

厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業

放射線障害に基づく発がんの分子機構の解明と
その予防・治療への応用

平成16年度～18年度 総合研究報告書

主任研究者 安井 弥

平成19年(2007年)年4月

目 次

I. 総合研究報告

放射線障害に基づく発がんの分子機構の解明とその予防・治療への応用 ----- 1
安井 弥

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 19

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 32

放射線障害に基づく発がんの分子機構の解明とその予防・治療への応用

主任研究者 安井 弥 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨 本研究は、放射線障害に基づく発がんの分子機構を解明し、それを予防・治療に応用することを目的とし、次の3つの柱から構成されている。

1) 遺伝子解析による放射線関連固形がんの特異的な遺伝子の同定、2) 放射線被曝による固形がん発生と遺伝的発がん感受性との関連、3) 放射線被曝によるゲノム障害の修復からみた発がん機構の解明。得られた成果は以下のように要約される。

1) **遺伝子発現・変異解析による放射線関連固形がん特異的遺伝子の同定**：遺伝子発現解析に関しては、まず世界最大の胃がんSAGEライブラリーを完成した。SAGEで抽出した特異的発現遺伝子に加えて、DNA障害・修復関連遺伝子を含むオリゴDNAカスタムアレイを作成し、被曝者胃がん（放射線影響研究所の寿命調査集団 Life Span Study LSS A群：>0 dose）と対照胃がんの新鮮凍結組織について遺伝子発現解析を行ったところ、LSS A群と対照群で有意に発現レベルの異なる10遺伝子が抽出された。これらの蛋白発現解析において、versicanはLSS A群の胃がんでは有意な発現低下が確認され、pancreatic RNase 1においても発現低下を認めた。GeneChipを用いた遺伝子発現解析により被曝者胃がんの特異的に発現が2倍以上に亢進する遺伝子37個を同定した。これらは放射線関連がんのマーカー遺伝子の候補と考えられた。また、被曝者胃がんには、リン酸化ヒストンH2AX (γ H2AX)の陽性例、胃型粘液形質を示す例が有意に高頻度であることを見出した。成人甲状腺乳頭がんにおけるRET/PTC遺伝子再配列とBRAF遺伝子変異の解析の結果、RET/PTC遺伝子再配列は被曝線量との間に有意な正の関連が認められ、再配列を持つ症例はBRAF遺伝子変異を持つ症例より被曝から診断までの期間が短かった。一方、大腸がんでは、高度のマイクロサテライト不安定性およびhMLH1遺伝子のメチル化と被曝線量との関連が認められた。

2) **放射線被曝による固形がん発生と遺伝的発がん感受性との関連**：疫学的分析では、放射線被曝に伴う発がんリスクは、全固形がんの1Sv被曝当たりの過剰相対リスクが男で0.37、女で0.63であった。全固形がん全体では、結腸線量が5mGy以上の調査対象者から発生したがん症例のうち約850例（約11%）が原爆放射線被曝と関連していると推定され、0-2 Gyの範囲では線形の線量反応が認められた。新しい線量体系であるDS02の導入によりリスク推定値は全般的に約10%低下したが、リスクのパターンはこれまでとほぼ同様であった。遺伝的発がん感受性との関連では、がんとの関係が示されたNK活性の遺伝的要因として、HLAクラスIの遺伝子型及びNKG2D遺伝子のハプロタイプが重要であることを見出した。このNKG2Dのハプロタイプの発がんリスクを評価したところ、NK活性は遺伝的要因と環境要因の両者の影響を受けるが、環境因子がNK活性に与える影響の程度は個人個人のNKG2Dハプロタイプによって異なることが明かとなった。放射線被曝後の体細胞遺伝子変異性の

個人差と遺伝的背景の関係を明らかにするために、赤血球glycophorin A突然変異体頻度GPAMfとがん発生についての前向き調査を行ない、GPAMfの線量効果の傾きはがん発生群が非発生群よりも有意に高いことを見出した。放射線誘発遺伝子障害の新たな感受性指標として、フローサイトメトリーによる γ H2AXならびに網状赤血球小核解析法を確立した。試験管内放射線照射後の γ H2AX発現は個人のDNA損傷修復に関係した放射線感受性の評価に有用であり、網状赤血球小核の解析は放射線誘発遺伝的不安定性ならびに放射線感受性の差異を検出可能であることが示された。

3) 放射線被曝によるゲノム障害の修復からみた発がん機構の解明：放射線被曝によるゲノム障害の修復からみた発がん機構の解明については、損傷乗り越えDNA合成蛋白Rev1が複合体を形成する蛋白を同定し、さらに、Rev1トランスジェニックマウスでは放射線誘発のTCR突然変異頻度が高い傾向にあることを明らかにした。REV1はssDNA結合活性を有し、ssDNAに結合したREV1はそのssDNA上にあるプライマー末端だけに特異的にターゲティングされることを見出した。H359(His)をAlaに置換したREV1変異蛋白のdCMP活性に関しては、Aに対しCを挿入するdCMP活性は非常に低下し、UやAP部位に対しCを挿入するdCMP活性も殆ど認められなくなり、REV1の損傷乗り越え活性は消失した。また、修復中間体解消酵素Mus81を欠損させることにより、放射線照射の直接的作用であるDNA二本鎖切断修復に対する修復機構を常時低下させたヒト細胞では、染色体倍加が認められるとともに、S期およびG2期のチェックポイントの活性化が観察された。持続的なDNA損傷に応答した細胞周期調節機構の作動が染色体数的異常の原因となることを示唆するものである。さらに、DNA二重鎖切断の修復に関与するRad51Bの機能を解析するため、ヒト大腸がん細胞株においてRad51Bを欠失した細胞を作製したところ、放射線やDNA架橋剤に対する感受性の亢進、相同組換えによる姉妹染色分体交換の頻度の低下、Rad51の核内フォーカス形成の低下がみられ、染色体の分配に関わる中心体の数が増加していた。

分担研究者

東京大学大学院・教授

田原 榮一（平成16年度）
（財）放射線影響研究所・常務理事／
研究担当事務
西 信雄（平成17-18年度）
（財）放射線影響研究所・室長
中地 敬（平成16-17年度）
（財）放射線影響研究所・部長
江口 英孝
（財）放射線影響研究所・研究員
楠 洋一郎
（財）放射線影響研究所・室長
神谷 研二
広島大学原爆放射線医科学研究所・
教授
宮川 清

A. 研究目的

放射線による発がん機構の解明とそれに基づく治療法の開発やリスク評価は、被曝者医療の向上のみならず、職業被曝における健康管理や医療被曝での患者の防護の観点からも極めて重要である。本研究は、分子病理学的、分子疫学的、分子生物学的アプローチによる以下の3つの柱から構成されている。1) 遺伝子解析による放射線関連固形がんの特異的な遺伝子の同定、2) 放射線被曝による固形がん発生と遺伝的発がん感受性との関連、3) 放射線被曝によるゲノム障害の修復からみた発がん機構の解明。これらを通じて、放射線障害に基づ

く発がんの分子機構を解明し、それを予防・治療に応用することを目的とする。

B. 研究方法

1) 遺伝子発現・変異解析による放射線関連固形がん特異的遺伝子の同定

1. 遺伝子発現解析による放射線関連固形がんの特異的遺伝子の同定 (安井)

胃がんにおける SAGE (serial analysis of gene expression) 解析で抽出した特異的発現遺伝子に加えて、DNA 障害・修復関連遺伝子を含むオリゴ DNA カスタムアレイを準備した。被爆者 (放射線影響研究所の寿命調査集団 Life Span Study LSS A 群: >0 dose) および対照者の胃がん新鮮凍結試料から RNA を抽出し遺伝子発現解析を行い、両群間の発現プロファイルの比較から、被爆者群に特異的に発現する遺伝子を抽出した。これらについて、蛋白レベルでの発現の検証を行なった。さらに、被爆者と対照群に発生した胃がんについて 54675 プロブを搭載する GeneChip (Affymetrix 社) を用いて遺伝子発現プロファイルを解析した (国立がんセンター研究所・佐々木博己先生との共同研究)。上記で抽出した被爆者胃がんが発現が亢進していた遺伝子、DNA 損傷応答遺伝子の蛋白レベルでの発現および粘液形質について、LSS A 群 67 例および対照の LSS B 群 49 例に発生した胃がん組織のホルマリン固定パラフィン切片について、特異抗体を用いた酵素抗体法で染色した。

