



# Radiation Effects Research Foundation



# 目 次

編集者のことば .....	1
RERF ニュース	
第37回専門評議員会 .....	1
National Geographicテレビが放影研を取材 .....	4
スタッフニュース .....	5
2010年特別講演シリーズ .....	7
国際会議・ワークショップ報告	
日本放射線影響学会第52回大会報告 児玉和紀 .....	7
国際エピジェネティックス・ワークショップ Evan B. Douple .....	8
学術記事	
原爆被爆者における免疫老化とその他の急性電離放射線被曝の後影響に関する研究のさらなる発展に向けて 楠 洋一郎、林 奉権、Evan B. Douple、中地 敬 .....	12
放影研研究部ハイライト：臨床研究部における放射線に関する研究活動 藤原佐枝子、赤星正純 .....	23
ヒューマン・ストーリー	
ある研究者の謎と人道的奉仕についての興味深い話 Evan B. Douple .....	34
追悼文 .....	35
承認された研究計画書 .....	36
最近の出版物 .....	38

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へ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：Evan B. Douple（主席研究員）

実務編集者：井川祐子（広報出版室）

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

問い合わせ先：〒732-0815 広島市南区比治山公園5-2 放影研事務局広報出版室

電話：082-261-3131 ファックス：082-263-7279

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

## 編集者のことば

よくいらっしやいました！

日本のレストランに入ると店員さんがこう大きな声で歓迎してくれますが、我々もあなたを熱烈に歓迎いたします。ウグイスの特徴的な美しい鳴き声が比治山に響き渡ると、春が終わりを告げ、桜も散り、専門評議員会（本号の「放影研ニュース」を参照）も終わったことをあらためて実感します。今は理事会の準備をする時期です。2010年最初の Update では、放影研にとって特別な三つのイベントをご紹介します。まず、11月に放影研は日本放射線影響学会第52回大会を初めて主催しました（「国際会議・ワークショップ報告」を参照）。次に、放影研職員の企画と積極的な参加によって新年会が1月に開催され、



夕刻、比治山ホールで開かれた新年会での鏡開き

餅つき（表紙写真）や鏡開きが行われました。そして、2月には National Geographic テレビの撮影班が広島の実験に関するドキュメンタリー番組を制作するため、丸一日をかけて放影研で撮影を行いました。番組には放影研の研究活動も取り上げられる予定です。

前号の Update 以来、4人の研究員が放影研に加わりました（「スタッフニュース」でそれぞれの研究員の自己紹介をご覧ください）。米国国立衛生研究所内の機関からの多大な支援により、新たに大きな契約が締結されましたが、学術記事ではそのプロジェクトの目的が書かれています。この契約は、放影研の研究員が日米の研究者や研究機関と共同で、加齢が免疫系に及ぼす影響を放射線が促進させるという仮説を検証するまたとない機会です。二つ目の学術記事では、放影研の研究部門における最新の研究結果および進行中の活動について主要なものを取り上げ要約した、研究部レポートシリーズを開始します。シリーズ最初の記事は臨床研究部の研究活動を紹介します。

いつもお願いしておりますが、ご質問、ご感想、また Update 改善のためのご提案がありましたらお寄せください。そのようなお問い合わせから、ABCC が冒険心あふれるベルギー人医師の人生に影響を与えたかもしれないという発見につながりました（「ヒューマン・ストーリー」をご覧ください）。では、次号にまたおいでください！

編集長 Evan B. Double  
実務編集者 井川祐子

## 第37回専門評議員会報告

第37回専門評議員会が、放影研の研究プログラムを審査するため2010年3月3-5日に広島で開催された。柳川 堯、John Mulvihill 両博士が共同座長を務め、放射線医学総合研究所（千葉）の酒井一夫博士が新たに専門評議員として加わった。今年は臨床研究部（本号23ページに掲載の「放影研研究部ハイライト」をご覧ください）について詳細な審査を行うため、前村浩二（広島大学）、東 幸仁（長崎大学）、David Rush（タフツ大学）各博士が特別専門評議員として参加し、心血管疾患研究・臨床研究・臨床疫学分野について専門性が強化された。

大久保利理理事長は開会のあいさつで、出席者に歓迎の意を表し、放影研にとって専門評議員会の評価がいか

に重要であるかを強調した。また、現在新しい法律の下に進められている公益法人制度改革で、放影研が引き続き補助金を得るためには、公益財団法人としての認可を受ける必要があることを説明した。そのほかの主な業務活動として、コミュニケーション・指導力・問題解決に関する職員研修、上級委員会勧告への対応の継続、日本放射線影響学会大会の初めての主催、広島・長崎の地元連絡協議会の継続的開催などが報告された。

大久保理事長に続いて、Roy E. Shore 副理事長・研究担当理事が2009年専門評議員会の勧告に対する対応について述べ、新たな研究の展開に関する概略を報告した。2009年専門評議員会の勧告を受けて、次のような幾つかの改



善および変更が行われている。研究プログラムの優先順位に焦点を合わせた研究を進める一助となるよう、初期の構想提案を（正式な研究計画書の前に）作成し提出することを開始した。研究の中間目標・時間設定の導入を行いつつあり、研究テーマに沿ったワーキンググループにより複数の部間の計画立案やコミュニケーションが引き続き促進されている。放影研内における知識交流の促進を図るため、部内セミナーに他の部の研究員を加えて開催するよう奨励している。先進技術に遅れを取らないために、大規模ゲノム配列決定法を使用する最初の試行調査を計画した。すべての部からの意見を得て、データ管理/文書化委員会が設立され、精度管理、文書化、透明性のある全所的なデータの保存と検索に関して勧告を出すことになっている。当該委員会は、データおよび生物試料の管理における一貫性・包括性を確保するため生物学的試料委員会と連携して活動する。統計部はバイオインフォマティクスの能力開発に力を入れており、マイクロアレイの高次元データ処理などの問題に対処するため基礎研究部門の研究員と協力している。

専門評議員会で進捗が発表された新規および継続研究には以下のものが含まれる。

- 成人健康調査の健診プログラムに参加する被爆時年齢 10 歳未満の被爆者数を拡大する取り組みがほぼ完了し、約 1,800 人の対象者が新たに加えられた。
- 約 12,000 人の被爆者の子どもを対象とする縦断的臨床追跡調査を計画中であり、2010 年中に実施する。主な目的は、親の放射線被曝がその子どもの成人期に発症する多因子性疾患の罹患に影響を及ぼすかどうか（これについて現在利用できる情報はほとんどない）を究明することである。
- 上記の臨床研究と協調する形で、ヒトおよびマウスの F<sub>1</sub> 世代に関する遺伝学部の新たな調査により、放射線量に関連したゲノムの欠失および重複の増加が高密度マイクロアレイで検出できるかどうかを究明され始めている。
- 放射線生物学/分子疫学部の研究員は最近、放射線に誘発された免疫変化の決定因子を更に明らかにし、それらが及ぼす健康に関連した影響について調べることを目的として基礎・応用免疫調査を行うために、米国国立衛生研究所の国立アレルギー感染症研究所 (NIAID) と大規模な 5 年契約を締結した。この大規模プロジェクトの目標達成に不可欠な最新の技術と知識経験を得るために米国の 7 研究施設および日本の 6 研究施設の研究員との共同研究体制を樹立した（このプロジェクトの概要については、本号 12 ペー

ジの「学術記事」をご覧ください）。

以下に全般的勧告の要約を示す。

- ◆ 専門評議員会は、放影研が決定した 5 年間の目標に関連して研究の優先順位、資源の分配および研究プロジェクトの時間設定を決定するための「指針」が作られることを期待する。
- ◆ 部間の協力を増大し、複数の部がかかわるワーキンググループを活用すべきである。
- ◆ 調査対象者に関するすべての情報を統合し、利用可能な試料と連結させる包括的な中央データベースが必要である。
- ◆ 増大するバイオインフォマティクスの支援を、部間で連携し確立する必要がある。
- ◆ 研究者個人の功績が認められると同時に放影研の全般的評価を高めるため、筆頭著者としての主要論文の発表に焦点を当てるべきである。
- ◆ 放影研の若手研究員のために研修計画や指導計画を立てることは有益であろう。

各部、委員会、ワーキンググループに対するコメントならびに勧告を以下に一部抜粋する。

- ◆ 心血管疾患および白内障の放射線に関連した過剰症例の根底にある発症機序に注意を集中することを勧告する。放影研研究員は、当該分野の専門知識を有する他機関の研究員と協力すべきである。
- ◆ 中年期から始まる脳卒中の生涯リスクを調べた放影研の当初の研究を拡大し、より若い対象者や脳卒中以外の心血管疾患を含めることを勧告する。
- ◆ 心血管疾患について、成人健康調査で心エコー検査を行うことや、内皮機能不全のバイオマーカーを更に加えることを考慮すべきである。
- ◆ 胎内被曝者と幼小児期被曝者における晩発性の認知障害を評価するための新規調査計画を強く支持する。
- ◆ 血中の染色体異常および歯の炭酸ラジカルの測定値を用いる生物学的線量推定は、特に低線量被曝に焦点を置き、継続すべきである。
- ◆ 考え得る遺伝的影響の究明に関連して、直接配列決定法の使用について調べる予備調査は有益である。
- ◆ 免疫老化について放射線の線量反応を特徴付け、そのような老化の疾患リスクにおける役割について調べるために更に調査することを勧告する。
- ◆ 病理試料の DNA メチル化に関する調査では、放射線に関連した変化と前がん変化とを慎重に区別する必要があるだろう。
- ◆ 放射線に関連する甲状腺がんにおける *RET/PTC* およ

び ALK の再配列を更に調査することは有益であり、組織病理および臨床のパラメーターと連結することにより更に明解になるであろう。

- ◆疫学プログラムにおいて更なる優先順位付けを行うことを勧告する。それによって、国際的な学術誌における重要な使命に沿った論文の適時な発表が促進されるであろう。
- ◆疫学部が保有する病理試料の目録とデータベースの作成を引き続き行うべきである。
- ◆統計部は方法論に関する論文発表を増やすべきである。放射線量と疾患との関係を調べることを目的に、個別データを用いるための融通性のある方法論の構想を考えることは特に有益であろう。
- ◆放影研において組織的なデータ管理および文書化の戦略を確立することは、放影研の使命の中核を成す重要な作業であり、世界遺産とも言えるリソースを維持していく上で非常に大切である。
- ◆放射線の線量推定において実施されている改善の優先順位は高く、迅速に実施していくべきである。この作業が終了した際に、線量推定の変更によるリスク推定への影響が大きいかどうかを決定するための解析を新たに実施すべきである。
- ◆最近作成された放射線と健康に関する入門書を高く評価する。放影研の調査対象者、地域社会および国際的メディアを対象に広報活動を進めるための方法を更に検討することを勧告する。

要約すると、専門評議員会は放影研が幾つかの面で進展を見せていると感じており、調査活動の優先順位付けや焦点合わせに更に注意を向けるべきであると勧告した。

#### 放影研専門評議員

柳川 堯 久留米大学バイオ統計センター教授 (共同座長)

John J. Mulvihill 米国オクラホマ大学保健科学センター小児科学教授 (共同座長)

米倉 義晴 放射線医学総合研究所理事長

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

宮川 清 東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター放射線分子医学部門教授

酒井 一夫 放射線医学総合研究所放射線防護研究センターセンター長

Marianne Berwick 米国ニューメキシコ大学疫学部長兼教授、がん・研究治療センター副所長

David G. Hoel 米国サウスカロライナ医科大学生物統計・生物情報学・疫学部殊勲教授

Michael N. Cornforth 米国テキサス大学医学部放射線腫瘍学部門生物学部教授兼部長

Sally A. Amundson 米国コロンビア大学内科・外科学部放射線腫瘍学担当准教授

#### 特別専門評議員

David Rush 米国タフツ大学栄養学地域保健学 (疫学) 小児学名誉教授

前村 浩二 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環病態制御内科学教授

東 幸仁 広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医学専攻探索医科学講座心臓血管生理医学教室准教授



広島研究所で開催された第37回専門評議員会の出席者

## National Geographic テレビが放影研を取材

2010年2月18日(木)の午前7時、アメリカの National Geographic テレビ (NGT) 撮影班の到着と共に放影研での忙しい一日が始まった。National Geographic 誌は世界中でその優れた写真撮影技術と秀逸な記事で知られているが、アメリカ人にとっては NGT が制作し、賞を獲得したドキュメンタリー番組や報道番組もなじみ深い。NGT は National Geographic チャンネル、公共放送サービス (Public Broadcasting Service; PBS)、その他世界中の放送局のために毎年 120 時間に及ぶテレビ・ドキュメンタリーを制作している。昨年我々は NGT の役員から、地球上の大惨事に焦点を当てた科学ドキュメンタリー番組の新シリーズを制作中であるとの連絡を受けた。この番組のテーマの一つに広島への原子爆弾投下を選んだということで、原爆投下から 65 年間にわたる原爆傷害調査委員会 (ABCC) と放影研の歴史および科学的貢献についても触れたいとのことであった。昨年 12 月に、Roy Shore 副理事長と Evan Douple 主席研究員の二人がワシントンの NGT 本社で共同プロデューサーの Pamela Wells、Holly Taylor 両氏と会見し、打ち合わせの際に NGT 役員から説明されたドキュメンタリー番組の企画案に感銘を受けた。

撮影班はまずサンフランシスコで原爆被爆者数名を取材し、番組の撮影を開始した。同班はその後来日して広島へ移動し、およそ一週間かけて広島市内で撮影を行った。Taylor 氏は 2 月 16 日に放影研を訪れ、数時間かけて所内を見学し、撮影箇所について検討した。NGT チーフカメラマンの Rob Lyall 氏やサウンドマンの Gabe Honts 氏ら 6 名の撮影班は 2 月 18 日早朝に放影研に到着、13 時間に

わたって機材をセットしながらハイビジョンカメラで撮影を行った。鍊石和男臨床研究部副部長、桑本美千子看護師長および日野純子副主任看護師の協力により成人健康調査 (AHS) 対象者の検査風景や診察風景、カルテのファイルが収められている臨床記録保管庫の膨大なキャビネットを撮影し、次に井上敏江検査技師、中村 典主席研究員、平井裕子遺伝学部主任研究員の協力の下、歯試料の電子スピン共鳴法 (ESR) による線量測定、また林 奉権放射線生物学/分子疫学部免疫学研究室長の協力により液体窒素を用いたリンパ球の保存状況を撮影。更に、調査研究内容や ABCC と放影研の歴史に関する鍊石副部長と Douple 主席研究員へのインタビューの様相、および放影研施設内の一部などが撮影された。

比治山が闇に包まれ、多数の機材のコンテナが NGT の 2 台のワゴン車に積み込まれた後、撮影班は多くの放影研職員の協力に対して、また自分たちが放影研について学んだことすべてに対して礼を述べた。彼らは多くの放影研職員のひたむきな姿、原爆被爆者の重要な貢献、放影研で実施されてきた他に類を見ない歴史的な業績に深い感銘を受けたようだった。熱心に仕事に打ち込む撮影班の創造性に富んだ専門技術に我々も強い印象を受け、この NGT 撮影班の努力のお陰で、質の高い 1 時間のドキュメンタリー番組ができるものと確信し、世界中に放影研の優れたイメージを伝えることができると期待している。番組は今年の夏に完成予定で、10 月か 11 月にテレビで放映されるはずである。撮影に合わせて業務スケジュールを変更するなど、今回の重要な広報活動に対する職員の全面的な支援と協力に感謝している。



臨床研究部で健康診断の様子を撮影する NGT スタッフ



歯試料の ESR シグナル記録の撮影に NGT が使用した特殊接写レンズ



## スタッフニュース

前号の Update 以降、4人の研究員が放影研に加わりました。2010年4月1日付で、京泉誠之研究員が放射線生物学／分子疫学部（放生部）免疫学研究室のプロジェクト研究員に委嘱されました。京泉研究員は1982年から放影研に研究員として勤務していましたが、放影研では知らない人はいません。1994年から2003年までは当時の放射線生物学部の免疫学研究室長を、2003年から2004年までは同部の副部長を務め、その後、安田女子大学管理栄養学科の教授に着任しました。梶村順子研究員も2010年4月1日付で放生部免疫学研究室の研究員に着任しました。梶村研究員は2005年から2007年まで広島大学原爆放射線医科学研究所の研究員で、その後は安田女子大学の助手を務めていました。また、2名の研究員が新たに統計部に加わりました。1991年からミシガン州ロチェスターのオークランド大学で数理統計学教室の教授であった Ravindra Khattree 博士が、4月26日付で主任研究員として採用されました。また、1982年からシャーロットビルのバージニア大学医学部生物統計・疫学教室で生物統計学の教授をしていた Robert D. Abbott 博士は、5月10日より主任研究員として放影研での勤務を開始しました。二人とも米国学士院によって採用されましたが、経験豊かな研究者が二人も加わったことは放影研にとって大変幸運なことです。以下に、これら4人の新しい研究員が自己紹介を書いております。

Harry M. Cullings 研究員が、2010年4月15日付で統計部部長代理から部長に昇任しました。Cullings 部長は米国学士院に採用され、1999年10月に放影研に入所しました。それ以来、放影研の様々な研究において他の部に対し広範囲に及ぶ統計的支援を行っており、特に放影研の研究で使用するための DS02 線量推定方式による被爆者の放射線量の算出に大いに尽力しました。

京泉誠之

米国立アレルギー感染症研究所 (NIAID) 研究プロジェクトの研究員として、6年ぶりに再び放影研に帰ってきました。その間、安田女子大学管理栄養学科で教鞭をとりましたが、教育中心の生活より、研究中心の方がやはり私の性に合っているようです。

研究の先端から離れていた6年間のブランクは不安でしたが、4月早々には私の頭は研



京泉誠之 プロジェクト研究員

究モードに回復できたように思えます（回転速度は年相応に遅くなっていますが）。研究の世界は元来競争社会です。重要な知見を他者よりいかに早く発見して報告するかで評価されます。近年、生物学ではゲノムワイドに高速スクリーニングして効率的に標的を絞っていく手法が一般化してきました。予算をかければ結果が出るスピードも速くなります。このような方法論の世界では研究のオリジナリティーは、研究対象（現象）そのもの、あるいは、集めた情報を用いて現象にどういった切り口で迫っていくかということになるでしょう。原爆被爆者の調査研究は、対象自体が極めて貴重な集団です。一方で被爆者の高齢化も顕著になってきました。できるだけ効率的に仮説を検証し、正しい知見を得ていくことが放影研の研究者の使命でしょう。特に NIAID のプロジェクトは、疫学で得られた疾病の知見を基礎にして、その発症機構に免疫系の老化と放射線影響がいかにかわるかという切り口で迫る、オリジナリティーの高い研究です。微力ながら貢献できれば幸いです。

梶村順子

はじめまして。この4月1日より、放射線生物学／分子疫学部（放生部）に研究員として着任いたしました梶村順子と申します。実は、放影研に来たのは初めてではありません。2005-2007年まで、来所研究員として、放生部に在籍しておりました。その後、安田女子大学で勤務しておりましたが、このたび、NIAID のプロジェクトに参加することになり、またこちらで研究をさせていただくことになりました。



梶村順子 研究員

私の経歴を簡単に書かせていただきますと、広島大学で博士号を取得後、アメリカのメリーランド州にある米軍衛生保健大学 (USUHS) で3年間ポスドクとして、主に微生物の産生する糖鎖の生合成について研究いたしました。帰国後は広島大学原爆放射線医科学研究所で研究員として DNA 損傷乗り越え修復機構について研究しておりましたが、この期間に来所研究員として放生部で研究させていただいておりました。その後、安田女子大学で助手として勤務し、このたび、放影研に戻って来た次第です。

小さい頃、比治山の近くに住んでいた私にとって、比治山の“遊園地”と呼ばれていた放影研の裏の公園は、お気に入り遊び場所の一つでした。そして放影研の特徴的

な“かまぼこ型”の建物は、とても秘密めいた建物。いったい何が行われているのだろうかというも興味津々で眺めていました。そして、このたび、放影研で正式に研究員として研究に携わる機会を与えていただき、小さい頃の“謎の研究所”で働くことになりました。段原地区の再開発などで比治山の周りはずいぶん様変わりしましたが、昔と変わらない建物で日々研究ができることに不思議な縁を感じております。

着任したばかりで至らないことばかりですが、研究員の先生方ならびに職員の方々のご指導、ご助力を賜りながら、日々研究を進めていけたらと思っております。どうぞよろしくお願いいたします。

