

2013/3004A

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

放射線障害と宿主要因からみた発がんの分子基盤とその臨床応用に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 安井 弥

平成26年(2014年)5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

放射線障害と宿主要因からみた発がんの分子基盤とその臨床応用に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 安井 弥

平成26年(2014年)年5月

目 次

I. 総括研究報告

- 放射線障害と宿主要因からみた発がんの分子基盤とその臨床応用に関する研究 - 1
安井 弥

II. 分担研究報告

1. マイクロ RNA からみた放射線関連固形がんの特徴 ----- 18
安井 弥
2. 放射線二次がんの研究 ----- 26
石川雄一
3. 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 ----- 30
宮本和明
4. 放射線誘発乳腺腫瘍における放射線に特徴的なゲノム変異とメチル化異常 - 32
臺野和広
5. 放射線発がんにおける複製後修復機構の寄与 ----- 36
神谷研二
6. DNA 修復遺伝子の発現異常によるがん特性の解析 ----- 42
宮川 清
7. 放射線関連発がんに関与する遺伝要因の研究 ----- 46
林 奉権
8. 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 洋一郎 ----- 50

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 53

- IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 61

放射線障害と宿主要因からみた発がんの分子基盤とその臨床応用に関する研究

研究代表者 安井 弥 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 教授

研究要旨 放射線発がんの分子基盤を解明し、その成果をリスク評価や治療開発等の臨床応用に展開することを目的として研究を行なった。「放射線関連がんにおけるエピジェネティクス」の解析では、放射線影響研究所のLife Span Study (LSS) 集団に発生した胃がんにおけるmiR-24の発現解析から、被曝線量が100mGy以上の症例ではmiR-24高発現例が多いことが分かった。fukutinの発現では、被曝線量の高い症例では低い症例に比較して有意にfukutin陽性例が少なかった。これらは、新しい放射線関連がんのマーカーとなることが期待される。 α 粒子を放射する血管造影剤トトロラスト注入者に発生した肝癌におけるmiRNA発現パターンを一般の肝癌と比較したところ、トトロラスト肝癌は、一般の肝癌と異なるパターンを示した。乳がんにおけるlong non-coding RNAのメチル化異常を新たに同定した。「放射線障害による発がんモデルにおける検証」においては、放射線誘発乳がんラットモデルの検討で、放射線誘発乳がんの特徴的なメチル化異常を伴うがん関連遺伝子候補を複数同定した。乳がんにもみられるDNAメチル化異常は、主に発生や分化を調節する遺伝子に起こっていることが分かった。複製後修復機構と放射線発がんについては、RAD18は、放射線照射後のDNA損傷応答機構、G2/Mチェックポイントの活性化に関与し、細胞死や染色体異常形成に影響を及ぼすことが明らかにされた。RAD18をはじめとした修復機構に関わる遺伝子改変マウスを用いて、低線量率長期被ばくによる発がん研究を行うことにより、福島原発事故によるヒトへの発がんリスク評価の基礎資料となる情報を提供できることが期待できる。さらに、放射線などによるDNA損傷に応答して、E3ユビキチン・ライゲースであるMDM2-MDMX複合体の機能を促進してp53を負に制御する新たな経路が存在することが明らかとなった。この経路が活性化された場合には、細胞周期の進行において、DNA損傷を感知するチェックポイントの機能が低下し、ゲノム不安定性が高まることが観察された。「原爆被爆者コホートを用いた宿主要因と発がん」の研究では、*IL6R-208A/G*遺伝子型はsIL-6Rの血漿中レベルの個人差に関与する機能性遺伝子多型の可能性が考えられた。また、*IL6R*遺伝子型は細胞内ROSレベルの個人差にも関与し、遺伝的要因として原爆被爆者の放射線関連結腸直腸発がんに関与している可能性が示唆された。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では、原爆被爆者において、T細胞免疫老化の特徴であるTREC数の減少とテロメア長短縮は、肥満指標の増加と逆の関係を示し、2型糖尿病や脂肪肝の罹患と関連していた。本研究から得られた成果を活用することにより、放射線障害に対する具体的な評価法や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。

研究分担者

石川雄一

(財)がん研究会がん研究所・部長

宮本和明

東広島医療センター・医長

臺野和広

独立行政法人放射線医学総合研究所・

研究員

神谷研二

広島大学原爆放射線医科学研究所・

所長

宮川 清

東京大学大学院医学系研究科・教授

林 奉権

(財)放射線影響研究所・副部長

楠 洋一郎

(財)放射線影響研究所・部長

A. 研究目的

放射線は、原子力エネルギーや医療、産業等において広く利用されており、放射線の健康への影響とその管理は重要な課題である。放射線の医療における利用は、CTやMRIなどの疾病の診断とともにがん治療の大きな柱になっている一方で、外的要因として放射線治療後二次がんの発生への影響が懸念されている。2011年の東日本大地震・津波に伴う東京電力福島第一原子力発電所の事故においても、放射線の影響が懸念されており、作業員ならびに周辺住民の健康管理は、きわめて重要な課題である。被爆国として放射線障害に関する研究を蓄積し世界をリードするわが国には、放射線に関する安全・安心に資する学術情報を地域のみならず国際的に発信することが求められている。本研究は、放射線発がんの分子基盤を解明し、その成果をリスク評価や治療開発等の臨床応用に展開することを目的とし、以下の3つの観点から研究を実施する。

「放射線関連がんにおけるエピジェネティクス」では、microRNAおよびDNAメチル化の面から、高線量放射線被ばくである放射線治療後に発生した放射線二次がんと低

線量被ばく影響下の発がんである原爆被爆者に発生したがんを対象とし、通常のがんとの違いを遺伝子制御の面から検討する。放射線関連固形がんの特徴的異常を同定することにより、それを標的とした診断法・治療法・予防法の開発を目指すものである。

「放射線障害による発がんモデルにおける検証」としては、3つのモデル系を用いる。放射線照射により発症するラット放射線誘発乳がんモデルでは、がんメチル化異常を示す遺伝子領域を同定し、放射線誘発乳がんの特徴的なDNAメチル化を見いだすことで、放射線による発がん機構の理解と予防法構築に寄与するモデル系を確立する。また、点変異誘発機構の制御を担うREV1やRAD18やDNA損傷応答に関連するRad54Bの遺伝子改変細胞の解析により、放射線被ばくによる点変異誘発機構、ゲノム不安定性および発がん機構の解明を目指す。

「原爆被爆者コホートをを用いた宿主要因と発がん」の解析の内、炎症・免疫反応の個体差の遺伝的要因を探求する「表現型・遺伝子型ゲノム関連分析」は、本研究独自のアプローチであり、予防研究に有用な「変動する個別のリスクを表す代理指標」の開発が目的である。さらに、ゲノム不安定性、炎症生体指標と遺伝子型ゲノム関連分析により、放射線の影響と遺伝的要因の相互作用に基づく発がんリスクの評価システムの構築を目指す。

これらの研究成果を活用し、事故による放射線被曝、職業被曝や医療被曝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最終の目的である。

B. 研究方法

1) 放射線関連がんにおけるエピジェネティクス

1. マイクロ RNA からみた放射線関連固形がんの特徴 (安井)

被爆者に発生した胃がんにおけるmicroRNA発現と機能解析：放射線影響研究所のLife Span Study (LSS) 集団に発生し

た 56 例の FFPE 切片を使用した。miR-21, miR-24, miR-34a, miR-106a の発現レベルは、定量的 RT-PCR によって測定し、被曝線量、被曝時年齢、臨床病理学的事項との相関性を解析した。

胃がんにおける非翻訳 RNA をコードする超保存領域 (T-UCR) の発現解析: 28 種類の T-UCR について、胃がん細胞、胃がん組織と正常胃粘膜組織における発現を定量的 RT-PCR で解析し、発現低下する T-UCR については、メチル化との関連を検討した。

CAST 法で同定した分泌蛋白コード遺伝子 FKTN の被曝者に発生した胃がんにおける発現と機能解析: FKTN (fukutin) の発現は、通常集団に発生した胃がん 695 例と放射線影響研究所の LSS 集団に発生した胃がん 86 例について免疫染色 (一部は定量的 RT-PCR) で検討し、胃がん細胞株を用いて機能解析を行なった。

2. 放射線二次がんの研究 (石川)

