

放影研  
RERF

# update

Radiation Effects Research Foundation News and Views  
Hiroshima and Nagasaki, Japan

Volume 19, Issue 2, 2008



Hiroshima  
Nagasaki

**Radiation  
Effects  
Research  
Foundation**

# 目 次

|   |    |
|---|----|
| 編集者のことば .....   | 1  |
| RERF ニュース   |    |
| 第35回専門評議員会 .....  | 1  |
| 第43回理事会 .....   | 4  |
| スタッフニュース .....  | 5  |
| 来所研究員 .....   | 5  |
| 来所研修生 .....   | 7  |
| 2008年特別講演シリーズ .....                                       | 7  |
| 学会からの受賞についての報告 .....                                      | 7  |
| 国際会議・ワークショップ報告  |    |
| 放射線と喫煙の健康影響に関するシンポジウム 坂田 律 .....                          | 8  |
| 放影研バイオインフォマティクス・シンポジウム Susan M. Geyer .....               | 9  |
| 学術記事  |    |
| 原爆被爆者の成人甲状腺乳頭がんにおける特徴的遺伝子変異：染色体再配列<br>対点突然変異 濱谷清裕ほか ..... | 11 |
| ヒューマン・ストーリー   |    |
| 海外被爆者健診の始まり 阿波章夫 .....                                    | 18 |
| 佐藤千代子先生の思い出 高橋規郎 .....                                    | 21 |
| Sheldon Wolff 元副理事長のご逝去を悼む Seymour Abrahamson .....       | 22 |
| 追悼文 .....   | 23 |
| 調査結果 .....  | 24 |
| 承認された研究計画書 .....  | 25 |
| 最近の出版物 .....  | 26 |

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。

編集者：Evan B. Douple（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](http://www.rerf.jp)

## 編集者のことば

こんにちは！

紅く色づいた楓の葉が散り始め、2008年が終わろうとしていることが感じられるようになりました。Update 第19巻2号をお届けします。8月の放影研オープンハウスの際に咲き誇ったひまわりが数多くの来訪者を出迎えて



から、あっという間に時が過ぎ去ったように感じられます。学校の子供たち、外国人旅行者、原爆被爆者、そして一般の市民など計約1,750人が広島・長崎両研究所のオープンハウスに参加し、放影研で行われている重要な研究について学びました。この来訪者数は過去14年間の中でも最高のレベルで、2008年のオープンハウスが大成功であったことを示していると思われます。

以下に専門評議員会と理事会の報告を掲載しました。スタッフニュースと来所研究員に関する情報に加えて、本号では、放影研で開催された二つのシンポジウムについての報告、学術記事、そして放影研生物学的試料委員会からの報告の要約版をお届けします。本号をお楽しみいただければ、また、放影研の数多くの研究活動に関する報告を更に向上させる方法についてご教示いただければ幸いです。

編集長 Evan B. Double  
実務編集者 井川祐子

## 第35回専門評議員会報告

第35回専門評議員会は、国立がんセンター研究所の吉田輝彦博士および米国ジョーンズ・ホプキンス大学のTheodore DeWeese教授を共同座長に迎えて2008年3月3日から5日まで広島で開催され、放影研の調査研究プログラムに関する審議を行った。今年は、部別の調査研究活動の検討方式を再構築し、主として臨床研究部、疫学部および統計部に焦点が当てられた。また、特定の部に関する重点的な審議への方式変更に伴い、検討過程の強化のため、今年の詳細な評価の対象となった分野について高度な専門知識を有する特別専門評議員3名が招聘された。この特別専門評議員を務めたのは、英国オックスフォード大学のSarah C. Darby博士、米国ニューメキシコ大学のFred A. Mettler, Jr.博士、ならびに愛知県がんセンター研究所の田島和雄博士で、詳細な審議についてご支援をいただいた。

大久保利晃理事長は専門評議員ら参加者に歓迎の意を表し、過去1年間に放影研の研究員および指導的立場の研究者のうち数名が退職し、数名が採用された旨を報告した。また、上級委員会が数回会議を持ち、第34回専門評議員会報告を受け取ったことを報告し、放影研幹部は

上級委員会の最終報告書を待っている状況であると述べた。最後に、大久保理事長は、放影研では様々な部の研究員間の協力を促進する研究テーマ別のワーキンググループに新たに重点が置かれていることを強調し、毎月開催される研究懇話会も研究部間の協力を促進していると述べた。

Roy E. Shore 副理事長兼研究担当理事が、第34回専門評議員会の勧告に対する対応と放影研の調査研究の状況について説明した。Shore 副理事長は、放影研に課せられた職員削減目標が若手研究員の採用に必要な柔軟性を低下させていると述べた。また、コホート調査により長年収集してきた生物試料やデータなど、放影研のユニークな調査資源の幾つかが、放影研と外部機関との共同研究の機会を増大させていると述べた。そのほか、研究員と部長について新しく導入された勤務評定についても報告した。

続いて、臨床研究部、疫学部、統計部がそれぞれ第34回専門評議員会の勧告に対する対応と部の活動の概略について説明し、研究プログラムについては、各プログラムの成果、進行中の研究活動および将来計画に焦点を当てた複数の発表を行った。次に、放射線生物学/分子疫学

部、遺伝学部、情報技術部および広報プログラムの現在の活動について概略説明が行われた。

専門評議員会はまず、「放影研は世界の放射線リスク研究における傑出した指導的機関の一つであり、また他の機関では実施不可能な調査を遂行するための専門知識、調査集団およびデータセットを保有している。日本国厚生労働省と米国エネルギー省による支援、ならびに米国学士院による指導は、放影研の使命にとって引き続き極めて重要である。このような支援、および被爆者とその家族の協力がなければ、世界に大きな影響を与える重要な調査研究を放影研が実施することはできないであろう」と確信していると述べ、審議を開始した。専門評議員会による主要な評価と全般的な勧告は以下の通りである。

- ・過去2年ほどの間、幾つかの分野で重要な持続的進展が見られたことは明らかである。この進展に関して放影研指導者は高く評価されるべきである。特に、調査プログラム別検討から分かる通り、放影研研究員間の協力が増大していることを示す明らかな証拠がある。このような努力により幾つかの調査プロジェクトが改善され、若手研究員育成のための優れた作業モデルを提供している。
- ・専門評議員会は、放影研の調査研究に生物試料をこれまで以上に活用するという方向性を強調したい。放影研により収集された生物試料は、他に類を見ない貴重な資源であるので、機序に関する情報を新たに提供できるよう適切にデザインされた調査プロジェクトを開始できるかもしれない。
- ・専門評議員会としては、放影研の短・中・長期的目標、これらの目標を達成するために必要な調査研究の方向性、ならびに実施すべき調査プロジェクトを明確にすることを目標とした内部戦略計画の策定に放影研幹部が取り組むことを奨励する。
- ・戦略の重点的目標を明確にすることにより、種々のグループは自ら活動の優先順位を効率的に決定し、資源の非効率的な使用を抑制することもできる。評議員会は、放影研の各々が非常に多くの調査プロジェクトを抱えていると考えており、放影研の各部内で調査プロジェクトの優先順位決定を更に進めるよう提案する。調査プロジェクトの優先順位決定のためのモデルには、調査研究の明確な基準・目標・進捗スケジュールを含める必要がある。
- ・いかなる研究組織においても、高いレベルの活動を維持し、特定のプロジェクトに最も有能な職員を共同作業させ、不必要な重複を最小限に留めるためには、効率的なプログラム構造が必要である。このた

め、通常の部の組織を超えて様々な分野の専門家が領域横断的に関与するプロジェクト別の特別チームを形成する取り組みを放影研幹部が検討することが有益かと思われる。これら特別チームを支援するために各部の中核的資源を利用するこのようなプログラム構造は、共同研究を実施する上で効果的なメカニズムである。

- ・日本の大学およびその他の機関との連携をより緊密なものにすべきである。このような連携を通じて、種々の施設が利用可能になり、学生と接触可能となり、新しい研究方針やアイデアが得られるほか、外部の有能な研究者と交流する可能性が生まれるであろう。

研究部に対する数多くの勧告の中から一部を以下に紹介する。

- ・臨床研究部が、成人健康調査 (AHS) および被爆二世健康診断調査 (FOCS) 集団の維持のために引き続き努力を傾注していることは高く評価されるべきである。これらの調査は放影研の重要な基盤を成すプロジェクトであり、現在進行中の臨床・疫学・統計学・放射線生物学の各分野の調査研究に直接データを提供している。また、これらの調査は、基礎研究およびトランスレーショナルリサーチに必要な生物試料を提供している。
- ・専門評議員会は、AHS 集団に 2,300 人ほど追加することで当該調査集団を拡大することは、特に低線量被爆者からのデータ収集と家族歴の収集のため、有効な手段として支持する。
- ・がんおよびその他の疾患は今後 20 年間で症例数が増えてくると予想されるので、FOCS を縦断的調査として継続すべきである。
- ・診断のための医用放射線被曝による個人線量は恐らく検査の種類別の平均線量に限られるので、原爆放射線量よりも不確実性は大きいと思われるが、医用放射線被曝ワーキンググループは、この問題に関して採用するアプローチと方法の標準化に引き続き努めるべきである。
- ・比較的低線量で白内障の発生が認められたことで、眼の放射線被曝は非常に重要な問題になっている。この調査結果は、原子力作業従事者の放射線防護にとってだけでなく、介入の目的で透視を用いる多くの医師にとって、また、1 年間に何百万回も実施され眼が比較的高線量に被曝する可能性のある頭部 CT スキャンを受ける患者にとっても重要である。白内

障の調査を継続することにより、放射線に起因する白内障の発生リスクや白内障による視力障害発生の可能性を予測する能力が高まるであろう。

- ・寿命調査 (LSS) 集団における新規の郵便調査においては、放射線影響や今後の調査のための喫煙歴に関する重要な最新情報のほか、欠測している重要な共変量についての情報が得られるであろう。全体的にみて、この集団のできるだけ多くの対象者から情報を収集できるように多大な努力を傾注すべきである。
- ・がん以外の疾患の線量反応曲線に関する研究は疫学部の強みとなっており、特に心臓疾患研究の分野で新しく貴重な情報を提供しているようである。
- ・がん以外の疾患に対する放射線影響の機序を調べる実験および臨床調査は特に重要だろう。低線量放射線被曝が心臓血管疾患リスクを生じさせるかもしれない生物学的機序は現在解明されておらず、代替モデルについて広く調査する必要がある。機序解明の最適な方法について討議するために、ワークショップ (少なくとも放射線生物学研究者および心臓専門医が出席するもの) を開催することが有益かもしれない。
- ・専門評議員会は、統計部に関し提示された目的に賛同し、これらを強く支持する。昨年専門評議員会は、統計部が他の部との協力活動を拡大するよう勧告した。協力拡大に向けて多大な努力が払われたことは明らかである。
- ・統計部の目的の一つは、完全に正確な、そして利用しやすい研究データベースの開発を支援することである。この目的を、放影研全体の優先課題にすべきである。この目的を達成し適切に文書化するための綿密な計画を策定すべきである。
- ・放影研は、最新の処理・保存・記録・バックアップシステムの方式を用いた生物試料保管システムを立ち上げるべきである。専門評議員会は、放影研が大規模生物試料バンクを有する評判の高い機関の経験を参考に、最善の実施方法について重点的に取り組むよう勧める。また試料配分とその利用について優先順位を付ける審査の仕組みを確立するよう勧める。評議員会は、機能する完全なシステムを近い将来導入するために多大な努力を傾注することを勧める。
- ・専門評議員会は、遺伝学部が放影研の目標および使命、ならびに科学界のより広い領域に対しても、多大な貢献をしてきたことを認識しており、今後も貢献

し続けられると期待している。

- ・過去 60 年の間、放射線発がんの中心命題は、放射線誘発 DNA 損傷が発がんの発生と進行の原因となる突然変異を引き起こすという直接的な仮説であった。しかし、放影研の免疫グループの作業仮説は、放射線によるがんおよびがん以外の疾患の誘発に関する別の免疫学的理論を提示することで上記の中心命題に挑戦している。発がんに関するこの新古典派的な免疫理論が腫瘍学の分野で現在認知されつつあることは興味深いことである。

放影研役員は、研究員および支援職員が専門評議員会の資料作成と発表のために傾注した多大な努力に感謝する。専門評議員会には、放影研にとって極めて有益となる非常に建設的な報告書を作成していただいたと考えている。

#### 放影研専門評議員

Theodore L. DeWeese 米国ジョンズ・ホプキンス大学医学部放射線腫瘍学・分子放射線科学教室教授兼主任 (共同座長)

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 (共同座長)

丹羽 太貫 独立行政法人放射線医学総合研究所重粒子医科学センター副センター長

米倉 義晴 独立行政法人放射線医学総合研究所理事長

柳川 堯 久留米大学バイオ統計センター教授

徳永 勝士 東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻人類遺伝学分野教授

Marianne Berwick 米国ニューメキシコ大学疫学部長兼教授、がん研究・治療センター副所長

John J. Mulvihill 米国オクラホマ大学保健科学センター小児科学教授

David G. Hoel 米国サウスカロライナ医科大学生物統計学・生物情報学・疫学部殊勲教授 (欠席)

Michael N. Cornforth 米国テキサス大学医学部放射線腫瘍学部門生物学部教授兼部長

#### 特別専門評議員

Sarah C. Darby 英国オックスフォード大学臨床試験・疫学研究部門医学統計学教授

Fred A. Mettler, Jr. 米国ニューメキシコ大学教授、放射線・核医学部長

田島 和雄 愛知県がんセンター研究所所長

## 第43回理事会をワシントンで開催

第43回理事会が2008年6月18日と19日の両日、ワシントンの米国学士院会議室で開かれた。理事会開催に先立って前日の6月17日、ワシントンにある在米日本大使館において、「放射線影響研究所の将来構想に関する上級委員会」(放影研の将来構想を検討することを目的として2006年に日米両国政府が設置)の報告書が日米両共同座長から両国政府代表に手渡された。このたびの理事会は、この上級委員会報告書を受けて放影研としての対応を協議したほか、公益財団法人への移行など、今後の放影研の方向付けにかかわる重要案件について熱心な審議が行われた。

平成19年度の研究事業報告および同監査、決算および同監査、ならびに平成20年度の研究事業計画は原案通り承認され、実行予算も昨年とほぼ同じ内容で承認された。

被爆二世健康影響調査については、前年の理事会で追跡調査の方針が決められていたが、このたびの上級委員会の勧告を受けて、来年度以降に再開できるよう本年度中に準備を進めることが承認された。

