

目 次

RERF ニュース

第 36 回理事会	1
第 28 回専門評議員会	2
新理事長と新研究担当理事	4
スタッフニュース	4
臨床研究部国際審査委員会	5
線量改訂の現状	7
比治山で過ごした 10,000 日	8
阿波章夫	
放射線リスクと寿命：対照群が低線量のリスク推定に及ぼす影響	15
John B. Cologne, Dale L. Preston	
ポストシークエンス時代における多因子病と我々の現状	21
高橋規郎	
調査結果：AHS 検診ががん生存率に及ぼす影響	26
歴史的記述 1955 年：ヒロシマ日記と原爆乙女	27
Robert W. Miller	
Robert M. Heyssel 博士を悼んで	28
承認された研究計画書	29
最近の出版物	30

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平等に分担し、日本は厚生労働省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金が充てられている。

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

編集者：Donald Pierce（統計部）

実務編集者：井川祐子（編集出版課）

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

問い合わせ先：〒732-0815 広島市南区比治山公園 5-2 放影研事務局編集出版課

電話：082-261-3131 ファックス：082-263-7279

インターネット：update@rerf.jp

第36回理事会 広島で開催

第36回理事会が2001年5月26-27日に広島研究所の講堂で開催された。理事や監事のほか、厚生労働省(日本)やエネルギー省(米国)、学士院(米国)からのオブザーバーなど17人が出席した。理事会は通常年1回開かれ、放影研の運営上重要な問題について話し合われる。

第34回および第35回理事会議事録の承認に続いて、長瀧重信理事長より、「過去4年間のまとめ」、「現在の問題点」、「将来研究計画」の三つの報告があった。被爆二世健康影響調査については、全国被爆二世団体連絡協議会との合意に基づいて本格的な郵便調査が開始されたことが報告された。

長瀧理事長はまた、「運営委員会の在り方」、「主席研究員の在り方」、「将来計画」など三つの案件についても意見を述べた。将来計画では、他の研究機関との連携を推進する必要性を強調した。

Seymour Abrahamson 副理事長兼研究担当理事は、統計学プログラムの国際審査に基づく勧告を受け、大学の統計学プログラムとの連携や研究員の採用推進のための提案について詳しく説明した。続いて、前年度の研究活動や会計監査報告、平成13年度の実行予算、平成14年度の暫定予算などが審議され、すべてが承認された。

理事会は最後に、Burton G. Bennett 前国際連合原子放射線影響科学委員会(UNSCEAR)事務局長を理事長に、平良専純常務理事を副理事長に、田原榮一広島大学医学部名誉教授を常務理事に選出した。任期は、2001年7月1日から4年間である。

出席者

常務理事

長瀧 重信 理事長

Seymour Abrahamson 副理事長兼研究担当理事

平良 専純 常務理事

非常勤理事

Patricia A. Buffer 米国カリフォルニア大学バークレー校公衆衛生学部名誉学部長・疫学教授

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

Richard B. Setlow 米国ブルックハイブン国立研究所生

物物理学主任研究員/ニューヨーク州立大学ストーニー・ブルック校生化学・細胞生物学準教授(委任状提出)

有地 一昭 財団法人日本国際問題研究所評議員

熊取 敏之 財団法人放射線影響協会顧問(委任状提出)

大池 眞澄 前財団法人結核予防会理事長

監事

David Williams 米国学士院上級財政顧問

山崎 修道 前国立感染症研究所長

専門評議員

廣畑 富雄 九州大学医学部名誉教授

主務官庁

金山 和弘 厚生労働省健康局総務課原爆医療係長

James H. Hall 米国大使館環境科学技術参事官

Giulia R. Bisconti 米国大使館エネルギー省アジア地域代表

Evan Douple 米国学士院学術会議放射線影響研究委員会常任幹事

Catherine S. Berkley 米国学士院学術会議放射線影響研究委員会課長補佐

事務局

吉川 雅晴 事務局長

Richard D. Sperry 事務局参与

第28回専門評議員会 広島で開催

第28回専門評議員会が、2001年4月9 - 11日に広島で開催された。スタンフォード大学のDr. J. Martin Brown、九州大学の廣畑富雄博士の両評議員が共同座長を務めた。長瀧重信理事長およびSeymour Abrahamson 副理事長兼研究担当理事のあいさつに続き、臨床研究部、疫学部、統計部、放射線生物学部、遺伝学部の各部門より研究プログラムの概略説明が行われた。

概略説明のほか、以下の特別研究プログラムの報告も行われた。

乳がんの分子解析(放射線生物学部 平井裕子)

免疫学的ホメオスタシス(放射線生物学部 楠 洋一郎)

胎内被爆者集団に関する細胞遺伝学調査(遺伝学部門 児玉喜明)

マウスにおける突然変異の分子解析(遺伝学部門 浅川 順一)

DNA マイクロアレイ法の進歩(遺伝学部門 高橋規郎)

被爆二世の臨床調査計画(臨床研究部 藤原佐枝子)

成人健康調査における微生物感染(臨床研究部 箱田 雅之)

被爆二世郵便調査と被爆二世の死亡率(長崎疫学部 陶山昭彦)

肺がん、乳がん、肝臓がんにおける放射線の相互作用(疫学部 Gerald B. Sharp)

DS86 線量改訂(統計部 藤田正一郎、Harry M. Cullings)

閉経に対する放射線の影響(臨床研究部 山田美智子)

長崎の女性における自然閉経(統計部 和泉志津恵)

肥満度、血清コレステロール、収縮期血圧および閉経の役割(長崎臨床研究部 赤星正純)

専門評議員会は、放影研の中心的使命が、原爆被爆者における放射線の健康影響に関する調査研究であることを確認した。また、放影研が今後も最先端技術を用いた研究を遂行し、若い研究者にとって魅力あるものとするためには、疫学や臨床分野の研究のほかに、疾患の病因解明の研究が重要であることを認めた。主な一般的勧告およびそれぞれの勧告に対する放影研の対応を以下に要約した。

- 前回の専門評議員会に続き再び勧告されたのは、小グループによる「ブレーンストーミング」方式で討論を行い、研究員が研究目標について討議すること

である。(このような討論は部単位で開始または再開されており、放影研の長期計画を作成する上で役立っている。)

- 専門評議員会は今後、正式な審査を2年に一度だけ行い、同評議員会が開催されない年には、各評議員が放影研スタッフと非公式に意見を交換することとする。(理事会は、この勧告に関する決定を先送りするよう要請した。審査過程を再検討する可能性については、現在も議論が行われている。)
- 放影研の各研究員が自身の研究助成金を獲得する可能性について注意深く考慮すべきである。(放影研は先ごろ、文部科学省の研究助成金の申請資格を有すると認定され、13件の研究課題について科学研究費補助金[科研費]の申請を行った。そのうちの7件に対して科研費の交付が認められている。)
- 最初の調査終了後、被爆二世(F_1 調査を経時的なものとし、2年ごとに郵便による連絡や10年ごとに臨床調査を繰り返し行うことを検討すべきである。(これに関しては、臨床調査を10年より短い間隔で行うことを含め、極めて真剣に検討されている。)

その後、各研究部に対して多くの勧告が行われた。勧告の要約は以下の通りである。

放射線生物学部

博士号レベルの研究員を2 - 3人新たに採用する。動物飼育施設を改善する。成人健康調査(AHS)対象者から腫瘍組織、特に乳がんの組織を新たに収集し、早発および遅発乳がん組織における遺伝子発現のプロファイリングなど最新ゲノム技術を研究に利用する。放射線生物学部は、引き続きこの分野における専門知識・技術を開発し、これらの調査を遂行するために必要な共同研究を実施すべきである。

遺伝学部門

遺伝的变化を検出するための新しい分子学的技法に関連した専門知識・技術の向上を目指す現在の遺伝学部門の努力を支持する。若い研究員を短期採用し職員増員を図るべきである。放影研内外の他の研究者との共同研究を行う。問題解決、技術共有、研究上の新しい着想開拓のために、個々の研究テーマに関する複数部門のリトリートを開くことは有益かもしれない。遺伝学部門

は、データおよび試料の収集が適切に行われるように、 F_1 調査の計画および実施段階に関与すべきである。

臨床研究部

F_1 調査は、対象者に2年ごとに郵便で連絡を取る縦断的調査とし、10年ごとに本格的な継続臨床調査を行うべきである。現在休止中の調査やあまり進展が見られない調査は終了し、また、臨床研究計画(RP)の承認は期間を5年までと制限し、より長期に調査を継続する必要がある場合には進捗報告書を付けて再提出する機構を確立すべきである。臨床医および統計学者から成る臨床研究審査委員会を設立し、科学的な妥当性の面から臨床RPを審査すべきである。委員会には放影研研究員だけでなく外部の専門家が含まれてもよい。

疫学部

寿命調査(LSS)集団、胎内被爆者集団および F_1 集団の継続的監視は、放影研の使命遂行にとって不可欠である。がん患者の生存率が向上しているので、がん罹患率に基づく解析が死亡率解析よりも重要になっている。放影研が被爆者におけるがん罹患例のほぼ完全な評価を行うことを可能にしている現在の高水準の腫瘍登録を維持するために、放影研は引き続き広島・長崎両市の腫瘍登録に関与すべきである。広島・長崎両市の病院における被爆者のがん記録を採録する現行システムの維持が望ましい。郵便調査など、LSS集団に関する長年の

監視により得られた情報を調査すべきである。保存血清を用いた「ネステッド」症例-対照研究を実施するために臨床研究部と疫学部が協力することが望ましい。優れた学術仮説を設定し、このような研究でその検証を行うべきである。

統計部

評議員会は、先ごろ終了した統計部国際審査委員会の勧告を支持する。これらの勧告を受け、日本の統計学会に同部がよく知られるようになり、外国人だけでなく日本人の統計学者も放影研で採用できるよう更なる努力が必要である。将来少なくとも一人の統計学者を専門評議員会に含めるべきである。放影研データに適用可能な新しい統計学的手法の開発に一層努力すべきである。これには、低線量放射線被曝の健康影響を予測するための線量反応モデルの改良と、がん誘発の機構モデル作成の継続が含まれる。今後も放影研主要集団に関するデータ解析に重点を置き、その際には国際審査委員会の提案事項にも注意を払うべきである。これには、ランダム誤差を考慮に入れた被爆者補正線量の使用が含まれる。交絡・補正・解釈に関して、部内および放影研内で一層の討議が必要である。また、現在および将来の調査のために、データベースのデザイン・解析・アクセス・文書化について検討する監視委員会の設立についても今後討議する必要がある。

専門評議員

廣畑 富雄	九州大学医学部名誉教授 / 中村学園大学教授
中村 祐輔	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター長 (欠席)
佐々木 正夫	京都大学名誉教授 (欠席)
佐々木 康人	放射線医学総合研究所理事長
牛込 新一郎	東京慈恵会医科大学客員教授
J. Martin Brown	米国スタンフォード大学医学部放射線腫瘍学教室放射線生物学主任教授
Joe W. Gray	米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校実験医学・放射線腫瘍学教授 (欠席)
Gloria M. Petersen	米国メイヨ医科大学臨床疫学教授
Theodore L. Phillips	米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校医学部がんセンター放射線腫瘍学主任教授
Susan Preston-Martin	米国南カリフォルニア大学ケック医学部予防医学教室教授

新理事長と新研究担当理事

2001年5月26 - 28日に広島で開催された理事会において、長瀧重信理事長の後任としてDr. Burton G. Bennettが、新しい研究担当理事として田原榮一氏がそれぞれ選任された。研究担当理事の前任は副理事長兼務のDr. Seymour Abrahamsonであった。引き続き常務理事として2期目を迎えた平良専純理事は、副理事長に選任された。

この一連の選任は従来の慣習を完全に打破するもので、放影研設立以来Dr. Bennettが最初の米国人理事長、平良理事が最初の日本人副理事長、そして田原理事が最初の日本人研究担当理事にそれぞれ就任した。理事全員の任期は2001年7月1日から4年間である。

Dr. Bennettは長年にわたり国際連合原子放射線影響科学委員会(UNSCEAR)事務局長を務めた後、放影研理事長に就任した。UNSCEARは放影研の放射線および健康に関する調査結果を採用している主要機関の一つであるから、Dr. Bennettは放射線防護の分野における放影研の貢献度を維持・向上すべくリーダーシップを発揮するにふさわしい立場にある。Dr. Bennettは物理学の修士号をワシントン大学で取得後、ニューヨーク大学で環境衛生学の博士号を取得した。国連環境プログラムの仕事に伴い、Bennett夫妻はロンドンに10年間、その後Dr. BennettがUNSCEAR事務局長に就任したためウィーンに12年間滞在了。放影研理事長に就任する直前はニューヨークのエネルギー省環境測定研究所に戻り、勤務していた。

放影研理事長就任のため広島駅に降り立った夫妻は、待ち構えていたテレビ局のスタッフと記者から質問を受け、思いがけず驚くこととなった。こうして

Dr. Bennettはメディアが放影研初の米国人理事長に寄せる関心の程を知ることになった。

広島大学で病理学者として活躍した後、この度研究担当理事に就任した田原理事は地元から選任された最初の常務理事である。田原理事は専門として病理学における分子的手法分野の進歩に貢献しており、ゲノム研究の進化から派生してきた新しい研究分野について放影研でリーダーシップを発揮するにふさわしい人物である。広島大学を2000年3月で退官後、最近までカリフォルニア大学サンディエゴ校で客員教授を務めていた。田原理事は1968年より長年にわたり広島大学にあって、医学部附属病院病理部長、医学部長などを歴任している。また、若い時にはドイツのボン大学で2年間研究を積んだ経験もある。1992年の財団法人広島がんセミナー設立時には中心的役割を果たした。

厚生労働省に長年勤務した後、この度放影研常務理事として2期目を迎えた平良専純理事はこのグループの中ではベテランである。1997年に放影研理事に就任する前は、国際協力事業団(JICA)などで多くの役職を歴任している。

追記すべきこととしては、役員会の職務および研究上のリーダーシップを発揮すべき他の職務において、Charles Waldren 主席研究員が先に紹介した3名の理事を支援していくという点である。Waldren主席研究員は研究活動の大部分をコロラド大学保健科学センターで過ごし、専門は突然変異発生とDNA修復、およびそれらと遺伝的疾患との関係である。放影研主席研究員に就任する前は、コロラド州立大学獣医学部放射線科の教授を務めていた。

スタッフニュース

2001年7月、江口英孝研究員と今井一枝研究員が疫学部に着任した。両名とも中地疫学部長が所属していた埼玉県立がんセンターの出身で、同部長と共に放影研で分子疫学プログラムに参加する。江口研究員は東京工業大学において生命化学の博士号を取得し、今井研究員は東京都立大学において心理学の博士号を取得した。