トトロラスト被注入者 2 例 (60 才, 71 才: 肝線量率は各々 100, 270mGy/年, 潜伏期は 38, 35 年) に発生した肝細胞がんの FFPE 材料を用いて、網羅的 miRNA 解析を行ない、一般の肝細胞がん (HCV 陽性) と比較した。マイクロアレイは、Agilent 社 SurePrint G3 Human miRNA microarray 8x60K (v19), 1222 miRNA, 146 human viral miRNA (2027 probes) を使用した。

3. 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)

乳がん細胞株および乳がん組織を用い、long non-coding RNA のメチル化を解析した。さらに、がん転移に関連する遺伝子 DLX4 のエピジェネティックな異常の術後予後マーカーとしての意義を非小細胞肺癌症例において検討した。

2) 放射線障害による発がんモデルにおける検証

1. 放射線誘発乳腺腫瘍における放射線に特徴的なゲノム変異とメチル化

異常 (臺野)

乳がん高発系 Sprague-Dawley および低発系 Copenhagen ラットとの雑種第一代に放射線 (ガンマ線, 4Gy) を全身照射して発症した放射線誘発乳腺腫瘍と正常乳腺組織より抽出したゲノム DNA からメチル化 DNA を濃縮し、ラットカスタム CpG アイランドマイクロアレイ (約 8, 000 遺伝子に対応) にて、ゲノム DNA のメチル化パターンを解析した。また、3 および 7 週齢の Sprague-Dawley 雌ラットに、放射線 (ガンマ線, 2Gy) を全身照射して発症した乳腺腫瘍と、自然発症した乳腺がんおよび正常乳腺組織より抽出したゲノム DNA のメチル化パターンを同様に解析した。

2. 放射線発がんにおける複製後修復機構の寄与 (神谷)

ヒト繊維芽肉腫細胞株 HT1080 に、RAD18 に対する siRNA を導入し、放射線照射後の細胞応答、細胞周期の変化について検討した。細胞応答については、western blot にて RAD18, phospho-ATM, phospho-H2AX, 53BP1 の発現を検討した。細胞周期の変化は、BD FACS Canto II Flow Cytometer により解析した。フローサイトメーターによって、G1, S, G2/M 期の各細胞周期における細胞内 gH2AX の蛍光強度を計測した。さらに、放射線照射の後に IN Cell Analyzer を用いて細胞 1 個あたりの微小核形成頻度の計測を行った。

3. DNA 修復遺伝子の発現異常によるがん特性の解析 (宮川)

Rad54B の p53 に対する調節機構を解析することにより、ATM-p53 と拮抗して DNA 損傷応答を負に制御する経路を同定した。Rad54B が、p53 の分解を促進する MDM2 あるいは MDMX に結合する可能性を COS7 細胞にこれらの発現ベクターを一過性に導入することによって解析した。Rad54B の p53 への抑制作用について、ノックダウンによって Rad54B の発現レベルを低下させた場合の p53 タンパク質の安定性をプロット法により解析した。MDM2-MDMX の E3 ユビキチン・ライゲース活性への Rad54B の影響を

解析した。FACSによって、放射線照射後の細胞周期の分布をRad54Bのレベルの異なる細胞間で比較した。

3) 原爆被爆者コホートをを用いた宿主要因と発がん

1. 放射線関連発がんに関与する遺伝要因の研究 (林)

放射線影響研究所の成人健康調査対象者から収集した血液試料(血漿と血液細胞)を用いて細胞内ROS, 血漿中sIL-6R, mIL-6Rを測定した。さらに, IMGコホートについて, *IL6R*の遺伝子型別に結腸直腸がん発生リスクと放射線被曝との関係を調べた。細胞内ROSレベルの測定は, フローサイトメーターを用いて測定した。特に, CD4, CD8 T細胞のnaïve, central memory, effector memoryの細胞内活性酸素はCD3, CD4, CD8, CD45RAおよびCD62Lに対する抗体の組み合わせにより測定した。また, sIL-6RとmIL-6Rの測定を行なった。1981-2005年に追跡調査を行った免疫ゲノム(IMG)コホートの4,599名について, *IL6R*の遺伝子型別に結腸直腸がん発生リスクと放射線被曝との関係を調べた。

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)

放射線影響研究所の成人健康調査協力者1,073名より供与された末梢血より単核球分画を分離後, CD4 および CD8 T細胞, ナイーブ CD4 T細胞, メモリー CD4 T細胞, および CD8 T細胞をセルソーターで分取した。TREC数をリアルタイムPCRにて定量し, フローFISH法を用いてテロメア長を測定した。BMI, HbA1cレベル, CRPレベル, 肥満に関係する疾患, 飲酒・喫煙についての情報は, 成人健康調査から得られたものを使用した。統計解析は, 年齢, 性別, 被ばく放射線量(DS02), 飲酒量, 喫煙本数を考慮に入れた線形回帰分析を行った。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮については, ヒト由来試料を用いた遺伝子解析では, 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成13年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号:平成16年全部改定)に従って行なった。遺伝子組換え生物等使用実験を含む研究は, 「遺伝子組換え生物等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」(平成15年法律第97号), 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律施行規則」(平成15年財務省・厚生労働省・農林水産省・経済産業省・環境省令第1号)等に基づいて行なった。さらに, 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) 放射線関連がんにおけるエピジェネティックス

1. マイクロRNAからみた放射線関連固形がんの特徴 (安井)

LSS症例において, miR-24の発現レベルも, 性, 年齢, 進行度, 組織型と相関はなかったが, 被曝線量が100mGy以上の症例では100mGy以下の症例に比較し有意にmiR-24Highが多かった($P=0.0475$)。T-UCRに関しては, 胃がんではUc.416+A, 420+Aの発現が亢進し, Uc.118+A, 158+Aなど多くのT-UCRの発現は低下していた。Uc.158+Aの発現低下には, メチル化が関連していた。LSS症例86例におけるfukutinの発現は, 高分化腺がんによく, さらに, 被曝線量を10mGy, 100mGy, 500mGyの上下いずれに分けても, 被曝線量の高い症例では低い症例に比較して有意にfukutin陽性例が少なかった。FKTNノックダウンにより, 細胞増殖が有意に抑制された。

2. 放射線二次がんの研究 (石川)

トロトラスト被注入者に発生した肝がんのmiRNA発現パターンはよく一致していたが, 対照例の肝癌とは, そのパターンは大

大きく異なっていた。非腫瘍部組織においてもトロトラスト症例と対照例でmiRNA発現パターンは大きく異なっていた。階層クラスター解析では、独立したトロトラスト肝癌のクラスターは同定されなかったが、トロトラスト症例からの3個の検体と対照群からの4個の検体は別々にクラスターされた。トロトラスト肝癌と対照例の肝癌とでは、2027 probesのうち、 $p < 0.05$ で有意差のあるもの258個、 $p < 0.001$ で21個が同定された。

3. 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)

乳がんのエピジェネティックな異常として乳がんにおけるlong non-coding RNAのメチル化異常を新たに同定した。乳がん細胞株では9株中8株 (88%)、乳がん組織では45症例中37症例 (82%) に異常を検出した。がん転移に関連する遺伝子DLX4のメチル化と肺がんの予後との関連を解析した結果、Stage I 症例においてメチル化陽性例が陰性例に比較して有意に予後不良であった。

2) 放射線障害による発がんモデルにおける検証

1. 放射線誘発乳腺腫瘍における放射線に特徴的なゲノム変異とメチル化異常 (臺野)

乳がん高発系および低発系ラットとの雑種第一代に誘発された乳がんの解析では、放射線誘発乳がんにおいて高メチル化を示す遺伝子領域を109ヶ所、低メチル化を示す領域を135ヶ所見出した。DNAメチル化パターンによるクラスター分類では、Luminal Bタイプは、DNAメチル化異常の程度が大きく、他のサブタイプのがんと区別されることが分かった。DNAメチル化異常を伴う遺伝子の多くは、ホメオボックス遺伝子に代表されるような発生や分化を制御する転写因子であった。さらに、自然発症した乳がん、思春期前 (3週齢)、思春期後 (7週齢) の放射線被ばくにより誘発された乳がんにて特徴的に高メチル化を示す遺伝子領域を、

