今年度の研究成果ハイライト

臨床研究部

リンホトキシン-アルファ遺伝子型および放射線被曝と胃がんとの関連：保存生物試料を使ったコホート内症例対照研究

成人健康調査集団において、胃がん診断前の保存血清および血液細胞を用いてコホート内症例対照研究を行った。びまん型および腸型の非噴門部胃癌 287 症例と、年齢、性、都市、血清保存法と保存時期をマッチさせ、放射線量に関してはカウンター・マッチング法を用いて、症例当たり 3 人の対照者をコホートから選んだ。*LTA 252GG* および *GA* 遺伝子型は、対照群において H.ピロリ IgG 抗体の血清反応陽性および *CagA* に対する高い抗体価と関連した。*LTA 252GG* および *GA* 遺伝子型は、H.ピロリ IgG 血清反応陽性、*CagA* 抗体価、慢性萎縮性胃炎、喫煙、および放射線量を調整後には、びまん型非噴門部胃癌（それぞれ相対リスク [RR] = 2.8、95% 信頼区間 [CI]: 1.3–6.3、 $p = 0.01$ および RR = 2.7、95% CI: 1.5–4.8、 $p < 0.001$) の独立したリスク因子であったが、腸型非噴門部胃癌のリスク因子ではなかった。*LTA 252G* アリール保持者でかつ非喫煙者において放射線量と非噴門部胃癌は関連していた。

LTA 252 遺伝子型は、日本人のびまん型非噴門部胃癌と関連し、放射線と交互作用を示した。

脂肪肝の発症率と予測因子

1990 年 11 月から 1992 年 10 月のベースライン時に脂肪肝を認めなかった 1,635 人の長崎の原爆被爆者（男性 606 人）を 2 年ごとに 2007 年まで腹部超音波検査で追跡調査（平均調査期間 11.6 ± 4.6 年）して脂肪肝予測因子を調べ、これらの長期的経過を調べた。追跡期間中に 323 人（男性 124 人）の脂肪肝が診断された。発症率は 19.9/千人年であり、50 歳代がピークであった。年齢、性、喫煙歴および飲酒歴を調整した解析では、肥満 (RR = 2.93、95% CI: 2.33–3.69、 $P < 0.001$)、低 HDL コレステロール血症 (RR = 1.87、95% CI: 1.42–2.47、 $P < 0.001$)、高中性脂肪血症 (RR = 2.49、95% CI: 1.96–3.15、 $P < 0.001$)、耐糖能異常 (RR = 1.51、95% CI: 1.09–2.10、 $P = 0.013$) および高血圧 (RR = 1.63、95% CI: 1.30–2.04、 $P < 0.001$) が脂肪肝予測因子であった。すべての因子を加えた多変量解析では、肥満、高中性脂肪血症、および高血圧が予測因子として残った。放射線量は脂肪肝の予測因子ではなかった。脂肪肝症例では、肥満度と血清中性脂肪値は脂肪肝診断時にかけて有意に増加したが、収縮期および拡張期血圧は上昇しなかった。肥満および高中性脂肪血症と、関与の程度は低いが高血圧が、脂肪肝の予測因子と考えられる。

統計部

放射線リスク評価と線量推定

今年度の成果として、関連の可能性を含む多変量データと見なされる個々の多因子性疾患に関する被爆二世臨床調査データの解析、乳がんのコホート内症例対照研究におけるホルモン因子データの解析、白内障データの眼球部位別の解析、リスク評価における放射線に関連したイベントの過剰発生の将来的な予測、および肺がんリスクに対する放射線と喫煙の同時効果を解析するための一般化加法・乗法モデルの応用などが挙げられる。統計部は引き続き疫学部と協力し、地図作業や写真測量法による被爆者の個人被曝データの改善、および被爆者の残留放射線被曝に関する利用可能なデータの評価を行った。また、遺伝学部と生物学的線量測定について協力した。外部研究者との共同研究では、発がんの機序モデルを用いる新たな研究などを行った。

放影研の研究のための統計的手法

中間変数を含む因果（同時）モデルに関して活発な調査が継続しており、コホート内症例対照研究への応用に関する研究が新たに始まった。線量推定値および関連する生物学的線量推定データの解析における不確実性の定量化や調整に関する幾つかの方法、またセミパラメトリックな生存の外挿法の検証に関する新しいプロジェクトなどについて外部研究者と共同研究を行った。

情報技術部

医療機関やその関係機関における個人情報の適切な取り扱いについてのガイドラインが厚生労働省から示されている。その中では、情報処理に関係する様々な指示があり、個人情報をどのように保護するかということだけではなく、個人情報が漏れた場合に、その調査が適切に行えるようにあらゆる記録を残すよう義務付けられている。放影研でも、これまで種々の記録が適切に保存されるようにシステム改修を行ってきた。その一環として、今年度は電子メールのアーカイブシステムを導入した。このシステムにより、放影研を通過するメールはすべて保存されるようになった。

