

の解析が進めば、放射線発がんを始め一般の癌が発症する新しいメカニズムの解明が進むことが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 豊島めぐみ, 習 陽, 三家本隆宏, 渡邊敦光, 増田雄司, 本田浩章, 濱崎幹也, 楠 洋一郎, 神谷研二: 損傷乗り越えポリメラーゼ Rev1 の放射線発がんに与える影響. 広島医学 ; 63(4): 348-350, 2010.
2. 三家本隆宏, 豊島めぐみ, 習 陽, 本田浩章, 濱崎幹也, 楠 洋一郎, 神谷研二: 損傷乗り越えポリメラーゼ Rev1 の過剰発現が放射線による突然変異誘発に与える影響. 広島医学 ; 63(4): 345-347, 2010.
3. Tachibana N., Iwamoto T., Kawamura T., Masuda Y., Mori T., Kamiya K. : Generation and Evaluation of an Anti-REV1 Monoclonal Antibody. HIJM ; 59(3): 51-56, 2010.
4. Huang QM, Tomida S, Masuda Y, Arima C, Cao K, Kasahara T, Osada H, Yatabe Y, Akashi T, Kamiya K, Takahashi T, Suzuki M : Regulation of DNA Polymerase POLD4 Influences Genomic Instability in Lung Cancer. Cancer Research ; 70(21): 8407-8411, 2010.
5. 増田雄司, 笹谷-豊島めぐみ, 神谷研二: 放射線によるPCNAのモノユビキチン化の解析. 長崎医学会雑誌 ; 85(特集号): 249-251, 2010.
6. 笹谷-豊島めぐみ, 増田雄司, 神谷研二: 放射線応答における損傷乗り越えDNA合成の役割. 長崎医学会雑誌 ; 85(特集号): 239-241, 2010.
7. Watanabe, H., Toyoshima, M., Ishikawa, M., Kamiya, K. : Paternal monoenergetic neutron exposure results in abnormal sperm, and embryonal lethality and

transgenerational tumorigenesis in mouse F1 offspring. Oncol. Rep. ; 23(5): 1351-1360, 2010.

8. Toyoshima M., Honda H., Watanabe H., Masuda Y., Kamiya K. : Development of a sensitive assay system for tritium risk assessment using Rev1 transgenic mouse. Fusion Science and Technology, 2011, in press

2. 学会発表

1. 神谷研二: 放射線科学の将来展望について/日本放射線影響学会. (独)放医研ダイアログセミナー「放射線科学のこれからを考える」, 千葉市, 4/7/2010. (報告書, p.47-49)
2. 笹谷めぐみ, 本田浩章, 楠 洋一郎, 増田雄司, 神谷研二: 放射線分割照射によって誘発される胸腺リンパ腫発症メカニズムと損傷乗り越えDNA合成機構異常が及ぼす影響. 第6回広島大学・長崎大学連携研究事業カンファレンス-放射線災害医療の国際教育研究拠点に向けた機関連携事業 -, 長崎, 6/5/2010. (なし)
3. 笹谷-豊島めぐみ, 増田雄司, 神谷研二: 放射線応答における損傷乗り越えDNA合成の役割. 第51回原子爆弾後障害研究会, 長崎, 6/6/2010. (講演要旨集, p.26, 2010)
4. 神谷研二: がん研究入門コース, 1-1 発がん機構におけるゲノム安定性とDNA修復. 第69回日本癌学会学術総会, 大阪, 9/24/2010. (講演要旨集, p.414, 2010)
5. 笹谷めぐみ, 本田浩章, 増田雄司, 渡邊敦光, 神谷研二: Rev1の過剰発現は化学物質による発がんを促進する. 第69回日本癌学会学術総会, 大阪, 9/24/2010. (講演要旨集, p.524, 2010)
6. 鈴木 元, 富田秀太, 有馬千夏, 増田雄司, 神谷研二, 長田啓隆, 谷田部 恭, 黄 勤びょう, 高橋 隆: 肺小細胞癌に見られたPOLD4低発現. 第69回日本癌学会学術総会, 大阪, 9/24/2010. (講演要旨集,

p.525, 2010)

7. 浅川順一、上口勇次郎、金岡里充、中本芳子、辻 隆弘、三嶋秀治、三浦昭子、金子順子、羽場 博、今中正明、片山博昭、CULLINGS Harry, 神谷研二、中村典: DNA2次元電気泳動法を用いた放射線のラット未熟卵母細胞に及ぼす遺伝的影響評価: ヒト女性被曝の動物モデル実験. 日本放射線影響学会第53回大会, 京都市, 10/20/2010. (講演要旨集, p.116, 2010)
8. 笹谷めぐみ、本田浩章、濱崎幹也、楠 洋一郎、渡邊敦光、増田雄司、神谷研二: 放射線発がんにおける損傷乗り越えDNA合成酵素Rev1の及ぼす寄与. 日本放射線影響学会第53回大会, 京都市, 10/20/2010. (講演要旨集, p.146, 2010)

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

DNA修復遺伝子の発現異常によるがん特性の解明

研究分担者 宮川 清 東京大学大学院医学系研究科

研究要旨 DNA修復遺伝子は、放射線などの外的な原因によるゲノム損傷時に活性化されてゲノム安定性を維持することが知られているが、がんにおいてはそれらの発現異常によって多様ながん特性が生み出されることが想定されている。このようながんにおけるDNA修復に影響を与える可能性のある分子群の一つに、減数分裂特異的構造物であるシナプトネマ複合体の構成分子が存在する。我々は、その中で、造血器腫瘍や乳がんが発現する新たながん精巢抗原であるSYCE2の細胞機能に及ぼす影響を検討した。正常上皮細胞にSYCE2を発現させると、核内に局在するとともに、放射線やシスプラチンに対して細胞は抵抗性を獲得した。この結果より、SYCE2の発現はDNA二重鎖切断に対する修復機能を亢進させることが想定された。そこで、その修復機構の一つを構成する相同組換え修復の指標であるRAD51のDNA損傷依存性フォーカス形成と姉妹染色分体交換の頻度を測定したところ、これらは増加していた。また、染色体分配の異常によって生じる染色体の数的異常である異数体の増加も認められた。このようなDNA損傷応答経路の最も上流にはDNA損傷のセンサーであるATMが存在するために、この活性化の状況を検討したところ、その自己リン酸化が亢進していることが明らかとなった。以上の結果より、新たながん精巢抗原であるSYCE2の発現によって、ATMを入口とするDNA損傷応答経路が過剰に活性化され染色体不安定性が誘導されるとともに、放射線や化学療法に対する抵抗性がもたらされることが示唆された。

A. 研究目的

DNA修復遺伝子は、放射線や抗がん剤などの外的なストレスによって活性化され、これらによって誘導されるゲノム損傷を修復する。放射線による発がんの機序を考察する上では、これらの遺伝子の機能ががんの特性にどのように寄与するのかを理解することが極めて重要になる。

一方、このような遺伝子の機能異常は、放射線に起因するがんのみならず、多くのがんにおいて認められている。それらは発がんのみならずがんの進展にも寄与し、また治療の観点からは、放射線や化学療法の感受性にも大きな影響を及ぼしているものと考えられる。

DNA修復の視点から放射線発がんを考察する場合に、DNA切断とDNA修飾に対する修復は最も重要な機構と考えられる。前者に対しては、DNA二重鎖切断修復とDNA単鎖切断修復が、後者に対しては塩基除去修復やヌクレオチド除去修復が中心的な役割を担っていると考えられる。これらの修復