それぞれ146ヶ所、149ヶ所、36ヶ所、低メチル化を示す遺伝子領域を、96ヶ所、37ヶ所、321ヶ所抽出した。クラスター分類では、自然発症乳がん、思春期前、思春期後の放射線被ばくにより誘発された乳がんは、それぞれ別のクラスターに分類された。特に、思春期後の被ばくにより誘発された乳がんでは、ホルモン刺激にตอบสนองして、発現が変動する遺伝子が含まれていた。

2. 放射線発がんにおける複製後修復機構の寄与 (神谷)

RAD18siRNA処理細胞では、放射線照射後のgH2AXの蛍光強度が有意に低い値を示した。RAD18siRNA処理細胞で誘導されるリン酸化ATM、gH2AX、53BP1の核内フォーカス数は、コントロール細胞と比較して有意に低下する結果が得られた。RAD18の発現を抑制した細胞を用いて、放射線照射によって誘発される微小核頻度の計測を行ったところ、非照射時においては、コントロール細胞、RAD18siRNA処理細胞で検出される微小核頻度は同程度であった。放射線照射によって誘導される微小核頻度の定量では、コントロール細胞、RAD18siRNA処理細胞ともに、照射線量依存的に微小核頻度が増加し、各線量における微小核頻度は、RAD18siRNA処理細胞の方が、コントロールと比較して有意に高い値を示した。

3. DNA修復遺伝子の発現異常によるがん特性の解析 (宮川)

COS7細胞に、Rad54BとMDM2あるいはMDMXを過剰発現し、これらの結合を検討した結果、Rad54Bは両方のタンパク質と直接結合することが見いだされた。さらに、これらの結合を媒介する領域を検討したところ、Rad54BのATP加水分解活性に関係するSNF2ドメインの前半部分のみがMDM2とMDMX両方の結合に必要であることが判明した。Rad54Bのノックダウン細胞では、p53の発現が亢進しているが、それは分解抑制によることが見いだされた。MDM2、MDMX、Rad54Bのタンパク質を用いて、p53のユビキチン化反応を解析した結果、MDM2とMDMXによるユビキチン化を

Rad54Bが促進することが明らかとなった。さらに、放射線照射後、多くの細胞はG1期に集積するが、Rad54Bノックダウン細胞では、G1期への集積がコントロール細胞と比べてより促進されることが明らかとなった。

3) 原爆被爆者コホートをを用いた宿主要因と発がん

1. 放射線関連発がんに関与する遺伝要因の研究 (林)

細胞内O₂⁻レベルはリンパ球と顆粒球で女性に比べ男性で高く、年齢と放射線量に伴い増加していた。また、すべてのT細胞サブセットのO₂⁻レベルは女性に比べ男性で高く、年齢に伴い増加し、CD3陽性T細胞、特に、CD8陽性キラーT細胞で放射線量に伴い増加していた。健常者を*IL6R*遺伝子型により2群に分けたとき、*IL6R-A/A*に比べて*IL6R-A/G*または*IL6R-G/G*で血漿中sIL-6Rは有意に低値($P < 0.05$)を示す一方、単球、顆粒球、リンパ球、T細胞、CD4+ヘルパーT細胞のmIL-6Rは高値を示した($P < 0.05$)。さらに、IMGコホートを*IL6R*の遺伝子型2群と被曝線量3群 ($< 0.005\text{Gy}$ “非被曝”， $0.005\text{-}0.7\text{Gy}$ と $> 0.7\text{Gy}$)の組み合わせに分けると、参照群(*IL6R-A/A*で非被曝)に比べ、*IL6R-A/G*または*IL6R-G/G*の遺伝子型と最も高い被曝線量群の組み合わせで、結腸直腸がんの相対リスク(RR)が最大となった(RR = 2.05; 95% CI: 1.21-3.47)。

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)

CD4 TREC, CD8 TREC はいずれも、加齢で減少、男性より女性の方が高値で、放射線量、とは無関係であった。BMIとTREC数に逆の関連性が示唆され、糖尿病や脂肪肝で有意なTREC数の減少が認められた。CD4 TREC, CD8 TRECでは糖尿病と脂肪肝が影響していた。T細胞テロメア長については、肥満指標との関係を個別に回帰分析した結果、テロメア長はナイーブCD4 T細胞、メモリーCD4 T細胞、およびCD8 T細胞いずれにおいても、年齢、HbA1cレベルと

逆の関連性がみられた。さらには糖尿病や脂肪肝で有意なテロメア長の短縮が認められた。

D. 考察

放射線関連がんにおけるエピジェネティクスに関する研究では、主としてmiRNAなどの非翻訳RNAの発現解析ならびにメチル化異常の解析を行なった。

miR-24の発現レベルが高被曝群で有意に高いことが明らかとなった。miR-24は、E乳がんでは発現が亢進しており、EGFRをリン酸化し細胞増殖能、浸潤能を促進することが知られている。IL-6に誘導されるSTAT3により発現が誘導され、炎症との関わりが想定されている。miR-24の放射線発がんにおける役割ならびに炎症との関連は今後の検討課題である。一方、T-UCRに関しては、多くのT-UCRの発現は胃がんで抑制されていることが分かった。その内Uc.158+Aでは、発現がメチル化によって制御されていることが明らかとなった。また、少ないながらもがんで発現亢進を示すT-UCRが存在していた。これらT-UCRの発現と臨床病理学的事項および放射線被曝との比較により、発現プロファイルによる診断への応用の可能性が示唆される。CAST法で同定したFKTNは、fukutin蛋白をコードしており、福山型先天性筋ジストロフィーの原因遺伝子である。fukutinは分泌蛋白質であり、細胞ではゴルジに局在するが、がんにおける詳細は不明である。今回の検討では、被曝線量の高い症例では低い症例に比較して有意にfukutin陽性例が少なかった。機能解析とともに、なぜ被曝線量の多い胃がんでfukutin陽性例が少ないかを明らかにする必要がある。

肝細胞癌について、放射線誘発と推定されるトロトラスト注入後発症例と肝炎ウイルス抗体陽性例を比較して、放射線誘発signatureとなるmiRNA発現パターンの検出を試みた。その結果、腫瘍同士と比較で有意差のあるmiRNAを検出し、非腫瘍部分同士の比較でも大きな差が見られ、全検体を

用いた階層クラスタリングでも、トロトラスト例と対照例とに分かれた。このことから、トロトラスト例では、腫瘍でも非腫瘍部分でもmiRNAの発現パターンに対照例と差がある可能性が考えられた。しかし、トロトラストの検体では保存期間およびその状態からmiRNAが変性している可能性も否定できず、今後詳細に解析する必要がある。

乳がんのエピジェネティックな異常として、long non-coding RNAのメチル化異常を新たに同定した。被爆者乳がんでは、サブタイプとしてHER2陽性乳がんの頻度が多い傾向にあり、エピジェネティックな異常は放射線障害に基づくがん発生の重要な分子機構である可能性が高いと考えられる。我々が同定してきたエピジェネティックな異常は、放射線障害発がんメカニズムの一端を明らかにしたものである。

放射線障害による発がんモデルを用いた解析では、まず、自然発症および放射線で誘発されたラット乳がんにもみられるDNAメチル化異常は、主にホメオボックス遺伝子に代表されるような発生や分化を調節する転写因子に起こっていることが分かった。その結果、これらの乳がんにおいて、発生や分化シグナル経路の異常を引き起こしていると考えられる。DNAメチル化パターンによるクラスター分類でLuminal BタイプにDNAメチル化異常の程度が大きい結果となったが、ヒトでも同様のことが報告されている。一方、自然発症および被ばく時年齢の異なる放射線誘発乳がんそれぞれに、特徴的なゲノムDNAメチル化異常が存在することが分かった。これらの結果は、自然発症および放射線による乳腺の発がんにおいて、その標的となる細胞の種類や、DNAメチル化異常による発がんメカニズムが異なる可能性を示唆している。特に、思春期後の被ばくにより誘発されたラット乳がんでは、細胞増殖に関わる*Loxl*遺伝子の高メチル化と発現抑制が特徴的であった。今後は、原爆被爆者の検体等を用いた研究へと発展させ、放射線誘発がんの指標を得ることが出来れば、そのリスク推定をより正確

