

放射線影響研究所の将来構想に関する上級委員会 報 告 書

目 次

上級委員会名簿	2
上級委員会設置の背景	3
放影研における調査研究の状況	4
財政状況	8
過去の放影研の外部審査	10
放影研の将来像	11
放影研の現在の共同研究	15
放影研により特定された将来可能性のある調査	16
現在ならびに今後の研究員および研究部門の組織	23
現在の管理組織	24
研究に必要なインフラ	25
付録 1－放影研における今後の研究計画の詳細	29
付録 2－国際機関からの意見	39
国際放射線防護委員会 委員長 Lars-Erik Holm (39－)	
OECD 原子力機関 事務局長 Luis E. Echávarri (40－)	
国際連合原子放射線影響科学委員会 事務局長 Malcolm Crick (44－)	
国際連合原子放射線影響科学委員会 元事務局長 Burton G. Bennett (46－)	
原子力規制委員会 (49－)	
米国放射線防護測定審議会 会長 Thomas S. Tenforde (52－)	
付録 3－文献.....	54

上級委員会名簿

共同座長

ポール・ギルマン Covanta Energy Corporation 上級副社長兼エネルギー持続性部門最高責任者（前オークリッジ高度研究センター所長）

北川 定謙 日本公衆衛生協会理事長

委 員

ジョー・グレイ ローレンス・バークレイ 国立研究所 生命科学部部長

草間 朋子 大分県立看護科学大学長

グロリア・ピーターセン メイヨ医科大学疫学教授

田原 榮一 広島がんセミナー理事長

R. ジュリアン・フレストン 環境保護庁（EPA）国立保健環境影響研究所 保健担当副所長代理

富永 祐民 愛知県がんセンター名誉総長

上級委員会報告書

上級委員会設置の背景

2006年初旬に、米国エネルギー省（DOE）と日本国厚生労働省（厚労省）は放射線影響研究所（放影研）の将来計画を検討するための委員会の設置について協議に入った。その結果、「放射線影響研究所の将来構想に関する上級委員会」（上級委員会）と命名されたこの委員会が両国政府により設置された。8名のメンバーから成るこの委員会は、日米1名ずつのメンバーを共同座長として設置された。上級委員会は以下の項目に関して検討を行うよう依頼された。

- 放射線の健康影響調査および放射線のリスク評価に関連した現在および今後の放影研の活動
- 現在ならびに今後の研究員および研究部門の組織
- 現在および今後の管理組織
- 調査研究および支援業務実施のための現在および今後のインフラ、資源および施設

共同座長ならびに放影研、厚労省およびDOEの代表者が審査をどのように進めるかについて2006年12月初旬に会議を行った。上級委員会の第一回会議は2006年12月11日から広島で開催された。第二回会議は2007年5月1日から広島で開催された。両方の会議において、放影研研究プログラムの責任者および日本の学界の指導者、地方自治体関係者ならびに原爆被爆者団体の代表者による討議が行われた。2007年6月19日に、上級委員会の共同座長は、長崎の学界の指導者、地方自治体関係者ならびに原爆被爆者団体の代表者と会議を行った。2007年6月20日に、上級委員会の共同座長は、放影研理事会に出席し、上級委員会に付託された課題についての助言を求めた。

放影研における調査研究の状況

寿命調査

寿命調査（LSS）集団は 1950-53 年に国勢調査および原爆傷害調査委員会（ABCC）調査が実施された際に広島・長崎に居住していた被爆者と非被爆対照者から成る。この集団には、上記の国勢調査および ABCC 調査に基づく原簿から対象者として層別無作為的に抽出されたあらゆる年齢層の男女約 120,000 人が含まれる（図 1）。被爆者の被曝線量は 0.005 Gy 未満から 3 Gy 以上の範囲に及ぶ。当初の集団の被曝時年齢別分布を図 2 に示す。これは、被曝時における年齢分布が広い数少ない調査集団の一つである。高線量被曝者がリスク推定においては非常に重要であるが、図 3 の推定放射線量別分布は、この集団が低線量域に偏っていることを示している。LSS 集団に関する独自の重要な特質について表 1 に示す。

LSS 対象者の生存状況は 1950 年から 2 年毎に日本の戸籍制度を通じて確認されている。死亡が確認された場合には、死亡診断書が入手される。これらの手順にはすべて日本政府により特別に許可が与えられており、従って、追跡調査はほぼ完全である。

LSS 集団の約 50,000 人（約 42%）が 2004 年 1 月時点で生存している（図 4 参照）。これから 10 年後には、原爆時に 20 歳未満であった人々が、残った LSS 集団の約 95%を占めるで

図 1 - 放影研調査集団

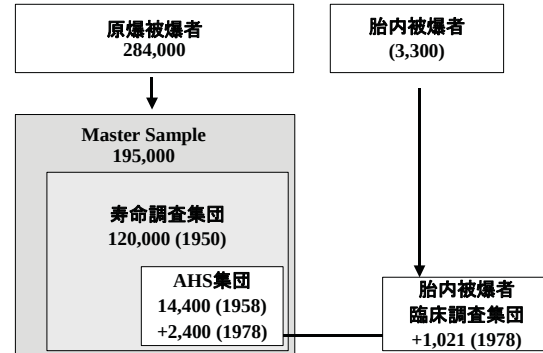


図 2 - 当初の LSS 集団対象者の男女別・被曝時年齢別分布

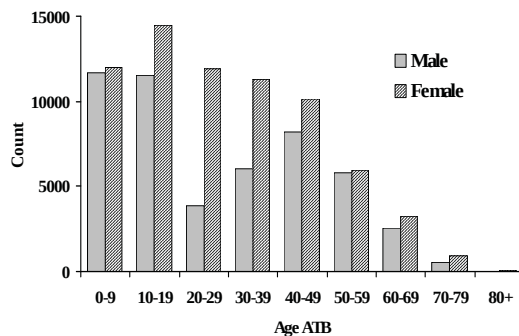
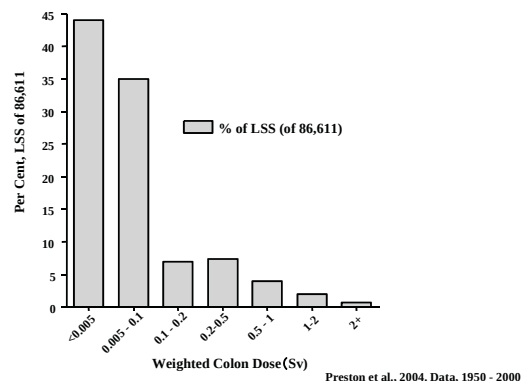


図 3 - LSS 集団における DS02 線量の分布



あろう。

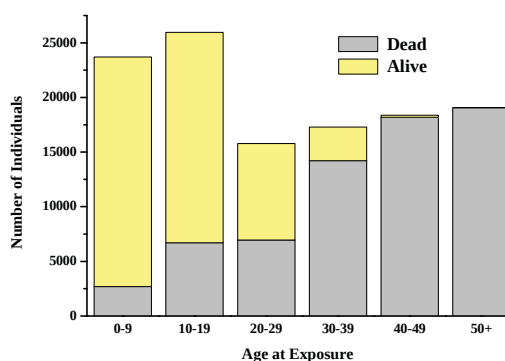
LSS と密接にかかわっているプロジェクトとして広島市・県および長崎市・県の腫瘍組織登録がある。放影研は 1957 年から現在に至るまでこれらの登録事業を委託実施しており、登録を通じて精度の高いがん罹患率データ [IARC, 2002] および病理試料が得られている。放射線量に関連する LSS がん罹患率データの画期的既刊報告書 [Preston, 1994; Thompson, 1994]、それらデータに関する最新版 [Preston, 2007]、および最近の部位別がん罹患率に関するシリーズ [Sharp, 2003; 米原, 2004 ; 岸川, 2005 ; Ron, 2005] は、腫瘍登録に放影研が関与していなかったとすれば実現不可能であったと思われる。

表 1－寿命調査(LSS)の他に類を見ない特徴

LSSは以下の目的で実施されているその他のほとんどの研究よりも大きな統計学的検出力を有する。

- ・ 全がんの死亡率・罹患率の生涯リスク推定値の算定
- ・ 15種類以上の臓器に関するリスク推定値の算定
- ・ 量反応曲線の形状の評価
- ・ 統計学的に有意なリスクが認められる最低線量 (~0.1 Gy)
- ・ 年齢・性などの変数による影響の検討
- ・ 小児期被曝と成人期被曝のリスクの比較
- ・ 潜伏期と、固形腫瘍リスクの時間に伴う減少の有無の検討
- ・ 胎児などの高感受性群におけるがんリスクの究明

図 4－寿命調査集団:生存状況(2003年1月)



寿命調査集団はヒトの放射線に起因するがんと死亡リスクを評価するために欠くことのできない集団である。その研究結果は、人類の放射線リスク推定の基準として、すべての放射線防護・放射線リスク評価機関により利用されている。

成人健康調査

成人健康調査 (AHS) は、主に死亡率またはがん罹患率の調査では発見できない疾患または状態の放射線リスクを明らかにするためのプログラムである。AHS 対象者 17,000 人に対して、2 年毎に臨床健診（およびそれに伴う生物試料収集）と質問票による調査が行われてきた。これらの大部分は 1958 年に開始された。この集団（図 1）は LSS 集団の亜集団であり、爆心地から 2,000 m 以内で被曝し、急性症状を示した被曝者で対象者となり得る全員、ならびにこれと条件を合わせた低線量被曝者および非被曝者を含んでいる。

死亡、広島・長崎からの転出および受診拒否により、1982 年には AHS 受診者数は約 8,000 人であった。最近になって終了した 2002-2004 年の健診周期では、受診者数は 4,300 人以上で

あった。1982-2002 年の受診者数の減少はほとんどが死亡によるものであった。

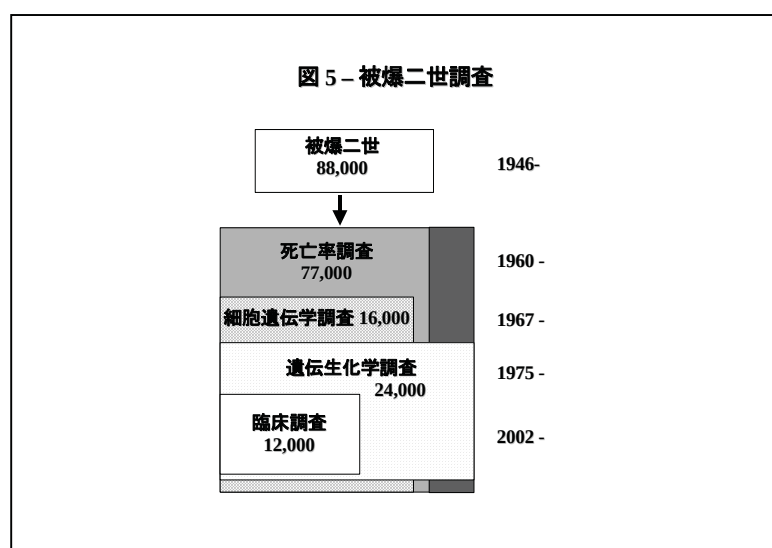
臨床健診としては参加率は極めて良好であり、開始後 50 年を経過した現在も連絡圏内に在住の人の 70%以上がこの定期健診を継続的に受けている。2005 年末に AHS 集団で生存しているのは約 40%で、平均年齢は約 72 歳である。しかし、若年（20 歳以下）で被爆した人々のうち 80%以上がまだ生存している。

最近、原爆時に 10 歳以下であったグループについて、AHS 対象者の数を約 700 人から 3,000 人近くまで増やすことが決定された。これは、LSS データによって若年期に被爆した人々では高齢で被爆した人々に比べてがんおよびがん以外の死亡リスクが高いことが示されているため、AHS のがん罹患に関するデータの統計的検定力をさらに高めるために行われた決定である。AHS 集団の若年被爆群を増加させることにより、被爆時年齢による影響を検討する能力が強化されるであろうが、このグループに様々な重要な疾患が発生し、対象者を追加したことの影響が十分に認められるようになるまでにはいくらかの年数を要するであろう。

AHS では 2 年に 1 度の臨床健診の際に血液試料が保存される。1969 年以降、合計約 16,000 人の AHS 対象者について血液試料が収集されている。これら健診で収集された血液試料の一部は生化学的、遺伝学のおよび機序に関する調査用に保存されている。遺伝調査を含めた今後の調査のために、対象者から文書による同意を得ている。バイオマーカーおよび機序に関する調査に用いられる生物試料は引き続き主に AHS から得られている。放射線影響の分子学的調査にとって、生物試料は極めて重要であり大きな可能性を提供している。

被爆二世（F1）集団

被爆二世（F1）集団（図 5）には、少なくとも片親が被爆者で 1946 年 5 月から 1984 年 12 月までに生まれた子供と非被爆者の子供の合計 77,000 人が含まれる。この集団は、親の被曝線量は幅広く、被爆が原因となるような健康状態について選択されていない、他に例のない集団である。F1 集団は、ヒト



における放射線の遺伝的影響に関する最も有益な調査となるであろう。F1 集団対象者は、が

んおよび多因子性疾患の頻度が高くなる年齢にさしかかっており、親の放射線被曝レベルと関連した重要な疾患情報の多くが得られるのはこれからである。

胎内被爆者調査集団

胎内被爆者疫学調査集団は、胎内被爆者およびこのグループと条件を一致させた対照者から成る。できるだけ多くの胎内被爆者と非被爆者が調査集団に含まれており、総数は約 3,300 人である（図 1）。LSS 集団と同様、この調査集団についても死亡率とがん罹患率が追跡調査されてきた。胎内被爆者疫学調査集団は、他に類を見ない貴重な学術情報を提供する。これは、以下のような利点を有する世界で唯一の集団だからである。その利点とは、1) 明確な特徴付けがなされた広範な胎内被曝線量を有すること、2) すべての胎児年齢での被曝線量を含むこと、3) 母親に病状が観察されたことが原因である放射線被曝ではないこと、4) 健康影響の理解を目的として数十年間にわたり追跡調査が行われていることである。

1975 年の国際諮問委員会の勧告 [Crow, 1975] に従って、1976 年に、胎内被爆者 1,000 人以上が 2 年に 1 度の AHS 健診プログラムに追加された。これらの人は、爆心地から 2.0 km 以内で被爆し対象者となり得るできるだけ多くの者と、2 km 以遠で線量が算出されている者の一部である。

胎内被爆者集団は、特にがん以外の影響に関して、胎内放射線被曝の長期的影響に関して完全なデータを提供している。これまでに出版された他の研究者によるほとんどの研究は、胎内被曝による小児期がんへの影響しか検討していない

財政状況

過去の日米補助金の推移

1975 年度から 1996 年度まで日米両政府補助金についてはそれぞれ同額ずつの負担が続き、米国側の送金は円建てであった。1997 年度以降、米国側の財政事情から米国側の負担は 1,400 万ドルに固定され、かつドル建てで支出・送金されることとなり、その結果、経費は日米両政府によって等しく負担されなくなった。これ以降、日本側の支出が放影研の運営の実態および為替レートの変動に合わせて増減される予算構造となり現在に至っている。2006 年度（2007 米国会計年度）からの 5 年間についてもこれまで通り米国側が年間 1,400 万ドル負担を継続することの約束が取り交されている。現在の負担割合は、日本側 6、米国側 4 となっている。