前述の通り理事会前日、上級委員会報告書が両国政府代表に提出されたことを踏まえ、両座長に理事会への出席を願い、①コホート調査の20年間の継続、②コホート調査終了後の将来像について、日米両国政府と放影研との間における協議、③広島研究所の新施設については、将来像を達成するため日米両国政府の合意に向けた協議、④若手研究者の確保、国際的な研究協力の拡大など、勧告の要点を説明いただいた。

理事会はこれらの勧告を歓迎し、今後2年間で両国政府と放影研の3者で各項目について具体的に詰めの協議を進めること、その結果に基づいて将来戦略を立て、着実に実行していくことの必要性が確認された。

公益財団法人への移行については、まず機関設計(評議員会の設置ほか)などの基本的な項目について日米両国政府間での速やかな協議を要請し、その結果を踏まえて理事会で具体的な手続きを進めることとなった。

最後に役員等の選任について審議が行われ、監事については、David Williams 監事は後任推薦が間に合わなかったため1年間の任期延長が決定し、廣畑富雄監事の後任には広島総合法律会計事務所の公認会計士・税理士である河野隆氏が選任された。専門評議員については、吉田輝彦専門評議員の後任として宮川清博士(東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター放射線分子医学部門教授)が選任された。John J. Mulvihill 専門評議員は再

任となり、辞任を表明した Theodore L. DeWeese 専門評議員については後任候補が推薦され次第、郵便表決を行うこととなった。

なお、今回の理事会は、6月24日から26日までの3日間、広島で開催されることが承認された。

### 出席者

#### 常勤理事

大久保利晃 理事長

Roy E. Shore 副理事長・研究担当理事

寺本 隆信 常務理事

#### 非常勤理事

國安 正昭 元ポルトガル共和国駐箚特命全権大使

佐々木康人 国際医療福祉大学放射線医学センター長

平良 専純 日本検疫衛生協会常務理事

James W. Ziglar 米国クロス・マッチ・テクノロジーズ  
社社長兼最高経営責任者

James D. Cox 米国テキサス大学附属 M.D. Anderson がん  
センター放射線腫瘍学部門教授兼部長

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(公衆衛生学講座)

David Williams 米国学士院上級財政顧問

#### 放影研の将来構想に関する上級委員会共同座長

北川 定謙 日本公衆衛生協会理事長

Paul Gilman 米国 Covanta Energy Corporation 上級副社長  
兼エネルギー持続性部門最高責任者

#### 専門評議員会共同座長

Theodore L. DeWeese 米国ジョンズ・ホプキンス大学医  
学部放射線腫瘍学・分子放射線科学教室教授兼主任

#### 主務官庁等

岡部 修 厚生労働省健康局総務課長

前田 隆弘 厚生労働省健康局総務課援護予算係長

丹藤 昌治 厚生労働省健康局総務課主査

森 真弘 在米国日本国大使館一等書記官

Glenn S. Podonsky 米国エネルギー省長官官房保健安全  
保障局長

Michael A. Kilpatrick 米国エネルギー省保健安全保障局  
運営担当副局長

Michael J. Ardaiz 米国エネルギー省保健安全保障局主任  
医務官

Joseph F. Weiss 米国エネルギー省保健安全保障局国際保

健調査部日本プログラム主事  
I-Jiun Julie Liu 米国国務省  
Warren R. Muir 米国学士院学術会議地球生命研究部門常  
任理事  
Kevin D. Crowley 米国学士院学術会議地球生命研究部門  
原子力・放射線研究委員会常任幹事  
Laura Llanos 米国学士院学術会議地球生命研究部門原子

力・放射線研究委員会放影研プログラム財務担当課長補佐  
放影研  
秋本 英治 事務局長  
Evan B. Douple 主席研究員  
中村 典 主席研究員  
児玉 和紀 主席研究員  
Douglas C. Solvie 副事務局長

## スタッフニュース

2008年4月以降2名の研究者が放影研に採用され、最近来広しました。そこで各々の経歴と放影研研究に対する関心について述べてもらいました。

### みすみおちか 三角宗近

私は長崎大学で環境科学の学士号を取得し、米国ノースカロライナ州ローリーにあるノースカロライナ州立大学で、統計学の修士号を取得しました。ノースカロライナ州立大学在学中に、以前放影研で Gilbert W. Beebe フェローとして研究をされた数理生物学研究科の Charles Smith 科長に、放射線が健康に及ぼす影響の数理モデルの研究をするよう勧められていましたが、2008年6月に放影研研究員としての職を得て、統計部で研究を開始しました。広島に着任する前は、九州大学大学院医学研究院で生物統計学の助教をしておりました。以前から多段階発がんモデルに興味を持っており、放影研で新しい同僚たちに加わって非常に特別なデータを解析し、放影研の使命に貢献できることを嬉しく思っております。現在は測定誤差モデルの放影研データへの応用に取り組んでおり、更に放射線生物学／分子疫学部の研究員と共同で、発がん過程における放射線の分子レベルでの影響も研究しています。

### おざきこうたろう 小笹晃太郎

2008年11月に広島研究所疫学部長に就任しました。広島に来る前は、京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学担当の准教授を務めており、医師資格と博士号も京都府立医科大学で取得しました。これまで主として、がんの発生要因を明らかにする大規模コホート研究、日本人のスギ花粉症に関する研究、インフルエンザワクチンの有効性評価などの疫学研究に携わってきました。そのほか、京都府の地域がん登録事業、健康教育、喫煙対策などのプロジェクトや活動にもかかわってきました。1991年には米国マサチューセッツ州ボストンのニューイングランド疫学研究所夏季プログラムを受講し、また1997年には英国ロンドンのガイおよび聖トマス病院連合医歯学校公衆衛生医学教室の客員講師を5カ月間務めたこともあります。

このたび放影研研究部門の一員になれたことを嬉しく思い、疫学部研究員が重要な研究活動を継続する上でお役に立てればと思います。特に、前任者である笠置文善前部長代理をはじめ、重要な放影研コホートに基づく研究という長年にわたる伝統を確立してこられた歴代疫学部長の貢献に思いを致すとともに、私を温かく迎え入れてくださった職員の皆さんに感謝しています。

## 来所研究員

### Sung Ho Moon

私は韓国国立がんセンター研究所・病院の陽子線治療センターに勤務する放射線腫瘍医です。ソウル大学医学部を卒業して医師免許を取得し、同大学の大学院で医学修士号を取得しました。現在は博士過程に在籍しております。放射線の生物学的影響、特に乳がん細胞株における放

射線とヒストンデアセチラーゼ阻害剤の相互作用に焦点を当てた研究の研修のために広島放影研に来ました。2カ月間の滞在中、放影研の国際交流プログラムの恩恵に浴することができました。放射線生物学／分子疫学部の研究施設で研修を行うことができ、同部の研究員と職員の皆様に心から感謝しております。

**David Richardson**

私は数カ月間にわたる準備の後、2008年5月下旬に来ました。今回の訪問は特定の解析プロジェクトに従事することを目的としていましたが、それだけではなく、放影研職員の方々に会い、この研究所について学び、広島・長崎への原爆投下もたらした影響とこの重要な調査プログラムに協力してきた被爆者の経験について理解を深める良い機会となりました。

夏の間、私は放影研の疫学部で配属されました。私はここで電離放射線とリンパ系・造血系がんによる死亡率との関係の解析をしたいと申し出ていました。最近、白血病とリンパ腫、ならびに電離放射線被曝後のこれらの疾患の経時的パターンに興味を持っています。原爆被爆者の白血病死亡率に関しては多くの疫学研究が実施されてきましたが、それらはすべての型の白血病に焦点を当て、すべてをまとめて検討したものでした。夏の間私は、寿命調査における原爆被爆者の白血病型別死亡率に関する報告書の草案を作成しました。同時に、男性の原爆被爆者におけるリンパ腫死亡率に関する報告書も完成させました。現在、これら二つの報告書について審査が行われています。

研究者（ノースカロライナ大学公衆衛生学部疫学教室助教）として、一つのプロジェクトのみに没頭して数カ月を過ごすのは私にとってはまれなことです。また、放射線疫学という共通の関心を持つ人々に囲まれて過ごすのも極めてまれな経験です。我々はまれな「種族」なのです。放影研に滞在することにより、毎週の会議や非公式な討議に参加する機会を得ました。この経験は非常に生産的なものでした。私はこれらの会議から多くを学び、その経験を通して新たな発想が生まれ、新しい研究上の課題を得ることができました。更に、放影研職員の何人かと個人的に知り合いになれたことも嬉しく感じました。この素晴らしい機会を与えてくださった放影研の皆様、特に私を温かく迎えてくれた放影研職員の皆様に感謝します。

**Jacob Adams**

私（Jacob Adams、医師、公衆衛生修士、ロチェスター大学医・歯学部地域予防医学教室疫学科助教）は、2008年の夏から秋の初めにかけて放影研の疫学部で、放射線量と慢性腎臓疾患死亡率の関連について調査しました。清水由紀子・児玉和紀・馬淵清彦各博士らによる以前の寿命調査（LSS）集団に関する調査で心臓血管疾患死亡率と放射線量との間に繰り返し関連が認められたことから発想を得て、この調査を開始しました。6月11日から9月30日まで放影研に滞在しましたが、この間、Eric Grant

と密接に協力して研究を行い、LSSデータベースから同研究員が使用したデータのクリーニングおよび再コード化をして、Epicureの使用方法を学びました。放射線量と慢性腎臓疾患との間の関連を検討するだけでなく、1965・1978・1991年のLSS調査での自己記入による高血圧に関する報告の正確性を、その時期の成人健康調査（AHS）受診者における血圧測定値と薬剤使用データに比較して評価しました。

私はがん治療、特に心臓血管系の放射線治療の後影響に強い関心を持っています。放影研での経験は私の経歴にとって貴重なものです。この経験を通して、実際のデータをモデル化する一方でEpicureプログラムを用いて過剰相対リスクをモデル化する方法を学ぶ機会に恵まれたので、その成果として放影研の共同研究者と共に論文を二つ作成したいと考えています。学んだ技術を生かして、ニューヨーク州ロチェスター地域の胸腺被曝コホート（当初はLouis Hempelmann博士が設定したコホート）に関する解析を進める予定です。このプロジェクトは17年間休止していましたが、私が2004年に米国国立衛生研究所（NIH）のキャリア開発賞の一環として再開しました。放影研のRoy Shore 副理事長兼研究担当理事は私の調査の顧問をしてくださっています。私のキャリアを支援し、放影研での来所研究フェローシップに応募するよう勧めてくださったShore博士と米国国立がん研究所（NCI）の放射線疫学研究部門に感謝します。また、私を温かく迎え入れ、支援してくださった放影研、特に疫学部の職員と研究員にも感謝の意を表したいと思います。上記の論文作成に携わると同時に、放射線生物学／分子疫学部の楠洋一郎副部長および中地敬部長からご提案いただいた研究を含む共同研究の可能性を探ることで、放影研との連携を今後も維持していきたいと考えています。

**野中美佑**

放影研と久留米大学のパートナーシップ・プログラムの一環として、2008年4月に放影研疫学部に来所研究員として着任しました。私は2004年に九州大学から数学の博士号を取得しました。放影研に来る前は、久留米大学バイオ統計センターでポストドクトラルフェローとして、正規化局所尤度法に基づく統計的モデリングと臨床データへの応用について研究していました。また、反復測定データにおける混合効果モデルについても研究していました。放影研では、情報量規準に基づく相対リスクモデルの選択法を寿命調査データに適用する研究を行っています。



## 来所研修生

### Javad Mohammadi-Asl

私は2008年8月、妻と3人の息子と共にイランから広島島の放影研に来ました。イランではテヘラン医科大学遺伝医学部の博士課程に在籍する学生です。また、イランのアフズにある Ahwaz Joundi-Shapor 医科大学生化学部の職員でもあります。同大学で遺伝学の理学士号を取得しました。その後、テヘラン医科大学で人類遺伝学の理学修士号を取得しました。放射線生物学／分子疫学部では、RASSF1A、P16、MGMT、TSHR 各遺伝子のプロモーターのメチル化、BRAF 遺伝子突然変異、RET mRNA 発現、悪性甲状腺結節に関する PTC1 型と PTC3 型の再配列を研

究しており、同部の研究員の方々と共に研究ができて特に感謝しております。研究ならびに博士号の取得に向けての努力を継続するに当たり、放影研の素晴らしい施設と研究員の方々は私にとって非常にありがたい存在でした。私と私の家族を受け入れてくださり、放影研には心から感謝しております。また、濱谷清裕細胞生物学研究室長、中地 敬放射線生物学／分子疫学部長、Roy Shore 副理事長兼研究担当理事、Evan Douple 主席研究員、そして私の広島滞在中にいろいろと援助して下さった放影研の職員の方々にお礼を申し上げます。

## 2008年 特別講演シリーズ

2008年の特別講演シリーズ3人目の演者は、ドイツ、ミュンヘンのヘルムホルツ研究所ドイツ環境保健研究センターの Albrecht Wieser 博士でした。2008年4月23日に行われた Wieser 博士の講演は「マヤック労働者におけ

る電子スピン共鳴 (EPR)、染色体異常の検出 (蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション [FISH])、およびフィルムバッジによる線量の比較」と題するものでした。

## 学会からの受賞についての報告

### 第15回日本免疫毒性学会年会賞を受賞して

放射線生物学／分子疫学部  
免疫学研究室長 林 奉権

第15回日本免疫毒性学会が平成20年9月11-12日に東京で開催され、このたびの発表演題「原爆被爆者における加齢に関連した炎症指標の上昇と放射線被曝の影響」に対して、全演題の中から1題選出される「年会賞」を賜りました。今回は、第52回日本産業衛生学会アレルギー・免疫毒性研究会との共同開催で行われ、自然免疫や粘膜免疫に対する研究や医薬品、食品成分、環境化学物質、更にはナノ粒子など広く対象物質を網羅した研究成果が報告され、「免疫毒性の新展開」をテーマにした本会にふさわしい学術大会でした。

今回の発表では、放射線被曝線量の増加に伴う免疫機能の減損を血漿中の炎症性サイトカイン (IL-6、TNF- $\alpha$  など) や活性酸素種 (ROS) を炎症関連指標として解析した結果から、放射線被曝線量と炎症関連物質の両者間には有意な正の相関が存在することを報告しました。被曝線量

