

目 次

RERFニュース

第38回理事会	1
第30回専門評議員会	2
国際ワークショップ：炎症性反応における免疫ホメオスタシスの調節と疾患発生	4
スタッフニュース	5
線量推定方式改訂の現状	5
原爆放射線が免疫系に及ぼす長期的影響：半世紀を越えて	7
楠 洋一郎、林 奉権、箱田雅之、鈴木 元、中地 敬、京泉誠之	
研究分野における倫理問題	19
平良専純	
調査結果：新しい線量推定名簿	25
Norman Cousins氏に捧げる広島の記事	26
承認された研究計画書	28
最近の出版物	28

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：www.rerf.jp

第38回理事会 広島で開催

第38回理事会が6月18-19日に広島研究所講堂において開催され、理事、監事、専門評議員、オブザーバーら23名が出席して放影研の運営にかかわる案件について活発な討議が行われた。

Burton G. Bennett 理事長は冒頭のあいさつの中で、放影研の使命、調査研究レベルの高さ、被爆者への敬意とその支援に向けての決意を述べ、また、重要な調査研究事業に対する各理事および関係機関の引き続いての積極的な関与と支援を要請した。

次いで理事会は前回理事会(第37回、米国ワシントン)の議事録を承認し、議事は報告事項に移った。まず現状報告として、Bennett 理事長が放影研の研究活動の進捗状況について概略を説明し、今後留意すべき問題として、データアクセスの管理、将来構想の更なる検討、日米の大学との協力によるコンソーシアム確立などの必要性について述べた。また、理事長は新線量推定方式 DS02 に関して、DS86 との相違点について説明し、日米合同ワーキンググループによる新線量評価に関する最終報告書が年内に完成する予定であると述べた。

平良専純副理事長からは、「被爆二世健康影響調査の臨床調査進捗状況」と「国際協力の状況」について報告があり、田原榮一常務理事・研究担当理事からは、現在獲得している外部研究資金の概要について報告があった。

そのほか、吉川雅晴事務局長から「役職員等の現状報告」、「平成14年度給与改定」、「平成15年度労使交渉」について報告があった。

なお、議題に挙げられた報告事項以外にも、Bennett 理事長と平良副理事長から、専門雑誌購入および出張旅費の問題について報告があった。専門雑誌購入については、代理店の突然の倒産により既に支払い済みの代金の損失という問題に直面したが、多くの出版社の協力により新たに支払いをすることなく雑誌が届けられる運びとなったことが報告された。旅費問題については、(認められてはいるものの)過剰な支払いを避けるため、現在広く利用されている低価格運賃の実際の支払い額を基に精算するよう、現状に則して規程を改正中であることなどの対応策が報告された。

理事会メンバーから提案された案件の討議では、主に外部研究資金の運営管理方法に関して、中央管理システ

ムの構築や監事による内部監査の実施の是非について非常に活発な議論が交わされた。討議の結果、中央管理システムについては理事一同異議なく承認され、内部監査実施の是非については、今後も引き続き検討することとなった。

また、「生物学的試料の使用に関する方針」、「若手研究員、統計研究員の採用の必要性」、「将来計画」についても議論が行われた。

審議事項の「第30回専門評議員会の勧告」では、丹羽太貫専門評議員が勧告の要旨を説明し、田原研究担当理事が勧告への対応を発表した。

引き続き、「平成14年度研究事業報告および同監査」、「平成15年度研究事業計画」、「平成14年度決算および同監査」、「平成15年度実行予算」、「平成16年度予算(暫定)」について審議が行われ、理事会はこれらすべての審議事項を承認した。

最後に、役員等の選任が行われた。理事については、近藤健文理事が再任され、Richard B. Setlow 理事の後任として Samuel H. Wilson 博士(米国国立衛生研究所国立環境保健科学研究所副所長)が選任された。なお、2002年6月末の任期満了後も継続して理事を務めていた有地一昭理事と Jonathan M. Samet 理事の後任として、外務省出身の國安正昭氏ならびに米国パーデュー大学名誉教授の Paul L. Ziemer 博士が、書面表決による理事会にて2003年6月1日付でそれぞれ理事に選任されたことが報告された。監事については、David Williams 監事が再任され、廣畑富雄監事は任期満了後も後任者が就任するまで引き続き職務を遂行していただくこととなった。

中村祐輔専門評議員および J. Martin Brown 専門評議員の後任として、吉田輝彦博士(国立がんセンター研究所腫瘍ゲノム解析・情報研究部長)ならびに Roy E. Shore 博士(米国ニューヨーク大学医学部環境医学教室教授)がそれぞれ選任された。また、2003年7月1日付で辞任の意向を示していた清水弘之専門評議員の後任として、徳留信寛博士(名古屋市立大学大学院医学研究科健康増進・予防医学分野教授)が選任された。就任はいずれも2003年7月1日からである。

なお、次回理事会は、2004年6月23-25日に広島研究所で開催されることが決まった。

出席者**常務理事**

Burton G. Bennett 理事長
平良専純 副理事長
田原榮一 常務理事・研究担当理事

非常勤理事

松平寛通 放射線影響協会顧問
近藤健文 環境省公害健康被害補償不服審査会委員、慶應義塾大学医学部客員教授
國安正昭 元ポルトガル共和国駐箚特命全権大使
Richard B. Setlow 米国ブルックヘイブン国立研究所生物学部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・細胞生物学教室準教授
John E. Burris 米国ペロイト大学学長
Paul L. Ziemer 米国パーデュー大学名誉教授

監事

廣畑富雄 九州大学医学部名誉教授（公衆衛生学）
David Williams 米国学士院上級財政顧問

専門評議員

丹羽太貴 京都大学放射線生物研究センター教授

主務官庁

加藤誠実 厚生労働省健康局総務課課長補佐
Steven V. Cary 米国エネルギー省保健調査担当副次官補
Kevin Maher 米国大使館環境科学技術参事官
Steve M. Dyokas 米国大使館科学部三等書記官
Nicole Nelson-Jean 米国大使館エネルギー担当官、エネルギー省アジア地域代表
玉田喜美 米国大使館エネルギー省アシスタント
Warren R. Muir 米国学士院学術会議地球生命研究部門常任理事
Evan B. Douple 米国学士院学術会議地球生命研究部門放射線影響研究委員会常任幹事

事務局

Charles A. Waldren 主席研究員
吉川雅晴 事務局長
Richard D. Sperry 事務局参与

オブザーバー

鈴木 元 広島臨床研究部長
中地 敬 放射線生物学／分子疫学部長
児玉和紀 広島疫学部長
片山博昭 情報技術部長

第30回専門評議員会

Martin Brown、中村祐輔両評議員が座長を務めた専門評議員会が2003年3月10-12日に広島で開催された。放影研の研究調査プログラムの通常の審査に加え、特に放射線生物学／分子疫学部の詳細な審査を行った。Burton Bennett 理事長によるあいさつおよび放影研プログラムの紹介に続いて、田原榮一研究担当理事が研究担当理事報告を行った。田原研究担当理事は、放影研が放射線に関連した調査に焦点を置きつつもそれだけに限定しない新しい研究分野へ進んでいく必要があることを強調した。田原研究担当理事は、寿命調査(LSS)におけるがん死亡率が2015年くらいまでピークに到達しないことを指摘し、従って被爆者の追跡調査を継続することが重要であると強調した。また、新たにがんと診断された全症例を分子学的に解析し、被爆者の保存組織試料を入手するための新たな包括的な計画についても発表した。

続いて、各部の発表が行われた。各部長の概略説明に加えて、より詳細な発表が以下の通り行われた。

- 肝炎ウイルス感染および放射線被曝に関連した肝細胞癌リスク(臨床研究部、藤原佐枝子)
- 原爆被爆者における眼科調査(臨床研究部、鎌石和男)
- 甲状腺自己抗体(長崎臨床研究部、今泉美彩)
- シェーグレン症候群(長崎臨床研究部、飛田あゆみ)
- 55年前の原爆放射線被曝により酸化ストレスが増加するか(臨床研究部、鈴木 元)
- 2D-DNA 法を用いたマウスにおける放射線の遺伝的影響の調査(遺伝学部、浅川順一)
- アレイCGHの進歩(遺伝学部、高橋規郎)
- リンパ球における遺伝的不安定性の探知(遺伝学部、大瀧一夫)
- 胎内被曝が染色体異常を誘発しないのはなぜか(遺伝学部、中村 典)
- 保存血清試料を用いた乳がん調査(疫学部、Gerald Sharp)
- LSSコホートにおける果物・野菜摂取とがん死亡率(疫学

部、Catherine Sauvaget)

- 郵便調査のデータ・クリーニング状況(疫学部、笠置文善)
- 広島腫瘍登録データの年齢-期間-コホートモデル(疫学部、小山幸次郎)
- 被爆二世(F₁)郵便調査に関する進捗状況報告(長崎疫学部、陶山昭彦)
- DS02の導入と利用(統計部、藤田正一郎および Harry Cullings)
- LSSにおける生存による選択に起因する偏りについての諸事項(統計部、Donald Pierce)
- 線量でマッチさせた研究における放射線リスク推定(統計部、John Cologne)
- 糖尿病および遺伝的多型の層化症例対照研究のデザイン(統計部、中島栄二)
- 放射線影響に関する免疫学研究の概略(放射線生物学/分子疫学部、京泉誠之)
- 原爆被爆者における糖尿病発生の免疫遺伝学的背景(放射線生物学/分子疫学部、林 奉権)
- 乳がんおよび甲状腺がんの分子学的調査の概略(放射線生物学/分子疫学部、平井裕子)

その後、放射線生物学/分子疫学部の将来計画に関する討議が2時間行われた。議題1は免疫ゲノム、議題2は原爆被爆者における固形がんの分子解析であった。

専門評議員会は、引き続き、原爆被爆者における原爆放射線の影響に関する調査研究が放影研の中心的使命であることを確認した。評議員会はまた、この中心的使命の拡大を是認したが、このような中心的使命の拡大は、放影研の使命への寄与、資金基盤および資源に関連して、研究の優先順位を徹底的に評価した上で行うべきであると提言した。専門評議員会の全般的勧告を以下に示す。

- 今後1-2年の間に放影研を退職すると予想される上級研究員の補充の採用(特に統計部について)にできる限り高い優先順位を与える必要がある。
- 放影研の多くの研究員の論文発表率をもっと高くあるべきである。従って、少なくとも1年に一度、各部長が研究員一人一人の論文発表計画について審査するよう勧告する。

- 放影研研究員は外部研究資金に申請するよう奨励されるべきである。これは、各研究員の年1回の審査の際に話し合うべき問題の一つである。
- 専門評議員会は、論文発表のための長すぎる所内審査過程が研究員から論文を書くという意欲を無くさせている場合があるのではないかと懸念している。この所内審査過程を1カ月以内に制限するようあらゆる努力を傾注することを勧告する。
- 放影研の理事が、かなりの放影研資源(2人以上の博士号を持つ研究員)を必要とする調査プロジェクトの研究責任者となる場合に起こる利害の対立について専門評議員会は懸念している。このような事態ではいかなる場合においても、当該理事が研究計画書(RP)の承認にかかわる過程から自身を排除すること、そして当該RPの最終承認は放影研理事会が行うことを勧告する。
- 通常の審査過程に追加して、パイロット調査を除くすべての研究計画書は、少なくとも一人の元または現職の専門評議員による外部審査を受けるべきである。
- まれな場合を除いて、すべての研究計画書には統計学者が共同研究者として参加すべきである。これは、統計学者が正規の共同研究者として調査に参画し、調査の計画立案および所見の解析と解釈に積極的に関与することを意図している。
- 専門評議員会は、過去に国際審査を実施した部の詳細な研究に関する審査に割り当てられた時間が十分ではなかったと感じている。審査および研究員と話し合う時間をより長く取れるように別の方法を考えることを勧告する。
- 専門評議員会は依然として、F₁調査の対象者数について、特に、片方の親が1 Svより高い放射線に被曝している対象者の予想数が低いことに懸念を抱いている。現在までの経験から、予想される対象者のうち、77%しか健診を受けないことが示唆されている。すなわち、対象者数は合計で10,000人以下ということである。対象者を引き付け、連絡地域以外からの対象者を含めるために更に努力をする必要がある。

以上のほか、各研究部についても詳細な評価が行われ、勧告が出された。

専門評議員

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
佐々木 康人	放射線医学総合研究所理事長
丹羽 太貫	京都大学放射線生物研究センター長
清水 弘之	岐阜大学医学部公衆衛生学教室教授
高橋 利忠	愛知県がんセンター研究所長
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
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
Gloria M. Petersen	米国メイヨ医科大学臨床疫学教授
Clarice R. Weinberg	米国国立環境保健科学研究所環境疾患・医学プログラム生物統計部長
Joel S. Bedford	米国コロラド州立大学放射線保健科学部教授、同大学院細胞・分子生物学研究科教授

国際ワークショップ

炎症性反応における免疫ホメオスタシスの調節と疾患発生

2004年1月16-17日に放影研広島研究所で「免疫ホメオスタシス」をテーマとするワークショップが開催された。

免疫系は、病原菌などの異物の侵入に応答した後、その異物に対する記憶だけを残して、元の状態を回復する。これは免疫ホメオスタシスによるものである。この仕組みがなければ、免疫機構は宿主自身の正常組織にも働き、炎症反応が続いてしまう。今回のワークショップでは、加齢や放射線被曝により免疫ホメオスタシスがどのように衰えるのか、また放射線被曝と原爆被爆者に発生する疾患との間にはどのような関連性があるのかという点に焦点を当てて議論が交わされた。研究上の主要な問題は、免疫ホメオスタシスがどのように維持されるのか、また免疫に関する遺伝的決定因子と疾患発生との間にはどのような関係があるのか、などである。

初日には、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校のAbul K. Abbas 教授による特別講演が行われた。同教授は、T細胞による免疫制御について、T細胞の初期応答から多数の分子や細胞が複雑に絡む制御機構まで解説した。この講演に続き、「TおよびB細胞ホメオスタシスと疾患発生」のセッションでは、樗木俊聡教授(秋田大学)、鳥山一教授(東京

医科歯科大学)、Paul J. Martin 教授(米国フレッドハッチンソンがん研究センター)、放影研放射線生物学/分子疫学部の中村 洋一郎免疫学研究室長および京泉誠之副部長による発表が行われた。

2日目は、最初に谷口維紹教授(東京大学)による特別講演が行われた。同教授はインターフェロンの免疫制御について解説した。これに続く2番目の「生得免疫、炎症と疾患」のセッションでは、小安重夫教授(慶応大学)および鈴木 元放影研臨床研究部長による発表が行われた。3番目の「ヒト炎症性疾患への遺伝学的アプローチ」のセッションでは、Eric G. Wright 教授(英国ダンディー大学)、徳永勝士教授(東京大学)、放射線生物学/分子疫学部の中地敬一郎部長および林 奉権主任研究員が発表した。最後にCharles A. Waldren 主席研究員により、ワークショップの総括と閉会のあいさつが述べられた。

中村 洋一郎免疫学研究室長は、「今回の議論により放影研の免疫学研究的将来にとって貴重な数多くの教示が得られた。今回のワークショップへの支援に対し、放影研役員、特に田原榮一研究担当理事に感謝したい」と述べた。

スタッフニュース

Frederic Lagarde 研究員が 2003 年 6 月、統計部に着任した。同研究員は、ストックホルムのカロリンスカ研究所で博士号を取得し、その後同研究所の生物統計部に所属してラドンの住宅被曝に関する研究に従事していた。また、事務局参事として Douglas Solvie 氏が、放影研における財務関連事項に関して米国学士院(NAS)との連絡を担当するため、Richard Sperry 事務局参与の後任として 2004 年 1 月、放影研に着任した。更に、相当数の新しい研究員が 2004 年 4 月に放影研に着任したが、詳細は Update 次号に掲載の予定である。

Sperry 事務局参与は ABCC、NAS および放影研を通じ

て 45 年間勤務した後、2003 年 6 月に任期満了となった。前述の通り、同参与の主な職務は Solvie 事務局参事が引き継いでいる。情報技術部図書資料課のインフォメーション・スペシャリストであった Margaret Irwin 女史は、ABCC-放影研関連資料の整理業務に数年間従事した後、2003 年 7 月に退職した。疫学部の Gerald Sharp 副主任研究員は 2003 年 11 月に放影研を退職し、米国国立アレルギー・感染症研究所で HIV/AIDS に関する調査研究を行うこととなった。藤田正一郎統計部副部長は 2002 年 12 月に定年退職したが、引き続き研究員として再雇用され、研究を継続している。

線量推定方式改訂の現状

DS86 から DS02 への線量推定方式の改訂は 2004 年 3 月に完了した。RERF Update ではこれまで 3 回にわたって改訂の進捗状況をまとめた記事を連載し、2003 年春号では新線量推定方式の背景と開発について詳しく説明した Cullings および藤田両研究員の記事を全文掲載した。今回の改訂により固形がんおよび白血病の放射線リスク推定値にどのような影響があるかについて述べた放影研の論文¹が Radiation Research 誌に発表される予定で現在印刷中である。新線量推定値を含め、様々な放影研コホートに関するデータセットが、データベースのアクセス・システムである EasyClick を使うことで放影研職員に利用可能となっている。

