

目 次

第34回理事会	1
第27回専門評議員会	2
スタッフニュース	4
被爆二世に関する新たな調査	5
線量改訂の現状	5
統計部国際審査委員会	6
放影研ホームページで利用可能な新しいデータセット	7
成人健康調査における経年的血液データ解析	8
F.L. Wong	
放射線誘発転座のランダム性を規定しているのは染色体長ではなくて	12
染色体の表面積ではないか？	
中村 典、大瀧一夫、児玉喜明、中野美満子、伊藤正博、阿波章夫、J.B. Cologne	
原爆被爆者における低線量放射線のがんリスク	15
D.A. Pierce、D.L. Preston	
研究計画書 1998 - 2000 年	18
最近の出版物	21

このニュースレターは、放射線影響研究所(元ABCC;原爆傷害調査委員会)が発行している。放影研は昭和50年4月1日に日本の公益法人として発足した。その経費は日米両国政府が平等に分担し、日本は厚生労働省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金が充てられている。

放影研は、平和目的の下に、放射線の医学的影響を調査研究し、被爆者の健康維持および福祉に貢献するとともに、人類の保健福祉の向上に寄与することをその使命としている。

編集責任者: Seymour Abrahamson 副理事長・研究担当理事
主任編集者: Donald Pierce (統計部)

編集方針: Updateに掲載されている投稿論文は、編集上の検討のみで、専門家による内容の審査は受けていない。従って、その文中の意見は著者のものであり、放影研の方針や立場を表明するものではない。

問い合わせ先: 〒732-0815 広島市南区比治山公園5-2 放影研事務局編集出版課
電話: 082-261-3131 ファックス: 082-263-7279
インターネット: update@rerf.jp

第34回理事会 ワシントンで開催

第34回理事会が2000年6月21日と22日の両日、ワシントンの米国学士院（NAS）で開催され、理事・監事・オブザーバーら18人が出席。放影研の運営にかかわる案件などについて活発な討議が行われた。

冒頭で長瀧重信理事長が放影研の現状を報告。併せて前回理事会で放影研常勤役員会に預けられていた五つの案件、「財政問題に関する二国間交渉」「理事数」「研究員の定年延長と増員」「退職引当金積み立ての可否および為替変動対策」「施設と移転」についての役員会の意見を述べた。

「財政問題」と「理事数」に関連して、Paul Seligman 米国エネルギー省（DOE）保健局副次官補が、理事会直前に開かれた日米2国間交渉の結果を報告し、米国側は今後5年間にわたり年間1,400万米ドルの拠出を目指すこと、また米国の常勤役員数は1996年に交わされた2国間交渉の合意の通り1人であることを表明した。

今回の理事会では Warren R. Muir 米国学術会議生命科学部会常任理事からNAS側の提案が出された。すなわち、Clegg 委員会を設立して、NAS、DOE、および放影研の間の長期にわたる組織間の取り決めについて検討する予定であることが表明された。また、米国側常勤役員の役割についても熱心に討議された。

報告事項として議題に挙げられていた役職員等の現状報告、平成11年度給与改定、平成12年度労働条件等に関する労組の要求、国際協力、被爆二世健康影響調査について説明があった。労組の要求に関する説明の中で、被爆二世健康影響調査問題において労組が被爆二世団体と放影研との間の仲介役を果たしたことが報告された。

被爆二世健康影響調査に関しては、パイロット調査として発送したアンケートの解析結果を踏まえて本格的調査に入ることが報告された。

審議事項では、Sheldon Wolff 副理事長兼研究担当理事が、遺伝学プログラム国際審査委員会勧告について説明。更に、第27回専門評議員会の勧告とその対応について述べ、「放影研の研究員が将来を決定する過程に関与する」ことが勧告されたなど詳細にわたる説明を行った。また、平成11年度研究事業について山崎修道監事が監査報告を行った。

国利一正事務局長が平成11年度決算報告について説明、続いて平成12年度実行予算が承認された。

出席者

常勤役員

長瀧 重信 理事長

Sheldon Wolff 副理事長（研究担当理事）

平良 専純 常務理事

理事

Patricia A. Buffler 米国カリフォルニア大学パークレー
校公衆衛生学部長、公衆衛生生物学・疫学教室教授
熊取 敏之 財団法人放射線影響協会顧問

Jonathan M. Samet 米国ジョーンズホプキンス大学衛生・
公衆衛生学部疫学教室主任教授

Richard B. Setlow 米国ブルックハイブズ国立研究所生
物学部生物物理学主任研究員、ニューヨーク州立大
学ストーニー・ブルック校生化学・細胞生物学教室
準教授

有地 一昭 財団法人日本国際問題研究所評議員（委任
状出席）

大池 眞澄 財団法人結核予防会理事長（委任状出席）

監事

山崎 修道 前厚生省国立感染症研究所長

David Williams 米国学士院上級財政顧問

専門評議員

J. Martin Brown 米国スタンフォード大学医学部放射
線腫瘍学教室放射線生物学主任教授

第27回専門評議員会 広島で開催

第27回専門評議員会が広島市の放影研で2000年4月17-19日に開催された。共同座長はスタンフォード大学のJ. Martin Brown教授と放射線影響協会の松平寛通理事長が務めた。

長瀬重信理事長のあいさつに続き、Sheldon Wolff副理事長兼研究担当理事が過去1年間にわたる放影研の活動について要約説明を行い、将来の研究の方向性について評議員に意見を求めた。

第1日目は、臨床研究部(鈴木 元、赤星正純) 放射線生物学部(Donald G. MacPhee)、疫学部(清水由紀子、陶山昭彦)および統計部(Dale L. Preston)による最近の調査と将来計画に関する発表があった。その日の午後には、最近開催された日米合同線量ワークショップ(藤田正一郎、Harry M. Cullings)について要約説明があり、線量推定方式に関する現在の問題点について討議された。

2日目の午前中は、学部間の共同研究プログラムとして、データベースの構築(Eric J. Grant、片山博昭)、保存血清の利用(藤原佐枝子、箱田雅之、Gerald B. Sharp、John B. Cologne)について討議された。午後は、1999年11月に開催された遺伝学部の国際審査委員会からの勧告への対応が、中村 典部長らによって討議された。

最終日の3日目に、Brown、松平共同座長が報告と勧告(草稿)の要約説明を行った。最終報告書は、2000年6月に米国ワシントンで開催された放影研理事会に提出された。

第27回専門評議員会の勧告とその対応 [太字の部分]

副理事長 Sheldon Wolff

専門評議員会は二つの一般的勧告と、各部に関する幾つかの詳細な勧告を行った。

各研究員の発案による研究の実施を放影研が促進するよう勧告した以前の多くの審査グループと同様に、今回の専門評議員会も同様の意見を述べたが、違う点は、このような調査研究の実施を可能にする手順を示したことである。すなわち評議員会は、5人から10人程度の研究員のグループが、数週間おきに1時間ないし数時間の会議をするか、あるいは1日のリトリートを1回または数回開き、「今後10年間に放影研で何ができるか、何をしたいか」について、また「今後10年間の放影研における調査研究環境はどのようなものであるべきか」について検討するよう勧告した。また評議員会は、「このような会議では、メンバーが円形に座り、フリップチャートにそれぞれの考えを記入する」といった具体的な会議形態も示した。こうした非公式のアプローチによって、研究員同士の率直な意見交換と交流の促進が期待された。

専門評議員会の二つ目の一般的勧告は、従来は専門評議員と放影研の役員および部長のみによる夕食会が開かれてきたが、最初の懇親会および昼食会を放影研全体のレセプションとすべきである、というものであった。その目的は、専門評議員と一般の研究員との非

公式の討論の機会を増やし、研究員と専門評議員が一对一の議論を通じて交流を深める機会を提供することである。

これは以前の専門評議員会で行われていた、研究員の間で評判の良かったやり方の復活である。放影研はこの提案に同意し、次回専門評議員会ではこうした方法を実施する予定である。

次に各部に対する詳細な勧告が行われた。臨床研究部には現在進行中の多くのプロジェクトがあり、1985年にさかのぼるものもある。その中には、カルシウム代謝や心臓疾患に関連した種々の調査研究など、互いに密接に関連したものがある。専門評議員会は、臨床研究部がその調査研究を再検討・統合し、更に優先順位を付けて調査研究の数を削減し、放射線被曝との関係を立証し得る統計学的に最も有望なプロジェクトのみに重点を置くよう勧告した。

放影研はこの勧告を極めて時宜を得たものと見なし、多くのRP(研究計画書)が蓄積され、それらを統合することが有益となるその他の部においても同様のことを実施し得ると考える。

長く待たれた F_1 調査がまもなく開始されるに当たり、専門評議員会は、悪性腫瘍または非悪性疾患の増加が F_1 集団に認められるかどうかを確認するよう勧告した。

他の諮問委員会により勧告された F_1 調査は、被爆者の子供に多因子性疾患が増加しているかどうかを確認するための遺伝調査という色彩が強い。専門評議員会の勧告は F_1 調査の科学委員会に伝えられ、同委員会が

考える F₁ 調査の内容と適合するかどうか検討される。

放影研の統計部の研究員には開発中の新しい技術に関する指導が必要かもしれないので、こうした技術の習得が可能な他の研究所で短期の特別研究に従事できるようにすべきであると勧告された。

放影研は、統計部を含むすべての部において現在実施されている新しい技術の習得を目的とした職員の定期的な海外派遣プログラムにこの勧告が当てはまると考える。

放影研はまた、疫学調査における倫理上の幾つかの問題の調査・解決に当たるよう要請され、米国(例えばシアトルのフレッド・ハッチンソン研究センター)その他において合意が得られた同様の問題の解決方法を調査し、そのうちの幾つかが放影研でも利用できないかどうか検討するよう求められた。

放影研は、各国がこの分野における国内の規則を個別に作成しているため、それぞれの研究所が単独でこのような問題を解決することはもはやできないと指摘したい。現在日本では、この問題に関する国内法を提案する委員会があり、この委員会によって国内での合法的措置が検討されるであろう。保存組織試料の収集を阻害している倫理上の問題を早急に解決すべきであるとする放射線生物学部に対する勧告についても同じことが言える。

専門評議員

J. Martin Brown 米国スタンフォード大学医学部放射線腫瘍学教室放射線生物学主任教授(共同座長)

松平 寛通 財団法人放射線影響協会理事長(共同座長)

Maurice S. Fox 米国マサチューセッツ工科大学レスターウルフ分子生物学教授

Joe W. Gray 米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校実験医学および放射線腫瘍学教授(欠席)

廣畑 富雄 九州大学医学部名誉教授、中村学園大学教授

中村 祐輔 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター長

Theodore L. Phillips 米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校がんセンター Wun-Kon Fu 記念講座教授兼准所長

Susan Preston-Martin 米国南カリフォルニア大学予防医学教授

佐々木正夫 京都大学放射線生物研究センター教授

牛込新一郎 東京慈恵会医科大学病理学教授

訂正とお詫び

Update 1999 Autumn 号 (Volume 10, Issue 2) に掲載された論文“Radiation and Noncancer Disease Mortality”(放射線とがん以外の疾患による死亡率)において、7 ページの最終行、Figure 2 の説明文の中で、六つの線量区分のうち一つが抜けていました。正しくは、“<0.005, 0.005–, 0.2–, 0.5–, 1.0–, and ≥2.0 Sv” となります。

Update 2000 Spring 号 (Volume 11, Issue 1) に以下の二つの間違いがありました。

・1 ページ、“U.S. Ambassador and Osaka Consul General Visit RERF”(駐日米国大使と大阪総領事が放影研を訪問)の記事の最終行において写真の説明が間違っていました。正しくは「写真左は通訳の Fumiko Gregg 氏」です。

・11 ページ、“Hiroshima and Nagasaki Open Houses”(広島および長崎研究所のオープンハウス)の記事で掲載された左上の写真の説明の中で、左側 2 人の名前が入れ替わっていました。正しくは、「写真左から、放射線生物学部研究員の楠 洋一郎、林 奉権、…」となります。