と炎症反応の知見については、*in vitro* での報告例がほとんどで、仮に報告されても被曝急性期の知見が存在するのみで、今回のように被曝後、時を経た集団を対象にした報告はありませんでした。この研究によって、被曝線量の増加に伴うがんやがん以外の疾患リスクの上昇を放射線被曝による免疫学的加齢の亢進が惹起し得る可能性について初めて報告したことが評価されたものと思われます。これは、放影研の成人健康調査をご理解いただいた原爆被爆者の方々のご協力による調査の上に成り立ったものであることは言うまでもありません。今回の賞は代表して私がいいただきましたが、臨床研究部の皆様をはじめ、免疫に及ぼす放射線被曝の影響を長年にわたり研究されている楠 洋一郎先生と免疫学研究室の技術員の皆様、また免疫研究に新しい風を吹き込み、更に発展させて下さった部長の中地 敬先生など、多くの方々のお力添えがあったからこそと感謝いたしております。心よりお礼申し上げます。

今後も免疫学研究を進めるため努力したいと存じますので、皆様方のご指導ご鞭撻の程よろしくお願い申し上げます。

## 放射線と喫煙の健康影響に関するシンポジウム

広島・疫学部研究員 坂田 律

タバコの煙は多くの発がん性物質を含み、喫煙は肺がんや胃がんなど多くのがん罹患との関連が確認されてきた。また、世界の様々な地域における喫煙の死亡率への影響を見た調査からも、過去数十年、多くの集団において喫煙が早期死亡の最も重要な原因になっていることが知られている。このように健康に大きな影響を及ぼす喫煙は、放射線の健康影響を推定する上で考慮すべき因子と考えられる。また、日本人集団における喫煙の影響に関するこれまでの調査では、喫煙量を考慮すると、欧米諸国と比較して喫煙の健康影響は小さく、これが日本では他の国よりも幾分遅れて喫煙が広まったという事実を反映するものなのか、喫煙の影響を修飾する他の因子が存在するためなのか、明らかにされていない。

放影研がこれまでに行ってきた郵便調査や面接調査の中では、繰り返し喫煙に関する質問がなされている。それらの調査結果を利用した研究も複数行われてきたが、単独の調査の回答のみを利用したものが多く、同一の対象者から得られた複数の回答を利用した研究は行われていないなど、まだまだ、活用の可能性が残されている。

放影研の持つ喫煙状況に関するデータの更なる活用方法について議論を行う目的で、2008年3月10日、「放射線と喫煙の健康影響に関するシンポジウム」が広島研究所で開催された。シンポジウムには、長期的な喫煙が死亡率に及ぼす影響に関して世界中で実施された研究のうち、最も重要な研究の一つである英国の医師についての調査に携わっているオックスフォード大学臨床試験・疫学研究部門の Sarah Darby 先生および Paul McGale 先生、また

日本における喫煙の健康影響に関するコホート研究に数多く携わってこられた国立がんセンターがん対策情報センターの祖父江友孝先生が、外部研究機関から招かれた。

まず、Sarah Darby 先生から、50年間にわたる英国の医師の追跡研究における最新の解析結果が示された。疾患全体について、また疾患別に見た場合も、多くの疾患において喫煙が年齢別死亡率を増加させること、更に出生コホートにより喫煙者と非喫煙者との死亡リスクに違いがあることが観察され、19世紀後半生まれの集団に比べ、20世紀前半生まれの集団では喫煙者と非喫煙者の死亡率の差が大きくなっていること、50-64歳での禁煙でもその後の死亡リスクの低下に効果があることなどが報告された。

続いて児玉和紀主席研究員より、放影研コホートの紹介と寿命調査集団について今までに行われた幾つかの喫煙の健康影響に関する研究の結果、喫煙と放射線の交互作用を見た研究などの紹介がなされた。午前の部の締めくくりとして、祖父江先生より日本のがん死亡率の推移について、また、英国や米国で肺がん死亡率の低下が始まっており、日本の肺がん死亡率の低下は他の先進諸国に比べ遅れていること、日米のタバコ消費量の年次推移などが示された。続いて、欧米諸国と日本での喫煙に関連する肺がんリスクについての研究を比較し、日本人を対象とした研究では観察されたリスクが小さいことが示された。その原因として、喫煙量が少ないこと、非喫煙者の肺がんリスクが高いこと、他の生活習慣による影響修飾、遺伝的感受性が低いことなどが考えられ得ると紹介された。

午後の部では、放影研とオックスフォード大学のデータの詳細が示された。最初に放影研の持つ喫煙に関する情報についての説明が行われ、疫学部の Eric Grant 研究員から、今までに行われた郵便調査と面接調査のそれぞれの回答者数、複数回答している対象者の数、回答者の年齢分布、郵便調査で得られた喫煙以外の生活様式因子の種類などが報告され、続いて疫学部の坂田より、調査ごとの喫煙状況、喫煙本数などへの回答の分布を紹介し、それぞれの調査により質問形式が異なっている場合があるので解析に工夫が必要であることを説明した。次に



「放射線と喫煙の健康影響に関するシンポジウム」の参加者

McGale 先生から、英国医師の研究ではほぼ完全な追跡率を保っており、過去 5 回行われた郵便調査がいずれも 90% を超える回答率を得ていることなどが紹介された。

最後に、共同研究の将来計画についての討論が参加者全員により行われた。その中で、放影研の持つ喫煙情報を更に活用するために、オックスフォード大学の経験を利用した共同研究を行うことが必要であるとの合意がなされた。共同研究による成果は、放射線被曝リスク推定への喫煙情報の組み込みだけに限らず、英国医師の研究と同

じ解析を日本人集団に対し用いることにより、比較可能性が向上し、日本人集団における喫煙の公衆衛生への影響について有益な追加情報を発信することも期待できると考えられる。郵便調査と面接調査のデータは多くの対象者や職員の方々の協力から得られたものであり、そのデータは十分に活用する必要があると思う。

今回、喫煙データの利用について第一線の研究者の話聞くことができ、共同研究に携わる機会を与えていただいたことに感謝いたします。

## 放影研バイオインフォマティクス・シンポジウム

2008 年 3 月 24-25 日 広島研究所

統計部副主任研究員 Susan M. Geyer

大量のデータを生成できるハイスループット技術は、ゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクスなど、「オミクス」と呼ばれることが多く、現在の医学研究で広く用いられている。その結果、より正確な診断・予後予測モデルの作成や、細胞培養あるいは生体内での重要なシグナル伝達ネットワークの同定・特徴解析のための情報入手が可能になっている。しかし、これらの技術により研究者は、大量のノイズを含む同時に測定された膨大な数の変数から意味のある統計的・生物学的情報を抽出する、という大きな課題に直面している。これらの技術を用いると、一つの試料から、通常 1 回のマイクロアレイを行うだけで、数百、場合によっては数千の測定値が得られる。放影研はこれらの技術を用いて、放射線の影響のみならず他の生物学的研究課題を探求する素晴らしい機会に恵まれている。放影研には広島・長崎の原爆被爆者から提供された、事実上世界で他に類を見ない生物試料資源があるので、これらのオミクス技術の恩恵を享受できる特別な立場にある。数千人の対象者からそれぞれ複数の生物試料が収集されており、この分野における研究に今後も数多くの機会を提供する可能性がある。

高次元データを伴うこれらの複雑な新しい研究技術には、膨大な量のデータを効果的に管理・解析するツールが必要である。そこで、バイオインフォマティクスの分野ではこれらの問題に対処するため多くのツールが提供されており、コンピュータ生物学・システム生物学の研究によって、これらのデータを解析し、重要なパターンや関連を検出する新しい方法が得られている。

このシンポジウムの目的は、専門家を集めて、放影研で

のバイオインフォマティクスおよびバイオインフォマティクス全般に関する話し合いの場を提供することであった。このシンポジウムは、放影研の原爆被爆者コホートデータに適用可能な手法を探求するための第一段階と考えられ、それはまたバイオインフォマティクス研究全般にとってもメリットがあると思われる。このシンポジウムのもう一つの目的は、バイオインフォマティクスの専門家に放影研研究員を紹介し、放影研の資源および研究への理解を深めてもらい、将来の共同研究の可能性を模索することであった。

シンポジウム初日は、二つのセッションで構成された。すなわち、招待講演者によるバイオインフォマティクスに関する発表と、放影研の理事および部長による放影研各部の研究活動、ならびにバイオインフォマティクス研究やオミクス（ゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクスなど）研究から恩恵を受ける可能性のある、放影研の重要な研究分野に関する発表の二つである。招待講演者は、ハーバード大学の John Quackenbush 博士、メイヨ・クリニックの Peter Li 博士、東京医科歯科大学の水島博博士、京都大学の阿久津達也博士、理化学研究所ゲノム科学総合研究センターの小島俊男博士など、日米のバイオインフォマティクスの第一人者たちであった。各演者はバイオインフォマティクスの様々な分野に関して興味深く示唆に富んだ発表を行った。招待講演者たちの研究に関するアイデアや関心について発表が行われた後、放影研理事および部長が、放影研の研究や資源の様々な特徴について発表を行った。それを受けて、それまでに発表された研究やアイデアの応用の可能性について議論が行われた。

シンポジウムの2日目には、招待講演者、放影研理事、また放影研の各部から多くの研究員が参加して円卓会議が開かれ、関心のある研究ならびに必要な資源に焦点を当てた話し合いが行われた。放影研がバイオインフォマティクス研究をより効果的に利用するため、具体的な課題も特定された。

今回のバイオインフォマティクス・シンポジウムの成果として、バイオインフォマティクスおよびバイオインフォマティクスとゲノミクスやプロテオミクスなど高次元データ技術とのかかわりに関する放影研研究員の知識が深まった。バイオインフォマティクスの専門家と話し合うことで、放影研の研究指導者たちはこの分野を放影研の研究に組み入れるに当たって取るべき措置と今後直面するであろう課題を特定することができた。招待講演者たちもまた、放影研で行われている興味深い研究について聞くことで得るものがあり、事実上他に類を見ない放影研の生物資源とそれから得られる機会に感銘を受けたことと思う。最終的に、このシンポジウムはバイオインフォマティクスおよびコンピュータ生物学の研究を放影研で本格的に実施することの可能性を探る重要な第一歩であっ

たと思われる。

最後に、最も重要なことであるが、豊富な情報に基づく興味深い発表を行い、話し合いに参加して大いに貢献していただいた放影研の指導者や研究員など、このシンポジウムの開催にご尽力くださった方々に心からのお礼を述べたい。また、シンポジウムの開催準備に不可欠であった統計部、事務局、情報技術部の職員にも感謝したい。



広島研究所で開催された「放影研バイオインフォマティクス・シンポジウム」

## 原爆被爆者の成人甲状腺乳頭がんにおける特徴的遺伝子変異： 染色体再配列対点突然変異

濱谷清裕<sup>a</sup> 伊藤玲子<sup>a</sup> 多賀正尊<sup>a</sup> John Cologne<sup>b</sup> 江口英孝<sup>c</sup> 林 雄三<sup>d</sup>  
中地 敬<sup>a</sup>

放影研 <sup>a</sup>放射線生物学／分子疫学部、<sup>b</sup>統計部 <sup>c</sup>埼玉医科大学国際医療センター  
トランスレーショナルリサーチセンター <sup>d</sup>介護老人保険施設陽だまり

### 緒言

甲状腺がんは、電離放射線被曝との関連が最も強いがんの一つである。原爆被爆者における甲状腺乳頭がんの過剰相対リスクは 1 Gy 当たり 1.2 で、被曝線量に比例して増加することが見いだされている。<sup>1</sup> その組織型は一般日本人集団と同様に典型的乳頭がんが多く、大きな違いは見られない。チェルノブイリ事故後の小児甲状腺乳頭がんにおいて高頻度で見られた充実亜型は原爆被爆者では全く見られなかった。<sup>2,3</sup> しかしながら、放射線被曝が甲状腺がんの発生にどのような影響を及ぼすのかという分子機構はいまだに明らかにされていない。

甲状腺乳頭がんでは、MAP キナーゼ伝達経路の恒常的活性化を引き起こす遺伝子変異が頻繁に観察される。これらの遺伝子変異は、互いに排他的に重複することなく起こり、*RET* および *NTRK1* (neurotrophic tyrosine kinase receptor 1) 遺伝子の再配列ならびに *RAS* および *BRAF* 遺伝子の点突然変異などが含まれる。<sup>4-6</sup>

甲状腺乳頭がんにおいて *RET* 原がん遺伝子は、再配列によって *RET* TK 領域と他の遺伝子の 5' 末端配列が結合することにより活性化することが知られている。その結果、総称的に *RET/PTCs* と表現される一連の形質転換能を有するキメラがん遺伝子が作り出される。現在まで、少なくとも 12 種類の *RET* 遺伝子の再配列型が同定されており、その中でも *RET/PTC1* および *RET/PTC3* が一般的に最もよく観察される。<sup>7</sup> 小児甲状腺乳頭がんでは、放射線被曝の有無にかかわらず *RET/PTC* 再配列が最も一般的に見られる。<sup>8,9</sup> 1986 年のチェルノブイリ原発事故により汚染された地域の子供に発生した比較的潜伏期間の短い甲状腺乳頭がんにおいては、*RET/PTC* 再配列、特に *RET/PTC3* が高頻度に生じていることが報告された。これらの早発性甲状腺乳頭がんでは充実亜型や濾胞亜型が極めて高い頻度で見られた。チェルノブイリ汚染地区の子供たちでは、*RET/PTC3* は充実亜型で被曝後の潜伏期間が短いがんに関

連性が強いという傾向が見られた。<sup>9,10</sup>

他方、*RET/PTC* 再配列の頻度は 2.6% から 70% と地理的に異なる地域で広範囲な違いが見られるが、日本の一般成人集団ではその典型的頻度はおよそ 10-40% のようである。<sup>11-13</sup> 医療放射線被曝 (外部被曝) 歴のある成人甲状腺乳頭がんでは *RET/PTC* 再配列、特に *RET/PTC1* が放射線被曝歴のない患者に比べて高頻度に観察されるという報告があるが、<sup>14</sup> 一方、否定的な報告もある。<sup>15</sup> 興味あることに、*in vitro* あるいは *scid* マウスへの移植組織片を用いた *in vivo* 照射実験により、ヒト甲状腺細胞に *RET/PTC1* 再配列が誘導されることが見いだされた。更に、*in vivo* での照射 (50 Gy) 後 2 カ月間、再配列型 *RET* が恒常的に発現されることが観察された。<sup>16</sup> これらの結果は、原爆被爆者における放射線関連甲状腺乳頭がんの発生に再配列を介した *RET* がん遺伝子の活性化が重要な役割を果たすかもしれないという考えを支持する。