遺伝学部の伊藤正博研究員は、2001年12月をもって

退職した。伊藤研究員は東京農業大学を1967年に卒業後、北海道大学の研究生となった。ABCCの遺伝学プログラムが開始されてまだ日の浅い1971年、伊藤研究員は阿波元顧問に続いて、北海道から長崎のABCCに研究員として入所した(Update 本号の阿波元顧問の記事参照)。伊藤研究員は20年間にわたり長崎で重要な役割を果たし、長崎の放射線生物学部が広島に統合されてからも広島研究所で勤務した。

臨床研究部国際審査

研究活動を高く評価し、疾患発生に関与する 修飾因子解析の更なる充実を要望

放影研の研究部門を審査するための第5回国際審査委員会が、2001年11月28日から30日まで広島研究所講堂で開催された。国際審査に関するブルーリボン委員会の勧告により、1997年から毎年研究部門の審査が行われている。今回行われた広島・長崎の臨床研究部の審査により、放射線生物学部、疫学部、遺伝学部および統計部を含む、すべての研究部門に関する審査の第一周期が終了した。

会議の冒頭に、Burton G. Bennett 理事長による開会のあいさつ、田原榮一研究担当理事による放影研の概要説明が行われた。引き続き、鈴木 元広島臨床研究部長より臨床研究部および成人健康調査（AHS）の概要説明が、更に赤星正純長崎臨床研究部長より長崎研究部の概要説明が行われた。その後、以下の研究発表が行われ、活発な討議がなされた。

被爆二世健康調査（藤原佐枝子）

長期縦断調査としての成人健康調査結果の解析手法
（山田美智子）

甲状腺疾患（今泉美彩）

微生物感染に対する炎症応答、免疫応答（箱田雅之）

被爆と糖尿病（藤原佐枝子）

被爆と老人性白内障（鎌石和男）

心臓血管疾患（赤星正純）

国際共同研究（Ni-Hon-San 心臓血管疾患比較研究、
Ni-Hon-Sea 痴呆比較研究）（山田美智子）

国際・国内共同研究（Ni-Hon 骨粗鬆症比較研究）（藤原佐枝子）

将来研究計画 Sicca症候群（飛田あゆみ[代・赤星正純]）

放影研コホート研究の将来（鈴木 元）

被爆者や被爆二世の方々とは直接接する唯一の部門である臨床研究部は、上記の各種研究プログラムの実施を通じて、被爆者および被爆二世の方々の健康保持および福祉に貢献してきた。臨床研究部はまた、放影研の他部門の調査研究に重要な臨床データおよび生物学的試料の系統的収集を通じて重要な役割を果たしている。同部は、とりわけ、非致死性の疾患に対する放射線影響を精力的に調査してきた。これらの研究成果は、毎

年20 - 30余の学術論文として主要な欧米学術誌および和文雑誌に掲載されている。

今後は、被爆二世健診の展開に加え、保存してきた生物学的試料を用いた研究を実施し、疾患の発症にかかわる新たな修飾因子および遺伝的特質の解析を行っていく方針が述べられた。

審査の最終日に Theodore L. Phillips 審査委員長が勧告の概略説明を行い、数名の委員がより詳細なコメントを付け加えた。後日受け取った詳細な勧告を以下にまとめた。審査委員会は臨床研究部がこれまで行ってきた研究の成果と発表論文を高く評価した。また、これまで以上に疾患発生に関与する修飾要因（交絡因子）の解析に力を入れるよう勧告した。最後に、長期にわたり蓄積されてきた放影研のデータおよび試料を疾患の原因解明研究に利用するよう方向が確立されれば、放影研は今後も世界的に重要な研究施設として認知されるであろうと述べて、研究陣を励ました。

後日受領した勧告の要約は以下の通りである。

- 放影研の研究計画審査委員会が提案された調査研究分野の専門知識を持たない場合、新規研究の最初の審査を拡大し、外部の審査委員を含めるべきである。
- 仮説と血液産物使用の優先順位を決めるための系統的戦略を決定すべきである。保存生物試料の使用には厳格な方針を設け、限られた試料の使用には国際的な審査を行うべきである。試料の分割は、分割して使用することが承認された場合にのみ行い、通常作業の一環としては行わない。
- 進行中の研究について放影研の委員会が毎年1回審査を行い、当該研究に資源を用いることが妥当かどうか決定するため、進捗状況を検討する。
- 臨床研究部は、がんの罹患率および転帰に対する多因子性影響についての研究により深く関与すべきである。
- 被爆二世調査は計画通りに最初の基準検診を行い、被爆二世集団に連絡を取るべきである。臨床的指標を改善しその数を削減するため、また将来の再検診で発生確率が高い事象に焦点を当てることができるようにするために、調査の開始段階で一般によく見

られる疾患の予想発生数を計算すべきである。対象者の受診率を高くするよう配慮しなければならない。仮説を立てた影響を確認するために調査の検定力を最大限にする努力をすべきである。

- ◆ AHSの縦断的な調査では、死亡診断書データに対する症例対照研究などといった指標の有効性の確認に更に注意を向けるべきである。
- ◆ 疾患の分類方式を標準化すべきである。
- ◆ 甲状腺研究は非常によいプロジェクトである。本プロジェクトを広島に拡大し、前臨床的甲状腺機能低下症の追跡調査を開始することを考慮すべきである。
- ◆ 感染因子の研究は、個々の因子が重要なのではなく、慢性的な炎症プロセスが心臓血管疾患および加齢全体においては非常に重要であるかもしれないということを示した。今後の調査では慢性的な炎症反応を誘発する機序に焦点を当てるべきである。
- ◆ 糖尿病に関する研究は大変興味深いのが、広島と長崎

の結果に見られる相違をHLA型決定により解明する必要がある。

- ◆ 放射線が加齢を促進することを示す上で白内障調査は非常に重要であるかもしれない。当該調査を完了させ、網膜撮影および蛍光眼底血管撮影を当該調査に加えることを考慮すべきである。
- ◆ 心疾患に関する研究では、代用マーカーではなく、コレステロール値など特定の生化学的リスク因子に専念すべきである。
- ◆ 骨粗鬆症研究は優れたプロジェクトである。今後の研究では、骨粗鬆症に影響を与える環境および生活習慣の因子ならびに日本人と白人の比較に焦点を当てるのがよいかもしれない。
- ◆ 国際的な研究プロジェクトは大変質の高いものであり、放影研の利益となっている。これを継続し、機会があれば拡大していくべきである。
- ◆ 臨床研究部と疫学部はより広範に協力すべきである。

国際審査委員会メンバー

Theodore L. Phillips	米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校医学部がんセンター放射線腫瘍学主任教授 (審査委員長、放影研専門評議員)
佐々木 康 人	放射線医学総合研究所理事長 (放影研専門評議員)
John Danesh	英国ケンブリッジ大学公衆衛生学研究所公衆衛生学・プライマリーケア部門部長兼疫学・医学教授
Donald R. Harkness	米国ウィスコンシン大学医学部名誉教授
岡 芳 知	東北大学大学院研究科内科病態学分子代謝病態学分野教授
折 茂 肇	東京都老人医療センター院長
上 田 一 雄	九州大学医療技術短期大学部教授
Lon R. White	ホノルル - アジア加齢研究所主任研究員 / 太平洋保健研究所神経疫学上級研究員 / 米国ハワイ大学アノア校看護学部・医学部教授

(敬称略)

線量改訂の現状

前号の放影研 Update において、DS86 線量推定方式に基づく原爆被爆者の放射線量推定値を改訂する理由、ならびにその時点における線量改訂の進捗状況について若干の情報を提供した。それ以後大きな進展があり、例えば2002年4月には日米合同原爆放射線量再評価実務研究者会議が広島で開催された。会議後に行われた記者発表の全文を以下に掲載する。

新しい線量推定方式の基本原則は2002年秋までに固まり、その後数カ月をかけて新方式の実施と最終報告書の作成が行われる見込みである。以下に示すように、線量推定値の全体的な変化の度合いは予想されたよりも小さいと思われるが、特定の側面について正確性に更なる向上が認められるであろう。例えば、長崎の工場内で高線量に被曝した多くの人々、および爆弾から比較的離れた地点で被曝したが地形による遮蔽を受けた両市の低線量被爆者についての遮蔽計算の正確性が大幅に向上するはずである。全体的に見て、改訂のあらゆる部分を極めて慎重に考慮することにより、線量推定方式の信頼性が高まるであろう。

2002年4月4日の記者発表の内容は以下の通りである。

原子爆弾の投下以後、原爆被爆者および放射線防護基準に関する国際機関は、正確な放射線量の決定のために原爆放射線量推定方式に依存してきた。原爆放射線量計算の技術の進歩ならびに放射化測定値を用いた計算値の検証能力の向上に伴い、線量推定方式は、T57D から T65D へ、そして現在の DS86 方式へと変更されてきた。

DS86 方式では、被爆者が受けた放射線の大部分を占めるガンマ線を正確に計算できることが広く認識されている。DS86の実施後、熱中性子放射化測定が行われ、得られた測定値がDS86による計算値とは異なるように思われた。中性子は合計線量のわずかな部分を占めるにすぎないが、線量推定方式が、すべての重要な詳細部分において正確であることを被爆者および放射線リスク評価関係者が確信できるようにするため、上記の不一致について検討することが重要であると考えられた。

DS86 実施後の 16 年間に、コンピュータの能力および測定技術において飛躍的な進歩が見られてきた。このような進歩により、1980 年代には不可能であった方法で、物質中の微量の放射化生成物の測定ならびに計算を詳細に行うことが現在可能になっている。過去 18 カ月間、このような新しい技術のすべてを駆使して、日米の原爆放射線量再評価実務研究班によって線量推定方式の全面的再評価が行われてきた。

日米の原爆放射線量再評価実務研究班は、4月3-4日に広島の放射線影響研究所で会議を開き、同実務班の活動を検討し、DS86に代わる新しい線量推定方式であるDS02のための最終的準備について討議した。これまでの広島・長崎の爆弾に関する最も詳細な再計算ならびにデータの広範な検討の結果、線量再評価の契機となった中性子の不一致を解消する方向が見出された。

放射線データおよびDS02の計算技術における変更、ならびに核実験データを用いた広範な検証が行われた。長崎の放射線推定が大幅に改善された。その結果、21キロトンおよび長崎市上空の高度503mが爆発の最も正確なパラメータであるというDS86に基づく結論が確認された。長崎の爆発に関連した計算の正確性が核実験で検証されたことから、長崎の計算が線量再構築の基準となった。DS02に基づく長崎の計算の改善によって、原爆から1,000-2,000mの距離でのガンマ線量は10%未満の増加となり、中性子は15-45%の減少となった。魚雷工場の作業従事者の遮蔽計算が大幅に改善された結果、これらの作業従事者の合計線量は20-40%減少した。

同様に広島のDS02に基づく計算も改善され、中性子の計算値と測定値の一致度がより良くなった。広島における高エネルギー中性子の放射化の新しい測定値は計算値の検証に特に重要であった。この一致度の確認のため、現在も測定による相互比較が行われている。DS02のための再評価により、広島の前爆の出力は15キロトン相当であるというDS86に基づく結論の妥当性が確認された。爆発高度を慎重に検討した結果、高度を約3%上げ600mにすると最も良い一致度が見られることが示された。この修正により計算値と測定値の一致度は大幅に向上するが、被爆者線量にはほとんど変化はない。爆心地から2,000m以内ではガンマ線量には変化はない。爆心地から1,500mまでは被爆者の中性子線量に基本的には変化はなく、それ以遠では若干の減少が認められる。

上記の通り、このような困難な測定と複雑な計算の不確実性の範囲内において、中性子とガンマ線について容認可能な一致が得られた。実際の側面については、DS02方式はDS86よりも正確ではあるが、被爆者の合計放射線量にほとんど変化はもたらさないであろう。しかし、DS02方式によって、被爆者の合計放射線量について以前よりも確実な基盤が得られるはずである。

採取された被曝試料の測定結果は線量評価に不可欠でした。試料採取に協力してくださった市民に感謝します。

比治山で過ごした 10,000 日

阿波 章夫

はじめに

1995年6月30日、規定により私は放影研を定年退職した。1967年1月16日付でABCCに採用されて以来28年半の在職である。正確には10,393日 ABCCに8年3カ月、放影研に20年3カ月である。この間、私は2人のABCC所長(Dr. George B. DarlingとDr. Reloy R. Allen)および3人の放影研理事長(山下久雄先生、玉木正男先生、重松逸造先生)の下で研究に参加したことになる。

私の職場が細胞遺伝学研究室だったことは幸せであった。多くの仕事仲間がここに集まり、そして去っていった。研究室のすべてを知る人は放影研にはもういない。私は関係者の一人として、歴史と呼べないにしても、一個人の研究体験記を残したいと思うに至った。幸いにもDr. Seymour Abrahamsonのご好意により、RERF Updateに掲載されるというので、筆を執ることにした。ここには私自身の記憶違いによる誤りが沢山あるに違いないが、言うまでもなくその責任はすべて私にある。

この記録は二部から成る。第一部は細胞遺伝学研究室の創設と成人健康調査集団に対する調査研究の経緯を、また第二部では遺伝学的調査(F₁調査)細胞遺伝学調査と遺伝生化学調査の概要を、調査研究の上でいろいろお世話になった多くの人々との交流を含めて回顧してみたい。

第1部 細胞遺伝学研究室の物語

1. プロローグ

本題に入る前に少々脇道に逸れる。私は1952年に北海道大学理類に入学し、1956年に同大学理学部生物学課程を卒業した。この4年間は二十世紀の生物学にとってエポック・メイキングとなる時期であった。1953年4月にはWatsonとCrickが「核酸の分子構造」に関する論文¹を、また1956年初頭には、TjioとLevanが「ヒトの染色体数」が疑いもなく46であることを証明した。²私の研究者としての生活が始まるのはこれ以後であるが、これら二つの重要な研究成果と関わりの深い仕事に携わってきたのも何かの因縁であろう。

大学院課程では私は哺乳類および人類細胞遺伝学を専攻した。別の項でも触れるが、私の指導教官であった牧野佐二郎教授(1906 - 1989年)はこの分野における

国際的な権威であり、熱心な指導により幾多の英才を育成された方でもある。

大学院では私はぐうたらな怠け者で、とても良い学生とはいえなかった。しかし、どんな人間にもどこかに取り柄はある。飽きっぽく気が短い性格の私だったが、顕微鏡観察だけは全然苦にならなかった。染色体を正確に描画し、分析することが私の特技となった。子供の頃から漫画を描くのが好きだったことと関連があるのかもしれない。この時期に忍耐力を身につけたのは、将来にとってプラスとなった。

