

2009 24004B

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固形がん発生の分子機構の解明とその
予防・治療への応用に関する研究

平成19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 安井 弥
平成22年（2010年）4月

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固形がん発生の分子機構の解明とその
予防・治療への応用に関する研究

平成19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 安井 弥

平成22年(2010年)年4月

目 次

I. 総合研究報告	
放射線障害に基づく固形がん発生の分子機構の解明とその予防・治療への応用に関する研究 -----	1
安井 弥	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	22
III. 研究成果の刊行物・別刷 -----	35

放射線障害に基づく固形がん発生の分子機構の解明とその予防・治療への応用に関する研究

研究代表者 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 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、放射線関連固形がんの特徴的なジェネティック・エピジェネティック異常の同定、放射線による固形がんの遺伝的発がん感受性の個体差の解析とリスク評価、放射線によるゲノム障害・修復からみた発がん機構の解明と治療感受性、に関する研究を行なった。得られた成果は以下のように要約される。

1) 放射線関連固形がんの特徴的なジェネティック・エピジェネティック異常の同定: versicanとosteonectinのがん間質における発現低下が被爆者群で有意に高頻度であり、がん特異的発現遺伝子Reg IVの発現は被爆者群で有意に高頻度であった。がん間質マクロファージの浸潤と放射線被曝との関連が示された。SAGE法およびCAST法によって、がん特異的発現遺伝子としてADAMTS16, DSC2などを同定した。被爆者胃がんでは、miR-21, miR-24, miR-34aを含む32種類のmicroRNA (miRNA)が発現亢進していることを見いだした。乳がんにおいて*MDFI*, *CHRM1*, *ASCL1*のDNAメチル化異常を同定した。また、乳がんが発現が亢進あるいは消失しているmiRNA群を見だし、一部は乳がん患者血液中でも検出できることを示した。被爆者乳がんではHER2陽性の頻度が高いとともに、それに関連した発現を示すmiRNA群を同定した。成人甲状腺乳頭がんでは遺伝子再配列 (*RET/PTC*, *NTRK1*と*BRAF*, *AKT*再配列), 大腸がんでは*BRAF*・*KRAS*遺伝子の変異ならびに*RASSF2*遺伝子のメチル化と被曝線量および遺伝子不安定性との関係が明らかとなった。

2) 放射線による固形がんの遺伝的発がん感受性の個体差の解析とリスク評価: *IL-10*遺伝子ハプロタイプと放射線被曝とに強い相互作用が存在し、特に*ATTA/ATTA*の放射線被曝による胃発がんリスクの増大が顕著であることを見いだした。結腸がんでは、高被曝線量群で特定の*IL18*ハプロタイプを持つ人の発がんリスクが大きく増加することを見いだした。肺がんでは、*EGFR* CA繰り返し多型のShort遺伝子型が高い肺がんリスクを示すこと、Long遺伝子型は被曝放射線量に伴って肺がんリスクが増加することを明らかにした。さらに、炎症が宿主の造血系に遺伝的不安定性を誘導できることが示唆された。高線量被曝群では*P53BP1*のハプロタイプの違いによって*GPA*突然変異頻度に有意差がみられ、放射線による遺伝子障害感受性の個人差に関わる可能性が示唆された。原爆放射線が長期的に固形がんによる死亡リスクを高めていることが示され、部位による影響の違いも確認された。

3) 放射線によるゲノム障害・修復からみた発がん機構の解明と治療感受性: 損傷乗り越え修復機構の中心的役割を担うREV1について、1アミノ酸置換変異蛋白質の機能解析から、生化学的特性を決定している基質特異性と損傷乗り越えDNA合成活性の分子機構が明らかになった。さらに、REV1は損

傷乗り越えDNA合成機能により細胞を死から回避させるが、その代償として突然変異頻度を上昇させ、発がんに関与する可能性が示された。DNA損傷に対する相同組換え修復において中間体の解消を制御する酵素であるMus81-Eme1複合体が、シスプラチンを代表とするDNA架橋剤に対して特異的に感受性を変化させることが明らかとなった。また、synaptonemal complexを構成する分子SYCP3ががん精巣抗原であり、SYCP3がBRCA2と結合することによって、RAD51のDNA二重鎖切断部位への集積機能を阻害し、相同組換え機能を抑制することを見いだした。SYCP3の発現が放射線治療とシスプラチンによる化学療法の影響を変化させることから治療予測マーカーとなり得ることが示された。

本研究の成果は、放射線発がん機構の解明、放射線曝露における発がんリスクの評価と予防のみならず、一般集団に発生する固形がんの個別化診断・治療の進展にも貢献するものである。

研究分担者

宮本和明

呉医療センター・中国がんセンター
・室長

江口英孝（平成19年9月30日まで）

（財）放射線影響研究所・研究員

濱谷清裕（平成19年10月1日から）

（財）放射線影響研究所・室長

中地 敬（平成21年3月31日まで）

（財）放射線影響研究所・部長

林 奉権（平成21年4月1日から）

（財）放射線影響研究所・室長

楠 洋一郎

（財）放射線影響研究所・副部長

西 信雄（平成21年9月30日まで）

（財）放射線影響研究所・副部長

小笹晃太郎（平成21年10月1日から）

（財）放射線影響研究所・部長

神谷研二

広島大学原爆放射線医科学研究所・
教授

宮川 清

東京大学大学院・教授

A. 研究目的

放射線被曝に関連した固形がんの発がん機構を解明し、それに基づいてリスク評価や診断・治療法の開発を行なうことは、被曝者医療の向上、職業・医療被曝の管理の推進に資するものである。本研究は、1)

放射線関連固形がんの特徴的なジェネティック・エピジェネティック異常、2)放射線による固形がんの遺伝的発がん感受性の個体差の解析とリスク評価、3)放射線によるゲノム障害・修復からみた発がん機構の解明と治療感受性、について、それぞれ分子病理学的、分子疫学的、分子生物学的アプローチにより検討し、得られた成果を予防・治療に応用することを目的とする。研究成果を活用することにより、職業被曝や医療被曝等による放射線障害に対する具体的な予防策および放射線障害に起因するがんの診断法・治療法を提示することが可能となる。さらに、ゲノム障害応答・修復機構に関する研究は、放射線治療や抗がん剤感受性診断への応用につなげることもできる。

B. 研究方法

1)放射線関連固形がんの特徴的なジェネティック・エピジェネティック異常の同定

1. 遺伝子発現解析による放射線関連固形がんの特異的な遺伝子の同定（安井）

オリゴ DNA カスタムアレイでの発現解析から抽出した被曝者群の胃がんで発現の異なる6遺伝子とSAGE (serial analysis of gene expression) 法で抽出したがん特異的に発現する2遺伝子について、蛋白レベルでの発現の検証を行なった。また、胃がんの

進行と発現が有意に相関するものとして同定した SEC11A (SPC18)について、mRNA 発現解析、強制発現系および RNA 干渉系を用いた機能解析を行なった。さらに、被爆者に発生した胃がんと対照群について、がん間質に浸潤するマクロファージ(CD68 陽性単核細胞)、 TP53 および CTNNB (beta-catenin)遺伝子の変異 (PCR-SSCP 法:TP53: exon 5-8, CTNNB: exon 3)および発現 (免疫染色) を検討した。

一方、食道扁平上皮がんの SAGE 法による解析を行なった。細胞表面膜蛋白あるいは分泌蛋白を網羅的に効率良く同定する CAST (Escherichia coli ampicillin secretion trap)法を用いて、胃がん細胞株、前立腺がん細胞株および正常胃、前立腺組織について解析した。がんと正常粘膜を比較して抽出したがん特異遺伝子の候補については、RT-PCR、western blot および免疫染色により発現および局在を検討し、一部については機能解析を行なった。

ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織と新鮮凍結試料における microRNA (miRNA)発現の比較は定量的 RT-PCR 法で検討した。被爆者に発生した胃がんの miRNA の発現は、リアルタイム PCR システムを用い、384 種類のヒト miRNA を網羅的且つ定量的に解析した。上記の検討における試料は、放射線影響研究所の Life Span Study (LSS) 集団に発生した胃がんを用い、被爆群 (16-1062mGly) と対照群 (0mGly) に分類して解析した。

2. 放射線障害に基づく乳がん発生の新たな分子機構の解明 (エピジェネティックな機構) (宮本)

正常乳管上皮細胞と乳がん細胞との間で、Methylation -sensitive representational difference analysis (MS-RDA) 法を行い、乳がんにおける新規DNAメチル化異常の探索を行なった。また、被爆者乳がんの臨床病理学および分子生物学的解析を行い、放射線障害に基づく乳がん発生の分子機構の解明を試みた。同様の試料について、miRNA アレイ解析を行い、乳がんにおいて発現が

