

2023年(令和5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：

- 骨髄異形成症候群（MDS）の発症機序（RP1-17、宮崎および今泉）：変異シグネチャーと構造変化を同定するため MDS 診断前後に収集した血液試料の全ゲノムシーケンシング解析を継続し、低線量被爆者と比較した場合の高線量被爆者に特異的な変化について評価する。
- 慢性骨髄性白血病（CML）研究（RP-P2-19、RP-P1-23、吉田稚明）：ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）試料から抽出した DNA および RNA を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評価する。また、原爆投下直後に発生した白血病症例の分子・病理学的所見に対する放射線被曝の影響を評価する本格的な研究プロジェクト案を作成する予定である。本調査を実施するため、疫学部および外部の優れた専門家との協力を継続する。
- 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：寿命調査報告書第 15 報の解析および発表は、今後数年間で最も優先度の高いプロジェクトであり、統計部と協力し作業を継続する（坂田および全研究員）。
- 放射線とがんに関する分子疫学的研究：成人健康調査（AHS）対象者からの利用可能な試料の数と質を評価し、可能な研究デザインの構築に着手する。また、分子生物科学部と共同で分子学的調査に利用できる放影研の剖検試料のインベントリのために実施中の作業を継続する（Brenner、杉山、坂田）。
- 調査対象者の生死、死因、がん罹患、リスク因子に関する情報の全研究部への提供：研究計画策定のための各研究部の研究員からの依頼に応じ、情報を提供する。
- 広島・長崎の腫瘍・組織登録（RP18-61、 RP29-60）：全国がん登録および長崎組織登録に関する通常業務を、各機関との契約に基づいて継続する。疫学部は、放影研の主要コホートの対象者と新たに登録されたデータとの照合を、各機関の承認を得て継続する。放影研コホートに関する登録からのデータ収集は隔年で行われるため、2024年3月までに、LSS がん罹患に関するリソースデータベースを 2019 年までについて更新する予定である。広島の地元の病理医と協力し、中止となった広島組織登録の代替りの手段を構築する。集団ベースの情報の解析（RP-S2-17）を継続する（杉山）。
- 病理学的研究（RP 5-89、1-12）：放影研バイオサンプル研究センターと共同で、新しいデータベースにおいてホルマリン固定パラフィン包埋組織試料の索引付けを継続する。広島・長崎の地元の病院と協力して、原爆被爆者の病理試料を保存・利用する取り組み

みを継続する（杉山、坂田）。ここ数年、病理学研究室に病理医である研究員が不在であった。分子生物科学部の鶴山研究員を同職の兼務とした。

- 遺伝的感受性および遺伝子-放射線および遺伝子-環境相互作用を調べるという目標の一環として、1958年以降に保存された古い試料を用いて、約25,000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かつ統合的なゲノムワイド関連解析（GWAS）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。原爆被爆者の放射線関連がん発生に關与する可能性のある遺伝子多型を解析する。研究には、日本人集団における遺伝子多型を解析するために開発されたSNPアレイを用いる。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、古いライト染色塗抹標本、血液を浸み込ませたペーパーディスク、ギムザ染色した染色体スライドのいずれかから抽出したDNA試料を使用することができる。このため、長年保存されている血液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、当該SNP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。2023年度は、10年、30年、50年前に保存した塗抹標本、20年前のペーパーディスク、30年前のギムザ染色試料から抽出したDNAを用いて、REPLI-g増幅キットによる適切な全ゲノム増幅法を継続する。抽出・増幅されたDNAの量、DNAのサイズおよび特徴を測定する。新鮮血試料由来のDNAと保存試料由来の増幅DNAについて、SNPアレイを用いて約67万個以上のSNPのジェノタイピングを行う。新鮮血DNAと増幅された保存DNAのSNPアッセイを比較し、放影研の統計部研究員が保存試料由来のDNAの利用可能性について評価する予定である。（林、RP-P2-22）。
- 原爆被爆者の固形がん組織試料の大部分は、疫学部病理学研究室でホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織として保存されている。我々は、FFPE組織試料の分子特性を明らかにする技術の確立を目指す。具体的には、バイオマーカー同定のために、タンパク質溶出-液体クロマトグラフィー/質量分析（LC/MS）-アルゴリズムから成るパイプラインを構築する。本研究には、FFPEの化学的前処理、タンパク質抽出効率の最適化、LC/MS、人工知能アルゴリズム、MALDI-TOF/ICP質量分析イメージングのパイプラインの確立など、複数のプロセスが含まれる。新しいRPとして肺がんの症例研究を計画しており、約60個の肺がん試料を解析する予定である。この計画では、組織サブタイプの再評価のために、HE染色した試料を再調製する予定である。さらに、肺がんの分子プロファイル（腺がんはTTF1、扁平上皮がんはp60、p63、CK5/6、およびナプシンA、EGFR、ALK、ROS1、PD-L1、BRAF）を同定するための免疫染色を行う。小細胞肺がんの診断には、NSEやクロモグラニンAなどの神経内分泌腫瘍マーカーを使用する予定である。また、中皮腫と区別する必要がある（Calretinin、D2-40、WT-1）。今年、RhoA、vigilinなどのストレス応答に関連するタンパク質を同定した。これらは、悪性中皮腫と肺がんを区別する免疫染色マーカーとして利用できる（平塚、鶴山ら、Scientific Rep.、2022年）。評価は、pTMN分類に進行データを加えて行う。リンパ節転移、遠隔臓器転移については、剖検記録を用いて確認する。診断報告書は、今後の分子疫学研究の基礎データとなる。1)放射線被曝と肺がんに関連する分子病理学的研究、2)原爆被爆者における肺がんの組織プロファイリングに関する発表を予定している。追跡調査に関する中間報告書を病理学分野の学術誌および肺がん・呼吸器疾患分野の学術誌に投稿する可能性がある。研究期間は3年間を予定している。（鶴山、新規RP）。