以上の Update には日本語版はありませんが、訂正してお詫びいたします。

スタッフニュース

放影研の長瀧重信理事長は2001年6月に4年の任期を満了する。後任には、放影研初の米国人理事長となる Dr. Burton Bennett が就任する。Dr. Bennett は、12年間務めた国際連合原子放射線影響科学委員会の事務局長を最近退職した。次号の *Update* に、彼に関する追加情報を掲載する予定である。過去4年間常務理事(常任を意味する)を務めた平良専純理事は副理事長に就任する。初の広島出身の常務理事として、広島大学医学部(病理学第一教室)を最近退職した田原榮一博士が就任する。今秋、コロラド州立大学の Dr. Charles Waldren が主席研究員(従来の研究担当理事補に当たる新しい職名)として放影研に着任する予定である。

予定任期を多少延長した後、Dr. Sheldon Wolff は2000年秋に副理事長兼研究担当理事を退職し、カリフォルニアに帰国した。暫時的手段として、放影研研究員および理事会の求めに応じ、Dr. Seymour Abrahamson が2000年10月に5度目となる放影研勤務のために来日し、今年6月までの期間、副理事長および研究担当理事を兼務した。統括編集者なしという現状にもかかわらず、Dr. Abrahamson に今回の *Update* の発行を担当していただいたことに感謝したい。

最近、埼玉県立がんセンターから中地 敬博士が広島研究所疫学部長として着任した。部長としての業務に加え、彼は分子疫学研究の分野を開拓する予定である。

Dr. James Cao が今年5月に放射線生物学部の研究員の一人となった。彼は、コロンビア大学とスタンフォード大学での博士号取得後の研修に続いて、神戸の Proctor and Gamble 社に最近まで勤務していた。今年初め、米国マウントサイナイ医科大学から今泉美彩博士が、長崎臨床研究部の研究員として加わった。和泉志津恵博士は最近広島大学で生物統計学の博士課程を修了し、統計部研究助手から研究員に昇進した。長崎県立成人病センター多良見病院の前院長、前田蓮十博士が放影研長崎研究所の顧問研究員に就任した。

放射線生物学部の伴 貞幸研究員は、21年間勤務した放影研を退職し、文部科学省放射線医学総合研究所に着任した。広島臨床研究部の蔵本 憲研究員は放影研で1年間勤務した後、米国国立衛生研究所の国立心肺血液研究所フェローとなった。

被爆二世に関する新たな調査

ブルーリボン委員会およびその他の諮問委員会の勧告に従い、放影研が被爆二世集団の臨床研究を遂行することが3年ほど前に決定された。小児期におけるこの集団の調査、およびその後引き続き行われた死亡率調査やがん罹患率調査では、放射線の影響は見られなかったが、これらの人が中年期を迎えつつあるため臨床的に確認可能な影響が、特に、高血圧、糖尿病、心臓血管疾患などの成人期に発生する多因子性疾患において見られるかもしれない。

被爆者の子供の多くは誕生後すぐに、更に生後9カ月の時に、臨床的な異常に関して診断を受けている。彼らの多くが10代の時に、細胞遺伝および分子蛋白質に関して血液分析を受けている。これらの調査では放射線の影響は見られなかったが、動物や昆虫を使った実験ではオスとメスの生殖細胞が高線量の放射線に被曝した時の突然変異の影響が子孫に見られることが分かっている。死亡率およびがん罹患率の調査のため、広島と長崎の腫瘍登録を用いて8万人の集団の追跡調査が行われている。従って、今回の新しい臨床調査はこれらの調査の延長である。その目的は、疾患の過剰有病率の信頼限界を推定し、確認することであり、たとえ一見して分からないような、あるいは統計的に有意ではないリスクが見られたとしても、その結果は有益である。

医学倫理の専門家との協議、被爆者団体との話し合

いなど、慎重に考慮を重ねた上で、確認された18,000人の集団のうち約300人に対して試験的郵便調査を行った。その目的は、臨床調査への参加希望がどの程度あるかを見極めること、死亡率およびがん罹患率の追跡調査のために生活様式などの有益な情報を得ることができるかどうか質問票の有効性を証明することである。300人のうち、約77%の人に連絡が取れ回答が得られた。回答者の約65%が臨床調査に参加する意思があることを示した。集団のうち8,000人から11,000人が臨床調査に実際に参加すると予想される。この調査は4年間にわたって行われ、毎年18,000人の4分の1の対象者に郵便調査を行う。第一グループには既に郵便調査票が送付されており、臨床調査への参加希望者に連絡を取る予定である。第一グループから選んだ500人を対象とする予備臨床調査を数カ月のうちに開始する。放影研では通常そうであるように、参加者から適切なインフォームドコンセントを得るために、また個人情報保護のために細心の注意が払われている。インフォームドコンセントは、調査の三つの異なる側面、すなわち(1)基礎的な臨床調査、(2)DNAを用いない将来の調査のための血清および血漿の保存、(3)DNAを用いる遺伝調査のための血液試料の保存、について明確に区別した形で得ることになっている。

線量改訂の現状

近年、DS86放射線量推定値の妥当性に重大な問題があると指摘されてきたことを多くの読者はいずれ知ることになるであろう。特に、被曝試料に関する熱中性子放射化測定に基づいた場合、広島における現行の中性子線量推定値は、爆心地から1,600 mの地点で1/10、2,000 m地点で1/30程度に低くなっていると指摘された。これが真実であれば、線量推定値の修正は、中性子とガンマ線によるがんリスク推定値に著しい影響を及ぼし、がん解析に用いられている中性子の生物学的効果比(RBE)の再検討が必要になる可能性もあると考えられる。しかし、放射化測定は、爆心地付近の現行の中性子線量推定値が高すぎることも示唆しており、ソースタームと輸送計算の再評価の過程で、これらの修正のいずれにも合致する結果が得られないというジレンマが生じた。すなわち、測定値が示唆するように、中性子線量が距離と共に緩やかに減少するとは考えられな

いことである。

米国エネルギー省および厚生省により組織された国際的活動により、また米国学士院線量委員会の努力により、このような不確実性の解決に向けて大幅な進展があった。日米間の会議が数回開催され、放射化測定における不確実性が検討され、また、ミュンヘン大学での重要な作業を含め、新しく採取された試料に関して更に測定が行われた。

新しい線量推定方式の基本的要素が2001年末までに固まり、2002年半ばまでには新方式が導入されると予想される。現段階では、遠距離における初期の放射化測定に誤解を招く要素があったと思われる、広島の遠距離における中性子線量推定値の修正は、恐らく上に示した値のうち1/10を超えないと考えられる。広島のガンマ線量推定値は、距離に関係なく10%程度増加すると思われる。

第4回国際審査委員会

統計部の活動を強く支持、研究員増員も要望

統計部を審査するための第4回国際審査委員会が、2000年11月7日から9日まで広島研究所で開催された。ブルーリボン委員会の勧告により、放影研の各研究部門について毎年1部門ずつの審査が行われてきており、第1回は放射線生物学部、第2回は疫学部、第3回は遺伝学部であった。

長瀧重信理事長による開会のあいさつ、Seymour Abrahamson副理事長兼研究担当理事による放影研の概要説明、Dale L. Preston統計部長による統計部の概要説明に続いて、以下の研究発表が行われ、活発な討論がなされた。

1. がん源被曝データに予測されるがんリスクの性別および経時変化 (Donald A. Pierce)
2. 喫煙と放射線の肺がんに及ぼす同時影響 (Donald A. Pierce)
3. F_1 死亡率解析の現状 (和泉志津恵)
4. 放射線リスクへの他の要因による修飾 (John B. Cologne)
5. 乳がんの分子学的研究 (John B. Cologne)
6. 成人健康調査 (AHS) 集団 (笠置文善)
7. 心臓血管疾患の研究 (笠置文善)
8. 原爆被爆者の成人期の身長への放射線影響に関する縦断的研究 (中島栄二)
9. 成人健康調査測定データの縦断的解析 (Lennie Wong)
10. 原爆線量測定 (藤田正一郎)
11. 原爆線量測定にかかわる物理学的測定値の解析 (Harry M. Cullings)
12. 放影研の研究用データベース (Eric Grant)
13. 家系調査 (和泉志津恵)

統計部は、他の研究部門(疫学部、臨床研究部、遺伝学部、および放射線生物学部)との間に統計的支援を含む研究上の関連が強く、特に審査委員会と広島・長崎各部の部長、室長との間で討論をするセッションがもたれ、統計部に対する各部からの要望などが述べられた。

最終日にはDavid W. Gaylor 委員長から総評があり、一部の委員から勧告の一端が紹介された。委員会は統計部の活動を強く支持するとともに、他部門との適切な研究協力と各部への必要とされる統計的支援を行う

ためにも、統計部研究員の増員を強く要望した。後日受け取った最終報告書に挙げられた勧告を以下に要約する。

- 他部に適切な協力と支援を提供するため、統計部職員を増員すること。
- 専門評議員会に統計学者を含めること。
- 低線量放射線被曝による健康影響の線量反応解析を目的とした統計的技法の開発に対する支援を継続すること。
- 放射線に関連したがんの年齢別パターンおよびがん誘発の機序モデルの意味づけについての表現に対する支援を継続すること。
- F_1 におけるがん罹患率および妊娠終結異常と両親の放射線被曝との関係に関する解析を継続すること。
- 「線量に関するマッチング」と「カウンター・マッチング」の考えを概括し、また、症例 - 対照調査である重み付きサンプリング・デザインを開発し、その効率を研究すること。
- 放射線影響の交絡変数と中間変数との区別を考慮しながら、AHSの解析を継続すること。
- 異なる相関構造に対する感受性の評価を含めた、AHS測定縦断的解析を継続すること。
- 被曝線量推定値の不正確さを考慮した補正被曝者線量を放影研におけるほとんどの解析で用い、改訂線量推定方式が利用可能になった際、この使用法を再検討すること。
- 放影研は、データベースの設計、利用および記録についての検討を目的とした研究用データ管理委員会の設立を検討すべきであり、この委員会には統計部のスタッフを一人含めること。
- 大規模な家系調査を継続する前に、家族における放射線感受性の統計的検出力を予備解析すべきであること。
- 放射線の健康影響およびそのような影響に関するデータの解析方法改善に関連した、外部での専門活動に参加すること。
- 学会への研究員の参加などにより日本人統計研究員の採用活動を継続し、教育活動、学生向けインターンシップ、共同研究などを通じて、大学の統計学プログラムとの連携を促進すること。

- 放影研の使命に関連したプロジェクトについて外部資金に応募する方法を模索することにより、研究員が放影研に長く勤務できるようにし、また研究員の採用活動を促進すること。

国際審査委員会メンバー

David W. Gaylor 米国バージニア州 Sciences International Incorporated 主任研究員 (委員長)

廣畑 富雄 九州大学医学部名誉教授、中村学園大学教授 (専門評議員)

Susan Preston-Martin 米国南カリフォルニア大学予防医学教授 (専門評議員)

佐藤 俊哉 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学分野教授

正法地孝雄 広島大学総合科学部情報行動基礎研究講座教授

Daniel O. Stram 米国南カリフォルニア大学生物統計学部予防医学教室準教授

丹後 俊郎 国立公衆衛生院疫学部理論疫学室長

放影研ホームページで利用可能な新しいデータセット

最近、放影研ホームページの「学術的保管記録文書」(www.rerf.jp/nihongo/archives/archvtoc.htm) に二つのデータセットが新たに追加された。一つは、寿命調査 (LSS 第12報がん以外の死亡率データ(1950–1990年)) である。この論文で使用されたモデルの詳細な記述、およびこれらのモデルの当てはめ方を例証する例がデータセットに含まれている。詳細は www.rerf.jp/nihongo/scidata/R12noncancer.pdf を参照。

もう一つのデータセットは、脱毛、閃光によるやけど、口咽頭障害、出血などの急性放射線影響の発生に関

する情報を加えたLSS第11報死亡率データの特別版である。対象者選択効果がLSSリスク推定に及ぼす影響の可能性を探る最近の調査でStewartらがこれらのデータを用いた。^{2,3} これらのデータについての詳細は、www.rerf.jp/nihongo/scidata/R11acuteData.pdf を参照。

放影研のホームページで使用可能なその他のデータセットは、LSS第12報がん死亡率データ、LSS固形がんおよび白血病の詳細な罹患率データ、ならびに安定型染色体異常に関するデータである。

参考文献

1. Shimizu Y, Pierce DA, Preston DL, and Mabuchi K, Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part II. Noncancer mortality: 1950–1990. *Radiation Research* 1999, 152(4):374–89.
2. Stewart A and Kneale G, A-bomb survivors: factors that may lead to a re-assessment of the radiation hazard. *International Journal of Epidemiology* 2000, 29:708–714.
3. Stewart A, A-bomb data: detection of bias in the Life Span Study cohort. *Environmental Health Perspectives* 1997, 105 Suppl 6:1519–21.