なものにできる可能性がある。

複製後修復機構は、様々なゲノム損傷に対応しゲノムを防護しその恒常性を維持する機構であるが、点突然変異誘発にも関与する。これまでの研究から、RAD6-RAD18複合体が複製後修復機構を制御していると考えられている。本年度の研究において、RAD18はG2/M期の細胞において放射線照射後に誘導される細胞応答機構に関与すること、RAD18は放射線照射後のゲノムの安定化に寄与することを明らかにした。RAD18は、G2期の細胞において、放射線によるDNA損傷部位に集積し、損傷修復に寄与し、細胞周期チェックポイントの誘導に関与すると考えられる。今後、複製後修復機構を制御するRAD18の放射線応答への寄与を解明することにより、複製後修復機構が放射線被ばく後のゲノム修復や突然変異誘発に果たす役割を明らかにすることができると考える。更なる研究が、放射線発がん機構の新しいメカニズム解明に役立つと期待され、放射線の発がんリスク評価や新たな放射線治療法の開発につながるといえる。

今回解析対象としたRad54Bは、DNA修復における役割を有することが知られていたタンパク質である。DNA修復機能の側からp53を制御する報告は極めて少ない。その意義を考察するには、Rad54Bがp53のどの機能を制御しているのかを理解することが必要である。本年度の研究成果によって、Rad54BがMDM2-MDMXによる分解経路という負の制御機構に関与することが明らかとなったことにより、DNA損傷が何らかの分子によって感知されてから、こちらの経路も活性化される可能性が示唆された。このようなDNA損傷応答におけるp53に対する正と負の制御機構の存在が明らかになることにより、チェックポイントと細胞死の選択に係る理解が深まっていくと思われる。Rad54B量の低下によりG1期チェックポイントが強化されたことは、Rad54Bの量が多いとG1チェックポイントが弱くなることを示唆している。この成果によって、放射線照射後のDNA損傷応答機構において、チ

チェックポイントの強さは微妙に制御され、その後の細胞の運命が決まる可能性が示唆された。この考え方は、放射線発がんの機序を明らかにするために重要であると考えられる。

過剰のROSの産生・蓄積は組織およびDNAに損傷を引き起こす一方、免疫関連細胞内のROS産生の減少は免疫能を低下させると考えられている。原爆被爆者コホートをを用いた宿主要因と発がんに関する解析において、*IL6R*遺伝子型がその蛋白発現に機能的な意味を持ち、放射線関連結腸直腸がんの発生リスクの個人差に関与している可能性が示唆された。今後、細胞内ROSと*IL6R*遺伝子型との関連の生物学的意義、及び*IL6R*遺伝子型、*IL-6R*蛋白産生とがん発生との関係を調べる必要がある。ある特定の*IL6R*遺伝子型の集団は、元々はs*IL-6R*レベルが低く、細胞内ROSレベルも低い集団ではあるが、放射線被曝の長期経過後の免疫機能が低下する年代に到達した際に、細胞内ROSレベルの顕著な変化が起こり、がんを発生する放射線関連発がんの遺伝的高危険群となる可能性が考えられる。これらの調査をさらに詳細に進めることにより、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が可能となる。さらに、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ことと期待される。

今回の研究では、CD4 TREC および CD8 TREC いずれにおいても放射線被ばくとの関連性は認められなかった。胸腺機能が著しく低下した高齢者において、しかも被ばく後60年以上を経て、放射線の T 細胞産生能に及ぼす影響を明らかにするのは難しいのかもしれない。被ばく後比較的早期に収集されたサンプル（例えば剖検胸腺組織）や動物モデルを用いた検討が必要と考えられる。一方、今回得られた研究結果は、肥満がヒト T 細胞免疫系の老化に関与していることを示している。肥満は炎症を誘発あるいは亢進し、ある種のがんを含む加齢関連疾患のリスクを増加させることが知ら

れている。また、T 細胞免疫系の老化は抗腫瘍免疫の減衰と関係すると考えられている。放射線被ばくによる発がんのメカニズムに、肥満とT 細胞免疫系の老化が関与する可能性が示唆される。

E. 結論

放射線発がんの分子基盤を解明し、その成果をリスク評価や治療開発等の臨床応用に展開することを目的とし、「放射線関連がんにおけるエピジェネティクス」、「放射線障害による発がんモデルにおける検証」、「原爆被爆者コホートをを用いた宿主要因と発がん」の観点から研究を行なった。

LSS症例に発生した胃がんにおけるmiR-24の発現解析から、被曝線量が100mGy以上の症例ではmiR-24高発現例が多いことが分かった。fukutinの発現では、被曝線量の高い症例では低い症例に比較して有意にfukutin陽性例が少なかった。これらは、新しい放射線関連がんのマーカーとなることが期待される。トロトラスト肝癌症例と肝炎ウイルスによる肝癌におけるmiRNAの発現パターンを比較した結果、腫瘍組織のみならず、非腫瘍組織でもmiRNAの発現に差が見られた。また、乳がんにおける long non-coding RNAのメチル化異常を新たに同定した。

放射線誘発乳がんラットモデルを用いた検討で、放射線で誘発された乳がんの特徴的なDNAメチル化異常が存在し、主に発生や分化シグナルの異常を引き起こしていると考えられた。放射線で誘発されたがんをDNAメチル化状態の変化により識別できる可能性が示唆された。複製後修復機構と発がんについては、RAD18は、放射線照射後のDNA損傷応答機構、G2/Mチェックポイントの活性化に関与し、細胞死や染色体異常形成に影響を及ぼすことが明らかにされた。放射線照射後の細胞のDNA損傷応答機構においては、p53の量を正に制御するATMを介する経路とともに、MDM2とMDMXによるp53の分解を促進する経路にDNA修復タンパク質が関与することが明らかとなった。

放射線照射後の細胞において、細胞死、ゲノム不安定性、発がんなどの細胞運命が決定されるものと考えられる。

原爆被爆者コホートをを用いた検討では、*IL6R-208A/G*遺伝子型はsIL-6Rの血漿中レベルの個人差に關与する機能性遺伝子多型の可能性が考えられた。また、*IL6R*遺伝子型は細胞内ROSレベルの個人差にも關与し、遺伝的要因として原爆被爆者の放射線關連結腸直腸発がんに関与している可能性が示唆された。また、原爆被爆者において、T細胞免疫老化の特徴であるTREC数の減少とテロメア長短縮は、肥満指標の増加と逆の關係を示し、2型糖尿病や脂肪肝の罹患と關連していた。本研究から得られた成果を活用することにより、放射線障害に対する具体的な評価法や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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Shinagawa K, Kitadai Y, Tanaka M, Sumida T, Onoyama M, Ohnishi M, Ohara E, Higashi Y, Tanaka S, Yasui W and Chayama K: Stroma-directed imatinib therapy impairs the tumor-promoting effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in an orthotopic transplantation model of colon cancer. *Int J Cancer* 132: 813-823, 2013
2. Hayashi T, Sentani K, Oue N, Ohara S, Teishima J, Anami K, Sakamoto N, Matsubara A and Yasui W: The search for secreted protein in prostate cancer by the *Escherichia coli* ampicillin secretion trap: Expression of NBL1 is highly restricted in prostate and related in progression. *Pathobiology* 80:60-69, 2013
3. Goto K, Oue N, Shinmei S, Sentani K, Sakamoto N, Naito Y, Hayashi T, Teishima J, Matsubara A and Yasui W: Expression of miR-486 is a potential prognostic factor after nephrectomy in advanced renal cell carcinoma. *Mol Clin Oncol* 1: 235-240, 2013
4. Nakayama H, Enzan H and Yasui W: Expression of podoplanin/D2-40 in pericryptal stromal cells in superficial colorectal epithelial neoplasia. *Med Mol Morphol* 46: 20-23, 2013
5. Shinmei S, Sakamoto N, Goto K, Sentani K, Anami K, Hayashi T, Teishima J, Matsubara A, Oue N Kitadai Y and Yasui W: MicroRNA-155 is a predictive marker for survival in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Int J Urol* 20:468-477, 2013
6. Mori R, Yoshida K, Tanahashi T, Yawata K, Kato J, Okumura N, Tsutani Y, Okada M, Oue N and Yasui W: Decreased FANCD1 caused by 5FU contributes to the increased sensitivity to oxaliplatin in gastric cancer cells. *Gastric Cancer* 16:345-354, 2013
7. Sentani K, Sakamoto N, Shimamoto F, Anami K, Oue N and Yasui W: Expression of olfactomedin 4 and claudin-18 in serrated neoplasia of the colorectum: A characteristic pattern is associated with sessile serrated lesion. *Histopathology* 62:1018-1027, 2013
8. Sawada T, Yashiro M, Sentani K, Oue N, Yasui W, Miyazaki K, Kai K, Fujita H, Nakamura K, Maeda K, Kakeji Y, Natsugoe S, Shirabe K, Nomura S, Shimada Y, Tomiya N, Hirakawa K and Maehara Y: New molecular staging with G-factors (VEGF-C and Reg IV) by supplementing TNM classification in colorectal cancers. *Oncol Rep* 30:2609-2616, 2013
9. Taga M, Eguchi H, Shinohara T, Takahashi K, Ito R, Yasui W, Nakachi K, Kusunoki Y and Hamatani K: Improved PCR amplification for molecular analysis using