異常に亢進する、あるいは発現が消失する miRNA の同定を試みた。抽出された miRNA について血液臨床検体での検出を試みた。さらに、HER2陽性ホルモン受容体陰性乳がんに着目し、ホルモン受容体陽性乳がんとの間でアレイ解析を行い、HER2陽乳がんに関連する miRNA 異常の同定を試みた。また、転写因子 OCT4 の乳がんにおける発現について蛋白質レベルで検討した。

3. 原爆被爆者に発生した固形がんの分子腫瘍学的解析 (江口/濱谷)

原爆被爆者 (放影研の LSS) に発生した成人甲状腺乳頭がん (被曝線量>0 mGy) と対照群 (被曝線量=0 mGy) の FFPE 組織について、RET/PTC 遺伝子再配列、NTRK1 遺伝子再配列、ALK 遺伝子再配列および BRAF と KRAS 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。ALK 遺伝子の再配列のスクリーニングはキナーゼ領域(K領域)とエクソン19と20にまたがる領域(W領域)をそれぞれ RT-PCR 増幅し、K領域の PCR 産物と W領域の PCR 産物との比の値が 2.2 以上を示す試料を ALK 再配列陽性とした。また、原爆被爆者に発生した大腸がんと対照群について、MLH1 遺伝子および MSH2 遺伝子のヘテロ接合性消失(LOH)を検討し、遺伝子不安定性との関連を解析した。さらに、RASSF2 遺伝子のメチル化を合わせて検討した。MLH1 蛋白の発現は、免疫染色で検討した。

2) 放射線による固形がんの遺伝的発がん感受性の個体差の解析とリスク評価

1. 原爆被爆者集団を対象とした放射線発がん感受性の分子疫学研究と予防への応用 (中地/林)

放射線影響研究所の成人健康調査 (AHS) コーホートにおいて、1982 年以降に罹患した胃がん 181 症例および同コーホートから選んだ対照群 1,548 名について解析を行った。症例は非被曝群、および被曝線量の中央値により 2 分割された被曝群の計 3 群に分けて解析を行った。炎症性サイトカインとして重要な役割を担っている IL-10 遺伝

子に注目し、変異アリル頻度が日本人集団で10%を超える多型部位(SNP)をマーカーとしてハプロタイプ解析を行った。SNPに基づくハプロタイプ解析はSNPAlyzeを用い、症例対照研究におけるリスク評価はSPSSのロジスティック回帰モデルを用いた。同様に、AHSコーホートに基づき、結腸直腸がん罹患した210例を症例群(結腸がん165例、直腸がん45例)とし、対照群を同コーホートから選んでゲノム関連解析を行った。IL-18遺伝子のSNPに基づいて連鎖不平衡解析を行った。さらに、肺がん罹患した124例を症例群とし、同コーホートからサブコーホート群を選んでゲノム関連解析を行った。EGFR遺伝子第一イントロンに存在するCA繰り返し数多型は、PCRによる多型部位を含むDNA断片の増幅とキャピラリー電気泳動を用いたGenescan法(Applied Biosystems)によって検討し、直接DNA配列決定法によってCA繰り返し数を確認した。

2. 放射線による遺伝子障害感受性の個体差に基づく発がんメカニズムの研究(楠)

遺伝的不安定性が放射線照射後マウス生体内で長期間継続する可能性が示唆されていることから、フローサイトメトリーを用いた網状赤血球MN頻度測定系にて、炎症を誘導したマウスの遺伝的不安定性を検討した。炎症実験モデルとして、T細胞介在性の親→F1マウス移植片対宿主病(GVHD)モデル、ならびに自然免疫性介在性のPoly(I:C)腹腔投与による誘発急性炎症の系を用いた。一部の実験では細胞移入1日前に宿主F1を2.5GyのX線で全身照射した。末梢血中の網状赤血球小核(MN)頻度の測定は、フローサイトメトリーにて行なった。

赤血球GPA(グリコフォリンA)突然変異頻度のデータは1988-1996年の放影研AHS対象者約1,900名について測定したものをを用いた。DNA修復遺伝子(ATM, NBS1ならびにP53BP1)の多型はSNPをTaqMan-Allelic Discrimination法を用いて解析し、ハプロタイプはlinkage disequilibrium(LD) coefficients

に基づいて推定した。本年度はまず、がんを発生していない1,300名について、DNA修復遺伝子の多型とGPA突然変異頻度との関連を調べた。関連分析には、対数変換したGPA突然変異頻度を、性、年齢、都市、および推定骨髄被ばく線量(DS02)で補正して用いた。GPA突然変異頻度のSNPおよびハプロタイプ間における差異はANCOVAにて検討した。

3. 放射線被曝による固形がんの疫学的解析(西/小笹)

放射線影響研究所の寿命調査集団105,427人(80,180人の被曝者と25,247人の入市者)を対象とした。がんの罹患は広島市地域がん登録事業、広島県腫瘍登録事業(組織登録)、長崎県がん登録事業の資料により2001-2年まで追跡した。結腸は盲腸・上行結腸、横行結腸、下行結腸・S状結腸の3つに区分した。被曝線量は、重み付け結腸線量を用いた。放射線関連リスクの解析は、過剰相対リスク(excess relative risk: ERR)モデルに基づいてポワソン回帰モデルを用いて行った。また、第1原発の結腸がん罹患後の、第2原発全固形がん罹患のリスクを検討した。ポワソン回帰モデルにより得られた第1原発がんの罹患リスクをもとに、第1原発の結腸がん罹患者が第2原発の全固形がん罹患する期待罹患数を求め、観察罹患数との比から標準化罹患比を求めた。次に、放影研の追跡集団対象者のうち、2002年線量体系(DS02)によって個人線量が推定されている86,611人について、生死および死因を1950年より2003年まで追跡した。死因別の死亡リスクは、ERRとして算出した。地域、性、出生年(被曝時年齢)、および観察期間中到達年齢の区別に求められた観察人年およびそこから死因別死亡数のデータから、ポアソン回帰によって各変数のパラメータを求め、ERRの点推定値およびその95%信頼区間を計算した。

3) 放射線によるゲノム障害・修復からみた発がん機構の解明と治療感受

性

1. 放射線発がんにおけるゲノム修復機構の解析 (神谷)

損傷乗り越え修復機構の中心的役割を担うREV1の機能解析を行なうため、S356(Ser), R357(Arg), 及びL358(Leu)をAlaに置換したREV1変異蛋白質を作成した。精製したタンパク質のdNMP転移活性は、dNTPと二価イオンの存在下でのプライマー伸長反応として検出した。さらに、テトラサイクリン(tet)の培地への添加によりREV1遺伝子の発現が誘導できるシステムを用いた。ヒトREV1 cDNAを導入したpcDNA4/TO-REV1ベクターを作成し、pcDNA6/TR導入ヒト繊維肉腫細胞HT1080 (HT1080-6TR) に上記ベクターを導入した。これにより樹立した細胞株 (HT1080-REV1) を用いて、放射線の照射または、*N*-methyl-*N*-nitrosourea (以下MNU)で処理した後の生存率をClonogenic法を用いて測定した。放射線照射では、線源として⁶⁰Co γ 線を用い、照射の線量率は0.6843Gy/min、線量は1, 2, 4及び8Gyとした。同様の実験をREV1変異体 (REV1 (D569A/E570A) とREV1(R357S)) 導入ヒト繊維芽肉腫細胞を用いて行なった。さらに、*HPRT* 遺伝子座における突然変異頻度の測定を行なった。

2. 化学療法感受性を既定する分子機構の解明 (宮川)

大腸がん細胞株HCT116を用い、相同組換え修復時に生成される組換え中間体を解消するendonucleaseであるMus81-Eme1の遺伝子機能低下細胞を作製し、野生株と変異細胞を用いて各種抗がん剤の感受性試験を行った。さらに、ヒトの各種がん細胞株を用いて、薬剤感受性および修復に関わる蛋白質の発現レベルをwestern blot法により解析した。また、相同染色体間の組換えに関与するSSYCP3の発現をヒト正常およびがん由来の細胞株について解析した。SYCP3強制発現細胞を用いて、放射線とシスプラチンの感受性をコロニー形成法によって検討

した。染色体不安定性はFISH法により解析した。DNA二重鎖切断の存在は、 γ H2AXの蛍光免疫染色によって評価した。SYCP3の相同組換えへの影響については、放射線照射後のRAD51の核内におけるフォーカス形成を指標として定量化することによって検討した。MRE11とBRCA1とBRCA2の核内におけるDNA損傷依存性フォーカス形成も検討した。SYCP3と共局在する分子については、直接結合する可能性を抗体を用いた共沈実験にて検討した。また、siRNAを用いたRNA干渉によるノックダウンの実験も行なった。

