

放影研
RERF

update

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

Volume 21, Issue 2(J), 2010



Radiation Effects Research Foundation



目 次

編集者のことば	1
読者からのお便り	2
RERFニュース	
第45回理事会	2
第1回市民公開講座	4
IAEA 事務局長が来訪	4
駐大阪・神戸米国総領事が来訪	5
スタッフニュース	5
来所研究員	6
来所研修生	6
放影研研究員の受賞についての報告	7
医学研究における倫理／研究対象者保護に関する職員研修 寺本隆信	9
国際会議・ワークショップ報告	
第1回被爆二世臨床調査科学倫理委員会 藤原佐枝子	10
生物学者のための疫学研修会 中村 典	11
二つの学会総会で発表された放影研の研究および成果 Evan B. Douple	12
学術記事	
寿命調査の肺がん罹患率における放射線と喫煙の相互効果 古川恭治	13
広島・長崎における原爆被爆者のデータに基づく放射線被曝と循環器疾患死亡 リスクの関係、1950-2003年 清水由紀子	21
ヒューマン・ストーリー	
日本の思い出 William J. Schull	29
追悼文	30
調査結果	
2010年度オープンハウス（広島・長崎）	32
承認された研究計画書	33
最近の出版物	35

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へ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

編集者のことば

おかえりなさい！

紅葉の美しさが、ニューイングランドの「インディアンサマー（小春日和）」のような快適な日々の訪れを告げ、今年の日本の記録的な猛暑の後では特に我々をホッとさせてくれました。しかし放影研職員はよく働き、紅葉狩りをする暇もほとんどありません。そのような職員の活動を幾つかご報告します。

2010 年後半には放影研で幾つかの新しい行事が開始されましたが、本号ではそれらについて報告します。例えば、放影研に新たに導入されたポストドク・プログラムで採用された最初の博士研究員である **Truong-Minh Pham** 博士についての記事を掲載しました。「被爆二世臨床調査科学倫理委員会」の第 1 回会議や、異分野コミュニケーションを目指した「生物学者のための疫学研修会」が開催されました。また、「医学研究における倫理／研究対象者保護に関する職員研修」が開始されましたし、放影研の学術的貢献に関する一般への広報を目的とした三つの特別パネルやセッションに（最初の二つは第 56 回米国放射線学会総会、三つ目は第 52 回米国放射線腫瘍学会で開催）、当所の研究員が参加しました。広島市の放影研オープンハウスでは記録的な数の来場者があり、放影研職員を対象とした内覧会も開かれました。研究員だけでなく全職員の放影研調査研究に関する理解を深めるために、職員から要望のあったテーマについての講演シリーズが開始されました。最後に、被爆者の皆様やそのご家族、また広島市の関係者や放影研に関心のあるその他の人々を含めた一般市民を対象に、放影研の調査研究とその結果に関する市民公開講座シリーズ（今後も継続的に実施する予定）の第 1 回

が、平和記念公園内にある広島国際会議場で開催されました。約 230 人の聴講があり、会場は満員となりました。市民公開講座（表紙写真参照）は成功裏に終了し、放影研に関する一般市民の理解を深め、市民との関係をよりよくするための当所の努力の一環として好意的に報道されました。

そのほかにも、長崎で開催された第 45 回理事会の記事や、著名な学術誌に最近掲載された二つの重要な学術論文の要約も掲載しています。5 月には、長い間 ABCC－放影研の支援者であり、以前には理事を務められたこともある **William Jack Schull** 博士が来所され、放影研職員を前に、初期の ABCC の思い出について面白くかつ有益な講演をされました。**Schull** 博士は次号 Update のためにこの講演の要約記事を書く約束をしてくれましたが、本号のためには、ヒューマン・ストーリーとしてユーモア溢れる短い記事を書いてくださいました。

円高を含めた世界の経済状況が、放影研予算に悪影響を及ぼし続けています。放影研の「仲間」は一致協力して儉約し、支出削減に努めてきました。例えば、比治山ホールの壊れてぼろぼろになった門の取り替え（取り替え前後の写真参照）は、大久保利晃理事長と小生（EBD）の日曜大工仕事によるものです。

じょうじけんじ
定地憲爾氏から親切な手紙をいただきました。いつものように、放影研の重要な活動の報告をより良いものにするため、皆様からのご提案をお待ちしています。それでは、次号 Update までさようなら。またお会いしましょう！

編集長 **Evan B. Double**
実務編集者 井川祐子



改修前の比治山ホールのゲート（2009 年冬）



「日曜大工」による改修後（2010 年秋）

読者からのお便り

放影研 Update を受け取ることをいつも楽しみにしております。

広島で放影研が初めて主催した第 52 回日本放射線影響学会総会の記事を興味深く拝読しました。総会開催のための大久保利晃理事長のご尽力は高く評価されるべきです。放射線の人体への影響について広島・長崎の ABCC-放影研が実施してきた長期的縦断調査の再認識にこの会議が役立ったことは疑いありません。

National Geographic 誌の忠実な購読者であり、世界の驚異を記録した同誌の DVD を賞賛する者として、National Geographic テレビの取材班が広島への原爆投下と放影研

の調査活動に関するドキュメンタリーを制作するために来所したことは、私にとって実に喜ばしいことです。

本日の中国新聞は、広島放影研でのオープンハウスについて非常に好意的な記事を掲載しており、初日だけで千人の人々が放射線の人体への影響について理解を深めるために研究所を訪れた、と報じています。

これらは、放影研の知名度を高め、調査活動とその結果を一般の人々に知らせるための貴重な機会であると思われれます。

定地憲爾

2010 年 8 月 6 日 (被爆 65 周年)

長崎で第45回理事会を開催

新法人の運営組織を備えた法人への移行を討議

第 45 回理事会が 2010 年 6 月 21 日と 22 日の両日、長崎研究所会議室で開催された。本理事会では、事業報告・事業計画・決算・予算といった定例の議題のほかに、公益財団法人への移行について活発な討議が行われた。

冒頭で日米両国政府を代表して、厚生労働省健康局総務課原子爆弾被爆者援護対策室の和田康紀室長とエネルギー省保健安全保障局の Joseph F. Weiss 国際保健調査部日本プログラム主事から、今後も引き続き放影研を支援していく旨のあいさつがあり、続いて議事に入った。

最初の現状報告で大久保利晃理事長は、今年の専門評議員会が臨床研究部を重点評価対象として実施されたことを説明。次いで研究員の異動に言及し、統計部研究員 2 名の採用などにより研究員数が昨年理事会時点よりも 3 名増加して 46 名になったことを述べた。また、研究所全体で取り組んでいる研究プロジェクトでは、被曝線量推定に関して、2009 年 4 月に設置された線量委員会により、データセット上の座標の桁揃えが終了。米国陸軍地図のゆがみを補正し、遮蔽歴の近隣図により近距離被爆者の座標を再確認する作業の準備が整ったことを報告した。将来構想に関する上級委員会勧告への対応としては、研究所のあり方および広島研究所の移転問題について両国政府と協議中であること、公益法人制度改革へ向けての準備状況に関しては、最初の評議員について、評議員選定委員会の設置が厚生労働省および外務省から認可され、

2010 年 3 月に最初の評議員選定委員会が広島研究所において開催されたことを報告した。また、1 年半にわたって実施した職員研修プログラムが 4 月 21 日を以って終了し、三つの政策課題検討グループから提出のあった報告書については、役員会で検討を行った結果、順次解決に向けたワーキンググループを発足させたことが説明された。

次いで、外部研究資金に関しては Roy E. Shore 副理事長・研究担当理事が、厚生労働省厚生労働科学研究費補助金をはじめとして合計 39 件、121,160,574 円となったこと、および昨年度新規に米国国立アレルギー感染症研究所 (NIAID) との研究契約を締結したことを報告した。

国際協力・広報活動では、寺本隆信常務理事が、放影研役職員の国際協力関係活動への参加者として、国連原子放射線影響科学委員会 (UNSCEAR) をはじめ 5 件で計 15 名、海外からの視察研修などの受け入れは、放射線被曝者医療国際協力推進協議会 (HICARE) や長崎・ヒバクシャ医療国際協力会 (NASHIM) 関係など合計 173 名となったことを報告した。

続いて審議決定事項に移り、2009 年度事業報告、決算報告および監査報告、そして被爆二世臨床調査、線量データの見直し、循環器疾患調査を実施する 2010 年度研究事業計画ならびに実行予算が原案通り承認された。

上級委員会勧告への対応については、研究テーマと 5

カ年研究計画および研究プロジェクトの優先順位決定、国際的協力研究の拡大における進捗状況などについて総合的説明が行われ、これについて理事から多くの貴重な意見をいただいた。

2日目には、議事に先立ち、前夜長崎入りした Patricia R. Worthington エネルギー省保健安全保障局保健安全部長があいさつに立ち、今後とも日米両国政府が協力して研究支援を行う旨を述べた。次いで、福岡から駆け付けた Mark S. Dieker 在福岡米国領事館政治経済担当領事からは、理事会初出席のため放影研の研究について知識を深めたい旨のあいさつがあった。

昨年来の最重要課題である公益財団法人への移行については、前回の理事会で、主務官庁に寄附行為変更の認可申請を行い、その後、公益認定申請を内閣府に行うという2段階方式が承認された。本年は、移行の第一段階である寄附行為の変更内容についての審議が行われた。本理事会ではこれらの審議を基に若干の修正が行われ、認可申請に向けた準備が今後整次次第、理事会による書面表決を経て、新法人の運営組織を備えた法人（評議員設置特例民法法人）への認可申請を主務官庁に行うこととなった。

このほか、定員削減計画の中では、若くて優秀な研究員を確保する有効な対策を講ずるよう意見が出され、博士研究員の委嘱に関する新たな内規を制定したこと、NIAIDの資金で研究員1名が採用されたことが報告された。

最後に、6月末で任期満了となる2名の専門評議員の選任について審議が行われた。米倉義晴専門評議員の後任として田島和雄博士（愛知県がんセンター研究所長）の選任を承認。Marianne Berwick 専門評議員については、後任者の推薦が間に合わなかったため、規定により後任者

が就任するまでその職務を続行することが承認された。

次回理事会は2011年6月21日（火）と22日（水）の2日間、広島で開催することが承認され、2011年4月に新定款の認可が下りた場合には6月21日、22日を評議員会の日程に充てることを確認して、2日間の理事会が閉会した。

出席者

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

國安 正昭 元ポルトガル共和国駐劄特命全権大使

佐々木康人 日本アイソトープ協会常務理事

平良 専純 日本保健医療大学学長

James W. Ziglar 元米国上院守衛官

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（委任状による出席）

Shelley A. Hearne 米国 Pew 慈善財団 Pew 保健グループ担当理事

監事：

河野 隆 広島総合法律会計事務所公認会計士・税理士

David Williams 米国学士院上級財政顧問

専門評議員会共同座長：

柳川 堯 久留米大学バイオ統計センター教授

主務官庁等：

和田 康紀 厚生労働省健康局総務課原子爆弾被爆者援護対策室長



第45回理事会の出席者（長崎市内の昼食会場）

名越 究 厚生労働省健康局総務課原子爆弾被爆者援
護対策室室長補佐
 金山 和弘 厚生労働省健康局総務課原子爆弾被爆者援
護対策室室長補佐
 新谷 幸子 厚生労働省健康局総務課原子爆弾被爆者援
護対策室主査
 Patricia R. Worthington 米国エネルギー省保健安全保障
局保健安全部長
 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
 Mark S. Dieker 在福岡米国領事館政治・経済担当領事

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
 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

「第1回市民公開講座」を開催

放影研は、2010年11月17日(水)午後6時から8時ま
で、平和記念公園内にある広島国際会議場において「第1
回市民公開講座」を開催した。この市民公開講座は、被爆
者をはじめ一般市民の皆さんに、原爆放射線の健康影響
に関する放影研の長年にわたる研究の成果を分かりやす
く説明し、市民と放影研との交流の場にしようと企画さ
れたもので、会場は約230人の市民で一杯となった。

公開講座では、大久保利晃理事長の開会あいさつに続
いて二つの講演が行われた。最初に児玉和紀主席研究員
が「放射線とがんのリスク」と題して、白血病を含めたが
んのリスクが放射線被曝によってどのくらい増えるのか、
長期健康影響調査の結果を基に解説し、寿命調査では被
爆者に発症した白血病の約半数、固形がんの約1割が被爆

によるものと考えられることなどを報告した。

次に中村 典主席研究員が「これまでに行われてきた被
爆者の子どもの調査」と題して、出生時の異常、子どもの
性比、染色体の異常、死亡率、がんの罹患率などの調査結
果を紹介し、現在までのところ親の被曝による遺伝的な影
響は確認されていないと説明した。

続いて行われた質疑応答では、被爆者の方から病気と
被曝の関係についての質問が出るなど、聴講者からの質問
が相次いだ。最後に、Roy E. Shore 副理事長・研究担当事
が閉会のあいさつを行い、第1回市民公開講座は終了し
たが、その後も何人かの方が会場に残って熱心に質問さ
れる姿が見られ、放影研の研究成果に対する市民の関心
の高さが窺われた。

IAEA天野之弥事務局長が来訪

2010年8月6日午前、国際原子力機関(IAEA)の天
野之弥事務局長が放影研広島研究所を訪問された。正面
玄関で大久保利晃理事長と Roy E. Shore 副理事長の出迎
えを受けた後、当日がオープンハウスの開催中であった
ことから、まずオープンハウスのパネルを見ていただき、
大久保理事長から ABCC-放影研の歴史と、放影研が国
際貢献活動の一環として IAEA の活動に貢献してきた様
子などについての説明がなされた。続いて研究部門を視察
された後、理事長室に場を移して懇談が行われた。懇談で
は、Shore 副理事長から放影研の最近の研究成果について
説明がなされ、天野事務局長からは、IAEA の原子力関連



大久保利晃理事長(右)の案内で放影研を視察する天野之弥
IAEA 事務局長(右から2人目)

作業従事者の防護基準策定における放影研の貢献に対し感謝の意が述べられた。

当日午後には、広島に蓄積されてきた被曝者医療の知識と経験を世界の放射線被曝者支援に活かすため、IAEAと放射線被曝者医療国際協力推進協議会（HICARE）が協

働して事業を実施することとし、そのための覚書が広島赤十字・原爆病院（HICARE 会長は同病院の土肥博雄院長）において交わされた。協働事業の内容としては、人材育成、共同研究、啓発活動、情報交換などが含まれ、この事業においても今後放影研の貢献が期待されている。

駐大阪・神戸米国総領事館の広報領事が来訪

2010年10月1日午前、駐大阪・神戸米国総領事館の Gregory W. Kay 広報領事と同総領事館広報部の佐貫恵造氏、松村万里氏が放影研広島研究所を訪問された。Kay 広報領事は、寺本隆信常務理事、Douglas Solvie 副事務局長、Harry Cullings 統計部長から、放影研の歴史と概況、研究内容などについて、質疑応答を交えながら熱心に説明を受けられた。その後、二人の総領事館広報部スタッフと共に研究所内を見学された。



Harry Cullings 統計部長（右）の案内で放影研を見学する駐大阪・神戸米国総領事館の Gregory W. Kay 広報領事（中央）

スタッフニュース

2005年から放射線生物学部免疫学研究室の室長を務めてきた林 奉権研究員が、2010年7月1日付で同部の副部長に昇任しました。林副部長は1990年より放影研研究員として勤務し、最近では免疫ゲノミクス研究を主導し、米国国立アレルギー感染症研究所の支援を受けた放影研の放射線免疫老化調査の二つのプロジェクトで研究責任者を務めています。

最近放影研で導入され、公募が行われた新しいポストドク研究員のためのフェローシップ・プログラムで支援される最初の博士研究員として Truong-Minh Pham 博士が採用されました。Pham 博士には短い自己紹介文をお願いします。

Truong-Minh Pham

私は子供時代をベトナムの小さな田舎の村で過ごしました。幼い時の一番古い思い出は、田んぼの土の匂いです。収穫の季節には、田んぼで稲を刈る農夫たちの後を追って、原っぱで男の子たちとグレープフルーツをボール代

わりにサッカーをしたものです。私の人生の中で平和で楽しかった時代です。

高校生の時、私は両親が望むように医者になりたいとは思っていませんでした。自然科学分野に進もうと思っていましたが、結局医学部へ進み医師（MD）の資格を取りました。その後、耳鼻咽喉科医になるための研修を何年も受けました（そのうちの1年間はフランスのリール市にある大学病院の耳鼻咽喉科で研修医として研修）。その後3年間、自分の母校である Thai Nguyen 医科大学で臨床医および講師を務めました。

私は疫学を学ぶために日本に来ましたが、言うまでもなく、私の人生は大きく変わりました。「日本におけるコホート共同研究」にかかわったことが疫学研究を始めるきっかけでした。産業医科大学で博士号を取得後、日本学



Truong-Minh Pham
博士研究員

術振興会のポスドクフェローシップを獲得し、疫学分野での研究を継続することができるようになりました。

放影研は統計・疫学分野でかねてから高い評価を得ています。放影研の博士研究員として受け入れられたことは幸運であり、感謝しています。放影研の皆さんとお知り合

いになれば、また皆さんから研究についていろいろ教えていただけるという特別な機会に恵まれました。2010年9月初旬に放影研疫学部に着任したばかりですが、放影研の調査研究に大いに貢献できることを願っています。