- DNA from long-term preserved formalin-fixed, paraffin-embedded lung cancer tissue specimens. *Int J Clin Exp Pathol* 6:76-79, 2013
10. Onoyama M, Kitadai Y, Tanaka Y, Yuge R, Shinagawa K, Tanaka S, Yasui W and Chayama K: Combining molecular targeted drugs to inhibit both cancer cells and activated stromal cells in gastric cancer. *Neoplasia* 15:1391-1399, 2013
 11. Reynolds A, Wharton N, Parris A, Mitchell E, Sobolewski A, Bigwood L, El Hadi A, Munsterberg A, Kewis M, Speakman C, Stebbings W, Wharton R, Sargen K, Tighe R, Jamieson C, Hernon J, Kapur S, Oue N, Yasui W and Williams M: Canonical Wnt signals with suppressed TGFbeta/BMP pathways promote renewal of the native human colonic epithelium. *Gut* 63:610-623, 2014
 12. Oue N, Anami K, Schetter AJ, Moehler M, Okayama H, Khan MA, Bowman ED, Mueller A, Schad A, Shimomura M, Hinoi T, Aoyagi K, Sasaki H, Okajima M, Ohdan H, Galle PR, Yasui W and Harris CC: High miR-21 expression from FFPE tissues is associated with poor survival and response to adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Int J Cancer* 134:1926-1934, 2014
 13. Uraoka N, Oue N, Sakamoto N, Sentani K, Oo HZ, Naito Y, Noguchi T and Yasui W: NRD1, which encodes nardilysin protein, promotes esophageal cancer cell invasion through induction of MMP2 and MMP3 expression. *Cancer Sci* 105:134-140, 2014
 14. Sakamoto N, Naito Y, Oue N, Sentani K, Uraoka N, Oo HZ, Yanagihara K, Aoyagi K, Sasaki H and Yasui W: MiR-148a is down-regulated in gastric cancer, targets MMP7 and indicates tumor invasiveness and poor prognosis. *Cancer Sci* 105:236-243, 2014
 15. Naito Y, Sakamoto N, Oue N, Yashiro M, Sentani K, Yanagihara K, Hirakawa K and Yasui W: MicroRNA-143 regulates collagen type III expression in stromal fibroblasts of scirrhous type gastric cancer. *Cancer Sci* 105:228-235, 2014
 16. Oo HZ, Sentani K, Sakamoto N, Anami K, Naito Y, Oshima T, Yanagihara K, Oue N and Yasui W: Identification of novel transmembrane proteins in scirrhous type gastric cancer by Escherichia coli ampicillin trap (CAST) method: TM9SF3 participates in tumor invasion and serves as a prognostic factor. *Pathobiology* 81:138-148, 2014
 17. Shinmei S, Hayashi T, Sakamoto N, Goto K, Sentani K, Matsubara A, Oue N, Kuniyasu H and Yasui W: Identification of PRL1, a novel diagnostic and therapeutic target for castration resistant prostate cancer by the Escherichia Coli ampicillin secretion trap (CAST) method. *Urologic Oncology* (in press)
 18. Goto K, Oue N, Hayashi T, Shinmei S, Sakamoto N, Sentani K, Teishima J, Matsubara A and Yasui W: Expression of novel biomarkers identified by Escherichia coli ampicillin secretion trap: Oligophrenin-1 is associated with cell adhesion and migration in prostate cancer. *Pathobiology* (in press)
 19. Oo HZ, Sentani K, Sakamoto N, Anami K, Naito Y, Uraoka N, Oshima T, Yanagihara K, Oue N and Yasui W: Overexpression of ZDHHC14 promotes migration and invasion of scirrhous type gastric cancer. *Oncol Rep* (in press)
 20. Oue N, Naito Y, Hayashi T, Takigahira M, Kawano-Nagatsuma A, Sentani K, Sakamoto N, Oo HZ, Uraoka N, Yanagihara K, Ochiai A, Sasaki H and Yasui W: Signal peptidase complex 18, encoded by SEC11A, contributes to progression via TGF- α secretion in gastric cancer. *Oncogene* (in press)
 21. Ono H, Motoi N, Nagano H, Miyauchi E,

- Ushijima M, Matsuura M, Okumura S, Nishio M, Hirose T, Inase N, Ishikawa Y. Long non-coding RNA HOTAIR is relevant to cellular proliferation, invasiveness and clinical relapse in small cell lung cancer. *Cancer Med*. 2014 Mar 3. doi: 10.1002/cam4.220. [Epub ahead of print]
22. Hamanaka W, Motoi N, Ishikawa S, Ushijima M, Inamura K, Hatano S, Uehara H, Okumura S, Nakagawa K, Nishio M, Horai T, Aburatani H, Matsuura M, Iwasaki A, Ishikawa Y. A subset of small cell lung cancer with low neuroendocrine expression and good prognosis: a comparison study of surgical cases to inoperable cases with biopsy. *Hum Pathol* (in press)
23. Ueno H, Konishi T, Ishikawa Y, Shimazaki H, Ueno M, Aosasa S, Saiura A, Hase K, Yamamoto J. Histological categorization of fibrotic cancer stroma in the primary tumor is an independent prognostic index in resectable colorectal liver metastasis. *Am J Surg Pathol* (in press)
24. Kenmotsu H, Niho S, Ito T, Ishikawa Y, Noguchi M, Tada H, Sekine I, Watanabe S-i, Yoshimura M, Yamamoto N, Oshita F, Kubota K, Nagai K. A pilot study of adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for completely resected high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma (large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung cancer). *Lung Cancer* (in press).
25. Zhou H, Tamura T, Kusaka Y, Suganuma N, Subhannachart P, Vijitsanguan C, Noisiri W, Hering KG, Akira M, Itoh H, Arakawa H, Ishikawa Y, Kumagai S, Kurumatani N. Evaluation of the efficacy of the guideline on reading CT images of malignant pleural mesothelioma with reference CT films for improving the proficiency of radiologists. *Eur J Radiol*. 2013 Jan;82(1):169-76. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.05.022
26. Ninomiya H, Kato M, Sanada M, Takeuchi K, Inamura K, Motoi N, Nagano H, Nomura K, Sakao Y, Okumura S, Mano H, Ogawa S, Ishikawa Y. Allelotypes of lung adenocarcinomas featuring ALK fusion demonstrate fewer onco- and suppressor gene changes. *BMC Cancer*. 2013 Jan 5;13(1):8. doi:10.1186/1471-2407-13-8
27. Sato T, Kaneda A, Tsuji S, Isagawa T, Yamamoto S, Fujita T, Yamanaka R, Tanaka Y, Nukiwa T, Marquez VE, Ishikawa Y, Ichinose M, Aburatani H. PRC2 overexpression and PRC2-target gene repression relating to poorer prognosis in small cell lung cancer. *Sci Rep*. 2013 May 29;3:1911. doi: 10.1038/srep01911.
28. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, Oshima K, Morita H, Hattori M, Honda K, Ishikawa Y, Hara E, Ohtani N. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*. 2013 Jul 4; 499(7456):97-101. doi: 10.1038/nature12347. Epub 2013 Jun 26.
29. Ichikawa K, Fujimori T, Moriya T, Ochiai A, Yoshinaga S, Kushima R, Nagahama R, Ohkura Y, Tanaka S, Ajioka Y, Hirata I, Tanaka M, Hoshihara Y, Kinoshita Y, Sasano H, Iwashita A, Tomita S, Hirota S, Yao T, Fujii S, Matsuda T, Ueno H, Ishikawa Y, Takubo K, Fukushima N, Sugai T, Iwafuchi M, Imura J, Manabe T, Fukayama M. Digestive Disease Management in Japan: A Report on The 6th Diagnostic Pathology Summer Fest in 2012. *Digestion*. 2013 Sep 18;88(3):153-160. doi: 10.1159/000355330 [Epub ahead of print]
30. Miyanaga A, Shimizu K, Noro R, Seike M, Kitamura K, Kosaijira S, Minegishi Y,

