

目 次

編集者のことば	1
読者からのお便り	1
RERF ニュース	
第33回専門評議員会	2
第41回理事会	4
スタッフニュース	5
学会からの受賞についての報告	6
国際会議・ワークショップ報告	
被爆二世健康影響調査の解析結果を発表	8
陶山昭彦	
学術記事	
原爆被爆者における固形がん罹患率、1958—1998年	9
Dale L. Preston ほか	
B型およびC型肝炎ウイルスの検出における保存血清の利用	14
大石和佳ほか	
原爆被爆者で発生した大腸がんの分子的特徴、特にマイクロサテライト 不安定性に関して — 中間報告	19
江口英孝ほか	
ヒューマン・ストーリー	
「オールドボーイクラブ」— 元ABCC職員へのインタビュー報告	33
調査結果	
成人健康調査のデータ処理および管理システム	41
片山博昭	
承認された研究計画書	43
最近の出版物	44

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

編集者のことば

拝 啓！

過去数年間における放影研の様々な研究活動についての報告の遅れを取り戻すために努力をした結果、また今回出版の運びとなりました。

忠実な読者の皆様、我々は目標達成に近づいています。更に重要なことは、報告の質を一層充実させるとともに、読者の方々にとってより面白いものになるよう努力しておりますし、実際に良い方向に向かっていていると信じています。

このような目標を達成するために、今回は極めて興味深く時宜に合った学術記事を3件掲載しております。最初の記事は Dale Preston 博士らによる最近の画期的な調査の結果を簡潔に要領よくまとめたもので、様々な臓器系について放射線関連がん(固形腫瘍)リスクを更新・記録し、その特徴をまとめています。2番目の記事は、大石和佳研究員による、保存凍結血清を用いた診断ウイルス学における技術革新に関する報告です。3番目の記事は江

口英孝研究員によるもので、原爆被爆者の放射線関連大腸がんにおける分子生物学上の最近の所見(ゲノム不安定性)を要約したものです。

更に、情報技術部の片山博昭部長による「成人健康調査のデータ処理および管理システム」に関する記事を「調査結果」として掲載しました。また、皆様にお楽しみいただけたと思いますが、特別な「ヒューマン・ストーリー」として、5人の優れた元放影研職員の方々にインタビューした記事を掲載しました。これは、発足当初の広島・長崎のABCCで勤務された頃の思い出を語っていただいたものです。

いつもの通りお楽しみください。言うまでもなく、皆様からお便りをお寄せいただき、放影研の様々な活動に関する私どもの報告についてお考えをお聞かせいただければ幸いです。

編集長 Thomas M. Seed
実務編集者 井川祐子

読者からのお便り

いつも放影研 Update を読み、質が向上していることにとても感銘を受けています。出版に携わっている方すべてが本誌を非の打ちどころのないものにするために日々努力しておられることがよく分かります。最近追加された「学術記事」と「ヒューマン・ストーリー」は特に注目すべきものです。最近の2巻(第16巻および第17巻)の「学術記事」を読み、出版された論文の質の高さに強い印象を受けました。

第17巻の最初の学術記事(平井博士らによる「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」)は、広島・長崎の調査集団を対象とした、色素性乾皮症 A 群(XPA)遺伝子に特定の突然変異を持つヘテロ接合体の頻度に関する優れた調査です。XP はまれな常染色体劣性の障害であり、損傷乗り越え DNA ポリメラーゼ欠損のため、紫外線に起因する DNA 損傷修復能の低下によって紫外線関連の皮膚がん罹患率が高くなります。著者らは、広島・長崎に住む 1,020 人の調査対象者において創始者変異を持つ XPA ヘテロ接合体を同定するために、自身の研究室で簡単なポリメラーゼ連鎖反応-制限断片長多型(PCR-RFLP)法を開発しました。XPA 遺

伝子の第3イントロンおよび第4エクソンに及ぶプライマー・セット(創始者変異を含む DNA 領域)を用いて PCR 増幅を行い、61 bp 断片の増幅産物を得ました。創始者変異がある場合は、増幅した 61 bp の DNA は AlwNI 処理により二つの断片(25 および 36 bp)に切断されました。これは XP ヘテロ接合体に焦点を当てた、集団に基づく最初の分子遺伝学的調査です。これによって、広島・長崎の調査集団では、創始者変異を持つ XPA ヘテロ接合体の頻度が 113 人中 1 例(1,020 人中 9 例; 0.88%)であることが示されました。この推定値は、日本人 1 億 2,000 万人の中には、XPA 創始者変異の保因者が約 100 万人いることを示唆しています。この調査で観察された XPA ヘテロ接合体の頻度は、XPA ヘテロ接合体における皮膚がんのリスクを明らかにできることを示唆しています。

第17巻の2番目の学術記事は Cullings 博士らによる「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」と題するものです。この記事では、新しい線量推定方式 DS02 はより多くの因子を考慮に入れているため、被曝線量がより正確に推定できることが述べられています。この方式は旧方式 DS86 を改良したもの

で、放出された放射線量の低下につながる爆弾ケースからの漏洩や、DS86では検討されなかった低い建物による遮蔽の影響を考慮すると同時に、建物内の様々な家具・備品を検討することにより遮蔽計算のための「グローブ」法の精度が向上しています。また地形（丘陵など）による遮蔽も考慮に入れています。著者らは、被曝線量に大きな影響を与えたのは地形による遮蔽のみで、他の修正による変更は小さいことを指摘しています。更に、 $T_{body,n}$ がDS86に比べてDS02では6-9%小さくなっていること

からも分かるように、DS02では中性子放射線について身体遮蔽の影響を推定する上でも精度が向上しています。DS02方式は、GISと地図、航空写真、および被爆者の遮蔽歴を示す図を用いて、各個人の被曝線量を以前の方式よりも正確に推定しています。

米国メリーランド州ベセスダ
AFRRI (米軍放射線生物学研究所)
Vijay K. Singh

第33回専門評議員会報告

放影研研究プログラムの審査のため、Clarice Weinberg 博士（米国環境保健科学研究所）と丹羽太貴教授（京都大学）を共同座長とする第33回専門評議員会が2006年3月27-29日に広島で開催された。会議の冒頭で Roy E. Shore 副理事長が、小児科学、遺伝学、がん疫学の分野で著名な研究者であり、ABCCの草創期に多くの顕著な学術的貢献をした Robert Miller 博士の逝去を報告し、追悼の意を表した。次に大久保利晃理事長が専門評議員に対し歓迎の意を表し、過去1年間に放影研が直面した管理運営上の問題について報告した。昨年任期が終了した Burton G. Bennett 前理事長、田原榮一前研究担当理事、平良専純前副理事長の3名に感謝の言葉が述べられた。大久保理事長は、放影研の人員削減を余儀なくさせ、今後の活動に影響を及ぼすであろうと考えられる、日本政府による予算削減について触れた。また大久保理事長は、前年の専門評議員会の勧告に従い、放影研の研究プログラムの現状と将来を検討し勧告を出すため今年後半にブルーリボン委員会が開催される予定であると報告した。放影研が直面する多くの課題や問題を考えると特に時宜を得た措置である。次いで、放影研各部の研究の概略および新しい研究結果に関するより詳細な報告が行われ、また寺本隆信常務理事から放影研の新しく改良した広報プログラムが報告された。2日目の午後には専門評議員は各部と非公式の話し合いを持った。

専門評議員会は放影研の中心的使命およびその使命に沿った研究に対する支持を表明した。専門評議員会は昨年以降放影研が遂げた進歩に感銘を受けたとし、昨年の専門評議員会勧告を受けて放影研が講じた積極的な措置に対して感謝の意を表した。専門評議員会は数多くの全般的勧告と部別の研究プログラムに対する勧告を示した。主な全般的勧告および放影研全体にかかわる各部への勧

告を以下に挙げる。

- ・部間の連絡およびデータ共有の状況は改善しつつあるが、特に、複雑な疾患およびシステム生物学の重要性が増していることを考慮すれば、この問題に更に注意を払うことにより情報の有益性と研究の生産性が促進されるだろう。プライバシー保護に関する新しい法律を遵守しながら、放影研のデータソースをリンクさせる方法を開発すべきである。
- ・進行中の研究活動について複数の部が非公式に率直な話し合いを行うことができる場としての毎月1回のコロキウムを開催を専門評議員会は高く評価した。
- ・質の低下を招くことなく行えるのであれば、提案された研究計画書の審査過程を簡素化すべきである。
- ・各研究員の研究上の生産性に対して報奨し、これを高めるための制度を作るよう専門評議員会は勧告した。
- ・学術誌へのオンライン・アクセスに関して改善が必要である。
- ・放影研は、以前に示された勧告に十分に注意を払うべきである。
- ・研究が放影研の使命の範疇である限り、研究員に対して外部研究資金の獲得を奨励すべきである。外部資金獲得は、放影研の知名度の向上、協力関係の構築、調査研究の改善の一助となるだろう。
- ・特に上級研究員が退職年齢に達しつつあることから、放影研のすべての部において採用は依然として非常に重要な問題である。これらの研究員は、研究の遂行における指導者として、また外部の放射線研究界と放影研との仲介者として重要な役割を果たしてきた。定年退職に関する政府の方針により、近い将来に迫ってきた主要な研究員の退職に対して事前に措置を講ずるための有益な方法を見つける努力をすべき

である。若手研究者の採用が特に放影研の将来にとって重要である。

- ・疫学・生物統計学において放影研がワシントン大学、久留米大学と共に確立したパートナーシップを専門評議員会は強く支持した。この種の関係（およびその将来的拡張）は、共同研究を促進し、放射線リスク評価に関して深い知識を有する研究者を育成することにより、放射線研究界に資するであろう。
 - ・研究計画の立案および実施の初期の段階において、統計・臨床・疫学あるいは基礎研究についての専門知識を得るために、放影研の他の部とのコミュニケーションと協力を促進すべきである。
 - ・広範かつ継続的な協力により、F₁ コホートに関する調査を継続すべきである。この調査は、がん以外の種々の疾患の有病率を検討する上で特に重要である。
 - ・被爆時年齢が5歳未満の被爆者を対象に、成人健康調査集団の規模を拡大する取り組みが高く評価された。
 - ・放射線とがん以外の疾患および種々の状態との間に正の関係が認められれば、その基本的機序の解明のための研究が必要となる。
 - ・寿命調査集団および胎内被爆者集団におけるがん罹患率の最新情報は、多方面にわたり科学的に重要であると考えられるので、このような論文はインパクトファクターの高い学術誌に投稿すべきである。
- 専門評議員会は、間もなく設立されるブルーリボン委員会が以下の任務を担うよう提案した。
- ・被爆者が（2040年頃に）いなくなり、F₁ 集団の大きさは2055年頃には現在の10%以下になるので、放影研の長期的使命について検討する。
 - ・上記の時点において、放射線の影響が科学と社会にとって依然として重要であるという仮定について検討する。
 - ・放射線による健康影響が重要であるとすれば、以下

のような、将来の放影研にとって研究テーマとなり得る課題について検討する。1) 原子力事故、核テロへの対応および医用放射線被曝の危険性、2) ヒトに関するシステム生物学（疾患発生における遺伝子と環境の相互作用）、3) 環境因子に対する反応の修飾におけるヒトゲノムの役割を含めた、健康に対する環境の危険性についてのリスク評価。

- ・2カ国による運営を維持するかまたは多国間運営とするかといった問題、また資金源の問題など、放影研存続のための財政支援戦略の詳細について検討する。
- ・放射線リスク研究界における放影研の信望ある役割および指導的役割を維持するための長期的戦略を提案する。

放影研専門評議員

丹羽 太貫 京都大学放射線生物研究センター教授（共同座長）

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（共同座長）

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

米倉 義晴 福井大学高エネルギー医学研究センター長

徳永 勝士 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

Joel S. Bedford 米国 Colorado 州立大学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

Theodore L. DeWeese 米国 Johns Hopkins 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

Marianne Berwick 米国 New Mexico 大学内科部門疫学部長兼教授

John J. Mulvihill 米国 Oklahoma 大学保健科学センター小児科学教授

第41回理事会を広島で開催

第41回理事会が2006年6月21日と22日の両日、広島研究所講堂で開催された。日本政府から要請されている定員削減、予算措置などの問題を含め、放影研がこれから10年先、20年先はどうあるべきかといったテーマに関して活発な意見が交わされた。とりわけ、同年秋に設置が見込まれる「放影研の将来構想に関する上級委員会」に向けて、放影研側から将来の在り方に関する助言を求めたのに対し、出席した非常勤理事からは放射線情報センターでなく研究機関としての存続が重要であるとの意見が相次いだ。

放影研の将来の在り方は最重要課題の一つとしてこれまで幾度も討議されてきたが、このたびの理事会では、放影研が直面している窮状と併せて熱い議論がなされた。2日間の会期中に討議された中から主なものを列記する。

冒頭の「現状報告」で大久保利晃理事長は、放影研の運営に関する日米5カ年合意の協議が昨年(2005年)11月に東京で開かれ、放影研の将来に関する勧告を作成するための新たな国際上級委員会を2006年中に設置することが盛り込まれたことを報告。また、地元広島で2006年5月に、確井静照県医師会長の呼びかけにより被爆医療関連施設懇話会の初会合が開催され、そこで地元被爆医療機関相互の連携を更に強化することが提案されたこと、そして同関連施設懇話会の協議結果が地元の意向として国際上級委員会に伝えられる旨を報告した。

このように放影研の将来の在り方について、両国政府による検討の機会が準備されるとともに、地元による意見の集約体制も構築されつつある。その背景には放影研が直面している厳しい現実がある。これについて、放影研側から以下のような窮状と対策が述べられた。

今後4年間にわたり毎年6人ずつの定員削減が実施され、放影研職員の給与も国家公務員の下げ率に準じた減額が行われている。しかし放影研の研究活動の継続には、研究員の確保が最も重要な施策となっているところであり、その対策として、①研究員数枠の維持、②優秀な研究員を採用するための中・長期的人事計画の作成、③任期付研究員制度の構築などにより研究活動への影響を最小限に留めるために可能な限りの対策が講じられていることが説明された。

こうした困難な状況下に置かれていることについて非常勤理事からは、放影研は日米共同出資の研究機関であり、もっと米国政府の考え方を取り入れた運営を理事会として議論してはどうか。また、米国からの資金が運営費

全体の40%を占めていることを鑑み、定員削減も一律適用を受けることのないよう放影研の方針を厚労省に申し出てはどうかといった意見も出された。理事会での議論は日本政府へ伝えられることとなった。

研究の将来構想の中で大きな関心事であるAHS(成人健康調査)は、調査集団の対象者数が2040年あたりにはほぼゼロとなるが、単なる死亡率、がん罹患率といったデータからは得られない健康に関する有意義なデータが得られており、今後長期にわたって研究を継続する意義は大きいことが報告された。

研究活動を国内外にアピールする広報活動については、前年の専門評議員会の勧告を受けて広島研究所に広報出版部を設置、長崎には広報専門の職員1名を置いて広報活動を強化し、広報戦略を立てた旨の報告があった。

2006年度研究事業計画を報告した際に、被爆二世健康診断調査(FOCS)の継続的な縦断調査実施の是非を問うたことに対して、非常勤理事からは、極めて重要な研究であるが実施する場合は事前の十分な吟味を行うようにとの指摘があった。

最後に、役員等の選任・指名に関する審議が行われ、2006年6月30日付で任期満了となる2名の専門評議員(徳留信寛博士、Clarice Ring Weinberg博士)の後任として、柳川 堯久留米大学バイオ統計センター教授、David G. Hoel 米国サウスカロライナ医科大学生物統計・疫学部殊勲教授が選任された。任期は2011年6月30日までの5年間である。

なお、次回の理事会は2007年6月20日から22日の3日間、放影研長崎研究所で開催されることとなった。

総じて、このたびの理事会は、将来構想をおいて語ることのできない案件が多くあった。それだけに、前年来、専門評議員会から強い勧告を受け、前回の理事会が設立支援を表明した国際上級委員会は、放影研の行方を大きく左右するものとして、どのような最終報告書が両国政府に提出されるのか、多大な関心が寄せられている。

出席者

常勤理事

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

非常勤理事

國安 正昭 元ポルトガル共和国駐劄特命全權大使
 佐々木康人 国際医療福祉大学副学長
 平良 専純 日本検疫衛生協会常務理事
 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

丹羽 太貫 京都大学放射線生物研究センター教授

主務官庁

星 克憲 厚生労働省健康局総務課援護予算係長
 Joseph F. Weiss 米国エネルギー省国際保健調査部日本プ
 ログラム主事
 Yuriy R. Fedkiw 米国大使館科学技術担当書記官 (Joyce
 Rabens 公使代理)
 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. Douple 米国学士院学術会議地球生命研究部門原
 子力・放射線研究委員会上級顧問

放影研

秋本 英治 事務局長
 Thomas M. Seed 主席研究員
 兎玉 和紀 主席研究員・疫学部長
 中村 典 主席研究員・遺伝学部長
 Douglas C. Solvie 副事務局長

スタッフニュース

いかなる組織でも変化は避けられませんが、放影研も例
 外ではありません。研究職員は常に変化し、新たな顔が増
 え、古い顔が消え、ある顔は単にその外観を変えます。
 2006年4月から2007年3月までに研究員4人が新たに
 加わり、4人が退職しました。更に、長期にわたって勤務
 した3人の職員が退職しましたが、新たな雇用契約の下
 で再雇用されました。まず、新しい顔として、Phillip Ross
 博士が、米国の顧問および教授としての職を辞し、昨年
 8月に新しく統計部長として着任しました。Ross博士は
 管理職の経験が豊富であると同時に、広範囲におよぶ統
 計解析の研究をしてきた方であり、同博士の着任を我々
 はとても幸運に思っています。更に2006年4月に吉田健
 吾および坂田 律両研究員が放影研に加わりましたが、2
 人とも聡明でやる気のある活動的な研究者です。前者は
 放射線生物学／分子疫学部に、後者は統計部と疫学部に
 兼任で所属し活躍しています。これらの研究員の仕事から
 多くの成果が得られることを強く期待しています。臨床研
 究部には2006年4月に上記2人の研究員よりも若干経
 験を積んだ医師であり臨床研究者である高橋郁乃研究員
 が入りました。高橋研究員の専門は内科で、心臓血管疾患
 の分野に焦点を当てた臨床研究を行っています。

「新しい顔」については以上ですが、「外観を変えた顔」

はどうでしょうか。該当するのは、中村 典、中野美満子、
 大瀧一夫各博士の3人です。3人とも放影研の細胞遺伝学
 分野で長年勤務し、退職後も放影研で新たに採択された
 方針に従い再雇用されました。中野および大瀧両博士は
 細胞遺伝学研究室の嘱託として再雇用され、中村博士は
 主席研究員という職名で様々な管理業務を受け持ってい
 ます。これらの極めて才能ある経験豊富な研究者が再雇
 用された経緯がどのようなものであるにせよ、我々はこの
 ような人たちが放影研に残り、非常に価値のある仕事を
 続けていくことを嬉しく思っています。

しかしこの間に、放影研の研究に長年大きな貢献をし
 てきた優れた研究者が放影研を去りました。長崎臨床研
 究部の才能豊かな臨床研究員であった芦澤潔人博士は、
 長崎県済生会病院の内分泌科長就任の要請に応じて同職
 に就きました。また、著名ながん研究者であり顧問研究員
 であった田原榮一博士が2006年6月に放影研を退職しま
 した。

田原博士は常務理事や研究担当理事など様々な放影研
 の管理上の要職を精力的に務めてこられました。数多くの
 最先端の生物医学分野において同博士の意見を聞くこと
 ができなくなったのは残念なことです。

学会からの受賞についての報告

アメリカに「降れば土砂降り」ということわざがありますが、放影研の研究者が本当に多くの賞を受賞しました。2006年秋には5名の放影研研究者が、その研究面での貢献に対して国内外の様々な学会から重要な賞を受賞しました。以下に授与された賞の概略を各研究者が紹介いたします。

上記の受賞に加え、児玉和紀主席研究員が、2007年1月26-27日に広島で開催された第17回日本疫学会学術総会（学会長：児玉主席研究員）において、日本疫学会の理事長に選任されました（任期は3年）。児玉主席研究員の日本疫学会理事長就任は、長年にわたり疫学研究に力を入れてきた放影研にとっても非常に名誉なことであり、このUpdateの誌面でご報告できることを嬉しく思います。

第49回日本放射線影響学会の優秀論文発表賞を受賞

放射線生物学／分子疫学部 濱崎幹也

このたび、私は2006年9月6日から8日まで札幌市にある北海道大学で開催された第49回日本放射線影響学会において優秀論文発表賞を受賞しました。この優秀論文発表賞は今大会から設立されたもので、放射線に関連した様々な研究分野（放射線影響、放射線応答、損傷・修復、放射線治療生物学、放射線疫学、環境影響など）からのポスター発表演題（全192題）の中から各分野において優れた内容のポスター（12題）に与えられるものです。私が発表したのは、「原爆被爆者末梢血リンパ球における遺伝的不安定性の検討」で、原爆被爆者末梢血T細胞を*in vitro*でクローニングし、得られた各クローンについて培養中に生じる付加的な染色体異常の頻度を、M-FISH法を用いて解析することで遺伝的不安定性を検討した研究です。

私は現在、放射線生物学／分子疫学部の免疫学研究室に副主任技師として勤務しながら、2003年4月より広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医科学専攻病態探究医科学講座（放影研と広大との連携講座）に社会人枠で在籍しています。入学から現在まで遺伝学部の児玉喜明先生、放射線生物学／分子疫学部の楠洋一郎先生や周囲の技術員の方たちのご指導ご協力の下、「放射線被曝による遺伝的不安定性に関する研究」というテーマで研究を行ってきました。この誌面を借りて、ご指導ご協力いただいた皆様方に厚くお礼申し上げます。

日本骨粗鬆症学会第1回森井賞を受賞

広島・臨床研究部長 藤原佐枝子

平成18年度日本骨粗鬆症学会が10月12日から14日までの3日間、東京で開催され、日本骨粗鬆症学会第1回森井賞を受賞する栄誉を賜りました。この賞は本年お亡くなりになった故・森井浩世日本骨粗鬆症学会理事長のご遺族から贈呈された寄付金を、日本骨粗鬆症学会会員の中から、最も優秀な臨床研究に関する学術論文を発表した筆頭著者の会員に与えられるものです。受賞した論文は、「踵骨の超音波骨量測定値は、日本人男女の将来の非脊椎骨折を予知する」(Heel bone ultrasound predicts non-spine fracture in Japanese men and women. *Osteoporosis Int* 16:2107-12, 2005)です。

日本では、踵の定量的超音波骨量測定が、骨粗鬆症検診に広く使われていますが、骨折リスクを予測するかどうかの報告はありませんでした。この研究によって、初めて日本人のエビデンスが得られたことが受賞の大きな理由です。この調査は、放影研、川崎医科大学、浜松医科大学の共同研究で、私はそのとりまとめを行いました。この賞は筆頭著者である私が代表していただきましたが、他の施設のご協力、ならびに解析を担当していただいた統計部の故・藤田正一郎先生と臨床研究部研究助手の増成直美さんのご尽力がなかったらできなかった仕事です。共同研究者およびこの調査にご協力いただいた方々に心より感謝の意を表したいと思います。

Hypertension Research-Novartis 最優秀論文賞を

受賞して

長崎・臨床研究部長 赤星正純

平成18年10月15日から19日にかけて第21回国際高血圧学会が福岡で開催され、この学会期間中の10月18日に同時開催された日本高血圧学会総会において、第6回Hypertension Research-Novartis 最優秀論文賞を受賞しました。本賞は日本高血圧学会の機関誌「Hypertension Research 誌」に掲載された論文の中から、年間最優秀論文1編が選ばれるもので、今回私が受賞した論文は「慢性低血圧症例の基本的特徴：1958年から1999年にかけての長期追跡調査」で、そのタイトルからも分かるように、これは放影研の成人健康調査で蓄積されたデータに基づくものです。

私は「ヒトではなぜ加齢に伴い血圧が上昇するのか？」ということに大変興味があり、逆に加齢に伴い血圧が上昇しない人の特徴を調べることで、加齢に伴う血圧上昇に関与する因子を更に詳しく明らかにできないかと考え、本研究を行いました。本研究では加齢に伴う血圧上昇が認められない92人の慢性低血圧長期生存例が見つかり、その特徴は痩せ型、低心拍、低体温、貧血でした。これらの特徴は交感神経緊張低下に基づくと考えられ、このことから現代人においても加齢に伴う血圧上昇は生物学的に必須なものではなく、交感神経緊張亢進に由来するものと推測されました。