2) 放射線とがん以外の疾患への影響：

- 前回の報告から約 20 年間の追跡調査を経て更新された縦断的データを用いて、がん以外の疾患の罹患と原爆放射線量との関係を検討する。調査対象集団は、ME200 (当初の AHS コホート)、1977 年に拡大した ME200-1 (1Gy 以上の線量を受けた被爆者とその対照群) および 2008 年に拡大した ME200-3 (10 歳未満の若年被爆者) である。
- 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)：我々は、多機能サイトカイン値の利用可能性に関する評価を終了し、その結果を発表する。その後、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。また、これらの病理学的過程は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。
- プログラムプロジェクト：原爆被爆者におけるアテローム性動脈硬化症リスクに関連する可能性のあるクローン造血および炎症性表現型について評価するプロジェクト 2 (中溝) では、サイトカイン測定値の利用可能性に関する検討を終了する。その後、まず RP7-09 で収集した炎症性バイオマーカーとアテローム性動脈硬化症の指標との関係性を評価する予定である。さらに、T 細胞老化を示す T 細胞サブセットや、クローン造血を示す可能性のある血液学的プロファイルにまで拡大して解析する。
- プロジェクト 1 では、AHS 試料におけるクローン造血の検出に関する造血幹細胞 (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、京都大学および東京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、IRB の承認を得ている。2023 年にこの研究に関する全ての承認を得て、当該研究を開始する。(吉田 (健) および楠、クローン造血プログラム、プロジェクト 1)

3) 放射線の遺伝的影響：

- 現在、トリオ研究では、高線量群 (>1 Gy) の親を持つ 290 人の子どもと対照群 (被曝線量が無視できるほど低い) の親を持つ 290 人の合計 580 人の子どもを解析する計画である。まず、原爆被爆者を含む家族トリオの保存血中リンパ球からゲノム DNA を抽出する。抽出した DNA を用いて SNP チップ解析とショートリード NGS を用いた WGS 解析を行う。SNP チップ解析により、親子関係を確認し、子どもに新たに生じたコピー数変異を検出する。平均深度 60 倍の WGS 解析を行い、子どもに新たに生じた de novo 変異 (塩基置換、小規模インデル、構造変異) を検出する。変異の検証のために、一部の試料についてはロングリード NGS を用いた WGS 解析を実施する。その後は、それぞれ

の子どもに生じた変異の数や特徴と親の被曝線量との関係を調べることにより、全ゲノムレベルで放射線被曝の継世代影響を評価する。米国国立がん研究所 (NCI) の Chanock 博士および理化学研究所の中川博士と共同してゲノムデータを解析する。解析のためのゲノムデータへのアクセスは、クラウドベースの環境により行う。(内村、CR162 F₁ アンブレラプログラムプロジェクトの新規 RP)