### Ravindra Khattree

私はこれまで常に統計学とその様々な側面に興味を持ってきました。インド統計協会から統計学修士号を取得し、1985年にはピッツバーグ大学から博士号を取得しました。その後ノースダコタ州立大学で助教に採用され、統計学者としての経歴を始めました。BFGoodrich 化学グループにおいて研究開発担当の上級統計学者として2年間務め、幾つかの製品開発プロジェクトや様々な環境・安全問題に取り組みました。その間、非常勤教員としてケースウェスタンリザーブ大学でも勤務しました。1991年にはオークランド大学に移り、最初は准教授、次に教授として合計19年間勤務しました。そのうちの1年間は休職して、ミシガン州立大学医学部で疫学教室の教授と生物医学研究・情報学センターの生物統計グループリーダーを務めました。関心のある研究分野は多変量・縦断データ解析と生物学的同等性の問題であり、学際的研究では主にがんと精神衛生に関連する問題を扱っています。

社会全体のために実質的に貢献できる分野で働きたいと私は常に考えてきました。これが、私が放影研での勤務を選んだ主な理由です。というのは、放影研で行われている研究は大きな影響力を持っており、この世界をより良くしようとする努力に深いかわりがあると考えているからです。私はできるだけ多くのプロジェクトにかかわりたいと考えています。挑戦することと統計学が好きなので、私を少しでも役に立つ人間とお考えでしたら、皆さんの研究プロジェクトの統計的側面についてお話しをさせていただきます。

こちらに来てまだ数日しか経っていませんが、私にも



Ravindra Khattree 主任研究員

う広島を好きになり始めています。晴れた日と雨の日が交互にやって来ることや、土の匂いからはインドでの子ども時代を思い出します。電車はコルカタでの青年時代を思い出させますし、都市の清潔な環境と組織的な効率性からはミシガン時代を思い出します。フラワー・フェスティバルを楽しみました。このお祭りには、日本文化の豊かさとそれを日常生活に生かし保存しようとする日本人の真摯な努力がよく表れていました。

これから皆さんと一緒に仕事をし、皆さんからいろいろと学ばせていただくことを楽しみにしています。様々な研究プロジェクトについて学ぶこと以外では、日本に滞在している間に、日本で仏教がどのように実践されているかということについて理解を深めたいと考えており、できるだけ多くの仏教遺産を訪れてみたいと考えています。

### Robert D. Abbott

私は生物統計学博士号を取得してミシガン大学を卒業した後、1980年に米国国立心肺血液研究所に採用されました。同研究所において、二つの長期追跡調査（放影研の成人健康調査に類似）に関与しました。一つはフラミンガム調査で、もう一つはホノルル心臓プログラム



Robert D. Abbott 主任研究員

(HHP) です。HHPはNI-HON-SAN調査の一部(HONの部分)として立ち上げられ、日本からハワイ州とカリフォルニア州へ移住した日本人における脳卒中と心臓疾患のリスクの変化を説明することを目的としています。NIの部分に放影研の成人健康調査が含まれています。

1989年にバージニア大学で教職に就きましたが、HHPへの関与は続けました。頻りに日本を訪れ、遺伝的には均質であるものの環境が異なるHHP集団と日本人集団との比較研究に参加しました。日本学術振興会の外国人招へい研究者として、特別研究制度により滋賀医科大学に滞在した期間(2006-2007年)も上記の共同研究は継続しました。滋賀医科大学での私の担当研究者は上島弘嗣博士でした。この有益な経験の後、日本に長期間滞在することが私の目標となりました。放影研と、その統計学・疫学分野での輝かしい歴史を長く熟知している人間として、放影研で勤務することが私の研究者としての経歴の中で最高の業績になるだろうということは分かっていました。2009年に欠員があることが発表され、絶好の機会となりました。今この著名な機関で勤務できることに感謝し、それを非常に幸運であると感じています。



## 2010年 特別講演シリーズ

2010年最初の特別講演は、Peter W. Laird 博士による「がんのエピゲノム：起源と応用」と題した講演でした。これは、2010年3月17日に開催された原爆被爆者とその子どもの放射線影響におけるエピジェネティクスに関する国際ワークショップの基調講演として行われました。

Laird 博士は南カリフォルニア大学 Keck 医学部の外科および生化学・分子生物学准教授で、同大学のエピゲノムセンター所長、外科部門の基礎研究室長を、また南カリフォルニア大学 Norris 総合がんセンターのエピジェネティクスおよび規制プログラムのリーダーを務めています。

まず、アムステルダム大学で博士号を取得した Laird 博士は、マウスモデルを用いて DNA メチル化のがんへの因果的寄与を調査した先駆者であり、2種類の DNA メチル化解析 (COBRA および MethyLight) を開発しました。講演では、過去 10 年間の DNA メチル化解析技術の変革が紹介され、放影研研究員が次世代シーケンシングの応用を検討する際に考慮すべき手法が提案されました (P.W. Laird, Principles and challenges of genome-wide DNA methylation analysis. *Nature Reviews/Genetics* 11:191–203; 2010 を参照)。

## 日本放射線影響学会第52回大会報告

第52回大会実行委員長 主席研究員 児玉和紀

日本放射線影響学会第 52 回大会が 2009 年 11 月 11 日から 13 日まで広島市南区民文化センターにおいて開催され、大盛会のうちに幕を閉じました。ポスター発表も含めて 224 の演題が集まり、最終的に 461 人の方が参加してくださいました。放影研としては研究所を挙げてこの大会のお世話に取り組み、その結果、多くの職員が学会場で、あるいは研究所に残って大会を支えることとなりました。この機会にこの誌面をお借りして、第 52 回大会の概要について報告させていただきます。

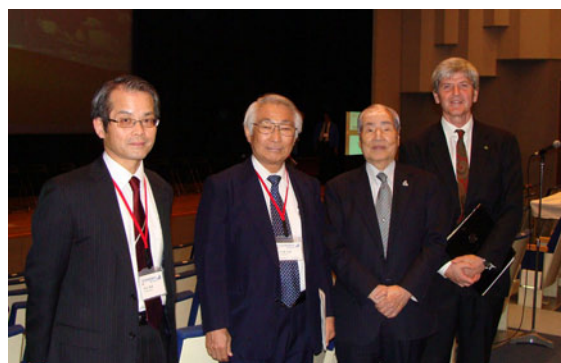
日本放射線影響学会大会は 1959 年に東京で第 1 回大会が開催され、広島ではこれまで 6 回開催されてきましたが、いずれも広島大学により開催されました。放影研は ABCC 時代から数えて 60 年以上にわたって放射線健康影響の調査研究を実施してきたのですから、大会の開催は、日本放射線影響学会会員の方々に放影研の調査研究についてよく知っていただくチャンスになると考えられますし、このような学術集会のお世話は放影研の義務の一つとも思われます。そこで、大久保利晃理事長の決断で放影研が大会主催者として立候補し、学会評議員会ならびに総会で選考された結果、第 52 回大会を放影研がお世話することになりました。

大会の開催に当たっては、大会長の久保理事長の下に外部学識者を含めた実行委員会ならびにプログラム委員会が設立され、私が実行委員長を、中村 典主席研究員がプログラム委員長を命じられました。

実行委員会は大会まで都合 11 回開催され、綿密な検討

と準備が進められました。また、大会事務局に任せられた放影研スタッフは、会場の下見や広島市南区民文化センターとの打ち合わせを何度も繰り返し、大会に備えました。学会運営システムも手作りすることになり、大会ホームページからの参加登録や演題登録システムは片山博昭部長の下、情報技術部で開発されました。大会当日の会場受付や発表スライド受付など会場運営管理システムも同じく情報技術部で開発されました。

大会の学術プログラムは中村プログラム委員長の下に綿密に練り上げられ、大会メインテーマは「放射線健康影響と疫学—DNA 修復から疫学まで」となりました。学術プログラムには、中村委員長を中心に斬新なアイデアが多く取り入れられ、特別講演 2、特別企画 1、特別セッション



(左から) 寺本隆信常務理事、大久保利晃理事長、坪井 直広島県原爆被害者団体協議会理事長、Steven Lloyd Leeper 広島平和文化センター理事長

ン1、ランチョンセミナー3、シンポジウム3、ワークショップ8、一般演題(口頭発表)78、ポスター発表146と、盛りだくさんな構成になりました。また、放影研研究員も多くの発表をいたしました。以下、大会のハイライトについて述べてみます。

日本放射線影響学会会員の多くは、放影研調査研究の結果についての知識はかなり有しているものの、その結果が生み出される過程についての理解は乏しいのではと考えられました。そこでこの機会を活用して、できるだけコンパクトに放影研疫学調査について解説を試みることにしました。

「原爆影響疫学調査早わかり」と題したこのセッションではまず、大久保理事長の「放射線影響研究所疫学調査の概要と線量推定方式の変遷」と題した講演と、平井裕子遺伝学部主任研究員の「生物学的線量推定方法と疫学調査におけるその意義」と題した講演で放影研疫学調査の方法論を解説しました。次いで、小笹晃太郎疫学部長による「疫学調査：結果のキーポイント」と、藤原佐枝子臨床研究部長による「臨床調査：結果のキーポイント」とで結果の解説をいたしました。夕方5時以降のセッションであったにもかかわらず、会場には多くの会員が集まり、興味を持って聞いていただくことができました。当初の目的は十分達成できたと思っております。

大会2日目には放影研の専門評議員でもある米国オクラホマ大学保健科学センターの John J. Mulvihill 教授が「放射線の遺伝疫学：小児がんを克服した人の子どもの調査」と題して特別講演を行いました。原爆被爆者二世調査のこれまでの結果と対比しながら、がん生存者の子どもについての大規模調査では、遺伝的影響のリスクは高くなってはいないことを報告されました。

また、大久保大会長の意向で、「広島でしか聞けないセッション」を取り入れることとなりました。この特別企

画「広島からのメッセージ」ではまず、広島県原爆被害者団体協議会の坪井直理事長が「死線をさまよいながら」と題して講演をされました。ご自身の被爆体験から被爆者の健康問題、更には核廃絶に向けての熱い思いを述べられました。大変感動的なお話でした。

次いで、広島平和文化センターの Steven Lloyd Leeper 理事長が「核兵器廃絶のチャンス—なぜ、オバマ大統領に日本が必要なのか」と題して、今の核兵器に絡んだ世界情勢と核廃絶の必要性を説かれました。難しい問題について平易に解説され、参加者は皆熱心に聞き入っていました。

更に、初日と2日目には「広島の平和活動と国際貢献」をテーマに、昼食を食べながら聞くセッションであるランチョンセミナーが行われました。セミナーでは、放射線被曝者医療国際協力推進協議会(HICARE)の土肥博雄会長(広島赤十字・原爆病院院長)がHICAREの活動を、そして核戦争防止国際医師会議(IPPNW)日本支部の確井静照会長(広島県医師会会長)がIPPNW日本支部の活動をそれぞれ紹介されました。また、HICAREと広島平和文化センターはパネル展示を行いました。

大会最終日には、HICAREとの共催で広島国際会議場にて市民公開講座が開催され、JICA(国際協力機構)副理事長で前国連大使の大島賢三氏が「国際機関による放射線被曝者支援の近況について」と題して講演されました。会場を南区民文化センターと離れて開催したにもかかわらず、こちらも盛会で約150人の参加がありました。

今回の大会で、全国学会学術総会の主催は放影研としては私の知る限りでは4度目になるのではないかと思います。放影研としては次第に学会主催の経験を積んできましたが、研究所を挙げて全国学会学術総会に臨んだのは今回が初めてでした。職員の献身的な貢献のお陰で、日本放射線影響学会の歴史に残る大会が運営できたと思います。全職員の奮闘に感謝します。

## 国際エピジェネティクス・ワークショップ

主席研究員 Evan B. Douple

「国際ワークショップ：原爆被爆者とその子どもの放射線影響におけるエピジェネティクス」が2010年3月17-18日、広島研究所で開催された。ワークショップには、国内については大学6校(早稲田大学、広島大学、熊本大学、九州大学、東京医科歯科大学、札幌医科大学)、理化学研究所(神戸研究所)と放影研、米国については大学2校

(南カリフォルニア大学、ブラウン大学)からの招待演者13人が出席した。大久保利晃放影研理事長が歓迎と感謝のことばを述べ、ワークショップが正式に開始された。理事長は開会のあいさつで、ワークショップの目標は、この分野の専門家に依頼して近年急激に成長しているエピジェネティクスの最先端情報を放影研の研究員に紹介

してもらい、また放影研の研究者にはこの分野の第一人者に放影研の研究結果、進行中と将来の研究計画、および貴重な生物試料資源を紹介する機会を与えることであると説明した。また、放影研研究者にエピジェネティクスの分野を探索するよう積極的に奨励した功績により、このワークショップを Donald G. MacPhee 元放影研研究参与・放射線生物学部長に捧げると述べた。

ワークショップは四つのセッションで構成され、最初のセッションは「エピジェネティクス：当該分野と放影研およびそのリソースに関する概要と背景」であった。その冒頭の基調講演では Peter W. Laird 博士が、DNA 塩基配列の根本的な変化以外の機序が原因である表現型（外見）、または遺伝子発現の変化の研究であるエピジェネティクスについて導入的な概要を説明した。この変化は、複数の細胞分裂を越えて、あるいは細胞が死ぬまで残り続けることがあり、また複数の世代に伝えられる場合もある。言い換えれば、非遺伝的要因によって生物の遺伝子がこれまでと異なる振る舞いをしたり、「異なる発現」をするようになるのである。Laird 博士は、健康の源と疾患感受性は、一つには遺伝子が持つ青写真のエピジェネティックな制御の結果であり、このような影響によってがんなどの多くのヒトの疾患が説明できるかもしれないと述べた。ゲノム刷り込み（父親と母親のどちらから受け継いだかによって遺伝子の発現が異なること）と呼ばれるエピジェネティクスの一種がヒトにおける多くの疾患を説明すること、また栄養状態や低線量放射線を含む環境因子の曝露によるエピジェネティクスの影響についても述べた。Laird 博士は、基調講演を以下のように要約した。

- エピジェネティクスは、遺伝子発現の状態というより、潜在的な遺伝子発現能力を決定する。
- ApcMin マウスなどのマウスモデル系では、腫瘍形成に関して、Apc 遺伝子自体の突然変異と同様、DNA メチルトランスフェラーゼの過剰発現が重要な役割を演じる。
- CpG アイランドのメチル化形質（CIMP）と呼ばれるエピジェネティクスで定義される大腸がんのサブタイプは、BRAF 突然変異と非常に緊密な関連を持つ。IGFBP7 は BRAF により誘発されるアポトーシスと老化に必須である。つまり、CIMP によるエピジェネティックな IGFBP7 遺伝子サイレンシングが、大腸がんにおける BRAF 突然変異獲得に必要なのである。
- G-CIMP と呼ばれるエピジェネティクスで定義される脳神経膠腫のサブタイプは、IDH1 突然変異と非

常に緊密な関連を持つ。G-CIMP 患者は G-CIMP でない患者より年齢が低く生存率が高い。

- 幹細胞においてポリコームリプレッサーで発現抑制される遺伝子群は、がんの特異的な DNA メチル化を被る性質を有する。
- 現在ではバイサルフェイトを用いたホールゲノム・ショットガン法により、単一塩基対解像度で DNA メチル化プロファイルを作成することが技術的に可能である。
- デジタル式の MethyLight などの高感度な手法を用いて、がん患者の血流中の異常な DNA メチル化パターンの検出が可能である。

続いて、放影研の Roy E. Shore 副理事長兼研究担当理事が、「放影研：放射線によりヒトに誘発されるエピジェネティックな影響と疾患を調査するユニークな研究所」と題した講演を行い、放影研の基本的な背景について述べた。Shore 研究担当理事は、放射線によりヒトに誘発されるエピジェネティックな影響と疾患の調査に関して放影研が唯一無二の研究所となることを可能にした、成人健康調査コホートが満たしている六つの基準を挙げた。それらの基準とは、(1) 放射線被曝レベルが広範囲にわたって正確に推定されている明確に定義された前向きコホートである、(2) 相当数の疾患症例がある、(3) 様々なエピジェネティック・エンドポイントの測定ができる適切な種類の生物試料がある、(4) 疾患発生以前に収集された生物試料がある、(5) 様々な被曝時年齢の男女両方で構成される、そして (6) 生活習慣およびその他の曝露因子に関する情報があり、放射線の交絡因子としての調整や修飾因子としての評価が可能である、というものである。

第1セッションの終わりに、佐々木裕之博士が、ゲノムインプリンティングについて論じた。これは、異なる DNA メチル化を通じて一部の遺伝子に片方の親由来の



国際エピジェネティクス・ワークショップの開催を告げる大久保利晃理事長（右端）



monoallelic 遺伝子発現 (対立遺伝子の片方だけの発現) を引き起こす、哺乳類の生殖細胞系列におけるエピジェネティック・プログラミングである。博士の研究室は以前、新規 DNA メチルトランスフェラーゼ Dnmt3a が生殖細胞特異的なメチル化インプリントの確立をつかさどることを示した。博士は、piRNA とその標的 RNA がマウス Rasgrf1 遺伝子座のメチル化とインプリンティングに重要な役割を果たすモデルを提唱した。

第2セッションの焦点は「インプリンティングと個体発生、胎児期に起源が由来する成人病」に当てられた。福岡秀興博士が「胎児期由来の成人病 (FOAD)」説を説明した。これは概念が変わって「個体発生に起源を発する健康と疾病の発症素因 (DOHaD)」と呼ばれ始めているが、成人期に発症する生活習慣病発生の病理生理学を理解する上で FOAD は重要である。FOAD 論で説かれている機序は、胎内低栄養により惹起されるエピジェネティックな修飾である。一つの炭素基の代謝が DNA メチル化と共にエピジェネティックな修飾を制御し、葉酸、ビタミン B6・B12 がこの代謝の重要な栄養素となっている。中山潤一博士は、「エピジェネティック制御と DNA 修復におけるクロモドメイン (CD) 蛋白質の役割」について述べた。博士の研究グループは、進化的に保存された蛋白質モジュールであるクロモドメインがメチル化ヒストンに結合し、エピジェネティックな遺伝子制御とクロマチン動態において幅広い役割を果たしていることを示した。MRG15 が、リジン 36 においてメチル化されているヒストン H3 に結合し、ヒト細胞の老化に関連している 1 例である。博士の最近の研究結果では、MRG15 はエピジェネティックな遺伝子発現制御における重要な分子であり、染色体切断の相同組換え修復を制御し、恐らく BRCA1 と BRCA2 のリンカー分子と思われる。

第3セッションでは「エピジェネティクスと発がん」に焦点が当てられた。家族の緊急事態により Olga Kovalchuk 博士のワークショップ出席はかなわなかったが、ゲノムワイドおよび局所的な DNA メチル化と遺伝子発現制御にかかわる microRNA が放射線応答と放射線誘発ゲノム不安定性において極めて重要な役割を果たしているという仮説を提唱した最近の出版物を提供した (*Environmental and Molecular Mutagenesis* 49:16–25, 2008)。稲葉俊哉博士は、エピジェネティックな調節異常によりがん抑制遺伝子の発現が消失して悪性形質転換が発生・促進されることがある

と述べた。博士は、「エピゲノム制御異常によるがん抑制遺伝子の発現抑制は発がんプロセスの中で遺伝子欠失と等価か?」という疑問を投げかけた。放射線被曝者および一般集団における骨髄性白血病では、モノソミー 7 (-7) または 7 番染色体長腕の欠失 (7q-) が最も頻繁に認められる染色体異常である。博士の研究グループは最近、-7/7q- の有力な原因遺伝子候補として、染色体バンド 7q21 上に Samd9L 遺伝子を同定した。最近の研究結果で、遺伝子欠失とエピジェネティックな転写の抑制は発がんプロセスの中で異なる生物学的役割を果たすことが示唆されていると述べた。

中尾光善博士は、HMGA 蛋白質が過剰に発現して直接 RB を阻害し、がんの悪性の特徴を維持するという研究結果を報告した。DNA メチル化とクロマチン因子が、細胞制御とその異常において重要であるとの結論を述べた。

Karl T. Kelsey 博士は、アレイ・プラットフォームを用いた、正常組織における差異の程度 (年齢や環境被曝に関連する差異を含む) を正確に同定するという彼の研究室の研究について説明した。末梢血で検出可能な LINE1 反復配列領域のメチル化の低下が散発性の頭部・頸部がんおよび膀胱がんのリスクの上昇に関連していることが示された。更にこのリスクは環境被曝や食事により修飾される可能性がある。

DNA メチル化はがん関連遺伝子のサイレンシングで重要な役割を果たしており、豊田実博士の研究グループは、大腸がんの一部で、博士の研究グループが CIMP と呼ぶゲノムワイドなメチル化の異常が観察されると報告した。新しい DNA メチル化検出法により、博士のグループは大腸がんのエピジェネティック・プロフィールを作成し、遺伝子変異およびエピジェネティックな変化に基づいてそれらを CIMP1、CIMP2、CIMP 陰性という三つの明確に区別されるサブグループに分類した。博士らは、DNA メ