最近、放射線被曝歴のない成人集団における甲状腺乳頭がんでは、*BRAF*<sup>V600E</sup> 点突然変異が 29% から 83% という高い頻度で検出されている。<sup>17</sup> また、この遺伝子変異は甲状腺微小乳頭がんにおいても検出される。これらの知見より、*BRAF* 変異は成人甲状腺乳頭がんの初期段階にかかわる重要な分子事象であることが示唆される。*BRAF*<sup>V600E</sup> 点突然変異と放射線被曝の関係は、そのほとんどがチェルノブイリ小児甲状腺乳頭がんにおいて研究された。このような甲状腺乳頭がんにおいては、*BRAF*<sup>V600E</sup> 点突然変異の頻度は非常に低い (範囲：0-12%) と報告された。<sup>18-22</sup> しかしながら、*BRAF*<sup>V600E</sup> 点突然変異の頻度は放射線被曝歴とは関係のない小児甲状腺乳頭がんにおいてもとと低かった (範囲：0-6%)。<sup>18,19,22</sup>

放射線被曝と甲状腺乳頭発がんとの関連に関するメカニズムを明らかにするために、我々は、原爆被爆者の成人甲状腺乳頭がんにおいてどのような型の遺伝子変異、例えば染色体再配列あるいは点突然変異が優先的に生じるの

か同定を行った。甲状腺乳頭がんの主要な初期事象が *RET/PTC* 再配列あるいは *BRAF* 突然変異であり、それらは互いに排他的様式で生じるようであるので、この目的のために、我々は原爆被爆者の成人甲状腺乳頭がん 71 症例について *RET/PTC* 再配列および *BRAF*<sup>V600E</sup> 点突然変異を解析した。

材料と方法

研究対象者および組織試料

本研究の対象は、広島・長崎の原爆被爆者でこのがんを発症した放射線被曝者 (50 例) と非被曝者 (21 例) の成人甲状腺乳頭がん 71 症例であった。解析には、1956 年から 1993 年の間に外科切除されたホルマリン固定、パラフィン包埋甲状腺乳頭がん組織を用いた。この研究は放射線影響研究所の人権擁護調査委員会ならびに遺伝子研究に関する倫理委員会の承認の下に行われている。

DNA および cDNA の調整

以前記述したように、マイクロダイセクション後、がん部、非がん部より RNA および DNA を High Pure RNA パラフィンキット (ロッシュダイアグノスティック、ドイツ、マンハイム) および QIAamp DNA マイクロキット (キアゲン、ドイツ、ヒルデン) を用いてそれぞれ抽出した。<sup>23,24</sup> cDNA 合成 (逆転写 [RT] 反応) は、以前記述したように 100 ng の全 RNA を鋳型にランダムプライマー (9 mer) を用いて行った。<sup>23</sup>

*RET/PTC* 再配列および *BRAF*<sup>V600E</sup> 突然変異の検出

*RET/PTC1* および *RET/PTC3* の解析は、以前記述したように融合点を挟んだプライマーで RT-PCR を行い、得ら

れたフラグメントを *Bam*HI 消化することにより行った。<sup>25</sup> *RET/PTC1* および *RET/PTC3* 以外の *RET* 再配列型は改良型 5' RACE 法により同定した。コドン 600 番目のアミノ酸バリンのグルタミン酸への置換 (*BRAF*<sup>V600E</sup>) を引き起こす *BRAF* 遺伝子点突然変異は、以前記述したように *Tsp*R I (ニューイングランドバイオラボ、米国マサチューセッツ州ビバリー) を用いた制限酵素断片長多型 (RFLP) および直接塩基決定により解析した。<sup>24</sup>

統計解析

2 群間における連続変数のノンパラメトリックな比較はマン-ホイットニー U 検定を用いた。カテゴリー化した変数の比較はフィッシャーの正確検定を用いた。ノンパラメトリックなトレンド解析にはコクラン-アーミテージ検定を用いた。統計解析は SPSS ソフトウェア (ver. 12.0) を用いて行った。

結果

被曝者と非被曝者の間で病理・疫学的特徴について統計的に有意な差は見られなかった (表 1)。被曝患者 50 症例では、*RET/PTC1* のみを持つ患者 8 症例および *RET/PTC1* と *RET/PTC3* 両方を持つ患者 1 症例に加えて、まれな *RET/PTC8* ならびに新規の型の *RET/PTC* 再配列 (*RET/PTCX*) が、高線量放射線を被曝した原爆被爆者 (それぞれ 1.5 Gy および 2 Gy) にそれぞれ検出された。RT-PCR によって確認された *RET/PTCX* の発現を図 1 に示した。表 2 に示すように、被曝患者における *RET/PTC* 再配列の頻度は非被曝患者に比べ高かったが、その差は統計的に有意ではなかった (P = 0.09)。一方、被曝患者における *BRAF*<sup>V600E</sup> 突然変異の頻度は非被曝患者に比べ低い傾

表 1. 放射線被曝の有無による研究対象者の病理・疫学的特徴

|                     |               | 寿命調査集団†                 |                 | P   |
|---------------------|---------------|-------------------------|-----------------|-----|
|                     |               | 被曝群 (線量 > 0 mGy) (n=50) | 非被曝群 (n=21)     |     |
| 性別                  | 男 (n)         | 6                       | 2               | 1   |
|                     | 女 (n)         | 44                      | 19              |     |
| 組織亜型                | 典型的乳頭がん (n)   | 47                      | 21              | 0.6 |
|                     | 濾胞亜型 (n)      | 3                       | 0               |     |
| 被曝時年齢中央値 (歳)        | (範囲)          | 22<br>1-47              | 22<br>0-52      | 0.3 |
|                     | 診断時年齢中央値 (歳)  | (範囲)                    | 50<br>18-89     |     |
| 被曝から診断時までの期間中央値 (年) | (範囲)          | 24<br>11-46             | -               | -   |
|                     | 放射線量中央値 (mGy) | (範囲)                    | 203<br>0.4-2758 | -   |

† 寿命調査集団：広島・長崎の原爆被爆者 (非被曝対象者を含む) 120,000 人

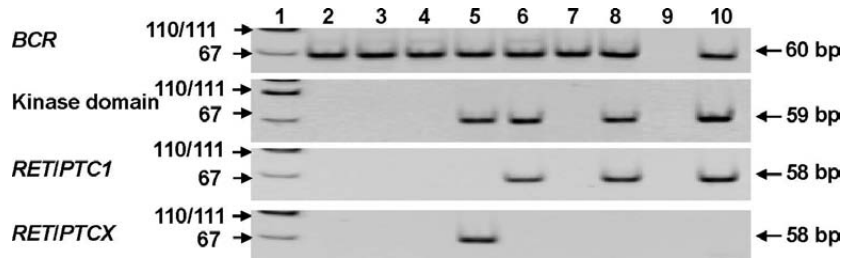


図 1. 原爆被爆者の甲状腺乳頭がんにおける *RET/PTC* 再配列の発現。レーン 2-8 は原爆被爆者の甲状腺乳頭がん試料より抽出した RNA の RT-PCR 産物を示す。レーン 2、3、4、および 7 は *RET* TK 領域の発現が検出されなかった。レーン 5 は新規 *RET/PTC* (*RET/PTCX*) 再配列、レーン 6 および 8 は *RET/PTC1*、レーン 9 は H<sub>2</sub>O (ネガティブコントロール)、レーン 10 は *RET/PTC1* を有する細胞株 TPC1。レーン 1 は DNA サイズマーカーである pUC19 の *MspI* 消化産物。

表 2. 放射線被曝の有無による *RET/PTC* 再配列および *BRAF* 変異の頻度

|                                 |        | 寿命調査集団                  |             | P    |
|---------------------------------|--------|-------------------------|-------------|------|
|                                 |        | 被曝群 (線量 ≥ 0 mGy) (n=50) | 非被曝群 (n=21) |      |
| <i>RET/PTC</i> 再配列              | 無 (n)  | 39                      | 20          | 0.09 |
|                                 | 有 (n)  | 11                      | 1           |      |
|                                 | 頻度 (%) | 22                      | 5           |      |
| <i>BRAF</i> <sup>V600E</sup> 変異 | 無 (n)  | 22                      | 4           | 0.06 |
|                                 | 有 (n)  | 28                      | 17          |      |
|                                 | 頻度 (%) | 56                      | 81          |      |

向が認められた (P = 0.06)。

被曝甲状腺乳頭がん 50 症例中、*RET/PTC* 再配列と *BRAF* 点突然変異を同時に有する症例は一例もなく、これらが排他的に起こっていることが示唆された。そこで、*RET/PTC* 再配列を有する 11 症例、*BRAF* 遺伝子の点突然変異を有する 28 症例、およびいずれの変異も有さない 11 症例の 3 群を線量の 3 分位によって分け、*RET/PTC* 再配列と *BRAF*<sup>V600E</sup> 突然変異および放射線量との関連を調べた。*RET/PTC* 再配列は放射線量が増加するに伴い、より頻繁に見いだされた (P = 0.002、図 2)。一方、*BRAF* 点突然変異の頻度は放射線量と共に有意に減少した (P = 0.00006、図 2)。更に、野生型の *RET* および *BRAF* を持つ甲状腺乳頭がん患者は放射線量が高くなるに従い、その頻度が増加する傾向が見られた (P = 0.08、図 2)。

*RET/PTC* 再配列および *BRAF*<sup>V600E</sup> 突然変異について放射線被曝からの時間の観点より更に解析を行った (図 3)。*BRAF*<sup>V600E</sup> 突然変異は被曝からの時間が長くなるに従い有意に増加した。一方、野生型の *RET* および *BRAF* を持つ甲状腺乳頭がんの未同定の遺伝子変異は、被曝からの時間が長くなるに従い劇的に減少した。それにひきかえ、*RET/PTC* 再配列は被曝から約 22 年後にピークを示した。

これらの結果より、*RET/PTC* 再配列を有する症例は *BRAF* 点突然変異を有する症例に比べ、被曝後より早く発症することが示された。

次に、診断時年齢および被曝時年齢について *RET/PTC* 再配列を有する甲状腺乳頭がん 11 症例と *BRAF*<sup>V600E</sup> 突然変異を有する 28 症例を比較検討した。図 4 に示すように、*RET/PTC* 再配列を有する症例の診断時年齢は、*BRAF* 突然変異を有する症例に比べ有意に若かった (P = 0.005、図 4)。更に、*RET/PTC* 再配列を有する症例の被曝時年齢は *BRAF* 突然変異を有する症例に比べて若い傾向が見られた (P = 0.06、図 4)。

考 察

甲状腺乳頭発がんにおいては、MAP キナーゼ伝達経路の恒常的活性化、すなわち受容体型タイロシキナーゼ遺伝子である *RET* および *NTRK1* の再配列あるいは *RAS* および *BRAF* がん遺伝子の突然変異が形質転換には必要なのである。<sup>26</sup> 最近、*in vitro* および *in vivo* の実験により *RET/PTC-RAS-BRAF-MAPK* 経路が甲状腺の腫瘍化に必要であることが示された。<sup>27-29</sup> 興味あることに、MAP キナーゼ伝達経路におけるこれらの遺伝子変異は互いに

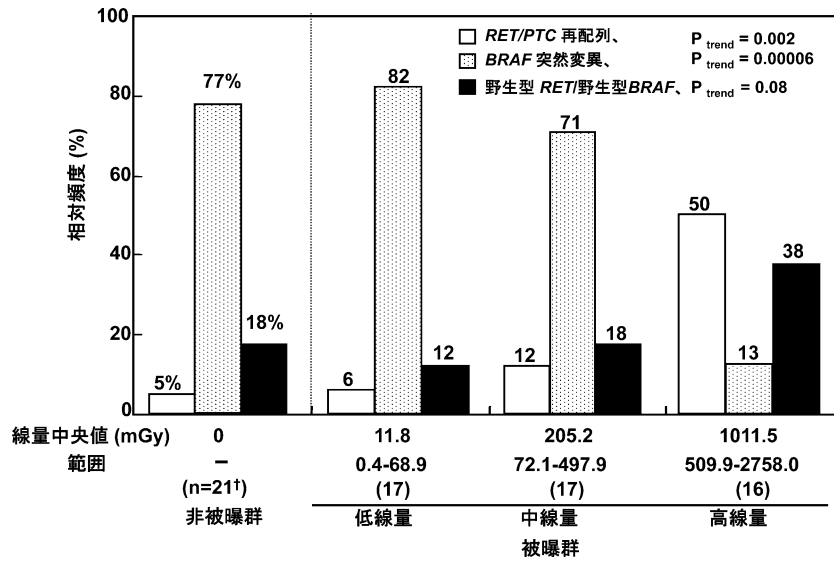


図 2. 放射線被曝レベル（非被曝と線量の三分位）によってグループ化された甲状腺乳頭がん患者における RET/PTC および BRAF<sup>V600E</sup> の相対頻度。被曝甲状腺乳頭がん患者を線量の三分位で 3 群に分けた。†非被曝群の 1 症例は RET/PTC および BRAF<sup>V600E</sup> 両方を有していたので、非被曝群における遺伝子の相対頻度は遺伝子変異の数を 22 として計算した。白色、点付き、および黒色の棒グラフは、RET/PTC 再配列を持つ、BRAF<sup>V600E</sup> 突然変異を持つ、および他の未同定の変異を持つ甲状腺乳頭がんをそれぞれ示す。

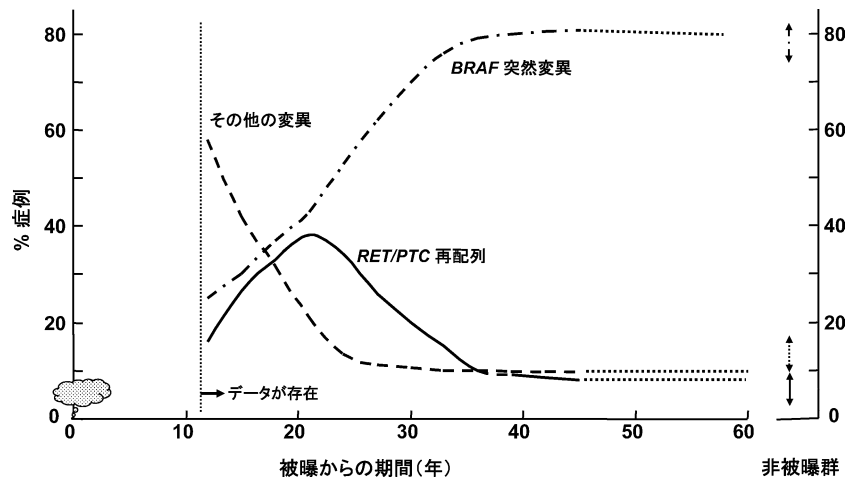


図 3. 放射線被曝からの期間（年）に伴って原爆被曝者の成人甲状腺乳頭がんにおける遺伝子変異型の頻度が変化する概略図。

排他的に起こることが報告されている。すなわち、BRAF 突然変異、RAS 突然変異および RET/PTC 再配列の中の一つの事象<sup>4,5,20</sup> あるいは BRAF 突然変異、RET/PTC 再配列および NTRK1 再配列の中の一つの事象<sup>6</sup> が単独で生じることが報告されており、このことは一つのこのような遺伝子変異が甲状腺乳頭がんの発生における重要な初期事象であることを示している。更に、最近同定された AKAP9-

