総 説

甲状腺と放射線

長崎大学医学部原研発症予防部門¹⁾, 同第一内科²⁾

山下 俊一¹⁾, 難波 裕幸¹⁾, 長瀧 重信²⁾

Thyroid and Radiation

Shunichi YAMASHITA¹⁾, Hiroyuki NAMBA¹⁾, Shigenobu NAGATAKI²⁾

Department of Cell Physiology, Atomic Disease Institute¹⁾ and First Department
of Internal Medicine²⁾, Nagasaki University School of Medicine

The topic "Thyroid and Radiation" is both an old and a new area to be solved by human beings. The thyroid is an organ that is usually susceptible to exposure to ionizing radiation, both by virtue of its ability to concentrate radioiodine (internal radiation) and by routine medical examination: Chest X-ray, Dental X-ray, X-irradiation of cervical lymphnodes etc. (external radiation). Iodine-131 is widely used for the therapy of Graves' disease and thyroid cancers, of which the disadvantage is radiation-induced hypothyroidism but not complications of thyroid tumor. The thyroid gland is comparatively radioresistant, however, the data obtained from Hiroshima, Nagasaki and Marshall islands indicates a high incidence of external radiation-induced thyroid tumors as well as hypothyroidism. The different biological effects of internal and external radiation remains to be further clarified. Interestingly, recent reports demonstrate the increased number of thyroid cancer in children around Chernobyl in Belarus. In this review, we would like to introduce the effect of radiation on the thyroid gland at the molecular, cellular and tissue levels. Furthermore the clinical usefulness of iodine-131, including the safety-control for radiation exposure will be discussed.

Keywords: Radiation, Thyroid gland

1. はじめに

甲状腺と放射線の関係は古くて新しいテーマである。甲状腺はヨード（放射性ヨード）の取り込みや濃縮というホルモン合成の為の特異的機能に加え（内照射），医療用レントゲンなどの外照射に対して障害を受け易いという特徴を有している。ヒトにおける放射線被曝による甲状腺がんの発生の報告は1950年に初めてなされたが¹⁾，その後も報告が相次ぎ，広島，長崎の原爆後障害のデータが科学的に公表されたのは1963年であった²⁾。これに反し内分泌疾患とりわけ甲状腺疾患では癌やパセドウ病の治療に¹³¹Iが頻用され，その有用性や欠点については既に臨床医の知るところとなっている³⁾。

社会的には放射線による晩発性障害として特に自然発症頻度が高く長生きできる甲状腺疾患との関係が注目されている。しかし、チェルノブイリ原発事故後の小児甲状腺がんについての最近の報告でも、直接放射線の影響によるものかどうかの判断が極めて難しい現状にある^{4)~8)}。そこで白ロシア共和国における異常なまでの小児甲状腺がんの高い発見頻度は今後も注意深い科学的解析が引き続き行われる予定である。私達も1990年10月以降チェルノブイリ原発事故国際医療協力に従事させて頂き、1991年5月から実際にチェルノブイリ周辺の子供達を移動バスや各センターにて検診し、現在約50,000人のスクリーニングが終了している。1993年7月には約25,000人の検診データがまとめられて報告された。つい最近ウクライナ共和国からも事故直後の甲状腺被曝線量の推定データが報告され⁹⁾、今後、被曝線量と甲状腺疾患との prospective な研究がすすむものと期待される。

一方、従来から被曝国日本のデータが蓄積され、まとめられているが¹⁰⁾、最近では1988年に日本核医学会総会時の発表がまとめられて世界の「甲状腺と放射線」の教科書的役割を演じている¹¹⁾。

本稿でははじめに放射線の分子レベルの作用を概説し、個体レベルにおける放射線の影響について述べ、次に医療レベルにおける¹³¹I 治療の有用性について紹介することとする。

2. 放射線の分子レベルの作用

従来から、イオン放射線はその物理的性質の上から粒子線と電磁放射線に分けられている(表1)。難しいことを省略しても放射線の線質の違いがあることは知っておく必要がある。すなわち、荷電粒子の飛跡に沿った単位長さ(1 μ m)当りの局所に付与するエネルギー量の差により、高低を区別される線エネルギー付与(LET:linear energy transfer)が定義され、その飛跡距離から線質の違いが表現される。