来所研究員

過去6カ月の間に ABCC-放影研の元職員や顧問が、放影研研究員の指導および共同研究のために来所しました。来所者は、William Schull 博士 (Shull 財団理事長)、Dale Preston 博士 (HiroSoft International Corporation 主席研究員)、Donald Pierce 博士 (オレゴン大学名誉教授)、

Robert Delongchamp 博士 (アーカンソー医科大学疫学教授)、放影研/ワシントン大学パートナーシップの現在のメンバーである C.Y. Wang 博士 (フレッド・ハッチンソンがん研究センター生物統計学・生物数学プログラムの正式メンバー) などです。

来所研修生

Inese Martinsone と Jolanta Cirule

私たちは、北東ヨーロッパのバルト海東海岸に位置するバルト三国 (エストニア、ラトビア、リトアニア) の一つであるラトビアから来ました。放影研において放射線影響研究の手法を学び、新たな技術を習得するという素晴らしい機会に恵まれました。新たに習得した知識は、私たちが通常行っているチェルノブイリ汚染除去作業員にかかわる研究において役立つと思います。私たちは、放影研の放射線生物学/分子疫学部で10月・11月の2カ月間を過ごしました。

Inese Martinsone

ラトビア大学で化学修士号を取得後、1997年からリガ・ストラディンス大学 (RSU、前ラトビア医学院) の衛生・職業病研究所職業環境衛生研究室の研究員として勤務しています。私は、ヒトの組織内の化学物質の変化 (チェルノブイリ汚染除去作業員の血液と毛髪試料における金属レベルの変化) および職場の空気試料における様々な化学物質の変化の解析を主に行いました。興味深い研究に携わり、もともとの専門分野である化学に加えて、生化学、衛生学、職業病医学、毒物学の知識を習得しました。今年 (2010年) は、専攻している職業環境医学の博士論文を執筆しました。また、研究だけでなく教育も私の仕事です。RSU で講師を務めており、公衆衛生学の学生やポスドクの研究生の指導を行っています。

Jolanta Cirule

私はリガの P. ストラディンス臨床大学院の職業病・放射線医学センターの外来部で職業病を扱う医師として勤務しています。また、リガ・ストラディンス大学の講師も務めています。職業病・放射線医学センターでは、ラトビアのチェルノブイリ汚染除去作業員の追跡調査を行っており、チェルノブイリの電離放射線被曝者や職業病患



Jolanta Cirule さん (手前) と Inese Martinsone さん

者を対象とするラトビア州登録事業でチェルノブイリ汚染除去作業員のデータを収集しています。

研修の機会を与えてくださった放射線被曝者医療国際協力推進協議会 (HICARE) と放影研、私たちを受け入れ

てくださった放影研職員の皆様、そしてご協力いただいた放射線生物学/分子疫学部の皆様に感謝いたします。特に私たちの先生であり指導者である林 奉権先生にお礼申し上げます。

放影研研究員の受賞についての報告

New Investigator Award を受賞して

統計部研究員 三角宗近

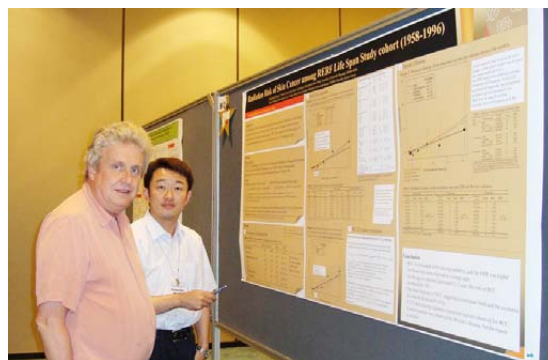
2010年6月13-16日、メリーランド州アナポリスで開かれたアメリカ統計学会 (ASA) が後援する ASA Conference on Radiation and Health に参加し、New Investigator Award をいただきました。演題は「放影研寿命調査集団における皮膚がんの放射線リスク (Radiation Risk of Skin Cancer among Members of the RERF Life Span Study Cohort of Atomic Bomb Survivors)」というもので、放影研疫学部と米国国立がん研究所 (NCI) の共同研究の統計解析の部分を主に発表しました。

この学会は世界中の放射線疫学の専門家が参加するため多くの研究者と意見交換ができると聞いていましたし、ASA の後援ということで、放射線リスク解析の統計学的な議論を期待していましたが、参加者の幅はとて広く、NCIをはじめ、ドイツ、イギリスの放射線研究機関の放射線疫学者、放射線生物学者、生物統計家、更には放射線治療機器メーカーの技術者や医師まで、放射線にかかわるあらゆる人たちが集まった学会、という印象でした。セッションの内容も多岐にわたり、医療放射線のがんやがん以外の疾患への影響、放射線医療従事者の放射線被曝や放射線治療機器の最新技術といった医療放射線に関するセッション、低線量被曝についてのセッション、更には放射線の遺伝的感受性についての研究を紹介するセッションなど、それぞれの分野の代表的な研究者の報告を聞くことができました。

寿命調査集団の皮膚がんの放射線線量反応については、線量反応に閾値がありそうだという報告が以前からあり、多くの研究者から声をかけられましたが、皮膚がんという日本人には少ない疾患を扱っていることもあり、欧米の研究者の多くが RERF コホートの皮膚がん症例数の少なさに驚いていました。また、自己紹介をする際、誰もが RERF を知っていましたし、Harry Cullings 部長がセッションのまとめで、そして元統計部長の Dale Preston 先生が懇親会で RERF の研究について話されたこともあり、

放影研の研究が「放射線と健康」研究の拠点としていかに世界的に広く認知されているかも肌で感じることができ、放影研で働けることを誇らしく思いました。

最後に、放射線の健康影響の研究を始めて2年が経ちますが、このプロジェクトは私が放影研で実際にデータを解析した最初のプロジェクトでした。放射線リスク解析の独特な統計モデルを初めて扱うに当たり、杉山裕美先生、笠置文善先生をはじめ疫学部研究員の皆様、Preston 先生、古川恭治先生、John Cologne 先生をはじめ統計部の先輩方、Roy Shore 先生、そしてアメリカ NCI から馬淵清彦先生、Elaine Ron 先生にたくさんの助言をいただきました。そのお陰で何とか形にできたと思っています。また、私は統計解析を行い、研究員と解釈を話し合うだけですが、データを収集するためには病理医の先生方をはじめ、多くの方々のお陰で一つの研究が成り立っていることをこの研究を通して痛感しています。この学会は隔年で開かれ、毎回 New Investigator に対して賞が用意され、たまたま私が新人だったから資格があっただけで Award をいただいたことはあまり強調したくなかったのですが、直接アドバイスをいただいた研究員の先輩方やデータ収集などでこの研究でお世話になった方々に感謝の気持ちをお伝えするために報告させていただきました。今後とも、ご指導の程よろしくお願いいたします。



発表ポスターの前で Dale Preston 元統計部長 (左) と三角宗近研究員

国際がん登録学会でポスター賞を受賞

長崎・疫学部副部長 早田みどり

去る10月12-15日の3日間、神奈川県横浜市において「がん登録と社会との調和」をメインテーマとする国際がん登録学会が開催されました。今回で32回目となるこの学会は、5大陸を一巡する形で毎年様々な国で開催されています。2007年のスロベニア大会の折、2010年の日本開催が決まりました。その後、国立がん研究センターの祖父江友孝先生を中心とする組織委員会が組織され、私もその一員として会の準備に携わってきました。

円高の折、海外からの参加者が本当に来てくれるのだろうかと随分心配しましたが、250人を超える参加者が集まり、無事、3日間の会を終えることができました。例年に比べアジア諸国からの参加者がとても多かったのですが、ヨーロッパ、アフリカ、アメリカ大陸からも多くの参加者が来られました。

この会の特色の一つにポスター表彰があります。ほぼ毎年、デンマークの Hans Storm 先生がプレゼンターとなり、英語の苦手な私でもつい笑えるほど、ユーモアに富んだ軽妙なおしゃべりと共にポスター賞受賞者が決まっています。私は、1998年のアトランタ大会に初めて参加して以来、すっかりその虜になってしまいました。一度はポスター賞を取ってみたいものだと、毎年、ポスターを抱えてこの学会に参加するようになりました。

かつては、日本人のポスターはパッチワークだなどと皮肉られていたものですが、6-7年前に大型印刷機が放影研に設置され、更に、長崎疫学部にデザイナー顔負けの副島幹男氏が入所し、きれいなポスターができるよう



発表ポスターの前でフィリピン人の Adriano Laudico 博士(左)と早田みどり副部長

になりました。後は内容です。今回も147のポスターが出されましたが、副島氏が「早田先生にポスター賞を取らせてやりたい」と頑張って作ってくれたポスターは、上司の欲目を差し引いても一際目立ってきれいでした。

それでも、ポスター賞を取れるとは夢にも思いませんでした。というのも、10数人の選考委員により、内容6ポイント、見た目4ポイントで選考するとなっていたからです。

3日目の学会終了間際に行われたポスター賞の発表で、Storm先生の口から“Midori Soda”と名前を呼ばれてもすぐには信じられませんでした。日本開催の会で、日本人がポスター賞を取ることにへの抵抗もありました。でも、理事長である Brenda Edwards 先生(米国国立がん研究所)から表彰状をいただき、素直に喜びが湧いてきました。11回目のチャレンジで手にした成果でした。なお、ポスターのタイトルは、“Decreased mortality from prostate cancer observed in Sasebo City, Nagasaki Prefecture, with introduction of PSA screening”でした。

日本甲状腺学会七^{しちじょうしやう}條賞を受賞して

長崎・臨床研究部放射線科長 今泉美彩

2010年11月12日、第53回日本甲状腺学会学術総会におきまして、第39回七條賞を受賞いたしました。この賞は若手研究者の研究を奨励するため、過去に優れた甲状腺の論文を発表した45歳未満の研究者に授与されます。以前には元理事長の長瀧重信先生が受賞されたこともある由緒ある賞なので(1976年、第5回)、嬉しさ反面、身の引き締まる思いです。

私は長崎大学大学院に入学して以来、甲状腺の研究を続けてきました。大学院在学中と米国留学中は動物モデルを用いた基礎研究をしていましたが、その後放影研で臨床疫学研究に携わる機会をいただきました。私の研究のメインテーマである「原爆被爆者の甲状腺疾患に関する研究」では、成人健康調査(AHS)対象者のご協力を得て、広島・長崎の臨床研究部はもちろんのこと、統計部、疫学部、情報技術部ほか多くの方々に助けていただいていた研究を進めています。2000-2003年の調査では、被爆後50年以上生存されている被爆者の方々にも悪性、良性の甲状腺結節について原爆放射線の影響が認められることが分かりました。そのほかの研究としまし



七條賞の盾を手に今泉美彩研究員

て、AHS 対象者の潜在性甲状腺機能低下症（ごく軽度の甲状腺機能低下症）の方において、虚血性心疾患のリスクが高まる可能性を示しました。その論文がきっかけとなり最近、世界の 11 コホート、計 55,000 人を対象とする共同研究に参加させていただき、その研究でも潜在性甲状腺機能低下症患者では心血管疾患の発症率と死亡率が上昇することが分かりました (Rodondi N, ... Imaizumi M, et

al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304[12]:1365-74)。

この受賞は支えていただいた多くの方のお陰であり、心から感謝いたします。今後も甲状腺の研究を中心に頑張っ参りますので、ご指導、ご鞭撻の程よろしくお願ひいたします。

医学研究における倫理／研究対象者保護に関する職員研修

常務理事 寺本隆信

医学研究の開始に当たり倫理審査を受けなければならないことは、研究者の間では、もはや常識と言えるでしょう。ヒトを対象とする研究はどんな研究でも倫理委員会の承認を得なければ開始できないのですから、軽視できません。しかし、この問題の歴史的背景や理念について深く掘り下げて考える機会はなかったのではないのでしょうか。また、事務職員・技術職員の場合、日常、研究対象者と接したり、その調査・検査データや血液などの生物試料を取り扱いつながら、倫理審査に直接参加することは稀であったと思います。このたび、医学研究の倫理問題に関する、恐らく放影研で初めての職員研修を実施し、私は講師を務めさせていただきました。

この研修が行われた直接のきっかけは、2009 年 6 月、米国エネルギー省が米日のハイレベル専門家 6 名から成る評価委員会を放影研に派遣して、研究対象者保護の状況を審査したことです。審査の結果は、「放影研は調査対象集団の権利と福祉を保護する上で、極めて高いレベルの取り組みを行っている」というものでしたが、同時に、幾つかの点で改善を検討するよう勧告を受けました。そのうち最も重要だったのが職員研修の実施です。

実施に当たっては、まず研修の教材を探さなければなりません。放影研の研究は日米双方の法令・指針の規制を受けますから、私たちの研修の内容は、日米双方の必要条件を満たすものでなければならないのです。そのため、私は日米の関係資料の収集、学習、編集に取り組みました。幸い、2009 年 11 月、米国エネルギー省の Elizabeth White さんからの誘いで、米国の医学研究倫理関係者の全国大会に参加できましたので、この機会を利用して、米国の資料を集めました。そして、研修内容の構成は、米国エネルギー省「研究対象者保護リソースブック」のモデルを参考にして、①はじめに、②歴史、③理念、④法的規制、

⑤放影研の方針および手続きの 5 部構成としました。

次の作業は、日本の資料をそろえることですが、これにはインターネット検索が威力を発揮してくれました。福岡臨床研究倫理審査委員会ネットワークが素晴らしい資料をウェブ上で公開していることを知ったのです。その中には、上記の研修内容 5 項目のうち幾つかについて詳しい説明があり、文章も明快です。海外資料の日本語訳も充実しています。このホームページは、九州大学の先生方が厚生労働省の研究費助成を受けて製作されたということです。

最初の研修は 2010 年 3 月 23 日に長崎研究所で行われ、研修時間は 1 時間半でした。続いて、4 月 20 日、23 日に広島で研修を行いました（これらの研修は日本語によるもので、英語による研修は 7 月 9 日に広島で行われました）。日本語での 3 回の研修の結果については、まず参加状況が大変良かったと言えます。常勤、非常勤を問わず、ほぼすべての職員が参加したと思います。講演はビデオ撮りし、放影研の所内ホームページに掲載して、当日出席できなかった人も見れるようにしました。これからの継続的な学習のために、研修の教材とこのたび新たに作成し所内ホームページに掲載した研究倫理関係資料を職員がぜひ利用するよう願っています。

各研修の終了後には、参加者へのアンケートを実施し、多くの人から回答がありました。こちらから用意した質問事項は、ストレートなものばかりでした。①分かりにくかったこと、②参考になったこと、③参考にならなかったこと、④今後の研修に取り入れてほしいこと、⑤その他。



寺本隆信 常務理事

匿名、自由記入方式ですが、いずれも、聴き手の意見を次の研修に生かそうという意図から用意したもので、実際に多くの参加者から率直な意見が出され、それらの意見は次の研修に取り入れました。

来年の研修を準備する際にもこのアンケートの結果を生かしていくつもりです。研究計画書の倫理審査、インフォームド・コンセント、個人情報保護など個別のテーマに分けて、各自の必要に応じて一つ、あるいは、それ以上の研修に参加できるような形態にできればよいと思います。また、多くの人から、具体的な事例を示してほしいという意見がありましたので、それぞれのテーマで具体的

事例を考える参加型の研修にしたいと思います。

最後に、この誌面を借りて、研修に参加したすべての所員、研修の準備に協力してくれた同僚諸氏に心よりお礼申し上げます。そして、このような研修を実施するよう私を指導し、多くの有益な助言と米国での医学研究倫理会議に出席する機会を提供して下さったエネルギー省の White さんをはじめ、David Thomassen 博士、Peter Kirchner 博士ほかの皆様へ感謝したいと思います。また、放影研の今日までの業績に不可欠であった研究倫理に関して長年にわたりご支援下さった米国学士院の皆様へ深謝申し上げます。

第1回被爆二世臨床調査科学倫理委員会を開催

広島・臨床研究部長 藤原佐枝子

第1回被爆二世臨床調査科学倫理委員会が、2010年7月7日に広島放影研講堂にて開催され、被爆二世臨床調査(縦断調査)計画の審議が行われました。この外部の専門家から成る委員会は、前回の2000年から2006年にかけて行われた被爆二世健康影響調査(横断調査)と同様に、調査を進めるに当たり研究計画の科学的、倫理的妥当性を検証するとともに、調査の透明性を確保するために設置されました。今回審議された被爆二世臨床調査(縦断調査)は、前回調査を基盤にして、約12,000人の被爆二世の方々へ4年ごとに健診を受けていただき、親の放射線被曝が子どもの疾患の発生に影響を与えるか否かについて、長期にわたって調べることを目的としています。

