

部の概要

放影研の調査研究は、被爆者のデータに基づき放射線の健康への後影響を特徴付け、定量化することを目的としている。この目的の遂行には、疫学部が実施している寿命調査(LSS)による原爆被爆者の追跡および胎内被爆者と被爆者の子ども(F₁[両親が原爆に被爆した後に受胎した子ども])の各コホートの追跡が必要不可欠である。追跡調査の解析対象には、日本国内で生じる被爆者の死亡と死因、および多くの被爆者が現在も居住する広島県と長崎県内のがん罹患が含まれる。がん症例の組織学的試料は、これらの試料を保持する地元の病理学者と協力し病理・疫学的研究で利用されている。2014 年末現在、LSS 対象者の約 29%が生存しており、被爆時年齢が 10 歳未満の人は 77%が生存している。また、胎内被爆者の 78%と F₁集団の 89%が生存している。従って、これら若年群の追跡を更に 20 年以上継続する必要があることは明らかである。放射線影響について疫学的証拠と生物学的機序との整合性を調査し、放射線リスクの交絡因子や修飾因子について放射線以外のリスク因子を疫学的に評価し、小児期被爆者や胎内被爆者などの放射線感受性の高い集団におけるリスクの程度をより正確に決定することが重要な目的である。F₁調査について、遺伝リサーチクラスターにおいて統合プログラムを策定中である。

国際的なリスク評価機関は、これらのコホートから得られた結果を放射線リスク推定の主たる基盤として用いているが、それは、これらのデータは詳細に特徴が定義され、広範囲にわたる線量を持ったあらゆる年齢層の対象者から成る大規模コホートにおいて質の高い方法で疾患を長期間追跡したものであるという点で、他に類を見ないからである。これらのコホートについて LSS 死亡率および罹患率のデータを定期的に解析している。放影研の研究から得られた多くの成果は、原子放射線の影響に関する国連科学委員会(UNSCEAR)(2006、2013 年)、国際放射線防護委員会(ICRP)(2007、2012 年)、米国学士院の電離放射線の生物影響に関する委員会(BEIR)VII(2005 年)をはじめ、多くの放射線リスク報告書における主な情報源として用いられている。放射線防護およびリスク評価の世界にとって特に重要とされている疫学部による近年の研究成果は、白血病、総固形がん、様々な固形がん部位の単位放射線量あたりのリスクの大きさ、線量反応曲線の形状や、性、被爆時年齢、被爆後経過時間、およびリスク時の年齢によるがんリスクの違い、さらには、影響修飾(放射線影響は喫煙など他のリスク因子による疾患リスクを相乗的に増加させるのか、あるいは相加的な増加にすぎないのか)、放射線に起因する心血管および呼吸器疾患による死亡リスク、胎内被爆者の疾患リスク、ならびに被爆二世の疾患リスクに関するものである。

広島と長崎の質の高いがん罹患データは、世界中のがん罹患データをまとめた「五大洲におけるがん罹患」(国際がん研究機関[IARC]／国際がん登録協議会[IACR])に定期的に発表されており、最も高い評価を受けている。小児がんに関するデータも「国際小児がん罹患、第 3 巻」(IARC／IACR)および地域人口集団に基づくがん生存率を世界規模で比較する CONCORD-3 に使用されている。