国際高血圧学会より JSH Award を受賞

広島・臨床研究部 立川佳美

第21回国際高血圧学会 (ISH 2006) が10月15-19日の5日間、福岡市の福岡国際会議場で開催され、このたび「日本人における白血球数と高血圧発症の関係」という発表に対して、若手のアジア人に贈られる JSH Award という賞を賜りました。この学会は2年に1回開かれているものですが、日本での開催は18年ぶりであり、今回は第5回アジア・太平洋高血圧学会 (APSH) と第29回日本高血圧学会 (JSH) との共同開催でした。今回この学会では若手研究者を対象とした賞を数多く設けており、今回賜りました JSH Award という賞もその一つです。

近年、動脈硬化の病因として慢性炎症の関与が示唆されております。今回の発表は1965-67年の放影研成人健康調査集団の白血球数 (炎症を示す指標の一つ) を用い、

高血圧発症との関係を約40年という長期にわたり追跡調査したものでした。成人健康調査集団のように大規模な集団を長期間追跡した調査はほとんどなく、そこが今回評価していただいた点であると考えます。

これからも生活習慣病に対する研究など、被爆者の方々の役に立つ研究ができるようますます努力して参りたいと考えております。

国際がん登録学会ポスター賞を受賞

広島・疫学部腫瘍組織登録室長 西 信雄

2006年11月7日から10日にかけてブラジルのゴイアニアで開催された第28回国際がん登録学会に参加し、ポスター賞を受賞いたしました。この学会は国際学会にしてはめずらしく、毎年しかも先進国以外を中心に開催されます。今回放影研からは長崎疫学部の早田みどり副部長 (本学会アジア地域理事) と情報技術部の片山博昭部長も参加されました。

私のポスターは、「日本におけるがん死亡率、罹患率および生存率の社会経済的差異」というタイトルで、ポスター賞の発表では一番に私のポスターが紹介されて驚きました。受賞の理由は、グラフはないものの、表をうまく配置した良いポスターとして高い評価を受けたとのことでした。

ポスター賞選考委員の一人であるデンマークの Hans Storm 先生によると、100題近い演題から数題のポスター賞を選ぶため、事前に抄録集を読んで、面白そうな内容の演題のポスターを中心に見て回るということでした。

被爆二世健康影響調査の解析結果を発表

長崎・疫学部長 陶山昭彦

放影研は、成人期に発症する多因子疾患（高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、心筋梗塞、狭心症、脳卒中）の有病率と親の放射線被曝との関連性の有無を調べるため、2000年から2007年までの7年間にわたり被爆二世健康影響調査を行った。

多因子疾患は、遺伝的要因やライフスタイル要因によって発症すると考えられている。多因子疾患の有病率は成人期に高くなるので、親の放射線被曝による遺伝的影響との関連性を評価する意義は大きい。我々の知る限りでは、この健康影響調査は、ヒトを対象としてそのような関連性を調べた最初の研究である。

この調査の計画および実施段階において、外部の専門家から成る以下の委員会が設置され、調査目的、計画の妥当性ならびに調査方法の倫理性を検証した。すなわち、科学委員会（委員長：鳥尾忠男 結核予防会顧問）、倫理委員会（委員長：武部 啓 近畿大学大学院総合理工学研究科客員教授）、解析部会（委員長：早川式彦 広島大学名誉教授）の三つの委員会であり、現在までに5回の科学委員会、4回の倫理委員会、6回の科学・倫理合同委員会、4回の解析部会が開催された。

2007年2月27日に開催された第4回解析部会において、健康診断受診者は当初目標としていた10,000人を超え（正確には郵便調査対象者24,673人中11,951人が受

診。参加率は48.4%）、十分な統計的検出力のあるデータが得られたことが報告された。報告は、糖尿病や高血圧など六つの多因子疾患をひとくくりにし、（飲酒や喫煙などのライフスタイル因子を考慮して）親の放射線被曝との関連について解析したところ、リスクの増加は見られなかったと結論付けている。男性において父親の線量と多因子疾患有病率（有意に低かった）との間に負の関連が見られたことも報告されたが、これに関しては注意深い解釈が必要であるとされた。

科学・倫理両委員会は、解析部会の解析結果を承認した上で、調査集団の平均年齢が48.6歳とまだ低いことから、今後は固定集団の臨床健康調査を前向きに継続することが望ましいとの見解をまとめた。放影研の被爆二世健康影響調査は、開始当初より社会的注目を集めてきたため、上記の結論は2月28日に広島・長崎をテレビ会議システムで結んで行われた記者会見で説明され、全国に報道された。

これにより、2000年から7年間にわたって横断調査として実施されてきた本調査は、今後も引き続き評価が行われるとすれば、そのプロセスの第一段階を終えた。本調査のためにご尽力いただいた上記委員会委員の先生方をはじめ、ご協力いただいた被爆二世の方々に衷心より謝意を表すものである。

原爆被爆者における固形がん罹患率、1958—1998年

Dale L. Preston¹ Elaine Ron² 徳岡昭治³ 船本幸代⁴ 西 信雄⁵ 早田みどり⁶
馬淵清彦² 児玉和紀⁵

¹米国 HiroSoft International 社 ²米国国立がん研究所がん疫学・遺伝部門
放射研 ³顧問、⁴統計部、⁵疫学部（広島）、⁶疫学部（長崎）

放射線への急性外部被曝による発がんリスクについては既に多くのことが知られているが、原爆被爆者の寿命調査 (LSS) による長期的追跡によって、がんリスクへの放射線の影響の性質について新しい知見が得られ、また新たな問題が提起され続けている。最近、LSS における固形がんおよび神経系腫瘍の罹患率について包括的報告書の第二報を発表したばかりである。¹ (固形がんは、白血病およびその他のリンパ造血系悪性腫瘍以外のすべての悪性腫瘍を含む。) 我々の調査の主な目的は、放射線に起因するがんリスクを定量化すること、線量反応の形状を検討すること、年齢・時間・性などの因子によりリスクがどのように修飾されるかを評価すること、リスクのパターンにおける部位別の差異を明確にする一助となること、今後の調査を必要とする問題点ならびにがん部位を見極めることであった。

LSS のがん罹患率調査は、乳がん、甲状腺がん、皮膚がんなどの放射線感受性は強いが死亡診断書には多く現れない致死性の低いがんに関するデータを多く含んでいるので、同集団のがん死亡率解析を補足する上で重要であ

る。腫瘍登録の診断情報は様々な情報源からのデータの検討に基づいており、死亡診断書から集めた死因データよりもかなり正確で詳細である。更に、がん診断の日付は、診断時および治療時の進行度に影響を受けるがんによる死亡の日付よりも、疾患の発生をよく示すもので、生物学的にもより意味がある。

新たな報告は追跡調査を 11 年間延長して 1958—1998 年とし、がん症例数も大きく増加した。1994 年の LSS がん罹患率に関する最初の報告書²とは対照的に、いわゆる「市内不在」(NIC) 群を新たな解析に含めた。これは、約 25,000 人の LSS 対象者を更に含めることにより、ベースラインとなるがんリスクのパターンに関する記述の正確性が大幅に増すためである。この追加と追跡期間の延長により、今回の調査では 1994 年の報告に比べて人年が 24%、がん症例が 56% 増加した。

LSS 集団には原爆投下時に既に生まれていて、1950 年後半に広島または長崎に居住していた 120,321 人が含まれているが、これらの人は健康状態を基に選択されたのではない。集団対象者のうち約 95,000 人が爆心地から 10

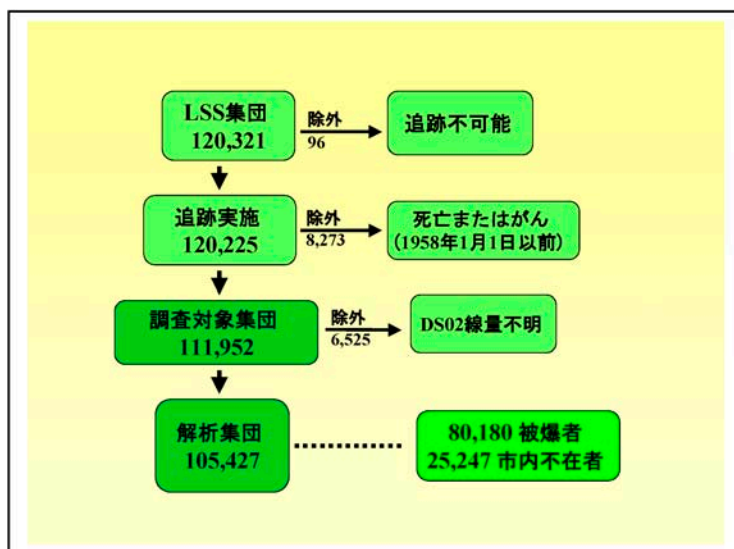


図 1. 寿命調査集団：解析集団の選択方法

表 1. 寿命調査がん罹患率解析集団*：1998年12月31日の生存率、被爆時年齢および性別

被爆時 年 齢	男 性		女 性		合 計	
	人 数	%生存率	人 数	%生存率	人 数	%生存率
<10	11,196	89%	11,478	94%	22,674	91%
10-19	10,374	74%	12,689	87%	23,063	81%
20-29	3,299	47%	10,964	72%	14,263	66%
30-39	5,224	17%	10,595	36%	15,819	30%
40-49	6,912	1%	9,170	5%	16,082	4%
≥50	5,897	0%	7,629	0%	13,526	0%
全年齢	42,902	47%	62,525	54%	105,427	51%

*1958年1月1日に生存しており、がんの診断が報告されていなかった人に限る。

km 以内で被爆し、約 25,000 人が原爆投下時に市内にはいなかった。新たな罹患率解析は、DS02 臓器線量が推定されており、1958年1月1日に生存しているがんが診断されていなかった 105,427 人の LSS 集団対象者に基づく(図 1)。表 1 に示す通り、集団対象者の 51%が追跡期間の終わりである 1998年12月31日に生存していた。集団対象者の 40%強の人が原爆投下時に 20 歳未満であり、その約 85%が追跡期間終了時に生存していた。

LSS 集団対象者の個人全身被曝線量は非被曝から 4 Gy 以上までの範囲にわたっており、5 mGy 以上に被曝した対象者の平均線量は約 0.25 Gy である。本報告の解析は DS02 臓器線量推定値に基づく。2003 年に放影研に導入された DS02 線量推定方式は、集団対象者の 95%について個人臓器線量推定値を提供している。³ DS02 では爆弾の出力およびソースタームの推定値の精度が向上し、被曝への遮蔽の影響に関する新たな情報を追加している。⁴ これらの改良により、ガンマ線量が少し増加し中性子線量が減少したが、これらの変更がリスク推定値へ及ぼす影響はほとんどない。⁵ 固形がん全体のリスク推定値は荷重結腸線量推定値に基づいて算出し、部位別の解析は関連する標的組織への線量に基づいて行った。

1958 年以降、LSS 集団対象者のうち広島・長崎の腫瘍登録へ診断が報告されたすべてのがん症例および神経系の良性腫瘍症例を含む LSS 腫瘍登録により症例を同定した。広島・長崎の腫瘍登録は、連絡地域内のすべての大病院から精力的に情報を収集して広島市および長崎県のがん症例を確認し、組織学的所見およびスライドその他の資料の保管場所を記録している組織登録からの情報を組み入れている。また LSS 腫瘍登録は、日本全国の LSS 対象者について死亡診断書上で死因と記述されたがんに関する情報も含んでいる。この情報は、放影研による通常の死亡追跡調査から得られる。がん登録の精度を示す一般的に使用されている指標によると、広島・長崎の登録データは診断の完全性および正確性という点で質が高く、以前の解析では、症例確認において放射線量による偏りはな

いことが示された。⁶

最初のがんの治療のための高線量放射線への被曝による交絡、および一般的に緊密な医療監視下にあるがん患者における検出バイアスを避けるために、第一原発腫瘍だけを解析の対象とした。詳細に層化した年(率)表にデータを要約した。都市・性・線量・被爆時年齢・到達年齢・爆心地からの距離によって層化を行った。固形がん全体および個々のがん部位について、ベースライン率、過剰相対リスク (ERR) および過剰絶対率 (EAR) を推定するためにポアソン回帰を用いた。過剰相対リスク (ERR) は、線量および他の因子(性・到達年齢・被爆時年齢など)の関数として、ベースライン(線量ゼロ)率と比較したがん罹患率の変化の割合を示す。過剰絶対率 (EAR) は被爆群の率とその群のベースライン率の差を示す。ERR は Gy 当たりの ERR として要約され、EAR は Gy 当たり 10,000 人年当たりの過剰例数という単位で示す。ERR および EAR は線量に依存し、被爆時年齢、性、到達年齢、およびその他の因子によって変化するので、要約結果は、一般的には 30 歳で被曝した人の 70 歳における Gy 当たりの男女平均 ERR (EAR) というような標準値で示す。

腫瘍登録の連絡地域からの LSS 対象者の転出について調整するために、連絡地域内で診断されたがんに解析を限定しなければならず、性・年齢・時間に依存する居住確率を用いて人年を減少させた。居住確率は、成人健康調査の検診連絡結果に関するデータを用いて推定した。

1958 年 1 月から 1998 年 12 月までの間に、105,427 人の LSS 集団対象者のうち 17,448 人の第一原発固形がん症例を同定し、今回の解析に含めた(表 2)。診断時の平均年齢は 67.4 歳で、がん症例の 54%は女性であった(ただし集団の 59%が女性である)。予想通り、日本で罹患率が極めて高い胃がんが最も頻度の高いがん部位であった。次に肺がんの頻度が高かったが、症例数は胃がんよりもかなり少なかった。これらのがんは両方とも男性が多かった。結腸がん・肝臓がん・乳がんも 1,000 例以上であった。

表 2. LSS 集団対象者のうち 1958 年 1 月から 1998 年 12 月までに確認された特定部位の固形がんの分布

部 位	症例数	% 女性の割合	診断時の平均年齢
合計	17,448	54	67.4
胃	4,730	46	67.7
肺	1,759	41	71.2
結腸	1,516	54	69.3
肝臓	1,494	40	67.0
乳房	1,082	100	59.8
子宮頸部	859	100	60.0
直腸	838	50	68.0
膀胱	469	33	70.6
甲状腺	471	81	60.4
皮膚 (黒色腫以外)	330	63	72.4
神経系	281	67	62.6
その他	3,619	52	68.7

表 3 は LSS における線量分布とがんリスクに関する情報を示す。線量分布に大きな歪みが認められる。すなわち、線量推定値が 5 mGy 以上の 45,000 人近い集団対象者のうち、約 75% については線量推定値が 200 mGy 未満であり、線量推定値が 1 Gy 以上の被爆者はこの群の 5% 未満である。

表 3 のデータは強い線量反応も示しており、5–200 mGy の線量域では放射線に関連するがんの症例数が多いことを示す (約 160 例)。1 Gy 以上の線量では、被爆者に認められるがん症例の半分近くが放射線被曝に関連していた。固形がん全体について見た場合、荷重結腸線量を代表的線量として用いると、線形の線量反応が認められた。0–0.15 Gy の線量域では統計的に有意な線量反応傾向が認められ、これは全線量域について推定された傾向に類似していた (図 2)。

表 3. 1958–1998 年の LSS 固形がん：線量区分別の対象者数、人年、症例数、当てはめ過剰数、寄与率 (%)

線量区分 [†]	対象者数	平均距離 (m)	人年	症例数	当てはめ過剰数	寄与率 (%)
市内不在	25,427	—	680,744	3,994	0	0
< 0.005	35,545	3,969	918,200	5,603	3	0.0
0.005-0.1	27,789	2,114	729,603	4,406	81	1.8
0.1-0.2	5,527	1,608	145,925	968	75	7.6
0.2-0.5	5,935	1,430	153,886	1,144	179	15.7
0.5-1	3,173	1,260	81,251	688	206	29.5
1-2	1,647	1,118	41,412	460	196	44.2
2+	564	934	13,711	185	111	61.0
合 計	105,427		2,764,732	17,448	853	10.7 [‡]

注：当てはめ過剰症例数推定値は、性・被爆時年齢・到達年齢による線形線量反応影響の修飾を考慮した ERR モデルに基づく。すべての市内不在対象者をモデル化で用いたが、ベースライン・リスクのモデルは、市内不在群のベースライン・リスクのレベルにおける都市間の差を考慮に入れている。

[†] 荷重補正結腸線量 (単位 Gy)

[‡] 市内で 0.005 Gy 以上の線量に被曝した人における寄与率

Gy 当たりの ERR (ERR/Gy) および Gy 当たり 10,000 人年当たりの EAR (EAR/10⁴ PY Gy) の両方とも男性より女性の方が約 50% 高かった。一方の性に特有のがんを解析から除いても、ERR/Gy は男性よりも女性において有意に高かったが、EAR モデルを用いると男女差はなかった。図 3 は、男女で平均したリスクを用いて、被爆時年齢および到達年齢によってどのように過剰リスクが変化するかを示す。ERR/Gy は被爆時年齢および到達年齢の増加に伴い減少した。EAR/10⁴ PY Gy も被爆時年齢の増加に伴い減少したが、到達年齢の増加に伴って増加した。事実、追跡期間を 25% 延長すると放射線に関連するがんの症例数が 50% 増加すると推定され、このことは固形がん発生への放射線の影響が生涯を通じて持続することを示す。

口腔・食道・胃・結腸・肝臓・肺・皮膚 (黒色腫以外)・乳房・卵巣・膀胱・神経系・甲状腺を含むほとんどのがん部位について統計的に有意な線量反応が認められた (図 4)。膵臓・前立腺・腎細胞のがんの ERR は有意ではないが増加し、固形がん全体を見た場合のリスクに一致していた。また我々のデータは、直腸・胆嚢・子宮のがんの放射線関連リスクはすべての固形がんを合わせた場合のリスクよりも低いかもしれないことを示唆している。しかし、小児期および思春期における放射線被曝は子宮体がんの発生リスクを高めるかもしれないという証拠が見られた。

生物学的に部位別リスクに差があることはほぼ確実なので、部位別がんリスクを評価することは重要である。しかし 100,000 人を超える調査でも、個々のがん部位のほとんどについては症例数が比較的少ないので、リスク推定値またはパターンにおける統計的に有意差を同定することは困難である。現在の解析では差異が示唆されるが、観察された差のほとんどが偶然変動と一致している。

図 5 は特定部位の ERR 推定値における男女差を示す。

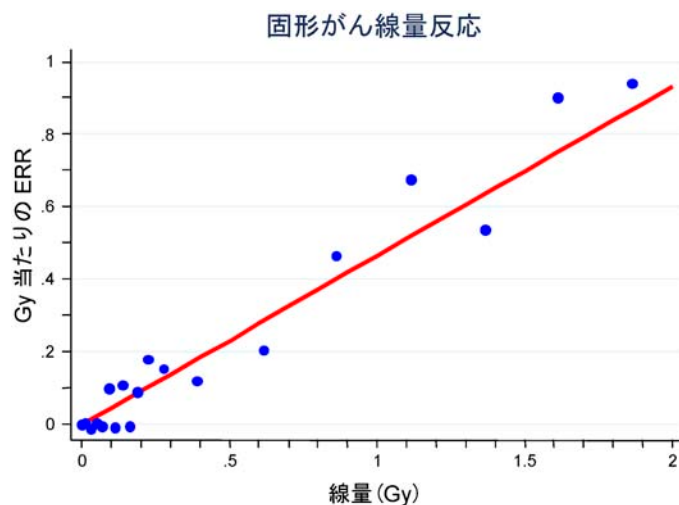


図 2. すべての固形がんについて当てはめた線形線量反応と線量区分別 ERR 推定値

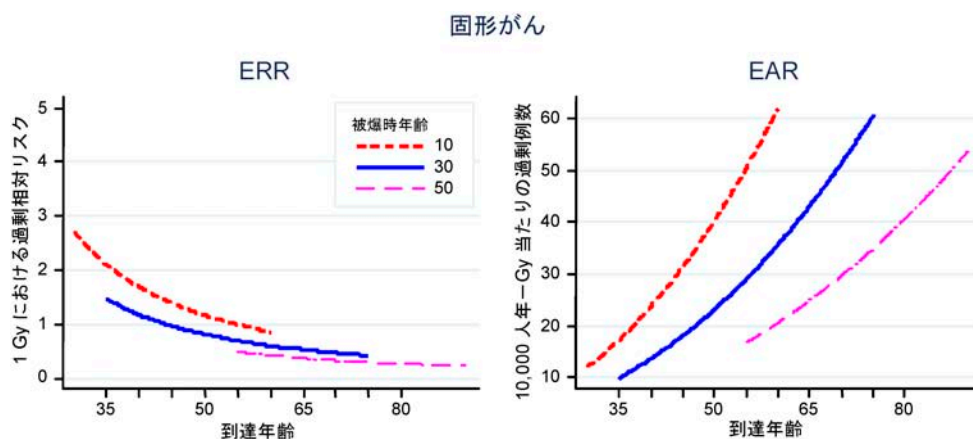


図 3. 被爆時年齢 10 歳、30 歳、50 歳における男女平均固形がんの ERR (左図) および EAR (右図) の年齢依存性

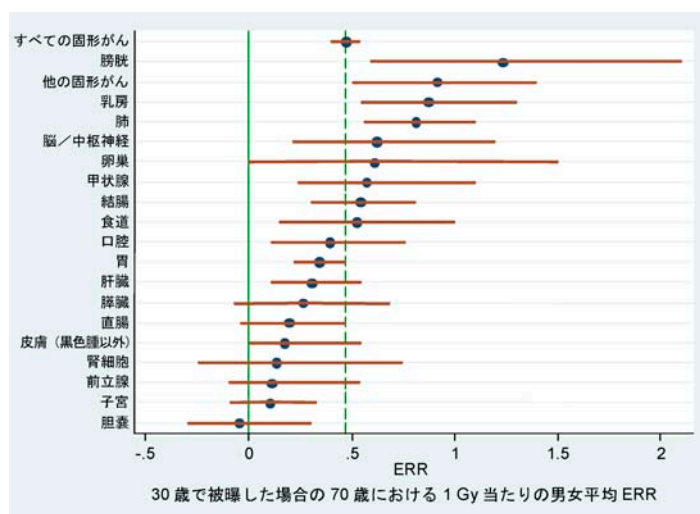


図 4. 部位別 ERR 推定値と 90%信頼区間。ERR は男女平均で、30 歳の時に 1 Gy に被曝した人の 70 歳における当てはめリスクに対応する。縦の実線は過剰リスクゼロを示し、縦の破線はすべての固形がんをまとめた場合の標準 ERR を示す。

膀胱がんおよび肺がんに認められる大きな男女差は特に注目に値する。ある程度は、これらの喫煙に関連するがんについて男性よりも女性で ERR が高いことは、LSS 集団において男性で喫煙率が比較的高く女性で低いことを反映する。結腸がんの男女差も顕著であるが、膀胱がんおよび肺がんとは逆である（女性よりも男性でリスクが高い）。この差異の理由は不明である。

腺癌、扁平上皮癌、他の上皮癌、肉腫、その他の非上皮癌という五つの広い組織学的区分における放射線の影響も評価した。固形がんの96%以上が上皮腫瘍であり、腺癌が上皮腫瘍の約60%を占めている。各組織学的区分については Gy 当たりの ERR は同程度であり、0.3 から 0.48 の範囲である。

要約すると、広島・長崎の原爆から半世紀以上経った今でも、放射線に被曝した LSS 対象者において統計的に有意ながんリスクの増加が認められる。5 mGy 以上の線

量に被曝した対象者では、固形がんの10%が放射線被曝に起因すると推定される。今後15-20年間に、この集団において放射線に関連する過剰固形がんが今まで以上に発生すると予想される。固形がん全体の線量反応の形状は、依然として線形モデルでよく表すことができ、有意な非線形を示す証拠はない。固形がん全体を見た場合の EAR はすべての年齢について生涯を通じて増加し、ERR は被曝時年齢および到達年齢の増加に伴い減少した。固形がん全体の過剰リスクは男性よりも女性で高かったが、一方の性に特有のがんを除くと EAR の差異は大幅に減少した。固形がんの生涯リスク推定値は、以前の白血病調査で認められたリスクの約20倍であった。臓器（部位）別リスクのパターンは一般的に最初のがん罹患率調査のパターンと類似していたが、幾つかのがんについてはパターンがより明確になった。膀胱・乳房・肺のがんについては高い ERR が認められ、胃・乳房・結腸・肺がんについては高い EAR が認められた。今後の追跡調査により蓄積されるデータは、特に原爆被曝時に20歳未満であった被爆者について、過剰リスクのレベルと経時的パターンに関する新しい重要な情報を引き続き提供するであろう。更に今後の追跡により、以前は調査に不十分な症例数しかなかった稀ながん部位について放射線関連リスクが検討可能になるであろうし、特定のがん部位についてはリスク・パターンにおける変動が明確にできるであろう。病理学的検討およびバイオマーカー調査を組み入れた更なる部位別罹患率調査によって、特定の細胞型の放射線感受性について新たな知見が得られると思われることを最後に述べておきたい。

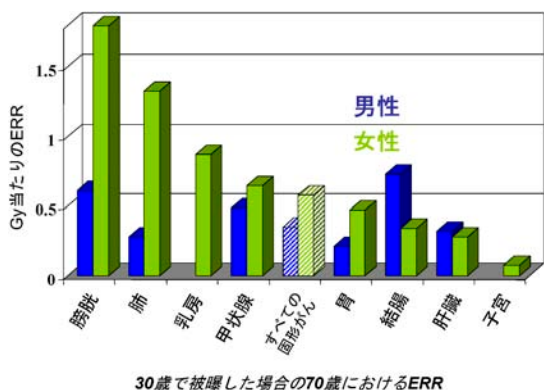


図 5. すべての固形がんおよび特定部位の男女別過剰相対リスク推定値

参考文献

1. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 168:1-64, 2007.
2. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 137:S17-67, 1994.
3. Cullings HM, Fujita S, Funamoto S, Grant EJ, Kerr GD, Preston DL. Dose estimation for atomic bomb survivor studies: its evolution and present status. *Radiat Res* 166:219-54, 2006.
4. Young RW, Kerr GD, eds. *Reassessment of the Atomic Bomb Radiation Dosimetry for Hiroshima and Nagasaki—Dosimetry System 2002*. Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan, 2005.
5. 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* 162:377-89, 2004.
6. Mabuchi K, Soda M, Ron E, Tokunaga M, Ochikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Preston DL, Thompson DE. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part I: Use of the tumor registries in Hiroshima and Nagasaki for incidence studies. *Radiat Res* 137:S1-16, 1994.