BRAF 再配列は放射線関連甲状腺乳頭がんにおいて BRAF 点突然変異と同時に存在することはなかった。<sup>21</sup> これらのデータは、MAP キナーゼ伝達経路における単一の遺伝子変化によって甲状腺細胞の形質転換および腫瘍化が十分に引き起こされることを示唆している。

本研究において、RET/PTC 再配列を持つ甲状腺乳頭がんの病理・疫学的特徴、特に放射線に関連した特徴は



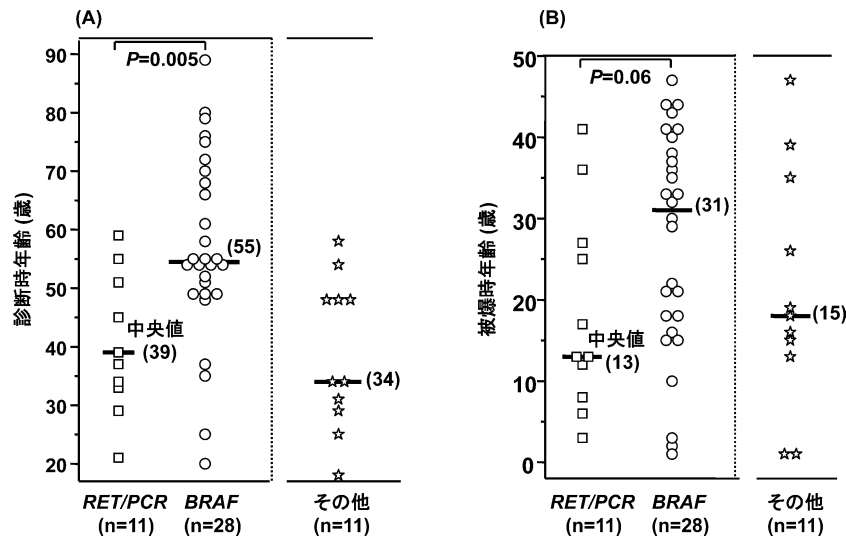


図 4. 遺伝子変異の有無による診断時年齢 (A) および被曝時年齢 (B) の比較。四角と丸は *RET/PTC* 再配列および *BRAF*<sup>V600E</sup> 突然変異をそれぞれ示す。星印は野生型 *RET* および *BRAF* を有する甲状腺乳頭がんを示す。

*BRAF*<sup>V600E</sup> 突然変異のそれと明確に対照を成した。本研究において 21 例の非被曝甲状腺乳頭がん患者のうち 17 例 (81%) および 1 例 (5%) がそれぞれ *BRAF*<sup>V600E</sup> 突然変異および *RET/PTC* 再配列を有し、この値は被曝歴のない日本の一般集団の成人甲状腺乳頭がんのデータと一致している。<sup>12,17,30-32</sup> この点に留意して、我々は初めて *RET/PTC* 再配列の頻度は放射線量が高くなるに従い有意に増加することを示した。逆に、*BRAF*<sup>V600E</sup> 突然変異は高線量に被曝した症例ではその頻度が有意に減少した。更に、*RET/PTC* 再配列を持つ甲状腺乳頭がん患者は *BRAF* 点突然変異を持つがん患者より被曝後早期に発症した。以上のことより、*BRAF*<sup>V600E</sup> 突然変異ではなく、*RET/PTC* 再配列が放射線関連成人甲状腺乳頭がんと緊密に関連していることが示唆された。更に、これらの結果は、放射線によって基本的な発がん経路が変化することはないが、特定の事象が優先的に引き起こされることを示唆している。例えば、甲状腺乳頭発がんの初期段階において *RET/PTC* が優先的に引き起こされるように。

図 2 および 3 より、*RET/PTC* 再配列以外の遺伝子変異が放射線甲状腺発がんに関与する分子機構も存在するこ

とが示唆された。すなわち、*RET/PTC* 再配列と *BRAF*<sup>V600E</sup> 突然変異以外の未同定の遺伝子変異は放射線量が高くなるに従い、その頻度が増加する傾向が見られた。*RET/PTC* 再配列は放射線被曝後 20 年から 30 年にピークがあり、被曝後 20 年以下では比較的その頻度は低いのにに対し、未同定の遺伝子変異は 53% の高値を示した。非被曝の甲状腺乳頭がんの 82% を、そして日本の一般集団の甲状腺乳頭がんの 60-70% を *RET/PTC* と *BRAF*<sup>V600E</sup> 突然変異で占めており、<sup>12,17,30-32</sup> 従って被曝後 20 年以下の未同定の遺伝子変異の多さは放射線に起因すると考えられる。このまだ同定されていない機構は *RET/PTC* を有する甲状腺乳頭がんよりも、被曝後より早く発症した放射線関連甲状腺乳頭がんに関与しているのかもしれない。図 5 に原爆被曝者における放射線関連甲状腺乳頭がんの発生に関する我々の仮説をまとめている。

我々の分子腫瘍学研究が放射線甲状腺発がんの機構を理解するのに貢献するだけでなく、原爆被曝者における甲状腺乳頭がんの「分子事象に基づいたリスク評価」、例えば *RET/PTC* 再配列を有する甲状腺乳頭がんの放射線によるリスク評価につながることを期待する。

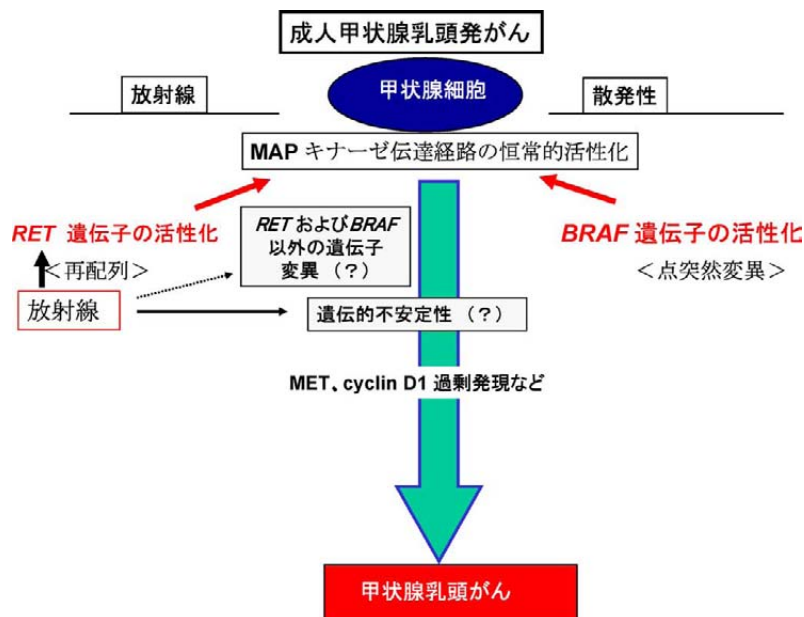


図 5. 原爆被爆者における放射線関連甲状腺乳頭がんの発生の仮説の概要

参考文献

1. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958–1987. *Radiat Res* 137:S17-67, 1994.
2. Takeichi N, Ezaki H, Dohi K. A review of forty-five years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. Thyroid cancer: reports up to date and a review. *J Radiat Res (Tokyo)* 32(Suppl):180-8, 1991.
3. Nikiforov YE, Gnepp DR. Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster. *Cancer* 74:748-66, 1994.
4. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, et al. High prevalence of *BRAF* mutations in thyroid cancer: Genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 63:1454-7, 2003.
5. Soares P, Trovisco V, Rocha AS, et al. BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogene* 22:4578-80, 2003.
6. Frattini M, Ferrario C, Bressan P, et al. Alternative mutations of *BRAF*, *RET* and *NTRK1* are associated with similar but distinct gene expression patterns in papillary thyroid cancer. *Oncogene* 23:7436-40, 2004.
7. Ciampi R, Giordano TJ, Wikenheiser-Brokamp K, et al. HOOK3-RET: A novel type of *RET/PTC* rearrangement in papillary thyroid carcinoma. *Endocr-Relat Cancer* 14:445-52, 2007.
8. Ciampi R, Nikiforov YE. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis. *Endocrinol* 148:936-41, 2007.
9. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, et al. Distinct pattern of *ret* oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res* 57:1690-4, 1997.
10. Rabes HM, Demidchik EP, Sidorow JD, et al. Pattern of radiation-induced *RET* and *NTRK1* rearrangements in 191 post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas: Biological, phenotypic, and clinical implications. *Clin Cancer Res* 6:1093-103, 2000.
11. Tallini G, Asa SL. RET oncogene activation in papillary thyroid carcinoma. *Adv Anat Pathol* 8:345-54, 2001.
12. Suárez HG. Genetic alterations in human epithelial thyroid tumors. *Clin Endocrinol* 48:531-46, 1998.

13. Chu EL, Wu WM, Tran KT, et al. Prevalence and distribution of *ret/ptc* 1, 2, and 3 in papillary thyroid carcinoma in New Caledonia and Australia. *J Clin Endocrinol Metabol* 85:2733-9, 2000.
14. Bounacer A, Wicker R, Caillou B, et al. High prevalence of activating *ret* proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. *Oncogene* 15:1263-73, 1997.
15. Elisei R, Romei C, Vorontsova T, et al. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: Studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. *J Clin Endocrinol Metabol* 86:3211-6, 2001.
16. Mizuno T, Iwamoto KS, Kyoizumi S, et al. Preferential induction of RET/PTC1 rearrangement by X-ray irradiation. *Oncogene* 19:438-43, 2000.
17. Xing M. *BRAF* mutation in thyroid cancer. *Endocr-Relat Cancer* 12:245-62, 2005.
18. Kumagai A, Namba H, Saenko VA, et al. Low frequency of *BRAF*<sup>T1796A</sup> mutations in childhood thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metabol* 89:4280-4, 2004.
19. Lima J, Trovisco V, Soares P, et al. *BRAF* mutations are not a major event in post-Chernobyl childhood thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metabol* 89:4267-71, 2004.
20. Nikiforova MN, Ciampi R, Salvatore G, et al. Low prevalence of *BRAF* mutations in radiation-induced thyroid tumors in contrast to sporadic papillary carcinomas. *Cancer Lett* 209:1-6, 2004.
21. Ciampi R, Knauf JA, Kerler R, et al. Oncogenic *AKAP9-BRAF* fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. *J Clin Invest* 115:94-101, 2005.
22. Powell N, Jeremiah S, Morishita M, et al. Frequency of *BRAF* T1796A mutation in papillary thyroid carcinoma relates to age of patient at diagnosis and not to radiation exposure. *J Pathol* 205:558-64, 2005.
23. Hamatani K, Eguchi H, Takahashi K, et al. Improved RT-PCR amplification for molecular analyses with long-term preserved formalin-fixed, paraffin-embedded tissue specimens. *J Histochem Cytochem* 54:773-80, 2006.
24. Takahashi K, Eguchi H, Arihiro K, et al. The presence of *BRAF* point mutation in adult papillary thyroid carcinomas from atomic bomb survivors correlates with radiation dose. *Mol Carcinogenesis* 46:242-8, 2007.
25. Hamatani K, Eguchi H, Ito R, et al. RET/PTC rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose. *Cancer Res* 68: 7176-82, 2008.
26. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nature Rev Cancer* 6: 292-306, 2006.
27. Melillo RM, Castellone MD, Guarino V, et al. The RET/PTC-RAS-BRAF linear signaling cascade mediates the motile and mitogenic phenotype of thyroid cancer cells. *J Clin Invest* 115:1068-81, 2005.
28. Mitsutake N, Miyagishi M, Mitsutake S, et al. *BRAF* mediates RET/PTC-induced mitogen-activated protein kinase activation in thyroid cells: Functional support for requirement of the RET/PTC-RAS-BRAF pathway in papillary thyroid carcinogenesis. *Endocrinology* 147:1014-9, 2006.
29. Ouyang B, Knauf JA, Smith EP, et al. Inhibitors of RAF kinase activity block growth of thyroid cancer cells with *RET/PTC* or *BRAF* mutations *in vitro* and *in vivo*. *Clin Cancer Res* 12:1785-93, 2006.
30. Motomura T, Nikiforov YE, Namba H, et al. *Ret* rearrangements in Japanese pediatric and adult papillary thyroid cancers. *Thyroid* 8:485-9, 1998.
31. Kitamura Y, Minobe K, Nakata T, et al. *Ret/PTC3* is the most frequent form of gene rearrangement in papillary thyroid carcinomas in Japan. *J Hum Genet* 44:96-102, 1999.
32. Kumagai A, Namba H, Akanov Z, et al. Clinical implications of pre-operative rapid *BRAF* analysis for papillary thyroid cancer. *Endocrine J* 54:399-405, 2007.

