

今年度の研究成果ハイライト

臨床研究部

広島原爆被爆者における放射線被曝と肥満度指数ならびに体組成との関連についての横断研究

原爆放射線被曝が肥満や体組成に影響するか否かを調べた研究はこれまでにない。本調査では、まず1994-96年の成人健康調査(AHS)に参加した2,686人(男性834人、女性1,852人)の広島原爆被爆者において、放射線被曝と肥満度指数(BMI)との関連を検討した。男女ともに放射線量の増加に伴いBMIが低下する傾向が認められたが、特に被曝時年齢15歳未満の男性において、放射線量の増加とBMI低下との間に有意な関連が見られた。次に、全身の二重X線吸収骨塩定量を用いて体組成の評価が可能であった1,729人(男性550人、女性1,179人)について、放射線被曝と体組成との関連を検討した。BMIの場合と同様に、特に被曝時年齢15歳未満の男性において、放射線量の増加に伴い筋肉量の指標(四肢の除脂肪量/身長²)が低下する傾向が見られた。また、被曝時年齢15歳未満の女性では、放射線量と共に腹部肥満の指標(体幹部脂肪/四肢の脂肪量比率)が増加する傾向が見られた。本研究では、原爆放射線被曝50年後の被爆者において、放射線量の増加に伴うBMIの低下、ならびに体組成の変化が示唆された。

原爆被爆者における慢性腎臓病と心血管疾患危険因子との関連：横断調査

原爆放射線は心血管疾患や代謝性心血管疾患危険因子と関連が見られている。慢性腎臓病もまた心血管疾患の危険因子として知られているが、原爆放射線との関連は不明である。2004年から2007年に受診した長崎のAHS対象者1,040人において、慢性腎臓病が心血管疾患危険因子や原爆放射線と関連があるかどうか調べた。推定糸球体ろ過率(eGFR)によって腎機能障害の程度を正常、軽度、中等度、重度に分類し、更に、中等度および重度腎機能障害群を慢性腎臓病(中等度eGFR<60ml/min/1.73m²、重度eGFR<30ml/min/1.73m²)と診断した。

高血圧、糖尿病、高脂血症、メタボリック症候群は慢性腎臓病(中等度および重度腎機能障害)と関連していた。放射線量と慢性腎臓病および重度腎機能障害には有意な関連が見られ、1Gy当たりのオッズ比はそれぞれ1.29(95%信頼区間[CI]1.01-1.63、 $P=0.038$)、3.19(95%CI1.63-6.25、 $P<0.001$)であった。

遺伝学部

胎仔期にX線照射したマウス甲状腺に生じる染色体異常の観察

我々はこれまでに、胎内原爆被爆者の末梢血Tリンパ球や胎仔期にX線照射したマウス血液細胞では被曝の影響を示す染色体異常がほとんど観察されなかった(それぞれ成人、成体になってからの調査)が、ラット乳腺細胞を用いた胎仔照射実験では後に成体となったラットの染色体異常(転座)が照射した母親と同程度観察されたことを示し、胎仔被曝の影響の度合いは組織によって異なる可能性があることを報告してきた。今回この組織依存的な胎仔被曝の影響をより明確にするため、マウス甲状腺細胞を用いて同様の胎仔照射実験を行った。その結果、マウス甲状腺細胞でもラット乳腺細胞と同様に、胎仔期に受けた放射線のダメージは母親と同程度残っていることが明らかになった。よって、乳腺細胞や甲状腺上皮細胞といった非血液細胞と血液細胞とでは胎仔被曝における影響が異なり、染色体異常が観察されない血液細胞が特殊である可能性が示唆された。

高密度マイクロアレイを用いたラットモデル実験では、メスの被曝による放射線の遺伝的影響は認められなかった

遺伝学部ではマウスを男性被曝、ラットを女性被曝のモデルとした放射線の遺伝的影響調査を行ってきた。最近開発された高密度マイクロアレイを用いた方法(アレイCGH法)では、ゲノムの約70%(残りの30%は繰り返し配列や類似配列が多く解析できない領域)について遺伝子の欠失・増幅を検査できる。今回、2.5Gy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200頭のF₁および同数の対照群F₁ラット、合計400頭の脾臓DNAについて、アレイCGH法で検査した。両群で18個の突然変異が検出されたが、照射群に9個、対照群に9個で放射線照射による突然変異の増加はなかった。以前のDNA二次元電気泳動法と今回のアレイCGH法を用いた動物モデル実験の結果を併せて考えると、ヒト女性が被曝した場合の遺伝的影響は、従来考えられているより少ないと推定できる。