機構の中でも、放射線発がんの一つの特徴である多様な染色体異常を説明するためには、DNA切断に対する修復機構の異常がどのようにがんの特性に寄与するのかを理解することが、本研究課題においては必要とされる。

DNA切断の中でも直接的にがんの病態に関与するものは、より重篤な障害である二重鎖切断であり、それに対しては主に二つの修復経路、すなわち非相同末端結合と相同組換え修復が関与している。これらの機能異常とがんとの関係で知られていることとしては、遺伝子乳がん・卵巣がんの原因遺伝子であるBRCA1とBRCA2が相同組換え修復において重要な役割を果たすことである。これは二重鎖切断が正確に修復されない場合に、がんの病態に寄与する染色体異常が生成されやすくなることを示唆するものである。

このような遺伝性がんをモデルとしたDNA修復遺伝子の異常によるがん病態への寄与は、より広くのがんにおいても観察さ

れるのであろうか。この問題に対して長年にわたって検討が進められてきたが、非遺伝性のがんにおいて、このようなDNA修復異常の関与を示唆する知見は極めて乏しかった。特に、遺伝子の変異は、極めて頻度が少ないことが確認されている。その一方で、がん細胞における網羅的ゲノム解析の結果が示唆するように、多くのがんでは、DNA二重鎖切断が原因となる染色体異常が高い頻度で観察されている。それではこの染色体異常の原因をどのように説明すればよいのであろうか。

このような課題に取り組むために、我々は、がん細胞に特異的に発現してDNA二重鎖切断修復機能に影響を及ぼす分子の同定を開始している。正常細胞では生殖細胞にのみ発現し、体細胞では発現しないが、がんでは発現している分子群に、がん精巢抗原と命名されているものが存在する。その中に、減数分裂期に構成されるシナプトネマ複合体を形成する分子があることに着目し、これらのがん特性への関与を検討してきた。その結果、SYCE2と命名されている分子が、造血器腫瘍や乳がんが発現していることが判明したために、その細胞への影響を解析することによって、がんの特性にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを本研究の目的とした。

B. 研究方法

最初に、ヒト正常細胞及びがん細胞株を用いて、SYCE2のがんにおける発現パターンをRT-PCRによって解析する。プローブは精巢由来のcDNAからPCRによって増幅したものをを用いる。

次に、SYCE2が発現していない正常網膜由来上皮細胞をテロメラーゼ遺伝子の導入によって不死化した細胞に、精巢由来のこの遺伝子の発現ベクターを導入する。この細胞と野生株である非発現細胞を用いて、放射線照射とシスプラチン処理後のコロニー形成能を解析することによって、これらDNA損傷に対する感受性を評価する。染色体の数的異常を評価するために、2つの染色体のセントロメアに特異的なプローブを用いたFISHによる解析を行なう。

相同組換えの機能を評価するためには、放射線照射後の姉妹染色分体交換の頻度を測定する。また、相同組換えの中心的分子

であるRad51の、放射線照射後の核内におけるフォーカス形成を、蛍光免疫染色によって解析する。

DNA損傷応答経路の活性化の状況は、ATMに対する抗体で免疫沈降を行なった後に、ATM1981番セリンのリン酸化抗体を用いたウェスタン・ブロットによって評価する。

SYCE2のがんにおける発現の機序については、がん精巢抗原一般には低メチル化による関与が報告されていることから、メチル化阻害剤であるアザサイチジンを非発現細胞に添加して発現の変化を解析することによって検討する。

(倫理面への配慮)

既に株化された市販の細胞株を用いた研究であるために、倫理面での特別な配慮は必要ない。

C. 研究結果

ヒト各種がん細胞株では16細胞中8細胞において発現が認められた。正常組織で発現が認められる辜丸と比べることが可能なレベルの発現は、T細胞白血病と形質細胞リンパ腫において観察された。低レベルの発現は白血病、乳がん、子宮内膜がんでは認められた。

網膜上皮細胞では発現が認められなかったために、この細胞にSYCE2を発現させたところ、蛍光免疫染色によってこの分子は核内にびまん性に存在することが明らかとなった。放射線とシスプラチンに対する感受性については、発現細胞が非発現細胞の約2倍抵抗性となった。

相同組換え修復の指標である姉妹染色分体交換の頻度は、2Gy照射後、非発現細胞では1細胞あたり平均7.6であるものが、発現細胞では平均10と増加が認められた。また8Gy照射後のRad51の核内フォーカス形成については、非発現細胞においては平均50%程度の細胞であったものが、発現細胞では60%と増加していた。相同組換えは細胞周期ではS期からG2期においてはたらくために、これらの細胞の細胞周期における分布をFACSで解析したが、差異は認められず、これらの結果から発現細胞ではRad51の機能が亢進していることが示唆された。

染色体の数的異常については、染色体7番で非発現細胞では6%が発現細胞では

8.5%に、染色体17番で非発現細胞の4.5%が発現細胞では8.5%に増加していた。

ATMのセリン1981番のリン酸化は8Gyの放射線照射によって誘導されるが、発現細胞では有意に非発現細胞よりも亢進していた。

SYCE2のメチル化阻害による発現誘導は、2つの非発現がん細胞で検討したが、両方の細胞において低レベルの発現が誘導された。

D. 考察

SYCE2は、その発現が造血器腫瘍、乳がん、子宮内膜がんの細胞株で認められたことより、がん精巢抗原の一つと考えられる。SYCE2は減数分裂期のシナプトネマ複合体を構成する分子であるが、既に同じ複合体を構成するSYCP1とSYCP3については、がんにおける特異的な発現が報告されていることより、これらの分子群の多くはがん精巢抗原となるものと考えられる。

これらの遺伝子の発現機序については、がん組織における低メチル化の関与が提唱されている。その根拠としては、メチル化阻害剤で発現が誘導されるからであるが、SYCE2についても同様な機序によってがんにおいて発現するものと考えてよいであろう。

放射線とシスプラチンの感受性への影響については、SYCE2の発現はこれらのDNA損傷に対して細胞に抵抗性を誘導することが明らかとなった。この現象を説明するためには、これらの損傷に対する修復機能の評価が必要であるが、姉妹染色分体交換の頻度とRad51の核内フォーカス形成が、発現細胞で増加していることより、少なくともDNA二重鎖切断修復の中で、相同組換え修復機能はSYCE2の発現によって亢進しているものと考えられる。

DNA修復機能は損傷が生じてから直接的に活性化されるのではなく、損傷応答経路を介して活性化されるものと考えられている。その経路の最も上流に位置する分子がATMであり、その自己リン酸化によって活性化され、多くの下流の標的分子をリン酸化することによってゲノム損傷の情報を伝達する。SYCE2の発現細胞ではこの自己リン酸化が増強していることから、何らかの機序によってATMの機能が亢進している

と考えられる。一つの可能性としてはヒストンの修飾がATMの活性化を制御していることが考えられる。HMGN1の機能に依存するヒストンH3のリジン14番のアセチル化がATMの活性化に重要であることが2009年に報告されている。また、H3のリジン9番のトリメチル化がTip60のアセチルトラスフェレーゼ活性を介してATMの活性化に重要であることも同年に報告されている。このように、ゲノム損傷に応答する経路の活性化には、損傷そのもののみならず、クロマチン構造の変化も必要とされることが考えられる。SYCE2が、このような構造のどこに作用するのかわかりませんが、本研究の結果より、ATMの周辺においてゲノム損傷応答経路を活性化していることが十分に想定される。