表1 放射線の種類

a) 粒子線				b) 電磁放射線と光子エネルギー		
放射線	粒子	荷電	静止質量	放射線	波長(cm)	エネルギー(ev)
電子線、 β^-	e-	-e	0.000549	γ 線	$10^{15} \sim 10^9$	$10^{11} \sim 10^5$
β^+ 線	e+	+e	0.000549	X線	$10^{10} \sim 10^5$	$10^6 \sim 10$
陽子線	P	+e	1.00728	真空紫外線	$1 \sim 2 \times 10^5$	$12.4 \sim 6.2$
重陽子線	d	+e	2.0136	遠紫外線	$2 \sim 3 \times 10^5$	$6.2 \sim 4.1$
α 線	α	+2e	4.00278	近紫外線	$3 \sim 3.8 \times 10^5$	$4.1 \sim 3.3$
中性子線	n	0	1.00867	可視光	$3.8 \sim 7.8 \times 10^5$	$3.3 \sim 1.6$
				赤外線	$8 \times 10^5 \sim 10^2$	$2 \sim 0.01$
				マイクロ線	$10^2 \sim 10$	$10^3 \sim 10^5$

例えば、 α 線はX線や γ 線より高LET線であり、X線や γ 線は低LET線といえる。すなわち、これらの物理的過程によってイオン化又は惹起された分子がエネルギー転移を起こし標的分子を損傷させるのである¹²⁾。イオン化放射線によるDNA損傷は種々のフリーラジカル(水の励起反応とイオン化)によるが、結果として塩基損傷、DNA1本鎖や2本鎖の切断、糖損傷などが発生し、同時に種々の修復機構のエラーや損傷が組合わさって遺伝子異常が起こると考えられている。

既に分子生物学的解析手法を用いたDNA損傷や修復機転の研究が放射線障害の分野でも応用されている¹³⁾。特にDNA損傷を受けた細胞はその原因が放射線のいかんにかかわらず、細胞周期に依存して障害を受け易くなると同時にその損傷を修復する為にG1, G2期でのarrestが生じる。細胞周期の調節因子としては種々の蛋白質が同定されているが、とりわけがん抑制遺伝子の1つであるp53¹⁴⁾¹⁵⁾やG1 cyclin¹⁶⁾が注目されている。更にはがん遺伝子の1つであるmycも細胞周期G1, G2

期に MAP kinase の活性と共に Ser-62がリン酸化しその調節に関与していることが報告されている¹⁷⁾。特に細胞への放射線照射により p53発現が増強し G1 arrest の状態で DNA 損傷の修復機転が作動していると考えられている。

in vivo animal modelに対する放射線被曝後の甲状腺の変化
外照射の場合、球状のコロイドとそれを取り囲む一層の
甲状腺濾胞細胞の障害程度に不均一性が存在し、なおかつ
異常増殖した血管内皮細胞との接着分子や成長因子の微小
環境の変化が関与している可能性を示している。

図1 放射線による甲状腺障害

3. 放射線による甲状腺障害

放射線照射により、細胞内には線量依存性に直接的、間接的にフリーラジカルが発生し、DNAの損傷が生じ細胞死ひいては個体の死へと不可逆的变化が進行する¹⁸⁾。甲状腺¹³¹I治療はがん細胞のように極めて分裂能力の旺盛な細胞を死へ導くものである。これら細胞の増殖死は通常大量の放射線被曝後に一度細胞分裂が停止するもののやがて再開し、その後数十時間にわたって死細胞が出現するものである。一方、照射後一度も細胞分裂することなく1～2時間後に細胞周期の間期に一致して死滅する間期死がある。この間期死がとりもなおさず放射線誘発アポトーシス (apoptosis) であり¹⁹⁾、放射線の線量によって細胞死のタイプがアポトーシスと壊死に大別される。一般に正常甲状腺細胞は放射線に抵抗性であり、¹³¹I療法でも機能的、器質的变化を与える為にはかなりの大量線量10～50Gyを必要とする。しかし、甲状腺は濾胞構造の周囲を三次元的に血管内皮細胞で被覆されており、非常に血管内皮細胞に豊富な組織である為、5Gy程度で完全に毛細血管が閉塞する。すなわち放射線による甲状腺障害を考える時、血管内皮細胞の損傷が二次的に組織全体の放射線感

