

目 次

編集者のことば	1
RERF ニュース	
第31回専門評議員会	1
第39回理事会	2
スタッフニュース	4
国際会議・ワークショップ報告	
放射線の健康影響に関する国際会議：生物学、リスク推定および防護	4
Dale L. Preston	
胎児期および小児期被曝に関する放射線生物学の新しい展望	6
中村 典	
学術記事	
胎児被曝と染色体異常：胎児期や出生後早期に照射されたマウスではリンパ球や 骨髄細胞に染色体異常が残存しない	7
中村 典ほか	
広島・長崎の原爆被爆者における甲状腺疾患の放射線量反応関係	13
今泉美彩ほか	
ヒューマン・ストーリー	
父、Paul Henshaw の思い出	18
Robert E. Henshaw	
放影研ホームページに感謝：通常ギムザ染色法と自動核型解析による染色体異常検出	20
Gordon K. Livingston	
調査結果	21
承認された研究計画書	22
最近の出版物	24

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。

編集責任者：Thomas M. Seed（主席研究員）

実務編集者：井川祐子（広報出版室）

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 放影研事務局広報出版室

電話：082-261-3131 ファックス：082-263-7279

インターネット：www.rerf.jp

編集者のことば

RERF Update の本巻は発行までに時間がかかりました。いつの間にか時間が過ぎ去っていき、去年は発行することができませんでした。読者の皆様にはお詫び申し上げます。

この空白と、放影研で進行中の研究プログラムや行事の報告が遅くなったことを埋め合わせるため、今後 12 カ月で 3 巻を発行する予定です。この第 16 巻では、主に 2004 年度の放影研の活動についてお知らせし、次の第 17 巻と第 18 巻ではそれぞれ 2005 年度と 2006 年度の活動内

容を中心にご報告する予定です。RERF Update の基本的な形式に変更はありませんが、Update の質を向上させ、更に読んで楽しいものにするために、新しい欄を幾つか設けました。最も目新しいものは「ヒューマン・ストーリー」という欄を新たに追加したことと、最新の研究結果を含めた「学術記事」の欄を拡大したことです。

編集責任者 Thomas M. Seed

実務編集者 井川祐子

第31回専門評議員会の勧告とその対応

放影研の調査研究プログラムの審査ならびに統計部および線量推定プログラムの詳細な検討を目的として、佐々木康人博士と Theodore L. Phillips 博士を座長とする専門評議員会が、2004 年 3 月 17-19 日に広島研究所で開催された。第 1 日目には、研究担当理事からの報告と遺伝学部、放射線生物学／分子疫学部、臨床研究部、疫学部、情報技術部の活動および将来計画に関する発表が行われた。発表後、専門評議員は最近改修された血液試料保存施設の視察を行い、その後小グループに分かれて各部を訪れ、最近の研究成果および問題点について研究員から直接報告を受けた。第 2 日目には、統計部から線量推定を含めた詳細な報告が行われた。それぞれの発表後には、有意義かつ活発な討議が行われた。

専門評議員会により、12 項目の全般的な勧告（そのうち六つは昨年と同様）と各部に対する詳細な勧告が行われた。全般的な勧告に対する対応は以下の通りである。

1. 今年中に退職が予定されている上級研究員（特に統計部）の後任の採用に最優先順位を与えるべきとの専門評議員会の勧告を今回もいただき、感謝している。最上級の統計研究員の候補を見つけるべく一層努力する。
2. 放影研の多くの研究員の論文発表率をもっと高くすべきとの勧告に同意する。各部長は高いレベルの研究計画書作成についてのみならず、研究論文発表計画についても話し合う機会を多くすべきである。

3. 論文発表のための所内審査過程を 1 カ月以内に制限するため、あらゆる努力を傾注すべきとの勧告が専門評議員会より再度あった。これを 1 カ月以内に短縮すべく一層努力する。
4. データ共有のための方針を確立し、放影研の研究員および外部の特定の共同研究者がより容易にデータにアクセスできるようにすべきとの勧告について、専門評議員会に同意する。
5. 専門評議員会の勧告にあるように、より多くの学術誌への質の高いオンラインアクセス、およびオンラインアクセスができない学術誌への簡単なアクセスが可能となるよう努力する。
6. 新線量推定方式 DS02 については、専門評議員会の勧告にあるように DS02 方式に基づく線量推定の改良を継続する。
7. 専門評議員会が出席した部別非公式会議を開催したものの、審査対象となった部の詳細な研究を審査するために割り当てられた時間が十分ではなかったと我々も感じている。部の詳細な審査のために十分な時間が割り当てられるような改善策を再考する。
8. F₁ 調査の対象者数について、親が 1 Sv 以上の有意な線量に被曝している対象者を更に見つけるために連絡地域内でもう一度調査すべきとの勧告があった。

これに該当する人が約 2,000 人おり、そのうち約 35%の人が連絡地域内に居住していると推測される。これらの人の追加により得られる統計的検出力を事前に統計部と協力して推定し、個人情報保護の問題を考慮しつつ慎重に対処を図りたい。

9. 新しい研究計画書 (RP)、および予備調査の審査時間を短縮すべきとの勧告に心から同意する。これらのプロジェクトの審査過程を簡易化すべく一層努力する。
10. 予備調査を含むすべての研究計画書に原則として統計部研究員を加えるべきとの勧告が再度あった。しかしながら、調査の計画立案と実施段階において、昨年度のすべての RP および予備調査に統計部研究員が共同研究者として含まれていた。
11. 外部研究資金申請のための指針が必要であるという勧告について、二つの理由で必要ではないと考える。第一の理由は、これまでに外部研究資金申請の過程を経て承認された申請は、すべて直接・間接に放影研の使命に関連したものであること。第二の理由は、研究資金申請に際して研究所が事前検閲あるいは独自の指針を作成することは、日本政府により許可されていないこと。放影研がこれらを行った場合、放影研

は文部科学省に対して研究資金を申請する権利を失うことになるだろう。

12. 博士号取得後の若い研究者のための資金を供給し、また彼らを放影研に引き付けるために更に措置を取るべきとの勧告に同意する。該当するような研究者を採用するために一層努力する。

放影研専門評議員

- 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教授
 高橋 利忠 愛知県がんセンター研究所長
 徳留 信寛 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
 吉田 輝彦 国立がんセンター研究所腫瘍ゲノム解析・情報研究部長
 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教授
 Gloria M. Petersen 米国メイヨ医科大学疫学教授
 Clarice Ring 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環境放射線保健科学部教授兼同大学院細胞・分子生物学研究科教授
 Roy E. Shore 米国ニューヨーク大学医学部環境医学教室教授

広島で第39回理事会

第 39 回理事会が 2004 年 6 月 23-24 日に広島研究所の講堂で開催され、理事、監事、オブザーバーなど 23 名が出席、放影研の運営に関して活発な討議を行った。

冒頭で Burton G. Bennett 理事長があいさつを行い、調査研究にご協力いただいている原爆被爆者へ敬意を表するとともに、成人健康調査、被爆二世健康影響調査の重要性を強調し、放影研プロジェクトの継続と使命遂行に必要な支援を確保するための関係先への協力依頼などについて述べた。

次いで前回理事会 (第 38 回、広島) の議事録を承認し、議事は報告事項に移った。

まず、Bennett 理事長が「放影研の現状報告」として、調査研究プログラムの進捗状況などの報告を行った。次いで平良専純副理事長から「被爆二世の臨床研究進捗状況」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「役職員等の現状報告」、「平成 15 年度給与改定」、「平成 16 年度労使交渉」については、吉川雅晴事務局長が報告を行った。

理事会メンバーから提案された案件の討議では、「予算状況」について Bennett 理事長から、DOE が提案した 2005 年度の米国側予算の削減計画に対し、予算削減阻止に向けた Howard Baker 駐日米国大使の放影研に対する支援の状況および Bennett 理事長の米国議会議員などへの働きかけ、ならびに今後の対応などについて報告が行われた。各理事からは放影研の運営資金確保について活発な意見が出され、理事会として予算削減計画に対し反対する旨の声明文を作成することが決定された。また、「監査」、「役職員の報酬ならびに給与」についても討議が行われた。

審議事項の「第 31 回専門評議員会の勧告」については、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に対し謝辞を述べた後、勧告への対応を発表した。理事会は、「平成 15 年度研究事業報告および同監査」、「平成 16 年度研究事業計画」、「平成 15 年度決算および同監査」、「平成 16 年度実行予算」、「平成 17 年度予算（暫定）」などについて審議し、すべての審議事項を承認した。

次に役員等の選任・指名審議に入り、監事は、昨年 6 月末の任期満了後も職務を継続いただいていた廣畑富雄監事の再任が満場一致で承認された。専門評議員については、京都大学放射線生物研究センター教授である丹羽博士が再任され、Theodore L. Phillips 専門評議員の後任として Theodore L. DeWeese 博士（米国 Johns Hopkins 大学医学部放射線腫瘍学・分子放射線科学教室主任教授）が選任された。また、6 月末に退任となる吉川事務局長の後任には秋本英治氏（四国財務局松山財務事務所長）が推薦され、理事会は同氏を事務局長に指名することを決議した。就任はいずれも 7 月 1 日からである。（理事については、6 月 1 日付で辞任した Samuel H. Wilson 理事の後任として、米国テキサス大学附属 M. D. Anderson がんセンター教授の James D. Cox 博士が書面表決による理事会にて理事に選任された。）なお、次回の理事会は 2005 年 6 月 22 - 24 日に開催することが決まった。

最後に、米国政府の予算削減に反対する理事会声明文を承認して、理事会の全日程を終えた。

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

國安正昭 元外務省特命全権大使
松平寛通 放射線影響協会顧問
近藤健文 慶應義塾大学医学部客員教授
Paul L. Ziemer 米国パーデュー大学名誉教授
James D. Cox 米国テキサス大学附属 M. D. Anderson がんセンター教授
John E. Burris 米国ペロイト大学学長

監事

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

専門評議員

丹羽太貫 京都大学放射線生物研究センター教授

主務官庁

大重修一 厚生労働省
菊田高章 厚生労働省
Kevin K. Maher 米国大使館
Nicole Nelson-Jean 米国大使館
Evan B. Duple 米国学士院
Catherine S. Berkley 米国学士院

事務局

吉川雅晴 事務局長
Charles A. Waldren 主席研究員
鈴木 元 主席研究員
児玉和紀 主席研究員
中村 典 主席研究員

スタッフニュース

放影研では、2004年4月から2005年3月までの期間は人事交替で多忙な時期であった。「回転ドア」は実に活発に動いており、新しい人材を連れてくると同時に、著名な役職員を多く送り出していった。

放影研に新しく加わった職員：広島臨床研究部に研究員2名（2004年4月1日付）が雇用された。現在は臨床検査科長である大石和佳研究員と、健診科の立川佳美研究員である。ほかに4名の常勤研究員が雇用された。遺伝学部遺伝生化学研究室に佐藤康成研究員（2004年4月1日付）、放射線生物学／分子疫学部細胞生物学研究室に伊藤玲子研究員（2004年4月1日付）、広島疫学部腫瘍組織登録室に西 信雄室長（2004年4月1日付）、統計部に古川恭治研究員（2004年10月1日付）である。

放影研を去った職員：放影研は最も重要な上級研究員を数名失った。Dale L. Preston 統計部長が2004年7月31日付で、Donald A. Pierce 統計部研究参与が2004年12月31日付で退職した。Preston 元統計部長は現在米国カリ

フォルニア州で HiroSoft International 社に勤務し、Pierce 元研究参与は現役を引退し、悠々自適の生活を楽しんでいる。両氏とも、依然として放影研の研究に深くかわり、できる限りの協力をしていることを報告できるのは喜ばしいことである。両氏に加えて統計部は、才能溢れる和泉志津恵研究員も失った（2004年12月31日付で退職）。和泉元研究員は大阪大学工学部で研究を行っている。臨床研究部も、優れた主席研究員であった鈴木 元博士と研究熱心な箱田雅之臨床検査科長が放影研を退職し、大きな痛手を負った。鈴木博士は埼玉の国立保健医療科学院生活環境部の部長に、箱田元科長は地元広島の安田女子大学家政学部の教授に就任した。また、放射線生物学部の元部長で後に研究参与となっていた Donald G. MacPhee 博士が2004年9月30日付で退職し、本国オーストラリアに帰国してメルボルンにある La Trobe 大学の微生物学部で新しいポストに就任した。

放射線の健康影響に関する国際会議 生物学、リスク推定および防護

元放影研統計部長 Dale L. Preston

2004年6月21日と22日に、放影研は京都大学放射線生物研究センターと共同で「放射線の健康影響：生物学、リスク推定および防護」に関する国際会議を開催した。この会議は京都大学の丹羽太貴教授と放影研の Dale Preston 統計部長が企画したもので、広島市のアステールプラザで開催され、100人以上が出席した。会議の目的は放射線研究の現状と将来の方向性に焦点を当て、明らかにすることであったが、この目的は達成され、放影研の研究が引き続き活力に満ちたもので重要であることが示されたという意味で、会議は成功であった。

放影研の指導的立場の研究者、国内外の著名な専門家などが発表を行った。1日目の午前のセッションでは、放射線が人の健康に及ぼす長期的な影響に関する生物学的基盤についての理解の現状に焦点が当てられた。討議された題目は、放射線による発がん機序についての発展的な考え方を導き出す動物実験の重要性（R. Ullrich 教授）と、これらの機序の理解を目的とした細胞レベルでの放射線

のエネルギー蓄積による物理的相互作用の理解を高めることの重要性（D. Goodhead 博士）、放射線防護に関する生物学的基盤の確立の必要性（丹羽教授）、寿命調査（LSS）の白血病リスクに見られる放射線リスクの経時的パターンの性質が生物学に基づく仮説で説明可能なこと（中村 典遺伝学部長）、異なる種類の放射線の相対的生物学的効果比を理解するための動物データを利用した現在の研究の概要（佐々木正夫教授）などである。

午後のセッションではリスク推定に関連する問題に焦点が当てられ、ヒト集団を対象とした放射線の健康影響調査における現在の課題（K. Kopecky 博士）、LSS における固形がん発生率の現在の解析の概要（Preston 部長）、放射線リスク推定の不確実性をより完全に記述するための重要な新手法に関する討議（C. Land 博士）、放影研のリスク推定に用いられた方法の近年の進化について、将来方向を念頭に置いた検討（D. Pierce 研究参与）、生物学に基づいた数学モデルを放射線照射マウスの白血病リスクの

データへ応用した一例（甲斐倫明教授）が発表された。

2日目はまず、放影研のデータと他の放射線調査から得られたデータが放射線防護基準策定にいかに関用いられているかに関するセッションで始まった。討議の題目は、放影研およびその他の調査集団から得られつつある放射線のがん以外の疾患への影響の証拠についての概要（馬淵清彦博士）、日本で進展中の放射線防護に関する新しい発想（小佐古敏荘博士）、米国の放射線防護基準策定に放影研の研究結果がどのように利用されているか（J. Puskin 博士）などであり、放影研の研究結果が引き続き重要な意味を持っていることに焦点を当てながら国際放射線防護指針の現状と将来方向（A. Gonzales 博士）についても述べられた。