データのバックアップは、これまで磁気テープに記録したものを長崎研究所に定期的に送付し、広島研究所、長崎研究所の両方で保管、最終的には広島銀行地下金庫で保管を行うようにしていた。このバックアップの方式を、インターネット網を介して、直接、長崎研究所に設置したバックアップサーバーに転送する方法に切り替えることにし、この変更に取り掛かった。次年度の早い時期には安定した運用に入ることができるであろう。

今年度の研究成果ハイライト

疫学部

原爆被爆者、胎内被爆者、被爆二世の健康リスク

原爆被爆者における皮膚がん発症のリスクは、基底細胞癌において、およそ 0.6 Gy の閾値が想定された上で、有意な線形の線量反応関係で、1 Gy 当たりおよそ 270% の増加を示した。原爆放射線被曝が肺がんの発症リスクを高めることは明らかにされているが、更に喫煙歴によって異なった影響を受けることが明らかにされた（統計部との共同研究）。また、長崎の被爆者で、骨髄異形性症候群（MDS）発症のリスクが有意な線形の線量反応関係で、1 Gy 当たりおよそ 430% の増加が示された（長崎大学および統計部との共同研究）。

被爆者で第二原発がん罹患する人について、2 回目にがんを発症するリスクは高いが、それぞれの人の初回のがん発症リスクよりは高くないことが示された（米国ワシントン大学との共同研究）。

胎内被爆者でのがんおよびがん以外の疾患による死亡リスクは、幼少期に被爆した人のリスクと全体としては差が見られないが、若年時でのがん死亡リスクが胎内被爆者の方で高いことが示された。また、被爆二世でのがんおよびがん以外の疾患による死亡リスクと、父親または母親の被曝線量との関連は認められていない。いずれも追跡調査が継続中である。

郵便調査の実施

被爆者（寿命調査対象者）に対する新規郵便調査は、成人健康調査への新規参加を依頼する 5,200 人に対して実施し、現住所が判明している人の約 83% から回答を得られた。今後は、残りの約 1 万 4 千人を対象とした調査を実施する予定である。

遺伝学部

胎仔被曝における染色体異常の欠如には組織特異性がある

胎内原爆被爆者の末梢血リンパ球における染色体異常頻度（転座）にはほとんど線量反応関係が見られないこと（40 歳で検査）をこれまでに報告した。その後のマウスを用いた照射実験によっても同様の結果が得られた（生後 20 週で検査）。これらの結果が血液系細胞に特有のものなのかどうかを調べるために、胎仔期に照射したラットについて染色体検査を行った。その結果、乳腺上皮細胞では、母ラットと同様に放射線被曝のダメージとして染色体異常が残っていたが、リンパ球ではほとんど認められなかった。従って、胎仔期被曝における染色体異常の欠如には組織特異性があることが示唆された。

ヒト女性被曝の動物モデル実験：ラット未熟卵母細胞への 2.5 Gy ガンマ線照射による遺伝的影響は認められなかった

精原細胞を標的細胞としたマウスモデルは、男性放射線被曝の遺伝的リスクの推定に用いられている。しかしマウスの未熟卵母細胞は、放射線に対する細胞死に関して感受性が極端に高くヒト女性被曝のモデルにはならない。私たちは、ラット未熟卵母細胞がマウスとは異なり、極端に放射線高感受性ではなく、高線量照射したメス親ラットからも子どもが産まれることを確認した。そこで、2 次元電気泳動法をラットの系に適用した、ヒト女性被曝の遺伝的影響評価のためのモデル実験を行った。2.5 Gy のガンマ線照射時に未成熟であった卵母細胞に由来する 750 頭の F₁ および同数の対照群 F₁ ラットの脾臓より DNA を抽出し、2 次元電気泳動を行った。メス親由来、オス親由来それぞれ約 1,500 個のスポット（DNA 断片）について突然変異を検索した。各群 220 万スポットを検査した結果、照射群に 11、対照群に 13、合計 24 例の突然変異を検出した。これらの突然変異のほとんどはマイクロサテライトに生じたものであり、欠失突然変異は各群 2 例ずつであった。しかも照射群の 2 例の欠失突然変異はオス親由来と確認され、メス被曝による放射線の遺伝的影響は認められなかった。

