

疫学部

概要

放影研の調査研究は、被爆者のデータに基づき放射線の健康への後影響を特徴付け、定量化することを目的としている。この目的の遂行には、疫学部が実施している寿命調査（LSS）による原爆被爆者の追跡および胎内被爆者と被爆者の子ども（F₁ [両親が原爆に被爆した後に受胎した子ども]）の各コホートの追跡が必要不可欠である。追跡調査の解析対象には、日本国内で生じる被爆者の死亡と死因、およびかなりの割合の被爆者が現在も居住する広島県と長崎県内のがん罹患が含まれる。がん症例の組織学的試料は、地元の病理学者の協力する組織登録によって収集されている。2011 年末現在、LSS 対象者の約 33%が生存しており、被爆時年齢が 10 歳未満の人は 81%が生存している。また、胎内被爆者の 81%と F₁ 集団の 90%が生存している。従って、これら若年群の追跡を更に 20 年以上継続する必要があることは明らかである。放射線影響について疫学的証拠と生物学的機序との整合性を調査し、放射線リスクの交絡因子や修飾因子について放射線以外のリスク因子を疫学的に評価し、小児期被爆者や胎内被爆者などの放射線感受性の高い集団におけるリスクの程度をより正確に決定することが重要な目的である。

国際的なリスク評価機関は、これらのコホートから得られた結果を放射線リスク推定の主たる基盤として用いているが、それは、これらのデータは詳細に特徴が定義され、広範囲にわたる線量を持ったあらゆる年齢層の対象者から成る大規模コホートにおいて質の高い方法で疾患を長期間追跡したものであるという点で、他に類を見ないからである。LSS 死亡率および罹患率のデータは定期的に解析を行っている。2009 年までのがん罹患データを更新し、最新の個人線量に基づく主要な解析結果を 2016 年に発表予定である。被爆者の子どもにおける親の放射線被曝に関連する死亡率増加を示す証拠は得られなかったとする包括的な報告書を 2015 年に発表した。放影研の研究から得られた多くの成果は、原子放射線の影響に関する国連科学委員会（UNSCEAR）（2006、2013 年）、国際放射線防護委員会（ICRP）（2007、2012 年）、米国学士院の電離放射線の生物影響に関する委員会（BEIR）VII（2005 年）をはじめ、多くの放射線リスク報告書における主な情報源として用いられている。放射線防護およびリスク評価の世界にとって特に重要とされている疫学部による近年の研究成果は、白血病、総固形がん、様々な固形がん部位の単位放射線量あたりのリスクの大きさ、線量反応曲線の形状や、性、被爆時年齢、被爆後経過時間、リスク時の年齢によるがんリスクの違い、影響修飾（放射線影響は喫煙など他のリスク因子による疾患リスクを相乗的に増加させるのか、あるいは相加的な増加にすぎないのか）、放射線に起因する心血管および呼吸器疾患による死亡リスク、胎内被爆者の疾患リスク、被爆二世の疾患リスクに関するものである。

広島と長崎の質の高いがん罹患率データは、世界中のがん罹患データをまとめた「五

大陸におけるがん罹患」(国際がん研究機関 [IARC] /国際がん登録協議会 [IACR])
に発表されており、最も高い評価を受けている。小児がんに関するデータも「国際小児
がん罹患、第3巻」(IARC/IACR)に使用されている。