成人健康調査における経年的血液データ解析

統計部 F. Lennie Wong

成人健康調査 (AHS) が 1958 年に開始されて以来、AHS 対象者から様々な検査測定値が得られている。総血清コレステロール値、血圧、ヘモグロビン (Hb) とヘマトクリット、血沈、赤血球数と白血球数、およびリンパ球数と単核白血球数などである。何年かにわたり、その他の検査データも追加された。身長、体重、頭囲(胎内被爆者の対象者)などの身体測定値も収集されている。対象者は2年に一度、臨床検査を受けるように依頼されているので、AHS では様々な年齢の約 20,000 人に関する膨大なデータが蓄積されている。現在、AHS の臨床検査は22周期目に入っており、1958年から欠かさずに検査を受けた対象者については2002年中盤までに22回分の測定値が利用可能となる。40年以上にわたり連続して収集されたデータによって、これらの生理学的測定値の経年的傾向を解明するための比類のない機会が与えられ、原爆放射線被曝がこれらの傾向を修飾しているのか、またどのように修飾しているのかについても考察することが可能になった。

経年的連続データを解析するための統計的方法は利用可能になってきてはいたが、コンピュータのスピードや保存容量が絶えず改善されたこともあって、ようやくこの10年くらいの間に効率的なソフトウェアの使用が可能となり、大量のAHS測定データの解析ができるようになった。データの経年的特徴を利用すれば出生コホートの影響に関する考察や検証が可能になるのであるが、以前はその特徴を有効に利用するというよりも、AHS第6報¹で行ったように、各検診周期の横断的方法によってデータ解析を行っていた。各検診周期において収集されたデータから、古い統計的方法を用いて長期的な傾向および放射線影響を帰納することは困難であった。

同一人物の測定値間の補正を考慮に入れた連続測定データの解析のためのmixed-effectsモデル²および適切なコンピュータ・ソフトウェア^{3,4}を用いて、AHSにおける総血清コレステロール、収縮期・拡張期血圧について経年的傾向を推定した。^{5,6} コレステロール値に関する出生コホート間での顕著な違いは明らかであり、これは過去30年間の日本人の食習慣および生活習慣の変化に起因する。コレステロール値では有意な放射線の影

響も明確に見られており、被爆者で高く、被爆男性よりも被爆女性の方で増加が大きかった。⁷ 原爆放射線量は血圧の長期的傾向にも有意に影響しているが、影響の傾向は被爆時年齢または出生コホートに依存している。⁶ 最近、我々は1990年以前に行われた横断的解析で放射線の影響が示唆されているHbとヘマトクリットのデータで同様な解析を行なった。^{1,8} Hbのデータに関する我々の予備解析の詳細を以下に示す。

AHS 検診の第1周期から第20周期の間(1958–2000年)に得られた12,323人のHb値を用いた。原爆投下時に市内にいなかった人および1986年線量推定方式(DS86)による線量がない人は調査集団から除外した。80歳以上の人のAHS受診率は低く、そのためデータが非典型となってしまうので、この年代の人のHbも除外した。データに占める割合は、広島的女性が最も多く(45%)、次いで広島の男性(26%)、更に長崎的女性(17%)、男性(12%)と続く。被爆時年齢は0歳から66歳で、Hbデータは13歳から80歳まで利用可能であった。Hb測定値数の中央値は10で、範囲は1から20であった。

まず、平均Hbと各検診周期の平均年齢との関係を被爆時年齢を10歳ごとにグループ分けした出生コホートに従って、都市および性別に図に示した(図1)。一見すると、年齢の高い出生コホートよりも若年出生コホートの方がHb値が高く、大きな差が出生コホート間に存在するように見える。更に調べた結果、一部の検診周期では平均Hb値は一貫して高かったり低かったりしており、各都市における種々の出生コホート間で検診周期ごとの平均Hbにピークとくぼみのはっきりとしたパターンがあることが分かった。実際、年齢の代わりに検診周期を横軸に置いた同様な図では、検診周期を通して一貫したパターンを示しており、観察されたコホート差は検診期間に関連した系統の変動の人為的産物である可能性がある。系統の変動の原因として、機器、人員、調査手順、検査室の移動、およびその他未知の要因の変化が考えられ、そのいずれもがAHSのような長期間行われている調査では発生し得る。従って、Hbの経年的傾向を正確に解明するためには、検診周期の変動を考慮に入れねばならない。

解析を開始するために、各対象者のHb値は各Hb値が得られた時点における年齢の線形・二次・三次関数で表されると想定した。この関数は都市、性により変化することが可能であり、出生コホート差は10歳ごとにグループ分けした被曝時年齢(0-10、11-20、21-30、31-40、41-50、>50歳)の指標変数を用いて含めた。検診周期変動を各都市で20検診周期についての指標変数を含めることにより調整した。各都市の第1検診周期がそれぞれのベースラインとなる。検診周期の指標を除くすべての変数が互いに作用し合うことが可能であり、統計的に有意な項だけを最終的なモデル推定に使用した。検診周期指標は、統計的な有意性に関係なくモデルに残した。

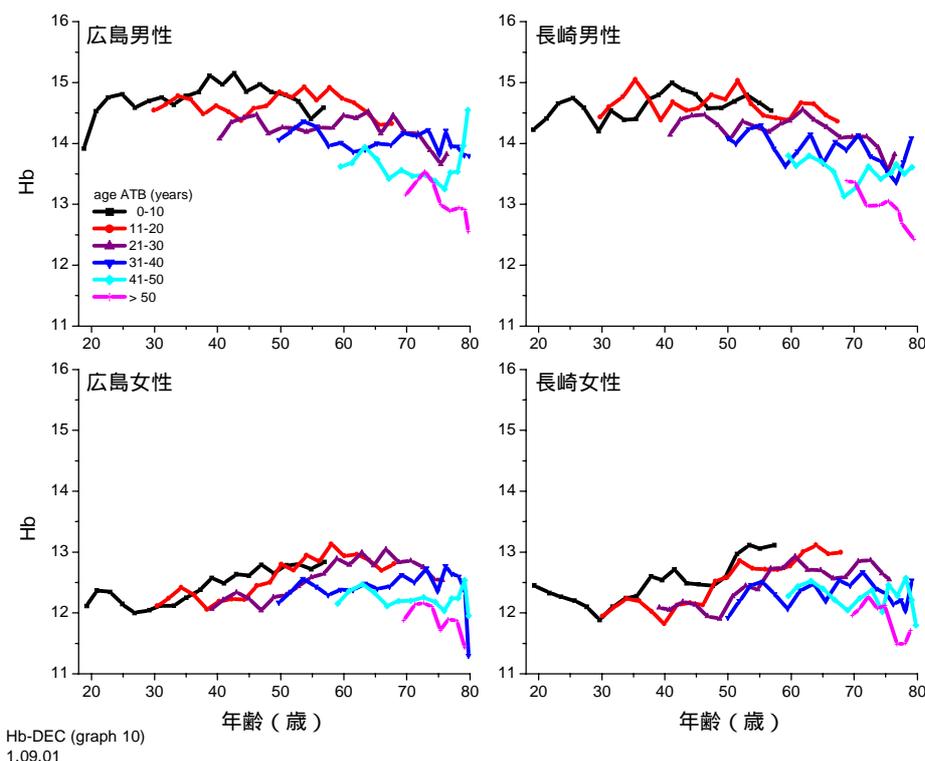
Hbの経年的モデル推定値を検診周期で調整し、図2に示す。一般に、男性では18歳から30歳でHb値が高くなり、その後低下する。女性では、生殖可能期間にHb値が減少した後、閉経期に関連した上昇があり、その後加齢と共に減少する。検診周期変動について調整した後でも、出生コホート差は消えずに残り、Hb値は被曝時年齢0-20歳のコホートに比べ被曝時年齢の高い(特に21-40歳)コホートの方が低いという傾向を示す。被

曝時年齢が40歳を超える人のHb値が最も低いようである。

DS86放射線量がHbについて推定した経年的傾向を有意に修飾するかどうかを決定するために、線量パラメータを線量の定数項および年齢、年齢²、年齢³との相互作用としてモデルに含めた。結果として生じたモデルのパラメータを再推定し、線量の項の有意性を調べた。線量の影響はかなり有意であった($p < 0.1 \times 10^{-3}$)。被曝したAHS対象者の予想されるHb値は、最低限の線量に被曝した対象者と比較して減少した(図3)。1 Gyの被曝で、Hbは平均して-0.3%から-1.8%の範囲で減少し、最も若い年齢で最小の減少を示し、最高年齢で最大の減少を示した。広島と長崎の間で線量の影響の差は見られなかった。放射線の影響が性および出生コホートにより修飾されるかどうかの問題は、現在検討中である。

Mixed-effectsモデルを用い、我々はAHS対象者のHb値の経年的傾向を推定することができた。また、我々は被曝対象者のHb値が最低限の線量に被曝した対象者と比べて低く、以前行われた横断的方法による解析で得られた印象を統計的に確認することができた。従って、

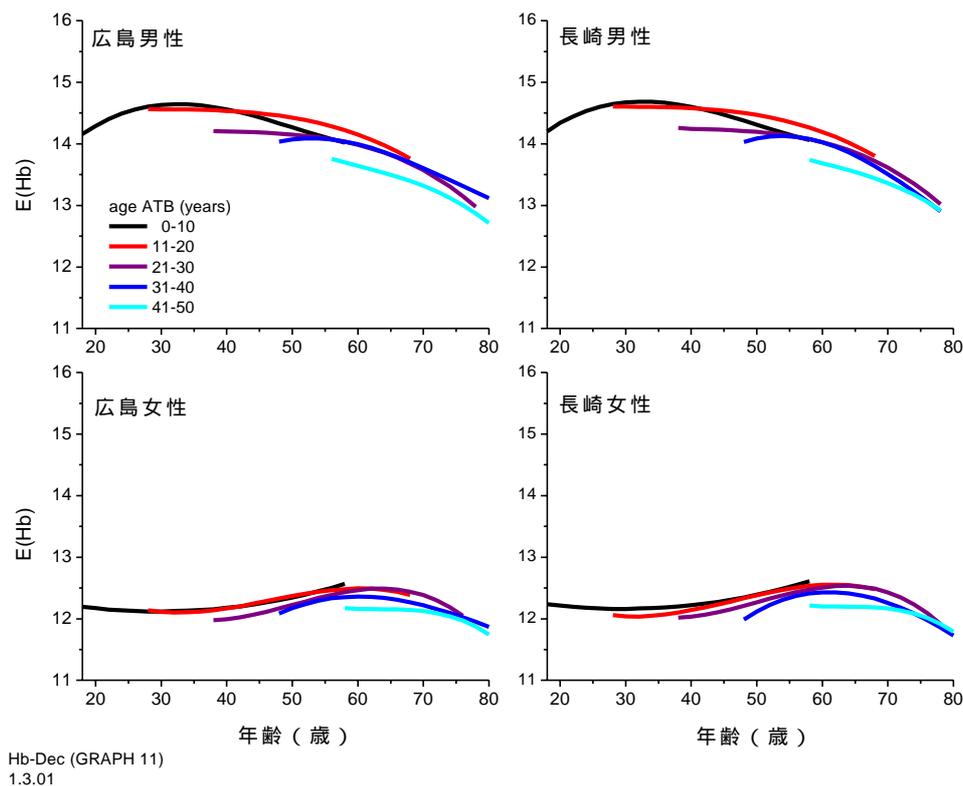
図1. 広島・長崎の男女出生コホート別、AHS検診1-20周期の平均年齢と平均Hb値