放射線生物学／分子疫学部

原爆被爆者の T 細胞メモリーにおける機能的に弱い細胞の増加

放射線被曝によるメモリー T 細胞多様性の減少が示唆されている。原爆被爆者の T 細胞メモリー維持を評価する目的で、被爆者の末梢血リンパ球において機能的に異なるメモリー CD4 T 細胞サブセット（機能的に成熟したメモリー細胞、抗原刺激に対する応答が弱い細胞、および不応答の細胞）を、フローサイトメトリーを用いて CD43 の発現レベルで識別し、測定した。その結果、機能的に劣弱および不応答なサブセットは被曝線量依存的に増加するが、機能的に成熟したメモリー細胞は減少していた。従って、恒常的に維持されるべき T 細胞メモリーが、過去の放射線被曝によって攪乱されている可能性がある。

原爆被爆者甲状腺乳頭癌において初めて見いだされた ALK 遺伝子再配列

最近、原爆被爆者に発生した成人甲状腺乳頭癌の分子解析から、遺伝子変異が未同定、すなわち *RET*、*NTRK1*、*BRAF* および *RAS* 遺伝子に変異を持たない甲状腺乳頭癌症例において新しいタイプの再配列を発見した。これは、まだパートナー遺伝子を同定する必要があるものの、甲状腺乳頭癌で初めての未分化リンパ腫キナーゼ（*ALK*）遺伝子再配列であった。

今年度の研究成果ハイライト

心臓血管疾患調査

原爆放射線被曝が心臓血管疾患を引き起こすか否かについては現在関係者の大きな注目を集めており、国連原子放射線影響科学委員会の2006年報告（UNSCEAR、2008年）の附属書Bでも、放影研のこれまでの研究結果が大きく取り上げられている。

放影研ではこのテーマに疫学研究、臨床研究、更には基礎医学研究を含めて総合的に取り組むこととし、研究担当理事、主席研究員、各部の部長ならびに研究員から構成された「心臓血管疾患調査ワーキング・グループ」を立ち上げ、2008年からプロジェクトチームとして取り組んできた。2008年度には、放影研で行われてきたこれまでの研究結果のまとめ、ならびに検証すべき仮説の整理に時間を割いて検討を加えた。2009年度には、今後新たに実施すべき研究についての検討を始め、臨床研究部で開始される動脈硬化に関する研究の詳細な検討ならびに動物実験の可能性について議論を行った。また、専門評議員会で臨床研究部が重点的にレビューを受けることになったことから、臨床研究部で計画中心臓血管疾患研究について集中的に発表することとし、準備を行った。専門評議員会にて評価を受けた研究課題は、脳卒中、慢性腎疾患、動脈硬化指標、弁膜症、関連するバイオマーカーと免疫機能などである。

被爆二世臨床調査

親の原爆放射線被曝が、子どもの成人期に発症する多因子疾患の発症に及ぼす影響の有無を疫学的に検討する被爆二世健康影響調査は、2002年から2006年にかけて実施され、その結果は2008年に論文発表された。しかしながら前回の調査では、受診した被爆二世の平均年齢が49歳と若く、病気発症年齢に差し掛かったばかりであることと、横断調査に伴うバイアスの存在が否定できないことから、被爆二世健康影響調査科学・倫理委員会、専門評議員会、ならびに上級委員会から縦断調査を行うよう勧告を受けた。これらの勧告に基づき、研究担当理事、常務理事、主席研究員、各部の部長ならびに研究員にて構成された「被爆二世臨床調査ワーキング・グループ」は会合を重ね、新たな研究計画作成に取り掛かるとともに、研究実施の体制整備に努めた。その結果、大石和佳研究員（広島臨床研究部）を主任研究者とした研究計画書案が年度中に完成するに至った。また被爆二世団体とも協議を重ね、被爆二世臨床調査科学・倫理委員会（委員長：島尾忠男先生、副委員長：武部啓先生）のメンバーも正式に決定されるに至った。2010年度の調査開始に向けて、その体制が整えられることとなった。

線量評価

爆心地や被爆者位置を示す座標系として米国陸軍が戦争直後に作成した地図が用いられてきたが、従来からこの地図のゆがみが指摘されてきた。このほか、寿命調査集団のうち約7,000人の遮蔽状態がDS02適用規準外のために線量不明扱いになっているなど、線量推定上の問題点を改善するために線量委員会が設置された。

今年度は、データ入力時期によって、座標データが小数点以下1桁と2桁が混在している問題を、個人調査原票に戻って再入力し、すべて小数点以下2桁に揃えることによって、最大100m余りに上る被爆位置の誤差を修正した。

その他、地図のゆがみについては、被爆直前に撮影された航空写真を入手し、撮影角度・高度・レンズ収差および被写体の標高を修正して、全域を1枚の平面図に統合した正射化航空写真を入手した。米軍地図とこの航空写真上で、できるだけ多数の共通地理目標点を設定し、これらに基づき、両市全域の米軍地図から航空写真への座標変換式を作成し、入力座標データの変換を行う。更に、遮蔽歴の近隣図が参照できるものでは、個々の被爆者位置を航空写真から同定し、近距離被爆者の被爆位置の再確認の準備を行った。