がんの特性を考える上で、ゲノム損傷応答経路が活性化していることは、放射線治療や化学療法に対する抵抗性が誘導されていることを示唆する。SYCE2が発現しているがんについては、これらの治療に対する抵抗性が生じていることが想定されるために、今後は症例における検討が必要になる。

染色体の数的異常は、がんの進展に寄与することが想定される。この成因についてはまだ不明であるが、染色体分配のどの機構に影響を及ぼすのかわかりませんが今後検討する必要がある。

E. 結論

減数分裂特異的に発現するSYCE2は、本来はシナプトネマ複合体を構成する分子であるが、一部のがんにおいては低メチル化によって発現するがん精巢抗原である。その体細胞における発現は、DNA損傷のセンサーであるATMを介するDNA損傷応答経路を活性化することによって、DNA二重鎖切断修復機能を亢進するものと考えられる。その結果として、細胞は放射線やシスプラチンなどによる化学療法に対する抵抗性を獲得するとともに、染色体の数的異常も増加し、がんの進展が促進されるものと考えられる。このようなSYCE2のがん特性への寄与は、今後の個別化治療を発展する上で重要な情報となる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takaku M, Takahashi D, Machida S, Ueno H, Hosoya N, Ikawa S, Miyagawa K, Shibata T and Kurumizaka H. Single-stranded DNA catenation mediated by human EVL and a type I topoisomerase. *Nucleic Acids Res* 2010 38: 7579-7586.

Zhan H, Suzuki T, Aizawa K, Miyagawa K and Nagai R. Ataxia telangiectasia mutated (ATM)-mediated DNA damage response in oxidative stress-induced vascular endothelial cell senescence. *J Biol Chem* 2010 385: 29662-29670.

Suzuki HI, Hosoya N, Miyagawa K, Ota S, Nakashima H, Makita N and Kurokawa M. Erdheim-Chester disease: multisystem involvement and management with interferon-alpha. *Leuk Res* 2010 34: e21-24.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

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

研究分担者 林 奉権 （財）放射線影響研究所 放射線生物学/分子疫学部

研究要旨 C型肝炎ウイルス (HCV) 感染初期の免疫応答、感染後の経過（特に、HCVクリアランスまたは慢性肝炎への移行）、慢性肝炎から肝細胞がんへの進展の有無には、NK細胞およびCD8陽性細胞傷害性T細胞を動員する宿主免疫反応が関与しており、感染者がどのような経路をたどるかはこの反応の個人差に一部依存していると考えられる。今回我々は、*NKG2D*遺伝子ハプロタイプとHCV持続感染および肝細胞がん発生との関係を検討した。HCV持続感染については放射線影響研究所の成人健康調査コーホートで見出されたHCV持続感染者群134名とHCVクリアランス者群107名によるケース・コントロール研究を行い、肝細胞がんについては同コーホートで見出された肝細胞がん115症例および2,107名のサブコーホートによるケース・コーホート研究を行った。その結果、男女計の場合は放射線被曝と*NKG2D*遺伝子ハプロタイプのHCV持続感染への有意な影響は認められなかったが、特に女性において、放射線被曝の影響は認められないが、*NKG2D*ハプロタイプとHCV持続感染との関連があることが見出された(オッズ比3.7、95% CI: 1.1-12.5)。肝細胞がんについて行ったケース・コーホート解析の結果、対象者を被曝線量3カテゴリー（非被曝、0.7Gy未満の被曝、0.7 Gy以上の被曝）と*NKG2D*ハプロタイプの2カテゴリーとの組み合わせに分けると、参照カテゴリー（*HNK1/HNK1*で非被曝）に比べ、*LNK1*を持つ集団の中で最も高い被曝線量カテゴリー（0.7Gy以上）の組み合わせで肝発がんリスクが最大となった（RR = 4.3、95% CI: 1.0-18.0）。これらの結果から、*NKG2D*ハプロタイプによるNK活性およびCD8陽性細胞傷害性T細胞機能の差異がHCV感染後のHCVクリアランスあるいは持続感染の経路決定に影響すること、また肝発がんには*NKG2D*ハプロタイプのみならず放射線被曝も関与することが示唆された。

A. 研究目的

本研究は、原爆被爆者集団を対象としたコーホート研究のゲノム解析により、放射線関連発がんの遺伝的高危険群を同定するとともに、放射線影響と遺伝要因の相互作用に基づく発がんリスクの評価システムを構築することを主たる目的としている。C型肝炎ウイルス (HCV) 感染初期の免疫応答、感染後の経過（特に、HCVクリアランスまたは慢性肝炎への移行）、慢性肝炎から肝細胞がんへの進展の有無には、NK細胞およびCD8陽性細胞傷害性T細胞を動員する宿主免疫反応が関与しており、感染者がどのような経路をたどるかはこの反応の個人差に一部依存していると考えられる。今回我々は、NK細胞、CD8陽性細胞傷害性T細胞などに発現する細

胞表面レセプターである*NKG2D*に注目し、末梢血リンパ球の細胞傷害性（NK活性）と強く相関することを見出している*NKG2D*遺伝子ハプロタイプとHCV持続感染および肝細胞がん発生との関係を明らかにする目的で研究を行なった。

B. 研究方法

HCV持続感染については放射線影響研究所の成人健康調査コーホートで見出されたHCV持続感染者群134名とHCVクリアランス者群107名によるケース・コントロール研究を行い、肝細胞がんについては同コーホートで見出された肝細胞がん115症例および2,107名のサブコーホートによるケース・コーホート研究を行った。HCV抗体とHCV

RNAは、それぞれPHA法とアンプリコアHCV定性法および定量法で測定された。*NKG2D*遺伝子多型に関しては、*NKG2D*遺伝子の転写制御領域を中心に複数のSNPをTaqManアッセイによって同定した。同定した複数の*NKG2D*遺伝子多型部位の中から連鎖不平衡解析により見出されたハプロタイプ(*NKG2D hb1*)を解析に用いた。 χ^2 testを用いて慢性HCV感染者群とHCVクリアランス者群間の*NKG2D*ハプロタイプの頻度を比較、また、ロジスティック回帰分析により解析を行った。症例コーホート研究では追跡時間(年)または年齢のいずれかを基本の時間軸とするCox比例ハザードモデルを用いてがん発生の相対リスク(RR)を推定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国の疫学研究のガイドライン、ゲノム・遺伝子研究のガイドラインを遵守している。また、本研究に用いる血液試料は、医学研究およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する同意文書に基づいて収集したものである。また、その使用は放影研の人権擁護委員会および遺伝子研究に関する倫理委員の承認を得ている。

C. 研究結果

我々はこれまでに*NKG2D*遺伝子付近の5つの多型マーカーからなるハプロブロック*NKG2D hb1*、(対立遺伝子、*LNK1*:CTCCCと*HNK1*: GATGG)を見出し、NK活性と関連することを報告している(2006年、Cancer Research)。今回さらに、*NKG2D*ハプロタイプ別の集団についてNK細胞とCD8陽性の細胞傷害性T細胞の細胞表面に発現する*NKG2D*蛋白量をフローサイトメトリーにより調べた。その結果、*LNK1*を持つ集団(*LNK1/LNK1*または*LNK1/HNK1*)に比べ、*HNK1*をホモ接合型として持つ集団でNK細胞および細胞傷害性T細胞の細胞表面*NKG2D*蛋白発現量が高いことを確認した。次に、HCVクリアランス者群とHCV持続感染者群について、*NKG2D*遺伝子型とHCV感染後の経過との関連を調べた。その結果、*NKG2D*ハプロタイプで、高NK活性に関係する*HNK1/HNK1*ハプロタイプのHCVクリアランス者の割合(59%)に比べて、低NK活性に関係するアレル*LNK1*を持つ集団(*LNK1/LNK1*または*LNK1/HNK1*)のHCVクリアランス者の割合が低い傾向(42%)が認められた(表1)。年齢、性、市別、被曝放射線量、輸血歴を調整したロジスティック回帰分析の