日米折半が修正された結果、放影研予算は各研究プロジェクト単位で必要経費を算出し、日本側負担超過額は、日本単独プロジェクトを作ることにより説明されている。これにより、1997 年度以降、成人健康調査と被爆二世調査に係る二つのプロジェクトを日本単独負担、残りのプロジェクトを日米折半負担としてきている。日本単独負担プロジェクトと日米折半負担プロジェクトを切り離すことにより、放影研における予算・会計手順が複雑となり、実際の経費計上との乖離の原因となることもある。

日米の会計年度期間の相違

日本会計年度の前半に米国政府からの送金がないため、それを補うために日本政府からは、5 月に日本側資金の約 40%、7 月に約 30%、10 月に約 20%、1 月に残り 10%という割合で補助金交付がある。米国政府からは、日本会計年度の後半となる 11 月に 2～3 百万ドル、1 月に残り全額の交付がある。

放影研の事業年度の後半に米国政府からの送金を受ける状況で運営してきているので、為替レート変動による円換算での金額が定まらず、最終的な年度予算額を事業年度の遅い時期（1 月）まで確定できない。このことは予算執行の待機や物品購入・補修工事などの会計事務処理の年度末集中という影響を与えている。

為替変動リスク

円高（すなわち、1 ドルが 100 円を切る場合）により米国側の円換算後送金額が想定（現在 100 円を想定）された折半予算額の 14 億円に達しない場合には、日本側折半負担予算のうち米国側の円換算後送金額を超える予算は厚生労働省へ返納を余儀なくされることとなり、円

高時の米国側資金減少の影響は日本側資金にまで及ぶ。

会計管理の相違による事務処理

日本側予算は毎年の予算定員数を基礎に人件費が積算され、事業費は個々の支出経費の積み上げを以って予算全体額が決定されている。一方、米国側予算は研究プロジェクト毎の必要予算額の合計を以って予算全体額が決定されている。また、人件費と事業費の区分においても、日本側予算は交付要綱の定めにより相互の流用は制限されているのに対して、米国側予算はこうした制限はなく、使途の自由度が高くなっている。

このように、両者の積算方法や資金使途の制限に合わせて、それぞれに対応した会計書類の作成を行っており、事務処理の複雑化と経費の増加を招いている。

過去の放影研の外部審査

フランス委員会(1955 年)

1955 年に、最初の外部審査委員会であるフランス委員会は、被爆者に関する ABCC の調査プログラムを審査し、恒久的な調査指針として、統合研究計画を採用するよう勧告した。これが最初の「将来計画」文書となった。この委員会の勧告は、広島・長崎の原爆被爆者に関する現行の疫学・臨床追跡調査の大部分の基盤を提供し続けている。また、この委員会は、種々の被曝線量レベルでの被爆群の明確な設定（非被爆群を含む）、多数の被爆者に関する詳細な被曝位置・遮蔽データの収集、疾患・死亡確認のための系統的な疫学ネットワークの確立、標準化した方法を用いた健診データの収集、剖検プログラムと病理プログラムの統合、実験プログラムの拡大等、影響力の大きい先見の明のある勧告を行った。

クロウ委員会(1975 年)

1975 年（ABCC が放影研に改組された年）には、クロウ委員会が調査プログラムを審査し、集団調査の継続に関する追加的な勧告を行った。この委員会の勧告は、放影研によるがん罹患率データ収集プログラムの開始、AHS における客観的な臨床検査測定重視、広島・長崎における組織登録の充実（がんの詳細な部位別調査に大きな役割を果たしている）、AHS 検診プログラムへの胎内被爆者集団の追加、F1 調査および実験室を基盤とする遺伝研究の強化に寄与した。

ブルーリボン委員会(1996 年)

1996 年のブルーリボン委員会報告書は多くの勧告を行った。多くの勧告項目が、LSS、主要な AHS 調査、F1 集団調査、それらの調査から得られたデータの有益な解析、生物学的線量測定、生物試料の保存、ならびに遺伝・免疫・分子疫学分野の調査といった現行の調査プログラムの継続・拡大を強力に支持した。同委員会は、F1 集団についてより詳細な評価を行うと共に、新しい分子遺伝学的技法に基づく研究を実施するよう勧告した。また、生物試料の共有に関する明確な倫理の方針の策定と、国内の大学およびその他の研究所との連携の確立・強化を勧告した。

放影研の将来像

上級委員会の審査中に連絡を取った国際機関全てが、ABCC-放影研の研究は質の高いものであり、信頼できる放射線防護基準には必要不可欠であることに同意し（付録 2 参照）、放影研の中核的な調査の継続を支持した。上級委員会は、LSS、AHS、被爆二世（F₁）、胎内被爆者の各コホートの追跡を少なくとも今後 20 年間、もしくはコホートが消滅するまで継続すべきであるとする。それに加えて、少なくとも 5 年間に要するデータ解析の期間が必要である。

日米両政府と放影研が直面する難問は、前述の中核調査が終了した後に放影研がどうあるべきか、である。上級委員会は、放影研が取り得る形態として広範な選択肢があるとする。選択肢の範囲は、記録や臨床試料の管理をし、要請があれば適切な独立した研究者達にそれら資料／試料を提供する「保管所」のような最小規模の機関（日本の大学の構内に置かれるかもしれない）から、放射線に関連した健康影響、および蓄積されたコホートデータと臨床試料により可能となる放射線に関連しない健康影響の研究において世界の中心であり続ける機関にまで渡る。後者の形態の機関となれば、放影研は放射線健康影響研究の「卓越した研究拠点（COE）」とみなされるであろう。放影研の蓄積された情報、臨床試料、専門知識は非常に重要なので、上級委員会は、活気に満ち溢れた研究機関という後者の選択肢が適切なものであるとする。しかし、この将来像の達成は容易ではないだろう。将来像達成に向けて重要な段階的手段を以下に論じるが、これらの段階的手段は非常に困難なので、日米両政府には放影研にこの将来像を達成する努力をさせるかどうかを熟考する時間の余裕がないことを強調する必要がある。日米両政府と放影研は今後 2 年で、この将来像の達成について結論を出さなければならない。

「卓越した研究拠点（COE）」になるという将来像達成に向けての段階的手段

日米両政府が、中核的な調査を終了した後の放影研の姿についてどう考えるのかを討議している間、放影研管理者は以下のような種々の措置を講ずるべきである。

- 広島・長崎の地元関係者および関係機関に今後 20 年以上に渡る将来の活動および資源について（移転に関する選択肢を含む）討議してもらう。
- 放影研と放影研の施設の将来について広島・長崎の地元連絡協議会の意見を今後も求める。
- DOE および厚労省に直接働きかけて予算循環や運営費送金の構造を改善してもらう。

- 次世代の研究者を採用できるように放影研、DOE および厚労省の間でも合意を図るべきである。
- 新しい職員にインセンティブ（優遇措置など）を与え、また功績に基づく評価を行うための手順を策定する。
- 以下で詳しく考察しているような新規研究プロジェクトの計画および承認のシステムを策定する。また当該研究活動はプロジェクト別に資金を供給し、管理する。

これらの措置を講ずることにより、放影研の運営を効率良く、また質の高い状態で行うことが可能となり、現在の調査対象者で見られている高い受診率を引き続き維持することができると思われる。

共同研究

放影研は放射線に関連した健康影響の研究において国際的な研究協力を拡大すべきである。実際に、国際原子力機関（IAEA）との正式な関係確立を推し進めるべきである。

放影研には、他に類を見ない計り知れない価値を持つ、被爆者および被爆二世から得られた血液ならびに他の生物試料から成る、世界的な資源がある。縦断的健康データベースおよび疫学データベースは、放射線の健康影響の解明に限定されない、重要な将来の研究活動の情報源である。将来的に、がん以外の全死因をエンドポイントとした観察・解析も重要であると考えられる。全死因・生存期間に関するデータは単に被爆の全死因・生存期間に対する影響のみでなく老化（特に、健康長寿）を規定（または修飾）する遺伝・環境因子の解明にも大いに役立つと考えられる。長期にわたり追跡されているコホートにより、生活習慣病やがんの予防、早期発見、治療に関する調査、また健康長寿に寄与する因子に関する調査の機会が提供されている。現在の強みと資源を将来活用する最善の方法を検討する必要がある。放影研は外部の研究協力者との研究計画を作成し、放射線に関連した研究資金の枠を越えてこれらの共同研究を遂行するための追加資金を模索すべきである。以下で更に考察しているように、放影研内部では、これらプロジェクトは複数の部にまたがるプロジェクトとして研究代表者によって管理されるべきである。

放影研の研究所がある広島と長崎の地元の大学が現在研究協力者であり、新しい研究協力を行う最大の可能性を持っている。新しい共同研究プロジェクトには新しい資金が必要であろう。日米政府出資の放射線関連の研究は放射線に関連しない研究へと方向転換すべきではない。放影研は、新しい共同研究のため研究資金源を拡大する必要がある。放影研は過去にも他の出資機関からの資金を求めたことがあるという意味で（米国立衛生研究所からの資

金など)、資金源拡大で成功を収めている。

研究計画立案および優先順位決定

放影研研究員が非常に数多くの新しい研究案を提示したことで示されるように、共同研究および所内研究として追求できる可能性が多くある。実際、可能性および機会は非常に多くあるので、放影研の研究優先順位を決定する過程を強化しなければ、最も優先順位の高いプロジェクトに十分な努力を傾注することができないだろう（つまり、必要不可欠な研究員数が足りないだろう）。従って、そのようなプロジェクトの適時完了に支障をきたすことになり、「卓越した研究拠点（COE）」とみなされる可能性を失ってしまう恐れがある。

専門評議員会と協議の上での厳しいプロジェクト優先順位決定および選択が必要不可欠である。研究プログラムの根幹を成すプロジェクトであるとしてこの審査の対象外となるプロジェクト（LSS、AHS、F1 など）もある。この優先順位決定過程の基準を設定せねばならない。基準には以下が考えられるだろう。

- ・研究遂行を望み、結果を必要としているのは誰か？
- ・研究が以下に与える影響は何か？
 - (a) 原爆被爆者達
 - (b) 放射線防護規制
 - (c) 基礎科学知識
- ・必要な資源が所内にあるのか？
- ・所内に資源がない場合、研究協力により得られるのか？

また、5年単位で策定する研究総合計画がなければならない。各研究プロジェクトは、約5～10の研究課題に沿って立案して優先順位を決定し、約3年単位で見直すという方法があるだろう。研究委員会（またはそれに準ずるもの）が、放影研の研究計画を構成するプロジェクト（または優先プログラム）を選択する。研究提案要請（RFP）の過程の一環として提出された提案の中から選択をすることが可能である。当該研究委員会の構成メンバーは、放影研の上級管理者および研究員が考えられ、臨時メンバーとして外部の専門家を含めることも可能である。細かなプロセスについては、更に討議を重ね決定することが可能である。

現在、各部が予算を受け取り、部レベルで研究の優先順位を決定している。複数の部にまたがる共同研究を奨励するために、一部の特定の研究プロジェクトについては、部別ではなくプロジェクト別に管理・予算配分をするべきである。

研究に必要なインフラ

新施設の建設あるいは移転を推進するために、DOE と厚労省の同意が不可欠であるので、一層の詰めの努力が必要である。20 年後に活気に溢れる研究機関であるという将来像を達成するためには、新施設の計画立案を直ちに開始しなければならない。この目的を達成するには資金調達のための革新的アプローチが鍵となるかもしれない。放影研役員は、新広島研究所の建設に向けて、政府以外の出資機関による資金調達を探るべきである。米国で DOE が運営する国立研究所の多くがこの一般的な方法を取ってきている。日本でも 1999 年に制定された PFI 法に基づき、民間資金を活用した公共施設の整備が促進されている。放影研はまた、共同研究の機会を増大させるために、関連する研究グループを同じ施設に収容するか、施設をそういったグループに近接させるなどの可能性も探るべきである。

文書および臨床試料を保存・保護する現在の取り組みは模範的なものである。しかし、この点に関していかなる努力も惜しんではならない。放影研役員および理事会は、放影研のやり方を更に改善し、古い紙の資料を電子データベース基盤に移行する機会を引き続き検討すべきである。これらの資料はかけがえのないものであり、最先端技術による保存・管理をしなければ、これまで無私無欲で放影研調査に参加してきた人達を不当に扱うことになってしまう。

「卓越した研究拠点 (COE)」という将来像を達成するためには最適要員の確保は重要な意味を持つ。現在及び過去の予算に関する重圧により、研究員数が減少した。この動向を停止させる、また更には逆転させる必要がある。そのために、上級委員会は、2 カ国が出資する 2 カ国共同機関が、なぜ 2 カ国の内一方の国によって義務付けられた組織全体の人員削減を実施せねばならないかの説明が必要である。さらに、放影研の研究活動に対する日米両国での関心の維持、広範な専門性の追求、新しいアイデアの導入を目的として米国学士院 (NAS) による日本人以外の研究者雇用を含めた優秀な若手研究者の雇用を可能にするために放影研、DOE、および厚生労働省が合意に達するべきである。

放影研の現在の共同研究

放影研研究員は、他の数多くの日本の機関に所属する多くの研究者達と共同研究を行っている。2000 年から現在までに 164 件の共同研究が進行しており、その多くが現在も継続している。44 件前後の共同研究が海外の研究者との共同研究であることは注目に値する（国内と海外の外部研究者の両方との外部共同研究を含んだ 12 件の共同研究を含む）。計 133 件の共同研究に、日本国内の他の研究機関の研究者が関与していた。共同研究は、実験研究から臨床の専門知識提供、検証すべき新しい仮説の作成のための交流、疫学または病理学のデータ収集における協力、統計解析協力や応用可能な統計手法の開発に至るまで、多岐にわたっている。共同研究の発端には活気のある交流が見られる。共同研究の構想は、放影研内で（32%）、外部研究者から（56%）、双方の共同により（12%）生まれている。

2000 年から現在までで放影研研究者が筆頭著者または共著者となった出版物の数は 565 件であった。このうち、372 件（66%）に外部研究者が関与しており、外部共同研究が実りあるものであることを示している。

出版物一覧表からもう一つ分かったことは、発表された論文 183 件（32%）に放影研内の複数の部の著者が関与しており、複数の部が関与する共同研究も数多くあるということである。

これらの数字から、放影研研究員は共同研究に広く関わってきていることが示されている。しかし上級委員会は、特に国際協力促進に向けてさらに努力が傾注できると考えている。上級委員会はこれらに関する機会を将来さらに探るための計画があると理解している。

放影研は、[1] 放射線研究パートナーシップ・プログラムと [2] 米国立がん研究所との共同プログラムの、二つの重要な正式な国際的な共同研究を行っている。これらの国際的な共同研究は、それに関与する外部研究者が放影研および所属する機関で放影研との共同研究の結果の解析・解釈をして論文を作成するので、放影研内部の研究活動を著しく促進している。放射線研究パートナーシップ・プログラムは 2005 年に始まったばかりで、その活動はまだ初期の段階であるが、米国立がん研究所との共同プログラムに関する研究協力は長年行われており、出版物も数多く出されている。これらの正式な研究協力に加えて、放影研研究員は相当数の臨時的な国際的研究協力を行っている。

放影研により特定された将来可能性のある調査

放影研内部で検討されてきた LSS、AHS、胎内被爆者および F₁ コホート追跡調査の将来予測に関する見解を以下に示す。放影研研究員が提案するより具体的かつ詳細な研究プロジェクトを付録 1 に記載する。