情報技術部

昨年度から行っているサーバの仮想化を更に推し進めた結果、現在稼働している仮想サーバの数は25台となった。また、最新バージョンへの移行を進めている基幹データベースのうち、研究用データベースが新しい仮想サーバ上で稼働を開始した。研究所内のユーザが使用しているWindows XPやOffice 2003が近くライフサイクルの終了を迎えるため包括契約を行い、Windows 7、Office 2010への移行準備が整った。

図書資料課が扱う資料を集中することによる省力化を実現するため、歴史資料室を図書室内へ移設した。図書室が保有する蔵書データベースへの遡及入力を継続、更に蔵書管理においてはバーコード機能の活用を始め、カード式貸出方式を中止した。また、国立情報学研究所運営のNACSIS-CAT/ILL(目録所在情報サービス)に参加した。この結果、文献複写入手業務が楽になるとともに、他館からの複写依頼が増えて蔵書が活用されるようになった。

今年度の研究成果ハイライト

放射線生物学／分子疫学部

原爆被爆者の肺腺癌における *ALK* 遺伝子再配列の解析

肺がんの発生において、RAS シグナル経路の構成的活性化は最も重要な初期事象の一つである。最近、肺腺癌において、RAS シグナル経路を活性化させる *ALK* 遺伝子再配列が発見された。我々は放射線に関連した肺腺癌の発生に関係している可能性がある *ALK* 再配列が被爆者集団で検出・解析可能かどうかを調べた。*ALK* 再配列が5症例（被曝10症例中3例と非被曝10症例中2例）の腺癌で検出され、被爆者の保存がん組織試料を用いた *ALK* 再配列の解析が可能であることが示された。今後、被曝との関連を明らかにするために、より多くの症例での解析が必要である。

原爆被爆者の末梢血ナチュラルキラー細胞および CD8 T 細胞における *NKG2D* 蛋白質の細胞表面発現への *NKG2D* ハプロタイプの影響

NKG2D 活性型受容体は免疫監視機構に重要なナチュラルキラー (NK) 細胞や CD8 T 細胞の細胞傷害性を始動させる。我々は以前に *NKG2D* 遺伝子のハプロタイプを同定し、NK 細胞の細胞障害活性の個体差の遺伝的規定因子の一つであることを報告した。今回、原爆被爆者において、*NKG2D* ハプロタイプと末梢血 NK 細胞および CD8 T 細胞表面の *NKG2D* 蛋白質の発現が相関することを見いだした。この結果は、*NKG2D* ハプロタイプがこれらの細胞表面の *NKG2D* 蛋白質の発現レベルを介して、ヒトの細胞傷害性応答の個体差に寄与していることを示唆している。

疫学部

原爆被爆者における放射線の健康リスク

寿命調査 (LSS) 集団での甲状腺がん罹患リスクは、10歳で1 Gy 被曝後の60歳時に、非被曝に比べて線形の線量反応で128%増加したが、被曝時年齢が20歳以上ではほとんど増加が見られなかった（米国国立がん研究所 [NCI]、放影研統計部との共同研究）。皮膚基底細胞癌については約0.6 Gyの線量閾値があり、閾値以上では放射線被曝とがん発生に強い関係が見られた（NCIとの共同研究）。軟部組織肉腫罹患では、線量反応がほぼ線形であり、1 Gy 被曝で非被曝に比べて101%増加した（香港大学との共同研究）。線量推定に関して疫学部研究員は主として、被曝後早期に行われた聞き取り調査に基づく寿命調査対象者の被曝位置推定の精度を高める作業を主導することによって線量委員会の活動に寄与した。

喫煙の健康影響

喫煙習慣が肺がんリスクを高める程度は日本人では欧米人より低いのではないかと、長年疑問が持たれてきた。長期に追跡を行っている LSS 集団における喫煙リスクを英国の医師を対象とした調査と同様に評価したところ、喫煙開始年齢と喫煙量が近い群を比較した場合、日本人と欧米人の肺がんリスクは類似しており、20歳未満で喫煙を開始すると平均8-10年寿命が短くなることが示された（英国オックスフォード大学との共同研究）。