2. ヒト染色体研究余話

A. 染色体とは*

染色体は細胞核の中にある糸状の小体で、その基本構造はDNAである。先に述べたように、ヒトには大きささまざまの染色体が46個あり、大きなものでも100分の1mm以下である。どの染色体にもどこか1箇所“くびれ(動原体)”が必ずあり、長さと共に動原体の位置が個々の染色体を識別する重要なマーカーとなっている。

染色体は細胞分裂によって増殖するが、分裂中期と呼ばれるごく短く限られた時期のみ観察される。だから、染色体を調べるには活発に細胞増殖をしている組織が必須となる。生体内で活発に増殖する組織は限られており、健康な人からそのような組織を入手することは至難である。ヒトの染色体研究が他の哺乳類よりも著しく遅れたのはそのためである。

1950年代に生物学の研究技術が著しく進歩した。体外に取り出した組織細胞を人工的に増殖させる組織培養法の普及、特にMoorheadらが開発したリンパ球培養法³は画期的な技法であった。わずか数ミリリットルの血液で済むこの技術によって、どの人でも研究の対象とすることが可能となった。

血液培養法のみならず、他の技術、例えば(1)細胞分裂阻害剤のコルヒチンを用いて分裂中期細胞を蓄積させる方法や、(2)染色体を一平面上に拡げる空気乾燥法⁴なども有力な技法となった。拡大した顕微鏡写真を用いた染色体分析法も定着した。これらの技術的進歩によって、染色体異常(異数性や構造異常)がある種の遺伝性疾患の成因であることが明らかとなった。例えば、ダウン症候群は染色体数47で、21番染色体が1個

多いためにさまざまな症候が発現する。

リンパ球染色体の研究技術は放射線研究にも応用された。1960 年秋、エディンバラ大学の研究グループは X 線治療を受けた脊椎性強直炎患者の末梢リンパ球染色体には、さまざまな染色体構造異常（二動原体染色体、環染色体、染色体断片および転座など）が観察されることを報告した。⁵更に2年後、放射線治療患者のリンパ球に見られる放射線誘発性染色体異常は長年月にわたって体内に残存することも確かめられた。⁶これらの報告は、放射線影響研究者の大きな関心と、広島・長崎の原爆被爆者に対する原爆放射線の影響調査が必要であることを喚起した。

B. 放射線照射による染色体異常とは

a. 染色体異常の形成

細胞分裂をしていない時（分裂間期）の染色体は糸状の塊になっている。この状態で放射線（あるいはいろいろな化学物質やウイルス感染など）を受けると、染色体の糸が切断される。通常は細胞の中にある酵素が働いて切断点は元通りに修復される。しかし、高線量を受けると、修復されないか（染色体切断）あるいは修復されても、それが別々の染色体に生じた切断点間の修復であれば、染色体の構造異常（交換型異常）が生じることになる。多くの実験結果から、放射線量が増えると構造異常の出現頻度が高くなること、および線量が同じでも放射線質（アルファ線、ベータ線、ガンマ線、X 線、中性子線など）が違くと異常頻度もまた変わることが知られている。

b. 染色体異常の種類

図1に示すように、同一染色体上に生じた2切断点間

の交換で環染色体と逆位が、また、異なる染色体に生じた切断点間の交換で二動原体染色体と転座（相互転座）がそれぞれ形成される。そのほかにも多くの種類の異常型があるが、ここでは省略する。

別の異常分類法がある。（1）は環染色体（環の形をしている）と二動原体染色体（動原体のくびれが2カ所ある）のグループと、（2）は逆位（動原体の位置が変わる）と転座（関係するそれぞれの染色体の形や長さが変わる）のグループである。前者は形が著しく変化しているので容易に識別できるプラスがあり、後者は逆に識別が難しく、熟練を要するというマイナスがある。その反面、環および二動原体染色体は形態的特異性が細胞分裂の障害となり、分裂の過程で失われていくから、被曝後の時間経過と共に頻度が低下する弊害がある。一方、逆位や転座にはそのような障害がないので、細胞分裂を何度経由してもその頻度が維持される。そのために、前者は不安定型異常（Cu 型異常）また後者は安定型異常（Cs 型異常）とも呼ばれる。

なお、染色体異常の種類や識別法については放影研のホームページに詳しく記述されているので参照されたい（www.rerf.jp/Gene/giemsas.htm）。

3. 研究室の誕生

最初のABCC遺伝学プログラムは、Dr. James V. Neel ほかにより開始された妊娠終結異常に関する調査（1948 - 1954年）であった。当時、染色体分析は初歩的な段階にあり、例えば、染色体の数も、TjioとLevanが1956年に報告²するまでは確定していなかった。ABCCの細胞遺伝学研究が充実してくるのは1960年代に入ってからであった（Dr. William J. Schullの本⁷を参照）。

図1 . 放射線照射で誘発される染色体異常の種類と分類

交換型異常		摘 要
染色体内交換	染色体間交換	
<p>環染色体+断片</p> <p>逆 位</p>	<p>二動原体染色体+断片</p> <p>相 互 転 座</p>	<p>不安定型異常 識別は容易。 しかし淘汰される。</p> <p>安定型異常 識別は困難。 しかし淘汰されない。</p>

1963 - 1964 年に Dr. Michael A. Bender と Dr. Ernest H.Y. Chu が ABCC を視察し、ABCC における染色体研究の可能性を検討した。二人は当時、米国オークリッジ国立研究所に所属する染色体研究のエキスパートであった。このような動きもあって ABCC 病理部の Dr. Richard E. Slavin らスタッフが染色体研究を開始した。その成果は広島ダウ症候群スクリーニング調査結果として報告されている。⁸

本格的な染色体研究が始まったのは 1965 年、Dr. J.H. Tjio の下で染色体分析を学んだ Dr. Arthur D. Bloom が ABCC に派遣された後である。病理部にあった細胞遺伝学研究室は臨床検査部に移り、Howard B. Hamilton 部長の管理下に入ることになった。

Dr. Bloom は長崎支所の鎌石昇太郎博士と共に、来所研究員の鎌田七男博士(広島大学、元原爆放射能医学研究所長)や井石哲哉博士(長崎大学、現長崎県医師会長)の協力を得て、成人健康調査(AHS)対象者と胎内被爆者の染色体調査を開始した。

広島・長崎の原爆被爆者のリンパ球染色体異常の調査では、T65D 推定線量 200 ラド**以上の強度被爆群 174 例と対照群 181 例のリンパ球染色体の異常(主として dicentric、ring や fragment など)を分析し、被爆群では対照群よりも染色体構造異常を持つ細胞が有意に高いことを報告した^{9,10}が、線量と異常頻度との関係については分析されていない。

原爆被爆者の染色体異常に関する研究は ABCC ばかりではなく、散発的ではあったが、日本の二、三の大学や研究所でも行われていた。その中で、佐々木と宮田は 1968 年に *Nature* 誌に広島原爆被爆者 52 例を調査した優れた論文を発表した。¹¹これは、調査対象 1 例当たり数百から 1,000 - 2,000 個という膨大な観察細胞に基づいて染色体異常(主に環染色体や二動原体染色体など

の不安定型異常)の頻度を指標とし、爆心地からの距離および被爆者の遮蔽状況を考慮に入れて分析を行い、異常頻度の線量反応関係を証明した画期的な報告であった。

4. 1967年 - 1975年 初期の調査研究と成果

1966 年 12 月初め、北海道大学理学部の牧野佐二郎教授と ABCC との間で研究協力に関して話し合いが行われた。この会合には私も出席し、ABCC 側からは Dr. Bloom と Dr. Hamilton、および榎 弘博士(ABCC 準所長)が出席した。ABCC 所長の Dr. Darling は不在のため、この会合には出席しなかった。長い議論の末、北大理学部と ABCC との間で合意がなされた。そのわずか 1 カ月後の 1967 年 1 月には、私と本田武夫の 2 名が ABCC の研究員として赴任した。更に同年秋には吉田迪弘(長崎) 祖父尼俊雄(広島)も参加した。(後日談だが、この後更に伊藤正博が長崎に、榛葉八郎、大瀧一夫、児玉喜明らが広島に研究員として北大から参加した。1977 年には広大原医研から中野美満子が、1994 年には現遺伝学部長の中村 典が放射線生物学部から移籍して、新しくスタッフとなった。また短期間だが、元放射生部研究員の伴 貞幸も在籍した。)

1968 年夏、Dr. Bloom は 3 年の任期を終えて帰米し、Dr. Neel の下でミシガン大学医学部のスタッフとなった。ABCC 細胞遺伝学研究室の創設者として彼の名をここに残し、長くとどめておきたい。当時研究室の主任技師であった飯田昭三は、ミシガン大学での新しい細胞遺伝学研究室設立に際し Dr. Bloom を手助けするために渡米した。

Dr. Bloom の帰国後、私は研究室の管理を任された。私は ABCC 組織図とにらめっこし、所内のあちこちを訪ね歩きながら、各部課の担当者名と分担業務を覚え



前列(左から): 鎌石昇太郎博士、牧野佐二郎教授、Howard B. Hamilton 博士
後列: 吉田迪弘博士、本田武郎博士、祖父尼俊雄博士
[1967 年撮影]



Howard B. Hamilton 博士
[1981 年撮影]



Arthur D. Bloom 博士
[1983 年撮影]

た。これが後日、被爆二世の遺伝生化学調査に関する Dr. Neel の新しい研究プロジェクトを進める上で大いに役に立つこととなった。

研究室の運営に当たって私はまず二つの課題に手を染めた。これらの課題には重要な問題が含まれているので、話が少々長くなるが、ここに記録しておきたい。

第一の課題は、個々の被爆者の推定線量と染色体異常との間の線量反応関係を証明するために AHS 調査を拡大することであった。従来の高線量被爆者のみに限定していたのをすべての線量域の被爆者を対象とすることに改めた。この仕事は統計部研究員（松井 敬氏、現独協大学教授）の全面的な協力の下で行われた。被爆者の推定線量（当時は T65D 暫定線量）の資料は統計部の管理下にあったからだ。今日では信じられないことだが、我々研究の実務担当者には被曝推定線量に関する情報は一切知らされなかった。我々が線量を知れば、その先入観で観察結果が左右されるというのが理由であった。

第二の課題は、研究室の検査技術を向上させることであった。当初の血液培養法や顕微鏡標本作成技術は不十分であった。一検体当たりの分析可能な細胞数はせいぜい 100 個程度であった。1968 年の時点では原爆投下後すでに 20 年以上も経過しており、不安定型異常を持つ細胞の多くが生体内から消失したであろうから、この範囲内の観察細胞数では、よほどの高線量被爆者でない限り不安定型異常はほとんど観察されなかった。経験的には、被曝線量 100 ラド当たり約 5%（100 細胞中 5 個）程度の不安定型異常が観察されていた。そのため、識別しやすく、かつ精度も高い不安定型異常の記録をあきらめ、安定型異常を指標とした研究を行うことにした。この私たちの方針は不安定型異常を指標とした世界中の多くの研究室における戦略とは正反対であった。

このような経緯から、AHS 調査では一検体当たりの観察細胞数を 100 とし、安定型異常を主体とするすべての異常を記録することに決めた。データを一括して、線量群別に分類して分析すれば、線量反応関係を検討することは可能であると確信していた。私たちは擬陰性（false negative = FN）の結果が増えることを一番恐れた。擬陽性（false positive = FP）の場合は顕微鏡で実物を観察して直すことができる。しかし、顕微鏡写真という証拠がない限りはいかにしても FN を認定することができず、データの信頼性は根底からくつがえる。これを解決する唯一の方法として、検鏡時には（1）観察したすべての細胞について顕微鏡上の XY 軸位置をスコア・シートに必ず記入すること、（2）少しでも染色体異常が疑われる細胞は必ず顕微鏡写真撮影を行うこと、

の二条件を厳守することにした。写真の記録が残っている限りは、FP も FN も再確認できる。要するに、「証拠のない FN は怖い。万が一に備えて写真という証拠を必ず残せ。ネガティブ・フィルムの値段などははるかに安いものだ」という考えを周知徹底したわけである。この方法は長い時間を必要としたが、その結果、検鏡者の異常識別能力は著しく上達したし、検鏡者間の差も小さく、しかも一定のレベルを維持するのに大いに役立った。更に、2 名以上の専門の研究員による最終的な検討により、FP 例は完全に再チェックされ、FN 例もまた写真像を基にして救い出すことができた。その結果、今日までに 40 万フレームにおよぶ 35 ミリフィルム・ライブラリーが研究室に今もなお保存されている。

新しい AHS 調査結果は 1970 年と 1974 年にそれぞれ検討され、その成果を論文にまとめて発表した。^{12,13,14} その要点を以下に記す。

（1）染色体異常頻度は推定線量に比例して増加する。総体的には単位線量当たりの異常頻度は広島が長崎よりも高い。（2）広島の増加は直線的であるが、長崎では二次曲線形を示す。これは中性子と γ 線の比が広島の方が長崎よりも高いことを示唆する。これに関しては、1980 年代に行われた原爆放射線量の再評価（DS86）により、中性子と γ 線の比は両市の間には T65D 方式ほどの違いはないことが知られた。従ってこの解釈は成立しないことになるが、新線量方式 DS86 を用いた分析でも広島の方が長崎よりも平均異常頻度がやや高いことには変わりはない。（3）異常型について見ると、転座と逆位の不安定型異常が不安定型異常よりも高く、これらが線量反応関係の母体となっている。頻度が低いとはいえ、不安定型異常にも線量との間には強い相関がある。（4）高線量被爆者の中には染色体異常クローンが見られる例があった。クローンとは同一人に同じ染色体異常を持つ細胞が多数見られる現象で、放射線によりリンパ球の幹細胞に生じた異常がクローンの祖先となるものと推定される。（5）最も重要な所見は、高線量・低頻度例（高線量被爆者でありながら染色体異常頻度が低い人）および低線量・高頻度例が観察されたことである。私たちはこれらの例をアウト라이어（染色体異常特殊例、cytogenetic outlier）と呼ぶことにした。線量と異常頻度との間の回帰係数から著しくかけ離れる理由の一つとして、推定線量のエラーによる可能性が考えられる。しかし、ABCC の中にはこの解釈を支持する人は少なく、私たちは少数派であった。統計関係者の中でも我々の意見に耳を傾けてくれる人は少なく、線量のエラーというよりも、個人差に基づくものと解釈する人が多かった。