B型およびC型肝炎ウイルスの検出における保存血清の利用

大石和佳¹ 藤原佐枝子¹ 鈴木 元^{1,2} 茶山一彰³

¹放影研臨床研究部(広島) ²国立保健医療科学院生活環境部 ³広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医科学専攻先進医療開発科学講座分子病態制御内科学

背景

B型肝炎ウイルス(HBV)とC型肝炎ウイルス(HCV)に関する分子生物学的研究が、過去10年間で著しく進歩したことにより、肝疾患の診断、予防、治療の方法が確立された。¹⁻⁴ また、凍結血清に加えて乾燥血斑サンプルの使用は、HBVあるいはHCV感染者のスクリーニングばかりでなく、疫学および臨床研究のための貴重なデータ収集を可能にしてきた。⁵⁻⁸

放射線影響研究所(放影研)の前身である原爆傷害調査委員会(ABCC)は、1958年に成人健康調査(AHS)長期コホートを設定し、広島と長崎において、約20,000人の被爆者而非被爆の対照者に2年に1度の健康診断を実施することにより調査を行ってきた。

1969年に、当時のJoseph L. Belsky 臨床部長が、AHS対象者における肝機能異常の研究に際してオーストラリア抗原(現在のHBs抗原)検査を追加で指示したところ、血清が既に捨てられてしまっていたという出来事があった。これを契機に1969年より、AHS対象者から得られた血清は、凍結法あるいは凍結乾燥法で保存され、⁹1990年からは、凍結法と凍結乾燥法の両法で保存されてきた。現在のところ、全体で約16,000人の対象者からの多数の血清サンプルが放影研に保存されており、これらは様々な疾患発症の研究のための貴重な資源となっている。

凍結および凍結乾燥血清を用いた生化学的検査では、蛋白質、脂質、電解質レベルは両タイプの血清で比較的安全であるが、酵素量は凍結血清より凍結乾燥血清でより変動が大きいことが示されている。⁹ しかしながら、凍結乾燥血清は、比較的長期間、室温で経済的に保存することが可能であり、特に輸送面で凍結血清より扱いやすいことから、長期保存に適していると考えられている。

今回、我々は、AHS長期コホートについて、HBVとHCVの血清学的、分子生物学的検出における凍結および凍結乾燥血清の利用について検証を試みたので報告する。

凍結および凍結乾燥血清サンプルの調製

HBVおよびHCVの血清学的小および分子生物学的検査

における保存血清の有用性は、調製方法と保存状態に影響される。従って、疫学および臨床研究、簡易的なスクリーニングなど、特定の目的のために、血清サンプルの保存方法を最適化することが必要である。HCV RNAは、唾液や汗に含まれるRNA分解酵素によって容易に分解されるため、その検出能は度重なる血清の凍結融解によって低下することがよく知られている。¹⁰ 従って、HBVとHCVの検出においては、血清の凍結融解の繰り返しを避けるために、各血清サンプルが得られると同時に少容量に分注して-80°Cで長期間の保存をすることが必要である。

まず、凍結血清サンプルの調製のために次の手段を用いた。¹¹ 4等量にした血清を1.5 mlのポリプロピレンチューブに分注し、使用の時まで-80°Cで保存した。これらの血清サンプルは使用前に、室温で30分放置して解凍し、それから十分に転倒混和した。

次に、凍結乾燥血清サンプルの調製のために次の手段を用いた。¹¹ 血清の一部0.4 mlをガラスチューブに入れて-80°Cで保存し、1週間後にこれらのサンプルを一括して凍結乾燥し、機械的に真空密閉した後、使用の時まで常温(20-25°C)で保存した。凍結乾燥血清の含湿度を1%以下にすることは、種々の抗体を保持して測定するために不可欠であるので、通常の凍結乾燥血清の含湿度を0.5%以下に維持した。⁹ 使用前に、これらの血清サンプルをピロ炭酸ジエチル(DEPC)処理した超純水でもどして、十分に混和した。

保存血清サンプルによる血清学的検査

HBVおよびHCVの血清学的検出における保存血清の有用性を評価するために、1993-1995年の肝炎検診^{12,13}を受けた6,121人のAHS対象者の中で、12人のHBs抗原陽性者と25人のHCV抗体陽性者¹¹を無作為に選択した。これらの血清サンプルは、凍結法と凍結乾燥法の両法で処理し、保存されていた。

HBs抗原、HCV抗体、そしてHBe抗体の検出

1993-1995年の肝炎検診では、HBs抗原とHCV抗体

は、新鮮血清サンプルを用いて、それぞれ、逆転受身血球凝集 (R-PHA) 検査キットと第二世代 PHA 検査キットで測定された。^{12,13} また、凍結および凍結乾燥血清サンプルを用いた HBs 抗原と HCV 抗体の測定は、それぞれ、酵素免疫測定法 (EIA) と第二世代 EIA で行われた。¹¹

凍結および凍結乾燥血清サンプルの検出法は従来の新鮮血清サンプルの検出法とは異なっていたが、新鮮、凍結および凍結乾燥血清サンプルを用いた HBs 抗原と HCV 抗体の定性的検出の比較は、良好な一致率を示した。凍結および凍結乾燥血清は、いずれも新鮮血清と同等に使用可能であることが示された。¹¹ この研究は、また、HBs 抗原と HCV 抗体の定性的な検出において、凍結乾燥血清が凍結血清と同等に使用可能であることを示した (表 1)。

HBc 抗体は、HBV 感染の急性期、回復期、慢性期に存在し、長期間持続する。HBc 抗体は、HBs 遺伝子のエスケープ変異株を有する HBs 抗原陰性の HBV 持続感染者、あるいは HBs 抗原低力価の HBV 持続感染者を見逃さないように、補助的な検査として長い間使用されてきた。我々は、凍結および凍結乾燥血清サンプルを用いて EIA で測定した HBc 抗体と、新鮮血清サンプルを用いて PHA 法で測定した HBc 抗体の比較を行わなかった。なぜなら、HBc 抗体検査の感度は、測定法によってかなり影響されるからである。¹⁴ 従って、我々は、凍結血清と凍結乾燥血清サンプルを用いて、EIA による HBc 抗体測定値を比較した。¹⁵ 凍結血清と凍結乾燥血清のサンプル間における HBc 抗体測定値の一致率は、完全ではないが、満足できる結果であった。2 例の凍結血清サンプルでは、HBc 抗体が「陽性」であったが、その 2 例の凍結乾燥血清サンプルは「判定保留」であった。一方、1 例の凍結血清サンプルでは、HBc 抗体が「判定保留」であったが、その凍結乾

燥血清サンプルは「陰性」であった。結果の食い違うこれらの 3 例に関して、「陽性」あるいは「陰性」の結果を示したサンプルの HBc 抗体測定値は、「判定保留」にかなり近かった (表 1)。

概して、凍結および凍結乾燥血清は共に HBV と HCV の血清学的検査において有用であると思われる。そして、保存血清を用いた血清学的検査は、HBV と HCV の検出において信頼性があると判断できる。更に、より高感度な分子生物学的検査を使用すれば、保存血清における血清学的反応性の損失がうまく補われるかもしれない。

保存血清サンプルによる分子生物学的検査

HBV と HCV の分子生物学的検出における保存血清の有用性を評価するために、上述の 12 人の HBs 抗原陽性者と 25 人の HCV 抗体陽性者から得た凍結および凍結乾燥血清サンプルを同様に使用した。¹¹

HBV と HCV の遺伝子型 (ゲノタイプ) の特定

HBV と HCV のゲノタイプは、肝疾患の病態、抗ウイルス治療の有効性、予後に関連する重要なウイルス側因子として認識されてきた。^{1-3,16} 従って、我々は、HBV と HCV のゲノタイプの特定において保存血清が適しているか調査を行った。¹⁵ 凍結血清サンプルあるいは超純水でもどした凍結乾燥血清サンプル 100 μl から、QIAamp DNA Mini Kit (キアゲン、日本、東京) を用いて血清中の DNA を抽出し、セパジーン RV-R (三光純薬 (株)、日本、東京) を用いて血清中の RNA を抽出した。そして、準備した RNA を、ランダムプライマーと逆転写酵素 (ReverTra Ace、東洋紡績 (株)、日本、東京) で逆転写した。HBV と HCV のゲノタイプを、それぞれ、HBV の pre-S1 から S

表 1. EIA 法による保存血清中の HBs 抗原、HBc 抗体そして HCV 抗体の検出

凍結乾燥血清サンプルの結果	凍結血清サンプルの結果			一致率 (%)
	陽性	陰性	判定保留	
HBs 抗原				
陽性	12	0		100
陰性	0	25		
HBc 抗体*				
陽性	24	0	0	92
陰性	0	8	1	
判定保留	2	0	2	
HCV 抗体				
陽性	24	1**		97
陰性	0	12		

* HBc 抗体の測定値を、 $\geq 70\%$ は陽性、 $< 50\%$ は陰性、そして $50 \leq < 70\%$ は判定保留と定義した。

** HCV 抗体価が非常に低く、HCV RNA は高感度の定性的 PCR でも陰性であった。

遺伝子領域¹⁷と、HCV の NS5 遺伝子領域¹⁸ の遺伝子型に特異的なプライマーを用いたポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) によって決定した。

HBV のゲノタイプは、9 例の凍結血清サンプルと 10 例の凍結乾燥血清サンプルで同定が可能であり、それらはすべてゲノタイプ C であった。また、HCV のゲノタイプ 1b は、17 例の凍結血清サンプルと 16 例の凍結乾燥血清サンプルで同定された。更に、HCV のゲノタイプ 2a は、それぞれ 4 例の凍結および凍結乾燥血清サンプルで同定された (表 2)。

観察された不一致は、恐らくゲノタイプの違いによるものではなく、むしろ PCR 増幅が困難であったことによるものと思われる。また、不一致例はすべて、高感度の定性 PCR (表 3) でボーダーライン、あるいは検出不可であったので、その不一致は、わずかな DNA 量や RNA 量から生じる PCR の検出限界のばらつきに起因すると考えられた。あるいは、凍結または凍結乾燥血清の長期保存の間に、HBV DNA と HCV RNA が退化した可能性も考えられる。しかしながら、これらの所見は、凍結および凍結乾

燥血清が共に HBV と HCV のゲノタイプ特定に有用である可能性を示した。

HBV DNA と HCV RNA の定量的検出

我々は、HBs 抗原陽性の凍結および凍結乾燥血清サンプルを用いて、HBV DNA 定量的効率を比較した。蛍光共鳴エネルギー転移を応用した蛍光標識プローブとプライマーを高度に保存された X 領域に設計し、real-time PCR を用いて HBV DNA の定量を行った。¹⁵ 二つの濃度既知の HBV DNA を用いた日内再現性の解析では、変動係数が 2.4% と 2.5% であるのに対し、日差再現性の解析では、変動係数は 1.4% と 2.5% であった。Real-time PCR により、1993-1995 年の肝炎検診で HBs 抗原陽性であった 12 例の凍結および凍結乾燥血清サンプル中 10 例で HBV DNA の定量が可能であった。凍結および凍結乾燥血清サンプル対の対数変換した HBV DNA 量の相関は、有意であった ($r = 0.981, P < 0.0001$)。

我々はまた、HCV 抗体陽性の凍結および凍結乾燥血清サンプルを用いて、HCV RNA 定量的効率を比較した。¹¹

表 2. 保存血清中の HBV と HCV のゲノタイプの特定

凍結乾燥血清サンプル	HBV と HCV ゲノタイプを同定した凍結血清サンプルの数			一致率 (%)
	HBV	HCV		
HBV ゲノタイプ	C	不検出		92
C	9	1		
不検出	0	2*		
HCV ゲノタイプ	1b	2a	不検出	96
1b	16	0	0	
2a	0	4	0	
不検出	1	0	4**	

* HBV DNA 量がゲノタイプを特定するには少なかった。
 ** HCV RNA は高感度の定性的 PCR でも陰性であった。

表 3. 定性的 PCR を用いた HCV RNA の検出限界の達成

HCV RNA (IU/ml)*	HCV RNA (IU) の推定量**	陽性の数/検査数 (% 陽性率)
4,700,000	47,000	8/8 (100%)
940,000	9,400	8/8 (100%)
188,000	1,880	8/8 (100%)
37,600	376	8/8 (100%)
7,520	75	8/8 (100%)
1,504	15	8/8 (100%)
301	3	8/8 (100%)
100	1	8/8 (100%)
60	0.6	4/8 (50%)
0	0	0/8 (0%)

* アンプリコアモニター-ver. 2.0 により HCV RNA 量が既知の血清サンプル (4,700 kIU/ml、ゲノタイプ 1b) を HCV RNA 陰性者の血清で希釈した。
 ** 各 cDNA 溶液における HCV RNA の推定量を各々の定性的 PCR に適用した。

二つの濃度既知の HCV RNA (ゲノタイプ 1b と 2a) を用いた日内再現性の解析では、変動係数が 6.2% と 2.9% であるのに対し、日差再現性の解析では、変動係数は 3.6% と 4.3% であった。Real-time PCR により、1993-1995 年の肝炎検診で HCV 抗体陽性であった 25 例の凍結および凍結乾燥血清サンプル中 18 例で HCV RNA の定量が可能であった。凍結および凍結乾燥血清サンプル対の対数変換した HCV RNA 量の相関は、有意であった ($r = 0.908$, $P < 0.0001$)。HCV RNA は RNA 分解酵素によって容易に分解され、度重なる血清の凍結融解によって減少する。従って、HCV RNA の PCR 産物は、保存の方法や状態によって変化することが予測されたが、我々の調査結果は、血清が異なる方法や状態で長期間保存されている場合でも、HCV RNA の検出能に顕著な差がなかったことを示した。

概して、凍結および凍結乾燥血清は HBV と HCV の分子生物学的検査において有用であると思われる。そして、保存血清を用いた分子生物学的検査は、HBV と HCV の検出において信頼性があると判断できる。

保存血清の利用：肝細胞癌 (HCC) に関するコホート内症例対照研究

我々は、AHS 長期集団において、保存血清を用いた HCC に関するコホート内症例対照研究を行った。この研究の対象は、224 例の HCC 症例と、性、年齢、都市、血清の保存期間と保存方法 (凍結法あるいは凍結乾燥法) を合致させ、放射線量に基づいてコホート内層化抽出した 644 例の対照から成る。¹⁹

参考文献

1. Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, Michitaka K, Ishikawa K, Ichida T, Okanoue T, Yotsuyanagi H, Iino S. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Japan HBV Genotype Research Group. *Hepatology* 33:218-23, 2001.
2. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 36:1425-30, 2002.
3. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, Kurosaki M, Murakami T, Yamamoto C, Ogura Y, Izumi N, Marumo F, Sato C. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 334:77-81, 1996.
4. Chayama K, Tsubota A, Kobayashi M, Okamoto K, Hashimoto M, Miyano Y, Koike H, Kobayashi M, Koida I, Arase Y, Saitoh S, Suzuki Y, Murashima N, Ikeda K, Kumada H. Pretreatment virus load and multiple amino acid substitutions in the interferon sensitivity-determining region predict the outcome of interferon treatment in patients with chronic genotype 1b hepatitis C virus infection. *Hepatology* 25:745-9, 1997.
5. Mendy M, Kirk GD, van der Sande M, Jeng-Barry A, Lesi OA, Hainaut P, Sam O, McConkey S, Whittle H. Hepatitis B surface antigenaemia and alpha-foetoprotein detection from dried blood spots: Applications to field-based studies and to clinical care in hepatitis B virus endemic areas. *J Viral Hepat* 12:642-7, 2005.

まず、ウイルス側因子として、HBs 抗原、HBc 抗体、HCV 抗体、そして HCV RNA を、HCC 診断前の 211 例の症例と 640 例の対照の利用可能な保存血清を用いて測定した。HCV RNA の定性的な検出は、5' 非翻訳領域に対応する 2 組のプライマーを用いた PCR により行い、²⁰ HCV RNA の検出限界を限界希釈法により求めた。¹⁵ この高感度の定性的 PCR は、HCV RNA を 100 IU/ml 含む血清サンプルの 100%、60 IU/ml 含む血清サンプルの 50% で HCV RNA を検出することが可能であった (表 3)。HBV 感染を、HBs 抗原陽性あるいは HBc 抗体高力価陽性と定義し、HCV 感染を、HCV RNA 陽性と定義した。

HCC 症例のうち、13.7% が HBV 感染のみ、62.6% が HCV 感染のみ、そして 2.4% が HBV と HCV の重感染、残りが両者の感染なしであった。対照のうち、2.8% が HBV 感染のみ、6.4% が HCV 感染のみ、そして 0.3% が HBV と HCV の重感染であった。これらの HBV と HCV 感染の分布は、以前に報告された日本人集団における分布に類似していた。²¹

結 論

AHS 対象者の凍結および凍結乾燥血清を用いた HBV と HCV 感染の同定は、保存の方法、状態、期間、そして関連する最適化を行うことによって、正確で信頼性のあることが示された。従って、長期間保存された血清の利用は、ウイルス性肝疾患の自然史ばかりでなく、例えば、肝炎ウイルスの進化のような将来のウイルス肝炎研究においても有用であると思われる。

6. Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS, Buskell-Bales Z, Straley-Eason KD, Smoak BL, Johnson LD, Lee SR, Kaplan EL. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 132:105-11, 2000.
7. Das PC, de Vries AH, McShine RL, Sibinga CT. Dried sera for confirming blood-borne virus infections (HCV, HTLV-I, HIV & HBsAg). *Transfus Med* 6:319-23, 1996.
8. Jardi R, Rodriguez-Frias F, Buti M, Schaper M, Valdes A, Martinez M, Esteban R, Guardia J. Usefulness of dried blood samples for quantification and molecular characterization of HBV-DNA. *Hepatology* 40:133-9, 2004.
9. Radiation Effects Research Foundation. Symposium on serum storage methods. Hiroshima Igaku [*J Hiroshima Med Assoc*] 42:1596-609, 1989. (Japanese)
10. Halfon P, Khiri H, Gerolami V, Bourliere M, Feryn JM, Reynier P, Gauthier A, Cartouzou G. Impact of various handling and storage conditions on quantitative detection of hepatitis C virus RNA. *J Hepatol* 25:307-11, 1996.
11. Ohishi W, Fujiwara S, Suzuki G, Kishi T, Sora M, Matsuura S, Hakoda M, Tatsukawa Y, Yamada M, Chayama K. Feasibility of freeze-dried sera for serological and molecular biological detection of hepatitis B and C viruses. *J Clin Microbiol* 44:4593-5, 2006.
12. Fujiwara S, Kusumi S, Cologne J, Akahoshi M, Kodama K, Yoshizawa H. Prevalence of anti-hepatitis C virus antibody and chronic liver disease among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 154:12-9, 2000.
13. Fujiwara S, Sharp GB, Cologne JB, Kusumi S, Akahoshi M, Kodama K, Suzuki G, Yoshizawa H. Prevalence of hepatitis B virus infection among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 159:780-6, 2003.
14. Ohishi W, Mori N, Tsuge M, et al. Examination about the clinical usefulness of anti-HBc Ab measurement by Architect. *Acta Hepatol Jpn* 45: 555-6, 2004. (Japanese)
15. Ohishi W, Fujiwara S, Suzuki G, Chayama K. Validation of the use of freeze-dried sera for the diagnosis of hepatitis B and C virus infections in a longitudinal study cohort. Mohan RM, ed. *Research Advances in Microbiology* 7. Global Research Network, Kerala, India, 2007. pp. 1-9.
16. Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, Okita K, Okanoue T, Iino S, Tanaka E, Suzuki K, Watanabe H, Hige S, Mizokami M. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34:590-4, 2001.
17. Naito H, Hayashi S, Abe K. Rapid and specific genotyping system for hepatitis B virus corresponding to six major genotypes by PCR using type-specific primers. *J Clin Microbiol* 39:362-4, 2001.
18. Chayama K. Genotyping hepatitis C virus by type-specific primers for PCR based on NS5 region. Lau JYN, ed. *Methods in Molecular Medicine, vol. 19: Hepatitis C Protocols*. Humana Press Inc., Totowa, NJ, 1998. pp. 165-73.
19. Cologne JB, Sharp GB, Neriishi K, Verkasalo PK, Land CE, Nakachi K. Improving the efficiency of nested case-control studies of interaction by selecting controls using counter matching on exposure. *Int J Epidemiol* 33:485-92, 2004.
20. Arataki K, Kumada H, Toyota K, Ohishi W, Takahashi S, Tazuma S, Chayama K. Evolution of hepatitis C virus quasispecies during ribavirin and interferon-alpha-2b combination therapy and interferon-alpha-2b monotherapy. *Intervirology* 49:352-61, 2006.
21. Kiyosawa K, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Gad A, Tanaka E. Hepatocellular carcinoma: Recent trends in Japan. *Gastroenterology* 127:S17-26, 2004.