原爆放射線被曝は軽度の貧血に関連していると思われる。更に調査が進行中であり、Hb値の低下に関連した疾病（がん、慢性肝疾患、腎不全、膠原病、潰瘍など）の診断を受けた対象者を除外してデータを再解析する

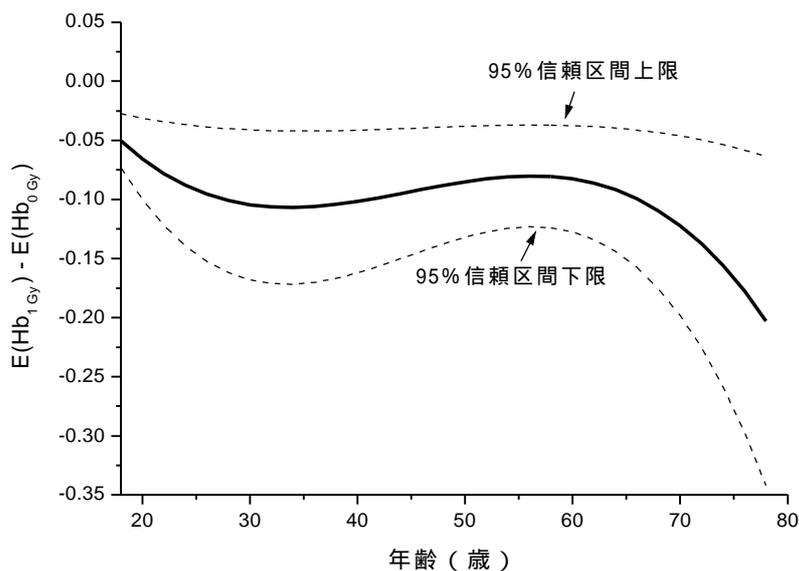
などの作業を行っている。これは、（これらの疾患の症状として現れる二次性貧血ではなく）原発性貧血も原爆放射線被曝の結果として発生しているのかどうかを調べる上で有益である。

図2. Hb値の経年的モデルの推定



Hb-Dec (GRAPH 11)
1.3.01

図3. 0 Gy 被曝対象者と比較した1 Gy 被曝対象者の期待Hb値のパーセント減少



参考文献

1. Sawada H, Kodama K, Shimizu Y, Kato H. Adult Health Study Report 6. Results of six examination cycles, 1968–80, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 3-86.
2. Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* 1982; 38: 963–974.
3. Cook N. A FORTRAN program for random-effects models. Department of Biostatistics, Harvard School of Public Health, Boston, 1982.
4. Goldstein H, Rabash J, Plewis I, Draper D, Browne W, Yang M, Woodhouse G, Healy M. A user's guide to MLwiN. Multilevel Models Project. Institute of Education, University of London, 1998.
5. Yamada M, Wong FL, Kodama K, Sasaki H, Shimaoka K, Yamakido M. Longitudinal trends in total serum cholesterol levels in a Japanese cohort, 1958–1986. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997; 50: 425–434.
6. Sasaki H, Wong, FL, Yamada M, Kodama K. The effects of aging and radiation exposure on the blood pressure levels of atomic-bomb survivors. (In review)
7. Wong FL, Yamada M, Sasaki H, Kodama K, Hosoda Y. Effects of radiation on the longitudinal trends of total serum cholesterol levels in the atomic bomb survivors. *Radiation Research* 1999; 151: 736–746.
8. Finch SC, Finch CA. Summary of the studies at ABCC–RERF concerning the late hematologic effects of atomic bomb exposure in Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 23-88.

放射線誘発転座のランダム性を規定しているのは染色体長ではなくて染色体の表面積ではないか？

遺伝学部 中村 典 部長、大瀧一夫 研究員、児玉喜明 細胞遺伝学研究室長、中野美満子 副主任研究員、伊藤正博 研究員、阿波章夫 顧問 統計部 John B. Cologne 主任研究員

要 約

原爆被爆者の血液リンパ球においてGバンド法を用いて得られた転座データによると、転座数と染色体長（DNA量）との間には直線比例関係がある。しかし、観察値/期待値の比（O/E）は、染色体のDNA量と反比例の関係にあるように見える。小さな染色体の方が交換型異常を生じやすいのであろうか？我々はこの解釈には問題があると考える。それは、DNA量ではなく染色体の表面積を期待値計算の標的と見なした場合には、この一見反比例するように見える関係は消失するからである。また、一方どちらの仮説の場合でも、我々の結果は間期細胞核においてサテライトを持つ染色体間、ヘテロクロマチンを持つ染色体間、および両者間には連合があることを示唆する。これは以前からのそうした観察を裏付けるものである。

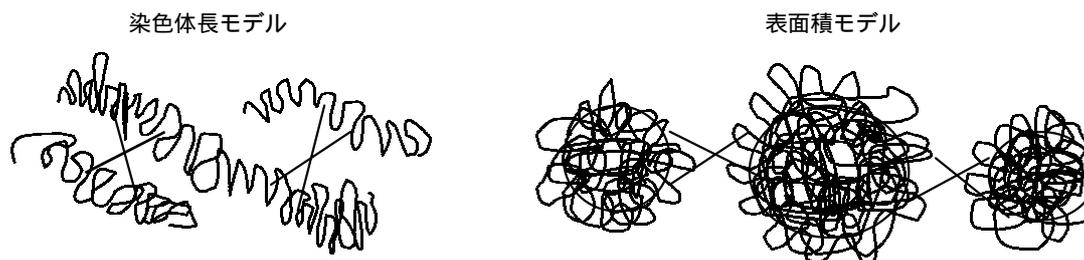
放射線により生じる交換型染色体異常の切断点は、染色体内あるいは染色体間においてランダムに分布するかどうかについては多くの議論がある。^{1,2}前者は、染色体の特定の部分に切断点が集積する可能性であり、後者は特定の染色体にはその長さから期待されるよりも多くの（または少数の）異常を生じるかもしれないというものである。電離放射線による電離はランダムな物理過程であるので、もしもそうしたランダム性からの逸脱があるとすれば、それは恐らく生物学的なものと思われる。このランダム性に影響を与えるひとつの要因として、サテライトやヘテロクロマチンを持つ染色体が恒常的に連合していることが挙げられる。というのは、これらは空間的に密に関連しているのでそれらの間で交換を生じやすい可能性があるためである。

過去における細胞遺伝学研究においては、データが不十分であったためこうした特定の染色体間の連合については考慮されてこなかった。今回我々は、Gバンド法により収集された11,000個もの放射線誘発相互転座のデータを用いてこの問題に挑戦した。このデータは

原爆被爆者から得られたもので48,000個の血液リンパ球の分析を通じて得られたものである。被爆者はすべて近距離被爆、DS86カーマ線量は平均約2 Gyである。同一人に観察された同一の異常（クローン）および3個以上の切断による複雑な異常は解析から除外した。

転座の期待値を計算する上で二つのモデルを想定した（図1）。ひとつは古典的な染色体長に基づくもので、放射線は染色体の長さ按比例して切断を生じ、すべての切断が同じ確率で転座生成に関与するという考えである。もうひとつの新しいモデルは、放射線は染色体のDNA量按比例して切断を生じるが、二つの染色体の表面近くに生じた切断のみが異常生成に関与するという考えである。その理由は、各染色体は間期細胞核においてそれぞれ独自のドメイン構造を有しており、また二つの切断が二動原体染色体を生成するために相互反応する距離は極めて短い（ ≤ 7 nm）と考えられているからである。^{3,4}このモデルでは、間期核における各染色体ドメインは単純な球状（その体積がDNA量に比例する）と仮定する。このモデルの一般的な影響は、小さな染色

図1. 間期核において放射線により生じる染色体異常を説明するための二つのモデル。図はひとつの大きな染色体と二つの小さな染色体との間の交換を示す。



体ほど表面積と体積の比が大きい、すなわち単位DNA量当たりになると交換型異常生成率が高いということである。

染色体長モデルに基づく解析結果は、転座頻度は染色体の長さとの直線的な比例関係にあり、O/E値は0.80から1.36まで変化したが大半は1プラスマイナス0.2の範囲であった(図2A)。更に、このO/E比は染色体のDNA量とは逆相関するようであった。このO/E比と染色体長の逆相関はこれまでも報告がある(Cook: 約1,500個のGバンドデータ、⁵ Barquineroら²とCigarranら⁶: 3,600個と1,000個のFISHデータ)。

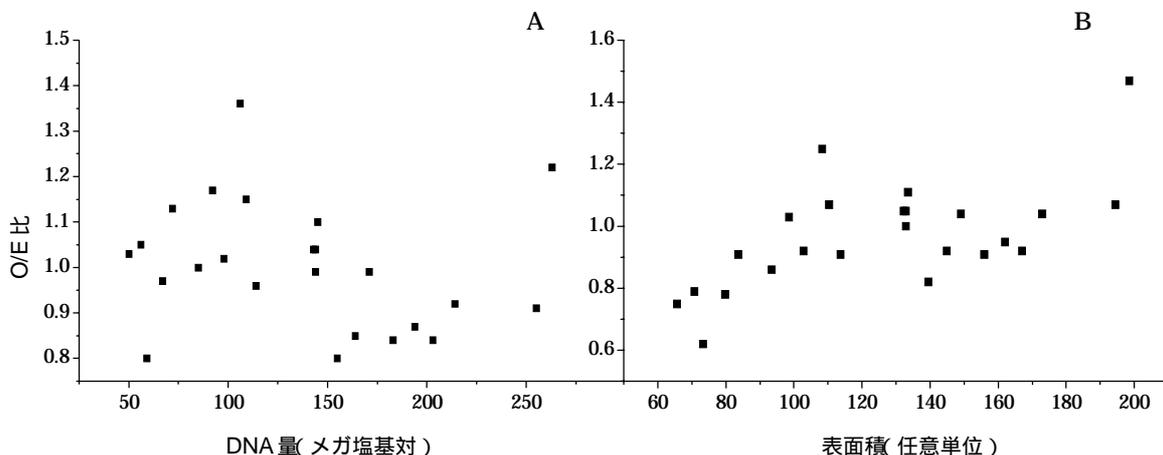
表面積モデルでは図2Aで観察された逆相関は観察されず、O/E比は多かれ少なかれ1である(図2B)。Cigarranら⁶も同じ球状モデルを用いて同様の結果を報告している(観察した転座数は少ないが)、全体のトレンドは統計的に有意である(正相関; $p = 0.0015$) が、この結果は影響の大きな数個の染色体に依存している。もしも染色体1番と小さな染色体、例えばYと21番を除外すると有意性は消失する($p = 0.15$)。従って、一見正相関があるように見えてもこれは一般的な結論とはならない。実際、小さな染色体における低いO/E比はGバンド⁵でもFISH研究²でも観察されていない。図3にはBarquineroら²のFISHデータを示した。ここでは、染色体長モデルでは全体のトレンドは高度に有意($p < 0.0001$)であった(図3A)が、同じデータを表面積モデルで再解析してみると有意ではなくなった($p = 0.15$)(図3B)。従って、表面積モデルでは明らかに転座の分布はランダムに近くなるといえる。

DNA量モデルで観察される小さな染色体に異常を生

じやすい傾向は、表面積モデル以外に二つの説明が可能である。これらは互いに排除しあう性格のものではない。それは、小さな染色体に生じた転座はGバンドで検出されやすい、あるいは小さな染色体は核の中心部に位置する傾向がある(大きな染色体は核の周辺部に位置しやすい)という説明である。最初の説明は可能性が低いと思われる。それはFISHによっても同様の結果が得られているからである。²これに対して後者の説明には明らかな不都合はない。もしも染色体が長さによって核内分布に恒常的な違いがあれば、それは理にかなっている。この場合、核の周辺部に位置する大きな染色体は、その更に外側には転座を生じる染色体の相手が存在しないのであるから、当然染色体間交換の頻度は低下することになる。残念なことには、現在のデータではこれらの可能性の相対的な寄与を評価することはできない。