線量改訂の必要性について何年間にもわたって高まっていた懸念は 2001 年に米国学術会議報告書の勧告となって表れたが、その内容は、主に放影研外部の委員で構成される日米線量委員会が DS86 について改訂を行うべきであるというものであった。2003 年 3 月に承認された DS02 基本方式は、放影研統計部研究員の支援を受けた日・米・独の物理学者約 30 人の多大な、そして多岐にわたる努力の結果であった。その翌年には放影研の研究員、研究助手、および原簿管理課職員が新方式の実施に必要な広範囲な作業を行った。DS02 の開発者が作成する報告書は、放影研より出版される予定である。

線量改訂の本来のきっかけは、広島県の爆心地から 1.5 km 以遠の距離での DS86 による中性子推定値が低す

ぎる可能性が被曝試料の放射化測定値から示唆されたことにある。しかしながら、爆弾の線源(ソースターム)、放射線輸送の計算値、放射化測定値の実験誤差、更に、改良された方法または新しい方法を用いて追加試料を徹底的に再検討した結果、中性子推定値が低すぎることはないとの意見の一致が見られた。こうして DS86 を発展的に改良した方式となった DS02 は、細部においては多くの改善があるものの、大部分については DS86 を是認するものとなった。遮蔽の計算における多くの改善点に加えて、ソースタームの調整および放射線輸送の計算値の改善により線量推定値が変わったので、それらの要約を下図に示す。ガンマ線量の推定値はリスク推定に関連する距離範囲において約 8-10%高くなり、中性子線量の推定値は減少した。これは、ガンマ線量に対する中性子線量の比率がこれまでよりも小さいことを意味している。従って、ガンマ線リスク推定のために中性子のより高い生物学的効果比を用いることは以前ほど重要ではなくなり、中性子リスクを推定することの妥当性もより小さくなった。

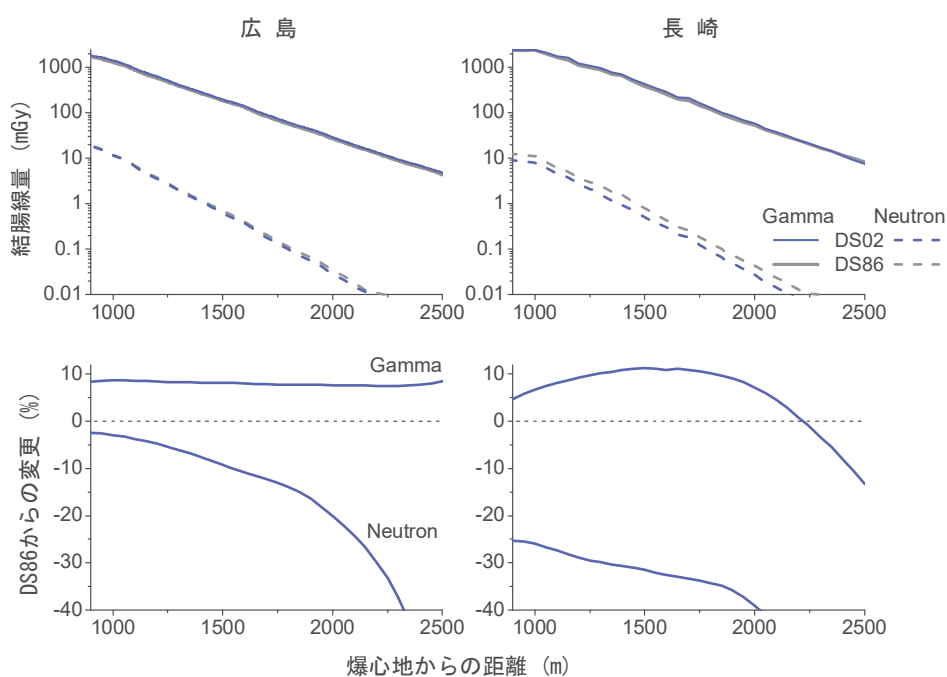
現在印刷中の放影研の論文¹より得られる結論は、今回の線量推定方式改訂により、がんリスク推定値は約 8%減少し、線量反応の形状あるいはリスクの年齢-時間パターンにはごくわずかな変更しかないということである。線量推定値の確率誤差を考慮した手法の更新作業が進行中だが、これはここで述べたような変更が上記の論文の結論に影響を及ぼすほどのものではないことを示唆している。染

色体異常およびがんデータから判断すると長崎の工場作業員の線量推定値が高すぎるという問題が DS02 により実質的に改善されるのではないかとの見込みがあったが、これに関する改善は実現しなかった。

DS02 導入における特長の一つは、放影研コホートに関連した多数の人に対して新しく線量推定値が割り当てられ

たことである。これについては Update 本号の「調査結果」の項で一部詳述してある。これらの新しい線量推定値の大部分はゼロであるが、この改良により、被爆者の子供(F1)および胎内被爆者のコホートに関するデータの解析が実質的に改善されるものと思われる。

広島と長崎における被爆者の結腸のガンマ線および中性子の線量推定値の要約
ならびに線量推定方式改訂に伴う変更



参考文献

1. Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y, Cullings HM, Fujita S, Funamoto S, Kodama K: Effect of recent atomic bomb survivor dosimetry changes on cancer mortality risk estimates. (Radiat Res, in press)

原爆放射線が免疫系に及ぼす長期的影響：半世紀を超えて

楠 洋一郎 放射線生物学／分子疫学部免疫学研究室長、林 奉権 放射線生物学／分子疫学部主任研究員、箱田雅之 臨床研究部臨床検査科長、鈴木 元 臨床研究部長、中地 敬 放射線生物学／分子疫学部長、京泉誠之 放射線生物学／分子疫学部副部長

被爆後 50 年以上が経過したが、原爆放射線が人体にどのような生物学的影響を与えるのか、またこれらの影響が、がんだけではなくがん以外の疾患を含む多くの異なる病気をどのように引き起こすのかについては明確な解答が得られていない。放射線ががんに関与していることについては長期間観察されているが、最近、原爆被爆者においてがん以外のほとんどの主要な疾患による死亡率と放射線量との間にも明確な関連性が観察されている。^{1,2} 放射線が関与するがんの機序については、完全に解明されていないものの、がん以外の放射線関連疾患の機序よりはかなり明確になっている。ところが後者については実際ほとんど何も分かっていない。興味深い意見として、これらの放射線関連疾患、特にがん以外の疾患には免疫系への放射線影響がある程度関係しているかもしれないという仮説がある。近年の免疫学の進歩により、ヒトの多くの疾患を免疫系における異常として説明し得る方向性が開かれた。従って、放射線が誘発する疾患の機序について洞察を深めるためには、放射線が関係する障害について考えられ得る原因を免疫学的見地から検討する必要がある(図 1)。放射線被曝は宿主の免疫学的監視機構に影響を及ぼすと考えられているが、免疫系への放射線影響と疾患発生の直接的な関連性についてはほとんど分かっていない。放影研の免疫学的研究は、放射線が免疫系に及ぼす悪影響と

その結果として発生する放射線誘発疾患との関連性について理解を深めることを目的とする。

放射線が誘発する免疫系の急性傷害は疾患を発生させるか？

原爆被爆者の免疫系は被爆時に、主として放射線が誘発する細胞死のため、線量依存的に傷害を受けた。被爆者の造血系は放射線被曝の数カ月後には細胞の再増殖により傷害からほぼ回復した。^{3,4} しかし、放射線被曝後 50 年が経過した今も依然として、被爆者の造血リンパ系には体細胞突然変異や染色体異常など、放射線誘発による DNA 傷害を負ったリンパ球集団および造血幹細胞集団が存在する。⁵⁻¹⁵ 更に、被爆者の免疫系には過去の放射線被曝の顕著な影響がリンパ系細胞の構成や機能に観察されている(図 2)。¹⁶⁻²⁵ これらの影響によって生じる変化の大部分は、被曝線量 1 Gy 当たり数パーセントと小さいように思われるので(表 1)、免疫系におけるこのわずかな変化のために特定の疾患に罹患するという筋書きは描きにくいかもしれない。しかし、わずかな免疫学的変化でさえ(その変化が数十年以上継続する場合に)、原爆被爆者集団にしばしば観察される疾患のリスクを増加させたかもしれないと考えることは可能である。個人の免疫能が加齢や放射線被曝により低下すればするほど、その個人の疾患リスクは増加すると考えられる(図 3)。

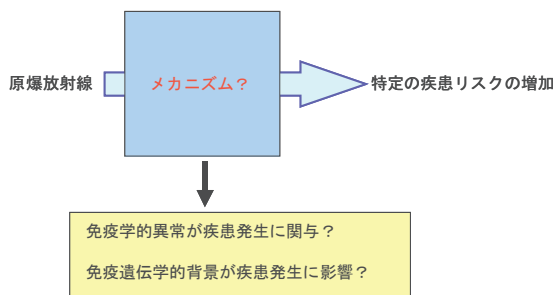


図1. 放射線が関与する疾患の発生機序を研究するための免疫学的アプローチ

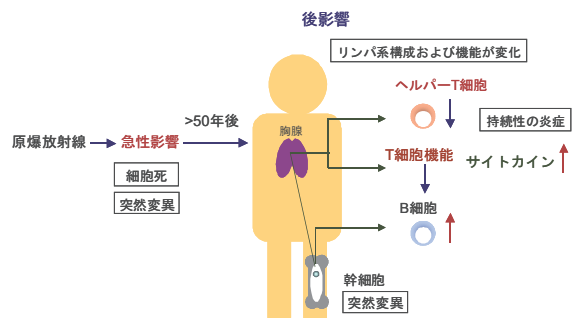


図2. 原爆放射線がヒトの免疫系に及ぼす急性影響と後影響

原爆被爆者に観察される免疫学的変化

我々がこれまで原爆被爆者において観察した免疫学的変化を表1および表2に示す。原爆被爆者では新しいT細胞の供給不足によるT細胞数の減少のため、マイトジェンに対する応答(フィトヘマグルチニンに依存した増殖、¹⁶ インターロイキン2[IL-2]産生細胞の頻度¹⁹)、アロ抗原に対する応答、¹⁷ およびスーパー抗原ブドウ球菌エンテロトキシン²³に対する応答などのT細胞機能が恒常的に低下していると思われる。このような機能上の変化はリンパ系細胞構成に関する所見(表1)、すなわちCD4ヘルパーT細胞集団、特にナイーブCD4 T細胞の減少とよく一致する。²²⁻²⁵ ナイーブCD4 T細胞集団における同様の細胞数の減少は、放射線療法を受けた患者に関する追跡調査など他の研究でも観察された。²⁶ メモリーCD4 T細胞の比率では放射線被曝に伴う有意な変化は見られなかった。^{22,24,25} CD4 T細胞集団とは対照的に、原爆被爆者のCD8 T細胞集団ではナイーブ細胞の比率が有意に減少したばかりでなく、メモリーT細胞の比率が有意に増加した。²⁵ B細胞集団に関しては、血清中のIgM、IgGおよびIgAの各レベル(参考文献21ならびに林らによる提出済みの論文を参照)、抗EBウイルス抗体レベル²⁰およびリユー

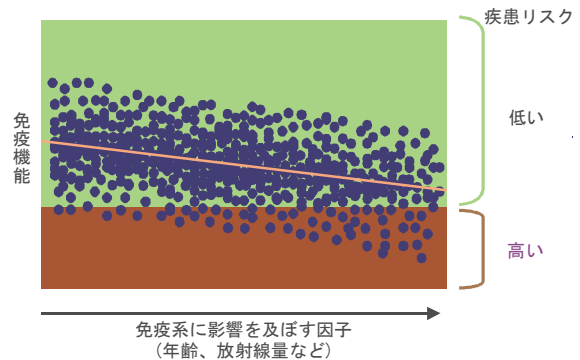


図3. わずかな免疫学的変化が疾患のリスクをどのように増大させたかを説明した図式モデル。青い丸印は任意の免疫学的パラメータの個々人の数値を表し、オレンジ色の直線は免疫学的パラメータの値と放射線量などの適当な環境因子との間の回帰直線を示す。加齢や放射線被曝により、ある個人が示す免疫学的パラメータの値が低いほど、その個人の疾患リスクは高くなる傾向がある。

マチ因子²¹の陽性率などB細胞の機能と、B細胞の数が被爆者では有意に高い。被爆者でB細胞の免疫応答が亢進する理由は不明である。ヘルパーT細胞の不足のため亢進

表1. 原爆被爆者の末梢血リンパ球画分におけるリンパ球サブセットの構成に対する性・年齢・放射線量の影響の比較

リンパ球サブセット	影響		
	性	年齢 (10 歳)	放射線 (Gy)
T 細胞			
CD4 全体	女性 > 男性 (5.3%) ^a	減少 (5.0%)	減少 (2.0%)
ナイーブ	女性 > 男性 (3.3%)	減少 (7.5%)	減少 (4.5%)
メモリー	女性 > 男性 (8.2%)	有意ではない	有意ではない
CD8 全体	有意ではない	有意ではない	有意ではない
ナイーブ	女性 > 男性 (18.5%)	減少 (42.3%)	減少 (7.7%)
メモリー	有意ではない	増加 (7.3%)	増加 (5.6%) ^b
B 細胞	女性 > 男性 (5.3%)	減少 (7.3%)	増加 (8.5%)
NK 細胞	男性 > 女性 (20.3%)	増加 (20.7%)	有意ではない

^a(%変化)、^b示唆的

表2. 原爆放射線が免疫機能に及ぼす後影響

細胞の種類	機能	放射線影響	参考文献
T 細胞	PHA 応答	減少	<i>Radiat Res</i> 93:572 (1983)
	MLR	減少	<i>Radiat Res</i> 117:26 (1989)
	IL-2 産生	減少	<i>Radiat Res</i> 155:81 (2001)
	SAG 応答	減少	<i>Radiat Res</i> 158:715 (2002)
B 細胞	Ab 産生 (血清レベル)	増加	<i>Radiat Res</i> 137:89 (1994)
	RF	増加	
NK 細胞	K562 細胞溶解	有意ではない	<i>Radiat Res</i> 116:343 (1988)

した炎症応答が被爆者のB細胞の免疫応答亢進に関与しているのかもしれない。しかし、生得免疫に関しては、ナチュラルキラー(NK)細胞の比率および細胞傷害活性に原爆放射線による有意な影響は観察されなかった。²⁷

原爆被爆者のリンパ球機能に起こり得る変化

放影研の免疫学研究者は、原爆放射線はTh1細胞が制御する細胞免疫応答を低下させ、一方でTh2細胞が制御する体液性免疫反応を増大させる誘因として作用したのではないかという仮説を提案した。²⁸ Th1とTh2の比率の重要性は免疫学において根幹的な概念としてよく知られている。この仮説を検証するため、Th1細胞優位の状態かTh2細胞優位の状態のいずれかに関与する血漿サイトカインのレベルを測定し、またケモカイン・レセプター(CXCR3)およびプロスタグランジンDレセプター(CRTH2)をそれぞれTh1細胞およびTh2細胞の表面マーカー²⁹として用いて末梢血中の細胞数を計測した。最近得られた結果によれば、Th2関連サイトカインであるIL-6ばかりでなくTh1関連サイトカインであるIFN- γ およびTNF- α (林ら、提出済み)についても、そのレベルは明らかに放射線量依存的に上昇しており、原爆被爆者に見られる炎症性サイトカインの産生亢進はTh1/Th2バランスの不均衡とは関係がないことが示唆された。更に、Th1細胞とTh2細胞の比には原爆放射線の有意な影響はなかった(楠、未発表の所見)。従って、原爆被爆者のT細胞のIL-2産生能に障害が認められる可能性が示唆されているものの、Th1細胞およびTh2細胞が制御する宿主免疫において原爆放射線が長期的変化を誘発したとは考えられない。¹⁹ 最近の研究により、CD4⁺CD25⁺制御性T細胞が宿主免疫応答、特に自己抗原に対する免疫応答の抑制に重要な役割を果たしていることが判明した。³⁰ またNKT細胞は、T細胞機能の極性化の方向を決定する生得免疫応答と獲得免疫応答の相互作用において極めて重要な役割を果たすことも示唆されている。³¹ 放射線被曝がこれらの重要なリンパ球サブセットに影響を及ぼすか否かについてはまだ確定されていない。

原爆被爆者におけるT細胞ホメオスタシスの攪乱の可能性

T細胞系では、新しいリンパ球が出現し、抗原応答の過程で個々のクローンが大規模に増殖するにもかかわらず、リンパ球は恒常的に供給され、その多様なレパートリーは維持される。T細胞系におけるこのホメオスタシスは、ナイーブT細胞とメモリーT細胞の再生と死のバランスによって成立し、これらのT細胞集団の規模はそれぞれ独立して維持される(図4a)。³⁰ ナイーブT細胞プールおよびメモ