会議の最後には活発な公開討論があり、パネリストと会議出席者が、放影研の調査の将来にわたる重要性を強調しつつ、顕著な問題について討議した。放影研研究員と国内外の研究者との共同研究の重要性が強調され、外部参加者の多くが放影研との共同研究に関心を持っていることが明らかになった。

演者と会議出席者が述べた意見は、この会議は大成功であったという私自身の考えとまさに響き合うものであった。発表は興味深いものであり、活発な討議を生んだ。多くの人が、将来も放影研に同様な会議を主催してほしいと述べた。会議の成功は、放影研と京都大学の多大なる財政支援のお陰であり、放影研職員、特に統計部の渋川律子さん、船本幸代さん、寺西幸子さんの素晴らしい協力の賜物である。

会議では放影研の研究の歴史的重要性が強調され、放影研が行うべき重要な研究がまだ多く残されていることが示された。放影研の研究者と職員はこのような重要な仕事に貢献していることを誇りに思い、これらの調査の可能性を今後も最大限に実現させるため我々の研究を継続していくという意欲を持っていただくことを期待したい。

出席者

[演者]

- Abel Gonzalez 国際原子力機関（IAEA）放射線・廃棄物安全部門部長
Dudley Goodhead 英国医学研究審議会放射線・ゲノム安定性部門前部長
Kenneth Kopecky 米国フレッドハッチンソンがん研究センター公衆衛生科学部門教授
Robert Ullrich 米国コロラド州立大学環境・放射線保健科学部教授
Charles Land 米国国立がん研究所放射線疫学部門上級研究員
馬淵 清彦 米国国立がん研究所放射線疫学部門専門員
Jerome Puskin 米国環境保護局放射線・室内空気局
甲斐 倫明 大分県立看護科学大学人間科学講座環境科学研究室教授
小佐古敏荘 東京大学原子力研究総合センター助教授
中村 典 放影研遺伝学部長
丹羽 太貫 京都大学放射線生物研究センター晩発効果部門教授
Donald Pierce 放影研研究参与
Dale Preston 放影研統計部長
佐々木正夫 京都大学名誉教授

[パネリスト]

- 廣畑 富雄 九州大学医学部名誉教授
稲葉 次郎 財団法人環境科学技術研究所環境動態研究部長
佐々木康人 独立行政法人放射線医学総合研究所理事長
柴田 義貞 長崎大学原爆後障害医療研究施設放射線疫学研究分野教授

国際ワークショップ 胎児期および小児期被曝に関する放射線生物学の新しい展望

主席研究員・遺伝学部長 中村 典

上記のワークショップを2005年2月3日、放影研講堂で開催した。胎児をテーマに取り上げた理由は、最近興味深い発見が続いているためである。

1950年代から行われた疫学調査により、胎児は放射線に対して感受性が高いことで知られている。概要は、母親が妊娠中に骨盤診断用のX線を受けると、子供が白血病（もしくはがん）で死亡する確率が50%増加するという。当時の診断用X線では、大体10ミリグレイ（自然放射線の数年分）の被曝と推定され、1グレイ当たりの相対リスクに換算すると50倍という大きな値になる（ちなみに全原爆被曝者の平均がんリスクは1グレイ当たり2に満たない）。他方、大半の動物実験では胎児の高いリスクは観察されていない（胎児被曝でがんはほとんど増えない）。

次に、放影研における胎内被曝者約300人についての染色体異常調査の結果（被曝40年後の調査）では、ほとんど染色体異常が観察されなかった。多量の放射線を受けた胎内被曝者は精神遅滞を生じる率が高いので、これらの人を調査できなかったのが原因かと思って母親も調査した。その結果、母親のリンパ球では染色体異常が高くて、胎児で被曝した人には染色体異常がほとんど残っていないという新事実が判明した。

他方、人の白血病にはいろいろな染色体転座が知られ、最近小児白血病に関係する転座の多くは既に胎児で生じていることが分かってきた。約1%の新生児（臍帯血）には小児白血病に特異的な転座を持った細胞（前白血病細胞、そのままでは白血病にならない）が存在し、これは小児白血病の頻度（0.01%）の100倍も高い。また、こうした転座細胞は白血病の起源となる免疫細胞の1,000個に1個の割合で見つかる。しかし放射線は、小児白血病のリスクを高めるのは事実だが、同じ転座を同時に多数の細胞

に作ることはできない（放射線による染色体異常はランダムが原則だから）。以上の結果は、放射線によっていろいろな種類の転座を持った細胞が作られ、その中の一つが運悪く白血病になるのではなくて、被曝前に既にそうした転座を自然に生じていた人が少数存在し、それらの人に放射線が作用して白血病が増加すると考えるべきであることを教えている。

私がこれらを紹介した後、第1部はヒトの疫学に関してM. Linet氏（米国国立がん研究所）が白血病誘発因子について、D. Preston氏（元放影研）が胎内被曝者のがんリスクについて発表した。第2部はマウス実験に関して、佐々木正夫氏（京都大学）がマウス胎児の皮膚細胞は染色体異常を生じにくい、試験管内培養により成体マウスと同じ感受性になること、中野美満子氏（放影研）がマウス胎児にX線を照射すると成長後は染色体異常が記憶されないこと（原爆被曝者の場合と同じ）、小野哲也氏（東北大学）がDNA修復遺伝子（Mlh1）の欠損マウスでは特に胎児の間に突然変異が蓄積することを紹介した。第3部は染色体数の異常と発生に関して、J. Chun氏（California大学）がマウス胎児の脳では約3割の細胞で染色体数が正常でないが、成体ではそういう異常細胞は少ないこと、D. Kalousek氏（元British Columbia大学）が出生前診断で胎盤に染色体数の異常があっても胎児は正常である場合が多いこと、松浦伸也氏（広島大学）が最近注目されている染色体分離異常を示す遺伝病について発表した。

最後に、座長としてS. Rockwell氏（Yale大学）、荻生俊昭氏（放射線医学総合研究所）、巽 紘一氏（放射線影響協会）、鈴木 元氏（放影研）、C. Waldren氏（放影研）にお世話になった。このシンポジウムを陰で支えていただいた方もどもお礼を申し上げたい。

胎児被曝と染色体異常：胎児期や出生後早期に照射されたマウスではリンパ球や骨髄細胞に染色体異常が残存しない

中村 典¹ 中野美満子¹ 児玉喜明¹ 大滝一夫¹ 丹羽太貫² 豊島めぐみ²

¹放影研遺伝学部 ²京都大学放射線生物研究センター

はじめに

最近我々は、胎内被曝者の血液リンパ球には染色体異常(転座)がほとんど観察されないことを報告した(約300人、検査時年齢は平均40歳)。13人の母親については、原爆被曝者に一般的に観察されるのと同様、明瞭な線量効果関係が観察されたので、胎内被曝者における観察結果は、個人線量の過大推定によるものではなく、生物学的なものと考えられた。¹動物を用いた同様の研究は見当たらなかったため、結果を確認するためマウス実験を行った。²

実験方法

B6C3F1マウス(10-12週齢)を交配後、種々の日齢(15.5日の胎児を含む)に1 Gyまたは2 GyのX線を照射した(220 kVp、0.5 mm アルミと0.3 mm 銅のフィルター、線量率は毎分1 Gy)。動物が20週齢に達した段階で、血液リンパ球、脾臓細胞、骨髄細胞における染色体異常頻度をFISH(蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション)法により測定した(染色体1番と3番に対するプローブを使用)。³観察された転座頻度からゲノム相当の転座頻度を推定した。³今回の実験条件では、観察頻度の約4倍に相当する。細胞分裂中期の試料は常法の空気乾燥法により作成した。⁴個々の動物のそれぞれの組織について普通800個の細胞を観察した(500個以上)。

実験結果

胎児照射の場合は、いずれの種類細胞についても観察された転座頻度は大変低かった(ゲノム相当の転座頻度に換算して<3%)。new bornマウス(3日齢)照射の場合にも、胎児照射の場合と同様の結果が得られた。しかしこの転座頻度は、いずれの種類細胞についても照射時マウス週齢の増加に伴って次第に高くなり、6週齢以降の照射(母親を含む)では10-20%でプラトーに達した(図1)。

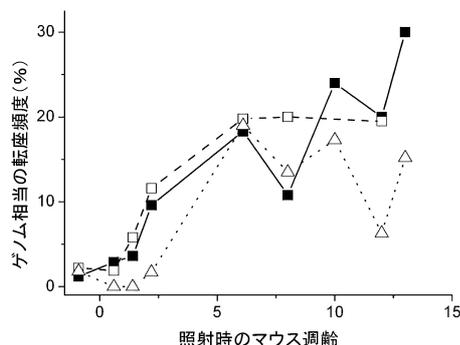


図1. 種々の週齢マウスに2 Gy照射し、動物が約20週齢に達した時点で転座頻度をFISH法により測定した。■血液リンパ球、□脾臓リンパ球、△骨髄細胞(文献2)。各点は2匹から12匹の動物の平均値である(12-13週の点は母親のデータで、これらは各点1匹の結果である)。Y軸はゲノム相当の転座頻度を表す。

以上の結果は、あたかも胎児では染色体に傷害を生じた細胞は積極的に排除されているかのように思えた。そこでp53欠損マウス胎児を照射する実験を行った(2 Gy)。p53(-/-)メスマウスをp53(+/-)オスマウスと交配したのち、妊娠15日目にX線を照射した(2 Gy)。その結果は、血液Tリンパ球と骨髄細胞における平均転座頻度は、p53(-/-)マウスでは約7%、同腹のp53(+/-)マウスでは約6%であり、有意差は認められなかった(p53欠損マウスは3カ月を越えるとリンパ腫が発生しやすくなるので、染色体観察は20週齢よりも早めの6-11週で行った)。またこれらの頻度は、p53(-/-)の母親マウスにおける頻度(30%)と比べて十分低かった(p53変異ヘテロあるいはホモの子供における転座頻度と比較して統計学的に有意：p < 0.001)。従って、傷害を受けた細胞が主としてp53依存性アポトーシスにより排除される可能性は支持されないように思われた。他のアポトーシス経路による傷害細胞の排除の可能性は皆無ではないが、この結果は、「大半の胎児造血系細胞(必ずしも幹細胞であるとは限らない)に染色体異常は生じているが、そうした異常細胞は残らない」ことを示しているように思われた。そこでその

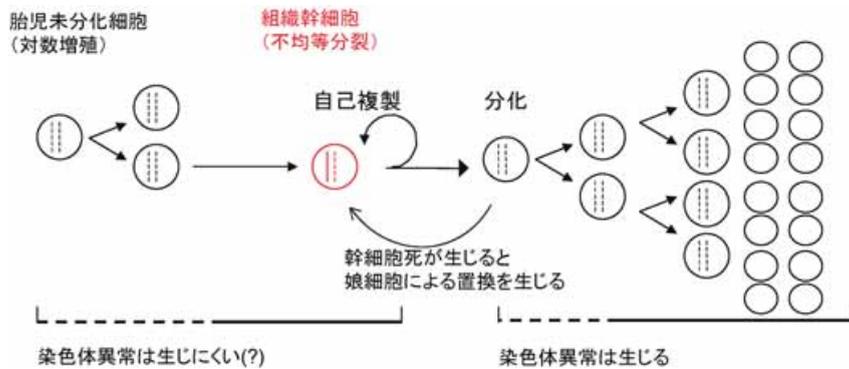


図2. 胎児の被曝では血液および骨髄細胞に染色体異常が残存しにくいことの模式図

確認の意味で、new born マウスに照射して直後に脾臓細胞（および肝臓細胞）の染色体異常を直接検査した（*in vitro* 培養なし）。予想通り、多くの染色体型および染色体異常（不安定型および安定型異常）が観察された。従って new born マウスにおける脾臓細胞の大半（恐らく胎児の細胞も）は染色体異常を生じても積極的な排除を受けることなく、M 期に入ると思われる。² これらの異常頻度は、成体マウスを照射した場合の骨髄細胞（自然に細胞分裂を行っている細胞）における異常頻度と大変よく似た結果で、しかも照射後 48 時間でゼロ近くにまで低下した（分裂死による不安定型染色体異常を持つ細胞の排除と考えられる）。他方転座頻度は、new born の脾臓細胞でも adult の骨髄細胞でも、48 時間後は 10% くらいの値を示した。しかしこの場合、new born 照射と adult 照射との間には基本的な違いがある。すなわち、前者では 20 週齢で観察すると脾臓細胞に転座は残らないが、後者の場合は骨髄細胞に転座がほぼそのまま残る。

考 察

胎児や new born 照射の場合

今回の実験結果の要点は、胎児の血液系細胞（恐らく幹細胞やその前駆細胞は別）は一般に転座を含む種々の染色体異常生成に関して放射線感受性が高いが、出生後の動物の成長と共に異常細胞が排除される結果、染色体異常頻度は対照群の値近くまで下がると解釈できる。恐らく、胎児の造血系幹細胞（恐らくその前駆細胞も含まれる）には交換型染色体異常を生じにくくする機構が備わっており、そもそも照射されたこれらの細胞から生じた子孫細胞（血液 T リンパ球、脾臓細胞、骨髄細胞が含まれる）には異常が少なく、結局こうした異常の少ない子孫細胞が照射により染色体異常を生じた細胞集団を希釈するためではないかと思われる。模式図を図 2 に示した。

Adult マウス照射の場合

他方 adult マウスを照射した場合は、骨髄幹細胞に染色体異常が生じ、そして骨髄細胞集団（種々の系列の、種々の分化段階にある細胞を含む集団）において転座頻度が一定に保たれても別に不思議には思われない。例えば、Xiao らは、6 週齢マウスに 3 Gy 照射した場合、骨髄細胞における転座頻度は、照射後の数日間に少し低下するがその後は 100 日まで一定であったと報告している（図 3。文献 5）。はじめの低下は、照射直後の転座細胞には染色体切断などの不安定型異常を伴うことが多いと理解される（FISH 法では、ペイントした数組の染色体に生じた転座を検出するには効率がよいが、ペイントされていない残りの染色体に切断などの不安定型異常があるかどうかは一般的には確認が困難なため）。100 日の間には幹細胞から種々の骨髄細胞が供給されると思われるので、もしも幹細胞に転座を生じにくいのであれば、転座頻度は漸次低下してもおかしくないが、観察結果はその考えを支持しない。また、原爆被爆者（成人被曝）において、骨髄幹細胞由来とみなされるクローン性転座（異なる系列の血液細胞に観察される同一転座）が観察されること⁶ から、特に骨髄幹細胞に転座が生じにくいとは思われない。