DNAモデルであれ表面積モデルであれ、今回のデータを転座に関与する染色体対に関して解析すると以下の四つの結論が導かれる。第一は、転座は期待されるよりも有意に高い頻度でヘテロクロマチンを持つ染色体間(1番、9番、15番、16番、Y)、サテライトを持つ染色体間(13番、14番、15番)および両者間に生じること(O/E比 = 1.5-1.8)である(染色体21番と22番に関してはモデルにより結果が異なる)。このことは、以前の細胞観察から導かれた考えを支持する。第二は、女性の不活性X染色体は決して他の染色体から隔離されているには思われぬこと。このことは、*in vitro*におけるFISH研究の報告、すなわち女性細胞に放射線を照射した場合、X染色体の関与する異常頻度は同じくらい

図2. 原爆被爆者の血液リンパ球における放射線誘発転座のGバンドによる観察値と期待値の比(O/E比)。AはDNA量(メガ塩基対)との関係。Bは表面積(任意単位)との関係。男性細胞におけるXとY染色体は、1コピーしか存在しない(他の染色体は2コピー存在する)のでその補正を行ってある。

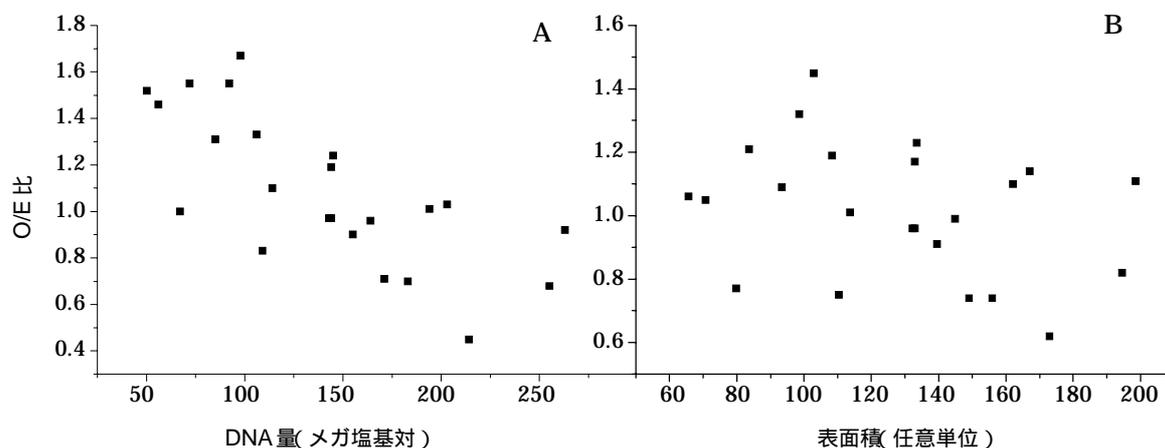


の長さの常染色体の頻度とほぼ同じ、²そして活性X染色体も不活性X染色体も転座生成に関与する頻度はほぼ同じ⁸という結果と合っている。第三に、常染色体の相同染色体間転座は決して頻度が低い訳ではないこと。Nageleら⁹は、間期核における相同染色体は互いに隔離されている可能性を示唆したが、その仮説は支持されない。最後に、幾つかの大きな染色体はFISHを使った生物学的線量評価に利用されているが、O/E比が染色体によって多少異なるので、どういう組み合わせで用いるか注意が必要かもしれない。カリブレーションと実際の試料テストには同じ染色体を着色して用いるか、あるいは着色した染色体に生じる異常頻度がゲノム全

体の平均値に近くなるような組み合わせが望ましいかもしれない。

結論として、ここでは単純な球状モデルを想定した。しかしそれは現実とは大きくかけ離れたものに違いない。それにもかかわらず、表面積モデルの方が染色体長モデルよりも魅力的である。それは単に理論的であるというだけでなく、実際のO/E比が染色体の長さにかかわらず1に近くなるからでもある。そしてどちらのモデルでも、間期核においては特定の染色体間には連合があるのは明瞭であるように思われる。しかし、こうした連合がゲノム全体の染色体異常頻度に与える片寄りは限られたものである。

図3. 放射線誘発の二動原体染色体と転座に関するFISHによる *in vitro* 実験の結果。O/E比と染色体長 (A) あるいは表面積 (B) との関係を示す。(文献2のデータ)



参考文献

1. Buckton KE. Identification with G and R banding of the position of breakage points induced in human chromosomes by *in vitro* X-irradiation. *International Journal of Radiation Biology* 1976; 29: 475-488.
2. Barquinero JF, Knehr S, Braselmann H, Figel M, Bauchinger M. DNA-proportional distribution of radiation-induced chromosome aberrations analysed by fluorescence *in situ* hybridization painting of all chromosomes of a human female karyotype. *International Journal of Radiation Biology* 1998; 74: 315-323.
3. Thacker J, Wilkinson RE, Goodhead DT. The induction of chromosome exchange aberrations by carbon ultrasoft X-rays in V79 hamster cells. *International Journal of Radiation Biology* 1986; 49: 645-656.
4. Goodhead DT, Thacker J, Cox R. Effects of radiations of different qualities on cells: Molecular mechanisms of damage and repair. *International Journal of Radiation Biology* 1993; 63: 543-556.
5. Cook P, Seabright M, Wheeler M. The differential distribution of X-ray-induced chromosome lesions in trypsin-banded preparations from human subjects. *Humangenetik* 1975; 28: 221-231.
6. Cigarran S, Barrios L, Barquinero JF, Caballin MR, Ribas M, Egozcue J. Relationship between the DNA content of human chromosomes and their involvement in radiation-induced structural aberrations analysed by painting. *International Journal of Radiation Biology* 1998; 74: 449-455.
7. Sun HB, Shen J, Yokota H. Size-dependent positioning of human chromosomes in interphase nuclei. *Biophysics Journal* 2000; 79: 184-190.
8. Surrallés J, Natarajan AT. Radiosensitivity and repair of the inactive X-chromosome. Insights from FISH and immunocytogenetics. *Mutation Research* 1998; 414: 117-124.
9. Nagele R, Freeman T, McMorro L, Lee H-Y. Precise spatial positioning of chromosomes during prometaphase: Evidence for chromosome order. *Science* 1995; 270: 1831-1835.

原爆被爆者における低線量放射線のがんリスク

Donald A. Pierce, Dale L. Preston

統計部

放影研における寿命調査に関して、「これは“高線量放射線被曝”の調査であり、放射線防護にとつての課題である低線量放射線のリスク推定を行うためには、外挿を必要とする」と言われることがある。またこの調査は、被爆者とは放射線被曝以外の様々な点に関して異なるかもしれない「対照集団」と被爆者との間のがん罹患率を比較しているのだと思っている人もある。もしもそうだとしたらこれは深刻な問題であるが、しかし実際はこれら二つの考えはどちらも半分しか本当でない。こうした誤解を招いてしまった背景には、放影研の研究者自身がこれまでの論文発表において、誤解を生じないように気を付ける努力を行ってこなかったことにも原因がある。換言すれば、実は寿命調査には大変優れた点があるにもかかわらず、そうした長所を強調する努力を行ってこなかったということでもある。ここでは、こうした誤解を解くための第一歩として書かれたRadiation Research誌(154巻、178-186ページ、2000年)論文*の内容を紹介したい。この論文を書くことになった直接の動機は、低線量放射線のがんリスクは「閾値のない直線関係」により表現されるという我々の解釈に対して、それは妥当でないとする議論が特に最近になって高まっているためでもある。

「半分しか本当でない」と述べた理由を以下に説明する。最初の「高線量放射線被曝」問題について言うと、確かに通常の直線関係から求めたリスク推定値は主として0.5-2 Svという高線量範囲における影響に大きく左右されていることは事実である。しかし線量域をもっと低い0.5 Sv未満や0.2 Sv未満に限って解析を行っても、同様の推定値が得られるのである。というのも、集団の中で有意な線量(>0.005 Sv)に被曝した被爆者の実に約75%(約3万5000人; 現在までに5,000例のがんが観察されている)が、推定線量0.005-0.02 Svの範囲にあって、これは立派に放射線防護の観点から関心のある低線量域なのである。つまり、放影研における寿命調査の真の限界は低線量に関する情報が少ないということではなくて、原爆という特殊性により被曝が急性のものに限定されているということにある(放

射線防護が目的とするのは、慢性被曝条件における低線量放射線のリスク推定である)。第2の「比較対照群」に関しては、被曝線量が有意な線量未満(<0.005 Sv)の被爆者(爆心地から2-3 km以遠で被曝。集団全体の約半数)を除外して解析を行っても、得られる結果はこれまでのものほとんど変わらないという事実がある。この理由は、近距離被爆者の人数が多く、またそれらの人々の被曝線量が広い範囲に分布しているため、特に被曝線量ゼロ(<0.005 Sv)の対照群を含めなくても大筋に違いは生じないということである。

更に、これら二つの問題の間には、低線量放射線によるがんリスクを推定する場合に互いに関連がある。それは、対照群には、3 km以遠の非都市地域被爆者と3 km以内の都市地域被爆者という二つの群が存在していて、前者におけるがんリスクが、後者よりも約5%高かったことと関係がある。従って前者(3 km以遠の対照群)を含めるか含めないかによって放射線リスク推定値が異なってくるのである(がん罹患率におけるこのような人口学的変動は普通に観察されることで避けられないことである)。こうした偏りは、もしあったとしても高線量におけるリスクに関しては無視できるほどの影響しかないと思われる。しかし、放射線量の少ない0.1 Sv前後となると話は違ってきて、放射線被曝自体によるリスクが5%程度なので偏りの消去は大変重要な課題となる。この程度の低いがんリスクは、疫学調査からリスクを推定しようとする場合には細心の注意が必要である。それは、被曝状況と関連しているが被曝線量以外の他の因子(生活習慣の違いなど)によっても生じ得るからである。

しかし、放影研における調査には幾つかの優れた特徴があるので、こうした低いリスクであっても適度な信頼度を持った推定が可能になるかもしれない。その優れた特徴というのは、調査集団の規模が大きいこと、適切な個々人における線量推定が可能なこと、そして被曝線量が距離によって大幅に変化する(100 m増加することに2/3に減少)ので被曝線量が広い範囲に及ぶことである。こうした少ないリスクを評価できる機会は、

*この原著論文は放影研報告書 No. 21-99 として入手可能。

特に疫学研究においては非常に稀なことである。

次に示す表は、解析の目的のものではなく調査の概要を示すためのものである（解析には年齢と性に関する補正が非常に重要なため）。

表から分かる通り、この調査には多くの低線量被爆者が含まれている。また、3 km 以遠で被曝した人を除いても対照群に属する多くの被爆者が含まれている。推定過剰例数は、線量に対して直線回帰を行うことにより求めたが、3 km 以遠の群についてはパラメータを

追加して得たものである。

主たる解析結果を次の図に示した（方法については論文を参照ください）。このプロットの目的は、できるだけ明瞭にデータを示すこと、つまりデータをあらかじめ想定した特定の関数にフィットさせるのではない方法で推定される線量反応を示すことである。また同時に、恣意的な線量区分を用いることによる影響を避けるよう努力した。そのために、多数の区分に対してやや不正確ではあるがリスク推定値を算出し、ここで示

すようにこれらの結果を平滑化することでそれを達成した。この図で注目して欲しいのは滑らかな曲線である。点線で示した曲線は、実線で示す滑らかな曲線に関する±1標準誤差限界であって、プロットされた点に関するものではない。

0.2 Sv 前後に生じている「隆起」の意味は明らかでないが、広島と長崎の両方で生じている現象である。この隆起が統計的に有意であるかどうかは重要ではない。というのも生物学的なモデルが存在しないからである。この図の重要な点

表. 1958–1994 年におけるがん罹患率の要約

結腸線量、Sv (距離)	対象者数	固形がん	推定過剰例数
>3,000 m	23,493	3,230	100
<3,000 m および <0.005 Sv	10,159	1,301	1
0.005–0.1	30,524	4,119	69
0.1–0.2	4,775	739	61
0.2–0.5	5,862	982	149
0.5–1	3,048	582	169
1–2	1,570	376	167
>2	470	126	84