広島研究所で開催された国際エピジェネティクス・ワークショップの出席者

チル化により不活性化された遺伝子が BRAF と p53 シグナル伝達経路に関与しているという仮説を立てている。IGFBP7 のメチル化は BRAF 突然変異、p53 突然変異の欠如、および CIMP の存在と相関しており、IGFBP7 のエピジェネティックな不活性化は p53 誘発の老化を免れて、CIMP 陽性の大腸がん発生において重要な役割を果たしていると思われる。

胃がん発生における miRNA の役割を究明するため、湯浅保仁博士の研究グループは miRNA のマイクロアレイ解析を行い、胃がん細胞株における miRNA の発現変化を調査した。miR-181c はその上流に CpG アイランドを有し、5 アザシチジン (5-AzC) 処理細胞では、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 解析法によりその発現上昇が確認された。博士のグループが得た結果によると、miR-181c はメチル化を通じて自身のサイレンシングを起こし、NOTCH4 や KRAS などの標的遺伝子の発現を修飾して胃がん発生において重要な役割を果たしていることが示唆された。また、メチル化特異的 PCR により原発性胃がんにおける六つの腫瘍関連遺伝子のメチル化の状態を調べ、患者の過去の生活習慣と比較した結果、緑茶の摂取量の低下と CDX2 および BMP-2 のメチル化との間に有意な関係が見られること、個人の運動量の多さは CACNA2D3 のメチル化頻度の低さと相関していることを報告した。博士らは、白血球 DNA のメチル化の状態ががん易発性の代理マーカーとなる可能性を更に検討中である。

最終セッション「ブレンストーミング：エピジェネティック研究における放影研の役割」では、放影研研究員 4 名がそれぞれの研究の予備的結果と今後の研究計画について述べた。

- 高橋規郎遺伝学部長は「トリオ (父-母-子) サンプルをエピジェネティック研究に使用する最適な方法とは？」という疑問を投げかけた。背景知識として、遺伝学部長が行ってきた原爆被爆者の継世代的影響に関する研究の要約と遺伝学部の保存生物試料について説明した。
- 伊藤玲子放射線生物学／分子疫学部長は「原爆被爆者の直腸・結腸がんにおけるエピジェネティックな変化」と題した試行調査の結果を述べた。調査ではマイクロサテライト不安定性 (MSI) に関連した直腸・結腸がんに焦点を当て、MLH1 遺伝子、一部の Ras シグナル伝達関連遺伝子と CIMP に関してエピジェネティックな変化と遺伝子変異の両方を解析した。CIMP の状態は MLH1 メチル化と有意に相関していたが、MSI-H (高頻度マイクロサテライト不安定性) と放射線被曝の間に有意な関係は見られなかった。

- 丹羽保晴放射線生物学／分子疫学部長は、特定遺伝子のメチル化とヒストン H3 の 9 番目のリジン (H3K9) アセチル化頻度の変化を含む、血液細胞における放射線と加齢に関連したエピジェネティックな変化を評価するための測定系の確立と検証を論じた。DNA のメチル化とヒストンのアセチル化を検出するために、結合バイサルファイト制限解析 (COBRA) 法と酵素免疫測定 (ELISA) 法を組み合わせた方法を作成した。LINE1 におけるメチル化頻度でゲノムワイドな DNA メチル化を、TUSC3 など幾つかの加齢に関連する遺伝子については個々のメチル化を評価した。H3K9 のアセチル化も検討した。
- 鎌石和男臨床研究部副部長は、1,014 人の胎内原爆被爆者の思春期 (9-19 歳) における収縮期血圧と収縮期高血圧の測定など、毎年行われた健康診断の結果を発表した。収縮期血圧の測定値に関しては、放射線被曝の影響として 1 Gy 当たり 2.09 mmHg の上昇が見られ、有意であった ( $p = 0.017$ )。妊娠中期で被曝線量の影響が観察され ( $p = 0.001$ )、1 Gy 当たり推定 4.17 mmHg であった。収縮期高血圧の有病率に関しては、被曝線量の影響が有意で ( $p = 0.009$ )、1 Gy でのオッズ比は 2.23 (95%信頼区間：1.23, 4.04) であった。

放影研の研究員らは、原爆被爆者で増加が観察されている健康影響においてエピジェネティクスが重要な役割を担う可能性を見極めるための最適の方法と、この課題に取り組むための放影研の貴重なデータベースおよび生物試料の最善の利用法に関して、貴重な情報、激励、そして助言を得ることができた。参加者は活発かつ率直に意見を交換し、招待された専門家の中には放影研研究員との将来の共同研究の可能性について関心を示す人もいた。主な報告・討論の要約を以下に挙げる。

- ・エピジェネティクスは、がんのみならず、心臓血管疾患やその他の原爆被爆者で観察されるがん以外の健康影響など、放射線関連の影響に対する感受性の一側の側面を伸介しているように思われる。
- ・アレイ・プラットフォームは、がんおよびがん以外の健康影響におけるバイオマーカーの発見に適している。
- ・放影研のコホートと生物試料資源は、エピジェネティックな仮説の探求を可能にする素晴らしい機会を提供する。
- ・腫瘍試料の入手に向け更なる努力を傾注すべきである。
- ・胎内被爆者コホートは、エピジェネティックな仮説の探求において特に重要である。

## 原爆被爆者における免疫老化とその他の急性電離放射線被曝の後影響に関する研究のさらなる発展に向けて

楠 洋一郎<sup>1</sup> 林 奉権<sup>1</sup> Evan B. Douple<sup>2</sup> 中地 敬<sup>3</sup>

放影研<sup>1</sup>放射線生物学／分子疫学部、<sup>2</sup>主席研究員、<sup>3</sup>顧問・プロジェクト代表  
研究者

### 要約

20年以上にわたり実施してきた原爆被爆者の免疫系への放射線影響に関する放影研の調査研究の結果に基づく新規プロジェクトが放影研で開始された。米国国立アレルギー感染症研究所 (NIAID) からの資金提供により、放影研の研究者は電離放射線がヒトの免疫系の加齢 (免疫老化) に及ぼす影響を明らかにし、その機序を解明するための取り組みを強化できると期待される。今回提案されている研究は、1) 放影研の63年間にわたる被爆者の調査による他に類のない大規模データベースおよび生物試料の活用、2) ヒトを対象とする研究調査の遂行に役立つ (ヒト化マウスモデルを含む) 補完的な試験管内・生体内の機序に関する研究、3) 放影研の研究を支援し、その目的を達成するための重要な専門知識や研究方法に関する、米国の五つの研究所と日本の四つの研究所の研究者との共同研究、という三つの重要かつ独自性のある利点に基づいている。この研究プログラムは、放射線が免疫系の加齢と機能障害に及ぼす影響とその機序について評価するという明確な目的を有し、1) T細胞産生における造血幹細胞と微小環境の役割、2) 樹状細胞の数、応答性および機能、3) インフルエンザワクチン接種に対する免疫応答、4) 免疫能に関する総合的評価システムの構築のための免疫パラメーターの多変量解析に焦点を当てた四つのプロジェクトによって構成される。プロジェクト4では、放射線影響、加齢および疾患発生に関する新規の解析ツールを見つけるため、放影研で過去に調べたパラメーターと、今回新たに測定するパラメーターならびにプロジェクト1-3からの新たな知見を扱う。この研究提案により、放射線が免疫系の加齢に及ぼす影響とその過程に関する豊富な生物学的な基本情報ばかりでなく、原爆被爆者および一般の高齢放射線被曝者の免疫機能障害やその他の健康への悪影響の改善へ向けての手掛かりも得られるであろう。

### A. 免疫老化と放射線に関する研究の背景

放影研の使命は、「平和目的の下に、放射線の人体に及

ぼす医学的影響およびこれによる疾病を調査研究し、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」である。放影研およびその前身である原爆傷害調査委員会 (ABCC) の研究員はこれまで63年間にわたり、広島および長崎の原爆から放出された電離放射線関連の長期的健康影響について評価し、文書化し、発表してきた (参考文献1-6の死亡率調査の要約を参照)。ABCCと放影研による研究は主として、被爆者の免疫学的パラメーターにおける原爆放射線被曝の影響を特徴付けることに焦点を当てている。現在これらの調査が実施されているのは、世界で最も長寿で均質な調査集団の一つであり、高齢化が進んでいる集団である。したがって、NIAIDの免疫系と免疫老化への放射線の影響に関する情報の必要性和、放射線被曝が生涯を通じて免疫系に及ぼす影響の理解に直結する基礎科学上の課題に独自に取り組んでいる放影研の立場が一致した。

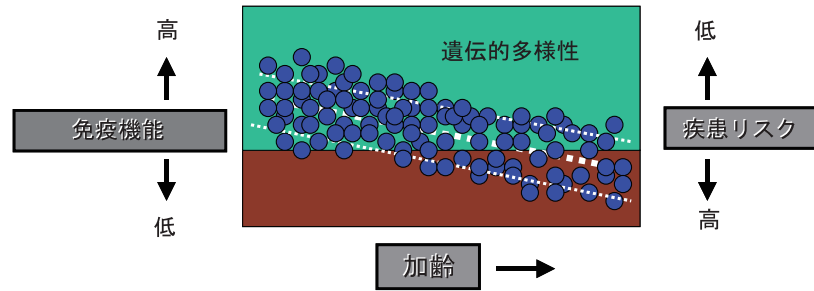
次ページの図に示すように、免疫老化とは加齢に伴う免疫系の漸次的な減弱である。自然な生理学的過程としての免疫老化は、1) 感染に対する宿主の応答能の低下、2) ワクチン接種によるものを含め、長期的な免疫記憶の成立および維持の減退、3) 免疫細胞の生体内動態の変化、4) 自然免疫と適応免疫の不均衡とそれによるであろう慢性炎症応答の亢進など、一連の生命活動にかかわっている。

図にも示すように、免疫老化は高齢者集団における種々の加齢関連疾患の罹患率・死亡率の増加に対する主要な寄与因子である。

免疫老化に対する放射線の影響を理解すれば、原爆被爆者についてこれまで報告されてきた長期的健康影響の一部の機序について説明するための基盤を築くことになるに違いない。この知見は、特に放射線被曝集団の保護という観点から更に堅固な放射線防護医学のデータベースを開発する一助となるであろう。

NIAIDと放影研は、Thomas Seed元放影研主席研究員の指導の下、2007年11月27-29日に広島研究所におい





過去の放射線被曝やその他の要因による影響か？

図. 自然な加齢の過程としての免疫老化

てワークショップを開催した。このワークショップの目的は、原爆被爆者の免疫学的影響に関して放影研が有する広範な情報を検討し、科学的情報を追加する必要がある分野を探ることであった (Update 2008 年第 19 巻 1 号、楠 洋一郎放射線生物学/分子疫学部部长代理によるワークショップ報告を参照)。その後 NIAID は 2008 年に、免疫老化への放射線被曝影響を調べる研究提案を募集する旨の提案要請 (RFP) を発表した。放影研が NIAID の RFP に応え作成した提案の中で明記した科学的研究は、放影研の研究使命と一致するものである。

ABCC および放影研の研究者は、原爆放射線被曝が関与する長期的健康影響を調べるために幾つかの主要な調査集団 (コホート) を設定し、数十年間にわたり追跡調査を行っている。「寿命調査」(LSS) コホートは主要なコホートであり、約 12 万人によって構成される。これらのコホートを徹底的に追跡調査した結果、放射線被曝とその後の死亡率・罹患率との間に線量依存性の関連があることが判明し、報告された。特に、2 年に一度の健康診断の受診率が高く、50 年以上にわたって血液試料を提供してきた「成人健康調査」(AHS) コホートから収集されたデータ量は膨大である。また、これらの調査の強みは、コホートが極めて大規模であること、個人放射線量が広範囲にわたること、当該線量が最近改良された最新の DS02 線量推定方式<sup>7,8</sup>を用いて再構築されたことなどに基づいていることである。

放影研の保存生物試料として、多数の剖検試料、凍結血液分画 (血漿および血清)、凍結保存した株化および生存リンパ球がある。生物試料の一部は複数の研究に使用されており、このような生物試料の解析技術は急速に進歩し、その能力、速度、感度、精度、効率が向上しているので、放影研は極めて慎重にこの貴重な研究資源を活用している。これまで放影研が、特にその特異性と潜在的価値を考慮し、これらの貴重で限りある研究資源を消耗しない

よう配慮してきたことは理解されているだろうが、最近発表された (放影研の上級委員会と専門評議員会による) 二つの報告書は、最新かつ最適な技術を用いて重要な研究課題に取り組むことを放影研研究員に勧めている。また、最適かつ最も有効な解析を実施するため、放影研研究員が国内や海外の最高レベルの研究者と協力し、最新の研究方法を実施するために必要な専門知識、高価な備品や特殊な施設を活用して実験を行うよう勧めている。このように、放影研研究員は NIAID からの提案要請に応じる態勢の下に、放射線と免疫学的加齢に関する最も重要な問題にしっかりとした解答を導くための研究計画を日米の研究機関の研究協力者から成る選り抜きのチームと協力して作成した。

**B. ABCC—放影研による免疫学的研究成果の要約**

LSS コホートにおける主要な死因を、1950–2002 年の期間について調べ、放射線量 1 Gy 当たりの過剰相対リスク (ERR) の推定値が算出されている。リスク推定値の上昇は早期に白血病について、その後固形がんにおいて観察されたが、近年では原爆被爆者におけるがん以外の複数の疾患においても上昇が見られた。これらの所見の解釈として過去の放射線被曝による個人の免疫系の長期間にわたる障害を考えることができる。それには少なくとも二つの観点から、ヒトの健康にとっての重要性を理解する必要がある。その観点の一つは、発生する疾患がいかなるものであれリスク評価にとって確かな科学的根拠を与えることができることであり、二つ目は、疾患の予防、防止、治療の機会をもたらすことである。原爆投下から 60 年以上経った今も、被爆者の免疫系には放射線関連の有意な変化が観察されている。原爆放射線被曝がどのようにヒトの免疫系に影響を及ぼし疾患を発生させたのかという課題に取り組むため、我々は原爆放射線が免疫学的加齢を促進したという仮説を提案している。

原爆被爆者に見られる免疫学的加齢の特徴は主として、1) 胸腺における T 細胞産生の低下、2) メモリー細胞集団の頻繁なクローン性増殖、3) 制御されない自己免疫反応、4) 炎症反応の亢進である。加齢および放射線被曝が関与する免疫系の減弱の性質と程度を検討するために、最新の生物医学的技術（すなわち、免疫ゲノミクス、イムノミクス、プロテオミクス、メタボロミクスなど、いわゆる「オミクス」）を用いて、放影研の他に類を見ないデータベースと保存生物試料を調べることができる。また我々は、個人の免疫遺伝学的要因が放射線関連疾患に対する個人の感受性に関与するという仮説を立てた。したがって、放影研が原爆被爆者の長期的追跡により入手した種々の免疫学的パラメーターの検査結果を用いて、免疫学的表現型、遺伝子型、および疾患発生間の関係を検討する。このような免疫遺伝学的手法は、放射線関連疾患の高リスクグループの特定に新たな手がかりを与え、疾患発生における遺伝子と放射線の相互作用を評価する上で役立つに違いない。過去および現在実施中の ABCC-放影研の調査では、免疫老化に関係すると思われる知見が種々の評価方法から得られている。

1. 原爆被爆者の血液リンパ球の解析

これまでの研究調査により、T 細胞機能における有意な放射線影響が判明した（表 1）。一方、特定の機能に関するエンドポイント（例えば、K562 細胞障害、食作用、試験管内遊走など）については、血液中の NK 細胞、単球、顆粒球に対する有意な原爆放射線の長期的影響は観察されていない。<sup>14</sup> しかし、被爆者の（適応免疫との相互作用を含めて）自然免疫系を総合的かつ体系的に調べた結果ではないことを言い添えておく。

2. 原爆被爆者のリンパ球サブセットの解析

解析の結果は以下の通りである。(1) T リンパ球および B リンパ球サブセットにおける原爆放射線被曝の有意な影響（表 2）、(2) CD4 T 細胞、特にナイーブ CD4 T 細胞

の割合の放射線量依存性の減少、およびメモリー CD8 T 細胞の割合の放射線量依存性の増加、(3) B 細胞の割合の放射線量依存性の増加、(4) 被曝放射線量が 1.5 Gy を超える被爆者では、TCR  $\alpha/\beta$  型 CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> T 細胞の割合が有意に高いこと、<sup>15</sup> (5) TCR  $\gamma/\delta$  型 CD3<sup>+</sup> T 細胞、CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> T 細胞、CD4<sup>+</sup>/CD28<sup>-</sup> T 細胞、CD8<sup>+</sup>/CD28<sup>-</sup> T 細胞、Th1/Th2 細胞比、または CD16<sup>+</sup> NK 細胞には有意な放射線影響は見られない。最近、CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>/CD127<sup>-</sup> 制御性 T 細胞の割合が放射線量に依存して増加することが観察された。<sup>16</sup>

3. 被爆者における放射線関連の慢性的炎症と感染関連因子

これまでの知見は以下の通りである。(1) IgM、IgG、IgA など一部の免疫グロブリンの血漿中濃度が放射線量と共に上昇した、<sup>17</sup> (2) 非被爆者に比べ、原爆被爆者では Epstein-Barr (EB) ウイルスの初期抗原に対する抗体産生応答の高い人の割合が多かった、<sup>18</sup> (3) 非被爆者に比べ、原爆被爆者ではクラミジア・ニューモニエに対する抗体の血漿中濃度が線量に依存して低下した、<sup>19</sup> (4) Th1 関連のサイトカインであるインターフェロン  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) や腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ばかりでなく、Th2 関連のサイトカインであるインターロイキン 6 (IL-6) と IL-10 など、炎症性サイトカインの血漿中濃度が放射線量に依存して上昇した、<sup>17,20</sup> (5) C 反応性蛋白質 (CRP) の血漿中濃度、<sup>20,21</sup> 赤血球沈降速度 (ESR)<sup>22</sup> など、炎症性マーカーの数値が放射線量に依存して上昇した。以上の結果は、過去 10 年間に実施した幾つかの研究で一致して見られ、「過去の放射線被曝は、既知の炎症性マーカーの年齢依存性の上昇を促進した」<sup>20,23</sup> という「最終的な」結論をもたらした。

4. T 細胞レセプター (TCR) のレパトリーの解析

これまでの研究結果は以下の通りである。(1) ナイーブ CD4 T 細胞、メモリー CD4 T 細胞のいずれについても、T

表 1. 原爆被爆者の細胞免疫機能における放射線関連の変化

細胞の種類	機能	放射線関連の変化	調査期間および対象者数 (人数)	参考文献
T 細胞	PHA 反応性	減少	1974 - 77 (683)	9
	MLR	減少	1984 - 85 (139)	10
	IL-2 産生	減少	1988 - 92 (410)	11
	Sag 反応性	減少	1992 - 95 (723)	12
NK 細胞	K562 細胞障害	NS	1983 - 86 (1,316)	13

PHA = フィトヘマグルチニン、MLR = 混合リンパ球反応、Sag = スーパー抗原、NK = ナチュラルキラー、NS = 有意な変化なし

表2. リンパ球サブセットにおける原爆放射線関連の変化

リンパ球サブセット	影 響			調査期間 (d)	参考文献
	性 別 (a)	年 齢 (b)	放射線 (c)		
<b>T 細胞</b>					
CD4 全体	女性>男性 (5%)	減少 (5%)	減少 (2%)	1992-95 (723)	12
ナイーブ					
CD45RA <sup>+</sup>	女性>男性 (3%)	減少 (8%)	減少 (5%)	1992-95 (723)	12
CD45RO <sup>-</sup> /CD62L <sup>+</sup>	NS	減少 (25%)	減少 (9%)	2000-03 (533)	24
メモリー					
CD45RA <sup>-</sup>	女性>男性 (8%)	NS	NS	1992-95 (723)	12
CD45RO <sup>+</sup> /CD62L <sup>+</sup>	女性>男性 (10%)	減少 (11%)	NS	2000-03 (533)	24
CD45RO <sup>+</sup> /CD62L <sup>-</sup>	女性>男性 (7%)	増加 (8%)	NS	2000-03 (533)	24
CD8 全体	NS	NS	NS	1992-95 (723)	12
ナイーブ					
CD45RO <sup>-</sup> /CD62L <sup>+</sup>	女性>男性 (19%)	減少 (35%)	減少 (8%)	2000-03 (533)	24
メモリー					
CD45RO <sup>+</sup> /CD62L <sup>+</sup>	NS	NS	増加 (12%)	2000-03 (533)	24
CD45RO <sup>+</sup> /CD62L <sup>-</sup>	女性>男性 (12%)	増加 (6%) <sup>sug</sup>	増加 (8%)	2000-03 (533)	26
<b>B 細胞</b>					
NK 細胞	女性>男性 (5%)	減少 (7%)	増加 (8%)	1988-92 (411)	25
NK 細胞	女性>男性 (20%)	増加 (21%)	NS	1988-92 (411)	25

