

今年度の研究成果ハイライト

臨床研究部

成人健康調査 (AHS) における新たな認知機能調査の開始

被爆時に胎児あるいは年齢が12歳以下であった広島と長崎のAHS対象者において、老人期の神経認知機能の調査を開始した。胎児期ならびに小児期は脳の成長ならびに発達において最も重要な時期であり、放射線の知的能力に対する顕著な影響が報告されているが、過去の認知機能調査は被爆時年齢が13歳以上の対象者に実施されていた。今回の調査では健診実施時の対面式面接とAHSの郵便調査時の自記式問診票により認知機能検査が実施される。2種類の認知機能の評価結果が約1,000人について得られる予定である。

広島・長崎の原爆被爆者の致死性・非致死性脳卒中と放射線被曝の関連についての前向き追跡研究 (1980-2003)

24年間 (1980-2003年) の追跡調査に基づき、原爆放射線被曝と脳卒中発生の関連を評価した。対象は1980年に脳卒中の既往がない9,515人 (男性34.8%) である。脳卒中イベントおよび死亡は初回発症であることを確認し、あらかじめ規定した典型/非典型的症状に関する基準に基づいて病型分類を行い、235例の出血性脳卒中と607例の虚血性脳卒中を確認した。放射線量と出血性脳卒中のリスク (年齢、血圧、喫煙などの危険因子の調整後) は、男性においては被曝線量が0.05 Gy未満群から2 Gy以上群に上昇するに伴って直線的な線量反応関係で増加し (11.6/10,000人年→29.1/10,000人年、 $p = 0.009$)、1 Gy未満群においても発生率の増加を認めた ($p = 0.004$)。一方女性では、1.3 Gy未満群ではリスク増加を認めなかったが (13.5/10,000人年)、1.3-2.2 Gy群で20.3/10,000人年、2.2 Gy以上群で48.6/10,000人年とリスクが増加した ($p = 0.002$)。男女ともに放射線量と虚血性脳卒中のリスクには関連を認めなかった。

遺伝学部

放射線により誘発される直せないDNA損傷

放射線被曝の影響は体組織であれ生殖組織であれ、組織細胞に起こる傷害が原因となる。この傷害とは、ゲノムDNA (遺伝子) が直らない傷 (修復不能なDNA損傷) を被ることに由来すると考えらるべきであろう。今回、ヒトの正常細胞を用いた解析により、この修復不能な損傷が被曝後いつまで経っても細胞内に留まり続けることが明らかとなった (1年以上の継続観察)。動物実験でも被曝後かなりの時間が経っても組織に修復不能なゲノム損傷が残ることを観察した。修復可能な損傷 (通常、1日以内に修復されてなくなる) と修復不能な損傷 (永遠になくならない) を生化学的に識別できれば、将来は被爆者保存組織を用いて、当時の被曝の痕跡をゲノム内に検出できるようになるだろう。

全ゲノム解読による放射線誘発突然変異の網羅的解析の試行調査

塩基配列解読技術の進歩は目覚ましく、最近ではヒト商業ベースの全ゲノム解読 (WGS) サービスが比較的安価に受けられる (1検体50万円)。遺伝生化学研究室では、WGSを用いた一塩基置換から大きな遺伝子欠失まで、放射線誘発突然変異の網羅的解析を計画した。日本人の培養細胞を用いて実験を行った。照射前の細胞と放射線照射後樹立した培養細胞株についてWGSを行った。ヒトゲノムは30億個もの膨大な数の塩基から構成されているが、WGSサービスでは巨大なゲノム塩基配列が15億個の90塩基に切断された短い配列 (ヒトゲノムの30倍以上に相当) で提供される。これらの15億個にも分断された短い塩基配列をコンピュータ・プログラムを用いてつなぎ合わせ、元の30億塩基の並びを再構築しなくてはならない。現在この作業を理化学研究所の藤本明洋博士の指導の下に進めている。放射線誘発突然変異の全容解明は近いかもしれない。

情報技術部

昨年度から行っているサーバの仮想化を更に推し進めた結果、現在稼働している仮想サーバの数は23台となり、この中には、外部WWWサーバや成人健康調査データベースサーバなどの基幹サーバも含まれる。サーバの仮想化を進めることによりハードウェア更新費用の削減と半永久的に稼働し続ける持続性を得ることができる。

これまで主として用いられていたUnix (Solaris OS) サーバは、運用経費がかさむことから可能な限りLinux (x86系) サーバに移行した。更に移行不可能なUnixサーバはSolarisの機能を用いて仮想化を行ったことも運用経費削減に大いに役立った。