1975年2月、ABCCから放影研への改組を前にDr. James F. Crow(ウィスコンシン大学遺伝学教授)を委員長とするABCCの特別委員会(Crow Committee)が開かれた。委員会の任務は、放影研に引き継がれるべきABCCの研究プログラムを慎重に検討することであった。その勧告文¹⁵中にアウトライアーに関する調査の継続が取り上げられ、少数派であった私たちにとって、これは力強いサポートとなった。以下にその部分を直接引用する。

「細胞遺伝学的所見と推定線量との間に大きな矛盾がある対象者について調査することは特に重要である。この種の調査によって、一方では線量の計測の改良に至るかもしれないし、他方では、放射線に対する過度の抵抗あるいは感受性を有する表現型の人を明らかにすることもあるかもしれない。化学薬品に対して特別の感受性を有するような人について大きな関心が寄せられているが、放射線の場合にも同様のことがあるかもしれない。」

これ以後、F₁細胞遺伝学研究を除いては、放影研のAHS調査は反復調査が主体となった。反復調査の主な目的は、次の2項目である。

- (1) 個々の被爆者(アウトライアーを含む)における異常頻度は一定であるか、言い換えれば、私たちの異常識別能力が常に一定に維持されているかどうかを試されることになる。
- (2) 染色体異常クローンの消長を経時的に調査する、などである。これに加えて、1960年代後半に用いられるようになった精密な染色体分析を目的とする染色体バンド法(分染法)特にGバンド法を採用し、安定型異常(転座、各種の逆位、欠失など)の正確な識別やクローン細胞の同定について集中的に調べた。

反復調査の結果から、これまでの所見が正しかったことが認められた。個々の被爆者に観察された異常頻度はそのままのレベルで保持されていた。同じことがアウトライアーにもクローン保有例でも証明された。

いろいろと議論の余地のあるアウトライアーについては、異常頻度と推定線量との食い違いは放射線感受性や抵抗性の差というよりも、線量推定の誤りの方が正しい解釈のように思われた。クローン保有者においてはクローン細胞が一定の頻度を保ちつつ、長い年月にわたって持続して観察されるという興味深い結果が得られた。

1982年、「原爆放射線量推定法として使われてきた1965年暫定線量方式T65Dには問題がある」と批判されたため、日米科学者による大掛かりな見直し作業が



James F. Crow 博士(左)と筆者[1997年撮影]

始まった。作業は1986年に終了し、新しく1986年線量システム「DS86」が確立された。T65Dと異なるところは、広島における中性子線量が著しく減少したことである。従って、広島と長崎の間に見られた中性子とガンマ線の比率の違いはわずかなものとなった。

新線量方式によって従来の染色体データを分析し直した結果、これまでに見られた両市間の差は小さくなり、長崎の線量反応曲線は直線に近くなった。とはいえ、両市の違いは依然として存在した。¹⁶

この線量問題の影響により、1980年代中頃の数年間は放射線量に関わる調査研究はすべて停止状態となった。線量問題とは無関係な調査はほとんど行われていなかったから、私たちにとって実に辛い時期となった。線量とは無関係にできる仕事としてはGバンド法による染色体異常を詳細に分析し、論文にすることだけが可能であった。¹⁷それによると、安定型異常の大半は相互転座によって占められていた。Gバンド法と通常ギムザ分析法による異常頻度の識別率の比較から、Gバンド法の識別効率が100%であるとする、通常法による識別率はGバンド法の約70%程度であることが知られた。

これまで古典的な技法で調査が進められてきた細胞遺伝学研究室も、1980年代後半には分子生物学的技法が導入された。1988年、FISH法(ペイント法とも呼ばれる)による染色体異常の分析が米国ローレンス・リバモア国立研究所(LLNL)との共同研究で開始されることになった。これはリバモアで開発された方法で、個々の染色体全長にわたるDNAプローブを中期染色体に雑種融合させる方法である。この共同研究では、1、2、および4番染色体のプローブで中期染色体に雑種融合させると、プローブDNAは1、2、4番染色体に選択的に結合する。これを蛍光抗体法で着色(ペイント)し、他の20個の染色体には別の色素で染色すると、1、2、4番染色体6個のみが特異的に染色され、他の染色体とは容易に区別することができる(www.refj.jp/Gene/fish.htm)。

目的とする1、2、4番染色体と他の非着色染色体と

の間に転座が生じると、1個の転座染色体の中に染色部位と非染色部位ができるために、これもまた確かかつ容易に識別することができる。この特性を生かした放射線誘発染色体異常(主として転座)のスクリーニングに関する研究課題は1989年に承認された。¹⁸

1988年に私はLLNLを訪問し、FISH法の研究の実際を目の当たりにして、その有効性を確信した。安定型染色体異常を指標として研究を進めてきた私たちにとって、放射線被曝後何十年も経過した現在、転座型異常頻度が線量を評価する上で一番信頼できると思っていたからである。これで、私たちも少数派の世界から脱却できるように思われた。

広島原爆被曝者22例に対して、FISH法による染色体ペイントとGバンド法による分析から、DS86線量と転座頻度(すべての染色体を用いるわけではないので、ゲノム当たりの頻度に換算する)との関連性を調べた。結果は予期した通り、これまでに見られた線量-染色体異常関係がここでも証明された。¹⁹ これで、放射線被曝後長期間経った人の影響評価には転座型異常が良い指標となることが証明された。この予備的調査結果に基づいて、AHS集団に対する染色体異常スクリーニングとしてFISH法をルーティン化する研究計画が承認された。²⁰

以上が今日まで私たちが行ったAHS集団に対する細胞遺伝学的調査のあらましとその成果である。私たちが長年にわたって調べた成果が、今どのように評価されているかについて少し述べ、第一部を締めくくりたい。

DS86方式による同じ染色体異常データの分析から、線量推定の信頼度が高いといわれる日本家屋内被曝者の場合では線量に対する異常頻度のばらつきが少し小さくなることが判明した。更に最近、中村らは染色体調査を行った同一被曝者69例に対して電子スピン共鳴法(ESR法)で歯に残る放射線量を測定し、その結果40例について安定型異常頻度とESR値との間には強い相関が見られることが分かった。²¹

これらの事実は、遮蔽放射線に対する遮蔽状況が複



遺伝学部細胞遺伝学研究室の顕微鏡室 [1988年撮影]

雑な場合、例えば長崎の被曝者に多い工場内被曝の場合には、線量推定にはかなりの誤差が生じる可能性を示している。実際に、工場内の遮蔽は実に複雑であることから、正しい物理学的線量推定を行うことの難しさがある。がん発生に対する確度の高いリスク評価のためにも、ぜひとも解決されねばならない将来に残された問題であるのは確かである。

結論として言えることは、染色体異常リンパ球の生体内における役割や機能についてはまだ明らかではない。生体内に今もなお残存している染色体異常リンパ球の存在と被曝者の健康状態の間には直接的な関係はないように私には思える。このような放射線被曝による傷害リンパ球のクローン化の過程や、その遺伝学的・免疫学的な特性に関する研究は将来の重要な研究課題の一つであろう。

<第一部 了>

筆者注

- * 染色体研究(chromosome study)と細胞遺伝学研究(cytogenetic study)とはほぼ同義語である。学問としての名称は細胞遺伝学(cytogenetics)である。ISCN(1978)²²の定義によると、個々の生物に特有の染色体構成(数や形)を核型(karyotype)と呼ぶ。
- ** ラドは放射線量を表す単位で、現在はグレイ(Gy;1グレイは100ラド)が使われている。

参考文献

1. Watson JD, Crick FHC: Molecular structure of deoxyribose nucleic acids. *Nature* 171:738–9, 1953
2. Tjio JH, Levan A: The chromosome number in man. *Hereditas* 42:1–6, 1956
3. Moorhead PS, *et al.*: Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 20:613–6, 1960
4. Rothfels KH, Siminovitch L: An air-drying technique for flattening chromosomes in mammalian cells grown *in vitro*. *Stain Technol* 33:73–7, 1962
5. Tough IM, *et al.*: X-ray-induced chromosome damage in man. *Lancet* ii:849–51, 1960
6. Buckton KE, *et al.*: A study of the chromosome damage persisting after X-ray therapy for ankylosing spondylitis. *Lancet* ii:676–82, 1962
7. Schull WJ: *Effects of Atomic Radiation*. John Wiley & Sons, Inc., New York, 1995
8. Slavin RE, *et al.*: A cytogenetic study of Down's syndrome in Hiroshima and Nagasaki. *Jpn J Hum Genet* 12:17–28, 1967
9. Bloom AD, *et al.*: Cytogenetic investigation of survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *Lancet* ii:672–4, 1966
10. Bloom AD, *et al.*: Chromosome aberrations in leucocytes of older survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *Lancet* ii:802–5, 1967
11. Sasaki MS, Miyata H: Biological dosimetry in atomic bomb survivors. *Nature* 220:1189–92, 1968
12. Awa AA, *et al.*: Chromosome-aberration frequency in cultured blood-cells in relation to radiation dose of A-bomb survivors. *Lancet* ii:903–5, 1971
13. Awa AA: Cytogenetic and oncogenic effects of the ionizing radiations of the atomic bombs. In: German JL (ed). *Chromosomes and Cancer*. John Wiley & Sons, Inc., New York, 1974, pp. 637–74
14. Awa AA, *et al.*: Relationship between the radiation dose and chromosome aberrations in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *J Radiat Res (Tokyo)* 19:126–40, 1978
15. Crow JF, *et al.*: Report of the committee for scientific review of ABCC, February 1975. ABCC Technical Report 21-75, 1975
16. Preston DL, *et al.*: Comparison of the dose-response relationships for chromosome aberration frequencies between the T65D and DS86 dosimetries. RERF Technical Report 7-88, 1988
17. Ohtaki K: G-banding analysis of radiation-induced chromosome damage in lymphocytes of Hiroshima A-bomb survivors. *Jpn J Hum Genet* 37:245–62, 1992
18. Awa AA, *et al.*: Pilot study to examine a new fluorescence in situ hybridization-based method for chromosome aberration frequency analysis and a new method for glycophorin A variant erythrocyte frequency analysis to determine the utilities of these methods in assessing genetic damage in A-bomb survivors. RERF Research Protocol 10-89, 1989 [Editor's note: Superseded by Research Protocol 8-93.]
19. Lucas JN, *et al.*: Rapid translocation frequency analysis in humans decades after exposure to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 62:53–63, 1992
20. Kodama Y, *et al.*: Cytogenetic study in the Adult Health Study population by fluorescence in situ hybridization (FISH). RERF Research Protocol 8-93, 1993 [Editor's note: Supersedes Research Protocol 10-89.]
21. Nakamura N, *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* 73:619–27, 1998
22. International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN): Report of the Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. *Cytogenet Cell Genet* 21:309–404, 1978

放射線リスクと寿命：対照群が低線量のリスク推定に及ぼす影響

John B. Cologne, Dale L. Preston

統計部

注：本稿は、次に示す論文のほか、最近の幾つかの放影研出版物に基づいている。「原爆被爆者の寿命」(Cologne および Preston, 2000 年)¹ 日本語で出版されたその改訂版 (Cologne ら, 2001 年)² および「対照群が集団の線量反応 帰帰に及ぼす影響：原爆被爆者におけるリスク推定を用いた一例」(Cologne および Preston, 2001 年)³

近年、ワシントン・ポストやニューヨーク・タイムズ、タイム誌といった一般向けの新聞や雑誌に、原爆被爆者は非被爆者より長命であるという主張を掲げた記事が見受けられる。これらの記事に見られる主張は、被曝線量 0.5–1.5 Gy の長崎の男性被爆者において寿命が延びたことを報告した Mine らの論文 (1990 年)⁴ や、爆心地から 1 km 以上離れた被爆者のすべての原因による死亡率は、広島県の非被爆者よりも低いとする早川らの論文 (1989 年)⁵ に基づいている。近藤は、低線量被曝の場合死亡率は減少する (寿命が延びる) という自らの主張の裏付けとして、上記の論文およびその他の所見 (放影研報告書のデータを含む) に関する要約 (1993 年)⁶ を提示した。他方、放影研が実施した寿命調査における死亡率解析では、がんによる死亡率 (Pierce ら, 1996 年)⁷ およびがん以外の疾患による死亡率 (清水ら, 1999 年)⁸ とともに、線量に比例して増加することを示す明らかな証拠が見られる。このように相反する結果 放射線によって、がんによる死亡率およびがん以外の疾患による死亡率が明らかに増加したことと、幾つかの線量群では寿命が延びたという報告 があるので、被爆者の寿命を推定し、ゼロ線量の対照群の選択がリスクおよび寿命の推定に及ぼす影響を調査するために、我々は最近の寿命調査から得られた死亡率データ (1994 年までの追跡調査) の解析を試みた。

放射線に起因する死亡率増加と寿命短縮

表 1 は、寿命調査 (LSS) 集団の種々の線量群における全死亡率に関するリスクおよび寿命の推定値を示す。全死亡率に関するリスクは、総遮蔽カーマが 0 Gy と推定されたコホートにおけるリスクと比較して求める。寿命の中央値は、集団の半数が死亡する年齢と定義する。寿命推定には、追跡調査開始時に生存していることが条件である。推定値は都市、性、および追跡調査開始

時年齢に左右されるので、表 1 の数値は、追跡調査開始時に 34 歳 (LSS 集団の平均年齢) であった人の、性と都市に関し平均値を示すよう標準化してある。LSS 集団のゼロ線量群における死亡時年齢の中央値は、二つの都市でほとんど同じであった (広島は 81 歳 56 日、長崎は 81 歳 15 日)。女性は男性より平均 7 年と 141 日長命であった。図 1 は、選択した線量群についての推定標準化生存曲線を示す。

表 1. 放射線量別の寿命^a

線量域 (Gy)	平均線量 (Gy)	対象者数	死亡数	相対リスク	死亡時年齢の中央値
0 (<0.005) ^b	0.0	34,064	16,775	1.000	81.082
0.005–	0.06	40,403	19,641	1.002	81.025
0.250–	0.36	4,899	2,548	1.031	80.435
0.500–	0.61	2,427	1,296	1.085	80.068
0.750–	0.86	1,360	693	1.120	80.312
1.000–	1.22	1,527	802	1.138	79.769
1.500–	1.90	1,160	619	1.259	77.994
2.500+	3.04	732	411	1.580	75.860
不明	—	7,097	3,151	1.031	80.945

