

研究部門

臨床研究部 (広島・長崎)

臨床研究部は成人健康調査 (AHS) と 1946 年 5 月 1 日以降に生まれた子どもの被爆二世調査にかかわる健康診断を行っており、これらの健診によって多くの特定の調査を行う機会が提供されている。

2 年に一度の AHS 健診は 1958 年に開始され、現在に至っている。AHS 健診は被爆者との唯一の定期的かつ直接的な接点であり、疾患の早期発見により被爆者の健康維持に役立っている。また、健診で提供された生物試料によって、放影研の様々な部や外部の研究者らによる多様かつ貴重な特別研究が可能となっている。1969 年から血清が、1990 年からは血液細胞が、AHS 対象者から収集され保存されている。AHS は、1) がん以外の疾患の放射線リスクを評価し、2) 生理学的または生化学的異常における放射線の影響を究明し、この情報と生活上の他の事象および発病の様



広島臨床研究部研究員。(前列左から) 山田美智子、藤原佐枝子、大石和佳、(後列左から) 立川佳美、高橋郁乃

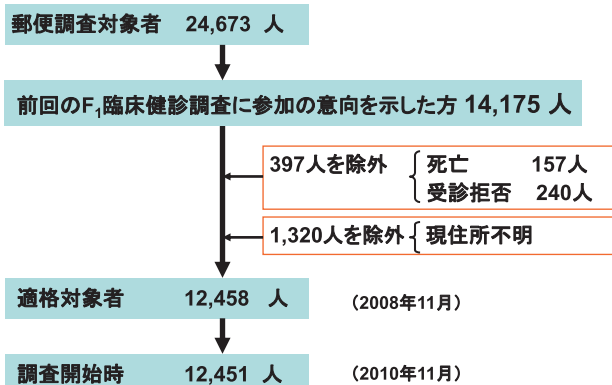


長崎臨床研究部研究員。(左から) 今泉美彩、飛田あゆみ、赤星正純、世羅至子

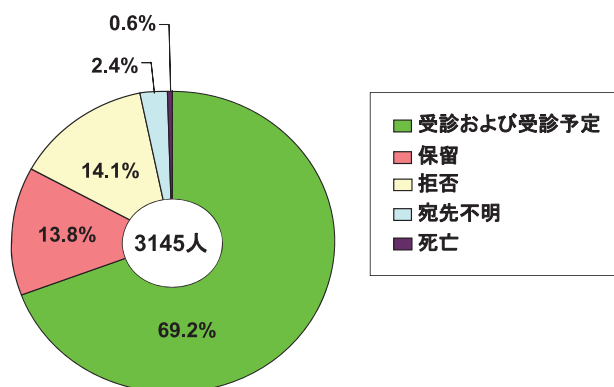
態との関連性を究明する、また、3) 保存生物試料および健診を通じて得られた臨床および疫学的情報を用いて、がんおよびがん以外の疾患における放射線の影響の機序を疫学的に解明する、という放影研の使命に大きく貢献している。

被爆二世臨床縦断調査

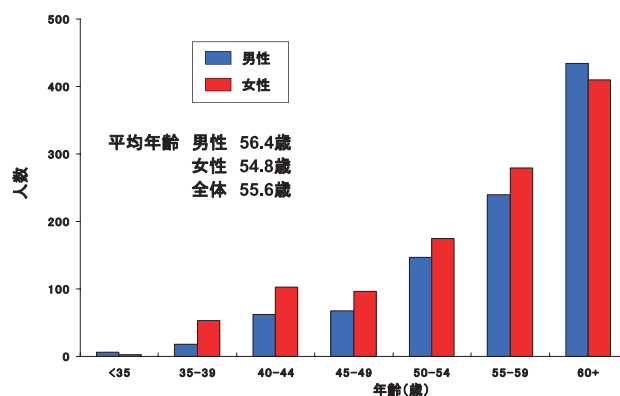
対象者



受診状況 (2010年11月－2011年11月)



受診者の年齢分布 (2010年11月－2011年11月)



継続的に行われる健診から得られた膨大な量のデータが蓄積された結果、AHSは近年その重要性を増してきた。心血管疾患、副甲状腺機能亢進症、甲状腺疾患、子宮筋腫、慢性肝疾患、白内障などに加え、炎症などの不顕性リスクや疾患前駆状態など、がん以外の疾患の罹病率における放射線量に関連した増加を示す証拠が蓄積されてきている。

被爆二世臨床調査は、多因子疾患（糖尿病、本態性高血圧、冠動脈性心疾患など）における被爆による遺伝的影響の有無を解析するために2002年から2006年にかけて、約12,000人を対象として行われたが、二世集団の年齢が若く（平均年齢48歳）、疾患の好発年齢に達していなかったため、前向き追跡調査を行うコホートに転換させている。

