

■ 2014年度の研究成果ハイライト

■ 臨床研究部

小児期に被曝した原爆被爆者における甲状腺結節

小児期に放射線被曝した成人において、甲状腺結節と被曝線量の関連について検討した研究はほとんどない。本研究では、2007年10月から2011年10月にかけて、被曝時年齢10歳未満の成人健康調査対象者3,087人に甲状腺検査を行い、甲状腺結節有病率について線量反応関係を検討した。解析には、甲状腺被曝線量が推定されている2,668人のデータを使用した（平均年齢68.2歳、男性1,213人、女性1,455人、平均線量0.182 Gy、線量中央値0.018 Gy）。

全結節（径10 mm以上、17.6%）、充実性結節（16.0%）、悪性腫瘍（1.8%）、良性結節（7.0%）、およびのう胞（1.8%）の有病率はいずれも有意に甲状腺線量と関連していた。全結節と充実性結節の有病率は、低年齢の小児期被曝において、より線量影響が高いことが示唆されたが、性、甲状腺疾患の家族歴、抗甲状腺自己抗体、海藻摂取において線量との相互作用は認めなかった。一方、径10 mm未満の小結節において線量関係は認めなかった。以上のように、小児期被曝から62-66年後の原爆被爆者の調査では、甲状腺結節の有病率において放射線の影響を認めたが、小結節においては影響を認めなかった。

原爆放射線被曝と長期経過後の加齢黄斑変性症

近年、原爆被爆者の高齢化によって加齢黄斑変性症（AMD）の発症リスクが顕在化する可能性があるが、AMDと放射線被曝の関連はこれまで明らかにされていない。そこで、2006-2008年に成人健康調査の眼科調査に参加した1,824人を対象に早期AMDと後期AMDを診断し、関連因子（年齢、性別、被曝地、喫煙習慣、肥満度指数、糖尿病、高血圧、高脂血症、白血球数など）の影響を考慮するロジスティック回帰モデルを用いてAMDの有病率と放射線被曝との関連を解析した。早期および後期AMDの有病率はそれぞれ10.5%と0.3%、関連因子を調整後の眼線量1 Gy当たりのオッズ比（95%信頼区間）は、早期AMDで0.93（0.75-1.15）、後期AMDで0.79（0.21-2.94）であった。AMDの重要な所見のひとつであるドルーゼンにおいて、小さいドルーゼン（径<125 μm）の有病率が線量に伴い減少する傾向があるものの、統計的に有意ではなかった。今回の調査では、AMDの有病率と放射線被曝との間に有意な関連は観察されなかったが、眼底写真に基づく初めての調査であり、進行した後期AMDの症例が非常に少なかったことから、統計的検出力の問題も否定できない。更なる追跡によりAMD症例の発症および進行を観察する必要があると考える。

■ 遺伝学部

ヒトB細胞株培養クローンの全ゲノムシーケンス法により検出されたX線誘発体細胞突然変異

放射線で生じる体細胞突然変異の特徴付けと定量を行う目的で、ヒトBリンパ球細胞株に0-4 GyのX線を照射し、その後、細胞をクローン化してそれぞれDNAを抽出し全塩基配列決定を行った。今回の試行実験においては、0および2 Gy照射からそれぞれ2クローン、4 Gy照射から3クローン（合計7クローン）と親細胞株について、次世代シーケンサー Illumina HiSeq 2000を用いた90 bpのペアエンド法による全ゲノムシーケンスを行った。検体当たり約90 Gbの生データを得た後、理化学研究所の藤本明洋博士の協力により解析を行った。塩基配列の確認の結果、コントロール細胞群における真の突然変異数は、点突然変異と5塩基以内の小さな変異（indels）がそれぞれ100-150、4-8程度であると推定された。これらの突然変異は放射線量に応じて増加する傾向が見られた。また、被曝群においては染色体の転座や逆位も検出された。

遠い過去の被曝による放射線量は血液リンパ球の染色体異常頻度から求められる

血液リンパ球における染色体異常頻度は、被曝放射線量の評価に有用であると長年言われているが、原爆被爆者の調査では線量換算ができなかった。その理由は、染色体異常生成の収率は放射線のエネルギーに依存するが、原爆のガンマ線エネルギーは幅広く分布したためモデル実験ができなかったこと、更に被曝後長い年月が経過したため、未分化段階で被曝した細胞が分化してリンパ球プールに流入しても線量評価に用いる検量線は成熟リンパ球についてのものであるため、妥当性が担保されないからである。そこで今回100人の被爆者について、電子スピン共鳴法（ESR：エネルギー依存性はほとんどない）による大白菌線量に対する染色体線量の関係を調べた。その結果、調査したリンパ球すべてがコバルト60からの単一エネルギーガンマ線を受け、被曝当時から成熟状態にあったと見なして計算した染色体線量が、ESRの結果とよく一致した。以上の結果は、遠い過去の被曝でも血液リンパ球における染色体情報を特別な補正なしで線量評価に利用できることを示している。