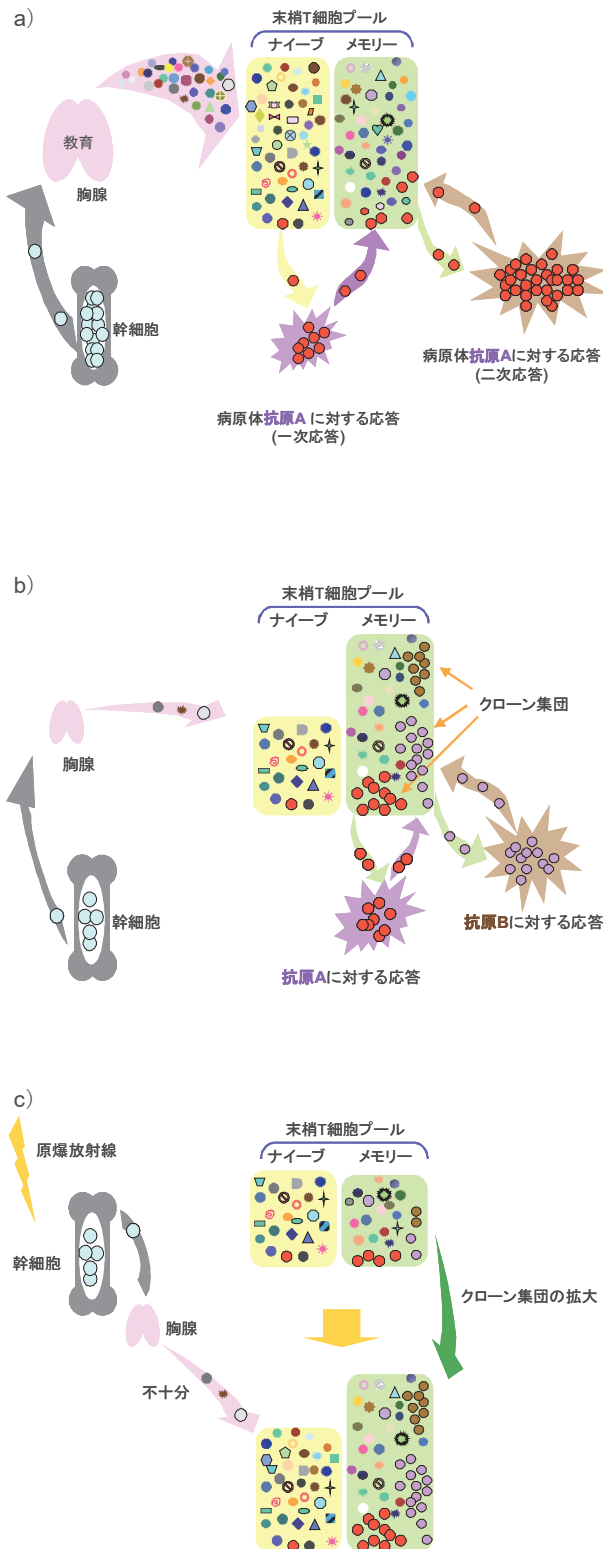
リーT細胞プールを維持することは、病原体の侵入から身を守る上で重要である。しかしながら、両プールを維持する能力は年齢と共に低下すると考えられている。高齢者では、胸腺における新しいT細胞の産生が低下するためナイーブT細胞プールが縮小し、その結果若年者と比べて抗原応答性が低下する(図4b)。³³⁻³⁵ ナイーブ細胞がメモリーT細胞プールに入ることはまれだが、メモリーT細胞プールの大きさは年齢に関係なく一定に保たれている。しかし、高齢者のメモリーT細胞プールでは一部の細胞が優先的に増殖し、クローン拡大した細胞集団が頻繁に発生する。メモリーT細胞プールの大部分を占めるようなクローン集団が出現すると、抗原に対する免疫応答が偏るようになる。

被爆後50年が経過した現在でも、原爆被爆者のナイーブCD4T細胞とナイーブCD8T細胞の数は同年齢の被爆していない対照群に比べて少なく、これらの細胞プールは適切に維持されていないようである。²⁵ これは、T細胞系が放射線による傷害を受けた後、ナイーブT細胞プールが十分に回復せず、その規模も正常なレベルには戻らないことを示唆しているのかもしれない(図4c)。反対に、原爆被爆者のメモリーT細胞プールの規模はほぼ正常(CD4T細胞の場合)か、あるいはより大きい(CD8T細胞の場合)ようである。²⁵ しかし我々は最近、メモリーCD4T細胞におけるT細胞受容体レパートリーの偏りの程度は被爆者が受けた放射線量に伴い有意に増加することを示した(図5)。²⁴ メモリーCD4T細胞のレパートリーの偏りが生じる場合には、大規模なクローン集団の存在が疑われる。原爆放射線によって、被爆時に存在したと考えられるメモリーCD4T細胞クローンが優先的に増殖したのかもしれない(図4c)。以上のことから、被爆者のT細胞系において長期間継続している異常を次のように整理する。すなわち、過去の放射線被曝が1)新しいT細胞を産生する能力を低下させ、2)ヘルパーT細胞メモリー集団の維持を阻害したと解釈できる。ナイーブT細胞集団の規模の縮小は、以前に曝露したことのない病原体の侵入から身を守る宿主の能力を低下させる可能性がある。また、メモリーT細胞集団の維持が阻害されると、病原体による感染の再発を防止したり、潜在的に感染した微生物を制御する能力が低下するかもしれない。

原爆被爆者の疾患発生における炎症反応の関与

原爆被爆者では、炎症バイオマーカー(白血球数、赤血球沈降速度、アルファ1グロブリン、アルファ2グロブリン、シアル酸)と放射線量の間統計的に有意な関連性があることが既に報告されている。³⁶ 原爆被爆者におけるCD4へ

図4. 加齢または放射線被曝でT細胞ホメオスタシスが攪乱される様相



a) T細胞ホメオスタシスは、ナイーブT細胞集団およびメモリーT細胞集団における細胞の再生と死の均衡の維持によって成り立っている。ナイーブT細胞プールは主に、胸腺で自己のMHC分子と会合した種々のペプチドを認識する多様なレセプターを獲得(教育)したT細胞集団が流入することで維持される。免疫系が抗原に遭遇すると、ナイーブT細胞プールのT細胞集団がその抗原を認識し増殖するが、免疫応答の過程が完了すると増殖した細胞の大部分は死滅し、ごく一部のみがメモリーT細胞プールに移行する(一次応答)。メモリーT細胞プールのT細胞は、免疫系が以前に遭遇したことのある抗原により再び反応する能力がある(二次応答)。通常、二次応答は一次応答よりも迅速で強い。二次免疫応答の過程が完了すると、ごく少数のメモリーT細胞だけがメモリーT細胞プールに帰着する。メモリーT細胞が再生する速度はナイーブT細胞集団における細胞回転よりもはるかに速いと考えられている。

b) ナイーブT細胞プールおよびメモリーT細胞プールを維持する能力は、加齢に伴い低下すると考えられている。高齢者では胸腺で新しいT細胞を産生する効率が低下するため、ナイーブT細胞プールの規模が縮小する。このため若年者に比べて、高齢者の抗原に対する応答は弱くなっていく。ナイーブT細胞がメモリーT細胞プールに移入することはほとんどないが、それでも高齢者におけるメモリーT細胞プールの規模は維持される。しかしながら、細胞の一部は選択的に増殖し、実際、高齢者のメモリーT細胞プールではしばしばクローン性増殖をした集団が発生するようである。従って、クローン集団がメモリーT細胞プールのかなりの割合を占めるという事態が頻繁に発生し、これが抗原に対する一連の免疫応答を歪める可能性がある。

c) 原爆被曝者のT細胞ホメオスタシスの攪乱は、高齢者の場合と類似していると思われる。原爆放射線被曝により胸腺のナイーブT細胞産生能に損傷が起き、その結果ナイーブT細胞プールの規模が縮小した可能性があり、このことは心筋梗塞など感染との関連が疑われる疾患のリスク増大と関係があるかもしれない。また、原爆放射線被曝はメモリーT細胞プールの維持も攪乱した可能性がある。メモリーT細胞プールの規模は原爆放射線被曝により縮小はしなかったが、原爆被曝者のメモリーT細胞集団では、その一部にクローン性増殖がしばしば観察されている。

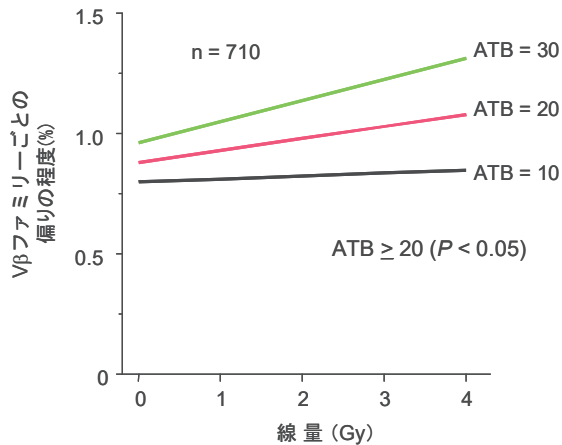


図5. メモリーCD4 T細胞集団における T細胞レパートリーについて評価するため、特定のTCR Vβファミリーを発現したT細胞の比率に関する個人の数値が、全対象者の平均値からどの程度偏っているかを求めた。特に被爆時年齢 (ATB) が20歳以上で高線量に被曝した人では、メモリーCD4 T細胞集団におけるT細胞レパートリーが、該当するTCR Vβファミリーにおける集団全体の平均値から有意に偏っていた。

ヘルパー T細胞活性の異常は炎症反応に関連するものか否かを検証するため、最近我々は多数の被爆者から収集した血漿試料を用いて炎症性サイトカインとC反応性蛋白質 (CRP) のレベル測定を行った。³⁷ IL-6 と CRP のレベルの間には強い相関関係があった。興味深いことに、血漿中の IL-6 のレベルは末梢血 CD4 T細胞の比率と負の相関関係にあるように思われた。IL-6 と CRP のレベルは共に放射線量の増加に伴い増加したらしいことも分かった。以上の結果から、前臨床段階の炎症状態と CD4 T細胞数の減少の間には何らかの関連性が存在し、免疫学的変化が一部の疾患の要因となる際に炎症反応がかかわった可能性が示唆される。この可能性について調べるため、免疫学的変化が心筋梗塞 (MI) などの心臓血管疾患の病因に関与しているか否かを検討した。その理由として、最近の研究によりこの種の心臓血管疾患への炎症の関与を示す証拠が得られたこと、また成人健康調査 (AHS) コホートにおいて MI の相対リスクの線量依存的な増加が観察されたことが挙げられる。MI の有病率は、CD4 T細胞の比率が低下した人で有意に高かった (図 6)。³⁸ 更に、MI の既往がある被爆者では既往のない被爆者に比べて IL-6 レベルが有意に高いと思われた。CRP レベルについても同様の結果が得られた (図 7)。³⁷ 以上の結果から、原爆被爆者の MI の少なくとも一部は、CD4 ヘルパー T細胞数が減少したことや、それによるアテローム性動脈硬化の病因との関連が疑われる感染に対する免疫防御能力の低下に起因すると考えられる (図 8)。

原爆被爆者の疾患リスクは遺伝的背景の影響を受けるか?

免疫学的マーカーおよび炎症マーカーの測定値には大きな個人差があり (例、図 6 および図 7)、免疫機能の低下した人あるいは炎症バイオマーカーのレベルが上昇した人のうち一部の人だけに特定の疾患が発生することは極めて明白である。免疫応答および炎症反応はいずれも、遺伝的多型を示す一連の遺伝子によって制御される。従って個人の免疫遺伝学的背景が、その人の疾患に対する感受性を決定するという仮説を考えることができる。AHS 対象者においてこれまで実施した調査から得たデータを綿密に解析した結果、広島で原爆に被曝した時に 20 歳未満だった人では、2 型糖尿病の有病率と放射線量との間に有意な正の相関関係が示唆された。³⁷ 宿主の免疫応答に影響を及ぼす可能性のある遺伝的要因の中でも特に重要なのは、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) 遺伝子座—ヒトの場合、HLA (ヒト白血球抗原) 遺伝子座と呼ばれている—であろう。我々は同じ被爆者の一部について入手した HLA クラス II タイピングのデータを用いて、これらの人が受けた原爆放射線の推定線量と糖尿病発症との関係に HLA クラス II タイプが更にかかわる可能性があるかどうかを検討した。³⁴ その結果、HLA DQA1 対立遺伝子や HLA DRB1 対立遺伝子が異なると、被曝群と低線量被曝群または非被曝群の糖尿病有病率には有意な差があると思われた。例えば、最も高線量に被曝した群 (>1.5 Gy) が DQA1*0401 および DRB1*08 対立遺伝子あるいは DQA1*0301 および DRB1*09 対立遺伝子のいずれかを有する場合の糖尿病発症のオッズ比 (OR) は、非被曝対照群や低線量被曝群において観察されたいずれの OR と比べても有意に高かったが、それらのいずれの対立遺伝子も持たない被爆者の場合は糖尿病罹患率に同様の線量依存的増加は見られなかった (図 9)。以上の所見から、20 歳未満の若年高線量被曝者における糖尿病のリスクに強くかかわる免疫系の何らかの構成要素は、特定の HLA クラス II 遺伝子 (あるいは、緊密に関係する特定の遺伝子や遺伝子群の場合もあり得る) の影響を受けると考えられる。この研究は、遺伝的背景の違いによって特定の疾患における放射線のリスクが異なることを示した最初の報告である。

このような免疫遺伝学的アプローチにより、放射線被曝が疾患を発生させる機序を解明するための新しい手掛かりが得られるかもしれない。従来の表現型観察に基づく所見に比べ、個人の遺伝的差異に基づく所見はより確かな証拠をもたらすであろう。言い換えれば、ある疾患に対する感受性の個人差を個人の免疫関連遺伝子群における遺伝的差異によって説明できるならば、その特定の疾患の発生には免疫学的機序が存在すると言うことができる。

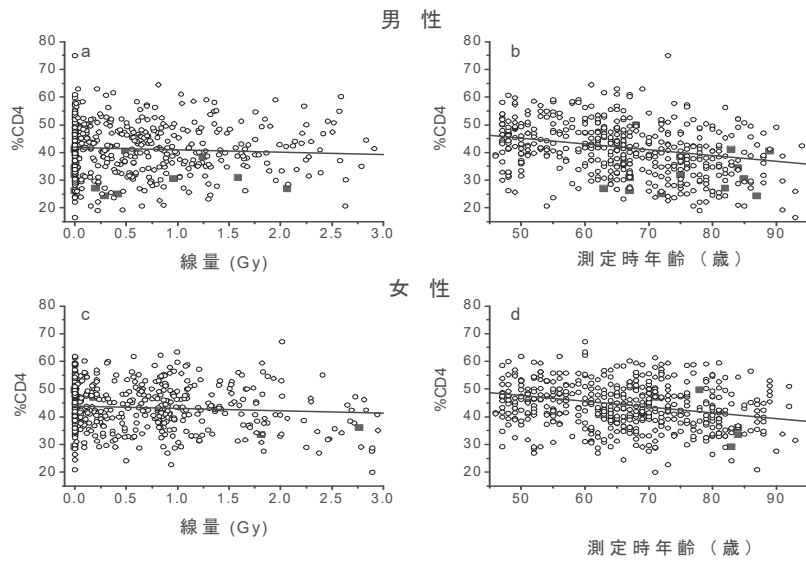


図6. 心筋梗塞 (MI) の既往がある原爆被爆者 (黒い四角) と既往のない被爆者 (小さい丸) における末梢血CD4 T細胞の比率。直線は、それぞれ66歳の男性 (a) と女性 (c) の被爆者、および被爆していない男性 (b) と女性 (d) に相当するCD4 T細胞の比率として補正した後の、CD4 T細胞の比率と放射線量 (aとc)、およびCD4 T細胞の比率と年齢 (bとd) との間の回帰直線を示す。CD4 T細胞の比率は男性よりも女性で有意に高く ($P < 0.01$)、年齢 ($P < 0.01$) および線量 ($P < 0.01$) と共に減少した。心筋梗塞の既往がある被爆者は既往のない被爆者に比べ、CD4 T細胞の比率が有意に低い ($P = 0.02$)。

