

## 目 次

編集者のことば .....	1
RERF ニュース	
第32回専門評議員会 .....	2
第40回理事会 .....	3
スタッフニュース .....	5
ロシア医学アカデミーから放影研に Timofeef 賞 .....	5
Waldren 副理事長が Failla 賞を受賞 .....	5
被爆60周年と放射線影響研究所設立30周年 .....	6
国際会議・ワークショップ報告	
放影研国際ワークショップ：放射線と心血管疾患 .....	6
児玉和紀	
原爆被爆者における肺がんおよび結腸がんの分子疫学的特性 に関する日米がん研究協力事業共同研究セミナー .....	8
中地 敬	
学術記事	
広島と長崎における XPA 遺伝子に創始者変異を有するヘテロ接合体の頻度 .....	12
平井裕子ほか	
線量推定方式 DS02 の導入と被爆者線量および関連リスク推定値への影響 .....	17
Harry M. Cullings ほか	
ヒューマン・ストーリー	
放影研と REAC/TS の研究者の連携深まる Gordon K. Livingston .....	21
チェルノブイリ原発事故消防夫の思い出 阿波章夫 .....	22
Robert W. Miller 博士のご逝去を悼む 馬淵清彦 .....	24
藤田正一郎先生を偲んで 笠置文善 .....	24
調査結果 .....	25
承認された研究計画書 .....	27
最近の出版物 .....	28

このニューズレターは、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 者：Thomas Seed（主席研究員）

実務編集者：井川祐子（広報出版室）

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 放影研事務局広報出版室

電話：082-261-3131 ファックス：082-263-7279

インターネット：[www.rerf.jp](http://www.rerf.jp)

## 編集者のことば

こんにちは、いいお天気ですね！

RERF Update 最新号の内容が有益かつ楽しいと思っていただけるよう編集者一同、心から願っております。放影研の活動について最新の報告が行えるよう最大限の努力を払っておりますが、まだ遅れ気味です。本号が発行されれば、放影研の最新の活動について報告できるようになると思いますので、しばらくご辛抱ください。

放影研の正面玄関前に最近立てられた新しい看板の写真をご覧になったと思います。この看板が新たに作られたことは、現在行われている施設の改善および改修と共に、新たな出発、新たな希望や将来の計画などに満ちあふれた放影研の現況をよく象徴していると思います。RERF Update もその例外ではなく、我々編集者は放影研の活動について質の高い報告がタイミングよくできるよう Update を刷新し、改善するつもりであります。本号を例に挙げますと、DS02 報告書の重要な研究成果を要約した Harry Cullings 研究員の記事や、以前から放射線感受性および疾患感受性に関連付けられていた遺伝的変異が寿命調査 (LSS) 集団にかなり高い頻度で認められるという、新しく得られた驚くべき研究結果についての平井裕子研究員の報告など、科学記事もお楽しみいただけると思います。また、放影研とチェルノブイリのある消防士とのかかわりに関する阿波章夫元研究担当理事補の人間味あふれる記事からは、

特に電離放射線被曝の長期にわたる健康影響の調査研究など、放影研が世界的に有意義な活動を行っていることがよく分かります。

放影研の元翻訳室課長で、1984年に退職された定地憲爾氏から下記のようなEメールが届きました。定地元課長は、RERF Update の再発行を喜んでくださっています。

皆さんも Update をどうぞお楽しみください。そして放影研の様々な活動に関する我々の報告について、皆様の自由なご意見ご感想をお寄せください。

編集責任者 Thomas M. Seed  
実務編集者 井川 祐子



## 読者からのお便り

RERF Update の 2005 年第 16 巻のコピーを本日受け取りました。どうもありがとうございました。前回受け取ったのが 2004 年春号第 15 巻でしたので非常に心配しておりました。RERF Update は、1989 年に J.W. Thiessen 元副理事長を初代編集責任者、Beth Magura 氏を主任編集者として誕生して以来、放影研の歴史的資料となっていますから、最新号を読むのが楽しみです。

私はこれまでに発行された Update の全巻を何冊ものバインダーに綴じていますので、これまで同様、送付先リス

トに私の名前を入れておいてくださいますようお願いいたします。

また、放影研の最新の動向や活動が分かる放影研ニューズレター\*を送っていただき感謝しております。

定地憲爾  
2006 年 9 月 30 日

\* 放影研の所内報で、退職者および現在の職員に配布されている。

## 第32回専門評議員会の勧告とその対応

放射線影響研究所の調査研究プログラムの審査を目的として、佐々木康人評議員および Gloria M. Petersen 評議員を座長とする専門評議員会が 2005 年 3 月 9-11 日に広島で開催された。会議は Burton G. Bennett 理事長のあいさつで始まり、続いて John S. Shaw 米国エネルギー省次官補からあいさつがあった。次に、放影研将来計画試案の要約を含む研究担当理事報告が行われ、更に、各部における研究調査の進捗状況の要約が各部長から発表された。その後、各部代表者から特定の調査研究の報告が行われた。第一日目には、疫学部および臨床研究部、第二日目には、遺伝学部、放射線生物学／分子疫学部、統計部および情報技術部の報告が行われた。これらの発表の後、専門評議員は、放影研管理者と 1 時間の非公開会議を行い、その他の案件について討議した。その後、小グループに分かれた評議員と各部の研究者との非公式な会議が持たれ、問題点の討議と各部の詳細情報に関する報告などが行われた。

第 32 回専門評議員会から 9 項目の全般的勧告がなされた。以下は勧告への対応である。

1. 上級研究員 3 名の退職に加え、平良専純副理事長および鈴木 元主席研究員が 3 月末に退職し、6 月末には Bennett 理事長と田原榮一研究担当理事が退任する予定であるが、放影研がこのような非常に重大な時期を迎えるに当たり、専門評議員会からご配慮をいただいたことに対して深く感謝する。評議員会の勧告にあるように、放影研の調査活動に支障を来すことがないように、短期的調査研究戦略の立案を開始する。
2. 放影研が過去 2 年間にわたり、放影研の長期的将来について所内で行ってきた検討の結果を考慮し、専門評議員会が放影研の資金提供機関は国際ブルーリボン委員会を招集するべきであると強く勧告したことにも感謝する。我々は、この委員会が、これまでに蓄積された世界遺産とも言える研究資源を考慮した上で、あらゆる選択肢を評価し、放影研の長期的将来の計画立案を促進してくれることを心から希望する。
3. 放影研は早急に研究員（特に外国人研究員）を採用する必要があるという点には全面的に同意する。専門評議員が提案した戦略に基づいて、研究員採用のために一層の努力を傾注する。国内外の学会出席の経費弁済に関する現行の方針を再検討するという点については、学会出席の意欲を失わせることがないようにするために、この方針の変更について検討する。
4. 放影研研究員と外部研究者との間で確立された協力関係を客観的に評価していただいたことに深く感謝する。放影研研究員に対して、より多くの共同研究を更に実施していくことを奨励する。
5. 放影研は既に、放影研と米国・日本の研究機関との間で、疫学および統計学の分野において研究者の来所と研修を促進させるための協力関係について検討している。疫学部の対応にもあるように、我々は日米両国の研究機関とパートナーシップを確立する可能性について引き続き検討する。
6. データ・生物試料の共有に関しては、2004 年 7 月に設けられたデータ共有委員会が、透明性が高く明確なデータ・生物試料の共有手順を既に策定している。共同研究を推進するために、同委員会は、放影研が、法を順守し、知的所有権を保護し、関係する研究者が不当な扱いを受けたと感じることのないよう十分な配慮を払い、またデータベースの安全管理ができるように、内部手順について徹底的に検討した。当該手順に基づく方針により、所内および外部の研究者がデータ・生物試料を共有して共同で結果を発表できるよう、学術的に価値のある共同研究が促進されると確信している。
7. DS02 に関する報告書については、放影研は原爆放射線量再評価に関する日米合同実務研究班に代わり、出版のための作業をほぼ完了している。残念ながら、多くの複雑な問題のために、実務研究班は当該報告書の完成に長い時間を要してきた。放影研はこの件に関与することはできず、実務研究班の討議の結果を待たなければならなかった。放影研が実務研究班から受領したすべての原稿については、迅速かつ系統的に体裁が整えられ、レイアウトが決められた後、印刷に回されている。このように、放影研での作業は最終段階に入っている。現在、ほとんどすべての章が完成し、ゲラ校正および修正を完了するのみとなっている。この約 1,000 ページの報告書は 2005 年夏の終わりまでに出版される予定である。
8. 放影研の国際的な名声を放射線研究界以外にも広める必要があるという勧告に同意する。インパクトファクターのより高い学術誌での論文発表、放影研ホームページの改良、および広報関係の戦略の確立のためにより一層の努力を傾注する。

9. 研究計画書 (RP) 作成、論文執筆、外部研究資金の獲得、略式の所内研究部セミナーおよび国際ワークショップの開催による研究者間の情報交換の推進、部間の協力促進、および知的交流の活発化を目指してあらゆる努力をする。更に、放影研の調査研究における活力を維持するため、我々は研究員の生産性と責任遂行能力について審査を行うための方針を検討する。

### 放影研専門評議員

佐々木康人 放射線医学総合研究所理事長  
 丹羽 太貫 京都大学放射線生物研究センター教授  
 高橋 利忠 愛知県がんセンター研究所長  
 徳留 信寛 名古屋市立大学大学院医学研究科健康増

進・予防医学分野教授

吉田 輝彦 国立がんセンター研究所腫瘍ゲノム解析・情報研究部長

Gloria M. Petersen 米国メイヨ医科大学臨床疫学教授

Clarice Ring Weinberg 米国環境保健科学研究所環境疾患・医学プログラム生物統計部長

Joel S. Bedford 米国コロラド州立大学環境放射線保健科学部教授兼同大学院細胞・分子生物学研究科教授

Roy E. Shore 米国ニューヨーク大学医学部環境医学教室教授

Theodore L. DeWeese 米国ジョンズ・ホプキンス大学医学部放射線腫瘍学・分子放射線科学教室教授兼主任

## 第40回理事会を米国ワシントンで開催

第40回理事会が2005年6月22日と23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28人が出席した。理事長をはじめとする新役員の選任が承認されたほか、放影研の将来構想を審議する第三者機関「新国際ブルーリボン委員会」の設置を日米両国政府へ要請することなどが決まった。

初日の会議冒頭で Burton G. Bennett 理事長が出席者を紹介し、これを受けてオブザーバーとして出席していた米国エネルギー省 (DOE) の John S. Shaw 環境安全保健担当次官補が「3月の専門評議員会は大変生産性の高い会議であった。放影研運営においてこれから大久保利晃新理事長と一緒に仕事ができることを楽しみにしている」と述べ、田中慶司厚生労働省健康局長は「放影研は日米両国政府が共同出資しているユニークな研究所であり、日本政府としても研究実績を高く評価している。これからも研究活動をサポートしていく」と語った。

2日間の会期中に「報告事項」と「審議事項」のすべての案件が承認された。そのうち主要なものを以下に示す。

「役職員等の現状報告」で定年制について質問があり、生産性の高い研究員が65歳まで研究に従事できるよう定年の延長を検討してはどうか、米国には定年制がないのでNAS職員への定年制度の適用は慎重に行うべきである、などの意見が述べられた。これについては、評価システムの問題と併せて放影研の役員会で引き続き検討し、来年の理事会で一定の方向を確認することになった。

「被爆二世健康影響調査科学・倫理合同委員会の解析部会に関する報告」については、理事会として、被爆二世調

査は重要で、遺伝的影響があるかどうか完全な調査を行う必要があり、高線量に被曝した親を持つ被爆二世の数をできるだけ増やして調査を拡大すべきであることが確認された。

米国学士院からはNAS職員の採用状況について説明があった。7人で構成される採用委員会を立ち上げて現在、積極的な採用活動が行われている。統計学者2名、疫学者2名、統計部長、研究担当理事補の計6名の採用が予定されているという内容であった。

「将来構想と新ブルーリボン委員会の設置」に関しては、専門評議員会が強く勧告していること、運営面・科学面における貴重な意見をいただける利点があること、また、主務官庁からの支援継続の理由付けとしても有用であることなどから、理事会は新国際ブルーリボン委員会設立の支援を表明した。設立時期、メンバーなどの詳細については主務官庁に一任される。

これに対する日本政府のコメントは、「将来計画を含め、第三者から再度の評価をもらうことは放影研の将来にとって有益である。移転問題については、放影研としてこのような研究を行うためにはこのような施設が必要である、といった積極的な構想を打ち出すところから始めなければならない」というものであった。

一方、米国エネルギー省は、「前回のブルーリボン委員会は科学的な側面に限定していたが、今回はその範囲が広がっており、多くの問題を扱うと大変ではないか」と述べた。

「平成16年度研究事業報告および同監査」では、廣畑富

雄監事が「最近、退職者や転職者が散見されるが、その理由の一つが将来不安と思われる。よって放影研の将来について国際的な立場からの英知を集め、検討することが望まれる。優れた研究者は65歳まで定年延長することが望ましい」という指摘を行った。

「平成16年度決算および同監査」では、David Williams 監事が、今回 PricewaterhouseCoopers (PWC) による会計監査を受けたが、財務報告書の中に退職給与引当金債務ならびに賞与引当金債務勘定が未計上のため、PWC による正式な監査ではないが審査を受けた旨を報告した。

次に役員等の選任・指名審議に入り、2005年6月30日付で任期満了となる日本側理事4名（大久保利晃、田原榮一、松平寛通、近藤健文）および米国側理事3名（Burton G. Bennett, William J. Schull, John E. Burris）の後任について審議された。その結果、大久保利晃理事長、Charles A. Waldren 副理事長、寺本隆信常務理事、佐々木康人理事、および平良専純理事の選任と、Schull 常務理事ならびに Burris 理事の再任が満場一致で承認された。また、専門評議員の佐々木康人博士、Gloria M. Petersen 博士、高橋利忠博士の後任として、米倉義晴博士（福井大学高エネルギー医学研究センター長）、Marianne Berwick 博士（米国ニューメキシコ大学内科部門疫学部長兼教授）、ならびに徳永勝士博士（東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻人類遺伝学分野教授）がそれぞれ選任された。

なお、今回の理事会は2006年6月21-23日に放影研広島研究所で開催することが決まった。最後に、理事会を代表して Paul L. Ziemer 理事が、Bennett 理事長の運営手腕を称え、今後のますますの発展を祈念すると述べて、理事会の全日程を終了した。

## 出席者

### 常勤理事

Burton G. Bennett 理事長  
大久保利晃 副理事長  
田原 榮一 常務理事・研究担当理事

### 非常勤理事

國安 正昭 元ポルトガル共和国駐劬特命全権大使  
松平 寛通 放射線影響協会顧問  
Paul L. Ziemer 米国パーデュー大学名誉教授  
James D. Cox 米国テキサス大学附属 M.D. Anderson がんセンター放射線腫瘍学部門教授兼部長  
John E. Burris 米国ペロイト大学学長

## 監事

廣畑 富雄 九州大学医学部名誉教授  
David Williams 米国学士院上級財政顧問

## 専門評議員

Gloria M. Petersen 米国メイヨ医科大学臨床疫学教授

## 主務官庁

田中 慶司 厚生労働省健康局長  
浅沼 一成 厚生労働省健康局総務課課長補佐  
John S. Shaw 米国エネルギー省環境安全保健担当次官補  
Steven V. Cary 米国エネルギー省環境安全保健部副次官補  
Joseph F. Weiss 米国エネルギー省保健調査部日本プログラム主事  
金杉 憲治 在米日本大使館参事官  
高橋 和久 在米日本大使館一等書記官  
森 真弘 在米日本大使館一等書記官  
Kristina Midha 米国国務省東アジア太平洋局日本課地球問題担当官  
Nicole Nelson-Jean 在日米国大使館エネルギー担当官/エネルギー省アジア地域代表  
Warren R. Muir 米国学士院学術会議地球生命研究部門常任理事  
Kevin D. Crowley 米国学士院学術会議地球生命研究部門原子力・放射線研究委員会常任幹事  
Evan B. Duple 米国学士院学術会議地球生命研究部門原子力・放射線研究委員会  
Catherine S. Berkley 米国学士院学術会議地球生命研究部門原子力・放射線研究委員会課長補佐

## 放影研

秋本 英治 事務局長  
Douglas C. Solvie 副事務局長  
Charles A. Waldren 主席研究員

## スタッフニュース

放影研の研究職員の入れ替わりは相変わらず続いている。2005年4月から2006年3月までに、4名が退職し、3名の研究員が新たに採用された。その中で最も注目されたのは、田原榮一前研究担当理事が顧問研究員に就任し、「原爆症に関する調査研究班」や、これに関連した、現在放影研で行われているがん研究のための悪性腫瘍病理学ネットワークの立ち上げに計り知れない役割を果たしたことであった。(注：田原前研究担当理事が顧問研究員として活動された期間は残念ながら比較的短く、勇退された。)放影研の管理者については、退任予定の Charles Waldren 副理事長・研究担当理事と副理事長に就任予定の Roy Shore 博士を補佐するため、2005年12月に Thomas Seed 博士が主席研究員に就任した。また、非常に優秀な細胞遺伝学者である中野美満子研究員が嘱託(研究員)として再雇用(現行の退職者再雇用制度による)されたこと