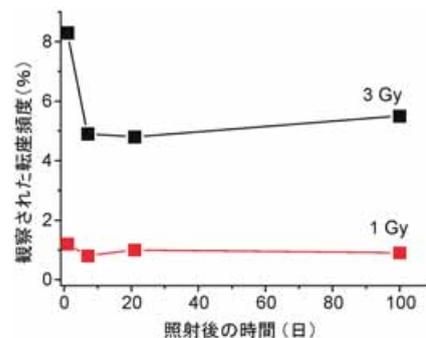


図3. 6 週齢マウスに 1 Gyあるいは 3 Gyを照射した後の骨髄細胞における転座頻度⁵

Cairns が提唱したモデルの評価と拡張

以上のことを要約すると、交換型染色体異常は胎児幹細胞では生じないが、adult の骨髄幹細胞では生じると考えられる。しかし果たしてそうであろうか？

Cairns により提唱された仮説によれば、不均等分裂を行う組織幹細胞（娘細胞の一つは幹細胞としてとどまり、他方は分化へと導かれる）では DNA のマスター鎖（図 2 の細胞内の実線）を常に幹細胞に保持する機構が存在するのではないかとする。⁷ 実際にそのような細胞の存在を示す研究成果もある。もしもこの機構が厳密に働いているならば、adult 骨髄幹細胞では姉妹染色分体交換（SCE）や DNA 二重鎖切断の誤修復の結果としての染色体構造変化は禁止されていることになる。このモデルは、胎児照射の結果とは矛盾しないが、そのままでは、先に紹介したマウス骨髄細胞における転座頻度が 100 日も一定であること⁵ や、骨髄幹細胞由来のクローン性転座が原爆被爆者に少なからず観察されること⁶ を説明できない。

この矛盾は、幹細胞死とそれに続く娘細胞の幹細胞ニッチの獲得という組織修復機構で説明されるのだろうと思う。この考えは Cairns により提唱されたもので、⁸ それは小腸の突然変異生成に関する Heddle らのグループによる研究結果の説明として生まれた (*Dlb-1^{ab}* ヘテロマウスにおけるエチルニトロソウレア (ENU) の低線量反復投与実験)。⁹ この系では、*Dlb-1^b* 遺伝子に変異を生じると、組織染色により突然変異細胞として検出されるので、本来は 1 ヒットで足りるはずなのに、変異細胞頻度は ENU 線量の二乗に比例していた (図 4)。そこで考えられたのは、組織幹細胞の細胞死が引き金となってニッチに空席が生じ (第 1 ヒット)、その状況を救うため近傍にある娘細胞 (対数増殖、つまり均等分裂を行う細胞で、本来は分化して捨てられるべきもの) がニッチに入って幹細胞の役割を担うようになった (第 2 ヒット) というものである。⁸ この娘細胞は突然変異生成を禁止されているわけではないので、結果として幹細胞に突然変異が生じたように見え

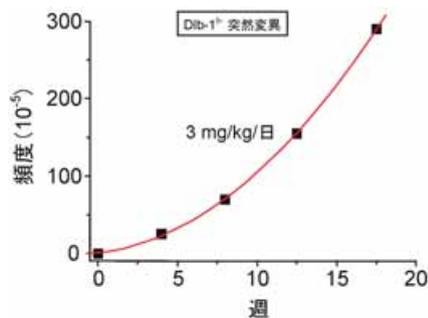


図4. ENUによるマウス小腸の *Dlb-1^b* 遺伝子突然変異の線量効果関係。ENUは3 mg/kg体重を毎日投与した。⁹

る。原爆被爆者における骨髄幹細胞由来のクローン性転座もこの 2 ヒット現象として説明が可能である。しかし骨髄幹細胞に直接転座を生じた可能性と区別するのは難しい。

では胎児照射の場合はどうか？血液幹細胞は、発生に伴って胎児肝臓、脾臓、骨髄とその場を移動することが知られているので、胎児ではまだ組織幹細胞のような「場」は決まっていないと思われる。従って骨髄幹細胞ニッチも存在していないと考えるのは理にかなっているだろう。こうした細胞にはまだ DNA のマスター鎖を保持する機構は備わっていないだろうから、当然突然変異は生じてもよいと予想される。しかし明らかに転座は生じにくい (まれに、幹細胞由来と思われるクローン性転座が観察されることはあるが)。これは、組織幹細胞となるべき細胞がまだ前駆細胞の段階 (対数増殖期) にある場合でも、DNA 二重鎖切断の修復は少ない (従って、結果として交換型染色体異常は誘起されにくい) と考えれば説明が可能である。これは、胎児の発育過程で突然変異を蓄積するとその後の個体のがんを生じやすくなるので、それを避けるために生み出された方策かもしれないが、むしろ胎児の大きな可塑性を考えるなら、多数の幹細胞 (少なくともその可能性を持った細胞) が存在している間は、単に DNA 切断など修復しないで放置して先を急ぐ (死ぬに任せる) ということにすぎないとも思える。

もしそう考えると、胎児の幹細胞前駆細胞にも転座は生じにくいことが予想される。この問題に直接該当する *in vivo* 研究成果は見当たらないが、少なくともマウス ES 細胞では予想とは反対に交換型染色体異常を生じるとの報告がある。¹⁰ もしも ES 細胞と胎児の多機能未分化細胞 (胚の内部細胞塊) とが同じ性質を持っていると想定するならば (今後確認が必要)、今回用いた 15.5 日齢の胎児よりももっと若い胎児を照射すれば転座を生じさせることができるのかもしれない。しかしこの可能性は低いような気がする。というのは、胎内被爆者の場合、低い転座誘発率が胎齢によって異なるという示唆は得られていないからである。¹

実はこれに類似した現象 (胎児や new born の細胞では細胞死を生じやすいと考えて矛盾しない観察結果) は、以前から幾つか報告がある。一つは生殖細胞における突然変異誘発に関するもので、胎児 (あるいは新生仔) における雄性生殖細胞は若年あるいは成体マウスの精原細胞と比較して突然変異誘発率が半分くらいであるという。¹¹⁻¹³ 転座誘発についても同様の結果がある。¹⁴ 同様に、雌マウスについても出生前後では突然変異誘発率が低いとの報告がある。^{15,16} また発がん影響についても、多くの組織につ

いて胎児の感受性は若年マウスよりも低い（例えば文献17）。

胎児被曝と細胞死、そして発がんリスクとの関係

最後に、今回の観察結果が発がんリスクに及ぼす影響について考えてみたい。胎児の放射線感受性に関する研究は、一見奇妙な観察の歴史でもあった。1950年代から英国などで行われた疫学研究（先鞭をつけたのは Stewart 博士らによる小児白血病に関する Oxford サーベイであった）では、母親が妊娠中に診断用 X 線（推定線量は約 10 mGy）を受けると、その子供は小児白血病および小児がんによる死亡率が約 50% 上昇するとの結果が得られている（例えば、文献 18 は良い総説である）。これは過剰相対リスク（ERR）としては、直線反応を仮定すれば 1 Gy 当たり ERR = 50 という大きな数字となる。しかし被曝時年齢が 10 歳以下の原爆被曝者の白血病リスクはそれに近いので、不可能な数字でもないと思われる。¹⁹ 広島・長崎の胎内被曝者に白血病が生じないことに関しては、Stewart 博士と当時の ABCC の疫学者との間に熱い議論もあった。今になって考えると、被曝者の個人推定線量は 1986 年以

前（1965 年暫定線量、T65D）では DS86 や DS02 線量の 2 倍くらい高かったこと、しかし疫学調査対象となっている胎内被曝者集団は 3,600 人しかないので推定される白血病例数は限られていたこと、が混乱の原因であったと考えられる。¹⁹

しかし不思議なことに、依然として動物胎児の照射によって、こうした大きな相対リスクが得られた例がほと

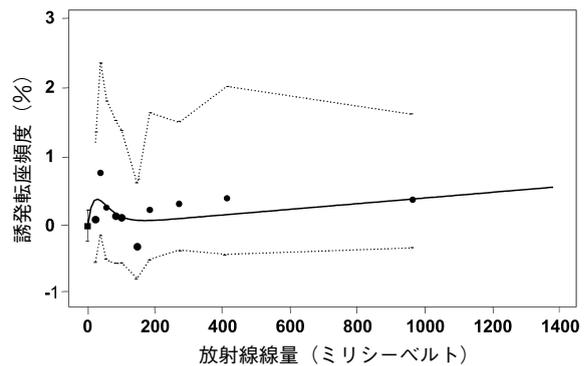


図5. 胎内被曝者のリンパ球における転座頻度のフィッテした線量効果関係。検査時年齢は約40歳である。¹

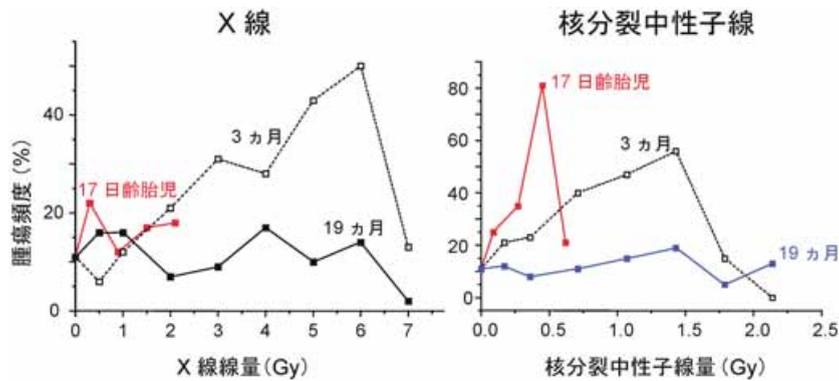


図6. 種々の月齢マウスにX線あるいは核分裂中性子線を照射した場合の肝臓腫瘍頻度に関する線量効果関係²⁰

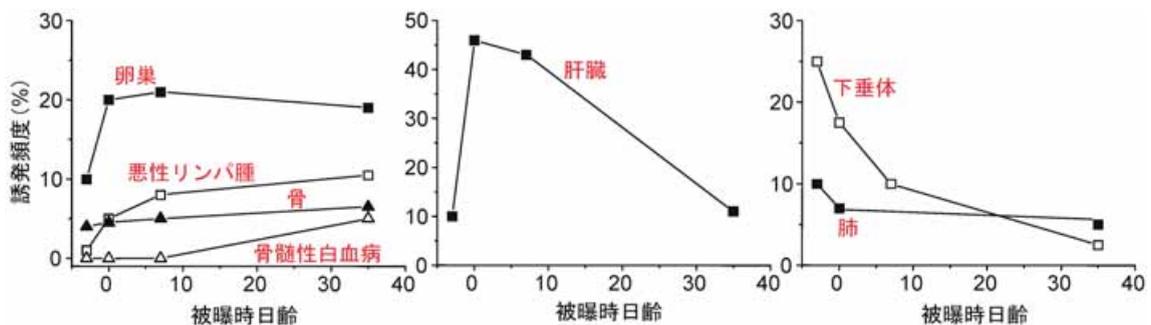


図7. 異なる日齢のマウスに 3.8 Gy ガンマ線を照射した場合の腫瘍誘発率の関係¹⁷

んどないのも事実である。この理由は、胎児への影響は低線量で主として生じ、高い線量（といっても 1 Gy 程度）では標的細胞における細胞死の影響が大きくてかえってリスクが少なくなるためではないかと想像される。上に凸の線量効果関係は、若い動物や成体を照射した研究（突然変異や発がん）で観察されているが、通常最大の効果を与える線量は 5 Gy あたりであり、他方胎児では、このピーク線量はずっと低い可能性がある（例えば 0.5 Gy 以下）。上に凸となる線量効果関係は、原爆被爆者のリンパ球における転座頻度についても示唆されている（この場合は 0.1 Sv 未満にピークが見られる。図 5）。また、マウス胎児を照射した場合の肝臓腫瘍でも、0.5 Gy 以下の線量域で上に凸の線量反応が観察されている（X 線の場合が図 6、左図。核分裂中性子線の照射の場合が図 6、右図。文献 20）。しかしピークを示す線量域は結構狭いようなので、現実には当たりを取るのが難しいという問題がある。また、図 7 に示したように、多くの組織では胎児（例えば 17

日齢）の方が若いマウスよりも発がん感受性が低い（卵巣腫瘍、肝臓腫瘍、悪性リンパ腫、骨髄性白血病）が、逆に高い場合（下垂体腫瘍、肺腫瘍）もある。¹⁷ この組織間差の一部は幹細胞の細胞死に関係している可能性があるが、今後の課題として残されている。

結 論

胎児の放射線被曝の影響を理解するには、まだ解明されていない幾つかの生物学的現象を理解する必要があると思われる。これらは、放射線生物学だけでなく生物学全般としても興味ある課題を提供している。昨今では胎児の心臓手術が行われるようになり、胎児は手術後再び母親の子宮に戻される。そうして臨月を迎えて生まれた新生児には、驚いたことに手術の傷跡は残っていないと聞く。胎児に生じる現象の理解には、「常識」は捨て去ったほうがよいと思う所以である。

参考文献

1. Ohtaki K, Kodama Y, Nakano M, Itoh M, Awa AA, Cologne JB, Nakamura N. Human fetuses do not register chromosome damage inflicted by radiation exposure in lymphoid precursor cells except for a small but significant effect at low doses. *Radiat Res* 161: 373-9, 2004.
2. Nakano M, Kodama Y, Ohtaki K, Niwa O, Toyoshima M, Nakamura N. Chromosome aberrations do not persist in the lymphocytes or bone marrow cells of mice irradiated *in utero* or soon after birth (submitted for publication).
3. Lucas JN, Awa AA, Straume T, Poggensee M, Kodama Y, Nakano M, Ohtaki K, Weier H-U, Pinkel D, Gray J, Littlefield G. Rapid translocation frequency analysis in humans decades after exposure to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 62: 53-63, 1992.
4. Awa AA, Sofuni T, Honda T, Itoh M, Neriishi S, Otake M. Relationship between the radiation dose and chromosome aberrations in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *J Radiat Res* 19: 126-40, 1978.
5. Xiao Y, Darroudi F, Grigorova M, Natarajan AT. Induction and persistence of chromosome exchanges in mouse bone marrow cells following whole-body exposure to X-rays. *Int J Radiat Biol* 75:1119-28, 1999.
6. 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.
7. Cairns J. Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature* 255:197-200, 1975.
8. Cairns J. Somatic stem cells and the kinetics of mutagenesis and carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:10567-70, 2002.
9. Shaver-Walker PM, Urlando C, Tao KS, Zhang XB, Heddle JA. Enhanced somatic mutation rates induced in stem cells of mice by low chronic exposure to ethylnitrosourea. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:11470-4, 1995.
10. Griffin C, de Waard H, Deans B, Thacker J. The involvement of key DNA repair pathways in the formation of chromosome rearrangements in embryonic stem cells. *DNA Repair* 4: 1019-27, 2005.
11. Carter TC, Lyon MF, Phillips RJS. The genetic sensitivity to X-rays of mouse foetal gonads. *Genet Res* 1:351-5, 1960.