疫学部

2015 年度業績

寿命調査 (LSS) 対象集団における放射線とがん

- **がん罹患率の更新**: がん罹患の放射線リスクを定期的に報告することは疫学部にとって重要な仕事である。米国国立がん研究所と共同で、喫煙などの生活習慣因子情報や最新の個人線量に基づき、2009 年までのがん罹患の放射線リスク推定値を更新するための包括的な解析が完了した。全固形がんに関する論文が所内審査に提出され、腫瘍部位別の論文も多数提出される予定である。これら全ての論文においては、線量反応曲線の形状、低線量リスク、および若年被曝者のリスクに焦点を置いている。
- **個人被曝線量の更新**: 原簿管理課が統計部および線量ワーキンググループと協力し、胎内被曝者および F₁ コホート対象者の個人被曝線量更新に必要な情報の電子化に取り組んでいる。
- **LSS コホートの組織学的レビューによる部位別がん調査**: 疫学部は長年にわたり米国国立がん研究所と共同研究を行い、特定のがんについて詳細な研究を行っている。我々は多数の調査を実施中であり、具体的には:
 - ◇ **甲状腺がんのゲノム調査**: 放射線誘発甲状腺がんに対する感受性を高めることと、放射線発がんの理解を深めることを可能にする体細胞突然変異/遺伝子変化への関心は非常に高い。なぜならば、甲状腺がんはチェルノブイリや福島において鍵となる疾患リスクだからである。そのため、米国国立がん研究所および日本の理化学研究所と共同で、甲状腺乳頭腺癌のゲノム調査を計画中である。古いホルマリン固定パラフィン包埋組織試料から抽出した DNA/RNA は断片化しており配列決定に問題があるため、最も効率的な DNA/RNA 抽出方法について調べている。
 - ◇ **乳がん**: 乳がんは最も放射線感受性が高い腫瘍部位の一つであるため、放射線誘発の発生機序について更に調べようとしている。組織学的に確認できた女性の乳がん約 1,600 例を同定した。そのうち約 1,300 例は、エストロゲンおよびプロゲステロン受容体と HER2 の状態によって定義される「内因性サブタイプ」を決定するための免疫組織化学染色に使用できたため、サブタイプ診断はほぼ完了している。閉経後乳がんのコホート内症例対照研究において、放射線被曝と内因性ホルモン値の同時効果について検討する論文を国際的な学術誌に再提出するため修正している。さらに、乳がんと血清ホルモンバイオマーカー値に関する統合解析においてオックス

フォード大学と、また閉経前乳がんと特定の生活習慣因子に関する統合解析において英国がん研究所 (Institute of Cancer Research) と共同でデータを解析している。

- ◇ **子宮がん**：1998年までの腫瘍罹患に関する論文 (Preston ら、2007年) により初めて子宮がんの放射線量反応が示唆されたため、詳細な調査を実施している。子宮がんの可能性のある380例について複数の病理学者による組織学的検討に着手した。2011年までのがん登録情報が利用可能になったため、2004年から2011年の期間に診断を受けた約90例を追加する。2015年4月に日本の倫理指針が改定されたため、協力病院から病理学的試料を収集する手順について再考する必要がある。
- ◇ **悪性リンパ腫**：腫瘍罹患データにより女性ではなく男性について悪性リンパ腫と放射線との関連性が示唆されているが、原因となるサブタイプや他の因子の関与の有無については不明であるため、詳細な調査を開始した。組織学的検討により、1950–1995年の期間の約480件を特定した。サブタイプについて免疫組織化学的に診断された当該約480件の特徴および放射線リスクを検討する論文草稿を作成中である。
- ◇ **軟部組織および骨腫瘍**：肉腫の放射線リスクに関するデータの大部分は高線量の放射線治療後のものであり、低–中線量の場合にもリスクが存在するか否かについて調べている。1957–2003年の期間の合計約130例について、米国国立がん研究所と共同で解析を進めている。
- **LSSにおける血液学的調査**：2013年にリスク評価に関する主要な論文を発表し、症例情報について通常の収集を継続している。
- **放射性降下物を含む雨への曝露**：過去のABCC質問票に対し放射性降下物を含む雨への曝露に関する回答が得られている。特に福島原発事故後は社会的関心が高いため、当該データを解析した。放射性降下物を含む雨への曝露および報告のあった急性症状（脱毛および点状出血など）について解析した論文を国際的な学術誌に投稿するために改訂中である。

LSSにおける放射線とがん以外の疾患

- **心臓病**：2003年までの放射線量と心臓病に関する論文 (Simizu ら、2010年) が近年発表されたこともあり、心血管疾患における放射線リスクに大きな関心が向けられている。心臓病のサブタイプの死亡リスクと線量反応について1950年から2008年の異なる観察期間について詳細に解析した論文を心血管疾患ワーキンググループおよび臨床研究部と協力し所内審査に提出した。弁膜症、高血圧性心疾患、心不全について有意な線形線量反応が見られたが、虚血性心疾患について有意なモデルはなかった。

- **併存疾患とがん以外の疾患:** がんとがん以外の種々の疾患との併存が放射線被曝後の死亡リスクに及ぼす影響について久留米大学と共同で調べている。循環器疾患による死亡に対する放射線リスクはがんの併存がある場合に増加したが、その他の主要な疾患群の場合は増加しなかった。論文を国際的な学術誌に提出した。