## 海外被爆者健診の始まり

元研究担当理事補 阿波章夫

広島・長崎の専門医による在米被爆者健診が始まってから既に30年以上が経つが、それまでの経緯について知る人は多くないと思われる。この医学プロジェクト開始以前の二つのエピソードについて、私の記憶する限りをここに記録し、後日の資料となれば、と念願する。

### エピソード 1

1960年春から2年間(当時は北海道大学大学院に在籍していたが)、私はアメリカ留学を体験した。留学先はテキサス大学医学部ガルヴェストン分校解剖学部にある組織培養研究室(主任教授: Charles Marc Pomerat 博士)で、組織培養法による染色体研究がテーマであった。私のボス Pomerat 先生は組織培養に関する研究では当時のアメリカにおいては第一人者であった。生きたままの培養細胞を顕微鏡装置で撮影し、細胞の形態や活動の研究に関しては他の追随を許さないものであった。先生はまた、米国組織培養学会創設メンバーの一人であり、組織培養学会長も務められた経歴もある。残念ながら、ガルヴェストンの生活はわずか3カ月余りで終わった。その理由は、Pomerat 先生は医学部長と反りが会わなかったため、と聞かされた。

Pomerat 先生は新しい研究室を探した結果、彼の教え子の尽力により、彼が在籍するカリフォルニア州パサディナにある Pasadena Foundation for Medical Research (パサディナ医学研究所、以下 PFMR と略称)に移ることになった。1960年7月4日、米国独立記念日の出来事であった。ラボラトリーの諸設備がすべて PFMR に陸送され、私も恩師に従ってパサディナに移った。それ以降1962年3月末までの1年9カ月間、私は PFMR で研究生活を続けた。

パサディナはロサンゼルス(以下、LA と略称)の北東約20キロメートルにあり、市の北には天文台で有名なマウント・ウィルソンがある。その当時、スパニッシュ風の美しい建物が多いパサディナはカリフォルニアの億万長者の住む土地として有名であった。PFMR もこれら長者たちの拠金の一部によって運営される余禄があった。このように豊かな土地柄ゆえに、パサディナは文化・芸術の諸設備が整備された美しい小都市として知られた。元旦にはメイン・ストリート(Colorado Boulevard)で Rose Parade とする年中行事が催された。バラで飾り立て、美女

たちを乗せた山車が何台もパレードした。そして、その後はカレッジ・フットボールが Rose Bowl で行われ、ファンを熱狂させた。

その反面、LA 都心部における過度のモータリゼーションによって生じたスモッグは海からの南西風に乗ってパサディナ盆地に流れてくるために、空気は汚染され、いつもどんよりとした太陽しか見えなかった。因みに、スモッグという言葉は煙=排気ガス(smoke)と霧(fog)との合成語であり、この地帯で使われ始めた言葉でもある。今は誰もが知っている公害のシンボリックな用語となっている。

PFMR の医学界および社会に対する学術的な貢献として、毎年夏約1週間に及ぶ「組織培養研修コース」が催された。Pomerat 先生自身は優れた教育者であり、その講義ぶりは実に分かりやすかった。加えて、趣味の水彩画が実に巧みで、黒板に描く様々な生物医学的なイラストレーションは実に見事であった。先生を慕って日本各地から沢山の留学生が集まってきた。私以外にも日本人研究者(私の同門生二人)が留学していた。

1961年夏の組織培養研修コースは、スタッフやスペースの関係もあり、8名程の受講者が参加した。研修は組織培養のイロハからマン・ツー・マン方式で行われた。私は培養細胞を用いた染色体研究法を受け持った。この研修コースに本文の主人公が参加していた。

研修生の名は野口恒富さんである(Dr. Thomas Noguchi。以下、野口さんと略称する)。野口さんは昭和2年(1927年)1月4日生まれで、学年では私より8年上である。氏は勤勉で大変な努力家であり、日本医科大学卒業後に単身渡米して更に医学(病理学、解剖学)を修められた。野口夫人は日系米人であった。1961年夏の PFMR 研修コース当時の野口さんは LA の Loma Linda University の病理解剖学研究者と、LA County 検視局の司法解剖医も兼務されていた。研修時に野口さんは私の下手な英語による説明をしばしば助けてくれた。これを機会に、私たち PFMR 留学日本人メンバーと野口さんとの公私にわたる付き合いが始まった。野口さんからはアメリカを教わった。これで私の米国への視野が広げられ、私の留学生活に被益するところ大であった。

後日談だが、私が1962年に帰国後、野口さんを「時の人」にするような大きな事件が次々と起こり、世界中の注目を浴びた。その最初の事件は、1962年8月のハリウッ



1961年夏に行われたバサディナ医学研究所の第1回組織培養研修コースの参加者。後列左から4人目がトーマス野口博士

ド・スター、マリリン・モンローの自殺である。野口さんは司法解剖執刀者であったことから、全米中の注目を浴びた。彼を更に有名にした第二の事件は1968年7月にLAで起こった、当時の民主党大統領候補であり、故ジョン・ケネディの実弟であったロバート・ケネディ氏の暗殺事件であった。この時も、郡検視官であった野口さんが検視担当責任者であり、その一挙手一投足が注目された。これらの事件前後にも数多くのハリウッド・スターの死亡に際して、検視を手掛けたことから、イギリスの報道関係者から「スターの検視官」と渾名された。1982年にLA郡検視官の職を辞した後も、病理・解剖学者としての活躍はめざましく、アメリカ西海岸の名門大学であるカリフォルニア大学LA分校(UCLA)や南加大学(USC)の病理学教授などを務められ、1999年に現役を引退されて、有終の美を飾った。

## エピソード 2

1975年11月30日から3日間、サンフランシスコ近郊の風光明媚なPacific Groveにおいて「自動分析装置による染色体異常の解析」という国際シンポジウムが開催され、私はそれに招待された。オーガナイザーは放射線影響研究所(放影研)の元副理事長・研究担当理事を務められたDr. Mortimer Mendelsohnであった。私は「広島・長崎原爆被爆者に残存する染色体異常の種類と出現頻度-放射線量との関連性」について発表した。発表を無事に終えた後、古巣のバサディナに立ち寄った。13年半振りの里帰りであった。当時のPFMRには私の大学2年先輩の大貫泰氏と、同期の沖垣達氏がパーマネント・スタッフとして在籍していた。加えて、私が居た当時のスタッフも数多く在籍していたので、和やかな雰囲気での再訪となった。12月4日の午後、PFMRのセミナーにおいて、上述の国際学会とほぼ同じ内容の話題を提供した。たまたま、

地元新聞社Pasadena Independence Star News紙がこのセミナーについて写真入りで詳細に配信した。

私がバサディナから帰国して間もない頃、一通の航空便が私の手元に届いた。差出人は据石カツ(正しくは「和江」という方であった。和紙に筆で書かれた達筆な文章であった。手紙の要点のみを以下に記す。

先日、バサディナ・インディペンデンス・スター・ニュースを読み、被爆者とその子供たちに対する追跡健康調査についての原爆傷害調査委員会(ABCC)と放影研における最新の知見を知りました。私は広島で被爆しましたが、現在はLAに住んでいます。原爆放射線に起因する健康障害という不安があっても、広島・長崎の被爆者のように定期的に健康診断を受けるわけにはいきません。当地には原爆について詳しく知る医師は少なく、医師の診断を受けても「健康に対する不安は心理的なものではないのか？」でいつも終わってしまいます。しかもこちらの医療費は非常に高価なので、いつも安易に診断を受けるわけにはいきません。私たちLA在住被爆者の会のメンバーにとって最大の悩みはこの一事に尽きます。私たちの懸念を解決する方法はないのでしょうか。

この切々たる訴えを手にした時、私は返答に迷った。何の具体的な解決策も思い浮かばなかった。私はPFMRの友に便りを書き、彼から野口さんのような在米医学関係者の方々にこの件を相談してもらえないものか、といった内容だったように記憶する。据石さんにも同じような文面の返信を送った。それ以後、据石さんとは何度か航空便のやり取りがあった。据石さんからの手紙にはその後の進展が記されていたように思うが、記憶は定かではない。当時の私は実に多忙であったために、据石さんには何の手助けもできないままであった。弁明になるが、当時はABCCから放影研に組織が変わったばかりであり、放影研最初の新年度予算原案作りなどに忙殺されていたからだ。

年を越えて翌1976年7月のこと、LAから野口さんと据石和江さんが広島を訪問され、放影研にも立ち寄られた。これが据石さんとの最初の対面であったが、私には既に何度か会ったように思われた。お二人は広島県の市および医師会の関係者を訪問し、在米被爆者の健診について精力的に活動された、と聞く。加えて広島側各方面関係者の懸命な努力によって、翌1977年の夏、広島からの専門医が多くの被爆者が住むLAやサンフランシスコな

どの西海岸地帯を訪問し、被爆者との面接と健診が行われるようになった。放影研からも放射線量推定のベテランが参加し、在米被爆者の被曝線量推定作業に挺身した。これは在米被爆者にとって健康に対する不安の解消に大きく貢献しつつ今日に至っている。

以下は私の感想だが、在米被爆者健診を実現させたのは野口さんと据石さんの個人的な努力に端を発しているのは申すまでもない。その後の進展は広島・長崎の医師会や医療行政担当者の努力に負うところが大きい。アリのような小さな力であっても、熱意がバックボーンとなる限りは、最後には巖をも動かす力となることを証明している。今では遠くブラジル在住の被爆者にまで健診の対象が拡充された。健診が始まって既に 30 年、この医学的活動

が今なお被爆者の健康維持と心理的な不安解消の一助となっているのは喜ばしき限りである。実にささやかではあるが、お二人の努力にいささかなりとも私が役立つことができたことを私は誇りに思う。なお、これは私の主観的な記録であり、客観性に乏しい憾みがあるのは避けられない。この事業に詳しい方々による事実誤認のご指摘や訂正を強く望んでやまない。

付記：据石和江さんからの最初の便りは私のファイルに保存されていたが、定年退職時に私的資料を自宅に搬送して以後、いまだにその所在が判明しない。今も探し出すべく懸命に努力をしつつあるが…。紛失したとすれば、誠に残念なことである。

## 佐藤千代子先生の思い出 (1937－2008)

遺伝学部遺伝生化学研究室 高橋規郎

桜が咲き始めた3月中旬、遺伝学部の部長を務められていた佐藤千代子先生の訃報に接しました。お元気でお過ごしとの情報しか得ていなかった私は驚きを禁じえませんでした。

月日がたつのは本当に早いもので、先生に初めてお会いして以来、30年近くの年月をえています。1978年6月に就職するための面接（一種の就職試験）で、私が当研究所を訪問した際にお会いしたのが最初でした。

私が臨床検査部のBGS（その後、遺伝学部遺伝生化学研究室と改称）の一員となった頃は、デンプンゲル電気泳動法による原爆放射線の遺伝的影響調査の真っ盛りで、まるで工場のように、日々電気泳動をやっていました。佐藤先生はこの調査のリーダーで、そのご指導の下、研究員は各自の分担部分の実験の円滑な進捗とデータのまとめに頑張っていました。

この研究に引き続き、DNAを用いた研究を行うこととなり、そのために対象者の方々より得たリンパ球を不死化して細胞株を作製することとなりました。そのための技術の導入を一緒に行い、またDNAの解析技術を習得するために、当時大阪大学の教授であられた、本庶 佑先生の下に『国内留学』をして、大阪の中ノ島にあった教室で小平美江子先生（現在、遺伝学部副主任研究員）のご指導よろしきを得て、日夜実験に励んだことも、今となっては良い思い出です。その時、佐藤先生がウイークリーマンションに滞在しながら、一生懸命に新しい技術を取り入れようと日々努力されている姿に感銘した次第です。

同じ国際学会へもたびたび出張しましたが、決して、同じ飛行機で行き来したことはありませんでした。（移動途中の短い区間ですら）多分、自分が同行すると周りが堅苦しく思うだろうとの親心だったのかもしれませんが、自分一人の方が気楽だと思われていたのかもしれませんが。

こう書いてきますと、先生は仕事以外に興味のない堅物のようにみえますが、決してそうではなく、テニスをなさっていたことは、ちょっと古株の職員の方は、皆様ご存



1997年、遺伝生化学研究室スタッフと共に（前列左から4人目が佐藤千代子先生）

知だと思えます。当時は、夕方のみならず昼休みにも、放影研のテニスコートで先生の元気なスコート姿を見かけたものです。

先生の新しいことにチャレンジする精神は、研究方面に限らず、趣味でも一貫したもので、先生の若さを保つ秘訣（極意）だったのかもしれませんが。特に、スキューバダイビングに凝っておられ、よく水中で撮られた写真を見せていただいたものです。この両方の趣味は放影研を退職されてからも続けていらっしゃったようで、先生の消息をお聞きするたびに、よく出た話です。

先生が「ニール台風が来る」（アメリカ人類遺伝学会の創設者の一人であり、また人類遺伝学の大御所であられた、ミシガン大学のJames Neel教授は1年に1度、BGSの結果の精査のために放影研に来られていた）と言われていたNeel先生が逝き、先生のことを「シュガー！シュガー！」と言われていたHoward Hamilton先生（当時の臨床検査部長）も亡くなり、そして佐藤先生と、世の中寂しくなりました。

先生のご葬儀が行われた普門寺の境内に咲き誇っていた枝垂れ桜は、「いつも華やかだった先生」をお送りするのにふさわしく思えました。（合掌）

## Sheldon Wolff 元副理事長のご逝去を悼む (1928–2008)

元副理事長・研究担当理事 Seymour Abrahamson

人の一生の重要な尺度の一つとして、その人が多くの他人の人生にどれほどいい影響を及ぼしたかということがある。Sheldon Wolff 教授（親しい人の中では Shelly と呼ばれていた）の場合はその影響は多大なものであった。私自身について言えば、そうしたいいい影響は半世紀以上も続いていた。

Shelly はマサチューセッツ州 Peabody で生まれ、1950年にタフツ大学から最優等で理学学士号を取得、そして1953年までにハーバード大学から修士号と博士号を取得した後、当時の傑出した細胞学者であった Karl Sax 教授の下で研究を行った。当時、オークリッジ国立研究所の生物学部門は Alexander Hollaender 博士の指導の下、放射線生物学研究の国際的な拠点となりつつあり、その Hollaender 博士が1953年に、この評判の高い博士号を持つ若者を同研究所のプログラムのために採用したのは自然の成り行きであった。

Shelly が Science 誌に発表した初期の論文の一つは、ソラマメの種子に放射線を照射した場合、生じた染色体損傷が修復されるためには酸化的代謝が必要であることを、代謝阻害剤を用いて示したものである。（ヒトにおける細胞遺伝学研究は10年以上も先のことで、当時はヒトの正確な染色体数もまだ分かっていなかった。）しかし彼のこの論文のお陰で、私はショウジョウバエについても同様の結果が得られることを証明できた。つまり、彼の研究結果を確認しただけでなく同時に私の博士号論文にも役立ったということだ。そしてこれが我々の長い友情の始まりとなった。

Shelly は1953年から1966年までオークリッジ国立研究所で主任研究員を務めた。彼の業績は国際的な注目を浴び、将来の染色体研究における指導者となるべきポストドク研究員が彼の下に集まるようになった。この状況は1966年に彼が細胞遺伝学教授として移籍したカリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) でも同様であった。

UCSF で彼は、学生と共同で哺乳類細胞の姉妹染色分体交換 (SCE) に関する研究に先鞭をつけた。開発された化学的技術は二つの染色分体の識別を可能とするもので、化学突然変異原により誘発される損傷を測定するための重要な手法となった。ヒトの疾患の一部も SCE の増加と関連していることが示された。この分野の彼の論文3編



放影研副理事長室での Sheldon Wolff 博士 (1998年)

は、今や「古典的引用論文」と見なされている。

幾つかの異なる専門委員会での交流を通じて、我々は共著者として2編の論文を Nature 誌に発表することができた。最初の論文では、細胞核当たりの DNA 量が多い程度ほど、放射線により誘発される遺伝子突然変異率も大きいことを示した。二つ目の論文は放射線により誘発される遺伝子突然変異の原因となる機序を解析したもので、動物の生殖細胞における放射線による突然変異は主に染色体の欠失または再配列に起因することを示した。これはある意味で、X 線が突然変異を誘発する現象を H.J. Muller と共に発見した L.J. Stadler の研究を確認するものとなった。