表1 *NKG2D*ハプロタイプとHCV感染後経過との関連

	<i>HNK1/HNK1</i>	<i>LNK1/LNK1</i> または <i>LNK1/HNK1</i>		合計
		<i>LNK1/LNK1</i>	その他	
HCVクリアランス群 (HCV Ab+, HCV RNA-)	19 (59%)	79 (42%)	9 (47%)	107
HCV持続感染者群 (HCV Ab+, HCV RNA+)	13 (41%)	111 (58%)	10 (53%)	134
合計	32 (100%)	190 (100%)	19 (100%)	

P = 0.08

表2 HCV持続感染への*NKG2D*ハプロタイプの影響

要因	オッズ比 (95% 信頼区間)	
	男性 + 女性	女性のみ
年齢 (年)	0.97 (0.91 - 1.04)	0.98 (0.91 - 1.06)
性別 (女性/男性)	0.88 (0.46 - 1.68)	
市別 (長崎/広島)	1.06 (0.53 - 2.10)	1.56 (0.59 - 4.12)
放射線 (Gy)	1.46 (0.94 - 2.24)	1.53 (0.82 - 2.87)
輸血歴 (有/無)	1.35 (0.69 - 2.63)	1.21 (0.52 - 2.79)
<i>NKG2D</i> ハプロタイプ (<i>LNK1/LNK1</i> または <i>LNK1/HNK1</i> 対 <i>HNK1/HNK1</i>)	2.30 (0.93 - 5.72)	3.74 (1.12 - 12.49)

結果では、男女計の場合は放射線被曝と*NKG2D*遺伝子ハプロタイプのHCV持続感染への有意な影響は認められなかったが、特に女性において、放射線被曝の影響は認められないが、*HNK1/HNK1*ハプロタイプに比べて、*LNK1*を持つ集団でHCV持続感染のリスクが有意に増加することが見出された(オッズ比3.7、95% CI: 1.1-12.5) (表2)。

肝細胞がんについて行ったケース・コーホート解析の結果、対象者を被曝線量3カテゴリー(非被曝、0.7Gy未満の被曝、0.7 Gy以上の被曝)と*NKG2D*ハプロタイプの2カテゴリーとの組み合わせに分けると、参照カテゴリー(*HNK1/HNK1*で非被曝)に比べ、*LNK1*を持つ集団の中で最も高い被曝線量カテゴリー(0.7Gy以上)の組み合わせで肝発がんリスクが最大となった(RR = 4.3、95% CI: 1.0-18.0) (図1)。

D. 考察

*NKG2D*は、NK細胞、CD8+ 細胞傷害性T細胞などに発現する細胞表面レセプターであり、ウイルス感染やがんなどに対する免疫監視の主要な役割を担っていると考えられる。

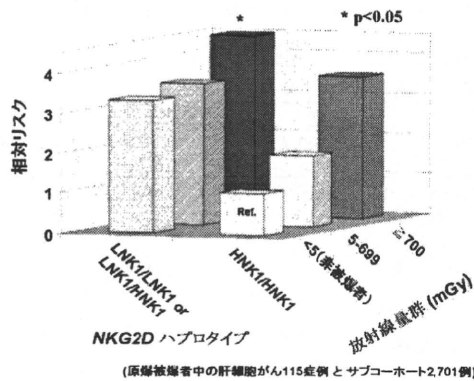


図1. 肝発がんリスクに及ぼすNKG2D遺伝子型と放射線被曝の影響

これまでに我々はNKG2D遺伝子型とNK活性との関連を明らかにしてきたが、本研究では、新たにNK細胞およびCD8陽性細胞傷害性T細胞の細胞表面のNKG2D蛋白発現量とNKG2D遺伝子型との関連、およびNKG2D遺伝子型とHCV感染との関連を明らかにした。これらの結果は、HCV感染後のNK細胞および細胞傷害性T細胞を介した免疫応答によりHCVのクリアランスあるいは持続感染にNKG2Dの遺伝子型が影響する可能性を示唆している。HCV持続感染になるリスクとNKG2D遺伝子型との関連が女性のみで有意であったことから、男性に影響が認められる喫煙、飲酒状況など、他の要因を加えた解析がさらに必要と考えられる。

原爆被爆者コーホートでの肝発がんリスクへのNKG2D遺伝子型と原爆放射線被曝の影響を調べた結果では、参照 (HNK1/HNK1で非被曝) 集団に比べ、最も高い被曝線量のLNK1遺伝子型を持つ集団で肝発がんリスクが最大となった。これらの結果から、NKG2DハプロタイプによるNK活性およびCD8陽性細胞傷害性T細胞機能の差異がHCV感染後のHCVクリアランスあるいは持続感染の経路決定に影響すること、また肝発がんにはNKG2Dハプロタイプのみならず放射線被曝も関与することが示唆された。

今回の肝発がんリスクへのNKG2D遺伝子型と原爆放射線被曝の影響を調べるための2,701名のサブコーホートでのNKG2D遺伝子型の頻度分布は、ハーディワイバークの平衡からずれていた。この可能性として、原爆被爆者の中のある特定のNKG2D遺伝子型を持つ集団でNK細胞に関連する働きに障害があったため、敗血症や感染症などによって早期に死亡し、その後の生存者集団に偏りが生じたことが考えられる。これらについてさらに

詳細な調査を行なう必要があるかもしれない。

E. 結論

NKG2Dの遺伝子型による細胞傷害活性の個人差がHCV感染後のHCVクリアランスあるいは持続感染に影響すること、また、放射線被曝による肝発がんリスクの増加に個人差がありNKG2D遺伝子型が遺伝因子の一つとして関与している可能性が示唆された。放射線被曝者におけるHCV感染経過と肝細胞がんに対する発がん感受性の個人差を評価する上で、NKG2D遺伝子型が重要な役割を果たすと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hayashi T, Kusunoki Y. Molecular genetics/epidemiology of cancer. *J Public Health Practice*, 74:738-43, 2010.

Kusunoki Y, Hamasaki K, Koyama K, Imai K, Hayashi T, Martin PJ, Nakachi K. Increased DNA damage in hematopoietic cells of mice with graft-versus-host disease. *Mutat Res*, 689:59-64, 2010.

Kusunoki Y, Yamaoka M, Kubo Y, Hayashi T, Kasagi F, Double EB, Nakachi K. T-cell immunosenescence and inflammatory response in atomic bomb survivors. *Radiat Res*, 174:870-6, 2010.

Kusunoki Y, Yamaoka M, Kubo Y, Hayashi T, Kasagi F, Nakachi K. Effects of atomic-bomb radiation on human immune responses. Report 25: A dose-dependent increase in the percentage of regulatory CD4 T cells. *Nagasaki Med J*; 85:282-6, 2010.

Kyoizumi S, Yamaoka M, Kubo Y, Hamasaki K, Hayashi T, Nakachi K, Kasagi F, Kusunoki Y. Memory CD4 T-cell subsets discriminated by CD43 expression level in A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol*, 86:56-62, 2010.