2. 遺伝子変異解析による放射線関連固形がん特異的遺伝子の同定 (江口)

RET/PTC 遺伝子再配列、*BRAF* 遺伝子変異等による MAP キナーゼ系の活性化は、甲状腺乳頭がん発生初期の重要な事象と考えられている。そこで広島原爆被爆者に発生した成人甲状腺乳頭がん 50 症例と対照群 21 例のパラフィン包埋組織から DNA を抽出し、*RET/PTC* 遺伝子再配列および *BRAF* 遺伝子変異を解析し、臨床病理学的・疫学的因子との関連について検討した。また、原爆被爆者に発生した大腸がん 35 例と対照群 16 例について、遺伝子不安定性は 6 種

類のマイクロサテライトマーカーを用いて検討し、*MLH1* 遺伝子のメチル化およびヘテロ接合性消失 (LOH) もあわせて検討した。

2) 放射線被曝による固形がん発生と遺伝的発がん感受性との関連

1. 放射線被曝による固形がんの疫学的解析 (田原、西)

放射線影響研究所 (放影研) の LSSのうち爆心地から 10km 以内で被曝し、放射線被曝の個人線量が推定されている者を対象とし、1950 年から 97 年の種々の固形がん死亡率と放射線被曝との関連性について解析した。過剰相対リスクは、被曝時年齢が 30 歳の人における 1Sv 被曝当たりの値として求めた。また、同集団において、1958 年から 1998 年に発生した男性乳がん症例、1958 年から 1987 年までの期間に発生した皮膚がん症例について放射線被曝との関連を分析した。さらに、LSS 105,427 人を対象とし、がんの罹患を分析した。分析は、ポアソン回帰法を用いて放射線に関連した過剰相対リスクおよび過剰絶対リスクを求め、放射線関連リスクの大きさ、線量反応の形状、性別・被曝時年齢・診断時年齢に伴うリスクの変化、ならびに過剰リスクのレベルおよびパターンにおける部位間の変動を検討した。

2. ハプロタイプ解析に基づく固形がんリスクの評価: 発がんに対する免疫学的防御の遺伝的要因 (中地)

免疫関連遺伝子のゲノム解析に基づいて発がんのリスクを評価し、さらに免疫学的発がん高危険群に及ぼす放射線被曝の影響を明らかにするために、埼玉コーホート研究でがんとの関係が示された NK 活性の遺伝的要因を検討した。さらに、NK 高活性と低活性の 2 つの群に分類し、さまざまな遺伝子多型について、ゲノムスクリーニング系を行った。NK 活性の主な遺伝的要因が活性型受容体 NKG2D の遺伝子領域のハプロタイプであることが明らかになったため、コーホート内症例対照研究により NKG2D ハプロタイプの発がんリスクを評

価した。さらに、遺伝的要因別のNK活性への環境因子の影響を検討した。

3. 固形がん発生の遺伝的リスクの評価と放射線被曝の相互作用の分子疫学的研究 (楠)

個体の放射線誘発遺伝子障害の感受性と放射線によるヒト固形癌発がんリスクの関係を調べる目的で、赤血球glycophorin A突然変異体頻度 (GPA) 遺伝子座突然変異体頻度(Mf)とがん発生の関係を放影研成人健康調査対象者について前向き調査によって調べた。さらに、DNAの二重鎖切断修復に関与すると考えられるATM遺伝子の多型について解析し、GPAMfとの関係を調べた。NCBIのデータベースより検索したATM遺伝子のSNPを検討し、ハプロタイプブロックは linkage disequilibrium coefficients に基づいて決定した。

放射線誘発遺伝子障害の新たな感受性指標を得ることを目的として、フローサイトメトリーを用いたヒトTリンパ球の γ H2AXレベル測定系を確立し、放射線感受性を評価に有効であるか検討した。培養Tリンパ球に種々の線量のX線を照射した後、さらに培養して経時的に γ H2AXの発現量をFACScanで測定した。また、フローサイトメトリーを用いた網状赤血球小核 (MN) 頻度測定系にて遺伝的不安定性の評価を試みた。測定は、X線全身照射したマウスの末梢血を採取、CD71-FITC, CD61-PE抗体およびPIで染色しFACScanにて解析した。

3) 放射線被曝によるゲノム障害の修復からみた発がん機構の解明

1. 損傷乗り越えDNA合成蛋白REV1の機能解析と放射線発がんでの役割 (神谷)

REV1遺伝子の機能と放射線発がんの関連を調べるために、REV1の生化学的解析を行った。Rev1と相互作用をする蛋白について、Two-hybrid法を用いて検討した。さらに、トランスジェニックマウ

スに対しX線を照射し、脾臓およびリンパ節から分離したT細胞について放射線誘発のTCR突然変異頻度を測定した。また、REV1蛋白を合成し、dNTPと二価イオンの存在下でのプライマー伸長反応によりdNMP転移活性を検出した。REV1のN-digitドメインはREV1のdCMP活性に直接的に関係する構造と考えられる。そこでN-digitのN末端で保存されている5つのアミノ酸の内、二つのアミノ酸F348(Phe)とH359(His)をそれぞれAlaに置換した変異蛋白質の高純度の精製標品を作成し、dNMP転移活性を比較した。

2. 放射線による染色体不安定化と二重鎖切断修復の分子機構 (宮川)

放射線によるDNA損傷に対するDNA修復機能に異常をきたしたヒト細胞株を作製することによって、DNA損傷蓄積効果および染色体不安定性を検討した。DNA中間体の解消酵素であるMus81の欠損細胞をジーン・ターゲティングによりヒト大腸がん細胞株HCT116より作製した。これについて、FACSにより細胞周期を解析し、種々のチェックポイント関連分子の活性化、FISH法により染色体の数的異常を指標とした染色体不安定性を検討した。さらに、二重鎖切断修復機構の解明のため、HCT116のRad51Bノックアウト株を作成し、DNA損傷に対する感受性、相同組換えの頻度を表す指標、蛍光免疫染色による放射線照射後のRad51の核内フォーカス形成、 γ -tubulin染色による中心体の数と形態、FISHによる染色体の数的異常を解析した。また、変異細胞に対する正常cDNA導入実験を行なった。

(倫理面への配慮)

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、「組換えDNA実験指針」に該当する研究はそれに従い、各研究機関の倫理委員会の承認の下に実施した。上記に加えて、放射線影響研究所における被曝者に関する研究で

は、同研究所の「人権擁護委員会」他、当該委員会の承認の下に実施した。

C. 研究結果

1) 遺伝子発現・変異解析による放射線関連固形がん特異的遺伝子の同定

1. 遺伝子発現解析による放射線関連固形がんの特異的遺伝子の同定 (安井)

世界最大の胃がんSAGEライブラリー (GEO accession no. GSE545) を完成した。SAGEで抽出した特異的発現態度を示す遺伝子とともに、既知のがん関連遺伝子、悪性度および薬剤感受性のマーカー遺伝子を含む合計で395遺伝子を搭載したオリゴDNAカスタムアレイ (Ex-STOMACHIP) を作成し20例の胃がん組織の遺伝子発現を解析し、T grade、N grade、Histologyなどを判別する有意な遺伝子群を抽出した。さらに、SAGE解析で抽出した特異的発現遺伝子、DNA障害・修復関連遺伝子を含む207位電子を搭載したオリゴDNAカスタム (三次元) アレイを用い、被爆者胃がん (LSS A群) 4例と対照胃がん19例の新鮮凍結組織について遺伝子発現解析を行ったところ、LSS A群と対照群で有意に発現レベルの異なる10遺伝子が抽出された。これらには、SAGEで抽出した遺伝子2個とDNA障害・修復に関連する遺伝子1個が含まれていた。放射線関連がんのマーカー遺伝子となる可能性がある。そこで蛋白レベルでの発現解析を行なったところ、Chondroitin sulfate proteoglycan 2 (versican) ではLSS A群において有意な発現低下が確認され、pancreatic RNase A family 1 (RNase 1) においても発現低下を認めた。さらに、GeneChipを用いた遺伝子発現プロファイルの解析により被爆者胃がんの特異的に発現が2倍以上に亢進する遺伝子37個を同定した。これらには、DNAJC12、MED10、TRPS1、SBK1などが含まれており、蛋白レベルでの発現解析を開始した。また、被爆者胃がんには、DNA傷害レスポンスに関連するリン酸化ヒストンH2AX (γ H2AX) の陽性例、胃型粘液形質 (特にMUC6) を示す例が有意に高頻度で