また、長崎研究所に設置していたサーバをすべて広島研究所に移動するとともに、大規模災害が発生してもデータを安全に保護するために、長崎研究所サーバ室における災害復旧機能をより充実させた。

広島研究所の各棟に設置されたネットワーク・レイヤ2スイッチを、今後増加する通信量にも耐え得るよう、すべてギガビット対応の新しいスイッチに交換した。長崎研究所のネットワーク・レイヤ2スイッチは前年度に交換している。

今後は、コンピュータ環境の主流となりつつあるクラウドサービスの利用も運営経費削減効果が期待されることから、これらの技術および市場動向に注意を払っていく。

今年度の研究成果ハイライト

放射線生物学／分子疫学部

加齢と放射線の影響に特に関連した原爆被爆者の全身性炎症指標の評価

新たに開発した血漿中活性酸素（ROS）測定システムを用いて、成人健康調査対象者の血漿中 ROS を測定した。既に測定したインターロイキン（IL）-6、腫瘍壊死因子（TNF）- α 、C 反応性蛋白（CRP）、IL-4、IL-10、免疫グロブリン（Ig）の血漿中レベルおよび赤血球沈降速度（ESR）を含む 8 種類の炎症関連サイトカイン／指標を総合的に検討し、原爆被爆者の無症候性の炎症状態を最もよく表すサイトカイン／指標の組み合わせを調べた。その結果、ROS、IL-6、CRP および ESR の線形結合が炎症状態を最もよく表し、それをスコア化することにより、炎症状態に対する放射線と年齢の影響が従来の単一指標による解析より更に明確に示された。これらの結果は、放射線被曝が自然老化と共に原爆被爆者の持続的炎症状態を亢進しているという我々の仮説を強く支持するものである。

長期保存のホルマリン固定・パラフィン包埋（FFPE）組織標本の DNA を用いた分子解析のためのポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅の改良

保存組織標本は、後ろ向き研究、特にまれな環境事象（例えば放射線）への曝露に関連した疾患の研究における分子解析のための貴重な試料源となってきた。保存 FFPE 組織標本の DNA の分子解析のためには、PCR 増幅の成功が不可欠であるが、その PCR 増幅が不十分であるという問題にしばしば直面する。この問題を克服するために、DNA をホウ酸緩衝液（pH 11.0）中で 100°C で 30 分間、前処理をすることにより、効率的な PCR 増幅方法を改良・確立した。

疫学部

原爆被爆者の健康リスク

寿命調査（LSS）集団で、原爆放射線による総固形がん死亡リスクは、30 歳で 1 Gy 被曝後の 70 歳時に、非被曝に比べて直線的に 42% 増加し、被曝時年齢が若いほどリスクは高かった。放射線による尿路がん死亡リスクは 1 Gy 当たり約 100% の直線的増加を示したが、肺がんで見られたような喫煙と放射線との相乗作用は認められなかった。また、LSS 集団内での放射線による尿路がん死亡リスクに対して、喫煙などの生活習慣による交絡は認められなかった。放射線による骨肉腫の死亡リスクは、0.85 Gy の閾値以上の線量域で 1 Gy 当たり約 750% の直線的増加が認められた（香港大学との共同研究）。慢性腎機能不全による死亡リスクが放射線によって 1 Gy で 9% 増加することが認められ、放射線による心血管系死亡リスク増加の一因となっている可能性が示唆された（米国ロチェスター大学との共同研究）。非がん性呼吸器疾患および消化器疾患と放射線との関連については、因果関係に関する更なる検討が必要である。

統計部

放射線リスク評価と線量推定

リスク評価の分野では、統計部研究員は造血器悪性腫瘍リスクに関する新しい論文を完成させ、米国国立がん研究所の研究者と協力して甲状腺がんの長期リスクに関する論文を発表し、白内障手術に関する新しいリスク解析および組織型別の肺がんの発生原因における喫煙と放射線の相互作用に関する研究において重要な役割を果たした。また、ドイツのヘルムホルツセンター・ミュンヘンの研究者と共同で、複数モデルによる推測に関する研究を継続した。死亡率に対する体重増減の影響に放射線が関連しているかどうかを究明することを目指した臨床研究部の新しい研究計画書（比例ハザード回帰における関数共変量の使用に関連した統計研究での久留米大学との協力を含む）に貢献した。統計部研究員はまた、既存の統計方法を用いたリスク評価に関するその他の幾つかの論文の作成にも寄与した。