1. 学会発表

Hayashi T, Kusunoki Y, Morishita Y, Nagamura H, Maki M, Kubo Y, Yamaoka M, Hayashi I, Yoshida K, Imai K, Nakachi K. Attenuation of the immune system and elevated inflammatory markers caused by aging and atomic bomb radiation exposure. 1st Annual World Congress of Immunodiseases and Therapy, 15-18 May, Beijing, China.

Hayashi T, Morishita Y, Nagamura H, Maki M, Kusunoki Y, Yoshida K, Imai K, Cologne JB, Nakachi K. Genetic susceptibility to radiation-associated colon and rectum cancers among atomic-bomb survivors with special reference to the CD14 gene. 101st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR). 17-21 April 2010, Washington DC, USA.

Hayashi T, Morishita Y, Sora M, Yoshida K, Imai K, Hayashi I, Kusunoki Y, Nakachi K. High-throughput flow cytometric assay system of reactive oxygen species in blood cells. 14th International Congress of Immunology. 22-27 August 2010, Kobe, Japan.

Geyer SM, Hayashi T, Misumi M, Furukawa K, Kusunoki Y, Nakachi K. Methods for development of an immune scoring system. 14th International Congress of Immunology. 22-27 August 2010, Kobe, Japan.

Yoshida K, Ohishi W, Morishita Y, Nagamura H, Maki M, Sora M, Sasaki K, Chayama K, Fujiwara S, Kusunoki Y, Imai K, Nakachi K, Hayashi T. Effects of NKG2D and MICA genetic polymorphisms on hepatitis C virus infection. BIT's 1st World Congress of Virus and Infections. 31 July-03 August 2010, Busan, South Korea.

Morishita Y, Nagamura H, Maki M, Kusunoki Y, Yoshida K, Imai K, Nakachi K, Hayashi T. Effects of IL-10 gene polymorphisms on risk of radiation-associated cancers in atomic-bomb survivors. 1st Annual World Congress of Immunodiseases and Therapy. 15-17 May 2010 Beijing, China.

Hayashi T, Nakachi K, Yoshida K, Imai K, Cologne JB, Kyoizumi S, Kusunoki Y, Duple EB, Shore RE. Molecular epidemiology of radiation susceptibility to cancer among atomic-bomb survivors. 56th Annual Meeting of the Radiation Research Society. 25-29 September 2010 Maui, Hawaii, USA.

Duple EB, Nakamura N, Kusunoki Y, Kodama Y, Hayashi T, Nakachi K. Genetic and molecular research contributions, challenges, and opportunities. 52nd Annual Meeting of the American Society of Therapeutic Radiation Oncologists 31 October-4 November 2010 San Diego, California, USA.

Yoshida K, Ohishi W, Nakashima E, Fujiwara S, Akahoshi M, Kasagi F, Chayama K, Hakoda M, Kyoizumi S, Nakachi K, Hayashi T, Kusunoki Y. Enhanced T_H1 immunity in association with persistent infection of hepatitis C virus and progression of liver fibrosis.

Keystone Symposium "ImmunologicMemory, Persisting Cicrobes and Chronic Disease" 6-11 February 2011 Banff, Canada.

Hayashi T, Morishita Y, Nagamura H, Maki M, Cologne JB, Yoshida K, Imai K, Kyoizumi S, Kusunoki Y, Nakachi K. Genetic susceptibility to radiation-associated cancer occurred in atomic-bomb survivors. 10th Korea-Japan Cancer and Aging Symposium 14-15 February 2011 Tokyo.

Yoshida K, Ohishi W, Imai K, Maki M, Sasaki K, Chayama K, Kusunoki Y, Nakachi K, Hayashi T. Anticipation of natural course of HCV infection in terms of NKG2D and IL28B gene polymorphisms. 10th Korea-Japan Cancer and Aging Symposium. 14-15 February 2011 Tokyo.

大石和佳、吉田健吾、林 奉権、楠 洋一郎、藤原佐枝子、中島栄二、柘植雅貴、茶山一彰、C型肝炎ウイルス感染におけるHLA-DRB1とNKG2D遺伝子多型の影響。第46回日本肝臓学会総会 2010年5月27-28日 山形

林 奉権、吉田健吾、森下ゆかり、牧 真由美、佐々木圭子、長村浩子、今井一枝、楠洋一郎、中地 敬、原爆被爆者における放射線被曝と結腸直腸がん遺伝的感受性の検討—CD14 遺伝子多型。がん予防学術大会 2010 札幌 2010年7月15-16日 札幌

林 奉権、吉田健吾、今井一枝、楠 洋一郎、中地 敬、原爆被爆者の結腸直腸がんリスクとCD14 遺伝子多型および放射線被曝量との関連性 第69回日本癌学会学術総会 2010年9月22-24日 大阪

森下ゆかり、林 奉権、長村浩子、牧 真由美、吉田健吾、Cologne JB、今井一枝、楠洋一郎、中地 敬、原爆被爆者における放射線関連胃がんリスクに対するHLA-DRB1とIL-10 遺伝子多型の複合効果 第19回日本組織適合性学会大会 2010年9月17-19 東京

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

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

研究分担者 (財)放射線影響研究所 放射線生物学/分子疫学部 楠 洋一郎

研究要旨 原爆被爆者の赤血球グリコフォリンA (GPA) 遺伝子座の突然変異頻度は被ばく線量の増加に伴って上昇するが、その線量効果には大きな個人差がある。本分担研究では、放射線被曝による遺伝子障害感受性の遺伝的背景を検討する目的で、原爆被爆者のGPA突然変異頻度とDNA修復遺伝子の多型との関係を調べている。これまで、放射線誘発GPA突然変異頻度の個人差とP53BP1遺伝子の多型の関係を支持する結果が得られている。今年度は、この仮説をさらに強める目的で、P53BP1の下流にある遺伝子を検討した。その結果、GPA突然変異頻度と*cyclin D1*の遺伝子型との有意な関連 ($P = 0.013$) が認められ、P53BP1依存性DNA修復経路に関わる遺伝子機能の個人差が、放射線誘発遺伝子障害の感受性に影響を及ぼす可能性が示唆された。

A. 研究目的

放射線被ばくによる固形がん発生のリスク推定において、発がんに対する感受性の個体差はほとんど検討されていない。放射線による発がんリスクの高い集団を同定することは、原爆被爆者の健康管理や医療被ばくでの患者の防護の観点からも極めて重要である。本研究では、放射線被ばくによる遺伝子傷害ならびに発がん感受性の個体差の背景を分子疫学的に検討する。また、それにより、放射線発がん関わる分子の役割とその機能における個体差の意義について理解を深める。

我々の以前の調査では、赤血球グリコフォリンA (GPA) 遺伝子座の突然変異体頻度が高値を示した原爆被爆者では放射線発がんのリスクが高い可能性が示された。本研究では、この放射線被ばく後の体細胞遺伝子の変異性と固形がん発生の関係の分子基盤を探る目的で、DNA修復遺伝子の多型性と放射線誘発 GPA 変異体頻度との関連を解析する分子疫学的研究を遂行している。これまで、DNA修復遺伝子 *ATM*、*NBS1*、ならびに *P53BP1*の多型との関連を調べ、*P53BP1* 遺伝子の多型と放射線誘発 GPA 変異体頻度の関係を支持する結果が得られている。この仮説をさらに強める目的で、*P53BP1*の下流にある遺伝子の多型との関連を現在検