あることを見出した。尚、被爆者に新規に発生する固形がんの新鮮組織は、これまでに食道がん、胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、を合わせて500症例以上を収集し、LSS A群は21例含まれていた。

2. 遺伝子変異解析による放射線関連固形がん特異的遺伝子の同定 (江口)

成人甲状腺乳頭がんについてのRET/PTC遺伝子再配列とBRAF遺伝子変異の検索の結果、被爆者では両者は排他的に認められ、RET/PTC遺伝子再配列は被曝線量との間に有意な正の関連が認められた。再配列を持つ症例はBRAF遺伝子変異を持つ症例より被爆から診断までの期間が短く、RET/PTC遺伝子再配列と放射線被曝との関係が示唆された。一方、大腸がんでは、高度のマイクロサテライト不安定性 (MSI-H) およびその原因となるDNAミスマッチ修復酵素遺伝子MLH1のメチル化と被曝線量との関連が認められた。

2) 放射線被曝による固形がん発生と遺伝的発がん感受性との関連

1. 放射線被曝による固形がんの疫学的解析 (西)

440例 (5%) の固形がんによる死亡が、放射線被曝に関連していると考えられた。放射線被曝にともなう発がんリスクは、全固形がんの1Sv被曝当たりの過剰相対リスクが男で0.37、女で0.63であった。男女とも食道がん、結腸がん、肺がん、膀胱がんで比較的高い過剰相対リスクが得られた。男性乳がん発生と放射線被曝の間に有意な関連が認められ、1Sv被曝当たりの過剰相対リスクは8であった。皮膚がんの解析により、基底細胞がんにおいては紫外線曝露部分と非曝露部分からの発生に放射線影響に差を認めず、放射線と紫外線との間には相加作用の存在が示唆された。1958年から1998年までに診断された第一原発がん17,448例についての解析では、全固形がん全体では、結腸線量が5mGy以上の調査対象者から発生したがん症例のうち約850例 (約11%) が原爆放射線被曝と関連していると推定され、

0-2 Gyの範囲では線形の線量反応が認められた。過剰絶対リスクは診断時年齢が高いほど増加したが、過剰相対リスクは診断時年齢が高いほど減少した。新しい線量体系であるDS02の導入によりリスク推定値は全般的に約10%低下したが、リスクのパターンはこれまでとほぼ同様であった。結腸と直腸では、結腸でのみ有意な線量反応関係が認められた。

2. ハプロタイプ解析に基づく固形がんリスクの評価：発がんに対する免疫学的防御の遺伝的要因（中地）

NK高活性と低活性の2つの群をさまざまな遺伝子多型について比較したところ、HLAクラスIの遺伝子型うち*B*1301*、*B*4403*、*B*5401*、*Cw*0401*、*Cw*0702*にNK活性と関連が見られた。また、NK細胞に発現する活性型受容体NKG2Dの遺伝子領域にあるマーカーSNPのうち8つがNK活性と強い関連を示した。連鎖不平衡解析により、2つのハプロタイプブロック（NKG2Dhb-1、NKG2Dhb-2）が同定され、それぞれにNK高活性及び低活性を表現型とする主要なハプロタイプアレル（*HNK1*、*LNK1*および*HNK2*、*LNK2*）を見いだした。全がんリスクの検討では、低NK活性に関連した*LNK1*のホモ接合*LNK1/LNK1*を持つ人に比べて、高NK活性に関連した*HNK1/HNK1*を持つ人のオッズ比は0.47（95%CI、0.233-0.952）であった。さらに、喫煙、飲酒、食事等の環境因子がNK活性に与える影響の程度は個人個人のNKG2Dハプロタイプによって異なることを示唆する結果を得た。

3. 固形がん発生の遺伝的リスクの評価と放射線被曝の相互作用の分子疫学的研究（楠）

多変量回帰分析によりがんグループと非がんグループのGPA Mfの線量効果を比較したところ、広島の対象者においてGPA Mfの線量効果の傾きはがんグループの方が非がんグループよりも有意に高かった。非被曝対照群では、がん発生と非発生で有意差はなかったが、広島の高線量被曝群（1.5Sv以上）でがん発生

を認めた被曝者のGPA Mfはがん発生を認めなかった被曝者に比べて有意に高かった。体細胞遺伝子の変異性には個人差が存在し、より高い変異性を有する者には放射線に関連したがんの発生するリスクが高い可能性を示唆するものである。ATM遺伝子の7箇所のSNPから2つのハプロタイプ、AGCGAAG（ATM-h1）とGATAGGA（ATM-h2）を同定、そのアレル頻度は、それぞれ0.502および0.455であった。ハプロタイプ別にGPAMfの線量効果関係を調べたが、GPAMfの線量効果曲線の傾きにハプロタイプ間の有意な差はみられなかった。

一方、放射線誘発 γ H2AXレベルについては、同じ6名の健康成人Tリンパ球について3回繰り返し行った実験で、X線4 Gy照射後6時間の γ H2AXレベルに有意な実験間差はなく、個人間に有意な違いを認めた。これら個人間で最大1.5倍のレベルの差があった。同様な個人差は、細胞あたりのgH2AXフォーカスの数を調べた場合においても観察され、DNA損傷の程度の差異とほぼ一致すると考えられた。また、マウスの小核網状赤血球測定系では、放射線の急性効果は0.1 Gyの低線量でも検出可能であったが、遅延効果は2.5 Gy照射1年後においても有意に検出された。この生体内で長期間持続する放射線誘発遺伝的不安定性の程度に系統差が認められた。これらの方法は放射線感受性の個人差を評価するのに有用であると考えられた。

3) 放射線被曝によるゲノム障害の修復からみた発がん機構の解明

1. 損傷乗り越えDNA合成蛋白REV1の機能解析と放射線発がんでの役割（神谷）

Rev1が相互作用する蛋白質を解析した結果、Rev7とPolkがRev1のC末端100アミノ酸残基に競合的に結合する事を見い出した。さらに、Polh、Poliも同じくRev1のC末端に結合することがわか

り、Rev1が他の損傷乗り越えDNAポリメラーゼと複合体を形成することが明らかとなった。Rev1トランスジェニックマウスでは、放射線誘発のTCR突然変異頻度が高い傾向を認めた。REV1蛋白はssDNA結合活性を有し、ssDNA上にあるプライマー末端だけに特異的にターゲティングされること、これは他のDNAポリメラーゼには観察されないこと、欠失型REV1では消失することから、REV1に特異的に備わっている性質と見なされた。REV1のN-digitドメインのF348(Phe)をAlaに置換した変異蛋白でのdCMP活性は、野生型REV1に比べtemplate A, T, 及びCでは軽度低下したが、その活性の特徴に変化はなかった。同様に、REV1のUやAP部位に対する損傷乗り越え活性も軽度低下したが、その特徴に変化はなかった。一方、H359(His)をAlaに置換したREV1変異蛋白のdCMP活性は大きく変化した。また、UやAP部位に対しCを挿入するdCMP活性も殆ど認められなくなり、REV1の損傷乗り越え活性は消失した。

2. 放射線による染色体不安定化の分子機構 (宮川)

Mus81欠損細胞では、切断や交換などの不安定型染色体異常の頻度が上昇しており、さらに染色体の倍加も有意に増加していた。また、ATM-Chk1/Chk2-Cdc25A-Cdkを介するS期チェックポイントに加えて、ATM-Chk1-Cdc25C-CdkによるG2期のチェックポイントも活性化することが明らかとなった。G2チェックポイント活性化によるCdc2活性の抑制をCdc2の過剰発現によって是正したところ、染色体倍加も抑制された。このS期からG2期におけるチェックポイントの活性化は、Mus81のホモ接合性変異細胞、ヘテロ接合性細胞、Eme1のヘテロ接合性変異細胞においても同様に認められた。持続的なDNA損傷に応答したS期からG2期における細胞周期調節機構の作動は染色体数的異常の原因となることが示唆された。一方、相同組換えの前期を制御する