前回の横断調査には、広島・長崎の被爆二世をはじめとする24,673人を対象に調査への参加を呼びかけた結果、11,951人が健康診断調査に参加されました。調査結果は、2007年3月、被爆二世健康影響調査科学・倫理合同委員会による「被爆二世健康影響調査報告」として公表されました。その結論の要旨は、「今回の調査で得られたデータの解析では、親の放射線被曝に関連した子どもの生活習慣病を一括して見た場合に、リスクの増加を示す証拠は見られなかった」でありましたが、同時に、縦断調査の必要性に関する提言がされました。更に、専門評議員会および日米両国の第三者委員で構成される「放影研の将来構想に関する上級委員会」から、被爆二世臨床調査を今後も継続すべきであるとの勧告を受け、放影研内の被爆二世臨床調査ワーキンググループにおいて継続調査の研究計画

の検討を重ね、第1回被爆二世臨床調査科学倫理委員会の開催となりました。

議事は、はじめに島尾忠男委員長のあいさつに始まり、前回の被爆二世健康影響調査の概要および結果を臨床研究部の藤原が、続いて被爆二世臨床縦断調査の計画概要を大石和佳主任研究員が発表しました。島尾委員長の司会により、長期追跡調査の意義、統計的検出力、仮説、調査対象者、調査の流れ、健診内容、診断基準、生物試料の保存など、科学的な面からの活発な質疑応答が行われました。続いて、武部 啓副委員長の司会で、放影研における倫理的配慮のあり方、同意書の内容、今後のエピゲノム研究を見据えた同意の取得など、倫理面からの議論が行われました。最終的には、倫理面で、同意書の説明文に一部訂正を加えて、調査を開始することが承認されました。

調査は10月から開始され、情報技術部、疫学部など各部の多大な協力を得て進められています。被爆二世健診によって臨床研究部での健診受診者は年間で約2倍に増



広島研究所で開催された第1回被爆二世臨床調査科学倫理委員会

加すると予想されます。

被爆二世臨床調査科学倫理委員会メンバー

委員長

島尾 忠男 (財)結核予防会顧問

副委員長

武部 啓 近畿大学原子力研究所特別研究員

委員

上島 弘嗣 滋賀医科大学生活習慣病予防センター特任教授

川本 隆史 東京大学大学院教育学研究科教授

木村 晋介 木村晋介法律事務所弁護士

Steve Wing 米国ノースカロライナ大学公衆衛生学部疫学科准教授

田島 和雄 愛知県がんセンター研究所所長

朝長万左男 日本赤十字社長崎原爆病院院長

土肥 博雄 日本赤十字社広島赤十字・原爆病院院長

丹羽 太貫 京都大学名誉教授

野村 大成 大阪大学名誉教授

早川 式彦 広島大学名誉教授

振津かつみ 兵庫医科大学非常勤講師

丸山 英二 神戸大学大学院法学研究科教授

生物学者のための疫学研修会

主席研究員 中村 典

上記研修会が2010年9月2-3日に放射線影響研究所において開催された。外部から32名、内部からは20名以上の参加があり、盛会であった。これは放射線影響研究機関協議会の事業の一環として行われたもので、生物学研究者と疫学研究者が互いに知り合って放射線リスクという共通のテーマで会話ができるように、との希望から企画されたものである。(放射線影響研究機関協議会は、広島大学、長崎大学、放射線医学総合研究所[放医研]、京都大学放射線生物研究センター[放生研]、および放影研により構成され、放射線研究機関の相互理解と連携を深めることを目的として作られた機関である。)

初日は、午後1時から、大久保利晃理事長のあいさつと出席者の自己紹介に続いて、放影研疫学部長の小笹晃太郎氏により「疫学調査の方法」と「被爆者調査結果の概要：白血病リスク・固形がんリスク・非がんリスク」と題して二つの講演が行われ、各々について質疑応答が行われた。その後、放影研比治山ホールにて懇親会が開催された。これは、生物学研究者に、普段は接する機会のない放影研の疫学・統計の研究者を身近に感じてもらえる良い機会となった。

翌日は疫学・統計・生物関係者による相互討論会が行われた。あらかじめ参加予定者から質問を受け付けておいて、自薦他薦で回答者を準備して臨んだのであったが、この試みは面白かったと思う。最初は、生物学の側から出された「被爆者における乳がんリスクの年齢依存性は消えたのか？」という問いに対して、清水由紀子氏(放影研)が、2003年のLand論文(被曝時年齢依存性あり)と2007年のPreston論文(依存性消失)を紹介して解説を行った。

両者は観察期間と症例確認方法が(従って症例数も)異なっており、そのため結論の一部が異なるということであった。次いで「終生飼育でなく中途打ち切りした動物実験から、有用な情報を引き出せないか？」という問いかけに対して、甲斐倫明氏(大分看護大学)が解説を行った。「動物実験において競合する死因をどう評価すればよいか？」という問いかけには、土居主尚氏(放医研)が「生存時間解析と競合リスク」と題して解説を行った。これらの解説を聞きながら、異分野間の相互理解の難しさを改めて痛感するとともに、放影研の生物学者の置かれている環境(いつでも統計学者に相談できる)は十分活用されていないかもしれないとも感じた。最後に、疫学の側から出されていた究極の問いかけ、「放射線リスクの部位による違い、量反応関係の形、被曝時年齢や加齢の影響などに対する、放射線生物学的解釈」について、島田義也氏(放医研)と私が考えを述べた。

運営上反省すべき点もあったが、大学院生からOBの先生方まで多様な参加があり、所期の目的は達成されたように思う。これまで放射線生物学と放射線疫学は、同じ「放射線」という共通のキーワードを持ちながらも会話の機会には恵まれてこなかった。今回の研修を通じてギャップが予想以上に広いことが分かったので、会話を成立させるためには今後も「異分野コミュニケーション」の場を外部的に(内部的に向けても必要だが)継続的に創出していくことが大切であろうと思った。

最後に、本企画をサポートしていただいた所内、所外の皆様に厚くお礼を申し上げます。

二つの学会総会で発表された放影研の研究および成果

主席研究員 Evan B. Double

米国放射線学会総会への疫学者の参加数を増やし、放射線生物学者やそれ以外の分野の放射線研究者と疫学者との交流を促進するために、Roy Shore 放影研副理事長・研究担当理事と私は第 56 回米国放射線学会総会の組織委員と連携を図りながら、9 月 25-29 日にハワイのマウイ島で開催された会議で行われた二つのシンポジウムについて企画し、演者を決定した。「がんの放射線感受性に関する研究：現状について」と題した最初のシンポジウムでは、がんの放射線感受性を究明する手段としての遺伝子型決定法・統計手法・表現型決定法・機能分析法に焦点が置かれた。放影研の林 奉権放射線生物学・分子疫学部副部長が最初の演者を務め、「原爆被爆者におけるがんの放射線感受性に関する分子疫学」と題した論文を発表した。同副部長は、三つの分析法、すなわち 1) 免疫・体細胞変異性マーカーに対する放射線の影響（表現型影響）、2) 生物マーカーの個人間差の原因である遺伝子多型（遺伝子型-表現型関連性）、3) 遺伝子/放射線相互作用を踏まえたがんのリスク推定（遺伝子型影響）について、放影研で見られた進捗に焦点を当てて発表を行った。「胎内放射線被曝リスク」と題した 2 番目のシンポジウムでは、日本の原爆放射線やチェルノブイリ原子力事故により放出された ^{131}I および職業上の線源への胎内被曝に関する最近の疫学・放射線生物学研究に重点が置かれた。このシンポジウムで最初の演者を務めた Shore 副理事長・研究担当理事は「胎内被曝者は放射線への感受性が最も高い集団か？—日本の原爆被爆者の経験」と題した論文で、放影研の所見についてのまとめを発表した。4 番目に最後の演者として放影研の中村 典主席研究員が、「胎児は小さな子どもではない：骨髄幹細胞に聞けば分かる」という演題で、胎内被曝に関連した放影研の動物およびヒトにおける放射線生物学研究の結果について説明した。

米国放射線腫瘍学会 (ASTRO) は、約 1 万人の北米およびその他の国々の放射線腫瘍専門医・看護師・セラピスト・医学物理学者・生物学者を構成員とする学会である。第 52 回 ASTRO 総会は、10 月 31 日から 11 月 4 日まで米国カリフォルニア州サンディエゴで開催された。今年初め、

元放影研専門評議員であり、同会議の運営委員である Theodore DeWeese 博士 (ジョンズ・ホプキンス大学医学部) から Shore 副理事長・研究担当理事と私に、がん患者の治療による放射線被曝に関連した問題である長



Evan B. Double 主席研究員

期放射線影響への ABCC-放影研の科学的貢献を取り上げたパネルディスカッションを 2010 年の ASTRO 会議で開いてはどうかという話があった。そこで我々は「65 年後の広島・長崎—今日の科学・医師・患者・原爆被爆者を支援する放射線影響研究所がこれまでに得てきた成果」というタイトルの下に、パネルディスカッションを行った。ABCC-放影研の設立・使命・主要な集団および研究についての概要説明を行った後、Shore 副理事長・研究担当理事が「原爆被爆者のがん調査は放射線治療による後影響の解明にどのような手掛かりを提供するか」というテーマでがんリスクの疫学的評価について話し、続いて児玉和紀主席研究員が「(原爆被爆者における心臓疾患リスクに特に関連して) 放射線治療後に発症するがん以外の疾患のリスクはどのようなもので、どのくらい重要か？」というテーマで、がん以外の疾患のリスク評価について概説した。最後に私が、「遺伝および分子学的調査の貢献・課題・機会」というテーマで、遺伝学と放射線生物学/分子疫学部の研究に重点を置いた実験科学研究について概説した。同じ時間帯に複数のパネルディスカッションが開催されており、また開催時間が午後遅くであったにもかかわらず、数百人もの参加者が広い講演会場を埋め、歴史上重要な他に類を見ない集団に関する放影研の最新の研究結果を高い関心を持って聞いてくれたことを大変嬉しく思った。また、現在放影研の非常勤理事を務める James Cox 博士が最前列に座り、支援して下さった。

寿命調査の肺がん罹患率における放射線と喫煙の相互効果*

古川恭治

放射線影響研究所 統計部

*この記事は、放影研ホームページ www.rerf.jp 上で全文が閲覧可能な下記論文に基づく。

Furukawa K, Preston DL, Lönn S, Funamoto S, Yonehara S, Matsuo T, Egawa H, Tokuoka S, Ozasa K, Kasagi F, Kodama K, Mabuchi K. Radiation and smoking effects on lung cancer incidence among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 174:72–82, 2010.

緒言

肺がんは世界で最も一般的ながんである。¹ 肺がんの罹患率は主として喫煙のパターンによって決まるが、医療上、職業上、環境上の放射線被曝による肺がんリスクの増加も観察されている。² 生物学および実践的な観点から、肺がんにおける放射線と喫煙の同時効果は極めて興味深い。寿命調査 (LSS) コホートにおいて肺がんは 2 番目に多いがんであり、LSS における肺がん罹患率と放射線の間には、1 Gy 当たりの推定過剰相対リスク (ERR) 0.81、10⁴ 人年 Gy 当たりの過剰絶対リスク (EAR) 7.5 という強い関連性が観察されている。³ これらの推定値は、喫煙が放射線リスクに及ぼす可能性のある修飾効果を考慮していない。LSS データに関するこれまでの解析^{4,5} では、主として症例数が限られていたため、肺がんリスクにおける放射線と喫煙の相互効果の性質を十分に説明することができなかったが、Pierce ら⁶ による最近の解析によって、この相互効果は準乗的であるとともに加加性にも矛盾しないことが示唆された。

本調査では、1958–1999 年の期間に診断された症例について診断を確認した特別病理学的検討から得られた肺がん罹患率データを用いた。複数の情報源からまとめた喫煙歴データを再構築し、喫煙の総量の影響を喫煙期間および喫煙率を用いて補正するモデルの検討や、発がん物質の同時効果に関する他の多くの解析で使用された種々の一般化相互効果モデルの検討に必要な詳細な情報を得た。本調査では、すべてのタイプの肺がんを一つのグループとして評価した結果について報告する。

材料と方法

調査対象集団と症例確認

LSS コホートは、1945 年 8 月の原子爆弾投下以前に生

まれ、1950 年 10 月 1 日の時点で生存していた広島および長崎の住民 120,321 人で構成される。本調査では、追跡できなかった、また死亡した、あるいは 1958 年 1 月 1 日以前のがん罹患が判明したコホート対象者 (8,396 人) および放射線量が推定されていない対象者 (6,521 人) を除外し、合計 105,404 人を対象として解析を行った。

特別病理学的検討により肺がん症例の診断について確認した。この病理学的検討では、肺がんの可能性のある症例を特定するため広島および長崎の腫瘍組織登録を主要な情報源として使用した。その他の情報源として、放影研の剖検プログラムや LSS 集団の追跡調査のため定期的に入手した死亡診断書データを使用した。この検討では、1999 年末までの期間に診断された症例を検討したため、追跡年齢は約 12 歳から 100 歳以上、診断年齢は 27 歳から 104 歳であった。最初のスクリーニングで、肺または関連部位に腫瘍があるとコードされた LSS コホート対象者 5,711 人を同定した。本調査に参加している病理医 3 人が個別にこれらの症例を検討し、肺腫瘍の可能性のある症例各々の診断については意見を一致させた。この検討には、腫瘍組織のスライド、病理学および臨床上の記録、死亡診断書など、あらゆる入手可能な情報を用いた。肺腫瘍は最新の WHO 診断基準⁷ に基づき診断した。この検討により、肺がん 2,368 症例を含め肺腫瘍 2,446 症例が同定された。第二原発腫瘍および非悪性腫瘍は除外し、本報に述べる主要解析では、診断日以前の喫煙情報が得られていない 40,980 人 (677 症例) を含むコホート対象者 105,404 人において診断された原発肺がん 1,803 症例について検討した。

放射線量および喫煙情報

解析に用いた肺の放射線量推定値は、改訂線量推定方

式 (DS02)⁸ を用いて中性子線量に加重係数 10 を掛けた数値とガンマ線量の和として算出した。LSS コホート対象者の喫煙習慣に関するデータの大部分は、1965 年から 1991 年の期間に実施した一連の郵便調査から入手した。喫煙習慣に関する情報とは、喫煙量、喫煙期間、また過去喫煙者についてはいつ喫煙を止めたかであった。喫煙歴は、最新情報が得られた時点での喫煙状況の指標（非喫煙者、過去喫煙者、現在の喫煙者）、喫煙開始年齢、喫煙を止めた年齢、1 日当たりの喫煙本数の平均値、最初に喫煙情報が得られた年によって要約した。対象者に関するこれらの数値には、全情報が得られた喫煙者における性および出生コホート別の平均値を代入した。適格なコホート対象者の 62% について喫煙情報を入手した。喫煙経験があると回答した人の 4% について喫煙量を代入し、このグループの 9.5% について喫煙開始年齢を代入した。

解析用データの構成

リスク解析は、年齢、性、都市、喫煙、および放射線量のカテゴリーにより層化した人年ならびに肺がん症例の表から算出した罹患率に基づいた。喫煙のカテゴリーは時間依存とした。既知の喫煙状況のカテゴリーにおける人年の過大評価によりリスク推定値にバイアスが生じることを避けるため、初めて喫煙習慣に関する情報が入手された日付以前の喫煙状況については、コホート対象者全員を不明として分類した。

LSS がん罹患率データに関する最近のすべての解析同様、腫瘍登録の連絡地域の住民において診断された症例のみを解析の対象とした。コホート対象者全員について個人の居住歴が入手できたわけではないので、成人健康調査 (AHS) の臨床渉外データから推定した都市、性、年齢、および時間に依存する居住確率を利用し、転出入について補正した人年を算出した。⁹

統計解析

喫煙と放射線の同時効果

本解析では、放射線に被曝していない非喫煙者に関する到達年齢 (a)、性 (g)、出生コホート (b) 別のベースライン罹患率に対するリスクという点から見た放射線と喫煙の同時効果に焦点を当てた。このモデルは $\lambda_0(a, g, b)RR(C, D)$ と記述することができ、 RR は喫煙関連の変数 (C) および線量関連の変数 (D) に依存する相対リスク関数である。喫煙関連変数とは、喫煙年数 (y)、1 日当たりの喫煙本数 (c)、過去喫煙者に関しては喫煙を止めたことが最後に確認された時点からの年数 (q)、および性や出生コホートなどその他の因子である。放射線関連変数とは、放射線量

(d) ならびに被曝時年齢 (e)、性および到達年齢などの影響修飾因子である。

最も単純な同時効果モデルは相加 ERR モデルである。

$$RR(C, D) = 1 + \phi(C) + \rho(D) \quad \text{[相加モデル]}$$

このモデルでは、 ϕ および ρ はそれぞれ喫煙関連変数および放射線関連変数の ERR を説明する関数である。このモデルでは、喫煙および放射線は非喫煙者のベースライン罹患率に個別に影響を及ぼす。相加 ERR モデルの代替として最も一般的に用いられるモデルは相乗 ERR モデルである。

$$RR(C, D) = [1 + \phi(C)][1 + \rho(D)] \\ = 1 + \phi(C) + \rho(D) + \phi(C)\rho(D) \quad \text{[相乗モデル]}$$