討しているが、予備的解析でGPA突然変異頻度と*cyclin D1*の遺伝子型との有意な関連認められている。

B. 研究方法

GPA 突然変異体頻度のデータは1988-1996年の約8年間で放射線影響研究所(放影研)成人健康調査対象者約1,700名について測定したものをを用いた。

SNPはTaqMan-Allelic Discrimination法を用いて解析し、がんを発生していない約800名について、遺伝子の多型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、ANCOVAにて検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国の疫学研究のガイドライン、ゲノム・遺伝子研究のガイドラインを遵守している。また、本研究に用いる血液試料は、医学研究およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する同意文書に基づいて収集したものである。また、その使用は放影研の人権擁護委員会および遺伝子研究に関する倫理委員の承認を得ている。

C. 研究結果

*P53BP1*の下流で細胞周期の調節に関係

する *cyclin D1* の 870 番目の塩基の SNP (rs9344) に G/G の遺伝子型を有する対象者と、その他の遺伝子型 (A/G or A/A) の対象者について、1 グレイ未満の低線量被ばく群 (図1) および 1 グレイ以上の高線量被ばく群 (図2) に分けて GPA 変異体頻度を比較した。

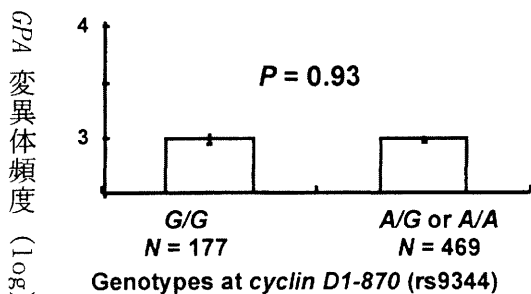


図1. 1 Gy 未満の被ばく者における *cyclin D1* 遺伝子型別の GPA 変異体頻度

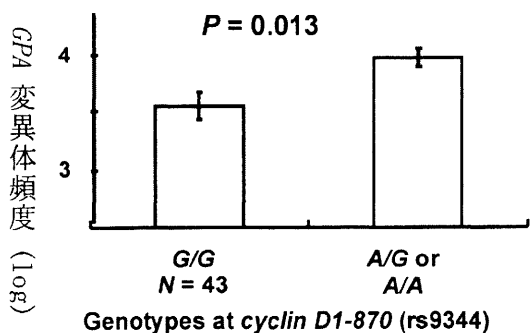


図2. 1 Gy 以上の被ばく者における *cyclin D1* 遺伝子型別の GPA 変異体頻度

その結果、低線量被ばく群 (図1) の GPA 変異体頻度には *cyclin D1* の遺伝子型との有意な関連は認められなかった。一方、高線量被ばく群 (図2) では、*cyclin D1* の 870 番目の塩基に G/G を有する被爆者では A/G あるいは A/A を有する被爆者に比べて GPA 変異体頻度は有意に低値であった ($P=0.013$)。したがって、*cyclin D1* の 870 番目の塩基の SNP は、バックグラウンドの GPA 変異体頻度には関係しないが、高線量放射線被ばくで誘発される GPA 変異体の頻度に影響を及ぼす可能性が示唆された。

D. 考察

昨年度までの調査で、P53BP1 の上流に位置すると考えられる ATM あるいは NBS1 の遺伝子型については GPA 突然変異頻度の原

爆放射線量効果関係に違いが見いだされなかった。今回、P53BP1 の下流に位置し、P53 依存性の細胞周期調節する *cyclin D1* の遺伝子型と放射線誘発 GPA 突然変異頻度の有意な関連が認められた。今回の結果は、放射線による遺伝子障害の個人差に DNA 修復関連遺伝子が関係するという仮説を支持する。とくに、P53BP1 ならびに *cyclin D1* が関与する細胞周期調節機構が放射線による遺伝子障害感受性に関係している可能性が示唆される。これらの遺伝子の多型に何らかの交互作用があるか検討することにより、この仮説をさらに検証していく予定である。

放射線誘発 GPA 突然変異頻度との関連が認められた P53BP1 ならびに *cyclin D1* の遺伝子型の違いが、実際にこれらの遺伝子機能の個人差に繋がっているのか実験的に検討する必要がある。我々は、 γ H2AX フォーカス形成を指標として個人の遺伝子障害感受性を評価する試験管内放射線感受性測定系を確立している。遺伝子修復過程において P53BP1 もフォーカスを形成することが知られているので、同様の実験系において試験管内放射線照射後の細胞内の P53BP1 機能の個人差を評価することが可能かもしれない。また、同じ実験系で放射線照射後の細胞周期を調べることにより、*cyclin D1* の遺伝子型の違いが DNA 修復と関連した細胞周期調節機能の個人差に関係するか検討できると考えられる。これらの試験管内実験を計画中である。

今後、他の修復遺伝子の多型や網状赤血球小核頻度などの他のゲノム不安定性指標との関係についても検討するとともに、固形がん発生リスクを遺伝子型別に評価する予定である。これらにより、ヒト放射線発がん機構の理解を深めるとともに、遺伝子障害感受性に基づく個人の発がんリスクの評価が可能になると考えられる。

E. 結論

原爆被爆者集団において、放射線誘発 GPA 突然変異頻度と *cyclin D1* の遺伝子型との有意な関連が認められ、P53BP1 およびその下流の DNA 修復経路に関わる遺伝子機能の個人差が、放射線誘発遺伝子障害の感受性に影響を及ぼす可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kusunoki Y, Hamasaki K, Koyama K, Imai K, Hayashi T, Martin PJ, Nakachi K. Increased DNA damage in hematopoietic cells of mice with graft-versus-host disease. *Mutat Res*, 2010; 689:59-64.

Kusunoki Y, Yamaoka M, Kubo Y, Hayashi T, Kasagi F, Douple EB, Nakachi K. T-cell immunosenescence and inflammatory response in atomic bomb survivors. *Radiat Res*, 2010; 174:870-6.

2. 学会発表

Kusunoki Y, Yoshida K, Hayashi T, Nakachi K. Increased T-cell populations with compromised/senescent phenotype in atomic-bomb survivors. 14th International Congress of Immunology, 22-27 August 2010, Kobe

Hamatani K, Mukai M, Hayashi Y, Takahashi K, Nakachi K, Kusunoki Y. Rearranged anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) gene found for the first time in adult-onset papillary thyroid cancer cases among atomic bomb survivors. The 14th International Thyroid Congress, 11-16 September 2010, Paris, France

Yoshida K, Ohishi W, Nakashima E, Fujiwara S, Akahoshi M, Kasagi F, Chayama K, Hakoda M, Kyoizumi S, Nakachi K, Hayashi T, Kusunoki Y. Enhanced T_H1 immunity in association with persistent infection of hepatitis C virus and progression of liver fibrosis. Keystone symposium "Immunologic memory, persisting microbes and chronic disease", 6-11 February 2011, Banff, Canada

楠 洋一郎, 山岡美佳, 久保美子, 林 奉権, 笠置文善, 中地 敬. 原爆放射線のヒト免疫応答に及ぼす影響。第25報: 制御性CD4T細胞の割合の被ばく線量依存性の増加。第51回 原子爆弾後障害研究会。2010/6/06 長崎

