

いては、ネガティブコントロールsiRNA処理細胞とRAD18siRNA処理細胞で同程度の γ H2AXの蛍光強度を示した。ネガティブコントロールsiRNA処理細胞とRAD18siRNA処理細胞ともに、放射線照射により γ H2AXの蛍光強度は増加したが、各線量における γ H2AXの蛍光強度は、ネガティブコントロールsiRNA処理細胞と比較して、RAD18siRNA処理細胞の方が有意に低い値を示した。

2. RAD18発現抑制系を用いた放射線照射後の細胞応答解析

RAD18の発現を抑制した細胞を用いて、放射線照射後の細胞応答機構をIN Cell Analyzerを用いて解析した。ネガティブコントロールsiRNA処理細胞、RAD18siRNA処理細胞に放射線照射を行い、誘導されるリン酸化ATM、 γ H2AX、53BP1の核内フォーカス数を計測した。さらに、DAPI染色による核内蛍光強度から、細胞集団をG1、S、G2/M期に分類した。

非照射時においては、ネガティブコントロールsiRNA処理細胞、RAD18siRNA処理細胞で検出されるリン酸化ATM、 γ H2AX、53BP1の核内フォーカス数に差はみられなかった。一方、放射線照射後、RAD18siRNA処理細胞で誘導されるリン酸化ATM、 γ H2AX、53BP1の核内フォーカス数は、ネガティブコントロールsiRNA処理細胞と比較して有意に低下する結果が得られた。

3. RAD18の発現を抑制した細胞を用いた放射線照射後の微小核頻度の計測

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。非照射時においては、ネガティブコントロールsiRNA処理細胞、RAD18siRNA処理細胞で検出される微小核頻度は同程度であった。次に、放射線照射に

よって誘導される微小核頻度の定量を行った。ネガティブコントロールsiRNA処理細胞、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た。各線量における微小核頻度は、RAD18siRNA処理細胞の方が、ネガティブコントロールsiRNA処理細胞と比較して有意に高い値を示した。

D. 考察

RAD18が中心的役割をなす複製後修復機構は、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の一つであり、点突然変異誘発に関与することが知られている。複製後修復機構は、損傷を直接修復する機構と異なり、鋳型鎖に損傷が残った状態のまま、複製を継続させるための機構である。複製後修復機構は、損傷乗り越えDNA合成およびテンプレートスイッチ（鋳型鎖乗り越え）の二つの機構から構成される。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。

我々は、放射線被ばくにおける点突然変異誘発機構に着目し、放射線ゲノム障害における複製後修復機構の役割を明らかにするために、RAD18発現抑制細胞を用いて、放射線照射におけるRAD18の役割について解析した。昨年度の結果から、RAD18は放射線照射後のG2期からM期への移行阻害に関与すること、放射線照射後の細胞応答に関与することを明らかにした。

今年度は更なる解析を行い、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が明らかにされた。さらに、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。以上のことから、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。

これまでの報告から、RAD18は放射線照射後、G1期では非同相末端結合、S期では、相同組み換えに関与することが報告されているが、G2/Mチェックポイントへの寄与は報告されていない。また、RAD18は53BP1と直接結合することが報告されていることから、G2/M期において、RAD18は、放射線照射後の53BP1の損傷部位へのリクルートに関与することが示唆される。更なる研究により、放射線照射後の細胞応答におけるRAD18の新規機構の解明が期待される。

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。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。

E. 結論

RAD18が中心的役割をなす複製後修復機構は、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の一つであり点突然変異誘発に関与することが知られている。我々は、放射線被ばくによる点突然変異誘発に着目し、放射線ゲノム障害における複製後修復機構の役割を明らかにするとともに、複製後修復機構の中で中心的役割を担うRAD18の放射線応答機構への寄与について調べた。

今年度の研究により、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。

今後、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により、新たな放射線発がんメカニズムの解明に役立つと考えられる。さらに、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にの基礎資料となる情報を提供できることが期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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. 広島医学, in press.
3. 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.
4. 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.

5. 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 anemia core complex and ATR-ATRIP kinase during DNA cross-link repair. *Nucleic Acids Res.*, 5; 41(14): 6930-6941, 2013.