1983年に Shelly は UCSF の放射線生物・環境衛生研究所所長に就任し、同校を退職するまでその地位にあった。そして1984年には、電離放射線の極低線量被曝による適応応答に関する影響力の強い論文を Science 誌に発表している。これは低線量リスクの推定に関する非常に興味深い観察結果であり、こうした低線量被曝自体が有害かどうかについては現在でも判明していない。

ごく一部ではあるが Wolff 博士の受けた栄誉を紹介すると、E.O. Lawrence 記念賞 (1973年)、放射線研究協会 Failla 講師および金メダル受賞 (1992年)、放射線適応応答の発見を称える第1回 Leonard Sagan 記念 Belle 賞 (1998年) などがある。また、1980年から1981年にかけて、彼は環境変異学会会長、および環境変異に関する第



3 回国際会議の名誉副会長を務め、環境変異学会賞を受賞している。

読者もご存知の通り、Wolff 博士はカリフォルニア大学を退職後、1996 年から 2000 年まで放射線影響研究所の副理事長・研究担当理事を務めた。

国内および国際レベルでの専門活動に関する Wolff 博士の履歴書は 3 ページ半を越え、そこには米国学士院や米国立衛生研究所での職務、数多くのエネルギー省関

連プログラム、更に幾つもの異なる国際委員会などでの活動が含まれている。また 10 誌以上の学術誌の編集委員会にも名を連ねている。Shelly は素晴らしいユーモア感覚の持ち主で、人生への強い関心に溢れ、食通、ワイン通であり、そして上質の葉巻愛好家であった。

Shelly は 2008 年 6 月 5 日、肺線維症が原因で亡くなった。遺族は 54 年間連れ添った Francis 夫人、3 人の子供 (Victor, Roger, Jessica)、そして 3 人の孫である。

## 追悼文

原爆被爆者と共に、ABCC および放影研の元職員も高齢化しています。元職員の訃報に接することも度々あります。入手した情報は報告するつもりですが、適切な訃報を書くための情報が不足していることもよくあります。そのため、最近亡くなられた元職員の名前を知らせてくださるよう皆さんにお願いしたいと思います。また、Update の情報が不正確な場合は知らせていただき、放影研の記録として残すための追加情報を提供していただければ幸いです。

### Ray Carl Anderson (1917年 9 月 24日 - 2008年 5 月 20日)

元 ABCC 遺伝学部長であった William Jack Schull 博士から、同博士の前任の部長であった Ray Anderson 博士の訃報が届きました。Anderson 博士は 1947 - 1949 年に ABCC で勤務されていました。ミネソタ大学を退職後、同博士は、ミネソタ州北部の湖のほとりにある家とアリゾナ州サンシティの家を行き来していましたが、アリゾナ州サンシティで今年 90 歳で亡くなりました。Anderson 博士は、1947 年秋に ABCC を組織化した 4 人のうちの一人でした (他の 3 人は James Neel 博士、小谷万寿夫博士、そして Richard Brewer 氏です)。同博士は医師免許と遺伝

学博士号を持っていました。広島には職員用住居がなかったため、Anderson 博士は最初呉の広町に住んでいました。研究室は千田町の赤十字病院内にありましたが、研究所が宇品の凱旋館に移転した際に研究室も凱旋館内に移りました。1949 年に広島を離れ、ミネソタ大学医学部に着任し、小児科 (心臓病学) の教授となりました。同博士の研究は、開心術の先駆者となった C. Walton Lillehei 博士の外科グループと関係していました。

Anderson 博士は 1995 年 10 月に Hattie 夫人と共に、バンクーバーからの大型客船で念願の広島訪問を 46 年ぶりに果たしました。不思議な偶然で同じ客船に、ABCC に関係していたもう一人の乗客がいましたが、彼らはお互いを知りませんでした。この乗客は 1955 - 1957 年に小児科長であった Isolde Loewinger 博士ですが、彼らはそれまで面識がありませんでした。しかし、Anderson 博士は広島への到着について重松逸造元放影研理事長に手紙を書いており、Loewinger 博士は Michael Rappaport 氏に自分の到着について知らせていたので、Richard Sperry 氏が船内の 2 人にファックスを送り、2 人に共通の経歴があることを知らせたのです。

## 調査結果

Update 第 16 巻 (2005 年) に放影研の「保存生物試料」についての要約が掲載されており、放影研が提供を受け保存している膨大な量の試料が表にまとめられている。その記事では、こうした保存試料が放影研調査にとっていかに重要であるかが強調され、同試料が急性放射線被曝による後障害の基本的な理解を深めるために使用される可能性も重要視されている。解析技術の発達と共に今後も保存試料の価値は増大し、試料を科学的に最も価値あるものとするために慎重な管理と賢明な活用が必要となる。

この貴重な保存試料の重要性と管理責任を認識している放影研には 17 名の委員から成る生物学的試料委員会 (CBS) が設置されており、放影研の生物試料の収集・保存・使用に関する評価を行うために議論を重ねている。2007 年の CBS の主な活動は、(1) 保存試料インベントリーの更新、(2) 放影研が採用している生物試料保存方法の検討、(3) 現行の収容力および試料保存スペースに関する将来のニーズの予測、(4) 防護措置の現状の検討、(5) 現行の保存試料管理体制の検討などである。

2008 年 5 月 15 日、CBS は「生物学的試料委員会：2007 年現況報告書ならびに勧告」と題する 36 ページの報告書を発表した。この報告書では、放影研の保存生物試料に関連した幾つかの事項が取り上げられ検討されている。更に、同委員会は以下のような結論に達した。

- ・保存試料の一覧は更新され、その詳細さと正確度が向上しているが、インベントリー作業については回復の迅速性、更新頻度、およびデータの正確度はまだ向上の余地がある。
- ・保存試料全体の増大率は年 5% 程度と推定されており、15 年以内に保存試料の量は 2 倍になると予想される。
- ・非常用電源を保存生物試料用のすべての低温保存装置 (冷凍庫) に網羅的に供給する点では大幅な改善が見られたが、すべての保存装置の遠隔モニタリングに向上の余地がある。

- ・広島研究所はスペースが極めて限られているので、保存試料の増大に対応するため施設改修によりスペースを増やす必要がある。
- ・今後 10 年間の必要スペースを予測した結果、現在の約 228 m<sup>2</sup> から約 424 m<sup>2</sup> への増大が必要となるだろう (約 86% の増大率)。
- ・保存生物試料の管理方法の再構築により、放影研の生物試料の全般的な質と有用性を増大できると思われる。
- ・品質保証 (QA) および品質管理 (QC) プログラムの要素は整っているが、そのプログラムを統一して適用、実施する必要がある。

本報告書は、保存試料のインベントリー関連作業の改善、試料の防護措置の強化、保存スペースの拡大、厳格に管理された QA および QC プログラムの策定と実施、ならびに中央管理体制およびデータベースを含む保存試料の再構築などに関する勧告を行っている。報告書の最後の付録には、最新の生物試料インベントリーに関する表、生物試料処理手順の要約、そして Susan Geyer 統計部研究員と片山博昭情報技術部長がメイヨ・クリニック (ミネソタ州ロチェスター) を訪問し、この著名な研究所における生物試料の収集・保存・使用方法について視察、討議した際の報告も含まれている。

CBS は、放影研が有する世界遺産とも言うべき生物試料の収集・保存・使用について専門家から助言を受けることを目的として一連の国際的ワークショップを開催することを強く勧告している。こうしたワークショップの手始めとして乳がん研究をテーマとしたワークショップが放影研で 2008 年 10 月 10-11 日に開催されており、その報告は次号 Update に掲載予定である。これまでにも述べてきた通り、放影研ではその比類ない保存生物試料の性質と使用について、専門家からのいかなる建設的意見をも歓迎するものである。

## 承認された研究計画書、2008年1月－9月

**RP 1-08 低線量被曝の遺伝的影響測定モデルマウスの作製**

野田朝男、平井裕子、児玉喜明、Cullings HM、中村 典  
 体を構成するすべての細胞において、突然変異が生じると細胞が生きたままで蛍光を発する遺伝子組換えマウスを作製する。これを用いて、放射線被曝の遺伝的影響（継世代影響）を、照射されたマウスの生殖細胞（精細胞、精母細胞、精原細胞、卵母細胞）で測定する。こうすることにより、多くの F<sub>1</sub> 動物を必要としないで比較的容易に低線量放射線の遺伝的影響を検査する道が開ける。遺伝子変異胚あるいは遺伝子変異を有する新生仔が淘汰を受ける可能性を調べるため、変異を持つ生殖細胞を用いて受精卵を作製し、偽妊娠マウスの子宮に移植して、発生・成長過程を検査する。更に、放射線照射されたマウスの F<sub>1</sub> 個体の体細胞についても突然変異頻度の検査を行い、遺伝的不安定性が観察されるか否かを検討する。

**RP 2-08 寿命調査拡大集団における疫学的因子に関する郵便調査 2008**

西 信雄、永野 純、Grant EJ、杉山裕美、坂田 律、Hsu WL、笠置文善、藤原佐枝子、赤星正純、森脇宏子、馬淵清彦、Ron E、陶山昭彦、児玉和紀

寿命調査拡大コホート（LSS-E85）のうち本調査開始時に生存している対象者約 47,000 人について郵便調査を行い、生活習慣、放射線治療歴、身長と体重、経済状況、既往歴、月経、および心理社会的要因などの疫学的因子に関する情報を入手、更新する。これらの情報は、放射線の健康影響を検討する際の交絡ないし修飾因子として用いる。コホートが大規模で、追跡期間が長期となり高齢化しているため、加齢の指標全般を含めるよう視野を広げる努力をすることも提案する。追加で対象とするデータとしては、現在あるいは過去の主な疾患の罹病状況や心身の健康状態についても調査する。なお、予備調査を行った結果、質問票の妥当性や再現性は高く、調査全体の実行可能性も高いことが示された。承認された研究計画書「若年被曝者拡大集団に対する健康診断調査」（RP 3-07）を支援する目的で、被曝時年齢が 10 歳未満の成人健康調査受診者数を現在の 700 人から 2,900 人に増加させるべく、本郵便調査の対象者から健康診断調査の受診希望者を募る。

**RP 3-08 日本人集団における喫煙およびその他の生活様式因子と死亡率の関係**

坂田 律、McGale P、Darby S、Grant EJ、西 信雄、

Boreham J、杉山裕美、早田みどり、清水由紀子、立川佳美、山田美智子、森脇宏子、笠置文善、陶山昭彦、Geyer SM、児玉和紀、Peto R

日本人集団における喫煙の影響に関するこれまでの調査では、喫煙量を考慮した場合、死亡率への喫煙の影響が他の国々よりも小さいことが示唆されている。現時点では、これが日本では他の国よりも幾分遅れて喫煙が広まったという事実を反映するのか、喫煙の影響を修飾する（または修飾するように見える）他の因子が存在するためなのか明確ではない。（例えば、非喫煙者における肺がんの率は日本の方が他の幾つかの国よりも高い。従って、喫煙者における肺がんの率が日本と他の国とで差がないならば、相対リスクは小さくなる。）また、喫煙リスクを推定するために異なる方法を用いることがいかなる影響をもたらすのかも不明である。本計画書で提案する調査では、放影研に既に存在するデータを用いて寿命調査（LSS）集団（成人健康調査 [AHS] 対象者を含む）におけるこれらの問題を検討する。本プロジェクトは放影研とオックスフォード大学の研究者が共同で実施し、英国の医師の調査における長期的喫煙の影響に関する解析から最近得られた経験を利用する。

**RP 4-08 原爆被曝者の白内障水晶体標本の保存再現性の検討およびその収集と保存**

鍊石和男、Blakely EA、Chang P、中島栄二、大石和佳、藤原佐枝子、飛田あゆみ、赤星正純、林 奉権、伊藤玲子、中地 敬、皆本 敦、横山知子、戸田慎三郎、上松聖典、築城英子、木内良明、北岡 隆、白井 彰、Cucinotta FA、Chylack LT

本研究計画の目的は、将来の解析のため白内障手術を行う成人健康調査（AHS）受診者の白内障組織の保存法を確認し、その標本を収集し保存することである。最近の研究で、白内障手術を受けた AHS 受診者の有病率の 1 Sv 当たりのオッズ比は 1.39 であった（95%信頼区間 1.24－1.55）。被曝時年齢の若い AHS 受診者は今後数十年で白内障手術の年齢に達する。手術により除去された白内障標本は将来の放射線誘発白内障の研究に大きく貢献すると考えられる。十分な組織が収集された段階で、特定の課題に焦点を当てた新たな研究計画を別途準備する予定である。

**RP 5-08 原爆被曝者における乳がん発生率、1950－2005年**

米原修治、西阪 隆、中島正洋、西 信雄、古川恭治、早田みどり、陶山昭彦、池田高良、徳岡昭治、馬淵清彦、

Land CE, Preston DL, 児玉和紀, 笠置文善

放射線の寿命調査 (LSS) 集団における乳がん発生率についての調査は、1950 年以降 1990 年までの期間に数次にわたって行われた。これらの乳がん症例のうち、被爆例における乳がん発生率には高度に有意な線形の線量反応が認められ、被爆時年齢 20 歳未満の女性において、到達年齢 35 歳以上では 1 Sv 当たりの過剰相対リスクは 2 前後であるが、到達年齢 20 歳以上 35 歳未満では 1 Sv 当たりの過剰相対リスクは 16.8 と著しく高いことが明らかにされている。更に、被爆時年齢 20 歳未満の女性においては、1 Sv 当たりの両側乳がんの過剰相対リスクも高いことが示されており、被爆時年齢 20 歳未満の女性では放射線誘発発がんに対する感受性の高い集団の存在が示唆されている。しかし、より最近のデータは、被爆時年齢と到達年齢の両方が放射線に関連する乳がんリスクの重要な修飾因子であることを示しており、これら二つの因子の相対的重要性はモデル、バックグラウンド率、および使用するその他の仮定に依存する。従って、拡大追跡調査においてリスクのパターンをよりよく理解するためのリスク解析を進めて、早発乳がんと遅発乳がんを比較するために形態的特徴およびその他の特徴の同定を試みる必要がある。本研究は、上記の研究期間に続く 1991 年から 2005 年までの 15 年間に LSS 集団に新たに発生した乳がん例に加え、前回の調査期間に発生したが、前回調査後に追加された症例についても調査する。1991 年から 2005 年までに新たに発生した乳がん例は、診断時年齢が 45 歳以上の症例である。その結果について前回までの所見と比較、検討するとともに、前回からの全調査期間を通じての全乳がん症例について、世界保健機関 (WHO) の新組織分類基準による分類結果についても検討を加える。

## 最近の出版物

Adiga SK, Toyoshima M, Shiraishi K, Shimura T, Takeda J, Taga M, Nagai H, Kumar P, Niwa O. p21 provides stage specific DNA damage control to preimplantation embryos. *Oncogene* 2007 (September 13); 26(42):6141-9.