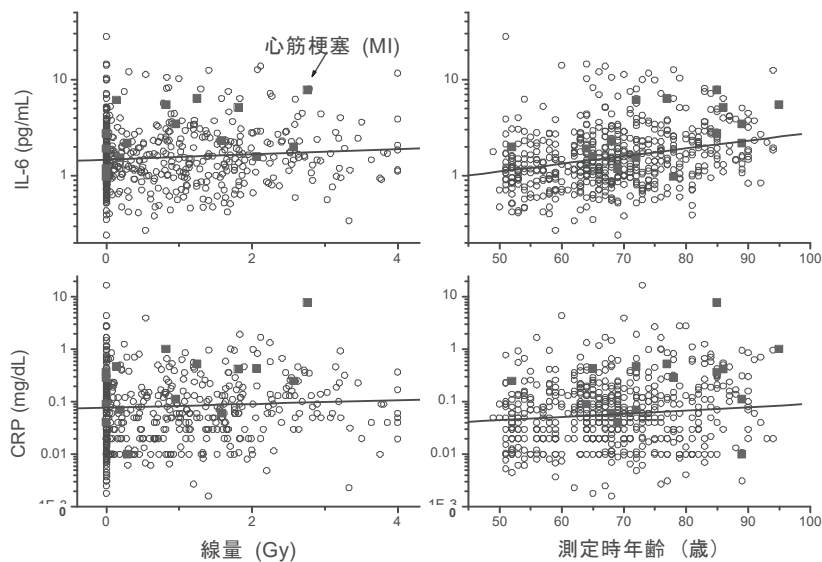


図7. MIの既往がある原爆被爆者 (黒い四角) と既往のない被爆者 (小さい丸) における血漿中のIL-6レベル (上段の図) およびCRPレベル (下段の図)。直線は、IL-6レベルと放射線量または年齢との間の回帰直線を、またCRPレベルと放射線量または年齢との間の回帰直線を示す。炎症マーカーであるIL-6とCRPは放射線量 ($P < 0.01$) や年齢 ($P < 0.01$) と共に増加していた。また、被曝線量について補正を行うとMIの既往にはIL-6およびCRPとの関連が見られた ($P < 0.05$)。

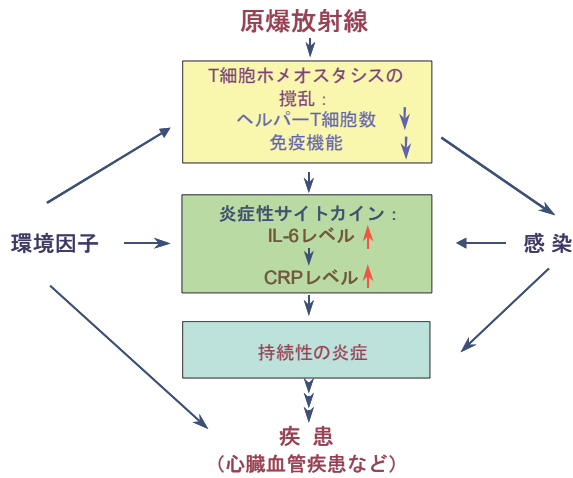


図8. 原爆被爆者における疾患発生の免疫学的機序に関する仮説。原爆放射線がT細胞ホメオスタシスを攪乱し、その結果としてヘルパーT細胞数の減少とそれに伴う免疫機能低下が生じたのかもしれない。T細胞系に起きたこのような異常が、長期的な炎症を引き起こし、心臓血管疾患などの疾患を発生させるのかもしれない。感染および生活習慣などその他の環境因子は疾患発生の過程に明らかに交絡するであろう。

放影研における免疫学的研究の将来の方向性

原爆放射線がどのようにヒトに生物学的影響を及ぼし、多くの異なる疾患を発生させたかという問題に取り組むため、放影研の免疫学研究者は三つの仮説を立てた(図10)。第一の仮説は、原爆放射線が T 細胞ホメオスタシスを攪乱することにより、免疫学的加齢を促進させたというも

のである。この仮説を検証するため、T 細胞受容体再構成によって切り出された環状 DNA (TREC) を保持している T 細胞の数の定量と、血液中の白血球におけるテロメア繰り返し配列の長さの測定を開始した (RP 4-02⁴¹ 参照)。更に、放射線が誘発する T 細胞ホメオスタシスの攪乱に関する機序について理解を深めるため、放射線による傷害の後に T 細胞が再構成される過程について、幾つかの有効と思われる動物モデルを用いて調査する予定である。

第二の仮説は、原爆放射線が長期にわたる炎症を誘発し、それが疾患の発生につながったというものである。放影研の多面的な研究環境により、原爆被爆者における疾患発生の基盤を成す免疫学的機序について包括的な研究を実施することができると考えている。被爆者における種々の疾患の発生に関し、被爆者のリンパ球サブセットに関する表面マーカーおよび血清サイトカイン・レベルの比較測定から得られたデータを、前向きおよび後ろ向きに検討する予定である。免疫細胞がかかわる炎症反応は、糖尿病、冠状動脈性心疾患および幾つかのがんなど種々の生活習慣病の発生にかかわる重要な機序と考えられている。原爆被爆者におけるこれらの疾患の発生に関し、免疫、炎症の媒体 (IL-1、IL-6、TNF- α など炎症性サイトカイン) と生活習慣因子との相互作用の有無について調査する予定である。

更に我々は、個人の免疫遺伝学的背景が疾患感受性を決定するという仮説を立てた。この仮説を検証するため、ヒトゲノム・プロジェクトおよび分子免疫学の現在の進歩に

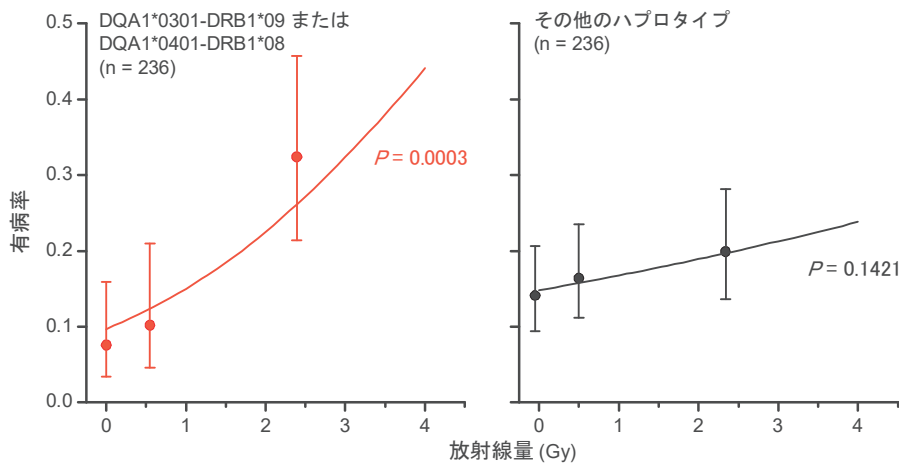


図9. 放射線量グループにおける HLA ハプロタイプ別に見た糖尿病の累積有病率。糖尿病の有病率は、DQA1*0301-DRB1*09 か DQA1*0401-DRB1*08 のいずれかのハプロタイプを有する人において放射線量の増加に伴い増加した (傾向の検出における P 値 = 0.0003)。DQA1*0301-DRB1*09 対立遺伝子、DQA1*0401-DRB1*08 ハプロタイプのいずれをも持たない人では、放射線と糖尿病の間に有意な関連性は観察されなかった (傾向の検出における P 値 = 0.14)。上記のハプロタイプを持つ人の糖尿病有病率は、これらのハプロタイプを持たない人よりも有意に高かった (P = 0.03)。

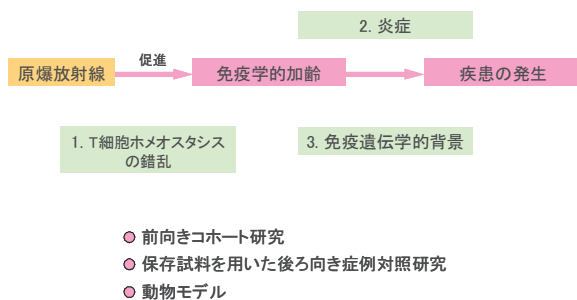


図10. 放影研における免疫学的研究の方針

よって得られた研究結果を利用したいと考えている。放影研が原爆被爆者固定コホートに基づいて実施した研究からは、対象者の健康状態や死亡率などの臨床データおよび疫学的データばかりでなく、免疫学的データが提供される。また、約 7,000 人の被爆者の血液リンパ球が保存されており、ゲノム解析には実に有効である。従って、我々はこの保存血液試料を用い、原爆被爆者において個体の免疫応答および炎症反応に深く関与する一連の遺伝子の遺伝子型を調査し、疾患と放射線被曝の関連性について包括的に解析するつもりである。

用語解説

(Cellular and Molecular Immunology, 4th edition, Abbas A, Lichtman AH, Pober J, eds, W.B. Saunders, Philadelphia, 2000より若干の改変を施し引用)

獲得免疫:リンパ球がつかさどる免疫で、感染物質への曝露により始動される。生得免疫と違い、獲得免疫は異なる種類の高分子に対する明確な特異性を持ち、同一の微生物に繰り返し出会うことでより強く応答するようになる「記憶」を特徴とする。

アロ抗原:ある種の個体すべてではなく、その一部の個体に存在し、同種移植片上で異物と認識される細胞抗原または組織抗原。通常、アロ抗原は多型性遺伝子の産物である。

B 細胞:抗体分子を産生できる唯一の細胞。B 細胞は骨髄で成長し、成熟 B 細胞は主としてリンパ節および脾臓などの第二次リンパ系組織のリンパ濾胞や骨髄で観察されるが、少数ながら循環血液中にも見られる。

CD4 T 細胞(ヘルパー T 細胞):T 細胞の機能的サブセットで、その主な実効機能として、細胞性免疫応答においてマクロファージを活性化し、体液性免疫応答では B 細胞の抗体産生を促進する。これらの機能は、分泌されるサイトカインやマクロファージあるいは B 細胞に結合する T 細胞によって実効される。

CD8 T 細胞(細胞傷害性 T 細胞):T 細胞の一種で、その主な実効機能はウイルスやその他の細胞内感染性微生物に感染した宿主の細胞を認識し、殺すことである。

ケモカイン:白血球の遊走を促進し、白血球の血液から組織への移動を制御する、構造的に相同な低分子量サ

イトカインの大規模ファミリー。

CRP(C 反応性蛋白質):細菌感染への生得免疫応答に関与する血漿蛋白質のペントラキシン・ファミリーの一つ。CRP は急性期反応物質で、肺炎双球菌菌体の被膜に結合する。CRP は補体成分の C1q にも結合し、これにより補体を活性化させ、あるいは食細胞 C1q レセプターとの相互作用により食殺促進物質として作用すると思われる。

サイトカイン:種々の細胞型により産生される蛋白質で、炎症反応および免疫応答を媒介する。サイトカインは免疫系細胞間の情報伝達における主要な媒体である。

ハプロタイプ:片方の親から受け継がれ、そのため一つの染色体上に存在する対立遺伝子のセット。

HLA(ヒト白血球抗原):ヒト細胞の表面に発現する主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) 分子 (下記参照)。

免疫系:免疫、すなわち異物からの防御を行うために機能する分子、細胞、組織および器官の全体像。

生得免疫:感染する前から既に成立している免疫。微生物に迅速に応答し、繰り返される感染に対して原則として同じ方法で対処することにより防御する。生得免疫系には、上皮性防壁、食細胞 (好中球、マクロファージ)、ナチュラルキラー細胞、補体系、および主として単核食細胞によって産生され、生得免疫にかかわる多くの細胞活動を制御・調整するサイトカインが含まれる。

IFN- γ (インターフェロン γ):T細胞とNK細胞が産生するサイトカインで、その主要な機能として、生得免疫応答と細胞性免疫応答の両方においてマクロファージを活性化する。

IL-1(インターロイキン1):主として活性化した単核食細胞によって産生されるサイトカインで、その主要な機能として、宿主の生得免疫における炎症反応(内皮細胞接着分子の誘導、内皮細胞とマクロファージによるケモカイン産生の促進、肝臓での急性期反応体合成の促進、発熱など)を媒介する。

IL-2(インターロイキン2):抗原により活性化されたT細胞が産生するサイトカインで、T細胞の増殖を促進するとともに、活性化細胞のアポトーシス性細胞死を強化する作用もある。従ってIL-2は、T細胞が行う免疫応答を誘発・自己制御するために必要である。IL-2はまたNK細胞およびB細胞の増殖と実効機能を促進する。

IL-4(インターロイキン4):CD4ヘルパーT細胞のTh2サブセットにより産生されるサイトカインで、ナイーブCD4T細胞のTh2細胞への分化を誘導し、B細胞のIgE産生を促進し、IFN- γ 依存性のマクロファージ機能を抑制するなどの機能がある。

IL-5(インターロイキン5):Th2細胞によって産生され、肥満細胞によって活性化されるサイトカイン。IL-5はB細胞のIgA産生を促進し、アレルギー性疾患の発生過程の大部分を助長する好酸球を活性化させる。

IL-6(インターロイキン6):多くの種類の細胞によって産生されるサイトカインで、生得免疫および(T細胞とB細胞が行う)獲得免疫の両方において機能する。IL-6は抗体を産生するB細胞の増殖を促進するばかりでなく、肝細胞による急性期蛋白質(CRPなど)の合成も促進する。

メモリーT細胞:抗原への2度目以降の曝露に対する迅速で亢進された(つまり記憶あるいは再起動)応答を行うT細胞。メモリーT細胞は抗原から刺激を受けたナイーブT細胞により産生され、抗原が排除された後も機能上は休止状態のまま長期間生存する。

MHC(主要組織適合遺伝子複合体):T細胞認識のためのペプチドを結合する分子がコードされる多型に富む遺伝子が存在する大きな遺伝子領域。MHC分子には構造上識別可能な二つのタイプがある。MHCクラスI(ヒトではHLA-A、HLA-BおよびHLA-C)分子はほとんどの有核細胞に存在し、細胞質蛋白質由来のペプチドに結合し、CD8T細胞により認識される。MHCクラスII(ヒトではHLA-DR、HLA-DQおよびHLA-

DP)分子が存在するのは主として強力な抗原提示細胞(マクロファージ、樹状細胞、B細胞)に限定され、細胞内に取り込んだ外来蛋白質由来のペプチドに結合し、CD4T細胞により認識される。

MLR(混合リンパ球反応):ある個人のT細胞が、別の個人の血液細胞上のMHC抗原に対して起こす試験管内反応。MLRはCD4T細胞およびCD8T細胞の増殖とサイトカイン分泌を伴い、被移植者とドナーになる可能性のある人との適合性を評価するスクリーニング検査に利用される。

ナイーブT細胞:抗原に遭遇したことがないT細胞。抗原により刺激を受けた成熟T細胞の子孫のT細胞はこれに属さない。ナイーブT細胞は抗原の刺激を受けると実効細胞へと分化する。ナイーブT細胞が有する表面マーカーと再循環パターンは、既に活性化されたT細胞のものとは異なる。

NK(ナチュラルキラー)細胞:骨髄由来のリンパ球のサブセットで、B細胞およびT細胞とは異なり、生得免疫応答において直接的な細胞溶解およびIFN- γ の分泌により微生物に感染した細胞を殺す役目を果たす。NK細胞は、IgレセプターあるいはTCRなどのクローン性に分布する抗原レセプターを発現せず、その活性は促進性の細胞表面レセプターと自己のMHC分子を認識する抑制性の細胞表面レセプターとの組み合わせにより制御される。

PHA(植物性赤血球凝集素):植物が産生する糖結合蛋白質、すなわちレクチンで、T細胞レセプターを含むヒトT細胞表面分子と結合し、T細胞の多クローン性活性化を誘発する。PHAは、T細胞活性に関する実験的免疫学研究において頻りに利用される。臨床医学においては、ある個人のT細胞が機能しているか否かを評価したり、染色体核型データの入手を目的としてT細胞の有糸分裂を誘発するためにPHAを利用する。

スーパー抗原(SAg):T細胞レセプター(TCR)遺伝子の特定のセットあるいはファミリーを発現するすべてのT細胞に結合し活性化させる蛋白質。ブドウ球菌エンテロトキシンの一部はスーパー抗原である。その重要性は数多くのT細胞を活性化させる能力にあり、結果として大量のサイトカインが産生され、敗血症性ショックに似た臨床的症候群を引き起こす。

T細胞:獲得免疫系において細胞性免疫応答を行う細胞。T細胞は胸腺で成熟し、血液中を循環し、二次リンパ組織を構成し、抗原に曝露した末梢部位に送られる。T細胞は、自己の主要組織適合遺伝子複合体

(MHC) 分子に結合した外来性蛋白質のペプチド断片を認識する抗原レセプター (TCR) を発現する。T 細胞の機能的サブセットには、CD4ヘルパー T 細胞と CD8細胞傷害性 T 細胞がある。

Th1細胞:ヘルパー T 細胞の機能的サブセットで、IFN- γ を含め、特定のセットのサイトカインを分泌し、その主要な機能として、食細胞による感染防御を促進する。特に細胞内微生物の感染防御に働く。

Th2細胞:ヘルパー T 細胞の機能的サブセットで、IL-4、IL-5など、特定のセットのサイトカインを分泌し、その主要な機能として、B 細胞による IgE と IgA の産生および好酸球と肥満細胞の応答を促進し、Th1細胞応答を抑制する。

