

今年度の研究成果ハイライト

臨床研究部

血清中の IL-6 レベルと肝細胞癌リスクの関連：コホート内症例対照研究

B 型肝炎ウイルス (HBV) および C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染、肥満、飲酒、喫煙、放射線は、それぞれ独立した肝細胞癌 (HCC) のリスク因子であることが明らかにされている。これらの因子が HCC のリスク増加に関連する機序としては、インスリン抵抗性や炎症などを介した発がん促進の可能性が想定されている。1970-2002 年に成人健康調査に参加した原爆被爆者の中で、HCC 診断前の保存血清が利用可能な 224 の HCC 症例と、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 の対照例の保存血清を用いて、C 反応性蛋白質 (CRP) およびインターロイキン 6 (IL-6) レベルと HCC リスクの関連を評価した。

肝炎ウイルス感染、飲酒量、喫煙習慣、肥満度指数 (BMI)、放射線量を調整した解析では、CRP レベルと HCC リスクの有意な関連は見られなかった。一方、IL-6 レベルの低値群に対する中間値群、高値群の HCC の相対リスク (95% 信頼区間) は、それぞれ 3.85 (1.16-14.7)、5.12 (1.54-20.1) で有意であり、非 B 非 C 型 HCC ではその関連がより強くなった。より高い血清中の IL-6 レベルが、肝炎ウイルス感染、生活習慣関連因子、放射線と独立して HCC リスクの増加に関連していた。HCC リスクに関して、IL-6 レベルと肥満との相互作用は有意であったが、IL-6 レベルと放射線との相互作用は見られなかった。

原爆被爆者における緑内障

放影研の成人健康調査において、病歴情報を指標とした緑内障罹患率が線量の増加に関連して減少していることが以前の論文で報告された。一方、放射線治療などの高線量放射線被曝の合併症として 7-11% の患者に緑内障が発生することが知られているが、低-中程度の線量でも緑内障が発生するかどうかは知られていない。そこで、原爆放射線被曝における緑内障過剰発生の可能性について調べるため、系統的な眼科検査を行った。

2006 年 10 月-2008 年 9 月に成人健康調査の健診を受診した 2,699 人の中で、緑内障調査に参加した 1,589 人について緑内障有病率と推定原爆放射線量との関連を解析した。その結果、正常眼圧緑内障の有病率は原爆放射線量と関連して増加している可能性が示唆されたが、高眼圧の緑内障ではそのような増加傾向は見られなかった。正常眼圧緑内障の推定オッズ比は 1 Gy 当たり 1.31 (95% 信頼区間 1.11-1.53, $P = 0.001$) であった。しかし、この緑内障調査への参加率が低く、解析対象集団の選択に偏りがある可能性を伴っており、これらの結果には不確実性が存在している。従って、結果の解釈には注意を要し、この所見の他の調査での確認が必要である。

放射線生物学／分子疫学部

高線量放射線に被曝した原爆被爆者の甲状腺乳頭癌における新規 RET 再配列 (ACBD5-RET)

高線量放射線に被曝した原爆被爆者の甲状腺乳頭癌 (PTC) で新しい型の RET 再配列、すなわち acyl-coenzyme A binding domain containing 5 (ACBD5)-RET が同定された。他の型の RET/PTC 再配列と同様に、*in vitro* および *in vivo* の実験により ACBD5-RET 再配列は分裂促進因子活性化蛋白質キナーゼ (mitogen-activated protein kinase: MAPK) 経路の恒常的活性化を引き起こし、発がん活性を有することが示唆された。これらの知見により、ACBD5-RET 再配列は原因要因として PTC の発生にかかわることが示唆される。

原爆被爆者における肥満指標と胸腺 T 細胞産生レベルの負の関連

ナイーブ T 細胞集団の減少は免疫学的加齢の顕著な特徴であるが、原爆被爆者においては放射線被曝線量に依存して観察されている。今回、1,073 人の成人健康調査協力者について、ナイーブ T 細胞の産生能を CD4 および CD8 T 細胞における T-cell receptor excision circle (TREC) の数を指標として評価し、肥満との関連を検討した。TREC 数と放射線量の間には有意な関連は認められなかったが、肥満指標 (BMI、HbA1c) ならびに糖尿病や脂肪肝の罹患との間に負の関連を示した。肥満が T 細胞免疫低下と関連して原爆被爆者の疾患発生に絡んでいる可能性が示唆される。

情報技術部

システム技術課では、昨年度に引き続き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約 50 台となった。また、ネットワーク基幹スイッチの交換および電子メールの環境を中心に更新を行った。これには、web メールシステムの更新により従来の携帯用デバイスに加えタブレット端末などから放影研の電子メールへのアクセスを可能にしたこと、保存システムの更新により電子メールの長期間保存機能が向上したこと、更に電子メールのセキュリティゲートウェイシステムの最新システムへの更新により防護機能が向上したことが含まれる。