2018 年度業績

寿命調査(LSS)対象集団における放射線とがん

- がん罹患率の更新:がん罹患の放射線リスクを定期的に報告することは疫学部にとって重要な仕事である。米国国立がん研究所と共同で、喫煙などの生活習慣因子情報や最新の個人線量に基づき、2009 年までのがん罹患の放射線リスク推定値を更新する包括的な解析が完了した。2017 年に発表された全固形がんに関する論文および肺がんに関する論文に加え、2018 年には乳がんに関する論文(Brenner AVら)が発表され、子宮がんに関する論文(歌田ら)も印刷中であり、結腸・直腸がんに関する論文が国際的学術誌に投稿されており、さらに腫瘍部位別の論文も多数投稿される予定である。これら全ての論文において、関連する生活習慣因子について調整を行うとともに、線量反応曲線の形状、低線量リスク、および若年被爆者のリスクに焦点を置いている(Brenner AV ら、Radiat Res, 2018;190:433-444; 歌田ら、JNCI Cancer Spectr, 2019;2(4):pky081; 杉山ら、Int J Cancer, 2019;doi:10.1002/ijc.32275)。また、男性の線量反応が曲線であった原因を調べた論文が、統計部の Cologne 主任研究員によって国際的学術誌に投稿されている。
- 個人被曝線量の更新:原簿管理課において、F₁コホート対象者の親の個人被曝線量を DS02R1 により更新するために必要な情報の電子化に、統計部と協力して取り組んでいる。
- LSS コホートの組織学的レビューによる部位別がん調査:疫学部は長年にわたり米国国立がん研究所と共同研究を行い、特定のがんについて詳細な研究を行っている。我々は多数の調査を実施中であり、具体的には:
 - 甲状腺がんのゲノム調査:米国国立がん研究所および日本の理化学研究所ならびに試料が保存されている地元の病院と共同で、ホルマリン固定パラフィン包埋組織試料を用いた、甲状腺乳頭腺癌の全エクソーム配列およびRNA配列の解析を行う試行調査を実施中である。古い試料から抽出したDNA/RNAの質が低かったため、放射線被曝による体細胞突然変異や遺伝子変異を示唆する融合遺伝子やその他の構造変異を解析することは困難であった。
 - 乳がん:乳がんは最も放射線感受性が高い腫瘍部位の一つであるため、放射線誘発の発生機序について更に調べようとしている。組織学的に確認できた女性の乳がん約1,600例を同定した。そのうち、エストロゲンおよびプロゲステロン受容体とHER2の状態によって約1,300例の「内因性サブタイプ」を決定し、放射線リスク解析を実施中である。閉経後乳がんに関する別のコホート内症例対照研究において、放射線被曝と内因性ホルモン値の同時効果について検討する論文が発表された(Grant EJら、Int J Radiat Biol, 2018;94:97-105)。さらに、乳がんと血清ホルモンバイオマーカー値に関する統合解析においてオックスフォード大学と、また閉経前乳がんと特定の生活習慣因子に関する統合解析において英国がん研究所(Institute of Cancer Research)と共同でデータを解析している。
 - 子宮体がん:子宮体がんの放射線リスクはLSSにおいて示唆されているので、2011年までに診断された子宮体がんの可能性のある約400例について複数の病理学者による組織学

的検討を継続している。

- 悪性リンパ腫:組織学的検討により、1950–1995年の期間の約480例を特定した。放射線リスクは広島の実験者および男性において高いことが目立ち、そのリスクはこれまでの所見と同様であった。
- 軟部組織および骨腫瘍:肉腫の放射線リスクに関するデータの大部分は高線量の放射線治療後のものであり、低–中線量の場合にもリスクが存在するか否かについて調べている。1957–2003年の期間の合計約130例について、米国国立がん研究所と共同で解析を進めている。
- LSSにおける血液学的調査:2013年にリスク評価に関する主要な論文を公表し、症例情報について通常の収集を継続している。
- 医用放射線被曝:2008年の郵便調査により収集した医用放射線被曝に関する情報と原爆放射線の直接被曝線量との関係を解析した(定金ら、Radiat Res, 2019;191:507–517)。

LSSにおける放射線とがん以外の疾患

- 2017年に心臓病のサブタイプの死亡リスクについて詳細に解析した論文を出版したので、次の包括的な死亡解析を、現在の臓器別がん罹患リスク解析を完了した後に計画する予定である。

胎内被曝者コホートおよびF₁コホート

- 胎内被曝者コホート調査:規模は小さいが、胎内被曝者集団は放射線被曝の影響に関し重要なコホートである。胎内被曝後の中年–高齢期の放射線リスクに関する現行の調査は他にないため、そのデータは唯一のものである。DS02R1の更新された個人線量に基づくリスク解析を実施中である。
- F₁コホート調査:F₁コホートの長期調査は、放射線被曝の生殖細胞への影響を調べるための枠組みを提供し、このようなデータを有する最大規模の調査研究であるがゆえ他に類を見ない重要なデータを提供する。死亡リスク評価に関する主要な論文を2015年に発表した後も、引き続き症例情報を定期的に収集している。当該集団の個人線量をDS02R1により更新しているところである。

データ収集・処理

- 死亡調査:疫学部の主要業務である。全コホート(LSS、F₁、胎内被曝者集団)における死亡を3年周期で継続して追跡している。2014年までの死亡データが揃っており、原死因および関連死因が含まれる。過去に主要コホートおよびその他の対象者に対して行った質問票など過去の資料をスキャンしてデジタル化し保存した。
- 広島および長崎の腫瘍・組織登録:広島および長崎において届出票に基づく症例収集を2017