■ 疫学部

原爆被爆者の健康リスク

原爆放射線被曝と皮膚がん罹患との関連について、寿命調査（LSS）における症例の病理学的検討に基づいた結果が発表された。基底細胞癌では、閾値が0.6 Gyとなる線形閾値モデルが最も適合し、被曝時年齢が30歳の場合、1 Gy被曝で非被曝と比較して74%のリスク増加が推定された。被曝時年齢が1歳若くなると、リスクは11%高くなると推定されたが、到達年齢は放射線リスクに有意な影響を与えなかった（NCIとの共同研究）。

1949-1961年に行われた調査で、原爆直後に降った雨に遭ったと回答した人と遭わなかったと回答した人の死亡率とがん罹患率を比較した。雨に遭ったと回答した人の死亡およびがん罹患リスクの明らかな増加は示されなかった。

線量評価に関しては、疫学部研究員が最新の地理情報システムの地図作成ソフトを使用して、質問票原票のデータ見直しと被爆者の被曝場所決定を行い、個人線量推定値の改訂に貢献した。新推定値は今後の論文に使用される。

放射線生物学／分子疫学部

原爆被爆者の血液細胞内活性酸素産生に及ぼす年齢および放射線被曝の影響

活性酸素種（ROS）は細胞性免疫応答にとって重要な役割を果たしている一方、過剰な ROS の産生・蓄積は特定のがん、冠動脈心疾患などの炎症関連疾患のリスクを高める可能性がある。今回、原爆被爆者 2,789 人の血液細胞内 ROS (H_2O_2 と O_2^-) レベルを測定した。細胞内 ROS (O_2^-) レベルはリンパ球と顆粒球で年齢および被曝線量により増加し、特にメモリー CD8 T 細胞内の O_2^- レベルが年齢と被曝線量により増加した。これらの結果は、特定の血液細胞内の活性酸素レベル、特に O_2^- レベルが年齢と放射線被曝による影響を受ける可能性を示している。

In vitro X 線照射によるヒト甲状腺上皮細胞における ALK 再配列の誘発

原爆被爆者において、がん部位に充実／索状構造を示す甲状腺乳頭癌症例では *EML4-ALK* 融合遺伝子が頻繁に観察されてきた。そこで、放射線被曝が甲状腺上皮細胞に *ALK* 再配列を誘発するかどうかを明らかにするために、不死化ヒト甲状腺上皮細胞株 (Nthy-ori 3) を用いて X 線照射実験を行い、照射細胞における *EML4-ALK* 融合遺伝子の出現を調べた。その結果、0、0.2、1 あるいは 5 Gy での X 線照射実験により、Nthy-ori 3 細胞において *EML4-ALK* 融合は線量の増加に伴い増加することが示された。

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、原爆被爆者調査における中性子線被曝について説明する論文、生存時間解析における喫煙歴の欠失データへの対応に関する論文、原爆被爆者に関するリスク回帰にスプライン法を用いた論文、原爆被爆者における放射線の健康影響に関する総説など、幾つかの論文を筆頭著者として発表しており、このうち総説は米国放射線防護・測定審議会（NCRP）で行われた発表に基づくものであった。統計部研究員のひとは、放影研において放影研データを用いて共同研究を行った放影研専門委員の教え子とともに統計学論文において共著者を務め、統計部研究員 2 人が、米国学士院（NAS）の BEIR VII 報告書および放射線リスク評価における線形閾値なし（LNT）仮説の採用に関する批判的考察に対する NAS の対応文において共著者を務めた。循環器疾患アウトカムの「複数のモデルの重み付けで作られたモデルによる複数」モデル推論、線量推定値における確率的誤差がリスク回帰に及ぼす影響を補正するセミパラメトリック統計法、確率的誤差の影響について放射線量推定値を補正するために放影研で使用しているプログラムの新バージョンの運用など、新しい放射線リスクモデルおよび関連する統計的方法に関する幾つかの分野において、統計部研究員は外部研究者との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介在・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。

統計部研究員は、被曝位置推定および地形による遮蔽に関する計算の向上を図る放影研の取り組みに関する新規の重要な論文の作成、線量の確率的誤差がリスク回帰に及ぼす影響を評価するための simulation-extrapolation (SIMEX) 法に関する統計学論文の作成、「放射性降下物を含む雨」に曝露したと回答した原爆被爆者における長期的影響に関する疫学部研究員による新規論文に対する統計部研究員 2 人の貢献など、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。また統計部研究員は、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、放影研コホートの線量推定に関する小規模な国際会議を疫学部と共同で開催した。

