

# 今年度の研究成果ハイライト

## 臨床研究部

### 肝細胞癌リスクにおける放射線と肝炎ウイルス感染の関連：保存血清を用いたコホート内症例対照研究

1970-2002年に成人健康調査に参加した原爆被爆者の保存血清を用いてコホート内症例対照研究を行った。肝細胞癌(HCC)診断前の保存血清が利用可能な224症例と、その症例に性、年齢、都市、血清保存の時期と方法を一致させ、放射線量に基づくカウンターマッチング法によって選択した644対照例を対象とした。

飲酒、肥満度指数(BMI)、喫煙を調整した場合、放射線量1 Gy、B型肝炎ウイルス(HBV)感染のみ、C型肝炎ウイルス(HCV)感染のみに対するHCCの相対リスク(95%信頼区間[CI])は、それぞれ1.67(1.22-2.35)、63(20-241)、83(36-231)であった。更に放射線と肝炎ウイルス感染を同時にモデルに適合させた場合、放射線量1 Gy、HBV感染のみ、HCV感染のみに対するHCCの相対リスク(95% CI)は、それぞれ1.82(1.09-3.34)、50(16-184)、87(37-251)であった。放射線量1 Gyにおける非B非C型HCCの相対リスク(95% CI)は、飲酒、BMI、喫煙を調整した場合、2.74(1.26-7.04)であった。

放射線被曝はHBVおよびHCV感染と独立して、HCCのリスク増加に関連することが示された。特に放射線被曝は、飲酒、BMI、喫煙と交絡しない非B非C型HCCの有意なリスク要因であった。

### 脳卒中に対する中年期の血圧の長期的リスク

成人健康調査に基づき、脳卒中の生涯リスクの算出および高血圧の影響を評価した。本研究は、長期観察研究においてリスク算出に偏りを生じさせ得る競合イベント(非脳卒中死亡)を考慮したものである。

対象者7,487人の脳卒中生涯リスクは男性では20.5%、女性では22.2%であった。55歳時の血圧レベル群間での比較の結果、高血圧(収縮期/拡張期血圧 $\geq 140/90$  mmHg)であることは男女ともに有意な全脳卒中発症リスクであった。全脳卒中の正常血圧( $< 120/80$  mmHg)の生涯リスクは、男性で13.8%、女性で16.0%であったが、ステージ2高血圧( $> 160/100$ )では、男性25.8%、女性30.5%であった。正常血圧と前高血圧(120-139/80-89)のリスク推定値に統計学的有意差は認められなかった( $p = 0.16$ )。虚血性・出血性脳卒中を病型別に見た場合も同様に、55歳時の高血圧によって将来の発症リスクの上昇を予測することができた。

今回の解析によって脳卒中に対する中年期の血圧の長期的なリスクを明らかにした。

## 放射線生物学／分子疫学部

### 原爆被爆者の末梢血におけるCD25<sup>+</sup>/CD127<sup>-</sup>制御性CD4 T細胞比率の増加

原爆被爆者では、これまでT細胞の細胞分裂促進物質による増殖性やIL-2産生の低下、ナイーブT細胞の減少、および機能的に不活性あるいは劣っているメモリーCD4 T細胞の増加が観察されてきた。最近では、CD4 T細胞集団におけるCD25<sup>+</sup>/CD127<sup>-</sup>制御性T細胞の割合の放射線量依存性増加が認められている。T細胞免疫に及ぼすこれらの放射線の影響はすべて加齢の免疫系への影響と類似していることから、電離放射線被曝によってT細胞系の性質が免疫老化と関係した脆弱なものへ誘導された可能性が示唆される。

### ALK遺伝子再配列を有する甲状腺乳頭癌の分子的ならびに形態的性状

新しいタイプの再配列であるALK遺伝子再配列が比較的高線量の原爆被爆者に発生した甲状腺乳頭癌で見つかっている。最近、このタイプの10例のうち6例でALK再配列のパートナー遺伝子を同定した。すなわち、5例はEML4エクソン13が、1例はEML4エクソン20がALKのエクソン20と再配列を行っていた。更に、充実性・索状様構造がこのタイプの10例のうち6例で観察されたが、ALK再配列のない15例では2例のみしか認められなかった。同様な形態はチェルノブイリの甲状腺乳頭癌に高頻度で見られている。これらの結果は、ALK再配列が成人で発生する放射線関連の甲状腺がんに重要な役割を果たしていることを示唆している。