受性やアポトーシスからの回避に影響を与える可能性が示唆される。事実, ラットへの放射線照射の結果, 甲状腺細胞のアポトーシスや壊死に比し, 血管内皮細胞の異常増殖が顕著に観察される為, 図1のような in vivo の甲状腺変化が考えられる²⁰⁾。しかも甲状腺細胞は種々のサイトカインの標的細胞の一つであり, 一般にその機能はサイトカインにより抑制される^{21)~27)}。しかも甲状腺がんでは TSH ではなく²⁸⁾²⁹⁾, 種々の成長因子により細胞増殖が惹起される為, 外界からの刺激や調節を異常な反応として受けている可能性がある。放射線アポトーシスでは核への直接影響により細胞死へと導かれるが, 同時に細胞増殖シグナルの異常が加味され, アポトーシスからの逸脱そして colony formation 更には腫瘍化へと発展する異常を内包する可能性を秘めている。

細胞増殖シグナル伝達系の二重調節機構の破綻による異常増殖への分子機構モデル
各略号は引用文献(33~37)を参照のこと
[1]正常甲状腺膜と受容体(R)/細胞質内ras蛋白系、[2]RadiationのPKC賦活作用と各種標的蛋白のリン酸化反応、[3]Radiationによる核への損傷(mutationやrearrangement)
[4]ras-GTPを介する情報伝達系がMAPK活性を亢進させ核内蛋白(myc,jun)をリン酸化させる反応を示している。Radiationは[3]のみならず[4]への効果を有し、がん化促進へと働く可能性を示している。

図2 放射線誘発腫瘍発生分子機構モデル

4. 放射線による細胞増殖反応

放射線による腫瘍化はDNA損傷の修復機転の異常により発症すると考えられている。すなわちがん遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の不活化が核レベルで惹起され, その結果細胞の異常増殖やトランスフォームへ進展していくと推測される。事実多くの実験系により, 放射線によるこれら遺

伝子異常の惹起が報告されている。一方、アポトーシスとその逸脱という観点から放射線誘発腫瘍の発症を考えると細胞内情報伝達系、とりわけ細胞増殖シグナルへの放射線の影響を考慮する必要がある。ヒト甲状腺がんではその発症早期から ras 遺伝子異常が30%程度検出され³⁰⁾、活性化 ras の上昇が腫瘍化の一因と考えられている³¹⁾³²⁾。最近の進歩はこの ras による刺激伝達系の上流と下流に結合する2つの蛋白質群が同定されたことである。Tyrosine kinase 型核受容体ではその細胞質内の Tyr がリン酸化されることにより Grb2/SOS 複合体が結合し更に直接この蛋白質群が ras-GTP へ情報を伝達する介在蛋白の役割を果たしている³³⁾。更に、ras-GTP はその下流の raf-1 と結合することにより又は協調して³⁴⁾ MAP kinase kinase (MEK) のリン酸化反応を促進し、MAP kinase を活性化し、c-myc の Ser-62リン酸化反応へと細胞増殖シグナルが伝達される³⁵⁾。c-myc 機能が亢進した結果、細胞増殖へのシグナルが on になり腫瘍化と深く関係してくるものと推測される。甲状腺細胞、とりわけがん細胞では TSH 以外の成長因子がその増殖に関与している為、がん化の機序として細胞増殖シグナル系の異常を考える必要がある。放射線がこの系を刺激する可能性については最近幾つかの報告がなされた³⁶⁾³⁷⁾。特に放射線により protein kinase C (PKC) が活性化されると各種リン酸化酵素反応が促進され、結果的には細胞増殖へのシグナルが核へ伝達される。当然のことながらがん活性化遺伝子 (例えば ras, ret) やがん抑制遺伝子 (例えば p53, RB など) に異常が生じ、その上に細胞増殖シグナル系の過剰反応が加味されると本来の細胞死からの逸脱現象が生じることが予測される (図2)。或は不均一な被曝線量の為、障害程度の異なる細胞群において細胞死へ誘導されないものの中から腫瘍化へと進展する異常細胞が発生するのかもしれない。本系の細胞増殖二重調節機構の破綻についての証拠は放射線誘発甲状腺腫瘍ではないものの今後更なる解析が必要と考えられる。すなわちここで強調されるべきことは放射線誘発がんが従来からの自然発症がんや化学物質誘発がん、ウイルス誘発がんなどと比較しても決して特別なものではなく共通した異常基盤の上に成立している可能性が高いということである。この点では放射線と甲状腺の関係を明らかにすることにより、がん化一般に応用されるべき原理と原則の発見につながる可能性が高いと期待される。