原爆被爆者で発生した大腸がんの分子的特徴、 特にマクロサテライト不安定性に関して

— 中間報告 —

江口英孝¹ 濱谷清裕¹ 多賀正尊¹ 伊藤玲子¹ 西 信雄² 児玉和紀² 片山博昭³
田原榮一⁵ 和泉志津恵^{4,6} 安井 弥⁷ 中地 敬¹

放影研¹放射線生物学／分子疫学部、²疫学部（広島）、³情報技術部、⁴統計部 ⁵財団法人
広島がんセミナー ⁶大分大学工学部 ⁷広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子病理学

緒言

原爆被爆から 60 年以上が経過したが、今なお固形がんの過剰相対リスク (ERR) は高値を保っている。原爆被爆者の寿命調査 (LSS) に関する最近の追跡報告書に示されているように、放射線の固形がんに対する影響は異なった臓器に対して、時にはかなりの程度で、異なっている。¹ 結腸は放射線により 0.72 (95%信頼区間、0.29–1.3) という高い 1 Sv 当たりの過剰相対リスク (ERR) を示すが、一方、直腸では比較的低値の ERR を示す。被曝リスクにおけるこれらの差違の生物学的な論拠は明らかではない。同様に、固形がん、特に結腸がんの発生に対する放射線の影響の分子機序はほとんど明らかにされていない。

原爆被爆者の大腸がん以外に、放射線治療後の大腸がんの発生について 1957 年から報告が見られる。² その後の蓄積された情報により、放射線治療誘発大腸がんでは粘液がんあるいは低分化がんの病理組織型を示すががんが高頻度で認められている。^{3,4}

二つの主要な分子事象、すなわち染色体不安定性とマクロサテライト不安定性 (MSI) は大腸発がんに関係している。高度 MSI (MSI-H) は、粘液がんあるいは低分化がん、および大腸の特定の部位、すなわち近位結腸での発生と、関連している。⁵ そこで我々は、原爆被爆者コーホートで発生した大腸がん患者において、MSI 表現型と放射線被曝との間に関連があるのではないかという仮説を立てた。

多くの散発性 MSI-H 大腸がん症例では DNA 修復酵素 MLH1 の発現消失が認められ、MLH1 遺伝子プロモーターのメチル化が散発性がんにおける MLH1 遺伝子の不活化の主たる原因と考えられている。⁶ 重要なことに、MLH1 遺伝子のプロモーター近傍領域 (-248 から -178 bp) という限られた小領域にある CpG ジヌクレオチドのメチル化のみが MLH1 mRNA^{7,8} および蛋白質⁹ の発現低

下と密接に関連することが明らかにされている。この DNA のメチル化に加え、MLH1 遺伝子のヘテロ接合性の消失 (LOH) も MSI を示す幾つかの散発性大腸がんにおける MLH1 遺伝子の欠失にかかわっている。⁶

ここ 10 年の間、「鋸歯状ポリープ経路」が同定され、結腸がんにおいて機構的に重要であることが明らかにされてきている。この経路は右側結腸の過形成ポリープから始まり、鋸歯状腺腫を経て、浸潤性がんとなるもので、MSI と関連する。¹⁰ この鋸歯状ポリープ経路において、MLH1 蛋白質の消失およびそれに続く MSI の獲得は後期段階で起きる。¹¹ RAS-RAF-MEK-ERK-MAP キナーゼシグナル伝達系の恒常的な活性化は、主に BRAF 遺伝子の、そしてより少ない程度で KRAS 遺伝子の突然変異によって引き起こされるが、この鋸歯状ポリープ経路に従って起きる結腸発がん過程の早期の事象の一つとして認識されている。¹² これらの遺伝子変異に加え、K-Ras に結合してアポトーシスシグナルを制御する因子である RASSF2 の消失、これは同遺伝子プロモーターのメチル化によってもたらされるが、この消失が大腸発がんにおける MAP キナーゼシグナル伝達系の活性化において重要であることが明らかにされてきている。^{13,14,15}

この論文で我々は、原爆被爆者で発生した大腸がんに関する分子腫瘍学的研究および MSI 表現型の中間報告を行う。

材料と方法

研究対象者

被爆者から発生した大腸がんの分子解析のため、1986 年から 2001 年の間に広島で外科あるいは内視鏡的切除を受けた大腸がん 35 症例のホルマリン固定パラフィン包埋組織を、厚生労働省委託研究「原爆症に関する調査研究班」より、臨床疫学的情報と併せて連結不可能匿名化され

た上で、提供を受けた。

この研究は広島大学医学部倫理委員会、および放影研の人権擁護調査委員会ならびに遺伝子研究に関する倫理委員会の承認の下に行われている。この解析に用いた原爆放射線量は最近導入された DS02 システムを用いて推定されている。¹⁶

DNA の調整

ヘマトキシリン-エオジン染色を行った組織切片を用いて、病理学者 (RI) が病理組織型の検討を行った。2 症例については、非腫瘍部組織が十分量得られなかった。5 μm 厚の組織切片を Hemo-De (ファルマ、日本、東京) で脱パラフィン化を行い、メチルグリーン (シグマアルドリッチ、米国ミズーリ州セントルイス) で染色し、マニュアルあるいはレーザーマイクロダイセクション・システム AS LMD (ライカ、ドイツ、ウェツラー) を用いて分取を行った。DNA はマイクロダイセクションを行った非腫瘍部組織あるいは腫瘍部組織より QIAamp DNA マイクロキット (キアゲン、ドイツ、ヒルデン) を用いて抽出した。

マイクロサテライト不安定性の検出

MSI の程度を決定するために、米国国立がん研究所 (NCI) で開催された MSI に関するワークショップで推奨された五つのマイクロサテライトマーカー (BAT25、BAT26、

D2S123、D5S346 および D17S250) の解析を行った。¹⁷ また、MSI に関する最近の NCI ワークショップでの勧告に従い、¹⁹ もう一つのモノヌクレオチド繰り返しマーカー NR-21¹⁸ の解析も行った。ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) は、5 pmoles 非標識プライマー、5 pmoles 蛍光標識プライマー、250 μM dNTP、0.5 U AccuSure DNA ポリメラーゼ (バイオライン、英国ロンドン)、10 ng DNA および 1× 反応バッファ (メーカー供与) を含む 20 μl の反応液中で行った。PCR の条件は、初期変性 (95°C、10 分)、その後 60 サイクル (95°C で変性 15 秒、アニーリング 15 秒、72°C で伸長 15 秒) である。プライマーの配列およびアニーリング温度については補表 1 にまとめてある。蛍光標識した PCR 増幅産物は、CEQ DNA サイズスタンダードキット 400 (ベックマンコルター、米国カリフォルニア州フラートン) と一緒に DNA シークエンサー CEQ8000 (ベックマンコルター) を用いたキャピラリー電気泳動を行った。マイクロサテライトは、非腫瘍組織のものとは比べ、同一検体における腫瘍組織の増幅産物が 1 個以上の新たなバンドが存在していた場合、不安定と判定した。腫瘍組織は、40% 以上の増幅マーカーが不安定であった時は MSI-H と、40% 未満の増幅マーカーが不安定であった時は MSI-L と、いずれのマーカーも不安定でなかった時には MSS と判定した。

表 1. 研究対象者の臨床病理学・疫学的特徴

		本研究	LSS*	LSS**	P†
性	男性 (n)	13			
	女性 (n)	22			
組織	結腸 (n)	24	457		0.2
	直腸 (n)	11	351		
部位	近位 (n)	11			
	遠位 (n)	24			
組織型	高分化 (n)	10		80	0.5
	中分化 (n)	18		105	
	低分化/粘液がん (n)	7		30	
術時年齢	平均 (年)	73.3			
	標準偏差	9.4			
	範囲 (年)	53, 91			
被爆時年齢	平均 (年)	25.2			
	標準偏差	10.8			
	範囲 (年)	3, 48			
被曝後時間	平均 (年)	48.1			
	標準偏差	4.6			
	範囲 (年)	41, 56			
放射線量	中央値 (mGy)	26			
	範囲	1, 2140			
	4 分位範囲	128			

* データはがん発症に関する LSS 報告書 (1958-1987) による。¹

** データは被爆者大腸がんの病理報告書 (1955-1980) による。³²

† カイ二乗検定。

BRAF および **KRAS** 遺伝子変異の検出

600 番目のコドン、バリンがグルタミン酸に置換する **BRAF** 遺伝子変異 (**BRAF**^{V600E}) は、先に記述したように、*TspRI* (ニューイングランドバイオラボ、米国マサチューセッツ州イプスウィッチ) を用いた制限断片長多型 (RFLP)、および直接塩基配列により決定した。²⁰ **KRAS** 遺伝子のエクソン 2 領域を PCR により増幅した。PCR は、5 pmol プライマー、250 μM dNTP、0.5 U AccuSure DNA ポリメラーゼ (バイオライン)、10 ng のゲノム DNA、および 1× 反応バッファ (メーカー供与) を含む 20 μl 反応液で行った。PCR 条件は、初期変性 (95°C、10 分)、その後 (95°C で変性 15 秒、アニーリング 15 秒、72°C で伸長 15 秒) のサイクルを行った。第 1 段階の PCR は、KR12-4Fa: 5'-CCT GCT GAA AAT GAC TGA ATA TAA-3' および KR12-2R: 5'-AAT GAT TCT GAA TTA GCT GTA TCG-3' というプライマーを用いて、60 サイクル行った。第 1 段階 PCR 産物を MilliQ 水で 1/1000 に希釈し、M13M3KRASF001: 5'-GTA AAA CGA CGG CCA GTT GAA AAT GAC TGA ATA TAA ACT TGT G-3' および M13RVNKRASR001: 5'-TGT GGA ATT GTG AGC GGG CTG TAT CGT CAA GGC ACT C-3' というプライマーを用いて 25 サイクルのネステッド PCR にかけて。下線を引いた配列は、M13 系ベクター由来のものである。PCR 産物は MinElute PCR 精製キット (キアゲン) を用いて精製した。この精製した断片の配列決定は、CEQ Dye ターミネーターサイクル・シーケンシング (DTCS) クイックスタートキット (ベックマンコールター)、およびプライマーとして M13priM3: 5'-GTA AAA CGA CGG CCA GT-3' あるいは M13RVN: 5'-TGT GGA ATT GTG AGC GG-3'、そして DNA シークエンサー CEQ8000 を用いて行った。

MLH1 および **RASSF2** 遺伝子の DNA メチル化の解析

MLH1 および **RASSF2** 遺伝子のメチル化は、combined bisulfite restriction analysis (COBRA) 法を用いて決定した。²¹ 200 ng の DNA を EZ DNA メチレーションキット (ザイモリサーチ、米国カリフォルニア州オレンジ) を用いて、バイサルファイト処理し、精製を行った。バイサルファイト変換済み DNA 10 ng を、セミネステッド PCR にかけて。PCR は 5 pmol プライマー、250 μM dNTP、0.5 U AccuSure DNA ポリメラーゼ、10 ng のバイサルファイト変換済み DNA、および 1× 反応バッファ (メーカー供与) を含む 20 μl の反応液で行った。PCR の条件は、初期変性 (95°C、10 分) の後、サイクル (95°C で変性 15 秒、アニーリング 15 秒、72°C で伸長 15 秒) を第 1 段

階は 55 サイクル、第 2 段階は 30 サイクル行った。**MLH1** 遺伝子については、第 1 段階 PCR は MehMLH1F7: 5'-AAA AAY GAA TTA ATA GGA AGA GYG GAT-3' および MehMLH1R12: 5'-CCT AAA ACR ACT ACT ACC CRC TAC CTA A-3' プライマーを用いて 60 サイクル、その後、第 2 段階 PCR を MehMLH1F7 および MehMLH1R11: 5'-CTA AAA CRA CTA CTA CCC RCT ACC TAA AAA-3' を用いて行った。**RASSF2** については、第 1 段階 PCR を MeRASSF2F1: 5'-GGY GGG AGT TTG GAY GAG T-3' および MeRASSF2R1: 5'-CCT CCC TCC CAA ACA ATA CTA-3' プライマーを用いて、続いて第 2 段階 PCR を MeRASSF2F1 および MeRASSF2R2: 5'-TCC CTC CCA AAC AAT ACT ATA ACT A-3' を用いて行った。このメチル化の解析に用いたプライマーはすべて MethPrimer を用いて設計した。²² PCR 産物は、**MLH1** 遺伝子の場合 *MluI* (フェルメンテス、リトアニア、ヴィルニウス) で、**RASSF2** の場合は *HpyCH4 IV* (ニューイングランドバイオラボ) の制限酵素を用いて消化した。未消化および消化 PCR 産物は 12% のポリアクリルアミドゲル電気泳動を行った。SYBR ゴールド核酸ゲル染色液 (インビトロジェン、米国カリフォルニア州カールスバッド) で染色後、UV 照射下で ChemImager 5500 (アルファイノテック、米国カリフォルニア州サンレアンドロ) を用いて可視化した。

DNA ミスマッチ修復酵素遺伝子 **MLH** および **MSH2** におけるヘテロ接合性消失の解析

MLH1 および **MSH2** 遺伝子における LOH は、マイクロサテライトマーカーあるいは一塩基置換 (SNP) に基づく 3 種類の方法により評価を行った。**MLH1** 遺伝子の解析には 3 種類のマイクロサテライトマーカー *D3S1611*、*D3S1007* および *D3S1561* を、一方、**MSH2** 遺伝子は *D2S378*、*D2S391* および *D2S136* を用いた。プライマーセットとアニーリング温度については補表 2 に示してある。PCR 反応およびオートシーケンサーを用いた検出方法は、MSI 検出で記述した通りである。

MLH1 遺伝子の 5' 側に位置する SNP 座位 rs9857252、s1800734 および rs4535177、そして **MSH2** 遺伝子内の rs2347794、rs3771274、rs6726691 および rs2042649 を含む DNA 断片の増幅を行った。SNP の検出は、rs4535177 を除いて RFLP 法により行った。プライマーセット、アニーリング温度、制限酵素は補表 3 に示す。SNP に感受性を持つ制限酵素で消化した後、処理済み断片を 12% ポリアクリルアミドゲル電気泳動にかけて。制限酵素 *HhaI*、*PvuII* および *HindIII* はニューイングランドバイオラボより、*TasI* および *HpyCH4 V* はフェルメンテスよ

表 2. MSI 状態と臨床病理学・疫学的因子との関連

		MSS (n=15)	MSI-L (n=13)	MSS/MSI-L (n=28)	MSI-H (n=5)	P
性	男性 (n)	8	5	13	0	0.1*
	女性 (n)	7	8	15	5	
組織	結腸 (n)	9	8	17	5	0.1*
	直腸 (n)	6	5	11	0	
部位	近位 (n)	4	2	6	5	0.002*
	遠位 (n)	11	11	22	0	
組織型	高分化 (n)	5	5	10	0	0.004**
	中分化 (n)	9	6	15	1	
	低分化/粘液がん (n)	1	2	3	4	
被爆時年齢	平均 (年、標準偏差)	72.7 (9.0)	73.2 (10.9)	73.0 (9.7)	71.0 (5.3)	0.7†
術時年齢	平均 (年、標準偏差)	23.7 (10.2)	25.8 (12.1)	24.6 (11.0)	21.0 (4.7)	0.5†
被爆後時間	平均 (年、標準偏差)	49.1 (4.5)	47.5 (4.2)	48.3 (4.4)	48.2 (6.3)	1.0†

* MSS/MSI-L および MSI-H 間でのフィッシャー正確検定。

** MSS/MSI-L および MSI-H 間の比較をマン-ホイットニー-U 検定で行った。

† スチューデント t 検定。

表 3. MLH1 遺伝子メチル化と臨床病理学・疫学的因子および MSI 状態との関連

		MLH1		P
		非メチル化 (n=30)	メチル化 (n=5)	
性	男性 (n)	12	1	0.6*
	女性 (n)	18	4	
組織	結腸 (n)	20	4	1.0*
	直腸 (n)	10	1	
部位	近位 (n)	7	4	0.026*
	遠位 (n)	23	1	
組織型	高分化 (n)	10	0	0.031**
	中分化 (n)	16	2	
	低分化/粘液がん (n)	4	3	
被爆時年齢	平均 (年、標準偏差)	74.0 (9.8)	69.6 (5.8)	0.3†
術時年齢	平均 (年、標準偏差)	25.7 (11.3)	22.2 (7.1)	0.5†
被爆後時間	平均 (年、標準偏差)	48.2 (4.6)	47.4 (5.3)	0.7†
MSI	MSS/MSI-L (n)	26	2	0.017*
	MSI-H (n)	2	3	

* フィッシャー正確検定。

** マン-ホイットニー-U 検定。

† スチューデント t 検定。

り購入した。SNP に関する情報は米国国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) から入手した。rs4535177 については、テトラプライマー変異抵抗性増幅 (ARMS) 法を利用して、多型の検出を行った。²³ 第 1 段階 PCR は、10 ng DNA、5 pmoles プライマー-Rs4535177OF1: 5'-GAT TAT TTC ACT GGT GGT ATT GGA TT-3' および Rs4535177OR1: 5'-ACC TTT TCC CTT TGT TTT CCC-3'、250 μM dNTP、0.5 U AccuSure DNA ポリメラーゼおよび 1× 反応バッファを含む 20 μl の反応液中で行った。PCR の条件は、初期変性 (95°C、10 分) の後、65 サイクル

(95°C で変性 30 秒、60°C でアニーリング 30 秒、72°C で伸長 30 秒) である。第 1 段階 PCR 産物を MilliQ 水で 1,000 倍に希釈した後、第 2 段階 PCR は、1.5 pmoles Rs4535177OF1 および Rs4535177OR1、15 pmoles Rs4535177IF1 : 5'-GGA TTT CTG GCC ATT TCA CA-3' および 100 pmoles Rs4535177IR1: 5'-ACA AAA CCA CCT GGC TTG AC-3' の各プライマーを用いて行った。PCR 条件は初期変性 (95°C、10 分) の後、5 サイクル (95°C で変性 30 秒、65°C でアニーリング 30 秒、72°C で伸長 30 秒、1 サイクルごとに 1°C ずつアニーリング温度を低下させ

る)、そして 30 サイクル (95°C で変性 30 秒、60°C で 30 秒、72°C で伸長 30 秒) である。PCR 産物は 12%ポリアクリルアミドゲル電気泳動にかけた。

統計解析

連続変数はスチューデント t 検定で比較した。分割表における比率の差は、フィッシャーの正確検定、あるいはカイ二乗検定で評価した。2 群間における連続あるいはカテゴリ化した変数のノンパラメトリックな比較は、マンホイットニーU 検定を用いた。3 群間における連続変数のノンパラメトリックな傾向の評価は、ボンフェローニ検定で行った。統計解析は SPSS ソフトウェア (ver. 12.0J) および R 言語 (統計計算のための言語環境、ver. 2.3.1)²⁴ を用いて行った。

結果

被爆者で発生した大腸がんの臨床病理学・疫学的特徴

研究対象者の臨床病理学・疫学的特徴を表 1 に示す。粘液がん/低分化がんの頻度 (20.0%) は、1950-1980 年の間に診断された LSS 対象者で発生した大腸がん患者に関する以前の報告における頻度 (13.6%) に比べ、わずかに

高い値を示したが、有意な差は認められなかった。被爆後の平均年数は 48.1 年であった。

MSI と放射線被曝との関連

まず最初に我々は、腫瘍部・非腫瘍部の組織がいずれも入手可能であった被爆者の大腸がん 33 症例の MSI 状態について決定した。MSI を生じたマイクロサテライトマーカの代表的な解析結果を図 1 に示す。その結果、MSI-H の症例が 5 例見付き、全例女性であった (表 2)。MSI 状態は近位結腸での発生および粘液がん/低分化がんの組織型と有意に関連しており (それぞれ $P = 0.002$ および $P = 0.004$, 表 2)、これは散発性大腸がんの以前の報告と一致していた。²⁵ 特に、MSI-H 大腸がん症例の被曝放射線量の中央値は、MSS/MSI-L 症例のものに比べて有意に高く (232 vs. 21 mGy, $P = 0.042$, マンホイットニーU 検定、図 2)、放射線被曝と MSI との関連の可能性を示唆する。

MSI の原因となる遺伝子変化

MSI を獲得する原因となる分子事象を調べるために、我々はまず、プロモーター近傍領域 (-231 から -228 bp)

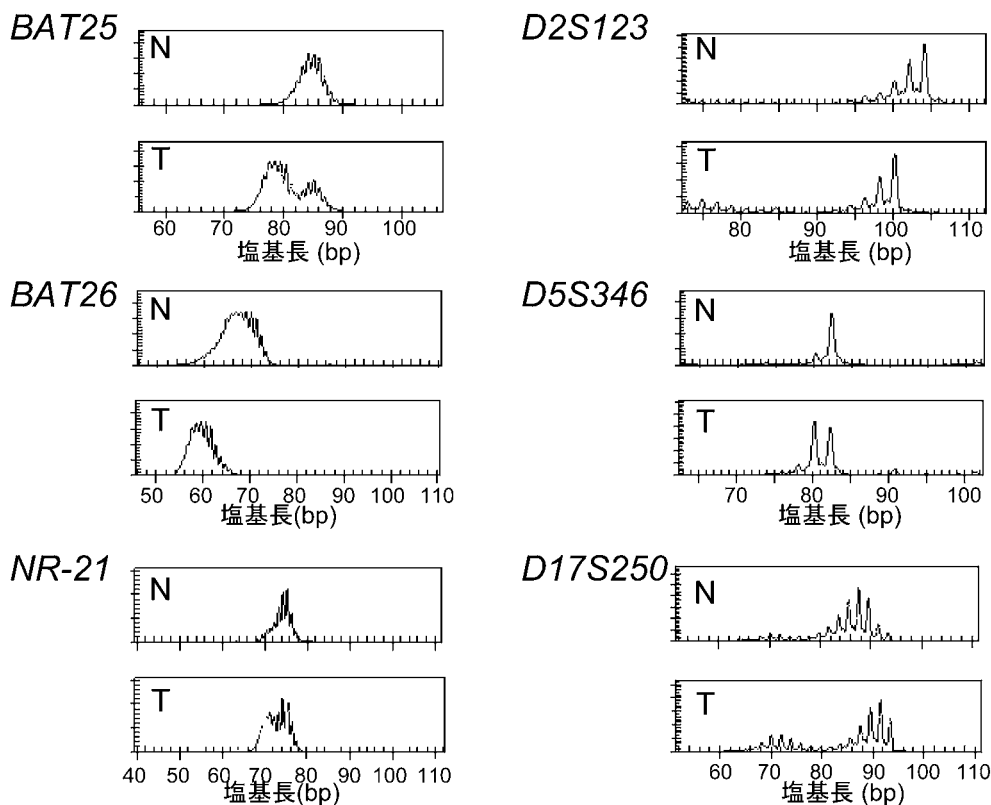


図 1. MSI を呈するマイクロサテライトマーカの波形。腫瘍部および非腫瘍部から抽出した DNA から増幅した傾向標識断片の代表的な波形パターンを示す。N は非腫瘍部、T は腫瘍部。

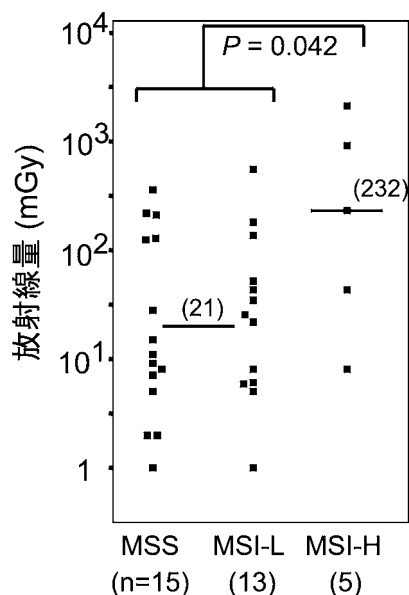


図 2. 放射線量と MSI の関連。それぞれの患者の線量分布を MSI 状態別にプロットした。カッコ内の数字は中央値を示す。MSS/MSI-L および MSI-H 間での比較を、マン-ホイットニー-U 検定によって行った。

における *MLH1* 遺伝子 CpG ジヌクレオチドのメチル化解析を行った。*MLH1* 遺伝子メチル化の COBRA 法による解析の代表的な結果を図 3A に示す。*MLH1* 遺伝子のメチル化は 5 症例で認められ、発生部位および組織型と有意に関連していた (それぞれ $P = 0.026$ および $P = 0.031$ 、表 3)。更に重要なことに、*MLH1* 遺伝子がメチル化されている症例の線量中央値は、非メチル化のものに比べ高い傾向を示した (134 対 19 mGy, $P = 0.059$ 、図 4)。この遺伝子のメチル化は、本研究においても MSI 状態と関連していた ($P = 0.017$ 、表 3)。特に 3 症例については、*MLH1* 遺伝子のメチル化と MSI-H 表現型を同時に示した。

DNA のメチル化に加え、*MSH2* と共に、*MLH1* 遺伝子座位における LOH についても解析を行った。LOH 検出の代表的な結果を図 5 に示す。MSI-H を呈した全 5 症例で *MLH1* の LOH が認められたが、一方で 1 症例のみが、*MSH2* 遺伝子座で LOH を示した (表 4)。これらのデータより、被爆者患者における MSI の発生には、主に *MLH1* 遺伝子のエピジェネティックならびにジェネティックな変化が寄与することが示唆される。

Ras シグナルに関連した遺伝子変化

放射線被曝が MSI に関連した初期の分子事象と関連しているかどうかについて明らかにするために、*BRAF* 遺伝子コドン 600 および *KRAS* 遺伝子コドン 12、13 の変異、