は遺伝学部にとって幸運なことであった。

この間、放影研は過去数年にわたり多大な貢献をした優秀な研究者を失った。まず、疫学部で生活習慣の問題に関する研究を行っていた Catherine Sauvaget 研究員が、2005年6月30日付で退職した。前統計部副部長の藤田正一郎研究員は2005年4月に突然亡くなり、統計部に精神面と研究面での喪失感をもたらした。John Cologne 研究員は先頃2004年度放影研年報(日本語版21ページ)の中で、藤田前副部長の科学および統計学における業績について、「放影研の統計学プログラムが過去数十年間にわたって得たものの多くは藤田前副部長の業績によるものであった」と述べている。

また前述のように、放影研の非常に優れた研究者であり管理者でもあった Waldren 研究担当理事は、職を辞する決意をし、2005年末に退職した。

## ロシア医学アカデミーから放影研に Timofeef 賞

ロシア医学アカデミー (Anatoly Tsyb 委員長) は2005年10月25日、放射線の人体影響研究における放影研の著名な功績に対して Timofeef 賞の授与を決め、同年11月14日に広島研究所理事長室で同賞の授与式が行われた。式では、ロシア医学アカデミーの放射線医学研究所から研修生として来所中の Natalia Seleva 博士が、Tsyb 委員長の代理として大久保利晃理事長に賞状と記念メダルを授与した。

この Timofeef 賞は、放射線のターゲット理論、ネオ・ダーウィニズムを提唱したロシアの科学者 Timofeef の功績を称え、Timofeef 生誕100年を記念して1990年に設置されたもので、以来、放射線研究に顕著な功績のあった研究者や団体に贈られている。日本人では1994年に重松逸造元放影研理事長が初めて受賞した。

## Waldren 副理事長が Failla 賞を受賞

Charles A. Waldren 副理事長・研究担当理事は、放射線研究分野で顕著な功績があった研究者に贈られる米国放射線影響学会の Failla 賞の2005年度受賞者に選ばれ、同年10月16日、米国放射線影響学会の2005年度会場となった米国コロラド州デンバーで授賞式と記念講演が行われた。放影研にとっても大変名誉なことであり、心からお祝い申し上げる次第である。1,000人近くの研究者が集まった当日の会場で Robert Ullrich 学会長から Waldren 博士に賞が贈られた。授賞式後の記念講演で Waldren 博士は、これまでの業績と、それにまつわる秘話をユーモアを

交えながら紹介した。長年の共同研究者である上野昭子先生をはじめ長崎大学の渡邊正己教授など日本人科学者とも親交が深く、彼らとの共同研究も紹介され、最後に彼の研究哲学が披露された。

Waldren 副理事長は2005年12月で退職されたが、このたびの Failla 賞受賞を重ねて心からお祝い申し上げるとともに、これまでの放影研に対する貢献に感謝し、今後の科学界での一層のご活躍をお祈りしている。

(錬石和男)

## 被爆60周年と放射線影響研究所設立30周年

2005年は被爆60周年に当たり、広島と長崎ではいろいろな記念行事が行われた。人類史上初めての原子爆弾の被害から既に60年が経過したにもかかわらず、被爆者は今なお放射線の後影響に苦しみ、人類は依然として核兵器の脅威に曝されている。被爆直後は「70年間は草木も生えない」と言われた惨禍から生還された被爆者の方々にも高齢化が進み、関係各機関では被爆体験をいかに継承していくべきかについて改めて真剣な議論が行われた。放影研にとっても、寿命調査や成人健康調査にご協力いただいている方々の高齢化に伴って近い将来に生存被爆者の急速な減少が予想され、研究所の将来のあり方について改めて考えさせられる年でもあった。

この被爆60周年という節目の年に、奇しくも放影研は設立30周年を迎えることとなった。米国により1947年に設立された原爆傷害調査委員会(ABCC)が、1975年4月に日米両国政府が共同出資する財団法人放射線影響研究所へと改組されてから30年の歳月が経った。これを記念する行事として、放影研設立30周年記念式典ならびに講演会を2005年11月8日に広島市南区民文化センターで、11

月11日にはウェルシティ長崎厚生年金会館において開催した。この式典には、長年健診にご協力いただいている大勢の被爆者の方々をお招きしたほか、多数のOBにもご参列いただき、日米両国政府の代表および地元関係者の来賓の方々ならびに被爆者代表の方から祝辞をいただいた。

式典に続いて開かれた講演会では、京都大学放射線生物研究センターの丹羽太貫教授が「放射線リスクと防護研究における放射線影響研究所の寄与」と題して、また、放影研常務理事でもあるWilliam J. Schull博士(テキサス大学公衆衛生学部人類遺伝学センター名誉教授)が「放射線影響研究所：30年の歳月を経て」と題して、それぞれ大変意義の深い話をされた。

記念行事の一環として、広島では被爆アオギリ二世の苗木の記念植樹を行い、長崎では見学者の方に研究活動を紹介する常設展示室の開設式が行われた。また、これらの記念行事の様相と講演会の記録、ならびに各界からいただいた叱咤激励のお言葉、更には、式典に出席された調査協力者や放影研退職者から寄せられた思い出などを集め、放影研設立30周年記念ニューズレター特集号を発行した。

## 放影研国際ワークショップ：放射線と心血管疾患

主席研究員・広島疫学部長 児玉和紀

近年、放影研の寿命調査や成人健康調査において、被曝線量と関連してがん以外の疾患(心臓病、脳卒中、肝臓病など)の死亡率や罹患率の増加が観察されているが、この増加が実際に原爆放射線によって引き起こされているものかどうかについては結論が出せない状況が続いている。このような背景の下に、2006年2月22日と23日の2日間、「放影研国際ワークショップ：放射線と心血管疾患」が広島研究所講堂にて開催された。この会議の目的は、「疫学的に見て放射線被曝と心血管疾患との関連性を示す証拠は十分にあるか?」、「もし放射線が心血管疾患を引き起こすとしたら、そのメカニズムは何か?」について専門家に深く議論してもらい、放影研の今後取り組むべき研究の方向性を検討するというものであった。

会議には外部研究機関から、この領域の専門家として国際的に有名な、馬淵清彦先生(米国国立がん研究所[NCI]放射線疫学部門専門員、元放影研広島疫学部長)、

Fiona Stewart先生(オランダがん研究所実験治療科グループリーダー)、Steven E. Lipshultz先生(米国マイアミ大学医学部小児科長兼教授)、上島弘嗣先生(滋賀医科大学福祉保健医学講座教授)ほか、日米の専門家ならびにパート



放影研広島研究所で開催された放射線と心血管疾患に関するワークショップ

ナーシップ関連で久留米大学から2人の大学院生が参加した。また、放影研からは理事ならびに各研究部門研究員が参加し、2日間熱心に討論がなされた。

この会議で判明したことは、1) 高線量被曝に伴う心血管疾患の発生はほぼ疑いのない事実であるが、原爆放射線被曝などのような中等度から低線量領域の被曝では、放影研のデータを除き、疫学データは今のところ不十分で、影響力の有無を確認するためには、今後の調査結果の蓄積ならびに拡充が必要であること、2) 発生メカニズムについてもまだ定説がないこと、の2点であった。

今後放影研が取り組むべき研究課題としては、1) 成人健康調査集団の拡張による罹患データ収集の改善、2) 過去の剖検試料の活用、3) 成人健康調査への心エコー検査や頸動脈エコー検査の導入、4) 臨床検査としてインスリンレベルや炎症性サイトカインの測定、5) 新しい統計解析方法の開発、などが挙げられた。なお、これまでの追跡調査を継続していくことの重要性については言うまでもないことである。

原爆投下から60年以上が経過した今日でも、この「放射線と心血管疾患」をはじめ、まだまだ原爆放射線健康影響の全貌は未解明な状態である。つまり、今後放影研が取り組んでいかなければならない課題は数多く残っていると言える。また、原爆放射線健康影響の全貌に迫る責任と義務が我々放影研職員全員にあると私は考えている。職員全員が共通の認識の下に、この義務を果たしていけると願ってやまない。

### —プログラム—

2006年2月22日

「開会あいさつ」 大久保利晃 (放影研)

#### 第1部 「放影研における放射線と心血管疾患研究のあゆみとワークショップの目的」

座長：児玉和紀 (放影研)

「ABCC—放影研における放射線と心血管疾患の研究の発展」

児玉和紀 (放影研)

「ワークショップの目的：将来の研究の方向付け」

Roy E. Shore (放影研)

#### 第2部 「放射線と心血管疾患に関する疫学研究」

座長：馬淵清彦 (NCI)

「寿命調査集団におけるがん以外の疾患による死亡率」

清水由紀子 (放影研)

「心血管疾患の罹患率およびリスク因子に対する放射線影響 (成人健康調査)」

山田美智子 (放影研)

「放射線被曝と冠動脈硬化症 (成人健康調査)」

赤星正純 (放影研)

#### 第3部 「放射線と心血管疾患に関する疫学研究」(続き)

座長：馬淵清彦 (NCI)

「小児がん長期生存者における縦隔放射線照射後の後発性心血管異常」

Steven E. Lipshultz (米国マイアミ大学)

「放射線と心血管疾患に関する疫学的研究の検討」

馬淵清彦 (NCI)

2006年2月23日

#### 第4部 「放射線誘発アテローム性動脈硬化について考え得る機序」

座長：鈴木 元 (国立保健医療科学院)

「免疫機能、炎症性マーカーおよび原爆放射線」

楠 洋一郎 (放影研)

「元がん患者における放射線誘発アテローム性動脈硬化：考え得る機序と予防介入戦略」

Fiona Stewart (オランダがん研究所)

「心血管疾患のリスク因子としての代謝症候群：端野町と壮瞥町における調査結果」

齋藤重幸 (札幌医科大学)

「がん以外の疾患のリスク増加は適応反応の結果かもしれない」

中村 典 (放影研)

#### 第5部 「総合討論」

座長：Roy E. Shore (放影研)

「閉会あいさつ」 Roy E. Shore (放影研)

#### 出席者

Fiona Stewart オランダがん研究所実験治療科グループ  
リーダー

Steven E. Lipshultz マイアミ大学医学部小児科長兼教授  
馬淵清彦 米国国立がん研究所放射線疫学部門専門員

Dale L. Preston 米国 Hirosoft International 社主任研究員

上島弘嗣 滋賀医科大学医学部福祉保健医学講座教授

鈴木 元 国立保健医療科学院生活環境部長

齋藤重幸 札幌医科大学医学部内科学第二講座講師

川口 淳 久留米大学バイオ統計センターポストドクト  
ラルフェロー

野中美佑 久留米大学バイオ統計センターポストドクト  
ラルフェロー

## 【放影研】

大久保利晃 理事長

Roy E. Shore 副理事長・研究担当理事

寺本隆信 常務理事

中村 典 主席研究員・遺伝学部長

児玉和紀 主席研究員・広島疫学部長

陶山昭彦 長崎疫学部長

藤原佐枝子 広島臨床研究部長

赤星正純 長崎臨床研究部長

中地 敬 放射線生物学／分子疫学部長

片山博昭 情報技術部長

John B. Cologne 統計部部長代理

清水由紀子 広島疫学部副部長

山田美智子 広島臨床研究部副部長

楠 洋一郎 放射線生物学／分子疫学部副部長

## 原爆被爆者における肺がんおよび結腸がんの分子疫学的特性 に関する日米がん研究協力事業共同研究セミナー

放射線生物学／分子疫学部長 中地 敬

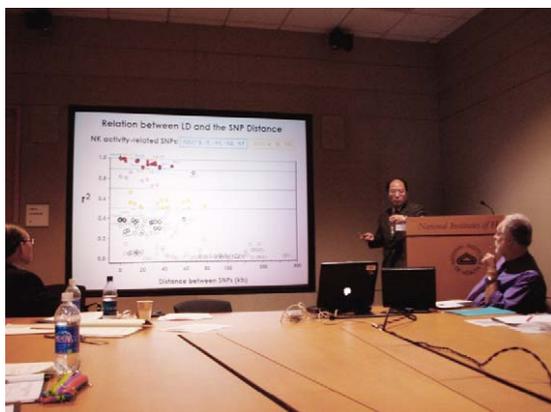
このセミナーは、日本学術振興会および米国国立がん研究所 (NCI) の支援により日米がん研究協力事業の一環として行われている「原爆被爆者における肺がんおよび結腸がんの分子疫学的特性」と題する研究プロジェクト (日本側研究代表者：中地 敬、米国側研究代表者：Curtis C. Harris、期間：2004 年 4 月 1 日－2006 年 3 月 31 日) のために、米国メリーランド州ベセスダで 2006 年 2 月 23－24 日に開催された。原爆被爆者をはじめとして、過剰な放射線に被曝した人のためのがん予防策の確立には、放射線関連発がんの機序に関する理解が不可欠である。今回の日米がん研究協力事業共同研究セミナーは、進行中の研究からこれまでに得られたデータに基づいて、放射線関連がんに関する分子疫学研究の将来の方向性を模索するために開催された。開会あいさつで、Curtis Harris 博士 (NCI) は、日米がん研究協力事業共同研究セミナーを代表して出席者全員に歓迎と感謝の意を表明した。田原榮一博士 (放影研) も出席者に感

謝の意を表すとともに、今回のセミナーを企画・主催した Harris 博士とその研究室のスタッフに対して謝意を表した。

### 原爆被爆者における分子疫学研究の概略

今井一枝博士 (放影研) は、原爆被爆者におけるがんおよびその他の疾患の発生の概略を過去の原爆放射線被曝との関連で説明した。今井博士は、放影研疫学部が収集したデータを用いて、これまでのところ、がんリスクの増加が放射線被曝の最も重要な後影響であることを示した。原爆被爆後の早い時期に白血病の過剰が認められた後、特定の固形がんの有意な過剰リスクも認められた。被曝後 60 年を経過しても放射線被曝者に多くの固形がんの過剰リスクが依然として認められることは重要である。しかし、このような疫学的観察の背景に存在する機序は依然として不明である。

原爆被爆者に観察されたこれらのがんの疫学データに基づいて、中地 敬博士 (放影研) は放影研で現在実施されている分子疫学研究の概略説明を行い、原爆被爆者の疾患予防のためだけでなく、放射線に関連したがんおよびその他の疾患全般の予防戦略を立てるためにも放射線被曝の健康影響の機序に関する理解を深める必要性があることを強調した。放射線に関連した疾患 (特にかん) の予防は、放射線治療患者や職業または事故により過剰な放射線に被曝した人だけでなく、診断用 X 線撮影を受ける一般の人々にとっても重要な課題である。放射線関連疾患の機序と予防についてより深く理解するために、放影研の放射線生物学／分子疫学部は現在、免疫学研究、免疫ゲノム研究および分子腫瘍学研究の三つのプロジェクトを実施している。近年、冠状動脈心疾患、糖尿病およびがんなど、多くの生活習慣病が人体の免疫学的変化 (例：慢



セミナーで説明を行う中地 敬博士 (中央) と Curtis Harris 博士 (右端)

性炎症反応、免疫監視システム障害)に関連しているという考えを支持する多くの証拠が蓄積されている。このような関連性について、被曝後 60 年を経過した現在でも被曝者に認められる免疫能の変化を基に研究を行ってきた。免疫学研究および免疫ゲノム研究においては、(i) T 細胞レパトリーとクローン性増殖、(ii) T 細胞機能と炎症性反応、ならびに (iii) 発がん免疫関連遺伝子多型との関連性について検討している。原爆被曝者の甲状腺がん、肺がんおよび大腸がんの組織を用いた分子腫瘍学研究が最近放影研で開始されたが、その目的は、被曝者におけるこれらのがんでは重要であるかもしれないが、放射線に関連していない(散発性の)がんでは恐らく重要でない分子事象を発見することである。従って、この研究により、放射線関連発がんの分子学的特徴が見いだされるかもしれない。

#### 肺がん — 放射線関連がんと散発性がん

Michael Alavanja 博士 (NCI) は、煙草の煙と電離放射線が共通の遺伝毒性機序を持ち、活性酸素種 (ROS) の伝達または生成による酸化ストレスを誘発する旨の説明を行った。Alavanja 博士は、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ M1 (*GSTM1*) の欠損型ホモ接合が ROS を中和する能力を低下させ、肺がん感受性を増大させるという仮説を示した。既に終了した三つの症例対照研究からプールされた非喫煙者肺がん症例に関するラドン濃度データと副流煙 (SHS) 被曝データ、および保存組織試料に基づく症例のみの研究デザインが用いられた。*GSTM1* キャリアーと比較して、*GSTM1* 欠損型ホモ接合においては、ラドン濃度が  $120.62 \text{ Bq m}^{-3}$  以上の場合、肺腺がんのリスクは 3 倍以上になった。非喫煙者での SHS 被曝によるリスクは 2 倍になった。Alavanja 博士は、家屋内での SHS やラドン被曝のような低用量による発がんにおいては、恐らく遺伝的素因がより重要であろうと強調した。更に、これらの研究結果は、ラドンと SHS が共通の経路の共通要素により発がんを促進するという仮説を支持している。