- Shukuya T, Yoshimura A, Kawamoto M, Tsuchiya S, Hagiwara K, Soda M, Takeuchi K, Yamamoto N, Mano H, Ishikawa Y, Gemma A. Activity of EGFR-tyrosine kinase and ALK inhibitors for EML4-ALK-rearranged non-small-cell lung cancer harbored coexisting EGFR mutation. *BMC Cancer*. 2013 May 29;13:262. doi: 10.1186/1471-2407-13-262.
31. Kawano Y, Ohyanagi F, Yanagitani N, Kudo K, Horiike A, Tanimoto A, Nishizawa H, Ichikawa A, Sakatani T, Nakatomi K, Hagiwara S, Ninomiya H, Motoi N, Ishikawa Y, Horai T, Nishio M. Pemetrexed and cisplatin for advanced non-squamous non-small cell lung cancer in Japanese patients: phase II study. *Anticancer Res*. 2013 Aug;33(8):3327-33.
32. Izumiyama-Shimomura N, Nakamura KI, Aida J, Ishikawa N, Kuroiwa M, Hiraishi N, Fujiwara M, Ishikawa Y, Inoshita N, Yonese J, Matsuura M, Poon SS, Arai T, Takubo K. Short telomeres and chromosome instability prior to histologic malignant progression and cytogenetic aneuploidy in papillary urothelial neoplasms. *Urol Oncol*. 2013 Mar 16. pii: S1078-1439 (13)00002-1. doi: 10.1016/j.urolonc. 2012.12.005. [Epub ahead of print]
33. Asada K, Ando T, Niwa T, Nanjo S, Watanabe N, Okochi-Takada E, Yoshida T, Miyamoto K, Enomoto S, Ichinose M, Tsukamoto T, Ito S, Tatematsu M, Sugiyama T, Ushijima T: FHL1 on chromosome X is a single-hit gastrointestinal tumor-suppressor gene and contributes to the formation of an epigenetic field defect. *Oncogene* 32: 2140—2149, 2013
34. Okochi-Takada E, Hattori N, Tsukamoto T, Miyamoto K, Ando T, Ito S, Yamamura Y, Wakabayashi M, Nobeyama Y, Ushijima T. ANGPTL4 is a secreted tumor suppressor that inhibits angiogenesis. *Oncogene*. 2013 May 20 (in press)
35. Daino K, Imaoka T, Morioka T, Tani S, Iizuka D, Nishimura M and Shimada Y. Loss of the BRCA1-interacting helicase BRIP1 results in abnormal mammary acinar morphogenesis. *PLoS ONE* 8:e74013 (2013)
36. Shimura T, Sasatani M, Kamiya K, Hamada N, Kunugita N: Nuclear accumulation of cyclin D1 following long-term fractionated exposures to low-dose ionizing radiation in normal human diploid cells. *Cell cycle*, in press.
37. Nagataki S., Takamura N., Kamiya K, Akashi M.: Measurements of individual radiation doses in residents living around the Fukushima Nuclear Power Plant. *Radiat Res.*, 180(5): 439-447, 2013.
38. Gu Y., Wang J., Li S, Kamiya K., Chen X., Zhou P.: Determination of the biochemical properties of full-length human PIF1 ATPase. *Prion*, 7(4): 341-347, 2013.
39. Tomida J, Itaya A, Shigechi T, Unno J, Uchida E, Ikura M, Masuda Y, Matsuda S, Adachi J, Kobayashi M, Meetei AR, Maehara Y, Yamamoto K, Kamiya K, Matsuura A, Matsuda T, Ikura T, Ishiai M, Takata M.: A novel interplay between the Fanconi anemic core complex and ATR-ATRIP kinase during DNA cross-link repair. *Nucleic Acids Res.*, 5; 41(14): 6930-6941, 2013.
40. Fujii Y, Genet MD, Roybal EJ, Kubota N, Okayasu R, Miyagawa K, Fujimori A, Kato TA: Comparison of the bromodeoxyuridine-mediated sensitization effects between low-LET and high-LET ionizing radiation on DNA double-strand breaks. *Oncol Rep* 29:2133-2139, 2013
41. Enomoto A, Fukasawa T, Takamatsu N, Ito M, Morita A, Hosoi Y, Miyagawa K: The HSP90 inhibitor 17-allylamino-17-

- demethoxygeldanamycin modulates radiosensitivity by downregulating serine/threonine kinase 38 via Sp1 inhibition. *Eur J Cancer* 49:3547-3558, 2013
42. Yoshida Y, Nakashima E, Kubo Y, Yamaoka M, Kyoizumi S, Hayashi T, Ohishi W, Kusunoki Y: Inverse Associations between Obesity Indicators and Thymic T-cell Production Levels in Aging Atomic-bomb Survivors. *PLoS One*, 2014 ;9:e91985
 43. Hayashi T, Ito R, Cologne J, Maki M, Morishita Y, Nagamura H, Sasaki K, Hayashi I, Imai K, Yoshida K, Kajimura J, Kyoizumi S, Kusunoki Y, Ohishi W, Fujiwara S, Akahoshi M, Nakachi K: Effects of *IL10* haplotype and atomic-bomb radiation exposure on gastric cancer risk. *Radiat Res.* 180:60-9, 2013
 44. Ohishi W, Cologne JB, Fujiwara S, Suzuki G, Hayashi T, Niwa Y, Akahoshi M, Ueda K, Tsuge M and Chayama K: Serum Interleukin-6 Associated with Hepatocellular Carcinoma Risk: A Nested Case-Control Study. *Int J Cancer* 134:154-163, 2013
 45. Yoshida K, Kusunoki Y, Cologne JB, Kyoizumi S, Maki M, Imai K, Nakachi K and Hayashi T: Radiation-dose response of glycoprotein A somatic mutation in erythrocytes associated with gene polymorphisms of p53 binding protein 1. *Mutat Res.* 755:49-54, 2013
 2. Oue N, Hayashi T, Yakigahara M, Nagatsuma A, Sentani K, Sakamoto N, Anami K, Uraoka N, Naito Y, Yanagihara K, Ochiai A, Sasaki H and Yasui W: SEC11A contributes to malignant progression through promotion of EGF and TGF- α secretion. The 104th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Washington D.C., Maryland (USA), April 4-10, 2013
 3. Oo HZ, Sakamoto N, Uraoka N, Anami K, Sentani K, Oue N, Yanagihara K and Yasui W: ZDHHC14, a potential regulator of peritoneal dissemination of scirrhous type gastric carcinoma, identified by CAST method. The 104th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Washington D.C., Maryland (USA), April 4-10, 2013
 4. Yasui W: Biomarker for gastric cancer. Commemorative Symposium for the 2nd anniversary of SNUCH (Seoul National University Cancer Hospital), **Special Lecture**, Seoul (Korea), April 12-13, 2013
 5. Hayashi T, Sentani K, Black PC, Goto K, Shinmei S, Teishima J, Anami K, Yasui W and Matsubara A: TSPAN8 expression in renal cell carcinoma is a poor prognostic factor and a novel therapeutic target. Annual Meeting of the American Urological Association 2013, San Diego, California (USA), May 4-8, 2013
 6. Yasui W: HP and carcinogenesis –Pathogenesis and novel diagnostic and therapeutic target. 10th International Gastric Cancer Congress, **Symposium 2** “HP and Carcinogenesis”, Verona (Italy), June 19-22, 2013
 7. Sakamoto N, Naito Y, Oue N, Sentani K, Uraoka N, Oo HZ, Yanagihara K, Aoyagi K, Sasaki H and Yasui W: miR-148a, down-regulated in gastric cancer, targets MMP7 and participates in tumor invasion and poor prognosis. 10th International Gastric

学会発表

1. Naito Y, Sakamoto N, Uraoka N, Sentani K, Oue N, Tashiro M, Hirakawa K and Yasui W: Function of microRNA-143 and its potential of prognostic factor in scirrhous type gastric cancer. The 104th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Washington D.C., Maryland (USA), April 4-10, 2013