Rad51Bを4コピー有するヒト大腸がん細胞株においてRad51Bを1コピーずつ欠失した細胞をジーン・ターゲティングにより作製しところ、このRad51B機能低下細胞では放射線やDNA架橋剤に対する感受性の亢進、相同組換えによる姉妹染色分体交換の頻度の低下、Rad51の核内フォーカス形成の低下が観察された。さらに染色体の分配に関わる中心体の数が増加しており、その結果として染色体の数的異常である異数体の増加が観察された。異数体はがんの染色体異常の原因となるために、Rad51Bの一つの機能として中心体の安定化によってがんの発生を抑制している可能性が示唆された。

D. 考察

体系的遺伝子発現解析から放射線発がんに関連する特異的遺伝子を同定することは、放射線関連がんの診断標的になるのみならず、その機能を明らかにすることによって治療法・予防法の開発に繋がる。カスタムアレイを用いた遺伝子発現解析において、被爆者胃がんの特異的な発現態度を示す10遺伝子が同定され、さらに、GeneChip解析によって37個の放射線関連がんのマーカー遺伝子の候補が新たに抽出された。被爆者に発生した新鮮凍結試料が収集されたことによって漸くなされた世界ではじめての被爆者胃がんにおける体系的遺伝子発現解析データである。Versicanを含めていくつかの遺伝子では蛋白レベルでの発現も確認された。これらの遺伝子は放射線発がんに関与する可能性とともに、放射線関連がんを同定するマーカー遺伝子の候補と考えられる。放射線関連固形がん発生の過剰リスクは臓器がんによって異なることが知られており、上記のストラテジーで他の臓器がんを解析する必要がある。また、DNA障害・修復関連遺伝子以外のものについては、機能解析によって放射線障害、反応との因果関係を明らかにしなければならない。

これまで多くの研究により、放射線照射によって誘発される直接的な遺伝子変化としてDNA二重鎖の切断および遺伝子再配列

が明らかにされている。成人甲状腺乳頭がんにおける検討で、*RET/PTC*遺伝子再配列の頻度が被曝線量の量依存的に頻度が上昇し、同遺伝子再配列を有する症例の被曝から診断までの期間の中央値20年は被曝者における甲状腺癌発症リスクのピークに近く、この期間での*RET/PTC*遺伝子再配列頻度が42%を示すことから、放射線被曝による成人の甲状腺乳頭発がんに強く関与することが示唆された。大腸がんに対する検討では、*MLH1*遺伝子のメチル化、MSI-Hと被曝線量との関連が見られたことから、この発癌経路と放射線被曝との関係が示唆された。遺伝子異常のみならずエピジェネティックな変化も放射線関連がんで重要な役割を担っている可能性がある。

免疫監視は、多段階発がんにおける最後の防御機構である。長年にわたる原爆被爆者の免疫学的研究により、放射線被曝は被爆者の免疫系に大きな影響を与えていることが見いだされている。本研究において、NK活性が低いパプロタイプ*LNK1/LNK1*を持つ人は一般集団の32%を占め、発がんのリスクも全がんで約2倍高いことになり、発がん全体への大きな寄与危険を示した。これらは、免疫学的がん予防につながるものである。また、免疫学的発がん高危険群に対する放射線の影響を放射線影響研究所の免疫コーホート研究で検討することは今後の重要な課題である。

GPA Mfの検討から、放射線被曝に起因する体細胞遺伝子の変異性には個人差が存在し、より高い変異性を有する者には放射線に関連したがんの発生するリスクが高い可能性を示唆された。放射線の曝露などにおける個々の発がんリスクの評価及び予防対策の効果的な取り組みの指標となるものとして注目される。修復関連遺伝子の中では、ATM遺伝子のハプロタイプの違いはGPAMfの線量効果とは有意な関係を示さず、ATM以外のDNA二重鎖切断修復関連遺伝子の多型とGPAMfとの関連解析を行う必要がある。

放射線誘発遺伝子障害の感受性指標とし

て、 γ H2AX測定系および網状赤血球MN頻度測定系を確立した。急性効果における感受性評価には、 γ H2AX測定系を使用するが、被爆者から得られた凍結保存リンパ球からTリンパ球培養を行い、試験管内放射線感受性の評価を進める予定である。遅延効果における感受性評価には、マウスの測定系と同様な末梢血網状赤血球小核頻度測定系をヒトについても確立し、被爆者の生体内で長期間持続している可能性が考えられる遺伝的不安定性の評価に応用する予定である。この放射線の急性あるいは遅延効果に対する感受性指標が放射線被曝によるがん発生リスク推定に応用可能かどうかの検討は重要な課題である。放射線影響研究所の寿命調査集団は、放射線被曝により誘発される発がん研究の貴重なモデルである。今後も放射線発がんのメカニズム解明において有用な疫学・分子疫学情報が得られるものと期待される。

「損傷乗り越えDNA合成」とがん化との関係が世界中で注目されている。本研究の内、放射線被曝によるゲノム障害の修復からみた発がん機構の解明については、translesion DNA複製装置のうち「誤りがちなDNA合成」に関与するRev1の機能と発がんとの関係を明らかにするものである。REV1の機能亢進は、ゲノムに点突然変異を起こし易い遺伝的不安定性を誘導することになり、放射線発がんにおける遺伝的不安定性の新たな分子機構となる可能性がある。実際、Rev1トランスジェニックマウスでは、放射線誘発のTCR突然変異頻度が高い傾向を認めた。一方、REV1蛋白のdCMP転移活性以外の役割が注目されているが、本研究において、ssDNAに結合したREV1はssDNA上にあるプライマー末端だけに特異的にターゲティングされることが見出された。また、N-digitドメインの一つのアミノ酸置換をもつ変異型REV1は、REV1の基質特異性と損傷乗り越えDNA合成活性が劇的に変化することが分かった。これらは、放射線被曝によるゲノム障害の修復からみた発がん機構の解明につながるものである。

放射線によるDNA損傷の蓄積効果を解析するために作成したDNA二重鎖切断修復機構に異常をきたしたヒト細胞において、自発的なDNA損傷に応答したChk2を介するG2チェックポイントの活性化と染色体倍加が観察され、DNA損傷に起因する染色体不安定性の分子機構の一部が明かとなった。DNA二重鎖切断損傷を修復する重要な経路の一つに相同組換え修復が存在する。Rad51B変異細胞で観察されたDNA損傷に対する感受性の亢進、相同組換えの低下はRad51BがDNA修復において中心的役割を果たすことを示唆する。これに加えて、中心体の数の増加と異数体の増加がみられ、Rad51Bは相同組換え修復を制御することによって染色体の数的安定性を保っているものと考えられる。ゲノム障害の修復に関して本研究で得られた成果は、低線量被曝の有用なモデルとなるものであり、その発がん機構の解明を通じて、職業被曝、医療被曝の防護に係る重要な情報を得ることができる。

E. 結論

放射線障害に基づく発がんの分子機構を解明し、それを予防・治療に応用することを目的として、遺伝子発現・変異解析による放射線関連固形がんの特異的な遺伝子の同定、放射線被曝による固形がん発生と遺伝的発がん感受性との関連、放射線被曝によるゲノム障害の修復からみた発がん機構の解明、に関する研究から多くの成果を得た。これらの研究成果は、放射線発がん機構の解明に貢献するのみならず、応用することにより医療放射線や職業的放射線の曝露などにおける個々の発がんリスクの評価及び予防対策の効果的な取り組みにつながるものである。