楠 洋一郎, 山岡美佳, 久保美子, 今井一枝, 吉田健吾, 大石和佳, 林 奉権, 中地 敬. 末梢血CD8TおよびNK細胞表面NKG2D発見

レベルの個人差と遺伝子型の関係。第20回日本サイトメトリー学会学術集会。2010/6/26-27 東京

楠 洋一郎, 久保美子, 山岡美佳, 吉田健吾, 林 奉権, 中島栄二. 原爆被爆者末梢血リンパ球における T_H1 および T_H2 細胞の割合の増加。第53回 日本放射線影響学会2010/10/20-22 京都

楠 洋一郎, 吉田健吾, 林 奉権, 今井一枝, 京泉誠之, 中地 敬. 放射線で誘発される赤血球グリコフォリンA突然変異体頻度の個人差とDNA修復遺伝子の多型に関する研究。第33回 日本造血細胞移植学会総会2011/3/09-10 松山

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

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Oue N, Noguchi T, Anami K, Sentani K, Sakamoto N, Uraoka N, Wakamatsu Y, Sasaki H and Yasui W	Serum concentration and expression of Reg IV in patients with esophageal cancer: age-related elevation of serum Reg IV concentration	Oncol Lett	2	235-239	2011
Sumida T, Kitadai Y, Shinagawa K, Tanaka M, Kodama M, Ohnishi M, Ohara E, Tanaka S, Yasui W and Chayama K	Anti-stromal therapy with imatinib inhibits growth and metastasis of gastric carcinoma in an orthotopic mouse model	Int J Cancer	128	2050-2062	2011
Saeki N, Saito A, Choi IJ, Matsuo K, Ohnami S, Totsuka H, Chiku S, Kuchiba A, Lee YS, Yoon KA, Kook MC, Park SR, Kim YW, Tanaka H, Tajima K, Hirose H, Tanioka F, Matsuno Y, Sugimura H, Kato S, Nakamura T, Nishina T, Yasui W, Aoyagi K, Sasaki H, Yanagihara K, Katai H, Shimoda T, Yoshida T, Nakamura Y, Hirohashi S and Sakamoto H	A functional SNP in MUC1, at chromosome 1q22, determines susceptibility to diffuse-type gastric cancer Short title: MUC1 is a gastric cancer susceptibility gene	Gastroenterol	140	892-902	2011

Qui W, Wang X, Leibowitz, Liu H, Barker N, Okada H, Oue N, <u>Yasui W</u> , Clevers H, Schoen RE, Yu J and Zhang L	Chemoprevention by nonsteroidal anti-inflammatory drug eliminates oncogenic intestinal stem cells via SMAC-dependent apoptosis	Proc Natl Acad Sci USA	107	20027-20032	2010
Takakura Y, Hinoi T, Oue N, Sasada T, Kawaguchi Y, Okajima M, Akyol A, Fearon ER, <u>Yasui W</u> and Ohdan H	CDX2 regulates multidrug resistance 1 gene expression in malignant intestinal epithelium	Cancer Res	70	6767-6778	2010
Sentani K, Oue N, Sakamoto N, Anami K, Naito Y, Aoyagi K, Sasaki H and <u>Yasui W</u>	Up-regulation of connexin 30 in intestinal phenotype gastric cancer and its reduction during tumor progression	Pathobiol	77	241-248	2010
Matsuda M, Sentani K, Noguchi T, Hinoi T, Okajima M, Matsusaki K, Sakamoto N, Anami K, Naito Y, Oue N and <u>Yasui W</u>	Immunohistochemical analysis of colorectal cancer with gastric phenotype: Ectopic expression of claudin-18 is associated with poor prognosis	Pathol Int	60	673-680	2010
Tanaka M, Kitadai Y, Kodama M, Shinagawa K, Sumida T, Tanaka S, Oue N, <u>Yasui W</u> and Chayama K	Potential role for vascular endothelial growth factor-D as an autocrine factor for human gastric carcinoma cells	Cancer Sci	101	2121-2127	2010
Kodama M, Kitadai Y, Sumida T, Ohnishi M, Ohara E, Tanaka M, Shinagawa K, Tanaka S, <u>Yasui W</u> and Chayama K	Expression of platelet-derived growth factor (PDGF)-B and PDGF-receptor β is associated with lymphatic metastasis in human gastric carcinoma	Cancer Sci	101	1984-1989	2010
Shinagawa K, Kitadai Y, Tanaka M, Sumida T, Kodama M, Higashi Y, Tanaka S, <u>Yasui W</u> and Chayama K	Mesenchymal stem cells enhance growth and metastasis of colon cancer	Int J Cancer	127	2323-2333	2010
Anami K, Oue N, Noguchi T, Sakamoto N, Sentani K, Hayashi T, Hinoi T, Okajima M, Graff JM and <u>Yasui W</u>	Search for transmembrane protein in gastric cancer by the Escherichia coli ampicillin secretion trap: expression of DSC2 in gastric cancer with intestinal phenotype	J Pathol	221	275-284	2010

Ueda T, Volinia S, Okumura H, Shimizu M, Taccioli C, Rossi S, Alder H, Liu CG, Oue N, <u>Yasui W</u> , Yoshida K, Sasaki H, Nomura S, Seto Y, Kaminishi M, Calin GA and Croce CM	Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis	Lancet Oncol	11	136-146	2010
Yamamoto H, Oue N, Sato A, Hasegawa Y, Yamamoto H, Matsubara A, <u>Yasui W</u> and Kikuchi A	Wnt5a signaling is involved in aggressiveness of prostate cancer and expression of metalloproteinase	Oncogene	29	2036-2046	2010
Sakamoto N, Oue N, Noguchi T, Sentani K, Anami K, Sanada Y, Yoshida K and <u>Yasui W</u>	Serial analysis of gene expression of esophageal squamous cell carcinoma: ADAMTS16 is up-regulated in esophageal squamous cell carcinoma	Cancer Sci	101	1038-1044	2010
Sentani K, Oue N, Noguchi T, Sakamoto N, Matsusaki K and <u>Yasui W</u>	Immunostaining of gastric cancer with neuroendocrine differentiation: Reg IV-positive neuroendocrine cells are associated with gastrin, serotonin, somatostatin and pancreatic polypeptide	Pathol Int	60	291-297	2010
Seko N, Oue N, Noguchi T, Sentani K, Sakamoto N, Hinoi T, Okajima M and <u>Yasui W</u>	Olfactomedin 4 (GW112, hGC-1) is an independent prognostic marker for survival in patients with colorectal cancer	Exp Ther Med	1	73-78	2010
Sakao Y, Okumura S, Mun M-y, Uehara H, <u>Ishikawa Y</u> and Nakagawa K	The impact of superior mediastinal lymph node metastases on prognosis in non-small cell lung cancer located in the right middle lobe	J Thorac Oncol	in press		2011
Migita T, Narita T, Asaka R, Miyagi E, Nagano H, Nomura K, Matsuura M, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Seimiya H and <u>Ishikawa Y</u>	Role of insulin-like growth factor binding proteins 2 in lung cancer: IGF independent anti-apoptotic effect via caspase-3	Am J Pathol	176	1756-1766	2010