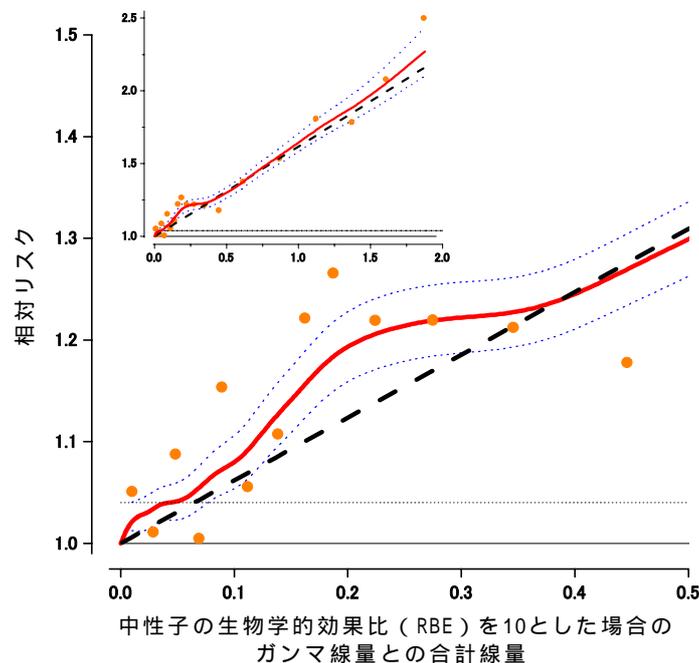


図. 低線量におけるがん罹患率の相対リスク推定。追跡調査期間は1958–1994年。ここでは被爆時年齢30歳の場合の男女平均値を示す。点線で描かれた曲線は実線で描かれた曲線の±1標準誤差区間を表す。直線は0–2 Svの線量域から算出した線形リスク推定である。同じ線量ゼロであっても、3 km 以遠で被曝した遠距離被爆者群と3 km 以内で被曝した近距離被爆者群との間にはがん罹患率に明らかな差があるため、ここでは相対リスク1の基準として爆心地から3 km 以内の線量ゼロの被爆者群を用いた。相対リスク1.04の点線は、対照群として遠距離被爆者を含む場合である。挿入図は全線量域に関する同じ情報を示す。

は、低線量域におけるデータから導かれた低線量リスクは、すべての線量域のデータ解析から得られるリスクよりも決して小さいとは思われないということである。0.1 Sv未達の線量域に限って見ても、リスクは統計的に有意である ($P = 0.05$ 、片側検定)。閾値とは、その線量以下ではリスクがゼロで、それ以上の線量になるとリスクが直線的に上昇するという仮想的な線量のことであるが、その95%信頼限界の上限は0.06 Svである。これらの推論は、比較対照群として3 km以内の被曝線量0.005 Sv未達の群を用いて行ったものである。これに対してもしも3 km以遠の被爆者を含む比較対照群を用いた場合には、ベースラインが上昇して図の点線（相対リスクが約1.04の横線）になるので、これらの推論は大幅に変わることになる。

原論文では、この図に見られる結果が現在検討中のDS86線量推定方式の改訂により著しく変化するかどうかについても検討を行った。ここ数年間、広島の中性子の物理的測定値とDS86推定値の間の不一致について関心が集まっており、研究も行われている。中性子以外にも改訂される可能性が高いが、中性子の問題が最も興味深いと思われる。その理由は、必要とされる修正は距離に依存することが示唆されており、この修正結果次第では線量反応曲線の形が変わるかもしれないからである。以前の論文において示唆されていたことは、測定値と一致させるためには、広島の中性子に関するDS86推定値を爆心地から800 m、1,600 m、2,000 mでそれぞれ1倍、10倍、30倍に増加させなければならないことであった。しかし放射線の輸送計算を専門とする物理学者は、中性子線量に関するそのような距離との関係が物理的に不可能であるという結論に到達している。その理由を論文中で述べ、測定値の解釈に関する別の考えを述べた。これらの問題は現在日米の物理学者により調査中である。我々は論文の中で、上記の係数をそれぞれ1倍、5倍、15倍へと減じ、より控えめな修正（しかしそれでも恐らく大き過ぎると思われる）を行った場合の結果を吟味した。またこのためには、中性子線量に依存して変化する生物学的効果比（RBE）（被爆者の線量が高い場合には約10、線量が低い場合には約40）を用いた。その理由は、こうした中性子RBEの線量依存の変動はあり得ることで、これこそ多くの人が中性子線量再評価の潜在的な重要性を感じている理由のひとつだからである。我々の到達した暫定的結論は、そのような形で中性子線量推定値を修正しても、ここに示す図に見られる線量反応の直線性がぼやけてくることにはならないだろうというものであった。

まとめ：

- 放影研データは、一般的な考えとは反対に、がんの低線量放射線リスクに関してかなり直接的な情報を提供している。
- 利用できる情報は決して原爆被爆者とその惨禍を経験していない他の集団との比較で得られた情報に限定されているわけではない。低線量リスクに関する推論を行う場合に大切なのは、対照集団の選択である。これはヒトにおける低線量放射線リスクのすべての調査に当てはまる。
- 熱線および爆風は放射線よりも遠方まで届いているので、2.5 km から3 kmにおける被爆者は、被曝線量は別として、生活を著しく破壊されるなど同様な被曝の影響を経験した。こういう被爆者こそが放射線の健康への影響を調査する上では対照群として最もふさわしい。
- 被曝線量が爆心地からの距離の増加に従って非常に急速に減少しているということは、被曝線量の範囲が広いことを意味している。従って狭い範囲内に限っても被爆者間の比較が可能であることを意味している。
- 0-2 Svといった広い線量域に関する通常の回帰解析を行ったからといって、0.05 Sv程度の低線量におけるがんリスクが過大評価になるわけではない。
- 約0-0.1 Svの線量域に限って見た場合でも統計的に有意なリスクの直接的証拠がある（しかしこうした有意なリスクを示す線量の範囲を細かく吟味してみても、それは本質を見失うことにしかならない）。
- 線量反応が低線量に至るまで非常に直線的であるので、「低線量域においては統計的有意性がないからリスクをゼロと見なす」という考え方は正しい統計的解釈ではなく、慎重なリスク評価であるとも言えない。それは、統計的推論において「結果に有意性がない」ということは「信頼限界の下限がゼロ以下である」ことを意味しているので、こうした見方はリスク防護に際して低線量において可能性のあるリスクの最小値を採用するということになるからである。
- 放影研データには、普通の直線がんリスク推定が低線量においても妥当であると結論づけるに十分な理由がある。

承認された研究計画書、1998–2000年**RP 1-98 膀胱癌と食事についての前向き研究**

永野 純、古野純典、Sharp GB、藤田正一郎、森脇宏子、馬淵清彦

膀胱癌における食事要因の役割についての疫学研究は多くない。我々は、食事要因と膀胱癌リスクとの関連性を検討するための前向き研究を提案する。とくに、緑黄色野菜や果物の摂取がリスク低下と関連しているか否か、肉類の摂取がリスク上昇と関連しているか否かを明らかにする。対象者は、寿命調査拡大コホートのうち、1979–1980年に行われた生活習慣についての郵便調査に回答し、1986年線量推定方式(DS86)に基づいた放射線被曝線量の推定可能な約40,000人の男女である。膀胱の被曝線量は放射線影響研究所(放影研)で記録されており、22項目の食品の摂取頻度が調査されている。1980年からできる限り最近までの期間における膀胱癌罹患例を利用する。喫煙、教育水準、放射線被曝を統計的に補正する。食事要因と放射線被曝および喫煙との相互作用についても検討する。

RP 1-99 原爆被爆者における原発性肝癌の発生率調査、1958–87年(研究計画書5-90の補遺)

Sharp GB、水野照美、藤原佐枝子、Cologne JB、馬淵清彦、児玉和紀

研究計画書RP5-90は、B型肝炎ウイルス(HBV)感染を評価し寿命調査(LSS)における原発性肝癌(PLC)への放射線とHBVの共同影響を究明するための症例-対照者調査のアプローチについて述べている。当初はHBVが、染色法(オルセインおよび免疫組織化学染色)およびポリメラーゼ鎖反応(PCR)によって測定できる唯一の調査中の肝炎ウイルスであった。C型肝炎ウイルス(HCV)は同計画書が書かれる少し前に発見され、その計画書の中にもこのウイルスがPLCのリスク因子である可能性が述べられている。RP 5-90の特定の目的として、「寿命調査集団における今後の肝細胞癌発生に関して、HCVの役割を、今後継続的に調査するための基盤を確立する」ことが挙げられている。この計画書が書かれた時点では、血清に基づくHCV検査法はあったが、肝臓組織におけるHCV RNAウイルスを検出する方法はなかった。その後逆転写酵素-ポリメラーゼ鎖反応(RT-PCR)を用いて肝臓組織におけるHCVを評価することが可能になり、本研究計画書にかかわる放射線生物学部研究員(T.M.)がHBVに加えてHCVの症例および対照者の検査を始めた。これまでに364症例と条件を一致させた対照者596人についてPCRにより

りHBVを、RT-PCRによりHCVを検査したが、組織がないか、または組織の質が落ちていることにより検査が成功しなかった場合もある。このような組織に基づく検査を、さらに約250人の対照者について実施する必要がある。

保存肝臓組織試料にPCRを用いることは革新的な手法であり、これによりRP 5-90では放射線資源を最大限有効に活用しており、調査の価値および検定力も高まったが、この技法の問題の一つは、以前使われていないので検証されていないという点である。従って、HBVおよびHCVを検出する方法としての肝臓組織のPCRおよびRT-PCRを検証するために成人健康調査で保存している血清試料を使用することを提案する。また、標準的な血清測定と、HBVの病理染色検査を比較したい。合計で、組織および血清試料の両方が利用可能な対象者の血清試料約45件を検査したいと考えている。

RP 2-99 広島・長崎原爆被爆者における甲状腺疾患 富永 丹、赤星正純、早田みどり、鎌石和男、藤原佐枝子、山田美智子、江崎治夫、児玉和紀、中島栄二、柴田義貞、大久保雅通、芦沢潔人、世羅至子、横山直方、江口勝美

広島・長崎の成人健康調査(AHS)参加者5,489人を対象に甲状腺疾患の発生頻度を明らかにし、原爆被爆の疾患発生頻度への影響を調査する。両市のAHS対象者全員に対して、触診、甲状腺機能検査、甲状腺自己抗体検査、甲状腺超音波断層解析を実施する。1984–1987年の長崎での甲状腺疾患調査で、原爆被爆者における甲状腺被曝線量と甲状腺腫瘍の発生頻度の相関が認められ、自己免疫性甲状腺機能低下症の増加が認められた。10年以上経過した今回、これらの疾患と被曝線量との間により密接な関連が認められるか否かを調査する。広島では1971年以降初めてAHS対象者の甲状腺疾患の発生頻度を調査する。一方、前回の調査時に認めた甲状腺結節について、超音波検査で正確な体積測定を行う。

RP 1-00 放射線誘発副甲状腺機能亢進症の分子学的機序

藤原佐枝子、Arnold A、Mallya S、江崎治夫

原発性副甲状腺機能亢進症(HPT)は、よく知られた内分泌疾患であり、多くの場合、副甲状腺の一つに発生する孤立性腺腫に起因する。頭頸部への放射線照射が、原発性HPT発生のリスク因子として確立している。

最近、Arnold博士の研究室は、ヒトの疾患に類似し

た環境で副甲状腺新生物の病因を研究するためのトランスジェニックマウスモデルを開発した。これらのマウス(PTH-D1)の副甲状腺におけるcyclin D1のみに特定された過剰発現は、それらの動物にHPTを発生させる原因となる。このマウスモデルの利点を生かすために、マウスの放射線誘発副甲状腺腫瘍の発生に寄与する遺伝子を最終的に局在化し、同定する調査を開始した。

この研究計画は、将来、成人健康調査(AHS)集団において副甲状腺機能亢進症と確認され、副甲状腺摘出術が必要なすべての症例に適応するものである。ここで提案する調査では、放射線誘発副甲状腺腫瘍の染色体変化を、現在Arnold博士らが進めているマウス調査によって密接に補充され、それと絡み合うようなやり方で分子遺伝学および細胞遺伝学的手法を用い、解析する。すなわち、我々の調査は、ヒト放射線誘発副甲状腺新生物形成において役割を演じている新しいがん抑制遺伝子およびがん遺伝子を局在化し、同定するために立案された。