^a 図 2 参照^b 線量推定方式では、算出した推定線量が 0.005 Gy 未満 (空気中カーマ) の対象者全員を推定線量ゼロとする。

ここで検討した推定線量がゼロを超える各群では、死亡率は増加し、寿命は減少した。推定線量0.005–0.25 Gy (平均0.055 Gy) の被爆者における推定寿命短縮期間は3週間であるが、推定線量1 Gy以上(平均線量2.25 Gy)の被爆者では2.6年であった。推定線量がゼロを超える群のうち最も低線量の群では、放射線が関与するリスクまたは寿命の変化について有意な不均一性を示す証拠はない($P > 0.5$)。推定線量が0.005 Gy以上(平均線量0.27 Gy)のLSS対象者の寿命の推定値は、同じ集団のゼロ線量群よりも4カ月余り短い。LSS集団は、爆心地から2.5 km以内で被爆した人を多く含むように設定されているので、急性死亡を免れた被爆者全員から成る、より大きな集団における平均寿命短縮期間は4カ月より短くなるであろう。以上の結果は、急性被曝した人の寿命短縮は1 Gy当たり1–2%であることを示唆する。図2に示すように、0–1 Gyの範囲において、平均余命は線量にほぼ線形性を示し、平均寿命短縮推定値は0.1 Gyで約0.12年、1 Gyで1.3年である。1 Gyにおける合計寿命短縮のうち、約60%が固形がん起因し、30%はがん以外の疾患に、10%は白血病起因する。白血病による死亡率の線量反応は非線形で、がん以外の疾患による死亡率の線量反応も非線形と考えられるため、低線量における合計寿命短縮には固形がんの寄与がより大きいと考えられる。従って、がんはLSS集団において放射線が関与する寿命短縮の主要な原因ではあるが、唯一の原因ではない。表1に示したLSS集団における結果によれば、線量0.25 Gy以上ではリスクは放射線と関連して明らかに増加(寿命は減少)する

が、低線量では死亡リスクや寿命の変化は小さい。以上の結果は、原爆放射線被爆者が非被爆者よりも長命だとする主張を支持するものではない。

リスク推定と対照群の選択

低線量被曝によるリスク変動は小さく、その推定には対照群を用いる必要があるため、これらのリスクを正確に推定することは困難である。理想的な対照群とは、放射線被曝以外のあらゆる点で被曝コホートと類似したものである。しかしながら、放射線被曝を除いた点で類似した集団における死亡率は、考え得る低線量放射線の影響と同程度またはそれ以上分だけ、放射線被曝以外の原因によって簡単に変化するため、リスクの小さな変動の検出は複雑になる。このような差異の原因となる因子を幾つか測定し、統計学的補正を行うこともできるだろうが、たとえそのような補正(年齢や性を補正する場合など)が可能だとしても、被曝集団と非被曝集団の差異を完全に取り除くことはできない。非被曝群が被曝群に類似していなければ、リスク推定値、特に低線量での推定値に偏りが生じると思われる。

LSS集団は、原爆時に爆心地から10 km以内にいた約94,000人の被爆者、および原爆時に一時的に両市を離れていた26,000人余りの群から成る。後者は、市内不在者(NIC)と呼ばれる。偏りの可能性を減らすために、遠距離被爆者とNIC群の年齢および性の分布が、有意な放射線量(すなわち5 mGy以上)に被曝した集団の被爆者における分布と類似するようにコホートを設定した。多くの放影研報告書で言及されているが、上記

図1. 選択した線量群における生存曲線。生存率は、都市、性、および出生年についてその平均値を中心に補正し、Cox回帰法を用いて推定した。

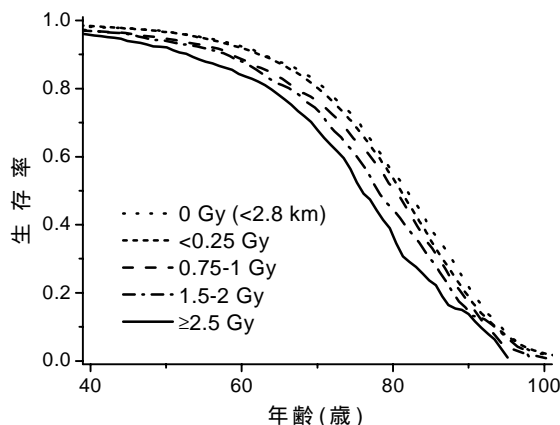
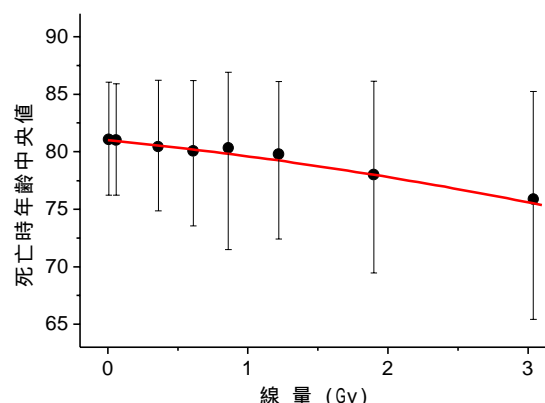


図2. 放射線量の関数として表した寿命。表1に示した寿命の推定中央値に当てはまる重み付けをした最少二乗回帰によって、層内平均線量を独立変数とし、対象者数を重み付け値として用い、曲線を推定した。この線は、次の方程式を表す：死亡時年齢中央値 = $81 - 1.2 \times \text{線量} - 0.2 \times \text{線量}^2$



のようなマッチングにもかかわらず、NICである対象者のがんおよびがん以外の疾患による死亡率は、推定線量が5 mGy未満の被爆者に比べて低い。死亡率におけるこのほとんど未説明の差異のために、LSS集団における死亡率とがん罹患率の最新の解析には、NIC群は含まれていない。またLSS集団のうち、原爆放射線被曝がほとんどない、あるいは全くない対象者における死亡率の変動の度合いを考慮に入れることも有用である。この「ゼロ」線量群は、原爆時に爆心地から3-10 kmにいたLSS対象者25,532人と、3 km以内にいた対象者68,137人の中の8,532人を含んでいる。

ゼロ線量群におけるリスクの不均一性の程度を調べるために、爆心地からの距離に基づいてこの群を四つに区分し、それぞれの亜群について、市内で被曝したゼロ線量の人全員を都市、性、年齢および出生年について補正した上で、その死亡率と比較した標準化死亡比(SMR)を推定した。その結果を表2に示す。SMRが1とは、死亡率が、原爆時に爆心地から10 km以内にいたゼロ線量のコホート全員の平均死亡率と変わらないことを意味する。

上記の推定値は、放影研のほとんどの解析に用いられるゼロ線量被爆者群において、バックグラウンド死亡率が約10%変動することを示唆している。また、SMRが爆心地からの距離と共に増加する傾向にあることも示唆する。(この傾向を検定すると $P < 0.001$ となり、統計学的有意性を示す。)ゼロ線量被爆者群において、死亡率が距離に伴い変動する理由として、生活様式の地理的差異、社会経済的地位、医療および職種における地域差が考えられる。1945年当時、爆心地から3 km以遠の地域は、爆弾が投下された市内中心部に比べて農村が多く、その地域住民も一般的に市内の住民に比べて

貧しかった。またゼロ線量近距離被爆者(我々の定義によれば、原爆時に爆心地から3 km以内にいた被爆者)において死亡率が低いのは、健康な被爆者選択効果の影響も考えられる。この選択については更に調査を必要とするが、清水らの報告(1999年³⁾によれば、LSS集団のがん以外の疾患による死亡率に関する解析結果は、がん以外の疾患による死亡についてこのような選択が行われたことを示す証拠はあるものの、この選択の影響は1960年代後半までにほとんど消失したことを示唆している。

また、NIC群(この群の場合、選択効果は考えられない)におけるSMRが有意に1より小さく、ゼロ線量近距離被爆者のSMRと極めて近似していることも注目値する。その理由は不明である。しかし、NIC群がどのように選ばれたかを考慮することは有用であろう。この群は主として、1950年10月1日の広島・長崎両市の特別昼間人口調査、また広島市の場合は、1951年および1952年の10月1日に実施された附帯調査のデータを基に選ばれた。非被爆者群は、上記の調査によって確認された人で、広島または長崎に本籍があるが原爆時に市内およびその近辺にいなかった人を含んでいると定義された。これらの調査では、周辺の農村地域の住民よりも市内中心部かその近辺の住民が同定された可能性が高い。従ってNIC群の対象者は、遠距離被爆者の一部というよりも近距離被爆者に近いと考えることもできる。LSS郵便調査から得たデータには、この見解を支持する証拠が見られる。

ゼロ線量被爆者における死亡率の変動が、LSSによって得られた放射線リスク推定値に及ぼす影響を考慮することは有用である。そのために我々は、ゼロ線量の対照群の選択が、線形線量反応勾配の推定、および線

表2. 寿命調査において地理的差異を有するゼロ線量群別の標準化死亡比(SMR)

群	対象者数	SMR	
		推定値	95%信頼区間
被爆者(原爆時に爆心地から10 km以内)			
3 km 以内	8,532	0.95	0.92, 0.98
3-5 km	18,352	1.01	0.99, 1.03
5-7 km	5,188	1.03	0.995, 1.07
7-10 km	1,992	1.07	1.00, 1.13
原爆時に市内に不在だった地域住民			
市内不在者	26,531	0.95	0.93, 0.97

量反応の非線形性に関する証拠の両方にどのような影響を及ぼすか調べた。表3に、我々の所見（詳細はCologneおよびPrestonの論文〔2001年〕参照）の要約を示す。表3の1行目に要約した解析では、線量がゼロに等しいとするモデル・パラメータによりベースライン・リスクを推定する線量反応モデルを用いて、線量推定値が正の被爆者から、ベースライン・リスクに関する全情報を入手した。他の解析では、0-3 kmで被爆したゼロ線量群、3-10 kmで被爆したゼロ線量群、あるいはゼロ線量被爆者全員を対象にして、ベースライン・リスクのレベルを決定した。

以上の結果から、対照群の選択が線形線量反応モデルの勾配の推定、あるいは推論に及ぼす影響は比較的小さいことが分かる。また、過剰リスクにおける性の影

響や年齢・時間パターンの推論に、対照群の選択が影響を及ぼしたことも観察されなかった。しかしながら、対照群の選択は線量反応の形状に関する推論に、ひいては全死亡率からみた低線量のリスク推定値に顕著な影響を及ぼす。PierceおよびPrestonの論文（2000年）に示された結果もまた、対照群の選択が、低線量のリスクや線量反応の形状に関する推論に影響を及ぼすことを示唆している。近距離被爆者（正の線量のみ、あるいは近距離被爆者全員）のみを対象とする解析では線量反応における有意な非線形性は見られないが、より多くの遠距離被爆者を含めてベースライン率のレベルを決定し解析を行った場合、図3に示すように、線量反応は線形性を失い、特に上方で有意な曲率が観察される。

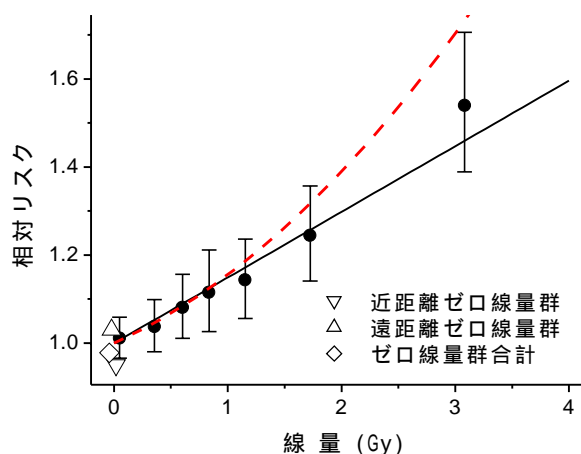
表3. 対照群が死亡の推定過剰相対リスク（ERR）に及ぼす影響

対照群	1 Gy 当たりの ERR	正の線量のみに関する ERR からの偏差	非線形性の P 値
正の線量のみ ^a	0.212	—	0.11
0-3 km	0.224	5.7	0.22
3-10 km	0.196	-7.5	0.025
0-10 km	0.206	-2.8	0.059

^a 切片は、線量がゼロを超える人に当てはまる線量反応回帰によって推定した。ゼロ線量群は別のパラメータを用いて当てはめた。

図3. コホート内の標準化を用いた、放射線量別の死亡相対リスク

ゼロを超える線量を示す点推定値および回帰曲線は、有意な放射線量（5 mGy以上）を受けた被爆者のみを対象に、コホート内で標準化した解析から得た。この解析によって推定したバックグラウンド率に関し、ゼロ線量近距離被爆者とゼロ線量遠距離被爆者の標準化死亡率（SMR）を別々に示し、一つのゼロ線量グループとして示す。破線で示した曲線は、他の研究で時々見られるように、ゼロ線量の、近距離被爆者ではない、遠距離被爆者を解析に含めた場合に観察される線形二次線量反応を示す。この曲線の非線形性は線量ゼロおよび極めて低い線量域で見られる線量反応の性質に主として起因するため、誤解を招くかもしれない。対照群の選択の難しさを反映していると言える。



本研究によって、原爆被爆者のデータを解析する際のゼロ線量対照群の選択いかんで、リスク推定に小さい偏りが生じる可能性があることが判明したが、LSSの主要な研究結果は従来の対照群にそれほど大きくは依存しないことも示されている。しかしながら、LSS集団の種々のゼロ線量被爆者群において死亡率の変動が観察されることから、低線量域(すなわち5–200 mGy)における線量反応関係の性質を解析する場合、3 km以遠で被爆した人を解析に含めることが適切かどうかは疑問である。非常な低線量(すなわち5–10 mGy)に被爆したコホートの人数が多いので、近距離被爆者のデータから、あるいは正の線量推定値を持つ被爆者のデータからでも、バックグラウンド死亡率を正確に推定することができる。我々の研究結果は、低線量の影響を詳細に解析するには、近距離(3 km以内)で被爆した人のみに焦点を当てるべきであることを示唆している。

結論

幾つかの理由でLSS集団は、相対リスク、寿命短縮、および低線量放射線影響に関する研究に非常に適している。ほぼ完全に追跡された定義の明確な集団であり、線量はよく把握されており、多くの低線量被爆者を含む。以上のような特徴によって、リスクの回帰推定値を集団内で標準化することが可能であり、バックグラウンド率を外的に推定する必要がない。更に、被爆5年後に追跡調査が開始されたため、急性放射線影響および被爆に関連したその他の外傷による死亡は除外されたが、ほとんどの遅発性放射線影響は調査の対象になっていると思われる(少数の早期の白血病による死亡は除く)。