このモデルでは、任意の放射線被曝（または任意の喫煙歴）があらゆる喫煙歴（または放射線被曝）について同じ比率でリスクを増加させる。

上記二つのモデルは、一般化相加 ERR 相互効果モデルおよび一般化相乗 ERR 相互効果モデルと呼ばれる、一般化同時効果モデルの特別な型である。

$$RR(C, D) = 1 + \phi(C) + \rho(D)\omega(C) \quad \text{[一般化相加モデル]}$$

$$RR(C, D) = [1 + \phi(C)][1 + \rho(D)\omega(C)] \\ \text{[一般化相乗モデル]}$$

ここで ω は喫煙関連変数の関数であり、生涯を通じて非喫煙者の場合 $\omega(C) = 1$ である。以上のモデルでは、喫煙が線量反応に及ぼす影響は（単純な相加モデルのように）線量に無関係でも、（単純な相乗モデルのように）喫煙の $\phi(C)$ 主効果に必ず比例するわけでもない。

ベースライン罹患率（線量ゼロ、非喫煙者）モデル、喫煙効果モデル、放射線効果モデルなど、統計解析に用いたその他のモデルについては原論文中に説明する。LSS のリスクモデル構築に関する最近の大部分の研究同様、^{3,10} 放射線の主効果 $\rho(d)$ を線量反応の形状関数 $\eta(d)$ と影響修飾関数 $\varepsilon(a, g, e) = \delta_g a^\beta \exp(\gamma e)$ の積としてモデル化した。

ポアソン回帰最尤法をパラメータ推定、仮説の検定、個々のパラメータの信頼区間 (CI) の算出に使用した。Epicure¹¹ および R 言語による一般化非線形モデルパッケージ (gnm)¹² を用いてモデルを適合させた。またパラメータ数の異なるネステッド構造を持たないモデルの比較には赤池情報量基準 (AIC)¹³ を用いた。

結果

喫煙に関するデータは男性対象者の約 60%、女性対象者の約 64% について利用できた。喫煙習慣に関する情報

を提供した男性の約 85% および女性の約 18% が喫煙経験があると回答した。男性の場合、喫煙したことがある人の割合はいずれの出生コホートのカテゴリーおよび線量カテゴリーにおいても類似していた。被爆時年齢が 20 歳以上の女性は被爆時年齢が若い女性よりも喫煙経験を有する傾向にあり、喫煙したことがある人の割合は、爆心地からの距離の減少に伴い（従って放射線量の増加に伴い）若干増加した。回答によれば、1 日当たりの喫煙本数は男性（平均 19.6 本）が女性（平均 10.6 本）の約 2 倍であり、男性は女性よりも若年で喫煙を開始する傾向が見られた（男性の平均喫煙開始年齢 21 歳、女性 31.6 歳）。喫煙したことがある人の約 3 分の 1 が、最後に回答した調査以前に喫煙を止めたと述べた。追跡終了までに、喫煙を止めたと回答した対象者の喫煙期間は、喫煙を止めていない対象

者に比べて約 20 年短かった。罹患率は非喫煙者または過去喫煙者よりも現在の喫煙者において高かった。任意の喫煙カテゴリーに関し、男性の粗罹患率は女性の 2 倍と高く、被爆時年齢の増加（つまり生まれた暦年が早くなる）および放射線量に伴い増加した。

非喫煙者のベースライン罹患率および喫煙効果

喫煙効果を ERR モデルによりモデル化し、放射線効果を考慮した非喫煙者における性別のベースライン罹患率と比較し記述した。非喫煙者におけるベースライン罹患率は男女とも到達年齢と共に顕著に増加した。到達年齢の傾向に統計的に有意な男女差があった（ $P=0.05$ ）。この増加は単純な Armitage-Doll モデルの類似モデルを用いてうまく説明することができ、この場合、罹患率は到達年

表 1. パラメータ推定値：喫煙効果（パネル A）、放射線効果（パネル B）、影響修飾因子、ならびに 95%（尤度比）信頼区間

A. 喫煙による効果					
影響	相加モデル			一般化相乗モデル	
50 パック年当たりの ERR (1915 年出生の場合)					
男女平均	5.32 (4.10,6.70)			4.69 (3.65,5.94)	
男性	3.48 (2.40,5.00)			3.60 (2.60,5.10)	
女性	7.16 (5.20,9.70)			5.77 (4.10,7.90)	
女性：男性比	2.15 (1.30,3.40)			1.61 (1.00,2.50)	
出生コホート効果					
出生年 10 年減少当たりの変化 (%)	0.38 (18%,61%)			0.33 (15%,54%)	
喫煙期間効果 (対数-線形)					
Log (喫煙年数 / 50)	-0.30 (-1.26, 0.60)			-0.24 (-1.20, 0.69)	
Log (喫煙年数 / 50) ²	-2.58 (-5.30,-0.63)			-2.51 (-5.20,-0.56)	
喫煙中止期間効果					
喫煙中止年数 + 1 のパワー	-0.50 (-0.90,-0.29)			-0.47 (-0.77,-0.27)	
B. 放射線による効果					
影響	放射線のみ	相加	相乗	一般化相加	一般化相乗
1 Gy 当たりの ERR (到達年齢 70 歳、被爆時年齢 30 歳、非喫煙者の場合)					
男女平均	0.83 (0.55,1.20)	0.98 (0.59,1.50)	0.68 (0.43,1.00)	0.65 (0.31,1.10)	0.59 (0.31,1.00)
男性	0.34 (0.15,0.60)	0.69 (0.26,1.30)	0.31 (0.13,0.56)	0.30 (0.01,0.56)	0.29 (0.10,0.62)
女性	1.31 (0.83,1.90)	1.27 (0.73,2.00)	1.06 (0.64,1.60)	1.00 (0.77,2.30)	0.90 (0.47,1.50)
女性：男性比	3.82 (2.00,9.00)	1.85 (0.84,5.10)	3.44 (1.70,9.00)	3.38 (1.40,11.0)	3.13 (1.60,7.00)
到達年齢効果 (パワー)					
到達年齢	-2.00 (-4.0,-0.03)	-2.70 (-4.7,-0.6)	-2.50 (-4.5,-0.4)	-3.05 (-5.2,-0.9)	-2.78 (-4.9,-0.7)
被爆時年齢効果 (10 年増加当たりの変化%)					
被爆時年齢	21% (-6%,55%)	31% (-2%,77%)	26% (-5%,69%)	50% (9%,111%)	30% (-3%,77%)
喫煙率効果 (影響修飾)					
喫煙パック / 日	—	—	—	10.20 (4.6,17.0)	9.20 (3.8,15.0)
喫煙パック / 日 ²	—	—	—	-15.30 (-30.0,5.4)	-16.6 (-30.0,-6.6)
モデルフィット					
デビアンズ	9815.5	9428.7	9425.1	9415.7	9410.3
パラメータ数	14	26	26	28	28
AIC	9843.5	9480.7	9477.1	9471.7	9466.3

齢の 5.6 乗 (95% CI: 5.2, 6.1) に比例し、女性の年齢別罹患率は男性の罹患率の 61% (95% CI: 48%, 80%) であった。年齢別罹患率は統計的に有意な増加 ($P < 0.001$)、すなわち生まれた年で 10 年当たり 17% の増加 (95% CI: 10%, 25%) を示した。最終的なベースライン罹患率モデルでは若年時のリスクがより急激に増加しており、その結果、モデルの適合度が統計的に有意に改善された ($P < 0.001$)。

表 1A に、放射線と喫煙の相互効果に関する一般化相乗モデルと単純な相加モデルを用いて推定した喫煙効果のパラメータ、生まれた年と喫煙期間の修飾効果を示す。相互効果の性質に関する仮説は喫煙のリスク推定値にほとんど影響を及ぼさなかった。一般化相乗モデルでは、1915 年に生まれた被曝していない人が 50 年間 1 日当たり 20 本を喫煙した場合 (すなわち 50 パック-年) の男女で平均化した ERR は 4.7 (95% CI: 3.6, 5.9) と推定された。この値は相加モデルを用いた場合の 5.3 よりもわずかに低かった。喫煙関連の ERR は男性よりも女性において統計的に有意に高く ($P = 0.02$)、男女間の差は相加モデルを用いる推定値の方が大きかった。任意の喫煙歴に関する年齢別 ERR は生まれた年が早いほど統計的に有意な増加 ($P < 0.001$) を示し、男女間の差は観察されなかった ($P = 0.4$ 、データの記載なし)。

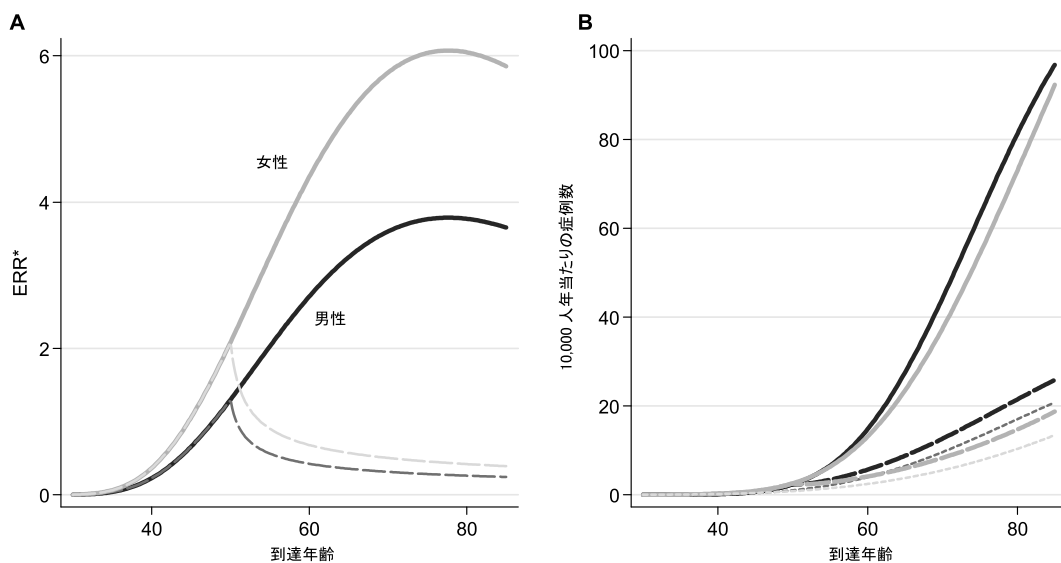
我々が喫煙に関する ERR をモデル化したところ、煙草のパック-年効果は喫煙期間に伴い変化した ($P = 0.001$)。

パック-年効果は統計的有意性が極めて高く、喫煙期間の効果に関する負係数により、罹患率の増加は喫煙期間を横軸とする線形ではなく、この線形性からの逸脱は期間が長ければ長いほどより顕著であることが示唆される。この喫煙期間による修飾を考慮したパック-年モデルによれば、喫煙は喫煙開始後の 20 年間は肺がんの罹患率にほとんど影響を及ぼさなかったが、その後の喫煙効果は顕著に増加する。参考文献 14 および 15 で示唆されたように、パック-年効果の線形性からの逸脱が喫煙期間でなく喫煙頻度の修飾効果に起因するパターンと同様、喫煙頻度が高くなるとこのモデルの有効性は減少する。

喫煙を止めたと回答した人の場合、ERR に統計的に有意な時間依存の減少が見られた ($P < 0.006$)。過去喫煙者の場合、この減少の推定値は (同じ年齢の非喫煙者と比較した場合) 喫煙を止めてからの期間の平方根分の 1 におおむね比例する。喫煙関連の ERR は喫煙中止後減少するが (図 1A)、過去喫煙者の肺がん罹患率が非喫煙者のレベルまで回復することはない (図 1B)。上記の喫煙パターンに関し、女性の ERR は男性よりも高かったが、喫煙者の絶対リスク推定値は男女とも類似している (図 1B)。

放射線効果および放射線と喫煙の相互効果

表 1B に、上記の ERR に関する相互効果モデルにより得た放射線効果およびその修飾効果に関するパラメータ推定値を 95% CI および適合度に関する情報と共に示す。



* 1915 年出生の非被曝者が 20 歳から 1 日 1 パック喫煙した場合の喫煙過剰リスク

図 1. 男女別の喫煙効果：到達年齢に対する過剰相対リスク (パネル A) と絶対発生率 (パネル B)。男性は濃い曲線、女性は薄い曲線で表す。実線は 20 歳から 1 日当たり 20 本 (1 パック) の喫煙を行った人、長い破線は、50 歳で喫煙を止めた人の肺がんリスクをそれぞれ表す。パネル B の短い破線は非喫煙者のリスクを表す。ここで表示するリスクはすべて 1915 年出生の場合である。

また、大部分の LSS 報告書^{3,16}と同様、喫煙効果を考慮せず（放射線のみを考慮し）放射線効果パラメータを推定するモデルを用いた検討結果も同表に示す。

逸脱および AIC 値により、一般化相互効果モデルは単純な相互効果モデルよりも良好に適合すること、一般化相乗モデルは一般化相加モデルよりも幾分良好にデータを説明できることが示唆された。一般化相互効果についてバック-年または喫煙年数という観点からのモデル化も検討したが、このモデルが表 1B に示した喫煙頻度に基づくモデルよりも良好にデータを説明できたわけではなかった。

大部分の男性が喫煙し、大部分の女性が喫煙しないので、喫煙について考慮しなければ、男性における 1 Gy 当たりの ERR (ERR/Gy) 推定値は単純な相乗モデルを用いた推定値に類似していたが、女性の場合は、単純な相加モデルによる推定値に類似していた。単純な相加モデル以外のすべてのモデルでは、ERR/Gy は男性よりも女性において有意に高かった。放射線関連の ERR は到達年齢の増加と共に減少する一方で、被曝時年齢と共に増加した（図 2）。

放射線の線量域全体について ($P > 0.5$)、またはデータを 0-2 Gy の線量域に限定した場合 ($P = 0.3$)、放射線量反応に統計的に有意な曲率は観察されなかった。更に、限局的な線量域における男女で平均化した線量反応曲線の傾き (1 Gy 当たり 0.67) は線量域全体の傾き (0.59) に類似していた。到達年齢 ($P > 0.5$) または被曝時年齢 ($P > 0.5$) による影響修飾において性への依存は観察されなかった。到達年齢 ($P = 0.3$) または被曝時年齢 ($P = 0.5$)

の効果为非線形であることを示す証拠は得られなかった。

図 3 は、三つの相互効果モデルにおける喫煙頻度と線量に伴う ERR の変化を示す。図中の点は、放射線モデルにおける頻度の対数値の線形二次関数の代わりに喫煙頻度カテゴリーを用いた一般化相乗モデルによるカテゴリー別推定値である。左側の図では、放射線に被曝していない非喫煙者の罹患率に対する放射線と喫煙の同時効果について説明する。右側の図では、同じ喫煙歴で被曝していない人におけるリスクに対する ERR/Gy という観点から放射線効果について説明する。喫煙頻度が低い (1 日当たり ≤ 10 本) 場合、単純な相加モデルまたは相乗モデルから予想されるよりも放射線効果は大きい傾向にあるが、大量喫煙者 (1 日当たり ≥ 20 本) には顕著な放射線効果がほとんどない、または全くないことが一般化相互効果モデルにより示唆される。一般化相互効果モデルにおけるリスクパターンの性への依存は観察されなかった ($P > 0.5$)。

考 察

放射線と喫煙の同時効果に関する問題は一般的に、単純な相加モデルと単純な相乗モデルのどちらを選ぶかという点にある。更なる追跡調査を行い、より多くのコホートから得たデータを用いて、単純なモデルからの逸脱について明確に説明することにより、我々は単純な相加モデルも相乗モデルも棄却することができた。我々の当てはめた一般化相乗モデルによれば、この同時効果は軽度から中程度の喫煙者 (1 日当たりの喫煙本数が 1 箱未満) につ

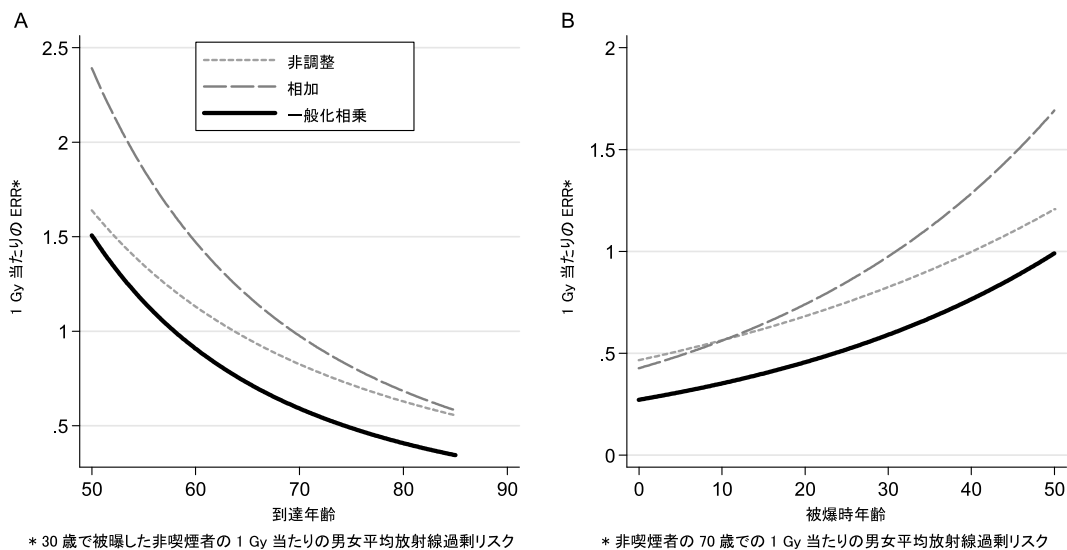


図 2. 1 Gy 当たりの過剰相対リスク (ERR) における出生年齢効果 (パネル A) と被曝時年齢効果 (パネル B)。三つの同時効果モデルの男女平均リスク推定値を表示している。非喫煙者に対する一般化相乗効果モデルは濃い実線、相加モデルは長い破線で示す。これらのモデルでは、ERR は非喫煙者に対するリスクである。短い破線は喫煙調整を含まないモデルによるものであり、喫煙状況にかかわらず非被曝者に対する ERR を示す。