- Cancer Congress, Verona (Italy), June 19-22, 2013
8. Oshima T, Sakamoto N, Sato T, Cho H, Yukawa N, Yoshikawa T, Rino Y, Kunisaki C, Yasui W, Imada T and Masuda M: Search for biomarkers of stage II/III gastric cancer and development of individualized therapy. 10th International Gastric Cancer Congress, Verona (Italy), June 19-22, 2013
 9. Goto K, Hayashi T, Shinmei S, Sakamoto N, Sentani K, Oue N, Teishima J, Matsubara A and Yasui W: Expression analysis of novel biomarkers identified by Escherichia coli ampicillin secretion trap: Oligophrenin-1 is associated with cell adhesion and migration in prostate cancer. The 33rd Congress of the International Society of Urology, Vancouver (Canada), September 8-12, 2013
 10. Yasui W, Oue N, Anami K, Oo HZ and Sentani K: Novel biomarkers and therapeutic targets of gastric cancer. The 4th JCA-AACR Special Joint Conference: The Latest Advances in Gastric Cancer Research "From Basic Science to Therapeutics". Urayasu, Chiba (Japan), December 16-18, 2013
 11. Oo HZ, Sakamoto N, Uraoka N, Anami K, Sentani K, Oue N, Oshima T, Yanagihara K, Yasui W: ZDHHC14, identified by CAST method, is a putative regulator for peritoneal dissemination of scirrhous-type gastric cancer. The 4th JCA-AACR Special Joint Conference, Urayasu, Chiba (Japan), December 16-18, 2013
 12. Naito Y, Sakamoto N, Uraoka N, Sentani K, Oue N and Yasui W: Role of microRNA-143 and its potential of prognostic factor in scirrhous type gastric cancer. The 4th JCA-AACR Special Joint Conference, Urayasu, Chiba (Japan), December 16-18, 2013
 13. Onoyama M, Kitadai Y, Tanaka Y, Yuge R, Shinagawa K, Tanaka S, Yasui W and Chayama K: Combining molecular target drugs to inhibit cancer-stromal cell interaction in gastric cancer. The 4th JCA-AACR Special Joint Conference, Urayasu, Chiba (Japan), December 16-18, 2013
 14. 多賀正尊, 向井真弓, 小山和章, 伊藤玲子, 三角宗近, 中地 敬, 楠洋一郎, 安井 弥, 濱谷清裕: 予備的研究: 原爆被爆者肺腺がんにおけるALK遺伝子再配列の解析. 第54回原子爆弾後障害研究会, 6月2日, 広島, 2013
 15. 伊藤玲子, 濱谷清裕, 矢野志保, 篠原智子, 高橋恵子, 安井 弥, 中地 敬, 楠洋一郎: 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とMLH1変化. 第54回原子爆弾後障害研究会, 6月2日, 広島, 2013
 16. 大上直秀, 阿南勝宏, 仙谷和弘, 坂本直也, 浦岡直礼, 安井 弥: CAST法を用いた胃癌細胞表面マーカーの同定: TSPAN8の胃癌における解析. 第102回日本病理学会総会, 6月6-8日, 札幌, 2013
 17. 内藤 寛, 坂本直也, 安野恭平, 浦岡直礼, 仙谷和弘, 大上直秀, 安井 弥: microRNA-143のスキルス胃癌における機能と腫瘍マーカーとしての有用性. 第102回日本病理学会総会, 6月6-8日, 札幌, 2013
 18. 伊藤玲子, 濱谷清裕, 矢野志保, 篠原智子, 高橋恵子, 大上直秀, 安井 弥, 中地 敬, 楠洋一郎: 原爆被爆者の大腸癌におけるマイクロサテライト不安定性 (MSI) とそれに関わる遺伝子の異変. 第102回日本病理学会総会, 6月6-8日, 札幌, 2013
 19. Oo HZ, 坂本直也, 浦岡直礼, 阿南勝宏, 仙谷和弘, 大上直秀, 柳原五吉, 安井 弥: Differential gene expression of two scirrhous type gastric cancer cell lines, analyzed by CAST method. 第22回日本がん転移学会学術集会・総会, ワークショップ1, 7月11-12日, 松本, 2013
 20. 安達智洋, 檜井孝夫, 佐々木由布, 新津宏明, 斎藤保文, 三口真司, 下村 学, 大上直秀, 安井 弥, 大段秀樹: 左結腸

- 癌モデル (CPC;Apc) マウスを使用した大腸癌発育浸潤因子の同定と臨床応用に向けて. 第24回日本消化器癌発生学会, ワークショップ2, 9月5-6日, 金沢, 2013
21. 内藤 寛, 坂本直也, 浦岡直礼, 仙谷和弘, 大上直秀, 八代正和, 平川弘聖, 安井 弥: スキルス胃癌形態形成における miR-143 の役割と腫瘍マーカーとしての有用性. 第72回日本癌学会学術総会, 10月3-5日, 横浜, 2013
 22. 安井 弥, 坂本直也, 日比野佑美, Htoo Zarni Oo, 大上直秀: 大腸癌における miR-148a の発現と予後との関連. 第72回日本癌学会学術総会, 10月3-5日, 横浜, 2013
 23. 坂本直也, Htoo Zarni Oo, 仙谷和弘, 大上直秀, 安井 弥: 大腸癌における Transmembrane 9 super family member 3 (TM9SF3) の発現と β -カテニンとの関連. 第72回日本癌学会学術総会, 10月3-5日, 横浜, 2013
 24. 藤國宣明, 山本英喜, 内藤 寛, 坂本直也, 田中友加, 五十嵐友香, 三隅俊博, ボウ ダン, 鈴木崇久, 徳本憲昭, 田邊和照, 安井 弥, 大段秀樹: 低酸素が誘導する胃癌細胞浸潤能促進因子CD24の発現はHIF-2 α によって制御される. 第72回日本癌学会学術総会, 10月3-5日, 横浜, 2013
 25. 品川 慶, 北台靖彦, 田中雄一郎, 弓削亮, 釜山美恵子, 田中信治, 安井 弥, 茶山一彰: 骨髄由来間葉系幹細胞はヒト大腸癌においてメタロチオネインを誘導する. 第72回日本癌学会学術総会, 10月3-5日, 横浜, 2013
 26. 岡 清貴, 亭島 淳, 正路晃一, 後藤景介, 永松弘孝, 神明俊輔, 大原慎也, 林哲太郎, 大上直秀, 安井 弥, 松原昭郎: 前立腺癌細胞におけるRegIVの発現は細胞増殖および化学療法耐性を増強する. 第72回日本癌学会学術総会, 10月3-5日, 横浜, 2013
 27. 大上直秀, 内藤 寛, 永妻晶子, 仙谷和弘, Oo Htoo Zarni, 浦岡直礼, 柳原五吉, 落合淳志, 佐々木博己, 安井 弥: SPC18 は TGF- α の分泌を促進し胃癌の進行に関与する. 第86回日本胃癌学会総会, パネルディスカッション5, 3月20-22日, 横浜, 2014
 28. 坂根潤一, 谷山清己, 宮本和明, 浦岡直礼, 坂本直也, 仙谷和弘, 倉岡和矢, 大上直秀, 安井 弥: 子宮頸癌スクリーニング検体 (LBC法) におけるDLX4遺伝子抑制と検出. 第72回日本癌学会学術総会, 10月3-5日, 横浜, 2013
 29. 臺野和広, 高島賢, 西村まゆみ, 森岡孝満, 柿沼志津子, 今岡達彦, 島田義也: 放射線誘発ラット乳がんにおけるエピジェネティック異常, 第28回発がん病理研究会, 沖縄県南城市, 2013
 30. ショウラー恵, 西村まゆみ, 臺野和広, 今岡達彦, 福士政広, 島田義也: 放射線誘発ラット乳がんにおける遺伝子変異の解析, 第22回乳がん基礎研究会, 7月20-21日, 三重県津市, 2013
 31. 西村まゆみ, 高島貴志, 今岡達彦, ショウラー恵, 臺野和広, 高島賢, 小久保年章, 森岡孝満, 島田義也: 放射線誘発ラット乳がんにおけるヒト乳がんと共通の遺伝子変異の探索, 第22回乳がん基礎研究会, 7月20-21日, 三重県津市, 2013
 32. Masaru Takabatake, Kazuhiro Daino, Tatsuhiko Imaoka, Mayumi Nishimura, Masahiro Fukushi, Yoshiya Shimada. Global DNA methylation profiling identifies epigenetic differences between spontaneous and radiation- induced mammary carcinomas in rats. 第36回日本分子生物学会年会, 12月3-6日, 神戸市, 2013
 33. 臺野和広, 高島賢, 西村まゆみ, 今岡達彦, 島田義也: 放射線誘発ラット乳がんにおけるエピジェネティック異常: 日本放射線影響学会第56回大会, 10月18-20日, 青森市, 2013
 34. Y Xu, M Sasatani, H Kawai, D Iizuka, K Kamiya: Rad18 Facilitates DNA damage repair after ionizing radiation. The 3rd

