

2021年(令和3年)度 事業計画

I. 主要事業計画

放影研の調査研究の多くは計画と実施に多大な時間を要する縦断的または大規模な長期的研究であるため、そのような研究に関する現在進行中の研究計画の多くは、事業報告の中で既に示されている。ここでは、新しい研究計画や注目すべき研究計画の一部について概説する。

1. 被爆者の健康に関する調査研究事業

1) 放射線とがん：

- 最新のがん罹患 (RP 1-75, RP 18-61) : がん罹患と死亡の比較に関する論文 (Brenner ら) およびサマリー論文 (Brenner ら) を発表し、一連の論文を完成させる。
- 寿命調査 (LSS) におけるがんおよびがん以外の疾患の死亡に関する報告書 (RP 1-75) の更新。原爆放射線被曝によるがんおよびがん以外の疾患の死亡リスクを定期的に報告することは、疫学部の最重要業務であり、LSS 第 15 報は今後数年間で最も優先順位の高いプロジェクトである。利用可能なデータと解析の枠組みを決定し、統計部と共同で予備解析に着手する。低線量域での線量反応の形状と放射線リスクについては、地理空間的因子およびベースライン率の変動による潜在的交絡を考慮して検討する。これらの解析には、生活習慣因子 (喫煙、飲酒、肥満度)、社会経済状態を表す指標などが含まれる。これは複合的なプロジェクトで、完成までに数年を要すると思われる (坂田および全研究員)。
- 遺伝的感受性および遺伝子と環境の相互作用を調べるという目的の一環として、1958 年以降に保存された古い試料を用いて、約 20,000 人の原爆被爆者から成る全成人健康調査対象者を対象とする大規模な GWAS (ゲノムワイド関連解析) プログラムの一環として、ゲノム解析研究を計画している。日本人集団のがん発生に関与する可能性のある遺伝子多型を解析するために開発されたジャポニカアレイを用いて、原爆被爆者の放射線関連がん発生に関与する可能性のある遺伝子多型を解析する。成人健康調査対象者全員を対象にゲノム研究を実施するためには、古いライト染色塗抹標本から抽出した DNA 試料を使用しなければならない。このため、長年保存されている血液塗抹標本から得られたごく少量の DNA を用いて、全ゲノムを増幅することにより、ジャポニカアレイを用いた SNP 解析が可能かどうかを判断する必要がある。2021 年度は、AHS 対象者の古い血液塗抹標本から DNA を抽出し、REPLI-g 増幅 DNA に適した調製方法を検討する。その後、これらの DNA 試料をジャポニカアレイで解析することにより、DNA 試料の利用可能性について評価する。(林、RP-P1-19、新規 RP)。
- 骨髄異形成症候群 (MDS) の発症機序 (RP1-17、宮崎および今泉) : 今後も系統解析を行い、クローン動態を明らかにし、ゲノムデータを臨床経過と照らし合わせて評価することで、ドライバー変異や CNA (コピー数変化) を検出し、低線量被曝の患者と比較して高線量被曝の患者における特異的な変化を評価する。2022 年に論文投稿を予定している。
- 慢性骨髄性白血病 (CML) 研究 (RP-P2-19、吉田稚明) : 現在の疫学部および外部の優

れた専門家との協力を継続し、古いホルマリン固定パラフィン包埋試料 (FFPE) から抽出した DNA および RNA の分子解析への利用可能性を評価する。FFPE 試料から抽出した DNA および RNA を液滴デジタル PCR やハイスループットシーケンシングで解析できるかどうかについて確認する。現在行われている一連のパイロット研究を 2021 年に完了し、2021 年には現在の成果を踏まえた本格的な研究プロジェクトの提案を作成する。

- 疫学データから生物学的な仮説を導き出すためのアプローチの一つとして、生物学に基づく機序モデルリングが考えられている。次のプロジェクトとして、結腸がんに関する LSS データの解析を行う。LSS における結腸がん罹患に関する最新報告 (杉山、三角、Brenner、International Journal of Cancer, 2020) では、大腸内視鏡検査に関連したスクリーニング効果と大腸がんの部位間で異なる放射線リスクの可能性について記述した。以前の LSS の結腸がんデータに機序モデルを適用したところ、結腸がん発生における染色体不安定性 (CIN) 経路と放射線との関連は示されたが、放射線とマイクロサテライト不安定性経路との関連は示されなかった (Kaiser ら、PLoS One, 2014)。本研究では、Helmholz 研究所の Kaiser 博士と共同で最新のデータを用いて、考えられるスクリーニング効果を考慮した上で、放射線と分子経路との関連を調べる。その結果、機序モデルリングの適用性および可能性をより深く理解することができるだろう。この理解が深まれば、このアプローチを他のがん部位にも応用することを検討する。