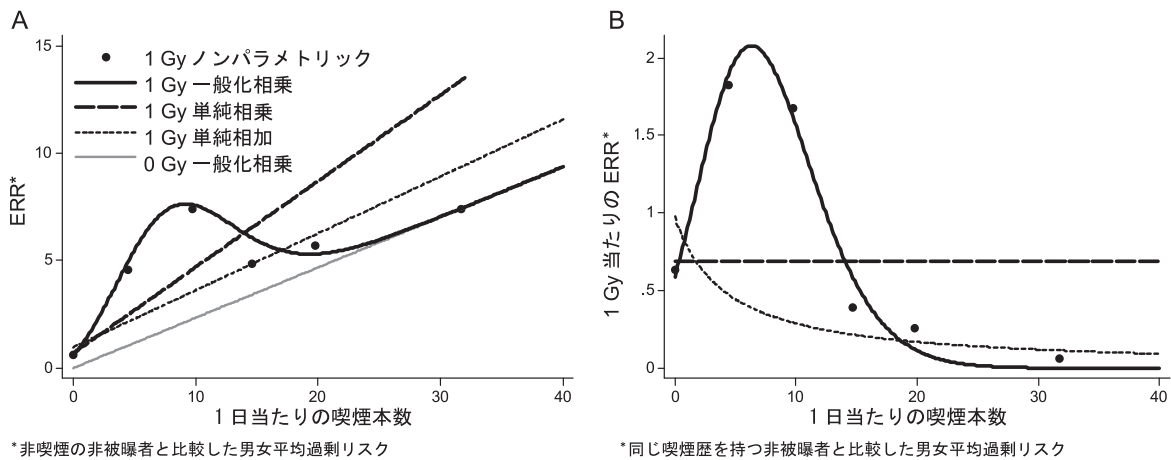


図3. 喫煙強度に伴う過剰相対リスク (ERR) の変動。30歳で被曝後、70歳での男女平均リスク推定値を示す。この図では、喫煙期間を50年とするために喫煙開始年齢を20歳とした。パネルAは非被曝の非喫煙者の基準率と比較した放射線と喫煙の同時効果を表す。淡い実線は非被曝者の当てはめ ERR を表す。濃い実線は一般化乗法モデルによる1 Gyへの被曝後の当てはめ ERR であり、太い破線は単純相乗モデルによる当てはめリスク、短い破線は単純相加同時効果モデルによる当てはめ ERR を示す。点は、一般化相乗モデルで用いた対数強度の線形二次関数を喫煙強度カテゴリーで置き換えた一般化相乗モデルに基づく。パネルBは、同じ喫煙歴を持つ非被曝者のリスクと比較した1 Gy被曝での放射線関連の過剰リスクを表す。

いては超相乗的、大量喫煙者(1日当たり1箱以上)の場合には相加的または準相加的でさえあった。

喫煙について補正すると、放射線関連肺がんのリスクへの性と年齢因子の修飾効果が影響を受ける可能性がある。ERR/Gyが0.59という我々の推定値は、Pierceら⁶の過去の解析における0.89、および喫煙について補正しなかったLSS肺がん罹患率の最近の解析³における0.81に比べ低かった。男性に対する女性のERR/Gyの比率が3.1という今回の推定値は、補正を行わなかった解析³による4.8より低く、Pierceら⁶が喫煙について補正した推定値1.6よりも高かった。多くのタイプの固形がんに関し、ERR/Gyは被曝時年齢の増加と共に減少するが、^{3,16}補正なしの肺がんのERR/Gyは被曝時年齢の増加に伴い増加することが判明した。Prestonら³はこのパターンが喫煙の影響を補正できなかった結果であると示唆したが、今回の解析によりそうではない可能性が判明した。遺伝的に肺がんになりやすい集団が存在し、大量喫煙の習慣がこの集団に浸透しているため、放射線効果の余地がないのかもしれない。または、喫煙開始前の放射線被曝は喫煙開始後の被曝よりも害が少ないからかもしれない。LSSでは、被曝時年齢と放射線被曝が喫煙開始前か後かという指標との間に高い相関性が存在するため、この疑問への対処は困難である。しかし、放射線効果が放射線被曝前に喫煙したと回答したか否かという指標に依存する解析では、被曝前に喫煙した対象者の放射線リスクは有意に高いわけではないこと、被曝時年齢の効果がより顕著になることが判明

した。

50年間1日当たり1箱喫煙した人における喫煙関連の相対リスクを男性では4.6、女性では6.8と推定した。喫煙期間と喫煙率を一般集団上で平均化した場合、これらの数値は別の日本人コホートでの調査¹⁷における喫煙者のリスク推定値4.5(男性)、4.2(女性)に近似する。この数値は西欧の集団について報告された数値^{18,19}よりも大幅に小さく、西欧に比べて日本やその他アジア諸国の非喫煙者における高い肺がん罹患率を一部反映している可能性がある。最近の調査²⁰により、肺がん罹患率は米国の白人集団に比べ日本人非喫煙者において高く、相対リスクは日本人喫煙者の方が低いことが示唆された。我々の非喫煙者における肺がん罹患率推定値は、非喫煙者の肺がんリスクに関する国際的比較調査²¹において日本人・韓国人集団に観察された数値に類似していた。

原論文に述べた制約にもかかわらず、本調査は、あらゆる放射線被曝集団における肺がんへの低線量放射線と喫煙の同時効果について最も包括的に特徴付けするものであると考える。今回の調査結果により、単純な相加モデルまたは相乗モデルでは喫煙頻度と放射線の間の複雑な相互効果を適切に記述することはできないこと、医療上または職業上の理由で放射線被曝した喫煙者に関するリスク推定には同様の包括的な解析方法が必要であることが示唆される。放射線リスク推定に一般化相互効果モデルを用いる方法の開発に一層努力すべきであると考える。本調査はまた、日本人集団の肺がん罹患率における喫煙効果に

関する最も詳細な定量解析の一つであり、今回の所見は日本における主要ながんの一つについて重要な公衆衛生上の推測をもたらすので、これらの所見が他の日本人コホートに当てはまるか否かは興味深い。

要約すれば、(被爆時年齢 30 歳の対象者の 70 歳の時点での) 男女で平均化した肺がんの ERR/Gy は非喫煙者について 0.59 (95% CI: 0.31–1.00)、男性に対する女性のり

スクの比率は 3.1 と推定された。当該コホートにおける肺がん症例の約 3 分の 1 は喫煙に起因すると推定され、約 7% は放射線に関連するものであった。LSS における肺がんへの喫煙と放射線の同時効果は喫煙頻度に依存し、単純な相加モデルまたは相乗モデルよりも一般化相互効果モデルによって最も良好に説明できる。

参考文献

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74-108, 2005.
2. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. *Effects of Ionizing Radiation—UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Volume I*. United Nations, New York, 2008.
3. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat Res* 168:1-64, 2007.
4. Kopecky KJ, Nakashima E, Yamamoto T, Kato H. Lung cancer, radiation, and smoking among A-bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. *RERF Technical Report 11-86*. Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan, 1986.
5. Prentice RL, Yoshimoto Y, Mason MW. Relationship of cigarette smoking and radiation exposure to cancer mortality in Hiroshima and Nagasaki. *J Natl Cancer Inst* 70:611-22, 1983.
6. Pierce DA, Sharp GB, Mabuchi K. Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 159:511-20, 2003.
7. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E, Sobbin LH. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumours*, 3rd ed. WHO, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1999.
8. Cullings HM, Fujita S, Funamoto S, Grant EJ, Kerr GD, Preston DL. Dose estimation for atomic bomb survivor studies: Its evolution and present status. *Radiat Res* 166:219-54, 2006.
9. Spoto R, Preston DL. Correcting for catchment area nonresidency in studies based on tumor registry data. *RERF Commentary and Review Series 1-92*. Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan, 1992.
10. 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. *Radiat Res* 162:377-89, 2004.
11. Preston DL, Lubin JH, Pierce DA, McConney ME. *Epicure Users Guide*. Hirosoft International Corporation, Seattle, Washington, 1993.
12. Turner H, Firth D. gnm: A package for generalized nonlinear models. *R News* 7:8-12, 2007.
13. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 6:716-23, 1974.
14. Lubin JH, Caporaso N, Wichmann HE, Schaffrath-Rosario A, Alavanja MC. Cigarette smoking and lung cancer: Modeling effect modification of total exposure and intensity. *Epidemiology* 18:639-48, 2007.
15. Lubin JH, Caporaso NE. Cigarette smoking and lung cancer: Modeling total exposure and intensity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:517-23, 2006.
16. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. *Radiat Res* 160:381-407, 2003.
17. Sobue T, Yamamoto S, Hara M, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women: The JPHC study. *Int J Cancer* 99:245-51, 2002.

18. Stellman SD, Takezaki T, Wang L, Chen Y, Citron ML, Djordjevic MV, Harlap S, Muscat JE, Neugut AI, et al. Smoking and lung cancer risk in American and Japanese men: An international case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10:1193-9, 2001.
19. Crispo A, Brennan P, Jockel KH, Schaffrath-Rosario A, Wichmann HE, Nyberg F, Simonato L, Merletti F, Forastiere F, et al. The cumulative risk of lung cancer among current, ex- and never-smokers in European men. *Br J Cancer* 91:1280-6, 2004.
20. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 354:333-42, 2006.
21. Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, Boffetta P, Buring JE, Feskanich D, Flanders WD, Jee SH, Katanoda K, et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: An analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med* 5:e185, 2008.

広島・長崎における原爆被爆者のデータに基づく 放射線被曝と循環器疾患死亡リスクの関係、1950–2003 年*

清水由紀子

放射線影響研究所 疫学部

*この記事は以下の出版論文の要約である。

Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, Grant EJ, Sugiyama H, Sakata R, Moriwaki H, Hayashi M, Konda M, Shore RE. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. *BMJ* 340:b5349, 2010. (doi:10.1136/bmj.b5349)

緒言

循環器疾患の罹患率や死亡率に対する放射線の影響は（特にその影響が1 Gy未満で見られる時に）、公衆衛生に影響を与える。複数回行われる頭部・胸部コンピュータ断層撮影（CT）や介入放射線療法の急激な増加を考えると、放射線被曝が脳卒中や心疾患の発生にリスクを及ぼすかどうかに関する情報は重要である。

無作為比較試験を含む多くの研究が、ホジキン病や乳がんの放射線治療により心臓が高線量に被曝すると、その後心疾患による過剰死亡が見られることを示しており、¹⁻⁴ ホジキン病、^{5,6} 小児白血病・脳腫瘍、⁷ および頭頸部がん⁸ の放射線治療によって脳卒中のリスクが高くなることを示唆している。低線量の職業・医療・環境被曝も循環器疾患による過剰死亡と関連しているかもしれないと示唆する研究もいくつかあるが、⁹⁻¹⁴ それ以外の研究ではそのような低線量影響は見られていない。¹⁵⁻¹⁹ 多くの低線量研究では、線量や生活習慣について潜在的な交絡因子に関する情報が限られている。British Medical Journal 誌に掲載された本論文においては、1950年から2003年まで53年間にわたり追跡調査した広島・長崎の原爆被爆者から成る大規模集団である寿命調査（LSS）集団における心疾患と脳卒中のリスクに関する線量反応について検討した。

方法と手順

調査集団

日本で1950年に行われた国勢調査に基づき定義されたLSS集団は、被曝線量が推定されている86,611人の原爆被爆者を含む。爆心地から2.5 km以内で被曝し、1950年に広島・長崎に居住していた被爆者がLSS集団の大きな

割合を占めており、ほかに爆心地から2.5–10 kmにいた被曝線量が低いまたはごく低い人たちから、2.5 km以内で被曝した人と年齢・性を一致させ無作為抽出した人たちも含まれている。²⁰ 調査集団は原爆投下時の全年齢層を網羅する男女で構成されている。

個人線量は、主に原爆投下時の被曝位置および遮蔽状況に基づいて、最近改訂された線量推定方式であるDS02により入念に推定されている。^{21,22} 解析はすべて、重み付けした結腸線量（単位はGy）を用いてリスクを推定している。

死亡情報をほぼ100%網羅する日本の戸籍に基づき1950年10月1日から2003年末まで、この集団の死亡追跡調査を行った。死因については死亡診断書に基づく公式の人口動態統計である死亡小票により把握している。原死因および副因は国際疾病分類（ICD、1950–1968年の死亡については第7版、1969–1978年は第8版、1979–1997年は第9版、1998–2003年は第10版）に従い分類しているが、本解析においては、コードをICD第9版のコードに変換した。主要な解析では原死因のみを用いた。

共変量データと剖検・腫瘍登録データの収集

1978年にLSSの亜集団として定義された51,965人の対象者に郵便調査を行った。36,468人（回答率70%）から社会人口学的情報（学歴、職種）や生活習慣（喫煙、飲酒）および健康（肥満、糖尿病）に関する情報が得られ、これら変数による交絡について評価することができた。また1950年から1985年まで、死亡診断書に原死因が循環器疾患と記載された1,900人余りについては剖検データもあり、診断の正確性について評価することができた。がんの既往を確認するために広島・長崎の腫瘍登録（1958年

に開始) および組織登録 (1974 年に開始) を利用した。

統計解析

解析は、線量、都市、性、5 年間隔の被爆時年齢、到達年齢、および追跡期間で層化した死亡数と人年から成る詳細な集計表を用いて行った。線量については、様々な重み付けした結腸線量 (ガンマ線量 + 10 × 中性子線量) における調査対象者数を配慮して調査対象者を分割した。

生存時間のグループデータについてポアソン回帰法を用い、²³ 放射線量とリスクの関係を示し、都市・性・被爆時年齢・被爆後経過時間・到達年齢による線量反応の変動を評価したが、これは前回同じ集団のがん死亡率を検討した際に用いた方法とほぼ同じである。²⁰ Epicure ソフトウェア²⁴ を使ってパラメータ推定と検定を行い、有意性検定と 95% 信頼区間 (CI) 推定は尤度プロファイルによって行った。

本解析で主に用いたモデルは、以下の過剰相対リスク (ERR) モデルである。

$$\lambda_0(c,s,a,b)[1+ERR(d,e,s,a)]$$

上記モデルにおいて、 $\lambda_0(\cdot)$ は都市 (c)、性 (s)、到達年齢 (a) および出生年 (b) に依存するベースラインまたはバックグラウンド死亡率 (すなわち線量が 0 の人の死亡率) である。関数 $ERR(d,e,s,a)$ は、性、被爆時年齢 (e) および到達年齢の影響を考慮した線量 (d) に関する死亡

率の相対的变化を示している。Preston ら^{20,25} のモデルに対応するモデルを用いて放射線影響の修飾因子を調べた。線量反応の形状について直線性や曲線性を評価するために線量の一次項と線量の二次項の両方について検討した。また、線形閾値モデルについても検証した。最大尤度または赤池情報量基準 (AIC)²⁶ の差をそれぞれ用いて入れ子モデルと非入れ子モデルを比較した。d > d₀ の場合には $\beta(d - d_0)$ として、d ≤ d₀ の場合には d = 0 として線量 d についてリスク関数 ERR をモデル化し、広い範囲の閾値線量 (d₀) について線形閾値モデルを繰り返し評価した。最大尤度と 95% 信頼限界を生じさせる値を経験的に決定した。

喫煙 (非喫煙者、禁煙者、1 日に 20 本未満と 20 本以上の喫煙者)、飲酒 (常に飲む、めったに飲まない/全く飲まない)、学歴 (小学校またはそれ以下、中高、短大/大学)、職業 (専門職/技師、事務/販売、農業/職人、運輸/サービス業)、肥満 (BMI < 20、20–25、25+)、糖尿病 (罹患の有無) といった考え得る交絡因子の放射線リスク推定値に対する影響について検討した (この検討には欠損情報コードを含む)。個人データに当てはめる Cox タイプの回帰モデルを使用した。このモデルでは放射線量を線形 ERR とし、交絡因子になる可能性のある因子の指示変数 (indicator variable) を標準的相対リスクモデルである指数関数に同時に含めた。Epicure の Peanuts プログラムを使用した。²⁴