放射線被曝によるがんに関する学際的研究

*放射線（特に小児期被曝）に起因する生涯がんリスクの決定：*生涯を通じての過剰がん死亡率（および 1958 年からのがん罹患率）は、原爆時に 40 歳以上であった者については情報が既にすべて入手済みであるが、若年被爆群に関してこれを完全に究明するには今後 25 年以上が必要である。これらの調査の結果、若年被爆者は、彼等よりも高齢で被爆した人々に比べて、今日までがんリスクが高いことがこれまで認められてきたが、この高いリスクが生涯続くのか、または高齢で被爆した人々と同じレベルにまでいずれは下がるのかについてはまだ明らかでない。

*がん罹患率：*リスク推定値の当初の評価は死亡率データに依存していたが、がん罹患率データに益々重点が置かれてきている。死亡例数が少ない上に、死亡診断書上の死因の信頼性はがん登録の場合よりも低いので、死亡率は致死率の低いがんについては優れた指標とは言えない。したがって、死亡率調査に比べて罹患率調査の方がより多く優れたがんリスクのデータを提供する。さらに、罹患率調査は生存している被爆者に特に重要な情報を提供する。1 Gy 当り約 50% の固型がん増加のリスクを実際の LSS 集団における放射線曝露量分布にあてはめると、このコホートにおけるがん発生数は非曝露集団から計算される期待値を約 10% 上回る。

*固形がんの線量反応曲線の形状：*固形がんの線量反応の形状は未だに幾分不明確である。固形がんに関する過去のデータは閾値のない線形（LNT モデル）の放射線量反応という特徴を主に示していたが、最近のデータは 0～2 Sv という限られた線量域では固形がんについてやや上向きの曲率を示唆する [Preston, 2004]。これについては追加データを入手しなければさらに評価を進めることはできないので、LSS 集団の長期的追跡が必要である。これは言うまでもなく、低線量から中程度の線量の電離放射線に関連するがんリスクの推定に重要な意味を持つ。

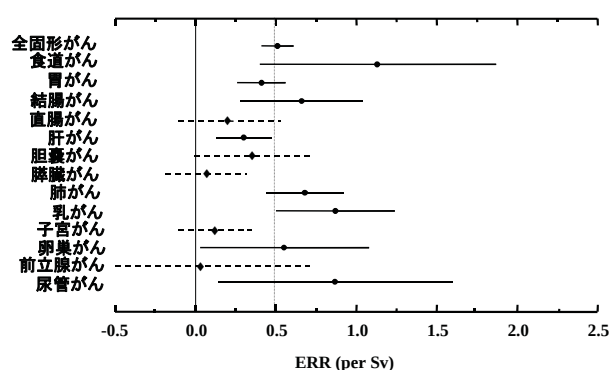
*低線量域への適用：*LSS 集団対象者は 0.005 Sv 未満から 3 Sv 以上という広範囲の線量に被曝しているが、LSS 対象者の約 90% が 0.2 Sv 未満の線量に被曝している。したがって、放影研の疫学調査は比較的低い線量でのリスク推定に寄与することができ、データが蓄積されるにつれてさらに低い線量について情報を提供するであろう。しかし、職業被曝および環境被曝

について得られた低線量率データに放影研の急性被曝線量データをいかにして関係づけていくかを解析することに今後は重点を置く必要がある。

特定の腫瘍部位のリスク推定値：医用放射線被曝ならびにほとんどの職業・環境被曝は全身ではなく限られた臓器の被曝なので、特定の臓器および組織のリスク推定値は極めて重要である。したがって、臓器別リスクの正確な推定値は放射線防護において実的に大きな意味を持つ。このような理由から国際放射線防護委員会（ICRP）は、リスク推定と放射線防護には「組織荷重」システムを広く用いている [ICRP, 1991]。これまで、白血病、食道・胃・結腸・肝臓・胆嚢・肺・乳房・卵巣・膀胱・皮膚および中枢神経系の腫瘍などの多くの悪性腫瘍について有意な放射線リスクが観察されている（図 6）。

現在のところ、特定のがん部位のリスク推定値は極めて不確実である。今後 20 年以上にわたりがん死亡率および罹患率の追跡を慎重に進めることにより、線量反応曲線の傾き／形状、被曝時年齢の影響、上記およびその他の腫瘍のリスクの時間に伴う変化についてさらに正確な情報が得られるだろう。

図 6 - 過剰相対がんリスク (LSS, 死亡率追跡調査, 1950-97)



出生コホートおよび時間経過の影響：LSS がん死亡率および罹患率データの最近の解析では、放射線リスクは被曝後の時間経過と共に変化することを示している。過剰相対リスクは時間の経過（および到達年齢）と共に減少し、過剰絶対リスクは時間および到達年齢と共に増加する。しかし若年被曝者はがんが多発する年齢にさしかかっている段階なので、この時間経過に伴うリスク変化は部分的にしか判明していない。これを更に複雑にするのは、数多くのがんのバックグラウンド率には出生コホートもしくは時間の経過の影響があることで、これらによりデータ解釈が更に曖昧になる傾向がある。放射線との関連の究明において出生コホート・年齢・潜伏期間別の影響を解析するためには更に長期の追跡調査が必要である。

AHS とがんのデータ：AHS のがんデータを入手することは少なくとも三つの理由により有益である。第一に AHS は、甲状腺のように監視による偏りを受けやすい腫瘍部位について系統的で（線量域による）偏りのないスクリーニングデータセットを提供する。第二に AHS データセットには LSS データセットよりもがんリスク因子候補に関してより広範囲なデータが含まれる。

まれるので、AHS データを用いると交絡因子または影響修飾因子についてより詳細な解析が可能である。今後は、AHS 集団のがん例数が増加し統計的検定力およびその正確性が増すので、特にそのような解析の実施が可能となる。第三に、AHS 対象者については生物試料が利用可能であるので、がん誘発に関連する生物学的および遺伝学的経路および機序に関するより詳細な解析が可能である。これらの生物試料は、将来の調査の豊富な資源となるだろう。

放射線影響の交絡または影響修飾：喫煙や食事などの交絡変数および修飾因子 は、放射線被曝に関連するリスクを推定する上で考慮に入れる必要がある。このような交絡因子は、調査する放射線影響の大きさに変化を与えることが多く、腫瘍部位によって異なるかもしれないので、これら因子を含めることは重要である。明らかに、放射線とこれら因子の同時作用は、放射線反応の実際の影響を、相加的、相乗的、または拮抗的にでさえも変化させる可能性がある。換言すれば、解析において交絡因子およびリスク修飾因子を考慮せずに真の放射線リスクを正確に理解することは難しい。

放射線被曝によるがん以外の影響に関する学際的研究

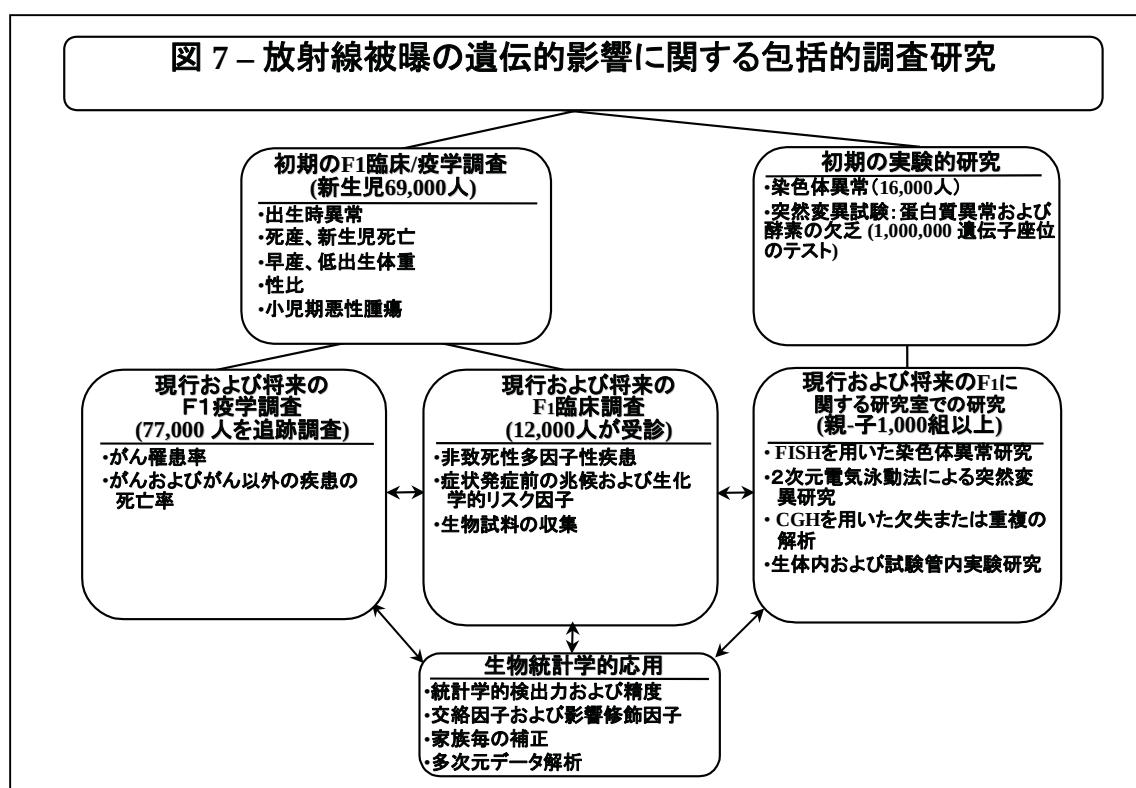
がん以外の疾患における放射線影響の重要性：放射線ががん以外の疾患の死亡率を増加させることを示唆する LSS の予備的所見について追跡調査を優先的に進める。LSS 集団について現在得られているがん以外の疾患の過剰相対死亡リスク推定値は1 Gy 当たり約0.12であるが、バックグラウンド罹患率が高いので、その率を掛け合わせると過剰例数がかなり多くなり、過剰がん例数の約 70%にも達する。脳血管疾患・心疾患・呼吸器系疾患・白内障・肝疾患などの主要ながん以外の疾患と放射線被曝との関連を見た調査により、被曝線量に関連する死亡および罹患リスクが示唆されている。しかしこれらのデータはまだ確実ではない。例えば、LSS における心臓血管疾患の線量反応は、曲線の傾きは有意に正であるが、高線量のみで明確な反応を示すので、追加データが緊急に必要である。これら疾患の幾つかについてはその発生における線量閾値または線量反応の上向きの曲率があるかもしれず、疑いなく複数の病因が考えられるので、慎重な調査が必要である。

AHS 集団から得られた保存生物試料を用いた調査は、放射線と環境および遺伝的要因の間の相互作用を究明する一助となることが期待される。引き続きより多くの症例を観察することにより、リスクをより正確に評価し、様々な疾患の線量反応曲線の形状などの問題を明らかにすることができるであろう。被爆者を対象とした仮説に基づく研究を推進し、それを補完するものとして、放射線がこれらの疾患に影響する機序を検討するための、適切な試験管内および生体内実験モデルを使用した研究を実施する。

がん以外の疾患に対する被爆時年齢および到達年齢の影響：被爆時年齢がリスクの大きさを修飾するのか、修飾するとすればどの程度かという未解決の問題がある。例えば、最近の AHS データの解析は、心臓血管疾患の線量反応が、被爆時年齢 40 歳未満の者についてだけ有意であることを示唆している。明らかに被爆時年齢と時間経過要因の影響に関する問題を解決するには追加データが必要であり、LSS および AHS 集団の追跡調査を継続しなければこれは達成できない。

放射線被曝の遺伝的影響に関する学際的研究

これまでのところ、F₁ 疫学集団では放射線に関連する遺伝的影響は観察されていない（調査の概要を図 7 に示す）。しかし、この集団が比較的若く（最近の追跡調査時の平均年齢が



46 歳)、死亡例とがん罹患例が比較的少ないために現在の統計的検定力は限られており、遺伝的影響なしと結論するのは時期尚早である。しかし、被爆者とその子供達の福祉にとって、また生殖可能な期間あるいはそれ以前に放射線に被曝した世界中の人々にとって放射線による遺伝的影響の問題は重要であり、明確な答えが得られるまで F₁ 調査を継続することが不可欠である。これには今後 30 年以上が必要であらう。遺伝的影響が観察されないという結果は、放射線防護基準策定に重要な影響を与える。

その他の主要な研究課題

広範囲の医学研究： AHS および胎内被爆者集団に関する縦断的健康データベースは、電離放射線の長期的健康影響の究明のみならず、多くの学術的課題の検討においても重要である。例えば、自然に生じる加齢や疾患の経過、疾患の進行を理解する上でこれらを用いることが可能である。F1 臨床調査が希望通り縦断的調査となれば、現代的な生活習慣を有する世代から多数の調査対象者が得られ、上記の目標の達成に大きく寄与するであろう。同様に、LSS 疫学データベースは、様々な疾患の修飾され得るリスク因子について多くの課題を検討するのに役立つ。

機序に関する調査：放影研はこれまで純粋に基礎的な放射線生物学において重要な貢献をしてきた。放影研が焦点を当てているのは、基礎研究とトランスレーショナル・リサーチが連携して実施されていること、すなわち、基礎研究での発見がヒトに適用できるかどうかを（実験動物の）試験管内もしくは生体内実験系を用いて評価する。

上級委員会メンバーにより特定された将来の方向性の可能性について

放射線に関連した調査は今後最短でも 20 年間継続すべきである。その時点で LSS、AHS および F₁ 集団からのデータ収集を完了すべきである。被爆時年齢が 10 歳未満の LSS 集団を対象とした何らかの追跡調査継続について特に考慮する必要があるかもしれない。データ収集完了までの間に組織試料およびデータベースの維持に関する計画を策定すべきである。当該目的のために設立され得る後継機関にこれらを収蔵することも可能であるし、他の国際機関や学術機関に移管することも可能である。その間に放影研において新たに開始された放射線に関連した研究調査も他の機関において継続することが可能である。しかし、もし日米両国政府が放射線健康影響調査の「卓越した研究拠点（COE）」として放影研を継続することに同意するのであれば、上記の期間に次の事項についても検討すべきだろう：

- 研究員の採用
- 広島研究所の移転
- 人類の健康増進を目的として放影研の研究調査の利点を最大限に活用するための共同研究の強化

同様にもし COE 以外の学術機関や国際機関への移行という道が選択されるのであれば、今後は過渡的活動を中心として行う必要がある。

被爆時年齢が 10 歳未満の被爆者数を増加させるために AHS 集団を拡大すべきである。

ヒトゲノム情報解読計画は、放射線に起因する発がんに寄与する遺伝的事象の解明が基本的な遺伝情報により可能であるとする研究者の発案である。ヒトゲノム配列決定と共に、単に DNA レベルのみならず RNA、蛋白質、細胞系レベルの強力な解析手段がもたらされている。これらの手段を合わせれば、ヒトゲノム配列決定を考えていた研究者たちがまさに当初目標としていた事を達成できる可能性がある。がんの動物モデル、分子疫学、腫瘍遺伝学、腫瘍の遺伝子発現、および細胞培養の研究を組み合わせることで発病に関与するゲノム異常を特定することが可能である。そしてこのような研究に多くの貴重な貢献をすることが放影研には可能である。明確に定義されたコホートがその一つであり、また保存されている血液・血清・リンパ球株も新しい広範囲の取り組みにおける主要要素である。