- 今年発表された論文 (内村ら、2022 年) に基づき、クローン造血の放射線誘発モザイクの解析プロジェクト (PI: 吉田 健吾) など、いくつかの共同研究を新たに開始する計画である。今年、内村研究員が、外部の研究者 (大阪大学の橋本准教授、岡山大学の本田教授、広島大学の松浦教授および長崎大学の松本准教授) と共に文科省科研費 (3 年間で 1 億 5 千万円) に新規に申請した。この申請が採択されれば、ヒト初期胚の変異履歴と細胞系譜について詳細な解析を開始する予定である。(内村、F₁ アンブレラプログラムプロジェクトの一部として作成する新規 RP)
- 放影研は動物実験によるゲノム・オミクス研究を実施しており、そのような研究を原爆被爆者の試料を用いて実施することを計画している。Liu 研究員と三角副部長が、吉田研究員が実施したマウス実験の単一細胞シーケンスデータについて検討しており、放射線被曝に関連する遺伝子の差次的発現を調べるために標準的なパイプラインを応用している。また Liu 研究員を初めとする統計部研究員は、コンピュータインフラなど、将来のバイオインフォマティクス能力のニーズを明らかにするために、分子生物学部および情報技術部の小野部長と協力している。さらに、膨大なマルチオミクスデータが、パブリックドメインとして利用可能である。Liu 研究員および三角副部長を初めとする統計部研究員は、放影研で進行中の遺伝・オミクス研究に公開オミクスデータを統合する可能性について調べることを検討している。

2. 被爆者の子ども(F₁)の健康に関する調査研究事業

- LSS、胎内被爆者、F₁ の各コホートにおける死亡調査 (RP 1-75、2-61、4-75) : 全コホートの死亡追跡調査を継続し、2019 年までのデータを完成する。初期の資料の保存は放影研の研究資源センターと協力し継続する (坂田)。

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

- 特に線量誤差に関しては、放影研で使用している現在の線量誤差補正にはいくつかの潜在的な問題があり、対応する予定である。第 1 に、現在の線量誤差補正は、古典的な線量誤差モデル (例えば、被爆位置が誤って特定されたことによる誤差) のみに基づいており、いわゆるバークソン型の誤差 (例えば、遠距離被爆者では被曝線量が低く遮蔽歴がないために対応する遮蔽状況 (屋内、屋外等) の平均透過率が割り当てられていることによる誤差) について併せて考慮するという事はしていない。第二に、現在の古典的な回帰較正による線量誤差補正は、高線量域 (広島では > 約 500 mGy、長崎では > 約 700 mGy、遮蔽カーマ) にのみ適用される。さらに、染色体異常に関する最近の解析では、長崎の工場従事者の線量について系統的な過大推定が指摘されている。これらの問題および新しい臓器線量推定値の採用の可能性を考慮し、線量推定誤差の問題についての再評価が必要である。
- 2023 年度の線量推定に関する研究では主として、上述の最新の計算ファントムを用いた

改訂版臓器線量推定の実施に向けた準備を継続することに焦点を当てる。改定臓器線量推定の実施を 2023 年度に計画している。

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 2023 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. 米国国立がん研究所との共同研究
- d. フロリダ大学との共同研究
- e. 外部研究者との共同研究：

日本の研究機関	45 施設
北米	7 施設
欧州	8 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。

2023 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」をオンラインまたは対面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 2023 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、外国からの医師や研究者を受け入れ研修を行う予定である。
- ④ 統計部が募集している日本学術振興会（JSPS）による外国人研究者招へい事業への応募があれば、当該事業に申請し、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平易かつ簡潔に伝えることである。2023 年度は、放影研の研究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 オープンハウス

広島研究所では 28 回目、長崎研究所では 26 回目のオープンハウス開催となる。新型コロナウイルス感染症が、2023 年 5 月に感染症法上の分類を 5 類に移行することが決定されている状況を踏まえ、2023 年度も専用ポータルサイトを軸にオープンハウスを開催する。具体的には、動画の投稿、ライブ配信イベントの開催に加え、限定的な対面イベントの開催も視野に入れたハイブリッド形式での開催を検討する。

② ゲノム配列解析研究に関する広報活動

研究協力者から改めて同意をいただくのを機に、広報活動を開始する。具体的には、ゲノム配列解析研究を開設する動画を中心に、SNS（ソーシャルメディア）を活用し情報発信を行い、必要に応じて、マスコミに情報提供を行う。いずれの手法においても、一般向けにわかりやすい説明に努める。