統計部

放射線リスク評価および線量推定

統計部研究員は、甲状腺がんリスクの長期的傾向、白内障手術の発生率、原爆被爆者の子どもにおける成人期の多因子性疾患に関する論文を含む、幾つかのリスク評価に関する論文を筆頭著者または第二著者として発表した。また統計部研究員の一人は、米国放射線防護・測定審議会での年次会議において原爆放射線が被爆者に及ぼした影響について招待講演を行った。統計部の職員2人は、リスク評価における変化点モデルについての疫学部の方法論に関する論文の共著者である。白血病の機序モデル化、循環器疾患転帰の多数モデル推論、放影研データを用いて新しいセミパラメトリック生存外挿モデルを検定するための統計的方法など、新しい放射線リスクモデルに関する幾つかの分野で統計部職員は外部研究者と共同研究を継続した。また、成人期の身長・白内障・肝がんへの放射線の影響における炎症による仲介の割合、放射線量と心血管疾患の関連における内臓脂肪の影響、乳がんの放射線リスクへの血清性ホルモンの仲介・調節影響などを含む、因果モデルに関しても共同研究を実施した。

統計部職員は、被曝位置推定の向上を図り残留放射線による線量への影響の可能性を評価する線量委員会の作業を支援するなど、線量推定作業における所内および所外共同研究を継続した。また、長崎で入手された歯の最初の解析を含め、提供された歯の電子スピン共鳴 (ESR) 測定値に関する遺伝学部の解析の支援を継続した。更に、線量推定方式 DS02 では現在計算されていない「重構造物による遮蔽」の遮蔽区分における線量計算の実行可能性に関する小規模な国際ワークショップを開催した。

他の放影研調査のための統計方法論

統計部職員は比較的低線量の放射線照射による動物モデルの循環器疾患について現在実施されている調査など、数多くの調査の開始において相談を受け、米国国立アレルギー感染症研究所 (NIAID) 補助金を用いた放射線と加齢の影響に関する幾つかの調査のための対象者選択および解析の計画に寄与し、疫学部が NCI と新たに共同で実施しているがん罹患率に関する広範な新しい解析調査に参加した。また、今年度統計部は少なくとも17件の発表または投稿された論文および学会における多くの発表を含め、放影研の多くの調査において解析支援を提供した。

プロジェクト別研究の概要

心血管疾患調査

原爆放射線被曝が心血管疾患を引き起こすか否かについては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、副理事長、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。これまでに、1) 放影研で行われてきた研究結果のまとめ、2) 検証すべき仮説の整理、3) 動脈硬化に関する研究や動物実験など、今後実施すべき研究についての検討を行い、新たな研究を企画実施してきた。それらには、①成人健康調査における脳卒中、慢性腎臓病、動脈硬化指標、関連するバイオマーカーと免疫機能などの研究、②寿命調査における詳細な追加解析、③自然高血圧発症ラットを用いた動物実験、などが含まれる。

2012年度には、上記研究を継続するとともに、脳出血と慢性腎臓病について2件の論文発表を行った。また、2013年2月に「放射線と心血管疾患」について2日間のワークショップを開催した。国内外から6人の専門家を招聘して、今後放影研が取り組むべき研究について活発な議論がなされ、多くの有意義な勧告を得ることができた。

共同免疫学研究

放射線被曝が免疫系の加齢を促進し、原爆被曝者に免疫低下と有害な健康影響をもたらしたという仮説を基に、放影研の研究者は、NIAIDの資金提供による日米（日本4、米国5）の研究機関との5カ年の共同研究を2009年に開始した。この共同研究において放影研の研究者は、放射線により免疫老化が進行する機序の解明と原爆被曝者の疾患における免疫老化の役割の理解に向けて、次の五つの課題に焦点を当て、1) 造血幹細胞、2) 樹状細胞、3) インフルエンザワクチン接種に対する免疫応答、4) 免疫能総合評価システムの構築、ならびに5) 胸腺の構造と機能について、放射線と加齢の影響を解析する。AHS集団の生物試料を用いた本格調査が、被曝者、かかりつけ医、医師会、ならびに放影研の放射線生物学／分子疫学部、臨床研究部、情報技術部、および統計部の協力を得て順調に進んでおり、2013年度中に試料の解析を完了する予定である（課題1-4）。放影研に保存されている胸腺剖検標本のデータベースを疫学部と共同で作成し、胸腺の構造および機能についての本格調査の計画に向けて病理学および分子解析への標本の利用可能性を評価した（課題5）。