原爆被爆者に発症するがんと他のリスク因子との関係を調べるゲノム解析は、将来の支

援について最初に評価され優先順位を付けられるプロジェクトの一つとすべきである。このプロジェクトは以下の要素から構成することが可能である。

- 原爆被爆者における固形がん発生に関するゲノム解析研究
- 原爆被爆者の組織試料を用いた固形がんのゲノム解析
- マイクロアレイ CGH 法を用いた原爆被爆者における固形がん発生に関する全ゲノム解析
- がんと放射線感受性に関する免疫ゲノム研究
- 一塩基変異多型 (SNP)、血中バイオマーカー、および疾患のリスク因子との関連に関するトランスレーショナル・リサーチ
- F1 対象者における非コード RNA の検査および放射線影響の有無を調べるための家族構成員との比較
- 放影研の生物学的線量推定作業について再検討し、当該作業の進捗がいかにより LSS に貢献できるかを判断し、また将来の生物学的推定線量構築のために新所見を提供できるようにすべきである。

現在ならびに今後の研究員および研究部門の組織

現在の組織

1996年に長崎の放射線生物学部が広島の放射線生物学部に統合されて以来、放影研では大きな研究部の組織改正は行われていない。各部間における研究員数および研究助手数は、それ以降に見られた研究プロジェクトおよび人員の傾向に従って、均等に分布していない。

最優先順位の研究によって決まるニーズの変化に対応することができるようになる組織構造にも柔軟性がなければならないのは常の通りである。「優先プロジェクト」および「基盤となる研究」を中心とした構造を持つ組織モデルについて考慮すべきである。この点に関しては、日本の国立環境研究所が、「自分達が持つ資産を最大限に活用する戦略的・動的基礎構造」と称される組織構造を持っている。成功事例として他のモデルについても考慮することが可能である。

組織および人員に関する提案

放影研の研究活動に対する国際的な関心の維持、広範な専門性の追求、新しいアイデアの導入を目的として、米国学士院（NAS）による日本人以外の研究者雇用を含めた優秀な若手研究者の雇用を可能にするために、放影研、DOE、および厚生労働省が合意に達すべきである。

長年に渡り放影研は放射線に関連する保健研究分野で世界中の研究者に研修・教育を施している。これは貴重な活動であり、今後も研修・教育を提供する機会を模索すべきである。

既存の研究リソースをもっと良く活用し、学際的な研究を促進するためには、上級委員会は、時期をみて、研究管理の改革、さらに場合によっては放影研の研究部門の組織改正をすることも必要となるかもしれないと考える。その第一段階となるのは、上述したような、研究部をまたがった調査計画立案、優先順位決定、および実施の重視であろう。第二段階では複数の部にまたがって支援すべき研究の主要なツールを特定することが考えられる。たとえば、ゲノミクス、生物統計、および画像解析について部をまたがったリソースグループを立ち上げれば、これらに係わる費用の削減となり、放影研の学際的な研究を更に強化することが可能となる。もしこの学際的な研究促進の努力が十分でない場合、最終的には疫学部と統計部、放射線生物学/分子疫学部と遺伝学部をそれぞれ統合することが妥当となるかもしれない。

現在の管理組織

1) 理事会：理事会は、放射線影響研究所（放影研）の運営に係る最高決議機関である。現在、常勤の理事長（1名）、副理事長（1名）、常務理事（2名）および6名の非常勤理事の合計10名（寄付行為では12名以内）で構成され、常勤、非常勤とも日米双方から半数ずつ選任されている。各理事の任期は1期4年で再任を妨げないとしている。

2) 専門評議員会：専門評議員会は、日米5名ずつ合計10名の専門評議員で構成され、放影研の科学的研究計画を検討し、新しい研究計画の認定または実施中の研究計画の評価検討結果を理事会に勧告する。

専門評議員は放影研の事業遂行に関連する学識を有する者の中から理事会が選任し、任期は1期5年で、もし再任される場合は任期は1期限りとなっている。

3) 監事：監事は、理事の業務執行の状況並びに法人財産の状況等の監査を行うため日米1名ずつ合計2名が選任されている。任期は1期4年で再任を妨げないとしている。

4) 地元連絡協議会：地元連絡協議会は広島、長崎両市に設置された組織であり、放影研の要請により、広島大学と長崎大学の学長がその会長を務める。本協議会には地方自治体、医師会、原爆関連の医療機関、被爆者団体、マスコミの代表も含まれる。本協議会は広島と長崎で原則としてそれぞれ年1回開催される。

理事会、専門評議員会に被爆者や地元関係者が選任されないので、地元連絡協議会が、放影研の研究活動や被爆者の福祉の向上など放影研の設置目的を遂行する上でこれら関係者からの意見や要望を聴く唯一の正式な機会である。本協議会は、広島研究所の移転、オープンハウス開催に関連する提案など、これまでに多くの建設的提案があり、放影研の運営が円滑に行われるために必要な機能を果たしてきている。

提案する変更

専門評議員会は、放影研が研究における将来の方向性の決定および特定のプロジェクトの選択をする際に放影研を支援する重要な役割を担うようにする。これを効率的に実行するためには、評議員の専門分野の範囲を広げるための変更が必要となる。また、放影研の研究者との対話を更に頻繁にする必要もある。これらの点を、日本の公益法人改革にあわせて定款（寄付行為）の変更を検討する際に考慮すべきである。

研究に必要なインフラ

研究資料／試料の保存

放影研では、多岐にわたる研究資料／試料が作成、解析、保存されてきた。これには様々なコホート調査から得られた記録情報等、生物試料、放射線量測定試料などが含まれる。これらの様々な研究資源は、様々な電子データベースに入力・保存されているか、またはその説明が記録されている。これらのデータベースは現在及び将来の高レベルの研究生産性に必要不可欠である。研究員がこれらのデータベース内で情報を関連付けられることの重要性が増している。現在の課題は、インタラクティブ形式（対話型）で操作が簡単であり、同時に調査対象者のプライバシーを保護できるデータベースを構築することである。

コホート調査から得られた記録情報等

ABCC/放影研は、広島・長崎の原爆被爆者、その子供ならびにこれらの対照群について一定の調査集団を設定し、死亡や疾患など健康上の問題を継続的に調査してきた。調査対象者は個別に登録され、一括管理されている。継続的な調査によって得られるデータは、調査対象者ごとに集積される。調査対象者の基本情報（氏名、生年月日、性別、被爆状況など）、そして寿命調査（LSS）、胎内被爆児調査および被爆二世調査（F1）による死亡情報は、疫学部で保管されている。成人健康調査（AHS）の結果は、診断所見、心電図、レントゲン写真を含め、臨床研究部で保管されている。保管に当たっては、個人データの厳重な安全管理に努めている。

このほか、次の調査の調査原票等が各担当研究部で保管されている。

- 上記コホート調査のための基礎的調査：調査集団設定の際に資料源として使用された 1950 年国勢調査付帯調査（原爆生存者調査）、同定情報や被爆状況などを調べた 1956～1961 年の基本標本調査票（MSQ）、遮蔽物調査記録（1954～1965 年）など。
- 上記コホート調査開始前に行われた調査として、主要遺伝学調査（1948 年開始）、主要小児科研究プログラム（1948 年開始）、成人医学的調査（1950 年開始）、白血病調査（1950 年開始）など。

生物試料

臨床試料：27,928 人の AHS および FOCS 対象者から、約 577,006 件の臨床試料（血液、血液分画および尿）が収集された。（2006 年 9 月 7 日現在、ITD の記録による）。AHS 対象者の試料は定期的健診により 1969 年から系統的に収集・保存されてきたが、FOCS 対象者の臨床試料の収集は 1 回のみであり、2002 年に開始された。F₁ 対象者についての試料収集は 2006 年

9月末で終了したが、AHS 対象者についての試料収集は現在も継続されている。温度の影響を受けやすい臨床試料は、低温（-20℃）または超低温（-80℃）冷凍庫、あるいは大型の自動液体窒素保存タンク（液相／気相保存；約 -190℃）で保存されている。

病理組織：932,250 件の組織が約 143,000 人の対象者から収集され、固定包埋されている（すなわち、手術例、または剖検例から収集された病理組織）。これらの組織から、200 万枚以上のスライドが作成・検討され、保存された。病理試料は、広島・長崎の両研究所の様々な部の様々な場所で（通常空調管理のされた部屋において）室温下で保存されている。

特定の臨床／病理組織も収集され、特定の研究計画書（RP）関連の研究のために処理・保存された。全体として、19,732 人からのこれら試料約 165,254 件がアーカイブに保存されており、内訳は、全血試料、特定の細胞分画（例：赤血球、好中球、リンパ球）、実験的に修飾された細胞（EB ウィルスによる形質転換リンパ球）および血漿／血清である。これらの試料は、通常、超低温で凍結保存されている（冷凍庫に-80℃で保存、あるいは液体窒素中に約-190℃で保存）。

細胞遺伝学試料：細胞遺伝学試料の副次アーカイブは遺伝学部により維持されており、これには AHS 対象者の血液リンパ球から得られた約 300,000 件の染色体塗抹試料が含まれている。

抜歯試料：電子スピン共鳴法（ESR）を用いた放射線量推定のために AHS 対象者の抜歯試料約 1,400 件が収集・保存されている。

放射線量測定試料：被曝線量推定値は、大部分が、爆心地より特定の距離の建物から系統的に収集・解析された試料の物理学的測定により得られた。このアーカイブは、広島・長崎両市の種々の構造物から収集された、戸外の建設材料および屋内の、住居関連試料から成る。約 740 件の試料が、戸外（634 件）および屋内（106 件）併せて約 21 箇所から収集され、解析された。

情報処理システム

放影研の情報処理体制（情報技術部）は、研究上の必要に合わせたプログラム開発・研究解析用ファイル作成・データ処理を行い、かつ、調査協力者の厳正なる個人情報保護を実現してきた強力な研究支援部門であり、他の日本の研究施設に見られない放影研の強みのひとつである。

データベースの集中管理と相互に関連づけられた運用

1991 年以降、従来の大型汎用機から分散処理型のワークステーションへの移行が開始され、ワークステーション上でのデータベース構築が本格化した。最初に完成したのは、原簿管理データベース（放影研研究対象者の基本調査に関するデータベース）と腫瘍組織登録データベースである。その後、研究解析用データベースおよびこれを運用するためのアプリケーションシステムの作成が本格化した。当時、データベースという概念は一般化していたが、ひとつの組織内で全てのデータをリレーショナルデータベースによって集中管理するところは日本では他になく、放影研の取り組みは最先端を走っていたと言える。また、コンピュータ関連機器・ソフトウェアについても情報技術部で集中管理し、有効利用と経費節減を図っている。

個人情報が含まれるデータベースと匿名化された研究解析用データベースの分離独立

放影研は臨床部門と研究解析部門を持つため、個人情報保護の観点から、データベースの完全な一元的な管理は適切でない（一元的構造のデータベースはアプリケーションの設計や管理が容易であるが、組織内のあらゆる部門からデータベース内の各種テーブルへアクセスが行われるため、対象者のプライバシーを侵害する可能性がある）。このため、放影研では、データベースを臨床部門用と研究解析部門用の二つに大別し、独立性を持つデータベースに変更した。その結果、①個人情報の漏洩の危険性、②データベースサーバーへの負荷、③研究解析側あるいは臨床側の要求によるテーブルの構造変更がアプリケーションプログラムに与える影響等の問題が一挙に解決される。そのうえで、情報技術部は、調査対象者の検査データや胸部 X 線等のデジタル画像など、複数のデータベースサーバーからなるデータベース群を一体的に管理し、そこから必要なデータを変換しながら研究解析用データベースに移す、という極めて複雑な手順を完成した。また、研究解析用データベースでは、個人情報保護の観点から、調査対象者が同定できないよう、臨床部門で使用される原簿管理番号は機械的にランダムに生み出された番号に置き換えられている。

情報技術部は、60 年間にわたり収集された膨大かつ多様なデータが研究解析に効率的に利用できるように、高いパフォーマンスと厳正なる個人情報保護を達成した。これが、日本の他の研究施設に見られない、放影研の情報処理システムの強みである。これまでの優れた実績は、内製化された情報処理体制および職員の問題解決への旺盛な意欲と努力に負うところが大きかったものと考えられる。

しかし、職員数の減少とともに、「放影研に蓄積された記憶」と組織内で培われてきた専門

能力を維持し、継承していくことが困難になりつつある。

研究に関する文書・データベース・文献資料

ABCC/放影研は、広島・長崎の被爆者が受けた放射線量と被爆後の健康状態や死亡に関する資料を用いて、放射線の健康影響を研究し、その研究計画書や研究報告書を出版してきた。また、研究に関連する情報はデータベース化され、その一部は放影研ウェブサイトで公開されている。ABCC/放影研が収集した文献資料は放影研図書館に所蔵されている。

付録 1

以下に要約した調査研究は、放影研研究員が将来計画として提案したものの一部である。LSS、AHS、胎内被爆者集団および F1 集団の基本的追跡調査ならびにがんおよびがん以外の疾患に関する疫学的問題については上記に既に要約されており、ここでは繰り返し言及しない。

1) がん以外の疾患に関して今後検討すべき課題

- ❖ 虚血性心疾患（IHD）：低線量および中程度の線量における放射線影響の機序：血管および心臓に対する高線量（>5 Gy）放射線の影響の病理学的特徴については広範に研究されているが、低線量から中程度の放射線量により IHD が引き起こされ、あるいは促進される場合の機序についてはほとんど検討されていない。放影研研究員は、障害または機能不全の生理学的・生化学的・遺伝学的指標を用いて、このような影響の考えられる機序を幾つか検討する予定である。検討予定の仮説の概略を以下に示す。

- A. *IHD の内分泌学的仮説*：レニン-アンギオテンシン系（RAS）は、幾つかの機序により血圧をコントロールするのみならず、血管平滑筋細胞の移動と増殖、ならびに基質メタロプロテイナーゼ、サイトカインおよび酸化ストレスの誘発に影響することによりアテローム性動脈硬化を促進する [Grote, 2004]。アルドステロンも、血圧を変化させ、酸化ストレスを促進し、血管炎症を誘発する [Rocha, 2000; Keidar, 2004]。これらの内分泌系に対する放射線被曝の影響については現在ほとんど知られていないが [Lebaron-Jacobs, 2004]、この問題を検討し、IHD との関連を調べる。
- B. *内皮前駆細胞（EPC）の役割と IHD*：骨髄に由来する幹細胞である EPC は、内皮細胞障害の修復およびアテローム性動脈硬化に抵抗する内皮の維持を通して、心臓血管機能／疾患に関連した重要な役割を果たす。恐らく放射線障害による慢性的内皮障害・修復に起因する EPC の欠乏は、アテローム性動脈硬化を亢進させ、浸食されたプラークの再内皮化を阻害し、その結果血栓および血管閉塞が生じやすくなる [Szmítko, 2003]。
- C. *放射線に起因する炎症、免疫能不全および IHD*：放射線が IHD および脳卒中を誘発する経路における中間因子としての炎症についての一連の研究を既に行った [鍊石, 2001; 林, 2005]。免疫系における放射線関連の変化についても報告されており [例：山岡, 2004]、これらの放射線影響の免疫学的機序の更なる解明のために更に研究を実施する。