## 情報技術部

昨年度から構築を行ってきた広島研究所・長崎研究所でのインターネット網を利用した動的データバックアップシステムの本格的稼働を開始した。これまで複数の磁気テープに記録したものの一つ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にて厳重保管を行うようにしていたバックアップ方式を、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に転送する方法に切り替えることにし、昨年度からその構築を行ってきた。放影研の主要なデータはこのバックアップシステムにより、毎晩、広島研究所のバックアップサーバに蓄積され、1週間に一度、データ全体が長崎研究所に転送される。データは同時に磁気テープに別途保存され、これまでと同様に広島銀行地下金庫に保管される。ただ、遠隔バックアップはファイルの重複処理に多くの時間がかかるため、回線が増強されたものの毎晩のバックアップは未だ行うことは難しい。

次世代への対応であるサーバの仮想化を更に推し進めている。物理的なサーバ台数を減らす目的もあるが、それよりもOSの変遷、種類に影響されないサーバ環境を構築することが主である。現在、14台のサーバが仮想サーバ上で動作している。中には、Windows NT、Windows 2003サーバ、Linuxなど、様々なOSが仮想サーバ上であたかも独立したサーバの如く動作しており、故障時にはクラスタリング構成により、バックアップ体制も確実に行われる。

# 今年度の研究成果ハイライト

## 遺伝学部

### 歯エナメル質の電子スピン共鳴法による解析では遠距離被爆者が多量の放射線に被曝した証拠はない

爆心地から約 3 km あるいはそれ以上で被曝した 49 人の広島原爆被爆者から寄贈された 56 本の大白歯について、電子スピン共鳴法 (ESR) により放射線量を測定した。推定線量は -200 mGy から 500 mGy にわたり、線量の中央値は頬側試料では 17 mGy (25%値と 75%値がそれぞれ -54 mGy と 137 mGy)、舌側試料では 13 mGy (25%値と 75%値がそれぞれ -49 mGy と 87 mGy) であった。頬側も舌側も 300 mGy から 400 mGy と高い値を示した試料が 3 例あった。これらは、何らかの放射線に被曝したことが示唆されるが、その理由は明らかではない。以上の結果からは、遠距離被爆者の大多数が、透過力の強い間接残留放射線により多量の放射線 (例えば 1 Gy) に被曝したという証拠は示されなかった。

### 大規模遺伝調査を開始予定

遺伝学部では原爆放射線被曝によって親にはない遺伝形質が子どもに現れるか、すなわち、生殖細胞突然変異が被爆者で増えているかどうかを半世紀にわたって調べてきた。しかし、生殖細胞突然変異頻度が極めて低く、検証に足る十分な突然変異数を検出することが困難であった。最近著しく進歩したマイクロアレイ法では、ゲノム全体を詳細に検査でき、遺伝影響の有無を明らかにできる調査の可能性が示唆された。我々はマイクロアレイ実験法の改良を行い、動物モデル (父親被曝のモデルとしてマウス、母親被曝のモデルとしてラット) を用いて放射線の遺伝的影響評価を始めた。再現性の向上とコストダウンが可能となったので、2011 年度には広島・長崎の被爆者とその子どもについての大規模調査が開始される。今まで解明されなかった遺伝的影響の有無が明らかになる日は近い。

## 疫学部

### 原爆被爆者および胎内被爆者の健康リスク

高線量の放射線被曝は早期閉経をもたらす。0.4 Gy の閾値より上ではほぼ線形の線量反応曲線が観察され、50 歳時では 1 Gy で千人年当たり 34 人が過剰に閉経を迎えることが示された。これは 1 Gy の被曝で自然閉経を迎える年齢の中央値が約 0.3 歳早くなることを示している。一方、一般的に乳がんのリスクは女性の出産歴との関連が見られるが、放射線との相互作用としては、被曝時期が初潮前、初潮から初回出産前、および初回出産後である場合の放射線による乳がんリスクには、有意な違いは見られず、すべての場合で 1 Gy で約 100% から 150% の有意な増加が示された (米国ワシントン大学との共同研究)。