年分まで完了した。2016年までの死亡票に基づく情報を全国がん登録システムにより国立がん研究センターに登録した。各登録の年報を発表した。広島腫瘍登録の骨腫瘍の特性に関する論文を発表した(杉山ら、JBJS Open Access 2018:e0064)。広島では2011年まで、長崎では2012年までのがん罹患情報を要約しLSS、胎内被爆者集団、F₁コホートのデータベースに2018年に入力した(これは、2年ごとに行われる)。広島および長崎のがん登録は、全国がん登録にデータを提供している(2016年以降に診断された症例が対象)。全国がん登録のがん登録とコホート研究の間におけるデータリンケージの精度を高めるため、日本の国立がん研究センターとの共同研究も進行中である。米国国立がん研究所と共同で、日米韓の子宮頸がんの傾向に関するジョインポイント分析の論文が発表された(歌田ら、Int J Cancer 2019;144:2144-2152)。

- 病理学的調査: 放影研のバイオサンプル研究センターにおける今後の試料保存および活用に備え、ホルマリン固定パラフィン包埋組織試料にインデックスを付けるデータベースを構築中である。引き続き地元の病院および大学と協力し、広島および長崎の原爆被爆者から得られた病理標本を保存・利用する。本研究に対する協力を拡大しているところである。

リサーチクラスター内ならびに他の研究部および研究機関との共同研究

- 所内の共同研究: 疫学部はLSS、胎内被爆者およびF₁コホートの対象者について得られた死因、がん罹患およびリスク因子に関する情報を全ての研究部に提供する。放影研の疫学的デザインおよびデータの観点から、疫学部研究員は全てのリサーチクラスター(がん、遺伝、がん以外の疾患)および既存のワーキンググループ(F₁臨床調査および心血管疾患)に参加している。共同研究の詳細は以下の通り:

統計部: 研究デザインおよびデータ解析、線量推定方式を含む放射線被曝(特に低線量被曝)の評価

臨床研究部: F₁臨床調査および心血管疾患調査。

分子生物科学部: F₁に関する総合的な調査のために包含型プログラムプロジェクトを策定。「トリオ」対象者およびF₁コホート対象者に関する情報ならびに分子生物学および分子疫学研究用の病理標本(乳がん、結腸がん)の同定および利用可能性について

- 日本国内の共同研究:
 - 広島および長崎の大学および病院: 部位別がん調査および手術標本の保存などの病理学的調査
 - 福島県立医科大学: 原子力発電所事故に係る健康管理および疫学調査
 - 国立がんセンター: がん登録システムの改善およびがんリスク因子のメタ・アナリシス
- 海外との共同研究:
 - 米国国立がん研究所: がん罹患調査の更新、部位別がん調査、研究者研修、がんリスクに関

する統合解析(脳腫瘍、胆道がん)。

オックスフォード大学:乳がんおよび内因性ホルモンの調査

英国がん研究所:閉経前乳がんの統合解析

アジアコホートコンソーシアム(東京大学および種々の国際機関):アジア人集団における種々のがんのリスク因子に関する統合解析

食事および膀胱がんに関する統合プロジェクト(DBCP)(マーストリヒト大学):食事と膀胱がんに関する統合解析

胆道がんに関する統合プロジェクト(BiTCaPP):胆道がんに関する統合解析(米国国立がん研究所)

国際がん研究機関(IARC)／国際がん登録協議会(IACR)、ロンドン大学公衆衛生学・熱帯医学大学院(LSHTM):がん登録

放射線疫学の支援と教育

- 放射線学の領域における支援・教育活動が求められている。

国際セミナー:講義および実習を含む年次セミナーを統計部・臨床研究部と共同で実施した。

ワシントン大学:大学院生のパートナーシッププログラム

高麗大学:科学者間の交流と大学院生を対象に講演会開催など

国内のセミナー:生物学者と疫学者の交流を目的とした年次セミナー

広島大学:「放射線災害復興を推進するフェニックスリーダー育成プログラム」をはじめ大学・大学院生のプログラムに教員を派遣

久留米大学:統計手法に関する人的交流および大学院プログラムへの教員の派遣

放射線学および疫学に関する国際・国内学会:ABCC・放影研の疫学研究を概観する招待講演および論文