- D. 「儉約」遺伝子型、栄養と IHD : 要約すれば、「儉約」遺伝子型と呼ばれるものは、栄養が低下している場合やその他のストレスがある場合には生存のために有利に働くが、「儉約」遺伝子型を有する者は、栄養豊富である場合には多因子性疾患（例：糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化）のリスクが高くなるという仮説を James Neel 博士が提唱した [Neel, 1962]。この仮説は、原爆被爆者における多因子性疾患による死亡率の時間傾向（慢性的栄養低下の期間を含む被爆後 20 年間には多因子性疾患の放射線に関連した過剰は認められないが、栄養豊富になる被爆後 20 年以上経った時点から放射線関連の過剰が認められるようになる）に全般的には当てはまる。これは、脂質生成、内臓脂肪、血栓溶解、プラーク破裂、酸化ストレスおよび炎症のマーカーなど、仮説上の「儉約」遺伝子型に関連した因子の遺伝子マーカー、生物学的マーカー、疾患指標の評価により検討できる。
- E. 成人期 IHD が若年期に始まっている可能性 : 放射線被曝など、胎内または小児期初めにおける重度の状態は、動脈上皮細胞におけるアポトーシス性変化、ネフロン数の減少および内分泌系変化を引き起こし、その結果以後の生涯において心臓血管疾患、2 型糖尿病および高血圧が発生し得る [Rando, 2006]。予備研究の結果は、仮説が示唆する通り、若年被爆者が高い心臓血管疾患リスクを示すことを示唆している。成人健康調査からこれまでに得られたデータと動脈・腎臓・内分泌機能の新しい指標を組み合わせることにより、これらの仮説を検証する。
- ❖ 放射線と白内障 : 国際放射線防護界では、約 2 Gy 以上の線量で白内障が発生すると長く考えられてきたが [ICRP, 1991]、最近の調査によれば、原爆被爆者において低線量から中程度の線量で白内障の過剰が認められている [皆本, 2004 ; 中島, 2006]。しかし、放影研の健診プログラムで診断された白内障の多くは、初期の無症候性混濁であった。したがって、AHS 集団の定期的再健診により、早期混濁の進行を評価し、臨床的に有意な白内障のより精度の高い評価が行われることとなった。また原爆被爆者から手術時に得られた白内障組織を入手し、放射線による白内障の発生における生物学的因子を検討する。
- ❖ 肝疾患における放射線と感染因子との相互作用 : AHS および LSS 報告書は、放射線量に伴う B 型肝炎ウイルスキャリアーおよび肝細胞癌 (HCC) の増加を示している。一つの仮説は、放射線被曝が、B 型または C 型肝炎ウイルス感染後の肝線維症および HCC 発生を促進する、というものである。この仮説の検証のため、広島大学肝臓プロジェクト研究センターと共同で、免疫能が低下したヒト肝細胞キメラマウスを用いて放射線の役割を検討するための動物実験を計画した。もう一つの方法は、C 型肝炎ウイルス感染後のキャリ

ヤー状態の割合、肝線維症の進行および C 型肝炎ウイルス感染後の肝細胞癌発生に遺伝的因子が影響を及ぼすかどうかを研究するための分子疫学研究の実施である。

- ❖ **甲状腺腫瘍に関する分子疫学研究**：*RET/PTC* 再配列または *BRAF* 突然変異が、チェルノブイリ事故後に小児または成人期の初めの人々に発生した甲状腺がん認められたように、成人期に発生した甲状腺がんの組織試料にも認められるかどうかを確認するために、原爆被爆者について研究を行っている。甲状腺がん症例における DNA 修復および細胞周期チェックポイント遺伝子（例：*TP53*、*ATM*、*MDM2*、*XRCC1*、*DNA-PK*）の多型についても研究を行う。

2) 胎内放射線被曝の影響に関して今後検討すべき課題

- ❖ **胎内被曝後のがんリスク推定値**：胎内被爆者集団は、当然のことながら比較的規模が小さく（3,300 人）、そのコホートの対象者が若年であり、がんが多発する年齢に差し掛かったところなので、胎内放射線被曝によるがんリスクの正確な推定値はまだ得られていない。当該リスクを正確に評価するためには更に追跡調査が必要である。
- ❖ **胎内被曝後のがん以外の疾患のリスク推定値**：*AHS* で得られた情報に基づいて、胎内被爆者臨床副次集団におけるがん以外の疾患および疾患に罹りやすい状態と放射線量との関係についての最初の報告書が現在作成されている。しかし、この集団の対象者は現在 61 歳程度なので、がん以外の疾患による死亡率（*LSS*）と疾患罹患率（*AHS*）の放射線に関連した過剰を正確に評価するためには今後 20-30 年間の観察が必要である。
- ❖ **神経変性疾患の評価**：被爆時胎内週齢が 8-26 週の胎内被爆者において、放射線量に伴って小児期の知能遅滞および IQ 低下が認められるという事実から [Schull, 1986 ; 大竹, 1996]、放射線が、成人期における神経変性疾患の発生および認識能に影響を及ぼすのではないかという疑問が生じる。放影研では、*AHS* 集団におけるこれらのエンドポイントの調査を開始しており [山田, 1999; 山田, 2000]、今後は特に、胎内被爆者におけるこれらのエンドポイントの調査を行う予定である。
- ❖ **脳の解剖学的構造および機能**：胎内被爆者における知能遅滞および IQ に関する調査の追跡調査として、知能遅滞を示す少数の高線量被爆者に関する極めて小規模な MRI を用いた調査が行われており、脳内のニューロン移動および皮質構造の異常について非常に興味深い予備的結果が示された [Schull, 1991]。強力な最新の MRI 技術を使用することにより、胎内被爆者集団について、発達中の脳に対する電離放射線の影響についてより多くの知識を得ることが可能かもしれない。このような調査の実施可能性を検証する。

3) 遺伝的影響 (F1 集団－原爆被爆者の子供) に関して今後検討すべき課題

- ❖ **がんおよび多因子性疾患の遺伝的リスク－死亡率およびがん罹患率の追跡調査** : 77,000 人から成る F1 集団は、前回の死亡率・がん登録追跡調査の時点で平均年齢 46 歳であり、親の放射線被曝が同集団におけるがんおよび多因子性疾患の発生に影響を与えるかどうかについて結論を出すには若すぎる。がんおよび多因子性疾患に対する放射線被曝の遺伝リスクは非常に重要な問題であり、ヒトに関するデータでこの問題を検討できるものがほとんどないので、生涯リスク評価のために F1 集団の追跡調査を更に 30-40 年間継続することが肝要である。
- ❖ **多因子性疾患の遺伝的リスク－臨床健診プログラム** : 最初の F1 臨床健診周期において、広範な放射線被曝レベルの親を持つ子供約 12,000 人からデータが得られた。これらのデータの統計解析は数カ月で終了する。臨床健診においては、糖尿病、心筋梗塞、脳卒中、高血圧、高コレステロール血症および症状発症前リスク因子) の評価が行われた。遺伝リスクは、生殖年齢またはそれ以前に生殖腺に放射線被曝する可能性のある多くの人々にとって重要な意味を持つ。従って、結論を出す前にさらに 30 年以上 F1 臨床健診を継続することが肝要である。
- ❖ **遺伝的 (継世代的) 障害に関する分子レベルでの DNA 所見** : F1 臨床健康診断プログラムでは、様々な分子学的調査に用いることが可能な、適切な同意書を得ている血液試料が得られている。これについては基礎的遺伝研究の項で検討する。

4) 線量推定に関して今後検討すべき課題

- ❖ **爆心地との関連で見た被爆者の位置** : 爆弾に対する建造物の位置特定に当初用いられた米軍地図は不確実なものであり、現在は存在しない通りが存在したため、1950 年代および 1960 年代に行われた地図座標の被爆者への当てはめにおける位置は不確実なものとなった。更に、多くの被爆者の位置は、100 ヤードの精度でしか記録されていなかった。電子地理情報システム (GIS) および最新の地図を用いて、地図上の不確実な部分の多くを訂正し、線量推定値の精度を向上させることができるであろう。
- ❖ **遮蔽情報の改善** : 各個人の遮蔽状況に関する情報をより良く利用し、航空写真および地図上の高度データについて遮蔽歴 (中間の建物および小さな丘に対して) を検討するために、更に作業を行う。長崎の大規模工場にいた作業従事者の遮蔽に関する理解を向上させることも可能かもしれない。

- ❖ より広範な生物学的線量推定データ：より多数の LSS 対象者について 2 色 FISH（蛍光 in situ ハイブリダイゼーション）を、一部の人について多色 FISH を行う予定である。今後、放射線被曝者の細胞遺伝学的評価を改善し、線量推定値をより正確なものとするために、染色体転座の高速でハイスループットな定性的および定量的フローサイトメトリー検定法を開発・活用する予定である。このような方法は、原爆被爆者とその子孫だけではなく、原子力および放射線事故の被害者にも使用できるであろう。

5) 放影研データへの統計学的応用に関して今後検討すべき課題

第一に、最も重要なこととして、統計部は、放影研で実施されている研究プロジェクトの大部分に関して貴重な専門知識・技術を提供している。その活動分野は、研究デザインおよび統計的検定力の検討から、データの解析および解釈まで多岐にわたる。しかし、統計部では、以下のような、放影研データに関連した統計上の問題についての研究も引き続き実施していく。

- ❖ グループ化データではなく個人データに基づくリスク評価：個人データを使用することの利点は、機序仮説および家族関係（放射線感受性に関連したクラスタリング）の組み込み、（例えば郵便調査データのための）欠測値データの処理のモデル化、線量反応（特に低線量反応）の形状を推定するための柔軟性のある方法の開発、線量推定値における不確実性の考慮などが可能なことである。複雑な場合が多い放影研データのモデル化をより柔軟に行えるよう、最新のベイズ法の導入を開始する予定である。
- ❖ 線量推定における不確実性の推定および補正：線量推定誤差の統計学的補正方法の再評価が開始された。線量誤差の補正のために以前は標準的方法が用いられたが [Pierce, 1990]、その他の更に改良された統計的方法を研究し、それらを用いることで「真の」線量の推定に改善が認められるかどうか検討する。共通の、また個々の測定の不確実性を考慮することも計画されている。更に、生物線量測定データ（現在、約 4,000 人について染色体異常データが得られており、200 人について歯試料の電子スピン共鳴法による測定結果が得られている）が得られており、推定値の改善のための「補助的変数」として使用できる。
- ❖ 中間変数を用いた解析：中間（仲介）変数を用いた解析方法は、一般的に見て、疫学・臨床データについては適切に開発・使用されていないが、この問題は生物医学データにおいてはよく見られるものである。この問題は放影研データセットにもよく見られる（例え

ば、心臓血管疾患に対する放射線影響は放射線に起因する炎症により媒介されるかもしれない)。このような解析のために適切な方法を適用、あるいは開発する。

- ❖ **複数のエンドポイント（「多次元」データ）を用いた解析：**基礎研究部門は、多くのエンドポイントを持つ緻密なデータを入手している（例：マイクロアレイ、全ゲノムスクラン）。この分野において統計学的方法は急速に進歩している。複雑さを増す放影研のデータで観察されるかもしれない関係とパターンを把握するため、バイオインフォマティックスの方法および探索的解析手法の開発および応用を行う。

6) 基礎的遺伝学研究を通じて今後検討すべき課題

- ❖ **幹細胞調査：**胎内被爆者では、出生後被爆した者とは違い、被爆 40 年後の調査で血液リンパ球中に染色体異常が見られなかったことが近年観察された [大瀧, 2004]。その後のマウス実験ではその所見が確認されただけでなく、脾臓細胞および骨髄細胞も同じ特徴を持つことが判明した。造血幹細胞は染色体異常を保存しにくいと考えられている。甲状腺や乳房など他の組織の幹細胞も同じ特徴を持つかどうか解明することが重要だろう。この目的のため、外部研究者との共同研究が必要である。
- ❖ **生物学的線量推定：**生物線量計としての染色体異常頻度の多色 FISH 法（蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法）による評価を AHS 対象者に用い、物理線量推定値における偏りの問題について洞察する。同じ対象者に関して異なる年齢で繰り返し検査された FISH 法で得られた情報も、調査対象者の健康に関する比類ない情報を提供してくれるかもしれない。
- ❖ **体細胞における遺伝的影響の機序：**遺伝子構成の個人差と、それが長寿命原爆被爆者における放射線誘発疾患に及ぼす影響の評価、すなわち、特定の放射線誘発疾患に対する感受性の増減に関連した遺伝子型の同定および性格づけを行う。DNA 修復遺伝子などの多型のほか、顕著な創始者突然変異と放射線被曝後の疾患感受性との関連性を調べる。
- ❖ **加齢調査：**アレイ法を用いて保存リンパ球を調べ、健康長寿に関連する多型または比較ゲノム・ハイブリダイゼーション（CGH）マーカーを同定する。加齢調査は放影研の研究の将来方向を修正する良い方法かもしれない。
- ❖ **分子遺伝学的研究：**親と子供から成る 1,000 組以上の家族トリオの細胞株が確立され、2次元ゲル電気泳動法（2-DE）、アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション法（アレイ CGH）、多色 FISH をはじめとする最新技術に基づく研究が開始された。親と子供の 2-DE ゲルの比較は、研究対象とする遺伝子座をあらかじめ特定することなく子供における突然変異を

検出する上で有効である。アレイ CGH は、大きなゲノム欠失および重複の検出に有効である。多色 FISH は、安定型染色体構造異常の一種である転座を検出する上で最も有効な方法である。これらの強力な方法を用いて、両親と子供を調べることにより、これまでに検出できなかった放射線関連の遺伝学的異常を検出できるようになるかも知れない。更に、親の放射線被曝の結果、子供のゲノムに発生したかもしれない小さな欠失あるいは重複を検出するための新しい生物分子学的技術を開拓したいと考えている。しかるのち、高解像度 DNA アレイ検定により検出された遺伝的突然変異について、その分子レベルでの特徴究明と疾患との関連性の解析を行う。

- ❖ **被曝した親の子供におけるゲノム不安定性：**被曝した親の子供におけるミニサテライト突然変異頻度や腫瘍罹患率の増加（前者はヒト、後者はマウスにおいて）など、ゲノムの不安定性の遺伝に関する問題が注目をあびている。しかし、その研究結果の再現性は良いとは言えない。ゆえに、特定の問題を解決するために適した動物モデルを使用することが重要である。
- ❖ **減数分裂チェックポイント：**生殖細胞において染色体異常が生成される機序に関して基礎研究が必要である。例えば、マウスやその他の動物において、転座頻度が血液リンパ球よりも精原細胞においてずっと低い。したがって、生殖細胞は子孫に異常を起こした染色体を伝えることを避ける機序—減数分裂期に特異的なチェックポイント—を確立させているように思える。慎重な動物実験によりこの問題を検討する。
- ❖ **放射線によるエピジェネティックな影響の分子レベルでの予防：**ゲノム不安定性は幾つかのがんの発症機序において重要な役割を果たすと考えられる。放射線誘発性のゲノム不安定性と前疾患病変がエピジェネティックなものである限り、放射線に起因するエピジェネティックな変化に対抗する分子機序を開発・究明することにより、疾患の発生を防ぐことが可能かもしれない。しかし、不安定性を抑制する化学物質の検出を容易に行うためにはまず、培養系における不安定な細胞を高速で計数できるアッセイシステムを開発することが大切である。

7) 放射線生物学／分子疫学部の基礎研究を通じて今後検討すべき課題

この研究プログラムの目標は、放射線影響の機序の究明であり、それには以下のようなプロジェクトが含まれる。(a) 放射線被曝と特定のがんの機序関係の究明。これらは更に分子事象により類別される（例：甲状腺がんにおける *RET/PTC* 再配列または *BRAF* 突然変異、結腸がんにおけるマイクロサテライト不安定性）；(b) 慢性的な、放射線による炎症状態または