2) 放射線とがん以外の疾患への影響：

- ①AHS 試料におけるクローン造血の検出、②炎症マーカーの評価、③クローン造血のマウスモデル、および④数学的デザインという 4 つのプロジェクトで構成されるクローン造血に関するプログラムプロジェクトを実施する。現在、①および③に取り組んでいる。

(1) プロジェクト 1 では、造血幹細胞 (HSC) のクローン性増殖 (すなわち、クローン造血) および放射線関連のがん以外の疾患、特にアテローム性動脈硬化症に寄与する可能性のある造血系の炎症性変化の評価のための戦略を策定した。このプログラムのプロジェクト 1 では、数十年前に高線量 (>1Gy) の放射線に被曝した AHS 対象者において、エピジェネティック修飾遺伝子 (TET2、DNMT3A、ASXL1 など) および/または DNA 損傷応答遺伝子 (TP53、PPM1D など) の体細胞変異が頻発することによりクローン造血が促進されるという仮説を検証することを目的としている。長崎大学および京都大学との共同研究により、約 100 名の対象者から収集した凍結保存血液細胞を用いて次世代シーケンス解析 (NGS) を行い、体細胞変異を有するクローン造血を評価する。HSC のクローン性増殖を促進する可能性がある内因性危険シグナル (アラミン) の血漿レベルと、放射線被曝後のクローン造血発生の関連性について評価する。本プロジェクトは非がんリサーチクラスター、外部専門家、放影研バイオサンプル委員会の承認を得ており、IRB 審査を申請している (吉田および楠、クローン造血プロジェクト 1 の新規 RP)。この研究は来年まで、すなわち原爆被爆者の NGS データ取得のための凍結保存試料の使用に関する放影研としての方針が確立されるまで、完全に承認されることにはならない。確立された方針が本研究に適用され次第、研究を開始する。(吉田、クローン造血プログラムプロジェクトの新しい研究計画書、プロジェクト 1)。

(2) プロジェクト 3 では、マウスモデルを使用する。現在のマウスにおけるクローン造血 (CH) 研究は、研究の実行可能性を支持し、サンプルサイズを決定するための検出

力計算を可能にする非常に限られた予備データに依存している。そこで我々は、それぞれ 3Gy と 0Gy を照射した 12 匹のマウスと 7 匹のマウスから得られた予備的な全エクソームシーケンス (WES) データを解析しており、骨髄 (BM) 細胞に頻度 0.02 を超えて頻発する変異が検出されている。標的アンプリコンシーケンスにより、骨髄細胞、リンパ球、幹細胞、前駆細胞を含む造血細胞集団、および脳や尾部組織細胞を含む非造血組織細胞における変異の頻度を解析し、その変異が胚性モザイクなのか造血系特異的なものなのか、またその変異が造血幹細胞やリンパ球 (成熟 T 細胞または B 細胞) 由来なのかを決定する。また、1) 初期胚における自然発生的な体細胞変異 (SPM) の同定と系統樹の構築、2) WES による BM 中の CH の同定、3) アテローム性プラークにおける単球のクローン集積について SPM に基づき評価するため、全身放射線照射後に高脂肪食を与えた LDL 受容体ノックアウト (LDLR-KO) マウスを解析する実験プロトコルを策定する。これらの実験プロトコルを用いた予備実験により、放射線誘発性 CH の頻度やアテローム性動脈硬化形成における CH の関与を調べる本格調査のサンプルサイズや詳細なデザインを適切に決定するための検出力の計算が可能となるだろう。(楠、吉田、多賀、濱崎、佐藤、内村、三角、野田、クローン造血プログラムプロジェクトの新しい研究計画書、プロジェクト 3)。

- 白内障調査：被爆時年齢が 15 歳未満の対象者（胎内被爆者を除く）を対象に、いくつかのタイプの白内障と放射線との関係に関する論文を作成する。2021 年度中に投稿する予定である。胎内被爆者における白内障と放射線の関係については、統計部と共同で解析を開始する。
- アテローム性動脈硬化症調査 (RP 2-11、RP 7-09 の第 2 部、中溝)：放射線誘発性アテローム性動脈硬化症の病因に関与する可能性のある組織修復および分化の障害を示すサイトカインに関するデータの解析を開始する。これらの病理学的過程は放射線誘発性アテローム性動脈硬化症の病因に重要な役割を果たす炎症と相互に関連しているため、この解析をクローン造血プログラムプロジェクトと共に実施する。