全死因による死亡相対リスクの線量に伴う変動と寿命の変化は、被爆が集団の年齢別死亡率に及ぼす影響という、一つの現象を記述し量化するための二つの方法である。一方での増加は、他方での減少を意味する。相対リスクが増加すると、年齢別死亡率はバックグラウンド率よりも高くなり、被爆の結果として寿命が縮まる人がいる。相対リスクや過剰率を用いて放射線リスクを要約することが好まれるのは、この二つが放射線被曝の健康影響に直接関連していること、またその

算出や交絡因子および修飾因子の補正が比較的簡単にできるためである。しかし実際には、バックグラウンド死亡率に関するかなり広範な知識や理解なしには、相対リスクや過剰率を理解することはできない。寿命短縮は一見したところ、簡単かつ比較的直感的で一般的な要約として、統計学・疫学以外の分野の人々にとってある程度意味があるように思われる。しかし、寿命短縮は直感には訴えるものの、集団における放射線影響を適切に要約するものではない。それにはいろいろ理由があるが、その幾つかを挙げると、特定の被曝状況で実際に影響を受けた集団の割合に関する情報がないこと、被曝に関連する症例の発生時期を予想することができないこと、更に特定の結果(例えば固形がん)における被曝の影響に焦点を当てる必要がある場合にはあまり有用でないことなどである。

我々は全死亡率を用いて、また線量群を利用することで特定の線量反応モデルを使うことなく、放射線被曝が線量0.25 Gy以上の原爆被爆者の全死亡率を増加させた(従って寿命が短縮された)ことを示す確固たる証拠を発見し、また統計学的に有意ではないが、低線量被曝ではわずかに寿命短縮があるという示唆を得た。LSS集団のいずれの線量域においても、寿命が延びたという証拠は見られない。特定の線量群では寿命が延びたとする他の研究報告もあるが、これは対照群の選択に起因する偏りが一部影響したためではないかと考える。少なくともLSSの全死亡率に関しては、性および被曝時年齢による放射線リスクや影響の修飾に関する推定に、ゼロ線量群は必要ではない。

我々は、全死亡率あるいは線量群を用いて放射線リスクを記述することを薦めるものではない。この方法を用いたのはLSS集団と他の研究の比較に興味があったからである。しかしながら、この結果が言わんとすることは明白であろう。原爆放射線被爆者を遠距離(ゼロ線量)被爆者あるいは一般集団と比較する研究では、その結果に偏りが生じる可能性があり、この偏りは特に低線量において顕著である。更に我々の研究結果は、原爆被爆者に関する放射線寿命調査には、放射線リスクについて、特に爆心地から3 km以内にいた被爆者のみに基づく低線量リスクについて、有効な推論を立てる上で十分な近距離低線量被爆者が含まれていることを示唆している。

参考文献

1. Cologne JB, Preston DL: Longevity of atomic-bomb survivors. *Lancet* 356(9226):303–7, 2000
2. Cologne JB, Preston DL, Izumi S, Nakamura N: Life-shortening in atomic bomb survivors. *Hiroshima Igaku [J Hiroshima Med Assoc]* 54(6):529–34, 2001 (Japanese)
3. Cologne JB, Preston DL: Impact of comparison group on cohort dose response regression: An example using risk estimation in atomic-bomb survivors. *Health Phys* 80(5):491–6, 2001
4. Mine M, Okumura Y, Ichimaru M, Nakamura T, Kondo S: Apparently beneficial effect of low to intermediate doses of A-bomb radiation on human lifespan. *Int J Radiat Biol* 58(6):1035–43, 1990
5. Hayakawa N, Ohtaki M, Ueoka H, Matsuura M, Munaka M, Kurihara M: Mortality statistics of major causes of death among atomic bomb survivors in Hiroshima Prefecture from 1968 to 1982. *Hiroshima J Med Sci* 38(2):53–67, 1989
6. Kondo S: *Health Effects of Low Dose Radiation*. Medical Physics Press, Madison, WI, USA, 1993
7. 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):1–27, 1996
8. Shimizu Y, Pierce DA, Preston DL, Mabuchi K: Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part II. Noncancer mortality: 1950–1990. *Radiat Res* 152(4):374–89, 1999
9. Pierce DA, Preston DL: Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 154:178–86, 2000

ポストシーケンス時代における多因子病と我々の現状

遺伝学部 高橋規郎

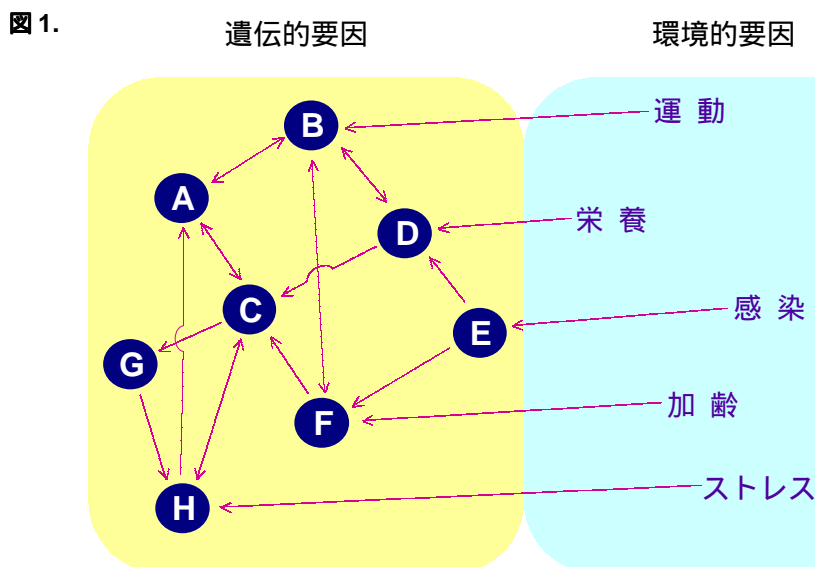
ヒトゲノム分野において、1999年12月にヒト22番染色体、2000年5月にヒト21番染色体のほぼ完全な塩基配列がそれぞれ報告された。続いて、二つの異なるグループが、それぞれ独自に2001年3月号のNature誌、Science誌に全ゲノムの概要配列を報告した。また2001年12月には、20番染色体のほぼ完全な塩基配列が報告された。国際コンソーシアムでは2003年までにヒト全ゲノムの塩基配列が決定されると報告している。配列情報で遺伝子産物またはタンパク質の機能の解析が可能となる、いわゆる「ポストシーケンス」時代が到来しようとしている。

ヒトゲノム・遺伝子の機能解析研究における最も重要な目的の一つは、疾患の原因の同定である。疾患研究に直結するポストシーケンス研究としては、**DNAチップやマイクロアレイ**を利用した体系的・網羅的な遺伝子発現解析研究と遺伝子の多型を利用した遺伝疫学的アプローチがある(太字で示された用語は25ページの用語集で説明している)。これらの進歩により、病因遺伝子を見つけ、それらを医療に応用する流れが世界中ででき上がりつつある。2000年に日本政府は「ミレニアムプロジェクト」を(故小淵総理大臣の提唱により)開始したが、その主なターゲットはいわゆる「多因子病(生活習慣病)克服」である。放影研では、多因子

病に主眼を置いて、被爆者の子供の臨床調査が開始されようとしている。そこで、多因子病の解説、我々の将来の研究に用いられる方法論を解説することは時機を得たものと考えられる。この記事が、多因子病研究全体における現在の方向性について、読者の皆さんの理解の助けとなれば幸いである。

多因子病は、環境因子と遺伝的素因が複雑かつ相互に関わりながら発症する。単一遺伝子疾患(**メンデル遺伝病**)とは対照的に、多因子病の発症は多くの場合メンデルの遺伝様式に従わない。これは、図1のA~Hのような多種類のさまざまな遺伝子が関与すると同時に、各々の遺伝子はわずかな効果しか持たないためである。これらの遺伝子はそれぞれ複雑なネットワークで呼応しながら、それぞれの遺伝子産物の相関は量的および質的に個人個人で異なっている。その上、遺伝子の発現様式(例えば、各々の遺伝子から作られるタンパク質の量に関する遺伝子のスペクトル)は、遺伝的要因のみならず、肉体運動、栄養、感染、加齢、ストレスなどの非遺伝的要因によっても影響を受ける。これら後者の要因も更に相互に影響し合っている。そのため、多因子病に関わり合う遺伝子の同定が困難なことは明らかである。

そのような困難にもかかわらず、多因子病の発症率



が先進国では非常に高いため、その責任遺伝子の解明が社会的に重要視されている。図2に示すように、多因子病の発症メカニズムが解明されれば、(1)新規治療法や診断法、および(2)個人に適した治療法が可能となる。なぜならば、同様の症状または診断名を示す患者でも、その病因が遺伝的背景やその発症様式の違いにより異なるかもしれないからである。更に、もし多因子病発症に対する感受性に相関を示す**多型マーカー**が発見されれば、(3)発症の予防、早期発見/早期治療につながる個々の感受性の予測が可能となり、また、(4)新しい関連マーカーが検出された場合、それらにより副作用を含む個々の薬剤応答性の予測が可能となる。

図3は病因遺伝子を同定する方法論を示している。既存知識に基づく方法(ファンクショナルクローニングとも呼ばれる)を左に示した。これは病因学的、生化学的または病理学的知見から候補遺伝子を決定する古典的な方法である。先天代謝異常症の多くはこの方法に

より同定されたが、機能が分かっているタンパク質しか使用できない。トップレベルのプロテオーム研究者により開始されているヒトプロテオームプロジェクト(HUPO)は、組織が正常に機能するために必要な全関連タンパク質の相互作用の研究を目指している。理論的には、この研究によりあらゆる病気は分子レベルで詳細に解明される。

しかし、プロテオーム研究は開始されたばかりなので、すべての病気の分子機構を完全に理解するためには、長い時間が必要であるのは明らかである。そのために、暫定的かつ代替的な選択として、患者の病気に特徴的な多型情報から候補遺伝子を見つける方法がある(図3の右)。例えば、関係する表現型と高い相関を示す領域をヒトゲノム上で探すことである。実施中の研究(後述の、ミレニアムプロジェクトを含めて)では、その応用法に細かい違い(すなわち、罹患同胞対分析、相関解析[患者-対照研究]、TDT[伝達不平衡テスト])

図2. なぜ多因子病の病因遺伝子群の解明が急がれているか

(一般人における多因子病の発症率は70%である)

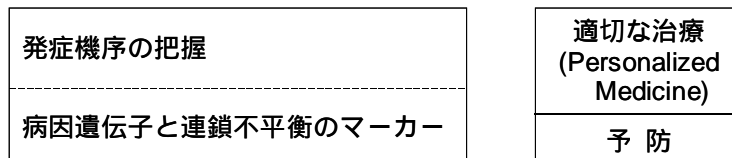
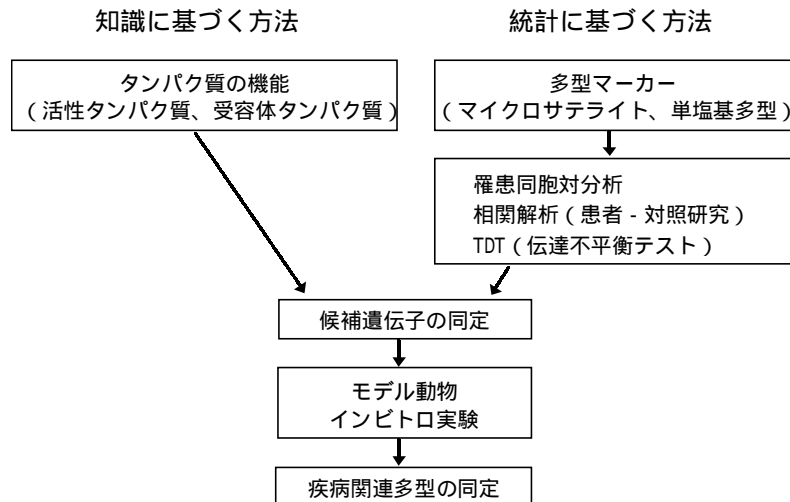


図3.



など)はあるものの、この方法が一般的には使用されていない。

いずれの応用法においても、候補遺伝子はトランスジェニックまたはノックアウトしたモデル動物か細胞を作製して確認を行う必要がある。その後、例えば酵素活性または酵素安定性などに影響を与える典型的な多型が臨床応用される(図2)。

候補遺伝子同定の方法を図4に示した。これは現在のところ、最も効果的かつ効率的方法であるとして、日本の「ミレニアムプロジェクト」に参加している多くの研究者に採用されているものである。この方法では、マーカーとしてマイクロサテライトとSNPs (single nucleotide polymorphisms; 単一塩基多型、スニップと発音)を組み合わせる。マイクロサテライトは短い核となる塩基配列(2塩基から9塩基)の繰り返し配列を有していて、その繰り返し単位の数(n)は個人間で異なっている(すなわち、多数の**対立遺伝子**が存在する。n = 1、2、3、4、・・・など)。ヘテロ接合性指標は通常0.7以上のものが使用される。しかし、マイクロサテライト多型は約11 Kbに1個しか存在しないので、詳細なマッピングには適していない。これと比べSNPは多く(300から1,000塩基対に1個)存在するので、詳細なマッピングには有効である。しかし、SNPは両対立遺伝子座性(すなわち、1カ所では二者択一、0か1である)なので、ヘテロ接合性指標は約0.3しかない。そのため、多くのマーカーの検索を行う必要がある。

マイクロサテライトおよびSNPはゲノム上に存在する場所により、c (mRNAまたは、そのコピーであるcDNA上に存在)、i (イントロン上)、r (遺伝子のRNA

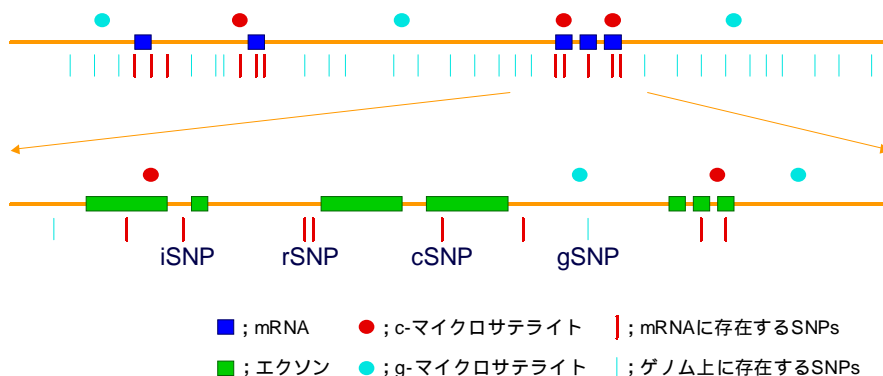
作製を制御する調節配列上)、g (ゲノム上)に分類される。日本ではgの検索は行わず、c、i、rに集中すべきであるとの考えが支配的である。なぜならば、gはタンパク質の形状や遺伝子の発現に直接的には関係が少ないと考えられているからである。これに対して、アメリカ合衆国では、gが本当に無意味かどうかは分からないので、すべてのマーカーを網羅的に検索すべきであると考えられている。