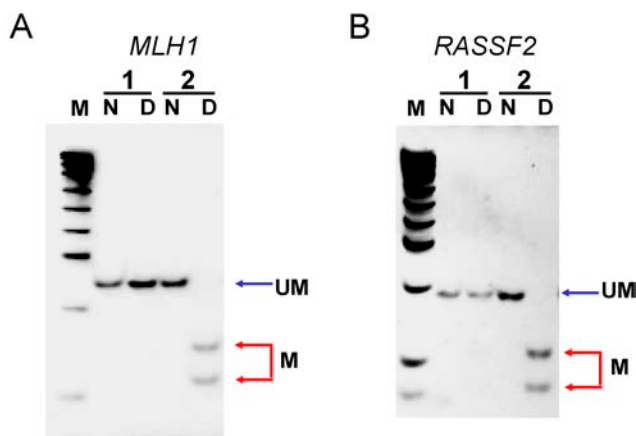


図 3. *MLH1* および *RASSF2* 遺伝子の COBRA 法によるメチル化の解析。バイサルファイト変換した DNA を用いて、COBRA 法を行った。M はメチル化、UM は非メチル化。代表的な結果を示す。試料 #1 はメチル化を示していないが、試料 #2 はメチル化を呈している。(A) *MLH1* 遺伝子のメチル化解析。N は非切断、D は制限酵素 *Mlu* I による切断後。(B) *RASSF2* 遺伝子のメチル化解析。N は非切断、D は制限酵素 *Hpy* CH4 IV による切断後。

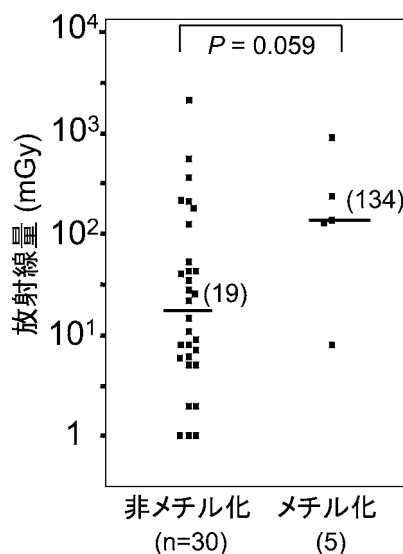


図 4. 線量と *MLH1* 遺伝子メチル化との関連。各患者の放射線量をメチル化状態別にプロットした。M はメチル化、UM は非メチル化。カッコ内の数字は中央値を示す。UM 対 M 間での比較をマン-ホイットニー-U 検定で行った。

ならびに *RASSF2* 遺伝子のメチル化について解析を行った。*RASSF2* 遺伝子メチル化検出の代表的な結果を図 3B に、*KRAS* 遺伝子コドン 12、13 の変異検出の代表的な結果を図 6 に示す。*KRAS* 遺伝子変異の頻度とタイプを、日本人一般集団の大腸がんのデータ²⁶ と共に、表 5 に示す。要約すると、変異タイプの分布に有意な差は認められなかった。

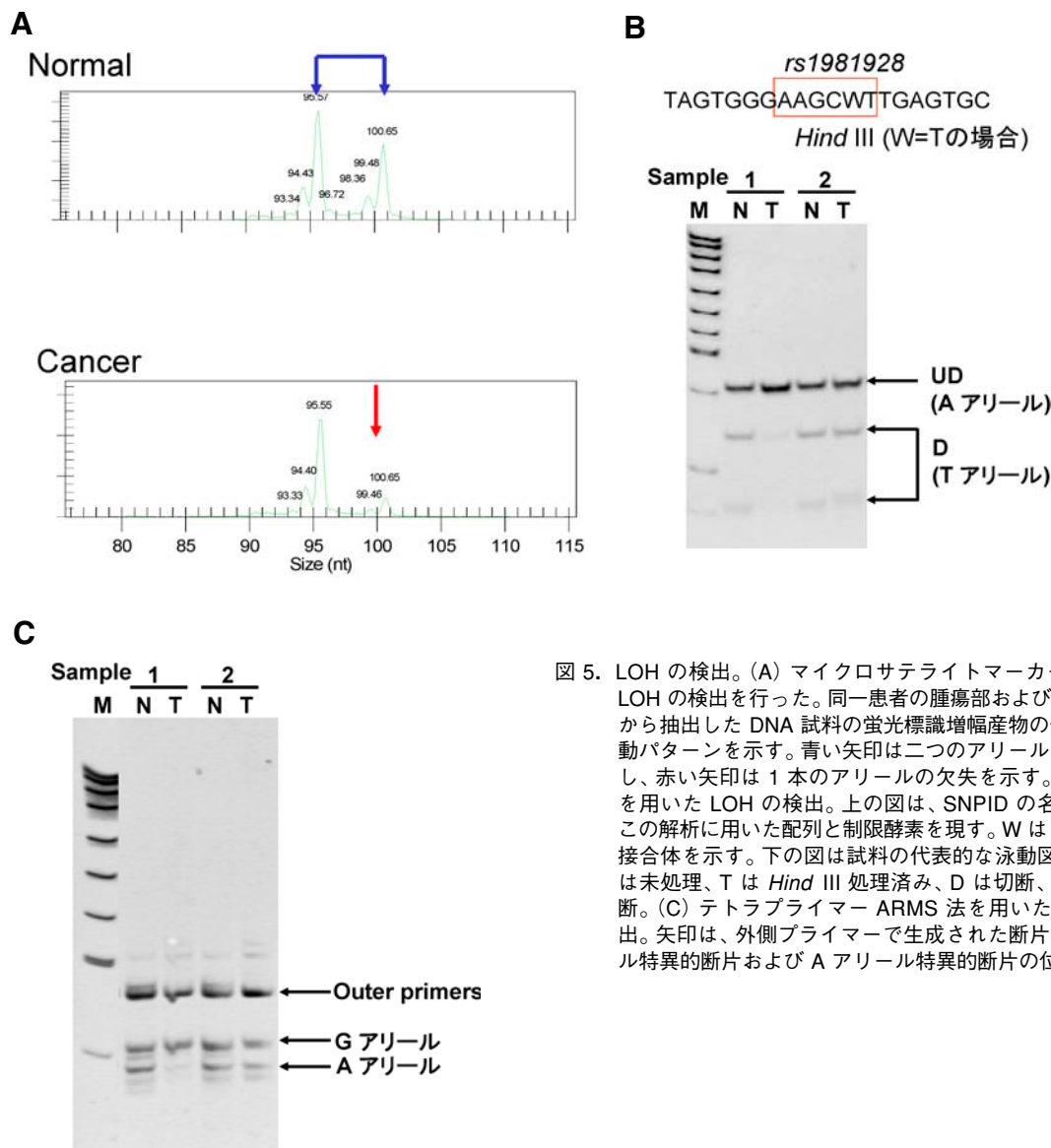


図 5. LOH の検出。(A) マイクロサテライトマーカーを用いて LOH の検出を行った。同一患者の腫瘍部および正常部組織から抽出した DNA 試料の蛍光標識増幅産物の代表的な泳動パターンを示す。青い矢印は二つのアレルの位置を示し、赤い矢印は 1 本のアレルの欠失を示す。(B) RFLP を用いた LOH の検出。上の図は、SNPID の名称および、この解析に用いた配列と制限酵素を現す。W は A/T ヘテロ接合体を示す。下の図は試料の代表的な泳動図を示す。N は未処理、T は *Hind* III 処理済み、D は切断、UD は非切断。(C) テトラプライマー ARMS 法を用いた LOH の検出。矢印は、外側プライマーで生成された断片、G アレル特異的断片および A アレル特異的断片の位置を示す。

被爆者の大腸がん 35 症例における *RASSF2* 遺伝子のメチル化および *KRAS* および *BRAF*^{V600E} 変異の結果を表 6 に示す。大腸がんにおける *KRAS* および *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異の間で相互の排他性が複数のグループから繰り返し報告されているが、^{27,28,29,30} 今回解析した 35 症例中、

表 4. MSI-H 大腸がん 5 症例における DNA 修復酵素遺伝子の LOH とメチル化

症例	MLH1 メチル化	MLH1 LOH	MSH2 LOH
A	メチル化	欠失	欠失
B	メチル化	欠失	保持
C	メチル化	欠失	保持
D	非メチル化	欠失	保持
E	非メチル化	欠失	保持

KRAS と *BRAF*^{V600E} の変異を同時に有する症例が 1 例見いだされた (表 6)。

次に、これら *KRAS*、*BRAF*^{V600E}、および *RASSF2* 遺伝子変化と放射線量との関連について検討した。まず、これらの遺伝子変化のいずれかを有する大腸がん症例の線量中央値は、いずれの変化をも有さない症例のものに比べ、有意に高かった (86 vs. 9 mGy、*P* = 0.041、図 7A)。更に、遺伝子変化の数が増えるにつれて、被曝線量が有意な増加傾向を示した (*P* = 0.016、図 7B)。

この Ras シグナルに関連した遺伝子変化の状態は、MSI のみならず *MLH1* 遺伝子のメチル化とも密接に関連していた (それぞれ *P* = 0.044 および *P* = 0.045、表 7)。実際、すべての MSI-H を呈する症例および *MLH1* 遺伝子のメチ

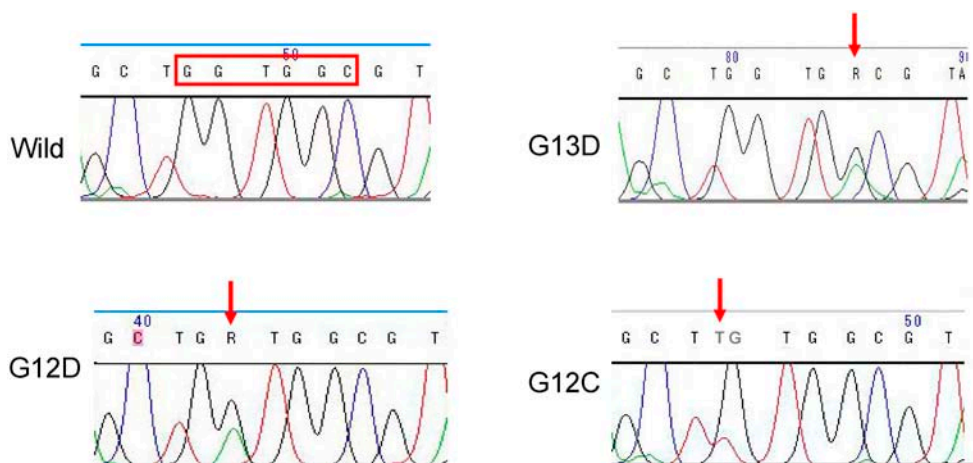


図 6. KRAS 遺伝子変異の検出。コドン 12、13 を含む PCR 断片の直接塩基配列決定を行った。代表的な結果を示す。G12D はコドン 12 の Gly が Asp に置換、G13D はコドン 13 の Gly が Asp に置換、G12C はコドン 12 の Gly が Cys に置換。矢印は変異のあるヌクレオチドの位置を示す。

ル化を有する症例は、これらの変化を少なくとも一つは有していた。これらのデータより、放射線被曝が被爆者における MSI に関連した大腸発がん経路における初期の分子事象に影響を与えることが暗示される。

考 察

本研究で、我々は初めて、原爆被爆者で発生した大腸がん (1986-2001 年) において、MSI-H 表現型と被曝線量高値との関連を見いだした (図 2)。MSI-H 表現型と粘液がん/低分化がんの組織型との関連は、散発性がんによく知られているところであるが、⁵ 今回の我々の研究対象者でも認められた (表 2)。本研究の粘液がん/低分化がんの頻度 (7/35、20%) は、以前の病理報告書 (1955-1980 年) における頻度 (13.6%) に比べてわずかに高い値を示し、更に興味深いことに、一般日本人集団で報告されてい

るもの (83/764、10.9%)³¹ に比べ、有意に高い傾向を示した。この後者の結果は 1955 年から 1980 年の間に診断された被爆者における大腸がんに関する以前の病理報告と異なっており、この報告では、病理組織型と被曝線量との間に明らかな関連は認められなかった。³²

放射線関連がんにおける粘液がん/低分化がんが示す高頻度は、骨盤照射後に発生した大腸がんでも報告されている。⁴ この報告の症例の場合、放射線治療後の期間は、中央値が 20 年で、5 年から 40 年と単調に分布している。このうち、粘液がん/低分化がんの組織型を示す大腸がんの放射線治療後の発症までの期間は、高分化/中分化のものに比べ、有意に長かった (27 vs. 20 年)。⁴ 日本人一般集団における粘液がん/低分化がんの組織型を示す大腸がんの割合は診断時年齢群によって変わらないことから、³¹ ここで見られる粘液がん/低分化がんの放射線治療

表 5. 被爆者および一般日本人集団から発生した大腸がん患者における遺伝子変異タイプ頻度の比較

置 換		本研究		一般日本人*		P**
アミノ酸	ヌクレオチド	(n)	(%)	(n)	(%)	
G12D	G35A	4	11.4	30	12.7	0.8
G12V	G35T	1	2.9	15	6.4	
G12S	G34A	0	0	5	2.1	
G12A	G35C	1	2.9	4	1.7	
G12C	G34T	1	2.9	2	1.2	
G13D	G38A	1	2.9	12	5.1	
その他	その他	0	0	4	1.7	
変異なし		27	77	162	69.1	
計		35	100	234	100	

* データは長坂らの報告による。²⁶

** 2×8 分割表に対するフィッシャー正確検定。

表 6. 被爆者大腸がん 35 症例における Ras シグナルに関連した遺伝子変化のまとめ

		RASSF2						
		非メチル化			メチル化			
		BRAF ^{V600E}		計	BRAF ^{V600E}		計	
		変異なし	変異あり		変異なし	変異あり		
KRAS	変異なし (n)	17	1	18	7	2	9	27
	変異あり (n)	6	1	7	1	0	1	8
計 (n)		23	2	25	8	2	10	35

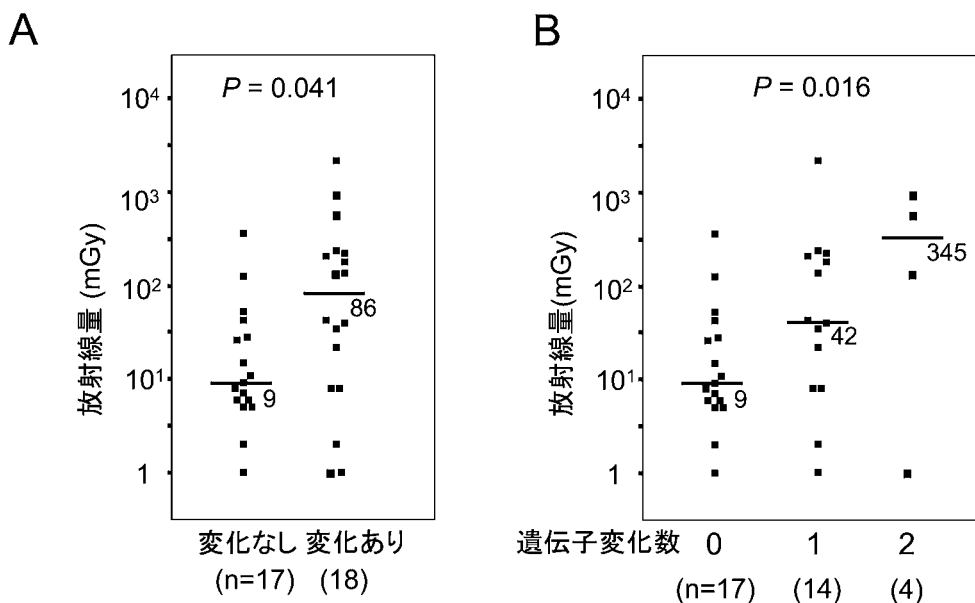


図 7. Ras シグナルに関連した遺伝子変化と放射線量の関連。(A) 各患者の線量分布を遺伝子変化の有無別にプロットした。カッコ内の数字は中央値を示す。変異の有無間での比較をマン-ホイットニー U 検定で行った。(B) 各患者の線量分布を遺伝子変化数別にプロットした。3 群間での放射線量の増加傾向はヨンキー-テルプストラ検定 (片側) で検討した。

表 7. Ras シグナル関連遺伝子変化と MLH1 遺伝子メチル化あるいは MSI 状態との関連

		Ras シグナル関連遺伝子変化 [†]		P _{trend}	P
		なし	あり		
MLH1 メチル化	UM (n)	17	13	0.045**	
	M (n)	0	5		
MSI	MSS (n)	9	6	0.040*	0.044**
	MSI-L (n)	7	6		
	MSI-H (n)	0	5		

[†] Ras シグナル関連遺伝子変化は、BRAF^{V600E} ならびに KRAS 遺伝子コドン 12、13 の変異および RASSF2 遺伝子のメチル化によって評価を行った。

* コクラン-アーミテージ検定。

** MSS/MSI-L および MSI-H 間でのフィッシャー正確検定。

後の期間が長いことは、単に粘液がん／低分化がんの組織型を持つがんの発症時年齢が遅いために生じているのではなく、放射線関連がんの一つの特徴によるものであろう。他臓器のがんの放射線治療後に発生した二次原発大腸がんのほか、健康人の放射線治療によって発症した放射線関連がんの報告がある。第二次世界大戦時にアウシュビッツ捕虜収容所で3名の10代の健康なユダヤ人が、不妊実験の一部として高線量の単照射を受けた。放射線照射後40年が経過して、彼女らは大腸がん罹患した。³³

被爆者の大腸がんにおいて、放射線被曝とRasシグナルに関連した遺伝子変化との関連が認められた(図7)。この結果は、MSI表現型と密接に関連する鋸歯状ポリープ経路による大腸がん初期段階にも放射線が影響することを示唆する。

我々の知る限りにおいて、今日まで、放射線関連大腸がんの分子腫瘍学的解析に関する報告は一報のみである。この研究は放射線治療関連大腸がん5症例のジェネティックな解析で、MSIは認められなかった。³⁴ しかしながら、留意すべき点として、この解析対象には粘液がん／低分化がんが含まれておらず、また放射線治療後の期間も比較的短いものである。すなわち、これらの時間は、我々の今回の解析における被曝からの平均年数(48.1年)および骨盤照射後発症した粘液がん／低分化がんの放射線治療後発症までの期間の中央値(27年)⁴に比べて時、中央値が14年で、12年から26年の間である。

これらの観察結果を考えると、被爆者のものを含め、放射線関連大腸がんの病理学および分子的特徴をよりよく理解する上で追跡期間の延長が不可欠であると思われる。

MLHI遺伝子のメチル化と線量との関連がこの研究で認められた(図4)。また、MSI-H表現型を有する全5症例でMLHI遺伝子のLOHが認められた(表4)。更に、Rasシグナルに関連した遺伝子変化も線量との関連が認められた(図7)。これらの結果から、放射線被曝と遺伝子変化との関連が示唆される。電離放射線による体細胞変異、欠失および染色体異常を含む晩発性遺伝子変化の誘導が、複数の*in vitro*研究によって明らかにされている。³⁵ すなわち、放射線誘発晩発性変異が、長期間にわたる継代歴を持つ樹立細胞株の子孫細胞、乳腺上皮、そして造血細胞で検出されている。^{36,37,38} 今日までに、分泌性因子、ギャップ結合因子、反応性酸素分子種(ROS)のような幾つかの因子および過程が、*in vitro*研究により放射線照射後に生じる伝播性変化を引き起こすシグナルの媒介因子として提唱されている。^{39,40,41} 更に、1995-2001年に診断された

被爆者の骨髄異型性症候群患者におけるAML1遺伝子の変異頻度は、放射線治療を受けていない一般集団患者のものより有意に高かった。⁴² これらの結果と我々の結果を考え合わせると、大腸がんを含め、被爆者のがん発生において役割を果たす遺伝子変化が放射線によって誘発されることが示唆される。

放射線の全体的な低メチル化の誘導に対する影響は*in vitro* および*in vivo*の実験で明らかにされている。^{43,44} 一方、最近の研究では、培養細胞ならびにマウスに照射することにより、特定の遺伝子の高メチル化を誘導することも示されている。^{45,46} これらの放射線による逆向きのエピジェネティックな変化の観察は、がん組織における全体的な低メチル化と遺伝子特異的メチル化が同時に起きていることと類似する。⁴⁷ 興味深いことに、マヤックのプルトニウム被曝労働者から発生した肺腺がんにおいて、p16遺伝子メチル化の頻度がプルトニウム線量に応じて、有意に上昇していた。⁴⁸ 将来、量依存性の比較テストが、原爆被曝関連大腸がん症例についてここで報告した分子事象を用いて行われるべきであるが、これは十分なサンプル数が確保された時にのみ可能となる。

被爆者において結腸がんの発生しやすさを説明する因子は何かあるだろうか? 最近の前向きコホート内症例対照研究により、炎症マーカーC反応性蛋白質(CRP)で測定した低レベルの慢性的な炎症と、大腸がん、特に直腸でなく結腸がんの発症との関連が見いだされており、^{49,50} 低レベルの炎症が直腸よりも結腸にがんを発生しやすい要因の一つであることが示唆される。被爆者の成人健康調査(AHS)集団研究において、CRPレベルと放射線量との強い関連が報告されており、CRPレベルは、推定原爆放射線量の1Gy当たり31%上昇する。⁵¹ 慢性の炎症はROSの持続的な産生を促す。⁵² ごく最近、炎症とDNAメチル化状態変化との間の機構的な関連が提唱された。すなわち、炎症性細胞から放出される次亜塩素酸(HCIO)によるシトシン残基の塩素化で生じる5-クロロシトシンが、5-メチルシトシンを模倣して、DNMT1により相補鎖の反対側に位置するCpG配列にあるシトシン残基にメチル基を転移する。⁵³ これらの結果と我々の結果を考え合わせ、我々は原爆放射線によって生じる慢性の低レベルな炎症が、被爆者において、直腸よりも結腸がんを発生しやすくする因子の一つではないかと仮定している。

図8に被爆者における放射線関連大腸がんの発生に関する我々の仮説をまとめている。放射線に被曝した細胞で直接的に、あるいは慢性の炎症を介して間接的にROSを誘導し、遺伝的不安定性により、大腸がん、特に鋸歯状ポリープ経路に関連するものに関連した遺伝子の変異

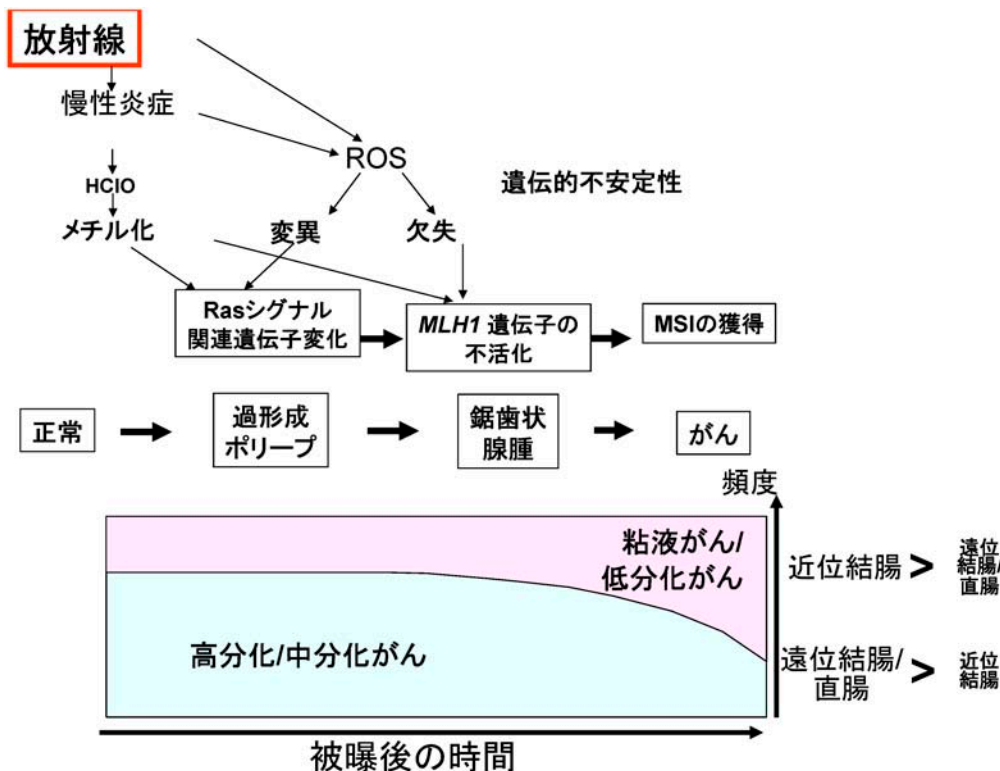


図8. 原爆被爆者における放射線関連大腸がん発生の仮説の概要

や欠失の蓄積を引き起こす。放射線誘導炎症は HClO の産生も引き起こし、この経路に関連した遺伝子のメチル化を誘導する。浸潤性がんとなるには、数十年という長い期間を要するであろう。その結果として、粘液がん/低分化がんと高分化/中分化がんの比率が被曝後の時間により異なってくるであろう。この仮説を検証するためには、被爆者で発生した過形成ポリープや鋸歯状腺腫のような前がん病変における分子変化の解析が必要となるであろう。このような組織は、1985 年まで放影研で収集されて