2. 学会発表

1. 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)
2. 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. (報告書, pp35-37)
3. 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. (報告書, pp31-33)
4. 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-p53-p21 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.
5. 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.
6. 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. ()
7. 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. (プログラム・抄録集)
8. 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. (プログラム, p. 263, 2013)
9. 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. (講演要旨集, p. 183, 2013)
10. 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. (講演要旨集, p. 83, 2013)
11. 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. (Abstracts, p63, 2014)

12. 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. (Abstracts, p65, 2014)
13. 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. (Abstracts, p73, 2014)
14. Y. Xu, M. Sasatani, H. Kawai, K. Kamiya: Function of RAD18 on radioresponse. The 3rd International Symposium Phoenix Leader Education Program (Hiroshima Initiative) for Renaissance from Radiation Disaster -Nature, Human being, and Radiation-, Hiroshima, 2/15/2014. (Abstracts, p73, 2014)

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析

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 放射線などによって誘発されるDNA損傷に対する応答は、細胞にとって、がん化のバリアになると考えられているが、このようなDNA損傷応答を構成する分子機構はまだ全貌が明らかにされていないために、そのがん化における役割を正確に理解することは困難である。DNA損傷応答の代表的な経路としては、DNA損傷センサーであるATMの活性化による下流分子であるp53やChk2のリン酸化が知られている。ATMは、がんにおいて機能が低下している場合と亢進している場合があり、その機能が低下している場合は、ゲノム安定化維持機構の低下によって発がんが促進されると考えられるが、それが亢進している場合はがん化のバリアとなることが想定されている。一方、p53については、ヒトのがんの約半数において変異が認められるが、さらには、変異を有しないがんにおいても発現レベルが低下していることもあり、そのがんにおけるDNA損傷応答の意義については、一元的に説明することが困難である。そのために、これらの情報に基づくがん治療開発は、想定された以上に難渋している。そこで、ATMとp53を制御する分子機構の理解をさらに深めることを目的として、この経路に拮抗する制御機構の解明を試みた。その結果、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。この経路が、既知のATM-p53による情報伝達系とは独立してゲノム安定性を調節しているものと考えられ、今後、このような機構の生物学的意義の検討が、放射線を代表とするストレスに関係する発がんの機序の理解に必要と思われる。

A. 研究目的

放射線発がんの機序を理解するためには、放射線によって生じるDNA損傷に応答する細胞の情報伝達経路を解明することが必要である。これまでの生命科学の発展によって、このDNA損傷応答経路を構成する分子機構の解明の研究は、めざましい発展を遂げている。その中でも、細胞周期の進行を制御するチェックポイントについては、その構成分子とともに、それらが異常をおこしている病態も発見され、ゲノム情報を安定に維持するための中心的な役割を担っていることが解明されている。

このような研究によって、ATMあるいはATRによる下流の標的分子のリン酸化は、DNA損傷応答の初期過程における中心的な情報伝達経路であることが確立された。特に、ATRが複製ストレスによるDNA損傷応

答における中心的役割を果たすことに対して、ATMがMRE11-RAD50-NBS1複合体とともにDNA二本鎖切断を感知して、p53やChk2などへ情報を伝達することが解明されたことは、放射線の生体影響を理解するために、大きく貢献している。

ATMの機能が遺伝的に欠損している場合には、放射線高感受性、小脳失調症、免疫不全、高発がんリスクなどを特徴とする血管拡張性小脳失調症 (ataxia telangiectasia) が発症することが知られている。この事実より、DNA二本鎖切断を適切に処理することができない場合には、全身の多様な種類の細胞機能に大きな影響が及ぼされ、その一つとしてゲノム異常が高い頻度で生じることからがんが発症するものと考えられている。このような遺伝的欠損に限らず、ATMの変異は通常のがんでも発見されて

いる。これらの結果から、ATMの機能低下は、ゲノム不安定性の大きな原因となり、その蓄積によってがんが発症することが示唆されている。また、ATMの発現レベルが亢進するがんも同定されているが、この生物学的意義については、前がん病変での頻度が高いことから、がん化のバリアであると考えられている。さらには、進展したがんでもATMの機能亢進が観察されることがあるが、これについては、バリア機能以外の意義も想定されている。

ATMの下流の標的分子であるp53は、ヒトがんの約半数において変異が認められるほかに、変異がなくても発現レベルの低下が認められる場合もある。したがって、p53は半数以上のがんにおいて機能異常をきたしていると考えられている。その正常の機能については、細胞周期の進行においてDNA損傷がある場合にはATMからの情報伝達によってその進行を停止すること、いわゆるチェックポイントの機能と、細胞死を誘導するための転写制御に関与することが知られている。