放射線関連肺がんの機序を究明するためには、一般集団における散発性(放射線に関連しない)肺がんの機序を理解する必要がある。Leah Mechanic 博士 (NCI) は、進行中の NCI — メリーランド州肺がん症例対照研究において、SNP (一塩基変異多型) を標識しコードするハプロタイプを含め、14 の *TP53* 遺伝子多型と散発性肺がんとの関連性を調査し、Greater Baltimore 地域の症例のみについて遺伝子型解析を行った。これらの多型のうち、*TP53\_01* (Arg72Pro) および *TP53\_11* (T>G, IVS7+92) については、アフリカ系米国人における肺がんリスクの増加との関連性が認められた。*TP53\_01* (Arg/Pro または Pro/Pro) と *TP53\_11* (T/G

または G/G) の両方の遺伝子型を持つ人に肺がんリスクの増加が認められた。更に、*TP53\_01*、*TP53\_65*、*TP53\_66* および *TP53\_16* の複合 *TP53* 多型で Pro-T-A-G ハプロタイプを有する人は、Arg-T-A-G ハプロタイプを有する人と比較して、高い肺がんリスクを示した。*TP53* Arg72Pro 多型は、p53 の転写に依存しないアポトーシスを、より効率的なミトコンドリアの局在化によって調節していることが判明した。この症例研究により、*TP53* ハプロタイプと白人の肺がんにおける *TP53* 体細胞突然変異頻度との関連性が認められた。*TP53* ハプロタイプと肺がんとの関連性については、放射線関連肺がんの研究で更に検討する予定である。

放影研の疫学調査は、原爆被曝者における肺がんの過剰相対リスクが被曝後 60 年を経過しても依然として高いことを示している。多賀正尊博士 (NCI および放影研) は、2004 年以降、放影研の放射線生物学/分子疫学部と NCI のヒト発がん研究室との協力により実施されてきた原爆被曝者における肺がんの分子腫瘍学研究の進捗状況について報告した。原爆被曝者のうちの 28 人の被曝症例と 44 人の非被曝症例から得られ、保存されているがん組織試料および非がん組織試料(がん組織の近傍から得られたもの)について、p53 (エクソン 5-8)、*EGFR* (エクソン 18、19、21) および *K-ras* (コドン 12、13、61) の遺伝子突然変異を調べた。突然変異については、原爆放射線量などを含む臨床病理学的因子との関連を更に解析した。放射線被曝症例の p53 突然変異頻度は、非被曝症例よりも高かったが、その差は統計学的に有意ではなかった。G:C>T:A トランスマージョンまたは欠失のどちらかの p53 突然変異を持つ肺がん症例の被曝放射線量中央値は、その他の種類の p53 突然変異を持つ症例または p53 突然変異を持たない症例の場合よりも有意に高かった。肺の腺がんまたは扁平上皮がんを有する被曝症例 15 例のうち、2 例は p53 二重突然変異を持つことが分かった。他方、*EGFR* (または *K-ras*) 突然変異は放射線被曝との関連を示さなかった。この予備的解析の結果は、症例(特に高線量被曝者)の数を増やして研究を拡大し、その他の分子事象の解析を行う必要があることを示唆している。

末岡尚子博士 (佐賀大学) は日本人の散発性肺がん症例における *EGFR* 突然変異について報告した。*EGFR* 突然変異は、検討した 97 症例中 34 症例 (35%) に見いだされた。エクソン 18、19 および 21 における突然変異は、それぞれ 1 症例、18 症例および 15 症例であった。エクソン 21 突然変異を有する 15 症例のうち 13 症例は、女性の非喫煙者で、病理型は細気管支肺胞がん (BAC) を持つ腺がんであった。エクソン 19 突然変異を有する 18 症例には、現在喫煙しているか、あるいは過去に喫煙していた男性

8人が含まれていた。これらの症例のうち11例にBACが認められたが、エクソン21突然変異の場合よりも頻度は低かった。エクソン21およびエクソン19におけるEGFR突然変異の解析結果は、ERFRについて異なる突然変異発生と発がん経路があることを示唆している。次に、EGFR突然変異発生に関与する遺伝的宿主因子について、特にEGFR突然変異とイントロン1におけるCA反復の長さとの関係に注目した報告が行われた。肺がん症例におけるEGFR CA反復の対立遺伝子分布は、16および20回のCA反復が最も多く認められた。EGFR突然変異は、CA反復が少ない女性の非喫煙者に多く認められた。更に、研究対象者をCA反復の数で3群（すなわち、16以下、17-19、20以上）に分けると、CA反復が16以下のがん近傍の正常肺組織におけるEGFR mRNAのレベルは、その他の群よりも高いことが分かった。

Yun-Ling Zheng 博士（ジョージタウン大学）は、研究対象者の培養末梢血リンパ球におけるプレオマイシンによる染色体切断の定量に基づいて、進行中の肺がん症例対照研究で評価されたγ放射線によるG2/M期での細胞周期停止とDNA修復能の関係について報告した。γ放射線（1 Gy）によるG2/M期での細胞周期停止の平均割合は、一般集団および病院対照群よりも症例の方が有意に低く、両方の対照群を合わせて二分位で分けると、低いレベルのγ放射線によるG2/M期での細胞周期停止と、アフリカ系米国人の肺がんリスク増加との間に関連性が認められた。更に、細胞当たりのプレオマイシン誘発染色体切断の平均値は、対照群よりも症例の方が有意に高かった。以上の結果は、プレオマイシン誘発切断およびγ放射線（1 Gy）による、あまり効率的ではないG2/M期での細胞周期停止がアフリカ系米国人の肺がんリスクの増加と関連していることを示唆するが、この関連性は白人ではアフリカ系米国人よりも弱い。

Peter Shields 博士（ジョージタウン大学）は、ドーパミン輸送体（DAT1）遺伝子およびドーパミン受容体（DRD2）遺伝子の多型に重点を置いて、喫煙と遺伝に関する幾つかの研究の概略説明を行った。症例（喫煙者）対照（非喫煙者）研究により、喫煙状況はDRD2遺伝子型に大きく依存することが分かった。高校生集団の研究でも、「煙草を一服すること」から常習的喫煙に移行するリスクにはこの遺伝子型が関与していることが示された。禁煙促進のためにブプロピオンを使用する臨床試験においても、ブプロピオンと偽薬を使用した場合よりも、DAT1とDRD2の両方の特定の遺伝子型を持つ場合の方が、オッズ比（OR）は高くなることが示された。これらの結果は、禁煙のための今後の介入においては各喫煙者の遺伝的要因を検討する必要があることを示唆している。

原爆被爆者に認められた大腸がん、甲状腺がんおよび胃がん

放影研の原爆被爆者コーホートから得られた疫学調査の結果は、結腸がんリスクに有意な増加が認められることを示しているが、直腸がんにはそのようなリスクの増加は認められない。マイクロサテライト不安定性（MSI）は主要なゲノム不安定性を反映しており、MSIは近位部位の散発性結腸がんに関連する。江口英孝博士（放影研）は、MSIと原爆放射線被曝との関係に重点を置いた、原爆被爆者の大腸がんに関する分子腫瘍学研究的進捗状況について報告した。この研究では、10人の非被曝症例と27人の被曝症例から得られ、保存されているがん組織試料および近傍非がん組織試料を用いている。MSI陽性は女性の近位部位の大腸がんにしばしば認められ、これは散発性大腸がんについても同様であった。MSI陽性の大腸がん症例における被曝放射線量中央値はMSI陰性症例よりも有意に高かった。MSI陽性症例における被曝時年齢または診断時年齢の中央値はMSI陰性症例よりも有意に低かった。後者の結果は、原爆被爆者における大腸がんの過剰相対リスクが若年被爆者で高いことを示した以前の結果と矛盾していないように思われる。この予備的研究から得られた結果は、原爆被爆者に認められる大腸がんについて放射線被曝とMSIとの関連性を示唆しているが、症例数を増やして更に解析を行うことが必要である。

濱谷清裕博士（放影研）は、原爆被爆者における甲状腺乳頭がん（PTC）調査の進捗状況について、このがんが放射線被曝と強く関連していることを示す疫学データを考慮して報告を行った。PTCに罹患した56の放射線被曝症例（ $\geq 5$  mGy）と29の非被曝症例の保存されているがん組織試料および隣接の非がん組織試料を、甲状腺乳頭がん発生の初期の事象（RET再配列 [RET/PTC] および BRAF<sup>V600E</sup>突然変異）について解析した。RET/PTCを有するPTC症例の被曝放射線量中央値はRET/PTCを持たない症例よりも有意に高かった。他方、BRAF<sup>V600E</sup>突然変異を有する症例の被曝放射線量中央値は、この突然変異を持たない症例よりも有意に低かった。更に、BRAF<sup>V600E</sup>突然変異を有する症例においては、この突然変異を持たない症例よりも、潜伏期（原爆被曝から診断までの期間）中央値は有意に長く、診断時年齢中央値は有意に高かった。被曝時年齢とBRAF<sup>V600E</sup>突然変異の間に関連性は認められなかった。RET/PTC再配列およびBRAF<sup>V600E</sup>突然変異は相互に排他的である。これらの結果は、最初にRET/PTC再配列が選択されるかBRAF突然変異が選択されるかは、原爆放射線に被曝したか否かに影響されるかもしれないが、それぞれがRET/RAS/BRAF MAPKシグナル

経路を活性化させることを示唆している。

林 奉権博士（放影研）は、原爆被爆者の胃がん発生に関する最近の研究結果を、免疫宿主因子と放射線被曝の相互作用の観点から報告した。免疫的宿主防御は、ウイルス関連がんの発生だけでなく、発がん全般において重要な役割を果たすと考えられる。他方、放射線被曝は宿主の免疫系に線量に依存した形で影響を及ぼす。放影研成人健康調査集団の下位コーホートについて、免疫関連遺伝子多型に基づいた症例対照研究が行われた。この研究で最近、炎症関連遺伝子多型と胃がん発生との関連性が認められた。胃がんの全体的リスクは被曝放射線量の増加と共に有意に増加したが、このリスクは、更に *IL-10* ハプロタイプにより大きく異なることから、放射線関連胃がんリスクが高い人の同定が可能になった。この研究はまた、過去に被曝した放射線量に伴って増加し、*IL-10* ハプロタイプにより変動する *IL-10* の血漿レベルが、各被爆者の胃がんリスクを示す有望な代理マーカーとなり得ることを示した。

#### 放射線影響の機序 — 試験管内研究

Simon Powell 博士（ワシントン大学）は、トランス活性化活性に非依存的に、相同組み換え（HR）および複製の中心的調節因子として働く p53 の役割に焦点を当てた。p53 欠損 H1299 肺がん細胞を用いたプラスミドを基盤とする HR アッセイにより、ヒト複製蛋白質 A (RPA) との相互作用能力に違いがある複数の p53 突然変異体の HR を抑制する性質について検討が行われた。野生型 p53 とトランス活性化欠損 p53 突然変異体のいずれもが HR を抑制し、RPA の ssDNA への結合を防ぐことが試験管内および生体内のどちらでも見いだされた。逆に、p53 のトランス活性化能を低下させることなく RPA 結合領域に特異的な障害を与える p53 突然変異は、HR を抑制せず、また RPA の ssDNA への結合に影響を及ぼさなかった。HR の抑制は、RPA との相互作用能力に必要な p53 中核領域のミスセンス突然変異によっても失われ、p53 との結合相互作用は HR にも重要であることを示唆する。内因性 RPA2 を、正常の myc 標識類似体 (RPA2Wt) または擬似リン酸化あるいはリン酸化欠損 (RPA2D または RPA2A) myc 標識突然変異体と置き換えた後、UV 処理をすると、p53-RPA 複合体の解離と、RPA2Wt または RPA2D を発現する細胞で p53 転写活性が増加した。これに対して、RPA2A の発現は、p53-RPA 複合体を安定化させ、野生型 p53 の転写活性を減衰させたが、RPA2A は、RPA 結合領域において突然変異した p53 の転写活性を失わせることはできなかった。これらの研究結果により、p53-RPA 相互作用が p53 の転写活性の調節に重要であり、この相互作用

は RPA のリン酸化により調節されることが確認された (RPA リン酸化は S 期のみ p53 転写活性を調節した)。最後に、p53 による HR の抑制の程度は、DSB 誘発の HR と比較して、複製関連の HR の方が大きかった。これらのデータは、RPA による p53 の捕捉が S 期における p53 転写活性を調節し、RPA への p53 の結合が S 期における HR を調節することを示唆している。ゲノム安定性維持における p53 の役割は、S 期における p53-RPA 相互作用により、大きな影響を受けるかもしれない。

Tom Hei 博士（コロンビア大学）は、低線量放射線とバスタンダー応答に関する最近の試験管内研究について報告した。バスタンダー効果—すなわち、荷電粒子に直接横断されないが、同粒子に直接横断される細胞に近接する細胞での生物学的影響の発生—が認められたことは、放射線生物学と標的理論の理解の枠組みを変換するものである。このバスタンダー効果は、マイクロビーム照射により生成された  $\alpha$  粒子に直接ヒットされないが、直接ヒットされた細胞に隣接する初代培養ヒト気管支上皮細胞の染色分体の損傷により明らかになった。バスタンダー現象には複数の経路が関与しており、異なる種類の細胞がバスタンダー信号に異なる応答を示した。密集した細胞の単層では、ギャップ結合細胞間コミュニケーションがバスタンダー効果の調節に重要な役割を果たしていた。コネキシンギャップ結合蛋白質を持たない細胞は、バスタンダー応答を示さなかったため、p53 は重要ではないかもしれない。他方、密集していない細胞の培養では、活性酸素種および活性窒素種が仲介分子と見なされてきた。最近の研究では、シクロオキシゲナーゼ 2 シグナルカスケードがバスタンダー過程に重要な役割を果たすことが示唆されている。COX-2 阻害剤である NS-398 でバスタンダー細胞を処理すると、HPRT 突然変異などのバスタンダー効果が大幅に減少した。更に、細胞外シグナル関連キナーゼ (リガンド: TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、IGF、IL-1 および IL-8) および分裂促進因子活性化蛋白質 (MAP) キナーゼ (特に Erk および p38) の活性化は、バスタンダー現象の重要な細胞間シグナル事象と思われる。バスタンダー効果が観察されることは、種々の放射線生物学的エンドポイントの標的が被曝した個々の細胞よりもはるかに大きいことを意味しており、このことは低線量放射線被曝のリスク推定に線形外挿を行うことの妥当性を再検討する必要があることを示唆している。

セミナー出席者全員は、全人類のために放射線の影響とがんの誘発機序に関する理解を深めることを目的として日米両国の研究者が更に協力していくことが必要であると再確認した。

## 広島と長崎における XPA 遺伝子に創始者変異を有する ヘテロ接合体の頻度

平井裕子<sup>1</sup> 児玉喜明<sup>1</sup> 森脇真一<sup>2</sup> 野田朝男<sup>1</sup> Harry M Cullings<sup>3</sup> Donald G MacPhee<sup>4</sup>  
児玉和紀<sup>5</sup> 馬淵清彦<sup>6</sup> Kenneth H. Kraemer<sup>7</sup> Charles E Land<sup>6</sup> 中村 典<sup>1</sup>

放影研<sup>1</sup> 遺伝学部、<sup>3</sup>統計部、<sup>4</sup>研究参与、<sup>5</sup>疫学部（広島）<sup>2</sup>大阪医科大学皮膚科  
米国国立がん研究所<sup>6</sup>放射線疫学部門、<sup>7</sup>基礎研究室

### 背景

多くの高発がん性の常染色体劣性の遺伝性疾患は、DNA 傷害修復遺伝子を先天的に欠損することにより発症することが知られているが、患者の頻度は低い（通常 10 万人当たり数例程度）。しかし、それらの変異遺伝子のヘテロ接合体（保因者）の頻度は決して低くはない（パーセントのオーダーに近い）。それにもかかわらず、その遺伝子変異をヘテロに有する保因者については、がんになりやすいか否かはほとんど調査されていない。この課題に取り組むために、我々は小さい集団ではあるが、日本人における色素性乾皮症 A 群（XPA）遺伝子に特別な変異を有するヘテロ接合体の頻度を調べることにした。

XP はまれな常染色体劣性の遺伝病であり、紫外線によって生じた DNA 損傷を修復する機構に欠陥があるために、紫外線の露光部に高頻度で皮膚がんを発症する。<sup>1</sup> XP は発病の原因となる 8 種類の相補性遺伝子群が同定されている（XPA-XPG, XP バリエーション）。XPA から XPG の 7 種類の相補性群は、紫外線により生じた DNA 損傷の修復（ヌクレオチド除去修復 [NER]）機能が欠損している。一方、XP バリエーション群では、NER は正常であるが、DNA ポリメラーゼ η（損傷乗り越え DNA ポリメラーゼ）に変異を生じているため、DNA 複製後の修復機構に障害がある。<sup>2</sup>