線量推定の分野においては、統計部研究員は、爆弾投下以前の両市の航空写真地図に基づき特別に作成されたモザイク画像上での被爆者の遮蔽歴近隣図の正確な位置確定により推定された新しい被爆位置における被爆者の地形による遮蔽計算の改善のための方法をはじめとして、特に被爆者の位置推定の改善における線量委員会の活動を引き続き支援した。統計部研究員は、残留放射線源（爆心地付近の中性子放射化土壌および局所放射性降下物）について外部の研究者から提起された問題に対処するための線量委員会の努力を支援するために地理空間解析およびその他の解析を開始し、線量誤差、生物線量推定および中性子線量荷重係数について外部の研究者と共同研究を継続した。

放影研における他の調査のための統計的方法

他の統計的方法の研究としては、ハプロタイプ推定のための欠測データの多重代入を用いた *p53BP1* 遺伝子多型のがんおよび体細胞突然変異（グリコフォリン A）への影響を比較する解析、疫学追跡データの Cox 回帰における時間尺度の選択に関する論文（印刷中）、症例コホート研究デザインおよび解析（放射線生物学／分子疫学部の免疫遺伝子とがんに関する研究など）のための従来の方法に関する包括的検討をするための論文などが挙げられる。また、推定生存率を外挿する方法について外部研究者と共同研究を継続した。更に統計部研究員は数多くの論文のための解析に特別な統計方法を使用する上で他の研究者を支援し、幾つかの新しい研究計画書のためのデザインおよび検出力計算について統計上の助言を行った。

プロジェクト別研究の概要

心臓血管疾患調査

原爆放射線被曝が心臓血管疾患を引き起こすか否かについては現在関係者の大きな注目を集めており、国連原子放射線影響科学委員会の2006年報告（UNSCEAR、2008年）の附属書Bでも、放影研のこれまでの研究結果が大きく取り上げられている。

放影研ではこのテーマに疫学研究、臨床研究、更には基礎医学研究を含めて総合的に取り組むこととし、研究担当理事、主席研究員、各部の部長ならびに研究員から構成された「心臓血管疾患調査ワーキング・グループ」を立ち上げ、2008年からプロジェクトチームとして取り組んできた。昨年度までに、①放影研で行われてきたこれまでの研究結果のまとめ、ならびに検証すべき仮説の整理、②臨床研究部における動脈硬化に関する研究や動物実験など、今後新たに実施すべき研究についての検討、③2009年度末に開催された専門評議員会での、脳卒中、慢性腎臓病、動脈硬化指標、弁膜症、関連するバイオマーカーと免疫機能など計画中の研究についての報告、④2010年度の自然高血圧発症ラットを用いた動物実験ならびにサイトカインの関与を更に詳しく検討する臨床研究の開始、など着実に成果を上げてきた。

2011年度には、上記④の研究を継続するとともに、心エコー検査を用いた放射線被曝と心臓弁膜症についての新研究計画を完成させた。これについては所内審査の段階に入っている。

共同免疫学研究

免疫老化は、加齢によって免疫系が衰退することであり、高齢者で加齢疾患に罹患し死亡するリスクを高める要因である。放影研の免疫学研究で蓄積されたエビデンスから、放射線被曝が免疫系の加齢を促進し原爆被曝者に免疫低下と有害な健康影響をもたらしたと仮定されている。放影研の研究者は、米国国立アレルギー感染症研究所（NIAID）の資金提供により、日米（日本4、米国5）の研究機関との5年間の共同研究を2009年に開始し、放射線により免疫老化が進行する機序の解明と原爆被曝者の疾患における免疫老化の役割の理解に向けて取り組みを強めている。

共同研究は5課題で、1) 造血幹細胞とそのT細胞産生微小環境、2) T細胞応答性と機能への樹状細胞の作用、3) インフルエンザワクチン接種に対する免疫応答、4) 免疫能総合評価システム構築のために調べられる多数の免疫パラメータ、ならびに5) 胸腺の構造と機能について、放射線と加齢の影響を明らかにすることを目的としている。本共同研究の2011年度の成果は、i) ヒト造血幹細胞の性質と機能を評価する微量測定系を確立して成人健康調査（AHS）血液試料での解析を開始（課題1）、ii) 試験管内で樹状細胞機能を調べるマイクロアレイ測定を確立してAHS血液試料での解析を開始（課題2）、iii) 2011年度のインフルエンザワクチン調査を臨床研究部と広島市医師会との共同で、ワクチン接種前と接種3週間後の血液を使って150人のAHS対象者について実施（課題3）、iv) 課題4にかかわる各種リンパ球サブセットの細胞内活性酸素種の測定法を確立、ならびにv) 疫学部と共同で放影研の保存胸腺剖検標本データベースを作成して標本の病理学および分子解析への利用可能性および質の検討を開始した（課題5）。