表 1. 対象者数および循環器疾患による死亡数

	対象者数	循環器疾患による死亡数	脳卒中による死亡数	心疾患による死亡数	その他の循環器疾患による死亡数
合計	86,611	19,054	9,622	8,463	969
性					
男性	35,687	7,607	3,958	3,261	388
女性	50,924	11,447	5,664	5,202	581
被爆時年齢 (歳)					
0–9	17,833	428	176	238	14
10–19	17,563	951	404	508	39
20–29	10,891	1,551	652	831	68
30–49	25,774	9,712	4,735	4,575	402
50+	14,550	6,412	3,655	2,311	446
重み付けした結腸線量 (mGy)					
<5	38,509	8,440	4,247	3,723	470
5–	23,427	5,089	2,637	2,205	247
50–	12,508	2,838	1,405	1,305	128
200–	6,356	1,485	735	680	70
500–	3,424	745	363	342	40
1000–	1,763	341	176	158	7
2000+	624	116	59	50	7

結果

DS02線量が推定されている86,611人のLSS対象者のうち、19,054人が循環器疾患で死亡した。表1に対象者数および循環器疾患による死亡数を年齢・性・放射線量別に示す。表は、集団の線量範囲が広いにもかかわらず、低線量に人数が偏っていることを示しており、これは低線量リスクを検討し、線量反応曲線の形状を調べることが可能であることを意味している。脳卒中による死亡が9,622人、心疾患による死亡が8,463人、その他の循環器疾患による死亡が969人であった。全線量範囲にわたる線形モデルに基づく全循環器疾患の1 Gy当たりのERR (ERR/Gy)は11% (95% CI: 5-17%、 $p < 0.001$)であった。これは、放射線被曝に関連した循環器疾患の過剰死亡数が約210であることに相当する。

脳卒中

全線量範囲にわたる線形モデルに基づく脳卒中の1 Gy

当たりのERRは9% (CI: 1-17%、 $p = 0.02$)であった (表2)。図1ではすべての脳卒中についての線量反応の形状 (線形モデル、線形二次モデル) を推定して示している。線形と線形二次の線量反応モデルの比較を踏まえた非線形性に関する検定は統計的に有意ではなかったが ($p = 0.17$)、低線量ではリスクが相対的に極めて小さいことを示唆する二次モデルは、線形モデルよりも微妙ではあるがわずかによく当てはまった (AIC 統計量の差は1.87)。この結果は、0-1 Gy および0-0.5 Gy の低線量域の解析からも確認された。前者のERR/Gyは3% (CI: -10から16%)となり、後者は-7% (CI: -28から16%)だった。図1も低線量域において明らかなるリスクがないことを示している。これ以下では過剰死亡がないことを示す無視できない閾値が存在するかもしれない。閾値線量の最良推定値は0.5 Gyであり、95%信頼上限は約2 Gyであった。しかし、信頼下限が0未満であるため閾値線量がない可能性もある。

表2. 循環器疾患死亡タイプ別1 Gy当たりの過剰相対リスク (ERR)¹ と過剰絶対リスク² (1 Gy当たり10⁴人年当たりのEAR)の要約¹

	原死因として記載				原死因または副因として記載	
	死亡数	p 値	% ERR/Gy (95% CI)	EAR/10 ⁴ PY-Gy (95% CI) ²	死亡数	% ERR/Gy (95% CI)
全循環器疾患	19,054	<0.001	11 (5 to 17)	5.5 (2.7 to 8.4)	25,113	15 (10 to 20)
脳卒中	9,622	0.02	9 (1 to 17)	2.3 (0.4 to 4.4)	12,139	12 (5 to 19)
心疾患	8,463	<0.001	14 (6 to 23)	3.2 (1.3 to 5.2)	14,018	18 (11 to 25)
その他の循環器疾患	969	>0.5	2 (-18 to 29)	0.1 (-0.4 to 0.7)	5,846	58 (45 to 72)

¹ 推定値は、都市・性・被曝時年齢・到達年齢で調整し、線形モデルを用いた。

² 平均EARはERRモデルに従い直接計算した。

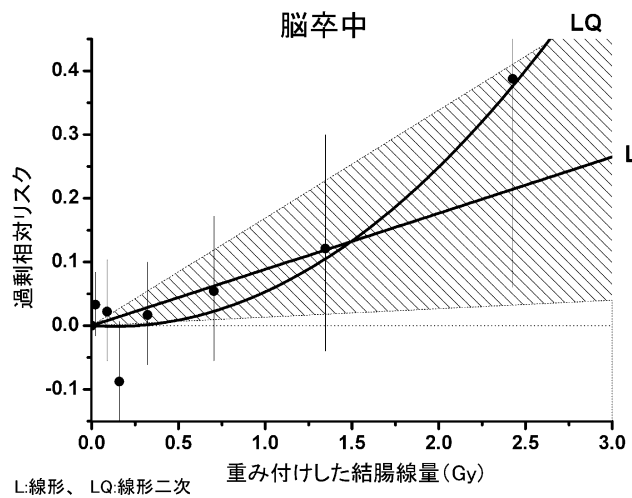


図1. 脳卒中死亡の放射線リスクの線量反応関係 (ERR) について、線形および線形二次関数モデルでの関連を示す。陰影部分は線形モデルに従った時の95%信頼領域を示す。各線量区分における点推定値は点で示し、95%信頼区間を垂直線で示す。

性・到達年齢・被爆時年齢による脳卒中リスクの影響修飾の解析では、到達年齢に関して統計的に有意な差が見られた ($p = 0.04$)。すなわち、60歳以上の人に比べて60歳前の人の方が脳卒中の放射線による ERR/Gy が高く、それは男性において特に顕著である。脳卒中の放射線リスクは若年被爆者において最も高いかもしれないという結果も、統計的には有意ではないが ($p = 0.23$)、見られた。

心疾患

全線量範囲にわたる線形モデルに基づくすべての心疾患のリスク推定値は、1 Gy 当たりの ERR が 14% (CI: 6–23%、 $p < 0.001$) であった (表 2)。線形モデル、線形二次モデルの結果を図 2 に示す。線形と線形二次の線量反応モデルの比較を踏まえた非線形性に関する検定は統計的に有意ではなかった ($p > 0.5$)。線形モデルは二次モデルよりもわずかによくデータに当てはまった (AIC 統計量の差は 2.47)。線量域を制限した心疾患の ERR は全線量域の ERR と同様であった。具体的に言うと、2 Gy、1 Gy および 0.5 Gy を下回る線量域の線形モデルに基づく ERR/Gy はそれぞれ、14% (CI: 4 から 25)、18% (CI: 3 から 33)、20% (CI: -5 から 45) であった。図 2 に示すように低線量域の勾配は全線量域のものと同様であった。閾値線量の最良推定値は 0 Gy であり、95%信頼上限は約 0.5 Gy だった。性、被爆時年齢、観察年齢による有意な放射線の影響の修飾は見られなかった。

交絡因子と誤診断

放射線リスク推定値に対する交絡因子の影響を 1978 年の郵便調査の対象となった 51,965 人の LSS 対象者について調べたところ、放射線と循環器疾患の関連は交絡因子の影響ではなさそうであることが分かった (原論文参照)。

死亡診断書の死因が循環器疾患であり、1950 年から 1985 年に行われた剖検によるデータが利用可能な 1,963 人の死亡診断書と剖検報告書を比較することにより、死亡診断書に記載された診断の正確度も調べた。²⁷ 死亡診断書に記載された診断の正確度は、脳卒中や心疾患に関してはかなり高かったが、より細かな疾患の下位分類になると死亡診断書の正確度はやや落ちる (原論文参照)。

死亡診断書に基づく循環器疾患による死亡には、がんによる死亡の誤診断例やがんの化学療法・放射線療法による心臓への影響に起因する死亡が含まれるかもしれない。がんの誤診断の影響を取り除くために、腫瘍登録データに基づいてがんの既往歴がある人を除外してリスクを推定した。がん既往者を除いた ERR は減少したが、線量反応は依然として有意であった (原論文参照)。

特定の原死因を死亡率の解析に用いたが、複数の関連のある疾患や症状が存在して死に至っている場合に死因を一つに絞り込むのは難しいので、原死因と副因の両方に基づいてリスクを検討した (表 2)。放射線の線量反応は、原死因のみの場合よりもわずかに高く (ERR/Gy は脳卒中では 9%であるのに対し 12%、心疾患では 14%に対し 18%)、放射線リスクの仮説を更に裏付けるものである。

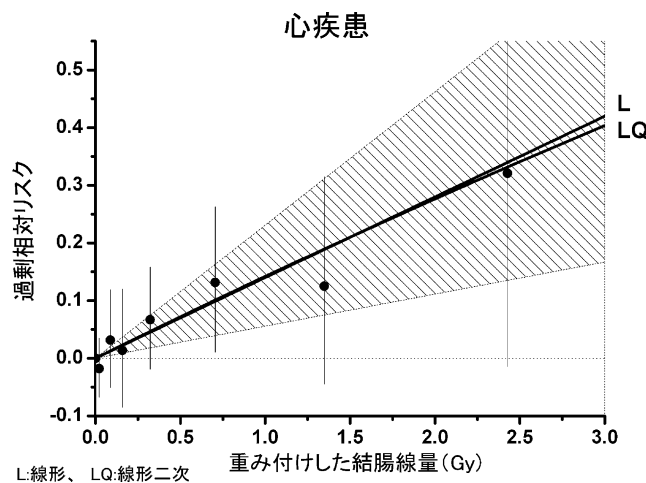


図 2. 心臓病死亡の放射線リスクの線量反応関係 (ERR) について、線形および線形二次関数モデルでの関連を示す。陰影部分は線形モデルに従った時の 95%信頼領域を示す。各線量区分における点推定値は点で示し、95%信頼区間を垂直線で示す。

考 察

本調査は、よく特徴付けられた個人線量があり、被爆後5年から58年にもわたりほぼ完璧に死亡が確認されている原爆被爆者において0-4 Gy (ほとんどが0-2 Gy) の線量域で心疾患と脳卒中に関して線量反応が見られることを報告している。本報告は、原爆被爆者における線量に関連した循環器疾患の過剰に関する以前の報告を更新したものである。^{20,28,29} 本調査の結果では、以前の論文に比べて約25%死亡が増えており、関連性があることをより強固にかつ明確に示しているものである。

表1に示すように、被爆時年齢が最も若い群(最近の出生コホート)では脳卒中による死亡よりも心疾患による死亡の方が多一方で、出生年がより早い出生コホートでは反対の傾向が見られる。この傾向は一般的に日本人集団で見られている長期的傾向である。このコホートの線量の範囲は広範にわたるが、人数は低線量に偏っていることがこの表で示されており、これは低線量リスクと線量反応曲線の形状を調べることのできる可能性が大いにあることを示している。

本調査において現在のデータは全線量範囲にわたり統計的に一貫して線形を示すが、低線量域における線量反応の形状に関してはかなり不確実性が残る。曲線性の程度は心疾患よりも脳卒中の方が大きいようである。線形モデルよりも二次モデルの方が脳卒中データにわずかによく当てはまっているが、心疾患に関しては線形モデルの方がよく当てはまる。しかし線量範囲を0-0.5 Gyに限定して計算すると、どちらのエンドポイントについても線量反応は統計的に有意ではなかった。これは、約0.5 Gy未満のリスクに関する証拠は限定的であることを意味する。脳卒中の推定閾値線量は0.5 Gyであり、95%信頼上限は約2 Gyであった。心疾患の推定閾値線量は0 Gyで、95%信頼上限は約0.5 Gyだった。

その他の解析も脳卒中および心疾患と放射線の関連を支持している。循環器疾患に関係するその他の考え得るリスク因子(肥満、糖尿病、喫煙、飲酒、学歴、職業)を調整しても、放射線との関連性にはほとんど影響はなかったが、がんを循環器疾患と誤診断した可能性に関する解析では放射線リスクが少し減少した。原死因は不確実である場合があるので、脳卒中と心疾患が原死因または副因である死亡例の解析も行った結果、原死因のみで行った解析よりもわずかに強い放射線との関連が見られた。

原爆被爆者における循環器疾患の疫学調査から得られた所見は、LSS集団の約15%を占める対象者に対して1958年から2年に一度の健診を実施している放影研成人健康調査(AHS)により確認され、更に検討が加えられて

いる。AHSでは、脳卒中と心筋梗塞の罹患率、^{30,31} 高血圧症の罹患率・有病率、^{30,32,33} 血清コレステロール値、³⁴ および大動脈弓石灰化³⁵ が線量に関連して増加していることが分かっている。炎症バイオマーカー、³⁶⁻³⁸ 免疫反応不全、³⁹ および免疫細胞レパートリーの変化^{40,41} を含む循環器疾患の前駆的バイオマーカーにも放射線の後影響が見られた。我々の調査には限界があるが(原論文の中で考察)、本調査から得られた結果は、放射線被曝に関連した循環器疾患の前臨床・臨床リスクがあることを一貫して示していると言ってよいだろう。しかし、機序モデルや動物モデルを使った低線量リスク評価によって更に探求していく必要がある。

疫学データや実験データは限られてはいるが、多くの研究が循環器疾患に対する放射線影響の可能性について示唆している。医用放射線被曝集団では、ホジキンリンパ腫や乳がんの治療で放射線療法を受けた患者で心疾患による過剰死亡が見られている(例:文献1-4と42)。それよりも若干低い線量では、消化性潰瘍の治療目的で放射線療法を受けた患者で冠動脈性心疾患が増えている。⁹ 複数回の透視検査を受けた脊柱側弯症患者にも関連が見られているが、⁴³ 複数回の胸部透視検査を受けた結核患者¹⁶ や良性の婦人科疾患でX線治療を受けた患者^{44,45} には関連は見られていない。

放射線の職業被曝や環境被曝の集団に関する調査からは、循環器疾患による死亡率の放射線に関連した増加について明確に肯定または否定する証拠はまだ得られていない。

これらの調査のほとんどが生活様式やその他の交絡因子について調整することができず、個人線量推定も利用できなかつたり、利用できたとしても大雑把な推定線量しか利用できない調査もある。ほとんどの低線量調査の統計的検出力は限定的であり、バイアスの存在を否認ないので、擬陽性や擬陰性の結果となる可能性が高い。原子放射線の影響に関する国連科学委員会(UNSCEAR)は、1-2 Gy未満の線量域における放射線と循環器疾患との関係を支持する証拠は、原爆放射線調査以外ではほとんど見られないと結論付けている。⁴⁶

結 論

循環器疾患リスクに対する放射線影響は非常に重要な公衆衛生の問題となり得る。CTスキャン^{47,48} やその他の比較的高線量被曝を伴う診断用医療処置、または心臓を照射する放射線療法が広く使用されていることを考えると、線量が1 Gy未満で影響があるということになれば、相当な影響があるであろう。全身被曝したLSS集団

において放射線に関連した循環器疾患による過剰死亡（約 210 人）はすべてのがんによる過剰死亡（約 625 人）の約 3 分の 1 であるという事実がリスクの大きさを表している。

本調査は、中程度の線量（主に 0.5–2 Gy）で脳卒中と心疾患の死亡率が放射線により増加している可能性を示す現在のところ最強の証拠を提示するが、この証拠を更に確認する別の調査による強固な証拠が必要である。現在得られている 0.5 Gy 未満の結果は統計的に有意ではな

いが、追跡期間が延長されるにつれて更に症例が加わっていくので、低線量リスクをより正確に推定することが可能になるであろう。

（LSS 死亡率に関して正確なデータを提供いただいた放射線原簿記録課、データ使用の許可をいただいた広島・長崎の腫瘍・組織登録に感謝する。また、統計的助言をいただいた野中美佑博士にも感謝する。）

参考文献

1. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 99(3):206-14, 2007.
2. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 6(8):557-65, 2005.
3. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90,000 Swedish women. *BMJ* 326:256-57, 2003.
4. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *lan* 366:2087-106, 2005.
5. Bowers DC, McNeil DE, Liu Y, Yasui Y, Stovall M, Gurney JG, et al. Stroke as a late treatment effect of Hodgkin's Disease: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 23(27):6508-15, 2005.
6. De Bruin ML, Dorresteijn LD, van't Veer MB, Krol AD, van der Pal HJ, Kappelle AC, et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 101(13):928-37, 2009.
7. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, McNeil E, Stovall M, Gurney JG, et al. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 24(33):5277-82, 2006.
8. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, Giordano SH, Garden AS, Woodward WA, et al. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol* 26(31):5119-25, 2008.
9. Carr ZA, Land CE, Kleinerman RA, Weinstock RW, Stovall M, Griem ML, et al. Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(3):842-50, 2005.
10. Hauptmann M, Mohan AK, Doody MM, Linet MS, Mabuchi K. Mortality from diseases of the circulatory system in radiologic technologists in the United States. *Am J Epidemiol* 157(3):239-48, 2003.
11. Howe GR, Zablotska LB, Fix JJ, Egel J, Buchanan J. Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. *Radiat Res* 162(5):517-26, 2004.
12. Ivanov VK. Late cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia. *Health Phys* 93(5):470-9, 2007.
13. McGeoghegan D, Binks K, Gillies M, Jones S, Whaley S. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946-2005. *Int J Epidemiol* 37(3):506-18, 2008.
14. Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RG, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GL, et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for