日本における XP 患者の頻度は、新生児 4 万人から 10 万人に 1 例と推定されており、<sup>3</sup> この頻度は西洋諸国に比べて 10 倍以上高い。<sup>4</sup> 日本人の XP 患者の特徴は、臨床的に皮膚症状も神経症状も共に最も重症なタイプである A 群（XPA、染色体 9q22.3, OMIM278700）が、XP 患者全体の半数以上を占めていることであり（表 1）、この割合は、他の国の A 群の比率に比べて約 2 倍の頻度である。<sup>4,5</sup> 更に、日本人の A 群患者の約 80% は G から C への同一の塩基置換変異（創始者変異）を有している。<sup>4</sup> この変異は、イントロン 3 の 3' 側スプライス受容部位にあるために、

表 1. 各相補性群の患者の割合 (%)

相補性群	日 本	日本以外の国
A	55.3	28.6
B	0	1.6
C	3.4	26.6
D	5.5	14.6
E	3.4	1.0
F	6.9	2.1
G	0.7	2.1
バリエーション	24.8	23.4

参考文献 (4) の引用

XPA 蛋白質を発現していない。この変異により、制限酵素 AlwNI の切断部位を新たに生じる（AlwNI 変異と称することとする）。<sup>6-8</sup> 従って、日本人 XPA ヘテロ接合体の約 80% を同定するためには、XPA 遺伝子のただ一カ所を調べれば十分である。

XP ヘテロ接合体におけるがんのリスクを分子疫学的に評価する第一段階として、XPA 創始者変異を有するヘテロ接合体を同定するために簡単な PCR-RFLP（ポリメラーゼ連鎖反応-制限酵素断片長多型）法を改良し、広島と長崎に在住していた約 1,000 人についてスクリーニングを行い、XPA ヘテロ接合体頻度の直接的な情報を得た。この情報は、次に予定している皮膚がんの研究の対象症例数を定める上で重要である。<sup>9</sup>

### 試料および方法

#### 対象者

我々は、1,884 人（広島 904 人、長崎 980 人、各家族 1 人）を調べた。この対象者は、原爆被爆者の子供への放射線の遺伝的影響を明らかにする目的で行われた細胞遺伝学調査において対照群として無作為に選ばれた子供である。対照群とは、親の被曝線量が 10 mGy 以下あるいは被曝時に広島市や長崎市に居住していなかった人の子供である。<sup>10</sup>

試料

解析に用いた DNA は、20 年から 30 年前に集められて保存されていたギムザ染色されたリンパ球標本から得た。すべての試料は、個人を同定できないようにコード化した。標本はキシレンに浸してマウント剤を取り除き、ギムザ染色をしたリンパ球をスライドからメスで剥がし取り、プロテナーゼ K 処理後、エタノール沈殿法により DNA を濃縮した。こうして得られた DNA は H<sub>2</sub>O に溶かし、PCR-RFLP 解析に用いた。

PCR-RFLP 解析

創始者変異を含む DNA 領域を PCR 法により増幅させた。XPA 遺伝子の第 3 イントロンと第 4 エクソンを含む DNA 断片を増幅するために、2 種類のプライマー (5'-TGGACTTAATCTGTTTTCA-3' および 5'-CCTCTGTT TTGGTTATAAG-3') を用いた。増幅後、増幅 DNA 断片 (61 bp) の一部を制限酵素 *AlwNI* あるいは *HindIII* で処理し、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (12%) により分離した。創始者変異を有する場合には、増幅した 61 塩基対の DNA は *AlwNI* 処理により二つの断片 (25 bp と 36 bp) に分断された。PCR 法で増幅された DNA が正しく XPA 遺伝子に由来することを確認するために、増幅された DNA を *HindIII* で処理すると、XPA 遺伝子由来であれば創始者変異の有無とはかかわりなく、二つの短い断片 (*AlwNI* 処理の場合とは異なる長さ、23 bp と 38 bp) に分断された (図)。XPA ヘテロ接合体が疑われた場合は、同じ DNA を使って、PCR-RFLP 解析をもう一度行った。更に、もう一枚のスライドから新たに DNA を抽出し、同じ解析を行った。最終的には、増幅された DNA 断片の塩基配列を決定して創始者変異の確認を行った。

統計解析

一般集団における XPA 創始者変異の頻度の信頼区間は、Stata/SE ソフトウェア (StataCorp LP、米国テキサス州 College Station) を用いて、2 項分布の信頼区間として、Clopper-Pearson の式により計算した。<sup>11</sup>

結果

調査した 1,884 人中、61 bp の DNA が増幅できたのは 1,020 人であった (広島 512 人、長崎 508 人)。PCR による増幅の成功率は 54% であった。1,020 人中 9 人が、増幅した 61 bp の DNA の約半分が *AlwNI* 処理により二つの小さい断片 (21 bp と 36 bp) に分断され、創始者変異の保因者と考えられた (図)。これら 9 人のうち、4 人は広島で 5 人は長崎の人であった。9 人の *AlwNI* 処理の結果は、同じ DNA を用いた 2 回目の実験でも再現的な結果が得られた。その後 2 枚目のスライドから DNA を新たに回収して調べたところ、7 例で DNA の増幅に成功し、いずれも 1 枚目のスライドから得られた DNA と同じ結果であった。その 7 例中 2 例は、遺伝子配列を調べて、*AlwNI* 変異を有するヘテロ接合体であることを確認した (結果は示していない)。しかし、9 例中 2 例については、2 枚目のスライドから得られた DNA から PCR 産物を得ることができなかった。この 2 例についてもヘテロ接合体であると考えている。なぜならば、残りの 7 例については、2 回別々に行った PCR-RFLP 調査で一致した結果が得られたからである。

今回の結果によると、創始者変異を有する XPA ヘテロ接合体の全体の頻度は 1,020 人に対して 9 人 (0.88%、1/113) であり、95% 信頼区間は 0.4% から 1.67% であった。また、広島と長崎で有意な地域差は認められなかった。

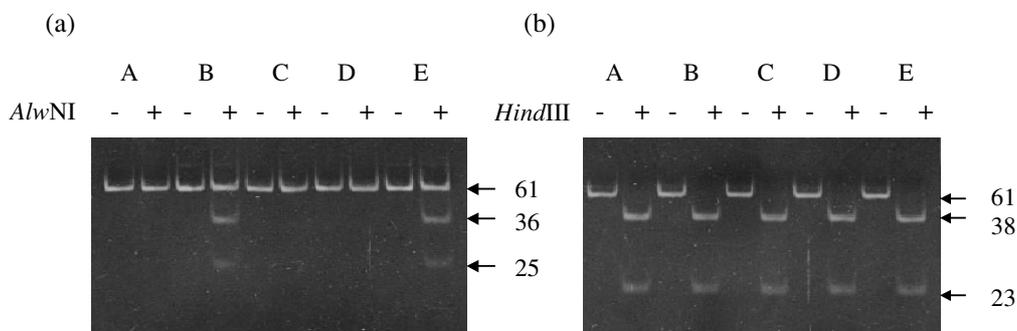


図. 制限酵素 *AlwNI* (a) または *HindIII* (b) で処理した時の代表的な電気泳動パターン。レーン A：正常コントロール、レーン B：創始者変異を有する XPA ヘテロ接合体コントロール、レーン C-E：調査試料 (C と D は正常。E はヘテロ接合体、*AlwNI* 処理により短い断片 [25 bp と 36 bp] が得られた。)

考 察

この研究は、XP ヘテロ接合体に焦点を当てた初めての分子遺伝学調査である。広島と長崎に在住していた 1,000 人以上を対象に、創始者変異を有する XPA ヘテロ接合体の頻度を調べたところ、0.88% (1/113) であることが明らかとなった。この頻度が日本人を代表する値であるとするならば、日本人集団 1 億 2,000 万人中 100 万人が XPA 創始者変異のヘテロ接合体であると考えられる。そして、この頻度は、これまでに行われた XP 患者に関する小規模な臨床調査の結果から類推した XPA ヘテロ接合体頻度 (0.47–0.74%) や創始者変異を有する XPA ヘテロ接合体頻度 (0.41–0.65%) よりも高かった。<sup>3</sup> 今回 1,020 人について遺伝子レベルの変異を直接 DNA を用いて解析したので、現在までのところ、最も信頼性の高い値を得ることができたと考えている。

日本における XP 患者とヘテロ接合体の全体の頻度

今回得られた XPA 遺伝子に創始者変異を有する保因者の割合から、8 種類の XP 遺伝子のいずれか一つに突然変異を有する XP 患者とそのヘテロ接合体の頻度を推定した。ここで集団中の正常遺伝子頻度を  $p$ 、突然変異遺伝子の頻度を  $q (= 1 - p)$  とした場合、Hardy-Weinberg の式から A(正常人) : B(ヘテロ接合体) : C(ホモ接合体 = 患者) =  $p^2 : 2pq : q^2$  で表される。今回の結果から、創始者変異を有する XPA ヘテロ接合体の頻度は  $2pq = 0.0088 \pm$

0.0030 であり、創始者変異を有する XPA 患者の頻度は  $q^2 = 1.96 \pm 1.31 \times 10^{-5}$  となる (血族結婚の寄与は無視する)。更に、XPA 患者 92 人中 72 人 (78%) が創始者変異を両方の対立遺伝子に有しており、残りの大部分も片方の対立遺伝子には創始者変異を有していることが知られているので、<sup>4</sup> 全 XPA 患者の頻度は、 $1.96 \times 10^{-5}$  を 0.78 で除すと  $2.51 \times 10^{-5}$  (表 2、[C]、2 行目) となる。約 300 人の XP 患者の相補性群別相対頻度が知られている (表 2、[B]) ので、各相補性群 (XPB から XP バリエーション) の相対的患者の頻度を求めることができる (表 2、[C])。すなわち、XP 患者全体の推定頻度は  $4.54 \pm 3.04 \times 10^{-5}$  (1/22,000) (表 2、[C]、最終行) であった。また、各 XP 遺伝子に変異を有するヘテロ接合体の頻度も  $2pq$  より求められる (表 2、[D])。XP 全体のヘテロ接合体の頻度は  $2pq = 2.95 \pm 1.04 \times 10^{-2}$  (1/34、表 2、[D]、最終行) であった。すべての XP の原因遺伝子のヘテロ接合体の頻度が、34 人に 1 人というのは明らかに高いように思われる。

これまでにも日本人の XP や XPA ヘテロ接合体頻度を推定する試みが行われてきた。これまで報告された XP 患者およびヘテロ接合体の頻度と我々の推定頻度を表 3 にまとめた。これまで報告された頻度は、Weinberg-Dahlberg の式  $q = c(1 - k)/(16k - 15c - ck)$  を使って算出されたものである。この式は近親婚頻度に基づいてヘテロ接合体頻度を求めるための巧妙な式で、 $c$  は一般集団のいとこ結婚の割合、 $k$  は患者の両親のいとこ結婚の割合であ

表 2. 変異 XP 遺伝子を有する患者およびヘテロ接合体の推定頻度

相補性群	患者数 [A]	各相補性群の患者の割合 (%) [B]	患者の頻度 ( $\times 10^{-5}$ ) [C]	保因者の頻度 ( $\times 10^{-2}$ ) [D]
A	161	55.3	$2.51 \pm 1.68$	$1.00 \pm 0.34$
B	0	0	0	0
C	10	3.4	$0.16 \pm 0.12$	$0.25 \pm 0.09$
D	16	5.5	$0.25 \pm 0.18$	$0.32 \pm 0.11$
E	10	3.4	$0.16 \pm 0.12$	$0.25 \pm 0.09$
F	20	6.9	$0.32 \pm 0.22$	$0.35 \pm 0.13$
G	2	0.7	$0.03 \pm 0.03$	$0.11 \pm 0.05$
バリエーション	72	24.8	$1.12 \pm 0.77$	$0.67 \pm 0.23$
計	291	100	$4.54 \pm 3.04$ (1/22,000)	$2.95 \pm 1.04$ (1/34)

表 3. 日本人の XP (XPA) 患者およびヘテロ接合体の推定頻度のまとめ

遺伝子	患者の頻度 ( $q^2$ )	ヘテロ接合体頻度 ( $2pq$ )	参考文献
XPA	1/42,000	1/100	本研究
XPA	1/570,000	1/376	Maeda (ref. 13)
XP	1/23,000	1/34	本研究
XP	1/18,000–31,000	1/67–88	Neel (ref. 14)
XP	1/100,000	1/170	Takebe (ref. 3)

る。今回得られた XPA ヘテロ接合体頻度 (1/100) や XP ヘテロ接合体頻度 (1/34) は、最も高い値である。

しかし、今回得られた XPA の創始者変異を有するヘテロ接合体頻度 (0.88%) の 95% 信頼区間は 0.40% から 1.67% である。もし、0.40% が本来の頻度であるとする、XPA 患者の頻度は  $0.51 \times 10^{-5}$  (1/195,000) となり、平均値 (0.88%) から算出した値の 1/5 となる。そうすると、XP 全体の患者の頻度は  $0.93 \times 10^{-5}$  となり、XP ヘテロ接合体頻度は  $1.32 \times 10^{-2}$  (1/76) と推定され、平均値から推定した値 ( $2.95 \times 10^{-2}$ , 1/34) の 1/2 ぐらいとなる。これらの値は、過去の報告に近似している。

また、相補性群によっては症状も穏やかで、皮膚がんが 40 歳を過ぎてから発症する場合もあるので、患者の登録は完全ではないと考え、我々の結果と過去の報告には大きな矛盾はないように思われる。しかし、我々が今回得た平均推定頻度が実際より高かったという可能性も残されているし、広島・長崎の集団が日本全体を代表していない可能性もある。

#### XP ヘテロ接合体のがんのリスク

XP ヘテロ接合体のがんのリスクに関しては、31 家系を調べた Swift らの報告<sup>12</sup>があるだけである。皮膚がんを発症した人の割合は、血縁者群では 1,046 人中 30 人、対照群として選んだ配偶者では、855 人中 11 人であり、血縁者群の方が対照群より皮膚がんの頻度が有意に高かった (オッズ比 = 2.27, 95% 信頼区間は 1.13 から 4.55)。その上、この血縁者群の高リスクは 4 家系に限定されており、その中の 1 家系は後に XPA 遺伝子に変異を有していることが明らかとなった。この 4 家系の血縁者群の皮膚がんのリスクは対照群である配偶者群に比べて 15 倍も高い。一方、残りの 27 家系においては、血縁者群と配偶者群との間に統計的有意差は認められなかった。この 4 家系にリスクが偏っている理由は不明であるが、例えば原因遺伝子が異なる (重篤な症状か穏やかな症状か) とか紫外線の強さ (居住地域がアメリカの南部の州か北部の州) が違うとかということで、一部は説明がつくかもしれない。こ

れは 25 年前に報告された研究で、当時 XP 遺伝子はクローニングされていなかったため、皮膚がんを発症した血縁者がヘテロ接合体であったかどうかを決めることができなかった。

このように、XP ヘテロ接合体において皮膚がんリスクが上昇しているように思われるが、どのくらい高いかは不明である。

日本以外の国では、XP 患者の頻度が低い上に、原因遺伝子の突然変異の位置も色々なところがあり、必ずしもすべてが同定されているわけではない。日本以外の国においては、いずれの XP 群であれ、ヘテロ接合体の頻度を求める研究を行おうとすると、ありとあらゆる種類の突然変異を調べることが必要であり、事実上、研究は不可能である。この点に関して、日本の XP 患者の半数は XPA 遺伝子に突然変異を有しており、その XPA 患者の大部分が同一の創始者変異を有する特別な集団である。このように、日本人の XPA 創始者変異と XPA ヘテロ接合体のがんのリスクとの関係を調査する集団調査は実行可能な研究になると考えられる。

今回の調査から得られた XPA ヘテロ接合体頻度は、数百症例の皮膚がんを調査すれば、XPA ヘテロ接合体のがんのリスクを明らかにできる可能性を示唆している。我々は、現在 XPA ヘテロ接合体における皮膚がんのリスクを評価する研究計画を準備中である。

#### 結 論

色素性乾皮症 A 群 (XPA) のヘテロ接合体における皮膚がんのリスク調査のための予備調査として、XPA 遺伝子に創始者変異を有するヘテロ接合体の頻度を広島と長崎に在住していた約 1,000 人について、PCR-RFLP 法を用いて調べた。調査した 1,020 人中 9 人がヘテロ接合体と同定され、その頻度は 0.88% であった。もしこの頻度が日本人を代表する値であるとする、日本人集団には XPA 遺伝子の創始者変異を有するヘテロ接合体が約 100 万人存在することになる。従って、これらの人ががんのリスクを調べることが十分可能であると言える。

#### 参考文献

1. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. DNA repair protects against cutaneous and internal neoplasia: evidence from xeroderma pigmentosum. *Carcinogenesis* 5:511-4, 1984.
2. Cleaver JE. Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. *Nat Rev Cancer* 5:564-73, 2005.
3. Takebe H, Nishigori C, Satoh Y. Genetics and skin cancer of xeroderma pigmentosum in Japan. *Jpn J Cancer Res* 78:1135-43, 1987.