ミレニアムプロジェクトの基本計画は、全ゲノム上に均一に分布する3万個の、すなわち約100 Kbに1個の割合で存在するマイクロサテライトを、適切な遺伝子の荒いマッピングに使用することである。統計的手法でこれらのマーカーと種々の表現型(症状の有無、血圧値、血管の厚さ、血糖値のような生理的測定値、および生理学的反応に含まれる刺激物質の血液中濃度など)との顕著な相関を調べる。この第一段階の調査では、ゲノム上の最も良い候補遺伝子を見つけることが目的なので、比較的少数(100人から200人)の対象者について調べる。続いて、多数の対象者についてSNP情報を検査することにより疾病に相応する遺伝子が存在する領域を狭め、その後、その遺伝子が本当に疾病に対応しているかどうかの確認を行う。

一方、研究者の中には、マイクロサテライトマーカーは常に疾病関連遺伝子との相関を示しているわけではないので、このマーカーが遺伝子マッピングのために常に機能しているとは言えないとの批判を行う者もいる。そこで、彼らはSNP検索は面倒ではあるが、SNPを当初から使用すべきであると主張している。

2000年度に、日本の5省庁は「ゲノムプロジェクト」

図4. マイクロサテライト多型とSNPs



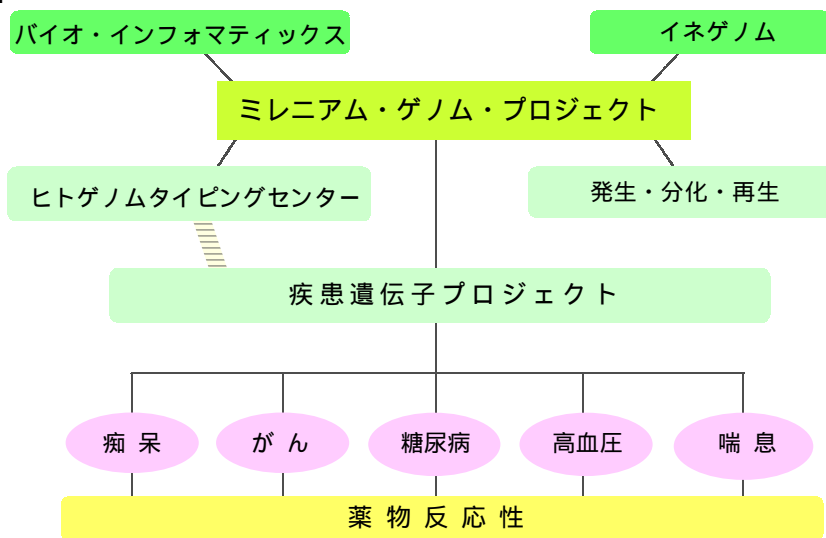
愛媛大学医学部・三木哲郎教授より提供

を含む11の大きなプロジェクトから構成される「ミレニアムプロジェクト」を組織した。図5は、大きくは4分野から成る「ミレニアムゲノムプロジェクト」の概略である。その中心的プロジェクトである「疾患遺伝子プロジェクト」では、一般的疾患(すなわち、痴呆、がん、糖尿病、高血圧、喘息) およびこれら5種の疾患患者の治療薬に対する薬剤反応と相関する遺伝子を2000年度から2005年度の間と同定することが期待されている。「ミレニアムプロジェクト」に対しては、年間数百億の予算が多型マーカーの探索、そのSNPの検出方法の開発(集団調査も含む) および得られた結果の統計解析のために投入される。「疾患関連遺伝子」プロジェクトでは、5種の対象疾患患者および適切な対照群から試料の収集を行う。このグループの構成員は緊密な共同研究を行っている「ヒトゲノムタイピングセンター」に検体(多くはDNA)を送付する。センターは個々の研究室で行われる小規模なタイピングとは別に大規模なタイピングを組織的に実施する。現在、センターの仕事は順調に進捗しており、すでに20,000個強のSNPを収集し、その数は確実に増え続けている。東海大学の猪子教授の指導の下で、「マイクロサテライトタイピングセンター」は30,000種の有益なマーカーを得た。これらのセンターで得られた結果は、「バイオインフォマティクス」グループとの共同研究で統計解析が実施される。

このプロジェクトの完成後は、上記5種の多因子病および薬剤感受性と相関する多くのSNPが得られると予想される。世界に目を転じれば、TSC(アメリカ合衆国およびヨーロッパの10の製薬会社と五つの公共研究機関で組織されたコンソーシアム)はすでに30万種以上のSNPをマップした。セララジェノミクス社は同社が発見したものと、Human Gene Mutation Database および National Center for Biological Information (NCBI) の「dbSNP」データベースに登録されているものを加えて、350万種以上のSNPデータの供給が可能であると報じている。

最後に、今後得られる膨大なデータをどのようにして放影研で行われる研究に用いるかについて、私見を述べたい。もし、個人の感受性により多因子病の発症を予測できれば、現在進行中の被曝二世臨床調査対象者について、その生活習慣の適切な変更による病気の発症予防、および病気の早期診断・治療が可能となることは疑う余地のないところである。膨大な多型情報(SNPとマイクロサテライト)は、なぜ高線量被曝者において幾つかの「がん以外の疾患」の発病率が非被曝者に比べて高いかという問題に対して良いヒントを与えるかもしれない。この技法をどのようにして我々の調査に利用するかについては、更に議論を続けなければならない。

図5.



文部科学省のホームページから引用

用語集

対立遺伝子座: 野生型とは異なる遺伝子は、一般的には突然変異遺伝子と称される。突然変異遺伝子は、一般的には異なる機能を有する。しかしながら、その変化がわずかで、また変異遺伝子が集団に頻繁に存在する場合は、どちらが正常型または変異型かを定めることは困難である。そのような場合、異なる遺伝子型の異なる遺伝子是对立遺伝子と称される。理論的には、いかなる遺伝子も機能的には正常および異常なものを含む何種類かの対立遺伝子を有する。

DNA チップまたはマイクロアレイ: DNA の多数のスポットを高密度で有するスライドガラスをDNAチップまたはマイクロアレイと称する。各々のスポットはクローン化されたDNA断片のコピーを多数有している。そこで、テストDNAサンプルまたはcDNAサンプル(mRNAの人工コピー)は、それらと同一の塩基配列のスポットと定量的にハイブリダイゼーションを行う。ハイブリダイゼーションを行う前に、テストDNAは蛍光色素により印が付けられているので、スライドをレーザー光線によりスキャンングし放射蛍光光量を測定することにより、ハイブリダイゼーションしたテストDNAの多寡を知ることができる。

ヘテロ接合性指標: 一般的には、異なる対立遺伝子を有する個人の検査集団中の頻度を示す。

メンデル遺伝またはメンデル遺伝病: 後天的な状態に

より顕著な影響を受けないヒト遺伝病の多くは、メンデルにより最初に見つけられた優性または劣性遺伝様式に従う。ヨーロッパ王族の間では、血友病はよく知られた常染色体劣性遺伝病である。もしX染色体上の遺伝子に突然変異が生じた場合、影響を受ける個人は多くの場合、男子である。なぜならば、女性は2本のX染色体を持つのに対して、男性は1本しか持たないからである。色盲はX染色体の突然変異としてよく知られた例の一つである。

多因子病: メンデル病に対して、多因子病は一般的には、1種類の優性突然変異が病気の発症に影響を与えるのではなく、多種類の遺伝子が病気感受性に寄与する点でユニークである。各々の遺伝子の寄与は比較的小さいので、生活様式の改善が病気の発症に影響を与えるかもしれない。糖尿病、高血圧がその例である。

多型: ABO血液型のように、見かけ上は正常な個人の間で異なる形質は多型と称される。DNA多型においては、塩基配列が個人間で異なるが、これらの多くは表現型に影響を与えない。

SNP (単一塩基多型、スニップと発音) Single Nucleotide Polymorphismの略で、我々のゲノム中に頻繁に存在する。多くの場合は、単一塩基、例えばグアニンが他の塩基、例えばシトシンに、集団の一部で変化している。

調査結果

AHS 検診ががん生存率に及ぼす影響

統計部

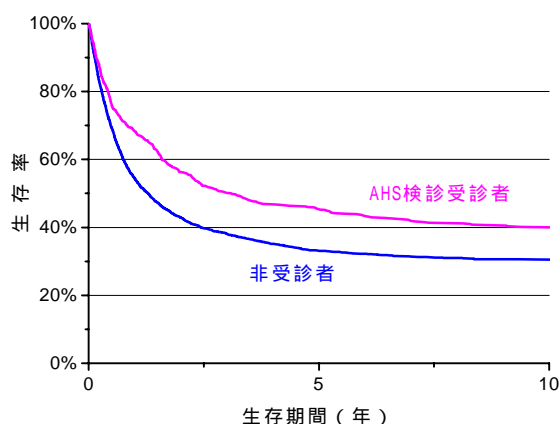
寿命調査(LSS)において、放射線関連のがんと自然発生のがんとの間で生存期間に違いがあるかどうかという問題について最近検討を行った。特に中村 典遺伝学部長がこの問題に関心を示した。詳しい調査結果は別の機会に報告するつもりであるが、要約すると、生存期間と原曝被曝線量との間に関連があることを示す証拠は認められなかったものの、放影研の成人健康調査(AHS)への参加について補正を行う必要があることが分かった。すなわち、下に図示したように、AHS 検診受診者は非受診者よりも生存期間が長い傾向にあり、この傾向は特にAHS検診プログラムの初期において顕著であった。AHS対象者はLSS集団の中から選ばれているが、選択的に高線量被曝群の人を多く含んでいるという特徴がある。従って、がん診断後の生存率の被曝線量別の解析にはAHS検診受診について補正を行うことが肝要である。この補正を行わないと、生存期間は高線量被曝群の方が長いという誤った結果を導くことになる。

ここに示す図はAHS 検診受診者(最低1回は参加した人)とそれ以外のLSS対象者とを比較したもので、生存率を診断からの経過時間の関数として表している。生存期間は診断時年齢に依存することが分かっている

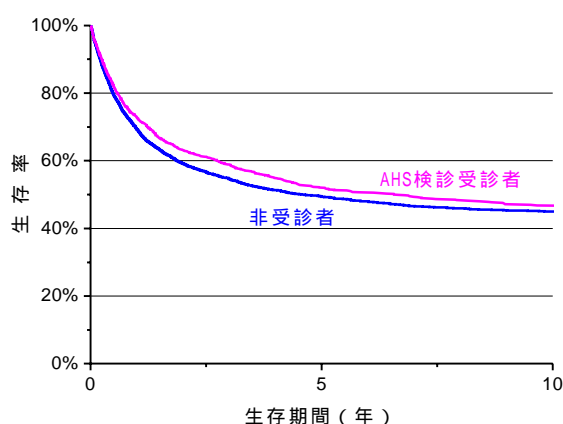
が、ここでは70歳を標準として示した。曲線は診断、治療から約10年以上経過すると治癒率を示すと考えられるレベルで横ばいになる。また、生存期間、治癒率、AHS 検診受診者と非受診者の相違などすべての点がAHS 検診プログラムの初期(左図)と後期(右図)で異なっている。

特にAHS 検診プログラムの初期で、非受診者より受診者の方が生存期間が長く治癒率が高かった。これは恐らく、受診者は2年に一度のAHS 検診によって疑わしい臨床所見が認められれば病院へ紹介され、これががんの早期診断につながったためであろう。受診者と非受診者の差が最も顕著なのは胃がんと女性器のがんである。がんの早期発見自体は診断から死亡までの期間の延長にあまり寄与するとは思われず、むしろ早期診断に伴う治癒率の高さが生存期間の延長により大きく寄与すると考えられる。両群間の差がAHS 検診プログラムの後半で小さくなるのは、恐らく地域社会に検診プログラムが導入され全体的に医療レベルが改善されてきたためであろう。がん治療の有効性が全体的に向上してきたことを反映して、AHS 検診プログラムの後半では両群の治癒率がプログラム初期の検診受診者の治癒率よりも幾分高くなっていることに注目されたい。

1958-1975年に診断されたがんの生存率



1976-1995年に診断されたがんの生存率



歴史的記述 1955年： ヒロシマ日記と原爆乙女

Robert W. Miller

米国国立がん研究所臨床遺伝学部門

2000年7月に広島市長は、原爆傷害調査委員会（ABCC）の元職員数名に対して、この年に55回目を迎える原爆の日（8月6日）のために平和のメッセージを同市長宛てに送るよう要請した。私の知る限りでは、この時に送られたメッセージはこれまで出版されていない。私からのメッセージは、1955年に国際的な注目を集めた二つの記念すべきプロジェクトに関する歴史的記述であった。これらのプロジェクトは、原爆の影響に関する米国人医師と日本人との協力によって遂行されたものである。私は当時広島 ABCC の小児科部長であり、これらの協力事業の進展を目の当たりにした。一つのプロジェクトでは、米国人外科医が日本人内科医の文学的成功の鍵となった。もう一つのプロジェクトにおける米国人医師グループの大胆な活動の成功は、戦前に結婚のため日本に帰国していた日系米国人女性の尽力によるところが大きかった。

原爆被爆者における放射線被曝の後影響に関する調査が日米両国の職員により実施されていた ABCC（1975年に放射線影響研究所と名称を変更）に、ノースカロライナ大学の外科医であった Dr. Warner Wells が 1951年に着任した。ABCC では外科医はほとんど必要とされていなかったため、Dr. Wells は広島の診療所を訪問し、外科疾患について講演を行い、肥大した癬痕組織（ケロイド）に関する調査を行った。その間に Dr. Wells は、通信病院の蜂谷道彦院長が原爆で受けた傷害により 56 日間入院していた間に日記を書いていたことを知った。Dr. Wells は蜂谷院長を探し出し、この日記を英語に翻訳し、出版する許可を得た。この日記は、通信省が発行する雑誌に連載されていた。（この雑誌は全国の郵便局および電報・電話局職員に医療を提供する医療職員のみを対象に発行されていた。） Dr. Wells はこの日記を ABCC に持ち込み、ここで日記は魅力的な「日本語なまり」のある不完全な英語に翻訳された。この特徴が Dr. Wells による慎重な校訂により失われるのは避けられないことであった。