(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爆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) 放射線関連固形がんの特徴的なジェネティック・エピジェネティック異常の同定

1. 遺伝子発現解析による放射線関連固形がんの特異的な遺伝子の同定 (安井)

マイクロアレイおよびSAGE解析で同定した種々の遺伝子の蛋白レベルでの発現解析において、versicanとosteonectinのがん間質における発現低下が被爆者群で有意に高頻度に見いだされ、同時に非がん部におけるTGF β の発現低下が認められた。Reg IVの発現は被爆者群で有意に高頻度であった。間質におけるマクロファージ (CD68陽性単核細胞) の検討の結果、非がん部胃粘膜間質で高線量群にマクロファージは少ないこと、早期がん症例ではがん間質マクロファージが被爆群に少ない傾向にあることが明らかとなった。胃がんにおけるTP53とCTNNB遺伝子のSSCPによる遺伝子変異解

析では被爆との間に明らかな相関は認められなかった。SPC18のmRNA発現はステージの進行と相関し、TSPC18の強制発現により、TGF α の分泌を介したEGFRの活性化が見られ、細胞浸潤、SCIDマウスにおける腫瘍増殖が促進された。

一方、食道がんのSAGE解析によって、がん特異的発現遺伝子のひとつとしてADAMTS16を同定した。食道がん細胞株のADAMTS16-siRNA処理により、増殖および浸潤が有意に抑制された。CAST法による遺伝子発現解析で、胃がんの特異性の高い6遺伝子（PCDHB9, C4orf34, ADAM17, TMEM50B, ENPP4, SLC38A2）を見いだした。さらに、CD151, RFT1, CLDN7, DSC2なども胃がんを高発現していた。DSC2は、胃がんでは高分化型に発現しており、扁平上皮がん（食道、肺、皮膚、子宮頸部）では高頻度に陽性であった。CDX2で発現が制御されることを確認した。

新鮮凍結試料とFFPE試料における代表的miRNAの発現では、両者で一致した結果が得られた。被爆者に発生した胃がんのFFPE組織を用いmiRNAの発現解析を行なったところ、多くのmiRNAが被爆群と非被爆群において発現レベルが異なっていた。特に、100mGy以上の高線量被曝群において、miR-21, miR-24, miR-34a, miR-106a, miR-145を含む32種類のmiRNAが2倍以上に発現亢進していた。

2. 放射線障害に基づく乳がん発生の新たな分子機構の解明（エピジェネティックな機構）（宮本）

MS-RDA法により乳がんではメチル化異常を示す遺伝子としてMDFI, CHRM1, ASCL1などを新規に同定した。乳がん症例では、それぞれ33%, 100%, 43%にメチル化異常が見いだされ、脱メチル化剤5-aza-dc処理によって発現が回復した。miRNA発現解析では、乳がん細胞で発現亢進するmiR-200a, miR-429等の5種類を、発現消失するmiR-137, miR-138, miR-34b等の12種類を同定した。ターゲット遺伝子ではCpG islandに高頻度のメチル化異常を示す例が認められた。発

現消失のみられたもののうち5-aza-dcで発現回復するmiRNAとして、miR-137, miR-374等の5種類を同定した。

一方、被爆者に発生した乳がんでは、HER2陽性の頻度が高く、低年齢被曝および低線量被曝に関連することを見いだした。HER2陽性乳がんにおいて10倍以上に発現が亢進しているmiRNA 7種類（miR-934, miR-221, miR-100, miR-99a, など）、HER2陽性乳がんにおいて消失しているmiRNA 8種類（miR-10a, miR-200a, miR-512-3p, miR-429, など）を同定した。HER2陽性乳がんでは高発現するmiR-221, miR-100など5種類のmiRNAが乳がん患者血液中でも検出可能であった。また、OCT4はホルモン受容体陽性乳がんの73%, HER2陽性乳がんの83%, トリプルネガティブ乳がんの全てに発現が認められた。

3. 原爆被爆者に発生した固形がんの分子腫瘍学的解析（江口／濱谷）

成人甲状腺乳頭がんにおいて、染色体再配列（RET/PTC, NTRK1とBRAF再配列）は被曝線量が高くなると有意に相対頻度が増加し、BRAF点突然変異の相対頻度は有意に減少することを見出した。また、染色体再配列の相対頻度は被曝30年以降に急激に減少するのが観察され、被曝時年齢が高くなると有意に減少した。ALK遺伝子の再配列について解析したところ、非被曝群には全く認められなかったのに対し、被曝群19症例中10例にALK再配列が認められ、被曝線量の増加とともにその相対頻度は有意に増加した。すなわち、染色体再配列が成人発症放射線関連甲状腺乳頭がんと密接に関連することが示唆された。

大腸がんに関する検討では、MSI-H (microsatellite instability-high) 症例において、MLH1遺伝子に加えてMSH2のLOHも認められた。BRAF遺伝子およびKRAS遺伝子の変異ならびにRASSF2遺伝子のメチル化のいずれかを有する大腸がん症例の被曝線量中央値は有意に高かった。さらに、MSI-Hを呈する症例およびMLH1遺伝子のメチル化を有しMLH1蛋白発現が消失している症

例は、3種類のRasシグナルに関連した遺伝子変化を少なくともひとつ有していた。

2) 放射線による固形がんの遺伝的発がん感受性の個体差の解析とリスク評価

1. 原爆被爆者集団を対象とした放射線発がん感受性の分子疫学研究と予防への応用 (中地/林)

胃がんを組織型別にみると、放射線被曝は低分化型の胃がんリスクを有意に増加させる。*IL-10*遺伝子座に存在するハプロタイプブロック (*ATTA* (wild)と*GGCG* (variant))と放射線被曝状況を組み合わせて検討したところ、分化型では、*IL-10*ハプロタイプによって非被曝者胃発がんのリスクが大きく異なっていたが、放射線被曝によるリスク変動は小さかった。低分化型では、ハプロタイプによるリスクの違いとともに、特に*ATTA/ATTA*の放射線被曝によるリスクの増加が大きかった。

*IL-18*遺伝子のプロモーター領域に見いだしたハプロタイプブロック (*IL18-AT*野生型と*IL-18-CG*変異型)では、放射線による発がんリスクの増加は、結腸がんでは有意であった。また、*IL18-CG*アレルのホモ接合体は、*IL18-AT*アレルに比べ結腸がんでは有意に高いリスクを示した。被曝線量との関係では、最も高い被曝線量カテゴリー (≧0.714 mGy)で、*IL18-CG*アレルをホモ接合体として持つ人の結腸発がんリスクは大きく増加した。直腸がんでは上記のような有意なリスクの増加は認められなかった。

肺がんリスクと*EGFR* CA繰り返し数多型の関連を解析した結果、非被曝群においては*EGFR* CA繰り返し数多型のShort遺伝子型と高い肺がんリスクに有意な関連が見いだされた。一方、Long遺伝子型を持つ人は、被曝放射線量に伴って肺がんリスクが増加し、高線量の放射線被曝の場合には*EGFR* CA繰り返し数多型による肺がんリスクの違いはみられなくなった。組織型別では、非被曝群の腺がんではShort遺伝子型と高いリスクに有意な関連が認められた。

2. 放射線による遺伝子障害感受性の個体差に基づく発がんメカニズムの

研究 (楠)

移植後6週目のB6 → BDF1群のMN頻度は対照に比べて、約1.5倍と有意に高値を示した。同様の傾向はB6 → BCF1モデルにおいても認められたが、BALB/c → BCF1の系ではなかった。次に、B6 → BDF1モデルにおいて、移植1日前にレシピエントを2.5 Gy 全身照射し、移植後のMN頻度を検討したところ、完全なドナー由来造血細胞の生着が認められ、照射後移植群のMN頻度は非照射移植群に比べて高値を示した。Poly I:C腹腔投与後のB6ならびにBALB/cマウスのMN頻度は、対照群に比べて有意に上昇していた。