5. 甲状腺疾患と¹³¹I 治療

¹³¹I が甲状腺機能亢進症の治療に最初に利用されたのが1942年であるが³⁸⁾、その後成人例に汎用され、唯一の副作用は晩発性甲状腺機能低下症であること以外に著明な合併症はなく、初回治療例や外科手術後の再発例などに利用されている。当然のことながら甲状腺の大きさ、血中甲状腺ホルモン濃度、併用薬剤の有無、橋本病の合併の有無などにより使用する¹³¹I 量 (一般に60~100Gy) やその効果が規定されるものの、¹³¹I の過小にかかわらずある一定頻度で晩発性甲状腺機能低下症が併発する³⁹⁾。しかも4473例の甲状腺機能亢進症の¹³¹I 治療長期成績によれば甲状腺機能低下症が一年以内に発症したものが6%、26年以内には72%に認められ、その成績には甲状腺剤の使用の有無は影響を与えなかった⁴⁰⁾。更に自己免疫応答の異常を指標として¹³¹I 治療の適正化を試みた報告では TSH 受容体抗体価と HLA とりわけ DR3との関係を重視した治療成績が出されている⁴¹⁾。一方、ステロイドがその予後に影響を与えるとする報告もある⁴²⁾。

以上、¹³¹I は甲状腺機能亢進症の治療法の一つとして本邦よりも欧米でよく利用されその安全性や有用性が検討されているが⁴³⁾、本使用での甲状腺腫瘍の誘発報告はなく内照射により甲状腺機能低下症が誘発されることと外照射により甲状腺腫瘍が合併してくることは放射線の甲状腺への影響を考える時に本質的な差があると考えられる。本邦におけるパセドウ病の¹³¹I 治療成績について

は Konishi らがまとめているが、白血病や甲状腺がんの合併症は1例もなく、15年間の治療後観察期間中53%に晩発性甲状腺機能低下症を認めている¹¹⁾。¹³¹I とレントゲンなどによる外照射との違いとしては線量率の違いやエネルギーの均一性の違いなどが甲状腺の特異な濾胞構造と加味して考慮されるが、現在のところ内照射と外照射の生物学的効果の差については明確な説明はできていない。但し、放射線障害の防護という観点からは¹³¹I による被曝も外照射の場合と同じ確率で甲状腺腫瘍が発生すると考えて各種の対策が考えられている。

甲状腺がんの治療においても大量の¹³¹I 療法(例えば30~150Ci)が行われているが⁴⁴⁾⁴⁵⁾、晩発性にがんが併発したとの報告はなく、診断の困難さや経過観察期間が必ずしも長期ではないという問題以外のものを含んでいる。しかし白血病や骨髄異形成症候群などの合併症の報告があり、この点では頻回に及ぶ大量の¹³¹I 治療についての注意が必要である⁴⁶⁾⁴⁷⁾。

図3 Chernobyl 原発事故(1986年4月26日)後白ロシア共和国における¹³¹I土壌汚染地域地図

6. 甲状腺¹³¹I 治療と安全モニタリング及びその予防措置

医療用¹³¹I は主として甲状腺疾患の治療に使用されるが、その大部分が甲状腺に濃縮され、その排泄ルートは尿、唾液、体汗などであり、通常 RI 管理病棟で患者はモニターされ、基準値以下になると一般病棟へ移動可能となる。すべての安全基準は国際放射線防護委員会に (ICRP) の勧告に従って決定されている。

