

部の概要

統計部は全ての放影研研究プロジェクトのデザインおよび解析に協力し、これらのプロジェクトを支える統計的方法を開発・適用し、放射線量推定方式を運用することにより、放影研の使命を支援する。

研究プロジェクトの成功には統計的助言が重要であることに鑑み、部職員の労力の大半を研究デザイン、データ解析および報告に焦点を当てた共同研究者としての役割に充てている。統計部はリサーチクラスターの活動を通じ進められた共同研究に研究デザインの初期段階から関与し、積極的に取り組んでいる。統計部が提供する助言により、「そのプロジェクトは提案されている研究課題をどの程度の確に検討できるのか」を評価する上での重要な情報が得られ、そのような情報は放影研の使命に対するそのプロジェクトの価値を左右する。我々はすべての研究部の研究員が収集したデータについて堅固な統計解析を行い、研究結果がより広範な科学界、関係者および被爆者団体に効果的に伝わるよう力を貸す。

統計部は、これまで死亡および固形がん罹患に係る放射線リスク推定に関する放影研の研究プログラムの主要な調査において、解析方法の開発を主導してきた。これらの解析方法は、他のコホートを対象とする数多くの放射線調査にも利用されている。この活動には、放射線関連の過剰相対リスクや過剰相加リスクを柔軟に推定し、被曝確認の誤り、共変量の欠測、がん・腫瘍登録対象地域からの転出が届け出されていないために新規がん症例の登録漏れが確認できないことなど、放影研の主要コホートから収集したデータにおける様々な問題に対処するためのツールや手法の開発が含まれている。

統計部は、成人健康調査および最近の被爆二世臨床調査から得られた縦断的データを解析するための統計的手法を開発・応用する業務も行っている。コホート全体について必要な共変量を測定できない場合に統計的検出力を最大にし、単位線量当たりの放射線リスクを修飾する変数や放射線被曝から研究対象の健康状態につながる因果経路上の中間変数に関連する特別な問題に対処するため、また長期追跡調査の中で生じた相関し競合する健康アウトカムに対応するため、新しい部分集団抽出方法の評価や開発を行ってきた。また遺伝学、免疫学、放射線生物学、分子疫学などの放影研の基礎研究における要求を満たすべく特殊な方法も数多く開発しており、特に高次元データを解析するために新たな方法を適用している。

線量不確実性に関する検討など、線量推定における取り組みは本質的に、電離放射線が人体に及ぼす影響を評価するという放影研の使命の中核を成している。統計部は、放影研の線量推定方式を実行し DS02R1 被爆者線量推定値のデータベースを維持しているが、必要となるのが、線量推定方式の大雑把で距離が限定された出力から被爆者の線量推定値を内挿・外挿するためや遮蔽データが不完全な被爆者の線量を推定するため、また線量推定値の不確実性を補正するための手法の開発である。統計部は、新たな人体計算モデルや最新の輸送計算により実現可能な特定の臓器・組織の線量推定値がどれだけ改良されるかについて定量化を試みる外部研究者から成る日米ワーキンググループへの関与を継続する。

2018 年度業績

この 1 年間、統計部研究員は統計手法や放射線量推定に関する様々なテーマについて共同または独自の研究を実施した。その成果は、査読学術誌に掲載され(少なくとも 1 名の統計部研究員が著者として含まれている論文が 29 本、その内 14 本は統計部が発表した論文)、学会で発表されている(10 件が統計部による発表)。さらに統計部研究員は、放影研の研究の全段階(リサーチクワスターでの実験デザインや対象者抽出などに関する提案の作成からデータ解析や論文作成に至るまで)において積極的に協力している。以下に、手法に関する研究および共同研究プロジェクトの一部を詳述する。さらに詳細な説明に関しては学会発表および論文発表のリストを提供する。