遺伝子障害感受性の個人差の背景にあるDNA修復遺伝子の多型を検討する目的で *GPA*突然変異頻度の放射線量効果関係を調べたところ、*ATM* および *NBS1* 遺伝子におけるSNPについては、*GPA*突然変異頻度との有意な関連性はなかった。*P53BP1* 遺伝子座には3箇所のSNP (非翻訳(U1k) SNP (*T/G*), Asp353Glu (*G/C*), Lys1136Gln (*A/C*))があり、ハプロタイプ *TCA* および *GGC* を同定した。低線量被曝群ではハプロタイプによる *GPA* 変異体頻度の有意な違いは認められなかったが、1 Gy 以上の高線量被曝群では *TCA/TCA* ハプロタイプを有する被曝者に *GPA* 変異体頻度の有意な上昇が認められた。原爆被曝者の放射線誘発 *GPA* 変異体頻度の個人差に *P53BP1* 遺伝子の多型が関係する可能性を示唆する。

3. 放射線被曝による固形がんの疫学的解析 (西/小笹)

結腸がん1,339例の詳細部位別の症例数は、男女とも下行結腸・S状結腸で最も多く、次いで盲腸・上行結腸が多かった。放射線による過剰相対リスクは全結腸で1Gy当たり0.44であり、到達年齢修飾、男女リスク比のいずれも有意であった。過剰リスクについては線量反応、到達年齢影響修飾、男女リスク比のいずれも詳細部位別に有意

な差を認めなかった。

第1原発がんは、全固形がんが20,425例、結腸がんが1,627例であった。第1原発がんが結腸がんであった症例について第2原発全固形がんの標準化罹患比をみると、男性が1.26、女性が1.19であった。被曝線量別に第2原発全固形がん罹患の標準化罹患比をみると、統計学的に有意な傾向は認められなかった。

対象の86,611人の内、追跡期間中に50,620人(58%)が死亡し、過剰相対危険度は、総固形がん死亡で0.47/Gy、食道がん0.46/Gy、胃がん0.28/Gy、結腸がん0.54/Gy、直腸がん0.17/Gy、肝がん0.36/Gy、胆のうがん0.45/Gy、膵がん0.08/Gyであった。固形がん全体に対するリスク修飾効果は被曝時年齢が10歳増加で29%のリスク減少、到達年齢が年齢の-0.86乗であり、これらは有意であった。

3) 放射線によるゲノム障害・修復からみた発がん機構の解明と治療感受性

1. 放射線発がんにおけるゲノム修復機構の解析(神谷)

野生型REV1では、template Gに対しCを挿入するdCMP活性が認められる他に、弱いながらGを挿入する活性が認められた。また、AP部位や酸化的損傷である8oxoGに対しCを挿入するdCMP活性が確認されREV1の損傷乗り越え活性を認めた。変異蛋白質では変異の種類により機能に差がみられた。

REV1を発現誘導したHT1080-REV1では、親株のHT1080より γ 線照射後の高い生存率を示した。一方、HT1080-REV1のMNU処理後の生存率は、REV1を発現誘導した場合は、親株であるHT1080-6TR株に比較して高い生存率を示した。誘導しない場合のHT1080-REV1は、親株であるHT1080-6TRと同程度の生存率であった。REV1を過剰発現した細胞株をMNU処理するとHPRT遺伝子座での突然変異頻度は上昇した。また、REV1(D569A/E570AあるいはR357S)変異

体過剰発現株は、その発現誘導によりMNU処理に対する生存率が上昇した。一方、REV1 SiRNAの導入によりREV1の発現を抑制した細胞株では、放射線や紫外線の照射により生存率とHPRT遺伝子座の突然変異頻度が有意に低下した。

2. 化学療法感受性を既定する分子機構の解明(宮川)

Mus81のHCT116由来遺伝子改変細胞では、野生株と比べてマイトマイシンCとシスプラチンに対する感受性が亢進していた。Eme1のHCT116由来遺伝子改変細胞では、DNA架橋剤に対する感受性のみが有意に亢進していた。ヒトがん細胞株14種において感受性の高い細胞ではMus81、Eme1、ERCC1の発現が平均以下であるのに対して、Rad51発現は分散し、一方、感受性の低い細胞ではMus81、Eme1、Rad51の発現が平均以上であるのに対して、ERCC1の発現は分散していた。

ヒト各種がん細胞株の多くでSYCP3の発現低下が認められ、SYCP3強制発現細胞は、非発現細胞と比較して約2倍放射線とシスプラチンに対する感受性が亢進していた。SYCP3強制発現細胞では、染色体異数体の頻度および γ H2AXのフォーカス形成陽性細胞が増加していた。SYCP3発現細胞では放射線照射後のRAD51のフォーカス形成が有意に低下していた。SYCP3とRAD51との共局在は観察されなかったが、乳がん抑制蛋白質として知られているBRCA2とSYCP3は核内において共局在することが判明した。さらに、BRCA2とSYCP3の直接結合を免疫沈降にて検討したところ、BRCA2のN末端近傍の約200アミノ酸からなる領域のみがSYCP3と結合することが明らかとなった。

D. 考察

放射線関連固形がんの特徴的なジェネティック・エピジェネティック異常の同定に関する研究では、主に原爆被爆者に発生した固形がん組織を用いた遺伝子・microRNA発現解析から特異的発現態度を示す遺伝子・microRNAを抽出し、放射線関連がんの

診断標的, 治療標的の同定を目指している。被爆者胃がんに関する検討では, versicanとosteonectinの間質における発現が被爆者胃がんのマーカーになることが示唆された。さらに, 非がん部胃粘膜の間質マクロファージは高線量群で少ないこと, 早期がん症例ではがん間質マクロファージが被爆群に少ない傾向にあることが明らかとなった。一方, 網羅的遺伝子発現解析による検討では, 食道がんのSAGE解析によってADAMTS16を, 胃がんのCAST解析によってDSC2を同定した。DSC2は上皮の細胞間接着に重要な役割をもつDesmosomeの構成成分であり, 放射線感受性の高い食道がん細胞株のマイクロアレイ解析でも発現亢進を示す遺伝子としても報告されている。これらの遺伝子について, モデル系を用いた解析および放射線傷害応答における関与を検討することにより, 放射線関連固形がんの診断・治療開発につながるものと期待される。被爆者に発生した胃がんのFFPE組織を用いたmiRNA発現解析により, miR-21, miR-24, miR-34a, miR-145などが高線量被曝群で発現亢進していた。放射線関連胃がんに特徴的なmiRNAのsignatureである可能性がある。miRNAは標的mRNAに結合し, 翻訳を制御することによりタンパク質の発現異常をもたらすが, 一種類のmicroRNAが多くの標的遺伝子の発現を制御する。強制発現およびノックダウンにより, 放射線によるDNA傷害応答および変異頻度について検討し, その普遍性を検証することが重要である。

乳がんにおける検討では, *MDFI*, *CHRM1*, *ASCL1*のエピジェネティックサイレンシングを見いだした。さらに, 乳がんにおいて発現異常をしめす多くのmiRNAを同定し, その一部にはエピジェネティックな分子機構が関与している可能性がある。また, いくつかのmiRNAが血液などの臨床検体で検出可能であったことから, 診断マーカーおよびサブタイプ分類マーカーとして有用であることが示唆された。被爆者乳がんでは, サブタイプとしてHER2陽性乳がんの頻度

の上昇が認められた。HER2とmiRNAの発現との関連では, HER2陽性乳がんにおいて発現異常を示す複数のmiRNAが同定できた。放射線障害とmiRNA遺伝情報システム異常の関連についてさらに検討しなければならない。

これまでの研究から, 放射線照射により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いて*RET/PTC*および*NTRK1*再配列を含む染色体再配列の頻度が被曝線量の量依存的に頻度が上昇しており, これらが原爆放射線被曝による成人の甲状腺発がんに関与することが示唆された。さらに, 甲状腺がんではまだ報告されていない*ALK*遺伝子再配列が検出され, 放射線線量と関連することが明らかとなった。*ALK*遺伝子再配列が*RET*, *NTRK1*, *BRAF*および*RAS*遺伝子の変異と相互排他的かどうかを明らかにすることも今後の課題である。一方, 大腸がんでは, MSIに関連した初期の分子事象であるRasシグナルに関連した遺伝子変化と被曝線量との間に有意な相関があり, Ras系の異常はMSIのみならず*MLH1*遺伝子のメチル化とも密接に関連していた。したがって, エピジェネティックな変化も被爆者大腸がんでは重要な役割を担っていることが想起された。マウスを用いた動物実験モデルでは, 急性および慢性の放射線被曝により特定の遺伝子のメチル化が誘発されることが示されている。

分子疫学的研究から大きな3つのことが明らかにできた。胃がん, 大腸がん, 肺がんにおけるそれぞれ*IL-10*, *IL-18*, *EGFR*遺伝子多型と発がんリスクおよび放射線被曝との関連である。胃がんは慢性胃炎, 萎縮性胃炎, 腸上皮化生を経て発生するものと萎縮性胃炎を経ずして発生するものとが存在する。*IL-10*遺伝子ハプロタイプは血中*IL-10*濃度と強く関連しており, 変異アリル*GGCG*を持つ人の濃度は高く, 放射線被曝によって上昇する。結腸がんでは, 最も高い被曝線量カテゴリーで, 特定の*IL18*ハプ