一方、原子力施設（現在我が国の電力供給の27%を占めている）の事故の場合、放射性ヨウ素群は揮発性がある為、容易に大量外界へ放出され、実際チェルノブイリ原発事故の場合では推定730万 Ci (x37GBq) の¹³¹I が放出されている。白ロシア共和国から発表された¹³¹I 土壤汚染の地図を参考にするとその広範囲に及ぶ汚染被害の甚大さが伺われる（図3）。尚、半減期30年の¹³⁷Cs による土壤汚染とも比較的類似した汚染傾向にあるが、hot spot や当時の風向きなどにより¹³¹I と¹³⁷Cs 汚染が対応しない地域もある。事故後7年間、この地域の住民は汚染地域のいわゆる Fall out（放射線降下物質）の影響を今なお受けている。前述したが、内照射の場合も一応外照射と同様の甲状腺障害が起り得るという配慮の中（実際に甲状腺腫瘍発生頻度については両者が同じというデータはないが）、原子力災害時の一般公衆防護対策は「屋内退避」「避難」「ヨウ素剤の服用」の三本柱から成っている。事実、ICRP も屋内退避と安定ヨウ素剤投与の基準を甲状腺被曝推定線量が0.05～0.5Gy としている。日本のようにヨウ素過剰摂取地域（1日 mg 単位もの食品摂取あり、尿中ヨード排泄50～500 μ g/dl）ではチェルノブイリ周辺のように尿中ヨード排泄が10 μ g/dl 以下のヨウ素欠乏地域とは随分その対応や甲状腺障害の内容も異なる可能性が示唆される。一般に甲状腺をブロックするという意味においてヨウ素剤の服用は予防的に又事故後速いほど良い。特に放射線感受性が高い乳幼児では食品を介して混入する牛乳や母乳の摂取を中止させ、一回50mg のヨウ素カリ錠を粉乳に混ぜて投与し、1歳以上では一日2回5～7日間服用させる方法がとられている。詳細は省略するが、原子力事故を情緒やマスコミの過剰報道に惑わされることなく冷静に科学的に放射線の影響を判断する為にも⁴⁸⁾甲状腺と放射線の関係を様々な局面から明らかにすることは極めて重要なことである。当然のことながら過剰のヨウ素剤摂取により甲状腺障害を引き起こすことも実証されているので注意が必要である⁴⁹⁾⁵⁰⁾。

7. お わ り に

甲状腺と放射線の関係について分子レベル、細胞増殖機構の関与などについて最近の知見と仮説を紹介し、実際の¹³¹I 治療や原発事故における放射線の甲状腺に与える影響を中心に総括した。甲状腺に限らず太古の昔、その生命の起源においても放射線は生命現象に影響を与え、現在に到るまで自然界の中で影響を与え続けているし、今後益々その影響は大きくなると考えられる。原子力や放射線がエネルギー産業や医療分野など多くの領域に貢献している中、更に宇宙への旅立ちやオゾン層の破壊という避けては通れない環境問題を考える時「甲状腺と放射線」は人類の健康問題として不分離の関係にあると考えられる。問題となっている内照射と外照射の生物学的反応の違いや放射線誘発アポトーシスと発癌の機構が解明され、新たな局面が「甲状腺と放射線」に生まれるものと期待される。

文 献

- 1) Duffy BJ, Fitzgerald PJ: Thyroid cancer in childhood and adolescence, a report on twenty-eight cases. *Cancer* 1950; 3: 1018-1032
- 2) Socolow WL, Hashizume A, Neriishi S, Niitani R: Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation, a summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki. *N Engl J Med* 1963; 268: 406-410
- 3) Doniach I, Williams ED: Biologic effects of radiation on the thyroid. *Werner's the Thyroid*, ed by Ingbar SH, Braverman LE. JB Lippincott Co., Philadelphia 1986; p432-444
- 4) Ilyin LA, Balonov MI, Buldakov LA, et al.: Radiocontamination patterns and possible health consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power station. *Radiol Prot* 1990; 10: 13-29
- 5) Mettler FA, Williamson MR, Royal HD, et al.: Thyroid nodules in the population living around