12. Selby PB. X-ray-induced specific locus mutation rate in newborn male mice. *Mutat Res* 18:63-75, 1973.
13. Selby PB. X-ray-induced specific locus mutation rate in young male mice. *Mutat Res* 18:77-88, 1973.
14. Sankaranarayanan K. *Genetic Effects of Ionizing Radiation in Multicellular Eukaryotes and the Assessment of Genetic Radiation Hazard in Man*. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, 1982.
15. Selby PB. The X-ray induction of specific locus mutations in newborn female mice. ORNL 4740, Biology Division Annual Report, 1971. p. 92.
16. Selby PB, Kelly EM, Lee SS. Possible dose-rate effect for the induction of specific locus mutations in oocytes of mice irradiated shortly before birth. ORNL 5685, Biology Division Progress Report (Oct. 1, 1978 to May 31, 1980), 1980. p. 64.
17. Sasaki S. Influence of the age of mice at exposure to radiation on life-shortening and carcinogenesis. *J Radiat Res* 2(Suppl):73-85, 1991.
18. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 70:130, 1997.
19. DeLongchamp RR, Mabuchi K, Yoshimoto Y, Preston DL. Canecr mortality among atomic bomb survivors exposed *in utero* or as young children, October 1950?May 1992. *Radiat Res* 147:385-95, 1997.
20. Di Majo V, Coppola M, Rebessi S, Covelli V. Age-related susceptibility of mouse liver to induction of tumors by neutrons. *Radiat Res* 124:227-34, 1990.

広島・長崎の原爆被爆者における甲状腺疾患の放射線量反応関係

今泉美彩¹ 宇佐俊郎² 富永 丹³ 鎌石和男⁴ 赤星正純¹ 中島栄二⁵ 芦澤潔人¹ 飛田あゆみ¹ 早田みどり¹ 藤原佐枝子⁴ 山田美智子⁴ 江島英理² 横山直方⁶ 大久保雅通⁷ 杉野圭三⁸ 鈴木 元⁴ 前田蓮十¹ 長瀧重信⁹ 江口勝美²

放影研¹臨床研究部(長崎)、⁴臨床研究部(広島)、⁵統計部²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座³佐世保中央病院⁶長崎済生会病院⁷久安医院⁸土谷総合病院⁹日本アイソトープ協会

緒言

数多くの放影研調査において被爆後の異なる時期に寿命調査(LSS)および成人健康調査(AHS)集団を用いて原爆被爆者における甲状腺の異常が評価されてきた。¹⁻⁷ほとんどの調査で、腫瘍登録および剖検情報による確認を通して甲状腺がんへの放射線の正の影響が示唆された。^{1,3-7}これは他の被曝集団について実施された調査の結果と一致している。⁸⁻¹⁰しかし放影研の調査には、良性結節および自己免疫性甲状腺疾患など様々な甲状腺疾患を同定できないという制約があった。そのため、がん以外のこれら甲状腺疾患の線量反応は十分評価されなかった。1984-87年の甲状腺調査では、AHSコホートにおいて甲状腺結節と自己免疫性甲状腺疾患の線量反応が評価された。¹¹しかしこの調査は長崎のみで、広島では実施されなかった。

本報では、甲状腺結節(悪性および良性)と自己免疫性甲状腺疾患を診断するための最新の方法を用いて実施した最初の総合的な甲状腺疾患調査の結果を報告する。この臨床調査は2000-2003年に広島・長崎のAHS対象者について実施したものである。

対象者および方法

2000年3月から2003年2月の間に合計4,552人のAHS対象者が放影研で2年に一度の検診を受けた。検診時に甲状腺疾患調査への協力を依頼したところ、4,091人(89.9%)が同意し、甲状腺検査を受けた。

熟練した看護師が、質問表を用いて現在および過去の甲状腺疾患と甲状腺治療薬について情報を記録した。血液試料を採取し、遊離サイロキシン・甲状腺刺激ホルモンレベル・抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(TPOAb)、抗サイログロブリン抗体(TgAb)を測定した。すべての対象者が甲状腺超音波検査を受けた。直径が1 cm以上の充実

性結節を持つ対象者については超音波ガイド下穿刺吸引細胞診を行った。吸引試料を鏡検し、病理学的評価を行った。胎内被爆者、市内不在者、および放射線量が不明の人は除き、3,185人の対象者(平均年齢71歳、男性1,023人・女性2,162人、平均放射線量0.449 Sv、中央値0.087 Sv)について解析を実施した。線形過剰オッズ比(EOR)モデルを用いて、各甲状腺疾患の線量反応を解析した。¹²

結果

対象者3,185人で、全充実性結節・悪性腫瘍・良性結節・のう胞の有病率は各々14.6%、2.2%、4.9%、7.7%であった。甲状腺抗体陽性率、甲状腺自己抗体陽性甲状腺機能低下症およびパセドウ病の有病率は各々28.2%、3.2%、1.2%であった。

全充実性結節・悪性腫瘍・良性結節・のう胞の有病率については、有意な線形線量反応関係が認められた($P < 0.001$ 、図1)。全充実性結節の約28%、悪性腫瘍の37%、良性結節の31%、のう胞の25%が放射線被曝に関連していると推定した。全充実性結節($P < 0.001$ 、図2)と良性結節($P = 0.002$ 、図2)の有病率については、被曝時年齢と線量の相互作用が有意であり、線量の影響は若年被爆者において有意に高かった。しかし、悪性腫瘍($P = 0.010$ 、図2)の有病率については上記の相互作用は統計的に有意ではなかった。しかし悪性腫瘍については、AIC(赤池の情報量基準)によれば線形 EOR モデルよりもよく適合するモデルがあった。すなわち、線形 EOR モデル等式における線量を線量の二乗根で置き換えた非線形モデルである。このモデルでは被曝時年齢が10歳の1 Sv 当たりの EOR は3.96(95% CI: 1.31, 12.86, $P < 0.001$)で、被曝時年齢による有意な影響修飾があり($P = 0.04$)、36例(52%)が放射線被曝に関連していた。しかしながら、のう胞の有病率に関しては、被曝時年齢と線量の間に相

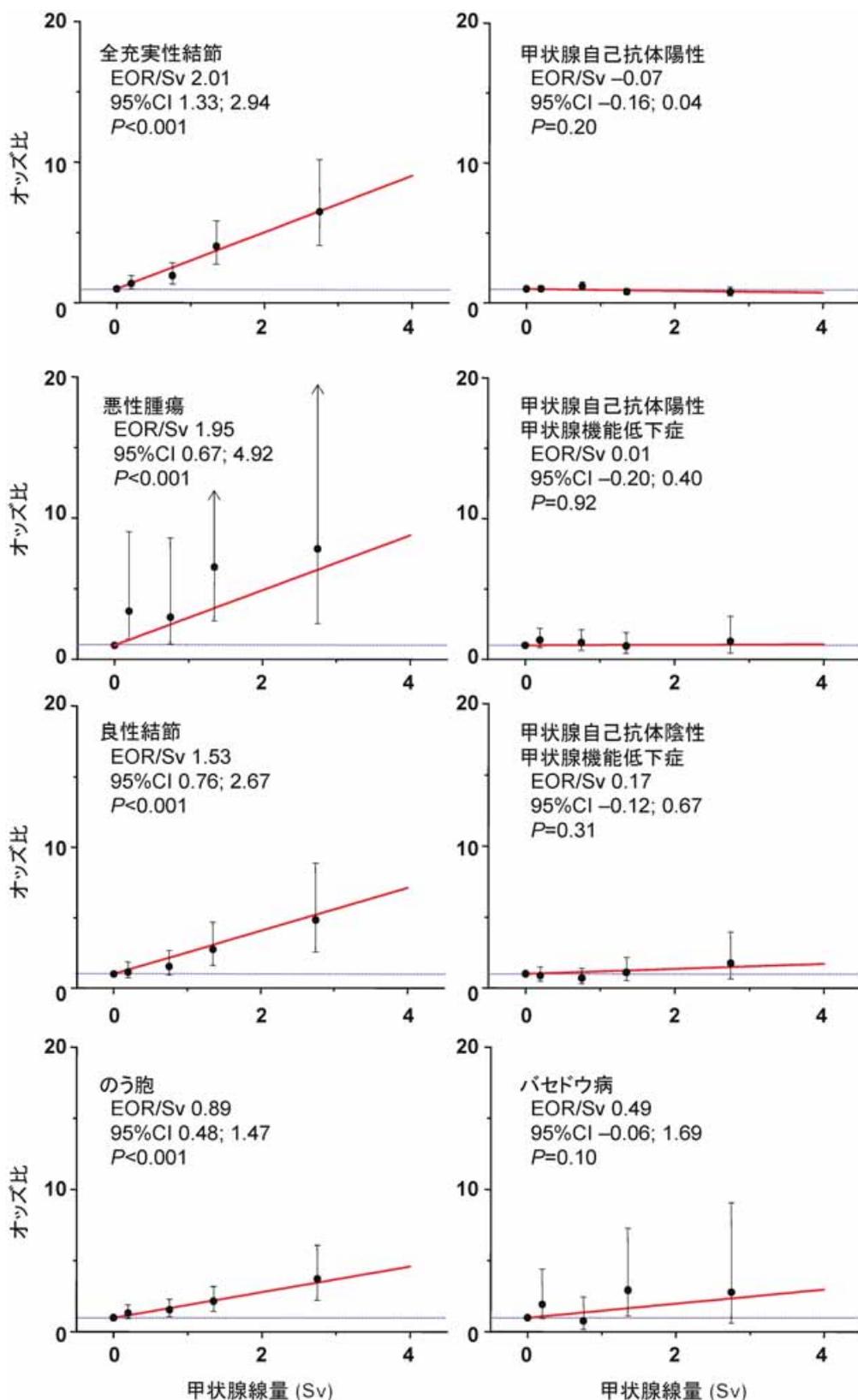


図1. 甲状腺疾患の線量反応。赤の直線は、被爆時年齢10歳における、最もよく適合する線形過剰オッズ比モデルに基づくオッズ比を示す。点は、線量区分別のオッズ比と95%信頼区間を示す。P値は尤度比検定により計算した。

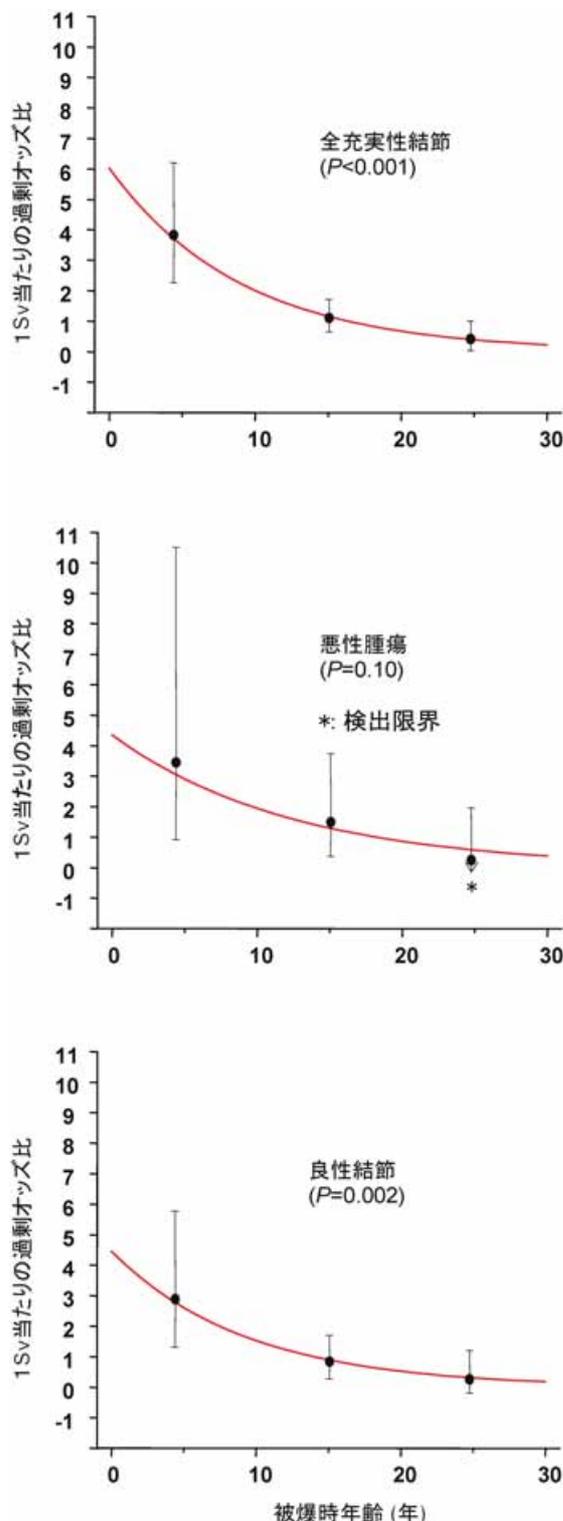


図2. 甲状腺疾患の放射線量反応における被爆時年齢の傾向。曲線は、最もよく適合するモデルに基づいた Sv 当たりの過剰オッズ比における被爆時年齢の傾向を示す。点は、各被爆時年齢区分における Sv 当たりの過剰オッズ比と 95% 信頼区間を示す。P 値は尤度比検定により計算した。

相互作用はなかった ($P = 0.49$)。更に、いかなる甲状腺結節の有病率についても線量と性または都市の間に相互作用はなかった ($P > 0.30$)。

甲状腺自己抗体陽性率は甲状腺の放射線量に関連していなかった ($P = 0.20$, 図 1)。TPOAb と TgAb の別個の解析では、TPOAb 陽性率 ($P = 0.91$) も TgAb 陽性率 ($P = 0.52$) も線量に関連していないことが示された。甲状腺自己抗体陽性甲状腺機能低下症も同抗体陰性甲状腺機能低下症も線量に関連していなかった (それぞれ $P = 0.92$ および $P = 0.31$, 図 1)。バセドウ病有病率と放射線量の関連が示唆されたが、統計的に有意なレベルには達しなかった ($P = 0.10$, 図 1)。

考 察

甲状腺がんが放射線量に伴い増加することは十分実証されている。⁸⁻¹⁰ 本調査の結果もそれらの報告と一致している。良性甲状腺結節の形成と甲状腺放射線量の関連を報告した幾つかの調査があるが、^{10,13} この関係は原爆被爆者では十分調査されていない。⁵ 我々の調査結果は良性結節の形成が放射線量に伴い増加することを明示している。十分な線量の電離放射線によって DNA 鎖の切断ならびに他の多くのゲノム変異が誘発されることはよく知られているが、それらの分子変異がいかなる機序によって甲状腺悪性腫瘍に進行していくのかは明確ではない。最近の調査では、*ret* がん原遺伝子の再配列がチェルノブイリ後の甲状腺発がんに関与していることが示唆されている。¹⁴ しかし、以前示唆されていた *ret* がん原遺伝子の特定の再配列と放射線被曝の直接的な関連については十分な証拠が得られていない。¹⁵