F. 健康危険情報

低線量の放射線でもDNA損傷によって細胞周期の遅延をおこすために染色体の数的異常は誘発される可能性があるが、これのみでは発がんには至らない。

G. 研究発表

1. 論文発表

研究成果の刊行に関する一覧表を参照。

2. 学会発表

<平成18年(2006年)度>

1. Oue N, Yasui W, et al. Expression and localization of Reg IV in human neoplastic and non-neoplastic tissues: Expression of Reg IV is associated with intestinal and neuroendocrine differentiation of gastric adenocarcinoma. The 97th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Washington, D.C. (USA), April 1-5, 2006
2. Yasui W. Systematic collection of tissue specimens and molecular pathological analysis of newly diagnosed solid cancers among Atomic-bomb survivors. The Second Nagasaki Symposium of International Consortium for Medical Care of Hibakusha and Radiation Life Science. Symposium "Studies on atomic bomb survivors and related issues", Nagasaki (Japan), July 26-27, 2006
3. Yasui W, et al. Systematic search for novel biomarker of gastric cancer through SAGE data analysis. The 4th International Conference on Gastroenterological Carcinogenesis, Symposium C "Gastric Cancer", Honolulu, Hawaii (USA), August 24-26, 2006
4. Oue N, Yasui W, et al. High expression of h-Prune in gastric cancer with gastric phenotype: expression of h-prune is associated with poor survival in gastric cancer. The 11th International Congress of Metastasis Research Society jointed with the 15th Annual Meeting of Japanese Association for Metastasis Research, Tokushima (Japan), September 3-6, 2006

5. Yasui W, et al. Molecular pathogenesis of gastrointestinal neoplasia: Stomach. The XXVI International Congress of the International Academy of Pathology, Symposium SYM48 "Gastrointestinal Pathology: Molecular pathogenesis of gastrointestinal neoplasia", Montréal (Canada), September 16-21, 2006
6. Oue N, Yasui W, et al. RegIV overexpression inhibits apoptosis. The 16th International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar "Cancer Stem Cell", Hiroshima (Japan), October 22, 2006
7. Hasegawa Y, Yasui W, et al. DNA methylation of the RIZ1 gene is associated with nuclear accumulation of p53 in prostate cancer. The 16th International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar "Cancer Stem Cell", Hiroshima (Japan), October 22, 2006
8. Kuniyasu H, Yasui W, et al. Increased peritoneal metastasis of RegIV-transfected MKN28 gastric carcinoma cells. The 16th International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar "Cancer Stem Cell", Hiroshima (Japan), October 22, 2006
9. Kurayoshi M, Yasui W, et al. Expression of Wnt-5a is correlated with aggressiveness of gastric cancer by stimulating cell migration and invasion. The 16th International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar "Cancer Stem Cell", Hiroshima (Japan), October 22, 2006
10. Hamatani K, Eguchi H, et al. Papillary thyroid carcinogenesis among atomic-bomb survivors. The 36th Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society, Prague, (Czech), July 2-6, 2006
11. Eguchi H, et al. Improvement of PCR and RT-PCR amplification for molecular analyses with long-term preserved formalin-fixed, paraffin-embedded tissue specimens. The 12th International Federation of Placenta Association Meeting, Kobe (Japan), September 6-9, 2006
12. Eguchi H, et al. Microsatellite instability in colorectal cancers among atomic-bomb survivors. The 16th International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar "Cancer Stem Cell", Hiroshima (Japan), October 22, 2006
13. Taga M, Eguchi H, Yasui W, et al. Mutations of TP53, KRAS, and EGFR genes in lung cancer from atomic bomb survivors. The 16th International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar "Cancer Stem Cell", Hiroshima (Japan), October 22, 2006
14. Neriishi K, Eguchi H, et al. Radiation effects on sex hormones and growth factors in postmenopausal A-bomb survivors: Fundamental analysis in controls of a case control study of breast cancer in atomic bomb survivors. The 53rd Annual Scientific Meeting of the Radiation Research Society, Philadelphia, Pennsylvania (USA), November 6-9, 2006
15. Hayashi T, Kusunoki Y, et al. Molecular immuno-epidemiology on the health effects of radiation. The Meeting of US-Japan Cooperative Cancer Research Program: Molecular Epidemiological Characteristics of Lung and Colon Cancer Development among Atomic Bomb Survivors, Washington DC (USA), February 23-24, 2006,
16. Hayashi T, Kusunoki Y, et al. Identification of immunologically high-risk individuals of stomach cancer and application to cancer prevention. The 97th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Washington, D.C. (USA), April 1-5, 2006
17. Nakachi K, Kusunoki Y, et al. Molecular epidemiology on innate-immune defense against cancer. The 97th Annual Meeting

- of the American Association for Cancer Research, Washington, D.C. (USA), April 1-5, 2006
18. Hayashi T, Kusunoki Y, et al. Individuals at high risk of stomach cancer among atomic-bomb survivors identified in RERF immunogenome study The 36th Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society, Prague, (Czech), July 2-6, 2006
 19. Morishita Y, Kusunoki Y, et al. Long-term elevation of inflammatory markers among atomic-bomb survivors: Accelerated immunological aging. The The 36th Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society, Prague, (Czech), July 2-6, 2006
 20. Nakachi K, Kusunoki Y, et al. Molecular epidemiology on immune defense against cancer. The 36th Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society, Prague, (Czech), July 2-6, 2006
 21. Hayashi T, Kusunoki Y, et al. Effects of inflammation-related gene polymorphism and atomic-bomb radiation exposure on stomach cancer risk The 16th International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar "Cancer Stem Cell", Hiroshima (Japan), October 22, 2006
 22. 安井 弥. 胃癌のトランスクリプトームダイセクション- 探索と展開- . 第17回日本消化器癌発生学会, レクチャー, 9月15日, 名古屋, 2006
 23. 大上直秀, 安井 弥, 他. 胃型胃癌、腸型胃癌: SAGE法で同定した胃癌関連遺伝子と胃型腸型形質との関連. 第17回日本消化器癌発生学会, シンポジウム, 9月15日, 名古屋, 2006
 24. 西 信雄, 杉山裕美, 坂田律、笠置文善, 清水由紀子, 児玉和紀. 寿命調査集団における固形がんの予後規定因子. 第29回日本がん疫学研究会学術総会, 広島, 5月19-20日, 2006
 25. 濱谷清裕, 江口英孝, 他. 原爆被爆者甲状腺がんにおけるRET/PTC再配列(第2報) 第65回 日本癌学会学術総会, 9月28-30日, 横浜, 2006
 26. 江口英孝, 安井 弥, 他. 原爆被爆者で発生した大腸癌におけるマイクロサテライト不安定性 第65回 日本癌学会学術総会, 9月28-30日, 横浜, 2006
 27. 高橋恵子, 江口英孝, 他. 原爆被爆者甲状腺がんにおけるBRAF突然変異(第2報) 第65回 日本癌学会学術総会, 9月28-30日, 横浜, 2006
 28. 多賀正尊, 江口英孝, 安井 弥, 他. 原爆被爆者で発生した肺がんにおけるTP53, KRAS, EGFR遺伝子変異(第1報) 第65回 日本癌学会学術総会, 9月28-30日, 横浜, 2006
 29. 内藤真理子, 江口英孝, 他. 日本多施設共同コーホート研究(J-MICC Study)におけるコントロール血液検体 第65回 日本癌学会学術総会, 9月28-30日, 横浜, 2006
 30. 鎌石和男, 江口英孝, 他. 閉経後の被爆者における性ホルモンと成長因子に対する放射線影響:被爆者乳癌症例対照研究の対照における基礎的解析 第29回 日本がん疫学研究会, 5月19日, 広島, 2006
 31. 多賀正尊, 江口英孝, 安井 弥, 他. 原爆被爆者で発生した肺癌におけるp53, K-ras, EGFR遺伝子変異 第7回 日本がん分子疫学研究会学術集会, 5月19-20日, 広島, 2006
 32. 江口英孝, 安井 弥, 他. 原爆被爆者で発生した大腸癌におけるマクロサテライト不安定性 第7回 日本がん分子疫学研究会学術集会, 5月19-20日, 広島, 2006
 33. 濱谷清裕, 江口英孝, 他. 原爆被爆者に発生した甲状腺がんにおけるRET/PTC再配列 第7回 日本がん分子疫学研究会学術集会, 5月19-20日, 広島, 2006
 34. 高橋恵子, 江口英孝, 他. 被爆者甲状腺がんにおけるBRAF突然変異(第2報) 第7回 日本がん分子疫学研究会学術集