- Radiation Workers. *Br J Cancer* 100(1):206-12, 2009.
15. Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Engels H, et al. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int J Epidemiol* 36(5):1126-35, 2007.
 16. Davis FG, Boice JD, Jr., Hrubec Z, Monson RR. Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. *Cancer Res* 49(21):6130-6, 1989.
 17. Berrington A, Darby SC, Weiss HA, Doll R. 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897-1997. *Br J Radiol* 74(882):507-19, 2001.
 18. Bolotnikova MG, Koshurnikova NA, Komleva NS, Budushchev EB, Okatenko PV. Mortality from cardiovascular diseases among male workers at the radiochemical plant of the 'Mayak' complex. *Sci Total Environ* 142(1-2):29-31, 1994.
 19. Kreuzer M, Kreisheimer M, Kandel M, Schnelzer M, Tschense A, Grosche B. Mortality from cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study, 1946-1998. *Radiat Environ Biophys* 45(3):159-66, 2006.
 20. 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.
 21. Cullings HM, Fujita S, Funamoto S, Grant EJ, Kerr GD, Preston DL. Dose estimation for atomic bomb survivor studies: its evolution and present status. *Radiat Res* 166(1 Pt 2):219-54, 2006.
 22. Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y, Cullings HM, Fujita S, Funamoto S, et al. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res* 162(4):377-89, 2004.
 23. Breslow NE, Day N. *Statistical Methods in Cancer Research. Vol. II: The Design and Analysis of Cohort Studies*. New York, Oxford Univ. Press, 1987.
 24. Preston DL, Lubin J, Pierce D. *EPICURE: Risk Regression and Data Analysis Software*. HiroSoft International Corporation, Seattle, Washington, 1991.
 25. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 168(1):1-64, 2007.
 26. Akaike H. A new look at statistical model identification. *IEEE Trans. Automat. Control* 19:716-23, 1974.
 27. Ron E, Carter R, Jablon S, Mabuchi K. Agreement between death certificate and autopsy diagnoses among atomic bomb survivors. *Epidemiology* 5(1):48-56, 1994.
 28. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ, Hoel DG. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 3. Noncancer mortality based on the revised doses (DS86). *Radiat Res* 130(2):249-66, 1992.
 29. Shimizu Y, Pierce DA, Preston DL, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part II. Noncancer mortality: 1950-1990. *Radiat Res* 152(4):374-89, 1999.
 30. Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958-1998. *Radiat Res* 161(6):622-32, 2004.
 31. Robertson TL, Shimizu Y, Kato H, Kodama K, Furonaka H, Fukunaga Y, et al. Incidence of stroke and coronary heart disease in atomic bomb survivors living in Hiroshima and Nagasaki, 1958-1974. *RERF Technical Report 12-79*. Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan, 1979.
 32. Sasaki H, Wong FL, Yamada M, Kodama K. The effects of aging and radiation exposure on blood pressure levels of atomic bomb survivors. *J Clin Epidemiol* 55(10):974-81, 2002.
 33. Kasagi F, Kodama K, Yamada M, Sasaki H, Akahoshi M. An association between the prevalence of isolated hypertension and radiation dose in the Adult Health Study. *Nagasaki Med. J.* 67:479-82, 1992.
 34. Wong FL, Yamada M, Sasaki H, Kodama K, Hosoda Y. Effects of radiation on the longitudinal trends of total serum cholesterol levels in the atomic bomb survivors. *Radiat Res* 151(6):736-46, 1999.
 35. Yamada M, Naito K, Kasagi F, Masunari N, Suzuki G. Prevalence of atherosclerosis in relation to atomic bomb radiation exposure: an RERF Adult Health Study. *Int J Radiat Biol* 81(11):821-6, 2005.

36. Neriishi K, Nakashima E, Delongchamp RR. Persistent subclinical inflammation among A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 77(4):475-82, 2001.
37. Hayashi T, Morishita Y, Kubo Y, Kusunoki Y, Hayashi I, Kasagi F, et al. Long-term effects of radiation dose on inflammatory markers in atomic bomb survivors. *Am J Med* 118(1):83-6, 2005.
38. Hayashi T, Kusunoki Y, Hakoda M, Morishita Y, Kubo Y, Maki M, et al. Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 79(2):129-36, 2003.
39. Kusunoki Y, Hayashi T. Long-lasting alterations of the immune system by ionizing radiation exposure: implications for disease development among atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 84(1):1-14, 2008.
40. Kusunoki Y, Kyoizumi S, Hirai Y, Suzuki T, Nakashima E, Kodama K, et al. Flow cytometry measurements of subsets of T, B and NK cells in peripheral blood lymphocytes of atomic bomb survivors. *Radiat Res* 150(2):227-36, 1998.
41. Kusunoki Y, Kyoizumi S, Yamaoka M, Kasagi F, Kodama K, Seyama T. Decreased proportion of CD4 T cells in the blood of atomic bomb survivors with myocardial infarction. *Radiat Res* 152(5):539-43, 1999.
42. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 270(16):1949-55, 1993.
43. Doody MM, Lonstein JE, Stovall M, Hacker DG, Luckyanov N, Land CE. Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study. *Spine* 25:2052-63, 2000.
44. Darby SC, Reeves G, Key T, Doll R, Stovall M. Mortality in a cohort of women given X-ray therapy for metropathia haemorrhagica. *Int J Cancer* 56(6):793-801, 1994.
45. Alderson MR, Jackson SM. Long term follow-up of patients with menorrhagia treated by irradiation. *Br J Radiol* 44(520):295-8, 1971.
46. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Annex B: Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases. *UNSCEAR 2006 Report*. United Nations, New York, 2008. pp 325-83
47. Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol* 81(965):362-78, 2008.
48. Mettler FA, Jr., Wiest PW, Locken JA, Kelsey CA. CT scanning: patterns of use and dose. *J Radiol Prot* 20(4):353-9, 2000.

日本の思い出

元放影研副理事長 William J. Schull

[編集者注：放影研の職員にとって幸運なことに、William Schull 博士が 2010 年 5 月に放影研を訪問されました。Schull 博士は ABCC-放影研を通して常務理事をはじめ様々な要職を務められ、放影研の非常に熱心な支援者でもあります。放影研には数日滞在され、5 月 21 日には「ABCC を振り返って」という演題で講演をされました。Schull 博士には、この有益かつ楽しい講演をいずれ Update 掲載用の文章にしてくださいとお約束いただいたのですが、現在のところ、「ヒューマン・ストーリー」のために以下の短い文章を書いてくださいました。]

ずいぶん昔の話になりますが、私がまだ子どもの頃、人生を最大限に楽しむために自分自身について深刻に考えすぎてはいけなくて私の両親から何度も繰り返し言われました。つまり、私は集中して一生懸命勉強に励まねばなりませんでしたが、だからといって世界が自分のことを新たな救世主だと思ってくれると信じるのは間違いであるということだったのです。両親のこの忠告のお陰で、私は日本で数多くの幸せな思い出を作ることができました。思い出の中には悲しいものや大変面白いものもあります。ここに書く思い出は面白い思い出なのですが、自分にとっては恥ずかしい思い出でもあります。

ABCC またそれに続く放射線影響研究所でも、長年にわたり円滑な旅行を補佐するためのお世話係があり、最近亡くなった頼岡頼人さんがその係を務めていました。頼岡さんは図書室長も務めていたので、旅行に関する情報は豊富でした。厚生労働省（厚労省）の職員が出張・旅行する時には厚労省が管理する様々な宿泊施設に泊まることができると教えてくれたのも頼岡さんでした。そのような宿泊施設で最もよく知られているのが、日本に数多く存在する厚生年金会館だと思います。こういった宿泊施設は、値段も手ごろで、おむね魅力的であり、管理もよく、食事施設も併設されています。ということで、日本国内を旅する時は頼岡さんがこのような厚労省の宿泊施設に部屋を取ってくれていました。

ここでご紹介するのは、1986 年に私の妻の末の妹 Mary Jane が夫の James Mintner と日本を訪れた時の話です。当時私は放影研の常務理事の一人で、比治山ホールに住んでいました。当然のことながら、私たち夫婦は妹夫婦に短い滞在の中でできるだけ多くの日本を見てもらいたいと強く思いました。車を持っていたので、前もっていろいろな計画を立てることなく、広島から車で訪れることが可能な場所

へ行くことができました。その一つが出雲でした。出雲大社の重要度およびその美しさから、ぜひ行くべきだと考え旅行の手配をしました。頼岡さんが出雲にある厚労省の宿泊施設にダブルの部屋を二部屋予約してくれました。予約が取れたということで、我々は金曜



2010 年 5 月来所時の William J. Schull 博士

日の午後遅く車を北に向けて走らせ、国道 3 号線にたどり着いたところで南下（実際にはほぼ西方向にですが）して出雲に向かいました。厚生年金会館では我々の到着を待っていてくれて、居心地の良い部屋が二部屋用意されていました。翌日の土曜日は、出雲大社を参拝し日御碕や日本海までドライブしました。どこで食事をしたかは憶えていないのですが、食事は大変美味しかったのだと思います。さもなければ間違いなく憶えているはずですから。日曜日は早朝に出発して日本海沿いに西に向かって萩に行き、折り返して津和野を訪れ広島に帰ろうと計画していました。旅行行程としては長く、見る場所も多いので、翌朝は早く出発しなければならぬことを他の 3 人に言い聞かせました。

早朝に出発すると固く決めていたので、日曜日は朝早く起きてチェックアウトするために厚生年金会館のフロントデスクに行き、支払いを済ませようと思いました。私としては明瞭な日本語で「勘定ください。」と言ったつもりなのですが、係の人はホテルの看護師が来るまで待ってほしいと言いました。非常に不思議なことを言うとは思いましたが、座って看護師が来るのを待ちました。しかし時間はどんどん過ぎていき、次々と宿泊客がチェックアウトして行くにつれ、心配になってきました。そしてついにフロントデスクに行くと、どうも自分の扱いが他の宿泊客と違うようだが、それがなぜなのかを確認しようと思いました。そこでさっきと同じように勘定をお願いしたところ（自分では同じことを繰り返したと思うのですが）、すぐに請求書が出てきました。喜んで支払いを済ませましたが、どうも解せませんでした。日本語の「勘定」と「浣腸」の発音が似ていると知ったのはそれから大分経ってからのことでした。フロントデスクで最初に対応してくれた人は、私が浣腸を欲しがっていると思い、それに対処できるのは厚生年金会館の看護師だけだったのです。

追悼文

細田 裕先生のご逝去を悼む

広島・臨床研究部長 藤原佐枝子

1985年から4年間、臨床研究部長を務められ、私の最も尊敬する先生のお一人である細田 裕先生が、10月3日に、ご自宅でご家族に看取られながらお亡くなりになりました。84歳でした。その悲しい知らせが届いたのは、偶然にもその2日前に、「最近、細田先生のご様態がよくない」と聞いて、次回東京へ出張した時にお見舞いに伺おうと思っていた矢先のことで、とてもショックでした。

細田先生の放影研在職期間は、部長の期間も含め5年という短い間でしたが、先生は、それまでの「健診をしていけばいい臨床研究部」から、「研究をする臨床研究部」へと大きく変えられました。放影研に来られるまでは長く国鉄中央保健管理所に勤めておられ、サルコイドーシス、じん肺など胸部疾患をご専門に疫学研究を続けてこられました。臨床研究部では、それまでのご経験を生かして、私たちを疫学研究に導いてくださり、全国の著名な先生方をご紹介いただき、研究の幅が広がりました。細田先生のご指導の下に、成人健康調査について初めて縦断調査として発生率の解析を行い、がん以外の疾患の幾つかの調査が始まりました。いつも穏やかな先生でしたが、研究員

のそれぞれの長所を伸ばそうという強い姿勢をお持ちで、改めるべき点は、きちんと指摘してくださる先生でした。できない言い訳をする私に、「できない理由を言うのではなく、どうしたらできるのかを考えなさい」と物静かな口調で奢め

られ、はっとしたことを、昨日のことに思い出します。前向きな考え方、慈愛ある職員への対応など、細田先生から多くを学びました。若い時に細田先生に出会えたことは、私にとって本当に幸せでした。

お葬式は、遺言に沿って、「祭壇には十字架だけ、花は通常の礼拝より少し多い程度、白木の棺に参列者に言葉を書いていただく」というもので、私も心から「ありがとうございます」と書かせていただきました。これからも、天国から見守っててください。ご冥福をお祈りします。



1985年当時の細田 裕
元臨床研究部長

Elaine Ron 博士を偲ぶ

主席研究員 Evan B. Double



在りし日の Elaine Ron 博士
(1990年撮影)

放影研の研究活動において長年の友人であり支援者でもあった Elaine Ron 博士が、67歳の誕生日の翌日である11月19日の金曜日にがんのため亡くなりました。ご冥福をお祈りいたします。米国国立がん研究所 (NCI) のがん疫学・遺伝学部放射線疫学部門の Martha

Linnet 部長によれば、Ron 博士は自宅でご子息の Ariel さんに手を握られながら安らかに永眠されました。Ron 博士は1990年8月30日から1991年8月22日まで、疫学部研究員としてご子息と一緒に広島に滞在されました。その後も Ron 博士は、疫学部の専門委員として長期にわたり放影研との緊密な関係を維持しながら、支援を提供して下さり、放影研研究員との共同研究のために放影研を幾度も訪れました。Ron 博士は、NCI・米国学士院・放影研の長期契約締結の立役者であり、この契約に基づいて数多くの論文が出版されています。例えば、2007年の固形がん罹患率の論文で、Ron 博士は、Dale Preston 博士、徳岡昭治博士、船本幸代氏、西 信雄博士、早田みどり博士、馬

淵清彦博士、児玉和紀博士といった放影研研究員らと緊密に協力し、重要な役割を果たしました。

Ron 博士が NCI に最初に加わったのは 1986 年であり、1997 年から 2002 年まで NCI の放射線疫学部門の部長を務めました。NCI の Joseph F. Fraumeni Jr. がん疫学・遺伝学部長は、「Ron 博士は、医療・職業・環境被曝を含む放射線被曝による健康影響に関する国際的に著名な専門家であった。イスラエルにおける頭部白癬治療による影響を調べた Ron 博士の初期の研究は一流の画期的な研究であると評されている」と述べています。また同部長は、「最近行われた NCI 科学評議会による放射線疫学部門の審査で、評議員が Ron 博士の研究の質は最高であり、公衆衛生および放射線関連の方策に重要な影響を与えるものであると評価し、Ron 博士の各部門における指導力や同僚間の協同および上級研究者としてのリーダーシップは非常に優れているという意見を述べた」と言葉を続け、更に「Ron 博士は、心温かく、ユーモアに富み、率直で、正義のために戦う熱心さを持った人であり、その死は大いに惜しまれる」と述べています。

に惜しまれる」と述べています。

Ron 博士は、国際放射線防護委員会第一委員会をはじめ、数多くの放射線の専門委員会の委員を務めました。亡くなった時には、米国学士院原子力・放射線研究委員会の放射線影響研究所採用委員会の委員を務めていました。Ron 博士が積極的に支援した Gilbert Beebe フェローシップのフェローたち、また古川恭治統計部研究員や坂田 律疫学部研究員のように NCI で研修を受けた放影研の研究者たちは、Ron 博士を非常に優れた指導者であったと評価しています。この訃報を聞いた Roy Shore 放影研副理事長・研究担当理事は、「Ron 博士は活気にあふれ、人間味のある人だった」と述べています。一人の仲間・友人・強力な支援者を放影研は失いました。

[編集者注：Update 本号の印刷時点で、放影研理事および専門評議員を務めた菅原 努博士、また ABCC の初代看護師長を務めた Louise Cavagnaro 氏の訃報が届きました。ご冥福をお祈りいたします。]

2010 年度オープンハウス（広島・長崎）

8月5日と6日に広島研究所で（第16回）、8月8日と9日には長崎研究所で（第14回）、「放射線と健康の科学の最前線」をテーマにオープンハウスを開催した。今年の特展は「高精度放射線治療の最前線」であった。

広島研究所では企画展示として、放射線被曝者医療国際協力推進協議会（HICARE）の活動を紹介するパネルを展示したほか、「ヒロシマ 小さな祈りの影絵展」を行い、新しい試みとして来場者から注目された。広島で恒例となった講演会では、5日に野田朝男細胞遺伝学研究室長が「放射線ってなあに？」と題して、6日に小笹晃太郎疫学部長が「放射線の疫学調査ってなあに？」というテーマで講演し、両日とも多くの人々が熱心に聴講した。広島研究所には2日間で1,476人が来所し、過去最高の記録となっ



「ヒロシマ 小さな祈りの影絵展」

た。これは、一つには広島市内を走る路線バスに付けられた宣伝用の「バス・マスク」の効果かもしれない。

長崎研究所には、広島の放射線生物学／分子疫学部細胞生物学研究室から2名の研究員が出向き、特別展示や長崎にはない基礎研究部門の展示について、来場者に分かりやすく説明した。また、被曝者の死亡率調査やがん登録について、広島の小笹疫学部長が長崎疫学部の陶山昭彦部長、早田みどり副部長や他のスタッフと共に説明に当たった。