図書資料課では、職員を対象とした図書業務説明会の開催や電子ジャーナル以外の電子資料の充実を図るなど、利用者サービスの向上に努めた。所属する日本医学図書館協会の評議館として平成 24 年度から 25 年度まで他館との連携を図った。また、歴史資料室保管資料の劣化対策および閲覧方法の簡略化のために行っている資料の電子化は大きく進捗し、写真資料および新聞・雑誌記事資料の電子化は完了した。現在は文書資料を電子化する作業を進めている。

今年度の研究成果ハイライト

遺伝学部

放射線誘発欠失突然変異頻度の推定

ゲノムの約70%を検査できる高密度マイクロアレイを用いて148匹の4 Gy照射群マウスF₁に14個の欠失突然変異を検出した。欠失の由来親、切断点の塩基配列の特徴および大きさから、14個のうち4個は、放射線による2重鎖切断の後、非同末端結合(NHEJ)により生じた大きな放射線誘発突然変異と考えられた。この結果により、1 Gyの放射線でオス生殖細胞に引き起こされる大きな(>100 kb)欠失突然変異は、約100匹のゲノムに1個と推定される(4欠失/148ゲノム/70% genome/4 Gy $\approx 1 \times 10^{-2}$ 欠失/ゲノム/Gy)。

組換え型の欠失突然変異により変異細胞が生きたまま光るマウスの作製

放射線は体細胞や生殖細胞に突然変異を誘発すると考えられているが、被曝後の組織の中で、どのようなタイミングでここに突然変異細胞が生まれるのか、詳細な観察はこれまでなされていない。今回、染色体中で組換えが起こると欠失型の突然変異が生じ、その結果生じる突然変異細胞が生きたまま光る(GFP陽性となる)ノックインマウス(CAG-HPRTdupGFP mouse)を作製した。このマウスでは全身の細胞で上述の突然変異が生じると細胞が光る。これにより、体内で生じる突然変異細胞の動態を長期にわたり観察することが可能となった。また、被曝により組織幹細胞に変異が生じた場合の影響の広がりについても新しい知見が得られると期待している。典型的な組織幹細胞のターンオーバーが見られる小腸クリプト(腺窩)では、クリプト基底部に起こる突然変異細胞を起点とした変異細胞集団の広がりが観察できた。放射線はこのクリプト幹細胞の変異を誘発した。一方、組織幹細胞の働きがあまり明確でない肝臓や脾臓組織では、多くの突然変異細胞は散発的(sporadic)に出現し、放射線の影響は組織の持つ自然突然変異の頻度に埋もれる傾向が見られた。

疫学部

原爆被曝者の健康リスク

寿命調査(LSS)では、原爆放射線被曝と非がん性呼吸器疾患による死亡との関連が明らかになった(1 Gy被曝の場合に非被曝と比較して17%のリスク増加)。このリスク増加は特に1980-2005年で明らかであった。この関連は部分的には、呼吸器疾患ががんや循環器疾患のように放射線被曝と関連する病気の終末期に生じることによる二次的な関連であるかもしれない。放射線被曝と呼吸器疾患との関連の生物学的機序が不明瞭であることを考慮すると、観察された関連についての結論を得るには、更なる検討が必要である。

放射線関連白血病の過剰リスクは、初期の増加が被曝後早期に見られた後に低下したが、55年間の追跡期間中、特に急性骨髄性白血病で継続していた(放影研統計部との共同研究)。2013年12月に疫学部は原爆被曝者における低線量放射線被曝影響の評価に関する国際ワークショップを主催し、低線量研究に関する現状および知見を更に拡大するための戦略を討議した。

線量評価に関しては、疫学部研究員が線量委員会に貢献し、特に被曝後早期に行われた面接調査に基づく被曝地点をより正確なものに改善することを主導した。

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、白血病など造血器悪性腫瘍に関する主要な論文、原爆被曝者の子どもにおける成人期の個別の多因子性疾患リスクに関する論文、線量反応モデルに関する論文、放影研白内障手術研究における推定閾線量や偽陰性誤差率に関する論文など、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。統計部研究員の一人は、主要な疫学分野の学術誌に掲載された寿命調査における不明推定線量に関する疫学部の招待解説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るセミパラメトリック生存外挿モデルの検定、リスク回帰に対する線量推定の確率的誤差の影響を補正するセミパラメトリック統計法など、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、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、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。統計部研究員の一人は、米国保健物理学会の年次総会において、精度を増した推定被曝位置に関する新たな結果を発表した。また統計部職員は、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に対する支援を継続した。更に、放影研コホートの「遮蔽計算に関する未解決問題」について検討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、高血糖/糖尿病および高コレステロール血症に関する臨床研究部の主要な新規研究計画書など、数多くの調査の開始に際し相談を受け、米国国立がん研究所と放影研との新規契約の締結や既存の契約の下で実施されているがん罹患率に関する広範囲にわたる新規の解析を支援した。今年度、統計部は少なくとも15本の発表・投稿論文、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に関する支援を提供した。