1955年に出版された「ヒロシマ日記（1）」の書評を

読むことは非常に刺激的であった。「ヒロシマ日記」は、The New York Times、Saturday Review、Newsweek および Atlantic Monthly などの雑誌に大きく取り上げられ、14カ国語に翻訳された。印税は高額であったはずだが、蜂谷院長と Dr. Wells は個人的なことに使うためにこれを受け取ることを断った。蜂谷院長は、原爆で孤児となった子供の教育を目的とする基金設立のために 10,000 ドルを要請した。孤児が提供された資金を返済すると、返済金は再び基金として使用された。

同じ年に、Saturday Review 誌の Norman Cousins 編集長は、重度の癬痕がある 25 人の広島の若い女性がニューヨークの Mt. Sinai 病院で治療を受けられるように手配した。しかし最後の段階になって、ABCC 滞在中に、Cousins 氏らニューヨークからのグループは、日米両国の文化に精通し、成熟した友人・ガイド・通訳を兼ねることのできる人物がこれら被爆女性の付き添いとして米国に同行することが必要であると気付いた。その時、彼ら米国人グループは、日系二世の通訳で、UCLA で心理学を専攻した Ms. Helen Yokoyama の机の横に立ってこの問題を話し合っていた。Ms. Yokoyama の旅行のための書類が用意され、彼女の出発の準備はすぐに整った。Ms. Yokoyama は被爆女性と共に出発し、米国では彼女たちがクエーカー教徒の家庭に落ち着くための手助けをした。また手術の際には病院で彼女たちと共に過ごした。Ms. Yokoyama がいなければ、18カ月間に 138 回の手術が行われたこのプロジェクトは困難な途を辿り、失敗に終わったかもしれない。プロジェクトの経緯は Rodney Barker 著「The Hiroshima Maidens (2)」および Anne Chisholm 著「Faces of Hiroshima (3)」に述べられているが、いずれも残念ながら絶版となっている。Ms. Yokoyama は、彼女の経験を記録に残して欲しいという要望を繰り返し断った。

こうして、医学におけるこのような協力が、10年前に終わった戦争から生じた憎しみの解消に役立ったのである。

参考文献

1. Hachiya M: Hiroshima Diary. The Journal of a Japanese Physician, August 6–September 30, 1945. University of North Carolina Press, Chapel Hill, 1955 and 1995
2. Barker R: The Hiroshima Maidens. A Story of Courage, Compassion and Survival. Viking Penguin, New York, 1985
3. Chisholm A: Faces of Hiroshima. A Report. Jonathan Cape, London, 1985

(この記事は Radiation Research 誌の許可を得て翻訳し、同誌 2001 年 155 巻 378 ページから転載した。)

Robert M. Heyssel 博士を悼んで

Dr. Heyssel は 1956 年から 1958 年の間、原爆傷害調査委員会 (ABCC) の臨床部長を務めた。後にジョンズホプキンス大学で卓越した研究を続けるかたわら、博士は米国学士院医学院の会員となった。1951年にミズーリ大学で学士号を、1953年にセントルイス大学で医学博士号を取得。1956年からは米国公衆衛生部の上級副外科医として勤務し、その間に広島と長崎の ABCC に 2 年間配属された。帰米後はセントルイスのワシントン大学で血液学の研究者となり、その後はヴァンダービルト大学医学部に 10 年間在籍した。ジョンズホプキンス大学には 1968 年から医学部副部長およびジョンズホプキンス病院の院長として勤務した。1992年にジョンズホプキンス健康管理システムセンターの所長として退職したが、博士は同所での多岐にわたる近代的な個別健康管理実施事業モデルの主唱者として広く知られている。Dr. Heyssel はデラウェア州



Seaford で 2001 年 6 月 13 日に 72 才で亡くなるまで、多くの分野で貢献した。残された Maria 夫人が本紙のために博士の写真を提供してくださった。

承認された研究計画書、2001年

RP 1-01 原爆被爆者の子供における放射線の遺伝的影響の研究に生物学的試料として用いられるリンパ球永久細胞株の培養

血液提供者の「自著（または代諾者の）署名を有する同意書」の取得（RP 5-85の補遺）

高橋規郎、村上秀子、藤原佐枝子、赤星正純、中村 典

RP 5-85に基づいて、1985年以来、少なくとも片方の親が被爆者である両親とその子供から成る約1,000家族について、血液を収集し、リンパ球永久細胞株の樹立を行ってきた。しかし、郵送書面による説明と採血のための来所時の説明は行ったが、最近の同意書のあり方から考えると不十分であった可能性がある。そこで本補遺では、過去の血液提供に関する同意を改めて確認する目的で書面による同意書を得ることを提案する。

これらの調査に試料が使用されることを許可する場合には、同意書を得る。これらの調査は、厚生省により策定された倫理指針に従って行うことが要求されている。

RP 2-01 成人健康調査集団における遺伝的背景に関する予備的研究：高血圧症に関連する有力候補遺伝子中のマーカーの同定

既収集血液試料を用いて放影研ならびに他の研究施設で共同研究として実施される遺伝子解析調査のための提供者（または代諾者）からの署名付同意書の取得（RP 1-97の補遺）

高橋規郎、村上秀子、山田美智子、笠置文善、鈴木 元

RP 1-97に基づいて、約300人の成人健康調査（AHS）対象者について、レニン-アンジオテンシン系に存在する高血圧関連候補遺伝子の多型マーカーと高血圧症との相関を調べた。しかしながら、対象者からは口頭での同意しか得られていない。我々は、放影研における高血圧症研究を継続する必要性から、DNA解析のために血液を提供したAHS対象者より自書署名を有する同意書を得る。更に、別途同意が得られた場合には、共同研究として全国規模で実施されている「高血圧発症関連遺伝子群の解明」調査に参加することにより、外部研究機関と共同研究を行うことを提案する。この調査は、日本における多数の主要な疾患（高血圧症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、喘息、骨粗鬆症、リウマチなど）の原因遺伝子を同定することを目的とし、全国規模で実施されているミレニアムプロジェクトの一環として、旭川医科大学公衆衛生学講座の羽田 明教授により行われている。提供者がこ

最近の出版物

- Akahoshi M, Amasaki Y, Soda M, Tominaga T, Ichimaru S, Nakashima E, Seto S, Yano K: Correlation between fatty liver and coronary risk factors: A population study of elderly men and women in Nagasaki, Japan. *Hypertension Research* 2001 (July); 24(4):337-43. (RERF Report 9-98)
- Akahoshi M, Soda M, Nakashima E, Tsuruta M, Ichimaru S, Seto S, Yano K: Effects of age at menopause on serum cholesterol, body mass index, and blood pressure. *Atherosclerosis* 2001 (May); 156(1):157-63. (RERF Report 14-99)
- Arisawa K, Nakano A, Saito H, Liu XJ, Yokoo M, Soda M, Koba T, Takahashi T, Kinoshita K: Mortality and cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 2001 (May); 74(4):255-62.
- Burak LE, Kodama Y, Nakano M, Ohtaki K, Itoh M, Okladnikova ND, Vasilenko EK, Cologne JB, Nakamura N: FISH examination of lymphocytes from Mayak workers for assessment of translocation induction rate under chronic radiation exposures. *International Journal of Radiation Biology* 2001 (August); 77(8):901-8. (RERF Report 3-01)
- Fleischer RL, Fujita S, Hoshi M: Hiroshima neutron fluence on a glass button from near ground zero. *Health Physics* 2001 (December); 81(6):720-3.
- Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G, Ross PD: Performance of osteoporosis risk indices in a Japanese population. *Current Therapeutic Research Clinical and Experimental* 2001 (August); 62(8):586-94. (RERF Report 9-01)
- Fukuhara T, Sharp GB, Mizuno T, Itakura H, Yamamoto M, Tokunaga M, Tokuoaka S, Cologne JB, Fujita Y, Soda M, Mabuchi K: Liver cancer in atomic-bomb survivors: Histological characteristics and relationships to radiation and hepatitis B and C viruses. *Journal of Radiation Research* 2001; 42:117-30. (RERF Report 2-00)
- Hirai Y, Hayashi T, Kubo Y, Hoki Y, Arita I, Tatsumi K, Seyama T: X-irradiation induces up-regulation of *ATM* gene expression in wild-type lymphoblastoid cell lines, but not in their heterozygous or homozygous ataxia-telangiectasia counterparts. *Japanese Journal of Cancer Research* 2001 (June); 92(6):710-7. (RERF Report 22-99)
- Imai K, Nakachi K: Personality types, lifestyle, and sensitivity to mental stress in association with NK activity. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2001 (October); 204(1):67-73.
- Kambara T, Matsubara N, Nakagawa H, Notohara K, Nagasaka T, Yoshino T, Isozaki H, Sharp GB, Shimizu K, Jass J, Tanaka N: High frequency of low-level microsatellite instability in early colorectal cancer. *Cancer Research* 2001 (November); 61(21):7743-6.
- Kodama Y, Pawel DJ, Nakamura N, Preston DL, Honda T, Itoh M, Nakano M, Ohtaki K, Funamoto S, Awa AA: Stable chromosome aberrations in atomic bomb survivors: Results from 25 years of investigation. *Radiation Research* 2001 (October); 156(4):337-46. (Abstract). (RERF Report 17-00)
- Koh LKH, Sedrine WB, Torralba TP, Kung A, Fujiwara S, Chan SP, Huang QR, Rajatanavin R, Tsai KS, Park HM, Reginster JY: A simple tool to identify Asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporosis International* 2001; 12(8):699-705.
- Kusunoki Y, Hayashi T, Kyoizumi S: T-cell responses to mitogens in atomic bomb survivors: Radiation effects on mitogen responsiveness are apparent in survivors who had not been diagnosed with cancer prior to testing (Letter to the editor). *Radiation Research* 2001 (November); 156(5):564-5. (RERF Report 8-01)
- Kusunoki Y, Kyoizumi S, Umeki S, Hirai Y, MacPhee DG: Characterization of mutant clones lacking T-cell receptor alleles in a cell line from an adult T-cell leukaemia patient. *British Journal of Haematology* 2001 (August); 114(2):485-7. (RERF Report 4-01)
- 京泉誠之、小山和章: SCID-hu マウスを用いたヒト放射線生物学。 *アニテックス* 2001 (July); 13(4):197-201.
- Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Suyama A, Seto S, Hayano M, Yano K: The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram. A population-based study of four decades. *Journal of the American College of Cardiology* 2001 (September); 38(3):765-70. (RERF Report 8-00)
- Nagano J, Kono S, Preston DL, Mabuchi K: A prospective study of green tea consumption and cancer incidence, Hiroshima and Nagasaki (Japan). *Cancer Causes and Control* 2001 (August); 12(6):501-8. (RERF Report 10-00)
- 中地 敬、今井一枝、江口英孝、東 靖宏: 緑茶の乳癌再発抑制効果。 *BIO Clinica* 2001; 16(12):1091-5.

- Nakano M, Kodama Y, Ohtaki K, Itoh M, Delongchamp RR, Awa AA, Nakamura N: Detection of stable chromosome aberrations by FISH in A-bomb survivors: Comparison with previous solid Giemsa staining data on the same 230 individuals. *International Journal of Radiation Biology* 2001 (September); 77(9):971-7. (RERF Report 18-00)
- Nose M, Uzawa A, Ogyu T, Suzuki G: OK-432 reduces mortality and bacterial translocation in irradiated and granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)-treated mice. *Journal of Radiation Research* 2001 (June); 42(2):191-200.
- Ogawa T, Hayashi T, Yorioka N, Kyoizumi S, Trosko JE: Hexamethylene bisacetamide protects peritoneal mesothelial cells from glucose. *Kidney International* 2001 (September); 60(3):996-1008.
- Ohkubo T, Hozawa A, Nagatomi R, Fujita K, Sauvaget C, Watanabe Y, Anzai Y, Tamagawa A, Tsuji I, Imai Y, Ohmori H, Hisamichi S: Effects of exercise training on home blood pressure values in older adults: A randomized controlled trial. *Journal of Hypertension* 2001 (June); 19(6):1045-52.
- Ojima M, Ishii K, Hayashi T, Ito A: Induction of radioadaptive response in colony formation by low dose X-ray irradiation. *Physiological Chemistry and Physics and Medical NMR* 2001; 33:41-8.
- Park SC, Lim IK, Paik N-S, Yamamoto T, Yuasa Y, Nakachi K, Fujiki H: Japan-Korea cancer research symposium: Investigation on the balanced cooperation of cancer cells with the human body. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2001 (November); 127(11):692-5.
- Rouillard JM, Erson AE, Kuick R, Asakawa J, Wimmer K, Muleris M, Petty EM, Hanash SM: Virtual genome scan: A tool for restriction landmark-based scanning of the human genome. *Genome Research* 2001 (August); 11(8):1453-9.
- Sasaki MS, Hayata I, Kamada N, Kodama Y, Kodama S: Chromosome aberration analysis in persons exposed to low-level radiation from the JCO criticality accident in Tokai-mura. *Journal of Radiation Research* 2001 (September); 42 (Supplement):S107-16.
- Sauvaget C, Nagano J: Vegetables and fruit consumption and risk of mortality from cancer, coronary heart disease, and cerebrovascular disease. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2001 (September); 55 (Supplement 1):A33. (Abstract) (Proceedings of the joint conference of the Society for Social Medicine and the International Epidemiological Association European Group, Oxford, 12-15 September 2001)
- Sharp GB, Cologne JB, Fukuhara T, Itakura H, Yamamoto M, Tokuoka S: Temporal changes in liver cancer incidence rates in Japan: Accounting for death certificate inaccuracies and improving diagnostic techniques. *International Journal of Cancer* 2001 (September 1); 93(5):751-8. (RERF Report 16-00)
- Shibata Y, Yamashita S, Masyakin VB, Panasyuk GD, Nagataki S: 15 years after Chernobyl: New evidence of thyroid cancer. *Lancet* 2001 (December 8); 358(9297):1965-6.
- 清水由紀子：放射線影響の疫学的研究。公衆衛生 2001 (June); 65(6):429-33.
- 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. *Mutation Research* 2001 (November); 483(1-2):13-7. (RERF Report 16-99)
- Thomas GA, Williams ED, Becker DV, Bogdanova TI, Demidchik EP, Lushnikov E, Nagataki S, Ostapenko V, Pinchera A, Souchkevitch G, Tronko MD, Tsyb AF, Tuttle M, Yamashita S: Creation of a tumour bank for post Chernobyl thyroid cancer (Letter to the editors). *Clinical Endocrinology* 2001 (September); 55(3):423.