Asakawa J. Restriction landmark genome scanning for the detection of mutations. Martin CC, ed. *Methods in Molecular Biology*<sup>TM</sup>—Environmental Genomics. Totowa, New Jersey: Humana Press 2007; pp 153-70.

Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (RERF: Nakachi K). The burden of overweight and obesity in the Asia-Pacific region. *Obesity Reviews* 2007 (May); 8(3):191-6.

Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (RERF: Nakachi K). Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2007 (February); 61(2):115-21.

Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (RERF: Nakachi K). Impact of smoking and smoking cessation on lung cancer mortality in the Asia-Pacific region. *American Journal of Epidemiology* 2007 (June 1); 165(11):1280-6.

Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (RERF: Nakachi K). Hypertension: Its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *Journal of Hypertension* 2007 (January); 25(1):73-9.

Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (RERF: Nakachi K). Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: A meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet* 2007 (December 1); 370(9602):1829-39.

Baba T, Amasaki Y, Soda M, Hida A, Imaizumi M, Ichimaru S, Nakashima E, Seto S, Yano K, Akahoshi M. Fatty liver and uric acid levels predict incident coronary heart disease but not stroke among atomic bomb survivors in Nagasaki. *Hypertension Research* 2007; 30(9):823-9.

Cullings HM, Cologne JB. Risk from ionizing radiation. Melnick EL, Everitt BS, ed. *Encyclopedia of Quantitative Risk Analysis and Assessment*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. 2008 (July); 4:1540-6. (放射線解説・総説シリーズ 1-08)

Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, Hosoi T, Gorai I, Oden A, Johansson H, Kanis JA. Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX<sup>TM</sup>). *Osteoporosis International* 2008 (February 22); 19(4):429-35.

- 藤原佐枝子、陶山昭彦、Cologne JB、赤星正純、笠置文善、児玉和紀：被爆二世の健康問題。広島医学 2008 (April 28); 61(4):283-6. (第 48 回原子爆弾後障害研究会特集号、平成 19 年)
- Fujiwara S, Suyama A, Cologne JB, Akahoshi M, Yamada M, Suzuki G, Koyama K, Takahashi N, Kasagi F, Grant EJ, Lagarde F, Hsu WL, Furukawa K, Ohishi W, Tatsukawa Y, Neriishi K, Takahashi I, Ashizawa K, Hida A, Imaizumi M, Nagano J, Cullings HM, Katayama H, Ross NP, Kodama K, Shore RE. Prevalence of adult-onset multifactorial disease among offspring of atomic bomb survivors. *Radiation Research* 2008 (October); 170(4):451-7. (RERF Report 2-08)
- 濱崎幹也、児玉喜明、楠 洋一郎、中島栄二、高橋規郎、中村 典、中地 敬：原爆被爆者末梢血リンパ球の *in vitro* 長期培養クローンにおける染色体不安定性について。広島医学 2008 (April 28); 61(4):304-7. (第 48 回原子爆弾後障害研究会特集号、平成 19 年)
- Hamatani K, Eguchi H, Ito R, Mukai M, Takahashi K, Taga M, Imai K, Cologne JB, Soda M, Arihiro K, Fujihara M, Abe K, Hayashi T, Nakashima M, Sekine I, Yasui W, Hayashi Y, Nakachi K. *RET/PTC* rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose. *Cancer Research* 2008 (September 1); 68(17):7176-82. (放射研報告書 1-08)
- Hayashi T, Fujiwara S, Kusunoki Y, Nakashima E, Suzuki G, MacPhee DG, Kyoizumi S. Risks of radiation-related diabetes differ among atomic-bomb survivors with different HLA class II haplotypes. Hansen JA, ed. *Immunobiology of the Human MHC*. Seattle: IHWG Press 2007:pp 340-3. (Proceedings of the 13th International Histocompatibility Workshop and Conference Volume II)
- Hida A, Akahoshi M, Takagi Y, Ashizawa K, Imaizumi M, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Ida H, Kawakami A, Nakamura T, Eguchi K. Prevalence of Sjögren syndrome among Nagasaki atomic bomb survivors. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008 (May); 67(5):689-95. (放射研報告書 2-07)
- 平井裕子、井上敏江、野田朝男、児玉喜明、二井佳代、水野睦美、徳岡昭治、児玉和紀、馬淵清彦、Land CE、中村 典：原爆被爆者の早発性乳がんおよび卵巣がんにおける乳がん関連遺伝子のヘテロ接合体の関与。広島医学 2008 (April 28); 61(4):360-2. (第 48 回原子爆弾後障害研究会特集号、平成 19 年)
- 堀部 博、笠置文善：心電図異常と総死亡—Minnesota コード別の死亡リスク。上島弘嗣 (編)。NIPPON DATA からみた循環器疾患のエビデンス。東京：日本医事新報社；2008 (July), pp 143-51.
- Imaizumi M, Ashizawa K, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, Usa T, Tominaga T, Hida A, Sera N, Soda M, Fujiwara S, Yamada M, Maeda R, Nagasaki S, Eguchi K. Thyroid diseases in atomic bomb survivors exposed *in utero*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 (May); 93(5):1641-8. (放射研報告書 13-07)
- 笠置文善、児玉和紀、上島弘嗣、片山博昭：健康度評価システム。上島弘嗣 (編)。NIPPON DATA からみた循環器疾患のエビデンス。東京：日本医事新報社；2008 (July), pp 249-64.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, Burckhardt P, Cooper C, Christiansen C, Cummings S, Eisman JA, Fujiwara S, Gluer C, Goltzman D, Hans D, Krieg M-A, La Croix A, McCloskey E, Mellstrom D, Melton LJ III, Pols H, Reeve J, Sanders K, Schott A-M, Silman A, Torgerson D, van Staa T, Watts NB, Yoshimura N. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporosis International* 2007 (August); 18(8):1033-46.
- Kanzaki H, Ouchida M, Hanafusa H, Yamamoto H, Suzuki H, Yano M, Aoe M, Imai K, Date H, Nakachi K, Shimizu K. The association between RAD18 Arg302Gln polymorphism and the risk of human non-small-cell lung cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2008 (February); 134(2):211-7.
- 児玉和紀、笠置文善、西 信雄、杉山裕美、早田みどり、陶山昭彦：腫瘍登録(がん登録)と原爆後障害研究。広島医学 2008 (April 28); 61(4):267-9. (第 48 回原子爆弾後障害研究会特集号、平成 19 年)
- Kohara K, Tabara Y, Nakura J, Imai Y, Ohkubo T, Hata A, Soma M, Nakayama T, Umemura S, Hirawa N, Ueshima H, Kita Y, Ogihara T, Katsuya T, Takahashi N, Tokunaga K, Miki T. Identification of hypertension-susceptibility genes and pathways by a systemic multiple candidate gene approach: The millennium genome project for hypertension. *Hypertension Research* 2008 (February); 31(2):203-12.
- 楠 洋一郎：メモリーT細胞の分化過程—Overview。臨床免疫・アレルギー科 2008 (May); 49(5):485-94.
- Mashimo Y, Suzuki Y, Hatori K, Tabara Y, Miki T, Tokunaga K, Katsuya T, Ogihara T, Yamada M, Takahashi N, Makita Y, Nakayama T, Soma M, Hirawa N, Umemura S, Ohkubo T, Imai Y, Hata A. Association of *TNFRSF4* gene polymorphisms with essential hypertension. *Journal of Hypertension* 2008 (May); 26(5):902-13.
- Masunari N, Fujiwara S, Nakata Y, Furukawa K, Kasagi F. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor and ben-

- zodiazepine intake on bone loss in older Japanese. *Hiroshima Journal of Medical Sciences* 2008 (March); 57(1):17-25. (放影研報告書 21-04)
- Nakachi K, Hayashi T, Hamatani K, Eguchi H, Kusunoki Y. Sixty years of follow-up of Hiroshima and Nagasaki survivors: Current progress in molecular epidemiology studies. *Mutation Research* 2008 (July); 659(1-2):109-17. (放影研報告書 10-07)
- 中村 典：放射線の遺伝的影響の指標としての男性不妊：多数の遺伝子による表現形を指標にすれば放射線の遺伝的影響の検出が容易になるか？ *放射線生物研究* 2008 (March); 43(1):1-9.
- 中島栄二、赤星正純、鎌石和男：胎内原爆被爆者の思春期における収縮期血圧と収縮期高血圧。 *広島医学* 2008 (April 28); 61(4):300-3. (第 48 回原子爆弾後障害研究会特集号、平成 19 年)
- Nakashima E, Neriishi K, Minamoto A. Comparison of methods for ordinal lens opacity data from atomic-bomb survivors: Univariate worse-eye method and bivariate GEE method using global odds ratio. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics* 2008 (September); 60(3):465-82. (放影研報告書 6-04)
- 西 信雄：社会経済要因と循環器疾患—職種と循環器疾患の関連。上島弘嗣(編)。 *NIPPON DATA からみた循環器疾患のエビデンス*。東京：日本医事新報社；2008 (July), pp 221-3.
- 西 信雄：社会経済要因と循環器疾患—都市・農村と循環器疾患の関連。上島弘嗣(編)。 *NIPPON DATA からみた循環器疾患のエビデンス*。東京：日本医事新報社；2008 (July), pp 216-20.
- Nishi N. Baseline cardiovascular risk factors and stroke mortality by municipality population size in a 19-year follow-up study—NIPPON DATA 80. *Journal of Epidemiology* 2008 (July); 18(4):135-43.
- 西 信雄：「原爆被爆者における固形がん罹患率：1958—98 年」について。 *Isotope News* 2008 (June); 650:17-21.
- Nishi N, Sugiyama H, Hsu WL, Soda M, Kasagi F, Mabuchi K, Kodama K. Differences in mortality and incidence for major sites of cancer by education level in a Japanese population. *Annals of Epidemiology* 2008 (July); 18(7):584-91. (放影研報告書 7-07)
- Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, Takahashi I, Chayama K. Risk factors for hepatocellular carcinoma in a Japanese population: A nested case-control study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2008 (April); 17(4):846-54. (放影研報告書 16-07)
- 大久保利晃(編)：原爆症調査研究事業報告書。平成 19 年度厚生労働省委託事業 原爆症調査研究事業報告書。2008 (August 1):78 p.
- Pierce DA, Vaeth M, Cologne JB. Allowance for random dose estimation errors in atomic bomb survivor studies: A revision. *Radiation Research* 2008 (July); 170(1):118-26. (放影研報告書 3-07)
- Sueoka-Aragane N, Imai K, Komiyama K, Sato A, Tomimasu R, Hisatomi T, Sakuragi T, Mitsuoka M, Hayashi S, Nakachi K, Sueoka E. Exon 19 of *EGFR* mutation in relation to the CA-repeat polymorphism in intron 1. *Cancer Science* 2008 (June); 99(6):1180-7.
- 杉山裕美、西 信雄、桑原正雄、二宮基樹、有田健一、安井 弥、笠置文善、児玉和紀：広島市における小児がん患者の受療動態。 *広島医学* 2008 (July); 61(7):557-62.
- Takahashi N, Tsuyama N, Sasaki K, Kodaira M, Satoh Y, Kodama Y, Sugita K, Katayama H. Segmental copy-number variation observed in Japanese by array-CGH. *Annals of Human Genetics* 2008 (March); 72(Pt 2):193-204. (放影研報告書 6-07)
- Tatsukawa Y, Hsu WL, Yamada M, Cologne JB, Suzuki G, Yamamoto H, Yamane K, Akahoshi M, Fujiwara S, Kohno N. White blood cell count, especially neutrophil count, as a predictor of hypertension in a Japanese population. *Hypertension Research* 2008 (July); 31(7):1391-7. (放影研報告書 16-06)
- 立川佳美、中島栄二、山田美智子、船本幸代、赤星正純、藤原佐枝子：胎内被爆者におけるがん以外の疾患の発生率と原爆放射線被曝線量との関係。 *広島医学* 2008 (April 28); 61(4):355-6. (第 48 回原子爆弾後障害研究会特集号、平成 19 年)
- Tatsukawa Y, Nakashima E, Yamada M, Funamoto S, Hida A, Akahoshi M, Sakata R, Ross NP, Kasagi F, Fujiwara S, Shore RE. Cardiovascular disease risk among atomic bomb survivors exposed in utero, 1978–2003. *Radiation Research* 2008 (September); 170(3):269-74. (放影研報告書 4-08)
- 山田美智子、笠置文善：原爆後障害—最近の話題 加齢関連疾患。 *広島医学* 2008 (April 28); 61(4):271-4. (第 48 回原子爆弾後障害研究会特集号、平成 19 年)
- Yamada M, Mimori Y, Kasagi F, Miyachi T, Oshita T, Sudoh S, Ikeda J, Matsui K, Nakamura S, Matsumoto M, Fujiwara S, Sasaki H. Incidence of dementia, Alzheimer disease, and vascular dementia in a Japanese population:

Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Neuroepidemiology* 2008 (April 1); 30(3):152-60. (放影研報告書 14-06)

Yamada M, Soda M, Fujiwara S. Follicle-stimulating hormone and oestradiol levels during perimenopause in a cohort of Japanese women. *International Journal of Clinical Practice* 2008 (July 31); 62(10):1623-7. (放影研報告書 10-04)

Yamada M, Wong FL. Effect of gender and smoking on incidence of cardiovascular disease and peptic ulcer in a Japanese population: The Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Smoking and Women's Health*. 2008, pp 165-81.

## 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, Hoel DG, Molitor J, Boice JD, Wakeford R, Muirhead C. New models for evaluation of radiation-induced lifetime cancer risk and its uncertainty employed in the UNSCEAR 2006 report. *Radiation Research* 2008 (June); 169(6):660-76.

Sasaki MS, Nomura T, Ejima Y, Utsumi H, Endo S, Saito I, Itoh T, Hoshi M. Experimental derivation of relative biological effectiveness of A-bomb neutrons in Hiroshima and Nagasaki and implications for risk assessment. *Radiation Research* 2008 (July); 170(1):101-17.

Watanabe T, Miyao M, Honda R, Yamada Y. Hiroshima survivors exposed to very low doses of A-bomb primary radiation showed a high risk for cancers. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2008 (September 15); 13(5):264-70