免疫監視ネットワークとがんおよびがん以外の疾患（例：心臓血管疾患および真性糖尿病）への感受性の変化との間の因果関係の究明 [林、2005; 京泉、2005]；(c) 加齢に関連した疾患の発生および予防における放射線被曝の役割の究明。放射線による免疫学的加齢の促進を示唆するデータが既に得られており [林、2005]、その他の種々の生理学的パラメータも検討する予定である。関連する幾つかのプロジェクトを以下に示す。

- ❖ **放射線、DNA の構造的変化およびがん**：原爆被爆者における甲状腺がん、結腸がんおよび肺がんの罹患率増加の原因となる機序を究明するために、被爆者のがん組織試料に認められた DNA の構造的変化（再配列、LOH、マイクロサテライト不安定性など）の観点からこれらのがんの分子レベルでの特徴の評価を開始した。更に、放射線関連がん発生の初期に認められる幾つかの分子事象（例：DNA メチル化、DNA 酸化）が被爆者の非腫瘍性細胞にも存在する可能性があるので、これらの事象を検討する。これらの観察結果は、放射線被曝との関連で認められた遺伝的変化の生物学的有意性の検討を目的とした試験管内および生体内実験により支持されている。
- ❖ **個人別の突然変異発生および発がん**：放射線に起因する遺伝的障害に対して高い感受性を示す人の放射線関連がんリスクが高いかどうかを検討するために、AHS 集団における各個人の放射線被曝後の突然変異発生、遺伝的背景およびがんリスクの関連性について解析する。個人別突然変異発生の評価に用いる生物学的エンドポイントは、グリコフォリン A (GPA) 突然変異、ホスファチジルイノシトール・グリカン-クラス A 突然変異、微小核およびリン酸化ヒストン H2AX などの幾つかの遺伝的障害マーカーである。これらのマーカーと DNA 修復遺伝子との関係も調べる。
- ❖ **DNA 損傷および修復能**：免疫学的加齢以外に、放射線が生理学的加齢の他の側面の加速に及ぼす影響を推定できるかもしれない。特に、加齢に伴う幹細胞や前駆細胞の DNA 修復能および自己再生能の低下に関心を持っている。末梢血リンパ球の生体外放射線照射をした場合としない場合の DNA 修復能（および放射線感受性）を測定する高度な手法を開発中である。この手法は AHS 対象者の保存リンパ球への応用が可能である。表現型-遺伝子型関連解析により放射線感受性における個体差に関連する遺伝的要因ならびに加齢に関連する DNA 修復能の減退と放射線被曝の相互作用について検討する。得られた知識は、放射線に対する DNA 損傷と修復反応における個人差の予測のために有益であろう。
- ❖ **「免疫学的加齢」**：AHS 集団に関する継続的調査において、放射線被曝による免疫学的加齢の促進が認められ、これが原爆被爆後 40-50 年間継続しており、疾患感受性の増大を引き起こしているのかもしれない。免疫学的加齢の主な特徴は、1) 胸腺における T 細胞産

生の低下、2) メモリー細胞集団の頻繁なクローン性拡大、3) 制御されない自己免疫反応、4) 炎症反応の亢進などである。上記の調査を通じて、免疫機能に放射線量に依存した長期の障害が存在することが判明した。また、動物モデルを用いて、放射線による免疫学的加齢の促進と、がん以外の疾患発生との関連性を検討する。

- ❖ **免疫ゲノム**:免疫関連遺伝子の遺伝子型と疾患および表現型免疫マーカーとの関連性を調べる。これにより、原爆被爆者における疾患リスクの個人差の評価、および放射線関連疾患の高リスク群の同定のための新たな手掛かりが得られるであろう。また、これにより、免疫系における加齢過程を調節する主要な遺伝子を同定することが可能かもしれない。この調査は、原爆被爆者におけるがんおよびがん以外の疾患エンドポイントと、HLA クラス I および II 分子、NK 受容体、サイトカインおよびケモカインをコードする免疫および炎症関連遺伝子の多型との関係を主に対象とする。
- ❖ **幹細胞／前駆細胞研究**:加齢が幹細胞／前駆細胞機能、特に自己再生能の減少に密接に関連しているという仮説を立てている。幹細胞／前駆細胞は放射線発がんの直接的な標的であると共に、バイスタンダー効果や低線量放射線に対する適応反応に関連している。放射線の幹細胞／前駆細胞に対する影響を、試験管内および生体内実験モデル（例：放射線を照射した幹細胞／前駆細胞のマウスへの移植、ヒト造血幹細胞を移植したマウスの放射線照射）を用いて、ギャップ結合細胞間コミュニケーションおよび幹細胞／前駆細胞の微小環境の観点から検討する。この研究には次に挙げた幾つかの段階が必要である。
 - A. 試験管内および生体内の実験:様々な幹/前駆細胞（ヒト非悪性腹膜中皮細胞(HPMC)、ヒト乳房上皮細胞（HMEC）、ヒト間充織幹細胞(MSC)）を既に樹立し、放射線影響のシグナル伝達の研究に使用している [小川, 2004; 小川, 2005]。また、AHS 対象者の保存リンパ球からヒト造血幹細胞（HSC）を同定した。自己再生能、老化関連ベータ・ガラクトシダーゼ（SA-beta-gal）活性、p16 発現など、種々の老化マーカーを用いて、幹/前駆細胞に対する放射線の影響について調べる予定である。これらパラメータの測定と共に、異なる週齢の放射線照射マウスの造血幹細胞を用いて生体内実験も行う。
 - B. 臓器幹/前駆細胞の DNA 損傷:最終目標は、放射線はいかにしてがんやその他の異常を発生させる可能性を持つ臓器幹/前駆細胞の DNA 損傷を引き起こしているのか、またその放射線量はどれくらいなのかを究明することである。現在、幹細胞特異のたんぱく質で免疫染色することによって臓器組織の幹/前駆細胞を同定することが可能である。将来、少数の細胞で分子解析を行えるようになれば、原爆被爆者の保存剖検非

がん組織からレーザー・キャプチャー・マイクロダイセクションによって分離した幹/前駆細胞の DNA 損傷を解析することが可能になる。

付録 2. 国際機関からの意見

国際放射線防護委員会 (ICRP)
委員長 Lars-Erik Holm

2007 年 3 月 22 日

ご質問に簡潔にお答えします。十分な解答になっていればいいのですが。

Q 1. すべての年齢の 120,000 人の対象者（その 40%が生存中）について実施されている寿命調査を継続することが ICRP の目的の遂行に重要であると思われますか。

A 1. はい。他に類を見ない寿命調査の継続は放射線防護の目的ならびに ICRP の活動のために非常に重要です。ICRP は、寿命調査が今後 15-20 年間にわたり放射線に起因する固形がんリスクに関する重要な新しい情報を提供し続けると考えております。

Q 2. 放影研は、放射線による影響に対する若年層の感受性に関する理解を深めるため、臨床調査（成人健康調査）集団中の被爆時年齢 10 歳以下のグループの拡大を検討中です。この作業は ICRP にとって重要でしょうか。貴殿のお考えでは、これを実施すべきでしょうか。

A 2. はい。放射線に起因する影響に対する子供の感受性についての理解を深めるために当然なし得るすべての方策は優先的に実施すべきです。この問題の理解を深めることは ICRP に取って非常に重要です。

Q 3. ICRP は、がん以外の疾患および放射線による同疾患の誘発に関する放影研の調査を価値あるものとお考えでしょうか。

A 3. はい。そのような調査は重要であり、将来更に重要な情報を提供すると思われます。がん以外の影響についてももっと知る必要があります、放影研調査集団はこの目的のために理想的です。

Q 4. F1 集団（原爆被爆者の子供）は 1946 年より調査が行われています。対象者の平均年齢は現在約 50 歳です。現在同集団の継続調査は ICRP にとって重要でしょうか。

A 4. はい。確かにそうです。

Q 5. これらの放影研の主な調査活動について、変更を加えれば ICRP の使命に有益となるような部分がありますでしょうか。

A 5. 特に意見はありません。

2007 年 4 月 11 日

放射線影響研究所の将来構想に関する上級委員会
Paul Gilman および北川定謙共同座長殿
(Solvie 副事務局長宛てに E メールにて送付された書簡)

放射線影響研究所（放影研）に関する上級委員会への情報提供を依頼されました 3 月 15 日付けの書簡を受け取りました。放影研の研究活動は、長年にわたり、放射線リスクに関する我々の知識の主要な基盤となっており、OECD 原子力機関（NEA）加盟国にとって引き続き非常に有用です。従って、放影研の今後の研究計画について意見を述べる機会を与えられたことを嬉しく存じます。

放影研における研究は、全体的にみてその科学的な質の高さと長期プロジェクトという特徴のために、国のレベルにおける放射線防護指針・規定の策定のための重要な要素を形づくる他に類を見ない資源となっております。国際連合原子放射線影響科学委員会（UNSCEAR）による解析から国際放射線防護委員会（ICRP）の政策レベルの勧告に至るまで、放影研の研究は、各 NEA 加盟国における放射線防護規定に対する一貫性のある確固とした基盤を提供しています。現在、NEA 加盟国における電力の 24%が核エネルギーであること、また多くの国々の政府が気候変動、温室効果ガス排出およびエネルギー供給の保障に対して益々強い関心を示し、原子力エネルギーの利用増大について検討していることを考慮すれば、放射線防護のための確固とした疫学的基盤を維持し、更に発展させていくことは特に重要です。これらの理由から、放影研の過去および将来の研究活動は、放射線リスク評価の中心的な基準点であり続けるでしょう。

NEA の放射線防護・公衆衛生委員会（CRPPH）の活動内容を引き合いにして、貴書簡中の 5 つの項目にお答えしたいと思います。CRPPH は長年にわたり放射線科学の進展を追跡し、過去 2 年間「放射線防護のための科学的課題および新たな問題点」と題する文書を作成してきました。この文書は 2007 年 5 月の CRPPH 会議で承認される予定です。その草稿に示された今日の放射線疫学における主要な課題は以下の通りです。

- 100 mSv 未満の線量におけるリスクの推定
- 異なる種類および線質の放射線の影響
- 異なる被曝パターン（例：慢性・急性被曝、内部・外部被曝）の影響
- 放射線リスクの修飾因子（遺伝的およびその他の因子）の影響
- リスクに対する年齢および性別の影響
- がん以外の影響（すなわち、心臓血管疾患、免疫反応、白内障等）に関する考慮
- 研究のデザイン、解析および解釈への放射線生物学的情報の統合
- 現在進行中の疫学調査を、集団の生涯にわたって継続する

科学研究に関する CRPPH の報告書から得られた多くの経験に基づき、貴殿らが示された 5 つ

の質問に以下の通りお答えします。

Q 1. すべての年齢の 120,000 人の対象者（その 40%が生存中）について実施されている寿命調査を継続することが NEA の目的の遂行に重要であると思われますか。

A 1. NEA 加盟国は LSS の継続を非常に重要と考えております。長期の疫学調査に対する経済支援を維持することは困難な政策課題ではありますが、CRPPH の報告書は以下の通り勧告しております。

「がんに関する今後の研究のために特に重要な集団は以下の通りである：

- 一 原爆被爆者：この集団が消滅するまでその追跡調査を継続することは、リスクの特徴を完全に明らかにし、定量化を行うために重要である。比較的多数の中高線量被爆者について長期追跡調査が行われていることから、この集団は放射線に起因するリスクの時間・年齢関連パターンの究明のための他に類を見ないデータ源となっている。」

Q 2. 放影研は、放射線による影響に対する若年層の感受性に関する理解を深めるため、臨床調査（成人健康調査）集団中の被曝時年齢 10 歳以下のグループの拡大を検討中です。この作業は NEA にとって重要でしょうか。貴殿のお考えでは、これを実施すべきでしょうか。

A 2. 上述の作業は NEA の活動に深く関係していると考えます。CRPPH 報告書によれば、多くの疫学調査から得られた情報は、子供は放射線被曝に対して感受性が高いことを示しており、従って、ここに述べられている LSS 臨床調査集団の拡大は重要な前進であると思われます。実際、CRPPH 報告書は、このようなリスクの理解が政策決定に重要な意味を持っていることを明確に指摘しております。

「更に、疫学調査は、被曝時年齢、被曝後経過時間、ならびに放射線リスクを修飾するかもしれない様々な宿主・環境因子の影響について重要な情報を提供してきたし、これからも提供し続けられるので、高い感受性を示すグループの放射線防護のために重要である・・・。

今後 10 年以内に、低線量率の放射線被曝によるリスク、内部被曝によるリスク、がん以外の疾患（特に血管疾患）のリスク、集団の一部を構成する突然変異保因者のリスク、および幼小児期に被曝した人へのリスクに関する疫学調査がかなり増えるであろう。これらの調査が、現在放射線防護基準の基礎となっているリスク推定値にどのような影響を及ぼすかは時間が経過しないとわからないが、何らかの変化を生じることはほぼ不可避免的である。政策立案者はこの分野の動向について常に最新情報を入手すべきであり、新しい調査結果に適切に対応する用意をしておくべきである。」

Q 3. NEA は、がん以外の疾患および放射線による同疾患の誘発に関する放影研の調査を価値あるものとお考えでしょうか。

A 3. 過去数年間において、がん以外の疾患（特に循環器疾患）の研究はその重要性を増しております。これらの疾患の重要性を示唆する疫学的証拠の大半は LSS プログラムから得られたものです。これらの新しいリスクは放射線被曝リスクの全体的な推定値に影響を及ぼし得るものであり、新しい重要な研究分野と考えられます。従って私は、この分野におけ

る放影研の研究を全面的に支持します。CRPPH の報告書は、特にこのような疫学調査を重要とみなし、進むべき方向を示唆しております。

「更に、がん以外の影響（特に心臓血管疾患）の研究を拡大することが重要である。低線量被曝の研究から最大限の情報を得るために、将来の研究においては以下の方法論的問題を検討することが重要である。

- 類似する被曝およびエンドポイントに関する研究の組み合わせ。原理上、複数の研究のデータを組み合わせることにより、より正確なリスク推定値が得られ、調査対象集団間の差異と類似性を理解する機会が与えられる。
- 線量推定の不確実性の低減。異なる方法による線量推定とその妥当性の確認、および多様な背景と経験を有する線量推定の専門家の関与を通じて、不確実性の主な原因とその大きさを解明し、不確実性を減らす方法を見出せるかも知れない。
- 疫学調査から得られたリスク推定値に関する信頼レベルの確立に関して、解析方法が更に改善されるならば、線量推定値とその他の因子に関わる不確実性、並びに異なる種類の放射線被曝に起因する不確実性を十分考慮に入れることが可能となる。
- 研究のデザイン、解析および解釈における放射線生物学的情報の利用

Q 4. F1 集団（原爆被爆者の子供）は 1946 年より調査が行われています。対象者の平均年齢は現在約 50 歳です。同集団の継続調査は NEA にとって重要でしょうか。