- 会, 5月19-20日, 広島
35. 鎌石和男, 江口英孝, 他. 閉経後の被爆者における性ホルモンと成長因子に対する放射線影響:被爆者乳癌症例対照研究の対照における基礎的解析 第47回原子爆弾後障害研究会, 6月4日, 長崎, 2006
 36. 楠 洋一郎, 他. 原爆放射線のヒト免疫応答に及ぼす影響. 第24報: CD43の発現を指標としたメモリーCD4 T細胞サブセットの測定. 第47回 原子爆弾後障害研究会, 6月4日, 長崎, 2006
 37. 楠 洋一郎. フローサイトメトリーによる生体マーカーの高度分析. 第7回 日本がん分子疫学研究会学術集会, 5月19-20日, 広島, 2006
 38. 楠 洋一郎, 他. 原爆被爆者の末梢血CD4 T細胞集団におけるCD45アイソフォーム発現とCD45遺伝子多型の関連分析. 第16回 日本サイトメトリー学会学術集会, 7月7-8日, 長崎, 2006
 39. 中地 敬, 楠 洋一郎, 他. 疫学研究におけるバイオマーカーの意義:変動するがんリスクの評価. 第65回 日本癌学会学術総会, 9月28-30日, 横浜, 2006
 40. 林 奉権, 楠 洋一郎, 他. 炎症関連遺伝子多型と原爆放射線被曝の胃がん発症リスクに及ぼす影響. 第65回 日本癌学会学術総会, 9月28-30日, 横浜, 2006
 41. 楠 洋一郎, 他. 原爆被爆者における胸腺機能評価の試み:胸腺移出後に細胞分裂を行っていないナイーブT細胞の測定. 日本放射線影響学会第49回大会, 9月6-8日, 札幌, 2006
 42. 濱崎幹也, 楠 洋一郎, 他. 原爆被爆者末梢血リンパ球における遺伝的不安定性の検討. 日本放射線影響学会第49回大会, 9月6-8日, 札幌, 2006
 43. 楠 洋一郎, 他. 網状赤血球小核ならびに末梢Tリンパ球体細胞突然変異を指標とした造血リンパ系の放射線感受性の評価. 第29回日本造血細胞移植学会総会, 2月16-17日, 福岡, 2007
 44. 増田雄司, 神谷研二. Role of single stranded DNA in targeting REV1 to primer termini. 第二回研究所ネットワーク国際シンポジウム, 5月30-31日, 京都, 2006
 45. 神谷研二, 他. 次世代の分子バイオドシメトリー法の開発プロジェクト 損傷乗り越え型DNA合成酵素REV1の機能と発がん. 第2回広島大学・長崎大学連携融合事業カンファレンス, 6月2日, 長崎, 2002
 46. 朴金蓮, 神谷研二, 他. 損傷乗り越えDNA合成に関与するヒトREV1の基質特異性を決定するアミノ酸残基の同定. 第47回原子爆弾後障害研究会, 6月3日, 長崎, 2006
 47. 梶村順子, 神谷研二, 他. 損傷乗り越えDNA合成酵素Rev1による突然変異誘発と発がん感受性について. 第47回原子爆弾後障害研究会, 6月3日, 長崎, 2006
 48. Gu YQ, Kamiya K, et al. Cloning and Biochemical Analysis of a Novel Human Helicase-PFH1. 第20回国際生化学・分子生物学会議/ 第11回アジア・オセアニア生化学者・分子生物学者連合会議, 6月18-23日, 京都, 2006
 49. 朴金蓮, 神谷研二, 他. 損傷乗り越えDNA合成因子REV1の基質特性. 第31回中国地区放射線影響研究会, 7月27日, 広島, 2006
 50. 増田雄司, 神谷研二. 損傷乗り越えDNA合成におけるポリメラーゼスイッチ. 第31回中国地区放射線影響研究会, 7月27日, 広島, 2006
 51. 増田雄司, 神谷研二, 他. 損傷乗り越えDNA合成因子REV1の単鎖DNAを介した損傷部位へのターゲティング機構. 日本放射線影響学会第49回大会, 9月6-8日, 札幌, 2006
 52. 梶村順子, 楠洋一郎, 神谷研二, 他. 損傷乗り越えDNA合成酵素Rev1による突然変異誘発と発がん感受性について. 日本放射線影響学会第49回大会, 9月6-8日, 札幌, 2006
 53. 朴金蓮, 神谷研二, 他. 損傷乗り越えDNA合成因子REV1のdCMP転移活性と

- 突然変異誘発. 日本放射線影響学会第49回大会, 9月6-8日, 札幌, 2006
54. 顧永清, 神谷研二, 他. 染色体の恒常性維持に必要とされるDNAヘリカーゼ PIF1の機能解析. 日本放射線影響学会第49回大会, 9月6-8日, 札幌, 2006
55. 増田雄司, 神谷研二. 損傷乗り越えDNA合成に関与するヒトREV1タンパク質は単鎖DNAを介してプライマー末端にターゲティングされる. 第65回 日本癌学会学術総会, 9月28-30日, 横浜, 2006
56. 梶村順子, 楠洋一郎, 神谷研二, 他. Effect of REV1 on the survival of human cells after various DNA damages. 第35回 日本環境変異原学会, 11月20-21日, 大阪, 2006
- (Japan), October 30, 2005
5. Nakachi K. Immunity and cancer development: a crossroad of epidemiology, genome science and cancer prevention. 2005 Korean Society of Epidemiology. pp7-13, 2005
6. Nakachi K. Immnogenome study on host defense against cancer development: Genetic factors involved in natural cytotoxic activity. The 7th Korea-Japan Joint Symposium on Cancer and Ageing Research. pp49, 2005
7. Nakachi K. Molecular epidemiology on immune defense against cancer. The Thirty-sixth International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund. pp26-27, 2005
8. Nishi N. et al. Relationship between site-specific cancer mortality and survival and socioeconomic status. XVIIth International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology, Bangkok (Thailand), August 21-25, 2005
9. Nishi N. et al. Relationship between site-specific cancer incidence and socioeconomic status in the Life Span Study. Fourth Regional Asian Pacific Organization for Cancer Prevention Conference, Nagoya (Japan), January 20-21, 2006
10. Eguchi H., Nakachi K., Yasui W. et al. Molecular analysis on colorectal cancer in atomic bomb survivors. The workshop on US-Japan cooperative cancer research program. Molecular epidemiological characteristics of lung and colon cancer development among atomic bomb survivors, Washington (USA), February, 2006
11. Hamatani K, Eguchi H., Nakachi K. et al. Radiation-associated thyroid carcinogenesis in atomic bomb survivors. The workshop on US-Japan cooperative cancer research program. Molecular
- <平成17年(2005年)度>
1. Aung PP, Yasui W. et al. Screening of cancer specific gene and identification of MIA as a cancer specific gene and prognostic indicator in gastric cancer. The 96th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Anaheim, California (USA), April 16-20, 2005
2. Aung PP, Yasui W. et al. Identification of MIA as a cancer specific gene and prognostic indicator in gastric cancer. The 6th International Gastric Cancer Congress, Yokohama (Japan), May 4-7, 2005
3. Sanada Y, Yasui W. et al. Down-regulation of claudin-18 and its prognostic impact in gastric cancer. The 15th International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar " Current Progress of Cancer Chemotherapy", Hiroshima (Japan), October 30, 2005
4. Oue N, Yasui W. et al. MAGE gene expression is correlated with resistance to taxan in gastric cancer. The 15th International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar " Current Progress of Cancer Chemotherapy", Hiroshima