本調査では若年被爆者で甲状腺結節のリスクが高いことが示された。この結果はチェルノブイリ事故の影響を受けた子供、¹⁶ 医療放射線に被曝した人、¹⁰ ならびに原爆被爆者^{7,11} に関する以前の調査結果と一致している。放射線が低年齢においてなぜこのような反応を誘発するのかという理由は不明である。充実性甲状腺結節だけでなく様々な臓器における他の固形がんも若年被爆者で頻度が高い⁶ という事実は、子供の臓器では成人に比べて放射線の発がん影響に対する感受性が強いことを示唆している。

自己免疫性甲状腺疾患に関する放射線の影響については、報告によって結果が異なっている。これは主に対象者選択方法の差異、調査で用いた診断技法や基準の違いによる。^{5,11,17} Ehemam らは、対象者数が少ないこと、甲状腺放射線量が推定されていないこと、診断方法が不明確なことによって制約を受けている調査があることを指摘している。¹⁸ 従って我々は、放射線量の判明している大規模集

団において、高度な技法と明確な診断基準を用いて自己免疫性甲状腺疾患を診断した。線量反応解析では、甲状腺自己抗体陽性率と甲状腺自己抗体陽性甲状腺機能低下症のいずれについても有意な放射線量反応関係は認められなかった。この結果は、ハンフォード原子力発電所からのヨウ素 131 に若年で被曝した人々に関する最近の報告結果¹⁹ および原爆被爆者に関する以前の疫学調査結果^{5,20,21} と一致している。しかし、1984-87年に長崎の AHS 対象者について実施された調査では、甲状腺自己抗体陽性甲状腺機能低下症について凸状の線量反応関係が示されており、有病率は 0.7 Sv の線量で最も高かった。¹¹ この違いは、(1) 本調査では調査集団を拡大し広島・長崎の原爆被爆者の両方を対象としたこと、(2) 甲状腺抗体と甲状腺刺激ホルモン (TSH) の測定に異なる診断技法が用いられたこと、(3) 時間の経過に伴い対象者の線量分布が変化したこと (死亡およびがんリスクは放射線量に依存するため)²² に起因するのかもしれない。更に、両調査においては 1 回の血清検査に基づき診断が行われたが、血清検査の結果は時間の経過に伴い変化することが時折ある。

本調査には幾つかの限界がある。まず、以前に結節性甲状腺疾患の診断を受けた人はそれにより調査に参加する

意向を持ったかもしれず、調査における特定の偏りが生じた可能性がある。第二に、本調査には生存による偏りが明らかに存在する。すなわち、寿命の中央値は放射線量に伴い 1 Gy 当たり約 1.3 年の割合で減少するので、²³ 1958 年当初の集団に比べて本調査では高線量に被曝した原爆被爆者の割合が減少している。更に、死亡リスクだけでなくがんリスクも放射線量に依存する。重度の甲状腺がん患者は、早期死亡により本調査から除外された可能性がある。従って、本調査集団、特に高線量に被曝した原爆被爆者には、生存による偏りがあると我々は考える。第三に、この調査は原爆被爆後 55-58 年経過した後に実施した横断調査であるため、甲状腺結節形成への放射線の早期の影響や、被曝後のどのくらいの期間影響が持続したのかを明らかにすることができなかった。

結論として、放射線被曝後 55-58 年経過した後も悪性甲状腺腫瘍だけでなく良性甲状腺結節の形成についても有意な線形線量反応関係が存在することが本調査により明らかになった。若年被爆者においてこの関係は有意に強く、言い換えると、放射線の単位線量当たりの効果が大きい。対照的に自己免疫性甲状腺疾患は放射線被曝には有意に関連していなかった。

参考文献

1. Socolow EL, Hashizume A, Neriishi S, Niitani R. Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation. A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki. *N Engl J Med* 268:406-10, 1963.
2. Hollingworth DR, Hamilton HB, Tamagaki H, Beebe GW. Thyroid disease in the ABCC-JNIH Adult Health Study sample, Hiroshima, 1958-59. *ABCC Technical Report* 4-62, 1962.
3. Wood JW, Tamagaki H, Neriishi S, et al. Thyroid carcinoma in atomic bomb survivors Hiroshima and Nagasaki. *Am J Epidemiol* 89(1):4-14, 1964.
4. Parker LN, Belsky JL, Yamamoto T, Kawamoto S, Keehn RJ. Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation. A continuing survey of a fixed population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-1971. *Ann Intern Med* 80(5):600-4, 1974.
5. Yoshimoto Y, Ezaki H, Etoh R, Hiraoka T, Akiba S. Prevalence rate of thyroid diseases among autopsy cases of the atomic bomb survivors in Hiroshima, 1951-1985. *Radiat Res* 141(3):278-86, 1995.
6. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 137(2 Suppl):S17-67, 1994.
7. Akiba S, Lubin J, Ezaki H, et al. Thyroid cancer incidence among atomic bomb survivors, 1958-79. *REF Technical Report* 5-91, 1991.
8. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 141(3):259-77, 1995.
9. Shore RE, Hildreth N, Dvoretzky P, Andresen E, Moseson M, Pasternack B. Thyroid cancer among persons given X-ray treatment in infancy for an enlarged thymus gland. *Am J Epidemiol* 137(10):1068-80, 1993.
10. Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Gierlowski TC. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 77(2):362-9, 1993.

11. Nagataki S, Shibata Y, Inoue S, Yokoyama N, Izumi M, Shimaoka K. Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki. *JAMA* 272(5):364-70, 1994.
12. Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, et al. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA* 295(9):1011-22, 2006.
13. Shore RE, Moseson M, Harley N, Pasternack BS. Tumors and other diseases following childhood x-ray treatment for ringworm of the scalp (*Tinea capitis*). *Health Phys* 85(4):404-8, 2003.
14. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res* 57(9):1690-4, 1997.
15. Expert Group Health. *Health Effects of the Chernobyl Accident and Special Health Care Programmes, Working Draft*. World Health Organization, August 31, 2005.
16. Demidchik E, Mrochek A, Demidchik Y, et al. Thyroid cancer promoted by radiation in young people of Belarus (Clinical and epidemiological features). Paper presented at: Radiation and thyroid cancer, Cambridge, 1998.
17. Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout. *Lancet* 352(9130):763-6, 1998.
18. Eheman CR, Garbe P, Tuttle RM. Autoimmune thyroid disease associated with environmental thyroidal irradiation. *Thyroid* 13(5):453-64, 2003.
19. Davis S, Kopecky KJ, Hamilton TE, Onstad L. Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the Hanford Nuclear Site. *JAMA* 292(21):2600-13, 2004.
20. Fujiwara S, Carter RL, Akiyama M, et al. Autoantibodies and immunoglobulins among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 137(1):89-95, 1994.
21. Morimoto I, Yoshimoto Y, Sato K, et al. Serum TSH, thyroglobulin, and thyroidal disorders in atomic bomb survivors exposed in youth: 30-year follow-up study. *J Nucl Med* 28(7):1115-22, 1987.
22. 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(4):381-407, 2003.
23. Cologne JB, Preston DL. Longevity of atomic-bomb survivors. *Lancet* 356(9226):303-7, 2000.

父、Paul Henshaw の思い出

Robert E. Henshaw, Ph.D

私の父はニューヨーク市記念病院生物物理学研究所で Gioacchino Failla と共に行った博士研究者プログラムで、研究者としての人生を歩み始めました。このプログラムのテーマであった、放射線が細胞機能に与える影響ならびに発がんおよびがん治療における放射線の使用についての先駆的研究は、古典的研究とみなされ、以後何年にもわたり文献に引用されました。その後、父は国立衛生研究所 (NIH) に移り、放射線の細胞への影響に関する研究を継続しました。戦争が始まった時、まず 1942 年に 5 カ月間シカゴで、次にテネシー州のオークリッジ国立研究所で上級生物物理学者としてマンハッタン計画に参加しました。戦争中に父が行った原爆放射線影響の予測の試みが、後に原爆傷害調査委員会 (ABCC) に参加するきっかけとなりました。

父の専門は爆弾の製造ではなく、影響の解析ではありませんでしたが、初期にマンハッタン計画に参加したほとんどすべての研究者と同様に、父も最初はこのような兵器の必要性を確信しておりました。しかし、マンハッタン計画に参加した多くの (恐らくは大部分の) 研究者と同様、それによる破壊と世界的な兵器競争が将来確実に起こるであろうと考え、父の不安は増大していったと確信しています。

父は、予期される殺戮を阻止する方法を探るため、オークリッジ研究所の同僚に呼びかけて我が家の居間で会合を開いておられますので、私は、少なくとも 1945 年の春には父が爆弾を人口密集地域に投下すべきではないと確信するようになったと思います。集まった研究者は、討議の過程で、爆弾を人口密集地域に投下しないようトルーマン大統領に直接訴えるため、ホワイト・ハウスに 2 名の使者を派遣することを決定しました。1945 年 7 月 17 日に、2 名の研究者が実際にホワイト・ハウスに赴きました。彼らは部屋に通され、約 2 時間待たされました。ようやくスティムソン国防長官が現れ、「大統領は多忙なので、私が貴殿らの伝言を大統領に伝えます」と述べました。その後数週間のうちに爆弾が広島と長崎に実際に投下されました。その後何年も経ってから、公式記録が機密解除された時に初めて、トルーマン大統領には研究者らの訴えは報告されなかったこと、また、実際スティムソン国防長官は、研究者らの訪問の翌日に開かれた統合参謀本部との会議の席でもマンハッタン計画について言及しなかったことが明らかになりました。

私は家の居間の隅の床に座って見ていました。当時私は 11 歳で、この会合の重要性は全く理解していませんでしたし、父も他の科学者も自宅では自分たちのしている仕

事について詳しくは語りませんでしたから、話し合われている議題についても分かりませんでした。私が覚えているのは、そこには気楽な雰囲気は微塵もなく、大変な動揺が漂っていたことです。私はこの会合が非常に重要なものであることだけは感じておりました。原爆が投下されてからまもなく、父はその時我が家の居間で話されていた事と、ホワイト・ハウスに派遣された科学者の一団の話をつまらしくしてくれました。父と私は、この会合のことを 1950-60 年代に何度も話し合いました。それは、Leo Szilard 博士がマンハッタン計画に参加した科学者を代表してトルーマン大統領に訴えたことを明らかにした他の資料が公表される何年も前のことでした。私は最近、インターネット上で公開されている原子爆弾投下決定に関する多くの文書を調べてみました。ホワイト・ハウスに提出されたマンハッタン計画の研究者が作成した文書も検討しましたが、私の父の名前は署名者の中にはありませんでした。父が生きていれば、この理由について聞いてみたかったと思います。

大統領の決断を変えようとした父の試みは、爆弾の実際の効果に対する科学者としての関心と併せて、ABCC 設立当所からその一員になろうという父の決心の大きな要因になったのかもしれませんが。彼は、米国学士院 (NAS) から ABCC 設立のための調査団の団長に任命され、NAS が選んだもう一人の民間人顧問であった Austin Brues と共に 1946 年に初めて日本を訪れました。父は、日本で目にした惨状に衝撃を受けました。父はまた、滞在中に日本人を尊敬し、かつ愛情を持つようになり、ABCC 勤務の後、1947 年に連合軍最高司令官付きの地位を得て、家族が 1 年間日本に滞在できるようにしました。ABCC に勤務したその年と、連合軍最高司令官付きとなって東



1946年、東京で開かれた会議で。(前列左から) 中原博士、Henshaw博士、佐々木博士、Brues博士、(後列左から) Neel博士、村地博士、都築博士、東博士、Ulrich博士 (写真はNeel博士提供)

京で2年半過ごした時期が、父を根本的に変化させたとい私は信じています。彼は生涯にわたって反戦活動家となり、いかなる争い事も常に平和的に解決することに賛成し、運動していました。

父は、自分がこの悲劇の共犯者で、裏切られたと感じていたことは間違いありませんが、彼は引き続き自分の仕事を続けました。父が ABCC の仕事に生涯にわたって関心を持ち続け、Austin Brues や Jim Neel と生涯親しい関係にあった一方で、父の後年の研究は、その経歴の初期に持っていた興味とは離れたものでした。1950年代、父は原子力委員会の医学・生物学部門で働きながら、研究資金を他の研究者に回し、その後は世界人口増加の研究に転向しました。1950年代までには、父は世界平和について語るようになり、1970年代までには、戦争の無益さについて語っておりました。晩年においては、平和推進派の米国大統領候補を擁立するような組織であればほとんどいかなる組織でも支持したものでした。亡くなる2年前に父は、「ホロコースト」と題する講演原稿と一連のスライドを作成しましたが、それは彼の晩年の信条を明確に示すものでした。彼の最後のスライドの題は、「広島平和公園の中の慰霊碑：『安らかに眠って下さい。過ちは繰返ませぬから』」となっています。

細胞機能に関する父の専門的な関心は、動物生理学の分野に進もうという私の決心に確かに影響を与えたと思います。マンハッタン計画の時代の生活を憶えている世代であるため、私は常に、間接的にはありますが、ある種の共犯関係を感じております。私は早くから父の平和を願う思いと戦争の無益さについての考えを受け継ぎました。このことは確かに、私が2005年8月6日に原爆投下60周年平和祈念式典に出席する理由になっていると思います。父と私は50周年の式典に出席することを計画して



1946—1948年頃の原爆ドーム。破壊された市街地は徐々に復興しつつあるように見える（Paul Henshaw博士撮影、Robert Henshaw氏より放影研へ寄贈）

おりましたが、1992年に父は亡くなりました。私が佐々木貞子さんと千羽鶴の話に非常に興味を持つようになり、この8月に千羽の折鶴を持参して慰霊碑に捧げようと思ったのもそのためなのです。7月に私は、マンハッタン計画と ABCC における父の仕事についての上述のような説明を、私の E メールリストに載っている多くの人々に送りました。このメールはその後より多くの人々に送られたようです。私は、何十人もの人々、その多くを私は知りませんが、彼らに代わって私に、今年慰霊の気持ちを表してほしいと願っている人々によって作られた折鶴を受け取りました。私の妹は自宅での研究者たちの会合や原爆投下を記憶しているには幼すぎたのですが、父の平和活動家への転身に非常に影響を受けました。彼女は長年にわたり父と多くの議論を交わし、現在は関連する問題についての本を多数読んでおります。私の娘は、亡くなる前の彼女の祖父を知っており、その知恵と価値観を高く評価しております。

放影研を訪れる機会を得て、ABCC時代から行われてきた仕事の一端を見ることができると非常に嬉しく思います。私は、父が日本滞在中に撮影したこれらのスライドが、私たち家族だけのものではなく、歴史の一部であると考え、放影研に寄贈することにしました。日本の人たちがこれらの写真を見て、私の父が世界平和と戦争の無益さについて考えたことに思いを馳せ、共感してくださることを心から願っています。

(2005年7月記)

(編集者注：ここで述べられたコメントや見解は著者自身のものであり、必ずしも放影研およびその日米の支援機関の見解や意見を反映するものではありません。)



2005年8月5日、Robert Henshaw夫妻から大久保利晃理事長にスライドが寄贈された。(写真左から)片山情報技術部長、Henshaw夫人、大久保理事長、Waldren副理事長・研究担当理事、Henshaw氏、Cologne統計部長代理

放影研ホームページに感謝 通常ギムザ染色法と自動核型解析による染色体異常検出

Gordon K. Livingston, Ph.D.