Hiramatsu M, Ninomiya H, Inamura K, Nomura K, Takeuchi K, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Yamori T, Matsuura M, Morikawa T and <u>Ishikawa Y</u>	Activation status of receptor tyrosine kinase downstream pathways in primary lung adenocarcinoma with reference of KRAS and EGFR mutations	Lung Cancer	70	94-102	2010
Inamura K, Ninomiya H, <u>Ishikawa Y</u> and Matsubara O	Is the epidermal growth factor receptor status in lung cancers reflected in clinicopathologic features?	Arch Pathol Lab Med	134	66-72	2010
Hoshi R, Furuta N, Horai T, <u>Ishikawa Y</u> , Miyata S and Satoh Y	Discriminant model for cytologic distinction of large cell neuroendocrine carcinoma from small cell carcinoma of the lung	J Thorac Oncol	5	472-478	2010
Fujino T, Nomura K, <u>Ishikawa Y</u> , Makino H, Umezawa A, Aburatani H, Nagasaki K and Nakamura T	Function of EWS-POU5F1 in sarcomagenesis and tumor cell maintenance	Am J Pathol	176	1973-1982	2010
Inamura K and <u>Ishikawa Y</u>	Lung cancer progression and metastasis from the prognostic point of view	Clin Exp Metastasis	27	389-397	2010
Sakao Y, Okumura S, Mun M, Uehara H, <u>Ishikawa Y</u> and Nakagawa K	Prognostic heterogeneity in multilevel N2 non-small cell lung cancer patients: importance of lymphadenopathy and occult intrapulmonary metastases	Ann Thorac Surg	89	1060-1063	2010
Okada A, Shimmyo T, Hashimoto T, Kobayashi Y, Miyagi Y, <u>Ishikawa Y</u> , Nakagawa K, Hayashi J and Tsuchiya E	Predictive advantage of a cell type classification for pulmonary adenocarcinoma coupled with data for p53, K-ras and EGFR alterations	Cancer Sci	101	1745-1753	2010
Yanai H, Nakamura K, Hijioka S, Kamei A, Ikari T, <u>Ishikawa Y</u> , Shinozaki E, Mizunuma N, Hatake K and Miyajima A	Dlk-1, a cell surface antigen on foetal hepatic stem/progenitor cells, is expressed in hepatocellular, colon, pancreas and breast carcinomas at a high frequency	J Biochem	148	85-92	2010

Ohba T, Motoi N, Kimura Y, Okumura S, Kawabata K, Yoshizawa Y, Inase N and <u>Ishikawa Y</u>	Cytokeratin expression profiling is useful for distinguishing between primary squamous cell carcinoma of the lung and pulmonary metastases from tongue cancer	Pathol Int	60	575-580	2010
Dan S, Okamura M, Seki M, Yamazaki K, Sugita H, Okui M, Mukai Y, Nishimura H, Asaka R, Nomura K, <u>Ishikawa Y</u> and Yamori T	Correlating phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor efficacy with signaling pathway status: in silico and biological evaluations	Cancer Res	70	4982-4994	2010
Iwase H, Kurebayashi J, Tsuda H, Ohta T, Kurosumi M, <u>Miyamoto K</u> , Yamamoto Y and Iwase T	Clinicopathological analyses of triple negative breast cancer using surveillance data from the Registration Committee of the Japanese Breast Cancer Society	Breast Cancer	17	118-124	2010
Shimada Y, Nishimura M, Amasaki Y, Shang Y, Yamauchi K, Sawai T, Hirano S, Imaoka T, Yamada Y, <u>Takabatake T</u> , and Kakinuma S	Interaction of low dose radiation and other factors	Health Physics	100	278-279	2011
Ishida Y*, <u>Takabatake T</u> *(equally contributed), Kakinuma S, Doi K, Yamauchi K, Kaminishi M, Kito S, Ohta Y, Amasaki Y, Moritake H, Kokubo T, Nishimura M, Nishikawa T, Hino O and Shimada Y	Genomic and gene expression signatures of radiation in medulloblastomas after low-dose irradiation in <i>Ptch1</i> heterozygous mice	Carcinogenesis	31	1694-1701	2010
Iizuka D, Imaoka T, <u>Takabatake T</u> , Nishimura M, Kakinuma S, Nishimura Y and Shimada Y	DNA copy number aberrations and disruption of the p16Ink4a/Rb pathway in radiation-induced and spontaneous rat mammary carcinomas	Radiat Res	174	206-215	2010

Yamaguchi Y*, <u>Takabatake T</u> (*equally contributed), Kakinuma S, Amasaki Y, Nishimura M, Imaoka T, Yamauchi K, Shang Y, Miyoshi- Imamura T, Nogawa H, Kobayashi Y and Shimada Y	Complicated biallelic inactivation of <i>Pten</i> in radiation-induced mouse thymic lymphomas	Mutat Res	686	30-38	2010
Miyoshi-Imamura T, Kakinuma S, Kaminishi M, Okamoto M, <u>Takabatake T</u> , Nishimura Y, Imaoka T, Nishimura M, Murakami-Murofushi K and Shimada Y	Unique characteristics of radiation-induced apoptosis in the postnatally developing small intestine and colon of mice	Radiat Res	173	310-318	2010
Piao JL, Masuda Y and <u>Kamiya K</u>	Specific amino acid residues are involved in substrate discrimination and template binding of human REV1 protein	Biochem Biophys Res Commun	392	140-144	2010
Masuda Y, Piao JL and <u>Kamiya K</u>	DNA replication-coupled PCNA mono-ubiquitination and polymerase switching in a human in vitro system	J Mol Biol	396	487-500	2010
Watanabe H, Toyoshima M, Ishikawa M and <u>Kamiya K</u>	Paternal monoenergetic neutron exposure results in abnormal sperm, and embryonal lethality and transgenerational tumorigenesis in mouse F1 offspring	Oncol Rep	23	1351-1360	2010
Huang QM, Akashi T, Masuda Y, <u>Kamiya K</u> , Takahashi T and Suzuki M	Roles of POLD4, smallest subunit of DNA polymerase delta, in nuclear structures and genomic stability of human cells	Biochem Biophys Res Commun	391	542-546	2010
Toyoshima M, Honda H, Watanabe H, Masuda Y, <u>Kamiya K</u>	Development of a sensitive assay system for tritium risk assessment using Rev1 transgenic mouse	Fusion Science and Technology	in press		2011

Takaku M, Takahashi D, Machida S, Ueno H, Hosoya N, Ikawa S, <u>Miyagawa K</u> , Shibata T and Kurumizaka H	Single-stranded DNA catenation mediated by human EVL and a type I topoisomerase	Nucleic Acids Res	38	7579-7586	2010
Zhan H, Suzuki T, Aizawa K, <u>Miyagawa K</u> and Nagai R	Ataxia telangiectasia mutated (ATM)-mediated DNA damage response in oxidative stress-induced vascular endothelial cell senescence	J Biol Chem	385	29662-29670	2010
Suzuki HI, Hosoya N, <u>Miyagawa K</u> , Ota S, Nakashima H, Makita N and Kurokawa M	Erdheim-Chester disease: multisystem involvement and management with interferon-alpha	Leuk Res	34	e21-24	2010
<u>Kusunoki Y</u> , Yamaoka M, Kubo Y, <u>Hayashi T</u> , Kasagai F, Douple EB and Nakachi K	T-cell immunosenescence and inflammatory response in atomic-bomb survivors	Radiat Res	174	870-876	2010
<u>Kusunoki Y</u> , Hamasaki K, Koyama K, Imai K, <u>Hayashi T</u> , Martin PJ and Nakachi K	Increased DNA damage in hematopoietic cells of mice with graft-versus-host disease	Mutat Res	689	59-64	2010
Kyoizumi S, Yamaoka M, Kubo Y, Hamasaki K, <u>Hayashi T</u> , Nakachi K, Kasagi F and <u>Kusunoki Y</u>	Memory CD4 T-cell subsets discriminated by CD43 expression level in A-bomb survivors	Int J Radiat Biol	86	56-62	2010