- epidemiological characteristics of lung and colon cancer development among atomic bomb survivors, Washington (USA), February, 2006
12. Taga M, Eguchi H, Nakachi K, Yasui W, et al. *p53*, *EGFR* and *K-ras* mutations in lung cancer among atomic bomb survivors. The workshop on U.S.-Japan cooperative cancer research program. Molecular Epidemiological characteristics of lung and colon cancer development among atomic bomb survivors, Washington (USA), February, 2006
 13. Hayashi T, Kusunoki Y, Nakachi K, et al. Radiation exposure affects immunogenetical risk of stomach cancer among atomic bomb survivors. The 96th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Anaheim, California (USA), April 16-20, 2005
 14. Hamasaki K, Kusunoki Y, Nakachi K, et al. Evaluation of human radiation sensitivity using flow cytometry of phosphorylated histone H2AX in cultured T lymphocytes. The 9th International Conference on Environmental Mutagens, San Francisco, California (USA), September 3-8, 2005
 15. Kusunoki Y, Nakachi K, et al. Prospective study on the relationship between erythrocyte glycophorin a gene mutations and cancer development among atomic-bomb survivors. The 9th International Conference on Environmental Mutagens, San Francisco, California (USA), September 3-8, 2005
 16. Kusunoki Y, Nakachi K, et al. T-cell homeostasis and inflammatory response among atomic-bomb survivors. International Symposium on Low-Dose Radiation Exposures and Bio-Defense System, Aomori (Japan), September 28-30, 2005
 17. Hayashi T, Kusunoki Y, Nakachi K, et al. Risk of radiation-related stomach cancer differs among atomic-bomb survivors due to different HLA class I genotypes. The 14th International HLA and Immunogenetics Workshop, Melbourne (Australia), November 29-December 3, 2005
 18. Hayashi T, Kusunoki Y, Nakachi K, et al. Effects of atomic-bomb radiation on human immunological response. Long-term elevation of inflammatory markers. The International Cytokine Society Conference 2005, Seoul (Korea), October 27-31, 2005
 19. Hamasaki K, Kusunoki Y, Nakachi K, et al. Individual variation in the levels of phosphorylated histone H2AX in cultured T-lymphocytes following in vitro X-irradiation. The 22nd Radiation Biology Center International Symposium, Kyoto (Japan), November 21-22, 2005
 20. 安井 弥, 他. 分子病理診断：ゲノム・形態・臨床の架け橋：ゲノム医療時代において分子病理診断が果たす役割. 第94回日本病理学会総会，シンポジウム，4月14-16日，横浜，2005
 21. 大上直秀，安井 弥，他. 新規転移遺伝子：ヒト悪性腫瘍におけるRegIVの発現プロファイルー RegIVは大腸癌の転移，ステージと関連しているー. 第14回日本がん転移学会総会、ワークショップ6，6月2-3日，大阪，2005
 22. Aung PP, 安井 弥，他. マイクロアレイ・遺伝子診断：MIAは胃癌の新規予後因子である. 第14回日本がん転移学会総会，ワークショップ3，6月2-3日，大阪，2005
 23. 三谷佳嗣，安井 弥，他. 薬剤感受性（3）：胃癌におけるRegIVの発現と5FU耐性との関連. 第64回日本癌学会総会，ワークショップW17-3，9月14-16日，札幌，2005
 24. 真田雄市，安井 弥，他. 発がん感受性関連遺伝子(SNPs)：胃癌における

- claudin-18の発現低下およびプロモーター領域における新規SNPの同定. 第64回日本癌学会総会, ワークショップW7-5, 9月14-16日, 札幌, 2005
25. Aung PP, 安井 弥, 他. 発現プロファイルによるがん診断: SAGEデータに基づく癌(胃癌)特異的遺伝子の網羅的解析. 第64回日本癌学会総会, ワークショップW15-3, 9月14-16日, 札幌, 2005
 26. 大上直秀, 安井 弥, 他. 消化器癌の発生-病理, 分子生物, 遺伝子の知見を臨床へ: RegIVは胃癌, 大腸癌の新規血清腫瘍マーカーである. 第16回日本消化器癌発生学会, シンポジウム1, 10月13-14日, 鹿児島, 2005
 27. 真田雄市, 安井 弥, 他. 消化器癌の転移形成-病理, 分子生物, 遺伝子の異常と臨床応用-: Claudin-18は胃癌の新規予後因子である. 第16回日本消化器癌発生学会, シンポジウム2, 10月13-14日, 鹿児島, 2005
 28. 西 信雄, 他. 部位別にみたがんの死亡率・生存率と社会経済状態の関連. 第28回日本がん疫学研究会, 岐阜, 7月14-15日, 2005
 29. 西 信雄, 他. 組織登録からみた広島県における前立腺腫瘍登録数の推移. 地域がん登録全国協議会第14回総会研究会, 東京, 9月2-3日, 2005
 30. 西 信雄, 他. がん罹患者の予後と診断前の喫煙習慣の関連. 第64回日本癌学会学術総会, 札幌, 9月14-16日, 2005
 31. 高橋恵子, 江口英孝, 他. 放射線関連甲状腺乳頭がんの分子疫学的特徴. 第6回日本がん分子疫学研究会学術集会, 名古屋, 5月21日, 2005
 32. 江口英孝, 他. 原爆被爆者に発生した肺がん・大腸がんの分子疫学的解析. 第64回日本癌学会総会, 札幌, 9月14-16日, 2005
 33. 濱谷清裕, 江口英孝, 他. 放射線関連がんとしての甲状腺乳頭がんの分子疫学的特徴. 64回日本癌学会総会, 札幌, 9月14-16日, 2005
 34. 林 奉権, 楠 洋一郎, 他. がんに対する免疫防御の分子疫学. 第36回高松宮妃癌研究基金国際シンポジウム, 11月15-17日, 東京, 2005
 35. 楠 洋一郎, 他. 原爆被爆者末梢血T細胞集団のT-cell receptor-rearrangement excision circles (TRECcs)の測定. 第15回日本サイトメトリー学会学術集会, 名古屋, 7月1-2日, 2005
 36. 濱崎幹也, 楠 洋一郎, 他. ヒトリンパ球を用いたリン酸化ヒストンH2AXフローサイトメトリーによる放射線感受性の評価の試み. 第50回日本人類遺伝学会, 倉敷, 9月19-22日, 2005
 37. 楠 洋一郎, 他. フローサイトメトリーを用いたヒトTリンパ球におけるDNA二重鎖切断と修復の評価. 第35回日本免疫学会総会, 横浜, 12月13-15日, 2005
 38. 楠 洋一郎, 他. 放射線被ばく後のがんリスクと体細胞突然変異: 原爆被爆者における赤血球グリコフォリンA遺伝子突然変異と癌発生の関係に関する前向き調査. 第28回日本造血細胞移植学会総会, 東京, 2月24-25日, 2006
 39. 樫本尚樹, 神谷研二, 他. BHP誘発肺癌の霊芝菌糸体培養基熱水抽出物によるがん予防効果. ISCap Symposium in Kyoto, 京都, 5月20-21日, 2005
 40. 神谷研二. 放射線発がんのメカニズム. 第46回原子爆弾後障害研究会, 広島, 6月4日, 2005
 41. 増田雄司, 神谷研二, 他. 損傷乗り越えDNA合成に関与するヒトREV1とDNAとの相互作用. 第46回原子爆弾後障害研究会, 広島, 6月4日, 2005
 42. 明神有紀, 神谷研二, 他. 小腸腺窩再生と生存率を用いたマウスにおける発酵乳の放射線防御作用. 第46回原子爆弾後障害研究会, 広島, 6月4日, 2005
 43. 増田雄司, 神谷研二, 他. ヒトREV1とDNAとの相互作用. 平成17年度変異・発癌抑制機構研究会, 愛知県瀬戸市, 7月15-16日, 2005