3) 放射線の遺伝的影響：

- 動物モデルを用いた我々の以前の研究では、4Gy 照射した精原細胞および成熟卵母細胞に由来する F1 マウスにおいて、照射していない親由来のマウスよりも多くの小規模な欠失および多点突然変異を同定した。しかし、構造的変異体を含むより大規模な変異に関する理解は不十分である。現在、我々は、PacBio、Oxford nanopore、Bionano Saphyr などのロングリード NGS 技術を用いて、より大きなサイズの変異を検出するための新しいパイプラインを開発している。この新しいパイプラインによって、マウスにおけるこのような変異体（特にトランスポゾン変異）の de novo 変異の自然発生率と特徴を明らかにする能力を放影研は持つことができる（佐藤、RP 2-13 の補遺）。
- 事業報告で説明した我々の Germline Stem (GS) 細胞研究では、放射線照射した GS 細胞クローンにおける変異をアレイ CGH (比較ゲノムハイブリッド形成) および全ゲノムシーケンス (WGS) 解析で特徴付け、その後、細胞クローンを成体雄マウスのブスルファン処理した精巣に移植する予定である。また、新たに開発した遺伝子組み換えシステムを用いて、放射線が GS 細胞に誘発する染色体変化のシミュレーションとなる大規模な欠失や逆位を人工的に作り出す予定である。移植後、GS 細胞由来の子孫について継代的な遺伝的変化を調べる。(野田、RP-P3-17)。

2. 被爆者の子ども(F₁)の健康に関する調査研究事業

- FOCS コホートの健診を継続する。これは生涯リスクを評価するために、少なくとも 2050 年位まで継続する。
- FOCS 対象者約 10,000 人を対象に、多因子性疾患の発生を検証するためデータクリーニングを継続する。
- 統計部と共同で、原爆被爆者の子ども (F₁) における高血圧、脂質異常症および糖尿病に対する親の放射線被曝の影響を調べるために、多状態モデルに基づく解析方法を確立する。
- F₁ コホート研究 (RP 4-75、RP 18-61) : 定期的な追跡調査情報の収集を継続する。
- 原爆被爆者とその子どもで構成されるトリオの WGS 研究に関し、これらの研究を実施するための研究計画書を作成する。研究提案に加え、トリオを構成する親の多くが死亡していることから、これらの研究に着手する上で重要な要素として、倫理的・法的・社会的課題 (ELSI) とインフォームドコンセントの取得が挙げられる。

3. 原子爆弾の個人別線量とその影響を明らかにするための調査研究事業

- 我々は、生物学的線量推定の線量誤差に関連する作業をさらに進める予定である。統計部と分子生物科学部の共同プロジェクトでは、DS02 線量推定方式における線量誤差の大きさと性質を特徴付け、定量化するために、現在入手可能なすべての放射線被曝に関する生理学的情報 (歯エナメル質の電子スピン共鳴、ギムザ法および FISH 法を用いて評価した染色体異常頻度、急性症状の存在など) を構造方程式モデリングにより結びつける新しい解析プロジェクトを策定し、実施する予定である。
- 2021 年度中の線量推定に関する作業として、我々は、最新の計算ファントムを使用し改訂した臓器線量推定の実施に向けた準備に焦点を当てる。この作業には、既存の FORTRAN コードの変換および追加の計算モジュールの開発を完了することが含まれる。統計部で新しい臓器線量推定を実施する準備が整う一方で、この新しい線量推定を実施するか否か、またいつ実施するかに関する最終的な決定は、放影研主導陣が米国エネルギー省 (DOE) および日本の厚生労働省と共同で行うことになる。

4. 研究成果の公表と他機関との研究協力事業

継続中の共同研究：長期的な共同研究は以下の通りである。これらの研究は 2021 年度も継続する見込みである。

- a. ワシントン大学とのパートナーシップ
- b. 久留米大学とのパートナーシップ
- c. 大阪大学とのパートナーシップ
- d. 米国国立がん研究所との共同研究
- e. フロリダ大学との共同研究
- f. 外部研究者との共同研究：
日本の研究機関 44 施設
北米 9 施設