このようなp53の正常な機能が、発がん過程においては、異常をきたしていると考えられているが、それでは具体的にこれらの機能がどのようにして発がんに結びつくのかは十分に理解されていない。チェックポイントの機能が低下することによって、DNA損傷を有した状態で細胞周期が進行するために、その結果としてゲノム異常が誘導されると考えられているが、このような理解だけで、p53の機能を回復する治療によってがんが抑制できるとも限らない。その大きな理由は、ATM-p53の情報伝達は、DNA損傷を処理するための正の制御経路であるのに対して、それに拮抗する経路、あるいはこれらを修飾する経路が完全に解明されていないからである。

既に、MDM2-MDMX複合体のE3ユビキチン・ライゲース活性によって、p53は分解されることが知られているが、この複合体には多様なタンパク質が結合し、この機能を修飾することも知られている。しかし、この複合体を介するp53分解経路が、DNA損傷応答におけるチェックポイント機能においてどのような役割を担っているのかは十分に解明されていない。この点の理解は、放射線被ばくから発がんに至る過程を解明す

る上で、欠くことができない。そのために、本研究は、放射線照射後のATM-p53による情報伝達経路を負に制御する機構を同定することによって、DNA損傷からゲノム不安定性までの過程をより詳細に解明することを目的とする。

B. 研究方法

予備実験において、二本鎖DNA依存性ATP加水分解酵素活性を有するDNA修復タンパク質Rad54Bの機能低下細胞で、p53の発現レベルが亢進することが判明しているために、Rad54Bのp53に対する調節機構を解析することによって、ATM-p53と拮抗してDNA損傷応答を負に制御する経路を同定する。

最初に、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する。この系によって、結合が認められた場合には、これらのタンパク質を合成して、直接的に結合するかどうかを解析する。直接結合があれば、各タンパク質の結合ドメインを、同様の方法によって同定する。

Rad54Bのp53への抑制作用の解明のために、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、シクロヘキシミド存在下にウェスタン・ブロット法により解析する。この実験によって、p53のタンパク質安定性に影響が認められる場合には、MDM2-MDMXのE3ユビキチン・ライゲース活性へのRad54Bの影響を、合成タンパク質を用いたp53のユビキチン化反応によって解析する。

以上の実験によって、Rad54Bのp53レベルの調節機能の存在が明らかとなった場合には、放射線照射後の細胞周期の分布を、FACSによって、Rad54Bのレベルの異なる細胞間で比較する。

(倫理面への配慮)

樹立された細胞株を購入して行う実験であるために、倫理面への配慮は必要としない。

C. 研究結果

COS7細胞に、Rad54BとMDM2あるいはMDMXを過剰発現して、これらの結合を免疫沈降によって検討した。その結果、Rad54Bは両方のタンパク質と結合するこ

とが見いだされた。次に、これらのタンパク質を合成して、直接結合の有無を検討したところ、両方とも直接結合であることが確認された。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、シクロヘキシミド添加によってタンパク質合成を停止させてその発現量を調べたところ、コントロール細胞と比べて、分解が抑制されていることが明らかとなった。この結果により、Rad54Bはp53の分解を促進する役割を有する可能性が考えられたために、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。その結果、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。

このようなp53に対する負の制御機構のチェックポイントへの影響を、放射線照射後の細胞周期の分布を解析することによって検討した。その結果、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。

D. 考察

今回p53を調節する機能の解析対象とした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修復とp53の関係については、p53からの制御機能の存在は多くの報告がなされてきたが、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。

p53の代表的な機能は、細胞周期の進行におけるチェックポイントと細胞死の制御である。前者はDNA損傷に応答することによって細胞の生存に結びつくものであり、両者は表現型としては正反対になる。このように全く逆の結果を一つの分子が担うためには、その量に応じて機能が規定されていることが想定される。そのためには、発現レベルを微調整する機序が存在する必要がある。

既知のp53の制御機構としては、発現量を正に制御するATMによるリン酸化とともに、MDM2-MDMXによる分解の経路が存在する。DNA損傷応答におけるp53の重要性を考えると、前者のATMを介する経路については、ATMのDNA損傷感知の役割から説明できるのに対して、後者の分解については情報が極めて少なかった。今回の研究成果によって、Rad54Bがこの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につれて、チェックポイントと細胞死がどのように選択されるのかについて、理解が深まっていくと思われる。今回の実験で、Rad54Bの量が低下すると、G1期チェックポイントが強化されることが観察された。これは逆に考えると、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。これまで、チェックポイントの強弱について議論されることは少なかったが、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。