共同がん研究

放影研-NCI 共同がん病理学研究

本共同研究では、病理医による標準化された病理レビューを行った診断に基づいて、がん罹患の放射線リスクを評価している。1958-2005年の甲状腺がんの放射線リスクに関する論文が *International Journal of Cancer* (2013年) に刊行された。肺がんでは1958-1999年の組織型別の放射線リスクと喫煙との交互作用に関する論文が *Radiation Research* (2012年) に刊行された。皮膚がんでは1958-1996年の罹患例の放射線リスクに関する論文が投稿された。悪性リンパ腫では詳細な組織分類の完了した1950-1995年の罹患例の放射線リスク解析が行われている。骨軟部組織腫瘍では1958-2003年の罹患症例の病理レビューが完了した。乳がんでは1958-2005年の罹患症例に関する病理レビューおよび細胞内ホルモンレセプターによる「内因性サブタイプ」に関する分類が進捗している。乳がんに関連する内因性性ホルモンの解析が行われているほか、英国オックスフォード大学の行うプールド解析に参加した。

インターロイキン10 (IL-10) ハプロタイプと原爆放射線被曝が胃がんリスクに及ぼす影響

原爆被曝者に発生する胃がんの症例コホート研究を実施し、炎症関連 *IL-10* 遺伝子多型に基づきハプロタイプ別に胃がんリスクの被曝線量反応を調べた。腸型胃癌・びまん型胃癌に分けて解析したところ、放射線被曝と腸型胃癌リスクの間には *IL-10* ハプロタイプにかかわらず有意な関連性はなかったが、びまん型胃癌リスクの線量依存性に *IL-10* ハプロタイプによる違いが見いだされた。この結果は、*IL-10* 遺伝子多型が放射線関連びまん型胃癌リスクの個人差に関与することを示唆する。

プロジェクト別研究の概要

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有病率に及ぼす影響を検討するために、2002年から2006年にかけて被爆二世臨床健診調査が実施され、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、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、副理事長、業務執行理事、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月に行われた第1回被爆二世臨床調査科学倫理委員会で承認され、疫学部、情報技術部など各部の協力を得て、2010年11月に縦断調査を開始するに至った。

縦断調査開始から2年間の受診率は76.0%であり（約5,100人が受診）、1年目の69.2%から約7%の受診率向上が認められた。また、前回の有病率調査のデータを用いて個々の多因子疾患について解析を行い、父親および母親の放射線被曝に関連した子どものリスク増加を示す証拠はどの多因子疾患においても見られなかったとする結果を *Journal of Radiological Protection* (2013年) に発表した。

線量評価

2009年度から開始された線量委員会の業務のうち、原爆被爆者の被爆位置の修正作業は2012年度までにほぼ計画通り終了した。

まず、爆心や被爆者位置決定に使われた米国陸軍地図のゆがみを解決するために、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地図を作成し、今後の被爆位置表示の標準地図として用いることにした。

米軍地図とこの航空写真地図上で、両市約100点ずつの共通地理目標点を設定し、これらの点で構成される三角形の地域ごとに、米軍地図座標から新しい座標への変換式を作成し、旧来の入力データの座標を系統的に変換した。

次いで、遮蔽歴の近隣図が参照できる約28,000件については、最新のコンピュータソフトGIS（地理情報システム）を用いて、パソコン上で近隣図と航空写真を重ね合わせる方法により、被爆位置の再同定作業を行った。作業は2人がブラインドで行ったが、2人の同定位置の差は2m以内に大部分が収まるという高精度で同定ができた。

これらの作業を進める中で、従来のデータベースに入力されている位置座標のうち、4桁目が切り捨てられているものと4桁で入力されているものが混在していることが判明したので、これをすべて4桁に揃える修正も行った。

以上の結果、推定線量が数百mGy以上違う例などがあり、個人別線量はかなり大きな変更が生じたが、この誤差はランダムであり、線量の平均値は変わらなかった。また、全固形がんの放射線曝露リスクを再計算したが、これも全く変化はなかった。しかし、今後行われる予定の細分化されたカテゴリーごとの分析では、有意な変更が生じる組み合わせも出てくるかもしれない。