4. Moriwaki S, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum—bridging a gap between clinic and laboratory. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 17:47-54, 2001.
5. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol* 123:241-50, 1987.
6. Tanioka M, Budiyan A, Ueda T, Nagano T, Ichihashi M, Miyachi Y, Nishigori C. A novel XPA gene mutation and its functional analysis in a Japanese patient with xeroderma pigmentosum group A. *J Invest Dermatol* 125:244-6, 2005.
7. Satokata I, Tabnaka K, Miura N, Miyamoto I, Satoh Y, Kondo S, Okada Y. Characterization of a splicing mutation in group A xeroderma pigmentosum. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:9908-12, 1990.
8. Nishigori C, Moriwaki S, Takebe H, Tanaka T, Imamura S. Gene alterations and clinical characteristics of xeroderma pigmentosum group A patients in Japan. *Arch Dermatol* 130:191-7, 1994.
9. Hirai Y, Kodama Y, Moriwaki S, Noda A, Cullings HM, MacPhee DG, Kodama K, Mabuchi K, Kraemer K, Land CE, Nakamura N. Heterozygous individuals bearing a founder mutation in the XPA DNA repair gene comprise nearly 1% of the Japanese population. *Mutat Res* 601:171-8, 2006.
10. Awa AA, Honda T, Neriishi S, Sofuni T, Shimba H, Ohtaki K, Nakano M, Kodama Y, Ito M, Hamilton H. Cytogenetic studies of the offspring of atomic bomb survivors. Obe G, Basler A, eds. *Cytogenetics: Basic and Applied Aspects*. pp 166-83, Springer-Verlag, Berlin, 1987.
11. Clopper CJ, Pearson SE. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* 26:404-13, 1934.
12. Swift M, Chase C. Cancer in families with xeroderma pigmentosum. *J Natl Cancer Inst* 62:1415-21, 1979.
13. Maeda T, Sato K, Minami H, Taguchi H, Yoshikawa K. PCR-RFLP analysis as an aid to genetic counseling of families of Japanese patients with group A xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol* 109:306-9, 1997.
14. Neel JV, Kodani M, Brewer R, Anderson RC. The incidence of consanguineous mating in Japan. *Am J Hum Genet* 1:156-78, 1949.

## 線量推定方式 DS02 の導入と被爆者線量および 関連リスク推定値への影響

Harry M. Cullings 船本幸代 寺西幸子

放影研統計部

2003年に放影研は新しい線量推定方式であるDS02を導入した。DS02は主に、その前身であるDS86の中性子線量計算の信頼性に関する問題、すなわち原子爆弾から放出された中性子に関する環境測定から生じた問題を解決するために開発された。関連する問題が、以前に出版されたRERF Update<sup>1</sup>で検討されている。DS02の開発者は、被爆者線量推定値が基盤としている基礎的数量(爆弾の放射線アウトプットおよび放射線の地上への輸送)に関する完全な新しい計算値に加えて、DS86導入後に生じた問題を解決するため、遮蔽に関連した幾つかの修正を行った。爆弾のアウトプットおよび放射線輸送に関する新しい計算により、被爆者のすべての被爆距離において、線量推定方式に基づく地上レベルでの非遮蔽(空気中)線量に小規模(10%程度)ではあるが均一な変化(特定の距離のすべての被爆者について同じ比率の変化)が認められた。<sup>1,2</sup>これに対して、遮蔽の修正は一部の被爆者の推定線量にかなり大きな変化をもたらしたが、このような変化は、長崎の低線量被爆者を除いて、適度な大きさのDS86線量・距離区分について寿命調査(LSS)集団全体の平均を取ると、最小限のものとなる。本報では、被爆者について計算された線量に対するDS02の影響を簡単にまとめ、リスク推定値への影響に関する最初の評価について考察する。

任意の被爆者の任意の臓器について計算された線量(D)は、空気中カーマ(K)×透過係数(T)で表され、臓器線量DはKおよびTの変化に比例して変化する。すなわち、中性子については $\frac{D_{DS02,n}}{D_{DS86,n}} = \frac{K_{DS02,n}}{K_{DS86,n}} \times \frac{T_{DS02,n}}{T_{DS86,n}}$ であり、ガンマ線については $\frac{D_{DS02,g}}{D_{DS86,g}} = \frac{K_{DS02,g}}{K_{DS86,g}} \times \frac{T_{DS02,g}}{T_{DS86,g}}$ であるので、Dの変化をKおよびTの変化として要約できる。Tは更に二つの部分に分けられる。一つは、建物および丘による(被爆者の身体の外)外部遮蔽に関するものであり、もう一つは、身体自体、すなわち上部組織による深部組織の遮蔽(例：中性子については $T_n = T_{external,n} \times T_{body,n}$ )に

関するものである。同じ関係が中性子とガンマ線の両方に当てはまるが、D、KおよびTとそれらの比は一般的に異なり、中性子に関するこれらの関係はガンマ線の場合とは別個に検討される。

Kの変化については、文献1に説明されている。主な変化は、ガンマ成分の変化であり、すべての被爆者の距離において、広島・長崎共に約7%から10%増加した。他方、Tの変化は、遮蔽がない場合に被爆者の位置に到達する放射線のエネルギー・スペクトルの変化、および遮蔽計算のやり方の変化の両方に起因する。エネルギー・スペクトルの変化は極めて簡潔に要約できる。すなわち、いずれの都市においてもガンマ線スペクトルにはほとんど変化はなく、両市において中性子エネルギーが全体的に若干減少した。<sup>2,3</sup>しかし、特に $T_{external}$ および $T_{body}$ における変化について若干の説明を加える。

ガンマ線については、両方の爆弾のアウトプット計算値における即発一次ガンマ線(すなわち、核分裂連鎖反応で生成され、核分裂終了以前に爆弾の容器から「漏洩した」ガンマ線)のスペクトルに変化<sup>2</sup>があったこと、またその合計数が増加したことに注意すべきである。しかし、即発一次ガンマ線は、主に即発二次ガンマ線および遅発ガンマ線から成る合計被爆者線量の比較的小さな部分を占めるにすぎない。従って、ガンマ線エネルギー・スペクトルに起因する $T_{external,g}$ の変化はほとんどない。 $T_{external,g}$ の唯一の変化はDS02の遮蔽の修正によるものである。また、DS02では、DS86と同じ方法で身体による自己遮蔽が計算されているので、いかなる臓器についても $T_{body,g}$ の大きな変化はない。

中性子については、DS02の遮蔽の修正が考慮される前に、全体的なエネルギーの減少により、 $T_{external,n}$ が若干減少した。すなわち、例えば、DS02の遮蔽の修正による影響を受けない家屋遮蔽については、中性子エネルギーの変化により $T_{external,n}$ がDS86の場合よりも少し(約5%)少なくなった。この影響は、屋外にいた人には無関係なので、集団の平均では少なくなっている。これより若干大き

く、すべての被爆者に等しく関係する影響は、深部臓器の  $T_{\text{body},n}$  に対する中性子エネルギーの変化の影響である。例えば、結腸については、DS02 の  $T_{\text{body},n}$  は DS86 の場合よりも約 6% から 9% 少ない。

中性子とガンマ線の両方について、DS02 での遮蔽の修正が  $T_{\text{external}}$  に及ぼす影響は、それぞれの修正の特徴とそれに影響される被爆者の特徴を考慮することにより最もよく理解され得る。以下の変化は  $T_{\text{external},g}$  に関するものであるが、これはガンマ線が多いためである。 $T_{\text{external},n}$  の変化も全般的に同様である。

- 典型的な日本家屋内にいた人については、爆弾の方向にあった近隣の建物による「前方」遮蔽は、DS86 では、当該建物がその高さの 2 倍以上被爆者から離れていた場合には考慮されなかった。これは、離れた位置の建物は角度が低すぎて、爆弾からの放射線をほとんど遮断できないと想定したためである。しかし、特に水平線からの爆弾の仰角が低い遠距離においては、上記のような遠方の前方遮蔽の影響は無視できないと後に決定された。DS02 では、DS86 の家屋・長屋モデル群から得られたモンテカルロ計算の結果を、遠方の前方遮蔽の程度に基づいて三つの区分に分けるという規則を用いてこのような追加の遮蔽の計算を行った。DS02 導入の際に、関係するすべての被爆者（広島 5,383 人、長崎 2,166 人）の前方遮蔽パラメータを、それぞれの遮蔽歴図に同じ分類基準を当てはめるための幾何テンプレートをを用いて再コードした。「遠方前方遮蔽」が最も小さい新しい区分に入る人は  $T_{\text{external},g}$  が平均で約 10% から 12% 増加し、中間区分の人ではわずかに 1% から 2% の変化があり、この遮蔽が最も大きい新しい区分に入る人では約 12% から 17% の減少が認められた。これらの変化は、関係する被爆者全体では平均してほぼゼロになる。これは、この被爆者群の結果が、DS86 で使用されたモデル家屋・長屋クラスターから得られたモンテカルロ法による同じ結果を再調整したものすぎないことを反映する。
- 木造校舎およびその他の類似の大型木造建造物の中にいた人のために新しい「校舎」モデルを作成し、DS86 で使用されたモデル家屋・長屋クラスターの代わりに使用した。本質的に、木造校舎などの建物は、モデル家屋・長屋クラスターで適切に表すことができない。なぜなら、校舎型の建物には家屋・長屋よりも大きい部屋が含まれており、従って、そのような建物を通る放射線は、単位距離当たりで遭遇する壁や屋根表面が木造家屋や長屋よりも平均して少ない。新しいモデルでは、この種の建物の中にいた広島の 639 人、長崎の

67 人の  $T_{\text{external}}$  が平均して 31% 増加した。

- 1989 年に、DS86 の開発者は、長崎で一般的な 2 種類の工場の建物内で被爆した人の遮蔽について計算する方法を放影研に示したが、この計算では、建物の壁や屋根のみがモデル化されており、屋内の特徴はモデル化されていなかった。DS02 においては、工具と金属部品を乗せた幾つかのモデル作業台を使用して、大規模な三次元前向き連結モンテカルロ計算が行われた。立位および臥位について、40 の労働者モデル位置のそれぞれについて 2 セットの計算を行った。DS02 の導入に際しては、労働者は爆風波の到着までは立っており、その後床に倒れたと見なされた。このような想定の下に、爆弾の方向にある工場の壁から 30 m 以上離れた作業台の後方約 2 m 以内の位置についての線量が減少した。この減少は、モデルが当てはめられる工場の位置データを有する 650 人の労働者のうち 97 人のみに影響を及ぼし、減少の程度は平均約 8% にすぎなかった。
- DS86 においては、戸外ではあるが建物の付近にいた人の遮蔽はいわゆる「グローブ法」と呼ばれる方法により計算された。これは、類似の T65D 法に基づくものである。T65D では、各被爆者について、球面座標投影機（印が付けられた透明な球体の中に小電球を付けたもの）と被爆者の周囲の縮尺模型を用いて特別に作られた変数が検討され、建物により遮蔽された、爆弾の方向に対する特定の方向の立体角が求められた。DS86 では、立体角の増加分の加重合計を各被爆者について計算し、モデル家屋・長屋クラスターで計算された多数の屋外の場所から、最も正確なモンテカルロ計算結果を求めるために使用した。DS02 では、遮蔽が計算された被爆者に最も近い加重立体角を持つモデル家屋・長屋クラスターから平均して六つの戸外モンテカルロ計算結果を使用している。その結果、関係する被爆者の一部についてかなり大きな変化があり、 $T_{\text{external},g}$  の変化率に対しての標準偏差は広島では約 15%、長崎では 19% である。しかし、家屋内にいた人の前方遮蔽の変化と同じように、これは、基本的に、DS86 で既に使用されているモンテカルロ計算結果の再調整を反映するものであって、この変化は、広島の被爆者 2,294 人、長崎の被爆者 593 人について平均してほぼゼロになる。
- DS86 においては、小丘についての T65D によるグローブ計算を行うための方法が考案されたが、実施されなかった。1989 年に、DS86 開発者の一人が爆心地方方向に対して五つの水平方向 ( $0, \pm 45^\circ, \pm 90^\circ$ ) で測定された仰角に基づく地形遮蔽のモンテカルロ法による新しい計算方法を放影研に提供した。このモジュールは、広島よ

りも起伏が多い長崎の小丘のために使用された。この方法が大きな丘である広島のと比治山や長崎の金毘羅山に使用できるかどうか不明であったが、DS02 開発の際にこれが可能であることが判明した。DS02 でこの方法を導入した際には、このような「遠方地形」遮蔽で影響を受けるとコードされた広島の 2,675 人の被爆者について平均して約 6% の  $T_{\text{external,g}}$  の減少が認められ、長崎では 4,899 人の被爆者について 38% の減少が認められた。

このように、すべての遮蔽の修正のうち、最後に述べた遠方地形遮蔽のみが、放影研の主要な調査集団について計算された線量平均値に大きな影響を及ぼした。この影響は、金毘羅山が非常に大きな山であり、使用された爆弾の爆心高度が低かったため、主に長崎で顕著であり、しかも金毘羅山よりも遠方でのみ認められた。前方遮蔽とグローブ法による修正の結果、距離や DS86 線量の区分で分類された比較的大きな被爆者サブセットについて見ると、平均してその差は非常に小さく、学校モデルが影響を及ぼす被爆者は非常に少ないため、集団全体に基づく平均値にあまり大きな影響は認められず、また長崎の新しい工場モデルは遮蔽計算にほとんど変化をもたらさなかった。

また、この時点で、広島への爆心地に関しての DS02 に基づく結果は被爆者の距離あるいは線量に影響を与えないことに注意すべきである。DS02 開発においては地理情報システム (GIS) を使用したことにより、戦争中の米軍地図と、広島については 1979 年に、長崎については 1981 年に作成されたより新しい詳細な日本地図との整合作業が可能になった。新しい地図はより正確だけでなく、より

詳細であり、その座標は最新の地理座標システムで検証可能な形で正確であって、現在の広島・長崎の市街地図におおむね一致する。この新たな地図整合作業により、米国防軍地図のみに基づいて推定されていた爆心地に対応する位置が、新しい地図上で新たに決定された。新しい地図整合作業に基づくと、1979 年の地図上の広島の爆心地の位置は、DS86 開発中の 1985 年頃に決定された 2 地点の約 15 m 西方であった。これに対して 1981 年の地図上の長崎の爆心地の位置は 1985 年頃に推定された位置より 3 m 弱ずれているのみであった。放影研で現在使用されている被爆者の距離は依然として米軍地図の座標に基づいており、米軍地図における爆心地の推定位置は DS02 のために行われた作業で変更されていないので、被爆者の推定距離に変更はない。

重要な深部臓器・組織への線量に対する  $T_{\text{body,n}}$  の変化の影響を含め、被爆者線量に対する DS02 の影響を要約するために、結腸線量の変化を図に示した。図中の曲線は、それぞれの都市についての  $\frac{D_{\text{DS02},n}}{D_{\text{DS86},n}}$  および  $\frac{D_{\text{DS02},g}}{D_{\text{DS86},g}}$  であり、これらは、被爆者を 50 m 間隔の距離区分でまとめ、結果を平滑化することにより得られた。ガンマ線の曲線は  $K_g$  の変化と非常によく似ているが、これについては以前に RERF Update<sup>1</sup> で類似した曲線を示した。その理由は、 $T_g$  に大きな変化がないためである。例外は、金毘羅山の影響が長崎の約 2 km 以遠の距離で下向きの傾向として認められることである。しかし、中性子の曲線は、DS02 に基づく低い中性子エネルギー・スペクトルの  $T_{\text{external,n}}$  および  $T_{\text{body,n}}$  への影響により下向きに移動する。同様の理由

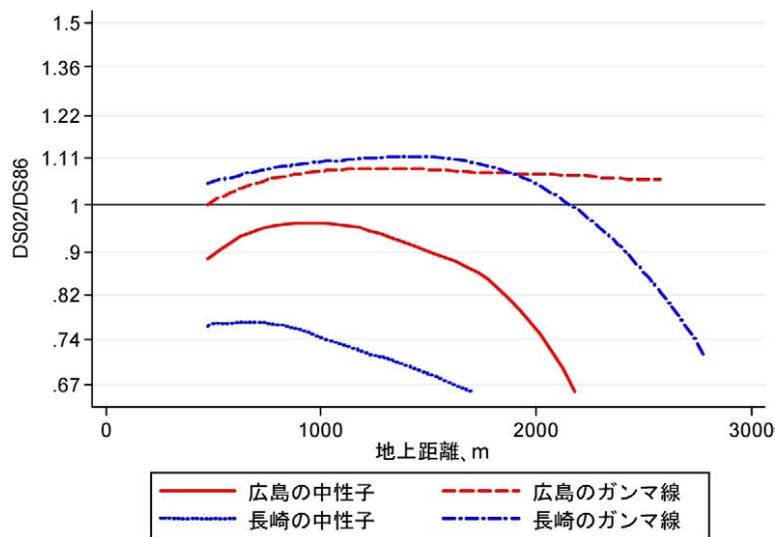


図. DS02 結腸線量および DS86 結腸線量の距離別の比

により、両市のすべての距離において、すべての臓器および組織についてのガンマ線量に対する中性子線量の比は

DS86 よりも DS02 で小さく、 $\frac{D_{DS02,n}}{D_{DS02,g}} < \frac{D_{DS86,n}}{D_{DS86,g}}$  となる。