E. 結論

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。このような両方向の制御機構によって、DNA損傷に応答する細胞周期進行のチェックポイントの強さは微妙に調節されていることが示唆された。そして、この調節の結果として、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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

放射線関連発がんに関与する遺伝要因の研究

研究分担者 林 奉権 （公財）放射線影響研究所 放射線生物学/分子疫学部

研究要旨 活性酸素種（ROS）は、ATP合成等により細胞において常に産生されるが、そのレベルは化学物質、放射線によるラジカル反応や感染/炎症による免疫細胞の活性化によって増加することが報告されている。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。これらROS産生の過度の変化ががん、冠動脈心疾患などの炎症関連疾患のリスクを高める可能性がある。我々はこれまでに、細胞内のROSが血液細胞、特にT細胞で加齢と被曝線量により増加していること、また、細胞内ROSレベルが*IL6R*の遺伝子多型によって有意に異なることを見出し報告した。本年度は、*IL6R*遺伝子型とIL-6Rの血漿中分泌型可溶性IL-6R（sIL6R）、膜結合型IL-6R（mIL6R）の蛋白レベルとの関係を健常者239名について調べ、さらに、放射線影響研究所で1981-2005年に追跡調査を行った免疫ゲノム研究（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。その結果、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）。これらの結果は、*IL6R*遺伝子型がその蛋白発現に機能的な意味を持ち、原爆被曝者の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を示唆している。

A. 研究目的

本研究の目的は、原爆被曝者集団を対象としたコ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である。放射線被曝が持続性炎症を亢進するという免疫学研究の知見を踏まえて、免疫関連遺伝子の多型に基づく発がんリスクが放射線被曝によってどのように修飾されるか検討する。炎症から発がんに至る作用機序の解析を行う。本研究の成果は、原爆放射線への被曝のみならず、他の放射線への被曝に関連した発がんの予防に重要な知見を与えると期待される。

本年度は原爆被曝者を含む成人健康調査（AHS）参加者の細胞内活性酸素（ROS）、*IL6R*遺伝子型、IL-6Rの血漿中分泌型可溶性IL-6R

（sIL6R）、膜結合型IL-6R（mIL6R）の蛋白レベルを測定し、それらの関係を調べ、さらに、放射線影響研究所（放影研）免疫ゲノム研究（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。

B. 研究方法

放影研のAHS参加者から収集した血液試料（血液細胞と血漿）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。

1) 細胞内ROS測定: 細胞内ROSレベルはフローサイトメーターを用いて測定した。H₂O₂レベルはcarboxy-dichlorodihydro fluorescein diacetate、O₂⁻レベルhydroethidineを用い、特

に、CD4, CD8 T細胞のnaïve, central memory, effector memoryの細胞内ROS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。

2) sIL-6RとmIL-6Rの測定: 血漿中sIL-6RはBio-Rad社のBio-Plex Pro sIL-6Rキットを用い、mIL-6Rは血液細胞を抗IL-6R (CD126)APC標識抗体を用いて染色し、フローサイトメーターで測定した。

3) *IL6R*遺伝子型別の結腸直腸がん発生リスクと放射線被曝との関係: 1981-2005年に追跡調査を行った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。遺伝子型の同定は、TaqMan 5'ヌクレアーゼ法(PE Applied Bio-systems, Foster City, CA, USA)によりABI Prism 9700HT sequence detector (PE Applied Bio-systems)で同定した。

(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

1)細胞内ROS測定:原爆被爆者2,789名の細胞内ROS (H₂O₂およびO₂⁻) レベルに対する性差、年齢、放射線被曝の影響について調べた。その結果、細胞内H₂O₂レベルの単球と顆粒球では年齢により増加したが、放射線量に伴う変化は見られなかった。一方、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(表1)。

3)細胞内ROSと*IL6R*遺伝子型との関係: がん罹患したことがないAHS参加者687名について細胞内ROSレベルと*IL6R*遺伝子型について調べた結果では、*IL6R*遺伝子の-208番の5'非翻訳領域にある遺伝子多型で野生型(*IL6R-A/A*)の細胞内ROSレベルがヘテロ接合体*A/G*、変異型ホモ接合体*G/G*に比べ、有