胎内被爆者では被曝線量の高い人で出生時体重が低い傾向 (1 Gy で約 200 g 減少) と、出生後 5 年以内の早期の非がん疾患死亡リスクの高いこと (1 Gy で約 30% 増加) が示されたが、後者は放射線よりも低体重との関連が強く見られた。

### 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の依頼も含めて、前回の郵便調査で住所が判明している約 24,000 人に実施し、約 14,000 人 (郵便が到達した人の 75%) から回答が得られた。

## 統計部

### 放射線リスク評価と線量推定

リスク評価の分野では、統計部研究員は米国国立がん研究所の研究者と共同で喫煙に関する欠測データを扱うための複数のデータ補完方法の使用について調査を開始し、関連資料を専門評議員会で発表した。またドイツのヘルムホルツセンター・ミュンヘンの研究者と共同で、固形がんの機序モデルと記述モデルの比較および複数モデルによる推定に関する論文を作成し、機序モデルに基づくリスク評価に関する他の共同研究も引き続き実施した。放影研の調査で使用されてきた層化した (カウンター・マッチングによる) コホート内症例対照サンプリング・デザインのための中間リスク因子解析の特別な方法について、新たな統計研究計画書 (RP) が承認された。また統計部研究員は、確立された統計方法を用いてリスク評価に関する幾つかの論文の作成に統計学者として寄与した。

線量推定の分野においては、統計部は既存の主要な DS02 計算値を用いることにより DS02 の臓器線量推定を改善および拡張する方法に関する国際ワークショップを企画・主催した (2011 年 3 月)。統計部職員は、特に被爆者の位置推定の改善を目指す線量委員会の努力を引き続き支援した。これには両市の航空写真に基づく地図の取得と、それを用いた被爆者の遮蔽歴近隣図の正確な位置確定に関する作業の開始が含まれる。引き続き、線量誤差・生物学的線量推定・中性子線量の荷重率について外部研究者との共同研究を実施した。

### 放影研における他の調査のための統計的方法

統計部研究員は、遺伝疾患関連調査における検出力および集団の大きさの決定に関する論文を作成し、疫学追跡データの Cox 回帰における時間スケールの選択に関する研究を実施し、放影研コロキウムにおいて方法と提案を発表した。また、層化した症例コホートデータの特別アルゴリズムを実施するための S-plus (統計ソフトウェア) プログラムを開発し、バイオインフォマティクスに関する二つの所内ワークショップを企画・開催した。また、生存率推定値を外挿する方法について外部研究者と共同研究を継続した。更に統計部研究員は、数多くの論文作成のために特別な統計方法を使用する上で他の研究者を支援し、幾つかの新しい研究計画書のためのデザインおよび検出力計算について統計上の助言を提供した。

## プロジェクト別研究の概要

### 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、年度末に開催された専門評議員会で、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計画中の課題についてレビューを受け、高い評価を受けた。2010年度には自然高血圧発症ラットを用いた動物実験を開始するとともに、サイトカインの関与を更に詳しく検討する臨床研究も開始した。

### 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臨床健診調査は、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、病気好発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・倫理合同委員会、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で構成された「被爆二世臨床調査ワーキング・グループ」は検討を重ね、2009年度には大石和佳研究員（広島臨床研究部）を主任研究者とした新たな研究計画書案が完成した。本研究計画は、2010年7月に行われた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）で議論され、同意書の説明文に一部訂正を加えるのみで承認された。疫学部、情報技術部など各部の協力を得て研究実施の準備を進めた結果、2010年11月に縦断調査を開始するに至った。

### 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適用規格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、被爆直前の航空写真を、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作成し、標準座標系の位置を確定した。この地図と米軍地図との共通目標点に基づき、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た。更に、遮蔽歴の近隣図が参照できる近距離被爆者について、この正射化された航空写真上で、GPSソフトを用いて被爆位置の再確認を行う作業方式を確立し、実際の個別同定作業を開始した。