(オハイオ州シンシナティ市)

最近のインターネットの発達により、遠いかなたの研究者（決して出会ったことのない人、文献でしか知らない人、そして将来も会う可能性のほとんどない人）と簡単に交信ができるようになりました。そして、インターネットの利用を通じて共同研究もできるようになってきました。私は染色体の研究者ですが、最近放影研の阿波章夫博士と中村 典部長との実り多いメールのやりとりのお陰で、予想していなかった研究費を獲得することができました。それは、米国の元核処理作業員（肺、肝、骨におけるプルトニウム摂取量、および外部・内部放射線被曝量が分かっている人）における染色体異常頻度の研究です。ここではこのいきさつを紹介させていただきたいと思います。

この研究費獲得に至る最初のステップは、2001年の中野らの論文でありました（*Int. J. Radiat. Biol.* 77:971-977）。その内容は、230人の原爆被曝者について、従来の通常ギムザ染色法と新しいFISH法を比較したものです。そしてギムザ染色法の文献として、阿波博士によるマニュアル（「放射線被曝線量の生物学的評価：ギムザ染色法による安定型染色体異常の検出法」）が放影研のホームページに掲載されていることを知りました。

私が最初に阿波博士に送ったメールは中村部長により取り次がれましたが、すぐに阿波博士と直接意見交換するようになりました。その結果、短期間に多くの有益な意見交換ができました。そして、私の所持していたプルトニウム作業員の染色体標本が、かけがえのないものであり現在でも役に立つことが分かってきました。阿波マニュアルを放影研ホームページで目にした時、いい仕事がなくとも元気がなかった私の心に情熱がわいてくるのを感じましたが、インターネットを通じて著者に直接相談できたことは、実に素晴らしいことでした。

通常ギムザ染色法による染色体異常解析の利点は、マニュアルにも書かれているように、1) 単純で低コスト（高価なDNAプローブや蛍光顕微鏡は必要ない）、2) どの染色体に生じた異常でも観察が可能、3) 安定型染色体異常の70%近くを検出できる、4) 保存されている古いスライドでも、染色の質が損なわれない限り調査が可能とい

う点にあります。しかしこの方法で私が最も悩んだ問題は、1人当たり最低100個の細胞の染色体を検査しなければならぬことでした。幸いなことにこの問題は、コンピュータ、デジタルカメラ、そして特別な解析ソフト（各染色体の特徴を判断して5分以内に標準核型に従って並べるもの）を活用することによりほぼ解決されました。この技術により染色体は自動的に並べられ、それを画面上で手作業により編集できるのです。この方法は、研究機器としての顕微鏡とコンピュータを連結するもので、顕微鏡観察という疲れる作業からかなり解放されることを意味しています。各細胞の染色体は、染色体異常の国際命名規約に従って選別され、対ごとにA群からG群の常染色体とXYの性染色体に分けて表示されます。この方法ではすべての染色体異常を検出できるわけではありません（同じ長さの染色体断片の交換は検出されない）が、放影研の研究者によって明らかにされたように多くの安定型異常を検出できるのです。

阿波博士とのメール交換の後で、私はオハイオ州シンシナティ市にある米国産業安全健康研究所（NIOSH）の健康関連エネルギー研究部門からの依頼で、2004年3月に「FISH法による染色体異常の検出：歴史的な放射線被曝の線量評価に関するバイオマーカー」という題で講演を行いました。その後、米国学術会議（NRC）に研究費の申請を行うよう勧められ、計画書を提出しました。そして審査に合格したのです。この際、阿波博士は親切にも推薦状を書いてくださいました。この手紙は大きな助けになったと私は信じています。

現在の私の研究が多くの研究者や研究機関の関与と支援の下で行われていることに大きな喜びを感じています。放影研ホームページに阿波マニュアルを掲載するために払われた努力と、特に阿波博士の激励と研究遂行への援助に対して心から感謝しています。

（編集者注：この記事はもともと放影研の所内報 RERF Newsletter の2005年7月号に掲載されたものです。この記事の「事後談」が RERF Update の次号に掲載される予定です。）

調査結果

財宝という言葉を聞くと、帝国の王冠にちりばめられた宝石など、通常はまず王国の財宝を思い描く。しかし、ここ放影研では別の種類の「宝石」を指す。様々な調査集団から得られた膨大な量の「保存生物試料」のことである。皇帝の宝石のように、放影研が注意深く収集、保存、記録してきた生物試料は、金銭的価値自体はないが、放射線被曝、加齢および生活習慣一般に関連する長期的な健康影響の解析のための研究開発資源という意味で、並外れた価値を持つ、計り知れないほどの財産である。

放影研の保存生物試料の規模、範囲、潜在する可能性に匹敵するような保存生物試料は他にはほとんどない。表に示すように、放影研の保存試料は相当な規模であり、非常に多くの人々が様々な種類の生物試料（血液、尿、組織など）を長期にわたって提供している。

保存試料は今日まで広範囲に使用されており、急性放射線被曝による後障害の基本的な理解を深めるのみならず、世界中の放射線衛生学研究のためのリスク評価基準確立の一助となり、また研究者が基礎的な放射線生物学に関する多くの疑問に取り組むことを可能にしているのである。

分析技術が発達すれば、これらの試料の価値は今後ますます増大するだろう。従って、放影研の「保存生物試料」の最大かつ適切な追加、維持、安全な保管、研究使用はそれ自体が非常に重要な使命である。この点において放影研は、この他に類を見ない保存生物試料の性質および利用に関して、外部の科学界からのいかなる建設的意見をも歓迎する。

保存生物試料

種類	細分	保存法	数	コホート・試料源の説明
血液	全血 ¹	凍結乾燥	5,700	AHS：1997年—現在（血液試料提供者 1人当たりディスク 20—53枚）
	細胞 ¹	凍結保存したリンパ球	6,900	AHS：1990年—現在（血液試料提供者 1人当たりバイアル 4—5本）
	細胞 ¹	凍結保存したリンパ球	11,000	F ₁ 対象者：2002年—現在（血液試料提供者 1人当たりバイアル 4—5本）
	細胞 ²	EB ウイルスにより形質転換し凍結保存したリンパ球	2,603	AHS：1987年—現在（試料当たりバイアル約 2—4本、バイアル計 9,504本）
	細胞 ³	EB ウイルスにより形質転換し凍結保存したリンパ球	3,310	F ₁ および AHS：1985年—現在（子供の細胞 1,403人分、親の細胞 1,928人分）
	細胞	血液塗抹標本	未確定	LSS および AHS：1952年—現在（長崎）；1961年—現在（広島）
	血清/血漿 ¹	凍結保存/凍結乾燥	15,000	AHS：1969年—現在（血液試料提供者 1人当たりバイアル 1—8本；複数回の試料収集）
			11,000	F ₁ ：2002—2006年（血液試料提供者 1人当たりバイアル 1—8本；1回の試料収集）
尿	全尿 ¹	凍結保存	4,600	AHS：1999年—現在（尿試料提供者 1人当たり1 ml バイアル 4 本）
		凍結保存	11,000	F ₁ ：2002—2006年（尿試料提供者 1人当たり1 ml バイアル 4 本）
組織	外科病理 ⁴	症例	130,000	LSS/AHS およびその他
		パラフィンブロック	173,000	LSS/AHS およびその他
		染色標本	308,000	LSS/AHS およびその他
	剖検 ⁴	症例	13,000	LSS/AHS およびその他
		パラフィンブロック	472,000	LSS/AHS およびその他
		染色標本	633,000	LSS/AHS およびその他
歯科 ⁵	歯	1,394	AHS：1987年—現在（広島 AHS 対象者より 1,387本、長崎 AHS 対象者より 7本）	

Notes

¹ Yamada, M. Personal communication to RERF Archives Unit and to *Update* editors, 2006

² Hayashi et al. X-ray radiosensitivity of lymphocytes in vitro from A-bomb survivors. Part 3: Transformation of B-cell by Epstein Barr virus and their cryopreservation (RP 7-87, Addendum to RP 3-86) *In*: Program-Project Report, 1 April 2005-31 March 2006, pp 219, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan, 2006.

³ Takahashi et al. Culture of lymphoblastoid cell lines as sources of biological samples for investigation of genetic effects of radiation on children of atomic bomb survivors (RP 5-85). *In*: Program-Project Report, 1 April 2005-31 March 2006, pp 142, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan, 2006.

⁴ 疫学部より提供（2005年10月31日）

⁵ Nakamura et al. Radiation dose estimates of A-bomb exposed people by using teeth. Part 1. Collection of teeth from A-bomb exposed people in Hiroshima and Nagasaki (RP 10-86). *In*: Program-Project Report, 1 April 2005-31 March 2006, pp 147, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan, 2006.

承認された研究計画書、2004年

RP 1-04 保存血清を用いた原爆被爆者の肝細胞癌に関するコホート内症例対照研究

藤原佐枝子、大石和佳、鈴木 元、John B Cologne、赤星正純、箱田雅之、茶山一彰

C型肝炎 (HCV) および B型肝炎 (HBV) ウイルス感染は、肝細胞癌 (HCC) の主な原因である。死亡率調査や腫瘍登録に基づき、原爆被爆者における肝臓がんや肝硬変の増加が報告されているが、解析する際にウイルス感染状況は考慮されなかった。放影研が以前に実施した研究では、抗 HCV 抗体の陽性率の放射線量に伴う増加は見られなかったが、肝硬変を伴わない HCC 発症における放射線被曝と慢性 HCV 感染の相乗作用が報告された。しかし、相乗効果の正確な機序は判明していない。

慢性 HCV 感染の進行過程は、恐らくウイルスおよび宿主免疫機能の両方の要因により決定されると思われる。本研究計画では、原爆被爆者においては HCV 感染後、放射線被曝によって、肝線維化が進行していない時点で HCC が発生するという仮説を疫学的に検証するために、保存血清を用いた HCC に関するコホート内症例対照研究を計画している。

本研究では、HBV および HCV の血清陽性の有無、この二つのウイルスの血清レベル、HBV および HCV のコア、E2-HVR-1、NS5A での遺伝子型とサブタイプ、ヒアルロン酸および IV 型コラーゲンについて、成人健康調査集団の HCC 患者とその対照者から入手した保存血清を用いて調査する。現在、HCC 患者 207 人の保存血清が利用できる。我々は、各 HCC 症例に対して、年齢と性を一致させた 3 人の対照者を選ぶ。肥満度、血小板数、喫煙、飲酒、糖尿病などの、HCC への進行を予知すると考えられている因子を考慮したのち、HCC とこれらの血清中の変数との関連性について解析を行う。

HCV-RNA 陽性 10 症例を選択し、連続して収集が行われた三つの試料について、広島大学の茶山一彰博士の研究室と共同で、HCV のウイルス遺伝子型およびサブタイプについて調べ、感染後のウイルス突然変異の自然な経過について分岐時間を用いた系統樹法により解析する。

RP 2-04 凍結血清およびゲノム DNA を用いた萎縮性胃炎および胃がんに関する症例対照研究：胃がんに伴う慢性胃炎の新たなバイオマーカーの同定

鈴木 元、服部信昭、箱田雅之、藤原佐枝子、赤星正純、児玉和紀、林 奉権、中地 敬、Harry M Cullings、伊藤公訓、島山昌則、田原榮一

萎縮性胃炎および胃がんの発症リスクは、宿主要因 (*Helicobacter pylori* [*H. pylori*] 感染) および炎症応答を調節する遺伝的要因により異なる。菌の毒性は *H. pylori* の CagA の SHP-2 結合部位の配列により決定されているが、毒性の高い菌株か否かは、血清中の SHP-2 結合部位の配列に特異的な抗体により評価が可能と思われる。また、*IL1B* アリールおよび *LTA/NFKBIL1/BAT1* ハプロタイプは、*H. pylori* に対する炎症応答の高低と性質を決定していると思われる。放射線被曝は、ヒト胃がんの多段階発がん過程に対して相加的な作用を持つと考えられるため、本研究では解析の際に変数として加える。本研究の主要な目的は、*H. pylori* CagA 配列上の SHP-2 結合部位に対する血清抗体、および遺伝的要因 *IL1B* アリールおよび *LTA/NFKBIL1/BAT1* ハプロタイプが胃がんに伴う慢性胃炎の新たなバイオマーカーとなり得るか否かを決定することである。

成人健康調査 (AHS) 対象者のうち、1970 年から 2001 年までに組織診断が行われた胃がん患者約 500 人の保存血清を用いてコホート内症例対照研究を行う。このうち、160 人は診断 2-4 年前の保存血清サンプルのみを使い、340 人は診断 2-4 年前と 8-12 年前の保存血清サンプルを用いる。本研究の第一の解析目標は、毒性の高い *H. pylori* 感染と胃がん発症との関係を調べることである。第二の解析目標は、胃がんの対照者集団の中で追跡期間の初めには萎縮性胃炎ではなかったが追跡期間中に萎縮性胃炎を発症した症例と毒性の高い *H. pylori* 感染との関係を調べることである。胃がん症例の特定は、広島・長崎のがん登録および組織登録を用いる。萎縮性胃炎の評価のため、がん診断の 2-4 年前および 8-12 年前の血清を用いてペプシノーゲン I および II を測定し、三木の萎縮性胃炎診断基準を用いて診断を行う。対照者は、性、年齢、都市、採血時期を合致させた AHS 対象者から、症例に対して 2 倍の数を選ぶ (約 1,000 人)。診断 8-12 年前の血清サンプルを用いて、*H. pylori* に対する従来法による IgG 抗体を調べるとともに、新規開発中の ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) キットを用いて患者血清中の CagA の SHP-2 結合配列に対する抗体を測定する。萎縮性胃炎の発生は、*H. pylori* 感染者で 5 年間に 8% の割合で増加した。ゆえに、調査対象者の約 10% (感染者

[60%] の 16%) が萎縮性胃炎であると推測される。萎縮性胃炎と胃がんのリスクは、CagA の有無および CagA の配列のタイプ (欧米型であるか、東アジア型であるか) で変化すると推測される。