A 4. 遺伝的リスクはリスク係数全体の僅かな部分を占めるに留まっておりますが、このことは、同リスクの完全な理解の重要性を損なうものではありません。実際、最近の研究により、ゲノム不安定性の現象についてより多くのことが明らかになってきています。しかし、これは、現在のところ、細胞レベルの研究に基づくものであり、従って、生体レベルでこのような影響の証拠が認められるかどうかを知るため、原爆被爆者の子供に関する調査を継続することが重要と思われます。CRPPH の報告書には以下のように述べられています。「放射線に起因するゲノム不安定性とは、放射線に被曝した細胞の子孫が、何世代にもわたり、新しい突然変異もしくは新しい染色体異常またはその他のゲノム障害の増加・蓄積を示すこと意味する。影響を受けた子孫は、高レベルの致死性突然変異を示し、これは遅発性の細胞分裂死もしくは遅発性アポトーシスとして同定されるかもしれない。これらの影響は、放射線に被曝しなかった細胞にも生じる。ゲノム不安定性は、特定の遺伝子の突然変異に期待される頻度の数十倍の頻度で被曝細胞の子孫に生ずる。従って、例えば、修復遺伝子における突然変異だけでは説明にならず、ゲノム不安定性の誘発は二次的事象である可能性が強い。」

Q 5. これらの放影研の主な調査活動について、変更を加えれば NEA の使命に有益となるような部分がありますでしょうか。

A 5. 放影研が現在実施している研究、およびここに述べられている今後実施されると思われる研究においては、NEA の最近の報告書に述べられている重要な課題のほとんどが扱われております。しかし、NEA で現在実施されている作業を考慮し、以下の 3 つの互いに関連する課題により重点を置くことを検討するよう提案致します。

- 疫学調査では困難ですが、100 mSv 未満のリスク推定値について LSS データから更に

情報が得られれば非常に有用と思われます。

- 更に、また恐らくは上記と関連して、放射線リスクの修飾因子（遺伝的およびその他の因子）の影響について更に研究を行うことが有用と思われます（特に年齢と性別の影響についての知見を得るため）。
- 後者の研究は 100 mSv 未満の被曝に重点を置いて実施する必要はありませんが、放射線規制上大半の被曝はこの線量範囲で生じているので、この範囲における如何なる情報でも有用と思われます。

予算の範囲内で実施される活動に優先順位が必要であるとの理解に立ち、貴殿らのご質問として挙げられた 5 項目のうち、NEA の活動の支援のためには、LSS プログラムを完遂することを優先度の最も高い事項として挙げ、がん以外の疾患に関する更なる研究をその次に重要な事項として挙げたいと思います。私見では、小児期被爆者に関するリスク評価と遺伝的影響調査の継続の重要性は同等と思われます。最後に、リスク修飾因子および低線量影響に関する現行の研究の強化を目的とした我々の提案は、NEA の加盟国にとって非常に重要と考えられます。

貴委員会による審査のために我々の意見を述べる機会を提供していただいたことに改めて謝意を表します。今回の重要な審査を成功裡に終わられるよう祈っております。また審査とその結果について引き続き最新情報をいただければ幸いです。

2007 年 4 月 19 日

放影研の将来構想に関する上級委員会 共同座長
Dr. Paul Gilman、北川定謙博士

2007 年 4 月 6 日付けの書簡にて、放影研の将来活動に関連した幾つかの問題に関し、国際連合原子放射線影響科学委員会(UNSCEAR) 事務局長としての私の意見をお求め頂きありがとうございます。放影研の研究は UNSCEAR やその受益機関にとって極めて重要な活動ですので、今回のご依頼を心から感謝します。個々の質問に対する私の回答は以下の通りです：

Q1. すべての年齢の 120,000 人の対象者（その 40%が生存中）について実施されている寿命調査を継続することが UNSCEAR の目的の遂行に重要であると思われますか。

A1. 寿命調査の継続は、国連総会、科学界および一般市民のために電離放射線のリスクを検討するという当委員会の業務にとって極めて重要です。放射線防護に関する国際的安全基準は当委員会の検討に基づき策定されています。数多くの国で一般市民および放射線作業従事者に関し設定された線量の上限值およびその他の放射線に関する保全政策・対策は、当委員会の検討に基づくものと言えます。UNSCEAR は、リスク係数を導き出すための最も基本的な情報源として LSS の研究結果を利用しています。LSS コホート全員が死亡するまで、LSS の中止は考えられません。

Q2. 放影研は、放射線による影響に対する若年層の感受性に関する理解を深めるため、臨床調査（成人健康調査）集団中の被爆時年齢 10 歳以下のグループの拡大を検討中です。この作業は UNSCEAR にとって重要でしょうか。貴殿のお考えでは、これを実施すべきでしょうか。

A2. この作業は当委員会およびエンドユーザーである政府および国際機関にとり極めて重要です。若年被曝者のリスクに関する知見は、緊急対策の立案に係る決定や放出量の上限の設定、廃棄物の管理に不可欠です。この問題に関する最良の情報源の一つは、今までも、これからも放影研の研究結果です。全員が死亡するまで、当該コホートを追跡すべきです。

Q3. UNSCEAR は、がん以外の疾患および放射線による同疾患の誘発に関する放影研の調査を価値あるものとお考えでしょうか。

A3. 当該調査は UNSCEAR にとって極めて重要です。放影研の調査は、特に医療や緊急対策の立案に関する決定に重大な影響を及ぼすこの異論の多い重要な研究課題について、信頼に足る科学的結論をもたらすことができる世界でも数少ない研究の一つです。実際にこの分野、特に白内障、心臓血管疾患、消化器疾患および呼吸器疾患に関してはまだ調査すべきことが

多いはずです。

Q4. F1 集団（原爆被爆者の子供）は 1946 年より調査が行われています。対象者の平均年齢は現在約 50 歳です。現在同集団の継続調査は UNSCEAR にとって重要でしょうか。

A4. 当該調査も UNSCEAR にとって極めて価値のあるものです。F1 調査により、ヒトにおける放射線の遺伝的影響リスクに関し信頼できるデータが得られます。このような遺伝的影響は動物実験では観察されており、ヒトに生じる影響の予測も可能ですが、綿密な調査によってのみ影響の程度を数量化することができます。コホート全員が死亡するまで調査を継続することが重要です。この分野で例え否定的な結果しか得られなくても、あらゆる影響の大きさに関する上限値の裏付けとなるので、当委員会およびエンドユーザーである防護基準設定に携わる機関にとって極めて重要な情報です。

Q5. これらの放影研の主な調査活動について、変更を加えれば UNSCEAR の使命に有益となるような部分がありますでしょうか。

A5. 電磁放射線への初期被曝、身体的外傷、遺伝的感受性、被曝後の生活習慣、食習慣等の交絡因子の影響を識別する可能性に関する現在の調査活動を見直し、必要ならば予備調査を行うことが有益と考えます。

この書簡により、放影研調査の継続が UNSCEAR、延いては国際的な科学界、放射線防護基準設定およびリスク評価に携わる国際機関の作業に如何に重要であるかがご理解頂ければ幸いです。放影研の調査は極めて貴重であり、高い評価を受けています。

国際連合原子放射線影響科学委員会（UNSCEAR）

元事務局長 Burton G. Bennett

Paul Gilman 殿

国際的な委員会による放影研データの利用について

放影研の将来計画をご検討中のことと存じます。作業が順調に進捗していることを希望します。私は、当然のことながらこの件について多大な関心を持ち、初期の将来計画文書の作成に一部関与しました。

Joe Weiss 主事から、国際的なリスク評価プログラムにおける放影研データの価値について若干意見を述べるよう勧められました。私は長年 UNSCEAR と関係があり、放影研研究員と直接活動を共にすると同時に、LSS データも利用しました。原爆被爆者のデータは我々の国際的な活動に不可欠でした。これは貴委員会にとって既に明白と存じますが、今回この点を確認するため、短い文書を作成しましたのでお送りします。この文書が有益であるよう希望します。

更にお役に立てることがあればご連絡ください。

国際的な放射線リスク評価への放影研の寄与

放影研で注意深く行われてきた原爆被爆者における放射線の健康影響に関する調査研究は、国際機関による放射線被曝の健康リスクの評価に顕著な貢献をしてきた。このような評価は、ヒトにおける放射線反応の理解と、放射線作業従事者や一般市民の放射線防護指針確立のための確固とした基盤となっている。国際機関による評価は必要とする放影研データの最新版を待つて行うために先送りされることもしばしばある。

放射線影響の科学的証拠の検討を行う主要な機関は国際連合原子放射線影響科学委員会（UNSCEAR）である。UNSCEAR は放影研の研究結果が優れたものであることを認識している。寿命調査（LSS）の特徴として、全年齢および男女を含む大規模調査集団で、正確な個人別推定線量（線量の幅も広い）があり、罹患率・死亡率に関する正確かつ完全な記録がある。このため放影研データは放射線影響に関する疫学調査の最も優れた基準（gold standard）とされている。それ以外の疫学調査結果としては、放射線治療患者（主に成人または男女一方の部分的放射線被曝）、放射線作業従事者の被曝（しばしば低線量慢性被曝で、線量推定が正確でないことが多い）などがあるが、それらには制約があるため、寿命調査の主要結果を補足するにすぎない。

国際放射線防護委員会（ICRP）は UNSCEAR による評価結果を用いて放射線リスクの推定と放射線防護に関する勧告を行っており、これらは多くの国で受け入れられ、使用されている。放影研職員と原爆被爆者は共に放影研による調査研究の重要性を認識しており、世界中のすべての人々に大きく寄与している調査研究に積極的に参加している。

UNSCEAR は、ABCC が活動を開始した約 8 年後の 1955 年に設立された。UNSCEAR の最初の報告書は 1958 年に発表されたが、その中には広島白血病に関する要約が含まれていた。この要約は ABCC で 2 年間の勤務を終えたばかりの Niel Wald 博士によって作成されたもので、白血病罹患率のピークは 1951-53 年に認められ、その減少傾向からほとんどの白血病症例は 1960 年以前に認められるであろうと思われた。しかし実際には、ABCC が報告したように、少数ではあるが放射線関連症例がそれ以降も引き続き認められた。当時線量計算は行われていなかったが、白血病罹患率と爆心地からの距離との間に強い関連性が認められ、放射線被曝が原因であることが示唆された。

1960 年代の UNSCEAR 報告書は大気圏核実験による環境汚染について主に報告しており、自然バックグラウンド放射線の重要性も認識されていた。当時は主要な被曝リスクとみなされていた放射線の遺伝的影響の評価が試みられたが、ABCC のデータが遺伝的影響を実証できなかったため、このような影響は主要なものではないことが次第にわかり始めた。他方、白血病以外のがんについての過剰罹患率の証拠が蓄積され始めた。原爆被爆者において放射線被曝との関連が最初に明らかになったのは、甲状腺がん、肺がんおよび乳がんである。その他のがんについては、それ以降放射線との関連が認められた。

1972 年の UNSCEAR 報告書には、ヒトにおける放射線発がんに関する最初の包括的報告が含まれていた。ABCC の活動に深く関与していた廣畑富雄博士はこの報告書の作成に参加した。解析結果の大部分は ABCC の研究結果に基づいていた。米国学士院により作成された最初の BEIR 報告書も 1972 年に発表された。当然のことながら、寿命調査 (LSS) の結果が特集されていた。

1977 年の UNSCEAR 報告書にはヒトにおける放射線発がんの最新調査結果が示されていた。白血病およびその他の幾つかのがんの過剰率を推定することができた。寿命調査結果を補完するデータとして、主に英国の強直性脊椎炎患者とウラン鉱山作業従事者に関する調査の結果が示された。

1988 年、1994 年および 2000 年の UNSCEAR 報告書では、放射線影響について益々多くの疫学調査データに関する解析結果が示された。放射線誘発がんの推定は、絶対リスクモデルと相対リスクモデルの両方について行われた。長い間放影研で研究を行い理事も務めた Jack Schull 博士は、1988 年の報告書の技術的側面に関する付録の作成を担当し、放影研の統計学者であった Dale Preston 博士は、1994 年および 2000 年の報告書のために、主に広島・長崎での調査結果に基づいてモデルを作成し、生涯リスク推定値を提供した。遅発性固形がんリスクの定量的推定値のみならず、放影研データから明らかになり始めていたがん以外の疾患リスクの存在についても報告が可能であった。

ABCC/放影研調査から得られた知識は放射線リスク評価において非常に重要であるが、特に、若年被爆者の生涯リスク（現在は将来のリスクに関する不確実な推測に依存している）など、依然として不明な事象を究明するために今後数年間にわたってデータ収集を完遂しなければならない。幾つかのがんのリスクは被曝後何十年間も継続するが、時間が経過してもかなり一定して

いるものと、減少傾向を示すものがある。この生涯リスクの時間依存性は究明すべき課題として残されている。がん以外の疾患のリスクを記述し、定量化するためには更なる努力が必要である。寿命調査は、放射線被曝に関するこの重要な側面を究明する上で他に類を見ない機会を提供している。

DS02 線量推定方式の完成以後、被爆位置と遮蔽状況を更に正確なものとするため最新の技法や地図を利用することが妥当と考えられた。以前行われたデータのグルーピング（被曝地点記録のための地図上の幅広いグリッド、各被爆者の被曝位置と遮蔽の近似化）はもはや必要ではなく、それらに換えてもっと正確な方法が使用可能と考えられた。これは手間のかかる作業ではあろうが、この貴重なデータセットに最も正確な解析結果が含まれるように努力すべきである。

ABCC/放影研調査から重要なデータが得られてきたことに加えて、放射線疫学研究者の基本的な訓練が広島・長崎で行われてきたことも注目に値する。これまでに、しばしば若手研究者が1年ないし数年間 ABCC/放影研に滞在し、研究プロジェクトに参加し、蓄積されたデータに精通するようになった。後にこれらの研究者は著名な疫学研究者となり、国際機関による評価に主要な貢献をした。放影研が今後も放射線疫学研究者の訓練センターとして機能し、放影研研究員が国際的なリスク評価活動に更に積極的に貢献できるよう期待する。

60 年の歳月を経てなお、原爆被爆の負の遺産は被爆者の人生に傷跡を残している。この原爆被爆により、放射線影響調査の機会が与えられたのではあるが、それは同時に被爆者の福祉に寄与し、その影響を理解して定量化し、世界の放射線防護のための科学的基盤を提供するという責任も与えたことを銘記すべきである。

ABCC/放影研の貢献は、これらの目的を遂行する上で非常に重要である。この研究プロジェクトの名声は、得られたデータの他に類のない高い精度と、長年にわたりこのプロジェクトに関与してきた多くの人々の献身に支えられている。

重要な調査研究を完遂するために、今後数十年間放影研の強力な研究スタッフを維持することが非常に重要である。原爆被爆の経験は繰り返されてはならない。大規模ヒト集団における放射線被曝の生涯リスクを決定し、被爆者の子供における遺伝的影響の上限を推定できる機会是他にはない。国際機関は、全人類のために貴重な科学的情報を提供する放影研調査の継続を強く支持し、これに依存している。

放射線影響研究所（放影研）上級委員会の質問状について

Q1. すべての年齢の 120,000 人の対象者（その 40%が生存中）について実施されている寿命調査を継続することが原子力規制委員会（NRC）の目的の遂行に重要であると思われますか。

A1. 原子力規制委員会（NRC）は、寿命調査（LSS）集団を、米国の放射線防護システム基盤となっている放射線誘発の健康影響に関する最も重要な情報源の一つとみなしております。LSS 集団が特に重要であるのは以下のような幾つの特徴を備えているためです。

- 集団に含まれる調査対象者数が多い。
- 男女が共に含まれ、放射線被曝時年齢が多様である。
- 原爆放射線量の範囲が極めて低いレベルから数シーベルトにまで及ぶ。
- 50 年以上にわたり追跡調査が行われている。