(a) 括弧内の割合は性別による変化を示す。

(b) 括弧内の割合は加齢 10 年ごとの変化を示す。

(c) 括弧内の割合はグレイ (Gy) 当たりで推定した変化を示す。

(d) 括弧内の数字は対象者数を示す。

注: NS = 有意でない ( $p > 0.1$ ) あるいは sug = 有意性が示唆される ( $0.05 < p < 0.1$ ) という指定がない限り、割合の変化はすべて有意 ( $p < 0.05$ ) である。

細胞受容体 (TCR) ベータ可変領域 (Vβ) ファミリー発現のパターンに放射線に特徴的な変化は見られない、<sup>24</sup> (2) 特定の TCR Vβ をどの程度発現しているかにほとんど関係なく、ブドウ球菌スーパー抗原に対する T 細胞の増殖反応は減弱した、<sup>12</sup> (3) メモリー CD4 T 細胞の TCR Vβ ファミリー発現では、特に被曝時年齢が 20 歳以上で被曝線量が高い人ほど、その発現レパートリーが対象者全体の平均値から有意に逸脱していた、<sup>24</sup> (4) ナイーブおよびメモリー CD4 T 細胞プール間の TCR Vβ レパートリーの違いは、被曝していない対照に比べて、より高線量に被曝した被曝者で大きい。<sup>24</sup>

### 5. メモリー T 細胞に関する研究

研究結果は以下の通りである。(1) ヒトのメモリー CD4 T 細胞における CD43 の共刺激機能、<sup>26</sup> (2) 新しい細胞系列特異性を有する CD43 モノクローナル抗体を使用したヒト CD4<sup>+</sup>/CD45RO<sup>+</sup> メモリー T 細胞サブセットの同定 (機能的に異なるメモリー CD4 T 細胞サブセットの解析を目的として)、<sup>27</sup> (3) 原爆被曝者の末梢血中の機能低下状態 (CD43 中等度発現) および不応答状態 (CD43 低発現) のメモリー CD4 T 細胞サブセットの線量依存性の増加、<sup>28</sup> (4) メモリー T 細胞に由来するクローン性染色体異常の同定 (原爆被曝者のメモリー T 細胞サブセットにお

る頻繁なクローン性増殖を示す)、<sup>29</sup> (5) 原爆被曝者の単一幹細胞に由来する CD4 および CD8 T 細胞のナイーブおよびメモリー T 細胞への顕著な分布の偏り (成人期にナイーブ T 細胞がメモリー T 細胞プールに移行する頻度が低いことを示唆する)。<sup>30</sup>

### 6. 免疫ゲノム研究

研究結果は以下の通りである。(1) 被曝していない人と比した場合の、特定のクラス II *MHC DQAI* および *DRBI* 対立遺伝子を有する高線量被曝者における II 型糖尿病の有病率の増加、<sup>31</sup> (2) 非被曝集団における末梢血リンパ球の NK 活性およびがん罹患率と *NKG2D* ハプロタイプとの関連性。<sup>32</sup>

### 7. TCR 遺伝子の突然変異に関する研究

これまでの研究により、ヒト<sup>33</sup> およびマウス<sup>34</sup> において TCR/CD3 複合体を発現しない突然変異 CD4 T 細胞を検出するための新しい測定系を作成することができた。この測定系を用いて、以下の知見を得た。(1) 健康な人では、TCR 変異細胞の突然変異頻度 (MF) が年齢と共に有意に増加したが、<sup>35</sup> 原爆被曝者では TCR MF に対する放射線量依存性の有意な影響は観察されなかった、(2) トロトラストによる治療を受けた患者、<sup>36</sup> 放射性ヨード 131 (<sup>131</sup>I)



による治療を受けた甲状腺疾患患者、<sup>35</sup> 毛細血管拡張性運動失調症患者<sup>33</sup>では *TCR MF* が有意に増加した、(3) *p53* 遺伝子欠損マウスおよび *p53* 遺伝子半接合体マウスでは、同一条件で放射線照射した *p53* 野生型マウスよりも *TCR MF* が 2 倍であった、<sup>37</sup> (4) 正常マウスでは放射線誘発の *TCR MF* に対する感受性に有意な系統差があり、X 線照射 2 週間後の BALB/c マウスの線量反応は C57BL/6 マウスまたは C3H/He マウスよりも有意に高かった、<sup>34</sup> (5) *TCR/CD3* 複合体を介するシグナル伝達が欠如するため、突然変異細胞は抗原刺激に対して増殖反応を起こしにくいと考えられるので、*TCR* 突然変異を生体内で静止期にある CD4 T 細胞のマーカーとして利用できるかもしれない (注：放射線治療を受けた患者の CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup> メモリー T 細胞および CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> ナイーブ T 細胞画分における放射線誘発の *TCR* 変異体の長期的な生存率変動研究によれば、*TCR/CD3* 複合体の発現がない、すなわち静止期にある場合、メモリーまたはナイーブ細胞の表現型に関係なく、成熟 CD4 T 細胞の寿命は 2-3 年である。)<sup>38</sup>

### 8. 造血幹細胞 (HSC) に関する研究

研究結果は以下の通りである。(1) 女性の被爆者では循環血液中の CD34<sup>+</sup> 細胞の絶対数が線量に依存して増加したが (未発表所見)、この予備調査結果について正確な測定法による更に詳細な追跡調査が必要である、(2) 循環血液中の赤血球におけるグリコフォリン A (GPA) 遺伝子座の突然変異体頻度の線量依存性の増加が示すように、放射線誘発の体細胞突然変異が数十年間 HSC において維持される、<sup>39</sup> (3) 男性被爆者 1 人において幹細胞 1 個に生じた突然変異に由来する可能性のあるヒポキサンチン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ (*HPRT*) 遺伝子座突然変異の同定、<sup>40</sup> (4) 女性被爆者 1 人の幹細胞 1 個に由来するクローン性染色体異常、<sup>41</sup> (5) 非肥満 NOD/SCID キメラマウスの骨髄におけるヒト樹状細胞の CD34<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>/HLA-DR<sup>+</sup> 段階での成熟停止、<sup>42</sup> (6) CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> あるいは CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> 細胞に比べ、CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> 細胞では放射線により細胞内スーパーオキシドアニオン (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) 産生が上昇し、細胞内 pH が減少してアポトーシスへの感受性が高い。<sup>43</sup>

### 9. ナチュラルキラー (NK) 細胞のがん免疫監視プロセスの評価

研究結果から以下のことが示唆された。(1) 非被曝集団における個人の末梢血リンパ球の NK 活性とがん罹患率の逆相関、<sup>44</sup> (2) 主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) クラス I 分子の発現を失った突然変異リンパ球の NK による

除去。<sup>45,46</sup> NK 活性の個人差にかかわる遺伝的要因として、*NKG2D* レセプター遺伝子のハプロタイプを同定した。<sup>47</sup> 現在、原爆被爆者について *NKG2D* ハプロタイプとウイルス性肝炎 (慢性的感染あるいは感染除去) との関連性についても調べている。

### 10. T 細胞恒常性と免疫学的加齢の評価

現在、以下の項目について調査を実施している。(1) 過去の原爆放射線被曝により胸腺の T 細胞産生が低下したか否かという問題に取り組むため、T 細胞受容体再構成によって切り出された環状 DNA (T-cell receptor-rearrangement excision circles; TREC) を保持している CD4、CD8 T リンパ球の数を定量する、(2) T 細胞、特にメモリー T 細胞は原爆放射線被曝後の回復初期に分裂の頻度が高かったという仮説を検証するため、ナイーブおよびメモリー CD4 T 細胞、CD8 T 細胞、顆粒球のテロメア長を測定する、(3) 放影研が有する個人の長期的追跡データによる示唆に基づき、原爆放射線は T 細胞の免疫学的加齢を促進したという説を裏付ける証拠を得るため、リンパ球サブセットの加齢による変化 (ナイーブ T 細胞集団の規模の縮小、特定のタイプの T 細胞の割合の増加など) を長期的にフローサイトメトリーにて解析する。

### 11. 疾患発生との関連性からの慢性的炎症の解析

現在、以下の研究を実施している。(1) 年齢および放射線量と血清中の炎症性サイトカインレベルとの関連性を調べるための測定、(2) 血液細胞内および血漿中の活性酸素種 (ROS) 産生を検査し、被爆者における正味の酸化ストレスを推定する。ROS 代謝産物の血清レベルについて有意な放射線量依存性が観察された (未発表データ)。

### 12. 原爆被爆者における免疫遺伝学的背景を明らかにする試み

我々は、原爆被爆者の免疫系の反応を多面的に広く解析し、様々な疾患の発生に関係して以下の調査を継続している。(1) 被爆者について、過去の放射線被曝に対する免疫応答の個人差および体細胞突然変異の感受性に関与する遺伝子多型を同定する調査 (これらの遺伝子多型は更に放射線関連疾患に対する個人の感受性に関連するかもしれない)、(2) *IL-10* ハプロタイプにより異なる放射線関連の胃がんリスク (未発表データ)、*EGFR* 遺伝子型により異なる放射線関連の肺がんリスク<sup>48</sup> など、特定の放射線関連疾患に関するゲノム関連調査。

### 13. 原爆被爆者における放射線誘発によるゲノム不安定性と造血リンパ系への長期的影響

放影研の遺伝学部細胞遺伝学研究室と協力し、生体内あるいは試験管内でクローン性増殖した T 細胞の染色体異常頻度の変化を調べている。原爆被爆者の末梢血中の T 細胞集団においてゲノム不安定性が長期間持続することを示す明確な証拠はまだ得られていない。<sup>49</sup> 以下の調査を実施中である。(1) 被爆者の血液中の網状赤血球集団における小核出現頻度を測定する、(2) 試験管内および生体内で、被爆者の血液細胞について、正味の酸化ストレス測定値などの炎症関連生体指標と遺伝子損傷の比較解析を行う（この調査は、放射線誘発のゲノム不安定性は一部持続性炎症に関係するという仮説に基づいている）、(3) 放射線関連のゲノム不安定性とがんの関連性解析のための測定を行う。

既に完了した研究調査および実施中の研究の結果から、放影研研究員は原爆被爆者の免疫学的性状について多くのデータと情報を得た。これらの知見は、2009 年 2 月に NIAID に提出した放影研の作業計画提案や実験計画により今後検証すべき仮説を構築する際に活用された。外部研究者による検討を含めた NIAID による広範な検討の結果、放影研の研究提案は受理され、2009 年 9 月 30 日付で放影研と NIAID は 5 年間の研究事業に関する契約を締結した。

### C. 放影研ならびに契約した共同研究者が実施する研究プロジェクト

免疫老化の重要な概念に関する重要な課題に取り組むため、NIAID 契約には四つの主要な研究提案／プロジェクトが記載されている。

#### 1. プロジェクト 1：電離放射線被曝と加齢の造血幹細胞 (HSC) に及ぼす影響

本研究では、血液中を循環している造血幹細胞 (HSC) の細胞数ならびに機能を測定して年齢および放射線量による変化を調べることにより、電離放射線被曝と加齢が血液中の HSC に及ぼす影響について検討する。HSC は機能的に専門化された一連の免疫細胞への分化能を有する白血球前駆細胞を生涯にわたり適度に供給する。HSC は生理学的加齢に伴い細胞数が減少し、自己再生能力が低下すると考えられている。このプロジェクトでは、過去の原爆放射線被曝がこの加齢による過程を促進するか否か、もし促進するならば、どの程度またどのような過程 (DNA 酸化損傷の蓄積または染色体のテロメア長の短縮によるなど) で促進するのかという主要な課題に取り組む。

HSC について、自己再生能と分化能を評価するが、それと同時に、細胞周期、酸化還元状態、ゲノム損傷、また網状赤血球中の小核出現頻度、赤血球 GPA 突然変異体頻度、顆粒球のテロメア長などのその他のパラメーターと合わせて評価を行う。本プロジェクトでは、ヒト化マウスモデルを用いてヒト HSC の免疫系再構成能を評価する実験も行う。また、自然の加齢または放射線被曝後のマウスの HSC を調べ、放射線被曝と加齢が造血微小環境に及ぼす影響を検討する実験を行う。

#### 2. プロジェクト 2：電離放射線被曝と加齢の樹状細胞 (DC) および前駆細胞に及ぼす影響

HSC に焦点を当てたプロジェクト 1 と同様、このプロジェクトでは電離放射線被曝と加齢が樹状細胞 (DC) とその前駆細胞に及ぼす影響について調べる。DC は病原体に対する初期免疫応答の始動に大きくかかわるだけでなく、適応免疫の制御に決定的な役割を果たすと考えられているため、被爆者の加齢に伴う T 細胞の応答性と恒常性の減弱に関与する可能性がある。このプロジェクトでは、過去の原爆放射線被曝が細胞性免疫に影響を及ぼし、エフェクター T リンパ球が適応免疫応答に作用する能力を DC を介して阻害するか否かという課題に取り組む。

この研究では、血液中のヘルパー T 細胞、制御性 T 細胞 (Treg) サブセット、および循環血液中の一般的 DC (cDC) 集団とプラズマ細胞様 DC (pDC) 集団の細胞数の変化を、年齢および放射線量との関係について調べる。循環血液中の cDC や pDC の機能および分化状態について、加齢と放射線量に関係した変化や、トル様受容体 (TLR) 発現、HLA-DR、共刺激分子などの活性化指標および TLR 刺激前後のサイトカイン産生についても調べる。試験管内放射線照射後のヒト DC の分化と機能を放射線生物学的に解析する実験を実施する。さらに、機序を全面的に調べるため、マウス DC の分化と機能に関する試験管内および生体内実験による放射線生物学的解析を実施する。

#### 3. プロジェクト 3：ワクチン接種応答に対する電離放射線被曝と加齢の影響、および免疫賦活機序に関する調査

ワクチン接種は、特に高齢者にとって恐らく最も重要な感染症予防手段である。主要な課題は、生理学的加齢と過去の原爆放射線被曝の組み合わせによってワクチン接種効果に有意な変化が生じるか否かである。プロジェクト 3 では、毎年公衆衛生指針に基づき接種を受ける原爆被爆者について、インフルエンザワクチン接種に対する宿主

の免疫応答という観点から、電離放射線と加齢がワクチン接種効果に及ぼす影響を調べる。抗体価と試験管内再刺激に対するサイトカインの反応、そしてサイトカインおよび炎症関連蛋白質の血漿中濃度について測定を行う。インフルエンザワクチン接種に対する T 細胞応答、リンパ球サブセット、細胞内活性化マーカー（サイトカイン産生、転写因子など）、および T 細胞刺激に用いた培養上清中のサイトカインについて測定を行う。さらに、マウスモデルを用いた生体内実験による機序的研究を実施する。

#### 4. プロジェクト 4：加齢と電離放射線に関連したヒト免疫能の総合評価システムの作成

本プロジェクトの目的は、横断的データ（個々の対象者について 1 回限りの測定値）を用いて、加齢と過去の電離放射線被曝に関連したヒトの免疫能の総合評価システムを作成することである。免疫能に関するこのような総合評価システムの作成により、原爆被曝者や一般の放射線被曝者の健康状態を評価するための有効な臨床ツールが得られるだろう。主要な課題は、放射線被曝および免疫老化に関する種々のパラメーターや生体指標を用いて、臨床に関連付けた統計モデルを構築できるか否かである。新しい生体指標を同定し測定値を検討することにより、放射線被曝の程度から予測される評価値を算定するシステムを作成してその信頼性を検証する。放射線被曝が免疫系に及ぼす影響を高齢化の影響と合わせて予測するため、約 500 の異なる免疫生体指標について検討する。免疫能の総合的評価システムには、他に類のない放影研の（個々の対象者について繰り返し調べた測定値を含む）縦断データベースを使用する。放影研の研究者は本研究の対象者について遺伝的情報を含む縦断データベースを完成させ、蛋白チップによる測定系や多重免疫測定法を用いて新たに調べる生体指標のデータを組み込む。血液細胞のテロメア長など関連する測定値も含める。放影研の追跡調査データと連結させ、疾患発生が含まれるよう予測モデルを拡大させる。

以上四つの分野における調査を成功させるため、放影研は日米の研究機関の共同研究者から成るチームを構築した。これらの共同研究者は、放影研の研究能力を補完し上記の四つのプロジェクトを成功させるために欠くことのできない専門知識を有し実験システムを備えている。

当該プロジェクトの主契約者は放影研であり、放影研の研究者が四つの課題／プロジェクトに述べられた免疫老化と電離放射線に関する研究を実施する。研究の目的は、原爆被曝者における疾患発生への免疫系の寄与を特

定することである。本研究では、過去の放射線被曝と加齢の複合効果と免疫老化への影響に焦点を当てる。免疫機能障害と持続的炎症状態の関連性、原爆被曝者の免疫老化の結果生じる可能性がある疾患と感染について調べることが提案されている。放影研研究者が適切な（原爆放射線被曝が無視できるくらいわずかである）対照群を含む既存のコホートでの調査対象者を適切な形で設定すること、またコホート対象者について改訂線量推定方式に基づき個別に算出した広範囲にわたる放射線量推定値を適切に利用することが、このプロジェクトを進める上で極めて重要である。また、1969 年以來 2 年に一度の健康診断により原爆被曝者から提供された他に類を見ない貴重な生物試料を適切に活用することも重要である。原爆被曝者コホートの生物試料を用いて放射線と加齢による免疫老化のメカニズムを調べる記述的研究を補完し、詳述し、改良するため、動物モデルも使用する。

本プロジェクトには、広島放射線生物学／分子疫学部（放生部）の研究者が主要な役割を果たすが、他の放影研研究部の研究者も参加する。中地 敬放生部前部長は契約全体の研究代表者である。楠 洋一郎放生部部長代理および林 奉権免疫学研究室長は共同研究代表者を務める。楠部長代理はプロジェクト 1、2 の、林室長はプロジェクト 3、4 の研究責任者である。Evan Douple 主席研究員は調査全体の運営を、Douglas Solvie 副事務局長は財務を管理する。

NIAID と契約を締結する前およびプロジェクト開始前に、特に原爆被曝者、協力していただく医師および地域社会に対し調査の透明性を訴え理解を得るため、放影研役員らが広島および長崎で地元連絡協議会を開催し報告および質疑応答を行った。測定実験はできる限り放影研で放影研研究者が行うが、放影研研究員の専門知識と経験を補完し、放影研にはない特殊な設備や実験システムを保有していることから、5 名の主要な米国人研究者と 4 名の日本人研究者をチームに選んだ。また、3 名の米国人研究者と 2 名の日本人研究者を重要な研究領域の専門家および顧問として採用した。以下に主要な共同研究者と所属機関を示す。

**Susan M. Geyer, Ph.D.** 米国オハイオ州立大学生物統計学センター生物統計学上級研究員

**平林容子, M.D.** 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部室長、主任研究員

**稲葉カヨ, Ph.D.** 京都大学大学院生命科学研究所高次生命科学専攻体制統御学講座生体応答学分野教授

**井上 達, M.D. Ph.D.** 国立医薬品食品衛生研究所安全性



生物試験研究センター客員研究員、トックス・セイフティ・コンサルテーションズ (ToxSCO) 主幹  
 岩間厚志, *M.D.* 千葉大学大学院医学研究院細胞分子医学分野教授  
 小安重夫, *Ph.D.* 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学研究室教授  
 Nancy R. Manley, *Ph.D.* 米国ジョージア大学遺伝学部教授、発達生物学研究室長  
 Donna Murasko, *Ph.D.* 米国デュレクセル大学人文科学部学部長、生物科学教授  
 Janko Nikolich-Zugich, *M.D., Ph.D.* 米国アリゾナ大学医学部アリゾナ加齢センター副所長、免疫学研究室長  
 Thomas M. Seed, *Ph.D.* 米国 Tech Micro Services 社主席顧問  
 Gregory D. Sempowski, *Ph.D.* 米国デューク大学ヒトワクチン研究所医学・病理学部准教授  
 Marcel R. M. van den Brink, *M.D., Ph.D.* 米国 Sloan-Kettering 記念がんセンター免疫学教授、血液腫瘍学研究室長  
 Nan-ping Weng, *M.D., Ph.D.* 米国国立衛生研究所国立加齢研究所免疫学研究室リンパ球分化研究室長、上級研

究員

安友康二, *M.D., Ph.D.* 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体防御医学分野教授

NIAID が拠出する資金、および生物試料の使用と個人情報保護について注意深く監視しつつ、特殊な解析や補完的な実験を行う共同研究チームの貢献により、放影研の研究者は自らの研究を今までにないレベルまで高め、原爆被爆者から託されたデータと生物試料に最新かつ最高レベルの研究方法を適用するという使命を果たすことが可能となる。研究研究者の尽力が相乗的効果をもたらすと期待され、放射線被曝が免疫老化の過程に影響を与える重要な因子であるか否か、また、この作用によって、ABCC-放影研の調査研究において観察されてきた健康影響を一部説明できるか否かという観点から、本プロジェクトは、原爆被爆者および人類に対して重要な基礎科学上の情報を提供することが期待される。

(この新規調査は、米国国立アレルギー感染症研究所との契約 [No.HHSN272200900059C] に基づく支援を受けたものである。)

## 参考文献

1. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ, Preston DL, Fujita S, Pierce DA. Life Span Study Report 11. Part 1. Comparison of risk coefficients for site-specific cancer mortality based on the DS86 and T65DR shielded kerma and organ doses. *Radiat Res* 118:502-24, 1989.
2. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Life Span Study Report 11. Part 2. Cancer mortality in the years 1950–85 based on recently revised doses (DS86). *Radiat Res* 121:120-41, 1990.
3. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ, Hoel DG. Life Span Study Report 11. Part 3. Noncancer mortality, 1950–1985. Based on the revised doses (DS86). *Radiat Res* 130:249-66, 1992.
4. Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950–1990. *Radiat Res* 146:1-27, 1996.
5. Pierce DA, Preston DL. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part II. Noncancer mortality: 1950–1990. *Radiat Res* 152:374-89, 1999.
6. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies on mortality of atomic bomb survivors: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. *Radiat Res* 160:381-407, 2003.
7. 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.
8. 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.
9. Akiyama M, Yamakido M, Kobuke K, Dock DS, Hamilton HB, Awa AA, Kato H. Peripheral lymphocyte response to PHA and T cell population among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 93:572-80, 1983.
10. Akiyama M, Zhou OL, Kusunoki Y, Kyoizumi S, Kohno N, Akiba S, Delongchamp RR. Age and dose related alteration of *in vitro* mixed lymphocyte culture response of blood lymphocytes from A-bomb survi-

- vors. *Radiat Res* 117:26-34, 1989.
11. Kusunoki Y, Hayashi T, Morishita Y, Yamaoka M, Maki M, Bean MA, Kyoizumi S, Hakoda M, Kodama K. T-cell responses to mitogens in atomic bomb survivors: A decreased capacity to produce interleukin 2 characterizes the T cells of heavily irradiated individuals. *Radiat Res* 155:81-8, 2001.
  12. Kusunoki Y, Yamaoka M, Kasagi F, Hayashi T, Koyama K, Kodama K, MacPhee DG, Kyoizumi S. T cells of atomic bomb survivors respond poorly to stimulation by *Staphylococcus aureus* toxins *in vitro*: Does this stem from their peripheral lymphocyte populations having a diminished naïve CD4 T-cell content? *Radiat Res* 158:715-24, 2002.
  13. Bloom ET, Akiyama M, Korn EL, Kusunoki Y, Makinodan T. Immunological responses of aging Japanese A-bomb survivors. *Radiat Res* 116:343-55, 1988.
  14. Kusunoki Y, Kyoizumi S, Hirai Y, Fujita S, Akiyama M. Increased frequency of CD4<sup>+</sup>8<sup>-</sup> T cells bearing T-cell receptor alpha beta chains in peripheral blood of atomic bomb survivors exposed to high doses. *Radiat Res* 139:67-72, 1994.
  15. Hayashi T, Morishita Y, Kubo Y, Kusunoki Y, Hayashi I, Kasagi F, Hakoda M, Kyoizumi S, Nakachi K. Long-term effects of radiation dose on inflammatory markers in atomic bomb survivors. *Am J Med* 118:83-6, 2005.
  16. Kusunoki Y, Yamaoka M, Kubo Y, Hayashi T, Kasagi F, Douple EB, Nakachi K. T-cell immunosenescence and inflammatory response in atomic-bomb survivors. *Radiat Res* 2010. (In press)
  17. Akiyama M, Kusunoki Y, Kyoizumi S, Ozaki K, Mizuno S, Cologne JB. Study of the titers of anti-Epstein-Barr virus antibodies in the sera of atomic bomb survivors. *Radiat Res* 133:297-302, 1993.
  18. 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. *Radiat Res* 166:360-6, 2006.
  19. 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.
  20. Suzuki G, Izumi S, Hakoda M, Takahashi N. LTA 252G allele containing haplotype block is associated with high serum C-reactive protein levels. *Atherosclerosis* 176:91-4, 2004.
  21. Neriishi K, Nakashima E, Delongchamp RR. Persistent subclinical inflammation among A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 77:475-82, 2001.
  22. Kusunoki Y, Yamaoka M, Kasagi F, Hayashi T, MacPhee DG, Kyoizumi S. Long-lasting changes in the T-cell receptor V beta repertoires of CD4 memory T-cell populations in the peripheral blood of radiation-exposed people. *Br J Haematol* 122:975-84, 2003.
  23. Nakachi K, Hayashi T, Imai K, Kusunoki Y. Perspectives on cancer immuno-epidemiology. *Cancer Sci* 95:921-9, 2004.
  24. Yamaoka M, Kusunoki Y, Kasagi F, Hayashi T, Nakachi K, Kyoizumi S. Decreases in percentages of naïve CD4 and CD8 T cells and increases in percentages of memory CD8 T-cell subsets in the peripheral blood lymphocyte populations of A-bomb survivors. *Radiat Res* 161:290-8, 2004.
  25. Kusunoki Y, Kyoizumi S, Hirai Y, Suzuki T, Nakashima E, Kodama K, Seyama T. Flow cytometry measurements of subsets of T, B and NK cells in peripheral blood lymphocytes of atomic bomb survivors. *Radiat Res* 150:227-36, 1998.
  26. Kyoizumi S, Ohara T, Kusunoki Y, Hayashi T, Koyama K, Tsuyama N. Expression characteristics and stimulatory functions of CD43 in human CD4<sup>+</sup> memory T cells: Analysis using a monoclonal antibody to CD43 that has a novel lineage specificity. *J Immunol* 172:7246-53, 2004.
  27. Ohara T, Koyama K, Kusunoki Y, Hayashi T, Tsuyama N, Kubo Y, Kyoizumi S. Memory functions and death proneness in three CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> human T cell subsets. *J Immunol* 169:39-48, 2002.
  28. Kyoizumi S, Yamaoka M, Kubo Y, Hamasaki K, Hayashi T, Nakachi K, Kasagi F, Kusunoki Y. Memory CD4 T-cell subsets discriminated by CD43 expression level in A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 86:56-62, 2010.

29. Nakano M, Kodama Y, Ohtaki K, Itoh M, Awa AA, Cologne JB, Kusunoki Y, Nakamura N. Estimating the number of hematopoietic or lymphoid stem cells giving rise to clonal chromosome aberrations in blood T lymphocytes. *Radiat Res* 161:273-81, 2004.
30. Kusunoki Y, Hirai Y, Hakoda M, Kyoizumi S. Uneven distributions of naïve and memory T cells in the CD4 and CD8 T-cell populations derived from a single stem cell in an atomic bomb survivor: Implications for the origins of the memory T-cell pools in adulthood. *Radiat Res* 157:493-9, 2002.
31. Hayashi T, Fujiwara S, Morishita Y, Kusunoki Y, Nakashima E, Nakanishi S, Suzuki G, Nakachi K, Kyoizumi S. HLA haplotype is associated with diabetes among atomic bomb survivors. *Hum Immunol* 64:910-6, 2003.
32. 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 Res* 66:563-70, 2006.
33. Kyoizumi S, Akiyama M, Hirai Y, Kusunoki Y, Tanabe K, Umeki S. Spontaneous loss and alteration of antigen receptor expression in mature CD4<sup>+</sup> T cells. *J Exp Med* 171:1981-99, 1990.
34. Umeki S, Suzuki T, Kusunoki Y, Seyama T, Fujita S, Kyoizumi S. Development of a mouse model for studying *in vivo* T-cell receptor mutations. *Mutat Res* 393:37-46, 1997.
35. Kyoizumi S, Umeki S, Akiyama M, Hirai Y, Kusunoki Y, Nakamura N, Endoh K, Konishi J, Sasaki MS, Mori T, et al. Frequency of mutant T lymphocytes defective in the expression of the T-cell antigen receptor gene among radiation-exposed people. *Mutat Res* 265:173-80, 1992.
36. Umeki S, Kyoizumi S, Kusunoki Y, Nakamura N, Sasaki M, Mori T, Ishikawa Y, Cologne JB, Akiyama M. Flow cytometric measurements of somatic cell mutations in Thorotrast patients. *Jpn J Cancer Res* 82:1349-53, 1991.
37. Suzuki T, Kusunoki Y, Tsuyama N, Ohnishi H, Seyama T, Kyoizumi S. Elevated *in vivo* frequencies of mutant T cells with altered functional expression of the T-cell receptor or hypoxanthine phosphoribosyltransferase genes in p53-deficient mice. *Mutat Res* 483:13-7, 2001.
38. Umeki S, Kusunoki Y, Cologne JB, Iwamoto KS, Hirai Y, Seyama T, Ohama K, Kyoizumi S. Lifespan of human memory T-cells in the absence of T-cell receptor expression. *Immunol Lett* 62:99-104, 1998.
39. Kyoizumi S, Akiyama M, Cologne JB, Tanabe K, Nakamura N, Awa AA, Hirai Y, Kusunoki Y, Umeki S. Somatic cell mutations at the glycophorin A locus in erythrocytes of atomic bomb survivors: Implications for radiation carcinogenesis. *Radiat Res* 146:43-52, 1996.
40. Hakoda M, Hirai Y, Shimba H, Kusunoki Y, Kyoizumi S, Kodama Y, Akiyama M. Cloning of phenotypically different human lymphocytes originating from a single stem cell. *J Exp Med* 169:1265-76, 1989.
41. Kusunoki Y, Kodama Y, Hirai Y, Kyoizumi S, Nakamura N, Akiyama M. Cytogenetic and immunologic identification of clonal expansion of stem cells into T and B lymphocytes in one atomic-bomb survivor. *Blood* 86:2106-12, 1995.
42. Nobuyoshi M, Kusunoki Y, Seyama T, Kodama K, Kimura A, Kyoizumi S. Arrest of human dendritic cells at the CD34<sup>-</sup>/CD4<sup>+</sup>/HLA-DR<sup>+</sup> stage in the bone marrow of NOD/SCID-human chimeric mice. *Blood* 97:3655-7, 2001.
43. Hayashi T, Hayashi I, Shinohara T, Morishita Y, Nagamura H, Kusunoki Y, Kyoizumi S, Seyama T, Nakachi K. Radiation-induced apoptosis of stem/progenitor cells in human umbilical cord blood is associated with alterations in reactive oxygen and intracellular pH. *Mutat Res* 556:83-91, 2004.
44. Imai K, Matsuyama S, Miyake S, Suga K, Nakachi K. Natural cytotoxic activity of peripheral blood lymphocytes and cancer incidence: An 11-year follow-up study of a general population. *Lancet* 356:1795-99, 2000.
45. Kusunoki Y, Kyoizumi S, Honma M, Kubo Y, Ohnishi H, Hayashi T, Seyama T. NK-mediated elimination of mutant lymphocytes that have lost expression of MHC class I molecules. *J Immunol* 165:3555-63, 2000.
46. Kusunoki Y, Kyoizumi S, Kubo Y, Hayashi T, MacPhee DG. Possible role of natural killer cells in negative selection of mutant lymphocytes that fail to express the human leukocyte antigen-A2 allele. *Mutat Res* 476:123-32, 2001.
47. Hayashi T, Imai K, Morishita Y, Hayashi I, Kusunoki Y, Nakachi K. Identification of the NKG2D haplo-



types associated with natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer immunosurveillance. *Cancer Res* 66:563-70, 2006. [Correction in: *Cancer Res* 66:5976, 2006]

48. Yoshida K, Nakachi K, Imai K, Cologne JB, Niwa Y, Kusunoki Y, Hayashi T. Lung cancer susceptibility among atomic-bomb survivors in relation to CA repeat number polymorphism of *epidermal growth factor receptor* gene and radiation dose. *Carcinogenesis* 30:2037-41, 2009.
49. Hamasaki K, Kusunoki Y, Nakashima E, Takahashi N, Nakachi K, Nakamura N, Kodama Y. Clonally expanded T lymphocytes from atomic bomb survivors *in vitro* show no evidence of cytogenetic instability. *Radiat Res* 172:234-43, 2009.

## 放影研研究部ハイライト：臨床研究部における放射線に関する研究活動

藤原佐枝子<sup>1</sup> 赤星正純<sup>2</sup>

放影研<sup>1</sup>臨床研究部（広島）、<sup>2</sup>臨床研究部（長崎）

### 要約

広島と長崎の臨床研究部は原爆被爆者の臨床的特徴について調査を行う重要な研究部である。成人健康調査（AHS）と呼ばれる放影研の基盤計画書に基づくこれらの調査は50年以上にわたり継続されている。これらの調査により、放影研研究員は寿命調査（LSS）と呼ばれる大規模な死亡率調査では適切に報告することが不可能な疾患に対する放射線リスクを究明することができる。例えば、臨床調査では、非致死性の心臓疾患または脳卒中、高血圧、種々の良性腫瘍およびその他の健康への悪影響に対する放射線影響も扱う。放射線被曝に加え、生活習慣因子と遺伝的因子の両方が疾患発生に寄与することはよく知られており、喫煙や食習慣などの生活因子、生物学的特徴、心理学的要因および遺伝的背景についても更に解析する必要がある。保存生物試料を用いる調査は、放射線とその他の環境要因および遺伝的要因の同時効果の解明に役立つ。AHS対象者から2年に1回の健診により生物試料を入手しており、この繰り返し得られた試料は放影研以外では入手が困難なものであり、この試料のお陰で我々は経時変化を観察することができる。

もう一つの重要なコホート調査は、原爆被爆者の子ども約12,000人が健康診断に参加する被爆二世臨床調査（FOCS）であり、これにより親の放射線量と子どもの種々の一般的な疾患（心臓疾患、脳卒中、高血圧、糖尿病など）の有病率との関連性を調べる。この集団は年齢的にまだ若い（平均年齢約50歳）ため、疾患の発生は比較的少ない。我々は、原爆被爆者の子どもの臨床追跡調査を計画中である。

ここでは、特別臨床調査、がんの特別調査、免疫学的調査、血清試料の収集、白内障調査、老年認知症に関する調査など、臨床研究部の他の調査についても簡単に説明する。最後に、臨床研究部の将来計画について検討する。

### 成人健康調査（AHS）

AHSは、原爆放射線による長期的な健康への臨床的影

響に関する最初の科学的情報を提供するために開始された。広島および長崎の連絡地域内に在住する被爆者およびその対照者約20,000人から成る集団を対象とする、2年に1回の包括的な健診を1958年に開始した。1978年に約2,400人の高線量被爆者と可能な限りの胎内被爆者（約1,000人）を追加し、AHS集団を拡大した。現在AHSは第26健診周期に当たる。第25健診周期（2006年7月－2008年6月）では、合計3,609人が健診を受け、この人数は連絡地域内にまだ居住しているAHS対象者の約70%に当たる。

この調査の目的は、過去の電離放射線被曝の結果発生した可能性のある（a）疾患の種類、（b）生理学的・生化学的異常について特定し、またこの情報をその他生涯を通して経験した状態や死亡の様態などの情報と関連付けることである。AHS健診は、広範囲にわたる他の特別調査のための主要な生物試料源となっている。継続的な健康診断により膨大なデータが蓄積された結果、AHSプログラムは近年その重要性を著しく増してきた。特に注目しているのは、心臓血管疾患、副甲状腺機能亢進症、甲状腺疾患、子宮筋腫、慢性肝疾患、白内障など、がん以外の疾患罹患率の放射線量に関連した増加の証拠が蓄積されていることである。おおむね予測されなかったこの重要と思われる関連性は、死亡診断書データのみでは正しく究明し得ないだろう。後ろ向き研究によって得られたもう一つの予測されなかった所見は、放射線が早期閉経と関連しており、それがコレステロール値増加や心臓血管疾患のようなその他の障害の早期発生を引き起こす可能性である。被爆者の高齢化を考えれば、このような調査のための時間は限られており、この集団におけるありとあらゆる研究の機会を早急に検討すべきである。

広島と長崎の臨床研究部では、AHS基盤研究計画書に基づいて、AHS対象者の臨床健診と各種検査（病歴聴取、理学検査、心電図、胸部X線、腹部超音波検査、血液検査、生化学検査）ならびにコンピュータ・データ入力がかく同様の手順に従って行われており、両市のAHSコホー

トデータをまとめて解析することができる。広島臨床研究部には研究員6名、看護師6名、その他の職員が26名在籍し、長崎では、研究員4名、看護師4名、その他の職員18名が在籍している。

これまでの放影研調査により、成人期に被爆した人や高齢被爆者に比べ、若年被爆者ではがんおよび特定のがん以外の疾患（良性甲状腺腫瘍、副甲状腺機能亢進症、B型肝炎ウイルス[HBV]感染、心筋梗塞など）の放射線リスクが高いことが示された。そこで、がん以外の疾患に対する放射線リスクについて調べるため、被爆時年齢が10歳未満の被爆者1,900人をAHS集団に追加した。これにより若年被爆者集団に関するリスク推定値の精度は大幅に改善されるだろう。我々は、2007年10月に若年被爆者拡大集団の健診を試行調査として開始、2008年11月には本格調査に着手した。この本格調査では、2010年7月より若年被爆者集団も2年に1回の健診を受ける。

これとは別に、肝臓の硬さ、慢性腎不全/疾患と心臓血管疾患リスク、およびアテローム性動脈硬化の前臨床的測定などについて放射線に関連した研究が最近開始された。脳卒中の生涯リスクと放射線、放射線と認知症、代謝性心臓血管リスク因子と潜在性甲状腺機能低下症、びまん性非噴門部胃癌に関連した遺伝子型、および生物学的年齢と死亡率などに関して新たな所見が報告されている。

**被爆二世臨床調査 (FOCS)**

FOCSは、広島・長崎に投下された原爆から放出された電離放射線に急性被曝した日本人を親に持つ子どもにおける遺伝的影響および関連性のある長期的健康影響の評価を目的とする。本調査は、電離放射線が遺伝性疾患、特

に糖尿病、本態性高血圧、冠動脈性心疾患、脳卒中など、成年期に発生する多因子疾患を引き起こす生殖細胞の遺伝的突然変異を誘発するという仮定に基づく。本調査の主要な三つの目的は、(1) 親の原爆放射線被曝が子どもの多因子疾患の発生に及ぼす影響を調べ、(2) 将来の分子生物学的研究のために血液試料を保存し、(3) 多因子疾患に関連する臨床的・前臨床的变化を反映する測定値に基づき、健康診断や健康指導などを通じて、被爆二世の健康と福祉に貢献することである。

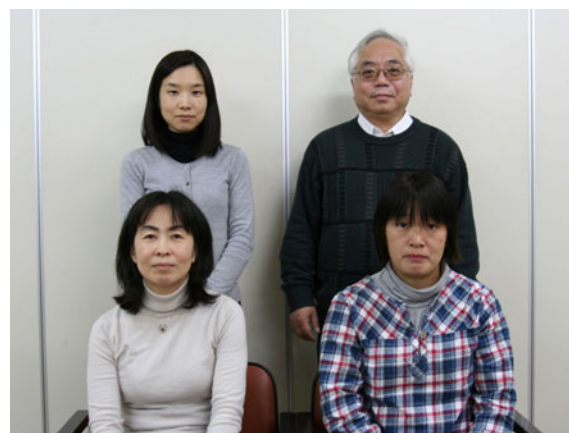
FOCSの健診は2002年1月に開始され、2006年9月に終了した。放影研は、過去複数の継世代放射線影響に関する研究を実施してきた。また、現在でも被爆者の子どもの死亡追跡調査および1,000家族トリオ（父親、母親、子ども）の遺伝子解析を継続している。しかし、被爆二世(F<sub>1</sub>)対象者は年齢的にも若く（平均年齢48歳）、ほとんどの疾患の発症が見られるのはまだ先のことであるので、当該集団を前向き調査集団に切り替えて追跡調査をすることにした。F<sub>1</sub>臨床追跡調査の計画はほぼ完了している。

2002年から2006年までの調査期間に合計11,951人が健診に参加した。この約12,000人の被爆二世について臨床的評価を行った結果、成人期に発症する多因子疾患の有病率が親の放射線量に関連して増加する証拠は得られなかった(表1)。<sup>1</sup>

統計部、疫学部および遺伝学部との協力で、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病など個々の多因子疾患に対する遺伝的影響の解析を行っている。F<sub>1</sub>臨床追跡調査検討グループがF<sub>1</sub>対象者の長期健康影響に関する調査計画の詳細を検討している。



広島臨床研究部研究員。(前列左から) 山田美智子、藤原佐子(部長)、鎌石和男、(後列左から) 高橋郁乃、大石和佳、立川佳美



長崎臨床研究部研究員。(前列左から) 飛田あゆみ、世良生子、(後列左から) 今泉美彩、赤星正純(部長)



表 1. 被爆二世における親の被曝線量に関連した多因子疾患の有病率の調整オッズ比

	1 Gy 当たりのオッズ比 (95%信頼区間)*		
	全参加者	男性	女性
父親の線量	0.91 (0.81–1.01)	0.76 (0.65–0.89)	1.04 (0.90–1.21)
母親の線量	0.98 (0.86–1.10)	0.97 (0.81–1.17)	0.98 (0.83–1.16)
線量の合計	0.94 (0.86–1.02)	0.85 (0.75–0.96)	1.02 (0.91–1.13)

\* オッズ比は年齢、性、都市、肥満度、親の多因子疾患歴、女性の閉経、喫煙、飲酒、職業について調整した。

特別臨床調査

主要な「基盤」研究計画以外でも、広島と長崎の臨床研究部は活発に共同研究を行っており、当該研究部の研究員は九つの特別臨床調査で研究代表者を務めている。更に、長崎臨床研究部は五つの特別臨床調査を、広島臨床研究部は三つの特別臨床調査を独自に進めている。幾つかの例を以下に示す。

心臓血管疾患

1. 心臓血管疾患を誘発するかもしれない放射線の機序の一つとして動脈硬化に関する研究を実施している。原爆被爆者において放射線被曝とアテローム性動脈硬化疾患の死亡率および罹病率との間に有意な関係があることがこれまでの調査で報告されている。概念的にアテローム性動脈硬化は、アテローム（脂肪変性）と硬化（動脈壁硬化）という二つの状態から成っている。この広島・長崎の横断研究では、放射線と動脈壁硬化の関連性について、動脈壁硬化に関する指標（上腕足首脈波伝播速度 [baPWV]、脈波増幅指標 [AI]）、アテローム性疾患の指標やリスク因子（足関節上腕血圧比 [ABI]、頸動脈内中膜複合体厚 [IMT]、大動脈石灰化、左心室肥大）およびアテローム性動脈硬化のリスク因子（フラミンガムリスクスコア）の間の相互作用を考慮し評価する。本研究計画書は 2009 年末に承認され、2010 年 4 月に AHS 対象者において上記指標の測定を開始した。
2. 放射線傷害、熱傷、初期感染などを受けたと思われる原爆被爆者の生存に関連する潜在的な遺伝的要因について検討し、これらの要因が慢性炎症および心筋梗塞のリスクを増加させたかどうかを究明する調査を実施している。対象者は、AHS 第 1 健診周期の受診者のうち被曝時年齢 30 歳未満で、かつ被曝線量が 1 Gy 以上の高線量被爆者 1,100 人全員と、性、年齢、および都市を一致させた被曝線量 5 mGy 未満の対照群 1,100 人である。外的ストレスに応答することが分かっている一連の遺伝子において既知の遺伝的多型を、(1)「遺伝的多型が生活習慣に関連した多くのス

トレスに対する炎症応答の程度を規定する」という仮説と、(2)「同じ多型が心臓血管疾患のリスク因子となる」という仮説に基づき検討している。こういった影響は、特に原爆被曝後の最初の数十年において、心臓血管疾患リスクの「集団バイアス」をもたらす可能性がある。*LTA*、*NFKB1L1*、*BAT1* の 3 遺伝子を含む代表的なハプロタイプ・ブロックである *LTA* 単塩基遺伝子多型 (SNP) および *TLR2* の第 1 エクソンにある欠失遺伝子多型など、特定の多型遺伝子座を調べる。本調査のために計 2,274 人が選択され、遺伝子研究に対するインフォームド・コンセントが得られた 1,928 人の保存血液試料が用いられている。

3. 最近、慢性腎疾患 (CKD) は心臓血管疾患 (CVD) のリスク因子として認識されているため、原爆被爆者における CKD と CVD の関連に関する調査を 2010 年 2 月に開始した。CKD と CVD は、肥満、インスリン耐性、耐糖能異常、高血圧、脂質異常、腎炎など、多くの共通するリスク因子を持っている。この調査では、CKD が放射線量と関連しているかどうか、および CKD が放射線と CVD との関係において介在因子の役割を果たすかどうかについて調べる。AHS コホートにおいて、4 年間のベースライン期間 (1988 – 1991 年) に診断された CKD 症例の有病率と 15 年間の追跡期間 (1992 – 2006 年) に診断された CKD 症例の罹患率を確認する。また、上記の期間における CVD 症例の有病率および罹患率もそれぞれ確認する。CVD には、冠状動脈性疾患 (CHD) と脳卒中が含まれる。データを基に、その他のリスク因子を補正した後、幾つかのエンドポイントについて原爆放射線被曝の影響が観察できるか否かを特定する。

肝弾性度

原爆放射線被曝が肝線維化程度の指標としての肝弾性度の増加をもたらすか否かを特定するため、広島原爆被爆者にエラストメーターを用いて肝弾性度を測定する調査を実施した。この研究の目的は、肝弾性度と放射線量の関連を調査し、放射線被曝が慢性肝炎および肝硬変の増

加に関与しているか否かを明らかにすることである。また、肝線維化の増加が、インスリン抵抗性を介してアテローム性動脈硬化症の罹患に関与しているか否かを調査し、これらの疾患に対する放射線影響のメカニズムを解明する。広島のアHS 受診者（若年被爆者拡大集団を含む）約 3,800 人を対象とし、2 周期（4 年間）にわたって、エラストメーターを用いて肝線維化程度の指標としての肝弾性度を測定し、慢性的炎症およびインスリン抵抗性に関連した血中サイトカインの測定を行う。この研究計画書は 2008 年 10 月に承認され、同年 11 月に若年被爆者を対象とした肝弾性度および血中サイトカインの測定を開始した。2008 年 11 月から 2010 年 3 月までに、1,579 人の被爆者の肝弾性度をエラストメーターを用いて測定した。また、1,451 人の被爆者について、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IP-10、MCP-1、PAI-1、レプチン、レジスチン、IGF-1、IGFBP-3 などの慢性的炎症・インスリン抵抗性関連サイトカインの血中レベルも測定した。

### 甲状腺疾患

甲状腺疾患調査の目的は、被曝線量と甲状腺疾患との間に正の関連性があるか否かを検討することである。甲状腺悪性腫瘍、良性結節、のう胞が被曝線量と共に増加し、その関係は若年で被曝した人の方が有意に強いことを見いだした。その一方で、自己免疫性の甲状腺機能低下症、バセドウ病と放射線量との間に関連性はなかった。<sup>2</sup> 胎内被爆者の甲状腺疾患において有意な線量反応は見られなかったが、そのリスク推定値は若年被爆者と類似しており、有意な反応が見られなかったのは統計的検出力が低かったためかもしれない（表 2）。<sup>3</sup> 結節のない対照者に比べ充実性結節症例において甲状腺がんの頻度が高かった。<sup>4</sup> これは、甲状腺結節が、後に発症する甲状腺がんのリスク因子であることを示唆している。現在、若年被爆者における甲状腺疾患に対する低線量放射線の影響を調べるために、新たに拡大された AHS 集団を対象に甲状腺検査を行っている。

### がんの特別調査

#### 炎症

1. AHS 対象者における炎症性生物マーカーとがん罹患率との関係を調べることを目的とする研究がある。実験研究や疫学研究で炎症とがんの関係が報告されている。原爆被爆者について炎症性生物マーカーの線量依存的増加が報告されており、本研究は 1965 年から 1999 年までに追跡を行った 12,870 人の AHS 対象者の生物マーカーとがん罹患率の関係について調べている。白血球（WBC、1958 年から測定）、赤血球沈降速度（1958 年から測定）、 $\alpha 1$  グロブリン（1985 年から測定）、 $\alpha 2$  グロブリン（1985 年から測定）、シアル酸（1988 年から 1992 年まで測定）をパラメーターとし、1965 年から 1999 年までの広島・長崎の腫瘍登録から入手したがん罹患率データとの関連を調べる。白血球数の長期的変化の傾向に関する論文が印刷中である。<sup>5</sup> 放射線と炎症および固形がん罹患率の因果関係を推定するための同時モデルを特定し、解析した。以下の 3 種類の間変数について考慮している。(1) 平均白血球数、(2) 白血球数の長期的変化の傾向、および (3) 複数の指標を用いた潜在炎症因子の推定。個人の平均白血球数を仲介因子として用いた同時モデルの予備的結果は、放射線と平均白血球数および固形がん罹患率との間に有意な因果関係があることを示した。がんに対する放射線影響全体における当該仲介影響の割合は約 8% である。
2. 凍結血清試料とゲノム DNA を用いて萎縮性胃炎と胃がんについて調べる症例対照研究では、原爆被爆者に見られる放射線被曝に依存する胃がんと *H. pylori* 感染による組織の持続的炎症の関連性について検討することを主な目的とする。具体的には、(1) 病原性 *H. pylori* およびこれにより生じる慢性胃炎について新たなバイオマーカーを確立し、(2) 宿主の微生物感染に対する炎症応答を制御する遺伝的要因を同定することである。得られた結果では、*H. pylori* 感染、慢性胃炎および喫煙はそれぞれ独立した胃がんの予測因子である。これらのリスク因子を調整すると、被曝線量依存性については、びまん性胃癌では相

表 2. 被曝状態別、全甲状腺充実性結節のオッズ比

	症例数 (%)	1 Gy でのオッズ比 (95%信頼区間)	P 値
胎内被爆	35/319 (11.0)	2.91 (0.53, 12.18)	0.20
小児期被爆	63/437 (14.4)	2.65 (1.96, 3.65)	<0.001
合同*	98/756 (13.0)	2.66 (1.97, 3.63)	<0.001

\* 胎内被爆と小児期被爆の合同解析

表3. 三つのリスク因子の相互作用：非噴門部胃癌の放射線リスクは、LTA 252G 保有および喫煙状況に関する情報がある対象者に限定される

リスク分類	相対リスク	95%信頼区間	P 値
放射線量 (1 Gy)	0.8	0.5-1.2	0.3
LTA 252G を保有する喫煙者の放射線量 (1 Gy)	1.3	0.6-1.9	0.4
LTA 252AA を保有する非喫煙者の放射線量 (1 Gy)	2.0	0.6-3.4	0.2
LTA 252G を保有する非喫煙者の放射線量 (1 Gy)	3.8	1.7-5.9	0.009

(*Helicobacter* 2009; 14:571-9)

対リスクが高く、腸型胃癌ではリスクはずっと低かった。<sup>6</sup> 日本では、LTA252 遺伝子型がびまん性非噴門部胃癌と関連しており、遺伝子型は放射線量の影響修飾因子であった (表3)。<sup>7</sup> また、胃がんおよび慢性胃炎と放射線被曝の関係も解析している。びまん性非噴門部胃癌の発症において、放射線リスクは慢性胃炎を持たない人のみに有意であった。この結果を検証するために、統計部がコホート内症例対照研究で放射線と放射線に關係する中間リスク因子の同時効果を調べることを目的としたモデル構築に関する研究計画書 (RP) を作成した。

乳がんと子宮内膜がん

乳がんおよび子宮内膜がんの病因を扱うコホート内症例対照研究では、ホルモン状態、酸化ストレスおよびフィトエストロゲン消費を示す血清中の指標と放射線の同時効果の特徴付けることを目的とする。この RP では、総エストラジオール (E2)、遊離エストラジオール、テストステロン、性ホルモン結合グロブリン (SHBG)、プロゲステロン、インスリン様成長因子 1 (IGF-1)、インスリン様成長因子結合蛋白 3 (IGFBP-3)、プロラクチンなど、血清中のホルモン関連の指標について調べた。またこの研究では、フィトエストロゲン消費の指標であるゲニステイン、抗酸化能を示すバイオマーカーである D-Rom および貯蔵鉄量に関連する酸化ストレスのバイオマーカーであるフェリチンについても測定した。乳がんや子宮内膜がんに関してこのように広範な血清成分を同時に解析する研究は今回が初めてで、がん診断の 30 年前までに収集された血液試料を利用する数少ない研究の一つである。放射線影響検出の統計的検出力を高めるため、放射線量に基づくカウンター・マッチングにより対照者を選出した。乳がん 243 症例および対照者 486 人に関する検査室での測定は完了した。予備調査により、閉経後の女性においてエストロゲンとテストステロンの値が放射線量に依存して有意に増加しているという結果が示された。がんリスク

に対する放射線とホルモンの共同関係について調べる適切な解析法を開発し、その方法を用いてデータ解析を行う。

肝がん

1. 原爆被爆者における放射線被曝と肝細胞癌 (HCC) リスクの関連性を、肝炎ウイルス感染を考慮して調べることを目的とする研究がある。今回の作業仮説は、「C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染後、放射線被曝によって、肝線維化が進行していない時点で HCC が発生する」である。本研究は、(1) 放射線被曝線量、(2) 肝炎ウイルス感染状況、および (3) 肝線維化の程度、の相互作用を、その他のリスク因子も含めて HCC 発症という観点から検討することを目的とする。このため、症例および対照群において、肝炎ウイルスマーカーと線維化マーカーなど、肝疾患の進展に関連するバイオマーカーを測定する。現在、HCC 症例 224 人と、年齢、性、都市および血清保存時期を一致させ、放射線被曝についてはカウンター・マッチングを行って各 HCC 症例に対し 3 人ずつ選んだ非 HCC の対照者の保存血清が利用できる。HBV と HCV の感染、飲酒および HCC 診断 10 年前の肥満 (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) は、HCC リスクの上昇に寄与する独立したリスク因子であった。肝線維化の程度を調整した後も、HBV および HCV 感染と肥満は独立したリスク因子であった。<sup>8</sup> HBV および HCV 感染に関して HCC の相対リスク (RR) を推定し、肝臓線量に関して HCC の過剰相対リスク (ERR) を推定した。飲酒と BMI を調整した HCC の放射線被曝の 1 Gy 当たりの ERR (ERR/Gy) は 0.55 (P = 0.003) であったが、HBV および HCV 感染の RR はそれぞれ、61 (P < 0.001) と 80 (P < 0.001) であった。放射線とウイルスの影響を同時に当てはめてもこれらの推定値はほとんど変わらなかった。飲酒と BMI を調整した非 B 型・非 C 型 HCC の放射線被曝の ERR/Gy は 1.15



- ( $P = 0.026$ )であった。これらの結果から、HBV・HCV感染と放射線被曝がHCCリスク増加と独立して関係していること、そして放射線被曝が非B型・非C型HCCの有意なリスク因子であり、飲酒とBMIによる交絡影響が見られないことが示唆された。
- 放射線被曝による慢性的な炎症がインスリン抵抗性を介してHCCの発生に関与しているのかもしれないというのが、コホート内症例対照研究の仮説である。この研究は、インスリン抵抗性のHCCリスクへの寄与について、放射線被曝、肝炎ウイルス感染、生活習慣関連因子、および肝線維化の程度を考慮に入れて検討することを目的とする。この研究計画書は、放射線被曝、肝炎ウイルス感染および生活習慣関連因子がHCC発生リスクに及ぼす影響に関する調査の補遺である。更に、現在進行中の解析によって、放射線被曝、飲酒およびBMIはすべて独立して、非B型・非C型HCCのリスク増加に関連があることが示唆された。本RPは2009年4月に承認され、当該コホート内症例対照研究のHCC症例および対照者から収集し保存している血清を用いた血中サイトカインの測定を開始している。1,372の血清試料のうち、1,146の血清試料について酵素結合免疫吸着法(ELISA)やマルチプレックスLuminex法を用いてTNF- $\alpha$ 、IL-6、MCP-1、レプチン、レジスチンなどの血中サイトカインレベルを測定した。
  - 三つ目の肝疾患調査では、放射線量とHBV・HCV感染の間の関連性を調べる。この調査は、電離放射線がHBVまたはHCVへの感染率を増加させる、あるいは肝炎ウイルス感染後の疾患の進行を促進することにより、肝細胞癌の罹患率を増加させるという仮説に基づく。この調査の目的は、(1)HCV感染率と放射線の関係、(2)HBVキャリアのHBV活性(B型肝炎e抗原[HBeAg])と放射線の関連性、(3)HBVキャリアについてHBeAgとB型肝炎表面抗原(HBsAg)のセロコンバージョン率と放射線の関係を調べることである。放射線生物学/分子疫学部と共同で、HCV感染以降の経過に対する免疫遺伝的因子(*HLA-DRB1* および *NKG2D* 多型)と放射線量の影響について調べた。予備解析の結果、*HLA-DRB1* または *NKG2D* の多型がHCV感染後のウイルスのクリアランスまたは持続に影響すること、また *NKG2D* 伸介免疫応答がHCVクリアランスの機序にかかわっていることが示唆された。

免疫学的調査

臨床研究部研究員は、AHS対象者の血液試料を用いて免疫学的マーカーや免疫学的因子に関する測定を実施してきた他部の研究員と長期に及ぶ共同研究を実施している。これらの調査の結果により、放射線は多くの点で高齢者集団に関係する自然免疫老化に似た影響を及ぼすことが示唆された。その結果、放影研はUpdate本号の12ページに記述した四つの主要なプロジェクトを実施するための相当額の研究資金を得ることができた。これらの新規プロジェクトに関するRPには、臨床研究部研究員と共同で実施するAHS対象者のインフルエンザワクチン接種応答に関する調査が含まれる。

白内障およびその他の眼科調査

- 原爆被爆者において幾つかの眼科調査を実施している。(1)比較的若年(13歳以下)で被爆し、以前に眼科検査を受診していない被爆者から選んだ集団と、(2)旧来の方法により前回調査した、より規模の大きい集団の二つの対象集団における放射線白内障の有病率について評価する。両集団における後嚢下部軸混濁(図)、多色性変化および周辺部混濁について、種々の考え得る交絡因子を調整し、標準的等級評価システムを用いて線量反応解析を実施した。広島・長崎の883人が眼科検査を受診し、その結果に基づいて三つの論文が発表された。<sup>9-11</sup> 水晶体除去手術が行われた白内障重症例の有病率の解析結果も発表された(図)。<sup>12</sup>

Merriam-Focht白内障評価法を使って、2000年から2002年までに収集され保存された水晶体の画像を再

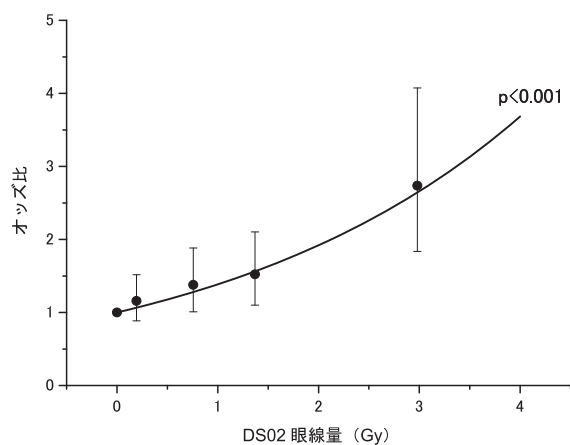


図. 都市、性、被爆時年齢および糖尿病について調整した、水晶体摘出術を受けた原爆被爆者の回帰解析における主効果モデル線量反応曲線(1 Gyでのオッズ比は1.39、信頼区間は1.24-1.55)。

評価した。Merriam-Focht 法による水晶体混濁の再評価の予備的な結果から、原爆被爆者とチェルノブイリ原発事故汚染除去作業従事者という二つの主要な調査集団の線量反応がほぼ同じであることが示唆された。

2. 二つ目のプロジェクトでは、原爆被爆者の白内障組織の保存状態および収集・保存プログラムを検討する。このプロジェクトの目的は、将来の解析のため、白内障手術を行う AHS 受診者の白内障組織の保存方法の妥当性を確認し、その組織を収集し保存することである。保存された白内障組織は、将来の放射線誘発白内障の研究に大きく貢献すると考えられる。十分な組織が収集された段階で、新たな生物学的調査の研究計画が準備される。確立した手法に基づき、2009 年 1 月に水晶体組織の収集・保存プログラムが実際に広島で開始され、2010 年 3 月までに 20 の組織試料を収集し保存した。同じプログラムが最近、長崎で開始された。
3. 本調査では、被爆二世を対象に水晶体混濁および網膜細動脈硬化を定量的に調べるとともに、これらの数値と幾つかのリスク因子との関連性について検討する。また、加齢に伴う白内障および先天性白内障の罹患率が親の原爆被爆により増加しているか否かについても調べる。デジタル画像をコンピュータ化し保存した。白内障は環境因子と遺伝的因子が相まって発症する多因子疾患の一つである。放射線被曝に関連して先天性白内障罹患率が増加する可能性が動物実験で示唆されている。しかし、予測される症例数が少ないので、定量的研究ではなく定性的研究を行うことになるだろう。この研究は、受診時年齢 50 歳以上の被爆二世を対象に水晶体混濁および網膜細動脈硬化を定量的に調査し、水晶体混濁と多因子疾患および親の被曝線量との関係を調べる。2006 年 9 月に検査を終了した。白内障と幾つかのリスク因子との関係を調べるために更に解析を行う。
4. 毛細血管拡張性失調症 (ATM) 遺伝子と水晶体の放射線感受性の関係は実験動物において十分に立証されている。<sup>13,14</sup> 原爆被爆者において白内障手術の有病率と原爆放射線との間に有意な線量反応関係が見られており、また ATM などの遺伝子の遺伝子型データが放影研の別の研究から利用可能であるので、本研究は、原爆被爆者における ATM などの遺伝子多型と線量に依存した白内障手術の有病率との関係を調べることを目的とする。調査対象者は、2000-2001 年に健診を受けた 5,126 人の AHS 受診者であり、その

うち、調査から ATM などの遺伝子多型に関する情報が得られており、この調査においてその情報を使用することに同意した人が選ばれた。5,126 人の AHS 対象者の中で 645 人が白内障の手術を受けている。ATM などの遺伝子多型のデータセットは放射線生物学/分子疫学部より提供され、白内障手術のデータセットと統合する。白内障手術の有病率を放射線量および ATM などの遺伝子多型別に比較する。2 種類の解析法を考えており、一つは個々の候補 SNP を使うものであり、もう一つはハプロタイプを使うものである。

5. 最後に、更なる疑問に取り組むことを提案している眼科調査がある。具体的には、(1) 放射線誘発の白内障が時間と共に進行しているかどうか、(2) 放射線特異的分類システム (Merriam-Focht 法) によって白内障を評価した時に線量反応が見られるかどうかという問題について取り組む。前回調査が実施されてから 10 年になる。前回の研究で得られた水晶体の保存デジタル画像を、今回提案する調査から得られる画像と比較する。眼科医が AHS 受診者の眼科健診を行う。基本的に前回と今回の調査で用いる方法は同じである。2010 年から 2012 年の間に、前回の調査に参加した被爆時年齢が 13 歳以下の 700 人以上の AHS 対象者に加え、前回の調査には参加していないが条件を満たす 300 人以上の対象者が放影研で健診を受けると予想される。本研究の統計的検出力は、放射線に関連した白内障の有病率に関して 90% 以上であると計算されている。
6. 2009 年 3 月に「放射線白内障発生」と題するワークショップを放影研で開催した。放影研の研究結果およびワークショップで発表された放影研以外の調査データは共に、これまで考えられていたよりも放射線の線量反応の閾値が低いことを示す強力な証拠を提供した。放影研の最新の調査結果を含む当該ワークショップの概要に加え、放影研とその他の白内障の疫学的データに関する総説も学術誌に掲載された。<sup>15,16</sup>

#### 加齢関連疾患 (老年認知症)

AHS の成人被爆生存者における認知機能、認知症の有病率・罹患率およびその他加齢に関係する生理的変数 (老齢期における反応時間など) に対する放射線被曝の影響について調査している。中枢神経系に対する様々な放射線影響については (特に、胎内被爆者や小児期被爆者について) 放影研の調査により立証されている。この研究で

は、成熟した中枢神経系に対する電離放射線の影響は神経学的加齢を促進するという形で現れるかもしれないという仮説について検討する。調査対象者は被爆時年齢が13歳以上の被爆者であった。1992年から1998年の間に我々は、認知機能スクリーニング検査(CASI)に基づき広島・長崎の3,113人の認知機能を評価した。基準検査時(1992-1996年)60歳以上であった広島の2,648人のAHS対象者を対象に、認知症とその亜型の有病率を調査した。認知症の有病率について観察し、2,286人の認知症ではなかった対象者を追跡調査して認知症の罹患率について調べた。認知症の罹患率に対する放射線やその他のリスク因子の影響に関する論文を発表した(表4)。<sup>17,18</sup> 被爆時年齢が13歳以上の被爆者においては過去の放射線被曝と認知障害や認知症との間に関連は見られなかったが、被爆時年齢が13歳未満の被爆者の方が放射線被曝の影響を受けやすいかもしれない。幼少期被爆者と胎内被爆者の認知機能や他の精神神経機能を評価するために使用可能な検査方法について検討している。

生物試料収集

AHSは2年に1回の健診により、豊富な生物試料ばかりでなく、細胞学、遺伝学、免疫学、放射線生物学、および医学的・生物学的線量推定など、数多くの研究分野にかかわる生活習慣やその他のリスク因子に関する情報を提供している。収集した生物試料は臨床学的測定に使用されるとともに将来の研究のために保存される。放射線と感染病原体またはホルモンとがんリスクの相互作用や、炎症

や心筋梗塞に関係する表現型と遺伝的要因の間の相互作用を調べるため、保存試料を用いる研究計画が進行中である。外科手術により摘出された白内障組織の収集・保存を2009年に開始した。1969年以来、健診時にAHS受診者から収集された血清を保存している。情報技術部との協力により、Microsoft Access™ソフトを使用した、使いやすい保存血清データベースを作成した。貴重な試料を保護するため、超低温冷凍庫内の生物試料のデジタル記録・警報システムが導入された。保存血清試料を用いた臨床調査としては、例えば、放射線と感染病原体またはホルモンとの相互作用が肝細胞癌、胃がんおよび乳がんの発生に及ぼす影響を調べる研究などがある。

最近の主な研究結果

要約すると、臨床研究部の最近の主な研究結果は以下の通りである。

- 白内障の有病率は放射線量と共に増加し、線量影響の閾値がこれまで考えられていたよりもかなり低かった。
- 原爆被爆者の甲状腺結節には有意な線形線量反応が見られるが、自己免疫性甲状腺疾患や甲状腺抗体について有意な線量反応は観察されない。
- 胎内被爆者の甲状腺結節や自己免疫性甲状腺疾患に統計的に有意な線量反応は認められなかったが、甲状腺充実性結節のリスク推定値は胎内被爆者と小児被爆者で同様であった。
- 胎内被爆者の高血圧、高コレステロール血症、心臓血管疾患の罹患率に関し、統計的に有意な線量反応関係は観察されなかった。<sup>19</sup>
- シェーグレン症候群の有病率<sup>20</sup> および認知症の罹患率には有意な線量反応関係は認められなかった。

将来研究

成人健康調査

今後1、2年の間に、脳卒中の亜型と長期リスク、白内障摘出術の発生率、および緑内障有病率における放射線影響について、論文数編を出版する予定である。放射線リスクの修飾因子(放射線・血清中の性ホルモン・乳がん、放射線・慢性萎縮性胃炎・胃がん、放射線・肝炎ウイルス感染・肝臓がん)についても解析を行っている。AHSの最近の主な研究結果について追跡するため、新規調査に着手した。また、間もなく開始する予定の新規調査もある。例えば、「被爆者における慢性腎疾患と心血管疾患との関連」、「成人健康調査集団における動脈硬化の研究(第1部：動脈硬化性指標を用いた検討)」という心臓血管疾

表4. 認知症罹患率への放射線影響 (ポアソン回帰解析結果)

	ハザード比	95%信頼区間	p 値
<b>全認知症症例</b>			
線量 1	0.82	0.59-1.14	0.238
線量 2	0.94	0.65-1.33	>0.5
<b>AD (ほぼ確実)</b>			
線量 1	0.64	0.37-1.09	0.105
線量 2	0.94	0.54-1.62	>0.5
<b>AD (疑い)</b>			
線量 1	0.88	0.45-1.09	>0.5
線量 2	0.87	0.40-1.81	>0.5
<b>VaD (ほぼ確実)</b>			
線量 1	0.84	0.37-1.84	>0.5
線量 2	0.77	0.32-1.77	>0.5

線量 1：5-499 mGy 群 対 5 mGy 未満群  
 線量 2：500 mGy 以上群 対 5 mGy 未満群  
 AD：アルツハイマー病、VaD：血管性認知症  
 モデルは、年齢、(年齢)<sup>2</sup>、学歴、BMI、喫煙、飲酒、閉経年齢、高血圧歴、糖尿病および脳卒中について調整した。



患に関する二つの新規調査である。最近、白内障進行について実証するための初期から中期の白内障に関する追跡調査、心臓血管疾患リスクと緑内障の早期マーカーとしての網膜細動脈硬化の評価に関する調査、ATMと白内障に関する調査など、放射線の眼に及ぼす影響に関する三つの新規調査が承認された。

放射線被曝と正の関連性が観察されたがん以外の疾患は、甲状腺疾患、副甲状腺機能亢進症、子宮筋腫、白内障、慢性肝疾患、HBV キャリア、心臓血管疾患などである。臨床研究部研究員は上記疾患の原因を引き続き究明し、その他のリスク因子の中で放射線リスクが占める割合を推定する予定である。以下に幾つかの調査計画を示す。

1. **低線量／中程度線量の放射線が CVD に及ぼす影響の機序**：様々な機序または経路に関する調査が提案されており、放影研 CVD ワーキンググループが検討し優先順位を付ける。
2. **脳卒中罹患率への放射線影響に関する影響修飾あるいは媒介変数**：脳卒中全体およびその亜型に関し、肥満度、コレステロール、血圧、喫煙など多くの潜在的リスク因子について被曝線量との関係を解析する。
3. **放射線と動脈硬化症**：アテローム性動脈硬化および動脈硬化の前臨床の評価尺度である動脈壁硬化の亢進に関する生理学的指標の調査、および動脈硬化に関連するサイトカインネットワーク、動脈硬化の発生につながる炎症・分化関連因子のマーカーと放射線量の関係に関する調査。
4. **慢性腎疾患**：CKD 罹患率と放射線量が関連しているか否か、また原爆被曝者において放射線による CKD が CVD リスクの介在因子であるかどうかについて調べる。
5. **原爆被曝者における弁膜症**：AHS 集団における心臓弁膜症の罹患率に対する放射線量の影響について調べる。
6. **白内障の保存デジタル写真の再解析**：白内障の標準的な放射線特異的スコアシステムである Merriam-Focht 法を用いて、AHS 集団の白内障リスクを他の被曝集団と比較する。
7. **白内障手術における放射線感受性の差**：ATM などの遺伝子多型と線量に依存する白内障手術の有病率との関係を調べる。
8. **眼科追跡調査**：放射線誘発の白内障が時間と共に進行しているかどうか、放射線特異的分類システム

(Merriam-Focht 法) によって白内障を評価した時に線量反応が見られるかどうかという問題に取り組む。

9. **胎内被曝者または幼少児期被曝者における神経認知機能の評価**：胎内被曝者や被曝時年齢が 13 歳未満の被曝者の神経認知機能について評価するため、最新の医療診断技術を使用する。
10. **放射線と肝疾患**：肝臓硬化と血中サイトカインとの関係を解析し、放射線が肝繊維化の進行や HCC の発生に影響を与えたかどうかを調べる。血中サイトカインが慢性炎症およびインスリン抵抗性に関連しているのかも解析する。
11. **放射線と糖尿病**：広島と長崎で同じ糖尿病診断基準を用いて、若年被曝者についてインスリン抵抗性に関する幾つかのバイオマーカーの測定を行う。
12. **原爆被曝者における関節リウマチとシェーグレン症候群**：自己免疫疾患と原爆放射線の関連性を調べるため、関節リウマチとシェーグレン症候群に対して特異度が高い測定値を用いて、広島と長崎で包括的な自己免疫疾患調査を実施する。

特に放射線感受性が高いと考えられている若年被曝者のリスクをより正確に評価するため、被曝時年齢が 0-9 歳の被曝者を AHS 集団に追加した。2008 年 11 月に本格的に健診を開始し、2010 年 6 月 30 日までに約 1,900 人の健診を終える予定である。これら対象者が既存の AHS 対象者と同じように定期的に 2 年に 1 回受診する健診は 2010 年に開始する予定である。

#### 被曝二世臨床調査

親の原爆放射線被曝が高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、白内障などの個々の多因子疾患および種々の生理状態の発生に及ぼす影響について引き続き解析する。約 12,000 人を対象とする最初の F<sub>1</sub> 臨床調査では、対象者の平均年齢は 48 歳であり、親の放射線被曝が被曝二世における多因子疾患の発生に影響を及ぼしたのかかについて明確な結論を出すには若過ぎた。成人期発症のがんまたは多因子疾患に対する放射線被曝の遺伝的リスクは極めて重要な問題であるが、それを検証するためのヒトのデータがないため、生涯リスクを評価するには今後 30-40 年間継続して F<sub>1</sub> 集団を調査する必要がある。臨床追跡調査継続のための研究計画が完成した。既に実施した最初の評価により、将来の疾患発生評価に役立つ基準値が得られている。

## 参考文献

1. Fujiwara S, Suyama A, Cologne JB, Akahoshi M, Yamada M, Suzuki G, Koyama K, Takahashi N, Kasagi F, Grant EJ, Lagarde F, Hsu WL, Furukawa K, Ohishi W, Tatsukawa Y, Neriishi K, Takahashi I, Ashizawa K, Hida A, Imaizumi M, Nagano J, Cullings HM, Katayama H, Ross NP, Kodama K, Shore RE. Prevalence of adult-onset multifactorial disease among offspring of atomic bomb survivors. *Radiat Res* 170(4):451-7, 2008.
2. Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, Ashizawa K, Hida A, Soda M, Fujiwara S, Yamada M, Ejima E, Yokoyama N, Okubo M, Sugino K, Suzuki G, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55–58 years after radiation exposure. *JAMA* 295(9):1011-22, 2006.
3. Imaizumi M, Ashizawa K, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, Usa T, Tominaga T, Hida A, Sera N, Soda M, Fujiwara S, Yamada M, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Thyroid diseases in atomic bomb survivors exposed *in utero*. *J Clin Endocr Metab* 93(5):1641-8, 2008.
4. Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Akahoshi M, Ashizawa K, Ichimaru S, Nakashima E, Ishii R, Ejima E, Hida A, Soda M, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Long-term prognosis of thyroid nodule cases compared with nodule-free controls in atomic bomb survivors. *J Clin Endocr Metab* 90(9):5009-14, 2005.
5. Hsu WL, Tatsukawa Y, Neriishi K, Yamada M, Cologne JB, Fujiwara S. Longitudinal trends of total white blood cell and differential white blood cell counts of atomic bomb survivors. *J Radiat Res* 2010. (In press)
6. Suzuki G, Cullings HM, Fujiwara S, Hattori N, Matsuura S, Hakoda M, Akahoshi M, Kodama K, Tahara E. Low-positive antibody titer against *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A (cagA) may predict future gastric cancer better than simple seropositivity against *H. pylori* cagA or against *H. pylori*. *Cancer Epidem Biomar* 16(6):1224-8, 2007.
7. Suzuki G, Cullings HM, Fujiwara S, Matsuura S, Kishi T, Ohishi W, Akahoshi M, Hayashi T, Tahara E. *LTA 252GG* and *GA* genotypes are associated with diffuse-type noncardia gastric cancer risk in the Japanese population. *Helicobacter* 14(6):571-9, 2009.
8. Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, Takahashi I, Chayama K. Risk factors for hepatocellular carcinoma in a Japanese population: A nested case-control study. *Cancer Epidem Biomar* 17(4):846-54, 2008.
9. Minamoto A, Taniguchi H, Yoshitani N, Mukai S, Yokoyama T, Kumagami T, Tsuda Y, Mishima HK, Amemiya T, Nakashima E, Neriishi K, Hida A, Fujiwara S, Suzuki G, Akahoshi M. Cataract in atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 80(5):339-45, 2004.
10. Nakashima E, Neriishi K, Minamoto A. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000–2002: A threshold analysis. *Health Phys* 90(2):154-60, 2006.
11. Nakashima E, Neriishi K, Minamoto A. Comparison of methods for ordinal lens opacity data from atomic-bomb survivors: Univariate worse-eye method and bivariate GEE method using global odds ratio. *Ann I Stat Math* 60(3):465-82, 2008.
12. Neriishi K, Nakashima E, Minamoto A, Fujiwara S, Akahoshi M, Mishima HK, Kitaoka T, Shore RE. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: Radiation dose response and threshold. *Radiat Res* 168(4):404-8, 2007.
13. Worgul BV, Smilenov L, Brenner DJ, Junk A, Zhou W, Hall EJ. ATM heterozygous mice are more sensitive to radiation-induced cataracts than are their wild-type counterparts. *Proc Natl Acad Sci USA* 99(15):9836-9, 2002.
14. Kleiman NJ, David J, Elliston CD, Hopkins KM, Smilenov LB, Brenner DJ, Worgul BV, Hall EJ, Lieberman HB. Mrad9 and ATM haploinsufficiency enhance spontaneous and X-ray-induced cataractogenesis in mice. *Radiat Res* 168(5):567-73, 2007.
15. Blakely EA, Kleiman NJ, Neriishi K, Chodick G, Chylack LT, Cucinotta FA, Minamoto A, Nakashima E, Kumagami T, Kitaoka T, Kanamoto T, Kiuchi Y, Chang P, Fujii N, Shore RE. Meeting report “Radiation cataractogenesis: Epidemiology and biology.” *Radiat Res* 173:709-17, 2010.
16. Shore RE, Neriishi K, Nakashima E. Epidemiologic studies of cataract risk at low-to-moderate radiation

doses: (Not) seeing is believing. *Radiat Res* 2009. (In press)

17. Yamada M, Kasagi F, Mimori Y, Miyachi T, Ohshita T, Sasaki H. Incidence of dementia among atomic-bomb survivors—Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Neurol Sci* 281(1-2):11-4, 2009.
18. Yamada M, Mimori Y, Kasagi F, Miyachi T, Ohshita T, Sasaki H. Incidence and risks of dementia in Japanese women: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Neurol Sci* 283(1-2):57-61, 2009.
19. Tatsukawa Y, Nakashima E, Yamada M, Funamoto S, Hida A, Akahoshi M, Sakata R, Ross NP, Kasagi F, Fujiwara S, Shore RE. Cardiovascular disease risk among atomic bomb survivors exposed *in utero*, 1978–2003. *Radiat Res* 170(3):269-74, 2008.
20. Hida A, Akahoshi M, Takagi Y, Ashizawa K, Imaizumi M, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Ida H, Kawakami A, Nakamura T, Eguchi K. Prevalence of Sjögren's syndrome among Nagasaki atomic bomb survivors. *Ann Rheum Dis* 67:689-95, 2008.



## ある研究者の謎と人道的奉仕についての興味深い話

主席研究員 Evan B. Double

ABCC 時代初期の研究員であり、ABCC-放影研を長年にわたって支援してくださっている Aaron Bertrand “Randy” Brill 氏 (1957 年から 1959 年まで ABCC に在籍、現在はテネシー州ナッシュビルにあるバンダービルト大学医療センターの放射線医学・放射線生物学研究教授) から、興味深いメールが転送されてきました。Randy はベルギーの医科大学でがんの研究をしている Jan Bernheim 教授と映画製作に携わっているその息女から、Alphonse Van Schoote (AVS) という医師の伝記を書きたいとのことで連絡を受けました。Van Schoote 博士 (AVS と呼ぶことにします) は医師であり、1953 年から 54 年の朝鮮戦争でベルギーの国連軍司令部医療隊の中尉でした。1954 年に除隊になった後、しばらくの間 AVS が何をしてきたかは不明ですが、彼は米国のコロンビア大学、デューク大学、M.D. アンダーソン (テキサス大学) で病理学の医療実習を継続しました。AVS の同僚医師によると、彼は核爆発の人体への健康影響に興味を持つようになり、核実験が行われていたビキニ環礁、エニウェトク環礁のあるマーシャル諸島からそう遠くないミクロネシアのトラック諸島で公衆衛生医として 1961 年から 69 年まで過ごすことになりました。医療を必要としている現地住民がいれば、AVS は小さなボートを漕いではるばる出かけ、その献身的な奉仕によって皆の尊敬を集めました。彼はその人道的活動で広く知られるようになり、「環礁ドク



船上での「環礁ドクター」Alphonse Van Schoote 博士 (写真提供 Jan Bernheim 博士)

ター」と呼ばれました。1969 年、医療品を補充するために船を出していたとみられる AVS は、嵐に遭い海で消息不明になりました。ここに掲載しているのは Bernheim 教授が提供してくださった AVS の最後の写真の 1 枚です。

そこで、Bernheim 教授は AVS が朝鮮を去ってからの空白を埋めることに興味を持ちました。彼は、1953 年に AVS が長崎から出した手紙を AVS の家族が受け取っていたことを知っていました。ひょっとして AVS の核被曝者への健康影響についての興味は、ABCC を訪れたことで深まったのではないかと放影研の Douglas Solvie 副事務局長が ABCC の人事書類を調べたところ、予想通り AVS の手書きの手紙を含む 11 通の書類が見つかり、AVS が ABCC を訪れていたことが確認されました。長崎 ABCC の Frank H. Connell 理事が、広島 of Robert H. Holmes 理事に彼を紹介していたのです。AVS は、朝鮮での軍の任務が 1954 年 10 月に解けた後、広島 of ABCC 医師と研究を行うことが可能かを問い合わせ、食事と部屋さえ提供されれば喜んで働くと言えました。Holmes 理事は AVS の要望を受け入れ、AVS は「血液学と寄生虫学の研究を行う」ことになり、Holmes 理事は「Dobos 博士 (1954-56 年に ABCC の検査部長および微生物学部長だった Emeric I. Dobos 博士) が貴殿を強く推薦しています。貴殿には Dobos 博士と一緒に研究を行っていただきます」と記しています。

AVS の退職許可書によると、彼は ABCC にわずか数カ月しか滞在していませんが、彼は手紙に「ABCC のレベルの高さに非常に感銘を受けた」と書いています。彼が ABCC の研究に良い印象を持ち、短期間ながら ABCC の研究に触れたことによって、放射線被曝者の救済に強い興味を抱き、それが信託統治地域の島民に対する人道的活動につながったのだと私は信じたいと思います。この記事をお読みの方で、AVS に関する記憶や追加情報をお持ちの方がいらっしゃいましたら、彼の継承者としてただ一人生存している兄弟の Bernheim 教授にご連絡ください。

Jan Bernheim, M.D., Ph.D.

Louisastraat 24/32

8400 Oostende, Belgium

携帯電話 : +32-(0)477-726516

Jan.bernheim@vub.ac.be

## 追悼文

**Donald G. MacPhee 博士を偲んで**  
(1942年4月9日－2009年9月16日)

元放影研放射線生物学部長の Donald G. MacPhee 博士 (在任期間：1999年9月21日－2002年6月30日) が、2009年9月16日にオーストラリアで、夫人 (Valerie) とお子さん (Cait, Murdoch) にみとられながら亡くなられたとの悲しい知らせが放影研職員にもたらされました。享年 67 歳でした。MacPhee 博士はリンパ腫の治療をやめる決断をされましたが、多くの健康上の問題に勇敢に立ち向かわれた姿と前向きな人生観はこれからもずっと称賛されることでしょう。

スコットランドのインバネスに生まれ、英国とオーストラリアの国籍を持つ MacPhee 博士は、米国学士院により採用され放影研に着任しました。MacPhee 博士は温厚な人物として、また高い研究水準を掲げ、研究員に対して勤勉と卓越を求めた人望のある部長として記憶に残ることでしょう。2002年6月30日に部長職を退いた後も、MacPhee 博士は 2004年9月30日まで研究参与として放影研に勤務されました。専門の研究分野は誘導されたエピジェネティックな事象の遺伝性であり、現在非常に注目されているエピジェネティックスの分野を開拓するよう放影研研究員に当時から既に勧めていました。専門評議員会に続き国際エピジェネティックス・ワークショップが3月に放影研で開催されましたので、MacPhee 博士の業績が特に思い出されることとなりました。



2001年夏当時の Donald G. MacPhee 博士

## 承認された研究計画書 (2009年10月-2010年3月)

### RP 6-09 日本人に特有な XPA 遺伝子創始者変異ヘテロ保因者における非黒色腫皮膚がんリスクの評価

平井裕子、中村 典、野田朝男、Harry M Cullings、小笹晃太郎、徳岡昭治、米原修治、藤原 恵、森脇真一、錦織千佳子、馬淵清彦、Kenneth H Kraemer、Charles E Land、児玉喜明

色素性乾皮症 (XP) のような高発がん性劣性遺伝性疾患は、患者 (ホモ接合体) は通常 10 万人当たり数例程度と頻度が低いが、保因者 (ヘテロ個体) はパーセントのレベルに近く、まれではない。ところが、保因者は、一般的にはその同定が困難で、発がんリスクに関してはよく分かっていない。しかし、不活性型突然変異の保因者は、遺伝子機能が 50% に低下していると予想されるので、保因者における発がんリスク評価のモデルになると考えられる。本研究では、日本人には高い頻度で XPA 遺伝子の創始者突然変異 (不活性型突然変異) が存在し、ポリメラーゼ連鎖反応-制限酵素断片長多型 (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism; PCR-RFLP) 法で容易に検出できることを利用して、非黒色腫皮膚がん患者と対照集団における XPA 遺伝子の創始者変異の保因者の頻度を比較し、保因者の発がんリスクを評価しようとするものである。予備調査の結果に基づき、1,000 症例の非黒色腫皮膚がんをスクリーニングし、対照集団における頻度 (我々の前回の研究と、今回追加する新たな広島 500 例の結果を加えたもの) と比較する。この研究計画は、高発がん性劣性遺伝性疾患に関与する遺伝子変異のヘテロ保因者の発がんリスク評価のモデルとして適している。

### RP 7-09 成人健康調査集団における動脈硬化の研究 (第 1 部: 動脈硬化性指標を用いた検討)

高橋郁乃、飛田あゆみ、赤星正純、高畑弥奈子、山田美智子、Wan-Ling Hsu、三角宗近、高橋哲也、木原康樹、松本昌泰、藤原佐枝子

過去の研究によって、原爆被爆者における放射線被曝とアテローム硬化性疾患の死亡および発症の有意な関連が報告されている。アテローム硬化 (atherosclerosis) は脂肪変性 (atherosis) と動脈硬化の亢進 (sclerosis) の二つの側面を有し、両側面は半独立的にアテローム硬化性疾患に関連する。本研究で測定される指標のうち、足関節-上腕血圧比 (ankle-brachial index; ABI)、足趾-上腕血圧比 (toe-brachial index; TBI)、内膜・中膜複合体厚 (intima-

media thickness; IMT) はアテロームに関する指標である一方、脈波増幅指標 (augmentation index; AI) と上腕-足首脈波伝播速度 (brachial-ankle pulse wave velocity; baPWV) は動脈硬化に関する指標である。動脈硬化の亢進は動脈壁の構造変化が原因かもしれないが、放射線と放射線による動脈壁の傷害・修復の関係についてはこれまで十分には検討されていない。

本研究では、放射線被曝は動脈硬化の有意な危険因子であるという仮説を検証する。アテローム硬化と動脈硬化の測定値を得るため、横断調査の実施を提案する。対象は、若年被爆者の拡大集団部分を含む成人健康調査 (AHS) 対象者約 4,000 人である。放射線と前述の動脈硬化性指標の関係についての解析は、アテローム性疾患の指標 (ABI, TBI, IMT など) および動脈硬化の危険因子 (フラミンガムリスクスコア; FRS) に十分配慮し、指標間の相関を考慮した一般化推定方程式 (generalized estimating equations; GEE) モデルを用いる。

### RP 1-10 放射線のマウスオス生殖細胞に及ぼす遺伝的影響の評価: 高密度マイクロアレイ CGH 法を用いた調査

浅川順一、小平美江子、Harry M Cullings、島田義也、中村 典

原爆被爆者における放射線の遺伝的影響に関する調査は、動物を用いた実験と比較して放射線量が低いこと、そしてヒト生殖細胞の放射線感受性がよく分かっていないことが理由で、本格調査の立案には困難が多い。他方、動物実験の情報にも制約があって、Russell らが 7 特定遺伝子座法を用いて行った研究結果以外にはほとんど情報がない (ゲノム全体に関する情報は無い)。

最近になって高密度 (HD) マイクロアレイスライドが市販されるようになり、比較ゲノムハイブリダイゼーション (CGH) 法が利用可能になってきた。この HD アレイを用いると、同一生物の異なる 2 種類の DNA サンプルをゲノム全域にわたり約 1 kb 間隔でコピー数変化 (遺伝子欠失と遺伝子増幅) を調べられる (合計 210 万部位の検索が可能)。

ここで提案する調査では、最初にポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) で確認した 2 系統間のマウスで報告されているゲノムコピー数の変異 (CNV) をモデルとして、CNV の検出率と検出できる最小サイズについて検討を行う。このアレイ CGH 法の性格付けの後、オス精原細胞照射に由来する F<sub>1</sub> マウスと対照 F<sub>1</sub> それぞれ 30 匹の DNA についてスクリーニングを行い、本格調査に必要な自然突然変異率ならびに放射線誘発突然変異率に関する予備情報を得



る。また、放射線被曝により欠失型突然変異だけでなく、増幅型突然変異も誘発されるかどうかを動物モデルで調べることができ、得られる結果にも意義がある。

#### RP 2-10 被爆者緑内障発症および大動脈動脈硬化に関する網膜保存画像を用いた標準化測定による網膜細動脈硬化および加齢性黄斑変性の評価 (RP 1-05 の補遺)

鍊石和男、柳 昌秀、川崎 良、高橋郁乃、中島栄二、Wan-Ling Hsu、横山知子、高松倫也、木下博文、築城英子、上松聖典、隈上武志、木内良明、北岡 隆、藤原佐枝子、飛田あゆみ、赤星正純

緑内障調査 (RP 1-05) の予備的解析では正常眼圧緑内障の有病率は原爆放射線と有意な相関があり、一方で網膜細動脈硬化は原因因子として正常眼圧緑内障と関連することが報告されている。我々は、放射線関連緑内障の中間危険因子として網膜細動脈硬化が関与するか否かを調査するため、網膜保存画像を用いた網膜標準化測定による評価を提案する。これにより放射線関連緑内障の一部の機序を証明できるであろう。

二番目の評価項目として、大動脈動脈硬化の指標と網膜細動脈硬化および加齢性黄斑変性との相関が考えられる。従って、本研究計画書では大動脈動脈硬化との関連を調べるため、網膜保存画像を用いた網膜標準化測定により網膜細動脈硬化および加齢性黄斑変性を評価することを併せて提案する。

#### RP 3-10 原爆被爆者における眼科追跡調査 (RP 3-00 の補遺)

鍊石和男、横山知子、高松倫也、隈上武志、上松聖典、築城英子、皆本 敦、木内良明、北岡 隆、中島栄二、飛田あゆみ、藤原佐枝子、赤星正純

本補遺研究は、前回の被爆者眼科調査 (RP 3-00) で答えの出していない課題を調査する。2000年から2002年にかけて被爆者 837 人に対して行われた前回の被爆者眼科調査 (RP 3-00) では、後囊下白内障および皮質白内障に有意な線量反応関係が認められ、有意性はないが低い閾値が示唆された。しかし、答えの出していない重要な研究課題が残されている。本補遺研究は上記の課題を調査することを提案する。

成人健康調査受診者に対して、眼科医による眼科的検査を行う。前回の研究で認められた所見の9年後の変化を調べるため、研究方法は基本的に前回と同じである。すなわち、(1) 対象者は被爆時年齢 13 歳以下の人であること、(2) 等級付けには水晶体混濁分類システム II を使用する

こと、(3) 解析にはあらゆる交絡因子を導入すること、(4) 水晶体および網膜のデジタルコンピュータ画像を永久保存すること、などである。集団に基づく横断的研究のため、2009-2011 年には、前回の縦断的研究に参加した受診者 700 人以上を含め、1,000 人以上が放射線受診すると考えられる。本研究の白内障症例の放射線関連有病率の検出力は約 90% と計算される。

## 最近の出版物

- Akahoshi M. Ischemic heart disease among atomic bomb survivors: Possible mechanism(s) linking ischemic heart disease and radiation exposure. Nakashima M, et al., eds. Radiation Health Risk Sciences. Proceedings of the First International Symposium of the Nagasaki University Global COE Program "Global Strategic Center for Radiation Health Risk Control." New York: Springer; 2009, pp 63-8.
- 浅川順一、中村 典、城石俊彦: Hyper-mutable なマウス AT リッチ塩基配列の検出; 微小進化の指紋。放射線生物研究 2009; 44(4):407-18.
- Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, Mabuchi K, Marks LB, Mettler FA, Pierce LJ, Trott KR, Yeh ETH, Shore RE. Radiation-related heart disease: Current knowledge and future prospects. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2010 (March); 76(3):656-65.
- 藤原佐枝子: 高齢者の運動、生活機能の評価法。黒澤 尚編。運動器慢性疾患に対する運動療法。東京: 金原出版 2009, pp 268-73.
- 藤原佐枝子: FRAX の開発の経緯とその意義。整形・災害外科 2009; 52(11):1285-92.
- 藤原佐枝子: 放射線影響研究所の研究の歩み。広島医学 2010 (April); 63(4):244-7. (第 50 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 21 年)
- 藤原佐枝子、山田美智子、高橋郁乃: 大規模疫学研究の現状—広島・長崎の成人健康調査。脳卒中 2009 (November); 31(6):439-42.
- 濱崎幹也、楠 洋一郎、中島栄二、高橋規郎、中地 敬、中村 典、児玉喜明: 試験管内でクローン増殖させた原爆被爆者 T リンパ球の遺伝的不安定性。放射線生物研究 2009 (December); 44(4):396-406.
- Hamatani K, Eguchi H, Mukai M, Koyama K, Taga M, Ito R, Hayashi Y, Nakachi K. Improved method for analysis of RNA present in long-term preserved thyroid cancer tissue of atomic bomb survivors. Thyroid 2010 (January); 20(1):43-9. (放射線報告書 7-08)
- 濱谷清裕、高橋恵子、向井真弓: ヒト放射線関連成人甲状腺乳頭がんの発症機構—初期事象の特徴。放射線生物研究 2009 (December); 44(4):379-95.
- Hayashi Y, Lagarde F, Tsuda N, Funamoto S, Preston DL, Koyama K, Mabuchi K, Ron E, Kodama K, Tokuoka S. Papillary microcarcinoma of the thyroid among atomic bomb survivors. Cancer 2010 (April); 116(7):1646-55. (放射線報告書 11-08)
- Hirai Y. How to obtain enough DNA from a limited amount of clinical materials. Hiyama E, Hiyama K, eds. Clinical Application of Molecular Diagnosis—Cancer, Radiation Effects, and Human Diseases. Kerala, India: Transworld Research Network; 2009, pp 9-20.
- Hirai Y. Effective screening of heterozygotes for ATM mutations. Hiyama E, Hiyama K, eds. Clinical Application of Molecular Diagnosis—Cancer, Radiation Effects, and Human Diseases. Kerala, India: Transworld Research Network; 2009, pp 53-63.
- 平井裕子、井上敏江、中野美満子、大瀧一夫、児玉喜明、中村 典: 原爆被爆者における歯エナメル質 ESR からの推定線量とリンパ球の染色体異常からの推定線量の比較。広島医学 2010 (April); 63(4):267-9. (第 50 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 21 年)
- Hsu WL, Soda M, Nishi N, Preston DL, Funamoto S, Tomonaga M, Iwanaga M, Suyama A, Kasagi F. Leukemia, lymphoma, and multiple myeloma incidence in the LSS cohort: 1950–2001. Nakashima M, et al., eds. Radiation Health Risk Sciences. Proceedings of the First International Symposium of the Nagasaki University Global COE Program "Global Strategic Center for Radiation Health Risk Control." New York: Springer; 2009, pp 69-73.
- 石田紀子、市丸晋一郎、飛田あゆみ、早田みどり、中村剛、赤星正純: 移設推定値を用いた後ろ向きコホート研究によるメタボリック症候群のリスク評価。計量生物学 2009 (December); 30(2):93-104.
- Kodaira M. The use of human minisatellite markers for the evaluation of genetic risk. Hiyama E, Hiyama K, eds. Clinical Application of Molecular Diagnosis—Cancer, Radiation Effects, and Human Diseases. Kerala, India: Transworld Research Network; 2009, pp 35-51.
- Kodaira M, Ryo H, Kamada N, Furukawa K, Takahashi N, Nakajima H, Nomura T, Nakamura N. No evidence of increased mutation rates at microsatellite loci in offspring of A-bomb survivors. Radiation Research 2010 (February); 173(2):205-13. (放射線報告書 9-09)
- 近藤久義、中島正洋、早田みどり、三根真理子、横田賢一、柴田義貞、関根一郎: 長崎市原爆被爆者における大腸腺腫多発性と被爆距離との関連。広島医学 2010 (April); 63(4):304-6. (第 50 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 21 年)
- Kyoizumi S, Yamaoka M, Kubo Y, Hamasaki K, Hayashi T, Nakachi K, Kasagi F, Kusunoki Y. Memory CD4 T-cell subsets discriminated by CD43 expression level in A-bomb survivors. International Journal of Radiation Biol-

- ogy 2010 (January); 86(1):56-62. (放影研報告書 11-07)
- Masunari N, Fujiwara S. Impact factors of osteoporosis on health-related quality of life. Hoffman EC, ed. *Health-Related Quality of Life*. New York: Nova Science Publishers; 2009, pp 1-29.
- 三家本隆宏、豊島めぐみ、習 陽、本田浩章、濱崎幹也、楠 洋一郎、神谷研二：損傷乗り越えポリメラーゼ Rev1 の過剰発現が放射線による突然変異誘発に与える影響。広島医学 2010 (April); 63(4):345-7. (第 50 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 21 年)
- Miura S, Nakashima M, Kondo H, Ito M, Meirmanov S, Hayashi T, Soda M, Sekine I. Significance of oncogene amplifications in breast cancer in atomic bomb survivors: Associations with radiation exposure and histological grade. Nakashima M, et al., eds. *Radiation Health Risk Sciences. Proceedings of the First International Symposium of the Nagasaki University Global COE Program "Global Strategic Center for Radiation Health Risk Control."* New York: Springer; 2009, pp 285-93.
- 中村 典：原爆被爆者の疫学調査と現代世界とのかかわり—放射線発がん機構の俯瞰的考察。広島医学 2010 (April); 63(4):218-21. (第 50 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 21 年)
- Ohishi W, Chayama K. Current treatment for chronic hepatitis B in Japan. *Clinical Journal of Gastroenterology* 2009 (October); 2(5):325-30.
- 大久保利晃：(財)放射線影響研究所の課題と役割。広島県内科会誌 2009 (October); No.10:58-9.
- 大久保利晃：放射線影響研究所の将来構想。広島医学 2010 (April); 63(4):206-9. (第 50 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 21 年)
- 佐藤裕哉、星 正治、大瀧 慈、丸山博文、Cullings HM、川上秀史：地理情報システムを用いた被爆者位置情報の高精度化の試み。広島医学 2010 (April); 63(4):261-4. (第 50 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 21 年)
- Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, Grant EJ, Sugiyama H, Sakata R, Moriwaki H, Hayashi M, Konda M, Shore RE. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. *British Medical Journal* 2010; 340:193 (Full article online: doi10.1136/bmj.b5349).
- 杉山裕美、西 信雄、伊藤 桂、榎原啓之、安井 弥、梶原博毅、鎌田七男、有田健一、小笹晃太郎：広島県地域がん登録における廻り調査の成果。広島医学 2009 (November); 62(11):528-32.
- Sugiyama H, Nishi N, Kuwabara M, Ninomiya M, Arita K, Yasui W, Kasagi F, Kodama K. Incidence and survival of childhood cancer cases diagnosed between 1998 and 2000 in Hiroshima City, Japan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2009 (October); 10(4):675-80. (放影研報告書 6-09)
- Suzuki G, Cullings HM, Fujiwara S, Matsuura S, Kishi T, Ohishi W, Akahoshi M, Hayashi T, Tahara E. *LTA 252GG* and *GA* genotypes are associated with diffuse-type noncardia gastric cancer risk in the Japanese population. *Helicobacter* 2009 (December); 14(6):571-9. (放影研報告書 1-09)
- 高橋規郎：ホスホグルコムターゼ (PGM)。日本臨牀 2010 (January); 68(Suppl 1):864-7.
- 田崎美和子、山下由美子、渡邊祐子、光岡智子、福井光子、山崎愛子、飛田あゆみ、赤星正純、川上 純、江口勝美：シルマーテスト、サクソンテストにおよぼす検査手技および室内環境の影響についての考察。看護技術 2010 (May); 56(6):82-6.
- 豊島めぐみ、習 陽、三家本隆宏、渡辺敦光、増田雄司、本田浩章、濱崎幹也、楠 洋一郎、神谷研二：損傷乗り越えポリメラーゼ Rev1 の放射線発がんに与える影響。広島医学 2010 (April); 63(4):348-50. (第 50 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 21 年)
- Yamada M, Kasagi F, Mimori Y, Miyachi T, Ohshita T, Sasaki H. Incidence of dementia among atomic-bomb survivors—Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Journal of the Neurological Sciences* 2009 (June); 281(1-2):11-4. (放影研報告書 12-08)
- Yoshida K, Nakachi K, Imai K, Cologne JB, Niwa Y, Kusunoki Y, Hayashi T. Lung cancer susceptibility among atomic bomb survivors in relation to CA repeat number polymorphism of *epidermal growth factor receptor* gene and radiation dose. *Carcinogenesis* 2009 (December); 30(12):2037-41. (放影研報告書 10-09)