- Chernobyl. JAMA 1992; 268: 616-619
- 6) Kazakov VS, Demidchick EP, Astaknova LN: Thyroid cancer after Chernobyl. Nature 1992; 359: 21-22
 - 7) Beral V, Reeves G, Shigematsu I, Thiessen JW: Childhood thyroid cancer in Belarus. Nature 1992; 359: 680-681
 - 8) Ron E, Lubin J, Schneider AB: Thyroid cancer incidence. Nature 1992; 360: 113
 - 9) Likhtarev IA, Shandala NK, Gulko GM: Ukrainian thyroid doses after the Chernobyl accident. Health Phys 1993; 64: 594-599
 - 10) Parker LN, Belsky JL, Yamamoto T, et al.: Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation, a continuing survey of a fixed population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-1971. Ann Intern Med 1974; 80: 600-604
 - 11) Nagataki S: Radiation and the Thyroid. Proceedings of the 27th Annual Meeting of the Japanese Nuclear Medicine Society, Nagasaki, Japan Excerpta Medica (Tokyo) 1989
 - 12) 坂本澄彦, 佐久間真行編: 医学のための放射線生物学. 秀潤社 1985
 - 13) Oleinik NL: Present and future applications of new biotechnology to problems of radiation damage and repair. Health Physics 1988; 55: 321-328
 - 14) Kuerbitz SJB, Plunkett BS, Walsh WV, Kastan MB: Wild-type p53 is a cell cycle checkpoint determinant following irradiation. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 7491-7495
 - 15) Zhan Q, Carrier F, Forance AJ: Induction of cellular p53 activity by DNA-damaging agents and growth arrest. Mol Cell Biol 1993; 13: 4242-4250
 - 16) Sherr CJ: Mammalian G1 cyclins. Cell 1993; 73: 1059-1065
 - 17) Seth A, Gupta S, Davis R: Cell cycle regulation of the c-myc transcriptional activation domain. Mol Cell Biol 1993; 13: 4125-4136
 - 18) Chapman JD, Gillespie CJ: Radiation-induced events and their time scale in mammalian cells. Adv Radiat Biol 1989; 9: 143-153
 - 19) Ohyama H, Yamada T: Radiation-induced formation of apoptotic bodies in rat thymus. Radiat Rev 1985; 1101: 123-130
 - 20) 山下俊一, 難波裕幸, 松尾圭一, 長瀧重信, Fagin JA: 甲状腺腫瘍の分子生物学. 内分泌学の進歩 Vol. 11 (in press, 1993)
 - 21) Kawabe Y, Eguchi K, Shimomura C, et al.: Interleukin 1 production and action in thyroid tissue. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 1174-1183
 - 22) Nagayama Y, Yamashita S, Hirayu H, et al.: Regulation of thyroid peroxidase and thyroglobulin gene expression by thyrotropin in cultured human thyroid cells. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 1155-1159
 - 23) Yamashita S, Kimura H, Ashizawa K, et al.: Interleukin-1 inhibits thyrotropin-induced human thyroglobulin gene expression. J Endocrinol 1989; 122: 177-183
 - 24) Ashizawa K, Yamashita S, Nagayama Y, et al.: Interferon- γ inhibits thyrotropin-induced thyroidal peroxidase gene expression in cultured rat thyrocytes. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69: 475-477
 - 25) Ashizawa K, Yamashita S, Tominaga T, et al.: Inhibition of human thyroid peroxidase gene expression by interleukin 1. Acta Endocrinol 1989; 121: 465-469
 - 26) Kimura H, Yamashita S, Namba H, et al.: Interleukin-1 inhibits human thyroid carcinoma cell growth. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 596-602
 - 27) Nishikawa T, Yamashita S, Namba H, et al.: Interferon- γ inhibition of human thyrotropin receptor gene expression. J Clin Endocrinol Metab (in press)
 - 28) Kimura H, Yamashita S, Namba H, et al.: Impairment of TSH signal transduction system in human thyroid carcinoma cells. Exp Cell Res 1992; 203: 402-406
 - 29) Namba H, Yamashita S, Usa T, et al.: Overexpression of the intact TSH receptor in a human thyroid carcinoma cell line. Endocrinology 1993; 132: 839-845
 - 30) Namba H, Gutman RA, Matsuo K, et al.: H-ras protooncogene mutations in human thyroid neoplasms. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 223-229
 - 31) Suarez HG, DuVillard JA, Caillou B, et al.: Detection of activated ras oncogenes in human thyroid