欧州	8 施設
アジア・豪州	1 施設

5. 国内外の専門家を対象とする研修事業

疫学を専門としない放射線研究者を対象に、疫学調査の基本を習得するための講習会を開催し、放射線の健康に関するリスクの理解を深める。また、放射線防護、緊急被曝医療や放射線生物学研究などにおける人材を養成する。なお、これらの事業は新型コロナウイルス感染症の発生状況に鑑みて実施の可否や実施方法についての判断を行うものとする。

2021 年度事業計画：

- ① 原爆被爆者の疫学調査結果の理解を促進するために、国内放射線生物学研究者を対象とした「放射線生物学者のための疫学研修会」をオンラインで開催する予定である。
- ② 放射線被曝者医療国際協力推進協議会（HICARE）、長崎・ヒバクシャ医療国際協力会（NASHIM）、独立行政法人国際協力機構（JICA）などの事業に協力し、国外からの専門研修生を受け入れる。
- ③ 2021 年度厚生労働省による国際交流調査研究事業の公募があれば、外国からの研修生の受け入れについて検討する。
- ④ 統計部において、日本学術振興会（JSPS）による 2021 年度外国人研究者招へい事業に応募し、博士号取得直後の諸外国の若手研究者に研究する機会を提供する。

6. 一般向け啓発事業

放影研は、発足以来今日まで、原爆被爆者及びその子供（被爆二世）への放射線の医学的影響を調査研究してきた。放影研の一般向け啓発事業として最も重要なことは、長年にわたり放影研の調査研究にご理解とご協力をいただいていた被爆者、被爆二世の方々及び一般市民に放影研の研究成果をわかりやすく伝えることである。併せて、広島・長崎を始め国内外のメディアとの良好な関係は、放影研のメッセージを広く受け手に届けるために重要である。これらを踏まえ 2021 年度は、放影研についてより深く理解していただけるよう、下記の啓発事業に取り組んでいく。

① 公開講座

2019 年から開始した新しい公開講座は、広島平和記念資料館等の外部組織と連携しながらピースボランテア等を対象にしたものである。現在、新型コロナウイルス感染症拡大のため一時的に中止しているが、それが収束すれば再開する。この講座によって、より多くの被爆者、被爆二世及び市民に対する放影研の研究活動に対する理解を深める場や放射線の健康影響を学ぶ場を設けることができる。

② オープンハウス（施設一般公開）

広島研究所では 26 回目、長崎研究所では 24 回目の開催となる。2021 年度は、新型コロナウイルス感染症拡大の影響を考慮し、バーチャル（仮想）形式でのオープンハウスを開催する。

③ ソーシャルメディア関連活動の強化

Facebook や Twitter といったソーシャルメディア・ネットワークは、新型コロナウイルス

感染症拡大により人との接触が制限される環境において、コミュニケーションツールとして最も効果的な手段となっている。2021年度は、原爆被爆者、被爆二世、地元市民そしてメディアの理解獲得を最重要課題と位置付け、その目標達成のためソーシャルメディア・ネットワークを有効活用する。特に Facebook や Twitter の視覚面での情報提供に目を向け、バーチャル形式により外部の人々が放影研の施設や研究内容、そして研究方針の説明などを視聴できる映像をシリーズで制作する。また、フォロワー数と投稿内容を共有する機会を増やすことでフォロワーとの距離を縮められるよう、引き続き、通信環境における発信内容をより良いものにしていく。

④メディアへの広報活動の推進

放影研への取材要請に対し、ABCC や放影研の研究成果をメディアが正確に把握し、事実に基づいた報道がなされるよう可能な限り対応していく。2021年度も引き続き、メディア向けの講演会や勉強会を開催し、放影研の活動を正しく理解していただくとともに良好な関係構築を図る。

⑤ホームページの充実

ホームページの情報を更新し、2021年度も引き続き、充実したホームページづくりを目指す。特に、一般市民に対して分かりやすく研究成果や情報を伝えていくことに重点を置き、論文検索の簡素化及びより多くの動画やその他の手段を用いて情報発信を増やす。

⑥オンライン情報配信システムの充実

紙媒体の広報誌 *Update* に代えて開始したメールマガジン（通称「放影研メルマガ」）の情報を充実させる。最新の研究成果や放影研の行事及び活動に関する情報配信だけでなく、利用者登録によって放影研という組織の「一員」であるという意識を読者に持ってもらうよう工夫する。

⑦出前授業

放射線の健康影響の実態を小中学校及び高校の児童生徒に伝える試みとして 2016 年度に開始し好評を得ている。年々依頼件数が増加しており、講師陣を安定確保することで、より多くの出前授業を実施することが可能となった。2021年度も、従来の出前授業に加え、学生たちが同世代に放射線に関する基礎知識を教える方法についても伝え、学生が主体となった啓発活動の拡大を試みる。