胸腺:縦隔前部に位置する両葉性臓器で、T 細胞が骨髓

由来の前駆体から成熟する場所である。胸腺組織は外側の皮質と内側の髄質に分かれており、間質胸腺上皮細胞、マクロファージ、樹状細胞、様々な成熟段階の数多くの T 細胞前駆体 (胸腺細胞) を包含している。

TNF- α (腫瘍壊死因子 α):主として活性化した単核食細胞によって産生されるサイトカインで、好中球や単球の感染部位への移送を促進し、これらの細胞を活性化させて微生物を壊滅させる機能がある。大量に産生された TNF- α は、発熱、肝臓での急性期蛋白質の合成、および悪液質などの組織的な効果を及ぼす。TNF- β は TNF- α と密接な関係にあるサイトカインで、同じ生物学的効果を及ぼすが、T 細胞によって産生される。

参考文献

1. 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* 152:374–89, 1999
2. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K: Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. *Radiat Res* 160:381–407, 2003
3. Oughtersen AW, Warren S: Hematology of atomic bomb injuries, pathology of atomic bomb injuries. In: *Medical Effects of the Atomic Bomb in Japan*. National Nuclear Energy Series. Division VIII. New York, NW, McGraw-Hill, 1956, pp 191–430.
4. Ohkita T: Biological effects. A. Acute effects. In: *A Review of Thirty Years Study of Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors*. *J Radiat Res* 16(Suppl): 49–66, 1975
5. Awa AA: Persistent chromosome aberrations in the somatic cells of A-bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. *J Radiat Res* 32(Suppl):265–74, 1991
6. Langlois RG, Bigbee WL, Kyoizumi S, Nakamura N, Bean MA, Akiyama M, Jensen RH: Evidence for increased somatic cell mutations at the glycophorin A locus in atomic bomb survivors. *Science* 236:445–8, 1987
7. Hakoda M, Akiyama M, Kyoizumi S, Awa AA, Yamakido M, Otake M: Increased somatic cell mutant frequency in atomic-bomb survivors. *Mutat Res* 201:39–48, 1988
8. Kyoizumi S, Nakamura N, Hakoda M, Awa AA, Bean MA, Jensen RH, Akiyama M: Detection of somatic mutations at the glycophorin A locus in erythrocytes of atomic bomb survivors using a single beam flow sorter. *Cancer Res* 49: 581–8, 1989
9. Hakoda M, Hirai Y, Shimba H, Kusunoki Y, Kyoizumi S, Kodama Y, Akiyama M: Cloning of phenotypically different human lymphocytes originating from a single stem cell. *J Exp Med* 169:1265–76, 1989
10. Nakamura N, Umeki S, Hirai Y, Kyoizumi S, Kushihiro J, Kusunoki Y, Akiyama M: Evaluation of four somatic mutation assays for biological dosimetry of radiation-exposed people including atomic-bomb survivors. In: Gledhill BL, Mauro F, eds. *New Horizons in Biological Dosimetry*. Progress in Clinical and Biological Research. Vol. 372. New York, NW, Wiley-Liss Inc, 1991, pp 341–50.
11. Kyoizumi S, Umeki S, Akiyama M, Hirai Y, Kusunoki Y, Nakamura N, Endoh K, Konishi J, Sasaki MS, Mori T, Fujita S, Cologne JB: Frequency of mutant T lymphocytes defective in the expression of the T-cell antigen receptor gene among radiation-exposed people. *Mutat Res* 265:173–80, 1992
12. Kusunoki Y, Kodama Y, Hirai Y, Kyoizumi S, Nakamura N, Akiyama M: Cytogenetic and immunologic identification of clonal expansion of stem cells into T and B lymphocytes in one atomic-bomb survivor. *Blood* 86:2106–12, 1995
13. Awa AA, Honda T, Sofuni T, Neriishi S, Yoshida MC, Matsui T: Chromosome-aberration frequency in cultured blood-cells in relation to radiation dose of A-bomb survivors. *Lancet* ii:903–5, 1971

14. Hirai Y, Kusunoki Y, Kyoizumi S, Awa AA, Pawel DJ, Nakamura N, Akiyama M: Mutant frequency at the HPRT locus in peripheral blood T-lymphocytes of atomic bomb survivors. *Mutat Res* 329:183–96, 1995
15. Nakano M, Kodama Y, Ohtaki K, Itoh M, Awa AA, Cologne JB, Kusunoki Y, Nakamura N: Estimating the number of hematopoietic or lymphoid stem cells giving rise to clonal chromosome aberrations in blood T lymphocytes. *Radiat Res* 161:273–81, 2004
16. Akiyama M, Yamakido M, Kobuke K, Dock DS, Hamilton HB, Awa AA, Kato H: Peripheral lymphocyte response to PHA and T cell population among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 93:572–80, 1983
17. Akiyama M, Zhou O-L, Kusunoki Y, Kyoizumi S, Kohno N, Akiba S, Delongchamp RR: Age- and dose-related alteration of *in vitro* mixed lymphocyte culture response of blood lymphocytes from A-bomb survivors. *Radiat Res* 117:26–34, 1989
18. Kusunoki Y, Akiyama M, Kyoizumi S, Bloom ET, Makinodan T: Age-related alteration in the composition of immunocompetent blood cells in atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 53:189–98, 1988
19. Kusunoki Y, Hayashi T, Morishita Y, Yamaoka M, Maki M, Hakoda M, Kodama K, Bean MA, Kyoizumi S: T-cell responses to mitogens in atomic bomb survivors: A decreased capacity to produce interleukin 2 characterizes the T cells of heavily irradiated individuals. *Radiat Res* 155:81–8, 2001
20. Akiyama M, Kusunoki Y, Kyoizumi S, Ozaki K, Mizuno S, Cologne JB: Study of the titers of anti-Epstein-Barr virus antibodies in the sera of atomic bomb survivors. *Radiat Res* 133:297–302, 1993
21. Fujiwara S, Carter RL, Akiyama M, Akahoshi M, Kodama K, Shimaoka K, Yamakido M: Autoantibodies and immunoglobulins among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 137:89–95, 1994
22. Kusunoki Y, Kyoizumi S, Hirai Y, Suzuki T, Nakashima E, Kodama K, Seyama T: Flow cytometry measurements of subsets of T, B and NK cells in peripheral blood lymphocytes of atomic bomb survivors. *Radiat Res* 150:227–36, 1998
23. Kusunoki Y, Yamaoka M, Kasagi F, Hayashi T, Koyama K, Kodama K, MacPhee DG, Kyoizumi S: T cells of atomic bomb survivors respond poorly to stimulation by *Staphylococcus aureus* toxins *in vitro*: Does this stem from their peripheral lymphocyte populations having a diminished naive CD4 T-cell content? *Radiat Res* 158:715–24, 2002
24. Kusunoki Y, Yamaoka M, Kasagi F, Hayashi T, MacPhee DG, Kyoizumi S: Long-lasting changes in the T-cell receptor V beta repertoires of CD4 memory T-cell populations in the peripheral blood of radiation-exposed people. *Br J Haematol* 122:975–84, 2003
25. Yamaoka M, Kusunoki Y, Kasagi F, Hayashi T, Nakachi K, Kyoizumi S: Decreases in percentages of naive CD4 and CD8 T cells and increases in percentages of memory CD8 T cell subsets in the peripheral blood lymphocyte populations of A-bomb survivors. *Radiat Res* 161:290–8, 2004
26. Watanabe N, De Rosa SC, Cmelak A, Hoppe R, Herzenberg LA, Roederer M: Long-term depletion of naive T cells in patients treated for Hodgkin's disease. *Blood* 90:3662–72, 1997
27. Bloom ET, Akiyama M, Korn EL, Kusunoki Y, Makinodan T: Immunological responses of aging Japanese A-bomb survivors. *Radiat Res* 116:343–55, 1988
28. Kusunoki Y, Hayashi T, Kyoizumi S: Immunity polarization in atomic-bomb survivors: From the viewpoint of the Th1/Th2 paradigm. *RERF Update* 9(2):10–11, 1998
29. Cosmi L, Annunziato F, Galli MIG, Maggi RME, Nagata K, Romagnani S: CRTH2 is the most reliable marker for the detection of circulating human type 2 Th and type 2 T cytotoxic cells in health and disease. *Eur J Immunol* 30:2972–9, 2000
30. von Herrath MG, Harrison LC: Antigen-induced regulatory T cells in autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 3:223–32, 2003
31. Taniguchi M, Nakayama T: Recognition and function of Valpha14 NKT cells. *Semin Immunol* 12:543–50, 2000
32. Goldrath AW, Bevan MJ: Selecting and maintaining a diverse T-cell repertoire. *Nature* 402:255–62, 1999
33. Miller RA: The aging immune system: Primer and prospectus. *Science* 273:70–4, 1996
34. Mackall CL, Gress RE: Thymic aging and T-cell regeneration. *Immunol Rev* 160:91–102, 1997
35. Rufer N, Helg C, Chapuis B, Roosnek E: Human memory T cells: Lessons from stem cell transplantation. *Trends Immunol* 22:136–41, 2001
36. Neriishi K, Nakashima E, Delongchamp RR: Persistent subclinical inflammation among A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 77:475–82, 2001
37. Hayashi T, Kusunoki Y, Hakoda M, Morishita Y, Kubo Y, Maki M, Kasagi F, Kodama K, MacPhee DG,

- Kyoizumi S: Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 79:129–36, 2003
38. Kusunoki Y, Kyoizumi S, Yamaoka M, Kasagi F, Kodama K, Seyama T: Decreased proportion of CD4 T cells in the blood of atomic bomb survivors with myocardial infarction. *Radiat Res* 152:539–43, 1999
 39. Fujiwara S, Nakashima E, Kodama K: Diabetes mellitus among atomic bomb survivors. *Radiation Research*. Volume 1: Congress Abstracts. Ed by Moriarty M, Mothersill C, Seymour C. Lawrence, Kansas, Allen Press, 1999, p 142. (Proceedings of the Eleventh International Congress of Radiation Research, Dublin, Ireland, 18–23 July 1999)
 40. Hayashi T, Fujiwara S, Morishita Y, Kusunoki Y, Nakashima E, Nakanishi S, Suzuki G, Nakachi K, Kyoizumi S: HLA haplotype is associated with diabetes among atomic bomb survivors. *Hum Immunol* 64:910–6, 2003
 41. Kusunoki Y, Kyoizumi S, Hayashi T, Hakoda M, Suzuki G, Kasagi F, Fujita S, Kodama Y, MacPhee DG: Perturbation of T-cell homeostasis in atomic-bomb survivors. *RERF Research Protocol* 4-02, 2002

研究分野における倫理問題

副理事長 平良専純

この記事は、日本生命倫理学会の許可を得て、同学会発行の「生命倫理」通巻 14 号(2003)に掲載された論文を加筆・修正したものである。

—はじめに—

現在では、ヒトを対象とした調査研究において倫理問題が大きくクローズアップされているが、日本における医療分野での倫理面からの議論が本格的になされるようになったのは、今から 20 年くらい前のことである。それ以前にも非公式には医者と患者の当事者同士で生命倫理の問題が話し合われていたように思われる。倫理委員会を設置して、客観的な観点から倫理問題を議論するようになったのは、1982 年に徳島大学医学部で体外受精の問題が発生してからであると言われている。しかし、これもアメリカの Institutional Review Board (IRB)、すなわち施設内審査委員会に相当する委員会を設けようとしたのが始まりであるとされている。その当時の課題としては、体外受精や臓器移植をする場合など、臨床の場で発生する倫理問題が主であった。

それでは、研究面における倫理問題が議論され始めたのはいつ頃からか。文部科学省や厚生労働省の研究費を使って行う「ヒトを対象とする研究」に、倫理面の規制あるいは条件があるかという、つい最近までは皆無であったといっても過言ではない。最近、ようやく遺伝子の研究を行う場合の倫理問題が我が国でも議論され、三省合意のガイドラインができ、各研究機関ではこのガイドラインを基にして倫理委員会を発足させ、研究を進める体制をとってきている。また、疫学調査を伴う研究を行う場合のガイドラインも最近になって示されるようになった。

筆者は、財団法人放射線影響研究所(RERF: Radiation Effects Research Foundation)で調査研究に携わっているが、昨今のプライバシーの侵害、あるいは研究者の倫理に関する意識の向上といった社会的動向を踏まえ、日本生命倫理学会第 14 回年次大会(2002 年 11 月)の席上で、同大会への問題提起といった意味合いも含めて、倫理問題にかかわっている者の一人として、当研究所での事例を中心に基調講演を行った。本稿はこの時の講演内容を基にしている。

本論に入る前に、原爆による放射線の人体影響の研究を行っている放射線影響研究所(以下「放影研」と記す)の研究について述べてみる。

I. ABCC—放影研の設立

1945 年、人類史上初めて原子爆弾が実戦に使用され、広島・長崎両市はその標的となった。広島においては約 11 万 4,000 人が、長崎においては約 7 万人が直接被爆により死亡し、生き残った人々はその原子爆弾から放出された放射線を浴びて様々な後障害を負うことになった。

広島に投下されたのはウラン爆弾で、通称「リトル・ボーイ」と呼ばれた。この型の爆弾はもう現在は作られていない。一方、長崎に投下されたのは通称「ファットマン」というプルトニウム爆弾であるが、現在でも製造されているのがこの型の爆弾である。なぜ、広島と長崎に違う爆弾が落とされたのかは筆者の知る限りではないが、米国内で製造された 2 種類の原爆を実験的に異なる場所に落としてその人的・物的破壊力を調べるために使用したのだとの説もある。確かなことは、爆弾の種類が違っていれば、放出されるガンマ線と中性子線の量にも差が出てくるため、それによって実際に人体への影響にも差があるということである。

いずれにしても、1945 年 8 月 6 日と 9 日、広島・長崎にそれぞれ原爆が投下され、爆発しながら、きのこ雲を巻き上げ、約 7,000 度に達した火の玉から放出される爆風と熱線が人や建物やそこにあるすべてのものを焼き尽くした。

そして、焼け野原となった広島・長崎両市内に、米国はいち早く被害状況調査を行うために専門家による調査団を派遣してきた。これに日本の専門家も参加して、いわゆる「日米合同調査団」が結成された。このとき、日米の科学者間で調整に当たったのが、東京大学医学部の都築正男博士で、彼を中心に 90 名に上る医師がこの調査に参加している。

この調査は 1945 年 9 月 8 日から始まったが、その調査団の報告書が当時のアメリカ大統領トルーマンに提出された。これを受けて、1946 年 11 月にトルーマン大統領は、原爆による後障害の調査研究を実施するよう米国学士院・学術会議(NAS-NRC)に指示し、1947 年 3 月に放影研の前身である原爆傷害調査委員会(ABCC: Atomic Bomb Casualty Commission)が設立されたのである。

II. ABCC—放影研での調査研究

ABCC では疫学調査がメインとして行われており、その調査対象集団は、まず原爆被爆生存者の中から抽出された。これは、1950 年の国勢調査時に附帯調査として同時に行われた被爆者の実態を把握するための調査票を基にしている。この附帯調査により得られた 284,000 人の被爆者の中から寿命調査対象集団として 120,000 人が設定されたが、その集団の死亡調査は現在も続けられている。既に約 60,000 人の方が亡くなっているが、その方々の死因などを疫学的に線量と比較しながら調査研究がなされている。

また、この寿命調査集団の中から 20,000 人を抽出し、2 年に 1 回の検診を行う成人健康調査を実施している。そのほか、胎内被爆者集団として 3,600 人、被爆二世集団として 88,000 人の固定集団を設定している。

これらの調査研究の結果、被爆者に白血病やその他のがんが非被爆者よりも多く発生していることが明らかになった。また、どの程度の放射線量を浴びると病気が発生するか、ということなどの研究がなされ、放射線防護基準を決める時の重要なデータとして放影研の研究成果が利用されている。

放射線被曝によるがん死亡の相対リスクでは白血病が最も高く、若年被爆者では他の固形がん比べて乳がんのリスクが高いことが分かっている。放射線被曝後の白血病および固形がんに関する定量リスク推定値と、これらのがんと線量および年齢との関係は、ABCC—放影研における研究データから得られたものである。

このような調査研究を続けてきた ABCC は、1975 年に旧厚生省と外務省の両省の認可公益法人として「財団法人放射線影響研究所」に組織替えをし、原爆被爆者の調査は長期にわたって継続されることになった。放影研の予算は日米両政府が平等に分担することで、ABCC からの研究プログラムが引き継がれた。

過去、日本においては、研究を開始するに当たって、審査委員会を設置し、研究計画書を審査するということあまり聞かないが、放影研ではアメリカ方式というか、まず研究者が作成した研究計画書(Research Protocol)の妥当性を審査して、承認された後に研究を開始する、という流れになっている。このように、審査されて承認された研究計画書が ABCC 時代は 316 件、放影研に入ってから 218 件出ている。