H. pylori は、慢性的な胃の炎症を引き起こし、ヒト胃がんの多段階発がん過程で重要な役割を果たす腸上皮化性を引き起こす。それゆえ、原爆被爆者が胃がんに伴う慢性胃炎の発生に関係しているのか否か興味深い。

遺伝的要因として、従来、低塩酸症および胃がんのリスク因子として報告されている *IL1B* 遺伝子多型に加えて、*LTA-NFKB1I-BATI* ゲノム領域のハプロタイプ多型を検討する。後者は、多くのプロ炎症性サイトカインや炎症性サイトカインの発現量を調節している遺伝子座として現在注目されている。

疫学調査としては、観察期間が 10 年を超す症例対照研究であること、CagA の毒性に注目して行う研究であること、また、遺伝的要因として *IL1B* および *LTA-NFKB1I-BATI* ゲノム領域の多型を検討することに新規性がある。

RP 3-04 長崎の原爆被爆者から得られた歯試料の ESR 測定 (RP 1-92 の補遺)

中村 典、児玉喜明、朝長万左男、飯島洋一、三根真理子、奥村 寛、児玉和紀、Harry M Cullings、赤星正純

現在広島市の原爆被爆者から得られた歯のエナメル質について行っているのと同じ条件下で、長崎原爆被爆者からの歯について、電子スピン共鳴 (ESR) 法による被曝線量の評価を行う。また歯の提供者が成人健康調査 (AHS) 対象者である場合は、血液リンパ球における染色体異常頻度も調査する。本研究は歯の収集に携わってきた長崎大学と放影研との共同研究である。歯のエナメル質は測定後、速やかに長崎大学に返却する。

RP 4-04 原爆被爆者のがん発症と遺伝子多型との関係—免疫関連遺伝子を中心として

林 奉権、楠 洋一郎、京泉誠之、今井一枝、箱田雅之、江口英孝、John B Cologne、津金昌一郎、吉田輝彦、田原榮一、藤原佐枝子、鈴木 元、赤星正純、中地 敬

この研究計画は、がん発症に対する感受性の個人差に遺伝的背景が影響しているかどうかを評価するため、原爆被爆者コーホートについて調査するものである。原爆被爆者コーホート中の個人の遺伝的背景と発がん感受性の個人差との関係を検討する。本研究は、がん発症に対する免疫防御に関連すると考えられる分子をコードする遺伝子の多型を中心に行う。免疫系は自己と非自己を区別し、がん (または前がん) 細胞自身またはがん関連分子が免疫

系に非自己と認識された時、標的細胞を排除することにより免疫的ながんの発症を予防できる。この機構はがん免疫監視機構と呼ばれる。自然免疫においては、自己と非自己の認識はナチュラルキラー (NK) 細胞の受容体と toll-like 受容体 (TLRs) が、獲得免疫においては T 細胞受容体と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]) 分子の相互作用が担っている。持続的炎症は生体異物に対する免疫学的宿主応答の結果として起こり、これは関係のあるサイトカイン、ケモカインおよびそれらの受容体の活性化にかかわっている。持続的炎症によって産生した活性酸素種 (ROS) は DNA の傷害を通して幾つかの場合においてがんを引き起こすと考えられる。DNA 傷害に対する主要な防御機構としては DNA 修復機構があり、DNA 修復遺伝子の多型もがんに対する遺伝的感受性を解析するために重要である。DNA 修復酵素の counterpart として、薬物代謝酵素はある特定のタイプの DNA 傷害、特に DNA 付加体の産生に関係しており、これらの遺伝子の多型も重要である。本研究は、原爆被爆者の成人健康調査 (AHS) コーホートのうち、全がん症例 1,444 人を含む合計約 2,900 人のサブコーホートから集めて保存されている生物試料 (リンパ球およびペーパーディスク) を用いて、DNA 修復遺伝子や薬物代謝酵素遺伝子などの免疫関連遺伝子、炎症関連遺伝子、およびその他のがん関連遺伝子の解析を行い、がん高危険群を同定して、遺伝子多型に基づく放射線被曝の免疫機能と発がんに及ぼす影響を明らかにする。

RP 5-04 発がん関連遺伝子多型と免疫学的指標の同定 (RP 4-04 の補遺)

林 奉権、楠 洋一郎、今井一枝、John B Cologne、田原榮一、中地 敬

この研究計画は発がん関連遺伝子多型と免疫学的表現型との関係を明らかにするためのものであり、既に RP 4-04 に基づいて開始している、がん発症に対する感受性の個人差に放射線被曝が影響しているかどうかを評価するための原爆被爆者コーホートについての調査を補足するものである。この調査では埼玉コーホート集団の試料を用いて、個人の遺伝的背景と発がん感受性の個人差との関係を検討する。本研究は、がん発症に対する免疫防御に関連すると考えられる分子をコードする遺伝子の多型を中心に、埼玉コーホート 2,479 人から得られた生物試料を用いて、発がん関連遺伝子多型と免疫学的表現型との関係を明らかにする。免疫ゲノム研究は様々な種類の免疫学的表現型指標に対する遺伝的背景の影響の調査を含んでいる。埼玉コーホートの免疫学的表現型指標には、

放影研コーホートと共通に測定している指標と、埼玉でしか測定していない指標がある。共通に測定されている表現型指標についてのゲノム解析を行う場合は、埼玉コーホート遺伝子を調べることによりゲノム解析結果の検出力を上げることができる。また、埼玉コーホートの表現型-遺伝子型解析の結果により、放影研コーホート研究において測定がなされていないナチュラルキラー (NK) 活性などの表現型マーカーについても、遺伝子型での解析が可能となる。

最近の出版物

Allen NE, Sauvaget C, Roddam A, Appleby PN, Nagano J, Suzuki G, Key TJ, Koyama K. A prospective study of diet and prostate cancer in Japanese men. *Cancer Causes and Control* 2004 (November); 15(9):911-20.

Asakawa J, Kuick R, Kodaira M, Nakamura N, Katayama H, Pierce DA, Funamoto S, Preston DL, Satoh C, Neel JV, Hanash SM. A genome scanning approach to assess the genetic effects of radiation in mice and humans. *Radiation Research* 2004 (April); 161(4):380-90. (RERF Report 16-02)

Ban S, Konomi C, Iwakawa M, Yamada S, Ohno T, Tsuji H, Noda S, Matui Y, Harada Y, Cologne JB, Imai T. Radiosensitivity of peripheral blood lymphocytes obtained from patients with cancers of the breast, head and neck or cervix as determined with a micronucleus assay. *Journal of Radiation Research* 2004 (December); 45:535-41.

Buerger H, Packeisen J, Boecker A, Tidow N, Kersting C, Bielawski K, Isola J, Yatabe Y, Nakachi K, Boecker W, Brandt B. Allelic length of a CA dinucleotide repeat in the *gfr* gene correlates with the frequency of amplifications of this sequence? first results of an inter-ethnic breast cancer study. *Journal of Pathology* 2004; 203:545-50.

Cologne JB, Pawel DJ, Sharp GB, Fujiwara S. Uncertainty in estimating probability of causation in a cross-sectional study: Joint effects of radiation and hepatitis-C virus on chronic liver disease. *Journal of Radiological Protection* 2004 (June); 24(2):131-45. (RERF Report 5-03)

Cologne JB, Sharp GB, Neriishi K, Verkasalo PK, Land CE, Nakachi K. Improving the efficiency of nested case-control studies of interaction by selecting controls using counter matching on exposure. *International Journal of Epidemiology* 2004 (June); 33(3):485-92. (RERF Report 8-03)

Darby SC, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Deo H, Falk R, Forastiere F, Hakama M, Heid I, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *British Medical Journal* 2005 (January 29); 330(785):223-6.

江口英孝. 子宮体がんの要因と個体特性. がん予防の最前線 (下) 最新成果と予防戦略. 田島和雄ら編. 京都: 昭和堂; 2005 (March 30), pp 104-10.

藤原佐枝子. 脆弱性骨折の背景因子. ホルモンと臨床 2004; 52(4):279-83.

藤原佐枝子. 骨折と EBM. 骨粗鬆症治療 2004 (July); 3(3):258-61.

- 藤原佐枝子. 腰椎変形と QOL. 骨粗鬆症治療 2004 (April); 3(2):128-37.
- 藤原佐枝子. 骨粗鬆症による椎体・非椎体骨折リスクの EBM. 医学のあゆみ 2005 (January); 212(2):139-42.
- 藤原佐枝子. 骨粗鬆症の疫学—日本人の骨密度と骨折の発生状況. Medical Practice 2004 (October); 21(10):1661-4.
- 藤原佐枝子. 脊椎骨折の位置づけ. 整形外科看護 2004 (August); 9(8):713-5.
- 藤原佐枝子. 骨粗鬆症の疫学. 性差と医療 2004 (October); 1(3):295-9.
- 藤原佐枝子, 大石和佳. 肝細胞がんへの進行促進要因に関するコホート内症例対照研究. 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 第 3 次対がん総合戦略研究事業報告書. 2005 (March), pp 30-3.
- Gilbert ES, Koshurnikova ME, Sokolnikov ME, Shilnikova NS, Preston DL, Ron E, Okatenko PV, Khokhryakov VF, Vasilenko EK, Miller S, Eckerman K, Romanov SA. Lung cancer in Mayak workers. Radiation Research 2004 (November); 162:505-16.
- 箱田雅之, 笠置文善. 高尿酸血症と心血管障害の関係 1) 地域住民コホート調査から. 高尿酸血症と痛風 2004; 12(2):137-42.
- 箱田雅之, 大岩 寛, 増成直美, 山田美智子, 藤原佐枝子, 鈴木 元, 笠置文善. 原爆被爆者を対象とした関節リウマチ死亡リスクの検討. 広島医学 2004 (April); 57(4):334-5. (第 44 回原子爆弾後障害研究会講演集, 平成 15 年)
- 濱谷清裕, 矢野志保, 濱崎幹也, 平井裕子, 林 雄三, 中地 敬. 保存パラフィン包埋甲状腺微小癌組織における ET 遺伝子再配列の解析への新しい cDNA 増幅法の適用. 長崎医学会雑誌 2004 (September); 79(Special Issue):301-3. (第 45 回原子爆弾後障害研究会講演集, 平成 16 年)
- 林 奉権. 免疫学的発がん高危険群の同定. 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 第 3 次対がん総合戦略研究事業報告書. 2005 (March), pp 34-9.
- Hayashi T, Hayashi I, Shinohara T, Morishita Y, Nagamura H, Kusunoki Y, Kyoizumi S, Seyama T, Nakachi K. Radiation-induced apoptosis of stem/progenitor cells in human umbilical cord blood is associated with alterations in reactive oxygen and intracellular pH. Mutation Research 2004 (November); 556(1-2):83-91. (RERF Report 1-04)
- Hayashi T, Imai K, Kusunoki Y, Hayashi I, Kyoizumi S, Tahara E, Nakachi K. HLA genotyping is involved in inter-individual variations of NK activity. Immunology 2004. Bologna, Italy: Medimond S.r.l; 2004, pp 21-5.
- Hayashi T, Morishita Y, Kubo Y, Kusunoki Y, Hayashi I, Kasagi F, Hakoda M, Kyoizumi S, Nakachi K. Long-term effects of radiation dose on inflammatory markers in atomic bomb survivors. American Journal of Medicine 2005 (January); 118(1):83-6. (RERF Report 27-03)
- 平井裕子, 濱崎幹也, 篠原智子, 井上敏江, 高橋恵子, 多賀正尊, 濱谷清裕, 二井佳代, 水野睦美, 徳岡昭治, 中地 敬, MacPhee DG. 原爆被爆者の乳癌における BRCA1 遺伝子のプロモーター領域のメチル化パターン. 広島医学 2004 (April); 57(4):402-3. (第 44 回原子爆弾後障害研究会講演集, 平成 15 年)
- Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, Usa T, Ashizawa K, Yokoyama N, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2004 (July); 89(7): 3365-70. (RERF Report 14-02)
- Ito Y, Nakachi K, Imai K, Hashimoto S, Watanabe Y, Inaba Y, Tamakoshi A, Yoshimura T. Stability of frozen serum levels of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-II, insulin-like growth factor binding protein-3, transforming growth factor beta, soluble Fas, and superoxide dismutase activity for the JACC study. Journal of Epidemiology 2005 (March); 15 (Suppl 1):67-73.
- Izumi S, Imai K, Nakachi K. Excess concordance of cancer incidence and lifestyles in married couples (Japan): survival analysis of paired rate data. Cancer Causes and Control 2004 (August); 15:551-8.
- Izumi S, Ohtaki M. Aspects of the Armitage-Doll gamma frailty model for cancer incidence data. Environmetrics 2004 (May); 15(3):209-18. (RERF Report 2-01)
- 神谷研二, 木村昭郎, 宮川 清, 稲葉俊哉, 鈴木 元, 京泉誠之. 原爆被爆者の骨髄・免疫異常の発生に関する分子生物学的研究—広島班総括研究報告書. 平成 16 年度厚生労働省委託事業 原爆症調査研究事業報告書. 東京: (財)日本公衆衛生協会; 2005 (March), pp 37-46.
- Kanis J, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone 2004 (August); 35:375-82.
- Kanis J, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. Osteoporosis International 2005 (January); 16:155-62.