例年通り、長崎臨床研究部による動脈硬化などの検査コーナーは大人の見学者に大好評であった。子どもたちには、花の瞬間冷凍実験や自分の口の中の細胞を顕微鏡で観察するコーナーが大人気だった。長崎研究所には2日間で515人が来所した。



宣伝用の「バスマスク」を付けた広島市内の路線バス

承認された研究計画書、2010年4月－9月

RP 4-10 被爆二世臨床縦断調査

大石和佳、藤原佐枝子、赤星正純、陶山昭彦、笠置文善、古川恭治、Wan-Ling Hsu、高橋規郎、佐藤康成、楠 洋一郎、山田美智子、鎌石和男、立川佳美、高橋郁乃、飛田あゆみ、今泉美彩、世羅至子、Eric J Grant、小笹晃太郎、John B Cologne、Harry M Cullings、児玉喜明、片山博昭、渡辺忠章、中村 典

合理性 電離放射線被曝の遺伝的影響は、長い間、公衆衛生上の懸念事項であった。しかしながら、被曝者の子どもにおいて、成人発症の多因子疾患の潜在的リスクについてヒトのデータはない。縦断的な被爆二世臨床調査は、この重要な問題に関する最初の貴重な情報を与えるであろう。

目的 原爆被曝者の子どもに対する臨床縦断調査（以下「被爆二世臨床調査」とする）の目的は、①親の原爆放射線被曝が子どもの多因子疾患およびその前触れと思われる異常の発生に及ぼす影響を検討し、②リスク評価の精度と信頼性を高め、③将来の調査研究のために生物学的試料を得て保存し、④健康診断（健診）や健康指導などを通じて、被爆二世の健康と福祉に貢献することである。

方法 この前向き研究は、1946－84年に生まれた被爆二世の固定集団について定期的な健診を実施する。前回の被爆二世健康影響調査において、2000年5月から2008年11月までの間に、健康と生活習慣に関するアンケート票に対して郵送あるいは電話で返事があった郵便調査対象者16,789人の中で、14,175人が健診を希望した。この中で、2008年11月末までに実際に11,984人が健診のために放射線影響研究所（放影研）の外来を受診した。健診希望者の中で、死亡あるいは接触の拒否が確認された397人と現住所不明の1,320人を除く総計12,458人が適格対象者であると見なされた。

被爆二世臨床調査は、4年を1健診周期として行う。まず、対象者全員に健診概要のパンフレットを送付し、電話によるコンタクトを行って健診の受診をお願いする。健診の受診を希望した人については、健診案内の手紙と同意書の見本を事前に送る。臨床調査においては、受診者から同意書を得た上で、社会人口学的な生活習慣や病歴などの聴取（問診）、診察、身体計測、血圧測定、心電図、尿検査、血液・生化学検査、便潜血検査、腹部超音波検査、胸部X線検査などを行う。これらの健診で判明した高血圧、高脂血症、糖尿病、虚血性心疾患、脳卒中などの多因子疾患の発生と親の放射線被曝との関係を、交絡因子を考慮に入れて検討する。同意の得られた人については、将来の調査研究のために血液および尿の保存を行う。

本臨床調査では、受診者へ健診結果の報告や適切な健康指導を行い、必要があれば外部の医療機関への紹介を行うことによって被爆二世の健康管理と福祉に貢献する。

なお、原則として、健診の流れ、健診内容、倫理面に関する事項、データ管理などは、一般的に前回の被爆二世臨床健診調査（FOCS）と同様である。生物学的保存試料を用いた将来の調査研究は、別個に詳細な研究計画書を作成して、通常の放影研の審査を経て承認を得た後、実施する。

RP 5-10 原爆被曝者に発生した大腸がんの分子的特徴の解析

伊藤玲子、濱谷清裕、多賀正尊、今井一枝、笠置文善、小笹晃太郎、片山博昭、John B Cologne、三角宗近、和泉志津恵、大上直秀、安井 弥、中地 敬、楠 洋一郎

放影研が追跡調査している原爆被曝者の寿命調査（LSS）において固形がんは放射線被曝により有意でかつ比較的高い過剰相対リスク（ERR）を示す。特に若年（0－19歳）で原爆に被曝した人は20歳以上で被曝した人に比べ60年以上経過してもなおERRが高値を示している。過去に行われた病理学的研究により、原爆被曝者に発生した幾つかの固形がんの組織学的特徴に関する重要な情報が得られており、そのうちの幾つかは非被曝集団に発生したものと異なるようである。

一方、原爆被曝者に発生した固形がんに関する分子的特徴については現在までほとんど分かっていない。しかしながら、原爆被曝者の結腸がんおよび直腸がんに関する予備研究から得られた予備段階の結果より、原子放射線被曝はマイクロサテライト不安定性（MSI）状態に影響を与え、その結果高度のMSI（MSI-Hと表現）を示す結腸がんの相対的頻度を高め、またMSIに関連した分子事象、特にMLH1およびRasシグナリング関連遺伝子の構造的またはエピジェネティックな変化に影響を及ぼすかもしれないことが示唆された。

MSIや染色体不安定性（CIN）の判定は、この研究の基本となる非常に重要な問題である。MSI状態は6個の異なるマイクロサテライトマーカーを用いたDNAフラグメント解析により決定する。加えて、CIN状態はCINに関連した染色体座位の増加あるいは喪失を、それぞれ一塩基多型（SNP）座位を用いたリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（PCR）またはPCR-RFLP（制限断片長多型）法にて解析することにより決定する。

予備研究から得られたこれらの知見に基づいて、我々は次のような仮説を立てた。すなわち、原爆被曝者に発生した結腸がんでは、直腸がんとは違う、MSIを伴う発がん

経路が選択的に生じるのかもしれない。この仮説を検証するために、高線量放射線を被曝した20症例を含む約140症例の結腸および直腸がんを解析することにより、以下のような疑問を解明する。1) 放射線被曝は、直腸がんやマイクロサテライト安定(MSS)あるいは低頻度MSI(MSI-L)の結腸がんよりも、MSI-Hの結腸がんにより強く関連しているのか。2) その場合、放射線被曝は、分子異常、特に結腸がんのMSIに関連する遺伝子(DNA修復遺伝子、Rasシグナル系遺伝子、CIMP [CpGアイランドメチル化形質]関連遺伝子など)のメチル化に影響を与えているのか。3) 放射線被曝はCIN経路の結腸がん、直腸がんに関与しているのか。4) もし3)で関与しているのなら、放射線被曝は最も重要な初期事象(すなわちAPC [adenomatous polyposis coli]の遺伝子異常)に、あるいは続発的現象に影響を及ぼしているのか。5) MSIやCINを伴う結腸直腸がん、非被曝者と被曝者の間に病理学的パラメータ(例えば、分化度、浸潤様式、がんへの宿主免疫反応など)に違いはあるのか。

本研究においては、上述の仮説を項目番号1)から5)、すなわち優先順位の高いものから検証する。

RP 6-10 原爆被曝者の乳がんのintrinsic subtypesに関する研究 (RP 5-08の補遺)

米原修治、西阪 隆、中島正洋、関根一郎、徳岡昭治、早田みどり、陶山昭彦、古川恭治、平井裕子、中村 典、Rose Yang、馬淵清彦、小笹晃太郎

乳がんのintrinsic subtypesは、幾つかの遺伝子の発現様式(profiling)によって定義されるものであるが、乳がんの病因と予後(生物学的特性)や、発症因子との関連性が考えられている。この分子生物学的分類は、鍵となるマーカーの免疫組織化学的(IHC)染色によってほぼ推定することができる。我々は、放影研のがんの特別調査(RP 5-08原爆被曝者における乳がん発生率、1950-2005年)の一環として、原爆放射線の被曝とそれに関連する乳がんの生物学的特性に関する新たな理解を深めるために、乳がん症例のIHCサブタイプの研究を提案する。広島と長崎の病理学者および病院との共同作業を通じて、放影研寿命調査(LSS)集団構成者に発生した乳がんのパラフィン包埋組織を収集し、標的受容体マーカーのIHC染色を行って、特定のサブタイプと放射線被曝との関連を、診断時の年齢および暦年、対象者の出生コホート、放射線被曝時年齢、更に、身体状況や生殖歴、その他の個人的因子などを考慮しながら研究する。その結果は、放射線関連乳がんに関する分子生物学的変化を解明する上で、生物学的機序に関する洞察を深め、放射線と関連するサブタイプの更な

る分子生物学的研究に関する重要な情報をもたらすと思われる。

RP 7-10 広島成人健康調査対象集団における体組成に関する調査

立川佳美、藤原佐枝子、Tamara B Harris、三角宗近、大石和佳、増成直美、山田美智子、小山宏子、笠置文善

背景 原爆被曝者における最近の研究では動脈硬化性疾患(高血圧、心筋梗塞など)の発症と被曝線量との間に正の関連が示唆されているが、そのメカニズムは不明のままである。また、体組成の健康面に与える影響が人種間で異なるか否かについて調べた研究も少ない。

目的 本研究の目的は、前向き調査により、1)放射線被曝が体組成の変化を介し動脈硬化性疾患およびその危険因子の増加に関与しているという仮説を検証すること、2)体組成の変化(特に加齢性の筋肉減少[サルコペニア])が動脈硬化性疾患およびその危険因子の有病や発症、死亡など日本人の健康面に与える影響を追跡調査すること、3)広島の成人健康調査(AHS)参加者と米国の健康・加齢・体組成研究(Health ABC study)参加者との比較を行い、体組成が健康面に与える影響の人種による違いについて検討(国際協力研究)することである。

方法 本研究の対象者は1994-1996年に二重X線吸収骨塩定量(DEXA)を用い、全身の体組成を測定した広島AHS参加者約2,200人である。広島AHSでは1994年からDEXAを用いて全身および局所(体幹部、四肢など)の脂肪量、除脂肪量、骨量を測定しており、これらの情報は既にデータベース上に存在し、利用可能である。本前向き研究では、DEXAにより測定した体組成と放射線量、動脈硬化性疾患および関連する危険因子の有病や発症、死亡との関連を検討する。死亡をエンドポイントにする際には、総死亡や虚血性心疾患、脳卒中による死亡、可能であれば他の心血管疾患死亡などを用いる。

本研究は、放射線被曝と動脈硬化性疾患およびその危険因子の発症との関連のメカニズム解明に有用であろう。更に本国際協力研究は原爆被曝者だけでなく日本人集団においても有益である。

最近の出版物

- Asakawa J, Kodaira M, Katayama H, Cullings HM, Nakamura N. A genetic risk estimate of radiation in mice based on whole genome scanning by two-dimensional DNA gel. Skopek J, ed. 37th Annual Meeting of the European Radiation Research Society. Bologna: Medimond s.r.l.; 2009, pp 41-3. (Proceedings of the 37th Annual Meeting of the European Radiation Research Society, Prague, Czech Republic, 26-29 August 2009)
- Ashizawa K, Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Sera N, Hida A, Ejima E, Neriishi K, Soda M, Ichimaru S, Nakashima E, Fujiwara S, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K, Akahoshi M. Metabolic cardiovascular disease risk factors and their clustering in subclinical hypothyroidism. *Clinical Endocrinology* 2010 (May); 72(5):689-95. (放射研報告書 15-08)
- Boice JD, Hendry JH, Nakamura N, Niwa O, Nakamura S, Yoshida K. Low-dose-rate epidemiology of high background radiation areas. *Radiation Research* 2010 (June); 173(6):849-54.
- Cologne JB, Cullings HM, Furukawa K, Ross NP. Attributable risk for radiation in the presence of other risk factors. *Health Physics* 2010 (November); 99(5):603-12. (放射研報告書 11-09)
- Furukawa K, Preston DL, Lönn S, Funamoto S, Yonehara S, Matsuo T, Egawa H, Tokuoka S, Ozasa K, Kasagi F, Kodama K, Mabuchi K. Radiation and smoking effects on lung cancer incidence among atomic bomb survivors. *Radiation Research* 2010 (July); 174(1):72-82. (放射研報告書 8-09)
- 林 奉権, 楠 洋一郎: がんの分子遺伝疫学. *公衆衛生* 2010 (September); 74(9):738-43.
- Heidenreich WF, Cullings HM. Use of the individual data of the a-bomb survivors for biologically based cancer models. *Radiation and Environmental Biophysics* 2010 (March); 49(1):39-46.
- Hsu WL, Tatsukawa Y, Neriishi K, Yamada M, Cologne JB, Fujiwara S. Longitudinal trends of total white blood cell and differential white blood cell counts of atomic bomb survivors. *Journal of Radiation Research* 2010 (July); 51(4):431-9. (放射研報告書 5-09)
- Koga Y, Iwanaga M, Soda M, Inokuchi N, Sasaki D, Hasegawa H, Yanagihara K, Yamaguchi K, Kamihiro S, Yamada Y. Trends in HTLV-1 prevalence and incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma in Nagasaki, Japan. *Journal of Medical Virology* 2010 (April); 82(4):668-74.
- Kumamoto K, Nakamura T, Suzuki T, Gorai I, Fujinawa O, Ohta H, Shiraki M, Yoh K, Fujiwara S, Endo N, Matsumoto T. Validation of the Japanese osteoporosis quality of life questionnaire. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2010 (January); 28(1):1-7.
- Li CI, Nishi N, McDougall J, Semmens OE, Sugiyama H, Soda M, Sakata R, Hayashi M, Kasagi F, Suyama A, Mabuchi K, Davis S, Kodama K, Kopecky KJ. Relationship between radiation exposure and risk of second primary cancers among atomic bomb survivors. *Cancer Research* 2010 (September); 70(18):7187-98. (放射研報告書 1-10)
- McDougall J, Sakata R, Sugiyama H, Grant EJ, Davis S, Nishi N, Soda M, Shimizu Y, Tatsukawa Y, Kasagi F, Suyama A, Ross PD, Kopecky KJ, Li CI. Timing of menarche and first birth in relation to risk of breast cancer in A-bomb survivors. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2010 (July); 19(7):1746-54. (放射研報告書 2-10)
- Miles EF, Tatsukawa Y, Funamoto S, Kamada N, Nakashima E, Kodama Y, Seed TM, Kusunoki Y, Nakachi K, Fujiwara S, Akahoshi M, Neriishi K. Biomarkers of radiosensitivity in A-bomb survivors pregnant at the time of bombings in Hiroshima and Nagasaki. *ISRN Obstetrics and Gynecology* 2010 (September); 2011(264978):1-11. doi:10.5402/2011/264978. (放射研報告書 5-08)
- 大石和佳, 茶山一彰: C型肝炎ウイルス RNA および核酸検査. *日本臨牀* 2010 (June); 68(増刊号 6):450-3.
- 大久保利晃(編): 平成21年度厚生労働省委託事業 原爆症調査研究事業報告書. 2010 (September), 89 p.
- Rodondi N, den Elzen WPI, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Åsvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Journal of the American Medical Association* 2010 (September); 304(12):1365-74.
- Rühm W, Wallner A, Cullings HM, Egbert SD, El-Faramawy N, Faestermann T, Kaul DC, Knie K, Korschinek G, Nakamura N, Roberts JA, Rugel G. ⁴¹Ca in tooth enamel. Part II: A means for retrospective biological neutron dosimetry in atomic bomb survivors. *Radiation Research* 2010 (August); 174(2):146-54. (放射研報告書 13-09)
- Tabara Y, Kohara K, Kita Y, Hirawa N, Katsuya T, Ohkubo T, Hiura Y, Tajima A, Morisaki T, Miyata T, Nakayama T, Takashima N, et al. Common variants in the ATP2B1 gene are associated with susceptibility to hypertension. *The Japanese millennium genome project. Hypertension* 2010 (November); 56(5):973-80.
- Takahashi N, Satoh Y, Kodaira M, Katayama H. Large-scale

copy number variants (CNVs) detected in different ethnic human populations. *Cytogenetic and Genome Research* 2008; 123(1-4):224-33.

Tsuneto A, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Ichimaru S, Nakashima E, Seto S, Maemura K, Akahoshi M. Fatty liver incidence and predictive variables. *Hypertension Research* 2010 (April); 33(4):638-43. (解説・総説シリーズ 4-09)

碓井静照、松村 誠、柳田実郎、島筒志郎、小笹晃太郎、大石和佳、多幾山 渉、徳毛宏則、吉良さくらこ、渡邊千之、吉本真奈美、植木 亨、山本弥寿子、末田芳雅、渡辺忠章、小田崇志、空本栄二、向井みどり、羽田敏明、谷本卓也、熊谷文夫、中村真歩：第17回在北米被爆者健康診断成績。広島医学 2010 (August); 63(8):567-92.

Wallner A, Rühm W, Rugel G, Nakamura N, Arazi A, Faestermann T, Knie K, Maier HJ, Korschinek G. ^{41}Ca in tooth enamel. Part I: A biological signature of neutron exposure in atomic bomb survivors. *Radiation Research* 2010 (August); 174(2):137-45. (放影研報告書 1-07)

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。

Richardson DB, Hamra G. Ionizing radiation and kidney cancer among Japanese atomic bomb survivors. *Radiation Research* 2010 (June); 173(6):837-42.