ABCC から放影研に組織替えされてからも、一つの研究を始めるに当たっては、研究計画書審査委員会で研究計画書を審査し、研究を実施していたが、これは主に科学的な面からの審査であって、倫理面からの配慮はなされてい

なかった。ところが、1972 年に米国でタスキギー事件というのが明るみに出たのをきっかけにして、放影研でも人権擁護面から研究をチェックする動きが出てきたのである。

III. タスキギー事件と IRB

タスキギー事件というのは、1932 年からアラバマ州マイコン郡で 399 人の黒人男性を対象に梅毒の自然治癒経過を観察するという、いわば人体実験のようなものであった。

1929 年当時アメリカでは梅毒などの性病が大変流行していたため、フィラデルフィアの慈善団体であるローゼンワールド財団が米国公衆衛生局からも援助を受け、性病根絶プロジェクトを開始した。その頃、米国で最も梅毒が流行していた郡の一つが、アラバマ州マイコン郡であった。ここにタスキギー大学という有名な大学があったことから、この研究が「タスキギー研究」と呼ばれた所以であるが、人口の 82%がアフリカ系黒人であるこの郡で、その慈善財団は黒人男性について梅毒の調査を行った。この調査により、マイコン郡は梅毒罹患率が国内最高の 36%であることが分かった。財団はこれらの梅毒患者 3,694 人の一部についてネオサルバルサンで治療を施したのである。

1929 年といえば、世界大恐慌が始まった年でもあり、せつかく始まったこの慈善事業も資金不足となって、ついに財団はこのタスキギーでの研究計画から手を引かざるを得なくなったのである。そこで、米国公衆衛生局がその計画を引き継ぐことになった。

この調査では、梅毒の治療を一度も受けたことのない 399 人の黒人男性が特定された。1940 年代にはペニシリンが開発され広く入手可能になっていたのだが、このタスキギー研究の被験者たちは、1940 年代・50 年代・60 年代になってさえ、ペニシリンを投与されなかった。この研究の目的がはっきりと梅毒の自然治癒経過の観察であって、医師たちは治療しなければどうなるかが知りたかったわけであり、当時の医学的事情からは十分あり得ることであらう。しかし、ここに重大な倫理的問題が内包されていることを強調したい。

ところが、1966 年頃、米国公衆衛生局に採用されたばかりのピーター・バクストンという若い医師がこのタスキギー研究に疑問を抱き、いろいろと調査した結果、研究を続行していた係官たちを批判するようになった。そして、1972 年 7 月に、バクストンの友人である AP 通信社のジーン・ヘラーという記者がこのタスキギー研究のことを記事にし、それが米国中の新聞の一面を飾ったことから事件が明るみに出たのである。そして、ついに同年 11 月保健教育福祉省ワインバーガー長官によって、公式にこの研究の中止命令が出されたのである。

もう一度、このタスキギー事件を倫理面から整理してみると、

- ① インフォームド・コンセントを無視している。
- ② 本来病気を治すのが仕事であるにもかかわらず、治療を行わず自然経過を観察している。
- ③ 医師会もそれに協力している。

などの倫理面からの問題が露呈したが、米国でも当時はまだ調査研究の分野における倫理面の規制はなく、臓器移植や体外受精の問題で倫理委員会を作ろうという運動があるだけで、特に上院議員のエドワード・ケネディ氏は公聴会を開いて世論を盛り上げようとしている時期であった。しかし、医療のことは専門家である医師に任せておけばよいという考えが強く、なかなか法律家や市民代表などがこのメンバーに入ることはできなかった時代であった。ところが、このタスキギー事件をきっかけに、米国の世論は一気に、医者と研究者だけに任せておくわけにはいかない、ということになり、倫理問題を取り扱う時は、医師以外の法律家や市民代表など、調査される側の意見を代表するような人も入れた委員会であればならないという形に変わってきた。

こういった状況を踏まえて、1974年には米国内で人を対象とする研究所では、それぞれ施設内審査委員会 (IRB) を設置することが義務付けられ、IRB委員の構成も医師以外の専門家を加えることが条件となった。これもこのタスキギー事件を発端にしてできたものである。

IV. 人権擁護調査委員会の設立と活動

こうして、アメリカでは IRB の設置が法制化された。これは、政府の資金で運営されている研究機関は、すべてこの IRB の審査を受けてから研究を実施することになったということである。放影研も半分は米国政府の資金を受けているので、米国学士院 (NAS) から、倫理面の委員会を設置し、そこで人権を保護するという観点から放影研での調査研究を審査するよう要請された。これを受け、1976年7月に当時の研究担当理事スチュアート・フィンチ博士と高部益男常務理事によって、人権擁護調査委員会の設立準備が始められた。この経緯から、現在でも人権擁護調査委員会で審査した内容については、NAS へ報告をする仕組みが続いている。

ところで、放影研の保管文書の中に、1976年8月に人権擁護調査委員会の委員の委嘱を行ったという記録が残っている。しかし、当該委員会の第1回会議というのは、文書によるものなのか、委員を招集して行われたものなのか、はっきりとした記述はない。ただ、「長崎腫瘍登録計画の人権擁護措置の保証」について審議したという、米国学士院宛てに送っ

た手紙が残存するのみである。

当時の委員会構成メンバーは、常務理事が委員長を務め、委員として放影研から7名、外部から法律専門家1名を選任するとある。図1は、委員会設立当時の放影研の公式文書で、1977年4月に人権擁護調査委員会を開催するための起案書である。いずれにしても、1976年8月に委員会発足、1977年4月に委員会開催ということなので、これが日本で初めて設立された「ヒトを対象とする研究」における人権擁護に関する委員会ではなかろうかと思われるが、なぜか世間にはあまり知られていない。倫理問題を扱った本によれば、徳島大学で1982年12月に設立された倫理委員会が日本で初めての倫理委員会であると記されている。筆者は、放影研の人権擁護調査委員会が前述の通り、既にその5年前に設立されているので、放影研が第1号ではないかと思っている。

放影研の「人権擁護調査委員会運営要領」の「業務の範囲」には、1) 倫理・社会通念などから見た人権擁護に関する事項を審査する、2) 血液・生検切片などの取り扱いに関する人権擁護上の問題を審査する、3) 調査記録の取り扱いに関することを審査する、と規定されている。

現在の委員会の構成メンバーは、前述の通り、倫理問題を扱う時には医師以外の専門家を加えるよう IRB で義務



図1. 1977年4月15日に放影研で人権擁護調査委員会を開催するための起案書

付けられたということに基づいており、2名の外部からの専門家が加わっている。部外者の加入というのは、いろいろな意味で非常に大きな意義を持っている。

次に、放影研の人権擁護調査委員会において実際にこれまで取り扱った事例の中で、特筆すべきものとして次のような問題が挙げられる。

一つは、血液保存の同意をどのように取るか。つまり、インフォームド・コンセントの問題として、亡くなった人の血液を使用する場合はどうするのか、といった事例である。それから、血液採取の量も問題となり、現在は上限 30 ml という規程を定めている。また、放影研以外の研究者と共同研究をする場合、放影研保管研究試料の持ち出し利用の許可をどうするか、といった問題もあった。

このように放影研では研究審査における倫理面での規程が整っているが、星野一正先生の著書によれば、我が国で倫理委員会が設置されている大学は、放影研の委員会設立から 9 年遅れた 1985 年でも 35% しかなかったのが、1988 年でやっと 94% となっている。それでも、臓器移植、体外受精、その他の臨床医学的なものが主で、最近になってようやく遺伝子研究、疫学研究における倫理面のガイドラインもできてきたようである。

V. 放影研が直面した倫理問題

放影研では、主に被爆者を対象として調査・研究してきたが、被爆二世に関しては、以前から遺伝的影響についての調査がなされていた。例えば、染色体異常、発達異常などである。これらについては、これまでの調査研究では放射線による影響は特に見られなかった。

ところが、1996 年頃、被爆二世の平均年齢が 42 歳となり、いわゆる生活習慣病にかかりやすい年齢にさしかかってきた。そこで、放影研の専門評議員会から、これらの方々の生活習慣病(高血圧、糖尿病、心疾患など多因子による疾病)と遺伝的影響との関係について調査研究するよう勧告され、この研究に着手することになった。

被爆二世集団 88,000 人の中から、広島・長崎両市またはその周辺に住んでいる被爆二世の方を選び出して、約 24,000 人の方々に郵便調査を行い、希望者に対しては健康診断を行って、将来の遺伝子研究に使用するために血液と尿を保存し、生活習慣病と放射線の影響を調査するという研究計画が立てられた(図 2)。

放影研が直面した倫理問題というのは、この調査に入る前の 1997 年、実際に郵便調査票を送るために 24,000 人の方々の現住所を確認する必要から、戸籍附票を市町村から取り寄せたことに端を発した。この戸籍附票取り寄せがプライバシーの侵害にならないか、とマスコミ(朝日新聞)に

大きく取り上げられ大騒ぎとなったのである。放影研としては、法的手続きを経て附票を入手しているので、このような騒ぎになるとは思ってもいなかった。そこで、この研究主旨などを説明する必要性から、同年 11 月に広島県被爆二世団体連絡協議会(被爆二世協)との第 1 回目の会合を持った。

被爆二世協の主張は次のようにまとめられる。

- ① 戸籍附票を我々当事者が全く知らないのに放影研が勝手に入手して調査を始めるとはどういうことか、プライバシーの侵害も甚だしい。
- ② この調査は場合によっては差別問題を引き起こす恐れがある。
- ③ 放影研は、これまでも(前身の ABCC 時代から)検査はするが治療はしないとか、データも都合の悪いものは隠しているとか、アメリカだけへデータを流しているとかといった指摘があり、全く信用できない。
- ④ 謝罪をせよ。

当時のマスコミからは一斉に放影研が何か悪者のように報道された。筆者としては、このように調査される側の主張を受け止めてみると、「調査のやり方によっては、差別問題、プライバシーの侵害といった問題を引き起こしかねない」ということを改めて認識し、積極的に交渉の機会を持つようにした。

その交渉の場で、「調査そのものに反対なら議論しても仕方がないが、被爆二世側は、この調査には何が何でも反対なのか」と問えば、「反対ではない。調査目的をよく説明し、二世側の意見をよく聞いて欲しい」ということであった。そこで、放影研としてもこの調査を成功させるために、次の事項を提案した。

- ① 調査研究について、放影研の研究者だけが考えるのではなく、外部の専門家を含めた第三者の学識経験者の意見を聞く「科学委員会」を発足させ、どのような調査研究を進めるべきかを検討する。

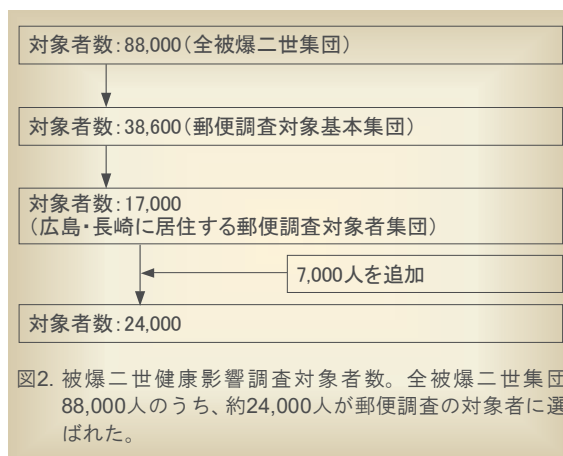


図2. 被爆二世健康影響調査対象者数。全被爆二世集団 88,000 人のうち、約 24,000 人が郵便調査の対象者に選ばれた。

- ②差別問題、その他のプライバシーの問題を検討するに当たっては、放影研の常設委員会である人権擁護調査委員会とは別に、被爆二世調査を倫理面で保護する第三者の「倫理委員会」を発足させて、そこで議論する。
- ③問題となった附票は、話し合いがつかずまで関係者以外は入れない場所の金庫に保管して厳重に管理する。
- ④放影研としては、あくまでも科学的に放射線と生活習慣病との関係を調査する。などを提案し、相互の理解を深めながら、調査について検討してきた。

これらの努力は、取りも直さずこの被爆二世調査が、世界で初めてのものであり、放影研でしかできない重要な調査研究であるためであった。このことを被爆二世の方々理解していただく間、計画から実際に調査に着手するまで、実に4年間の歳月がかかった。

調査を具体的に進めるに従い、倫理面での問題点は主に次の4点に絞られた。

- ①対象者が郵便で調査票を受け取った時の心情について、どのような配慮をすべきか。
- ②なぜ自分が対象者でなくてはならないのか？どうやって選ばれたのか。
- ③対象者は自分が寿命調査対象者の子供であることを知らない場合が多い。
- ④被爆二世であることを隠している対象者にとっては、この調査票を送ることで、家庭騒動のもととならないか。

このほか、いろいろな面から倫理委員会で話し合いが行われた。また、この調査の内容についても、倫理委員会で

慎重に検討をしていただいた。具体的には、「家族構成や、職業に対する質問」あるいは「女性の妊娠、出産」といったプライバシーに触れる微妙な質問については、「以下の質問は健康と生活習慣に関連する情報としてお尋ねするものであって、プライバシーに立ち入る意図はございません。差し支えない範囲でお答えください」という注意書きを添えるなどの配慮がなされた。

その調査票を送る時の封筒も、いきなりこれを受け取った人の気持ちを考え、例えば、差出人の名前はどのような書き方にすればよいか、幾つかの案を作って検討した結果、「放射線影響研究所 健康影響調査事務局」とするのが一番妥当であるということになった。現場ではたいへんな配慮をしながら、現在ではスムーズに調査が行われている。

予備調査に引き続いて、第1回の郵便調査が行われ、その調査状況を表1に示す。広島・長崎両市において、4,355人の方に郵便を送り、回答のあった3,118人の中で、健康診断調査に何らかの形で参加すると承諾した方が2,213人であった。これにより第1回目の調査研究が成立を見たのである。

VI. 倫理問題の基本にある信頼関係

これまでの放影研の遺伝学調査では、放射線による影響があるという結果は出ていない。従って、何を今更調査するのか、そして、もし何らかの異常や影響が認められたという結果が出た時は、また差別問題につながるのではないか、などといった懸念を持った方も実際おられるのである。

被爆二世健康影響調査においては、これまで調査する過程で、プライバシーの侵害になりそうなこと、また調

表 1. 第1回郵便調査本調査 返信結果集計(2001年11月16日調べ)

結果	両市	広島	長崎
1 返信あり、健康診断調査参加	1,840	1,219	621
2 返信あり、健康診断調査拒否	467	342	125
3 返信あり、健康診断調査不明	346	244	102
4 返信あり、健康診断調査拒否の理由が明記	1	0	1
5 拒否	21	19	2
6 宛先不明	399	251	148
7 死亡	5	5	0
8 調査不能	12	6	0
9 返信あり、健康診断調査空白	27	16	11
計	3,118	2,102	1,016

査される側に不利益になりそうなことは、ある程度配慮することにより解決できる問題であることが分かった。

ところが、調査の結果、もし被爆二世に放射線による影響が何らかの病気について関係がある、という結果が出たとすると、これを公表することにより、また差別とか対象者に不利益をもたらすことになるのではないかという心配がある。

かといって、科学的に調査した結果を曲げて発表するというわけにもいかない。この研究を葬るにはそれなりの正当な科学的理由が必要となる。つまり、結果の出方によっては、大きな社会問題も起こしかねない。倫理委員会としては、これをどう判断するべきなのか。

国内外の倫理委員会で、調査研究の結果の取り扱いまで審議したということは聞いたことがない。確かに、明らかに調査される側に不利益となるような悪い結果が出ると事前に判断される場合は、この研究は行わない方がよいと判断して中止した例も実際に放影研でもあるし、他の研究所や

大学でもあると思う。

被爆二世調査に関しては、多くの遺伝学者が「影響はないだろう」と「予測」しており、「調査した結果、影響は見られなかった」と言えれば、何より被爆二世も安心されるであろうし、差別問題もなくなるので、調査してよかったということになるが、万が一そうでない場合はどう取り扱うのか。これは非常に重大な問題であり、当事者と話し合っ決めていくことになるのではないかと思っている。

倫理問題と簡単に言うが、それはいろいろな課題を含んでいると改めて思う。このように「ヒトを対象とする調査研究」においては、「調査される側」と「調査する側」との共同歩調、信頼関係がなければ調査はできない。換言すれば、信頼関係が築かれなければ調査してはいけないということが言えるのではないだろうか。調査研究面での倫理問題とは、取りも直さず、「調査される側」と「調査する側」の信頼関係の構築をいかにして進めるかということが基本のように思われる。

参考文献

1. グレゴリー・E・ペンス(宮坂道夫、長岡成夫訳):医療倫理2。よりよい決定のための事例分析。みすず書房(2001)
2. 医療倫理Q & A 刊行委員会編:医療倫理Q & A。太陽出版(1998)
3. 厚生省医務局医事課監訳:アメリカ大統領委員会生命倫理総括レポート。篠原出版(1984)
4. 厚生省健康政策局医事課編:生命と倫理について考える。生命と倫理に関する懇談報告。医学書院(1985)
5. 香川知晶:生命倫理の成立。人体実験・臓器移植・治療停止。勁草書房(2000)