RP 2-00 成人健康調査集団における微生物感染および細胞性免疫に関する調査

箱田雅之、楠 洋一郎、山田美智子、笠置文善、林 奉権、清水昌毅、児玉和紀、京泉誠之、片山博昭、MacPhee DG、藤原佐枝子、鈴木 元、赤星正純

虚血性心疾患や脳血管疾患などの動脈硬化性疾患の発症、およびそれらの疾患による死亡が、被曝線量と共に増加することが最近明らかになっている。しかし、原爆被爆者における動脈硬化性疾患と放射線被曝とを直接結びつける生物学的メカニズムについては不明の点が多い。近年、動脈硬化発症過程には炎症病態が重要な役割を果たしていると考えられ、そのような病態に関連するものとして微生物感染が注目されている。特に、クラミジア・ニューモニエ、ヘリコバクター・ピロリ、サイトメガロウイルス感染と動脈硬化性疾患との関連についての報告が相次いでいる。注目すべきは、被爆者においてこれらの微生物感染に対する重要な防御機構である細胞性免疫が低下していると報告されていることであり、実際に心筋梗塞発症と細胞性免疫パラメータ低下との相関が見いだされている。また、臨床検査上、炎症反応の被曝線量依存的な上昇が指摘されており、慢性感染症の存在を反映している可能性も考えられる。このような背景により、被爆者における動脈硬化性疾患発症のメカニズムを説明するために、微生物感染、細胞性免疫、および被曝線量の相互の関連を検討することは重要である。本調査では、成人健康調査(AHS)

集団について、クラミジア・ニューモニエ、ヘリコバクター・ピロリ、サイトメガロウイルス感染に関する検出を特異的抗体価の測定を通じて行う。細胞性免疫では、ヘルパーT細胞を対象とし、特に微生物感染防御に重要であるTヘルパー1(Th1)細胞サブセットの解析を行う。本調査により、被爆者で増加している動脈硬化性疾患が、細菌感染の増加として説明されるかどうか、また、細胞性免疫能の低下が細菌感染や細菌感染に関連する疾患と関係しているかどうかを明らかにできると考えられる。

RP 3-00 原爆被爆者における眼科調査

皆本 敦、谷口寛恭、三嶋 弘、雨宮次生、中島栄二、鎌石和男、飛田あゆみ、藤原佐枝子、鈴木 元、赤星正純

前回の眼科調査から20年以上が経過した。この間に放射線および老人性白内障について多くのことが明らかになり、原爆被爆者白内障の再評価が要求されている。すなわち、水晶体に対する放射線影響の新たな生物学的事実の発見、新しい眼科障害評価法の開発、新しい疫学的交絡因子や危険因子の発見などである。さらに最近簡便な摘出手術が可能になっており、本研究は被爆者白内障の疫学的評価の最後の機会になると考えられる。

本研究は二つの集団で構成される。第一の集団は前回の調査対象者であり、数十年の間における放射線白内障の自然歴を調べる。第二の集団は被爆時13歳あるいはそれ以下の集団で、水晶体に対する放射線のリスク評価を重点的に行う集団である。具体的には、新たな事実として知られる遅発性後囊下部軸混濁と多色性変化および早発性周辺部混濁を水晶体混濁分類システムを用いて等級評価し、様々な交絡因子を入れて回帰解析を行う。これにより水晶体変化の新しいリスク推定をより定量的、精密に行うことが可能である。また、放射線白内障の線量反応関係の形体(閾値)をより正確に記録することができる。水晶体写真をデジタル画像としてコンピューターに永久保存する。

RP 4-00 原爆被爆者の子供に対する試験的郵便調査

小山幸次郎、永野 純、陶山昭彦、渡辺忠章、藤原佐枝子、高橋規郎、Preston DL、馬淵清彦、平良専純

現在放影研で進行中の死亡率およびがん罹患率調査に有用と考えられる疫学情報の収集と、臨床健康診断調査の対象となる副次集団設定のためのデータを手にする目的で、放影研のF₁集団に対する郵便調査を計画した。この試験的調査は、調査様式の検討と本格的な郵便調査の実施に際し発生し得る事務処理上の問題な

どを確認するために計画された。試験的郵便調査は、本格的郵便調査の対象となる F_1 集団の副次集団 広島・長崎両市およびその近郊に居住し、親の被曝線量が 0.005 Gy 未満の F_1 対象者 から無作為に抽出した約 300 人（広島 200 人、長崎 100 人）に対して実施する。喫煙、飲酒、食事、運動、職業、既往歴および現在の健康状態などに関する自己記入式の質問票を送付する。また、質問に答えるのに困難であったかどうか、あるいは「繊細な」質問に対する反応についても意見を求める。収集した回答を検討・考慮し、本格的な郵便調査の最終的調査計画立案に役立てる。

RP 5-00 ブルガダ型心電図の有病率、罹患率および予後：40 年間の集団調査

松尾清隆、赤星正純、中島栄二、陶山昭彦、瀬戸信二、早野元信、矢野捷介

心室細動により突然死をもたらす新しい臨床的疾患であるブルガダ症候群は 1992 年に確立された。この症候群では、患者の心臓の構造に異常は認められないが、心電図上では、右脚ブロックと $V_1 \sim V_2$ 誘導または $V_1 \sim V_3$ 誘導における ST 部分の上昇という特徴が認められる。ブルガダ症候群は新しく確立された疾患であるので、このブルガダ型心電図発現の有病率ならびに罹患率、およびブルガダ型心電図を示す人における突然死の割合は一般集団では決定されていない。成人健康調査集団のデータを用いて、ブルガダ型心電図の有病率、罹患率および予後を調べる。心臓のナトリウムチャネルの遺伝子(常染色体優性遺伝)がブルガダ症候群の発症に関与しているため、ブルガダ型心電図と被曝線量の関係も調べる。

RP 6-00 原爆被爆者の早発性の乳がんおよび卵巣がんにおける分子学的変化

平井裕子、伴 貞幸、MacPhee DG、馬淵清彦、徳岡昭治、小山幸次郎、陶山昭彦、早田みどり、徳永正義、Cologne JB、中村 典、片山博昭、土肥雪彦、福原敏行、松浦博夫、林 雄三、藤原 恵、高橋 玲、吉川清次、Land CE、Tucker MA、Buetow KH、Iwamoto KS

乳がんは、原爆被爆者において放射線との関連性が最も高い腫瘍の一つである。特に、早発症例(診断時年齢 35 歳未満)のシーベルト当たりの平均過剰相対リスク(ERR)が極めて高い。この研究は、被爆者集団における早発乳がん罹患率が高い理由の一つとして、遺伝的に乳がん感受性遺伝子に突然変異をヘテロ状態で持つキャリアー女性において、原爆放射線被曝により正常対立遺伝子に傷害が生じたという仮説を検証するも

のである。この研究の第一段階では、乳がん罹患した被曝女性および比較としての非被曝女性から乳がん組織試料 700 例を収集する。第二段階では、乳がん感受性遺伝子 (*BRCA1* と *BRCA2*) の正常な対立遺伝子の傷害または欠損を、遺伝子発現および蛋白質局在性に関する変化を検出する方法により探知する。異常が検出された場合には、異常の性質を明らかにするために DNA 塩基配列を調べる。Ataxia telangiectasia 原因遺伝子 (*ATM*) に関しても、免疫組織化学的染色により異常のスクリーニングを行い、*ATM* 遺伝子突然変異と早発乳がんとの間に関係が見られるかどうか調査する。分子生物学的解析に先立ち、各試料は暗号番号により匿名化する。生物試料の個人識別情報は、データ連結コーディネーターが管理する。

最近の出版物

日本語訳がある場合は(日)と記す。

Asai T, Inaba S, Ohto H, Osada K, Suzuki G, Takahashi K, Tadokoro K, Minami M: Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-vs.-host disease in Japan. *Transfusion Medicine* 2000 (December); 10(4):315-20.

浅川順一: RLGs法。 *臨床検査* 2000 (June 15); 44(6): 653-9.

浅川順一、小平美江子、石川直文、伊藤國彦、伊藤公一、長瀧重信: 2次元ディファレンシャルディスプレイ法を用いた甲状腺癌における遺伝子発現の解析。 *生物物理化学* 2000 (September); 44(3):177-80.

伴 貞幸: 細胞生命研究に役立つミトコンドリアDNA欠損細胞。 *医学のあゆみ* 2000 (April 22); 193(4):254-55.

Ban S, Shinohara T, Hirai Y, Moritaku Y, Cologne JB, MacPhee DG: Chromosomal instability in BRCA1- or BRCA2-defective human cancer cells detected by spontaneous micronucleus assay. *Mutation Research* 2001 (March 1); 474(1-2):15-23. (RERF Report 11-00)

Bonassi S, Fenech M, Lando C, Lin Y, Ceppi M, Chang WP, Holland N, Kirsch-Volders M, Zeiger E, Ban S, et al: Human micronucleus project: International database comparison for results with the cytokinesis-block micronucleus assay in human lymphocytes: I. Effect of laboratory protocol, scoring criteria, and host factors on the frequency of micronuclei. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2001; 37(1):31-45.

Cologne JB, Preston DL: Impact of comparison group on cohort dose response regression: An example using risk estimation in atomic-bomb survivors. *Health Physics* 2001 (May); 80(5):491-6. (RERF Report 3-00)

Cologne JB, Preston DL: Longevity of atomic-bomb survivors. *Lancet* 2000 (July 22); 356(9226):303-7. (RERF Report 8-99) (日)

Fujisawa H, Izumi S: Inference about misclassification probabilities from repeated binary responses. *Biometrics* 2000 (September); 56(3):706-11.

藤原佐枝子: 骨粗鬆症の治療に関するガイドラインについて。 *日本醫事新報* 2000 (April 15); No. 3964:26-32.

藤原佐枝子: 骨粗鬆症による脊椎椎体骨折とその頻度。 全面改訂 骨粗鬆症 Q & A. 森井浩世編、東京: 医薬ジャーナル社; 2000 (May), pp 51-3.

藤原佐枝子: 骨粗鬆症の疫学。 *骨・関節・靭帯* 2000

(April); 13(4):323-7.

藤原佐枝子: 骨粗鬆症の環境要因 生活習慣と骨粗鬆症。 *Clinical Calcium* 2000 (December); 10(12):1563-8.

藤原佐枝子: 無症状からの骨粗鬆症の診療の進めかた。 *Medical Practice* 2000 (March); 17(3):411-4.

藤原佐枝子: 骨粗鬆症に影響を及ぼす因子の評価。 *ライフスタイル。ホルモンと臨床* 2000 (February); 48(増刊号)98-102.

藤原佐枝子: 骨粗鬆症性脊椎骨折の疫学 有病率と発生率。 *Clinical Calcium* 2000 (July); 10(7):760-6.

Fujiwara S, Hosoda Y: Two major radiation events in the 20th century—Hiroshima and Nagasaki, and Chernobyl. *Current Topics in Radiology* 2000; 2:13-21.

Fujiwara S, Kusumi S, Cologne JB, Akahoshi M, Kodama K, Yoshizawa H: Prevalence of anti-hepatitis C virus antibody and chronic liver disease among atomic bomb survivors. *Radiation Research* 2000 (July); 154(1):12-9. (RERF Report 7-99) (日)

藤原佐枝子、山田美智子、児玉和紀: 小児に対する放射線被曝の影響。 *小児科* 2000 (October); 41(11):2033-9.

Gilbert ES, Koshurnikova NA, Sokolnikov M, Khokhryakov VF, Miller S, Preston DL, Romanov SA, Shilnikova NS, Suslova KG, Vostrotin VV: Liver cancers in Mayak workers. *Radiation Research* 2000 (September); 154(3):246-52.

箱田雅之: 慢性関節リウマチに対する新しい抗体療法。 *炎症と免疫* 2000 (January); 8(1):84-90.

Hayashi T, Trosko JE, Hamada K: Inhibition of gap junctional intercellular communication in rat liver epithelial cells with transforming RNA. *FEBS Letters* 2001 (March); 491(3):200-6.