胎内被爆者コホートおよびF₁コホート

- **胎内被爆者コホート調査:** 規模は小さいが、胎内被爆者集団は放射線被曝の影響に関し重要なコホートである。胎内被爆後の中年－高齢期の放射線リスクに関する現行の調査は他にないため、そのデータは唯一のものである。1950年－2008年のがんおよびがん以外の疾患による死亡リスクに関する解析を完了し、論文を作成中である。
- **F₁コホート調査:** 長期 F₁コホート調査は、放射線被曝の生殖細胞への影響を調べるための枠組みを提供し、このようなデータを有する調査研究が他に存在しないため唯一のデータを提供する。1946年－2009年のがんおよびがん以外の疾患による死亡リスクに関する論文を発表した (Grant ら、Lancet Oncol 2015; 16:1326-23)。F₁郵便調査の結果に関する論文を国際的な学術誌に投稿した。

データ収集・処理

- **死亡調査:** 疫学部の主要業務である。全コホート (LSS、F₁、胎内被爆者集団) における死亡を3年周期で継続して追跡している。2011までの死亡データが揃っており、原死因および関連死因が含まれる。過去に主要コホートおよびその他の対象者に対して行った質問票など過去の資料をスキャンしてデジタル化し保存した。
- **LSS 郵便調査:** 放影研データベースでデータを広く利用できるようにした。
- **広島および長崎の腫瘍・組織登録:** 届出票および死亡票に基づく症例収集を広島および長崎において 2013 年分まで完了した。医療記録からの採録は広島で 2012 年まで、長崎で 2014 年まで完了しており、それ以降のデータの採録を進めている。広島では 2011 年まで、長崎では 2012 年までのがん罹患情報を LSS、胎内被爆者集団、F₁コホートのデータベースと照合してまとめた。各登録の年次報告書を発表した。最近のデータを国際がん研究機関による「5大陸のがん罹患」第11巻および「国際的な小児がん罹患」第3巻に提供した。2016年1月に日本のがん登録法に基づき全国がん登録が始動したため、広島および長崎のがん登録をこの新たな登録システムに適合すべく対応した。既存の地域がん登録と全国がん登録との一貫性を高めるため、日本の国立がん研究センターとの共同研究も進行中である。
- **病理学的調査:** 放影研の生物試料センターにおける今後の試料保存および活用に備え、ホルマリン固定パラフィン包埋組織試料にインデックスを付けるデータベース

を構築中である。引き続き地元の病院および大学と協力し、広島および長崎の原爆被爆者から得られた外科切除標本を保存するシステムを構築中である。

他の研究部および研究機関との共同研究

- **所内の共同研究**：疫学部は LSS コホート、胎内被爆者コホートおよび F₁ コホートの対象者について得られた死因、がん罹患およびリスク因子に関する情報を全ての研究部に提供する。共同研究の詳細は以下の通り：

ワーキンググループおよびプロジェクト：F₁臨床調査、心血管疾患、線量推定方式

統計部：研究デザインおよびデータ解析、放射線被曝（特に低線量被曝）の評価

臨床研究部：研究員の兼務、AHS から得られた疾患リスク因子に関するデータの共有、低線量被曝における心血管疾患のリスク解析

分子生物科学部：「トリオ」対象者および F₁ コホート対象者に関する情報ならびに分子生物学および疫学研究用の病理標本（胸腺および乳がん、甲状腺がん、結腸がん）の同定および利用可能性について

- **日本国内の共同研究**：

広島および長崎の大学および病院：部位別がん調査および手術標本の保存などの病理学的調査

福島県立医科大学：原子力発電所事故に係る健康管理および疫学調査

広島大学：「放射線災害復興を推進するフェニックスリーダー育成プログラム」およびその他の大学・大学院プログラムに教員を派遣

久留米大学：統計的方法論に関する人材交流および来所研修生受け入れ、ならびに大学院プログラムに教員を派遣

国立がんセンター：がん登録システムの改善およびがんリスク因子のメタ・アナリシス

- 海外との共同研究：

米国国立がん研究所：がん罹患調査の更新、部位別がん調査、研究者研修、がんリスクに関する統合解析（甲状腺がん、脳腫瘍、胆道がん）

オックスフォード大学：乳がんおよび内因性ホルモンの調査

英国がん研究所：閉経前乳がんの統合解析

アジアコホートコンソーシアム（東京大学および種々の国際機関）：アジア人集団における発症数の少ないがんのリスク因子に関する統合解析

食事および膀胱がんに関する統合プロジェクト（DBCP）（マーストリヒト大学）：食事と膀胱がんに関する統合解析

胆道がんに関する統合プロジェクト（BiTCaPP）：胆道がんに関する統合解析（米国国立がん研究所）

国際がん研究機関（IARC）／国際がん登録協議会（IACR）：がん登録