ロタイプを持つ人の発がんリスクは大きく増加することを見出した。IL-10とIL-18はどちらもT細胞免疫を調節する炎症性サイトカインであり、持続性炎症がこれらのがんの発生に関与することが示唆された。今後の検討により、放射線関連がんの高危険群を同定するだけでなく、発がんにおける炎症の役割と作用機序がより明確になると期待される。一方、肺腺がんではEGFR遺伝子の突然変異が多く観察され、EGFRシグナル経路がその発生に密接に関与する。EGFRのCA繰り返し数多型の解析において、Long遺伝子型を持つ人はShort遺伝子型を持つ人比べて低い肺腺がんリスクを有するが、放射線に曝露した場合にはLong遺伝子型を持つ人の肺腺がんリスクは有意に増加することが示唆された。放射線被曝に対しての防御のよい指標となる。さらに、CA繰り返し数多型に加えて、EGFR遺伝子の突然変異を解析することで、より高精度な肺発がんリスクの評価システムを構築することができる可能性がある。

放射線による体細胞突然変異の個人差にはDNA修復機能の個体差が関係し、修復機能の劣る個体は、より高い変異性を有し、放射線に関連したがんの発生するリスクが高い可能性が考えられている。GPA突然変異頻度は体細胞突然変異の個人差を知るよい指標である。放射線による体細胞突然変異の個人差の遺伝的背景を模索するために、DNA修復遺伝子 (*ATM*, *NBS1*, *P53BP1*) の多型とGPA突然変異頻度の線量効果との関係を解析したところ、高線量被曝群で*P53BP1* のハプロタイプと有意な関連が認められた。*P53BP1* は、DNA 損傷応答においてP53と結合してDNA修復に関与し、*ATM*, *ATR*, *BRCA1*とも相互作用をする。また、DNA 損傷部位に *Mre11* および γ H2AXとともに集合体を形成し、修復タンパクの動員に関わる。また、*P53BP1*とP53の結合は、P53を介する転写の活性化と細胞周期の調節に作用する。したがって、遺伝子多型によって*P53BP1*のこれらの機能に個人差が生じ、放射線による遺伝子障害の

修復に影響を及ぼした可能性が推測される。*P53BP1* のSNP がいずれの機能の違いに影響を及ぼすかについては、今後の詳細な構造機能分析によって明らかにされるものである。

被爆者の固形がんに関する疫学的解析から、原爆放射線が長期的に固形がんおよび主要な消化器系がんによる死亡リスクを高め、部位による放射線の影響の違いも確認されている。放射線被曝による固形がんの発生は、被曝後数十年を経て、対象者の加齢に伴うがん発生率上昇に上乗せされる形で過剰発生として認められる。放射線被曝によりがん抑制遺伝子1コピーの傷害が量反応関係でおこり、時を経てもう片方の1コピーの傷害によってがんを引き起こしていると考えることができる。臓器による発がんリスクの違いは、失活するがん抑制遺伝子の放射線感受性と各臓器におけるその遺伝子の重要性とに関連すると思われるが、疫学研究の結果は生物学的知見との整合性のあるものでなければならない。

放射線によるゲノム障害・修復からみた発がん機構の解明に関しては、損傷乗り越えDNA合成機構の中心的役割を担うREV1の細胞生物学的機能解析を進めている。その結果、REV1過剰発現細胞は、親細胞株と比べ放射線照射やMNU処理後の生存率が上昇した。REV1トランスジェニックマウスにMNUを投与するとリンパ球のT-cell receptorおよび*HPRT*遺伝子座での突然変異頻度が上昇すること、放射線照射やMNUやazoxymethane (AOM) の化学発がん剤の投与によって発がん感受性が亢進すること、を明らかにした。したがって、REV1は、損傷DNAを誤りがちなDNA合成により乗り越えてDNA合成を継続することで細胞死を回避するが、その代償として突然変異頻度を上昇させ、最終的には発がん感受性に促進的に働くものと推定された。

Mus81-Eme1複合体はDNA損傷に対する相同組換え修復において中間体の解消を制御する酵素であり、その異常はゲノム不安定性をきたす。Mus81-Eme1の発現レベルが、

がん細胞におけるシスプラチンの感受性を規定することが明らかとなった。放射線発がん研究は常にDNA損傷応答がその基盤となるために、発がん研究である反面、治療研究ともなりえるのである。SYCP3は、生殖細胞における減数分裂の遂行に必須である相同染色体間に形成されるsynaptonemal complexを構成する分子である。SYCP3の体細胞における発現は、BRCA2の発現レベルを低下させることによってRAD51を中心とする相同組換え修復によるDNA二重鎖切断修復を抑制することが明らかとなった。その結果として、染色体の数的な異常である異数体が増加することで代表されるような染色体不安定性が誘導され、また外的な放射線やDNA架橋剤などのDNA損傷に対する感受性が亢進することになる。重要なことは、SYCP3が放射線治療とシスプラチンによる化学療法の感受性予測マーカーとなり得ることである。このように、放射線発がんの研究は、分子機構の解析を詳細に行なうことによって、直接放射線に関係しないがんの新しい個別化治療のストラテジーを提唱することにも発展するものである。

E. 結論

本研究は、1) 放射線関連固形がんの特徴的なジェネティック・エピジェネティック異常、2) 放射線による固形がんの遺伝的発がん感受性の個体差の解析とリスク評価、3) 放射線によるゲノム障害・修復からみた発がん機構の解明と治療感受性、について解析を行ない、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た。分子病理学的には、被爆者に発生した胃がん、食道がん、大腸がん、甲状腺がんについて、遺伝子異常、網羅的遺伝子・miRNA発現、メチル化、などを解析した。分子疫学的には、放影研のコーホートにおいて、放射線による遺伝子障害感受性の個人差ならびに胃がん、大腸がん、肺がんの発がんリスクと遺伝子多型について検討した。分子生物学的には、放射線や変異原による発がんにおけ

るREV1の役割、相同組換え修復関連分子と放射線・化学療法感受性、などの検討を行なった。本研究で得られた成果は、放射線発がん機構の解明、放射線曝露における発がんリスクの評価と予防のみならず、一般集団に発生する固形がんの個別化診断・治療の進展にも貢献するものである。

F. 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21年(2009年)度>

1. Oue N, Yasui W, et al. Olfactomedin 4 in combination with Reg IV have utility in the early detection of gastric cancer. The 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Denver, Colorado (USA), April 18-22, 2009
2. Sakamoto N, Yasui W, et al. Induction of intestinal phenotype in gastric cancer by EGFR signaling. The 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Denver, Colorado (USA), April 18-22, 2009
3. Yasui W. Identification of potential therapeutic targets in gastric cancer by basic and translational research – state of art lecture –. 8th International Gastric Cancer Congress, Lecture at Plenary session 1, Krakow (Poland), June 10-13, 2009
4. Sentani K, Yasui W, et al. Usefulness of Reg IV and claudin-18 immunostaining in the diagnosis of gastrointestinal signet ring cell carcinoma. 8th International Gastric Cancer Congress, Krakow (Poland), June 10-13, 2009
5. Anami K, Yasui W, et al. Identification of novel genes encoding secretory and transmembrane protein in gastric cancer using CAST method. 8th International Gastric Cancer Congress, Krakow (Poland), June 10-13, 2009