③ メディアへの広報活動の推進

メディアからの取材依頼に対応し、偏重報道ではなく事実に基づいた報道がなされるよう努める。2023 年度も引き続き、各メディアに放影研の活動を正しく理解してもらうため、メディア向けのガイダンスを開催する。

特に、ゲノム配列解析研究や広島研究所からの移転については関心が高いため、情報の扱い方を関係各所と十分に確認しつつ対応する。

④ ソーシャルメディア関連活動の強化

放影研は、Facebook や Twitter といったソーシャルメディアのアカウントを開設しているが、2023 年度は、ゲノム配列解析研究に関する広報と連動した展開を行う。

ソーシャルメディア・アカウントは、常にユーザーの存在を意識してリスク管理を行い、放影研という特性を活かし、フォロワー数の拡大だけを求めず共感をコツコツと積み上げていく方向で展開する。

⑤ 動画制作の活性化

昨年末に終了したメールマガジン（通称「放影研メルマガ」）に代わり、放影研が計画しているゲノム配列解析研究、最新の研究成果に関する動画の制作に力を入れる。研究論文を一般向け資料で紹介するより有効な手段として、研究者へ自身が取り組んでいる研究に関するインタビューのビデオや、関連するビデオを作成する。

⑥ ホームページの充実

2023 年度も引き続きホームページの情報を更新し、一般向け資料等の発信内容を改善して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、論文検索の利便性を図るとともに、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。2018 年の公開から 5 年を経て、現時点では少し古くなったホームページのフォーマットと内容を一新する。

⑦ 施設見学プログラムの変更

施設見学プログラムは、放影研の施設や研究成果を国内外の多くの方々に紹介するため

に、長年にわたり効果的に活用されてきた。しかし、職員数が減少し、新型コロナウイルス感染拡大が続く中、より効率的なシステムが必要である。2023年度は、広島研究所の施設見学を期間及び回数を限定して実施を検討し、新型コロナウイルスの感染リスク軽減のために訪問者向けのプレゼンテーションを比治山ホールで実施する。

⑧ 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。
- 2019年から新たに開始した公開講座は、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ィ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。
- 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おり、2023年度には、学生や研修生を受け入れ、放影研の施設見学やその他の広報活動の実施方法などを学んでもらえるようにしたいと考えている。
- 放影研の調査研究に対する一般市民の理解向上のために、内容が専門的で研究者向けの「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。2023年度もこの平易で短いシリーズを継続して、放影研の研究成果に対する一般市民とメディアの理解の向上を目指す。
- 2023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・プレゼンを行うことができる体制を整備する。
- 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」を設置した。2023年度は、ヒトゲノムや放影研のゲノム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感染が収束した際には、被爆者及び被爆二世の方々等を対象とした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て交流の場を設ける。
- 日常的な外部からの問合せに対し、広報出版室を中心に関連部署と協力し丁寧かつ慎重に対応する。同時に、広報出版室で完結すべきものは、速やかに対応し業務効率の向上を図る。

II. 法人の運営管理

1. 研究資源センター

研究資源課による、研究資源や歴史的資料の保全のための取り組みとして、疫学部が保有する病理標本の管理情報の整理及び電子化、分子生物科学部が保有する染色体画像のネガフィルムの電子化と管理台帳のデータベース化に継続して取り組む。また、論文原稿や研究計画書などの紙資料を一元管理するための「コンテンツ管理システム」の導入

準備をさらに進める。さらに、研究所が保有する研究資源の可用性を向上するための「データ管理システム」の、所内の実データを用いたパイロットプロジェクトの結果を評価し、導入準備を続ける。一方、研究支援室は、研究管理手続きの支援、知的財産の管理と活用、外部資金獲得支援を開始し、所内意思決定手順を電子化するための電子ワークフローシステムの導入準備をさらに進める。

2. 広島研究所の移転

広島大学霞キャンパスへの移転計画を推進し、霞キャンパス内の既存建物の解体工事と並行して新営建物建築工事の実施設計を行い年度内の着工を目指す。

3. フルオーディット

2022年度から新たに受けることとなった任意監査（フルオーディット）は、2023年5月中に監査報告書が監査人から監事へ提出される予定である。また、2023年度の定時評議員会で理事が監査体制の整備についての進捗を報告し、監事が監査報告を行う。2023年度も外部監査法人と監査契約を締結し、任意監査を受ける計画である。

4. 規程整備

監査法人からの指摘事項への対応や担当課による定期的な見直しなどにより、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。2023年度においても、監査法人の指摘事項に速やかにかつ適切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。