今村展隆、楠 洋一郎: 原爆被爆者の免疫機能。特に被爆者に発症する疾病との関連性について。 *臨床検査* 2001 (June); 45(6):651-9.

Izumi S, Ohtaki M: Estimating cancer risk of atomic-bomb survivors considering individual risk variation due to unobserved covariate effects. *Journal of Radiation Research* 2000 (December); 41(4):477.

Kabuto M, Akiba S, Stevens RG, Neriishi K, Land CE: A prospective study of estradiol and breast cancer in Japanese women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2000 (June); 9(6):575-9. (RERF Report 3-99) (日)

Kaneki M, Hedges SJ, Hosoi T, Fujiwara S, Lyons A, Crean

- J, Ishida N, Nakagawa M, Takechi M, Sano Y, Mizuno Y, Hoshino S, Miyao M, Inoue S, Horiki K, Shiraki M, Ouchi Y, Orimo H: Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2: Possible implications for hip-fracture risk. *Nutrition* 2001 (April); 17(4):315-21.
- Kato K, Antoku S, Kodama K, Kawamura S, Fujita Y, Komatsu K, Awa AA: Organ doses from radiation therapy in atomic bomb survivors. *Radiation Research* 2001 (June); 155(6):785-95. (RERF Report 1-00)
- Koshurnikova NA, Gilbert ES, Sokolnikov M, Vostrotn VV, Miller S, Preston DL, Romanov SA, Shilnikova NS, Suslova KG, Khokhryakov VF: Bone cancers in Mayak workers. *Radiation Research* 2000 (September); 154(3):237-45.
- 楠 洋一郎、林 奉権、京泉誠之：原爆被爆者の免疫系にみられる後障害とその健康に及ぼす影響。放射線生物研究 2000 (December); 35(4):315-32.
- Kusunoki Y, Hayashi T, Morishita Y, Yamaoka M, Maki M, Hakoda M, Kodama K, Bean MA, Kyoizumi S: T-cell responses to mitogens in atomic bomb survivors: A decreased capacity to produce interleukin 2 characterizes the T cells of heavily irradiated individuals. *Radiation Research* 2001 (January); 155(1):81-8. (RERF Report 18-99)
- Kusunoki Y, Kyoizumi S, Honma M, Kubo Y, Seyama T, Onishi H, Hayashi T: NK-mediated elimination of mutant lymphocytes that have lost expression of MHC class I molecules. *Journal of Immunology* 2000 (October 1); 165(7):3555-63. (RERF Report 10-99)
- Kusunoki Y, Kyoizumi S, Kubo Y, Hayashi T, MacPhee DG: Possible role of natural killer cells in negative selection of mutant lymphocytes that fail to express the human leukocyte antigen-A2 allele. *Mutation Research* 2001 (May 9); 476(1-2):123-32. (RERF Report 14-00)
- 馬淵清彦：原爆被爆者における癌発生率。病理と臨床 2001 (February); 19(2):173-6.
- 長瀧重信：On this side of the river。日本醫事新報 2001 (January 13); No. 4003:109.
- 長瀧重信：第 12 回国際甲状腺学会。21 世紀の甲状腺疾患対策を探る。JAMA(日本語版) 2000 (September 15); 21(9):13-4.
- 長瀧重信(編集) 宮井 潔、村田善晴、井上洋一、横澤保、隈 寛二、野口志郎、山下俊一、小原孝男、高野徹、網野信行、永山雄二、笠木寛治：甲状腺の特異性と病変。医学のあゆみ 2001 (April 21); 197(3):199-238.
- Nagataki S, Neriishi K: Issues involved in long-term follow-up of people after radiation exposure. Gusev IA, Guskova AK, Mettler FA, eds. *Medical Management of Radiation Accidents*. Second Edition. Washington, D.C., USA: CRC Press LLC; 2001 (March 28), pp 461-9.
- Nakagawa K, Kozuka T, Akahane M, Suzuki G, Akashi M, Hosoi Y, Aoki Y, Ohtomo K: Radiological findings of accidental radiation injury of the fingers: A case report. *Health Physics* 2001 (January); 80(1):67-70.
- Nakajima H, Harigai M, Hara M, Hakoda M, Tokuda H, Sakai F, Kamatani N, Kashiwazaki S: KL-6 as a novel serum marker for interstitial pneumonia associated with collagen diseases. *Journal of Rheumatology* 2000 (May); 27(5):1164-70.
- 中村 典：放射線の遺伝に及ぼす影響。アニテックス 2001 (March); 13(2):9-14.
- 中村 典：放射線の遺伝的影響。遺伝 2000(July);54(7):58-63.
- 中村 典：電離放射線による健康影響。保健物理 2000 (September); 35(3):283-6. (第 10 回国際放射線防護学会講演集、広島、2000 年 5 月 14-19 日)
- 中村 典：米国エネルギー省低線量放射線プログラムの紹介。放射線生物研究 2000 (December); 35(4):412-5.
- 中村 典：原爆放射線の健康影響。保健物理 2000 (June); 35(2):217-23.
- 中村 典、浅川順一、高橋規郎、児玉喜明：原爆放射線の遺伝的影響：DNA および染色体調査の将来予測。放射線生物研究 2001 (March); 36(1):1-11.
- 中野美満子、大瀧一夫、児玉喜明、伊藤正博、Cologne JB、阿波章夫、中村 典：ヒト体細胞の間期核における相同染色体の配置はランダムか？放射線誘発相互転座データから推測されること。放射線生物研究 2000 (December); 35(4):401-4.
- Nakashima E: Analysis of longitudinal ordered polytomous data using generalized estimating equations. *Journal of the Japan Statistical Society* 2000 (June); 30(1):1-15. (RERF Report 11-96)
- Nakata Y, Uzawa A, Suzuki G: Control of CD4 T cell fate by antigen re-stimulation with or without CTLA-4 engagement 24 h after priming. *International Immunology* 2000 (April); 12(4):459-66.
- 鎌石和男：厚生省派遣の医療支援団の活動。Innervation 2000 (February); 15(2):16-7.

- Neriishi K, Nakashima E, Delongchamp RR: Persistent subclinical inflammation among A-bomb survivors. *International Journal of Radiation Biology* 2001 (April); 77(4):475–82. (RERF Report 9-99)
- Nobuyoshi M, Kusunoki Y, Seyama T, Kodama K, Kimura A, Kyoizumi S: Arrest of human dendritic cells at the CD34⁺/CD4⁺/HLA-DR⁺ stage in the bone marrow of NOD/SCID-human chimeric mice. *Blood* 2001 (June 1); 97(11):3655–7. (RERF Report 4-00)
- 太田壽城、江澤郁子、細井孝之、藤原佐枝子：座談会：骨と栄養の基礎と臨床。The Bone 2000 (August); 14(4):473–86.
- 大瀧 慈、和泉志津恵、大谷敬子、藤田 實：治療効果における個体変動を考慮した多変量生存時間データ解析手法の開発。がん治療のあゆみ第19巻。東京：がん集学的治療研究財団；2000 (December 30), pp 17–24.
- Pierce DA, Preston DL: Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiation Research* 2000 (August); 154(2):178–86. (RERF Report 21-99)
- Shigematsu I: The 2000 Sievert Lecture—Lessons from atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. *Health Physics* 2000 (September); 79(3):234–41.
- Shimada Y, Nishimura M, Kakinuma S, Takeuchi T, Ogiu T, Suzuki G, Nakata Y, Sasanuma S, Mita K, Sado T: Characteristic association between K-ras gene mutation with loss of heterozygosity in X-ray-induced thymic lymphomas of the B6C3F1 mouse. *International Journal of Radiation Biology* 2001 (April); 77(4):465–73.
- Soda H, Oka M, Soda M, Nakatomi K, Kawabata S, Suenaga M, Kasai T, Yamada Y, Kamihira S, Kohno S: Birth cohort effects on incidence of lung cancers: A population-based study in Nagasaki, Japan. *Japanese Journal of Cancer Research* 2000 (October); 91(10):960–5.
- 鈴木 元：緊急被ばく医療の現状。新医療2000 (January); 301 (Jan 2000):75–9.
- 鈴木 元：外部放射線被ばくによる急性放射線障害とその治療法。原安協だより 2000; No. 173:4–10.
- 鈴木 元：第三次緊急医療機関(放医研)の役割と活動。Innervision 2000 (February); 15(2):18–20.
- 鈴木 元：JCO臨界事故患者の初期治療。保健物理 2000 (March); 35(1):4–11.
- 鈴木 元：高線量被ばく患者の治療とその問題点。遺伝子医学 2000 (April); 4(4):636–40.
- 鈴木 元：放射能汚染と人体障害。日本臨床皮膚科医学会雑誌 2000 (October 15); No. 66:343–7.
- 鈴木 元：放射線被曝事故症例の治療。病理と臨床 2001 (February); 19(2):133–8.
- 鈴木 元、大谷美奈子、山下俊一、田中秀治、鎌石和男、山田美智子：緊急被ばく医療の基礎知識。長瀧重信(監修) 前川和彦(監修) 鈴木 元編。2000 (August 10), 44 p.
- Takahashi N, Murakami H, Kodama K, Kasagi F, Yamada M, Nishishita T, Inagami T: Association of a polymorphism at the 5'-region of the angiotensin II type I receptor with hypertension. *Annals of Human Genetics* 2000 (May); 64(Part 3):197–205. (RERF Report 1-99) (日)
- Tsuchihashi M, Tsutsui H, Kodama K, Kasagi F, Takeshita A: Clinical characteristics and prognosis of hospitalized patients with congestive heart failure—A study in Fukuoka, Japan. *Japanese Circulation Journal* 2000 (December); 64(12):953–9.
- Tsuyama N, Ide T, Noda A, Iwamoto KS, Mizuno T, Kyoizumi S, Seyama T: X-rays induce dose-dependent and cell cycle-independent accumulation of p21^{sih1/WAF1}. *Hiroshima Journal of Medical Sciences* 2001 (March); 50(1):1–7. (RERF Report 5-97)
- Vickers M, Brown GC, Cologne JB, Kyoizumi S: Modeling haemopoietic stem cell division by analysis of mutant red cells. *British Journal of Haematology* 2000 (July); 110(1):54–62. (RERF Report 5-99)
- 山田美智子、三森康世、佐々木英夫、池田順子、中村重信、児玉和紀：高齢者の認知機能障害の検討 Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI)による評価。日本老年医学会雑誌 2000 (January); 37(1):56–62.
- 山本泰次、大瀧紘三、藤原佐枝子、澤村明廣、小山幸次郎、吉田知己、河村智一、佐藤裕恵、石井泰史、本田奈央、渡辺忠章、山中一成、島山京子、石原聖司、河野通村、堀江 裕、真田幸三：第12回在北米被爆者健康診断成績。広島医学 2000 (June); 53(6):479–503.
- 横山直方、長瀧重信：TSH 受容体異常症。難病の最新情報 疫学から臨床・ケアまで。大野良之、田中平三、中谷比呂樹、黒川 清、齋藤英彦編。東京：南山堂；2000 (August 10), p 115.

放影研データを使った出版物

ここには一般公開している放影研のデータを使った外部機関の研究者による出版物の情報を載せています。

Little MP: A comparison of the degree of curvature in the cancer incidence dose-response in Japanese atomic bomb survivors with that in chromosome aberrations measured *in vitro*. *International Journal of Radiation Biology* 2000; 76:1365–75.

Little MP, Deltour I, Richardson S: Projection of cancer risks from the Japanese atomic bomb survivors to the England and Wales population taking into account uncertainty in risk parameters. *Radiation and Environmental Biophysics* 2000; 39:241–52.

Little MP, Muirhead CR: Derivation of low-dose extrapolation factors from analysis of curvature in the cancer incidence dose response in Japanese atomic bomb survivors. *International Journal of Radiation Biology* 2000; 76:939–53.

McGeoghegan D, Binks K: The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Capenhurst uranium enrichment facility 1946–95. *Journal of Radiological Protection* 2000; 20:381–401.

McGeoghegan D, Binks K: The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946–95. *Journal of Radiological Protection* 2000; 20:111–37.

Stewart A, Kneale G: A-bomb survivors: Factors that may lead to a re-assessment of the radiation hazard. *International Journal of Epidemiology* 2000; 29:708–14.