長崎においては、この差は非常に顕著であるが、 $\frac{D_{DS86,n}}{D_{DS86,g}}$

が長崎では既に非常に小さかったので、その影響はわずかである。

DS02 の導入後間もなく、リスク推定値に対する DS02 の影響が、LSS 集団の固形がんと白血病の死亡率について評価された。<sup>4</sup> 1 グレイ当たりの過剰相対リスク (ERR) 推定値は、固形がんでは線形モデル、白血病では線形二次モデルが当てはめられているが、推定ガンマ線量の増加により両方とも約 8% 減少した。DS02 と DS86 の違いによるその他の変化はなく、年齢-時間パターンや性差にも大きな変化は認められない。これは、もちろん、その他の放影研調査集団または副次群についても変化が無視できる程度のものである、ということの意味しているわけではない。特に、DS02 の遮蔽の修正による個人線量の変化が LSS 集団全体におけるほどの平均化を受けないと思われ

る被爆者の小集団を用いた研究ではそうである。

文献 3 に詳述されているように、DS02 の導入と同時に、線量が計算されている被爆者の数が大幅に増えた。この文献の要約で述べられているように、DS02 導入に関連した多くの分野で研究および関連の作業が継続される。これには、例えば、線量誤差に対処するための方法の確立や、GIS、地図、航空写真、被爆者遮蔽歴図を使用した被爆者の位置の推定値、および恐らくは遮蔽に関連した特定の側面の改善、ならびに長崎の工場内労働者の問題への配慮などが含まれる。DS86 および DS02 関連のすべての事項に関する詳細は、放影研ホームページの「出版物」の項目内にある関連報告書に記載されている。例えば、DS02 報告書<sup>2</sup> 第 11 章 A には、長崎の工場内労働者の線量推定値について予測されていた変更が実際には行われなかった理由が説明されており、更に研究すべき分野が示されている。また、米国国立がん研究所は、そのホームページ (<http://dceg.cancer.gov/radia/res35.html>) において、文献 3 の線量推定に関する広範な検討結果を無料で一般に公開している。

## 参考文献

1. Cullings HM, Fujita S. The way to DS02: Resolving the neutron discrepancy. *RERF Update* 14(1):17-23, 2003.
2. Young RW, Kerr GD, eds. *Reassessment of the Atomic Bomb Radiation Dosimetry for Hiroshima and Nagasaki—Dosimetry System 2002*. Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, 2005.
3. Cullings HM, Fujita S, Funamoto S, Grant EJ, Kerr GD, Preston DL. Dose estimation for the atomic bomb survivor studies: Its evolution and present status. *Radiat Res* 166:219-54, 2006.
4. Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y, Cullings HM, Fujita S, Funamoto S, Kodama K. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res* 163:377-89, 2004.

## 放影研と REAC/TS の研究者の連携深まる

— 最新情報 —

放射線緊急時支援・訓練センター  
(REAC/TS)

Gordon K. Livingston

2006年7月10-13日に米国メリーランド州ベセスダの Uniformed Services University of the Health Sciences において第2回国際生物学的線量推定会議/第7回国際 EPR 線量推定と応用に関するシンポジウムが開催されました。放影研と REAC/TS (放射線緊急時支援・訓練センター) の研究者にとってこの会議は、REAC/TS の Gordon Livingston 博士ならびに Mark Jenkins 博士と放影研細胞遺伝学顧問の阿波章夫博士との共著である「ヒト血液細胞における放射線傷害の自動測定法」と題した論文を発表する理想的な場となりました。放影研の阿波博士、中村 典博士と私の間には、過去2年間にわたる Eメールのやり取りを通じて既に実り多い協力関係が成り立っておりますが、今回の生物学的線量推定会議でこれらの研究者が初めて互いに顔を合わせる機会を持つこととなりました(写真下を参照)。



(左から) 放影研の阿波章夫博士、REAC/TS の Gordon Livingston 博士と Patrick Lowry 博士、放影研の児玉喜明博士 (REAC/TS の Al Wiley 博士と Mark Jenkins 博士 [撮影者] は写真に写っていない)

RERF Update の前号で述べましたように、放影研細胞遺伝学研究室の中野美満子研究員らが230人の原爆被爆者についてギムザ染色法と FISH 染色法に基づいて細胞遺伝学データを比較した結果を報告した論文と、放影研ホームページに掲載された「放射線被曝線量の生物学的評価：ギムザ染色法による安定型染色体異常の検出法」と題する阿波博士の論文によって、我々の間に実り多い協力関係がもたらされました。これら二つの放影研出版物

がきっかけとなり、私は、FISH 法に基づく調査が既に行われていた米国の元プルトニウム作業員から得られた染色体試料を更に検討することにしました。被曝者と対照者それぞれ15人ずつから、通常ギムザ染色法と自動核型解析を用いた更なる検討のために追加の試料を得ることができました。7-8年間保存されていた未染色の試料を使用することにより、以前の放影研調査の結果を検証・確認し、外部放射線に急性被曝した原爆被曝者のデータと、主にプルトニウムの内部沈着により慢性被曝した元プルトニウム作業員のデータとを比較するという貴重な機会が得られました。更に、解析方法が異なっても完全な転座の頻度は同様であるかどうかを検討するためには、FISH 法によるデータと通常ギムザ染色法で得られたデータの比較が有益でした。結果は、対照群と被曝群の両方でよく一致しました。こうして、元プルトニウム作業員から得られたデータにより、原爆被曝者に関する調査で安定型染色体異常の検出におけるギムザ染色法の有効性を示した放影研研究者による初期の調査結果の妥当性が確認されることになりました(下図参照)。

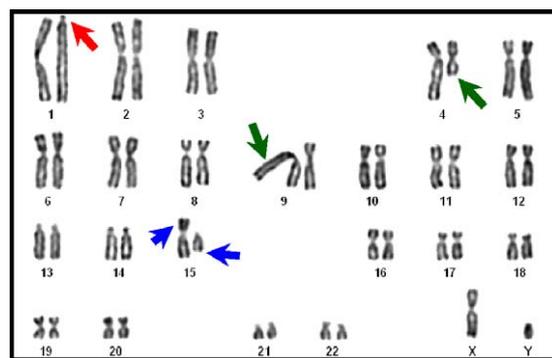


図. 染色体異常を示す核型：染色体逆位 (1) / 染色体転座 (4, 9) および (15, 15)

プルトニウム作業員の細胞遺伝学的追跡調査は、米国国立労働安全衛生研究所 (NIOSH) を通じて最終的に米国エネルギー省 (DOE) による資金提供を受けることになり、現在も DOE の環境保健局 (DOE-EH) がオークリッジの REAC/TS 細胞遺伝学的生物線量推定研究所 (CBL)

の支援を続けています。

児玉博士と阿波博士は、ベセスダでの生物学的線量推定会議への出席と論文発表への協力に加えて、オークリッジでの REAC/TS CBL 学術諮問委員会 (SAB) に出席しました。SAB からは、オークリッジ科学教育研究所 (ORISE) /REAC/TS の細胞遺伝学研究所の再開について技術面での有益な助言と指導が得られると思います。SAB は、REAC/TS の細胞遺伝学的生物線量推定研究所が適切な時期に再開され、最も精度の高い解析を行うことができるよう支援してくれるでしょう。

各国から参加した SAB のメンバーおよび何人かの REAC/TS 関係者は、その日オークリッジにいる間に、「国際親善の鐘」(米国のマンハッタン計画を推進した都市と日本との交流のための最初の記念碑であり、恒久平和への願いを表現したもの)を訪れました。



オークリッジの「国際親善の鐘」を訪れた(左から)スウェーデン防衛研究局の Daniela Stricklin 博士、DOE-EH の Joe Weiss 博士、英国健康保護局の David Lloyd 博士、米国 REAC/TS の Patrick Lowry 博士と Gordon Livingston 博士、放影研の阿波章夫博士と児玉喜明博士 (REAC/TS の Mark Jenkins 博士 [撮影者] は写っていない)

## チェルノブイリ原発事故消防夫の思い出

元研究担当理事補  
阿波章夫

私にとって 1989 年(平成元年)は長く記憶に残る年である。この年の初めに、私は当時の西ドイツ・エッセンで 10 月 5-7 日に開催される「染色体異常—その基礎と応用」に関する国際会議の特別講演を依頼された。この時期は東西両ドイツのベルリンにある「(ベルリンの)壁」が崩壊される 1 カ月ほど前に当たる。

私は放影研の許可を得た上で主催者に出席の旨を伝えた。その後程なく、私は当時の広島大学原爆放射能医学研究所の横路謙次郎教授から、10 月 5 日から 12 日まで広島・長崎で開催される「核戦争防止国際医師会議 (IPPNW)」のシンポジウムで原爆放射線の遺伝的影響に関する発表の要請を受けた。当時横路教授は IPPNW の日本支部長であり、この国際会議の組織委員会の責任者でもあった。

ヨーロッパと日本という離れた場所で二つの国際会議が同時に開催され、それぞれに発表を依頼されたことに、私は驚きと困惑を覚えた。この解決は困難であったが、関係者と旅行社の好意と努力により、両方に出席可能な日程を組むことができた。まずドイツの主催者との協議から、特別講演を 10 月 5 日の夜に行うことにした。翌 6 日早朝に、汽車でエッセンからデュッセルドルフに向かい、

そこからはフランクフルト—成田経由の空路で帰国すれば 7 日午後には広島に帰ることができる。何かの理由で遅れることになれば努力は水の泡となる。現実はこのが可能であり、10 月 7 日の夜遅くに私は広島に帰ることができた。まさに綱渡りのようなドイツ旅行であった。

IPPNW のシンポジウムは平和公園内の広島国際会議場において 10 月 8 日の早朝に始まった。このセッションの演者の多くは放影研の研究スタッフであり、演者らの発表はいずれも成功裏に終了した。セッション終了後、私は重松逸造放影研理事長(当時)に呼び止められた。話の内容は、この国際会議にはチェルノブイリ原発事故の時に消火活動を行い、高線量放射線を浴びた消防隊員が参加しており、本人の希望により 10 月 10 日に放影研で受診の予定とのことであった。消防士の名はレオニード・ベトローヴィッチ・テリャトニコフ氏で、1986 年 4 月 26 日の原発事故時にはチェルノブイリ原発消防隊長という責任ある立場にあった。彼は IPPNW から招待され、この会議で消火活動や自分自身の健康問題に関する体験談を発表する予定であった。私はテリャトニコフ氏の発表を聴く機会を逸したが、彼の話は聴衆に多大の感銘を与えたと洩れ伺っている。

テリャトニコフ氏は10月10日の朝、予定通りに来所された。彼は寡黙で、常に微笑みを絶やさなかった。受診時は38歳で、被曝後3年半が経過しており、見かけは健康そうであった。氏の美しい黒髪を目の当たりにした時、これが被曝後に急性放射線障害のために完全に脱毛した同一人物とは信じられなかった。彼の脱毛状態にある時の写真が数多くのチェルノブイリ事故関連文献に掲載されていたのを私ははっきり記憶していたからだ。

採血は鎌石和男氏（現放影研臨床研究部）が担当した。この時の模様はRERF Update 第1巻4号、1989-90冬号、1-2頁に詳しく記述されている。血液標本は直ちに細胞遺伝学研究室に運ばれ、培養された。顕微鏡標本の作製と染色体分析には、駆使し得る最新の技法—バンド（GTG）法、BrdUによる姉妹染色分体染色（FPG）法など—が用いられた。なおFISH法はこの頃にはまだ実用化されるには至っていない。

私たちの目的は染色体異常を詳細に分析し、異常頻度を用いて生物学的な線量推定を行うことにあった。染色体異常の分析には長い日時が必要である。私たちは数週間を



在りし日のテリャトニコフさん（ラリーサ・テリャトニコワさんのご好意による）

費やして染色体調査を行い、成功裏に完了した。テリャトニコフ氏のリンパ球には複雑な構造異常を示す染色体異常が高い頻度で観察され、彼が高線量被曝者である事実が裏付けられた。推定放射線量は4-5 Gyであり、半致死線量（LD50）に相当した。この結果を要約した最終資料は理事長室に届けられた。

2004年12月、私はキエフ在住のテリャトニコフ氏が53歳の若さで逝去されたことを知った。共同通信社（東京・広島・モスクワ）のスタッフのご好意により、更に詳しい情報を入手した。彼の死因は下顎がんとのことであった。

彼の死から1年余り経った今年（2006年）はチェルノブイリ原発事故20周年目という節目に当たる。私は放影研を訪れてこの古いデータに再び接した時、二つの重要なことに思い当たった。第一は、私は検査依頼者のテリャトニコフ氏に検査結果の報告を怠ったことであり、第二は、この資料が未発表のまま残されていたことであった。

染色体検査を行う場合には検査内容を必ず被検者に伝え、本人が希望する場合は報告書を送付するのが常であった。彼の住所が不明だったこと、私がロシア語に疎いこと、そして多忙に紛れたこともあり、報告書を出し忘れたままであった。幸いなことに、共同通信社の方々の努力によって、テリャトニコフ氏の遺族がキエフに住んでいることが判明した。私の詫び状と共に報告書は共同通信社のご好意によりロシア語に翻訳され、ご遺族のラリーサ・イワノヴナ・テリャトニコワさんに無事手渡された。また、ラリーサさんからは私たちが氏の資料を論文にして公表することに同意する文書を頂いた。

遺伝学部保管のテリャトニコフ氏の資料を再検討した結果、幾つかの重要な観察結果が含まれていることが判明した。この研究分野の権威である私の旧友に相談したところ、「図や表などの基礎資料は役立つと思うので、論文として公表してはどうか」との忠告を得た。論文の体裁に整えられた資料は現在、放影研研究報告書審査委員会の審査を待つ段階にある。

この回顧談を終えるに当たり、この研究に協力いただいた遺伝学部細胞遺伝学研究室の各位の名をここに記し、併せて感謝の意を捧げる。

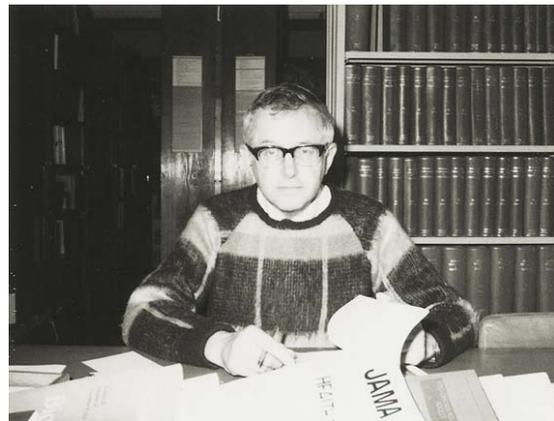
研究職員：児玉喜明さん、大瀧一夫さん、中野美満子さん。  
技術職員：村田澄江さん、平本昌史さん、村本 香さん、三浦美和さん。  
写真技術：高山純僧さん。

## Robert W. Miller 博士のご逝去を悼む

米国国立がん研究所放射線疫学部門  
馬淵清彦

ABCC 時代から放影研にかけて、被爆者の疫学研究に多大な貢献をされた Robert W. Miller 博士が 2006 年 2 月末に亡くなりました。Miller 先生は小児科医として、放射線生物学、遺伝学に興味を持たれ、奇形、がんとの関連や、その他の多くの分野で貴重かつユニークな貢献をされた。広島に来られたのは 1953 年で、ABCC の小児科部門の部長として着任、被曝胎児の小頭症や精神遅滞、子供の白血病など、当時は全く注目されなかったが、重要な研究成果を出された。この時期には、Francis 委員会の下、寿命調査を中心とする原爆被爆者疫学研究の骨格が設定されたのだが、同時に ABCC-放影研の歴史の中でも最も重要な転換期において、放影研疫学研究の先駆者として貴重な貢献をされた。その後米国に戻り、米国国立がん研究所 (NCI) の疫学部門の最初の部長に就任されたが、被爆者疫学研究の重要性を強調、米国学士院 (NAS) や放影研専門評議員会などを通じ、放影研の研究を終始支持された。広島・長崎の組織登録も NCI を通じて Miller 先生が始められたものである。日米共同研究プログラムを組織、放影研以外でも数多くの日本人研究者と連携を進められた。

ご自身の経験から、患者のベッドサイドでの敏活な観察が、病因の新発見につながることを強調された。多勢に沿うのを好まず、すべてに独特の見方を持っておられた。



Robert W. Miller 博士 (1979年)