意に高値であることを見出した(図1)。

表1. 血液細胞内ROS(O₂⁻)レベル

Cells	Percent change (95% CI)		
	Gender (Female vs Male)	Age (per 10-year)	Radiation (per Gy)
Lymphocyte	-2.9 (-4.9, -0.9)	2.4 (1.0, 3.8)	1.7 (0.4, 2.9)
Monocyte	3.4 (1.1, 5.8)	2.6 (0.8, 4.4)	NS*
Granulocyte	-5.1 (-7.0, -4.5)	4.6 (3.3, 6.0)	1.5 (0.3, 2.7)
CD3 total	-4.1 (-6.2, -2.1)	3.8 (2.3, 5.5)	1.7 (0.3, 3.1)
CD4 total	-4.4 (-6.6, -2.3)	3.9 (2.2, 5.6)	NS
naïve	-4.3 (-6.2, -2.4)	1.4 (0.0, 2.7)	NS
memory	-4.4 (-6.4, -2.4)	2.8 (1.4, 4.2)	NS
CD8 total	-2.9 (-4.8, -0.9)	2.5 (1.0, 4.0)	1.4 (0.1, 2.7)
naïve	-3.8 (-5.7, -2.0)	2.9 (1.6, 4.2)	NS
memory	-2.4 (-4.3, -0.5)	2.1 (0.8, 3.4)	1.2 (0.1, 2.4)

The effects of changes in several predictor variables (sex, age, and linear radiation dose) were estimated using a multivariate linear regression model based on the log of the outcome variables. *Not significant.

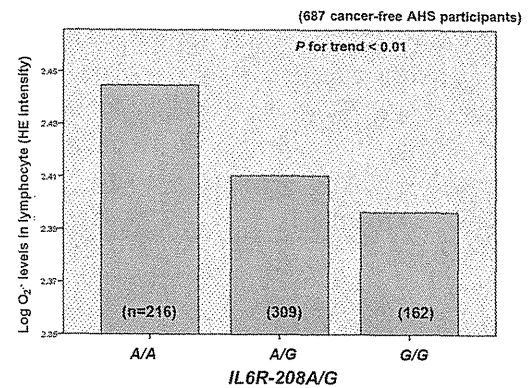


図1. 細胞内ROSと*IL6R*遺伝子型との関係

4)sIL-6またはmIL-6レベルと*IL6R*遺伝子型との関係: がん罹患したことがないAHS参加者239名について、血漿中sIL-6Rレベルと*IL6R*遺伝子型との関係を調べた結果、*IL6R-A/A*型のsIL-6Rレベルが*IL6R-A/G*または*-G/G*型よりも有意に高値を示した(P for trend <0.001)(図2左)。

一方、*IL6R-A/A*型のリンパ球膜表面のmIL-6Rレベルは*IL6R-A/G*または*-G/G*型に比べ有意ではないが低値を示した(図2右)。

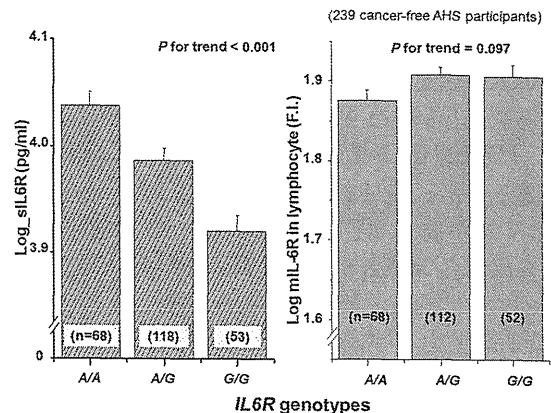


図2. sIL-6またはmIL-6レベルと*IL6R*遺伝子型5) *IL6R*遺伝子型別の結腸直腸がん発生リスクと放射線被曝との関係:IMGコホートで見いだされた結腸直腸がんについて、市別、性別、年齢、喫煙状況、被曝線量と*IL6R*遺伝子型を因子として発がん相対リスク(RR)を調べた。その結果、参加者を被曝線量3カテゴリー(非被曝、0.7 Gy未満の被曝、0.7 Gy以上の被曝)と*IL6R*遺伝子型の2カテゴリー(*IL6R-A/A*と*IL6R-A/G*あるいは*IL6R-G/G*)に分けると、参照カテゴリー(*IL6R-A/A*で非被曝カテゴリー)に比べ、*IL6R-A/G*あるいは*IL6R-G/G*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)の集団で結腸直腸がんリスクが最大となった(RR = 2.07, 95% CI: 1.22-3.50) (図3)。これらの結果は、*IL6R*遺伝子型がその蛋白発現に機能的な意味を持ち、原爆被曝者の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を示唆している。