長期追跡調査

寿命調査(LSS)、成人健康調査(AHS)、胎内被爆者および被爆者二世(F1)集団の追跡調査は、人体に及ぼされる放射線被曝の健康影響を定量化することを目的とする放影研の使命の中核を成す。統計部は、疫学部や臨床研究部および米国国立がん研究所の研究者と緊密に協力し、当該集団の死亡および罹病について調査している。この 1 年間統計部研究員は、下部消化管がん(杉山・三角)、肝がん(定金・French)、子宮がん(歌田・Cologne)、尿路上皮がん(Grant・Cologne)、乳がんサブタイプ(定金・French)などの部位別固形がんの罹患調査および白血病に関する統合調査(Little・French)について共同研究をした。当該共同研究が動機となり、統計デザインやコホート研究の解析などの手法について、放射線の線量反応の形状に焦点を当てた以下のような研究が始まった。

- 固形がんの線量反応における性差の理由(Cologne)
- 放射線と共変量の同時効果に関するセミパラメトリック平滑化(三角)
- 原爆投下前人口密度の調整による影響(French)
- 放射線量および被爆時年齢による残余時間の加速に関し説明できる要約を作成するノンパラメトリック法(French・Cologne、ワシントン大学とのパートナーシップの一環として M. Carone および生物統計学を専攻する博士課程の学生との共同研究)
- 仮定したパラメトリック線量反応関数を用いずに、過剰相対リスクおよび過剰絶対リスクモデルにおける低線量反応を柔軟に推定するためのベイズ法(Cologne・三角、YM Kim および D L Preston との共同研究)

高齢化が進む放影研の集団における相関し競合する健康アウトカムに対応する方法を新たに開発し実行した。この 1 年間、さらに詳細な放射線リスク推定を促進し、近位と遠位の結腸がん(杉山・三角)、肝がんと肝内胆管がん(定金・French)などの間に見られる放射線影響の差を推測する統合解析や、固形がんによる死亡および新規症例の種々のグループに関する線量反応モデリング(Brenner・Cologne)を実施した。赤血球分布幅(吉田(健)・三角)、末梢血骨髓性細胞(吉田(健)・French)について、AHS の縦断的アウトカムおよび生存アウトカムの同時回帰モデルを実施した。また観察期間がアウトカムに依存する縦断的データに関する同時回帰モデル(French)および競合リスク(三角)について引き続き調査した。生存(事象発生までの時間)解析の予測因子として縦断的アウトカムを用いる代わりに関数共変量を用いる研究(Cologne・French・三角、静岡大

学の荒木由布子との共同研究)に着手した。

また、カウンター・マッチングによるコホート内症例対照研究や層化症例コホート研究など長期追跡調査の中で研究デザインの方法を構築した。その目的は、統計的効率を著しく損なうことなく、貴重な生物試料に係る支援業務や使用による試料の減失を減らすことである。分子のエンドポイントの統合解析や因果モデル構築を目的とする研究における横断的サンプリングのために暴露群を多く含む症例対照研究を用いることを検討している。このようなデザインの下で収集されたデータを解析する手法は、コホート内症例対照デザインおよび症例コホートデザインの二相解析などによって常時更新される。当該手法の更新に遅れを取らないようにしており、プログラムプロジェクト策定の一環として当該方法を活用するつもりである。

因果推論

観察研究において、割り付けられた治療(または放射線量)は、測定された共変量で条件づけられて有効に無作為であることが通常想定される。しかし、標準解析法が治療効果の推定にバイアスをもたらす可能性があるように、測定および未測定の交絡因子の存在が無作為ではない割り付けをもたらす可能性がある。交絡の可能性があるため、無作為でなく割り付けられた治療に起因するバイアスがどのくらいであれば結論が変わるのかを評価するために感度解析を実施することを検討している。エビデンス因子に基づいて感度解析を行う新たな方法の導入に関する論文を完成した(French, D Small との共同研究)。家族性誤り率を制御し統計的検出力を維持しつつ、複数の相関するエビデンス因子からのエビデンスを一つの観察研究に組み入れる方法を構築した。