いた剖検試料として入手可能である。

以上をまとめると、これまでに得られた結果により、被爆者の大腸発がんにおいて、放射線被曝が MSI 状態およびそれに関連したエピジェネティックならびにジェネティックな変化に影響することが暗示されるが、更に多くの症例での解析が必要である。

(注：補表は求めに応じて入手可能となる。)

参考文献

1. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Izumi S, Preston DL. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 137:S17-67, 1994.
2. Slaughter DP, Southwick HW. Mucosal carcinomas as a result of irradiation. *AMA Arch Surg* 74:420-9, 1957.
3. Castro EB, Rosen PP, Quan SH. Carcinoma of large intestine in patients irradiated for carcinoma of cervix and uterus. *Cancer* 31:45-52, 1973.
4. Narui K, Ike H, Fujii S, Nojiri K, Tatsumi K, Yamagishi S, Saito S, Kunisaki C, Imada T, Nozawa A, Ohki S, Ota M, Ichikawa Y, Shimada H. A case of radiation-induced rectal cancer. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 103:551-7, 2006. (Japanese)

5. Soreide K, Janssen EA, Soiland H, Korner H, Baak JP. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Br J Surg* 93:395-406, 2006.
6. Kuismanen SA, Holmberg MT, Salovaara R, de la Chapelle A, Peltomaki P. Genetic and epigenetic modification of MLH1 accounts for a major share of microsatellite-unstable colorectal cancers. *Am J Pathol* 156:1773-9, 2000.
7. Deng G, Chen A, Hong J, Chae HS, Kim YS. Methylation of CpG in a small region of the hMLH1 promoter invariably correlates with the absence of gene expression. *Cancer Res* 59:2029-33, 1999.
8. Furukawa T, Konishi F, Masubuchi S, Shitoh K, Nagai H, Tsukamoto T. Densely methylated MLH1 promoter correlates with decreased mRNA expression in sporadic colorectal cancers. *Genes Chromosomes Cancer* 35:1-10, 2002.
9. Miyakura Y, Sugano K, Konishi F, Ichikawa A, Maekawa M, Shitoh K, Igarashi S, Kotake K, Koyama Y, Nagai H. Extensive methylation of hMLH1 promoter region predominates in proximal colon cancer with microsatellite instability. *Gastroenterology* 121:1300-9, 2001.
10. Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst* 93:1307-13, 2001.
11. O'Brien MJ, Yang S, Mack C, Xu H, Huang CS, Mulcahy E, Amorosino M, Farraye FA. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol* 30:1491-501, 2006.
12. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 50:113-30, 2007.
13. Vos MD, Ellis CA, Elam C, Ulku AS, Taylor BJ, Clark GJ. RASSF2 is a novel K-Ras-specific effector and potential tumor suppressor. *J Biol Chem* 278:28045-51, 2003.
14. Akino K, Toyota M, Suzuki H, Mita H, Sasaki Y, Ohe-Toyota M, Issa JP, Hinoda Y, Imai K, Tokino T. The Ras effector RASSF2 is a novel tumor-suppressor gene in human colorectal cancer. *Gastroenterology* 129:156-69, 2005.
15. Hesson LB, Wilson R, Morton D, Adams C, Walker M, Maher ER, Latif F. CpG island promoter hypermethylation of a novel Ras-effector gene RASSF2A is an early event in colon carcinogenesis and correlates inversely with K-ras mutations. *Oncogene* 24:3987-94, 2005.
16. 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.
17. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 58:5248-57, 1998.
18. Suraweera N, Duval A, Reperant M, Vaury C, Furlan D, Leroy K, Seruca R, Lacopetta B, Hamelin R. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology* 123:1804-11, 2002.
19. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschhoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 96:261-8, 2004.
20. Takahashi K, Eguchi H, Arihiro K, Ito R, Koyama K, Soda M, Cologne J, Hayashi Y, Nakata Y, Nakachi K, Hamatani K. The presence of BRAF point mutation in adult papillary thyroid carcinomas from atomic bomb survivors correlates with radiation dose. *Mol Carcinog* 46:242-8, 2007.
21. Xiong Z, Laird PW. COBRA: a sensitive and quantitative DNA methylation assay. *Nucleic Acids Res* 25:2532-4, 1997.
22. Li LC, Dahiya R. MethPrimer: designing primers for methylation PCRs. *Bioinformatics* 18:1427-31, 2002.

23. Ye S, Dhillon S, Ke X, Collins AR, Day IN. An efficient procedure for genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nucleic Acids Res* 29(17):E88-8, 2001.
24. R Development Core Team (2005). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
25. Raut CP, Pawlik TM, Rodriguez-Bigas MA. Clinicopathologic features in colorectal cancer patients with microsatellite instability. *Mutat Res* 568:275-382, 2004.
26. Nagasaka T, Sasamoto H, Notohara K, Cullings HM, Takeda M, Kimura K, Kambara T, MacPhee DG, Young J, Leggett BA, Jass JR, Tanaka N, Matsubara N. Colorectal cancer with mutation in BRAF, KRAS, and wild-type with respect to both oncogenes showing different patterns of DNA methylation. *J Clin Oncol* 22:4584-94, 2004.
27. Fransen K, Klintenas M, Osterstrom A, Dimberg J, Monstein HJ, Soderkvist P. Mutation analysis of the BRAF, ARAF and RAF-1 genes in human colorectal adenocarcinomas. *Carcinogenesis* 25:527-33, 2004.
28. Tanaka H, Deng G, Matsuzaki K, Kakar S, Kim GE, Miura S, Sleisenger MH, Kim YS. BRAF mutation, CpG island methylator phenotype and microsatellite instability occur more frequently and concordantly in mucinous than non-mucinous colorectal cancer. *Int J Cancer* 118:2765-71, 2006.
29. Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y, Furukawa T, Yamashita Y, Ota J, Ohki R, Choi YL, Wada T, Konishi F, Nagai H, Mano H. Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. *Int J Cancer* 108:237-42, 2004.
30. Li WQ, Kawakami K, Ruszkiewicz A, Bennett G, Moore J, Lacopetta B. BRAF mutations are associated with distinctive clinical, pathological and molecular features of colorectal cancer independently of microsatellite instability status. *Mol Cancer* 5:2, 2006.
31. Arai T, Takubo K, Sawabe M, Esaki Y. Pathologic characteristics of colorectal cancer in the elderly: a retrospective study of 947 surgical cases. *J Clin Gastroenterol* 31:67-72, 2000.
32. Nakatsuka H, Shimizu Y, Yamamoto T, Sekine I, Ezaki H, Tahara E, Takahashi M, Shimoyama T, Mochinaga N, Tomita M, Tsuchiya R, Land CE. Colorectal cancer incidence among atomic bomb survivors, 1950-80. *Radiat Res (Tokyo)* 33:42-61, 1992.
33. Rotmensch S, Avigad I, Soffer EE, Horowitz A, Bar-Meir S, Confino R, Czerniak A, Wolfstein I. Carcinoma of the large bowel after a single massive dose of radiation in healthy teenagers. *Cancer* 57:728-31, 1986.
34. Tsuji T, Sawai T, Nakagoe T, Hidaka S, Shibasaki S, Tanaka K, Nanashima A, Yamaguchi H, Yasutake T, Tagawa Y. Genetic analysis of radiation-associated rectal cancer. *J Gastroenterol* 38:1185-8, 2003.
35. Wright EG, Coates PJ. Untargeted effects of ionizing radiation: implications for radiation pathology. *Mutat Res* 597:119-32, 2006.
36. Little JB, Nagasawa H, Pfenning T, Vetrovs H. Radiation-induced genomic instability: delayed mutagenic and cytogenetic effects of X rays and alpha particles. *Radiat Res* 148:299-307, 1997.
37. Selvanayagam CS, Davis CM, Cornforth MN, Ullrich RL. Latent expression of p53 mutations and radiation-induced mammary cancer. *Cancer Res* 55:3310-7, 1995.
38. Harper K, Lorimore SA, Wright EG. Delayed appearance of radiation-induced mutations at the Hprt locus in murine hemopoietic cells. *Exp Hematol* 25:263-9, 1997.
39. Nagar S, Smith LE, Morgan WF. Characterization of a novel epigenetic effect of ionizing radiation: the death-inducing effect. *Cancer Res* 63:324-8, 2003.
40. Nagar S, Morgan WF. The death-inducing effect and genomic instability. *Radiat Res* 163:316-23, 2005.
41. Persaud R, Zhou H, Baker SE, Hei TK, Hall EJ. Assessment of low linear energy transfer radiation-induced bystander mutagenesis in a three-dimensional culture model. *Cancer Res* 65:9876-82, 2005.
42. Harada H, Harada Y, Tanaka H, Kimura A, Inaba T. Implications of somatic mutations in the AML1 gene in radiation-associated and therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. *Blood* 101:673-80, 2003.
43. Kalinich JF, Catravas GN, Snyder SL. The effect of gamma radiation on DNA methylation. *Radiat Res*

- 117:185-97, 1989.
44. Pogribny I, Raiche J, Slovack M, Kovalchuk O. Dose-dependence, sex- and tissue-specificity, and persistence of radiation-induced genomic DNA methylation changes. *Biochem Biophys Res Commun* 320:1253-61, 2004.
 45. Kovalchuk O, Burke P, Besplug J, Slovack M, Filkowski J, Pogribny I. Methylation changes in muscle and liver tissues of male and female mice exposed to acute and chronic low-dose X-ray-irradiation. *Mutat Res* 548:75-84, 2004.
 46. Kaup S, Grandjean V, Mukherjee R, Kapoor A, Keyes E, Seymour CB, Mothersill CE, Schofield PN. Radiation-induced genomic instability is associated with DNA methylation changes in cultured human keratinocytes. *Mutat Res* 597:87-97, 2006.
 47. Ehrlich M. DNA methylation in cancer: too much, but also too little. *Oncogene* 21:5400-13, 2002.
 48. Belinsky SA, Klinge DM, Liechty KC, March TH, Kang T, Gilliland FD, Sotnic N, Adamova G, Rusinova G, Telnov V. Plutonium targets the p16 gene for inactivation by promoter hypermethylation in human lung adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 25:1063-7, 2004.
 49. Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA* 291:585-90, 2004.
 50. Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Plasma C-reactive protein and risk of colorectal cancer in a nested case-control study: Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:690-5, 2006.
 51. Hayashi T, Kusunoki Y, Hakoda M, Morishita Y, Kubo Y, Maki M, Kasagi F, Kodama K, Macphee DG, Kyoizumi S. Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 79:129-36, 2003.
 52. Pavlick KP, Laroux FS, Fuseler J, Wolf RE, Gray L, Hoffman J, Grisham MB. Role of reactive metabolites of oxygen and nitrogen in inflammatory bowel disease. *Free Radic Biol Med* 33:311-22, 2002.
 53. Valinluck V, Sowers LC. Endogenous cytosine damage products alter the site selectivity of human DNA maintenance methyltransferase DNMT1. *Cancer Res* 67:946-50, 2007.

「オールドボーイクラブ」 元 ABCC 職員へのインタビュー報告

OB の皆さんは自分たちのことを「オールドボーイクラブの会員です」と冗談めかして言われますが、彼らの人柄の良さや頭の回転の速さ、そして足取りの軽やかさからすれば、そのようなクラブの会員とは思えません。この記事がどのようにして生まれたのかについてお話ししようとして先走り過ぎてしまいました。少し前のことですが、井川さんと私は、*Update* の読者に ABCC の初期について「ヒューマン・ストーリー」のような何か特別な記事を提供したいと思い、数人の主要な元 ABCC 職員へのインタビュー記事を掲載してはどうだろうかと考えました。こうして、我々は 5 人の素晴らしい紳士にインタビューすることになりました。

5 月 17 日に、我々は広島研究所の 3 人の退職者—Michael E. Rappaport 元総務部長、森山 功元総務課長および井上鎮雄元事務局次長—とお会いしました。その約 1 カ月後、長崎で開催された放影研理事会の翌日の 6 月 22 日に、私は米国学士院の Evan Douple 上級顧問と共に、2 人の元長崎 ABCC 職員—林田政之元総務部長と岡本義夫元総務課長、後に事務部長—にインタビューする機会を得ました。

いずれのインタビューにおいても、我々は、以下のような基本的質問をいたしました。すなわち、a) ABCC で勤務することになった経緯、b) 研究所の組織・運営、主要な地位にあった人々との交流、c) ABCC の職員が日本人と米国人から構成されていたことや、広島・長崎両研究所の関係など主要な運営上の問題、d) 原爆被爆者の方々に連絡を取り、協力を得る上での難しさ、e) 治療を含めて、受診者がどのように扱われていたのか、f) 放影研の現状と将来の方向性に関する意見、の六つの質問です。

[編集者注：以下に掲載した退職者の答えは、すべてが直接的な引用ではなく、多くの場合、インタビュー中に取ったメモに基づいて解釈し、言い換えたものですが、元職員の発言の意図は、そのままの言葉ではないにしても、正確に伝えられていると考えます。]

元 ABCC 職員への質問と回答

ABCC に勤務することになった経緯はどのようなものだったか。

Mr. Rappaport は、1947 年に江田島の英国連邦進駐軍の主任技師事務所の技術専門員をしていました。その事務所は、連合軍政府最高司令官や ABCC などの機関だけでなく、中・四国地方における進駐軍の建設作業を任されていました。後に事務所は呉に移り、そこで、Mr. Rappaport は、宇品にある仮施設の作業の進行状況や職員借上げ住宅の維持管理状況をチェックするためその事務所を定期的に訪れていた ABCC 初代所長の Dr. Carl Tessmer と知り合いになりました。その当時、オーストラリア軍は規模を縮小しつつあり、オーストラリアへの帰国を考える時期になっていましたが、Mr. Rappaport は以前の銅山の仕事に戻る気持ちは全くありませんでした。ちょうどその頃に Dr. Tessmer から、比治山の研究所の建設で準技師として 1 年間働いてみないかという申し出があり、迷わず引き受けたそうです。

この雇用契約は更に 2 年間延長され、その間、呉に施設を建築するために日本に送られた資材を使って、比治山の研究所の追加の建物 (G 棟および H 棟) の建設を担当しました。1949 年の初め頃、米国学士院 (NAS) は ABCC 所長および NAS の事務部長への予算・人事関連報告を担当する「総務部長」という役職を置くことになり、Mr. Rappaport はその職に任命され、1975 年に ABCC が放影研に改組されるまで引き続きその職に携わりました。彼の退職 (1986 年) 後は、Mr. Richard Sperry が後を引き継ぎました。

森山さんは、1948 年 1 月に ABCC で働き始めました。海軍を除隊して仕事を探していた時、呉市の隣人で友人だった人から ABCC を薦められたそうです。その隣人は呉市役所保健課に勤めており、対照者の調査で ABCC に協力していたのです。「ABCC は給料も良かったし…」魅力的だったので応募しました。最初は検査技師として応募しましたが、実際には、被爆者に ABCC に来てもらうように話をする「連絡員」として採用されました。週に 6 日、月・水・金は広島で被爆者の、火・木・土は呉で非被爆者 (対照者) の訪問をし、水曜日と土曜日は半日勤務でした。当時 ABCC は、日赤病院の 2 階の 2 部屋を使って

おり、呉では共済病院の中にありました。職員は看護婦、事務員、連絡員など約 30 人いました。日赤病院と ABCC を兼任されていた武島見璽先生の指示で、脱毛のある被爆者の家庭訪問をし、ABCC に来てもらうようお願いしました。広島と呉で、1 日 10-15 人くらいを訪問しましたが、お願いした人の半数しか OK してもらえなかったそうです。

井上さんは、1949 年から ABCC で働き始めたそうです。ABCC に入所する前は宮島の電話局に勤めていました。研究所で働けるということは、新しいことが習えると思って魅力的だったそうです。もちろん、いい仕事に就けるということも重要でした。日系二世の Mr. Hamako が面接しました。最初は字品の「モータープール」で配車係として働き始めましたが、モータープールにはほかにメカニック、運転手などが 100 人くらいおりました。全体で言うと、1950 年頃には ABCC には約 1,000 人、広島で 700 人、長崎で 300 人の職員がおりました。

林田さんは、1950 年に 25 歳で事務員として ABCC 長崎に入所されました。ABCC に入所した動機の一つは、前から英語が好きで ABCC に入れたら英語の勉強もできるだろうという気持ちがあったからで、ABCC には当時 150 人くらい職員がおり、アメリカ人もかなりいました。戦争から帰って、長崎の進駐軍で洗濯の受付のアルバイトを半年くらいしていました。その後、三井物産の子会社である長崎の水産関係の会社で事務員として働いていましたが、閉鎖になったので新しい就職先を探さなければなりません。母親が病気でしたので長崎での仕事を探していました。[このことについて、我々はお母様の病気が被爆のせいだったのか尋ねました。] 彼の話では、女性や子供は戦争の終わり頃には島原に疎開していたので、お母様は被爆していないそうです。林田さん自身は戦争で兵隊

に行っていたので、長崎にはおらず被爆はしていないということでした。

岡本さんは、1956 年に「調査員」として長崎 ABCC に入所され、1 年間は外の仕事をされていました。彼の説明では、1950 年の国勢調査で被爆者に対する聞き取り調査があり、この調査で被爆者が把握されて ABCC 調査の母集団になったそうです。彼を含めて 10 人ほどの調査員の仕事は、被爆者と確認された人たちを訪問し、聞き取り調査をすることでした。MSQ (Master Sample Questionnaire) という質問票を使って、家族構成や被爆の状況、被爆後の症状など医学的な情報まで聞き取り調査を行いました。彼は、約 1 年後に遮蔽調査をしている部門に移りました。被爆状況をより正確に把握するための質問票を使用して、対象を爆心地から 2,000 m 以内のかなり近くで被爆した人 (合計で約 12,000 人) に絞りました。そのうちの約 80% に面接することができましたが、質問などを断られたり、亡くなられたり、長崎市外に転居されたりして訪問できない方々が約 20% ありました。対象者のおよそ 3 分の 1 くらいは家屋内で被爆をされていましたが、残りは屋外やコンクリートのビルあるいはその他の建物の中で被爆されていました。「面接の際に被爆者の方々が被爆の状況を正確に思い出すのは難しいというか、記憶が不確かなことはなかったでしょうか」と尋ねてみましたが、彼によると「もちろん時々ありましたが…」矛盾した回答をされる方には何度も訪問していろいろな質問をすることでかなりの矛盾を解消することができたそうです。

「被爆者の中には、防空壕の中にいて助かった人もおられるのですか」という我々の質問に対して、「そうです。かなりの近距離で防空壕の中で被爆されて元気な方にもお会いしたことがあります」という返事でした。

岡本さんは遮蔽と線量推定の仕事をしていた関係で、更に教育訓練を受けるため、米国テネシー州のオークリッジ国立研究所に派遣されました。いわゆる「一番プロジェクト」が進められていたのがこの (1957 年) 頃で、岡本さんは、半年から 1 年間くらい広島と長崎を行き来して ABCC に (例えばコンクリートの建物による) 遮蔽や原爆放射線量推定に関する助言をしていた数人のアメリカ人放射線科学者と交流する機会がありました。

最後に、岡本さんは DS02 報告書をご覧になったかどうか聞いてみましたが、英語版・日本語版共に見たというお答えでした。

ABCC の組織や運営と、主要な地位にあった人々との交流について聞かせてください。

Mr. Rappaport によると、最初は四つの研究所がそれ



(左から) 井上鎮雄さん、森山 功さん、井川祐子 (編集者)、Michael E. Rappaport さん (放影研広島研究所にて)



(左から) Thomas Seed 主席研究員(編集者)、林田政之さん、米国学士院の Evan Douple 博士、岡本義夫さん(放影研長崎研究所にて)

それぞれ違う形で計画されていたそうです。広島では被爆者の方を、呉では対照群(非被爆者)の方を対象にする予定でした。そして、長崎と佐世保では、佐世保が対照群(非被爆者)の方を対象にする予定でした。最初は、中国4県、四国4県、それから東京、横浜なども計画に入っていました。長崎では、爆心地に近い浦上に建設の計画があり、その地域の調査を行ったのですが、結局は呉や佐世保の場合と同様、その計画は設計の段階を出ることはありませんでした。

森山さんの話では、呉にも研究所を建てる計画がありましたが、予算の関係で中止されたそうです。長崎の佐世保研究所も同じ理由で中止になったのでしょうか。

井上さんによると、呉にも ABCC の活動拠点があり、モータープールがあって配車係がいたそうです。また井上さんの話では、(比治山の土地については)世間の誤解があり、ABCC の土地はもともと日本軍が高射砲の用地にするつもりだったということです。用地は準備されましたが、結局高射砲は置かれることはありませんでした。

Mr. Rappaport によると、比治山の ABCC の建物はニューヨークにある York and Sawyer という会社が設計しました。ユニークな「かまぼこ型」のデザインについて、それが唯一のデザインとして考えられたのかという我々の質問に対して、「一番早く建てられる建物の形がかまぼこ型であったからでしょう」という話でした。最初は沖縄にある米軍基地から資材を運び込む話もあったのですが、結局はすべての建築資材をアメリカから運びました。Mr. Rappaport は建設費は正確には覚えていないが、50 万ドルから 100 万ドルくらいだっただろうということです。竹中工務店が工事を行い、完成後に比治山研究所の建物はこの年の「建設業者賞」(日本の賞)を受賞しまし

た。一方、比治山ホール(住居施設)は前川國男という日本人の建築家が設計し、清水建設が施工したということです。

井上さんは給与と予算についての話をしました。によると、1950 年頃の年間予算は約 10 万ドルでした。1975 年までには予算は 800 万ドルになり、2006 年には 3,800 万ドルとなりました。森山さんによると、1950 年頃の日本の平均給与は月額 700-800 円で、ABCC ではおよそ 1,500 円、更に 50 時間の残業(つまり月 1,000 円のプラスとなる)が認められました。ですから、その頃の ABCC の職員採用には何の問題もなく、募集があると応募者が長蛇の列を作って長い時間待っていました。ただし、全員が付け加えましたが、ABCC での仕事はかなり不安定だということもありました(そのため 1953 年に労働組合が組織されました)。こう言って、3 人はクスクス笑いましたが、実際彼らは(そして他の多くの人も)生涯、非常に安定した仕事を見つけていたわけです。

ABCC は、国立予防衛生研究所(予研)との給与の差額(1947 年には ABCC が 1,500 円、予研が 1,000 円)を、1975 年の改組まで支払っていました。予研は厚生省や地方自治体との太いパイプ役を果たしており、ABCC の調査研究(特に寿命調査、戸籍の利用など)を進めるためには予研の協力が不可欠でした。

(長崎の ABCC 施設について)林田さんの話によると、彼が入所した時(1950 年 11 月)には ABCC は既に長崎県教育会館に移転していました(1949 年春)。その前まで ABCC は、新興善小学校が戦時中に病院になっていたもので、そこで最初の活動を始めていました。「県の教育会館の収容能力を聞きたいのですが、一日に何人くらいの方が来られていたか覚えていませんか」という質問に対して、林田さんが聞いていた話では ABCC が始まった当時、多い時には 25-30 人は来ておられたそうですが、その後かなり増えたり減ったりしました。もっと多くの人を受け入れる余地はあったのですが、対象者一人一人に多くの時間を取って、もっと丁寧に扱うには人数を制限した方がいいだろうということになったと思います。「多分、平均したら 20 人前後だったと記憶しています。私たちの努力にもかかわらず、患者さんを強制的に ABCC に連れて行っているという不満を言う方もいました。ですから、そのような不満も考慮に入れて、ABCC での健診には何時に来て下さいという話し方は決してしないことにしていました。患者さんに何時なら来れますかとお尋ねして、都合のいい時間に送迎の車を出します、という方法を取っていました」。