⑧インターンシップ（職業体験）プロジェクト

放影研は以前より科学に興味のあるインターンを受け入れてきているが、学生などの研修生に放影研の施設見学の方法などの広報活動を学ぶよう呼びかける。

⑨その他の広報活動

- 国内外のメディアに対して、積極的に重要な論文のプレスリリースと記者会見を行う。
- 放影研の調査研究に対する一般的理解の向上を目的として、内容が専門的な「短文解説」に代えて、2018年度より、平易な文章かつ少ない文字数で論文内容を解説する新しい論文概要シリーズ「一般向資料」を開始した。2021年度も継続して、放影研の研究成果に対する一般市民の理解の向上を目指す。
- 新型コロナウイルスが収束し施設案内が再開される時に備えて、2021年度も引き続き、海外からの来訪者のために英語で施設案内を行うことができる人材を育成する。
- 放影研の調査研究に関する情報提供にいっそう力を入れることで、研究の透明性を高

め、一般市民、特に被爆者及び被爆二世の方々、そしてメディアとの良好なコミュニケーションを築くことを目的として、2019年1月に「放影研の活動を広めるためのワーキンググループ」を編成した。2021年度は、ヒトゲノムや遺伝学的研究等の重要事項に関する情報提供をどのように試みるかについて議論する。

- 新型コロナウイルスが収束した際には、被爆者及び被爆二世の方々等を対象に少人数の市民グループを放影研に招待し、放影研の役職員と ABCC-放影研の歴史や研究成果について語り合い、理解を深めていただくことを目的とした交流の場を設ける。

II. 法人の運営管理

1. 研究資源センター

2021年の最優先事項は、研究資源センター（RRC）設立のために立ち上げられた放影研の臨時委員会が RRC を正式なものにすることである。所内の物理的な位置、内部組織（課）、リーダーシップ、指示命令系統、人員、予算の全てについて決定する必要がある。これらの決定後、人材を確保し、共同研究支援室を設立すれば、放影研に直ちに利益がもたらされるだろう。

RRCの技術チームは、Gen3が放影研のニーズに適したデータコモンズであるかどうかを決定する必要がある。もし適しているならば、本格的に導入し支援体制を整える必要がある。もしGen3を断念する場合は、別のソフトウェアを使ったパイロットプロジェクトを開始する必要がある。

最近雇ったコンテンツ管理システム（CMS）開発の専門家である外部コンサルタントによって、CMSに関し2021年に大きな進展が見られるはずである。CMSは、紙媒体の文書やデジタル出版物のスキャンを保存・分類する。また、現在放影研では利用できない機能である全文検索が可能となる。

スキャン作業を各所で行い、そのスキャンが直接CMSに蓄積されるよう、放影研の複合機をプログラムする予定である。

基本的な機能（データ検索・アセンブリ、原稿・RP検索、データ共有開始のための合理的な手続き）を備えたデジタルプレゼンス（ウェブサイト）を整備する。

2. 広島研究所の移転の検討

放影研戦略計画を達成するための移転先候補として、広島市総合健康センター及び広島大学霞キャンパスの2つの案を軸に検討を進める。

3. フルオーディットへの移行

当研究所は、監事による監査を補完するため外部法人によるフルオーディット（会計監査）を受けることを目指している。このたび、フルオーディットに移行するための要件となっていた「退職給付債務の計上」および「米国政府補助金のエビデンス」について解決する目途が立ったため、2022年度よりフルオーディットに移行するための準備を行う。なお、監事の意見および所内規程に従い、2022年6月の定時評議員会までには会計監査の委託先を選定し、会計監査手続きが開始される同年8月までには監査契約を締結する予定である。

4. 勤怠（就業状況）管理システムの導入

2018年6月に成立した働き方改革関連法の施行に伴い、職員の労働時間を客観的な方法により把握することを主な目的として勤怠（就業状況）管理システムを導入する。過去の調達不調の原因を分析し、不調要因を排除した仕様を以て調達に臨む。2021年度中に本格的な運用開始を予定している。

5. 規程整備

監事の改善提案および監査法人トーマツによる内部監査において指摘された事項に対応するため、現行規程等の改正および新規規程等の制定を行っている。2021年度においても、それら指摘事項に速やかにかつ的確に対処するとともに、研究所の適正な事業運営のために必要な見直しを随時行い、日米両国政府の国庫補助金で運営する公益法人として適正な規程を整備する。