他の放影研調査のための統計方法論

統計部研究員は数多くの調査の開始に際し相談を受けるとともに、米国国立がん研究所（NCI）と締結した契約に基づくがん罹患率に関する広範囲にわたる新規の解析および米国国立アレルギー感染症研究所（NIAID）との契約に基づく調査の最終段階となる複数の免疫学的データ解析を支援した。また統計部研究員のひとは、放影研の多数の調査に関連するコホート内症例対照調査において、検出力計算に関する統計学論文を作成した。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数の発表を含め、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。

情報技術部

Windows XP のサポート終了への対策として、職員の使用する PC を Windows 7 に順次変更を行った。昨年度に引き続いてサーバの仮想化を進めた結果、現在稼働している仮想サーバホストは 17 台、仮想マシンは 56 台となった。また、SAS システムを最新版に更新し、基幹システムでは、メールサーバの更新およびメーリングリストシステムも多機能のものに変更した。

セキュリティ対策としては、新たに資産管理サーバを導入し、稼働を開始した。この資産管理サーバの稼働により、各 PC における使用状況のより詳細把握が可能となり、放影研ネットワークの安全性をより一層強固にすることが可能となった。更に、既存の監視カメラを高画質カメラに一新するとともに 4 台を追加導入し、合計 9 台の監視カメラで駐車場を含めた研究所内の監視・防犯システムをより強固なものとした。

図書室では、図書所蔵資料データの遡及入力作業を続けており、ほぼ完了の目途がたった。また、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。更に、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ており、写真資料および新聞・雑誌記事資料は完了し、現在文書資料の作業を進めている。2014 年 10 月 10 日、広島研究所において歴史資料管理委員会主催の第 3 回歴史懇話会を開催し、その記録を公式ウェブサイトにて公開している。

■ 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ひとつとなっている。

放射研では、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) 放射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。

2014年度には、上記研究のうちAHSにおける動脈硬化指標ならびにバイオマーカーに関する研究のデータ収集が完了した。また、AHSにおいて心臓超音波検査を用いた調査を開始した。更に、AHSにおける心房細動の研究に関しては新規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共同研究を2009年に開始した。期間は当初5年の予定であったが、2015年9月まで1年間延長されることになった。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。被曝者の生物試料を用いた免疫パラメーターの測定が、被曝者、かかりつけ医、医師会、ならびに放射研の放射線生物学/分子疫学部、臨床研究部、情報技術部、疫学部、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。

■ 共同がん研究

放射研-米国国立がん研究所共同がん病理学研究

米国国立がん研究所(NCI)との5年間の研究契約が2014年に更新された。本契約は、包括的ながん罹患解析、標準化された病理医パネルの診断に基づく部位別がん罹患の解析、および特定のがんに関するゲノム解析の付加的な研究を含む。現在、1958-2009年のがん罹患に関する包括的な解析を行っている。病理診断に基づいた研究では、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。

IL6R 遺伝子型原爆被曝者に発生する大腸がんリスクへの影響

免疫ゲノム研究(IMG)コホート(合計4,673人で大腸がん222症例が発生)におけるIL6R遺伝子型に基づく大腸がんリスクと放射線被曝との関係を調べた。IMGコホートをIL6Rの遺伝子型2群と被曝線量3群(非被曝、中間線量、高線量)の組み合わせに分けると、ある特定の遺伝子型と高線量群の組み合わせで、その他のIL6R遺伝子型の対照群(非被曝者)と比べ、大腸がんの相対リスクが最大となった。これらの結果は、IL6R遺伝子型が原爆被曝者の放射線関連大腸がんの発生リスクの個人差に関与している可能性を示唆している。

■ 被曝二世臨床調査

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年にかけて被曝二世臨床健診調査を実施した。この有病率調査(第1健診サイクル)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。しかしながらこの調査では、受診した被曝二世の平均年齢が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、継続調査の必要性が勧告され、2010年11月24日より約1万2千人を対象に被曝二世臨床縦断調査を開始した。

縦断調査開始から4年間(第2健診サイクル)の受診率は77.2%であり、約10,200人が健診を受診した。当初の目標であった受診率80%をほぼ達成し、第3健診サイクルへと順調に調査を進めている。また、今後の解析計画を検討することを目的として、第2健診サイクルの対象者のうち最初の3年間の受診者について、多因子疾患の有病率および発生率などに関する予備集計を実施した。