調査結果

新しい線量推定名簿

新線量推定方式 DS02 の現状については、Update 本号の別の項に述べてある。放影研における DS02 の導入過程では、線量推定方式の基本システムの改訂に加えて実質的な改善がなされた。これにより、その線量が放影研にとって重要な 250,000 人の線量推定名簿が作成され、関連するすべての情報源を調査した上で確立された被曝状況と遮蔽に関する、入手可能な最も質の高い情報が含まれることとなった。多数の人に対して線量推定値が新しく割り当てられており、その大部分はゼロであるものの、今後解析の改善に結びつくだろう。

この名簿には寿命調査(LSS)コホート以外に次のグループが含まれている。すなわち、(a)胎内被曝者コホートの母親、(b)F₁の死亡コホートおよび検査コホートに含まれている対象者の親、および(c)F₁対象者の親であり、妊娠結果に関する ABCC 初期の研究(GE-3)に含まれていた人である。これまでは広範囲な名簿がなかったため、線量を割り当てるに十分な情報が放影研の記録の中にあつた場合でも(a)–(c)のコホートの対象者の一部は線量推定値が不明として扱われていた。また、様々な研究の線量計算に異なる情報源が利用され、それが不一致につながっている場合もあった。今回、より完全な名簿を作成したこと

で LSS の推定値への影響はない。上述の重なり合うグループについて線量推定値の現状を要約したものが下の表である。名簿に追加された 113,000 人の多くは被曝していないか、あるいは被曝線量が 1 mGy 未満である。DS02 では、標準的の家屋内で被曝したことが判明している場合、または線量推定方式で扱われている種類の詳細な遮蔽情報がある場合を除き、近距離被曝者には線量は割り当てられていない。

「市内で線量不明」グループと「情報なし」グループの間には重要な区別がある。「線量不明」グループには、通常では 10 mGy を超える線量を被曝するに十分な爆心地からの距離にいたにもかかわらず、遮蔽状況に関する複雑性または情報不足のために線量計算が困難となっている被曝者が含まれる。このグループの被曝者の爆心地からの平均距離は約 1.6 km、その線量の平均値は約 0.17 Sv である。「情報なし」グループは遮蔽または場所の情報がない人で構成されている。このグループのほとんどの人は、もう一人の親が線量を割り当てられている F₁ 対象者の親である。これらの親は大多数が被曝していないため、正式に線量が割り当てられている訳ではないが、被曝していない人として解析で扱うことが時として可能である。

	市内				市外		情報なし	合計	変更
	線量判明	変更	線量不明	変更	線量ゼロ	変更			
LSS	86,671	39	7,070	-39	26,580	0	0	120,321	0
胎内被曝者コホートの母親	2,693	344	248	-42	727	524	699	4,367	1,525
F ₁ 対象者の親	42,832	2,126	3,705	-27	42,714	36,393	10,153	99,404	48,645
GE-3 に含まれていた F ₁ 対象者の親	32,293	10,697	3,557	1,260	72,428	67,583	760	109,038	80,300
その他のグループ	12,964	8,342	973	363	2,133	2,133	17	16,087	10,855
すべてのグループ	125,399	20,757	10,520	1,568	106,702	80,122	10,996	253,617	113,443

Norman Cousins 氏に捧げる広島の記事

—博愛という共通言語—

故 Norman Cousins 氏の記念碑の除幕式が 2003 年 8 月 2 日に広島市の平和記念公園で行われた。Cousins 氏(1915-1990)は、Saturday Review 誌の編集者として第二次世界大戦後の世界で平和運動に従事した。同氏は原子爆弾被爆者に対して特別に深い同情を示し、孤児の養子縁組や奨学金取得のための世話をし、また、顔面にケロイド(すなわち重度の火傷)を負い「原爆乙女」として知られる 25 人の若い女性がニューヨークで治療を受けられるよう骨を折った。ABCC 職員も Cousins 氏のこのような人道的活動を支援する機会に恵まれ、特に ABCC の臨床部職員であった日系アメリカ人(日系二世)の横山初子氏は、1955 年に 25 人の女性がニューヨークへ渡った際に付き添い役を務めた。恐らくこのような経緯により、放影研の代表者が記念碑の序幕式に参加することになったと思われる。放影研職員は記念碑建立のために寄付金を贈った。

記念碑の除幕式では、碓井静照広島市医師会長、真田幸三広島県医師会長、藤田雄山広島県知事、秋葉忠利広島市長、新田篤実広島県議会議員、浅尾幸正広島市議会議員、Burton Bennett 放影研理事長らが、簡単な祝辞を述べた。

除幕式への特別参加者として、Cousins 氏のご家族が米国とイスラエルから来日された。娘さんの Andrea Cousins さんと Sarah Cousins Shapiro さんのお 2 人、および同氏の養女で原爆乙女の 1 人でもある笹森恵子さんである。彼女らは、我々すべてを結びつける普遍的博愛という強い感情について雄弁に語った。

より多くの人々に今回の除幕式についてお知らせするため、放影研理事長と Sarah Cousins Shapiro さんからのメッセージを以下に記す。我々は、Norman Cousins 氏の功績が人々の記憶に残り、広島に息づいた理想が永遠に称えられることを極めて嬉しく思う。

Burton Bennett 放影研理事長のメッセージ

広島と長崎に落とされた原子爆弾は筆舌に尽くしがたい死と破壊をもたらし、生き残った人々に深い心の傷と身体的損傷を与え、彼らの人生を永遠に変貌させた。この世に思いやりと同情が必要なのだとすれば、原爆投下後の状況でこそ必要だった。

幸運にも、思いやりを示し治療と回復のために支援の手を差し伸べた人々が存在した。Norman Cousins 氏は、この

なくてはならない支援を提供した人々の一人である。彼の功績を記憶にとどめ、彼が示した思いやりの精神を生かし続けるために、この記念碑は捧げられる。

放射線影響研究所とその前身である ABCC のかつての職員は、Cousins 氏の人道的活動を支援する機会に恵まれた。我々は被爆者とそのご家族に深い敬意を抱きながら、これらの方々の福祉と健康に貢献したいと常に願っている。

今回、除幕式のために広島を訪ねられた Norman Cousins 氏のご家族の前で、同氏の功績に感謝し、彼が持ち続けた理想に対して敬意を払う機会に恵まれたことを有難く思う。

放影研の役職員を代表して、原爆被爆者すべての方々に対し、この記念碑に刻まれた配慮と思いやりの精神を持ち続けていくという我々の決意を表明したい。広島および長崎の地で放影研の科学研究を継続する上で、我々はこの精神を常に心に持ち続けるだろう。すべての人々の健康保持に貢献し、世界の恒久平和を推進したいと思っている。

Sarah Cousins Shapiro さんのメッセージ

父は死の数年前に娘たちに宛てて 1 通の手紙をしたためた。

その手紙の中で父は私たちに、よくない徴候があるとか死の予感があるなどと思わないようにと頼んだ上で、自らの遺言を準備している時にある考えがひらめいたが、私たちに事前に相談することなくこのような決心をしたくないと書かれていた。手紙には、自分が死んだら遺灰を広島から撒いて欲しいとあった。

このような父の決心は、娘が抱え得る最も深刻なジレンマを私に突き付けた。まず第一に、自分の父親が自らの死について語るのを聞くのは堪えがたかった。その時点では私も既に母親となっていたが、自分の両親は永遠に生き続けなければならないという子供時代の信念が消えることなく、両親がいつかは死んでしまうという可能性を認める気にはなれなかった。

第二に、父の遺灰を広島に撒きたくなかった。父がもはや私たちと共にはいないという想像を絶する日が来た時、私はお墓を訪ねることができるようにしておきたかったし、私の子供たちにも墓参りをして欲しいと思った。少女時代、父

と母が日本へ行く時には何度も両親に「さようなら」を言ってきたが、大人になってみると、こんなやり方で永遠に父を手放すことなど考えたくない自分がいた。

第三の、そして最も重要な理由だが、火葬はユダヤ人のしきたりに反する。ユダヤ教の律法によれば、肉体と魂の関係は最終的に神のみに明かされた神秘であり、ユダヤ教では肉体を、塵から塵へ、それが生まれ来た大地へと還すことで魂を創造主の元へ帰すよう教えている。

苦悩し謝罪しながら、私はこれらすべてを父に書き送った。父はすぐに、私の考えを了承し、私が頼んだ通りにするつもりなので安心するようにと返事をくれた。

先週私は家族と共に父の墓参りをしたが、この特権が私たちにあってどれほど重要であるかを言葉で言い表すことはできない。しかし、私が父の魂を最も強く感じるの、父と母が埋葬されている米国の墓所ではなく、ここで、今日、あなた方と共に、である。なぜなら、父が自ら温めた理想と価値観—この小さな惑星上の我々の生命は途絶えることのない奇跡であり、我々の再生能力は想像を遥かに超えたものであること、この恩恵を正当に評価することは一人一人の人間の責務であること、そして、我々を隔てているかに見える文化の違いを乗り越えて、我々がお互いに分かち合えるもの大きさに気付くことができるということ—が息づくのを見たのは広島においてだったからである。

13年前のある朝、ここ広島で、母と私がホテルのエレベーターに乗り込んだ時、中にいた1人の日本人女性と軽く会話を交わした。私たちはロビーに下りるまでの4-5秒の間、エレベーターで居合わせた見知らぬ者同士が通常感じる決まり悪さを感じていた。下に着くとその女性は振り向き、少し微笑みながら私たちに向かってごく普通にお辞儀をし、私たちもお辞儀を返した。そして私たちはエレベーターを降り、二度と彼女を見かけることはなかった。

これはさして取り上げるほどのこともない出来事であった

が、あの女性の顔のイメージは、尊敬の念を示す伝統的な身振りが人間本来の尊厳を我々の前に復活させて見せたそのやり方の記憶と同じように、今日まで私の心の中に残っている。私たちには共通の言語がなかったので言葉を交わさなかったが、彼女の身振りから、ヘブライ語で *tzelem Elokim* と呼ばれる神の肖像—それにより個人が創造されるという—を直ちに思い出した。神の肖像とは、肉体に関係する何かではなく、むしろ創造主の無限の思いやりを見習おうと懸命に努力する時のみ見えてくる、我々全員の内部に宿る神性である。

私の義理の息子たちはエルサレムの自宅から数分のところにあるユダヤ教の学校に通っていたが、その生徒は全員が第二次世界大戦中に杉原千畝氏によって命を救われていた。ご存知のように、杉原氏は自分自身を極限の危険に曝しながら、このように多くのユダヤ人にドイツから脱出するためのビザを発行した。杉原氏は、文化的にはこれ以上ないほど異なっていた人々の生命線として働き、何百人もの人々の生命を救い、その子供や孫、曾孫たちは彼のお陰で今日も生存している。彼もまた私の父のように、極めて異質のように思われる人々の人間性を感知する目を持っていた。今日のイスラエルでは、杉原氏は永遠の恩人である。感謝は共通言語である。苦しみは共通言語である。喜びは共通言語である。

私は今、父と母が愛した広島で、娘たちが今日皆様方と共にいるのを見たらどんなに喜ぶだろうと思ひながら、皆様方の前に立っている。このように両親を称える機会を与えてくださったことに対して、どのように感謝してよいのか分からない。私の姉妹である *Andrea* と恵子と一緒に、ここに来られなかった *Amy* と *Candis* に代わって、父の業績を思い出し、この地に息づいた理想を不滅のものとするためにここにすることは大きな喜びである。

承認された研究計画書、2003年

RP 1-03 成人健康調査集団の放射線誘発糖尿病発症に関連する遺伝子多型とその可能な役割に関する調査

林 奉権、藤原佐枝子、楠 洋一郎、京泉誠之、箱田雅之、中西修平、中島栄二、高橋規郎、赤星正純、鈴木元、MacPhee DG、中地 敬

この研究の目的は、ある特定の遺伝子タイプに関連した糖尿病の有病率と被曝放射線量との関係について、調査可能なすべての糖尿病症例と対照群で解析を行うことであり、また、糖尿病の有病率と放射線量との有意な関係が広島市の被曝者で観察されるにもかかわらず長崎市の被曝者では観察されない理由を、広島と長崎の被曝者の間に見られるある特定の遺伝子タイプの割合の違いによって説明することができるかどうかを調べることである。本研究において、特に重要な遺伝因子の一つとして主要組織適合遺伝子複合体(MHC:ヒトではヒト白血球抗原[HLA])、およびHLA 遺伝子座に存在する他の多型遺伝子として腫瘍壊死因子 α (TNF- α)の発現および糖尿病の発症に関与すると考えられている TNFA 遺伝子に注目した。従って、成人健康調査(AHS)対象者の糖尿病の症例(広島 627 人、長崎 269 人)と対照群(広島 1,254 人、長崎 1,076 人)の合計 3,226 人について HLA(DQA1、DQB1、DRB1) 遺伝子タイプおよび TNFA 遺伝子の多型について解析を行う。また、我々は糖尿病を発症しているできるだけ多くの被曝者について臨床的特徴を調べる目的で、抗グルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)抗体、チロシンフォスファターゼ IA-2 およびインスリン自己抗体レベルについても測定を開始する予定である。本研究で新しくタイプされた広島および長崎の対象者の結果から、放射線被曝の影響を受けた HLA に関連した糖尿病のサブタイプの臨床的特性を明らかにすることができると思われる。

最近の出版物

日本語訳がある場合は(日)と記す。

Abdel-Rahman MS, Preston DL, 鈴木 元: 研究速報。AHS 検診ががんの生存率に及ぼす影響。広島医学 2003 (August); 56(8):515-6.

Akahoshi M, Amasaki Y, Soda M, Hida A, Imaizumi M, Nakashima E, Maeda R, Seto S, Yano K: Effects of radiation on fatty liver and metabolic coronary risk factors among atomic bomb survivors in Nagasaki. Hypertension Research 2003; 26(12):965-70. (RERF Report 22-02)

Arita K, Kurisu K, Tominaga A, Eguchi K, Iida K, Uozumi T, Kasagi F: Mortality in 154 surgically treated patients with acromegaly—A 10-year follow-up survey. Endocrine Journal 2003 (April); 50(2):163-72.

Bennett BG: Overview of the RERF scientific research program. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 109. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17-22 August 2003)

Bennett BG: 新しい原爆線量推定方式 DS02 が完成。広島医学 2003 (June); 56(6):386.