最近がん罹患率情報が含められたことにより、調査集団の価値が増しています。この集団の対象者の多くは被曝時に比較的若年であったので、この集団を継続的に調査することは特に重要です。

LSS プログラムは今後 15・20 年間継続すべきです。がん罹患率およびがん以外の疾患発生について多くの情報（特に LSS 集団の若年群から得られる健康影響に関する情報）が今後 20 年間で得られると思われます。しかし、低線量の電離放射線に被曝した健康な人々のグループに関する疫学情報は比較的少ないのです。原子力規制関連機関が、NRC による規制を引き続き支援し、一般市民の健康と安全および環境を適切に保護するためには、100 mSv 未満の放射線被曝によるがん罹患率に関する更なる情報が必要です。LSS プログラムは、放射線被曝に関する疫学調査と細胞／分子レベルでの放射線生物学の間のギャップを埋めるための努力を継続するためにも重要です。更に重要なこととして、がん以外の疾患発生および白内障（例えば、後囊下白内障）の形成についての追加情報を得ることが望ましいと考えます。両方のカテゴリーの遅発性疾患／傷害は本来確定的であると考えられています。しかし、原爆被曝者およびチェルノブイリ原発事故緊急対応要員・事故処理作業従事者に関する最近の学術出版物によれば、健康影響誘発のための閾値は以前に考えられていたものよりも遥かに小さいことを示唆しています。国際放射線防護委員会（ICRP）による勧告では、眼の水晶体への年間等価線量限度は 0.15 Sv とされております。例えば、ICRP は、眼の感受性について新たな情報が得られると認識しており、それが入手され次第、ICRP の勧告を見直す予定です。NRC が示す水晶体被曝線量限度は年間 0.15 Sv（15 レム）です。従って、LSS およびその他の放射線被曝集団から得られる追加情報は、NRC による水晶体被曝線量限度が作業従事者にとって適正な防護を提供するものかどうかを確認するために必要です。

- Q2. 放影研は、放射線による影響に対する若年層の感受性に関する理解を深めるため、臨床調査（成人健康調査）集団中の被爆時年齢 10 歳以下のグループの拡大を検討中です。この作業は NRC にとって重要でしょうか。貴殿のお考えでは、これを実施すべきでしょうか。
- A2. 放射線被曝—特に一般市民のうち特に感受性の強い人々（すなわち子供）の被曝—に起因する遅発性健康影響を理解することは NRC にとって重要です。子供の放射線被曝およびがん以外の疾患の長期的調査についてのデータ源は比較的少ないのです。考慮すべき問題は、LSS 集団に、放射線被曝時年齢が 10 歳未満であった人が十分な数だけ含まれているかどうかです。放影研は、LSS には成人健康調査（AHS）の対象に含め、AHS においてがん以外の健康に関するエンドポイントについて十分な統計的検出力をもって有益な解析を実施できるほど十分な人数の若年被爆者が含まれていることを示すべきです。考慮すべき多くのバイアス源と交絡変数があります。追加情報が得られるということがかなり確実に予測されるのであれば、臨床調査集団の拡大を優先的に実施すべきではないと思われます。
- Q3. NRC は、がん以外の疾患および放射線による同疾患の誘発に関する放影研の調査を価値あるものとお考えでしょうか。
- A3. 1990 年以降、一部の放射線被曝集団においてがん以外の疾患の頻度が増加していることを示す証拠が蓄積されております。約 1 Sv の実効線量におけるがん以外の影響の誘発に関する最も強力な統計学的証拠は、1968 年以降追跡調査されている日本人原爆被爆者に関する最新の死亡率解析（Preston ら、2003 年）から得られております。この調査は、特に心臓疾患、脳卒中、消化器疾患および呼吸器疾患について、線量との関連性の統計学的証拠を強化するものです。しかし、NRC は、低線量における線量反応曲線の形状に現在不確実性を認めており、LSS データが、疾患による死亡リスクに線量閾値が認められないという説と、約 0.5 Sv の線量閾値が認められるという説の両方に一致していることを認識しています。
- Q4. F1 集団（原爆被爆者の子供）は 1946 年より調査が行われています。対象者の平均年齢は現在約 50 歳です。現在同集団の継続調査は NRC にとって重要でしょうか。
- A4. 米国アカデミー連合は、BEIR VII 報告において、日本での調査の主な結果は、「親の合計推定生殖腺線量が約 0.4 Sv 以下である 30,000 人以上の被爆二世に放射線の有意な悪影響は認められない」というものです。2007 年 2 月の記者発表において、放影研の研究者は、「親の放射線被曝に関連したリスクの増加を示唆する証拠はない」、「親の放射線量と多因子疾患の有病率との間に関連性はない」とする見解を発表しました。先天性異常、死亡、染色体異常および血清蛋白質に関する放影研調査も被爆二世集団に放射線の影響は認めていません。このような調査結果を考慮すれば、被爆二世集団に関する調査の継続は NRC にとって優先順位の高い事項ではなく、おそらく放影研にとっても優先事項ではないと思われます。
- Q5. これらの放影研の主な調査活動について、変更を加えれば NRC の使命に有益となるような部分がありますでしょうか。

A5. 一般市民にリスクについて知らせることは、放影研の各調査活動において体系的に実施すべき優先項目です。一般市民は、放射線を微弱な発がん物質とはみなしておりません。むしろ、いかなる疾患や死亡も放射線被曝によるものとみなされることがしばしばあります。しかし、放影研の LSS プログラムに基づくデータは、このような認識を支持しておりません。例えば、放影研のホームページから得られる情報は、1990 年末現在、白血病以外のがんによる合計 4,687 件の死亡例が、有意な線量 (5 mSv 以上) に被曝した 50,113 人の LSS 対象者に生じたことを示しております。この集団が放射線に被曝していなかったとすれば、放影研は、同じ時点で 4,306 例のがん死亡例が生じたであろうと推定しております。原爆放射線によるがん死亡数は 339 例、すなわち 7%です。5 ～200 mSv の線量に被曝した LSS 対象者については、放射線によるがん死亡数は 3,391 例のうちの 63 例、すなわち 2%と考えられます。これらは極めて低い数値です。放影研は、電離放射線被曝の相対的危険性についての一般市民に対する啓蒙活動を強化することが重要です。これは特に、放射線によるがん以外の疾患の発生についてもあてはまることです。

放影研上級委員会共同座長

北川定謙博士および Paul Gilman 博士殿

放射線影響研究所の調査研究の重要性に関する意見

米国放射線防護測定審議会（NCRP）を代表して、放影研の将来の研究計画に関する問題についての私見を述べるよう要請され、それにお答えできることを嬉しく思います。

全体として、NCRP は、放影研がヒトに対する放射線の影響についての情報を提供する他に類を見ない機関であると考えております。放射線リスクを評価し、一般市民の放射線被曝および職業上の放射線被曝の最大許容線量について指導を行うための国際的なプログラムはすべて、原爆被爆者に関して放影研が入手している情報の拡大しつつあるデータベースに依存しております。

（がん死亡率に加えて）がん罹患率およびがん以外の影響に関する情報を含むように最近データベースが拡大されたことは非常に重要であり、将来の放影研プログラムの一環として継続すべきです。

3 月 15 日付けの書簡で、貴殿らは、放影研の将来の調査研究の計画に関連して 5 つの質問にお答えするよう要請されました。NCRP を代表して以下に私の答えを列記します。

1. 寿命調査の継続：上述したように、寿命調査から得られるデータは他に類を見ない資源であり、原爆被爆者の大部分が亡くなるまでこの調査を継続すべきです。
2. 成人健康調査：被爆時年齢 10 歳未満の被爆者群に関して得られているデータは、放射線リスクに関する今後の研究の実施において、NCRP にとって極めて重要と思われます。放射線に起因する疾患の罹患リスクおよび死亡リスクの年齢依存性を理解することは、ヒト放射線リスクの全体的評価の非常に重要な要素であります。
3. がん以外の疾患のリスク：放影研において Preston らが最近行った、原爆被爆者集団におけるがん以外の疾患リスクの定量化は非常に有益であり、継続すべきです。がんリスクの大きさは顕著であり、線量反応の特徴の決定は、NCRP、ICRP およびその他の機関にとって非常に重要です。

4. 被爆者の子供の集団に関する調査：寿命調査は、子孫に遺伝可能な放射線誘発性疾患の研究のための他に類を見ない機会を提供しております。放射線に起因する遺伝性疾患の遺伝の問題は NCRP が大きな関心を持っているテーマです。被爆者の子供の集団に関する調査は当然継続すべきです。
5. その他の放影研の研究活動：放影研が放射線障害の先天的および後天的な痕跡の特徴を明らかにする作業を拡大することは非常に重要と思われます。放射線障害のバイオマーカーとそのヒト健康障害との関係の究明を目的とした最新のゲノム手法およびプロテオミクス手法を活用するため、日米両国政府が放影研の調査研究への資金提供を拡大するよう強く要望します。

放影研プログラムに関する上述の意見が貴殿らによる同所の将来計画の検討に有益であるようお願いしております。NCRP は放影研で実施されている研究プログラムとその将来の拡大を引き続き強く支持しております。

米国放射線防護測定審議会

会長 Thomas S. Tenforde

seyy-1

付録 3 – 文献

- IARC. *Cancer Incidence in Five Continents*. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer (WHO), 2002.
- Preston D, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, Kamada N, Dohy H, Matsui T, Nonaka H, Thompson D, Soda M, Mabuchi K. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 137:S68-S97, 1994.
- Thompson D, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Izumi S, Preston D. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 137:S17-S67, 1994.
- Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-98. *Radiat Res* Submitted 2006.
- Sharp GB, Mizuno T, Cologne JB, Fukuhara T, Fujiwara S, Tokuoka S, Mabuchi K. Hepatocellular carcinoma among atomic bomb survivors: significant interaction of radiation with hepatitis C virus infections. *Int J Cancer* 103:531-537, 2003.
- Yonehara S, Brenner AV, Kishikawa M, Inskip PD, Preston DL, Ron E, Mabuchi K, Tokuoka S. Clinical and epidemiologic characteristics of first primary tumors of the central nervous system and related organs among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1958-1995. *Cancer* 101:1644-1654, 2004.
- Kishikawa M, Koyama KM, I, Kobuke T, Yonehara S, Soda M, Ron E, Tokunaga M, Preston DL, Mabuchi K, Tokuoka S. Histologic characteristics of skin cancer in Hiroshima and Nagasaki: background incidence and radiation effects. *Int J Cancer* 117:363-369, 2005.
- Ron E, Ikeda T, Preston DL, Tokuoka S. Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors. *J Natl Cancer Inst* 97:603-605, 2005.
- Crow JF, Kaplan HS, Marks PA, Miller RM, Storer JB, Upton AC, Jablon S. Report of the Committee for Scientific Review of ABCC. *ABCC Technical Reports*. Hiroshima: 23 pp., 1975.
- Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 160:381-407, 2003.
- Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958-1998. *Radiat Res* 161:622-632, 2004.
- Yamaoka M, Kusunoki Y, Kasagi F, Hayashi T, Nakachi K, Kyoizumi S. Decreases in percentages of naïve CD4 and CD8 T cells and increases in percentages of memory CD8 T cell subsets in the peripheral blood lymphocyte populations of A-bomb survivors. *Radiat Res* 161:290-298, 2004.
- Grote K, Drexler H, Schieffer B. Renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 19:770-773, 2004.
- Rocha R, Stier CT, Kifor I, Ochoa-Maya MR, Rennke HG, Williams GH, Adler GK. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinol* 141:3871-3878, 2000.
- Keidar S, Kaplan M, Pavlotzky E, Coleman R, Hayek T, Hamoud S, Aviram M. Aldosterone administration to mice stimulates macrophage NADPH oxidase and increases atherosclerosis development: a possible role for angiotensin-converting enzyme and the receptors for angiotensin II and aldosterone. *Circul* 109:2213-2220, 2004.
- Lebaron-Jacobs L, Wysocki J, Griffiths NM. Differential qualitative and temporal changes in the response of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in rats after localized or total-body irradiation. *Radiat Res* 161:712-722, 2004.
- Szmitko PE, Wang C-H, Weisel RD, Jeffries GA, Anderson TJ, Verma S. Biomarkers of vascular

- disease linking inflammation to endothelial activation, Part II. *Circulation* 108:2041-2048, 2003.
- Neriishi K, Nakashima E, DeLongchamp RR. Persistent subclinical inflammation among A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 77:475-482, 2001.
- Hayashi T, Morishita Y, Kubo Y, Kusunoki Y, Hayashi I, Kasagi F, Hakoda M, Kyoizumi S, Nakachi K. Long-term effects of radiation dose on inflammatory markers in atomic bomb survivors. *Am J Med* 118:83-86, 2005.
- Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 14:353-362, 1962.
- ICRP. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 21 (Publication 60):1-201, 1991.
- Minamoto A, Taniguchi H, Yoshitani N, Mukai S, Yokoyama T, Kumagami T, Tsuda Y, Mishima HK, Amemiya T, Nakashima E, Neriishi K, Hida A, Fujiwara S, Suzuki G, Akahoshi M. Cataract in atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 80:339-345, 2004.
- Nakashima E, Neriishi K, Minamoto A. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000-2002: a threshold analysis. *Health Phys* 90:154-160, 2006.
- Schull WJ, Otake M. Effects on intelligence of prenatal exposure to ionizing radiation. RERF Tech. Rpt. 7-86, Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation 1986.
- Otake M, Schull WJ, Lee S. Threshold for radiation-related severe mental retardation in prenatally exposed A-bomb survivors: a re-analysis. *Int J Radiat Biol* 70:755-763, 1996.
- Yamada M, Sasaki H, Mimori Y, Kasagi F, Sudoh S, Ikeda J, Hosoda Y, Nakamura S, Kodama K. Prevalence and risks of dementia in the Japanese population: RERF's Adult Health Study Hiroshima subjects. Radiation Effects Research Foundation. *J Am Geriatr Soc* 47:189-195, 1999.
- Yamada M, Sasaki H, Kasagi F, Akahoshi M, Mimori Y, Kodama K, Fujiwara S. Study of cognitive function among the Adult Health Study (AHS) population in Hiroshima and Nagasaki. *Radiat Res* 158:236-240, 2002.
- Schull WJ, Nishitani H, Hasuo K, Kobayashi T, Goto I, Otake M. Brain abnormalities among the mentally retarded prenatally exposed atomic bomb survivors. Hiroshima, Japan, RERF (Radiation Effects Research Foundation) 1991.
- Pierce DA, Stram DO, Vaeth M. Allowing for random errors in radiation dose estimates for the atomic bomb survivor data. *Radiat Res* 123:275-284, 1990.
- Ohtaki K, Kodama Y, Nakano M, Itoh M, Awa AA, Cologne J, Nakamura N. Human fetuses do not register chromosome damage inflicted by radiation exposure in lymphoid precursor cells except for a small but significant effect at low doses. *Radiat Res* 161:373-379, 2004a.
- Ogawa T, Hayashi T, Kyoizumi S, Kusunoki Y, Nakachi K, MacPhee D, Trosko J, Kataoka K, Yorioka N. Anisomycin downregulates gap-junctional intercellular communication via the p38 MAP-kinase pathway. *J Cell Sci* 117:2087-2096, 2004.
- Ogawa T, Hayashi T, Tokunou M, Nakachi K, Trosko J, Chang C, Yorioka N. Suberoylanilide hydroxamic acid enhances gap junctional intercellular communication via acetylation of histone containing connexin 43 gene locus. *Cancer Res* 65:9771-9778, 2005.