放射線影響の因果機序に関する問題は、臨床または生物学の情報を捉える共変量が放射線とアウトカムの関連をどれだけ媒介するのかを定量化することによって対応できる。カウンター・マッチングによるコホート内症例対照研究デザインの下で収集されたデータを用いた媒介割合の推定を完了した(Cologne, YM Kim との共同研究)。これは、コホート内症例対照研究デザインにおいて媒介の推論法を初めて検討した研究であり、カウンター・マッチングによる対照者選択は媒介の推論に影響しないことを示した。我々は肝がんバイオマーカーに関するAHSコホート内症例対照研究を用いて肝がんの放射線リスクに対するウイルス性肝炎の媒介について推定した。またAHS肝炎コホート追跡調査でもこのような媒介に関する解析に着手した。臨床指標および構造方程式モデルにより推定したアテローム性動脈硬化の潜在的臨床症状に係るアテローム性動脈硬化リスクの解析も実施し、論文草稿を作成した(高橋(郁)・Cologne・Cordova・三角)。個々の臨床指標との間に有意な関連はなかったが、放射線が動脈の石灰化とプラークという潜在因子、そしておそらく高線量の場合の動脈壁の硬化と関連することが分かった。また放射線が潜在因子の媒介を受けた臨床指標に及ぼす間接的影響について推定した。本調査は、潜在因子を考慮した多重指標多重原因(MIMIC)モデルを用いた方が、多くの関連するエンドポイントに通常の回帰解析を適用するよりも検出力が高いことを示した。

機序モデル

放射線に関連する発がん機序を解明するために、放射線の健康影響に関する臨床・疫学研究を生物学に基づくモデルによって補完することは重要であり、そのような研究が必要であることを認識している。肺がん、甲状腺がんおよび結腸がんについて放射線に関連する発がんの生物学に基づく機序モデルを構築するためにドイツの Helmholtz Zentrum Munchen (HGMU) 放射線防護研究所との共同研究を継続し、複数の論文を執筆中である。特に、肺腺がんの分子経路における喫煙と放射線の役割に関する論文を再提出したところである(三角、JC Kaiser および古川との共同研究)。我々は、リスク因子と分子経路別に層化することで肺腺がんの罹患を正確に再現する新たなモデルを同定し、二つの経路の存在を確認、ドライバー変異頻度に関する集団間の差異を説明した。二種類の分子レベル分類の肺腺がんリスク因子(喫煙と放射線)を直接疫学的に結び付けたのは初めてであった。LSS の結腸がんデータを HGMU の研究者と共有するためデータ共有契約を履行した。生物学に基づくモデル化の国際ワークショップを HGMU と企画し、2018 年 3 月に放影研にて開催。60 名が参加した。

高次元データ

今後の放影研の調査では、最新のゲノミクス・プロテオミクス・メタボロミクス技術を応用して臨床集団から縦断的に収集された試料の可能性を最大限に引き出す必要がある。実用的な経路解析方法を実践し、結腸がんにおける SNP セット(経路)の解析を完了し論文を発表するために、ハワイ大学がんセンターの生物統計学・情報科学リソース部門と共同研究をした(Cologne・三角)。免疫ゲノムコホート研究における免疫ゲノム関連 SNP の解析に当該方法論を適用し(Cologne・Brenner・林)、R および Bioconductor ソフトウェアを用いたマルチオミクスデータの統合解析方法の比較に着手した(Cologne・三角)。

線量推定および線量誤差

本質的に、線量不確実性に関する検討など線量推定における取り組みは、線量反応を評価するための個別線量の情報を提供するので、電離放射線が人体に及ぼす影響を評価するという放影研の使命の中核を成している。遮蔽状況および臓器深度の寄与的役割を含め、最新の追跡データおよび最近改訂された DS02R1 推定線量を用いて、LSS 固形がん罹患データにおける中性子の生物効果比に関する情報を引き続き検討した。このような検討は、DS86 の導入以来行われていなかった(Cordova、H Cullings との共同研究)。生物線量推定法の信頼性と制約に関する理解を深めるため、長崎の被爆者の血液リンパ球中の染色体異常と歯エナメルからの ESR シグナルを比較する解析を完了した(平井・中村・Cullings・Cordova)。放影研が算出した DS02R1 推定線量と比較するため、従来型のギムザ染色法によるデータと部分的に重複している改訂されたデータセットとともに、蛍光 in-situ ハイブリダイゼーション(FISH)により現在利用可能な全ての染色体異常データに関する新たな解析に着手した(児玉(喜)・Cordova、Cullings との共同研究)。