(ABCC 設立時の特筆すべき人々について) Mr. Rappaport

(と森山さん、井上さん)によると、1946年に米国学術会議の支援により、いわゆる「災害列車」で被爆地を回って調査した最初の研究グループの活動に関しては、直接は知らないそうです。[編集者注：このグループには、2人の民間人放射線生物学者、Dr. Paul Henshaw と Dr. Austin Brues、3人の軍医、Dr. James Neel、Dr. Melvin Block、Dr. Frederick Ullrich がいました。日本人の研究者や物理学者も何人か含まれており、中でも最も著名な研究者が東京大学外科学教授の都築正男博士でした。]それでも Mr. Rappaport は、その後の初期の ABCC で特筆すべき人々について興味深いことを語ってくれました。ABCC が被爆者の医学的追跡調査を行うに当たって、広島・長崎の地元の医師に協力してくれるように説得したのが都築先生だったそうです。よく理解できることですが、地元の医師の多くは ABCC への協力を消極的だったり、全く拒否したりする人もいましたが、都築先生の大きな影響力によってのみこの問題は解決することができました。同様に長崎では、都築先生が ABCC への協力を依頼し説得した多くの医師のうちの一人が有名な長崎大学の永井隆先生でした。また、Mr. Rappaport は、ABCC の初代所長であった Dr. Tessmer と、新しい研究所で臨床研究プログラムの確立に大きな責任があり、著名な研究者でもあった Dr. Neel の性格や関心の違いについて話してくれました。「つまり2人の違いというのは、Dr. Tessmer は ABCC の建設や運営面に本当に熱心に取り組んでいましたが、Dr. Neel は研究の方に興味があり運営にはあまり関心がないようでした」。更に Mr. Rappaport によると、Dr. Henshaw は、ABCC (すなわち原爆傷害調査委員会) の名前を付けた人で、米国学士院と ABCC との連絡役をしていました。しかし、彼は比較的短い滞在を除いて広島にはあまりいなかったということです。

林田さんは、ABCC の特筆すべき人として、元長崎大学教授の調来助先生を挙げました。「私は調先生をよく知っています。調先生も私もヘビースモーカーだったので、午後3時のティータイムになると彼は私を呼んで一緒に煙草を吸っていました。その時、彼の人柄や仕事などについていろいろな話を聞きました。…非常に几帳面な方でノートに毎日日記を書いておられました。…この方は長崎での ABCC の研究を誰よりもよく理解されており、ABCC 関連の調査には非常に協力的でした。調先生は ABCC の初期に、特に中心となる医師や長崎大学の卒業生を採用するに当たって、非常に重要な役割を果たした人です。彼の息子さん2人は長崎大学医学部に行っていて2人とも原爆の犠牲となり、ご自身も被爆者であることを考えると、これは本当に驚くべきことです」。林田さ

んの話では、Dr. William J. Schull は自分は調先生の弟子だと言われていました。Dr. Schull は (ABCC が新興善小學校で始まった頃に) 調先生と初めて会い、「こんなに素晴らしい医者が日本にいるとは…」と感動しておられたそうです。林田さんは Dr. Schull の謙虚さにも本当に感心しましたが、それほど調先生は素晴らしい方だったと思うと述べました。また、米国人では George Darling 所長 (ABCC の第五代所長) が本当に素晴らしい人でした。しかし何といても、林田さんは、調先生を最も尊敬していたそうです。「原爆が落ちた時の模様が知りたいと思って調先生の日記を読んだことがあります。被爆直後の大混乱の中で負傷者の治療をしながら、被害のこと、風の向き、気温などその日の天気について冷静に記録を取っておられました。調先生こそ本当の科学者だという感じを受けました」。

岡本さんは、調先生について別の話をしてくれました。科学的なエピソードではありませんが、(少なくとも当時としては) 驚くべき話です。当時の長崎大学学長の角尾晋先生が被爆によるひどい怪我を負われて北の方に避難されました。その時、親友であった調先生と一緒に治療をされましたが、その甲斐なく何日か後に角尾先生は亡くなりました。調先生自身も具合が悪くなられて (肉体的にも、親友を亡くした悲しみに精神的にもでしょう)、今生のお別れにと思って焼酎をたくさん飲まれました。ところが驚いたことに、翌日から気分がよくなってついに回復したんだそうです。この話を私にしながら、「大量のアルコールは放射線による疾病に医薬的な効果があるんじゃないか」と冗談で言われていました。

ABCCの職員が日本人と米国人から構成されていたことについてご意見を聞かせてください。人事上の問題やコミュニケーションの問題、また運営上の問題はありましたか。また、広島と長崎の二つの研究所の関係はいかがでしたか。

井上さんによると、(日本人と米国人の職員の関係は)「私の個人的な考えでは全く問題はありませんでした」。現在とほとんど同じで、日本人スタッフは少数のアメリカ人スタッフと一緒によく働きました。

森山さんは、日本人職員とアメリカ人が違う場所に住んでいたことに触れ、それが多分、アメリカ人と日本人スタッフの間の「文化的かべ」のようなものになっていたかもしれないと述べました。例えば、ABCC のアメリカ人スタッフは呉の進駐軍関係者に用意されていたところ (虹村) に住んでいました。おもしろいことに、ABCC はこれらの郊外に住んでいたアメリカ人スタッフに無料の送迎

バスを提供していました。

Mr. Rappaport は森山さんの話を補う意味で、自分は呉の借家に住んでおり、ABCC の送迎バスを使っていたと話しました。彼はまた、アメリカ人と日本人のポストの違いについて、ほんの少しですが不満があったと話しました。多くの日系二世は、言葉が両方でできたので、管理職のポストに就いていたということです。

林田さんと**岡本さん**によると、少なくとも長崎では日本人スタッフとアメリカ人スタッフは非常に友好的で、問題は何もなかったということです。クリスマスパーティーでは、長崎に住んでいたアメリカ人が日本人を家に招待してくれて一緒にお祝いをしたことを懐かしく思い出そうです。一人か二人少し変わったアメリカ人もいましたが、ほとんどの場合、アメリカ人は非常に感じがよくて親切で、家族ぐるみで日本人職員と一緒にスポーツ（野球や水泳）をしたりしました。

林田さんは、**Dr. Darling** が優れた指導者で、ABCC の初期の時代に職員がうまくやっていくように最善を尽くされていたことを思い出そうです。しかし、厚生省の管轄下になってから研究所は役所のような雰囲気が強くなったといいます。広島 ABCC は運営に関して「長崎に指示を出すような感じで…」、様々なことについて本当に細かい特定の指図をしてきたそうです。

(広島と長崎の関係について) **森山さん**によると、二つの研究所の間関係と意思疎通は、離れていたにもかかわらず、非常にうまくいっていたそうです。(現在のシステムと比べれば) 日々の運営で時には理想的ではないこともありました。例えば、給料の支払い日が広島 (30 日) と長崎 (15 日) で異なっており、広島で人事管理と給与計算をしていたので、森山さんは毎月 2 回給与の支払いとその他の用務で長崎に出かけていました。一回の出張では 1 日 (往復で合計 12 時間) かかったそうです。

原爆被爆者に連絡を取り、協力を得る上で困難な点はありませんでしたか。

森山さんは、日赤病院や宇品の施設にいた当時の、彼のごく初期の連絡業務での経験をお話してくれました。彼は 1 日 10-15 人くらいを訪問して、1 週間前に診察の予約を取ったそうです。しかし、お願いした人の約半数しか同意してもらえませんでした。多分、原爆被害の大きさの違いによるものと思われるが、広島近郊の遠距離で被爆した人は比較的協力的でした。

井上さんは、「連絡業務」には直接かかわっていませんでした。しかし、モータープールの仕事をしていると、「立派な車」で送り迎えをしてもらい、ABCC の職員に大

変親切に対応してもらって喜んでいてという被爆者の声を聞きました。ですから、ほとんどの被爆者は協力的で、快く調査に参加してくれました。それが、将来の研究のためにも調査対象者を確保することに大いに役立ったと思っています。それとは別に、被爆者にとっては「占領軍」の権威と指示によって調査に参加しなければならないという圧力のようなものが確かにありました。しかし、ABCC の研究が有益であることはよく分かっておられましたし、それに参加してもよいと思うことは、ほとんどの被爆者にとって別に問題ではなかったのです。もう一つの理由は、被爆者の多くは健康に不安を持っていましたから、ABCC が無料で検査と診察をしてくれるということもありました。しかし、検査だけで治療がないことが分かったので、逆に ABCC に対して悪感情を持つ人もありました。

岡本さんは、長崎の臨床部門で被爆者の方と接し、対応する上で問題点について話してくれました。「調査に参加するよう被爆者の方を説得するのは難しかったですか」という我々の質問に対して、「はい、時にはそうでした。…数はわずかですけど、被爆で経験したことを全く話したくないという理由で面会を拒否する方もいました」。岡本さんによると、かなりの方々は、連絡員が ABCC の医学的調査に参加して下さるように、ていねいな説明をして分かっていただくことができました。そのためには、何回もお会いして ABCC の医学的調査の重要性を説明する必要がありました。「時には、私の妻も被爆者で、ABCC の調査に参加しています。そして、この調査が被爆者だけでなく、その子供たちにとっても非常に有益なものになると信じています、というような話もしました。冷静に、ていねいに、そして十分に ABCC 調査の価値を説明して、徐々に ABCC の目的を理解していただき、調査に参加してもらえるようになりました」。

それはまるで、あなた方が「親善大使」の役割を果たしていたように我々には思えますと伝えると、岡本さんは「はい、私もそう思います」と話を続けました。毎年のように放影研を取材で訪ねて来て、「放影研はただ調査をするだけではないのか」と言う新聞記者もいました。私はそんなことはないと言明し、「放影研の職員の中にも少しですが被爆者もいますし、職員の半数以上は家族に被爆者がおります。私たちは全員、ABCC 調査の前向きな面を信じておりますし、そうでなければ、これほど熱心に仕事をし、家族にも調査に参加するよう勧めるはずがありません」と話したことがあります。岡本さんは更に、「この種の偏見はかなり減っていると私は思っています。それは、ABCC 時代から連絡員がたいへんな努力をして調査対象

者との人間関係を密にしてきたということがあると思います」と付け加えました。

以前指摘された被爆者の治療に関する問題は依然として存在します。この問題を明らかにしていただけますか。受診者に治療は行われたのでしょうか、それとも行われなかったのでしょうか。

森山さん、**Mr. Rappaport**、井上さんの全員が、ある時期、非常に限られた状況で治療が行われていたと述べました。それによると、限られてはいるが、必要な場合には治療をしていたようで、**Dr. Darling** が所長だった 1963–1965 年頃には臨床部門にベッドがあり、少数 (15 人くらい) の患者が治療を受けていましたが、このプログラムは長くは続きませんでした。(Mr. Rappaport の記憶では、当時の広島や長崎ではすぐには手に入らないようなアメリカからの新しい医薬品を ABCC は入手できたので、時々白血病のための投薬をしていたのではないかとのことでした。)

明らかに病気だった人のその後の健康状態について、ABCC の医師は最後までフォローしたのでしょうかという我々の質問に対して、井上さんは、もし健康上の問題があった場合は ABCC の医師は地元の病院の専門医の診察を受けるように勧めたという話を被爆者本人から何度か聞いたことがあると述べました。また、ABCC の検査で重大な病気を診断され、病院で適切な治療を受けて元気になったので、ABCC には感謝しているという話を多くの人が運転手にしたということも、運転手からよく聞いていたそうです。

森山さんも、ABCC は治療をしないという不満を何人かの被爆者から聞いていました。しかし、ABCC の健診業務は限られてはいましたが、被爆者にとってそれは (検査と診断という面で) 非常に重要で有益なものでした。重要なのは、健康上の問題について適切な治療を受けるよう被爆者に必要な指導やアドバイスをを行ったということです。その結果、多くの被爆者は ABCC の健診業務や職員が親切なことに対して感謝してくれたのです。

Mr. Rappaport は、ABCC の医師と調査対象者の方との関係はよく、看護婦は非常に親切だったと思うと述べました。また、被爆者が日常生活で直面していたいろいろな問題について相談に乗るために ABCC ではソーシャルワーカーも採用されていたと付け加えました。その当時の日本ではソーシャルワーカーはまだ珍しかったことを考えると、ABCC は親切な、善意のある研究所だったと言えるのではないのでしょうか。

林田さんは、(治療の問題について) 長崎では被爆者に

連絡を取って ABCC に車で来てもらうわけですが、ステーションワゴンが 3 台くらい、ジープが 25 台くらいあったと述べました。「連絡員は被爆者の家を訪ねて、様々な問題を経験したようですが、いつも非常に気を遣って被爆者に接していました。ABCC の施設でも同様に、職員は被爆者に非常に親切に接しているに比べて、日本の他の病院で患者が扱われるようなやり方とは全く違っていました」。林田さんはまた、「『患者』という言葉が正しいかどうかは分かりません。(ABCC がどういうところか) 誤解を避けるためには『受診者』と言った方がいいのではないかと提案したこともあります。広島の人事課から電話があって、受付には人当たりがよくて一番優秀な人を採用するという指示を受けたことがあります。それほど ABCC は受付が大事な課だと考えていました。私は、被爆者の方が、原爆で被害を受けたことに対して何らかの感情はあったとしても、ABCC での対応について不満を言われたのを聞いたことはありません」。

林田さんの回答を受けて我々は、健康上の問題が認められた人が治療を受け、回復するまでの間、滞在できる施設が長崎の ABCC にはあったのかどうか尋ねました。林田さんは、「…長崎の ABCC にはそのような治療施設はありませんでした。広島の ABCC にはそのような施設がありました。それは比較的短い期間のことでした。ABCC は病人が来所する施設ではありませんでしたが、病気が見つければ他の病院の医師に紹介し、検査データを提供していました」と答えました。

Dr. Douple がこの件に関して以下のような発言をしました。「ABCC が設立された当時、日米両国政府の官僚は、日本の医療制度の中で日本人医師が治療実施の形態や権利を確立し、患者から信用を得てきたわけであり、米国が関与することでその制度を乱すことは賢明ではないと考えました。そのため、ABCC は治療を行わず、健康上の問題が認められた場合には特定の病院を紹介するということが日米両国政府が合意しました。このような決定がなされてから長い時間が経過しましたが、その決定は妥当だったと思われませんか」。それに対して林田さんは、「そのような決定について聞いたことがあります。被爆者だけでなく、その他の市民からも ABCC は検査をするけれど治療をしないという不満をしばしば聞いていました。…しかし、長崎の地元の医学界と ABCC とは非常にいい関係にあったと思います」と答えました。

被爆者の中には、ABCC が被爆者をモルモットのように扱っているという批判がしばしばあったことについて尋ねてみました。「調査対象者の方が ABCC に健診に來ら

れて、もし病気があることが分かった場合、病院に行くように勧めましたね。ABCC はこれらの人が本当に病院に行ったかどうか確認したのでしょうか。

林田さん「ABCC の医師はそのような人には紹介状を書いていました。どこの病院と特定することができないので、たいてい大学病院で、あるいは近くの病院で診てもらったらいかがですかとか、ご希望の病院があったら紹介状を書きますよ、と言っていました」。ABCC での検査結果（例えば X 線写真など）を対象者の方に渡して、紹介した病院の医師に診てもらうため持って行けるようにしていました。林田さんはまた、ABCC での診断から地元の病院に行くまでの間の助けとなるよう、一時的な薬の投与などを行っていたとも述べました。岡本さんも、「ABCC の医師は対象者の方に適切な助言をすることで、放影研に対する彼らの信頼度を高くしていたと思います」と付け加えました。

「被爆者の何人かは、ABCC—放影研が被爆者をモルモットのように扱うという感情をなぜ持ち続けてきたとお考えですか」と尋ねました。

岡本さん「今もそのような感情が続いているとは思えません。放影研に対する理解や信頼は十分あるように思います。もし今でもそのようなことを言う人がいるとしたら、それは被爆者ではなく、放影研を全く理解していない人たちが単にそう言っているだけだと私は思います」。

林田さん「私の意見では、ABCC が被爆者をモルモット扱いすると言っていたのは反 ABCC 的な運動をする人が扇動していたのだと思います。私が ABCC に入った頃はそのようなことは言われていませんでした。1970 年代に入る頃に、長崎でも広島でも病理解剖が行われていました。そのことで、被爆者が亡くなると ABCC は遺体を切り刻んでデータを米国に送っている、というような話が出てきたのだと思います。そんなことはないとは思っていますが、とにかく病理解剖が始まった頃から被爆者をモルモット扱いにしていると言われ始めたと思います。今そんなことを言う人はほとんどいませんよ」。

林田さんの回答がきっかけとなりましたので、我々はこの問題に関する我々自身のコメントを付け加えたいと思います。すなわち、広島で最初に行われたインタビューで森山さん、井上さん、そして Mr. Rappaport は、病理解剖プログラムが ABCC に関する否定的な感情の根本的原因かもしれないと言われましたが、被爆者の方々に対して最大の敬意を払い、その尊厳を重視すること以外に、明らかに何らの意図もなかったにもかかわらず、この剖検プログラムは非常に残念な影響をもたらしてしまったようです。

放影研の現状と将来の活動についてどのようなお考えをお持ちでしょうか。放影研は実際岐路に立っており、将来に向けての長期計画を作成する必要があります。過去 10 年くらいの間、放影研は市の中心部に移転すべきであるという圧力がありました。これについてはどのように思われますか。

井上さんは（比治山の場所について）「…移転は、長い間議論されてきた問題です」と述べました。個人的には、移転のための資金的な問題がないのであれば、新しい場所に移るべきだと思うそうです。「放影研の研究はこれから何年も続けるべきですから、新しい改良された施設が必要です」。

森山さんは、広島放影研は比治山に留まるべきだと言われました。「ABCC は比治山で歴史をつくってきました。このかまほこ型の建物は歴史的でユニークな建造物であり、有名です。広島の人なら誰でも知っています」。

Mr. Rappaport は、「現在の施設は非常に古いので、機会があれば、新しい最新設備の施設に移ったほうがよい」との意見でした。

放影研は、これから 20 年、30 年、40 年先にどのような研究機関であるべきかを決定する上で重要な時期に入っています。調査集団の加齢と対象者数の減少が進み、資金獲得に問題が生じています。放影研は将来どのような機関であるべきだとお考えでしょうか。単一の目的を持つ研究所でしょうか、あるいは複数の目的を持つ機関でしょうか。この問題について何かご意見がありますでしょうか。

井上さんは、できるだけ長く、現在のコホート調査を続けるべきだと言われました。

森山さんは、現在の調査を続けるだけでなく、被爆二世、三世へと研究を延長するべきだと述べられました。

Mr. Rappaport は、もう少し論理的なお答えでした。すなわち、今の調査集団で研究を続けるか、新しい研究を始めるか、コストと利点の両面から注意深く評価する必要があります。ただし、現在の調査を継続する必要がありますが、それは現在の枠組みの中で、そして被爆者とその子供における原爆放射線の長期的健康影響の結果が得られるまで、続けられるべきです。そのこととは別に、アメリカで研究資金の獲得競争が厳しくなれば、エネルギー省や米国学術院が放影研の支援を続けることは難しいのではないかと述べました。彼はまた、「…これまでとは違う科学的分野で放影研が研究をすることができるのか、それが適切であるのか、ということもあります。加齢や生活習慣病の研究は放影研の使命ではないように

思います」という疑問を提示しました。彼は、一人の女性の話をしました。彼女は、ABCC に受診に来られて、子宮頸がんと診断され、ABCC で相談に乗ってもらい、適切な治療についてアドバイスを受けました。そして、入院し手術をして元気になりました。「これこそが、放影研が（研究所として）続けるべきこと—放射線関連の医学的問題について、被爆者とその子供さんを助けること—ではないでしょうか」。

林田さんと岡本さんは、（放影研の将来の方向性について）「将来的には、被爆者の方がいなくなられた後も、放影研は研究所として、被爆二世集団での遺伝的影響につ

いて研究を続けていってほしいと思います」とコメントされました。

最後に「ABCC—放影研に受診に来ていただいた被爆者の方々のご協力に感謝の気持ちを示すことを忘れてはならない」という意見を述べられ、「…今の若い職員の中には被爆者の貢献を完全には認識していない人がいるかもしれない」と指摘されました。

本当に、その通りだと思います。

（編集者：Thomas Seed、井川祐子）



1950年当時の広島 ABCC のかまぼこ型の建物



1950年当時、ABCC があった長崎県教育会館



現在の放影研広島研究所の施設



現在の長崎研究所がある長崎県教育会館

成人健康調査のデータ処理および管理システム

情報技術部長 片山博昭

成人健康調査 (AHS) は放影研の主要なプロジェクトの一つである。AHS は、寿命調査 (LSS) の原爆被爆者の一部を対象とした 2 年に一度の検診を通して、疾患の発生および健康に関する情報を収集するために開始された。LSS 集団の一部について AHS 検診を実施することにより、ヒトにおける様々な疾患および生理的障害や、がんおよびがん以外の疾患の罹患パターンと放射線量の関係が明らかにできるだけでなく、LSS 集団全体の死亡率およびがん罹患率に関して追跡調査では入手できない重要な臨床的および疫学的情報を得ることもできる。この記事では、AHS 集団から実際にデータがどのように収集され、データベースに保存されるのかを述べる。

AHS は 1958 年に開始されたが、当時はほとんどの事務が手作業で行われていた。例えば、臨床研究部の職員は各検診用紙に対象者の住所・氏名をタイプあるいは手書きをしなければならなかった。また、すべての臨床データは疫学部により手作業でコード化され、パンチカードに記録 (後年にはフロッピー・ディスクに保存)、最終的に、テキスト・データとして大型コンピュータで処理された。

放影研のネットワーク構築は 1987 年前半に開始されたが、NEC 大型コンピュータを中心に設計され、BRANCH 4670 (1 Mbps) と MS-NETWORKS が用いられた。1988 年初めに、情報技術部 (ITD) は AHS 臨床データベース・システム (以下、AHS データベース) の構築を開始した。このシステム構築は、第一に、生体情報の収集と記録に必要な、手作業による事務処理を減らすこと、第二に、生体情報の受け取りや記録における手作業によるエラーを最小限にするだけでなく、必要なデータへのアクセスを容易にする電子システムを導入することを目的としていた。このようなシステムを構築するに当たっての当時の重大な問題として、臨床研究部における様々な部署で同時に共有できる能力のあるデータベース・システムがないことであった。パソコン環境における dBase IV や RBASE などのデータベース・システムはあったが、これらは部全体の必要性を満たすには不十分であった。従って、ITD は部内の様々な部署で同時に使用できる独自のデータベース・システムおよびそれに必要なアプリケーション・プログラムを一からすべて作り上げなければならなかった。AHS データベースが構築されてからは、部

の職員は統合化されたデータベースで管理される単一のデータを複数の箇所および目的に使用できるようになった。このデータベースは記録保管に関連する事務処理作業を最小限に抑えるのに有効であった (例えば、異なる検査および報告書について AHS 対象者の氏名その他の情報を繰り返しタイプする必要がない)。一部の診断および心電図データを除いて、ほとんどの臨床データは自動的に直接データベースに転送されるので、手作業によるタイプまたはコード化は必要なくなった。

1997 年に AHS データベース・システムを全く新しいものに変更した。これは、ハードウェア (パソコンやプリンターなど) が古くなったことと、ネットワークの使用量が増加したことによる。MS-DOS を基本 OS とする古いネットワーク・システムを Windows 環境に変え、古い AHS データベース・システムを商用データベースである Sybase を使った新しいシステムに変更した。



図. 成人健康調査 (AHS) データ収集の流れ

AHS データ収集の流れを図に示す。AHS データ収集の第一段階は AHS 対象者の検診予定を立てることである。20,000 人の AHS 対象者を A から Z のグループに分け、特定のグループごとに 2 年に一度の検診の予定を立てる。AHS 臨床渉外連絡リストは AHS データベースからこのグループ分けに従って作成される。このリストに基づい