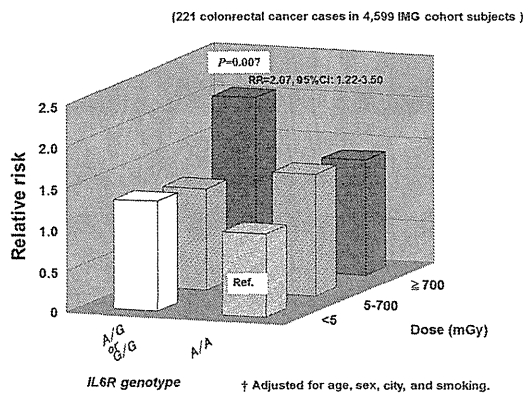


図3. *IL6R*遺伝子型別の結腸直腸がん発生リスクと放射線被曝との関係

D. 考察

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。これらROS産生の過度の変化ががん、冠動脈心疾患などの炎症関連疾患のリスクを高める可能性がある。今回の結果から、*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ある。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予定である。これらの結果から、ある特定の*IL6R*遺伝子型の集団は、元々はsIL-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かもしれない。この今後の調査により、放射線関連がんの高危険群を同定することが可能となるだけでなく、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。

E. 結論

*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*遺伝子型はヒトの免疫において重要な役割を果たす細胞内ROSレベルの個人差にも関与し、さらに、原爆放射線被曝とともに、遺伝的要因として原爆被曝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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 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, in press
2. 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
3. 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

4. Yoshida K, Kusunoki Y, Cologne JB, Kyoizumi S, Maki M, Imai K, Nakachi K and Hayashi T: Radiation-dose response of glycophorin A somatic mutation in erythrocytes associated with gene polymorphisms of p53 binding protein 1. *Mutat Res.* 755:49-54, 2013

学会発表

1. 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
2. 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
3. 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.
4. 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
5. 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
6. 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

7. 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
8. 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
9. 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
10. 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

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 楠 洋一郎（公財）放射線影響研究所 放射線生物学/分子疫学部

研究要旨 肥満と炎症は大腸がんや肝臓がんなどのリスクファクターとして注目されている。原爆被爆者では、がんのみならず、脂肪肝や心血管疾患などの肥満関連および炎症性疾患の増加が報告されている。本研究では1,073名の原爆被爆者について、肥満および炎症関連指標と T 細胞産生能を表す TREC 数の関係を調べた。TREC 数はナイーブ T 細胞数と強い正の相関を示し、加齢に伴い明らかに低下したが、BMI、HbA1c や血清 CRP レベルと逆相関した。また、糖尿病や脂肪肝の発生も TREC 数と逆の関連性を示した。同じ対象者について測定した T 細胞テロメア長についても、予備的統計解析で同様な加齢および肥満関連指標、ならびに肥満関連疾患との関係が認められている。これらの結果は、亢進した炎症を伴う肥満がヒト 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という事実を踏まえると、T 細胞免疫系の老化は放射線被ばくと肥満関連疾患をつなぐメカニズムに関わるかも知れない。

A. 研究目的

原爆被爆者では、放射線量ならびに加齢に伴う肥満関連疾患（糖尿病や脂肪肝）や炎症性疾患（心血管疾患）の増加が報告されている。また、肥満と炎症は大腸がんや肝臓がんなどのリスクファクターとして注目されている。一方、免疫系と肥満の相互作用も示唆されており、動物モデル研究では肥満は一次リンパ器官での脂肪生成の亢進や全身性炎症反応によって T 細胞免疫系を障害することが知られている。しかしながら、ヒトにおける肥満と T 細胞免疫系の関係はほとんど理解されていない。

原爆放射線被曝に関連した免疫学的変化として、ナイーブ CD4 T 細胞およびナイーブ CD8 T 細胞の減少や制御性 CD4 T 細胞の割合の増加など T 細胞免疫の減弱が観察され、免疫系の老化が放射線被ばくで促進される可能性が示唆されている (Kusunoki, *Radiat Res* 2010)。本研究では、原爆被爆者における肥満および炎症関連指標と、老化による免疫能減弱の主因と考えられている T 細胞産生能 (TREC 数) の低下との関係を調べた。また細胞老化指標であるテロメア長との関係を原爆被爆者の T 細胞について検討した。