6. 阿南勝宏, 安井 弥, 他. CAST法を用いた胃癌における分泌・膜蛋白の同定. 第98回日本病理学会総会, 5月1日-3日, 京都, 2009
7. 大上直秀, 安井 弥, 他. 胃癌におけるolfactomedin 4の発現と, 血清腫瘍マーカーとしての意義. 第98回日本病理学会総会, 5月1日-3日, 京都, 2009
8. 林 哲太郎, 安井 弥, 他. 扁平上皮癌の新規診断マーカーDSC 2の膀胱癌における発現と臨床病理学的検討. 第18回日本がん転移学会学術集会・総会, 2009, 7月23-24日, 旭川
9. 安井 弥. 胃がんの組織像とオーミクス. 第6回日本病理学会カンファレンス「病理組織学の展開」, レクチャー, 7月31日-8月1日, 筑波, 2009
10. 阿南勝宏, 安井 弥, 他. CAST法で同定された胃がんにおける分泌・膜蛋白質の解析. 第68回日本癌学会学術総会, 10月1-3日, 横浜, 2009
11. 林 哲太郎, 安井 弥, 他. 分泌/膜貫通蛋白質のCAST法を用いた解析: CDONは前立腺癌で高発現している膜貫通蛋白である. 第68回日本癌学会学術総会, 10月1-3日, 横浜, 2009
12. 山本利枝, 安井 弥, 他. 原爆被爆者に発生した胃癌におけるTumor-associated macrophageの解析. 第68回日本癌学会学術総会, 10月1-3日, 横浜, 2009
13. 本下潤一, 安井 弥, 他. SAGE法を用いた食道扁平上皮癌における新規マーカーの同定. 第68回日本癌学会学術総会, 10月1-3日, 横浜, 2009
14. 多賀正尊, 安井 弥, 濱谷清裕, 他. 原爆被爆者に発生した非小細胞肺癌におけるがん関連遺伝子のDNAメチル化. 日本放射線影響学会第52回大会, 11月11-13日, 広島, 2009
15. 阿南勝宏, 安井 弥, 他. 消化器癌の基礎と臨床: 胃癌-2: 胃癌におけるDSC2発現と腸型粘液形質との関連. 第20回日本消化器癌発生学会総会, ワークショップ4, 11月26-27日, 広島, 2009
16. 伊藤玲子, 濱谷清裕, 安井 弥, 他. 消化器癌の基礎と臨床: 大腸癌-1: 原爆被爆者の大腸がんにおけるマイクロサテライト不安定性に関わる遺伝子変化. 第20回日本消化器癌発生学会総会, ワークショップ2, 11月26-27日, 広島, 2009
17. 安井 弥. 新しい診断・治療標的の同定へのオーミクス解析によるアプローチ. 第20回日本消化器癌発生学会, 会長講演, 11月26-27日, 広島, 2009
18. Miyamoto K. MicroRNAs in estrogen receptor-positive and -negative breast cancer cells. The 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Denver, Colorado (USA), April 18-22, 2009
19. 宮本和明. トリプルネガティブ乳癌におけるmicroRNAの発現異常. 第16回日本乳癌学会学術総会, 7月2-4日, 東京, 2009
20. Miyamoto K. MicroRNA dysregulation in HER2-positive and -negative breast cancer. 第68回日本癌学会学術総会, 10月1-3日, 横浜, 2009
21. 濱谷清裕, 他. 原爆被爆者に発生した成人甲状腺乳頭がんの分子腫瘍学研究. 第34回ヨーロッパ甲状腺学会年次総会, 9月5-9日, リスボン (ポルトガル), 2009
22. 濱谷清裕, 他. 原爆被爆者に発生した成人甲状腺乳頭がんの分子腫瘍学的解析. 第68回日本癌学会学術総会, 10月1-3日, 横浜, 2009
23. 高橋恵子, 濱谷清裕, 他. 原爆被爆者甲状腺乳頭がんにおける染色体再配列とPIK3CA遺伝子増幅. 日本放射線影響学会第52回大会, 11月11-13日, 広島, 2009
24. Hayashi T, Kusunoki Y, et al. IL-18 gene polymorphisms and colorectal cancer risk among atomic bomb survivors. The 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Denver, Colorado (USA), April 18-22, 2009
25. Kusunoki Y. Immunological alterations in aging A-bomb survivors. Late Health Effects of Ionizing Radiation: Bridging the Experimental and Epidemiologic Divide, Georgetown, Washington DC (USA), May 4-6, 2009
26. Kusunoki Y, Hayashi T, et al. Increases in the percentages of CD43-low memory and CD25+/CD127- regulatory T cells in the CD4 T-cell populations among A-bomb survivors. The 5th Kyoto T Cell Conference (KTCC) 2009 International Workshop on T Lymphocytes, Kyoto (Japan), June 1-4 June, 2009
27. Hayashi T, Kusunoki Y, et al. Effects of

- IL-10 gene polymorphisms and atomic-bomb radiation exposure on risks of stomach and liver cancers. The 55th Annual Meeting of the Radiation Research Society, Georgia (USA), October 3-7, 2009
28. Yoshida K, Hayashi T, Kusunoki Y, et al. Impact of ATM, ATR, NBS1 genetic polymorphisms on radiation-associated cancer risks in atomic-bomb survivors. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology: Telomere Biology and DNA Repair, Ashmore (Australia). October 9-10, 2009
 29. 大石和佳, 林 奉権, 楠 洋一郎, 他. C型肝炎ウイルスのクリアランスと感染持続におけるHLA-DRB1対立遺伝子の影響. 第45回日本肝臓学会総会, 6月4-5日, 神戸, 2009
 30. 楠 洋一郎, 林 奉権, 他. 網状赤血球小核頻度解析による原爆被爆者造血系の放射線誘発遺伝的不安定性の評価. 第19回日本サイトメトリー学会学術集会, 6月20-21日, 松江, 2009
 31. 林 奉権, 楠 洋一郎, 他. 原爆被爆者集団を対象とした結腸直腸発がん感受性の分子疫学研究. がん予防大会2009 愛知, 6月16-17日, 名古屋, 2009
 32. 林 奉権, 楠 洋一郎, 他. 炎症関連遺伝子多型と原爆放射線被ばくの胃および肝がん発症リスクに及ぼす影響. 第16回日本免疫毒性学会学術大会, 8月27-28日, 旭川, 2009
 33. 林 奉権, 楠 洋一郎, 他. 炎症関連遺伝子多型および原爆放射線被曝が結腸・直腸発がんリスクに及ぼす影響. 第18回日本組織適合性学会, 9月25-27日, 名古屋, 2009
 34. 林 奉権, 楠 洋一郎, 他. IL-18遺伝子多型と放射線被曝に関連する原爆被爆者の大腸がんリスク. 第68回日本癌学会学術総会, 10月1-3日, 横浜, 2009
 35. 濱崎幹也, 林 奉権, 楠 洋一郎, 他. マウス造血系における炎症とゲノム不安定性. 第52回日本放射線影響学会, 11月11-13日, 広島, 2009
 36. 吉田健吾, 楠 洋一郎, 林 奉権, 他. C型肝炎ウイルス感染におけるNKG2D遺伝子多型の影響. 第39回日本免疫学会総会・学術集会, 12月2-4日, 大阪, 2009
 37. 楠 洋一郎, 林 奉権, 他. ヒト末梢血CD8TおよびNK細胞集団のNKG2D細胞表面発現に関係した遺伝子型. 第39回日本免疫学会総会・学術集会, 12月2-4日, 大阪, 2009
 38. Grant EJ, 林 奉権, 西 信雄, 他. 健康な原爆被爆者における乳がんの血清リスクマーカーへの放射線の影響. 国際疫学会西太平洋地域学術会議兼第20回日本疫学会学術総会, 1月9-10日, 越谷, 2009
 39. 小笹晃太郎, 西 信雄, 他. Overview of mortality in the Life Span Study during 1950-2003. 第52回日本放射線影響学会, 11月11-13日, 広島, 2009
 40. Ozasa K, Shimizu Y, Nishi N, Soda M, Grant EJ, Sakata R, Sugiyama H, Nonaka Y, Kasagi F, Suyama A. Birth cohort effect on cancer mortality in Japan, 1950-2006. The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and the 20th Japan Epidemiological Association, Koshigaya (Japan), January 9-10, 2010
 41. Masuda Y, Kamiya K, et al. Reconstitution of DNA replication reactions with purified recombinant human proteins in vitro. 2nd Asian Congress of Radiation Research (ACRR 2009), Seoul (Korea), May 17-20, 2009
 42. Toyoshima M, Kamiya K, et al. Function of Rev1 on Carcinogenesis induced by ionizing radiation and chemical agents. 2nd Asian Congress of Radiation Research (ACRR 2009), Seoul (Korea), May 17-20, 2009
 43. 増田雄司, 神谷研二, 他. PCNAのユビキチン化反応の解析. 変異機構研究会・第22回夏の学校, 6月20-21日, 小牧, 2009
 44. 増田雄司, 神谷研二. PCNAのユビキチン化による損傷乗り越えDNA合成反応の制御機構. 第34回中国地区放射線影響研究会, 7月29日, 広島, 2009
 45. 豊島めぐみ, 神谷研二, 他. 損傷乗り越えDNA合成酵素Rev1過剰発現が化学発がん, 放射線発がんに及ぼす影響. 第34回中国地区放射線影響研究会, 7月29日, 広島, 2009
 46. 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交換反応の生化学的解析. 日本遺伝学会第81回大