44. 増田雄司, 神谷研二, 他. 損傷乗り越えDNA合成因子REV1タンパク質の損傷部位へのターゲティング機構. 第30回中国地区放射線影響研究会, 広島, 8月30日, 2005
45. 増田雄司, 神谷研二. 損傷乗り越えDNA合成に関与するヒトREV1とDNAとの相互作用. 第64回日本癌学会学術総会, 札幌, 9月14-16日, 2005
46. 増田雄司. ヒトREV1タンパク質とDNAとの相互作用. 国立遺伝学研究所研究集会 ユビキチンを介したDNA修復応答のメカニズム. 三島, 9月21-22日, 2005
47. 増田雄司, 神谷研二. 放射線による突然変異誘発機構の生化学的解析. 日本放射線影響学会第48回大会・第1回アジア放射線研究会議, 広島, 11月15-17日, 2005
48. 顧永清, 神谷研二, 他. Cloning of human RRM3 cDNA. 日本放射線影響学会第48回大会・第1回アジア放射線研究会議, 広島, 11月15-17日, 2005
49. 増田雄司, 神谷研二. Biochemical analysis of post-replication repair pathway by human REV1 protein. 第22回放生研国際シンポジウム, 京都, 11月21-22日, 2005
50. 顧永清, 神谷研二, 他. Cloning and Overexpression of a Novel Human Helicase. 第22回放生研国際シンポジウム, 京都, 11月21-22日, 2005
51. 増田雄司, 神谷研二. 損傷乗り越えDNA合成に関与するヒトREV1のDNA結合活性の解析. 第28回日本分子生物学会年会, 福岡, 12月7-10日, 2005
52. 橘典子, 神谷研二, 他. ネイティブREV1の精製方法の検討. 第28回日本分子生物学会年会, 福岡, 12月7-10日, 2005
53. Masuda Y, Kamiya K. Function of human REV1 protein on the post-replication repair pathway. 広島大学21世紀COEプログラム-放射線災害医療界発の先端的研究教育拠点-第3回国際シンポジウム, 広島, 2月1-2日, 2006
54. Tachibana N, Kamiya K, et al. Examination of purification method for native REV1. 広島大学21世紀COEプログラム-放射線災害医療界発の先端的研究教育拠点-第3回国際シンポジウム, 広島, 2月1-2日, 2006
55. Piao JL, Kamiya K, et al. Over production and purification of the recombinant human REV3 protein. 広島大学21世紀COEプログラム-放射線災害医療界発の先端的研究教育拠点-第3回国際シンポジウム, 広島, 2月1-2日, 2006
56. Gu YQ, Kamiya K, et al. Cloning and Characterization of hRRM3: a human DNA helicase. 広島大学21世紀COEプログラム-放射線災害医療界発の先端的研究教育拠点-第3回国際シンポジウム, 広島, 2月1-2日, 2006

<平成16年(2004年)度>

1. Oue N, Yasui W et al. Gene expression profile of gastric carcinoma: Identification of genes and tags potentially involved in invasion, metastasis, and carcinogenesis using serial analysis of gene expression. The 95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Orlando, Florida (USA), March 27-31, 2004
2. Yasui W et al. Identification of genes involved in invasion and metastasis of gastric cancer by serial analysis of gene expression. The 3rd International Conference on Gastroenterological Carcinogenesis, Symposium 3 "Invasion and Metastasis", Sapporo (Japan), August 19-20, 2004
1. Aung PP, Yasui W et al. Identification of genes potentially involved in gastric carcinogenesis through serial analysis of gene expression The 25th International Congress of the International Academy of Pathology, October 10-15, Brisbane

- (Australia), 2004
2. Yasui W et al. Identification of novel genes of gastric cancer through serial analysis of gene expression. The 10th US Japan Clinical Trial Summit Meeting “NEW Era of Gastric and Colorectal Cancer Treatment”, Invited speaker, Maui, Hawaii (USA), February 10-13, 2005
 1. Nakachi K. Individual variations in innate immune response. RERF International Workshop: Regulation of Immunological Homeostasis in Inflammatory Response and Disease Development, Hiroshima, January 16-17, 2004
 2. Hayashi T, Nakachi K. Immunological evidence and immunogenetic approach to the late effects of atomic radiation. The US-Japan Cooperative Cancer Reserch Seminar: Large Cohort Studies for Molecular Epidemiology, San Diego, California (USA), February 4-9, 2004
 3. Nakachi K et al. A cohort-based phenotype-genotype association analysis of genetic background of natural immunological cancer-defense in the Saitama cohort study. The US-Japan Cooperative Cancer Research Seminar: Large Cohort Studies for Molecular Epidemiology, San Diego, California (USA), February 4-9, 2004
 4. Nakachi K et al. Molecular epidemiology of immunological host defence against cancer. The 2nd Asian Pacific Organization of Cancer Prevention General Assembly Conference, Seoul (Korea), November 1-3, 2004
 5. Masuda Y, Kamiya K et al. Biochemical properties of the human REV1 protein. The First US-Japan Meeting on Error-Prone DNA Synthesis, Hawaii (USA), December 20-21, 2004
 6. Miyagawa K et al. The Mus81-Eme1 endonuclease complex is required for homologous recombination. ISREC Conference Abstract P64, Lausanne (Switzerland), January 19-22, 2005
 7. Yoshihara T, Miyagawa K. A coupling of the DNA rereplication cycle with the homologous recombination machinery through XRCC3. ISREC Conference Abstract P101, Lausanne (Switzerland), January 19-22, 2005
 8. 大上直秀, 安井 弥, 他. 分子生物学からみた胃癌診療: SAGE 法により同定された胃癌高発現遺伝子 RegIV の解析. 第 76 回日本胃癌学会総会, シンポジウム-S1, 3月4-6日, 米子, 2004
 9. 安井 弥, 他. 胃がん関連遺伝子の分子病理学的探索研究と臨床応用. 第 1 回日本病理学会カンファレンス, レクチャー, 7月30-31日, 広島, 2004
 10. 大上直秀, 安井 弥, 他. ゲノム情報の臨床応用: SAGE 法を用いた胃癌の網羅的遺伝子発現解析. 第 15 回日本消化器癌発生学会, シンポジウム 1, 8月19-20日, 札幌, 2004
 11. 安井 弥, 他. 胃癌の分子生物学的解析とその臨床的意義: 胃癌特異的遺伝子の探索とその病理診断への応用. 第 63 回日本癌学会総会, シンポジウム S44, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
 12. 林奉権, 田原榮一, 中地 敬, 他. 原爆被爆者における免疫学的胃がん発症高危険群の同定. 第 63 回日本癌学会総会, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
 13. 田原榮一, 他. 原爆被爆者長期追跡集団における生活習慣と食道がん死亡との関連性に関する疫学研究. 第 63 回日本癌学会総会, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
 14. 中地 敬. What cohort studies can contribute to genome study -- Taking an example of cohort study on immunological defense against cancer. 第 5 回日本がん分子疫学研究会学術集会, 5月20-21日, 札幌, 2004
 15. 中地 敬, 他. NK 活性の遺伝的要因と発がんとの関係. 第 63 回日本癌学会総

- 会, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
16. 今井一枝, 中地 敬, 他. NK活性の個人変動に関わる環境要因と遺伝的要因. 第63回日本癌学会総会, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
 17. 江口英孝, 他. 埼玉コーホート研究で見出した喫煙者の発がんリスクに関連する生体マーカーの遺伝的背景と予防的意義. 第5回日本がん分子疫学研究会学術集会, 5月20-21日, 札幌, 2004
 18. 江口英孝, 他. 喫煙者の発がんリスクに関連する $\alpha 2$ -グロブリンの遺伝的背景と予防的意義—埼玉コーホート内症例対照研究. 第63回日本癌学会総会, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
 19. 楠 洋一郎. Flow FISH法による原爆被爆者末梢血ナイーブおよびメモリーCD4 T細胞集団のテロメア長測定. 第14回日本サイトメトリー学会学術集会, 6月25-26日, 高崎, 2004
 20. 鈴木 元, 楠 洋一郎, 他. 放射線誘発リンホーマ発生過程における酸化ストレスの役割. 第63回日本癌学会総会, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
 21. 楠 洋一郎, 他. 原爆放射線のヒトナイーブおよびメモリーT細胞集団に及ぼす長期的影響. 第47回日本放射線影響学会, 11月25-27日, 長崎, 2004
 22. 楠 洋一郎, 他. 放射線被ばくによるヒト末梢血メモリーCD4 T細胞集団のテロメア長の短縮. 27回日本造血細胞移植学会総会, 12月16-17日, 岡山, 2004
 23. 増田雄司, 神谷研二. 損傷乗り越えDNA合成に関与するヒトREV1を阻害するDNA構造. 第63回日本癌学会学術総会, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
 24. 神谷研二, 他. Rev1による突然変異の誘発機構と放射線発がん. 第63回日本癌学会学術総会, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
 25. 増田雄司, 神谷研二. ヒトREV1タンパク質とDNAとの相互作用. 第27回日本分子生物学会年会, 12月8-11日, 神戸, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし