



update

Radiation Effects Research Foundation News and Views
Hiroshima and Nagasaki, Japan

Volume 23, Issue 1(J), 2012



Radiation Effects Research Foundation



目 次

編集者のことば	1
RERFニュース	
第39回科学諮問委員会報告	2
第2回市民公開講座を広島で開催	5
第4回理事会を広島で開催	5
公益財団法人に移行	6
在アイスランド大使が放影研を訪問	6
ウクライナ共和国の二つの研究所から所長が来所	7
米国テレビ局科学ジャーナリストが放影研を取材	7
ハワイでの被爆者医療研修会に放影研の主席研究員を派遣	8
スタッフニュース	9
来所研修生	10
会議・ワークショップ報告	
第2回被爆二世臨床調査科学倫理委員会 大石和佳	11
国際ワークショップ：組織および生殖幹細胞への被曝影響 野田朝男	12
学術記事	
放影研研究部ハイライト：遺伝学部の研究活動 児玉喜明、浅川順一	15
放影研研究部ハイライト：放射線生物学／分子疫学部の研究活動 楠 洋一郎	24
ヒューマン・ストーリー	
追悼文	37
定年退職に当たり 児玉喜明	40
早期定年退職をして 藤原佐枝子	41
調査結果	
学術論文原稿の受付番号1,000番に達する	42
承認された研究計画書	43
最近の出版物	43

表紙写真：6ページに関連記事

放射線影響研究所（放影研：元ABCC、原爆傷害調査委員会）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。1975年4月1日に日本の財団法人として発足し、2012年4月1日に公益財団法人となった。その運営経費は日米両国政府が分担し、日本は厚生労働省、米国はエネルギー省（DOE）から資金提供を（後者についてはその一部を米国学士院に対するDOE研究助成金DE-HS0000031により）受けている。

*RERF Update*は放影研が広報誌として年2回発行している。

編 集 者：Evan B. Duple（主席研究員）

実務編集者：丸山文江（広報出版室）

編集方針：*RERF 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、必ずしも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

こんにちは。*RERF Update* へようこそ。

2011年の東日本大震災と津波の発生から1年以上が経過しました。本号では、放影研の研究者が、原爆被爆者の健康影響に関する放影研の調査研究に基づいて、放射線被曝による長期的健康影響のリスクに関する情報を提供し続けていることがお分かりになるでしょう。福島が健康に及ぼすかもしれない影響について様々な問い合わせを受けた結果、放影研はその広報活動を強化することとなりました。例えば、当所のホームページ、報道関係者とのインタビュー、市民公開講座、来所研修生・保健担当者ならびに政府および地方自治体等のための研修会などを通じて、放影研は多くの情報を提供しました。一部の研究員は、幾つかの諮問委員会のメンバーとして貢献しています。これらの活動は、2012年4月1日に公益財団法人として登録された放影研にふさわしい活動と言えるでしょう（表紙写真を参照）。

今年の冬は例年よりも寒く、異常と思われるくらい長く続きましたが、放影研では、ようやく状況が「正常」に近くなってきました。例えば、放影研の活動の進捗状況を評価するために第39回科学諮問委員会が開催され、二つの研究部（遺伝学部と放射線生物学／分子疫学部）が詳細な審査を受けました。本号の学術記事では、これらの部の研究活動と成果について、それぞれの部長が概略を報告しています。本号には科学諮問委員会の報告書も掲載されています。また、桜の開花は冬が寒かったために遅れま

したが、ついに比治山の桜も満開となりました。去年は控えていたものの、今年はお花見をする人々の楽しそうな声が（このページの写真でお分かりのように）比治山に戻り始め、うぐいすの特色のある心地良い鳴き声も聞かれました。

残念ながら、*Update* 前号の出版以降に、ABCC（原爆傷害調査委員会）－放影研の学術的活動に最も大きな影響を与え重要な貢献をした人物のうちの3人が亡くなられました。その3人とは、James F. Crow 博士、重松逸博博士および Seymour Jablon 氏です。これらの方々が ABCC－放影研にいかにか大きな影響を与えたかについては「追悼文」をお読みください。

最後に、2011年12月に定年退職した *Update* の実務編集者、井川祐子さんに心よりお礼を申し上げます。井川さんは1985年4月に役員秘書として放影研に採用され、事務局長室、理事長室および常務理事室で勤務しました。井川さんはその後1999年7月に編集出版課に異動となり、2001年10月に課長に昇任しました。（編集出版課は2006年1月に広報出版室となりました。）*RERF Update* は1989年の春に Beth Magura 氏により創刊されましたが、井川さんは2001年の春から *Update* の編集にかかわるようになり、翌年、1年に1回出版されていた *Update* の実務編集者になりました。2008年1月に私は井川さんと共に *Update* の担当となり、それ以後互いに協力して1年に2回 *Update* を出版してきました。彼女は細かい部分に注意

が行き届き、勤勉で、献身的に働き、高い生産性のあることでよく知られています。幸運なことに、井川さんは嘱託として放影研で引き続き勤務することになりましたので、私や彼女の後任をサポートしてくれることと思います。もう一つ幸運なことは、井川さんの後任として新しく実務編集者となった丸山文江さんを紹介できることです。丸山さんは放影研に長く勤めており、2008年に私が主席研究員として着任して以来、私のオフィスで勤務してきました。丸山さんも良い編集者の素質を持っているので、次ページの写真では、私は自信を持って実務編集者の交代の儀式を執り行っております。



比治山でお花見を楽しむ人々

丸山さんが最初に手がけた本号をお楽しみください。そして放影研の活動報告であるこの Update を改善するためにお気づきの点があればお知らせください。では次回の Update でまたお会いしましょう。

編集長 Evan B. Douple
実務編集者 丸山文江



Update 実務編集者の交代。放影研内の日本庭園で（写真左から）井川祐子（前任）、Evan B. Douple、丸山文江（後任）

第39回科学諮問委員会報告

2012年3月5-7日に、放影研の研究プログラムの審査のための第39回科学諮問委員会が広島で開催された。酒井一夫博士および Sally Amundson 博士が共同座長を務めた。柳川 堯博士の任期満了に伴い、福島県立医科大学副学長の山下俊一博士が科学諮問委員に就任した。ほかに3人の専門家が特別諮問委員として招かれ、遺伝学部および放射線生物学/分子疫学部（放生/分子疫学部）の詳細な審査において科学諮問委員を支援した。特別諮問委員は、東北大学の小野哲也博士、慶應義塾大学の須田年生博士、および米国パシフィックノースウェスト国立研究所の William Morgan 博士であった。

最初に放影研の大久保利晃理事長が、科学諮問委員および出席者に歓迎の意を表し、科学諮問委員会の活動が放影研の職員にとっていかに重要であるかについて述べた。また、放影研の公益財団法人への移行に伴って改定された寄附行為について基本的な説明を行った。

続いて Roy E. Shore 副理事長が昨年の科学諮問委員会（従来の専門評議員会）の一般的勧告および2011年の放影研の主要な成果について説明した。2011年の科学諮問委員会の勧告への対応として、放影研は研究計画書（RP）の審査過程を簡素化し、RPを改善して特定の課題に焦点を絞ったものとするためのRPの初期構想の検討を行う方法を採用している。研究課題別の学際的研究を促進するために、各部の活動を網羅する研究プログラム別の組織を導入した。対象となるプログラムは、がん・循環器疾患・その他のがん以外の疾患エンドポイント（例：白内障）・免疫学的影響・遺伝的（経世代的）影響に関する放射線研究、線量推定、ならびに基礎的データの収集とその

方法の開発のための「基盤研究計画」である。放影研における情報技術の状況を検討し、研究情報および生物試料の統合データベースの必要性について指導を行う特別委員会が設置された。我々は、様々な大学との協力を強化するとともに、導入されたばかりのポスドク・プログラムを強化するよう努めている。また、各部の部長および研究員と協力して、放射線関連の健康評価に関する質の高い論文を作成するよう努力している。生物学的試料委員会は、生物試料の処理、保存、および統合生物試料データベースの管理を一元化する作業を付託された。

2011年度の主な業績としては、放射線リスクに関連した幾つかの論文、特に寿命調査（LSS）集団におけるがんおよびがん以外の疾患の死亡率の主要な改訂に関する報告が発表されたことが挙げられる。その他の放射線に関連した発表論文は、出血性脳卒中リスク、骨髄異形成症候群リスク、乳がん関連ホルモンのレベル、肺がんの様々なサブタイプ、慢性腎疾患死亡率、閉経年齢に対する影響、および放射線障害と遺伝的リスクに関連した *in vivo* 突然変異を検出するための新しい方法の開発に関するものである。放射線量推定に関しては、放影研の臓器・組織線量推定に関する当所での国際会議の結果14件の論文が発表された。その中には、例えば、放射性降下物による被曝に関する論文（広島の土壌試料におけるセシウム137の地理空間解析）や、遠距離原爆被爆者の歯エナメル質の電子スピン共鳴（ESR）法による測定値と放射性降下物による被曝との関係に関する論文が含まれる。

放影研研究員は、研究結果の発表や研修の実施のために多くの放射線関連活動を計画し、それらの活動に参加

してきた。児玉和紀主席研究員、小笹晃太郎疫学部長および Evan B. Douple 主席研究員は、国際放射線研究会議で招待講演を行った。中村 典主席研究員は ICRP (国際放射線防護委員会) のメンバーであり、児玉主席研究員は UNSCEAR (原子放射線の影響に関する国連科学委員会) のメンバーである。2012 年 1 月には、放射線と幹細胞への影響に関する国際ワークショップを開催した。2011 年度においては、多くの研究所から参加した生物学者のために放射線疫学研修ワークショップを開催したほか、180 人以上が 1 日から 1 カ月以上にわたり放影研で研修を受けた。また、新しい研究結果が得られた場合は記者会見や記者発表を行うよう努力を続けている。

放影研の研究員は、福島関連の問題に積極的に関与してきた。例えば、個人の放射線量測定を行う地域の保健担当者を訓練するために専門家を派遣したり、福島関連のホームページを迅速に立ち上げて、放射線影響に関する情報と「よくある質問」を掲載したり、また生物学的線量測定の作業グループのために専門的知識を提供するなどした。放影研は、日本政府および地方自治体に健康リスクに関する助言を続けるとともに、福島県の長期疫学調査チームに対して調査計画、健康評価および生物学的測定に関する助言を続けている。放影研の研究員は、UNSCEAR および WHO (世界保健機関) の福島関連のリスク評価委員会のメンバーを務めている。

科学諮問委員会は、「放影研が世界の放射線リスク研究において卓越したリーダーであり、他に類を見ない有益な調査を行うために必要な専門知識・集団・データセットを有している」と確信していると述べた。科学諮問委員会は、日本の厚生労働省、米国エネルギー省 (DOE) および米国学士院 (NAS) の継続的な支援に対して謝意を表した。科学諮問委員会はまた、

「福島原発事故により放影研の使命の重要性は著しく強調された。世界における電力需要の増大・医用放射線利用の増大・放射性物質や核によるテロリズムの脅威の増大という理由から放影研の使命はその重要性を更に増している」と述べた。

科学諮問委員会による全般的勧告には以下の項目が含まれている。

- RP においては「放影研の全般的な目標達成に寄与する仮説で、明確に表現され、検証可能なものについて取り組むべきである」。新しい技術またはシステムを導入する場合には「適切な方法で優先順位の高い課題に取り組むためにそのような実験を計画するよう留意するべきである」。生物試料が、最も重要な生物学的課題に関して使用されることを保証す

る透明性のあるシステムが存在すべきである。

- RP の評価に関する双方向性の討議の機会を若手研究員の教育・研修目的に活用すべきである。
- 福島に関する放影研の支援活動は、放影研の貴重な「成果」を社会に還元する理想的な例であり、放影研の科学的知識および方法論的知識を差し追った一般の関心事へ応用することになる。
- 放影研は、生物試料が安全かつ利用しやすい状況で保存できるよう保存スペースの改築または再配分に高い優先順位を与えるべきであり、試料の同定情報や保存場所などの情報を提供するデータベースの構築を最優先事項とすべきである。
- 科学諮問委員会は、研究対象者の情報や生物試料に関する多岐にわたるデータベースを中央データベースに統合し、すべての研究部が使用できるようにするよう昨年に続き強く勧告する。各対象者に関する完全なデータを利用できることが放影研の中核的使命にとって重要である。
- 研究員は内部の研究資金のみに頼るのではなく、競争的外部資金を得るよう引き続き努力すべきである。
- 科学諮問委員会は、現在一般の関心が高まっている線量推定と健康影響に対する「黒い雨」の影響の可能性に関する問題の解決に向けて努力が傾注されていることを高く評価する。科学諮問委員会は、データの不確実性が高いためにこれらの問題を完全に解決することはできないかもしれないということは理解しているが、放影研が可能な限り適切な解析を実施していると確信しており、所見を発表することを勧める。
- 基礎研究および疫学研究におけるハイスループット技術のバイオインフォマティクスに関連したニーズを満たすために、統計部はバイオインフォマティクスの専門家を採用する前に外部の共同研究者との連携の可能性を探るべきである。
- 科学諮問委員会は、各部間および部内の交流やセミナーについて現在取り組みがなされていることを評価するが、研究の取り組みの断片化を減らすために、焦点を絞った幾つかの研究検討グループの立ち上げも推奨する。
- 科学諮問委員会は、現在進行中の外部機関との共同研究は称賛に値すると考えるが、現行および新規の共同研究について放影研の財政支援をある程度含める、例えば下位契約を結ぶなどの努力をすることを提案する。

- 放影研が今後も引き続き成功していくためには、質の高い論文を増やすことが必須である。

公開講座を広島、長崎以外の主要都市で開催することも考えられる。

各部局への主要な勧告は以下の通りである。

- 保存組織についての手順に若干の標準化を行うべきである。これには、解析用試料の処理に関する詳細な手順および精度管理基準が含まれる。
- 体細胞および生殖細胞の突然変異を GFP 変異マウスの体外移植組織や *in vivo* の画像で見ることができるとは驚きであり、すばらしい。この研究で取り組むべき課題は生殖細胞突然変異の解析であり、これは遺伝的倍加放射線量の推定において顧みられなかった分野である。
- 原爆被爆者における心血管疾患の罹患調査および慢性腎疾患と心血管疾患リスク因子との関連に関する研究を更に強化し、本格的な論文としてまとめるべきである。より一般的に見られる疾患の表現型の発生におけるまれな疾患の役割を確認するために慎重な努力をすべきである。
- 年齢の低い疫学調査対象者および臨床調査対象者の「イベント」数は少なく、長期間の追跡が必要であるので、高い参加率を維持し、追跡不能となる対象者の数を減らすよう努力する必要がある。また、がん罹患率の集団調査について最新の分母を得る努力も継続すべきである。
- 統計部は、幾つかの出版物と広範な共同研究により、LSS の基本的線量推定の評価を行っている。同部は、疫学部による当初の地図と航空写真の再評価に基づいて DS02 方式に必要な調整を早急に行うよう推奨する。
- 地元の大学生や高校生に放射線研究の壮さや興奮を伝えるための機会を模索すべきである。市民

要約すれば、科学諮問委員会は、放射線の影響に関する情報を世界に向けて発信するという他に類を見ない放影研の役割を強調し、研究プログラムに優先順位を付けること、研究の仮説と焦点を慎重に設定すること、統合データベースを確立すること、また論文発表の生産性を高めることなどに更に注意を向けるよう要請した。

放影研科学諮問委員

酒井 一夫 独立行政法人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 (共同座長)

Sally A. Amundson 米国コロンビア大学メディカルセンター放射線医学研究センター放射線腫瘍学担当准教授 (共同座長)

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

田島 和雄 愛知県がんセンター研究所所長

山下 俊一 福島県立医科大学副学長

Marianne Berwick 米国ニューメキシコ大学疫学部長兼教授、集団研究プログラム副研究責任者

John J. Mulvihill 米国オクラホマ大学保健科学センター小児医学研究所 Kimberly V. Talley 記念遺伝学教授、小児科学教授、遺伝科長

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 (欠席)

David G. Hoel 米国サウスカロライナ医科大学医学部殊勲教授、Exponent 社主任研究員



広島研究所で開催された第39回科学諮問委員会の参加者

特別諮問委員

小野 哲也 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻細胞生物学講座ゲノム生物学分野教授

須田 年生 慶應義塾大学医学部坂口光洋記念講座発

生・分化生物学教室教授

William F. Morgan 米国パシフィックノースウェスト国立研究所生物科学部門放射線生物学・生物物理学部長

第2回市民公開講座を広島で開催

放影研は、2011年12月10日(土)午後2時から4時30分まで広島平和記念資料館東館地下メモリアルホールにおいて、「第2回市民公開講座」を開催した。同年3月に発生した東京電力福島第一原子力発電所の事故を契機に放射線の健康影響に対する関心が高まる中、被爆者をはじめ一般市民の皆さんに、放影研の長年にわたる研究成果と放射線の健康影響を分かりやすく説明し、市民の皆さんと放影研との交流の場にしようとして昨年に続いて企画されたもので、約200人の市民が参加した。

開会に当たっては、大久保利晃理事長のあいさつに続いて、来賓の坪井直広広島県原爆被害者団体協議会理事長にごあいさつを頂いた。続いて二つの講演が行われ、最初に中村典主席研究員が「低線量被曝のリスクをどう考えるか」と題し、原爆被爆者の疫学調査結果に基づいて、低線量放射線の被曝リスクと福島の場合のような慢性被曝のがん発症リスクについて説明した。次に、野田朝男遺伝学部副部長が「線量評価の方法」と題して、放射線の基礎知識や線量測定方法について解説した。

また、講演に続いて、当時、広島赤十字・原爆病院院長で、放射線被曝者医療国際協力推進協議会(HICARE)会

長でもあった土肥博雄日本赤十字社中四国ブロック血液センター長から特別発言を頂き、講演の総評などを述べていただいた。その後の質疑応答は、各講演後に参加者から集めた質問票に基づいて行われたが、すべてにお答えできないほど多くの質問が寄せられ、公開講座終了後も何人かの方が会場に残って熱心に質問される姿が見られた。



第2回市民公開講座で講演する野田朝男遺伝学部副部長

第4回理事会を広島研究所で開催

2011年4月に評議員設置特例財団法人に移行した後、評議員会が従来の理事会に代わる放影研の最高意思決定機関となった。現在の理事会は従来とは構成と役割が変わり、会議には理事と監事が出席し、2011年度に4回開催された。

第4回理事会は2012年3月9日、広島研究所で開催され、理事と監事が全員出席した。David Williams 監事は米国サウスカロライナの事務所からテレビ会議システムで出席した。

会議では最初に大久保利晃理事長が、理事の職務執行状況および重要な人事について報告した。続いて、公益財団法人移行(次の記事を参照)初年度となる2012年度事業計画案および2012年度収支予算案が審議され、全員一致で原案が可決された。その他、公益財団法人への移行手続きの進捗状況の報告、監査法人トーマツの予備調査報告書への放影研の対応の報告、第2回評議員会の日時および場所の決定などが行われた。

出席者

理事：

大久保利晃 理事長（代表理事）

Roy E. Shore 副理事長兼業務執行理事

寺本 隆信 業務執行理事

監事：

河野 隆 広島総合法律会計事務所（公認会計士・税理士 河野隆事務所）

David Williams 米国学士院上級財政顧問

放影研：

Evan B. Douple 主席研究員

中村 典 主席研究員

児玉 和紀 主席研究員

秋本 英治 事務局長

Douglas C. Solvie 副事務局長

公益財団法人に移行

放影研は、2011年4月に評議員設置特例財団法人に移行した後、同年6月の理事会および評議員会で公益財団法人移行に必要な決定を行い、同年8月31日に内閣総理大臣に対して公益財団法人への移行認定申請を行った。申請後、内閣府公益認定等委員会における審査を経て、2012年3月22日に内閣総理大臣より認定書を受領し、同年4月1日（日）に「公益財団法人放射線影響研究所」への移行の登記を済ませた。

移行に伴い日本語の名称は、「財団法人放射線影響研究所」から「公益財団法人放射線影響研究所」に変更したも

の、英語の名称「Radiation Effects Research Foundation」および日英の略称「放影研」、「REF」は従来と同じである。なお、新しい体制ではこれまでの理事会は評議員会となり、新しい理事会は、大久保利晃、Roy E. Shore、および寺本隆信の3名の理事で構成される。また、従来の専門評議員会は科学諮問委員会に名称が変わった。

（表紙写真参照：日本語の正式名称「公益財団法人放射線影響研究所」に書き換えられた看板の前で大久保利晃理事長 [右] と秋本英治事務局長）

在アイスランド大使が放影研を訪問

高島正幸在アイスランド大使が1月13日、放影研広島研究所を訪れた。大使は、広島で平和関連問題について学びたいと2日間の日程で来広し、平和記念資料館など平和に関する施設および当研究所を視察した。放影研では、大久保利晃理事長と Roy E. Shore 副理事長から放影研の概況および研究概要について説明を受けた後、役員のご案内で施設内を視察し、生物試料保管庫や常設展示などで説明を受けた。



放影研の概況および研究概要について役員から説明を受ける高島正幸大使（左端）

ウクライナ共和国の二つの研究所から所長が来所

2月24日にウクライナ共和国の二つの研究所から所長が来所した。ウクライナ医学アカデミー放射線医学研究センター所長兼臨床免疫学部長のDimitry Anatolijovich Bazyka博士およびウクライナ国立生命環境科学大学農業放射線学研究所所長のValery Alexandrovich Kashparov博士で、ともに今回が初めての放影研訪問である。両博士は福島訪問後に広島に立ち寄った。

大久保利晃理事長による歓迎のあいさつの後、Roy E. Shore 副理事長が ABCC と放影研の歴史について、また運営資金・施設・人員など放影研の現状、調査集団や主要な調査研究などについて説明した。Shore 副理事長は更に、寿命調査と成人健康調査ならびに臨床研究部・疫学部・統計部の調査研究を中心に放影研の最近の主要な調査結果に関する説明を行った。続いて Evan B. Douple 主席研究員が、放影研の基礎科学研究ならびに遺伝学部および放射線生物学／分子疫学部（放生／分子疫学部）で実施中の研究活動について説明した。Douple 主席研究員は、放影研の基礎研究が、ヒトにおいて観察される放射線の健康影響の機序を探索し、ヒトから収集された生物試料やモデルシステムを用いてヒトに直接実施できない実験を行い、将来の疫学・臨床調査で対象となるかもしれない放射線影響を同定することを目的としていると強調した。このような調査研究はすべて放影研の使命に基づいて実施されている。

次に Bazyka 博士がウクライナ共和国キエフ市の放射線医学研究センターの機構と同センターで実施されている研究活動について説明した。Bazyka 博士は同センターで

行われているチェルノブイリの汚染除去作業員集団に関する調査結果を要約し、この調査で得られた生物試料と線量情報について述べた。その後、二つの異なる放射線被曝者集団の調査を通じて我々両研究所が得た調査結果について意見交換が行われた。両博士からは、「チェルノブイリ事故の健康影響：四半世紀後の影響」（2011年発行、Bazyka 博士が編集長の一人）と題する本が放影研研究者に贈られた。

最後に、両博士は Shore 副理事長と Douple 主席研究員の案内で放影研施設を見学した。免疫学者である Bazyka 博士は、特に放生／分子疫学部のセルソーター設備と超低温冷凍庫および液体窒素タンクでの細胞保存に関心を示した。施設見学の途中で両博士は、疫学部の小笹晃太郎部長と遺伝学部の児玉喜明部長とも面談した。



放影研の研究概要について説明を受ける Dimitry Anatolijovich Bazyka 博士（左）と Valery Alexandrovich Kashparov 博士

米国テレビ局の科学ジャーナリストが放影研を取材

福島第一原子力発電所の事故が発生した昨年3月11日から1年近くが経ち、多くの外国人記者が復興状況についての記事を書くため日本に戻ってきた。2月17日に、米国の公共放送である Public Broadcasting Service (PBS) の科学専門ジャーナリスト Miles O'Brien 氏が福島からの帰途、放影研に取材に訪れた。O'Brien 氏は福島で、事故処理の様と、被災地域の残留放射線が健康に悪影響を及ぼし得るかどうか科学者が検討している様子取材したとのことである。放影研で O'Brien 氏は研究員にインタ

ビューを行い、研究施設を見学した。「福島の近くにて放射線の長期リスクに関する大いなる推測の難しさ」と題する O'Brien 氏の取材報告は、2012年3月9日に PBS テレビの NewsHour というゴールデンタイムの番組で放送された。この番組で、O'Brien 氏は、「彼らの（日本の）歴史を考えると、放射線被曝とヒトに対するその長期的影響についての最も正確な科学的データを得るために遠い場所を探す必要はない。結局、原子力の時代はここで始まった。私は有名な放射線影響研究所についてより深い知識

を得るために広島を訪れた」と述べた。Update 本号の印刷段階では、O'Brien 氏の取材報告の記録は以下のアドレスで見ることができる。

http://www.pbs.org/newshour/bb/science/jan-june12/fukushima_03-09.html



Evan B. Douple 主席研究員 (右) の案内で、放影研の貴重な生物試料が保存された液体窒素タンクを見学する PBS の科学ジャーナリスト Miles O'Brien 氏

ハワイでの被爆者医療研修会に放影研の主席研究員を派遣

放射線被曝者医療国際協力推進協議会 (HICARE) が米国ハワイで開催した被爆者医療研修会に、放影研から児玉和紀主席研究員が派遣された。

2月23-24日の両日、現地の医師や医学生、被爆者、市民を対象として3回に分けて開催されたもので、同様の研修会の海外での開催は、米国本土とブラジルに続いて3回目である。研修会の目的は被爆者医療への理解を深めるとともに、現地医療従事者との連携を図ることであり、福島第一原子力発電所事故を受けて、広島の緊急被曝医療体制や支援活動の経験も取り上げられた。

このたびの研修会には、児玉主席研究員のほか、当時、HICARE 会長で広島赤十字・原爆病院院長であった土肥博雄日本赤十字社中四国ブロック血液センター所長と谷川攻一広島大学病院副院長が派遣された。



ハワイでの被爆者医療研修会で講義を行う児玉和紀主席研究員

スタッフニュース

児玉喜明遺伝学部長が2011年12月31日付で定年退職となり、引き続き2012年1月1日付で同部部長に委嘱された。また、疫学部のEric J. Grant主任研究員と長崎臨床研究部の飛田あゆみ内科長が、1月1日付でそれぞれ副部長に昇任した。

日本では3月31日が年度最終日であり、4月1日が学校や企業などほとんどの組織にとって新年度のスタートである。放影研では2012年3月31日付で藤原佐枝子臨床研究部長と陶山昭彦長崎疫学部長が選択定年した。藤原部長は4月1日付で、公益財団法人広島原爆障害対策協議会の健康管理・増進センター副所長に着任し、陶山部長は同じく4月から、大阪府済生会泉尾病院の内科医として再スタートを切った。広島臨床研究部では、大石和佳副部長が部長代理を兼務し、藤原前部長には5月から同部顧問として引き続き放影研に貢献していただくこととなった。また、長崎疫学部長は当面、小笹晃太郎広島疫学部長が兼任する。

疫学部のTruong-Min Pham博士研究員が3月30日付で、統計部のRobert D. Abbott主任研究員が5月9日付でそれぞれ放影研を退職した。Pham研究員はカナダのトロントに移り、Abbott研究員は米国に帰国して以前の職であるバージニア大学の統計学教授に着任した。この春4人の研究員が退職したのは放影研にとって残念ではあるが、新たに4月1日付で広島臨床研究部の健診科に桂田英知研究員、臨床検査科に植田慶子研究員が採用された。新任の2人による自己紹介文を以下に掲載する。

なお、放影研では毎年4月に永年勤続者を表彰しているが、今年は広島で30年勤続の3人、20年勤続の14人、10年勤続の3人が表彰され、このうち放射線生物学／分子疫学部細胞生物学研究室の多賀正尊研究員と遺伝学部細胞遺伝学研究室の濱崎幹也研究員が10年勤続の表彰を受けた。また長崎では30年勤続3人、20年勤続3人、10年勤続2人が表彰された。

かつら 英知
桂田 英知

このたび、広島大学医学部旧第二内科（以前は呼吸器、糖尿病、循環器、腎臓病のグループで構成）河野修興教授のご高配により、広島臨床研究部に着任いたしました。同部の他の先生方と同じ広島大学医学部の出身です。学生時代にはアルバイトに追われながら、東・南・東南アジア諸国に興味を持ちよく一人で旅に出かけていました。大学卒業後は、15年間中国地方や広島県の各地で内科の臨床

医として日勤、夜勤（当直）と激務に追われる毎日でした。幸い、職場のスタッフの方々に支えられ多くの患者さんと接して得られた臨床経験は、私にとって有意義でかけがえのないものとなっています。主に、市中感染症（日常感染症）治療から重症あるいは慢性感染症、高血圧、軽症の狭心症や不整脈、糖尿病や脂質代謝異常、悪性新生物の早期発見、動脈硬化性疾患（心血管疾患）予防など生活習慣病の診療を中心にを行い、肥満対策や禁煙相談などにも力を入れてきました。放影研の健診においても、このような経験を生かしていければと思っています。また近年、薬物治療は著しく進歩し、ARB/ACE降圧薬（レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系の発見）とスタチン（コレステロールを下げる薬）、ピグアナイド系糖尿病薬も役立つのですが、食事と運動療法が更に重要であることを実感しています。私事ですが、健康のため減塩食と自転車などによる運動を続けています。また、ついでながら介護支援専門員です。

福島第一原発の事故以降、ニュース情報をできるだけ把握するべく努めました。まさか私が放射線影響研究の総本山である放影研の研究に携わることになるとは思っておりませんでした。本当に光栄に感じています。まだ分からないことばかりですが、放影研のこれまでの研究結果を正しく理解することが目下の目標です。どうぞよろしくお願いします。

うえだ けいこ
植田 慶子

はじめまして。今年の4月1日付で広島臨床研究部の臨床検査科に研究員として赴任しました植田慶子です。

私の今までの経歴を簡単にまとめますと、1998年に広島大学医学部卒業後、同附属病院（現広島大学病院）、広島赤十字・原爆病院

で内科研修の後、広島大学医学部第一内科（現広島大学病院 消化器代謝内科）に入局しました。その後は中国労災病院内科（消化器科）に3年間勤務した後、広島大学大学院へ進学しました。大学院では、私の研究テーマである“NASH (non-alcoholic steatohepatitis) と耐糖能異常との関



桂田英知研究員



植田慶子研究員

連”を解明するための一つとして主に *in vitro* での実験を行い、肝臓の線維化・炎症において中心的な役割を果たす肝星細胞 (hepatic stellate cell: HSC) を培養し終末糖化産物 (advanced glycation end products: AGEs) という物質を添加することにより HSC の活性化を検証し、博士号を取得しました。大学院卒業後、広島赤十字・原爆病院の肝臓内科に3年間勤務し、昨年1年間は育児に専念しており、このたび縁あって放影研で働かせていただくことになりました。

放影研といえば、私の中では比治山ランニングコース (大学時代のクラブのつらい練習…) の途中にある建物という認識だけで今までかかわりがなかったのですが、まさ

か自分が勤めることになり、また研究に携わることになるとは予想もしていませんでした。ここ数年は主に肝臓中心の臨床をしてきましたが、今までの臨床の世界とはまた違った新しい放影研での生活に期待半分、不安半分です。去年は娘が生まれ初めての育児で手一杯でしたが、1年経ち少し余裕も出てきましたので今年は趣味のテニスも少し再開しながら体力を回復し、放射線に関する研究にも新たな気持ちで取り組んでいきたいと思います。とはいえ、まだまだ分からないことばかりで各部署の方々に多分にお世話になるとは思いますが、ご指導、ご鞭撻よろしくお願いたします。

来所研修生

香港にあるクイーンエリザベス病院病理部の黄傑輝 (Wong Kit Fai) 博士 (血液学者) が2011年12月5日から16日まで、遺伝学部細胞遺伝学研究室で生物学的線量推定について研修を受けた。クイーンエリザベス病院では放射線事故に備えて生物学的線量推定研究室を設立する予定であるが、同病院にはその経験者がいないため、放影研で生物学的線量推定に最も適している染色体分析法について学ぶのが目的であった。

また、韓国国立がんセンターの Hye-Jin Shin 研究員と、ラトビアの Riga Stradins 大学生化学研究室の研究助手で医学生の Georgijs Moisejevs 氏の二人が、2012年1月5日から2月24日まで、放射線生物学/分子疫学部で研修を受けた。以下に、Shin 研究員および Moisejevs 氏に簡単な自己紹介と放影研での経験について述べてもらった。

Hye-Jin Shin

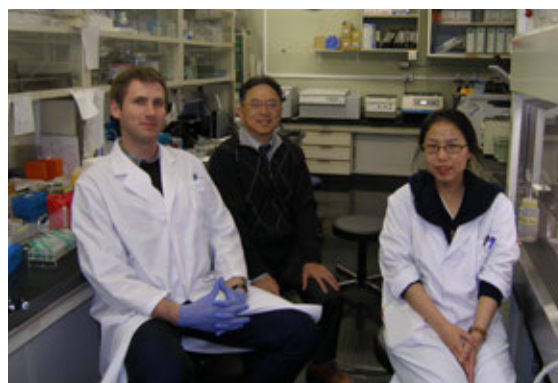
私は大韓民国ソウル市出身で、同市の成均館大学から遺伝子工学の理学士号および修士号を取得しました。現在は韓国国立がんセンター (NCC) 放射線医学部門で分子生物学研究者として勤務し、放射線・分子腫瘍学に関連した基礎研究を行っています。

10年前まで私は、日本は非常に近くにあるけれども遠い国だとしばしば考えていました。しかし現在は、両国の活発な文化交流のお陰で日本に対して以前よりもずっと親近感を抱いています。私は夏の休暇の間に日本に旅行することをしばしば考えました。ちょうどその頃、NCC から放影研の国際交流プログラムに参加しないかと言われ、放影研に研修生として来ることができました。何年も

の期間をかけて放影研の研究者たちが蓄積してきた研究に接することができ、また独特の日本文化を経験する素晴らしい機会を提供して下さったことに対し放影研の皆様は心より感謝したいと思います。

放影研滞在中の2カ月間は、放射線生物学/分子疫学部 (放生/分子疫学部) において、免疫機能の研究に関連した細胞内および血漿中の ROS (活性酸素種) レベルの測定とエピジェネティックな変化の解析のための DNA メチル化の定量について研修を受けました。更に、林奉権副部長と免疫学研究室スタッフのご指導とご支援により、NCC の子宮頸部がん患者から収集されたゲノム DNA 試料を用いて、HLA (ヒト白血球抗原) 遺伝子タイピングおよび SNP (一塩基多型) アッセイも実施することができました。

放影研での研修は、私の今後の研究に幾つか良いアイ



研修生の Georgijs Moisejevs 氏 (左) と Hye-Jin Shin 研究員 (右)。林奉権副部長と免疫学研究室にて

ディアを提供してくれると思います。重ねて放生／分子疫学部のスタッフの皆さん全員に感謝申し上げます。私は放影研での貴重な経験を決して忘れないでしょう。

Georgijs Moisejevs

私はラトビアの Riga Stradins 大学医学部の最終学年の学生です。また同大学の生化学研究室で約 5 年間研究室助手として勤務し、酸化還元 (レドックス) 過程について研究してきました。よく知られている通り、1986 年にこの近くでチェルノブイリ原子力発電所の事故が発生しました。ラトビアから汚染除去作業に加わった数名を含む、多くの人々が放射線に被曝しました。私の研究室も、多くの研究所と共に、これらの被曝者の健康影響調査に参加しました。

世界が平和な現在においても、放射線影響に関する調査は依然として必要です。というのは、人々は発電のために原子力を用いており、1 年前の福島での事故のように、何らかの事故がいつ起こるのか誰も予測できないからです。

私にとって、放影研の放射線生物学／分子疫学部 (放生／分子疫学部) でこのような学術交流プログラムに参加できたことは素晴らしい経験でした。放影研に滞在している間、私は林 奉権副部長の指導の下に多くの時間を放射線誘発アポトーシスに関連した実験に費やしました。私の研究室で使用できるかもしれない新しい方法を学ぶのは非常に興味深いことでした。

私は、Riga Stradins 大学卒業後は腫瘍内科医になり、がん生物学の分野で研究をしたいと思っています。ですから、放影研で習得した知識は、私の将来の研究に役立つと思います。更に、幾人かの日本人研究者と知り合いになり、これも私にとって非常に有益なことだと思います。

研修指導者の林副部長と放生／分子疫学部職員の皆様には親切に対応していただき感謝しています。また丁寧な説明と研修を行っていただき、実際の技術を教えてくださいました！

第 2 回被爆二世臨床調査科学倫理委員会を開催

広島・臨床研究部部長代理 大石和佳

第 2 回被爆二世臨床調査科学倫理委員会が 2012 年 1 月 12 日、広島研究所講堂において開催され、「被爆二世臨床縦断調査の進捗状況」と「被爆二世における個別多因子疾患の解析」の報告、「健診時に使用する同意書および説明文の改定案」についての審議が行われました。

前回行われた被爆二世健康影響調査 (横断調査) では、親の放射線被曝と子どもの多因子疾患の有病率との関連性を調べることを目的として、2000 年から 2006 年にかけて郵便調査 (24,673 人) と健康診断調査 (11,951 人) が実施されました。その結果、六つの多因子疾患 (高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、狭心症、心筋梗塞、脳卒中) を一括して解析した場合、親の放射線被曝に関連したリスクの増加を示す証拠は見られませんでした。前回の調査では、対象者の方の平均年齢が約 49 歳とまだ若く病気の好発年齢に差し掛かったばかりであること、この有病率調査では、受診の意思決定にバイアスの存在が否定できないことから、当時の被爆二世健康影響調査科学・倫理合同委員会、専門評議員会、ならびに上級委員会より、横断調査から縦断調査への移行の必要性が勧告されました。

これらの勧告に基づき、Roy E. Shore 副理事長、寺本隆信業務執行理事、児玉和紀主席研究員、中村 典主席研究員、藤原佐枝子臨床研究部長をはじめとする各部の部長ならびに研究員で構成された「被爆二世臨床調査ワーキンググループ」で検討を重ね、2010 年 7 月 7 日に開催された第 1 回被爆二世臨床調査科学倫理委員会で、臨床研究部の大石を主任研究者とした「被爆二世臨床縦断調査」の研究計画書案が審議され承認されました。広島・長崎



広島研究所で開催された第 2 回被爆二世臨床調査科学倫理委員会

の臨床研究部の各部署、疫学部や情報技術部など各部の多大な協力を得て実施準備を進めた結果、同年11月24日に約12,000人を対象にした健診調査を開始するに至りました。

議事は、大久保利晃理事長のあいさつおよび委員の紹介に始まり、島尾忠男委員長長のあいさつに続いて、大石が被爆二世臨床縦断調査開始後1年間の進捗状況について報告を行いました。島尾委員長の司会により進捗状況についての質疑が行われ、受診予定を含めた受診率が約70%と目標の80%に達していないという問題点について、各委員から受診率向上に関する様々な有意義な提案を頂きました。次に、立川佳美副主任研究員が、前回の有病率調査のデータを使って多因子疾患を更に個別解析した結果、「親の放射線被曝に関連したそれぞれの疾患リスクの増加を示す証拠は見られなかったが、今後更に多くの多因子疾患が発症する高齢期まで追跡を行い検討する必要がある」とする報告を行いました。続いて、倫理審議事項として健診時に使用する検査や生物学的試料の保存／使用に関する同意書および説明文の改定案について大石が説明を行い、武部啓副委員長長の司会で質疑が行われ、審議の結果、改定案は承認されました。最後に、島尾委員長による総括、Shore 副理事長のあいさつと謝辞で委員会は締めくくられました。

疾患リスクの推定において精度と信頼性を高めるためには、高い受診率を保った発生率調査が必要です。本委員会でご提案いただいたことを早速取り入れて、調査の対象となっておられる方々に手紙や電話によるコンタクトを

積極的に行い、当研究所の健診への参加が健康管理に役立つことや臨床縦断調査の意義を理解していただく努力を続け、健診調査へのご参加をお願いしていきたいと考えております。

被爆二世臨床調査科学倫理委員会メンバー

委員長

島尾 忠男 (公財) 結核予防会顧問

副委員長

武部 啓 近畿大学原子力研究所特別研究員

委員

上島 弘嗣 滋賀医科大学生活習慣病予防センター特任教授

川本 隆史 東京大学大学院教育学研究科教授

木村 晋介 木村晋介法律事務所弁護士

五條堀 孝 国立遺伝学研究所副所長・教授

佐々木英夫 広島原爆障害対策協議会健康管理・増進センター所長

Steve Wing 米国ノースカロライナ大学公衆衛生学部疫学科准教授

田島 和雄 愛知県がんセンター研究所所長

朝長万左男 日本赤十字社長崎原爆病院院長

野村 大成 大阪大学名誉教授

早川 式彦 広島大学名誉教授

振津かつみ 兵庫医科大学非常勤講師

丸山 英二 神戸大学大学院法学研究科教授

放影研国際ワークショップ 組織および生殖幹細胞への被曝影響

遺伝学部副部長 野田朝男

上記の国際ワークショップが2012年1月18-19日、放影研広島研究所で開催された。

体の中で、常に新しい細胞を供給し続ける源である細胞を幹細胞と呼ぶ。幹細胞が元気である限り、私たちの体の中で古い細胞は新しい細胞に取って代われ、組織の恒常性が保たれる。体組織や生殖細胞に存在する幹細胞に関する研究は急速に進歩しており、そのような幹細胞への放射線の影響を調べることは人体への被曝影響を考える上で重要である。そこで本ワークショップは、最近の幹細胞研究について、また放射線の幹細胞に及ぼす影響について議論することを目的とし、国外から4名、国内から

5名の幹細胞研究の専門家(小腸、皮膚、精巣、骨髄)を招待して行われた。

会議は、Catherine Booth 博士(英国エピステム社)の基調講演に続いて、David T. Breault 博士(米国ハーバード大学医学部)、国際放射線防護委員会(ICRP)委員のJolyon H. Hendry 博士(英国クリスティ病院 NHS 財団トラスト)、須田年生博士(慶応大学)、篠原隆司博士(京都大学)、Claudia E. Ruebe 博士(ドイツ、サーランド大学)、西村栄美博士(東京医科歯科大学)、三谷啓志博士(東京大学)、放影研の野田朝男遺伝学部副部長および中村典主席研究員、丹羽太貫博士(京都大学名誉教授)による講演

が行われ、最後に締めくくりとして、幹細胞への被曝影響のデータが、放影研で行われているがんリスク評価研究にどう貢献するかについて総合討論が行われた。

本ワークショップにて提供された話題、参加者全員で共有できた問題意識について整理しておく。

- (1) 典型的な細胞交代性の組織において、組織幹細胞はどこに位置し、機能しているか。組織幹細胞を特徴付けして組織内で「ここに幹細胞がいるよ」と定義できるか。
- (2) 組織幹細胞を支える組織内微小環境 (stem cell niche) はどのような特徴を持っているのか。
- (3) 放射線被曝は幹細胞にどのような影響を及ぼすか、あるいは、幹細胞は放射線被曝に応じてどのような挙動をするのか。
- (4) 幹細胞の放射線応答が組織の放射線感受性や被曝からの回復にどのような影響を及ぼすのか。
- (5) 幹細胞の機能低下が老化の原因であると考えられるが、この組織学的 (病理学的) 変化をうまく見ることができるか。放射線被曝は組織の老化に影響を及ぼすか。
- (6) 組織幹細胞の挙動で、胎児や小児期被曝のリスクが説明できるか。
- (7) 放射線発がんのリスクは組織幹細胞の感受性で説明できるか。

以上の論点について、講演者の発表も踏まえて考えてみた。

小腸は放射線影響の標的器官である。小腸は体の中で最も細胞分裂が盛んな組織であり、小腸絨毛で新たに生

まれた消化吸収細胞は約5日間でその役割を終えて新しい細胞に取って代わられる。この小腸基底膜には腸陰窩 (intestinal crypt) 構造があり、crypt 内に小腸幹細胞が潜んでいる。Booth 博士はこれまでの小腸幹細胞研究をまとめ、Breault 博士が最新の知見を加え、crypt 基底部から +4 の位置に存在し、非常にゆっくりと分裂している Tert(+) 細胞が本当の幹細胞 (multi-potent intestinal stem cells; ISC) であろうと結論付けた。小腸の放射線感受性や、個体レベルで見られる放射線急性症状を ISC の放射線感受性で説明できるか否かが今後の課題であろう。

骨髄幹細胞は最も放射線の影響を受ける。これは貧血症を引き起こす。須田博士は骨髄幹細胞における幹細胞性質の維持機構について考察し、細胞休止状態 (stem cell quiescence) を保つ仕組みとして niche 内の低酸素状態と、低酸素シグナリング (HIF-1 α signaling) が必須であると結論した。Hendry 博士は骨髄幹細胞の分化度と低酸素性、および放射線感受性に相関がある、すなわちより未分化で低酸素性細胞ほど放射線抵抗性であると述べた。以上の4氏の議論から、幹細胞における幹細胞性 (stemness) には階層 (ヒエラルキー) が存在し、より primitive な幹細胞ほど quiescent (slowly cycling) であり、放射線抵抗性である可能性が示唆された。これは従来の、「自己再生能 (self-renewing) を持つ幹細胞は放射線感受性が高い」という単純な説明を越えた新しい展開であろう。

生殖幹細胞としての精原細胞は精子を造る源の細胞であるため、精原細胞の放射線影響は次世代への影響として表現される可能性がある。篠原博士はマウス精巣から取り出した精原細胞を、幹細胞としての性質を維持しつつ培養することに成功した。今後、*in vitro* で減数分裂・精



国際ワークショップの参加者

子形成を再現できるようになれば、放射線生物学への大きな貢献が期待される。放射線被曝後の精原細胞の回復過程（損傷修復）について調べた Ruebe 博士は、精原細胞の被曝応答の初期課程が他の体細胞とは異なることを報告した。

皮膚も生涯にわたり分裂を繰り返す細胞から成る組織で、幹細胞が存在する。また、放射線障害の標的器官であり、老化過程もよく観察できる。西村博士は皮膚色素幹細胞（melanocyte stem cells）の放射線被曝による老化促進機構について解析し、stem cell niche において、色素幹細胞が色素細胞に分化してしまうことが老化につながっているという結果を示した。niche 微小環境が色素幹細胞を幹細胞として維持できなくなることが皮膚の老化の始まりかと考えさせられる。

幹細胞被曝影響研究のためのモデルシステム作製について、三谷博士がメダカ、野田がマウスでの実験系の開発について述べた。いずれも幹細胞影響（細胞死や突然変異）を *in vivo* で可視化することを目指したものである。

このシステムは将来、放射線発がんの体内起源を可視化観察できる可能性を秘めている。

成体被曝の影響は生涯残る場合があるが、胎児被曝の影響は生後の観察では消失している場合がある。中村主席研究員は、染色体異常を指標として観察される胎児被曝の影響が成体になった後のリンパ球には残っていないことを報告した。

最後に丹羽博士が、組織幹細胞とそれを取り巻く niche 環境が発生・成長・老化過程を通じて変化することを述べ、これが放射線発がんのリスクに影響を及ぼすことについて考察した。

本ワークショップは厚生労働省の支援を受けて、放影研遺伝学部の企画の下に多くの方の協力を得て実現したことに感謝いたします。なお、本ワークショップについての詳細な記事が *International Journal of Radiation Biology* 誌に掲載されています。

DOI: 10.3109/09553002.2012.683512

放影研研究部ハイライト：遺伝学部の研究活動

児玉喜明 浅川順一

放影研遺伝学部

要約

遺伝学部には、遺伝生化学研究室と細胞遺伝学研究室という二つの研究室がある。遺伝生化学研究室は、原爆被爆者から生まれた子供において突然変異率が有意に増加しているかどうかを調べるための調査を実施してきた。また、そのために必要な技術の開発も行ってきた。これまでに行われた広範な調査では、被曝の遺伝的影響があるという証拠は得られていない。^{1,2} また同研究室では分子生物学的調査に必要な DNA 試料を確保するために、原爆被爆者の家族(母・父・子)の血液試料を収集し、EBV (Epstein-Barr ウイルス) 形質転換細胞株 (B 細胞) を樹立している。2000 年代後半からはゲノムそのものを解析することが可能になり、現在高密度マイクロアレイ (100 - 200 万個のプロープ) を用いて、動物モデルとヒトの両方における放射線関連生殖細胞突然変異に関する調査を開始している。また、最近では急速な技術進歩により、全ゲノム塩基配列についての解読調査も可能になってきている。

細胞遺伝学研究室では被爆者の体細胞染色体異常のスクリーニングを行い、放射線の生物学的線量推定のため、生物学的反応の評価に焦点を当ててきた。また、放射線被曝により生成され、歯のエナメル質に残存する微量物質を検出する電子スピン共鳴 (ESR) 法も用いられている。こ

れらの調査の目的は、原爆放射線被曝によるがんおよびがん以外の疾患リスクの評価に用いられている個人別放射線量推定値を確認、あるいはその精度を向上させるための情報を得ることである。乳がん、皮膚がんに関する遺伝調査および修復されない DNA ダメージの検出に関する研究も進行中である。また、低線量放射線の遺伝的影響を推定するための新たな動物モデルシステムの開発を行い、突然変異が起こると細胞が緑色に光るネズミの作製に成功している。ここでは、遺伝学部の最近の研究活動を中心に、将来計画も含めて紹介したい。

遺伝学部のスタッフ

遺伝学部には現在、部長、副部长、室長 2 人、主任研究員 1 人、研究員 2 人、技術員 13 人、事務員 2 人が所属している。

遺伝生化学研究室

高密度マイクロアレイ法の導入

ヒトやマウスなどのゲノム塩基配列が解読され、一般の研究室でも高密度マイクロアレイを用いた全ゲノムレベルでの遺伝子研究が可能となった。遺伝生化学研究室でも 2009 年に高密度マイクロアレイシステムを導入した。このマイクロアレイを用いた比較ゲノムハイブリダイゼーション (CGH) 法では同一生物種の 2 種類の DNA についてそのコピー数の増減 (CNV: 遺伝子増幅と遺伝子欠失) を調べることができる。放射線により誘発される突然変異は主に DNA の 2 本鎖切断に起因する遺伝子欠失と考えられているので、高密度マイクロアレイを用いた CGH 調査は現時点で遺伝的影響調査に最適の方法と考えられる。

CGH 実験法と解析法の改良を行った結果、図 1 に示すように小さなものから大きなものまでコピー数の増減の正確な検出が可能となり、高密度マイクロアレイを用いた以下の三つの研究調査を行っている。(1) ヒト男性被曝のモデルとして放射線照射したオスマウスの子供についての調査、(2) ヒト女性被曝のモデルとして放射線照射したメスラットの子供についての調査、(3) 広島・長崎の被爆者の子供についての調査。



遺伝学部研究員。(前列左から) 小平美江子、児玉喜明 (部長)、中村 典 (主席研究員)、野田朝男、(後列左から) 平井裕子、浅川順一、佐藤康成、濱崎幹也

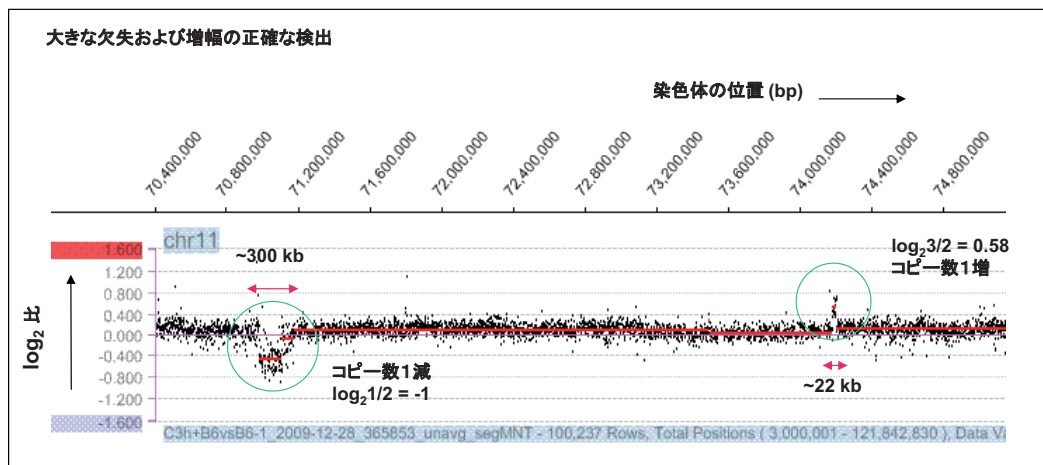


図1. マイクロアレイ CGH 法で検出されたマウスゲノムの大きさ 22 kb と 300 kb のコピー数変異。図中の各点が2種類のDNAのコピー数の相対比を示している。コピー数が同じだと \log_2 値は“0”であるが、一方のDNAでコピー数が増減すると \log_2 値の絶対値が 0.4 以上変化する。

(1) ヒト男性被曝のモデルとして放射線照射したオスマウスの子どもについての調査

この調査は放射線医学総合研究所の島田義也博士のグループとの共同研究で、ガンマ線照射、動物の交配、 F_1 からの臓器の摘出は島田グループによって行われた。オス C57BL/6 (B6) マウスを 4 Gy のガンマ線で照射し、8 週後メス C3H マウスと交配した (照射群 F_1)。対照として、非照射オス B6 とメス C3H の F_1 マウスを用いた。1 匹の照射群 F_1 と 1 匹の対照群 F_1 の DNA を 1 組として CGH 実験を行った。80 組について CGH 解析を行った結果、26 個の CNV 突然変異候補を検出した。これらの CNV の検出された F_1 マウスの親の DNA を調べたところ、5 個は親にも同じ CNV が認められ、 F_1 の CNV は親から遺伝したもので、残りの 21 個が新規の突然変異であった (図 2)。

合計 21 個の突然変異のうち、9 個は照射群 (6 匹の F_1 に 6 個の遺伝子欠失、3 匹の F_1 に 3 個の遺伝子増幅)、12 個は対照群 (7 匹の F_1 に 7 個の遺伝子欠失、3 匹の F_1 に 5 個の遺伝子増幅、1 匹の F_1 には 3 個の遺伝子増幅が見られた) に検出された。突然変異の数だけから判定すると放射線の遺伝的影響は認められないことが示唆された。これらの突然変異の生成機序、分子レベルでの特徴について現在解析を進めている。

(2) ヒト女性被曝のモデルとして放射線照射したメスラットの子どもについての調査

オスの場合と比較して、メスの動物モデルには問題があった。その理由は、標的細胞 (未熟卵母細胞) が、マウスでは細胞死に関して極端に放射線感受性が高く、放射

検出されたCNVの例: 小さいもの(2 kb)から大きいCNV(2,600 kb)まで検出された。

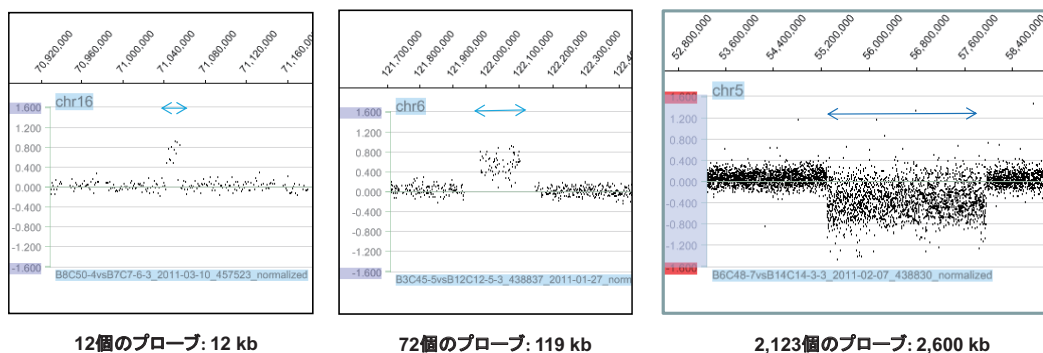


図2. 検出された CNV の例。これらのうち、右の 2 例は F_1 にのみ認められ新規の突然変異であったが、左端のものはオス親にも同じ CNV が認められたので遺伝的なものであった。

線照射すると卵子が枯渇してしまいメスが不妊になり、F₁が得られないからである。³そこで我々はマウス以外の動物を模索し、ラットが調査可能であることを見いだした。そして2.5 Gyのガンマ線照射時に未成熟であった卵母細胞に由来するF₁ラットと対照群として非照射の母親ラットに由来するF₁、各々750匹についてのDNAの二次元電気泳動(DNA 2-DE)法による突然変異の大規模なスクリーニングを行った。突然変異の検索に適していると判定されたメス親由来、オス親由来それぞれ約1,500個のスポットを選び、量的(遺伝子コピー数の変化)あるいは位置的变化を示す突然変異候補スポットを検索した。照射群1,500枚、対照群1,500枚、合計3,000枚の画像について解析した(合計230万遺伝子座検査に相当)結果、メス被曝による放射線の遺伝的影響はオスマウスの精原細胞被曝によるものよりも小さいことが示唆された。新たな高密度マイクロアレイを用いた研究計画では照射群と対照群のF₁ラットを1組として、DNA 2-DE調査で用いた2.5 Gy被曝群からの200匹と対照群からの200匹、200組のDNAサンプルについてCGH法を用いたCNV突然変異のスクリーニングを進めている。4月現在、約160組のCGH実験が済んでおり、近々完了の予定である。

(3) 広島・長崎の被爆者の子どもについての調査

原爆放射線の継世代影響は、生殖細胞における自然発生および放射線誘発突然変異の頻度が低いので、いまだ解明されていない。そこで、どちらかの親が高線量被曝者である184家族の両親と320人の子ども(半数は父親が被曝、半数は母親が被曝)の合計688人について高密度マイクロアレイを用いたCGH調査を行っている。1枚のスライド上に同じ140万個のプロープセット(プロープ間隔は平均2.2 kb)を3組配置した3 × 1.4 M高密度アレイを使用すると、1枚のアレイで3人を同時に解析できる。メスラットの実験では、未成熟卵母細胞における突然変異率はオスの精原細胞よりもかなり低いことが分かっているので、母親が被曝した160人の子どもの検査では十分な数の突然変異が検出される可能性は低い。しかしながら、母親被曝群の子どもでは父親 allele は被曝していないので、父親被曝群の対照となり、放射線の遺伝的影響を適切に評価するには解析が不可欠である。この調査は、母親被曝あるいは父親被曝のリスクについて現在得られているものより多くの情報を提供すると思われる。

マウスやラットといったモデル実験で用いる動物のゲノムはほとんど同じで個体間のCNVは極めて少ないが、ヒトのゲノムには個人ごとに異なるCNVが数百以上存在する。⁴CGH法を用いるCNV突然変異検索では頻度の高

いCNV(多型CNV:同じものが50人中2人以上見つかるもの)は通常の遺伝的なものとし、子どもに検出されても突然変異の候補としない。そこで、最初に対象者に存在するCNVを網羅的に検索する目的で50組の父・母・子のトリオについて、特定の個人を対照としてCGH実験を行った。対照として世界中で用いられている欧州人男性DNAと最初に全ゲノム解読が行われた日本人男性のDNA、2種類について検討した。CGH実験は精度を高める目的で、同じ1組の2種類のプロープに用いる蛍光色素を入れ替え、2回のCGH実験を行うDye-swap法で行った。現在までに(2011年12月)26組についてCGH解析を完了した。15組についてそのCNVを比較したところ30人の父・母に検出された合計10,639個のCNVは、異なる3,070種類のCNVに分類された。約50%余りのCNVは2個のプロープ領域しか含まない~3 kbの小さなものであった。図3に示したように、個人ごとのCNVは日本人男性を参照とした場合には約300個前後であるが、欧州人を参照とした場合には人種間で固有のCNV約200個が加算されて検出された(図3、棒グラフの赤色部分)。この結果、突然変異検索の参照として用いるのには同じ人種、日本人DNAが適していると考えられ、以降の実験に用いることにした。上記の日本人DNAを対照として、広島・長崎の50組のトリオ解析を行い、多型CNVを網羅する。これらとは異なるCNVが子どもにのみ検出された場合、このまれなCNVを新規突然変異の候補として解析を進める計画である。数年以内に全ゲノムレベルで今まで未解明の遺伝的影響問題に白黒がつけられると考えている。

全ゲノム塩基配列解析の現状と問題点

ゲノム解析技法、特に塩基配列解読技法はIT技術の進歩と共に目覚ましい進展を続けている。最近ではヒトゲノム解読(WGS)サービスを提供する企業や研究機関も登場し、比較的安価に全ゲノム情報が得られる時代になってきている。しかしながら、ヒトをはじめとする哺乳動物のゲノムは2-3 × 10⁹の膨大な数の塩基から構成されているので、高精度99.999%の精度で解析ができた場合でも、30,000個の間違った塩基配列が得られる。これに対して、実際にヒトゲノムで起こっている自然点突然変異は約30個であるから、この30,000個の偽陽性と区別するのはほぼ不可能に近い。これに加え、この膨大な量の情報を解析するソフトウェアは放射線で主に引き起こされる遺伝子欠失(特にヘテロ接合型)の検出を得意としていない。また、ヒト個人に存在する塩基配列の個体差も、解析を複雑にする大きな要因である。実際、我々が商業解読サービスを用いて行った日本人由来培養細胞のWGSで

日本人30人に認められたCNV数(15家族の親)

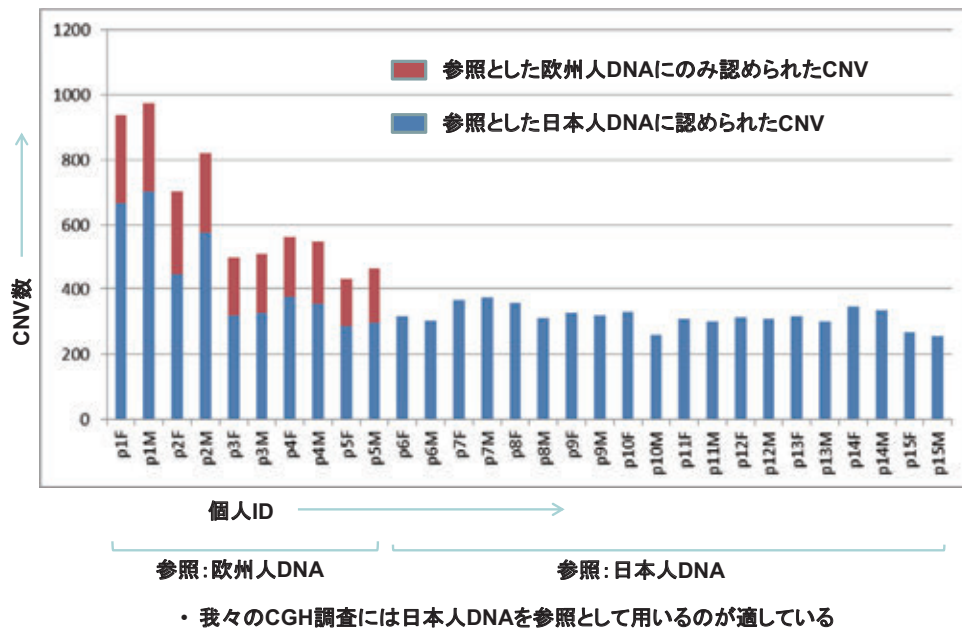


図3. 日本人30人に認められたCNV。“p1F”はpair1の父親、“p1M”はpair1の母親DNAを示している。1個人に見られる約300個のCNVのうち、半数以上は数kbの小さなもので、CNVの大きさが増すにつれその数は減少する。

は、ヒト参照配列と比較して一塩基多型 (SNP) が 320 万個、1 bp の欠失・挿入が 10 万個、2-30 bp の欠失・挿入が 7 万個、ゲノムの構造異常・CNV が 5,000 個検出されている。このような理由で、現時点では WGS を被爆二世の遺伝影響評価に適用するのは無理がある。

遺伝生化学研究室では、放射線で誘発される突然変異を WGS により正確かつ効率的に検出する系の樹立を目的として、遺伝的背景が同じ 1 個人の培養細胞および現在までに用いてきたモデル動物について、WGS を用いた放射線誘発突然変異の解析を計画している。特に女性被曝モデルとなるラットを用いた WGS による放射線の遺伝的影響研究は科研費の補助が得られており、研究実施を準備している。WGS のデータ解析は、日本人の全ゲノム解析を最初に行った理化学研究所の角田達彦博士のグループの指導の下に進める予定である。

細胞遺伝学研究室

被爆者における細胞遺伝学調査

染色体異常は放射線に対して高い特異性があることから、染色体異常頻度は放射線被曝のレベルを示す指標となることがよく知られている。原爆被爆者における染色体調査の目的は、染色体異常を指標とした生物学的線量推定を行うこと、すなわち一人一人の被爆者についてその人

の生体試料を調べることで、計算で求めた物理学的推定線量を評価することにある。

成人健康調査 (AHS) 集団を対象とした染色体調査は 1960 年代後半に開始された。その時点で既に被爆後 20 年以上を経過していたことから、二動原体染色体や環染色体といった識別の容易な不安定型染色体異常は原爆被爆者の末梢血からほとんど失われており、安定型染色体異常 (転座や逆位) だけが検査対象となった。調査開始から 1993 年まではギムザ染色法による調査が行われた。ギムザ染色法では、広島約 2,000 例、長崎約 1,000 例について調査が行われ、その結果は、両市とも染色体異常頻度が物理線量に対して大きなバラツキを示すこと、線量反応関係に広島・長崎で差があること (1.5 Sv 以下では広島の線量反応関係が長崎より有意に高い)、などが明らかになった (図 4)。⁵ しかし、ギムザ染色法による調査は広島、長崎のそれぞれの研究室で別々に行われたために、研究室 (観察者) による検出誤差を含む可能性を否定できなかった。これは、広島・長崎の両市の差を考える場合特に重要なポイントである。

1980 年代後半、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 法と呼ばれる新しい染色体解析法が開発された。この方法は染色体に特異的な DNA プロブを用いて、特定の染色体を着色する方法で、転座などの交換型異常を

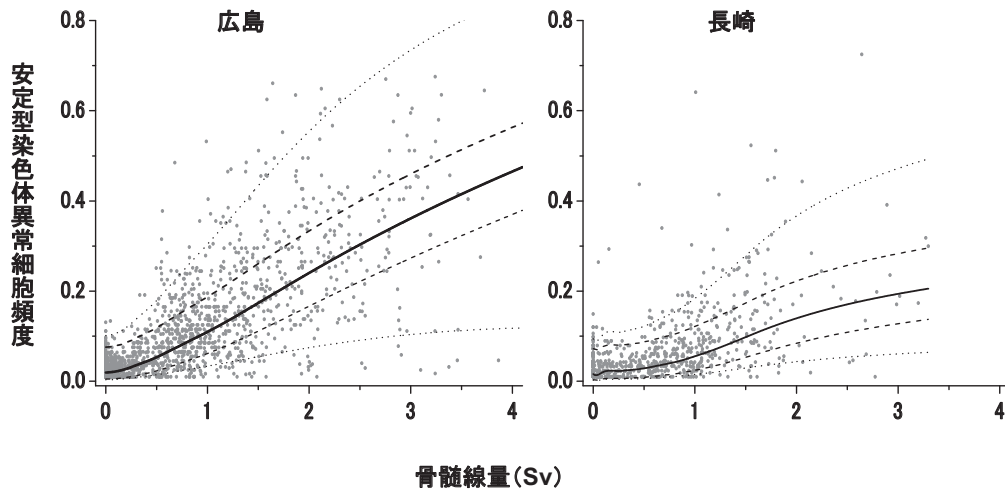


図4. 推定物理線量と染色体異常頻度。各点はそれぞれ被爆者個人のデータ（広島 1,980 例、長崎 1,062 例）を示す。実線は線量反応関係、破線は 95%信頼区間、点線は信頼区間に更に推定線量に 50%変動係数を想定した場合⁵

正確かつ迅速に検出できる方法である。我々は 1994 年から被爆者の染色体調査をこの FISH 法に変更した。同時に、研究室間による検出誤差の可能性を解消するために、染色体検査に関するすべての作業を広島の研究室のみで行うこととした。これまで広島約 900 例、長崎約 500 例の解析が終了している。その結果、FISH 法による調査においても、ギムザ法による結果と同様、物理線量に対する染色体異常頻度の大きなバラツキが観察され、また、遮蔽状況により線量反応関係に差が認められた。これらのことから、被爆者の一部の人には推定線量に誤差のあることが示唆された。一方、広島・長崎両市の差は大きく縮まり、

以前に見られた都市間の差は、研究室（観察者）間の異常検出率の差によるものであった可能性が示された。

胎内被爆者集団における細胞遺伝学的線量反応の欠如

1950 年代に英国で行われた小児発がんに関する疫学調査により、胎児は放射線に対して感受性が高いと考えられてきた。ところが胎内原爆被爆者の染色体調査において、彼らの末梢リンパ球では転座頻度に線量反応がほとんどないことが示された。一方、彼らの母親の転座頻度をリンパ球で調べたところ、明らかな線量反応関係が認められた（図 5a）。⁶ この観察結果は、後に行われたマウスの照

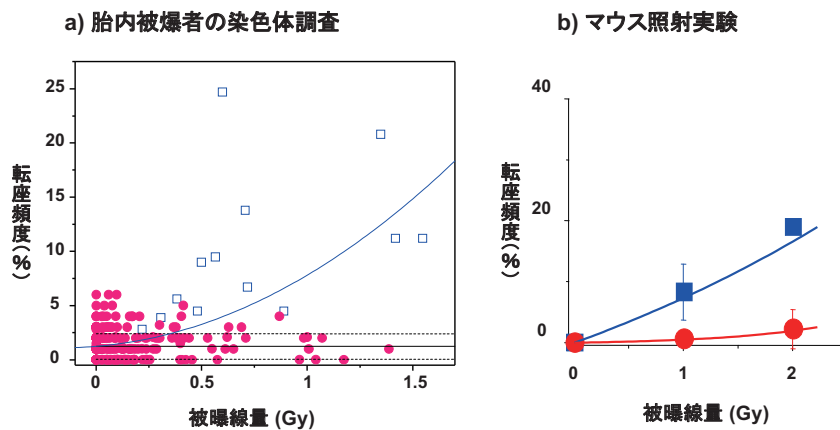


図 5. 胎内被曝と染色体異常

- a) 胎内原爆被爆者における染色体調査結果。胎内被爆者（●）の血液リンパ球における転座頻度には線量反応関係が見られなかった（検査時年齢 40 歳）。しかし、母親（□）には線量反応が認められた。⁶ 曲線は *in vitro* の照射実験による二動原体染色体頻度を示す（二動原体染色体と転座は同じ頻度で生じると考えられている）。
- b) マウス照射実験結果。妊娠 15.5 日目のマウスに照射。生後 20 日でリンパ球を検査。胎児被曝マウス（●）とその母親（■）。胎内被爆者における染色体調査結果と同じ結果が得られた。⁷

射実験による血液系細胞の調査によっても再現された(図 5b)。⁷ この所見が造血細胞に独特のものであるかどうかを検討するために、ラットの胎児に放射線を照射し乳腺上皮細胞における染色体異常頻度を調べた。その結果、放射線に被曝した胎児には、照射後 6-45 週での検査により、母親と同様に放射線損傷が残っていることが分かった(論文原稿準備中)。従って、胎内被曝後の転座線量反応の欠如には組織依存性があることが示唆された。現在、乳腺細胞で見られた結果を確認するために、マウス甲状腺上皮細胞を用いて同様の研究を実施中である。

歯エナメル質を用いた被曝線量の推定

歯エナメル質に残された CO₂⁻ラジカルの量を測定することで、個人の受けた放射線の量を推定することができる。この場合、治療上の理由により抜かれた歯からエナメル質を分離して、ESR 法という方法でラジカル量を測定する。ESR の信号の強さは受けた放射線の量に比例し、かつ時間の経過による変動がないことから、被曝の様式にかかわらず、被曝線量を直接測定することができる。この方法は、チェルノブイリ事故などにおける被曝者の線量評価にも利用されている。最近では、抜いた歯ではなく、口の中の歯を直接測定する方法も考案されている。本調査の目的は、ESR 法により歯エナメル質を用いて個人線量を推定し、その結果を同じ対象者の DS02 線量およびリンパ球染色体異常頻度と比較することである。ESR 信号強度はコバルトガンマ線照射による検量線を用いてガンマ線量に換算している。

ESR 測定の課題の一つは診断用歯科 X 線の被曝をどう扱うかであった。しかし、原爆被曝後長時間を経過していることから、すべての診断記録を得ることは困難であり、

また、診断装置の年代や機種により被曝線量が異なることも考えられ、正確な評価は難しいと予想された。そこで、個々の歯について外側(頬側)と内側(舌側)に分けて測定を行うことにした。歯科での X 線診断は多くの場合外側からの照射になるので、違いが認められるかもしれないと考えたからである。実際に計ってみると、奥歯では外側と内側で差がほとんどないのに対し、前歯では外側のエナメルから得られた信号がかなり大きいことが分かった。⁸ 前歯の外側に大きな信号が出やすい原因としては、紫外線の影響も考えられるが、はっきりした理由は分かっていない。この問題が明らかになってから、ESR 測定には奥歯(大臼歯)が用いられるようになった。

図 6 は 61 人の原爆被曝者について、リンパ球における転座頻度(Y 軸)と、物理推定線量(左図、X 軸)および奥歯(大臼歯)から得られた ESR 推定線量(右図、X 軸)⁸ をそれぞれ比較したものである。左図では物理線量と転座頻度の関係に大きなバラツキが見られるのに対し、右図では分布の広がりがかなり小さくなり、歯から得られた線量と転座頻度の間には良い相関が認められる。右図で一つの例外は、「親知らず」(矢印)である。この対象者は被曝時 15 歳で、歯の推定線量は 0 Gy、しかし転座頻度は 20% 以上で明らかに高線量被曝が予想される。その後、この歯は「親知らず」であったことが判明した。「親知らず」の生成時期には個人差が大きいことが知られており、この人の場合、測定した歯が被曝時に十分発達していなかったと考えられる。確認のため、同じ人から「親知らず」以外の 2 本目の歯を希望しているが、まだ入手には至っていない。このように、歯エナメルによる線量評価は有効な方法ではあるが、試料(歯)収集の難しさが最大の問題である。

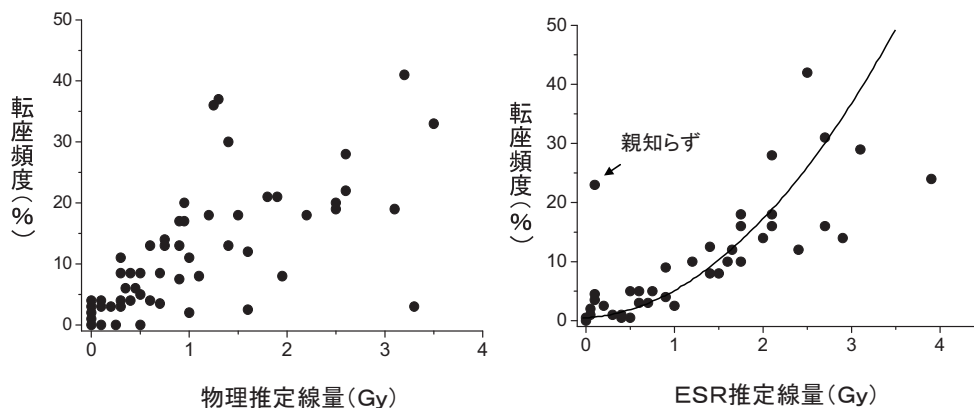


図 6. 61 人の被曝者について、リンパ球における転座頻度を物理推定線量(左)および ESR 推定線量(右)と比較した結果。右図の曲線は *in vitro* の照射実験による二動原体染色体の線量反応を示す。矢印は 15 歳で被曝した方の「親知らず」の例⁸

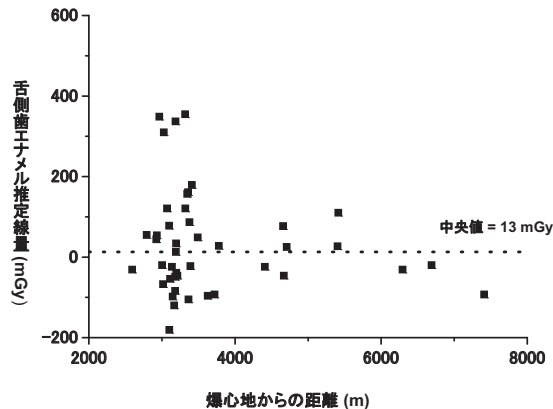


図 7. 歯エナメル ESR 線量推定法により求めた広島遠距離被爆者の推定被曝線量と爆心地からの距離⁹

歯エナメル質による遠距離被爆者での線量推定

原爆から直接放出された放射線量（ガンマ線と中性子線）については物理学専門家により一致した見解が得られている（DS02 推定線量）。しかし、中性子線の土壌の放射化による二次放射線や放射性降下物に含まれた核分裂生成物質などいわゆる残留放射線による被曝に関しては、実測データが不十分なため様々な議論がある。我々は、この問題に新たな情報を提供するため、爆心より 3 km あるいはそれ以上で被曝し、DS02 推定被曝線量が 5 mGy 未満の広島の被爆者からの歯を用いて、ESR による被曝線量評価を試みた。対象者は被曝時年齢が 10 歳以上の 49 人で、合計 56 本の提供された大白歯を使用した。診断用歯科 X 線の影響を調べるため、歯を外側と内側に切断し、別々に ESR 測定を行った。56 本の大臼歯の推定線量は -200 mGy から 500 mGy のガンマ線量を示した。平均線量は外側が 70 ± 157 mGy（中央値 17 mGy）、内側が 34 ± 127 mGy（中央値 13 mGy）であった（図 7）。49 人中 4 人は「黒い雨」の地域で被曝したが、特に高い線量は示さなかった、外側、内側ともに 300 mGy から 400 mGy と高い値を示した大白歯の提供者が 3 人あった。これらについては何らかの放射線被曝の可能性が考えられるが、その原因は明らかではない。しかし、49 人の遠距離被爆者の ESR により推定した被曝線量からは、一部で言われているような残留放射線から大量の放射線（例えば 1 Gy 以上）を被曝したという証拠は示されなかった。⁹

乳がんに関する遺伝調査

放影研の疫学調査の結果、原爆被爆者の乳がんは平均過剰相対リスク（ERR）が高く、放射線被曝との関連が強く示唆されている。また、早期発症例（被曝時年齢 20 歳未満、診断時年齢 35 歳未満）の ERR は特に高いと推測さ

れている。我々は原爆被爆者の早発性乳がんリスクが高い理由として、変異を持つ乳がん関連遺伝子を受け継いだ人（ヘテロ接合体）において、放射線被曝により、正常遺伝子の機能が失われたためではないかと想定した。この可能性を探るため、乳がんの早期発症との関連が示唆されている特定の SNP について調べた。その結果、原爆被爆者の乳がん早発例グループ（被曝群、診断時年齢 45 歳未満）に特定の遺伝子型が多いことが示唆された。現在調査を継続中である。

皮膚がんに関する遺伝調査

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少ないが、保因者（ヘテロ個体）はパーセントのオーダーに近くなれない。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。我々は、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（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考えた。この調査では、1,000 例の非黒色腫皮膚がんをスクリーニングし、1,500 例の対照集団における頻度と比較する予定である。この研究は高発がん性劣性遺伝性疾患に関与した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。

修復されない DNA ダメージの検出

放射線により生じる DNA 二重鎖切断（DSB）の中には、うまく修復できず長期にわたり存在するものがあることが知られている。このような修復不能なゲノム損傷は、細胞死や組織の機能変化に大きくかかわると考えられる。しかし、生化学的な方法で修復可能な傷と区別することができないため、この修復不能な傷の出現頻度と生物効果を厳密に評価することができない。我々は放射線被曝後に形成され、長期にわたり、あるいは永遠に、核内にとどまり続ける repair foci を修復不能な損傷部位と考え、その特徴付けと生物影響について検討を行っている。最終的には、過去に被曝した細胞や組織で修復不能な DSB を定量的に検出したいと考えている。

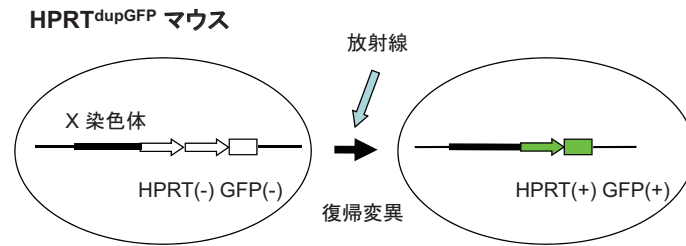


図8. 内在性遺伝子の部分重複からの復帰変異により細胞が GFP(+) となる系

放射線の遺伝的影響を評価するための動物モデルシステムの開発

放射線被曝の遺伝的影響（継世代影響）を調べるため、照射された動物の F₁ 個体でなく、被曝個体の生殖細胞で突然変異を簡単に検出できるモデルマウスの作成を行っている。複数の検出システムを検証しており、一つが復帰変異に伴い細胞が光るという発想の基礎となるものであり、¹⁰ もう一つは前進型変異によって細胞が生きたまま光るというシステムである。¹¹ これまでのところ、前者が実行可能な段階となっている。具体的には、マウス胚性幹 (ES) 細胞を宿主細胞とし、HPRT 遺伝子に部分重複を導入し、緑色蛍光蛋白質 (GFP) 遺伝子をつないだ (図8)。重複領域で生じた組み換えにより、復帰変異細胞は GFP 陽性となることが確認されたので (図9)、この ES 細胞を用いてノックインマウスを作成した (ES 細胞の受精卵への注入と偽妊娠マウスの卵管への移植は外部技術者に委託)。しかし残念ながら、内因性 HPRT 遺伝子のプロモーター活性は、ES 細胞では十分であっても、個体の細胞レベルでは十分強くなく、GFP 陽性の体細胞を発見することはできなかった。そこで、上記の ES 細胞の HPRT 遺伝子プロモーターを CAG プロモーターに置き換え、再

度マウス個体を作成した。その結果、脾臓、小腸、肝臓、精巣など多くの組織において、一つ一つの細胞レベルで GFP 陽性細胞の検出が可能であることが分かった。すなわち、個体レベルで全身の細胞の変異を *in situ* で測定できるマウスが誕生した。このマウスは、タンDEM重複部分における組み換え型変異しか検出できないという短所はあるが、マウス個体の体細胞および生殖細胞において突然変異細胞が緑色蛍光に染まる細胞として極めて容易に検出できる。また、血液系細胞ならフローサイトメーターを使って変異細胞頻度を求められるという利点がある。現在、変異細胞頻度の測定法を考慮しながら各種臓器細胞における突然変異率の測定を行っている。

ヒトにおける放射線の遺伝的リスクに関する情報はマウス特定遺伝子座における突然変異研究の成果に多くを依存している。しかしこの調査には数百万匹という多数の F₁ 個体を必要としたため、低線量被曝の情報は限られている。上記のモデルマウスを使用することで、多くの F₁ 動物を必要としないで比較的容易に低線量放射線の遺伝的影響を評価する道が開ける可能性がある。また、動物個体自身における体細胞突然変異頻度を *in vivo* で測定することができれば、これまで難しかった低線量放射線の発がんリスク評価に新たな情報を提供できるかもしれない。更に、放射線照射されたマウスの F₁ 個体の体細胞についても突然変異頻度の検査を行い、遺伝的不安定性が観察されるかどうかを検討することも可能である。

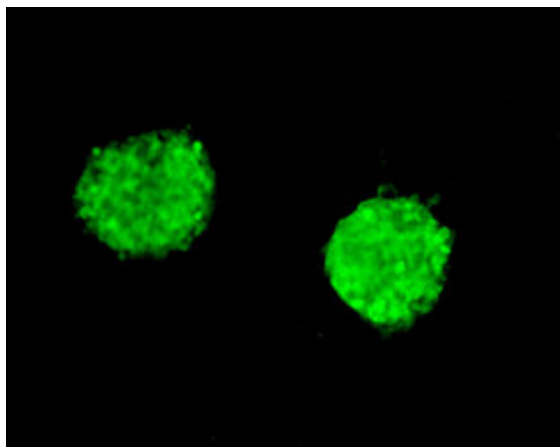


図9. 自然突然変異により得られた HPRT(+) GFP(+)ES 細胞コロニー

将来研究

遺伝学部の主要な今後の研究活動予定を示す。

- 1) 原爆被曝者の子どもにおける放射線の遺伝的影響評価
原爆被曝者親子 (父親 - 母親 - 子供) の生物試料 (血球細胞) 約 1,000 家族分が液体窒素に保存されている。これらの試料を、高密度マイクロアレイ法、mFISH (多色 FISH) 法、次世代シーケンサーによる全ゲノム塩基配列解読といった最先端の手法による解析を行い、原爆放射線の遺伝的影響について評価を行う。

2) 動物モデルシステムによる放射線被曝の影響評価

突然変異により細胞が緑色に光る遺伝子改変マウス (GFP マウス) を用いて、*in vivo* における放射線誘発突然変異の検出と定量化を行い、放射線被曝による遺伝影響評価、発がんメカニズムの解明、遺伝的不安定

性に関する研究を行う。

3) 生物学的線量推定を指標とした被曝線量評価

染色体異常のデータと歯エナメル質 ESR のデータから原爆被爆者の被曝線量を再評価する。

参考文献

1. Asakawa J, Kuick R, Kodaira M, Nakamura N, Katayama H, Pierce D, Funamoto S, Preston D, Satoh C, Neel JV, Hanash S. A genome scanning approach to assess the genetic effects of radiation in mice and humans. *Radiat Res* 2004; 161:380-90.
2. 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. *Radiat Res* 2010; 173:205-13.
3. Straume T, Dobson RL, Kwan TC. Neutron RBEs and the radiosensitive target for mouse immature oocyte killing. *Radiat Res* 1987; 111:47-57.
4. Conrad DF, Pinto D, Redon R, et al. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature* 2010; 464:704-12.
5. Kodama Y, Pawel DJ, Nakamura N, et al. Stable chromosome aberrations in atomic bomb survivors: Results from 25 years of investigation. *Radiat Res* 2001; 156:337-46.
6. Ohtaki K, Kodama Y, Nakano M, et al. Human fetuses do not register chromosome damage inflicted by radiation exposure in lymphoid precursor cells except for a small but significant effect at low doses. *Radiat Res* 2004; 161:373-9.
7. Nakano N, Kodama Y, Ohtaki K, et al. Chromosome aberrations do not persist in the lymphocytes or bone marrow cells of mice irradiated in utero or soon after birth. *Radiat Res* 2007; 167:693-702.
8. Nakamura N, Miyazawa C, Akiyama M, et al. A close correlation between electron spin resonance (ESR) dosimetry from tooth enamel and cytogenetic dosimetry from lymphocytes of Hiroshima atomic-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 1998; 73:619-27.
9. Hirai Y, Kodama Y, Cullings HM, Miyazawa C, Nakamura N. Electron spin resonance analysis of tooth enamel does not indicate exposures to large radiation doses in a large proportion of distally-exposed A-bomb survivors. *J Radiat Res* 2011; 52:600-8.
10. Noda A, Kodama Y, Cullings HM, Nakamura N. Radiation-induced genomic instability in tandem repeat sequences is not predictive of unique sequence instability. *Radiat Res* 2007; 167:526-34.
11. Noda A, Hirai Y, Kodama Y, Kretzschmar WW, Hamasaki K, Kusunoki Y, Mitani H, Cullings HM, Nakamura N. Easy detection of GFP-positive mutants following forward mutations at specific gene locus in cultured human cells. *Mutat Res* 2011; 721:101-7.

放影研研究部ハイライト：放射線生物学／分子疫学部の研究活動

楠 洋一郎

放影研放射線生物学／分子疫学部

要約

原爆放射線がどのようにヒトの健康に影響を及ぼし疾患を発生させるのかという問題を検討するために、放射線生物学／分子疫学部（放生／分子疫学部）では免疫学研究と分子腫瘍学研究の二つのアプローチを行っている。その目的は、原爆被爆者におけるがんをはじめとする様々な疾患の発生と放射線被曝とを関連付ける機序、ならびに疾患に対する遺伝的感受性を明らかにすることである。放射線関連疾患のより正確なリスク評価や、予防と治療の改善のための基盤として、機序に関する理解は必要である。

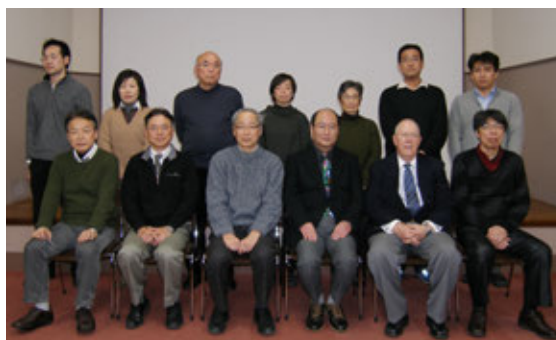
免疫学研究では、原爆被爆者における疾患発生と関係する可能性のある放射線と加齢により引き起こされた免疫学的変化を調べている。過去の放射線被曝が免疫老化を促進することを示唆する証拠が蓄積されている。放射線に関連する免疫老化の機序を明らかにするために、我々は造血幹細胞（HSC）、樹状細胞（DC）および胸腺の構造と機能に対する放射線と年齢の影響に重点を置いている。この方針に沿って、外部の専門家と協力して確立したアッセイシステムを用いて、ヒト HSC およびヒト DC の表現型と機能における放射線および加齢に関連した変化を評価する。放射線に起因する免疫老化と疾患発生との関連性を明らかにするために、インフルエンザワクチン応答に関する研究および免疫評価システムの開発も開始した。更に、放射線関連疾患の免疫遺伝学的感受性についても検討している。現在までのところ、*EGFR* 遺伝子（肺がん）、*IL18* 遺伝子（結腸がん）、*IL10* 遺伝子（胃がん）、*NKG2D* 遺伝子（HCV 関連肝炎および肝細胞癌）ならびに *HLA-DQA1* 遺伝子および *DRBI* 遺伝子（糖尿病）の多型が原爆被爆者における疾患リスクの個人差と放射線量依存性の背景にあることが分かっている。

腫瘍学研究は、原爆被爆者における特定のがんの発生と放射線被曝との機序関係を究明することを目指している。寿命調査（LSS）集団における甲状腺乳頭癌（PTC）の研究により、（*BRAF* 点突然変異ではなく）*RET/PTC* 再配列と未分化リンパ腫キナーゼ（*ALK*）再配列が放射線と密接に関連した PTC に早期に認められる事象であることが

分かった。このように我々は放射線関連の甲状腺がん発生の機序を調べており、*RET* 遺伝子および *ALK* 遺伝子の再配列に関与する分子経路に焦点を当てている。大腸がん研究の結果からは、放射線量の増加が種々のエピジェネティック変化および遺伝的变化を有するマイクロサテライト不安定性の大腸がんに関連することが示唆されている。年齢および放射線の影響を調べるために末梢血液中のエピジェネティック変化の解析を開始した。予備の結果では、メチル化状態に対する加齢の影響は血液細胞集団により異なることが示唆されている。

スタッフ

放生／分子疫学部は現在、部長、副部長（室長兼務）、室長、研究員 8 人、技術員 12 人および事務職員 2 人で構成されている。



放射線生物学／分子疫学部研究員。（前列左から）京泉誠之（NIAID プロジェクト研究員）、林 奉権、楠 洋一郎（部長）、中地 敬（放影研顧問）、Evan B. Double（主席研究員）、濱谷清裕、（後列左から）吉田健吾、伊藤玲子、高橋規郎、梶村順子、今井一枝、丹羽保晴、多賀正尊

研究プロジェクトおよび最近の進捗状況

1. 免疫学研究

免疫系に対する原爆放射線の影響を免疫生物学研究と免疫ゲノム研究の二つのアプローチを用いて調べている。これら二つの研究では、それぞれ、主として原爆被爆者の免疫学的表現型と遺伝子型を調べている。これらの研究では、成人健康調査（AHS）における疾患発生に関連した

免疫生物学的反応やゲノム変異の評価を行っている。研究結果は、AHS 対象者における放射線関連疾患の機序を理解するだけでなく、そのリスク推定にも寄与すると考えられる。

免疫生物学研究

放射線被曝に関連して我々が AHS 集団で過去に認めた免疫学的変化については、以前に RERF Update (2010 年、第 1 号) に要約を述べた。¹末梢血リンパ球の数や機能など、ほとんどの免疫学的表現型は放射線により変化するが、その変化の様態は加齢に関連した免疫変化と著しく類似している (図 1)。現在実施されている研究は、免疫系における放射線による変化の機序を明らかにすること、そして原爆被曝者における疾患と免疫学的変化との関連性を究明することを目指している。

放射線に起因する免疫老化

AHS 集団における免疫老化の表現型について蓄積されてきた研究結果に基づいて、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立てた。免疫系の加齢に及ぼす放射線の影響について多くの基礎的な生物学的情報を蓄積し、免疫の加齢とそれに関連する健康影響への放射線影響の証拠を提供するために、我々は米国国立アレルギー感染症研究所 (NIAID) との研究契約の下に日本の四つの研究所と米国の五つの研究所と 5 年間の共同研究を開始した。¹この研究プログラムは、免疫の加齢と機能低下に関する放射線影響とその機序を評価するという明確な目標を有し、次の五つのプロジェクトから構成される。すなわち、1) 造血幹細胞とその微小環境が T 細胞発生において果たす役割、2) T 細胞の応答性および機能における樹状細胞の役割、3) インフルエンザワクチン接

種に対する免疫応答性、4) 免疫能の総合評価システム構築のための免疫特徴の多変量評価、および 5) 胸腺の構造と機能に対する原爆放射線の影響、である。これらの研究プロジェクトは AHS および LSS の対象者から得られた生物試料に依存しており、すべてが放影研の臨床研究部、疫学部、統計部および情報技術部と緊密に協力して実施されている。

プロジェクト 1: 造血幹細胞 (HSC) に対する放射線被曝と加齢の影響

この研究では、年齢および放射線量との関係から循環 HSC プールにおける数・機能的変化を明らかにし、HSC に対する放射線被曝と加齢の影響を検討する。我々は放射線被曝が HSC の早期加齢を誘発し、その数を減少させるとともに自己再生能力を低下させ、その結果リンパ球産生能力低下を促進するという仮説を立てた。従って、AHS 対象者に関する研究の作業仮説は、年齢および放射線量に関連して以下の事象が生じるというものである。すなわち、1) 循環 CD34⁺ HSC の数の変化、2) DNA 損傷と老化表現型を持つ CD34⁺ HSC の頻度の増加、3) 原爆被曝者における循環顆粒球のテロメア長の減少 (これは原爆放射線被曝が造血系の加齢を促進するという仮説を支持する)、および 4) 循環 CD34⁺ HSC における T 細胞前駆細胞の頻度の減少 (これは原爆放射線被曝が T リンパ球産生の年齢による減少を促進するという仮説を支持する)、である。これらの作業仮説に關与する生物学的エンドポイントを評価するため、我々は幾つかの方法を開発した。CD34⁺ HSC は血液細胞中で非常に小さい集団であり、AHS 対象者から得られる血液量は限られているので、精度が高く、信頼できるアッセイの確立が必要であった。そのような方法の例として、HSC の造血コロニー形成能を

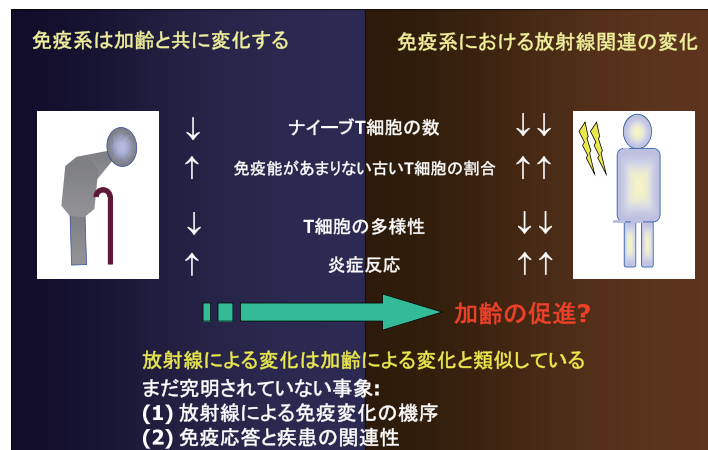


図 1. 加齢と放射線による免疫系の変化

評価するためのセルソーティング限界希釈法がある。これによって健康な研究協力ボランティアの循環 CD34⁺HSC 中の T 細胞および NK 細胞の前駆細胞の頻度が年齢に依存して変化するか評価することが可能となった(論文を作成中)。このアッセイ法が確立されたので、AHS 対象者に関する測定を 2011 年 7 月に開始した。この測定は 2013 年に終了する予定である。

造血系において放射線による加齢促進に関与する機序をよりよく理解するためには、ヒトに関する研究を適切な動物モデルシステムを用いた研究で補足する必要がある。放射線による障害発生後の造血系および免疫系の再構築の過程を調べるために、このプロジェクトでは幾つかのマウスモデルを用いる。これらのマウスモデルで検討すべき問題は、放射線被曝によって、造血機能、骨髄細胞およびリンパ球細胞の分化、炎症性反応およびゲノム安定性がどのように変化するか、ということである。骨髄間質細胞および胸腺上皮細胞に対する放射線と加齢の影響についてもマウスモデルを用いて解析している。放射線照射された宿主に再構築された血液リンパ球細胞の特徴と機能の解析では、ヒト血液細胞を保持している SCID-hu マウスを用いた検討も行う。このモデルは多数の原爆被爆者が受けた低線量放射線の影響の評価に有益と考えられる。² 動物実験は、放影研以外の共同研究者、すなわちスローン・ケタリング記念がんセンター、ジョージア大学、国立医薬品食品衛生研究所、および千葉大学の研究者により実施されているが、放影研の研究者とこれらの共同研究者との間で綿密な協議が行われている。

プロジェクト 2: 樹状細胞 (DC) およびその前駆細胞に対する電離放射線被曝と加齢の影響

この研究では、DC およびその前駆細胞に対する電離放射線被曝と加齢の影響を検討する。DC は病原体に対する第一次免疫応答の誘発のみならず適応免疫の調節に極めて重要であるので、放射線被曝者の加齢に伴う T 細胞応答およびホメオスタシスの障害に関与するかもしれない。従って、我々は原爆放射線被曝が、恐らく DC 集団を T 細胞抑制表現型に変えることにより、自然免疫および適応免疫に影響を及ぼすという仮説を立てた。従って、AHS 対象者に関する研究の作業仮説は、年齢および放射線量に関連して、1) 血中の従来型 DC (cDC) および形質細胞様 DC (pDC) の数の有意な変化、2) DC からの免疫抑制サイトカインの産生の増加、および 3) DC が T 細胞に対する免疫抑制影響に関与する遺伝子の発現レベルの増加が認められる、というものである。我々はデューク大学と協力して、カスタムのポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) アレ

イおよびサイトカインアレイを用いてヒト DC 機能の評価のためのマイクロアッセイシステムを確立した。AHS 対象者に関する DC 測定も 2011 年 7 月に開始され、2013 年に終了する予定である。放射線による造血系の損傷発生の後の自然免疫系および適応免疫系についての理解を深めるために、慶応大学および徳島大学の研究協力者によりマウスモデルを用いた実験も行われている。

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応答を増強させる方法の検討

この研究の主な目的は、AHS 対象者におけるインフルエンザワクチンへの免疫応答の観点から免疫システムに対する放射線の影響を評価することである。この研究においては、調査対象者の選定のために前向きなデザインを用い、主治医によるワクチン接種とワクチン接種前後の血液試料の収集を実施する。主なエンドポイントは、ワクチン接種前と 3 週間後での抗インフルエンザウイルス抗体価レベルの変化である。二次的エンドポイントは、インフルエンザワクチンにより刺激された血液の単核細胞における上清中のサイトカインと、炎症関連蛋白質およびこれらの蛋白質の mRNA 発現レベル、ならびにリンパ球サブセットおよび DC サブセットの表現型である。これらのパラメータと年齢および過去の放射線被曝線量との関係を解析する。アリゾナ大学の共同研究者により作成されたマウスモデルを用いて、生体での機序に関する研究も実施している。

2010 年に、調査対象者の参加率の評価と、アッセイ法の開発・検証のために AHS 対象者 50 人と所内の若年の研究協力ボランティア (対照者) を対象とする試行研究を実施した。広島市医師会と主治医の全面的な協力により試行調査は成功し、調査対象者の参加率も高かった。AHS 対象者 50 人と所内の若年の協力ボランティア (対照者) 20 人からワクチン接種前と 3 週間後に得られた血清を用いて抗インフルエンザウイルス抗体レベルを評価した。ワクチン接種後の A/H1N1 および A/H3N2 抗原に対する赤血球凝集反応抑制力価は AHS 対象者および若年対照者の大部分においてワクチン接種前よりも有意に高かった。リンパ球サブセットおよび DC サブセットのワクチン接種前後の頻度を測定したところ、ほとんどの細胞の頻度は接種前後で大きく変化していなかった。しかし、Th1 および Tc1 (Th2、Tc2 ではない) のワクチン接種後の頻度が増加したことは興味深い。AHS 対象者におけるワクチン接種後の cDC 頻度はワクチン接種前よりもわずかに低かった。また、AHS 対象者における cDC 頻度はワクチン接種前後で有意に変化しなかったが、若年対照者における

cDC および pDC 頻度も同様であった。

この試行研究に基づいて、2011 年度と 2012 年度に、AHS 対象者 300 人と所内の若年の協力ボランティア 20 人に対してワクチン接種本格調査を計画した。初年度の本格調査のための質問票を AHS 対象者 320 人に送付し、最終的に合計 157 人の対象者について、ワクチン接種本格調査のために計画されたすべての測定が実施された。これらの調査対象者の主治医合計 140 人からインフルエンザワクチン接種と接種前の血液収集に多大な協力を受けた。2012 年度には、2 年目の本格的調査を同様に成功裏に実施したい。

プロジェクト 4：加齢と放射線に関連したヒト免疫能の総合的評価システムの構築

この研究の目的は、年齢および放射線量の関数として個人の免疫状態および炎症状態を評価し、放射線被曝者における免疫系と体細胞突然変異に対する放射線の影響を予測するための総合的評価システムを構築することである。他に類を見ない放影研の免疫学研究では、長期的追跡調査によって原爆被曝者における種々の免疫パラメータを繰り返し観察している。この免疫学研究により、原爆放射線被曝の 65 年後においても、免疫系に有意な放射線関連の変化が被曝者に認められるかもしれない。従って、この研究においては、広島約 3,600 人の AHS 対象者に対する横断的解析を提案する。更にそのうちの 300 人について、免疫および炎症関連マーカーを繰り返し測定することにより縦断的解析も提案する。この 300 人の AHS 対象者から 10 年間隔で収集された 2 組の血漿試料について、抗体チップアレイを用いてバイオマーカーを測定する。同じ 600 件の試料から得られた DNA についてテロメア長アッセイも行う。得られた結果は、総合評価システムの構築のために使用する。

広島のアHS 対象者 1,520 人における血漿中の活性酸素種 (ROS) のレベルを測定した。細胞内 ROS アッセイシステムを用いて 1,600 件の血液試料について、血液細胞中の細胞内 ROS (H_2O_2 および O_2^-) レベルも測定した。Bio-Plex Pro サイトカインアッセイを用いて AHS 対象者 1,700 人における 27 種の血漿サイトカインも測定した。また、AHS 対象者 2,300 人におけるリンパ球サブセット頻度を測定した。予備解析では、血漿中の ROS レベルが放射線量の増加と共に増加することが示された。³ T 細胞サブセットにおける細胞内 H_2O_2 レベルは年齢や放射線量の増加と共に増加しなかった。検討したすべての T 細胞サブセットにおいて、細胞内 O_2^- レベルは年齢の増加と共に増加し、このような増加傾向は CD3 T 細胞、CD4 T 細胞、

CD8 T 細胞およびナイーブ CD8 T 細胞においては放射線量の増加と共に認められた。

この評価システムの構築と評価は統計部研究員と米国人の共同研究者 1 人が、高度な方法 (例えば、ベイジアン・ネットワーク) を用いて行う。この研究のためにインフォームド・コンセントの取得を開始した。すなわち、定期健診のために放影研を訪れた AHS 対象者から、提供された生物試料と過去の測定データをこの研究に使用することについて書面による同意を得た。インフォームド・コンセントの取得および入手した血液試料の測定は 2013 年に終了し、評価システムは 2014 年に構築される予定である。

プロジェクト 5：胸腺の構造および機能に対する電離放射線および加齢の影響に関する将来の解析の実施可能性についての研究

この研究の目的は、加齢および電離放射線被曝が胸腺の構造および機能に及ぼす影響についての解析を将来行うことが可能か否かを検討するために、放影研と広島大学病院で保存されている胸腺剖検試料の数と質を評価することである。原爆被曝者 (LSS 対象者) の胸腺剖検試料は、胸腺および胸腺退縮に対する加齢と放射線被曝の影響に関する研究にとって比類のない貴重な資源である。しかし、組織化学的解析や分子解析を用いて将来実施されるであろう包括的研究に使用できるような質の高い胸腺組織がどのぐらい入手可能であるかはこれまでのところ不明である。従って、この研究では、死亡時年齢・放射線量・性別に関するデータと臨床情報を含む広島放影研の原爆被曝者「組織アーカイブ」に記録されている LSS 剖検例について、胸腺試料の入手可能性と質を調査する。胸腺の上皮細胞分化に関与する特定のサイトカイン、ケモカインおよび転写因子のための定量的逆転写 (RT) PCR アッセイ、TREC アッセイ、ならびに CD1a 抗体による染色など、様々な組織化学的・分子学的アッセイに特定の代表的な試料が利用できるかどうか検討する。

現在までに、胸腺試料を有する合計 241 件の剖検例が同定された (死亡時年齢 70 歳未満 108 例、70 歳以上 133 例)。年齢、性別、放射線量、剖検までの時間 (死亡からの経過時間)、病理・臨床診断および治療歴などの、剖検例に関する疫学情報および臨床情報は放影研データベースと剖検報告書から得られた。組織化学的解析 (ヘマトキシリン・エオシン染色およびサイトケラチンに対する抗体を用いた免疫組織化学的染色) を特定の試料を用いて開始した。

免疫学的表現型と疾患

臨床研究部および統計部と共同で、AHS 集団における疾患発生および健康状態と免疫学的表現型との関連性を調べた。原爆被爆者における C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染の経過と肝繊維症の進行に関連したリンパ球表現型に関する理解を深めるために、AHS 集団の三つのグループ (HCV に持続的に感染している人 162 人、自然に治癒した人 145 人、および感染していない人 3,511 人) におけるリンパ球サブセットの割合を比較した。⁴ 年齢・性・放射線被曝線量について調整した後、HCV 持続的感染群において、その他の 2 群と比較して、末梢血 Th1 細胞および全 CD8 T 細胞の割合の増加と NK 細胞の割合の低下が認められた。また、HCV 持続的感染群における Th1 細胞の割合の増加は、血小板数の時間経過に伴う減少の促進 (肝繊維症の進行の促進) と有意に関連し、Tc1 細胞および NK 細胞の割合は肝繊維症の進行と逆相関していることが分かった。この研究によって、Th1 免疫は持続性の HCV 感染により強められること、また末梢血中の Th1 細胞、Tc1 細胞および NK 細胞の割合の測定が、肝繊維症進行の予測に有用であることが示唆された。

炎症およびゲノム不安定性

放射線により誘発されたゲノム不安定性が体内で持続したかどうかを調べるために、全身に X 線照射したマウスの末梢血における小核網状赤血球の数を調べた。⁵ その結果、2.5 Gy の X 線を照射したマウスにおいては、その 1 年後においても、小核網状赤血球頻度の有意な増加が認められた。この結果は、マウスの造血系において放射線照射のゲノムに及ぼす遅発性影響が生体内で長期にわたり持続し得ることを示している。

持続性炎症が炎症性サイトカインレベルの増加を介して放射線誘発ゲノム不安定性の要因となっているという仮説を検証するために、マウスの造血系における炎症とゲノム不安定性との関係を生体内で評価した。親マウスから造血細胞を移植された F₁ マウスでは移植片対宿主疾患 (GVHD) により持続性炎症が誘発された。GVHD F₁ マウスにおける小核網状赤血球の頻度と循環 TNF- α のレベルは有意に増加し、TNF- α レベルの増加を示す炎症がゲノム不安定性に関連するかもしれないことを示唆している。⁶

免疫ゲノム研究

疫学的調査は、がんおよびがん以外の特定の疾患の罹患率および死亡率の線量に依存した増加など、原爆放射線がヒトの健康に長期的影響を及ぼすことを明らかに示している。免疫ゲノム研究では免疫機能における個人差の

遺伝的基盤および放射線関連疾患の感受性に対する遺伝的特徴の影響を評価する。表現型と遺伝子型の関連性に関する解析では、原爆被爆者の保存生物試料および蓄積された免疫データを用いる。この研究から得られた結果は、原爆被爆者およびその他の被曝集団における放射線関連疾患の個人別予防に寄与する可能性がある。

発がん免疫関連遺伝子の多型

疫学的調査は、炎症に関連したがんの罹患率および死亡率に対して原爆放射線が長期的影響を及ぼすことを示している。原爆被爆者において炎症増加が一貫して認められてきたが、放射線発がんにおける炎症反応の役割は解明されていない。従って、この研究においては、発がんに対する免疫学的防御あるいはがんリスクを修飾するかもしれない炎症反応に関与すると考えられる分子をコードする遺伝子の多型に重点を置いて、放射線関連がんリスク、個人の遺伝的背景、および原爆放射線被曝の関係を調べる。この研究では四つの作業仮説を検証する。第一の仮説は、NK 細胞およびトール様受容体の遺伝子など、自然免疫に関連した遺伝子の多型の関与に関するものである。第二の仮説は、がんリスクが獲得免疫における個人差に関係し、HLA クラス I 遺伝子、HLA クラス II 遺伝子および非古典型クラス I 遺伝子に関連している、というものである。持続性炎症状態もがんに関連しているかもしれないので、第三の仮説は、個人の炎症反応が、サイトカイン、ケモカインおよびその受容体をコードする炎症関連遺伝子の多型に部分的に依存する、というものである。第四の仮説は、DNA 修復多型遺伝子および薬物代謝酵素遺伝子も放射線関連がんの感受性の個人差に関与しているかもしれない、というものである。東京大学の研究者と協力して、全ゲノム SNP (一塩基多型) アレイを用いてゲノム全体で染色体上の候補遺伝子座を調べ、免疫遺伝子を標的とする方法から得られた結果を確認する。

(1) 上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) 遺伝子の CA 反復数と肺がん⁷

原爆被爆者における肺がんリスクと EGFR 遺伝子の CA 反復多型との関連性を調べるために、AHS 集団において症例コホート研究を実施した。二つの対立遺伝子の CA 反復数の合計がそれぞれ ≤ 37 および ≥ 38 として定義される短い遺伝子型と長い遺伝子型に対象者を分けると、過去の放射線被曝により長い遺伝子型を持つ被爆者の肺がんリスクが有意に上昇していた。それに対して、短い遺伝子型のリスクは放射線量に伴う有意な増加を示さなかったため、高い放射線量においてはこれらの遺伝子型のリス

クを区別することはできなかった。

(2) 遺伝子と環境の相互作用を解析するための症例コホート研究デザインの評価

統計部と協力して、遺伝子と環境の相互作用を調べるための症例コホート研究のデザインと解析の従来の方法について検討した。⁸

(3) *IL18* 多型と結腸がん

IL18 のプロモーター領域に位置する二つの htSNP を構成する二つの主要なハプロタイプ対立遺伝子 (*IL18-AT* および *IL18-CG*) を同定した。AHS 集団における 210 人の大腸がん症例と 843 人の対照者について症例対照研究を行い、*IL18* ハプロタイプと放射線被曝の両方について大腸がんリスクの評価を行った。この研究により、以下の結果が得られた。すなわち、1) 放射線被曝により結腸がんリスクは有意に増加したが、直腸がんは有意に増加しなかった、2) ホモ接合の *IL18-CG* 対立遺伝子を持つ人は、少なくとも 1 個の *IL18-AT* 対立遺伝子を持つ人と比較して、有意に高い結腸がんリスクを示した、3) 遺伝子と放射線の顕著な相互作用が認められた (つまり最も高い放射線量区分 [>0.7 Gy] において、ホモ接合の *IL18-CG* 対立遺伝子を持つ人の結腸がんリスクが著しく増加した)。

(4) *IL10* 多型と胃がん

胃がんの全体的なリスクは放射線量と共に有意に増加したが、放射線被曝群と非被曝群の両方におけるこのリスクは *IL10* ハプロタイプによって大きく変化することが分かった。そこで更に、胃がんの遺伝的リスクが、異なる病型 (腸型とびまん型) において放射線量により修飾されるかどうか検討した。予備的研究では、腸型胃癌のリスクは *IL10* ハプロタイプにより変化するが放射線被曝によってはそれほど変化しないことが分かった。一方で、びまん型胃癌のリスクは放射線被曝により変化し、高い放射線量に限れば *IL10* ハプロタイプによっても変化することが分かった。

(5) *NKG2D* 多型と HCV 関連肝炎および肝細胞癌

NKG2D は、腫瘍細胞およびウイルス感染細胞に対して、NK 細胞における細胞介在性細胞傷害を引き起こす主要な活性化受容体である。我々は、以前に、染色体 12p 上のナチュラル・キラー遺伝子複合体領域に *NKG2D* ハプロタイプを同定した。二つの主要なハプロタイプ対立遺伝子である *LNK1* および *HNK1* は、それぞれ、NK 細胞活性の表現型として低活性および高活性に緊密に関連してい

た。⁹ 更に、*HNK1/HNK1* のハプロタイプは、*LNK1/LNK1* と比較して低いがんリスクを示した。⁹ また、フローサイトメトリーを用いて、732 人の原爆被爆者における末梢血液の NK 細胞および CD8 T 細胞上の、*NKG2D* 蛋白質の細胞表面の発現を評価し、*NKG2D* ハプロタイプと五つの htSNP の機能面での影響を検討した。¹⁰ NK 細胞上の *NKG2D* の発現は、*LNK1/LNK1* ハプロタイプ、*LNK1/HNK1* ハプロタイプ、*HNK1/HNK1* ハプロタイプの順で (図 2)、または各 htSNP についてメジャーホモ接合遺伝子型、ヘテロ接合遺伝子型、マイナーホモ接合遺伝子型の順で有意に増加した (傾向性検定 p 値 = 0.02–0.003)。CD8 T 細胞上の *NKG2D* の発現についても同じ傾向が認められた。この結果は、*NKG2D* ハプロタイプが NK 細胞および CD8 T 細胞における *NKG2D* 蛋白質の発現レベルと関連しており、その結果、ヒトにおける細胞傷害性反応に個人差が生じることを示している。

AHS 集団における持続性 HCV 感染例 134 人と HCV が感染排除された 107 人の対照者を選び、同集団における持続性 HCV 感染についての症例対照研究を行った。持続性 HCV 感染に対する *NKG2D* ハプロタイプの有意な影響が女性対象者にも認められ、男性対象者には認められなかった。HCV 感染排除率は、低い NK 細胞活性に関連した特定の *NKG2D* 対立遺伝子を少なくとも一つ持っている人 (43%) の方が、高い NK 細胞活性に関連した *NKG2D* 対立遺伝子を持っている人 (60%) よりも有意に低い (オッズ比 [OR] 3.7、95% 信頼区間 [CI] : 1.1–2.5)。肝細胞癌の症例コホート研究集団は、AHS 集団

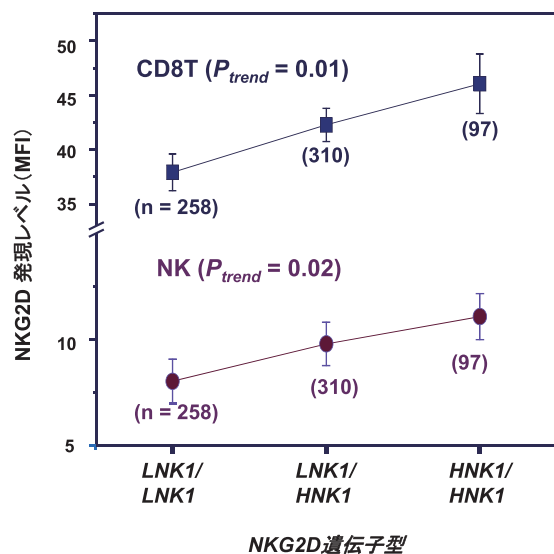


図 2. ヒト末梢血 CD8 T および NK 細胞集団における細胞表面 *NKG2D* 発現レベルに関連した遺伝子型

中の副次群 2,132 人および 115 症例から構成された。研究対象者を三つの被曝線量群（非被曝群、 <0.7 Gy 群、 ≥ 0.7 Gy 群）と二つの *NKG2D* ハプロタイプ群に分けると、低い NK 細胞活性に関連した *NKG2D* 対立遺伝子を少なくとも一つ持っており、被曝放射線量が最も高い人 (≥ 0.7 Gy) で肝細胞癌リスクが最も高かった（相対リスク 4.3、95% CI: 1.0–18.0）。

(6) DNA 修復遺伝子の多型、体細胞突然変異、およびがん赤血球グリコフォリン A (*GPA*) 突然変異アッセイは、突然変異原への曝露や造血細胞における遺伝子複製エラーによる突然変異から生じる赤血球突然変異表現型を検出できることが知られている。我々はこれまでに原爆被曝者の *GPA* 突然変異頻度は大きな個人差を示すこと、放射線量に依存して増加することを明らかにし、また前向きコホート研究に基づいて、放射線による突然変異頻度が高い人ほどがん罹患率が高くなることを示した。¹¹ 造血系において放射線による遺伝的障害感受性の個人差の原因となっている遺伝的多型について調べるために、AHS 対象者における様々な DNA 修復遺伝子の遺伝子型、*GPA* 突然変異頻度、および発がんの関連性について解析している。*p53BP1* ハプロタイプ (*GGC* 対 *TCA*) の回帰分析では、*p53BP1* ハプロタイプとがん罹患率との間に関連性は認められないが、*GPA* 突然変異頻度の線量反応曲線はハプロタイプにより有意に異なることが示された（論文作成中）。

糖尿病と *HLA* 関連遺伝子の多型

この研究の目的は、AHS 集団における糖尿病リスクに放射線と様々な遺伝的因子が及ぼす影響を調べ、糖尿病リスクと放射線量の有意な関連性が広島市の被曝者では認められるが長崎市の被曝者では認められない理由が、広島と長崎の被曝者における特定の遺伝子型の頻度の差によるものかどうかを究明することである。原爆被曝者に関する以前の調査では、放射線被曝と糖尿病リスクとの関連性は認められなかったが、1992–1994 年の AHS 対象者に関するデータでは、性・年齢・肥満度についての調整後、放射線と糖尿病に有意な正の関連性が広島については示されたが、長崎については示されなかった。この若干不可解な調査結果は、広島と長崎の集団における遺伝的差異を反映しているのかもしれない。我々の予備的研究結果は、放射線が持続的に免疫応答を低下させているかもしれないこと、また放射線と糖尿病の関連性が特定の *HLA* クラス II ハプロタイプを持つ一部の原爆被曝者に特に認められることを示唆している。上記の研究結果は、放射線が糖

尿病の発生に及ぼす影響は遺伝的背景により異なるかもしれないことを示唆している。¹² 我々は *DQA1* および *DRB1* 遺伝子型を同定し、711 人の糖尿病患者（広島 483 人、長崎 228 人）および 1,878 人の対照者（広島 966 人、長崎 912 人）における *HLA* 関連の遺伝的因子、糖尿病リスク、および放射線量の関係を解析した。特に、ハプロタイプが *DQA1*01:02-DRB1*15:01:01*、*DQA1*01:02-DRB1*16:02:01*、*DQA1*03:01-DRB1*04:05* あるいは *DQA1*05:01-DRB1*14:03:01* の広島の高線量被曝群は、非被曝群よりも有意に高い糖尿病リスクを示した（OR = 1.73/Gy、95% CI: 1.36–2.20）。また、*TP53 Arg72Pro* 多型に基づいて 1,260 人の対象者について遺伝子型を決定した。予備的研究結果は、*TP53 Pro/Pro* 遺伝子型を持つ広島市の被曝者における糖尿病リスクが放射線被曝により有意に増加したことを示唆している。

2. 腫瘍学研究

放射線被曝と発がんとの関係にかかわる機序の究明を目指して、特に甲状腺がん、大腸がん、および肺がんに重点を置いて、LSS 対象者から収集・保存されたがん組織における分子変化を解析している。我々の主な仮説は、放射線に被曝したがん症例に特定の遺伝的変化またはエピジェネティック変化が認められ、それらにより原爆放射線が様々な発がん経路に影響を及ぼすかもしれない、というものである。我々はまた、がんを含む加齢関連疾患のリスクを増加させる可能性のある加齢関連エピジェネティック変化に放射線被曝が影響を及ぼすかどうかを明らかにするため、血液細胞などの正常細胞におけるエピジェネティック変化を調べている。

長期保存組織試料を用いた分子解析のためのアッセイ法の開発

保存組織試料は後ろ向き研究における分子生物学的解析、特に原爆被曝者から長期にわたり収集されたがん組織試料の分子腫瘍学研究のための貴重な試料源である。しかし、ほとんどの外科組織試料および剖検組織試料は緩衝剤を含まないホルマリン固定・パラフィン包埋 (FFPE) ブロックとして長期間保存されている。このような条件下では DNA や RNA の質がしばしば劣化することが分かっている。保存 FFPE 組織試料から抽出された DNA および RNA の解析には、PCR を用いた増幅を成功させることが必須であるが、標的断片の PCR 増幅が成功せずしばしば問題が生じた。この問題を克服するために、DNA の PCR テンプレート活性を効果的に回復させるための DNA 抽出法を改善した。¹³ すなわち、ホウ酸バッファーで

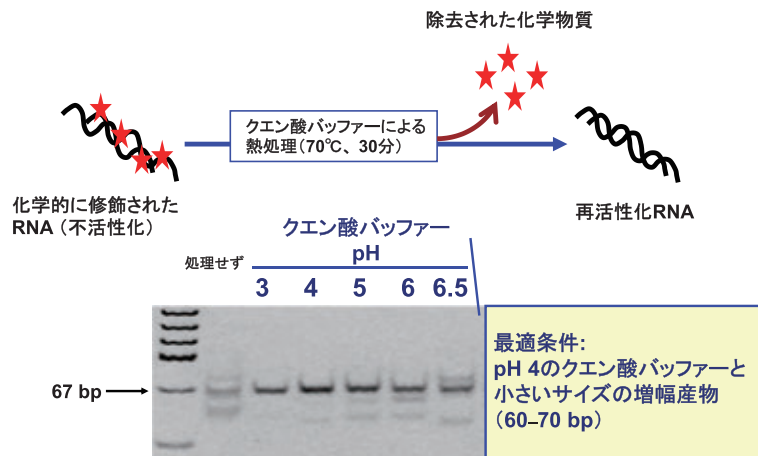


図3. リアルタイム RT-PCR の感受性の改善

DNA 試料を熱処理することで、91–152 bp の範囲の DNA 断片の PCR 増幅が成功した。また、RNA 化学修飾の除去および RNA テンプレート活性の回復により、保存 FFPE 組織から抽出された RNA の効率的な RT-PCR 増幅のためのより良い方法を確立した。¹⁴ すなわち、クエン酸バッファ (pH 4.0) を用いて長期保存組織試料から抽出された RNA の予熱を行った結果、RT-PCR の効率が有意に増加した。増幅産物の大きさを小さくすることにより、リアルタイム PCR およびリアルタイム RT-PCR の感受性が増加した (図3)。¹⁵

甲状腺がん研究

放影研における疫学調査の結果、1 Gy 当たりの甲状腺乳頭癌 (PTC) の過剰相対リスクは被爆者において顕著に高いことが分かった。^{16,17} チェルノブイリ事故以後の調査データも、甲状腺がんと放射線被曝が強く関連していることを示している。¹⁸ LSS 集団の成人期発生 PTC 症例における *RET*、*NTRK1* および *BRAF* 遺伝子の再配列、ならびに *BRAF* 遺伝子および *RAS* 遺伝子の点突然変異に関する我々の分子解析では、使用可能な PTC 症例すべてにおいて *RET*/*PTC* 再配列または *NTRK1* 再配列 (主に *RET*/*PTC*) を有する PTC 症例の相対的頻度は放射線量の増加と共に有意に増加したが、*BRAF* 点突然変異または *RAS* 点突然変異 (主に *BRAF*^{V600E}) を有する PTC 症例は有意に減少した。^{19,20} 既知の遺伝子変化を有する PTC 症例とは別に、「検出されない遺伝子変化」(*RET* 遺伝子、*NTRK1* 遺伝子、*BRAF* 遺伝子または *RAS* 遺伝子に変化が認められない) を有する PTC 症例の相対的頻度は放射線量の増加と共に増加する傾向を示し、放射線被曝後間もなくピークに達した後、急激に減少するという経時的変

化を示すことが分かった。²⁰ これらの研究結果は、検出されない遺伝子変化を有する一部の PTC 症例が、染色体再配列を有する PTC 症例と同様、放射線被曝と密接に関連しているかもしれないことを示唆している。

RET 遺伝子、*NTRK1* 遺伝子、*BRAF* 遺伝子および *RAS* 遺伝子に変化が認められない 25 例の PTC 症例 (被曝群 19 例、非被曝群 6 例) において、最近新しい型の再配列が認められた。すなわち、被曝群の PTC 症例 19 例のうち 10 例に再配列した *ALK* 遺伝子が認められたが、非被曝群の 6 例には認められなかった。²¹ 間質の少ない索状様の外観を特徴とする充実性・索状様構造が *ALK* 遺伝子再配列を有する PTC 症例 10 例中 6 例に認められたが、*RET* 遺伝子、*NTRK1* 遺伝子、*BRAF* 遺伝子または *RAS* 遺伝子のいずれかの変化の一つを有する PTC 症例 80 例のうち 11 例にそのような構造が認められた。²¹ これまでに、*RET* 遺伝子、*NTRK1* 遺伝子、*BRAF* 遺伝子または *RAS* 遺伝子に一つの変化を有する PTC 症例 45 例について *ALK* 遺伝子の再配列を調べたが、43 例には *ALK* の再配列は認められなかった。一方、この最初のスクリーニングでは、2 例が恐らく *ALK* 遺伝子の再配列も有することが示唆された。上記の結果は、*RET* 遺伝子および *ALK* 遺伝子の再配列のような染色体再配列が、放射線により成人期に発生する甲状腺がん重要な役割を果たすことを示唆している。

RET 遺伝子および *ALK* 遺伝子の再配列が主に高線量被曝に関連した PTC 症例に存在する理由を解明するために、電離放射線は *RET* 遺伝子または *ALK* 遺伝子の再配列を有する甲状腺細胞の増殖を促進するかもしれないという仮説を立てた。この仮説を検証するためには、将来試験管内照射実験を行うための初代培養マウス甲状腺上皮細胞を用いた発現ベクタートランスフェクションの開発が

不可欠である。初代培養におけるこのトランスフェクション・システムを改善することにより、再配列した *RET* 遺伝子および *ALK* 遺伝子の腫瘍形成能の評価を現在行っている。

大腸がん研究

大腸がんには、主に二つのタイプのゲノム不安定性が認められる。最もよく認められるのは染色体不安定性 (CIN) であり、染色体異常の蓄積によりこの遺伝的事象が生じる。もう一つは、塩基対のミスマッチの認識と修復に誤りが生じることによって引き起こされるマイクロサテライト不安定性 (MSI) である。更に、MSI を伴う鋸歯状ポリープ経路において、遺伝子変化により生じる MAP キナーゼシグナル伝達経路の恒常的活性化が初期の事象として認められる。最近では、CpG アイランドメチル化形質 (CIMP) 経路が MSI の主な原因とされている。従って、この研究においては、放影研に保存されている外科的および剖検大腸がん試料ならびに広島大学大学院医歯薬保健学研究科分子病理学教室からこれまでに入手した保存試料を用いて、上記の表現型に関連した分子事象を中心に検討を行う。MSI および CIN の状態および関連の遺伝子変化を、放射線量など病理疫学的因子との関連から評価している。試行研究では、放射線量中央値がマイクロサテライト安定例および低 MSI 例の放射線量中央値よりも有意に高い五つの高 MSI 結腸がん症例を同定したが、それらには Ras シグナル伝達遺伝子変化が認められた。²² 上記のデータは、放射線被曝が、*MLH1* 遺伝子および Ras シグナル伝達遺伝子における遺伝的变化およびエピジェネティック変化を通じて MSI に関連した大腸がんの発生に影響を及ぼすかもしれないことを示唆している。

肺がん研究

放射線被曝が肺がん発生に関連する遺伝的变化またはエピジェネティック変化の特徴に影響を及ぼすかもしれないという仮説に基づいて、1) 原爆被曝者における肺がんの分子学的特徴、および 2) 喫煙と放射線が肺がんに及ぼす複合効果について解析している。試行研究として、マイクロダイセクションした組織試料から抽出された DNA を用いて、非小細胞肺癌 (NSCLC) 38 例 (放射線被曝例 20 例、非被曝例 18 例) における *p53*、*p16* および *RASSF1A* の対立遺伝子不均衡、*p53*、*EGFR* および *K-ras* の突然変異、ならびに *p16*、*RASSF1A* およびレトロトランスポゾン LINE1 (ゲノム DNA 全体のメチル化のマーカー) を調べた。予備的結果では、非被曝群の NSCLC と比較して被曝群の NSCLC における *p53* 遺伝子の突然変

異頻度が高く、*RASSF1A* のメチル化レベルは低い、これらの差は統計学的に有意ではないことが示された。症例数を増やして更に解析を行うことを計画しており、研究計画書 (RP) が審査中である。

エピジェネティクス研究

我々のエピジェネティクス研究は、放射線が原爆被曝者におけるがんおよびがん以外の疾患に関与すると思われる加齢関連エピジェネティック変化に影響を及ぼすかもしれないという仮説に基づいて実施されている。放射線が DNA のメチル化状態に影響を及ぼし (例えば、性および組織に特異的に生じる全体的な DNA の低メチル化や *p16* プロモーター領域の高メチル化)、同様の変化が加齢に伴って生じることが知られている。従って、この仮説を検証するために、3 段階のアプローチを行う。すなわち、1) AHS 集団に含まれない健康な協力ボランティアの血液細胞における加齢の影響、2) AHS 集団における加齢関連エピジェネティック変化に及ぼす放射線の影響、および 3) AHS 集団における加齢関連疾患の生物学的リスクマーカーと放射線関連のエピジェネティック変化との関係について検討する。最初の二つの段階 (特定の血液細胞サブセットの標的遺伝子における加齢および放射線に関連した変化の同定) から得られた結果に基づいて、臨床研究部と緊密に協力し、最も有望と思われる疾患エンドポイントおよびバイオマーカーエンドポイントを選択する。

AHS 集団に含まれない健康な女性の協力ボランティア 48 人から得られた様々な血液細胞サブセットを用いて、第一段階の研究が実施されている。35 歳未満の 26 人の女性から成る若年群および 65 歳以上の 22 人の女性から成る高齢群において DNA のメチル化を比較した。ナイーブ CD4 T 細胞、顆粒球、末梢血単核細胞 (PBMC) においては、*MyoD*、*hTERT* および *TUSC3* のメチル化レベルは若年群よりも高齢群において有意に高かった。これらの 2 群は、ナイーブ CD4 T 細胞および PBMC における *HIC1*、*p16* および *RARB2* のメチル化状態に有意差を示したが、顆粒球にはこのような有意差は認められなかった。ナイーブ CD4 T 細胞および PBMC における LINE1 メチル化レベルは、若年群よりも高齢群で有意に低かったが、顆粒球ではこのような有意差は認められなかった。特定の遺伝子およびゲノムの全体的メチル化状態における高齢群と若年群の差は、加齢の影響に関連した DNA メチル化の有力なマーカーとなり得ることが分かったが、このような年齢の影響は血液細胞の種類によって異なるかもしれない。これらの予備的研究結果に基づいて、第 2 段階に関する RP を作成している。

3. 生物試料の収集と保存

原爆放射線の影響について、多くの異なるエンドポイントを用いて研究が行われ、測定技術は時間の経過と共に継続的に改善されてきた。更に、放影研のみで実施されている調査においては、固定集団、すなわち AHS 集団において一連のバイオマーカーについての反復検査が行われている。従って、現在評価を行うことができない影響について将来検討を行うことができるようになり、AHS 集団の経時的データに基づいて、放射線関連疾患についてよ

り正確なりリスク評価が可能になると予想される。このような理由から、当部の免疫学研究室では、以下に関する三つの進行中の RP に基づいて血液試料の収集と保存を行っている。1) 血液単核細胞の凍結保存、2) Epstein-Barr ウィルスによる B 細胞の形質転換および不死化リンパ球の凍結保存、および 3) 血液細胞と血漿の保存。図 4 に血液試料の収集、測定、および保存の概略を示した。

各試料提供者について、1バイアル当たり約 $2-5 \times 10^6$ 個の単核細胞が凍結保存されており、1992 年以降合計

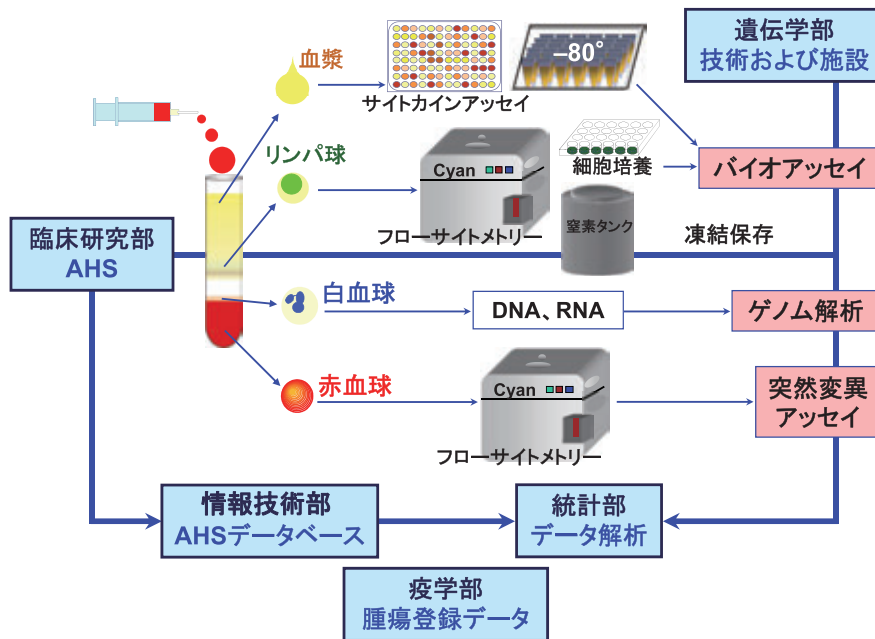


図 4. 免疫学研究における血液試料の解析と保存

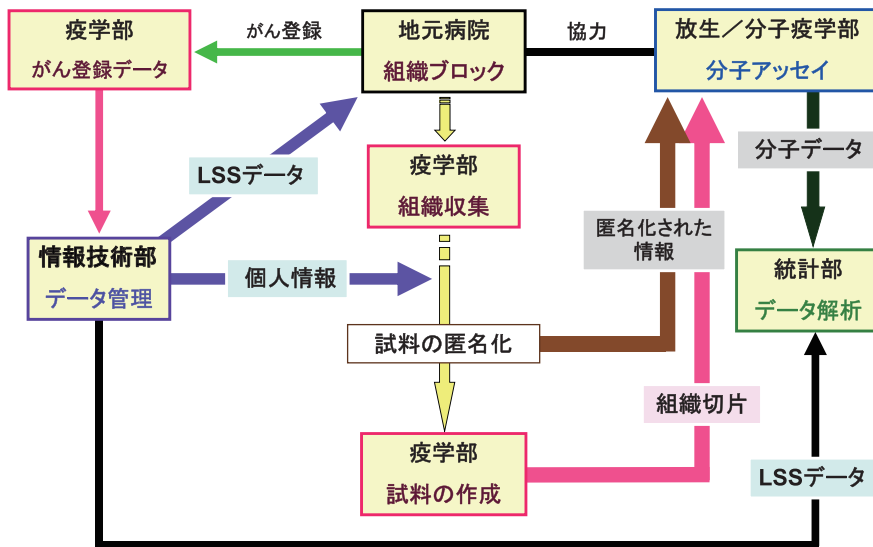


図 5. 原爆被爆者のがん組織試料（甲状腺がん）の収集と解析の流れ

9,000人のAHS対象者から収集された70,000バイアルの試料が保存されている。凍結保存細胞の生存能力は80%以上であり、解凍されたリンパ球は正常な表面抗原および免疫機能を示すことが確認された。2,700人の対象者から得られたリンパ球の不死化を目標とし、これを達成した。これまでに、9歳以下で放射線に被曝した拡大AHS集団の対象者を含め、AHS対象者から得られた30,000バイアルの血液試料を凍結保存した。14年間 -80°C でペーパーディスクに保存された血液試料から抽出されたDNAにPCR増幅を行った結果、試料の長期保存後もDNAに顕著な劣化は認められなかった。

我々の分子腫瘍学研究は、原爆被爆者のがん症例から系統的に収集・保存された組織試料に主として依存している。放影研の研究員のみならず地元病院の病理医がこのような研究のためのがん組織試料の収集に貢献しており(協力関係を図5に示す)、より包括的な組織試料ネットワークの構築が放影研により計画されている。

共同研究

当部は臨床研究部と協力して、AHS集団におけるバイオマーカー測定に関するデータおよび臨床情報を共有している。また、疫学部と協力して、大腸がん、肺がん、および甲状腺がんの病理試料の検討を行っており、統計部とは研究デザインおよびデータ解析において協力している。情報技術部は、当部の研究データと試料の管理を強力に支援している。また当部と遺伝学部は、動物施設および放射性同位元素使用施設、ならびにマイクロアレイやセルソーターなど最先端の設備を用いた実験において協力している。

免疫老化に関するNIAIDとの共同研究プロジェクト、ならびに広島大学、長崎大学および地元病院と協力して実施されている病理試料収集のほか、当部は国内外の多くの外部研究者と共に共同研究を実施してきた。例えば、東京大学および日本の国立がんセンターと協力して免疫ゲノム研究を実施しており、広島大学、長崎大学および米国国立がん研究所(NCI)と協力して分子腫瘍学研究を実施している。

将来研究

当部は、放射線関連疾患のより正確なリスク評価とこれらの疾患の予防および治療の改善のための基盤として必要な放射線健康影響の機序について理解を深める努力を継続する。

免疫生物学研究

放射線関連の免疫老化について更に検討するため、

NIAIDとの契約を更新して免疫加齢研究プロジェクトを拡大するよう努め、以下の研究を計画する。

- 1) 胸腺、骨髄、消化管関連リンパ組織、およびリンパ節など、LSS集団から得られたリンパ系臓器の剖検試料における分子・組織学的変化
- 2) AHS集団の経時的解析における加齢関連の免疫学的変化に対する放射線の影響
- 3) 放射線に起因する加齢関連疾患に関する免疫学的機序を理解するための動物モデルを用いた研究

免疫ゲノム研究

免疫ゲノム研究では、免疫生物学研究で決定された種々の免疫学的表現型と免疫関連の遺伝子多型との関連性の究明を続ける。症例コホート研究デザインを用いて、様々な放射線量レベルおよび遺伝子型について、がんおよびがん以外の疾患の相対リスクに関連する因子を検討する。免疫ゲノム研究を行うために以下のアプローチを行う。

- 1) 放射線関連疾患にかかわる遺伝子の同定のためのSNPアレイ解析
- 2) 免疫老化研究プロジェクトで開発された免疫評価システムへの遺伝子型データの統合

腫瘍学研究

腫瘍学研究においては、特に発がんにおける炎症の役割に注目して、放射線に起因する発がんの機序の研究を継続する。LSS集団の甲状腺がん組織、大腸がん組織および肺がん組織における分子変化の解析に加えて、以下のアプローチを行う。

- 1) 前がん組織における分子変化および組織学的変化
- 2) 遺伝子置換え細胞・動物を用いた試験管内実験および生体内実験
- 3) 臓器別の幹細胞および前駆細胞に対する放射線の影響の評価

エピゲノム研究

エピジェネティック変化とがんなどの放射線関連疾患との関係を究明するために、当部と臨床研究部の腫瘍学研究者と免疫学研究者はAHS対象者に関する以下の研究を共同で実施する。

- 1) 血液細胞集団における加齢関連エピジェネティック変化に及ぼす放射線の影響
- 2) 加齢関連疾患の生物学的リスクマーカーと放射線関連エピジェネティック変化との関係
- 3) T細胞免疫老化と関連したエピゲノム変化

参考文献

1. 楠 洋一郎、林 奉権、Douple EB、中地 敬。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。 *RERF Update* 2010; 21(1):12-22.
2. Wang C, Nakamura S, Oshima M, Mochizuki-Kashio M, Nakajima-Takagi Y, Osawa M, Kusunoki Y, Kyoizumi S, Imai K, Nakachi K, Iwama A. Compromised hematopoiesis and increased DNA damage following non-lethal ionizing radiation of a human hematopoietic system reconstituted in immunodeficient mice. (submitted)
3. Hayashi T, Morishita Y, Khattree R, Misumi M, Sasaki K, Hayashi I, Yoshida K, Kajimura J, Kyoizumi S, Imai K, Kusunoki Y, Nakachi K. Evaluation of inflammation status in atomic-bomb survivors with special reference to radiation and age effects. (submitted)
4. Yoshida K, Ohishi W, Nakashima E, Fujiwara S, Akahoshi M, Kasagi F, Chayama K, Hakoda M, Kyoizumi S, Nakachi K, Hayashi T, Kusunoki Y. Lymphocyte subset characterization associated with persistent hepatitis C virus infection and subsequent progression of liver fibrosis. *Hum Immunol* 2011; 72:821-6.
5. Hamasaki K, Imai K, Hayashi T, Nakachi K, Kusunoki Y. Radiation sensitivity and genomic instability in the hematopoietic system: Frequencies of micronucleated reticulocytes in whole-body X-irradiated BALB/c and C57BL/6 mice. *Cancer Sci* 2007; 98:1840-4.
6. Kusunoki Y, Hamasaki K, Koyama K, Imai K, Hayashi T, Martin PJ, Nakachi K. Increased DNA damage in hematopoietic cells of mice with graft-versus-host disease. *Mutat Res* 2010; 689:59-64.
7. 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; 30:2037-41.
8. Cologne JB, Preston DL, Imai K, Misumi M, Yoshida K, Hayashi T, Nakachi K. Conventional methods of case-cohort study design and analysis with application to a study of cancer and gene-environment interaction. (submitted)
9. Hayashi T, Imai K, Morishita Y, Hayashi I, Kusunoki Y, Nakachi K. Identification of the *NKG2D* haplotypes associated with natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer immunosurveillance. *Cancer Res* 2006; 66:563-70.
10. Imai K, Hayashi T, Yamaoka M, Kajimura J, Yoshida K, Kusunoki Y, Nakachi K. Effects of *NKG2D* haplotypes on the cell-surface expression of *NKG2D* protein on natural killer and CD8 T cells of peripheral blood among atomic-bomb survivors. *Hum Immunol* 2012; 73:686-91.
11. Kyoizumi S, Kusunoki Y, Hayashi T, Hakoda M, Cologne JB, Nakachi K. Individual variation of somatic gene mutability in relation to cancer susceptibility: Prospective study on erythrocyte glycophorin A gene mutations of atomic bomb survivors. *Cancer Res* 2005; 65:5462-9.
12. 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* 2003; 64:910-6.
13. Taga M, Eguchi H, Shinohara T, Takahashi K, Ito R, Yasui W, Nakachi K, Kusunoki Y, Hamatani K. Improved PCR amplification for molecular analysis using DNA from long-term preserved formalin-fixed, paraffin-embedded tissue specimens. (submitted)
14. Hamatani K, Eguchi H, Takahashi K, Koyama K, Mukai M, et al. Improved RT-PCR amplification for molecular analyses with long-term preserved formalin-fixed, paraffin-embedded tissue specimens. *J Histochem Cytochem* 2006; 54:773-80.
15. 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; 20:43-9.
16. 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* 1994; 137:S17-67.
17. 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* 2007; 168:1-64.

18. Astakhova LN, Anspaugh LR, Beebe GW, Bouville A, Drozdovitch VV, Garber V, Gavrilin YI, Khrouch VT, Kuvshinnikov AV, Kuzmenkov YN, Minenko VP, Moschik KV, Nalivko AS, Robbins J, Shemiakina EV, Shinkarev S, Tochitskaya SI, Waclawiw MA. Chernobyl-related thyroid cancer in children of Belarus: A case-control study. *Radiat Res* 1998; 150:349-56.
19. 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 Carcinogenesis* 2007; 46:242-8.
20. Hamatani K, Eguchi H, Ito R, Mukai M, Takahashi K, Taga M, Imai K, Cologne J, Soda M, Arihiro K, Fujihara M, Abe K, Hayashi T, Nakashima M, Sekine I, Yasui W, Hayashi Y, Nakachi K. *RET/PTC* rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose. *Cancer Res* 2008; 68:7176-82.
21. Hamatani K, Mukai M, Takahashi K, Hayashi Y, Nakachi K, Kusunoki Y. Rearranged anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) gene in adult-onset papillary thyroid cancer among atomic-bomb survivors. *Thyroid* 2012. (in press)
22. Nakachi K, Hayashi T, Hamatani K, Eguchi H, Kusunoki Y. Sixty years of follow-up of Hiroshima and Nagasaki survivors: Current progress in molecular epidemiology studies. *Mutat Res* 2008; 659:109-17.

追悼文 重松逸造博士を偲んで

理事長 大久保利晃



放影研設立 25 周年記念式典で記念講演をする重松逸造名誉顧問 (2000 年 11 月)

2011 年 4 月 8 日、生来お元気だった重松逸造先生が大動脈瘤の治療のため、東京の病院に入院され、大動脈瘤のステント挿入手術を受けられました。術後経過は順調でしたが、昨年 11 月頃から数回にわたり肺炎を繰り返され、これにより次第に体力の衰えが顕著となり、2012 年 2 月 6 日、ついに帰らぬ人となられました。

重松先生は大正 6 (1917) 年 11 月 25 日に大阪で生を受け、大阪・阿倍野の旧制大阪高等学校から東京帝国大学医学部へ進学されました。1931 年 12 月に同医学部ご卒業後、直ちに海軍の軍医に任官、巡洋艦球磨への勤務や海外基地への配属を経験されておられます。戦局が厳しくなった 1942 年には、激戦地の一つであったラバウルへ赴任され、そこで終戦を迎えられました。

終戦後の重松先生は、国立公衆衛生院 (現 国立保健医療科学院) 疫学部にて約 15 年間所属され、我が国の疫学黎明期における牽引役を果たされました。この間にアメリカへ留学、1955 年には、ハーバード大学大学院で公衆衛生学修士号 (MPH) を取得されておられます。その後、1962 年には金沢大学医学部に公衆衛生学教授として赴任され、そこで 4 年間に過ぎられた後、1966 年、疫学部長として再び国立公衆衛生院に戻られました。それから 1981 年に退官されるまでの 15 年間は、公衆衛生、疫学の専門家として、国の各種審議会委員、イタイタイ病、薬害スモン調査などの研究班長、学会の理事長などの要職を務められ、研究面のみならず国の政策決定にも重要な役割を果たされました。

国立公衆衛生院を退職後、1981 年 7 月に放射線影響研究所第三代理事長として着任されました。放影研の前身である原爆傷害調査委員会 (ABCC) によって設定された、原爆被爆者の固定集団を対象にした長期追跡調査は、世界的にも疫学研究のモデルと言われております。従っ

て、疫学の第一人者である重松先生のご経験と人脈が、ここで再び十分に活かされることとなりました。言うまでもなく、観察集団の健康情報と曝露情報の把握は、疫学研究の命とも言うべきもので、両者の精度が十分でない限り信頼に足る研究結果は導けません。放影研は、ABCC 時代から原爆の個人別被曝線量の推定に精力的に取り組んできましたが、重松先生は、疫学専門家としての信念に基づき、線量評価体系の集大成に強力な指導力を発揮され、被曝線量推定システム「DS86」を見事完成に導かれました。国際放射線防護基準は、この DS86 を用いた放影研のリスク報告に基づいて設定されていることは周知の通りです。また、ABCC が戦後の混乱期に設置されたことから、放影研に継承される頃には、立地をはじめとした研究所運営上の諸問題が山積みしておりました。重松先生は、着任早々に「放影研の将来に関するあり方検討会」を設けるなど、これらの諸問題の解決にもリーダーシップを発揮されました。

1986 年のチェルノブイリ事故を契機に、重松先生の放射線疫学分野におけるご活躍は国際的な場へと展開することとなりました。WHO (世界保健機関) 上級諮問委員会委員、ICRP (国際放射線防護委員会) 第一委員会委員、同 主委員会委員、IAEA (国際原子力機関) チェルノブイリ国際諮問委員会委員長など、多数の要職を歴任され、それらの業績は国際的に高く評価されています。

重松先生のこのような輝かしいご活躍の足跡は、数々の表彰歴などからもうかがえます。国内では、勲二等瑞宝



1997 年 6 月にワシントンで開かれた ABCC—放影研設立 50 周年記念シンポジウムに集まった歴代の理事と祝杯をあげる重松逸造理事長 (左から 5 人目)

章、結核予防功労賞、また国際的には、国際放射線防護学会 Sievert 賞、スウェーデン王立科学アカデミー・ゴールドメダル、ロシア科学アカデミー・チモフィーフ・メダルの受賞など、更にロンドン王立内科医学会フェロー、モスクワ高等教育科学アカデミー名誉会員、国際疫学会名誉会員への推挙などです。これらの受賞に際し、先生は「これは皆さんの右代表で頂いたものです」と言われ、常に関係者への配慮をされておられました。

1997年6月、4期16年間のご活躍に終止符を打たれ、惜しまれながら放影研を勇退されましたが、この時先生は既に80歳になられていました。しかし、その後も、重松

先生は名誉顧問として、いつも放影研のために心を砕いてくださり、また、学会などの講演や座長を積極的にお引き受けになり、更に、自ら執筆された本を出版されるなど、最後まで疫学者としての意欲を持ち続けてこられました。

重松先生を失ったことは、我が国にとって、まさに「公衆衛生の巨星墜つ」とも言うべきことですが、重松先生は疫学、公衆衛生学を担う人材を多数育成され、そのご遺志は脈々として日本の公衆衛生で活躍する人脈に引き継がれています。

私もその末席より、重松先生のご冥福を祈る次第です。

追悼の記

偉大なる遺伝学の先覚者

ジェイムス・フランクリン・クロウ先生

ウィスコンシン大学遺伝学部

(1916年1月16日 - 2012年1月4日)

元 放影研研究担当理事補 阿波章夫

(元 遺伝学部長)

つい最近、私たちは非常に悲しい知らせに接した。その知らせをここに報告することは、私にとって痛恨の極みと言わざるを得ない。その知らせは、放射線影響研究所の前身の ABCC (原爆傷害調査委員会) 時代から今日に至るまで、放影研の調査研究を全面的に支持され、私たちを常に励ましてこられた遺伝学の泰斗ジェイムス・クロウ先生が本年初頭、96歳の誕生日を眼前にして逝去されたことである。ここに謹んで哀悼の意を表する。

クロウ先生は遺伝学の分野では集団遺伝学と呼ばれる新分野を開拓された方であり、クロウ先生の教え子は世界中に居られる。特に日本ではクロウ先生の警咳に接した遺伝学者が輩出し、日本における人類遺伝学のリーダーの多くはクロウ先生の門下生である。クロウ先生の有名な著書の一つに「Genetic Note」(Burgess Publishing Company, Minneapolis, Minnesota, USA) という小冊子があるが、これは学生のテキストとして書かれた名著である。クロウ先生の日本人門下生の手によって、「遺伝学概説」の題名で翻訳されている。翻訳の労を取られた方々は日本の錚錚たる遺伝学者であり、その多くは国立遺伝学

研究所で研究に携わってこられた方々でもある。

集団遺伝学は、メンデルに始まる古典的な遺伝学を更に大きく飛躍させた概念に基づき、時限・空間的な要素を加えて動植物の相互関係と、遺伝・進化現象の分析・解明の学域に属する。メンデルの遺伝法則の価値は今も損なわれることはないが、メンデルの法則の概念を更に拡張され、研究の可能性もまた広げられたのはクロウ先生と、先生に追隨する教え子たちの努力に負うところが非常に大きい。

学問ばかりではなく、クロウ先生はピアノ演奏では名人であり、ウィスコンシン州マディソン市の交響楽団の一員という多芸多才の方であった。

私自身は長年にわたって細胞遺伝学(染色体研究)に携わり、定年まで人類遺伝学の分野に深くかかわってきた。





1975年のCrow委員会に際して、James F. Crow 博士(左)と阿波章夫博士

特に、原爆放射線被曝による遺伝影響の調査が主題であったが、その間、クロウ先生からの絶え間ないご援助と激励を頂き、今日に至った。

私事にわたって恐縮だが、以下は、私にとって忘れられない思い出である。

1975年2月のこと。組織再編後の新

研究所(現在の放影研)における調査研究課題を策定するための委員会—いわゆるクロウ委員会(Crow Committee)—が開催された。そこで発表した私は先生のお褒めの言葉を頂いた。ABCC年報1975-1976には、「非常に成功している細胞遺伝学的調査を継続し、必要に応じて専門職員を

増員すること(The highly successful cytogenetics program be continued, with an increase in scientific personnel as needed)」、という過分の推薦文を頂いた。私はクロウ先生と同じ人類遺伝学という共通の土台に立っていたことが私に幸いした、と思う。

怠慢な私だったから、クロウ先生の期待通りの仕事をしてきたか、と気懸かりだったが、私としては最善の努力を傾注したつもりだ。研究者とは、今日は「花形」でも、明日は「六日の菖蒲」になる。研究者は、見えない将来のために、明日なき戦いをする生き物である。

私からクロウ先生への追悼文も終わりに近づいた。以下の言葉を、クロウ先生および先生のご遺族(ご子息のFranklin C. Crowさんとご令嬢のLaura J. CrowさんとCatherine Rasmussenさん)に捧げ、この拙文を終わりたい。

Thank you, Jim. Thank you indeed. —Akio

追悼文

シーモア・ジャブロン氏

(1918年6月2日 - 2012年4月9日)

主席研究員 **Evan B. Double**

ABCC-放影研の基礎を築いた伝説的人物であるSeymour Jablon氏が2012年4月9日に93歳で逝去されました。この研究所の調査研究に最も大きな影響を与えた人物を片手で数えるとすれば、Jablon氏は最も影響力の大きい人物の中に含まれることでしょう。米国学士院学術会議医学部医学統計調査室の研究員として、Jablon氏は、「ABCC調査プログラム評価のための特別委員会」(委員長であったThomas Francis博士にちなんで「フランシス委員会」として知られるようになりました)の3人の委員の一人として1955年10月に初めて日本に派遣されました。フランシス委員会の報告書である「ABCC統合研究計画」は、調査を実施し原爆放射線の後影響を調べることを目的に安定した条件下で固定集団に関する長期的縦断調査のための基本的な方針を確立しました。この報告書は56年以上にわたり研究プログラムの推進と成功に大きく貢献し、現在まで継続されている寿命調査と成人健康調

査の基礎を固めました。調査集団の選択とその規模の根拠は当時画期的なものでした。

Jablon氏は、1957年に広島で、また1958年に長崎で開始された腫瘍登録、および1973-1974年に開始された組織登録の計画と推進に専念しましたが、

これらは日本で最初に確立された腫瘍・組織登録となりました。統合研究計画の一部でもあったこれらの登録は、原爆被爆の後影響に関する調査に貢献しただけでなく、広島・長崎の医療対策の向上にも貢献しました。

Jablon氏は、統合研究計画の設定に参加した後、1960-1963年および1968-1971年の二度にわたりABCC統計部長(疫学と統計部門を含む)として勤務しま



した。彼は統合研究計画の実施に関与したのみならず、同部の管理・研究活動を直接指導・指揮しました。また、1962年には ABCC で最初のコンピュータ・システムを導入し、研究データの表計算と解析を大幅に強化するために米国で開発された多くのユーティリティ・プログラムを入手しました。Jablon 氏は、米国学士院学術会議の医学統計調査室 (MFUA) の副室長 (1963 - 1968 年および 1971 - 1977 年) および室長 (1977 年以降) として、ABCC 調査プログラムの管理・運営に対する強力な支援と助言を続けました。

1975 年 4 月に、Jablon 氏は ABCC の放影研への組織再編に米国政府の交渉団の一員として参加し、現在の放影研の真の創設者の一人として重要な役割を果たしました。彼はまた、1975 年に来日した、James Crow 博士を委員長とし 6 人の委員から成る「ABCC の科学的検討に関する委員会」の一員でもありました。この委員会は ABCC の放影研への移行のための調査プログラムに関する詳細な指針を策定しました。1987 年 10 月 2 日に Jablon 氏は、39 年間にわたる目覚ましい業績に終止符を打ち、米国学士院学術会議を退職しましたが、米国国立がん研究所放射線疫学部門の専門官として放影研を支援し続けました。また、1991 年 7 月 1 日から 1996 年 6 月 30 日まで放影研理事会のメンバーとして 5 年の任期を務めました。原爆放射線の医学的後影響に関連して、日米両国の科学者交流と研究交流に長年尽力した功績から、1987 年 4 月 29 日に天皇陛下より勲三等瑞宝章を授与されました。

Jablon 氏は優れた統計学者として記憶されるでしょう

し、また社会的で温かな性格であることでも知られていました。Jablon 氏は強い意志と前向きな実行力の持ち主でした。彼の人柄と洞察力は米国で高く評価されました。彼は米国で放影研の運営に必要な資金と物資の獲得に多大な努力を傾注しただけでなく、調査プログラムの質を向上させるため、米国の優秀な科学者を放影研の理事および研究員として採用しました。Jablon 氏は多くの業績を挙げるとともに、彼を知る恩恵に浴した多くの人々の人生に有益な影響を及ぼしました。



二世代の統計部長、Seymour Jablon 氏 (左) と Dale Preston 博士 (ワシントンで開催された Beebe シンポジウム 2002 の会場で)

定年退職に当たり

遺伝学部長 児玉喜明

私が初めて広島を訪れたのは 1979 年の学会出席の時でした。当時はアルバイトをしながら北海道大学の染色体研究施設 (旧牧野研) で研究生をしており、ネズミの染色体か何かの研究発表をしたように思います。その時はまさか広島に来ることになるとは思っていませんでした。染色体研の佐々木本道教授から放影研での就職の話があったのはその年の暮れのことです。年が明けて、放影研でセミナーをすることになりました。これはいわば正式入所前の最終試験のようなもので、この伝統は今でも続いていま

す。放影研でのセミナーは通常は英語ですが、英語が不得手な私は日本語で発表させてもらいました。その時、同時通訳 (確か頼近健二さんだったと思います) がついたのには、すごい所だと正直驚きました。当然ですが、こんな経験は初めてでした。その日の夕方、阿波章夫先生に食事に連れて行っていただき、その後カープの試合を内野席で見せてもらいました。初めて見る生のプロ野球、最後に出てきたピッチャーがああ江夏豊だったのを今でも覚えています。セミナーの方はそれでも何とか合格点には達し

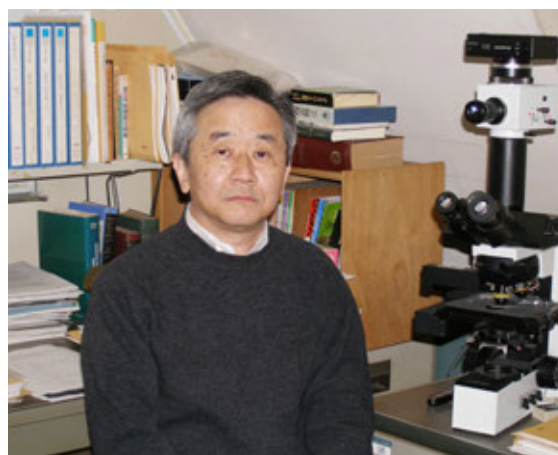
たようで、1980年7月から細胞遺伝学研究室に正式採用になりました。

入所当時は、研究室の研究者の中では私が一番の若手で、以来20年ほどはずっと“若手”を続けることになりました。その後新たな“若手”が入ることで、私も次第にベテランに分類されるようになりました。振り返るとあつという間の31年と5カ月でした。良い先生と良き先輩、優秀な後輩に、よくサポートしてくれた技術員や庶務の皆さん、実に多くの方々にも恵まれた30年だったと思います。これは感謝しても感謝しきれぬものではなく非常に幸運だったと思います。一人一人の名前は挙げませんが改めて皆様にお礼を申し上げます。

放影研の細胞遺伝学研究室にはそのOBも含めると8人の北大・染色体研出身の研究者がいます。これは、その当時、国内で染色体研究をしているラボがほかになく、人員の補充が常に北大からになったためです。人呼んで北海道マフィア。阿波先生が第1号で私がしんがりの第8号です。研究室の草創期である1960年代後半に、阿波先生たちの努力により、被曝線量を推定するためのギムザ法による安定型染色体異常の検出法が確立されました。この検査は1990年代にFISH法に引き継がれ、現在に至っています。これらの調査結果は原爆放射線のヒトへの健康影

響を調べる上で重要なものとなっています。これは先輩たちが敷いたレールの方向性が正しかったことを示しており、その後を歩かせてもらった後輩として大変感謝いたしております。

いったんは定年で区切りを付けましたが、今後も任期付研究員として、もうしばらく放影研にお世話になります。これからは、これまで放影研で得ることのできた知識や技術を、しっかり次の世代に伝えることで少しでも恩返しができると思っています。



早期定年退職をして

広島・前臨床研究部長 藤原佐枝子

本年3月に早期退職をし、4月から、広島原爆障害対策協議会（原対協）健康管理・増進センターの副所長として、原爆被爆者や住民の方々への健康診断を行っています。

私は、1979年に放影研に入所しました。放影研に入ってから、本当に恵まれていたと思うことは、多くのすばらしい先生や職員の方々に出会えたことです。入所した当初、夜遅くまで実験を手伝ってくださった方（入所当時は免疫の実験をしていました）、仕事を越えて何かと相談に乗っていただいた方などなど、退職されて時間が経ちますが、今でも、お兄さん、お姉さんのような存在です。入所して2年後に重松逸造先生が理事長として着任され、しばらくして、児玉和紀先生が米国の留学から帰られ、細田裕先生が臨床研究部の部長として来られ、同部が活気付いてきました。それまでは、臨床部（1985年3月末までの同部

の名称）は健診をしていけばよいという雰囲気があったのですが、研究をする部になり、私も、免疫の指標と被曝の関係や副甲状腺機能亢進症と被曝の関係などについて幾つかの研究を行いました。重松先生のご指導の下に、放射線被曝と加齢の研究の一環として、骨粗鬆症と認知症の疫学研究も始まりました。重松先生には、日米の骨粗鬆症研究のリー



ダー的な先生方をご紹介いただき、年齢・実績に不似合いな会議への出席や学会シンポジウムなどでの発表の機会も与えていただきました。また、徐々に、骨粗鬆症研究をされている臨床の先生方にも、疫学の重要性や放影研の調査のすばらしさを知っていただき、高価な機械の貸与や数々のご支援を頂き、骨粗鬆症の疫学研究は、私のライフワークになりました。

放影研は宝の山と言われていますが、過去からずっと蓄積されてきたデータは、過去に勤められた先生や職員の方々の日々の努力の賜物です。私は、新入研究員に、たとえ、自分で収穫できなくても、種まきをしてくださいと言っていますが、私も、被爆二世臨床調査の立ち上げにかかわることができたことを誇りに思っています。被爆二世臨床調査の立ち上げは3歩進んで2歩下がるような日々でしたが、一緒に働いた方々は、仲間というより戦友のような気がしています。

副部長、部長になって、研究を考えていけばいい立場から、部の全体や将来を考える立場になりましたが、成人健

康調査 (AHS) 対象者に熱い思いを持って接している職員の存在自体が力強い支えでした。また、周りのスタッフには、心細やかな気配りでサポートしていただき、本当に快適に仕事ができたと深く感謝しています。

私は、広島生まれの広島育ちで、母親、祖父母が被爆者で、子どもの頃は、8月6日には祖父と妹と必ず原爆慰霊祭に行っていました。放影研では、AHSの方々のご協力で私は長い間好きな研究をさせていただきましたが、これからは、高齢になられている被爆者の方々の健康に役立つことが少しでもできればと思い、原対協へ移ることを決めました。

被爆者のためにという点では放影研も原対協も共通した基盤に立っていて、相互の関係が、今後、益々深まればと思います。これからもよろしくお願い申し上げます。

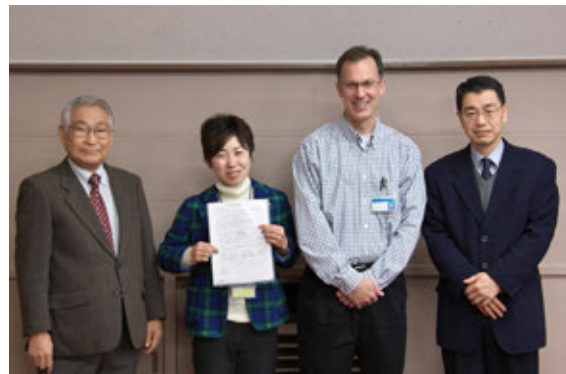
最後になりましたが、長い間、多岐にわたってご支援いただきました職員の皆様に深く感謝いたします。本当に、ありがとうございました。

学術論文原稿の受付番号 1,000 番に達する

放影研の研究員が発表用の論文原稿を作成した場合には、所内の研究報告書審査委員会 (SRRC) にそれを提出する必要があります。同委員会は論文原稿に「受付番号」を時系列的に付与し、予備審査を行う。予備審査においては、論文原稿は、所内の研究員2人と、放影研外および国外の研究所における専門家1-2人に送付される。著者は審査結果を受け取ると、質問や提案などに答える。この過程により、原稿の質が改善され、放影研の研究員には審査を経験する機会が与えられ、論文の受理率が高くなると思われる。

ABCCの記録によれば、この審査過程は1974年2月に学術原稿審査委員会が設立された時に開始された。最初の委員会には、Gilbert W. Beebe博士が7人の委員の1人として含まれており、議長は永井勇 ABCC 準所長代理であった。1975年に ABCC が放影研に改組された後も、受付番号の付与は継続された。2012年初めに、Evan B. Double SRRC 委員長は、受付番号が1,000番に近づいていることに気付いた。Double 委員長は、受付番号が1,000番の論文原稿を提出した著者に夕食をご馳走しようと決めた。Double 委員長はこのことを放影研の研究員に伝えな

いことにした (そして著者の人数が多すぎないように願った!)。2月2日に、「原爆被爆者の長期追跡研究」と題する原稿が疫学部の坂田 律研究員、Eric J. Grant 副部長および小笹晃太郎部長から提出された時、1,000番目の受付番号が付与された (写真参照)。発表された論文は *Maturitas* 誌 (72(2):99-103, 2012) に掲載されている。



受付番号 1,000 番の放影研学術論文承認用紙を手にする坂田 律疫学部研究員 (左から2人目) と大久保利晃理事長 (左端) および共著者の Eric J. Grant 疫学部副部長 (右から2人目)、小笹晃太郎同部長

承認された研究計画書 (2011年11月－2012年4月)

RP 1-12 原爆被爆者のがん手術試料保管システム構築に関する研究

小笹晃太郎、杉山裕美、早田みどり、安井 弥、有廣光司、藤原 恵、有田健一、西阪 隆、松浦博夫、中島正洋、重松和人、高原 耕、楠 洋一郎、片山博昭、陶山昭彦

寿命調査集団での固形がん罹患数は、最新の論文によると1958年から1998年にかけて17,448例と報告されている。このうち外科手術が必要な症例は、大半が広島・長崎の主要病院で手術を受けたと考えられる。その外科手術試料（パラフィンブロック）はこれらの病院で独自に保管されてきているが、保管が長年に及ぶこと、保管場所の確保が困難であることなどから、一部の病院では試料の廃棄を検討せねばならないといった事態も生じてきている。今後、寿命調査集団における放射線発がんの詳細な分子生物学的研究を含む病理学研究を行うためには、これらの試料を長期的に確実に保管する必要がある。本研究の目的は、広島および長崎における主要病院の病理医と共同で、原爆被爆者のがん手術試料保管システムの構築を行うことである。本システム構築のため、各病院に保管されている寿命調査対象者の手術試料の同定、保存状態、将来の研究への利用可能性などについて調査を行い、同定された試料については各病院に長期の保管を依頼する。各病院で保管困難となった場合には、放影研で保管することとする。なお、本研究計画書（RP）の研究協力者およびその所属機関に加えて、広島・長崎のその他の主要病院およびその病理医の本RPへの参加を要請する。保管試料に関するデータベースを放影研で作成・管理する。また、本RPでは、共同研究として保管試料を用いた研究を実施するに当たっての手順ならびに試料使用のガイドラインを定め、本RPの参加者はそれを遵守する。

最近の出版物

- Adams MJ, Grant EJ, Kodama K, Shimizu Y, Kasagi F, Suyama A, Sakata R, Akahoshi M: Radiation dose associated with renal failure mortality: A potential pathway to partially explain increased cardiovascular disease mortality observed after whole-body irradiation. *Radiat Res* 2012 (February); 177(2):220-8. (放影研報告書 9-11)
- Chen J, Kerr GD, Cullings HM: A comparison of organ doses between mathematical and voxel phantoms with the DS02 photon fluences. *Radiat Prot Dosimetry* 2012 (January); 149(1):49-55. (放影研報告書 22-11)
- Cologne JB, Grant EJ, Nakashima E, Chen Y, Funamoto S, Katayama H: Protecting privacy of shared epidemiologic data without compromising analysis potential. *J Environ Public Health* 2012 (February); Vol. 2012, Article ID 421989, 9 pages, 2012. doi:10.1155/2012/421989. Epub only (放影研報告書 2-06)
- Cullings HM: Recommended improvements to the DS02 dosimetry system's calculation of organ doses and their potential advantages for the Radiation Effects Research Foundation. *Radiat Prot Dosimetry* 2012 (January); 149(1):2-14. (放影研報告書 24-11)
- Cullings HM, Kawamura H, Chen J: Body and organ dimensions of the 1945 Japanese population used in dosimetry system DS86 and data available for an expanded series of phantoms. *Radiat Prot Dosimetry* 2012 (January); 149(1):35-42. (放影研報告書 23-11)
- Fattibene P, Wieser A, Adolfsson E, Benevides LA, Brai M, Callens F, Chumak V, Ciesielski B, Della Monaca S, Emerich K, Gustafsson H, Hirai Y, et al.: The 4th international comparison on EPR dosimetry with tooth enamel. Part 1: Report on the results. *Radiat Meas* 2011 (May); 46:765-71.
- Hida A, Akahoshi M, Takagi Y, Imaizumi M, Sera N, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Ida H, Kawakami A, Nakamura T, Eguchi K: Lipid infiltration in the parotid glands: A clinical manifestation of metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012 (February); 120(2):110-5. (放影研報告書 14-08)
- Imaizumi M, Sera N, Ueki I, Horie I, Ando T, Usa T, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, Tominaga T, Ashizawa K, Maeda R, Nagataki S, Akahoshi M: Risk for progression to overt hypothyroidism in an elderly Japanese population with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2011 (November); 21(11):1177-82. (放影研報告書 10-10)
- Kodama K, Ozasa K, Okubo T: Radiation and cancer risk in atomic-bomb survivors. *J Radiol Prot* 2012 (March); 32(1):N51-4. doi:10.1088/0952-4746/32/1/N51 (Special

- section: Selected articles from Proceedings of the International Expert Symposium in Fukushima: Radiation and Health Risks, 11–12 September 2011)
- Masunari N, Fujiwara S, Kasagi F, Takahashi I, Yamada M, Nakamura T: Height loss starting in middle age predicts increased mortality in the elderly. *J Bone Miner Res* 2012 (January); 27(1):138-45. (放影研報告書 2-11)
- 中村 典: 放射線の遺伝的影響。日本臨牀 2012 (March); 70(3):457-60.
- 中村 典: 放射線による発癌の考え方。 *Surgery Frontier* 2011 (December); 18(4):100-1.
- Nakamura N, Hirai Y, Kodama Y: Gamma-ray and neutron dosimetry by EPR and AMS, using tooth enamel from atomic-bomb survivors: A mini review. *Radiat Prot Dosimetry* 2012 (January); 149(1):79-83. (放影研報告書 26-11)
- 鎌石和男: 白内障—原爆被爆者調査より。日本臨牀 2012 (March); 70(3):441-5. (放影線障害)
- 鎌石和男、門前芳夫、岡本直正: 放射線の妊婦・胎児・小児への影響。日本臨牀 2012 (March); 70(3):451-6. (放影線障害)
- Ohishi W, Chayama K: Prevention of hepatitis B virus reactivation in immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Clin Exp Nephrol* 2011 (October); 15(5):634-40.
- 大石和佳、藤原佐枝子、Cologne JB、茶山一彰: 非 B 非 C 型肝癌リスクにおける放射線被曝と生活習慣の影響。 *消化器内科* 2011 (October); 53(4):453-8.
- 大久保利晃: 疫学調査: 広島・長崎の経験から福島へ。 *医学のあゆみ* 2011 (December); 239(10):995-1000.
- 大久保利晃: 放射線被曝によるリスク研究と防護基準。 *産婦人科の実際* 2011 (December); 60(13):2055-61.
- 小笹晃太郎: 広島・長崎の原爆放射線被ばくによる健康影響。 *農業と経済* 2012 (January); 78(1):53-60. (2012 年 1 月臨時増刊号)
- 小笹晃太郎: 放射線影響研究所のコホート研究。日本臨牀 2012 (March); 70(3):399-404.
- 小笹晃太郎: 広島・長崎における原爆被爆者の疫学調査。 *京都府立医科大学雑誌* 2011 (December); 120(12):903-11.
- Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, Sakata R, Sugiyama H, Kodama K: Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: An overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res* 2012 (March); 177(3):229-43. (放影研報告書 4-11)
- Sakata R, Shimizu Y, Soda M, Grant EJ, Sugiyama H, Pham TM, Hsu WL, Suyama A, Ozasa K. Recent RERF epidemiological studies of an atomic bomb (A-bomb) survivor cohort: Early onset of menopause observed among A-bomb survivor females. Nakashima M, et al., eds. *A New Challenge of Radiation Health Risk Management. Proceedings of the 6th International Symposium of Nagasaki University Global COE Program “Global Strategic Center for Radiation Health Risk Control.”* Nagasaki: Nagasaki Newspaper Publish; 2012 (March). pp 145-9.
- Sakata R, Shimizu Y, Soda M, Yamada M, Hsu WL, Hayashi M, Ozasa K: Effect of radiation on age at menopause among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2011 (December); 176(6):787-95. (放影研報告書 7-11)
- Satoh Y, Sasaki K, Shimoichi Y, Sugita K, Katayama H, Takahashi N: Copy-number variations observed in a Japanese population by BAC array CGH: Summary of relatively rare CNVs. *J Biomed Biotechnol* 2012 (January); Volume 2012, Article ID 789024, 10 pages, doi: 10.1155/2012/789024. Epub only (放影研報告書 8-11)
- Shore RE, Ozasa K, Suyama A, Fujiwara S, Akahoshi M, Cullings HM, Kodama Y, Kodaira M, Hayashi T, Hamatani K: Recent findings by the Radiation Effects Research Foundation on the health of atomic bomb survivors and their offspring. Nakashima M, et al., eds. *A New Challenge of Radiation Health Risk Management. Proceedings of the 6th International Symposium of Nagasaki University Global COE Program “Global Strategic Center for Radiation Health Risk Control.”* Nagasaki: Nagasaki Newspaper Publish; 2012 (March). pp 27-33.
- Takahashi I, Abbott RD, Ohshita T, Takahashi T, Ozasa K, Akahoshi M, Fujiwara S, Kodama K, Matsumoto M: A prospective follow-up study of the association of radiation exposure with fatal and non-fatal stroke among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki (1980–2003). *BMJ Open* 2012 (February); 2:e000654. Epub only (放影研報告書 13-11)