- 会, 9月16-18日, 松本, 2009
47. 増田雄司, 神谷研二. ヒトRAD6-RAD18によるPCNAのモノヒキチン化反応の生化学的解析. 第68回日本癌学会学術総会, 10月1-3日, 横浜, 2009
 48. 豊島めぐみ, 神谷研二, 他. Rev1の過剰発現はMNUによる小腸腫瘍誘発を促進する. 第68回日本癌学会学術総会, 10月1-3日, 横浜, 2009
 49. 福田博政, 神谷研二, 他. 発がん物質Ph1Pに対する細胞応答及同付加体部位での損傷乗り越えDNA修復の解析. 第68回日本癌学会学術総会, 10月1-3日, 横浜, 2009
 50. 増田雄司, 神谷研二, 他. ヒトRAD6-RAD18, MMS2-UBC13, HLTFによるPCNAのポリユビキチン化の分子機構. 第20回DNA複製・組換え・修復ワークショップ, 11月1-3日, 彦根, 2009
 51. 豊島めぐみ, 神谷研二, 他. 損傷乗り越えDNA合成酵素Rev1過剰発現への寄与. 第20回DNA複製・組換え・修復ワークショップ, 11月1-3日, 彦根, 2009
 52. 増田雄司, 神谷研二. 複製後修復経路におけるDNAポリメラーゼ交換反応の生化学的解析. 第52回日本放射線影響学会, 11月11-13日, 広島, 2009
 53. 豊島めぐみ, 神谷研二, 他. 放射線発がん, 化学発がんにおける損傷乗り越えDNA合成酵素Rev1の役割. 第52回日本放射線影響学会, 11月11-13日, 広島, 2009
 54. 三家本隆宏, 楠 洋一郎, 神谷研二, 他. 損傷乗り越えDNA合成酵素Rev1の放射線応答に対する影響. 第52回日本放射線影響学会, 11月11-13日, 広島, 2009
 - in gastric cancer. The 5th International Conference on Gastroenterological Carcinogenesis, Poster session, Oxford (UK), August 31-September 2, 2008
 57. Sentani K, Yasui W, et al. Gene expression profiling with microarray and SAGE identifies PLUNC as a marker for gastric hepatoid carcinoma. The 5th International Conference on Gastroenterological Carcinogenesis, Poster session, Oxford (UK), August 31-September 2, 2008
 58. Oue N, Yasui W, et al. Olfactomedin 4 and Reg IV: Novel serum biomarkers for gastric cancer patients. 36th Congress of the International Society of Oncology and Biomarkers, Tokyo (Japan), October 5-9, 2008
 59. Anami K, Yasui W, et al. Immunohistochemical analysis and serum concentration of Reg IV in patients with esophageal cancer. 36th Congress of the International Society of Oncology and Biomarkers, Tokyo (Japan), October 5-9, 2008
 60. Yasui W, et al. Novel biomarkers identified through SAGE data analysis in colorectal cancer. The 18th International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar "Recent Progress in Pathogenesis and Management of Colorectal Cancer", Hiroshima (Japan), November 9, 2008
 61. Sentani K, Yasui W, et al. Reg IV and claudin-18 are novel markers in the diagnosis of gastrointestinal signet ring cell carcinoma. The 18th International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar "Recent Progress in Pathogenesis and Management of Colorectal Cancer", Hiroshima (Japan), November 9, 2008

<平成20年(2008年)度>

55. Yasui W, et al. Novel biomarker of gastrointestinal cancers identified by Transcriptome Dissection The 5th International Conference on Gastroenterological Carcinogenesis, Lecture: Session 5 "Methods of prevention", Oxford (UK), August 31-September 2, 2008
56. Sakamoto N, Yasui W, et al. The correlation between LI-cadherin and EGFR
62. 安井 弥. 胃がんのtranscriptome dissection -組織からのシーズの発見とその診断・治療への展開-. 第97回日本病理学会総会, 宿題報告(平成20年度日本病理学賞受賞講演), 5月15日, 金沢, 2008
63. 安井 弥. がんの生物学. 2007年度第2回日本がん治療認定医機構教育セミナー, 5月24-25日, 千葉, 2008
64. 仙谷和弘, 安井 弥, 他. 原爆被爆者に

- 発生した胃癌における γ H2AXの免疫組織学的検討. 第97回日本病理学会総会, 5月15-17日, 金沢, 2008
65. 本下潤一, 安井 弥, 他. 原爆被爆者に発生した胃癌では, 癌間質に変化がおきている. 第97回日本病理学会総会, 5月15-17日, 金沢, 2008
66. 大上直秀, 安井 弥, 他. SAGE-based microarrayにより同定したSEC11A(SPC18)は胃癌の進行と関連している. 第97回日本病理学会総会, 5月15-17日, 金沢, 2008
67. 大上直秀, 安井 弥, 他. 遺伝子発現プロファイルで同定されたconnexin30は腸型形質を有する胃癌のマーカーである. 第97回日本病理学会総会, 5月15-17日, 金沢, 2008
68. 仙谷和弘, 安井 弥, 他. SAGE法とマイクロアレイの比較で同定されたPLUNCの胃原発肝様腺癌の診断マーカーとしての有用性. 第17回日本がん転移学会, 7月24-25日, 鹿児島, 2008
69. 坂本直也, 安井 弥, 他. 腸型形質を有する胃癌におけるEGFRの発現とEGFによるLi-cadherinの発現誘導. 第17回日本がん転移学会, 7月24-25日, 鹿児島, 2008
70. 阿南勝宏, 安井 弥, 他. 癌の診断と治療: 食道扁平上皮癌における血清Reg IVの有用性の検討. 第19回日本消化器癌発生学会, ミニシンポジウム7, 8月28-29日, 別府, 2008
71. 野口 剛, 安井 弥, 他. 遺伝子発現の意義: 食道癌におけるサイトケラチン7の発現と予後との関連. 第19回日本消化器癌発生学会, ミニシンポジウム3, 8月28-29日, 別府, 2008
72. 本下潤一, 安井 弥, 他. 原爆被爆者胃癌における網羅的遺伝子発現解析. 第67回日本癌学会学術総会, 10月28-30日, 名古屋, 2008
73. 阿南勝宏, 安井 弥, 他. 胃癌におけるCAST法を用いた分泌/膜貫通蛋白質の網羅的解析. 第67回日本癌学会学術総会, 10月28-30日, 名古屋, 2008
74. 林哲太郎, 安井 弥, 他. 前立腺がんにおいて発現している分泌/膜貫通蛋白質のCAST法を用いた解析. 第67回日本癌学会学術総会, 10月28-30日, 名古屋, 2008
75. 大上直秀, 安井 弥, 他. SAGE-based arrayを用いた胃癌関連遺伝子の探索: SEC11Aは胃癌の進行に関与している. 第67回日本癌学会学術総会, ワークショップ, 10月28-30日, 名古屋, 2008
76. 仙谷和弘, 安井 弥, 他. Reg IVとclaudin-18は消化管由来印環細胞癌の新規マーカーである. 第67回日本癌学会学術総会, ワークショップ, 10月28-30日, 名古屋, 2008
77. 大上直秀, 安井 弥. SAGE法で同定した胃癌関連遺伝子と悪性度との関連. 第81回日本胃癌学会総会, シンポジウム, 3月4-6日, 東京, 2009
78. Kawakami Y, Miyamoto K, et al. RUNX3 is frequently inactivated in human ovarian cancer by protein mislocalization and epigenetic gene silencing The 99th Annual Meeting American Association for Cancer Research, San Diego CA (USA), April 12-16, 2008
79. Miyamoto K, et al. MicroRNAs in human breast cancer cells. American Association for Cancer Research Cancer Epigenetics, Boston MA (USA), April 28-31, 2008
80. Miyamoto K, et al. MicroRNAs and epigenetics in human breast cancer. SABCS, San Antonio TX (USA), December 10-14, 2008
81. Yoshida H, Miyamoto K. Epigenetic alteration of the *MDR1* gene in human breast cancer. The 99th Annual Meeting American Association for Cancer Research, San Diego, CA, April 12-16, 2008
82. 宮本和明, 他. トリプルネガティブ乳癌細胞におけるmicroRNAの発現異常. 第16回日本乳癌学会学術総会, 9月26-27日, 大阪, 2008
83. 宮本和明, 他. MicroRNAs in human breast cancer cells. 第67回日本癌学会学術総会, 10月28-30日, 2008
84. Hamasaki K, Kusunoki Y, Nakachi K, et al. A study on chromosome instability in clonally expanded T lymphocytes in vitro from A-bomb survivors. The 5th International Symposium of Hiroshima University 21st Century COE Program, Hiroshima (Japan), January 23-24, 2008
85. Ohishi W, Kusunoki Y, Nakachi K, et al. Immunological profiles in the persistence