共同がん研究

放影研－米国国立がん研究所共同がん病理学研究

甲状腺がんについては、既に病理レビューが完了していた1958－1996年の甲状腺がん症例に加えて、1996－2005年のレビューが完了した。この結果に基づいて、1958－2005年の病理組織別甲状腺がんの放射線リスクの解析が行われた。乳がんでは、細胞内ホルモンレセプターによる「内因性サブタイプ」への放射線影響に関する研究が開始された。女性の非がん対照者において、放射線が血中ホルモンレベルに閉経前後で異なった影響を与えることを示唆する、乳がん関連の生物学的マーカーに対する放射線影響の論文が刊行された（Grant EJ et al., *Radiation Research* 2011; 176:678-87）。肺がんでは、組織型別の喫煙と放射線リスクとの関連が解析された。

放射線誘発がんに対する遺伝的感受性

C型肝炎ウイルス（HCV）感染後の経過（HCVクリアランスまたは慢性肝炎）、慢性肝炎から肝細胞癌への進展には一連の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すると考えられる。原爆被曝者コホート（成人健康調査集団）で検討した結果、ウイルスおよび発がんに対する免疫宿主防御因子でありナチュラルキラー（NK）活性の個人差の要因である *NKG2D* 遺伝子ハプロタイプが、HCV持続感染の有無および肝細胞癌発生に関係すること、また後者には *NKG2D* ハプロタイプと放射線被曝の両者が関与することが示唆された。

プロジェクト別研究の概要

被爆二世調査

親の原爆放射線被曝が子どもの成人期に発症する多因子疾患の有病率に及ぼす影響を検討するために、2002年から2006年にかけて被爆二世臨床健診調査が実施され、その結果は2008年に論文発表された。しかしながら前回の調査では、受診した被爆二世の平均年齢が49歳と若く、病気好発年齢に差し掛かったばかりであること、横断調査に伴うバイアスの存在が否定できないことから、被爆二世健康影響調査科学・倫理合同委員会、専門評議員会ならびに上級委員会から縦断調査を行うよう勧告を受けた。これらの勧告に基づき、研究担当理事、業務執行理事、主席研究員、各部の部長ならびに研究員で構成された「被爆二世臨床調査ワーキング・グループ」は検討を重ね、2009年度には新たな研究計画書案が完成した。本研究計画は、2010年7月に行われた第1回被爆二世臨床調査科学倫理委員会で承認され、疫学部、情報技術部など各部の協力を得て、2010年11月に縦断調査を開始するに至った。

2012年1月に行われた第2回被爆二世臨床調査科学倫理委員会では、縦断調査開始後1年の進捗状況の報告と健診時に使用する検査、生物学的試料の保存／使用に関する同意書および説明文の改訂案について説明を行い、審議の結果、改訂案は承認された。また、前回の有病率調査のデータを用いて多因子疾患を個別解析した結果、親の放射線被曝に関連したそれぞれの疾患リスクの増加を示す証拠は見られなかったとする報告を行った。

線量評価

放影研における原爆被爆者の被曝線量推定には、爆心地や被爆者位置を示す座標系として米国陸軍が戦争直後に作成した地図が用いられてきたが、従来からこの地図のゆがみが指摘されてきた。このほか、寿命調査集団のうち約7,000人の遮蔽状態がDS02適用規準外のために線量不明扱いになっているなど、線量推定上の問題点を改善するために線量委員会が設置された。

昨年度には、被爆直前の航空写真を、撮影角度・高度・レンズ収差および被写体の標高を修正して、全域を1枚の平面図に統合した正射化航空写真を作成し、標準座標系の位置を確定することができた。そして、地図と米軍地図との共通目標点に基づき、両市全域の米軍地図から航空写真への座標変換式を作成し、更に、遮蔽歴の近隣図が参照できる近距離被爆者について、この正射化された航空写真上で、地理情報システム（GIS）ソフトを用いて被爆位置の再確認を行う作業方式を確立した。

今年度は以上に加えて、被爆位置の高度による影響や地形による遮蔽の影響も加味した作業方式を確立し、被爆地点の個別同定作業を開始した。