て臨床渉外課は電話または訪問により対象者と連絡を取り検査日を決め、AHS データベースに検査予定を入力する。連絡員は検診日時を決めるだけでなく、車椅子その他の必要な事柄に関する情報も得る。研究には直接関連しないこれらの情報も AHS データベースに入力される。対象者の検診予定日の 2-3 日前に、臨床研究部医学記録係が AHS データベースにアクセスし、検診に必要なすべての用紙を印刷する。検診に必要な用紙は枚数が多く、各 AHS 対象者に対して 50 ページ近くにもなる。多くの副次的調査の開始や終了に伴い、検査項目は頻繁に追加または削除される。そのため、実施中の AHS の様々な臨床および研究の活動を十分に支援するためには、既に印刷された定型なフォームの検査用紙を用いるのは無駄が多く、検診用紙を白紙から作成することが最上である。また、医学記録係は 2 種類の日ごとの予定表を印刷する。一つは対象者の氏名・検診項目・時間のみを示すもので、もう一つは詳細な追加項目を含むものである。簡単な方の予定表は看護課およびその他の関連部門に配布され、詳細なものは AHS 対象者管理のために受付で使用する。

検診が終わった後、AHS 対象者からのインフォームド・コンセントの用紙を医学記録として対象者の医学記録簿に保存する。他の臨床データ（口腔体温や血圧など）については臨床庶務係および看護課がそれぞれの PC から入力し、その情報は AHS データベースに転送される。看護課が採血し臨床検査科が処理した血液試料は、三つのサンプルチューブに分けられ、臨床研究部、遺伝学部および放射線生物学／分子疫学部で保存される。遺伝学部と放射線生物学／分子疫学部で保存する試料は、ITD が開発した別のデータベースによって管理される。血液・生化学検査データと共に日立 HILAS システムを用いて収集した尿および便試料に関するデータも、眼科検査などの



血液試料のサンプル管に貼られた二次元ラベルにより、各試料が同定できると同時に提供者の匿名性が確実に守られている。

特別検査の結果と一緒に AHS データベースに転送される。

X 線画像は放射線科が FUJI FCR2000 を介して AHS データベースに転送する。骨粗鬆症の測定データは、AHS データベースに直接送られる。臨床診断・心電図・X 線診断・超音波検査に関するすべてのデータ、ならびに病理所見と骨粗鬆症に関する問診データは疫学部の記号係に送られる。これらのデータは手作業によって入力しなければならないが、誤入力为了避免のために、二重データ入力システムにより妥当性チェックを行い、処理される。データは記号化により、コード化され入力された後、AHS データベースに転送される。このように、AHS データを円滑かつ有効に蓄積し保管するために数多くのプログラムが開発されてきた。

臨床検査が終了した後、臨床研究部の担当医が臨床診断および所見を記録する。AHS 対象者が CT スキャンや特別な治療など更に精密な検査を必要とする場合には、担当医はその対象者のために、適切な医療機関または病院で医療が提供されるように紹介状を書く。最後に、AHS データベースから作成した様々な報告書を対象者に郵送する。

AHS データベースの中の表はすべて基本名簿番号によって連結されている。ほとんどの臨床データは研究データベースへ転送されるが、システムが自動的に付与するシステム ID 番号が、基本名簿番号の代わりに研究用データベースを管理するのに用いられる。従って、AHS 臨床データを解析する研究者は、個人同定情報に直接連結している基本名簿番号にアクセスできない。我々は、このように個人同定番号の機密性を保持するために最善の努力を尽している。AHS データベースを使うために必要なアプリケーション・プログラムはすべてネットワークを通じて提供され、それらは特別な ODBC ドライバーが設定された登録済みのパソコンでしか使うことができない。AHS データベースにアクセスするには特定のユーザー名およびパスワードが必要である。それらは放影研ネットワークにアクセスするのに使うものとは異なる。AHS データベースにアクセスするために使用されるすべてのパソコンには特別な監視ソフトウェアがインストールされており、パソコンのディスク内容は暗号化され、担当する職員はいかなるファイルも外部媒体にコピーすることができない。

AHS 臨床検診は放影研の研究に不可欠なものであり、各部が適切かつ適時に研究目標を達成できるように、ITD は常にすべての部と緊密に協力している。

承認された研究計画書、2006年

RP 1-06 原爆被爆者の寿命調査集団における子宮がんの研究、1950-2003年 (RP 8-85 の補遺)

徳岡昭治、藤原 恵、松尾 武、西阪 隆、中島久良、平井裕子、西 信雄、早田みどり、陶山昭彦、池田高良、Ron E, Preston DL、馬淵清彦、児玉和紀

放射線影響研究所(放影研)の寿命調査(LSS)集団について、広島・長崎両市の腫瘍登録から1957-2003年の期間に発生した子宮がん(体がんおよび頸がん)症例を選び、これに両市の主要医療機関における剖検・外科病理記録、および放影研の保管記録から1950年以降2003年までに発生した子宮がん症例および死亡票から得た子宮がんに関する情報を補足する。子宮がん例は国際疾病分類(腫瘍学)(2003)コードに基づいて分類し、子宮がんまたは誤診子宮がん例は複数の作業病理医が組織診断について検討し、最終診断は世界保健機関(WHO)の組織分類基準(2003)に従って行う。なお頸がんの組織診断例では腫瘍病巣についてのポリメラーゼ連鎖反応法によるヒト乳頭腫ウイルス(HPV)感染の有無と、感染例ではゲノム型を確認し、併せて異なるゲノム型によるHPV感染と子宮頸がんとの相関について検討する。以上に加えて、子宮がんの前がんないしは初期がん病変について把握するため、体がんでは例えば内膜過形成を、頸がんでは頸部異形成変化を確かめる目的で、両市の医療機関との協同作業の下に、これらの病院における子宮内膜生検、ないしは摘出子宮の組織検査例では内膜過形成あるいは異型過形成について、また膣細胞診、子宮頸部生検あるいは円錐組織切除などから子宮頸部粘膜の異形成病変の診断を付されている症例について、その中からLSS該当例を抽出し、推定被曝線量(DS02)と組織分類された子宮体がんおよび子宮頸がんとの関連を調べる。

RP 2-06 原爆被爆者における放射線被曝と第二原発がんリスクの関連

Li CI、西 信雄、杉山裕美、早田みどり、坂田 律、林 美希子、笠置文善、陶山昭彦、馬淵清彦、Davis S、Kopecky KJ、児玉和紀

本研究の主要な目的は、原爆被爆者において放射線被曝と第二原発がんリスクの関係を評価することである。本研究の基盤となる集団は寿命調査(Life Span Study:LSS)集団の対象者であり、追跡期間中に発生した二つの原発がんの診断を重要な結果とする。被曝線量別に第二原発がんのリスクを評価することに加えて、がんの部位、第一原発がんに対する治療、性、被曝時年齢、第一原発がんの

診断時年齢、放射線被曝からの時間、第一原発がんと第二原発がんの間の期間について層別に分析を行う。本研究により、がんリスクに放射線被曝が与える影響について大きな洞察が得られるであろう。

RP 3-06 原爆放射線によって発生し得る遺伝学的影響の調査; 広島・長崎。第1部 原爆被爆者の子供の死亡調査 (RP 4-75 の補遺)

陶山昭彦、笠置文善、Grant EJ、Cullings HM、坂田 律、清水由紀子、Cologne JB、児玉和紀

平成16年12月28日に改正施行された「疫学研究に関する倫理指針」では、研究計画書(RP)の要件として記載すべき事項が定められている。RP 4-75「原爆放射線によって発生し得る遺伝学的影響の調査; 広島・長崎」は5部で構成されるが、そのうち「第1部 原爆被爆者の子供の死亡調査」について、個人情報の保護やインフォームド・コンセントの取得方法など、記載されていない事項があるので、この補遺でその追加を行う。また、RP 4-75 承認からの時間的経過に伴い研究執行に変更もあるので、併せて、「第1部 原爆被爆者の子供の死亡調査」についての研究内容の追加や変更部分の記載も行う。

最近の出版物

- 赤司沙織、原 貴信、高村 昇、今泉美彩、芦澤潔人、赤星正純、青柳 潔、山下俊一：放射線災害時の安定ヨウ素剤内服に際しての若年者甲状腺機能評価とヨード摂取量の現状評価。広島医学 2006 (April); 59(4):395-6. (第 46 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 17 年)
- Arataki K, Kumada H, Toyota K, Ohishi W, Takahashi S, Tazuma S, Chayama K. Evolution of hepatitis C virus quaspecies during ribavirin and interferon-alpha-2b combination therapy and interferon-alpha-2b monotherapy. *Intervirology* 2006; 49(6):352-61.
- Arisawa K, Soda M, Akahoshi M, Fujiwara S, Uemura H, Hiyoshi M, Takeda H, Kashino W, Suyama A. Human T-cell lymphotropic virus type-1 infection and risk of cancer: 15.4 year longitudinal study among atomic bomb survivors in Nagasaki, Japan. *Cancer Science* 2006 (June); 97(6):535-9.
- 芦澤潔人：バセドウ病およびその他の甲状腺疾患の疫学—我が国と欧米との比較。日本臨牀 2006 (December); 64(12 Special Issue):2194-200.
- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (RERF: Nakachi K). An evaluation of metabolic risks for coronary death in the Asia Pacific region. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006 (December); 74(3):274-81.
- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (RERF: Nakachi K). Central obesity and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2006; 15(3):287-92.
- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (RERF: Nakachi K). The fraction of ischaemic heart disease and stroke attributable to smoking in the WHO Western Pacific and South-East Asian regions. *Tobacco Control* 2006 (June); 15(3):181-8.
- Cardis E, Howe G, Ron E, Bebesko V, Bogdanova T, Bouville A, Carr Z, Chumak V, Davis S, ... , Kopecky KJ, Kryuchkov V, Loos A, Pinchera A, Reiners C, Repacholi M, Shibata Y, Shore RE, et al. Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. *Journal of Radiological Protection* 2006; 26:127-40.
- Cologne JB. Re: When is baseline adjustment useful in analyses of change? An example with education and cognitive change (Letter). *American Journal of Epidemiology* 2006 (December); 164(11):1138-9.
- Cullings HM, Fujita S, Funamoto S, Grant EJ, Kerr GD, Preston DL. Dose estimation for atomic bomb survivor studies: Its evolution and present status. *Radiation Research* 2006 (July); 166(1):219-54. (RERF Report 7-05)
- Cullings HM, Levenson ZB, 船本幸代、寺西幸子、野田朝男：DS02 線量推定システムの原爆被爆者への適用。放射線生物研究 2006 (June); 41(2):154-63.
- Darby S, Hill D, Deo H, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Falk R, Farchi, Figueiras A, Hakama M, Heid I, Hunter N, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, et al. Residential radon and lung cancer—Detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 2006; 32(Supplement 1): 1-84.
- 江口英孝、中地 敬：肺癌のリスクファクター：喫煙。日本臨牀 2006 (January 28); 64 (増刊号):10-3.
- 藤原佐枝子：被爆二世の健康問題。広島医学 2006 (April); 59(4):311-4. (第 46 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 17 年)
- Hagiwara N, Mechanic LE, Trivers GE, Cawley HL, Taga M, et al. Quantitative detection of p53 mutations in plasma DNA from tobacco smokers. *Cancer Research* 2006 (August 15); 66(16):8309-17.
- Hakoda M, Kasagi F, Kusunoki Y, Matsuura S, Hayashi T, Kyoizumi S, Akahoshi M, Suzuki G, Kodama K, Fujiwara S. Levels of antibodies to microorganisms implicated in atherosclerosis and of C-reactive protein among atomic bomb survivors. *Radiation Research* 2006 (August); 166:360-6. (RERF Report 2-05)
- 濱谷清裕、江口英孝、小山和章、向井真弓、林 雄三、中地 敬：改良型 SMART RACE 法のホルマリン固定—パラフィン包埋甲状腺がん組織より抽出した RNA への適用：被爆者甲状腺がんにおける *RET/PTC8* の検出。長崎医学会雑誌 2006 (September 25); 81 (原爆特集号別冊):346-9. (第 47 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 18 年)
- Hamatani K, Eguchi H, Takahashi K, Koyama K, Mukai M, Ito R, Taga M, Yasui W, Nakachi K. Improved RT-PCR amplification for molecular analyses with long-term preserved formalin-fixed, paraffin-embedded tissue specimens. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 2006 (July); 54(7):773-80. (RERF Report 13-05)
- 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.

- Hirai Y, Kodama Y, Moriwaki S, Noda A, Cullings HM, MacPhee DG, Kodama K, Mabuchi K, Kraemer KH, Land CE, Nakamura N. Heterozygous individuals bearing a founder mutation in the *XPA* DNA repair gene comprise nearly 1% of the Japanese population. *Mutation Research* 2006 (October); 601(1-2):171-8. (RERF Report 4-06)
- 平井裕子、児玉喜明、野田朝男、中村 典：日本人集団における色素性乾皮症 A 群遺伝子の創始者変異を有する保因者の頻度. *放射線生物研究* 2006 (June); 41(2):231-7.
- Imaizumi M. Radiation exposure and thyroid disease in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors (Letter). *Journal of the American Medical Association* 2006 (August 2); 296(5):512-3.
- Imanishi R, Seto S, Ichimaru S, Nakashima E, Yano K, Akahoshi M. Prognostic significance of incident complete left bundle branch block observed over a 40-year period. *American Journal of Cardiology* 2006 (September 1); 98(5):644-8. (RERF Report 11-05)
- 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)
- Iwamoto KS, Yano S, Barber CL, MacPhee DG, Tokuoka S. A dose-dependent decrease in the fraction of cases harboring M6P/IGF2R mutations in hepatocellular carcinomas from the atomic bomb survivors. *Radiation Research* 2006 (December); 166(6):870-6.
- 神辺真之、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.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Honkanen R, Melton LJ, O'Neill T, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporosis International* 2006 (April); 17(4):527-34.
- 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* 2006 (July); 238(1):128-34.
- Kanzaki H, Ouchida M, Hanafusa H, Yano M, Suzuki H, Aoe M, Imai K, Shimizu N, Nakachi K, Shimizu K. Single nucleotide polymorphism of the *AXIN2* gene is preferentially associated with human lung cancer risk in a Japanese population. *International Journal of Molecular Medicine* 2006 (August); 18(2):279-84.
- Katayama H, Apsalikov KN, Gusev BI, Galich B, Madieva M, Koshpessova G, Abdikarimova A, Hoshi M. An attempt to develop a database for epidemiological research in Semipalatinsk. *Journal of Radiation Research* 2006; 47 (Supplement A):A189-97.
- 児玉和紀：人体の長期的晩発影響について. *放射線事故医療研究会会報* 2007 (February 1); No.15:9-11. (第 10 回放射線事故医療研究会特集)
- 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.
- 久保美子、楠 洋一郎、箱田雅之、笠置文善、山岡美佳、空 美佐江、井上真弓、松浦信介、林 奉権、京泉誠之、藤原佐枝子、赤星正純、中地 敬：原爆放射線のヒト免疫応答におよぼす影響 第 22 報：CD4 T 細胞サブセット比率の被ばく放射線量依存性低下は長崎原爆被爆者においても明らかに認められる. *広島医学* 2006 (April); 59(4):409-12. (第 46 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 17 年)
- 楠 洋一郎：フローサイトメトリー (FCM) の原理. フローサイトメトリーを用いた造血器腫瘍の診断. 室井一男ほか編. 大阪：医薬ジャーナル社 2006 (August); pp 9-20.
- Kusunoki Y, Hayashi T, Nakachi K. T-cell homeostasis and inflammatory response among A-bomb survivors. *Low-Dose Radiation Exposures and Bio-Defense System (Proceedings on the International symposium on Low-dose Radiation Exposures and Bio-Defense System, 28-30 Sep. 2005, Aomori)*. Tanaka S, Fujikawa F, Oghiso Y (ed). Aomori: The Institute for Environmental Sciences. 2006; pp 13-7.
- 楠 洋一郎、山岡美佳、久保美子、濱崎幹也、林 奉権、京泉誠之、中地 敬：原爆放射線のヒト免疫応答に及ぼす影響 (第 24 報)：CD43 の発現を指標としたメモリーCD4 T 細胞サブセットの測定. *長崎医学会雑誌* 2006 (September 25); 81 (原爆特集号別冊):350-3. (第 47 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 18 年)
- Lagarde F. Understanding estimation of time and age effect-modification of radiation-induced cancer risks among atomic-bomb survivors. *Health Physics* 2006 (December); 91(6):608-18. (RERF Report 15-05)

- Mizuno T, Tokuoka S, Kishikawa M, Nakashima E, Mabuchi K, Iwamoto KS. Molecular basis of basal cell carcinogenesis in the atomic-bomb survivor population: *p53* and *PTCH* gene alterations. *Carcinogenesis* 2006 (November); 27(11):2286-94.
- 森下ゆかり、林 奉権、長村浩子、久保美子、笠置文善、楠 洋一郎、箱田雅之、京泉誠之、藤原佐枝子、中地 敬：原爆放射線のヒト免疫応答におよぼす影響 第 23 報：炎症マーカーの長期的上昇。広島医学 2006 (April); 59(4):413-6. (第 46 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 17 年)
- Nakachi K, Harris CC, Tahara E. Japan-US cooperative cancer research seminar on molecular epidemiological characteristics of lung and colon cancer development among atomic-bomb survivors, Bethesda, USA, February 23-24, 2006. *Cancer Science* 2006 (November); 97(11):1279-82.
- Nakamura N. Genetic effects of radiation in atomic-bomb survivors and their children: Past, present and future. *Journal of Radiation Research* 2006 (October 1); 47 Suppl B:B67-73.
- 中村 典：高度空間における放射線の人体影響。臨床検査 2006 (November); 50(11):1229-31.
- 中村 典、中野美満子、児玉喜明、大瀧一夫、丹羽太貫、豊島めぐみ：胎児被曝と染色体異常—胎児期や出生後早期に照射されたマウスではリンパ球や骨髄細胞に染色体異常が残存しない。放射線科学 2006 (July); 49(7):225-9.
- 中西修平、山田美智子、立川佳美、藤原佐枝子、山根公則、河野修興：被爆者集団における BMI, HbA1c と死因。糖尿病合併症 2006; 20(2):126-9.
- 中島栄二、藤井良宜、鍊石和男、皆本 敦：判断の不確かさを考慮に入れた原爆被爆者の術後白内障有病率の解析。長崎医学会雑誌 2006 (September 25); 81 (原爆特集号別冊):229-32. (第 47 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 18 年)
- 中島正洋、三浦史郎、近藤久義、林 徳真吉、温 春陽、河合紀生子、早田みどり、松尾 武、関根一郎：原爆被爆者多臓器がんにおける重複原発がんと転移性がんの鑑別。広島医学 2006 (April); 59(4):341-3. (第 46 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 17 年)
- Nakayama T, Kuroi N, Sano M, Tabara Y, Katsuya T, Ogihara T, Makita Y, Hata A, Yamada M, Takahashi N, Hirawa N, Umemura S, Miki T, Soma M. Mutation of the follicle-stimulating hormone receptor gene 5'-untranslated region associated with female hypertension. *Hypertension* 2006 (September); 48(3):512-8.
- 鍊石和男：チェルノブイリ事故放射線汚染地区住民のりハビリテーションプログラム。放射線事故医療研究会会報 2007 (February 1); No.15:15-6. (第 10 回放射線事故医療研究会特集)
- 鍊石和男、中地 敬、Sharp GB、江口英孝、Grant EJ、Cologne JB、Land CE、Stevens RG、和泉志津恵：閉経後の被爆者における性ホルモンと成長因子に対する放射線影響：被爆者乳癌症例対照研究の対照における基礎的解析。長崎医学会雑誌 2006 (September 25); 81 (原爆特集号別冊):233-9. (第 47 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 18 年)
- 鍊石和男、中島栄二、藤原佐枝子、赤星正純：原爆被爆者における術後白内障—線量反応関係、間接効果因子、閾値。広島医学 2006 (April); 59(4):330-2. (第 46 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 17 年)
- 西 信雄、杉山裕美、児玉和紀、奥野博文、桑原正雄、平松恵一、有田健一、安井 弥、碓井静照：がん登録からみた広島県および広島市における悪性中皮腫。広島医学 2006 (May); 59(5):435-8.
- 大石和佳、茶山一彰：変異株の出現の診断とその対策。肝臓病の最新治療。戸田剛太郎ら編。東京：先端医療技術研究所 2006 (April):pp 164-9.
- Ohishi W, Fujiwara S, Suzuki G, Kishi T, Sora M, Matsuura S, Hakoda M, Yamada M, Chayama K. Feasibility of freeze-dried sera for serological and molecular biological detection of hepatitis B and C viruses. *Journal of Clinical Microbiology* 2006 (December); 44(12):4593-5. (RERF Report 8-05)
- Rogounovitch TI, Saenko VA, Ashizawa K, Sedliarou IA, Namba H, Abrosimov AY, Lushnikov EF, Roumiantsev PO, Konova MV, Petoukhova NS, Tchebotareva IV, Ivanov VK, Chekin SY, Bogdanova TI, Tronko MD, Tsyb AF, Thomas GA, Yamashita S. *TP53* codon 72 polymorphism in radiation-associated human papillary thyroid cancer. *Oncology Report* 2006 (April); 15(4):949-56.
- Seto S, Nagao S, Ozeki S, Tetsuo H, Akahoshi M, Yano K. Contribution of central nitric oxide to the regulation of blood pressure and sodium balance in DOCA-salt hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2006 (May); 47(5):535-9.
- Seto S, Soda M, Nakashima E, Yano K, Akahoshi M. Longitudinal analysis of blood pressure trends and prognosis in isolated systolic hypertension in elderly individuals. *American Journal of Hypertension* 2007 (February); 20(2):134-9. (RERF Report 12-05)
- Sharp GB, Mizuno T, Fukuhara T, Tokuoka S. Lack of association between acute exposure to ionizing radiation and liver cirrhosis. *International Journal of Radiation Medicine* 2006 (April); 82(4):231-40. (RERF Report 11-03)

清水由紀子：固形がんのリスク。広島医学 2006 (April); 59(4):298-301. (第 46 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 17 年)

Suyama A, Kasagi F, Grant EJ, Nishi N, Kodama K, Cologne JB, Furukawa K, Akahoshi M, Fujiwara S, Shore RE. Health effects study of the children of A-bomb survivors (Abstract). American Journal of Epidemiology 2006 (June 1); 163(11):S253. (2006 Congress of Epidemiology Abstracts)

陶山昭彦、児玉和紀、笠置文善、清水由紀子、早田みどり、西 信雄、杉山裕美、Grant EJ：原爆放射線のリスク研究における放射線影響研究所の今後の課題。長崎医学会雑誌 2006 (September 25); 81 (原爆特集号別冊):157-64. (第 47 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 18 年)

Takahashi K, Eguchi H, Arihiro K, Ito R, Koyama K, Soda M, Cologne JB, Hayashi Y, Nakata Y, Nakachi K, Hamatani K. The presence of *BRAF* point mutation in adult papillary thyroid carcinomas from atomic bomb survivors correlates with radiation dose. Molecular Carcinogenesis 2007 (March); 46(3):242-8. (RERF Report 3-06)

高橋規郎、佐々木圭子、小平美江子、佐藤康成、児玉喜明、杉田恵子、片山博昭、津山尚宏：マイクロアレイ comparative genomic hybridization (アレイ CGH) 法を用いた原子爆弾放射線の遺伝的影響研究—予備実験のまとめ。広島医学 2006 (April); 59(4):417-21. (第 46 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 17 年)

Ueda H, Ito M, Eguchi H, Tanaka S, Yoshihara M, Haruma K, Hatakeyama M, Chayama K. Development of a novel method to detect *helicobacter pylori cagA* genotype from paraffin-embedded materials: comparison between patients with duodenal ulcer and gastric cancer in young Japanese. Digestion 2006; 73(1):47-53.

山田美智子：放射線影響研究所成人健康調査における原爆被曝の健康影響調査に関して。放射線生物研究 2006; 41(2):164-74.

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。

Sasaki MS, Endo S, Ejima Y, Saito I, Okamura K, Oka Y, Hoshi M. Effective dose of A-bomb radiation in Hiroshima and Nagasaki as assessed by chromosomal effectiveness of spectrum energy photons and neutrons. Radiation and Environmental Biophysics 2006 (July); 45(2):79-91.

Tomita M, Otake M, Moon S. Statistical assessment on cancer risks of ionizing radiation and smoking based on Poisson models. Journal of the Korean Data & Information Science Society 2006 (May); 17(2):581-98.