- and disease progression of hepatitis C virus infection. The 18th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Seoul (Korea), March 23-26, 2008
86. Kusunoki Y, Nakachi K, et al. Mouse strain difference in sensitivity to radiation-induced genomic instability persisting in vivo for prolonged periods after irradiation. The International Ataxia-Telangiectasia Workshop, Otsu (Japan), April 22-26, 2008
 87. Kusunoki Y. T-cell aging radiation-exposed individuals. U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program, Immunology Board: Immunosenescence Workshop, San Francisco CA (USA), June 18-21, 2008
 88. Hayashi T, Kusunoki Y, Nakachi K, et al. Effects of IL-10 and IL-6 gene polymorphisms and atomic-bomb radiation exposure on gastric cancer risk. IARC-EACR-AACR-ECNIS Symposium, Lyon (France), July 3-5, 2008
 89. Hayashi T, Kusunoki Y, Nakachi K, et al. Relationship of intestinal- and diffuse-type gastric cancer risks to IL-10 haplotypes and effects of radiation exposure on the relationship. The 20th European Association for Cancer Research, Lyon (France), July 5-8, 2008
 90. Hamasaki K, Nakachi K, Kusunoki Y, et al. Genomic instability persisting in vivo for prolonged periods after irradiation: Elevated micronucleated reticulocyte frequencies in mice one year after whole-body irradiation. The 54th Annual Meeting of the Radiation Research Society, Boston MA (USA), September 21-24, 2008
 91. Miles EF, Kusunoki Y, Nakachi K, et al. Radiosensitivity of A-bomb survivors pregnant at the time of bombings in Hiroshima and Nagasaki. The 54th Annual Meeting of the Radiation Research Society, Boston MA (USA), September 21-24, 2008
 92. Neriishi K, Nakachi K, et al. Storage of cataract lens tissues in A-bomb survivors. The 54th Annual Meeting of the Radiation Research Society, Boston MA (USA), September 21-24, 2008
 93. Yoshida K, Kusunoki Y, Nakachi K, et al. Polymorphic NBN and EGFR genes affect cancer development among atomic-bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting: Molecular Genetics of Aging, New York NY (USA), September 24-28, 2008
 94. Kusunoki Y, Nakachi K, et al. Genetic instability of the hematopoietic system in murine inflammation models. The 10th International Symposium on Dendritic Cells, Kobe (Japan), October 1-5, 2008
 95. Hayashi T, Kusunoki Y, Nakachi K, et al. Acceleration of aging-associated increase in inflammatory markers and attenuation of the immune system among atomic-bomb survivors. The 7th Joint Meeting of the International Society for Interferon and Cytokine Research and the International Cytokine Society, Montreal (Canada), October 12-16, 2008
 96. Kusunoki Y, Nakachi K, et al. Development of genetic instability and somatic mutation assays in radiation-exposed individuals. The International Symposium on Genotoxicity Assessment, 37th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society, Okinawa (Japan), December 4-6, 2008
 97. 伊藤玲子, 濱谷清裕, 安井 弥, 中地 敬, 他. 原爆被爆者の大腸がんにおけるマイクロサテライト不安定性に関わる遺伝子変化. 第97回日本病理学会総会, 5月15-17日, 金沢, 2008
 98. 今井一枝, 中地 敬, 他. 発がんリスクを高める喫煙がおよぼす炎症・免疫関連生体指標への影響. 第15回がん予防大会2008, 5月22日-23日, 福岡, 2008
 99. 高橋恵子, 中地 敬, 濱谷清裕, 他. 原爆被爆者に発生した甲状腺乳頭がんにおけるRAS点突然変異の解析. 第15回がん予防大会2008, 5月22日-23日, 福岡, 2008
 100. 大石和佳, 楠 洋一郎, 中地 敬, 他. C型肝炎ウイルスのクリアランス, 感染持続, 病態進行に関する免疫学的プロファイル. 第44回日本肝臓学会総会, 6月5-6日, 松山, 2008
 101. 濱谷清裕, 中地 敬, 他. 原爆被爆者の成人甲状腺乳頭がんにおいて特徴的に生じた遺伝子変異. 第49回原子爆弾

- 後障害研究会, 6月8日, 長崎, 2008
102. 林 奉権, 楠 洋一郎, 中地 敬, 他. 原爆被爆者における加齢に関連した炎症指標の上昇と放射線被曝の影響. 第15回日本免疫毒性学会学術大会, 9月11-12日, 東京, 2008
103. 林 奉権, 楠 洋一郎, 中地 敬, 他. 胃がんリスクとIL-10ハプロタイプとの関連およびそれに対する放射線被曝の影響. 第67回日本癌学会学術総会, 10月28-30日, 2008
104. 濱谷清裕, 中地 敬, 他. 原爆被爆者甲状腺乳頭がんの分子特性. 第67回日本癌学会学術総会, 10月28-30日, 名古屋, 2008
105. 伊藤玲子, 濱谷清裕, 安井 弥, 中地 敬, 他. 原爆被爆者の大腸がんにおけるマイクロサテライト不安定性に関わる遺伝子変化の解析. 第67回日本癌学会学術総会, 10月28-30日, 名古屋, 2008
106. 多賀正尊, 濱谷清裕, 西 信雄, 安井 弥, 中地 敬, 他. 原爆被爆者で発生した非小細胞肺癌におけるp53遺伝子変異. 第51回日本放射線影響学会, 11月19-21日, 北九州, 2008
107. 楠 洋一郎, 林 奉権. マウス移植片対宿主病モデルにみられる造血系の遺伝的不安定性. 第38回日本免疫学会総会・学術集会, 12月1-3日, 京都, 2008
108. 楠 洋一郎, 中地 敬, 他. マウスGVHDモデルにおける遺伝的不安定性. 第31回日本造血細胞移植学会総会, 2月5-6日, 札幌, 2009
109. Nishi N, et al. Risk of second primary cancers among atomic bomb survivors. The 18th World Congress of Epidemiology, Port Alegre (Brazil), September 20-24, 2008
110. Toyoshima M, Kamiya K, et al. The Role of Rev1 in Tumorigenesis. International Workshop on Radiation Health Effects Research -47th ISTC Japan Workshop-, December 1-2, Nagasaki (Japan), 2008
111. 豊島めぐみ, 神谷研二, 他. 損傷乗り越えDNA合成酵素Rev1の突然変異誘発への寄与. 第49回原子爆弾後障害研究会, 6月8日, 長崎, 2008
112. 朴金蓮, 神谷研二, 他. REV1のdCMP転移活性の生化学的解析. 第49回原子爆弾後障害研究会, 6月8日, 長崎, 2008
113. 顧永清, 神谷研二, 他. Analysis of annealing activity of human PIF1 helicase. 第49回原子爆弾後障害研究会, 6月8日, 長崎, 2008
114. 増田雄司, 神谷研二. ヒトRAD6-RAD18によるPCNAのモノユビキチン化反応の解析. 日本遺伝学会第80回大会, 9月3-5日, 名古屋, 2008
115. 増田雄司, 神谷研二, 他. ヒトREV1の鋳型への結合と基質の識別に関するアミノ酸残基の解析. 第67回日本癌学会学術総会, 10月28-30日, 名古屋, 2008
116. 豊島めぐみ, 神谷研二, 他. 発がんにおける損傷乗り越えDNA合成酵素Rev1の役割. 第67回日本癌学会学術総会, 10月28-30日, 名古屋, 2008
117. 増田雄司, 神谷研二. ヒトRAD6-RAD18によるPCNAのユビキチン化反応の分子機構. 第51回日本放射線影響学会, 11月19-21日, 北九州, 2008
118. 豊島めぐみ, 楠 洋一郎, 神谷研二, 他. 損傷乗り越えDNA合成酵素Rev1の放射線応答, 放射線発がんにおける寄与. 第51回日本放射線影響学会, 11月19-21日, 北九州, 2008
- <平成19年(2007年)度>
119. Kuniyasu H, Yasui W, et al. Increased peritoneal metastasis of reg IV-transfected MKN28 gastric carcinoma cells. The 98th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Los Angeles, California (USA), April 14-18, 2007
120. Kodama M, Yasui W, et al. Vascular endothelial growth factor C stimulates progression of human gastric cancer via both autocrine and paracrine mechanisms. The 98th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Los Angeles, California (USA), April 14-18, 2007
121. Yasui W and Oue N. Identification of new serum marker for gastric cancer through SAGE data analysis. The 19th Federation of Asia and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists (FAOBMB) Conference, Symposium 12 "Gastric Carcinogenesis", Seoul (Korea),