B. 研究方法

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 細胞をセルソーターで分取し、TREC 数をリアルタイム PCR にて定量した。また、ナイーブ CD4 T 細胞、メモリー CD4 T 細胞、および CD8 T 細胞を同様に分取し、フロー FISH 法を用いてテロメア長を測定した。肥満指標としての BMI、HbA1c レベル、CRP レベル（炎症の指標）や肥満に関連する疾患（2型糖尿病、脂肪肝）、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）

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調査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

CD4 ならびに CD8 T 細胞の TREC 数を年齢、性別、放射線量、飲酒量、喫煙本数で調整して、肥満指標との関係を個別に回帰分析した結果を表1に示す。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、飲酒、喫煙とは無関係であった。BMI と TREC 数に逆の関連性が示唆され、HbA1c あるいは CRP レベルとも逆の関連性が、さらには糖尿病や脂肪肝で有意なTREC数の減少が認められた。さらに段階的な多重回帰解析を行った結果、CD4 TREC では糖尿病 ($p = 0.016$) が、CD8 TREC では糖尿病($p = 0.047$) と脂肪肝 ($p = 0.02$) が強く影響していた。

表1. 加齢および肥満関連指標と TREC 数との関連

指標	CD4 T		CD8 T	
	変化	p	変化	p
年齢	↓	0.001	↓	0.001
BMI	↓	0.016	↓	0.10
HbA1c	↓	0.010	↓	0.045
CRP	↓	0.032	↓	0.043
糖尿病	↓	0.001	↓	0.007
脂肪肝	↓	0.014	↓	0.003

T 細胞テロメア長については、予備的解析で被ばく線量との関係も示唆され、より詳細な統計解析が必要とされている。しかしながら、TREC 数と同様にテロメア長を年齢、性別、放射線量、飲酒量、喫煙本数で調整して、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ている (表2)。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ている。

D. 考察

表2. 加齢および肥満関連指標と T 細胞テロメア長との関連 (予備解析)

指標	CD4 T		CD8 T	
	ナイーブ p	メモリー p	p	
年齢	↓ 0.001	↓ 0.001	↓	0.001
BMI	- 0.85	- 0.52	-	0.68
HbA1c	↓ 0.002	↓ 0.012	↓	0.006
CRP	- 0.88	- 0.87	-	0.64
糖尿病	↓ 0.005	↓ 0.022	↓	0.009
脂肪肝	↓ 0.005	↓ 0.010	↓	0.011

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。対象集団から年齢や性別を対応させたコントロール群 (被ばく線量5 mGy 未満) と高線量群 (被ばく線量 1 Gy 以上) を選び出した場合の検討も予備的に行ったが、両群に TREC 数の有意な違いは見られなかった。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。

今回の研究結果は、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

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。この結果は肥満がヒト T 細胞老化に関わるという仮説を支持する。また、肥満と免疫老化が原爆被爆者におけるがんの発生メカニズムに一部絡んでいる可能性が考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshida K, Kusunoki Y, Cologne JB, Kyoizumi S, Maki M, Nakachi K, Hayashi T. Radiation-dose response of *glycophorin A* somatic mutation in erythrocytes associated with gene polymorphisms of *p53 binding protein 1*. *Mutat Res-Gen Tox En*, 2013, 755(1):49-54.

Hayashi T, Ito R, Cologne JB, 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 *IL-10* haplotype and atomic bomb radiation exposure on gastric cancer risk. *Radiat Res*, 2013; 180(1):60-9.

Yoshida K, Nakashima E, Kubo Y, Yamaoka M, Kajimura J, 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.