- 笠置文善, 児玉和紀. 長期追跡集団におけるがん一次予防に関する疫学研究. 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 第 3 次対がん総合戦略研究事業報告書. 2005 (March), pp 17-20.
- Kodaira M, Izumi S, Takahashi N, Nakamura N. No evidence of radiation effect on mutation rates at hypervariable minisatellite loci in the germ cells of atomic bomb survivors. *Radiation Research* 2004 (October); 162(4):350-6. (RERF Report 7-04)
- 小平美江子, 佐々木圭子, 杉田恵子, 片山博昭, 田川浩美, 大峰秀夫, 今中 正明, 久代淳一, 高橋規郎. 放射線照射で生じたヒト・*HPRT* (ヒポキサンチンゲアニンフォスフォリボシルトランスフェラーゼ) 遺伝子座の大きな欠失解析をモデルとしたマイクロアレイ CGH (Comparative Genomic Hybridization) 法の特徴付け. *広島医学* 2004 (April); 57(4):417-21. (第 44 回原子爆弾後障害研究会講演集, 平成 15 年)
- 児玉喜明, 中野美満子, 伊藤正博, 大瀧一夫, 楠 洋一郎, 中村 典. 1 個の幹細胞が末梢リンパ球の約半数を再構築できる—原爆被爆者で観察された極めて高頻度の染色体異常クローン. *広島医学* 2004 (April); 57(4):359-61. (第 44 回原子爆弾後障害研究会講演集, 平成 15 年)
- Kyoizumi S, Kusunoki Y, Hayashi T. Flow cytometric measurement of mutant T cells with altered expression of TCR: Detecting somatic mutations in humans and mice. Keohavong P, Grant SG, eds. *Methods in Molecular Biology Volume 291, Molecular Toxicology Protocols*. Totowa, USA: Human Press Inc.; 2005, pp 197-204.
- 京泉誠之, 楠 洋一郎, 林 奉権. リンパ球の寿命, 免疫記憶およびホメオスタシス—T 細胞系を中心に. *Biotherapy* 2004 (July); 18(4):267-77.
- 京泉誠之, 楠 洋一郎, 林 奉権, 大原高秋. CD4 メモリー T 細胞における CD43 の表出と機能. *臨床免疫* 2004 (April); 41(4):490-5.
- Kyoizumi S, Ohara T, Kusunoki Y, Hayashi T, Koyama K, Tsuyama N. Expression characteristics and stimulatory functions of CD43 in human CD4⁺ memory T cells: Analysis using a monoclonal antibody to CD43 that has a novel lineage specificity. *Journal of Immunology* 2004 (June 15); 172(12):7246-53. (RERF Report 24-03)
- Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Seto S, Yano K. Clinical characteristics of subjects with the Brugada-type electrocardiogram: A case control study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2004 (June); 15(6):653-7. (RERF Report 13-03)
- Minamoto A, Taniguchi H, Yoshitani N, Mukai S, Yokoyama T, Kumagami T, Tsuda Y, Mishima HK, Amemiya T, Nakashima E, Neriishi K, Hida A, Fujiwara S, Suzuki G, Akahoshi M. Cataract in atomic bomb survivors. *International Journal of Radiation Biology* 2004 (May); 80(5):339-45.
- Nagasaka T, Sakamoto H, Notohara K, Cullings HM, et al. Colorectal cancer with mutation in *BRAF*, *KRAS*, and wild-type with respect to both oncogenes showing different patterns of DNA methylation. *Journal of Clinical Oncology* 2004 (November); 22(22):4584-94.
- 中地 敬. タイ北部における特殊ながん—肝臓がんと肺がん. *がん予防の最前線(下) 最新成果と予防戦略*. 田島和雄ら編. 京都: 昭和堂; 2005 (March 30), pp 151-7.
- 中地 敬. 個体特性と発がん. *がん予防の最前線(下) 最新成果と予防戦略*. 田島和雄ら編. 京都: 昭和堂; 2005 (March 30), pp 17-26.
- Nakachi K, Hayashi T, Imai K, Kusunoki Y. Perspectives on cancer immuno-epidemiology. *Cancer Science* 2004 (December); 95(12):921-9.
- Nakamura N. A hypothesis: Radiation-related leukemia is mainly attributable to the small number of people who carry pre-existing clonally expanded preleukemic cells. *Radiation Research* 2005 (March); 163(3):258-65. (RERF Report 14-04)
- 中村 典, 中野美満子, 児玉喜明, 大瀧一夫, Cologne JB, 阿波章夫. クローン性染色体異常の生成機構—骨髓幹細胞の動態を垣間見る. *放射線生物研究* 2004; 39(2):113-22.
- 中村 典, 大瀧一夫, 児玉喜明, 中野美満子, 伊藤正博, Cologne JB, 阿波章夫. 胎児被爆者のリンパ球には放射線被曝による染色体傷害が記録されていない. *広島医学* 2004 (April); 57(4):353-5. (第 44 回原子爆弾後障害研究会講演集, 平成 15 年)
- Nakanishi S, Suzuki G, Kusunoki Y, Yamane K, Egusa G, Kohno N. Increasing of oxidative stress from mitochondria in type 2 diabetic patients. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2004 (September); 20(5):399-404.
- Nakanishi S, Yamada M, Hattori N, Suzuki G. Relation between QT duration and mortality in an elderly Japanese population. *American Journal of Cardiology* 2004 (May); 93(9):1182-5. (RERF Report 16-03)
- Nakanishi S, Yamada M, Hattori N, Suzuki G. Relationship between HbA_{1c} and mortality in a Japanese population. *Diabetologia* 2005 (February); 48(2):230-4. (RERF Report 4-04)
- 中島栄二, 鍊石和男, 皆本 敦, 船本幸代. 原爆被爆者における白内障有病率の統計解析, 2000-2002. *長崎医*

- 学会雑誌 2004 (September); 79(Special Issue):234-6. (第 45 回原子爆弾後障害研究会講演集, 平成 16 年)
- 西 信雄. 部位別のがん. VII. 脳および中枢神経系腫瘍. 放射線科学 2005 (March);48(3):90-8.
- 西 信雄, 児玉和紀. 長期追跡集団におけるがん三次予防に関する疫学研究. 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 第 3 次対がん総合戦略研究事業報告書. 2005 (March), pp 21-5.
- Nishi N, Kurosawa M, Nohara M, Oguri S, Chida F, Otsuka K, Sakai A, Okayama A. Knowledge of and attitudes toward suicide and depression among Japanese in municipalities with high suicide rates. *Journal of Epidemiology* 2005 (March); 15(2):48-55.
- 西 信雄, 小野田敏行, 岡山 明. 疫学研究における業務委託契約の要件. 岩手公衆衛生学会誌 2004 (December); 16(2):21-6.
- 西 信雄, 杉山裕美, 児玉和紀. 地域がん登録と今後の課題. 日本医師会雑誌 2005 (February); 133(3):382-3.
- Ogawa T, Hayashi T, Kyoizumi S, Kusunoki Y, Nakachi K, MacPhee DG, Trosko JE, Kataoka K, Yorioka N. Anisomycin downregulates gap-junctional intercellular communication via the p38 MAP-kinase pathway. *Journal of Cell Science* 2004 (April 15); 117:2087-96.
- 大石和佳, 茶山一彰. B 型慢性肝炎に対するラミブジン療法—その問題点と対策. 最新医学 2004 (September); 59(9):1919-23.
- 大石和佳, 茶山一彰. ラミブジン治療の適応と問題点. 肝胆膵 2004 (October); 49(4):479-87.
- 大石和佳, 森 奈美, 柘植雅貴, 高木慎太郎, 丁 守哲, 平賀伸彦, 児玉英章, 平松 憲, 脇 浩司, 白川寛夫, 相方 浩, 今村道雄, 高石英樹, 高橋祥一, 神安雅哉, 茶山一彰. アーキテクトによる HBc 抗体価測定 of 臨床的有用性に関する検討. 肝臓 2004 (October); 45(10):555-6.
- Ohtaki K, Kodama Y, Nakano M, Itoh M, Awa AA, Cologne JB, Nakamura N. Human fetuses do not register chromosome damage inflicted by radiation exposure in lymphoid precursor cells except for a small but significant effect at low doses. *Radiation Research* 2004 (April); 161(4): 373-9. (RERF Report 9-03)
- 大瀧一夫, 児玉喜明, 中野美満子, 中村 典. 原爆被爆者のリンパ球観察では, 遺伝的不安定性の存在が示唆されないか? 広島医学 2004 (April); 57(4):356-8. (第 44 回原子爆弾後障害研究会講演集, 平成 15 年)
- Pierce DA, Kellerer AM. Adjusting for covariate errors with nonparametric assessment of the true covariate distribution. *Biometrika* 2004 (December); 91(4):863-76. (RERF Report 3-03)
- Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y, Cullings HM, Fujita S, Funamoto S, Kodama K. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiation Research* 2004 (October); 162(4):377-89. (RERF Report 3-04)
- Sauvaget C, Kasagi F, Waldren CA. Dietary factors and cancer mortality among atomic-bomb survivors. *Mutation Research* 2004 (July 13); 551(1-2):145-52. (RERF Report 23-03)
- Sauvaget C, Kasagi F, Waldren CA. Joint effect of radiation and diet on cancer risk. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2004 (August); 58 (Supplement 1):A116. (Abstract) (Proceedings of European Congress of Epidemiology, Porto, Portugal, 8-11 September 2004)
- Sauvaget C, Nagano J, Allen NE. Dietary factors and risk of stroke mortality. *Journal of Nutrition, Health & Aging* 2004; 8(6):441. (Abstract)(Proceedings of the 4th European Congress on Nutrition and Health in the Elderly, Toulouse, France, 4-5 November 2004)
- Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, Yamada M. Animal protein, animal fat, and cholesterol intakes and risk of cerebral infarction mortality in the Adult Health Study. *Stroke* 2004 (July); 35(7):1531-7. (RERF Report 19-03)
- 重松逸造. チェルノブイリ事故発生時の医療活動. 「緊急被ばく医療」ニュースレター 2004 (September); No. 11:1-4.
- Shimada H, Shimizu K, Mimaki S, Sakiyama T, Mori T, Shimasaki N, Yokota J, Ohta T, Nakachi K, Ohki M. First case of aplastic anemia in a Japanese child with a homozygous missense mutation in the *NBS1* gene (I171V) associated with genomic instability. *Human Genetics* 2004 (August); 115:372-6.
- 陶山昭彦. 部位別のがん—食道, 胃, 結腸, 肝臓に対する放射線誘発発がんについて. 放射線科学 2004 (September); 47(9):286-90.
- 鈴木 元. 保存血清を使った胃がんの健診の開発研究. 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 第 3 次対がん総合戦略研究事業報告書. 2005 (March), pp 26-9.
- 鈴木 元. 急性被ばくに対する救急医療. 広島医学 2004 (April); 57(4):307-10. (第 44 回原子爆弾後障害研究会講演集, 平成 15 年)
- Suzuki G, Izumi S, Hakoda M, Takahashi N. *LTA* 252G allele containing haplotype block is associated with high serum

- C-reactive protein levels. *Atherosclerosis* 2004 (September); 176(1):91-4. (RERF Report 12-03)
- Suzuki G, Shimada Y, Hayashi T, Akashi M, Hiramata T, Kusunoki Y. An association between oxidative stress and radiation-induced lymphomagenesis. *Radiation Research* 2004 (June); 161(6):642-7. (RERF Report 28-03)
- Taguchi A, Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G. Self-reported number of remaining teeth is associated with bone mineral density of the femoral neck, but not of the spine, in Japanese men and women. *Osteoporosis International* 2004 (October); 15(10):842-6. (RERF Report 21-03)
- Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. Buffler P, Rice J, Bean R, Bird M, Boffetta P, eds. *Mechanisms of Carcinogenesis: Contributions of Molecular Epidemiology* (IARC Scientific Publications No. 157). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2005, pp 327-49.
- 田原榮一. 新規がん予防・早期発見システムを用いた包括的ながん予防の開発研究. 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 第 3 次対がん総合戦略研究事業報告書. 2005 (March), pp 2-11.
- Tahara E. Molecular aspects of invasion and metastasis of gastric cancer. *Proceedings of the 3rd International Conference on Tumor Microenvironment: Progression, Therapy and Prevention*, Prague, Czech Republic, October 12-16, 2004. Bologna, Italy: MEDIMOND S.r.l.; 2004, pp 11-6.
- 田原榮一. 原爆症に関する調査研究. 総括研究報告. 平成 16 年度厚生労働省委託事業 原爆症調査研究事業報告書. 東京: (財)日本公衆衛生協会; 2005 (March), pp 3-15.
- 田原榮一(編). 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 第 3 次対がん総合戦略研究事業報告書. 新規がん予防・早期発見システムを用いた包括的ながん予防の開発研究. 研究成果の刊行物・別刷. 2005 (March), 257 p
- 平良専純. 放影研と原爆後障害研究について. *長崎医学会雑誌* 2004 (September); 79(Special Issue):115-23. (第 45 回原子爆弾後障害研究会講演集, 平成 16 年)
- 高橋規郎. 広範囲 血液・尿化学検査, 免疫学的検査, その数値をどう読むか(第 6 版) VII. 血球化学検査: ホスホグルコムターゼ(PGM). *日本臨牀* 2004 (December); 62(Suppl 12):804-8.
- 津田恭央, 隈上武志, 皆本 敦, 谷口寛恭, 横山知子, 芳谷伸洋, 向井 聖, 三嶋 弘, 雨宮次生, 鎌石和男, 中島栄二, 飛田あゆみ, 藤原佐枝子, 鈴木 元, 赤星正純. 原爆被爆者における眼科調査. *広島医学* 2004 (April); 57(4):336-8. (第 44 回原子爆弾後障害研究会講演集, 平成 15 年)
- Waldren CA, Vannais DB, Ueno AM. A role for long-lived radicals (LLR) in radiation-induced mutation and persistent chromosomal instability: counteraction by ascorbate and RibCys but not DMSO. *Mutation Research* 2004 (July); 551(1-2):255-65.
- Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958-1998. *Radiation Research* 2004 (June); 161(6):622-32. (RERF Report 17-03)
- 山岡美佳, 楠 洋一郎, 笠置文善, 林 奉権, 中地 敬, 京泉誠之. 原爆放射線のヒト免疫応答に及ぼす影響(第 21 報): ナイーブおよびメモリー CD8 T 細胞サブセットに及ぼす長期的影響. *長崎医学会雑誌* 2004 (September); 79(Special Issue):192-9. (第 45 回原子爆弾後障害研究会講演集, 平成 16 年)
- 安井 弥, 有廣光司, 臺丸 裕, 武島幸男, 谷山清巳, 林 雄三, 福原敏行, 藤原 恵, 松浦博夫, 片山博昭, 児玉和紀, 高橋規郎, 中地 敬. 原爆被爆者の固形がん発生に関する遺伝子異常とその分子疫学的研究 - 広島班総括研究報告書. 平成 16 年度厚生労働省委託事業 原爆症調査研究事業報告書. 東京: (財)日本公衆衛生協会; 2005 (March), pp 17-30.
- 横山知子, 皆本 敦, 芳谷伸洋, 向井 聖, 三嶋 弘, 谷口寛恭, 隈上武志, 津田恭央, 北岡 隆, 鎌石和男, 中島栄二, 飛田あゆみ, 今泉美彩, 藤原佐枝子, 鈴木 元, 赤星正純. 原爆被爆者における白内障危険因子. *長崎医学会雑誌* 2004 (September); 79(Special Issue):237-41.
- Yonehara S, Brenner AV, Kishikawa M, Inskip PD, Preston DL, Ron E, Mabuchi K, Tokuoka S. Clinical and epidemiologic characteristics of first primary tumors of the central nervous system and related organs among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1958-1995. *Cancer* 2004 (October 1); 101(7):1644-54. (RERF Report 9-04)
- Yoshida N, Omoto Y, Inoue A, Eguchi H, Kobayashi Y, Kurosumi M, Saji S, Suemasu K, Okazaki T, Nakachi K, Fujita T, Hayashi SI. Prediction of prognosis of estrogen receptor-positive breast cancer with combination of selected estrogen-regulated genes. *Cancer Science* 2004 (June); 95(6):496-502.

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. Threshold and other departures from linear-quadratic curvature in the non-cancer mortality dose-response curve in the Japanese atomic bomb survivors. *Radiation and Environmental Biophysics* 2004; 43:67-75.

Little MP, Muirhead CR. Derivation of low-dose extrapolation factors from analysis of curvature in the cancer incidence dose response in Japanese A-bomb survivors. *International Journal of Low Radiation* 2004; 1(3):285-99.