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いまだ解明されているとは言えず、それは放射線健康影響研究においては重要な課題の一つとなっている。

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、首席研究員、各部の部長ならびに研究員で構成された「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 (AHS) 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 (LSS) 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。

2013年度には、上記研究を継続するとともに、慢性腎臓病に関する論文発表と心電図右脚ブロックに関する論文発表を行った。また、2013年2月に開催した「放射線と心血管疾患ワークショップ」についても論文を発表した。新たな研究に関しては、慢性腎臓病に関する研究計画書と心臓疾患の超音波検査についての研究計画書が承認された。

共同免疫学研究

放射線被曝による免疫老化の進行の機序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、米国国立アレルギー感染症研究所 (NIAID) の資金提供による日本4カ所および米国5カ所の研究機関との5カ年の共同研究を2009年に開始した。この共同研究では、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) 胸腺の構造と機能の5課題に関し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免疫パラメータの測定が、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ほぼ完了し、データ解析と論文作成が進められている (課題1-4)。疫学部と共同で、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作成し、病理学的解析を開始した (課題5)。

共同がん研究

放影研-米国国立がん研究所共同がん病理学研究

本共同研究では、標準化された方法および病理医パネルによる合意のもとに行われた診断に基づいて、がん罹患の放射線リスクを評価している。皮膚がんでは1958-1996年の罹患例に関する論文が *Radiation Research* に2014年に刊行された。1950-1995年の悪性リンパ腫罹患例および1958-2003年の骨軟部組織腫瘍罹患例の解析が行われている。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。

CD14 遺伝子型と原爆放射線被曝が結直腸がんリスクに及ぼす影響

原爆被曝者に発生する結直腸がんのコホート研究を実施し、結直腸がんサブタイプの発生リスクの被曝線量反応を自然免疫関連 *CD14* 遺伝子の多型に基づく遺伝子型別に調べた。結直腸がんを近位結腸がんと遠位結腸・直腸がんに分けて解析したところ、原爆被曝者の遠位結腸・直腸がんの発生は特定の *CD14* 遺伝子型と関連する可能性が示唆されたが、近位結腸がんの発生との関連は認められなかった。他の調査結果においても放射線被曝に関連した結直腸発がんリスクが発生部位によって異なる可能性を示している。

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た。この有病率調査では、多因子疾患を一括して解析あるいは個別に解析した結果、親の放射線被曝に関連した子どもの多因子疾患リスクの増加を示す証拠は見られなかった。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、病気の好発年齢に差し掛かったばかりであること、受診の意志決定に偏りを生じる傾向があることなどから、被爆二世健康影響調査科学・倫理合同委員会、専門評議会ならびに上級委員会から継続調査の必要性が勧告され、2010年11月24日から約12,000人を対象に被爆二世臨床縦断調査が開始された。

縦断調査開始から3年間の受診率は76.8%であり（約7,700人が受診）、最初の1年間の69.2%、2年間の76.0%を経て、着実な改善が見られている。受診率80%（約10,000人）を目標として調査を進めてきた結果、縦断調査の第1健診サイクル（4年間）における来所予定者数は約9,500人以上に達することが見込まれる。

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年度までにはほぼ計画通り終了した。見直し作業は、すべてのコホート対象者に関して、基本調査票（MSQ）などの調査票に遡って、入力ミスの訂正から始められた。次いで、従来用いられていた米陸軍地図のゆがみを修正し、遮蔽歴の近隣図が参照できる約28,000件については、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。また、従来のデータベースに入力されている位置座標の表記に3桁と4桁の数字が混在していたことから、これをすべて4桁に揃える修正も行った。最近になって国土院の詳細な標高データベースが利用可能になったことから、2013年度は、全例で地形による遮蔽を自動計算した。従来は局所的な遮蔽計算しか行われてこなかったため、地形による遮蔽の影響が大きい長崎で個人線量の推定値が大幅に改善されたと考えられる。また、年度の後半では、周辺の遮蔽の標高に加え、被爆者の被爆位置の標高を調整して地形遮蔽の補正計算を行っており、この作業が終わればLSS対象者に関してはすべての見直しが終わる。そこで、LSS以外の被爆二世の両親などの線量見直しに関しては、統計部と疫学部にLSSと同様の方法による見直し作業を委ねることとし、本年度で線量委員会の作業が完了したとして、委員会を解散することにした。2014年7月をめどにLSS修正個人別線量データベースを公開し、研究者の利用に供する予定である。