- Asian Congress of Radiation Research,
Beijing,. (Abstract Book, p128)
35. 笹谷めぐみ, 飯塚大輔, 神谷研二:マウスを用いた放射線発がんの分子機構解明. 第9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 -, 広島,6/1/2013.
 36. 河合秀彦, 曹 麗麗, 飯塚大輔, 松井啓隆, 金井昭教, 稲葉俊哉, 笹谷めぐみ, 神谷研二鈴木文男: 慢性的な放射線照射に対する細胞応答の先端技術を用いた解析. 第9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 -, 広島,6/1/2013.
 37. 曹 麗麗, 河合秀彦, 飯塚大輔, 松井啓隆, 金井昭教, 稲葉俊哉, 笹谷めぐみ, 神谷研二, 鈴木文男: 恒常的な放射線被曝環境下のゲノム安定性維持にはATM- p 53- p 21経路の活性化が必要である. 第54回原子爆弾後障害研究会, 広島,6/2/2013.
 38. 笹谷めぐみ, 徐 衍賓, 本田浩章, 飯塚大輔, 渡邊敦光, 神谷研二:白血病モデルマウス (Bcr-Ablトランスジェニックマウス)を用いた放射線発がん高感受性マウスの開発. 第54回原子爆弾後障害研究会, 広島,6/2/2013.
 39. 笹谷めぐみ, 徐 衍賓, 李建祥, 本田浩章, 飯塚大輔, 渡邊敦光, 神谷研二:BCR-ABLトランスジェニックマウスを用いた放射線発がん高感受性マウスの開発. 第38回中国地区放射線影響研究会, 広島,7/26/2013.
 40. 神谷研二:時局講演 福島原発事故と県民の健康管理 (市民講演会),第24回日本消化器癌発生学会総会, 金沢, 9/5/2013.
 41. 笹谷めぐみ, 徐 衍賓, 本田浩章, 飯塚大輔, 渡邊敦光, 神谷研二: Bcr-Abl トランスジェニックマウスは, 放射線誘発胸腺リンパ腫発症を促進させる. 第72回日本癌学会学術総会, 横浜,10/5/2013.
 42. 笹谷めぐみ, 徐 衍賓, 本田浩章, 神谷研二: 白血病モデルマウスを用いた放射線発がんの分子機構解明. 日本放射線影響学会第56回大会, 青森, 10/19/2013.
 43. 河合秀彦, 曹麗麗, 飯塚大輔, 松井啓隆, 金井昭教, 稲葉俊哉, 笹谷めぐみ, 神谷研二, 鈴木文男: γ 線照射環境下における細胞応答の線量率依存性の解析. 日本放射線影響学会第56回大会, 青森,10/19/2013
 44. T. Shimura, M. Sasatani, K. Kamiya, N. Hamada, N. Kunugita: Cyclin D1 as a molecular marker and possible molecular radioprotection target for long-term exposure to low-dose ionizing radiation. 4th International Symposium of RIRBM -Hiroshima-Nagasaki Collaborative Research on Radiation Disaster Medicine-, Hiroshima,2/13/2014.
 45. A. Nakamura, M. Sasatani and K. Kamiya: The use of γ -H₂AX assay for validation of novel radioprotector against both acute and chronic low-dose radiation exposure. 4th International Symposium of RIRBM -Hiroshima-Nagasaki Collaborative Research on Radiation Disaster Medicine-, Hiroshima,2/13/2014.
 46. H. Kawai, L. Cao, D. Iizuka, H Matsui, A. Kanai, T. Inaba, M. Sasatani, K. Kamiya, F. Suzuki: A combination of experimental and bioinformatics approaches for assessing the biological effects of ionizing radiation. 4th International Symposium of RIRBM -Hiroshima-Nagasaki Collaborative Research on Radiation Disaster Medicine-, Hiroshima,2/14/2014.
 47. Y. Xu, M. Sasatani, H. Kawai, K. Kamiya: Function of RAD18 on radioresponse. The 3 r d International Symposium Phoenix Leader Education Program(Hiroshima Initiative) for Renaissance from Radiation Disaster -Nature, Human being, and

- Radiation-, Hiroshima, 2/15/2014.
48. Hayashi T, Ohishi W, Imai K, Yoshida K, Hayashi I, Hu Y, Kajimura J, Kyoizumi S, Kusunoki Y, Nakachi K: Immunogenetic factors of chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma development observed in A-bomb survivors. The 15th International Congress of Immunology, Milan (Italy), August 22-27, 2013
 49. Hayashi T, Cologne JB, Yoshida K, Kyoizumi S, Kajimura J, Kusunoki Y, Nakachi K: Genetic susceptibility to radiation-associated colon and rectum cancers among atomic-bomb survivors. The 39th Annual Meeting of Korean Cancer Association, Seoul (South Korea), June 13-14, 2013
 50. Yoshida K, Kubo Y, Yamaoka M, Hayashi T, Ohishi W, Kusunoki Y: Decreased recent thymic emigrant number and shortened telomere length in obese A-bomb survivors. The 42nd Annual American Aging Association Meeting, Baltimore, Maryland (USA), May 31-June 3, 2013.
 51. 京泉誠之, 吉田健吾, 林 奉権, van den Brink MRM, 楠 洋一郎: ヒト循環性造血前駆細胞における樹状細胞へのコミットメントとT細胞系あるいはNK細胞系への分岐との関連. 第42回 日本免疫学会学術集会, 12月11-13日, 千葉, 2013
 52. 胡 軼群, 大石和佳, 吉田健吾, 京泉誠之, 楠 洋一郎, 林 奉権: 原爆被爆者における血液細胞内活性酸素と年齢, 放射線被曝及びIL-6R遺伝子多型との関連. 第42回 日本免疫学会学術集会, 12月11-13日, 千葉, 2013
 53. 林 奉権, 胡 軼群, 古川恭治, 大石和佳, 林 幾江, 吉田健吾, 梶村順子, 京泉誠之, 楠 洋一郎, 中地 敬: 原爆被爆者の血液細胞内活性酸素産生に及ぼす年齢・喫煙・放射線被曝の影響. 第20回 日本免疫毒性学会学術大会, 9月12-13日, 東京, 2013
 54. 林 奉権, 胡 軼群, 古川恭治, 大石和佳, 林 幾江, 吉田健吾, 梶村順子, 京泉誠之, 楠 洋一郎, 中地 敬: 原爆被爆者の血液細胞内活性酸素に及ぼす年齢・放射線被曝の影響と免疫指標との関連. 第56回 日本放射線影響学会, 10月18-20日, 青森, 2013
 55. 林 奉権, 京泉誠之, 楠 洋一郎, 中地 敬: 原爆被爆者における細胞内活性酸素レベルに及ぼす年齢と放射線被曝の影響. 第72回 日本癌学会学術総会, 10月3-5日, 横浜, 2013
 56. 林 奉権, Cologne JB, 吉田健吾, 京泉誠之, 梶村順子, 楠 洋一郎, 中地 敬: 原爆被爆者における放射線関連結腸直腸がんリスクに対するCD14とIL18遺伝子多型の影響. 第22回 日本組織適合性学会大会, 9月14-16日, 福島, 2013
 57. 大石和佳, Cologne JB, 植田慶子, 林 奉権, 丹羽保晴, 藤原佐枝子, 柘植雅貴, 茶山一彰: IL-6レベルの上昇は肝細胞癌リスクの増加と関連する. 第49回 日本肝臓学会総会, 6月6-7日, 東京, 2013
 58. 濱谷清裕, 高橋恵子, 中地 敬, 楠 洋一郎. 初期分子事象に焦点を当てた原爆被爆者甲状腺乳頭がんの分子腫瘍学研究. 第72回 日本癌学会学術総会 2013/10/3-5 横浜

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