Cologne JB, Izumi S, Shimizu Y, Preston DL: Effect of comparison group on inference about effect modification by demographic factors in cohort risk regression. Japanese Journal of Biometrics 2002; 23(2):49-66. (RERF Report 9-02)

Cologne JB, Langholz B: Selecting controls for assessing interaction in nested case-control studies. Journal of Epidemiology 2003 (July); 13(4):193-202. (RERF Report 3-98)

Fujita S, Cullings HM, Preston DL: The implementation of DS02 at RERF and resulting survivor doses. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 50. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17-22 August 2003)

- Fujiwara S, Cologne JB, Hattori N, Suzuki G: Hepatocellular carcinoma risk in relation to atomic-bomb radiation and hepatitis virus infections. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 186. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)
- Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suzuki G, Fukunaga M: Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *Journal of Bone and Mineral Research* 2003 (August); 18(8):1547–53. (RERF Report 18-02)
- Fujiwara S, Sharp GB, Cologne JB, Kusumi S, Akahoshi M, Kodama K, Suzuki G, Yoshizawa H: Prevalence of hepatitis B virus infection among atomic bomb survivors. *Radiation Research* 2003 (June); 159(6):780–6. (RERF Report 10-02)
- Hayashi T: Do genetic backgrounds affect radiation- and immune-related disease development among A-bomb survivors? RERF, ed. RERF International Workshop: Regulation of Immunological Homeostasis in Inflammatory Response and Disease Development. Hiroshima: RERF; 2004 (January), pp 26–7. (Abstract) (Proceedings of RERF International Workshop, Hiroshima, 16–17 January 2004)
- Hayashi T, Fujiwara S, Morishita Y, Kusunoki Y, Nakashima E, Nakanishi S, Suzuki G, Nakachi K, Kyoizumi S: HLA haplotype is associated with diabetes among atomic bomb survivors. *Human Immunology* 2003 (September); 64(9):910–6. (RERF Report 10-03)
- Hirai Y, Taga M, Cao J, Tokuoka S, MacPhee DG, Nakachi K: BRCA1 gene expression and promoter methylation patterns in early-onset breast cancers among A-bomb survivors. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 381. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)
- 放射線影響研究所: 第30回放影研専門評議員会報告(要旨)。*広島医学* 2003 (September); 56(9):570–6.
- 放射線影響研究所: 放射線影響研究所理事、監事、主席研究員および専門評議員、2002年9月現在。*広島医学* 2003 (January); 56(1):93.
- 放射線影響研究所: 放射線影響研究所理事、監事、主席研究員、および専門評議員、2003年9月現在。*広島医学* 2003 (November); 56(11):715.
- 放射線影響研究所: 放射線影響研究所学術誌発表論文目録、2002年4月–2003年3月。*広島医学* 2003 (October); 56(10):651–5.
- Imaizumi M, Neriishi K, Akahoshi M, Suzuki G, Nakashima E, Nagataki S, Eguchi K: Thyroid disorders in atomic-bomb survivors. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 110. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)
- Inoue M, Hasegawa S, Suyama A, Meshitsuka S: Automated graphic image generation system for effective representation of infectious disease surveillance data. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2003 (November); 72(3):251–6.
- Inoue M, Suyama A, Kato T, Urakami K, Nakashima K, Meshitsuka S: Development of computerized Kana Pick-out Test for the neuro-psychological examination. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2003 (March); 70(3):271–6.
- Izumi S, Koyama K, Soda M, Suyama A: Cancer incidence in children and young adults did not increase relative to parental exposure to atomic bombs. *British Journal of Cancer* 2003 (November); 89(9):1709–13. (RERF Report 7-03)
- Izumi S, Suyama A, Koyama K: Radiation-related mortality among offspring of atomic bomb survivors: A half-century of follow-up. *International Journal of Cancer* 2003 (November); 107(2):292–7. (RERF Report 13-02)
- 笠置文善、児玉和紀: 冠動脈疾患死亡のリスク評価チャート—NIPPON DATA からの知見。*医学のあゆみ* 2003 (November); 207(7):463–7.
- 片山博昭: 疫学解析用データベースの構築—データベースの二重化。*Journal of Epidemiology* 2004 (January); 14(Supplement)(1):207. (抄録) (第14回日本疫学会学術総会講演集、山形、平成16年1月22–23日)

- 片山博昭:放射線領域における国際支援の現状と課題。コンピュータサイエンス 2003 (December); 8(1):52-5.
- Kodaira M, Sasaki K, Tagawa H, Omine H, Kushiro J, Takahashi N, Katayama H: Analysis of human HPRT-deletion mutants by the microarray-CGH (comparative genomic hybridization). Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 196. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17-22 August 2003)
- Kodama Y, Nakano M, Itoh M, Ohtaki K, Kusunoki Y, Nakamura N: Evidence for a single stem cell to reconstitute nearly one half of the total blood T cells in two A-bomb survivors. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 368. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17-22 August 2003)
- Kusunoki Y: Possible perturbation of T-cell homeostasis among A-bomb survivors. RERF, ed. RERF International Workshop: Regulation of Immunological Homeostasis in Inflammatory Response and Disease Development. Hiroshima: RERF; 2004 (January), pp 12-3. (Abstract) (Proceedings of RERF International Workshop, Hiroshima, 16-17 January 2004)
- Kusunoki Y, Yamaoka M, Kasagi F, Hayashi T, MacPhee DG, Kyoizumi S: Long-lasting changes in the T-cell receptor V beta repertoires of CD4 memory T-cell populations in the peripheral blood of radiation-exposed people. British Journal of Haematology 2003 (September); 122(6):975-84. (RERF Report 21-02)
- Kyoizumi S: Human CD4⁺ memory T cell subsets with distinct memory functions and death proneness. RERF, ed. RERF International Workshop: Regulation of Immunological Homeostasis in Inflammatory Response and Disease Development. Hiroshima: RERF; 2004 (January), pp 14-5. (Abstract) (Proceedings of RERF International Workshop, Hiroshima, 16-17 January 2004)
- 京泉誠之、鈴木 元:T細胞集団の恒常性維持に対する原爆放射線の後影響に関する研究。財団法人日本公衆衛生協会委託費 原爆症に関する調査研究。平成 14 年度総括・分担研究報告書。東京:(財)日本公衆衛生協会; 2003 (March), pp 81-6.
- Land CE, Tokunaga M, Koyama K, Soda M, Preston DL, Nishimori I, Tokuoka S: Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1990. Radiation Research 2003 (December); 160(6):707-17. (RERF Report 4-03)
- MacPhee DG: Mutagenic and epigenetic events in radiation induced cancer. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 103. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17-22 August 2003)
- 増成直美:診療情報の法的保護の研究。東京:成文堂; 2004 (January 10), 239 p.
- Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, Yano K: Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: A role for testosterone and an explanation for the male preponderance? Pacing and Clinical Electrophysiology 2003 (July); 26(7):1551-3. (RERF Report 7-02)
- Miller RW: ヒロシマ日記と原爆乙女:1955年の歴史的記述。広島医学 2003 (July); 56(7):453-4.(放影研欄)
- Nagasaka T, Sharp GB, Notohara K, Kambara T, Sasamoto H, Isozaki H, MacPhee DG, Jass JR, Tanaka N, Matsubara N: Hypermethylation of *O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase promoter may predict non-recurrence after chemotherapy in colorectal cancer cases. Clinical Cancer Research 2003 (November 1); 9 (14):5306-12.
- Nakachi K: Individual variations in innate immune response. RERF, ed. RERF International Workshop: Regulation of Immunological Homeostasis in Inflammatory Response and Disease Development. Hiroshima: RERF; 2004 (January), pp 30-1. (Abstract) (Proceedings of RERF International Workshop, Hiroshima, 16-17 January 2004)
- Nakamura N, Nakano M, Kodama Y, Ohtaki K, Cologne JB, Awa AA: Prediction of clonal chromosome aberration frequency in human blood lymphocytes. Radiation Research 2004 (March); 161(3):282-9. (RERF Report 15-03)

- Nakamura N, Ohtaki K, Kodama Y, Nakano M, Itoh M, Awa AA, Cologne JB: Human fetuses do not register chromosome damage inflicted by radiation exposure in lymphoid precursor cells. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 109. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)
- Nakanishi S, Yamane K, Kamei N, Okubo M, Kohno N: Relationship between development of diabetes and family history by gender in Japanese-Americans. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2003 (August); 61(2):109–15.
- Nakanishi S, Yamane K, Kamei N, Okubo M, Kohno N: Elevated C-reactive protein is a risk factor for the development of type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care* 2003 (October); 26(10):2754–7.
- Nakanishi S, Yamane K, Kamei N, Okubo M, Kohno N: The effect of polymorphism in the intestinal fatty acid-binding protein 2 gene on fat metabolism is associated with gender and obesity amongst non-diabetic Japanese-Americans. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2004 (January); 6(1):45–9.
- Nakano M, Kodama Y, Ohtaki K, Itoh M, Awa AA, Cologne JB, Kusunoki Y, Nakamura N: Estimating the number of hematopoietic or lymphoid stem cells giving rise to clonal chromosome aberrations in blood T lymphocytes. *Radiation Research* 2004 (March); 161(3):273–81. (RERF Report 1-02)
- Nakano M, Kodama Y, Ohtaki K, Itoh M, Awa AA, Cologne JB, Nakamura N: Prediction for the occurrence of clonal chromosome aberrations in human blood lymphocytes. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 368. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)
- Nakashima E, Tsuji S, Fukuoka H, Ohtaki M, Ito K: Estimating the stenosis probabilities in arteriosclerosis obliterans using generalized estimating equations. *Statistics in Medicine* 2003 (July 15); 22(13):2149–60.
- Neriishi K, Nakashima E, Hida A, Minamoto A, Mishima HK, Mukai S, Taniguchi H, Amemiya T, Fujiwara S, Suzuki G, Akahoshi M: Ophthalmologic study in atomic bomb survivors. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 187. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)
- Neriishi K, Nakashima E, Suzuki G: Monoclonal gammopathy of undetermined significance in atomic bomb survivors: Incidence and transformation to multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2003 (May); 121(3):405–10. (RERF Report 12-02)
- Nishimura M, Kakinuma S, Yamamoto D, Sado T, Shimada Y, Suzuki G: Elevated interleukin-9 receptor expression and response to interleukins-9 and -7 in thymocytes during radiation-induced T-cell lymphomagenesis in B6C3F1 mice. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 347. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)
- Ohtaki K, Kodama Y, Nakano M, Nakamura N: No evidence for the elevated frequency of spontaneous chromosome aberrations *in vivo* in lymphocytes of A-bomb survivors. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 323. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)
- Ohtaki M, Satoh K, Izumi S, Niwa O: A mathematical multistage model for radiation carcinogenesis accounting for induced genomic instability and cell death. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 82. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radia-

- tion Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)
- Pierce DA: Mechanistic models for radiation carcinogenesis and the atomic bomb survivor data. *Radiation Research* 2003 (December); 160(6):718–23.
- Pierce DA, Preston DL, Vaeth M: Mutations, radiation, and cancer: basic stochastic aspects. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 82. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)
- Pierce DA, Vaeth M: Age-time patterns of cancer to be anticipated from exposure to general mutagens. *Biostatistics* 2003 (April); 4(2):231–48. (RERF Report 7-01)
- Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y, Ron E, Mabuchi K: Dose response and temporal patterns of radiation-associated solid cancer risks. *Health Physics* 2003 (July); 85(1):43–6.
- Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Fujita S, Cullings HM, Kodama K: The impact of the change in dosimetry on atomic bomb survivor cancer risk estimates. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 51. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)
- Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K: Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. *Radiation Research* 2003 (October); 160(4):381–407. (RERF Report 24-02) (日)
- Sauvaget C: Time series of healthy life expectancies: Is a compression of morbidity observed? *Geriatrics and Gerontology International* 2003 (November); 3 (Supplement 1):S20. (Abstract) (Proceedings of the 7th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology, Tokyo, 24–28 November 2003)
- Sauvaget C, Nagano J, Allen N, Grant EJ, Beral V: Intake of animal products and stroke mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *International Journal of Epidemiology* 2003 (August); 32(4):536–43. (RERF Report 11-01)
- Sauvaget C, Nagano J, Allen NE, Kodama K: Vegetable and fruit intake and stroke mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Stroke* 2003 (October); 34:2355–60. (RERF Report 25-02)
- Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, Spencer E, Shimizu Y, Allen N: Vegetables and fruit intake and cancer mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *British Journal of Cancer* 2003 (March 10); 88(5):689–94. (RERF Report 20-02)
- Sauvaget C, Nagano J, Yamada M: Animal protein and animal fat intake and the risk of stroke mortality. *Gaceta Sanitaria* 2003 (October); 17(Supplement 2):159. (Abstract) (Proceedings of the Joint Scientific Meeting of the International Epidemiological Association European Epidemiology Federation and the Spanish Society of Epidemiology, Toledo, 1–4 October 2003)
- Sauvaget C, Soda M, Koyama K, Nagano J: Dietary factors and risk of stomach cancer. *Journal of Epidemiology* 2004 (January); 14(Supplement)(1):107. (Abstract) (Abstracts of the 14th Annual Meeting of the Japan Epidemiological Association, Yamagata, 22–23 January 2004)
- Sharp GB, Cologne JB, Pierce DA, Tokuoka S: The impact on radiation risk estimates of effect modifiers and confounders. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 110. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)
- Sharp GB, Mizuno T, Cologne JB, Fukuhara T, Fujiwara S, Tokuoka S, Mabuchi K: Hepatocellular carcinoma among atomic bomb survivors: Significant interaction of radiation with hepatitis C virus infections. *International Journal of Cancer* 2003 (February); 103(4):531–7. (RERF Report 12-00)
- 重松逸造:疫学入門(Ⅲ)。チェルノブイリ事故で疫学はどのような役割を果たしたか。くらしと放射線 2003 (March); No. 12:2–10.
- Shilnikova NS, Preston DL, Ron E, Gilbert ES,

- Vassilenko EK, Romanov SA, Kuznetsova IS, Sokolnikov ME, Okatenko PV, Kreslov VV, Koshurnikova NA: Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. *Radiation Research* 2003 (June); 159(6):787–98. (RERF Report 5-02)
- Shimizu Y, Preston DL, Pierce DA, Suyama A, Kodama K, Mabuchi K: Cancer and non-cancer mortality risks in atomic bomb survivors, 1950-1997: LSS report 13. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 188. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)
- Sudo H, Sagara M, Ban S, Noda S, Iwakawa M, Harada Y, Imai T, Cologne JB: Radiation induced chromosomal instability in lymphocytes of cancer patients. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 326. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)
- 陶山昭彦:がん検診と個人情報保護。泌尿器外科 2003 (September); 16(9):908–21.
- 陶山昭彦ら:前立腺がん検診における個人情報保護とインフォームド・コンセント。泌尿器外科 2003 (September); 16(9):925–58.
- 陶山昭彦、市丸晋一郎:疫学に必要な統計-1。放射線科学 2003 (September); 46(9):282–7.
- 陶山昭彦、早田みどり:サーベイランスと疾病登録—地域がん登録と原爆被爆者コホート。放射線科学 2003 (July); 46(7):210–5.
- Suzuki G: Some comments on the mechanisms of an increase in noncancer diseases among A-bomb survivors. RERF, ed. RERF International Workshop: Regulation of Immunological Homeostasis in Inflammatory Response and Disease Development. Hiroshima: RERF; 2004 (January), pp 22–3. (Abstract) (Proceedings of RERF International Workshop, Hiroshima, 16–17 January 2004)
- Suzuki G, Kusunoki Y, Kyoizumi S, Akashi M, Hiramata T, Shimada Y: Irradiation increased oxidative stress levels in thymocytes in B6 mice. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, ed. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 110. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)
- 田原榮一:分子診断の臨床への応用—胃がんを中心として。癌の臨床 2003 (March); 49(3):237–45.
- 田原榮一:原爆症に関する調査研究。総括研究報告書。財団法人日本公衆衛生協会委託費 原爆症に関する調査研究。平成 14 年度総括・分担研究報告書。東京: (財) 日本公衆衛生協会; 2003 (March), pp 3–16.
- Takahashi N, Sasaki K, Kodaira M, Sugita K, Katayama H, Tsuyama N: Study for genetic effects of atomic-bomb radiation by using of a DNA microarray-based comparative genomic hybridization (array-CGH) method. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 196. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)
- Vannais DB, Hirai Y, Cologne JB, Waldren CA, Ueno AM: Molecular analysis of the distribution of chromosomal breakpoints: characterization of a 'hot' region for breaks in human chromosome 11. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 413. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)
- Vannais DB, Hirai Y, Waldren CA, Ueno AM: Vitamin C (Vit C) added after irradiation reduces the number and alters the spectrum of CD59⁺ mutants in human/CHO AL cells exposed to high LET carbon ions. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 361. (Abstract) (Proceedings of the 12th

International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)

Weiss JF, Bennett BG: Establishment of a new dosimetry system for atomic-bomb survivors. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 49. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)

Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G: Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2003 (March); 51(3):410–4. (RERF Report 5-01)(目)

Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Mimori Y, Suzuki G: Effects of dementia on mortality in the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Gerontology* 2004 (March-April); 50(2):110–2. (RERF Report 23-02)

Yamada M, Suzuki G, Masunari N, Kasagi F: The relationship between aortic calcification on chest radiography and ionizing radiation in RERF's Adult Health Study. Cooper R, Dickie G, Hill D, Lavin M, Martin R, Whittaker A, Mather D, eds. 12th International Congress of Radiation Research Book of Abstracts. Brisbane: Australian Institute of Nuclear Science and Engineering; 2003 (August), p 189. (Abstract) (Proceedings of the 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Australia, 17–22 August 2003)

Yamaoka M, Kusunoki Y, Kasagi F, Hayashi T, Nakachi K, Kyoizumi S: Decreases in percentages of naïve CD4 and CD8 T cells and increases in percentages of memory CD8 T-cell subsets in the peripheral blood lymphocyte populations of A-bomb survivors. *Radiation Research* 2004 (March); 161(3):290–8. (RERF Report 22-03)

柳田実郎、神辺眞之、箱田雅之、小山幸次郎、藤本三喜夫、石田さくらこ、谷 洋、國田俊郎、兵頭麻希、佐村 修、村上晴泰、住谷大輔、小笠原 優、渡辺忠章、向井みどり、空本栄二、沖辺雅子、原田 武、宿輪 亨、鳥山ふみ子、真田幸三: 第14回在北米被爆者健康診断成績。広島医学 2004 (January); 57(1):4–26.

放影研データを使った外部研究者による論文

ここには一般公開している放影研のデータを使った外部機関の研究者による出版物の情報を載せています。

Little MP: Risks associated with ionizing radiation. *British Medical Bulletin* 2003; 68:259–75.

Little MP, Boice JD: Analysis of breast cancer in the Massachusetts TB fluoroscopy cohort and in the Japanese A-bomb survivors, taking account of dosimetric error and curvature in the A-bomb dose response: absence of evidence of reduction of risk following fractionated irradiation. *International Journal of Low Radiation* 2003; 1(1):88–101.

Little MP, Muirhead CR: Absence of evidence for threshold departures from linear-quadratic curvature in the Japanese A-bomb cancer incidence and mortality data. *International Journal of Low Radiation* 2004; 1(2):242–55.

Little MP, Wright EG: A stochastic carcinogenesis model incorporating genomic instability fitted to colon cancer data. *Mathematical Biosciences* 2003; 183:111–34.