- carcinomas. *Oncogene* 1988; 2: 403–406
- 32) Portella G, Ferulano G, Santoro M, et al.: The kristen murine sarcoma virus induces rat thyroid carcinomas in vivo. *Oncogene* 1989; 4: 181–188
- 33) Egan SE, Giddings BW, Brooks MW, et al.: Association of SOS RAS exchange protein with Grb2 is implicated in tyrosine kinase signal transduction and transformation. *Nature* 1993; 363: 45–51
- 34) Moodie SA, Willumsen BM, Weber MJ, Wolfman A: Complexes of Ras-GTP with Raf-1 and mitogen-activated protein kinase. *Science* 1993; 260: 1658–1661
- 35) Tamemoto H, Kadowaki T, Tobe K, et al.: Biphasic activation of two mitogen-activated protein kinases during the cell cycle in mammalian cells. *J Biol Chem* 1992; 267: 20293–20297
- 36) Lin CS, Goldthwait DA, Samols D: Induction of transcription from the long terminal repeat of moloney murine sarcoma virus by UV-irradiation, X-irradiation and phorbol ester. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 36–40
- 37) Hallahan DE, Sukhatme VP, Sherman ML, et al.: Protein kinase C mediates X-ray inducibility of nuclear signal transduction EGR1 and JUN. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 2156–2160
- 38) Hertz S, Roberts A: Application of radioactive iodine in the therapy of Graves' disease. *J Clin Invest* 1942; 21: 624–629
- 39) Glennon JA, Gordon ES, Sawin CT: Hypothyroidism after low-dose ¹³¹I treatment of hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1972; 76: 721–723
- 40) Holm L-E, Lundell G, Israelsson A, Dahlqvist I: Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1982; 23: 103–107
- 41) Davis TF, Platzer M, Farid NR: Prediction of therapeutic response to radioactive iodine in Graves' disease using TSH-receptor antibodies and HLA-status. *Clin Endocrinol* 1982; 16: 183–189
- 42) Gamstedt A, Karlsson A: Pretreatment with bethamethasone of patients with Graves' disease given radioiodine therapy: thyroid autoantibody response and outcome of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 125–131
- 43) Nagayama Y, Izumi M, Nagataki S: The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Japan in 1988. *Endocrinol Jpn* 1989; 36: 299–314
- 44) Leeper RD: The effect of ¹³¹I therapy on survival of patients with metastatic papillary or follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36: 1143–1152
- 45) Krishnamurthy GT, Bland WH: Radioiodine I-131 therapy in the management of thyroid cancer: a prospective study. *Cancer* 1977; 40: 195–202
- 46) Brickner H, Hansen HS, Anderson AP: Induction of leukemia by ¹³¹I treatment of thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 1973; 28: 232–239
- 47) De Graeff A, Vendrik CPJ, Pinedo HM: Myelodysplastic syndrome and acute leukemia following treatment of soft tissue sarcoma. *Neth J Med* 1989; 34: 251–257
- 48) 寺島東洋三, 市川龍資編: チェルノブイリの放射線と日本. 原子炉事故の教訓と対策. 東海大学出版会 1989
- 49) Paul T, Meyers B, Witorsch RJ, et al.: The effects of small increases in dietary iodine on thyroid function in euthyroid subjects. *Metabolism* 1988; 37: 413–416
- 50) Namba H, Yamashita S, Kimura H, et al.: Evidence of thyroid volume increase in normal subjects receiving excess iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 605–608