch, V. Saenko, S. Mankouskaya, M. Fridman, Yu. Demidchik, Y. Yamashita : Novel *RET/PTC* rearrangement identified by RNA-NGS in a sporadic pediatric PTC from Belarus. 第 57 回日本甲状腺学会学術集会, 2014 年
  33. A. Nikitski, N. Mitsutake, V. Saenko, T. Rogounovitch, S. Yamashita : Effect of targeted overexpression of Foxe1 on a mouse thyroid. 第 57 回日本甲状腺学会学術集会, 2014 年
  34. 松瀬 美智子, 鈴木 啓司, 山之内 孝彰, 光武 範史, 山下 俊一 : 三次元培養法を用いた新たな甲状腺初代培養法の開発. 第 57 回日本甲状腺学会学術集会, 2014 年
  35. 鈴木 啓司, 山内 一己, 今岡 達彦, 山下 俊一 : 放射線発がんにつながる初期組織反応. 「低線量・低線量率放射線による発がんを考える」シンポジウム, 日本放射線影響学会第 57 回大会, 2014 年
  36. 山下 俊一 : 放射線被ばくと甲状腺がん. 「低線量・低線量率放射線による発がんを考える」シンポジウム, 日本放射線影響学会第 57 回大会, 2014 年
  37. Norisato Mitsutake : Genetic alterations in thyroid cancer and their clinical implications. Asia Oceania Thyroid Association Congress, 2014 年
  38. V.Saenko, T.Rogounovitch, A.Bychkov,

N.Mitsutake, M.Matsuse, E.Nishihara, M.Hirokawa, A.Nikitsky, S. Minami, K.Yamanouchi, K.Yoshiura, A.Miyauchi, 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

〔図書〕(計 1 件)

Suzuki K, Yamashita S: Perspective: Health-Risk Implications of the Fukushima Nuclear Power Plant Accident. (Sutoh S, eds: *Fukushima Nuclear Accident: global implications, long-term health effects, and ecological consequences*, Nova Science Publishers, New York, pp1-25) 2015

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

長崎大学原爆後障害医療研究所放射線リスク制御部門放射線災害医療学研究分野  
<http://www-sdc.med.nagasaki-u.ac.jp/drms/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

山下 俊一 (YAMASHITA, Shunichi)  
 長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授  
 研究者番号 : 3 0 2 0 0 6 7 9

(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 : 5 0 2 8 4 6 8 3

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 : 5 0 4 0 4 2 1 5

サエンコ ウラジミール (SAENKO, Vladmir)  
 長崎大学・原爆後障害医療研究所・准教授  
 研究者番号 : 3 0 3 4 3 3 4 6

(3)連携研究者

(4)研究協力者