この 1 年間統計部は、人体の特定の臓器と組織(DS02 線量推定方式で現在計算されている 15 の臓器とそれ以外の臓器、妊婦のモデル、胎児または新生児から成人に至る年齢の被爆者の

発育発達を網羅的に織り込んだ小児モデル)の線量推定値に対する新たな放射線輸送計算および新たな人体計算モデルの影響を評価するために立ち上げられた所外ワーキンググループを支援し、共同研究を行った(H. Cullings 博士との契約に基づく)。ワーキンググループは 2 本の論文を作成した。1 本目の論文では、新たな小児ファントムシリーズと DS86/02 の三つのファントム(幼児・小児・成人)とを比較した。2 本目の論文では、一連の妊婦のファントムと DS86/02 で代替線量とされている DS86/02 の妊婦ではない成人ファントムの子宮壁線量を比較した。放射線輸送計算に関する 3 本目の論文を執筆中である。ワーキンググループは、2019年2月に放影研で開催される会議で上記結果および研究継続に関する提案について発表し、3月の科学諮問委員会で要約が報告される予定である。

線量の不確実性が低線量放射線の線量反応推定に及ぼす影響について調べ、誤差を補正した推定値における不確実性を定量化するための三角研究員の文科省科学研究費助成事業に関連し、線量の不確実性に関する調査を実施している。CY Wang博士(ワシントン大学・フレッドハッチンソンがん研究センター)と協力し、線量誤差補正に焦点をあてた共同研究プロジェクトを実施している。最近三角研究員は、Wang博士との国際的共同研究・交流を支援するため、当該科研費事業の補遺を提出した。さらに、因果(MIMIC)モデルの線量誤差に対処する代替方法を取り入れるための共同研究に着手した(Cologne・三角・Cordova、C TekweおよびR Carterとの共同研究)。

研修、指導およびアウトリーチ活動

研究に加え、我々は(研修を提供する側と受ける側の両方において)研修という重要な役割を担っている。この 1 年間、放影研の国際交流プログラムにおいて放射線リスクモデルの講義、放射線影響学会による学者のための研修プログラムにおいて放射線疫学に係る統計的方法に関する講義を行った。広島大学と共同で毎月放影研にて開催される広島統計談話会に積極的に参加しており、荒木由布子博士(静岡大学)や植木優夫博士(理研)など現在および将来の共同研究者候補を放影研に招聘する機会として活用している。現在疫学部と合同で開催する定例の統計部内セミナーによって、統計部研究員は現在進行中の研究についてフィードバックを受けることができ、部内の共同体制が促進されている。2018年3月に生物学に基づくモデル化に関する国際的ワークショップを開催した。生物統計学者を含めるようワシントン大学とのパートナーシップを拡大し、生物統計学専攻の大学職員(Marco Carone 博士)を採用し、放射線量および被爆時年齢による残余時間の加速に関する解釈可能な要約を作成するノンパラメトリック法に関し生物統計学専攻の博士課程の学生が主導する研究プロジェクトを同定した。統計部員はゲノミクス(French・Cologne)、競合リスクに対処する多状態モデリング(三角)、構造方程式モデリング(Cordova)など、現在および今後の放影研研究プロジェクトにとって興味深い分野の短期コースに参加するなど、研修を推進している。

この 1 年間、統計部の認知度および重要性を強化するため積極的な取り組みを進めている。放影研の新しいウェブサイトの一部として、統計部のページを更新した。全研究員が自らの専門分野や主要な論文を記載する個人のページを設けている。国内では日本計量生物学会での発表を含め 3 件、国際臨床生物統計学会、リスク研究学会および放射線と健康に関する会議を含む国際学会

で7件の発表を行った。

職員募集については、採用情報を見直し国際社会を含めより広範に発信した結果、17件の応募があり、候補者3名と面接を行い(2019年1月に4件目の面接を予定)、新たな研究員(多変量統計および高次元データ解析を専門とする広島大学の山村麻理子博士)を採用することができた。海外からの応募者に採用を申し出たが、放影研の給与規程に従った交渉しかできないため辞退された。統計部長の募集に関する最新情報については研究担当の理事が報告する。