雑誌 *New Yorker* の表紙で、電線に何羽かの鳥が一方方向を見て止まっているが、1羽のみ反対方向を見ている絵がある。その1羽に自分を重ねておられた。Miller 先生が ABCC-放影研について書かれた回想記は、1993年から1998にかけて *RERF Update* に4部構成で掲載されている。知的エネルギーとシャープでユーモアのある観察力をうかがい知ることができる。奥様の Holly さんは日本人で、もと放影研で看護婦をされていた方である。

## 藤田正一郎先生を偲んで

広島疫学部副部長  
笠置文善

突然の悲報に襲われたのは 2005 年 4 月 3 日であった。急ぎ駆けつけたご自宅で、布団に静かに眠る先生にお会いした時、私は止めどなく涙が出てくるのを禁じえなかった。藤田正一郎先生のお人柄には多くの人を引きつける魅力があった。自分の中に正しいことと、正しくないことの規準があり、自己の利益ではなくその正悪に従って人と接していた。人をいさめる時には、顔を真っ赤にしてまでも叱った。でもその諫言には人を思う温かさがあった。

研究室内で話されていてもその声は廊下一杯に響き渡り、時にはそれは人を励まし、叱り、そして大らかに笑う声であった。そんな声がここ放影研で聞かれなくなってから1年と8カ月が過ぎ去った。

藤田正一郎先生は、1968年3月に放影研、当時 ABCC の疫学統計部研究員として着任し、放影研で初めての主任研究員を経て統計部副部長を努めた後、2002年12月に定年退職された。引き続き統計部研究員として再雇用さ

れ、37年間にわたって ABCC—放影研の研究に傾注された。先生の線量に関するタレントは、関連する諸機関から必要とされ、原子力安全研究協会の「放射線被曝健康影響評価」委員、放射線医学総合研究所の「低線量域における線量効果研究」研究員、日本原子力研究所の「低線量放射線安全評価データベース」専門委員などを歴任された。1995年には広島大学のTV公開講座に原爆による被曝線量の講師として出演された。研究室で、「ここはこう説明した方が分かりやすいかな」と何度もトチリながらも準備を進め、いざ当日のカメラの前では冷静にアナウンサーと説明のやり取りをされていた。「先生、うまく進みましたね」とお伺いすると、「私は、本番に強い男だから」と言って笑っておられた。

放影研における健康リスク評価の基盤は曝露要因である被曝線量の推定である。その策定ならびに導入に多大な労力を費やされた藤田正一郎先生の貢献は誰もが認めるものである。1981年から始まった日米合同線量再評価



金毘羅山山頂で被曝資料を収集する藤田正一郎先生(1997年)

において日本側責任者の一翼を担い、1986年線量推定方式(DS86)策定のため尽力された。DS86が確定された後も、不確定要素解析のために続けられた広島・長崎における被曝資料(タイル、煉瓦、コンクリート、鉄、銅など)の収集責任者として自ら現場に向き収集に立ち会われた。1997年11月、長崎の金毘羅山山頂に埋もれていた高射砲陣地を掘り起こしコンクリートコアを収集した時の写真も今は追憶である。今般完成した2002年線量推定方式(DS02)の日本語版作成に際しては、病を押して2カ月間自宅にこもり翻訳文のチェックに当たられたことは、やり残すことがないように自らの責任を全うしようとする藤田正一郎先生の一途な人間性を見た思いがする。

誰からも愛される藤田正一郎先生の人となりはなかなか語り尽くせない。2002年の退職の際に、藤田先生を囲んでささやかなお祝いの会を開いた。その写真は忘れ得ぬ幾つかの場面を思い起こさせる。皆さんからのメッセ

ジを受け取る藤田先生。そして、花束を手にした満面の笑顔。この時、2年後に悲しい別れが来ようとは誰も知る由もなかった。2005年4月3日、日曜日、帰らぬ人となった。享年63歳。あまりにも早すぎる悼むべき別離である。衷心より合掌。



送別会での藤田先生(2002年)

## 調査結果

前号(Update第16巻)では、放影研の膨大な量の「保存生物試料」を「宝石」に例えたが、放影研の「財宝」は保存生物試料だけではない。放影研には、歴史的文書、出版物および参考文献も数多く収集されている。

これら放影研の保存資料については最近、寺本隆信常務理事らが検討し、要約を報告した。この報告は、ABCC—放影研の出版物、放影研のデータベース・システム、および放影研の図書資料に関するものであるが、要点を以下に示す。

### ABCC—放影研の出版物

現在、放影研研究者が閲覧可能な出版物は7種類あり、放影研年報とニューズレターを除くすべての出版物は外部の科学者・研究者によって放影研のホームページで閲覧が可能である。

7種類の出版物とは、放影研の研究計画書、ABCC—放影研業績報告書および放影研報告書シリーズ、解説・総説シリーズ、広島および長崎の寿命調査(LSS)集団における原子爆弾放射線被曝線量の再評価に関する日米合同

報告書、放影研年報、ニューズレター、および Update である。

1. 研究計画書については、66 の計画書の要約がホームページで閲覧可能である。研究計画書は 1959 年以降、全部で約 550 あり、調査協力者および共同研究者からの要請があれば閲覧可能である。
2. ABCC—放影研業績報告書および放影研報告書シリーズについては、1947 年から現在に至るまでに実施された種々の研究に関する報告書が利用可能である。これら 2 種類の報告書シリーズには 3,679 の論文が含まれており、その約三分の一 (3,679 のうち、1,146 の論文) が、現行の放影研審査システムにより審査されている。一連の LSS 報告書 (LSS コホートの解析を定期的に更新する報告書で、21 の論文がある) と成人健康調査 (AHS) コホートに関する報告書 (9 報) も出版されており、利用可能である。
3. 解説・総説シリーズは、見解を広く知らしめ、特定のテーマについて考察し、放影研の進行中の調査について広く研究界からの意見を聞くために、断続的に出版されている。
4. 広島および長崎の LSS 集団における原子爆弾放射線被曝線量の再評価に関する日米合同報告書には、DS86 報告書 (2 巻) と DS02 報告書 (2 巻) があり、いずれも閲覧可能である。なお、これら二つの報告書以前に出された T65D の報告書は ABCC 業績報告書として出版された。
5. 1952 年から現在までに 69 号の年報が出版されている。
6. Update は、現在の放影研の調査研究に焦点を当てており、放影研および外部の研究者を対象としている。1989 年から現在までに 40 号の Update が出版されている。
7. ニューズレターは放影研の退職者および現職員を対象とした所内報であり、1963 年から現在までに 823 号が出版されている。

### 放影研のデータベース・システム

放影研には以下に示す七つのデータベースがある。すなわち、基幹的リソース・データベース、研究用データ

ベース、文書用データベース、研究管理情報システム、図書データベース、歴史的資料データベース、および外部の研究者や一般市民がホームページによってアクセス可能なデータセットである。

1. 基幹的リソース・データベースには、種々の研究データと個人・機密情報が含まれている。個人・機密情報が含まれているため、このデータベースへのアクセスは、当該データが不可欠な場合にのみ、権限を正式に与えられた放影研職員だけが許可される。
2. 研究用データベースは、放影研の研究員が特定のデータセットを用いて種々の解析を遂行する際に必要な基本的な研究ツールである。上記のリソース・データベースとは対照的に、このデータベースに含まれているデータセットでは、個人・機密情報が徹底的に除去されている。
3. ドキュメント・リソース・システムは、文書検索に使用される。
4. 研究管理情報システムは、論文が最初に研究報告書審査委員会に提出され、内部審査と承認を経て、最終的に学術誌に投稿されるまでの放影研の出版手順に関する詳細な情報を提供するものである。
5. 図書館データベースには、すべての学術誌、テキスト、参考文献を含む、現在の図書館の蔵書の電子リストと、図書館利用者のための利用手順の手引きが含まれている。
6. 歴史的資料データベースには、顕微鏡画像のスライド、写真、新聞記事などを含む、初期の ABCC—放影研の調査研究活動に関する記録が含まれている。
7. 放影研のホームページには、特定の臨床および基礎研究のデータセット (例：死亡率データ、染色体異常データなど) が掲載されており、無料でダウンロードが可能である。

### 放影研の図書資料

放影研の図書館には、放射線影響研究に関連する約 39,000 点の参考資料 (専門分野のテキスト、参考文献、および学術誌) が所蔵されている。

## 承認された研究計画書、2005年

**RP 1-05 原爆被爆者における緑内障調査**

皆本 敦、塚本秀利、横山知子、築城英子、上松聖典、小川月彦、三嶋 弘、北岡 隆、中島栄二、鎌石和男、飛田あゆみ、藤原佐枝子、赤星正純

臨床的に放射線と緑内障との関係はよく知られている。しかし、成人健康調査(AHS)では緑内障と放射線との関連は一貫していない。すなわち、AHS 第8報では緑内障発生率と線量との間に有意な負の相関があることが報告されているが、白内障調査では緑内障所見(視神経萎縮、眼圧)に線量との相関はないことが報告されている。しかし、両調査は共にこの関係の結論を導くには不十分である。そこで本研究が計画された。

2007年から2009年の間に、視野スクリーナーと眼底カメラによりAHS対象者全員をスクリーニングし、眼科医により異常があると診断された対象者は広島大学または長崎大学の眼科に紹介する。大学での検査所見の写しは放影研に集められ、解析される。

**RP 2-05 遺伝的要因は近距離被爆生存者の集団的偏りを来し得るか？—同一の遺伝的要因が40-50年後のAHS対象者で高炎症状態および心筋梗塞のリスク要因となった可能性を検証する**

藤原佐枝子、鈴木 元、大石和佳、山田美智子、赤星正純、Cologne JB

炎症応答性にかかわる遺伝的要因が放射線傷害、熱傷、感染などに際して原爆被爆生存者の予後を左右し、それによって高線量被爆者で集団バイアスを来したか否かを検討する。対象者は、成人健康調査第1サイクル受診者のうち被爆時年齢30歳未満で、かつ被曝線量が1 Gy以上の高線量被爆者全数1,100人と、性、年齢、および都市を合致させた被曝線量5 mGy以下の対照群1,100人である。カバースリップで封入されている末梢血スミア標本よりゲノムDNAを抽出し、LTA遺伝子多型およびTLR2遺伝子多型を検討する。

**RP 3-05 原爆被爆者における炎症とがん発生率**

鎌石和男、Hsu W-L、中島栄二、Little MP、立川佳美、西 信雄、早田みどり、山田美智子、藤原佐枝子、Cologne JB、赤星正純

実験研究や疫学研究で炎症とがんの密接な関係が報告されている。原爆被爆者は炎症性生物マーカーの線量依存的増加が報告されており、本研究は1965年から1999年までに追跡を行った12,870人の成人健康調査対象者の

生物マーカーとがん発生率との関係を調べることを目的とする。

炎症性生物マーカーは白血球(1958年から測定)、赤沈(1958年から測定)、 $\alpha 1$ グロブリン(1985年から)、 $\alpha 2$ グロブリン(1985年から)、シアール酸(1988年から1992年まで)である。がん症例は1965年から1999年までの広島・長崎の腫瘍登録から入手する。危険因子として炎症性疾患、喫煙、飲酒、肥満度(body mass index)を用いて多変量解析を行う。がん発生における炎症の影響を調べるため第一主成分分析、成長曲線モデル、Cox回帰モデル、機序に準じたバイスタンダー効果モデル(間接効果モデル)をデータに応用する。

## 最近の出版物

- Akahoshi M, Hida A, Imaizumi M, Soda M, Maeda R, Ichimaru S, Nakashima E, Seto S, Yano K. Basic characteristics of chronic hypotension cases: A longitudinal follow-up study from 1958 through 1999. *Hypertension Research* 2006 (January); 29(1):1-7. (RERF Report 11-04)
- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (RERF: Nakachi K). A comparison of the associations between risk factors and cardiovascular disease in Asia and Australasia. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2005 (October); 12(5):484-91.
- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (RERF: Nakachi K). Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005 (November 29); 112(22):3384-90.
- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (RERF: Nakachi K). Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306 620 participants. *Stroke* 2005 (July); 36(7):1360-5.
- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (RERF: Nakachi K). A comparison of lipid variables as predictors of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Annals of Epidemiology* 2005 (May); 15(5):405-13.
- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (RERF: Nakachi K). Does sex matter in the associations between classic risk factors and fatal coronary heart disease in populations from the Asia-Pacific region? *Journal of Women's Health* 2005 (November 9); 14(9):820-8.
- Bennett BG. Responsibility beyond 60 years. *Science* 2005 (September 9); 309:1649.
- Bennett BG, Waldren CA. 60 years since atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki: Radiation effects research at RERF. *Radiation Research* 2005; 164:235-6.
- 茶山一彰(編著)、大石和佳、今村道雄：慢性肝炎治療薬の選び方と使い方。東京：南江堂；2005 (July), 148 p.
- Cullings HM, Egbert SD, Maruyama T, Hoshi M, Fujita S. Comparison of TLD measurements with DS86 and DS02. Young RW, Kerr GD, eds. *Reassessment of the Atomic Bomb Radiation Dosimetry for Hiroshima and Nagasaki—Dosimetry System 2002 (DS02)*. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation; 2005 (December), pp 395-455.
- Cullings HM, Fujita S, Hoshi M, Egbert SD, Kerr GD. Alignment and referencing of maps and aerial photographs. Young RW, Kerr GD, eds. *Reassessment of the Atomic Bomb Radiation Dosimetry for Hiroshima and Nagasaki—Dosimetry System 2002 (DS02)*. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation; 2005 (December), pp 261-333.
- Cullings HM, Fujita S, Preston DL, Grant EJ, Shizuma K, Hoshi M, Maruyama T, Lowder WM. The RERF dosimetry measurements database. Young RW, Kerr GD, eds. *Reassessment of the Atomic Bomb Radiation Dosimetry for Hiroshima and Nagasaki—Dosimetry System 2002 (DS02)*. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation; 2005 (December), pp 334-61.
- Cullings HM, Fujita S, Watanabe T, Yamashita T, Tanaka K, Endo S, Shizuma K, Hoshi M, Hasai H. Sample collection and documentation. Young RW, Kerr GD, eds. *Reassessment of the Atomic Bomb Radiation Dosimetry for Hiroshima and Nagasaki—Dosimetry System 2002 (DS02)*. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation; 2005 (December), pp 223-60.
- Egbert SD, Cullings HM. Graphical comparisons of measurements and calculations for neutrons and gamma rays. Young RW, Kerr GD, eds. *Reassessment of the Atomic Bomb Radiation Dosimetry for Hiroshima and Nagasaki—Dosimetry System 2002 (DS02)*. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation; 2005 (December), pp 864-920.
- 江口英孝、中地 敬：膵癌・胆道癌の診断と治療。日本臨床 2006 (January 28); 64:10-3.
- Fujiwara S, Sone T, Yamazaki K, Yoshimura N, Nakatsuka K, Masunari N, Fujita S, Kushida K, Fukunaga M. Heel bone ultrasound predicts non-spine fracture in Japanese men and women. *Osteoporosis International* 2005 (December); 16(12):2107-12. (RERF Report 18-04)
- Hakoda M, Masunari N, Yamada M, Fujiwara S, Suzuki G, Kodama K, Kasagi F. Serum uric acid concentration as a risk factor for cardiovascular mortality: A longterm cohort study of atomic bomb survivors. *Journal of Rheumatology* 2005 (May); 32(5):906-12. (RERF Report 1-03)
- Hakoda M, Oiwa H, Kasagi F, Masunari N, Yamada M, Suzuki G, Fujiwara S. Mortality of rheumatoid arthritis in Japan: a longitudinal cohort study. *Annals of Rheumatic Diseases* 2005 (October); 64(10):1451-5. (RERF Report 19-04)
- Hamai Y, Matsumura S, Matsusaki K, Kitadai Y, Yoshida K, Yamaguchi Y, Imai K, Nakachi K, Toge T, Yasui W. A single nucleotide polymorphism in the 5' untranslated region of the *EGF* gene is associated with occurrence and malignant progression of gastric cancer. *Pathology* 2005; 72:133-8.