2. 学会発表

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, 31 May -3 June 2013, Baltimore, Maryland, USA

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変異. 第102回 日本病理学会総会 2013/6/6-8 札幌

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 2013/6/2 広島

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 2013/6/2 広島

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

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
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
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
Shinmei S, Sakamoto N, Goto K, Sentani K, Anami K, Hayashi T, Teishima J, Matsubara A, Oue N 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
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
Mori R, Yoshida K, Tanahashi T, Yawata K, Kato J, Okumura N, Tsutani Y, Okada M, Oue N and Yasui W	Decreased FANCI caused by 5FU contributes to the increased sensitivity to oxaliplatin in gastric cancer cells	Gastric Cancer	16	345-354	2013
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

Hayashi T, Sentani K, Oue N, Ohara S, Teishima J, Anami K, Sakamoto N, Matsubara A and <u>Yasui W</u>	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
Sawada T, Yashiro M, Sentani K, Oue N, <u>Yasui W</u> , 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
Uraoka N, Oue N, Sakamoto N, Sentani K, Oo HZ, Naito Y, Noguchi T and <u>Yasui W</u>	NRD1, which encodes nardilysin protein, promotes esophageal cancer cell invasion through induction of MMP2 and MMP3 expression	Cancer Sci	105	134-140	2014
Naito Y, Sakamoto N, Oue N, Yashiro M, Sentani K, Yanagihara K, Hirakawa K and <u>Yasui W</u>	MicroRNA-143 regulates collagen type III expression in stromal fibroblasts of scirrhous type gastric cancer.	Cancer Sci	105	228-235	2014
Sakamoto N, Naito Y, Oue N, Sentani K, Uraoka N, Oo HZ, Yanagihara K, Aoyagi K, Sasaki H and <u>Yasui W</u>	MiR-148a is down-regulated in gastric cancer, targets MMP7 and indicates tumor invasiveness and poor prognosis	Cancer Sci	105	236-243	2014
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, <u>Yasui W</u> and Williams M	Canonical Wnt signals with suppressed TGFbeta/BMP pathways promote renewal of the native human colonic epithelium	Gut	In press		2014

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		2014
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	In press		2014
Sentani K, Matsuda M, Oue N, Uraoka N, Naito Y, Sakamoto N and Yasui W	Clinicopathological significance of MMP-7, laminin γ 2 and EGFR at the invasive front of gastric carcinoma	Gastric Cancer	In press		2014
Oo HZ, Sentani K, Sakamoto N, Anami K, Naito Y, Oshima T, Yanagihara K, Oue N, Yasui W	Identification of novel transmembrane proteins in scirrhous type gastric cancer by Escherichia coli ampicillin secretion trap (CAST) method: TM9SF3 participates in tumor invasion and serves as a prognostic factor	Pathobiology	In press		2014
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	In press		2014
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	82	169-176	2013

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	13	8	2013
Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson A, Geisinger K, Yatabe Y, Ishikawa Y, Wistuba I, Flieder DB, Franklin W, Gazdar A, Hasleton PS, Henderson DW, Kerr KM, Petersen I, Roggli V, Thunnissen E, Tsao M	Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification	Arch Pathol Lab Med	137	668-684	2013
Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson A, Geisinger K, Yatabe Y, Ishikawa Y, Wistuba I, Flieder DB, Franklin W, Gazdar A, Hasleton PS, Henderson DW, Kerr KM, Nakatani Y, Petersen I, Roggli V, Thunnissen E, Tsao M	Diagnosis of Lung Adenocarcinoma in Resected Specimens: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification	Arch Pathol Lab Med	137	685-705	2013
Sato T, Kaneda A, Tsuji S, Isagawa T, Yamamoto S, Fujita T, Yamanaka R, Tanaka Y, Nukiwa T, Marquez VE, Ishikawa Y, Ichinose M and Aburatani H	PRC2 overexpression and PRC2-target gene repression relating to poorer prognosis in small cell lung cancer	Sci Rep	3	1911	2013

Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, Oshima K, Morita H, Hattori M, Honda K, <u>Ishikawa Y</u> , Hara E and Ohtani N	Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome	Nature	499	97-101	2013
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, <u>Ishikawa Y</u> , Takubo K, Fukushima N, Sugai T, Iwafuchi M, Imura J, Manabe T and Fukayama M	Digestive Disease Management in Japan: A Report on The 6th Diagnostic Pathology Summer Fest in 2012	Digestion	88	153-160	2013
Miyanaga A, Shimizu K, Noro R, Seike M, Kitamura K, Kosaihiira S, Minegishi Y, Shukuya T, Yoshimura A, Kawamoto M, Tsuchiya S, Hagiwara K, Soda M, Takeuchi K, Yamamoto N, Mano H, <u>Ishikawa Y</u> and 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	13	262	2013
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, <u>Ishikawa Y</u> , Horai T and Nishio M	Pemetrexed and cisplatin for advanced non-squamous non-small cell lung cancer in Japanese patients: phase II study	Anticancer Res	33	3327-3333	2013