- Hamajima N, Mutoh M, Eguchi H, Honda H. Minimal sizes of cases with a susceptible genotype and minimal odds ratios among susceptible individuals in case-control studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2005; 6:165-9.
- Hayashi T, Imai K, Morishita Y, Hayashi I, Kusunoki Y, Nakachi K. Identification of the *NKG2D* haplotypes associated with natural cytotoxic activity of peripheral blood lymphocytes and cancer immunosurveillance. *Cancer Research* 2006 (January 1); 66(1):563-70.
- 林 奉権、森下ゆかり、林 幾江、増田 実、藤田 薫、楠 洋一郎、実方和宏、中地 敬：血清中活性酸素の多検体迅速測定法の開発。日本臨床検査自動化学会誌 2005; 30(3):216-20.
- Hida A, Akahoshi M, Toyama K, Imaizumi M, Soda M, Maeda R, Ichimaru S, Nakashima E, Eguchi K. Do glucose and lipid metabolism affect cancer development in Nagasaki atomic bomb survivors? *Nutrition and Cancer* 2005; 52(2):115-20. (RERF Report 16-04)
- Huang M, Ida H, Kamachi M, Iwanaga N, Izumi Y, Tanaka F, Aratake K, Arima K, Tamai M, Hida A, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A, Ogawa N, Sugai S, Utz PJ, Eguchi K. Detection of apoptosis-specific autoantibodies directed against granzyme B-induced cleavage fragments of the SS-B (La) autoantigen in sera from patients with primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Immunology* 2005 (October); 142(1):148-54.
- Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Akahoshi M, Ashizawa K, Ichimaru S, Nakashima E, Ishii R, Ejima E, Hida A, Soda M, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Long-term prognosis of thyroid nodule cases compared with nodule-free controls in atomic bomb survivors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 (September); 90(9):5009-14. (RERF Report 8-04)
- Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, Ashizawa K, Hida A, Soda M, Fujiwara S, Yamada M, Ejima E, Yokoyama N, Okubo M, Sugino K, Suzuki G, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *Journal of the American Medical Association* 2006 (March 1); 295(9):1011-22. (RERF Report 01-05)
- Inai K, Shimizu Y, Kawai K, Tokunaga M, Soda M, Mabuchi K, Land CE, Tokuoka S. A pathology study of malignant and benign ovarian tumors among atomic-bomb survivors—Case series report. *Journal of Radiation Research* 2006; 47(1):49-59. (RERF Report 4-05)
- Ito R, Oue N, Yoshida K, Kunimitsu K, Nakayama H, Nakachi K, Yasui W. Clinicopathological significant and prognostic influence of cadherin-17 expression in gastric cancer. *Virchows Archiv* 2005 (October); 447(4):717-22.
- Johnell O, Kanis J, Oden A, Johansson H, Laet CD, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ, O'Neill TO, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005; 20(7):1185-94.
- 神辺眞之、松村 誠、陶山昭彦、西 信雄、辻山修司、兵頭麻希、温泉川真由、村上晴泰、占部綾子、山根高、新井春華、大野晴也、渡辺忠章、小田崇志、空本栄二、向井みどり、清水浩子、中村明己、島村恵美子、吉田陽子、碓井静照：第15回在北米被爆者健康診断成績。広島医学 2006 (January); 59(1):23-48.
- 神田浩路、陶山昭彦、古瀬慶博、玉城英彦：公衆衛生におけるe-ラーニングの現状—スーパーコース・ジャパンの展開。保健医療科学 2005; 54(3):182-6.
- Kanzaki H, Hanafusa H, Yamamoto H, Yasuda Y, Imai K, Yano M, Aoe M, Shimizu N, Nakachi K, Ouchida M, Shimizu K. Single nucleotide polymorphism at codon 133 of the *RASSF1* gene is preferentially associated with human lung adenocarcinoma risk. *Cancer Letters* 2005 (August 24); 238(Issue 1):128-34.
- Kerr GD, Shizuma K, Maruyama T, Cullings HM, Komura K, Okumura Y, Egbert SD, Endo S. Cobalt ( $^{60}\text{Co}$ ) activation. Young RW, Kerr GD, eds. Reassessment of the Atomic Bomb Radiation Dosimetry for Hiroshima and Nagasaki—Dosimetry System 2002 (DS02). Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation; 2005 (December), pp 456-81.
- Kerr GD, Young RW, Cullings HM, Christy RF. Bomb parameters. Young RW, Kerr GD, eds. Reassessment of the Atomic Bomb Radiation Dosimetry for Hiroshima and Nagasaki—Dosimetry System 2002 (DS02). Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation; 2005 (December), pp 42-61.
- Kishikawa M, Koyama K, Iseki M, 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. *International Journal of Cancer* 2005 (November); 117(3):363-9. (RERF Report 20-04)
- 児玉和紀、笠置文善、西 信雄、杉山裕美、早田みどり：大規模コホート研究と地域がん登録。広島・長崎原爆被ばく者コホート。JACR Monograph 2005; No.10:39-42.
- 児玉和紀、重松逸造：被爆60周年記念放射線被ばく者

- 医療の国際協力シンポジウム。放射線被曝者医療国際協力推進協議会報告書 2006 (March): 9-18.
- Kodama K, Shimizu Y, Okubo T. Late health effects in the atomic bomb survivors. *Acta Medica Nagasakiensia* 2005; 50:15-8.
- Kodama Y, Ohtaki K, Nakano M, Hamasaki K, Awa AA, Lagarde F, Nakamura N. Clonally expanded T-cell populations in atomic bomb survivors do not show excess levels of chromosome instability. *Radiation Research* 2005; 164:618-26. (RERF Report 6-05)
- Kondrashova TV, Neriishi K, Ban S, Ivanova TI, Krikunova LI, Shentereva NI, Smirnova IA, Zharikova IA, Konova MV, Taira S, Tsyb AF. Frequency of hemochromatosis gene (*HFE*) mutations in Russian healthy women and patients with estrogen-dependent cancers. *Biochimica et Biophysica Acta* 2006 (January); 1762(1):59-65.
- Kubo Y, Yamaoka M, Kusunoki Y. A preliminary study measuring the number of T-cell receptor-rearrangement excision circles (TRECs) in peripheral blood T-cell population of A-bomb survivors and control populations. *Cytometry Research* 2006 (March); 16(1):33-41.
- Kuraoka K, Matsumura S, Sanada Y, Nakachi K, Imai K, Eguchi H, Matsusaki K, Oue N, Nakayama H, Yasui W. A single nucleotide polymorphism in the extracellular domain of TRAIL receptor *DR4* at nucleotide 626 in gastric cancer patients in Japan. *Oncology Reports* 2005 (August); 14(2):465-70.
- Kyoizumi S, Kusunoki Y, Hayashi T, Hakoda M, Cologne JB, Nakachi K. Individual variation of somatic gene mutability in relation to cancer susceptibility: Prospective study on erythrocyte glycophorin A gene mutations of atomic bomb survivors. *Cancer Research* 2005 (June); 65(12):5462-9. (RERF Report 5-04)
- Maruyama T, Cullings HM, Hoshi M, Nagatomo T, Kumamoto Y, Kerr GD. Thermoluminescence dosimetry for gamma rays. Young RW, Kerr GD, eds. Reassessment of the Atomic Bomb Radiation Dosimetry for Hiroshima and Nagasaki—Dosimetry System 2002 (DS02). Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation; 2005 (December), pp 362-94.
- Matsumura S, Oue N, Nakayama H, Kitadai Y, Yoshida K, Yamaguchi Y, Imai K, Nakachi K, Matsusaki K, Chayama K, Yasui W. A single nucleotide polymorphism in the *MMP-9* promoter affects tumor progression and invasive phenotype of gastric cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2005 (September); 131:19-25.
- Morita N, Takamura N, Ashizawa K, Shimasaki T, Yamashita S, Okumura Y. Measurement of the whole-body <sup>137</sup>Cs in residents around the Chernobyl nuclear power plant. *Radiation Protection Dosimetry* 2005; 113(3):326-9.
- 中村 典：原爆放射線の健康への影響：60年後の真実。(社)日本アイソトープ協会放射線取扱主任者部会主任者ニュース 2005 (September); 11:2-6.
- 中村 典：被爆 60 周年と放射線リスク：見えてきた放射線による白血病の生成機構。薬学雑誌 2005 (September); 125(2):69-72.
- 中村 典：放射線と白血病：ハイリスクな人とローリスクな人が存在する。放射線生物研究 2005; 40(3):231-44.
- Nakamura N, Cullings HM, Kodama Y, Wada T, Miyazawa C, Lee K, Awa AA. A method to differentiate between the levels of ESR signals induced by sunlight and by ionizing radiation in teeth from atomic bomb survivors. *Radiation Research* 2006 (March); 165(3):359-64. (RERF Report 14-05)
- Nakashima E, Neriishi K, Minamoto A. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000-2002: A threshold analysis. *Health Physics* 2006 (February); 90(2):154-60. (RERF Report 26-03)
- Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M, Matsumoto T, Suzuki Y, Tanaka H, Fujiwara S, Miki T, Sagawa A, Nishizawa Y, Seino Y. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2005; 23(2):105-9.
- 西 信雄、児玉和紀：原爆被曝者における放射線の健康影響。病理と臨床 2005 (July); 23(7):757-63.
- Nishi N, Oguri S, Onoda T, Nohara M, Inoue H, Okayama A. Knowledge of smoking-related risks and opinions on tobacco control by smoking status and education level in Japan. *Japanese Journal of Public Health* 2005 (November); 52(11):962-70.
- 西 信雄、杉山裕美、笠置文善、片山博昭、児玉和紀、有田健一、有廣光司、小川達博、園部 宏、佐々木なおみ、臺丸 裕、高田佳輝、武島幸男、田中英夫、谷山清己、中山宏文、難波紘二、西田俊博、早川式彦、林 雄三、福原敏行、藤原 恵、松浦博夫、万代光一、増井伸明、米原修治、横路謙次郎、安井 弥：組織登録からみた広島県における前立腺悪性腫瘍の推移。広島医学 2005 (October); 58(10):580-3.
- 西 信雄、杉山裕美、笠置文善、片山博昭、児玉和紀、桑原正雄、有田健一：広島市・広島県におけるがん登録の現状と課題。JACR Monograph 2005; No.10:75-8.

- 西 信雄、杉山裕美、笠置文善、片山博昭、児玉和紀、桑原正雄、有田健一、安井 弥：組織登録からみた広島県における前立腺腫瘍登録数の推移。JACR Monograph 2006 (March); No.11:60-4.
- Ogawa T, Hayashi T, Tokunou M, Nakachi K, Trosko JE, Chang CC, Yorioka N. Suberoylanilide hydroxamic acid enhances gap junctional intercellular communication via acetylation of histone containing *connexin 43* gene locus. *Cancer Research* 2005 (November); 65(21):9771-8.
- Packeisen J, Nakachi K, Boecker W, Brandt B, Buerger H. Cytogenetic differences in breast cancer samples between German and Japanese patients. *Journal of Clinical Pathology* 2005 (October); 58(10):1101-3.
- Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y. Response to letter on curvature in the dose response of the Life Span Study cancer mortality data by Linda Walsh *et al.* (Letter to the editor). *Radiation Research* 2005 (April); 163(4):477.
- Ron E, Ikeda T, Preston DL, Tokuoka S. Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors. *Journal of the National Cancer Institute* 2005 (April); 97(8):603-5. (RERF Report 13-04)
- Ron E, Preston RJ, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K. Solid cancer incidence among atomic bomb survivors: Preliminary data from a second follow-up. *Acta Medica Nagasakiensia* 2005; 50:23-5.
- Santoro RT, Barnes JM, Azmy YY, Egbert SD, Kerr GD, Cullings HM. Nagasaki factory worker shielding. Young RW, Kerr GD, eds. Reassessment of the Atomic Bomb Radiation Dosimetry for Hiroshima and Nagasaki—Dosimetry System 2002 (DS02). Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation; 2005 (December), pp 757-87.
- Sauvaget C, Lagarde F, Nagano J, Soda M, Koyama K, Kodama K. Lifestyle factors, radiation and gastric cancer in atomic-bomb survivors (Japan). *Cancer Causes and Control* 2005 (September); 16(7):773-80. (RERF Report 12-04)
- Sauvaget C, Nagano J, Yamada M. Fat and protein from vegetable source and the risk of cerebral infarction death in Japanese. *Journal of Nutrition, Health & Aging* 2005; 9(3):155.
- Sharp GB, Lagarde F, Mizuno T, Sauvaget C, Fukuhara T, Allen NE, Suzuki G, Tokuoka S. Relationship of hepatocellular carcinoma to soya food consumption: A cohort-based, case-control study in Japan. *International Journal of Cancer* 2005 (June); 115(2):290-5. (RERF Report 25-03)
- Straume T, Marchetti AA, Egbert SD, Roberts JA, Men P, Fujita S, Shizuma K, Hoshi M.  $^{36}\text{Cl}$  measurements in the United States. Young RW, Kerr GD, eds. Reassessment of the Atomic Bomb Radiation Dosimetry for Hiroshima and Nagasaki—Dosimetry System 2002 (DS02). Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation; 2005 (December), pp 497-538.
- Sueoka E, Sueoka N, Iwanaga K, Sato A, Suga K, Hayashi S, Nagasawa K, Nakachi K. Detection of plasma *hnRNP B1* mRNA, a new cancer biomarker, in lung cancer patients by quantitative real-time polymerase chain reaction. *Lung Cancer* 2005 (April); 48(1):77-83.
- 杉山裕美、西 信雄、笠置文善、片山博昭、児玉和紀、藤原 恵、伊藤千賀子、福原敏行、松浦博夫、杉山悟、高田耕基、山東敬弘、実綿啓明、栗栖佳宏、好永順二、伊予田邦昭、山本昌弘、桑原正雄、平松恵一、有田健一、安井 弥：広島市における乳がん罹患率の推移。広島医学 2005 (November); 58(11):639-42.
- Tahara E. Growth factors and oncogenes in gastrointestinal cancers. Meyers RA, ed. *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine*, 2nd Edition, Volume 6, Growth Factors and Oncogenes in Gastrointestinal Cancers to Informatics (Computational Biology). Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2005 (May):1-31.
- Tahara E, Lotan R. RUNX3 and retinoic acid receptor  $\beta$  DNA methylation as novel targets for gastric cancer therapy. *Current Cancer Therapy Reviews* 2005; 1(2):139-44.
- 田原榮一：平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 第三次対がん総合戦略研究事業報告書。新規がん予防・早期発見システムを用いた包括的ながん予防の開発研究。研究成果の刊行物・別刷 2006 (March), 199 p.
- 田原榮一：平成 15-17 年度厚生労働科学研究費補助金 第三次対がん総合戦略研究事業報告書。新規がん予防・早期発見システムを用いた包括的ながん予防の開発研究。研究成果の刊行物・別刷 2006 (March), 553 p.
- Tahara E Jr, Tahara H, Kanno M, Naka K, Takeda Y, Matsuzaki T, Yamazaki R, Ishihara H, Yasui W, Barrett JC, Ide T, Tahara E. G1P3, an interferon inducible gene 6-16, is expressed in gastric cancers and inhibits mitochondrial-mediated apoptosis in gastric cancer cell line TMK-1 cell. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2005 (August); 54(8):729-40.
- Wong FL, Yamada M, Tominaga T, Fujiwara S, Suzuki G. Effects of radiation on the longitudinal trends of hemoglobin levels in the Japanese atomic bomb survivors. *Radiation Research* 2005 (December); 164(6):820-7. (RERF Report 3-05)
- Yamada M, Naito K, Kasagi F, Masunari N, Suzuki G. Preva-

lence of atherosclerosis in relation to atomic bomb radiation exposure: An RERF Adult Health Study. *International Journal of Radiation Biology* 2005 (November); 81(11):821-6. (RERF Report 2-04)

Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Tatsukawa Y, Suzuki G. Smoking and alcohol habits as risk factors for benign digestive diseases in a Japanese population: The Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Digestion* 2005 (July); 71(4):231-7. (RERF Report 22-04)

Yamaguchi A, Tazuma S, Nishioka T, Ohishi W, Hyogo H, Nomura S, Chayama K. Hepatitis C virus core protein modulates fatty acid metabolism and thereby causes lipid accumulation in the liver. *Digestive Diseases and Sciences* 2005 (July); 50(7):1361-71.

Yamamoto H, Hanafusa H, Ouchida M, Yano M, Suzuki H, Murakami M, Aoe M, Shimizu N, Nakachi K, Shimizu K. Single nucleotide polymorphisms in the *EXO1* gene and risk of colorectal cancer in a Japanese population. *Carcinogenesis* 2005 (November); 26(2):411-6.

Yasui W, Oshimura M, Igarashi K, Ito H, Tahara E. Cancer and epigenetics—basic research and clinical implications: Joint Meeting of the Fourteenth International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar and the Eighth Meeting of the Tottori Bioscience Promotion Foundation, October 2004. *Cancer Science* 2005 (April); 96(4):245-8.

Young RW, Egbert SD, Cullings HM, Kerr GD, Imanaka T. DS02 free-in-air neutron and gamma tissue kerma relative to DS86. Young RW, Kerr GD, eds. *Reassessment of the Atomic Bomb Radiation Dosimetry for Hiroshima and Nagasaki—Dosimetry System 2002 (DS02)*. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation; 2005 (December), pp 848-57.

Yuasa Y, Nagasaki H, Akiyama Y, Sakai H, Nakajima T, Ohkura Y, Takizawa T, Koike M, Tani M, Iwai T, Sugihara K, Imai K, Nakachi K. Relationship between *CDX2* gene methylation and dietary factors in gastric cancer patients. *Carcinogenesis* 2005 (October); 26(1):193-200.

## 放影研データを使った外部研究者による論文

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。

Zhang W, Muirhead CR, Hunter N. Age-at-exposure effects on risk estimates for non-cancer mortality in the Japanese atomic bomb survivors. *Journal of Radiological Protection* 2005 (December); 25(4):393-404.