遺伝学部

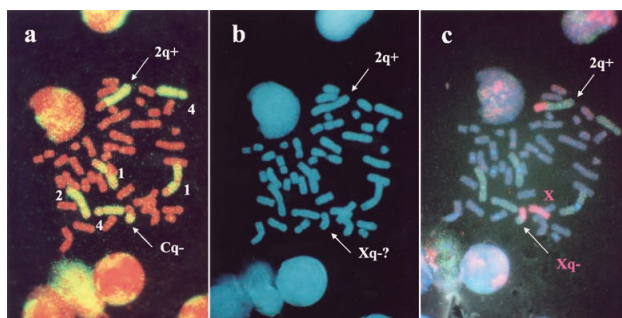
細胞遺伝学研究室では約16,000人の被爆二世を対象に放射線の遺伝的影響を細胞遺伝学的に調べたが、親の被爆による遺伝的影響は何も示唆されなかった（阿波ら著。Obe G、Basle A編。Cytogenetics: Basic and Applied Aspects. New York: Springer-Verlag; 1987, pp 166–83）。その後、研究の焦点を放射線の体細胞への影響に移した。安定型異常（転座）頻度の測定には、以前は通常ギムザ法を用いていたが、現在は蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）法を用いている。生物学的線量推定に用いられているもう一つの方法は、歯のエナメル質を用いる電子スピン共鳴（ESR）法である。FISH法のデータとESR法のデータは互いに関わりよく一致していることが現在分かっている。このような生物学的線量推定データにより、がんリスク推定に際して重要な情報である、DS02線量推定方式で計算された個人の被曝線量における線量の確率的誤差および系統誤差に関する情報が得られると期待している。加えて、細胞遺伝学研究室は、乳がんおよび皮膚がんに関する遺伝学的調査を開始し、生殖細胞突然変異の定量的測定用に緑色蛍光蛋白質（GFP）マウスモデルを開発し、放射線による修復不可能なDNA損傷のマーカーを発見するなど、研究範囲を拡大した。

遺伝生化学研究室は過去に大規模な蛋白質レベルの調査を行ったことがある。この調査では新規突然変異検出を目的として23,000人の子ども（被爆群から11,000人と対照群から12,000人）の血中蛋白質30種を調べ（これは各群において約60万遺伝子座テストを行うことに匹敵）、五つの新規突然変異（被爆者の子どもに2個と対照群の子どもに3個）が観察された。突然変異の頻度が低すぎて有意な放射線影響の検出ができなかったため、この調査は中止となった。その後、研究グループは分子学的調査のために被爆者

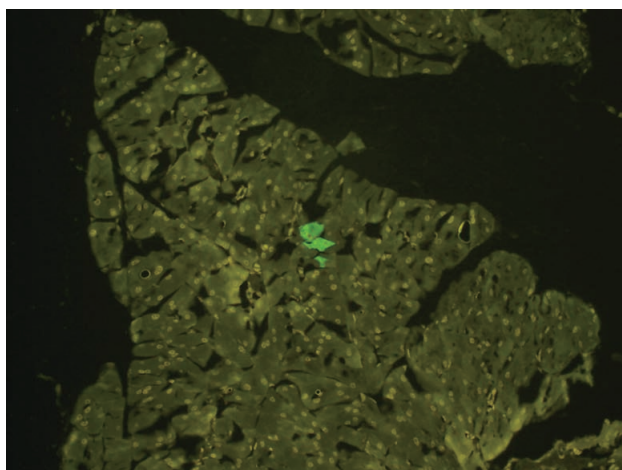


遺伝学部研究員。（前列左から）小平美江子、児玉喜明、中村 典（主席研究員）、野田朝男、（後列左から）平井裕子、浅川順一、佐藤康成、濱崎幹也

の家族（母、父、子）から血液試料を収集して Epstein-Barr (EB) ウイルスにより形質転換した細胞株を樹立している。また、DNA を用いたより高度な検出法も習得しつつある。超可変ミニサテライトおよびマイクロサテライト遺伝子座、二次元ゲル電気泳動による約 1,000 個の遺伝子座、および BAC アレイによる約 2,500 個の遺伝子座などにおける突然変異を検出する小規模調査が幾つか行われたが、いずれの調査においても親の放射線被曝による遺伝的影響は示唆されなかった。現在は、ゲノム全体の欠失型や増幅型の突然変異の検出のため、100 万を超えるプローブを用いた高密度マイクロアレイ法を導入しているところである。



FISH-Q 連続染色法による染色体異常クローンの検出。原爆被曝者の通常の FISH 調査においては、観察された転座について染色体異常クローンを確認し補正することは正確な線量評価のために必要である。この図は染色体異常クローンの検出法を示したものである。FISH 法で検出された転座の映像を撮り、その細胞の標本スライド上の位置を記録する (a)。同じ細胞を Q バンド法により再解析し、転座相手の染色体の同定とおおよその切断点の位置確認を行う (b)。相手染色体を確定できなかった場合は、候補となる染色体の DNA プローブを用いて追加 FISH 染色を行い異常を確認する (c)。



HPRTdupGFP マウスの脾臓組織で検出された放射線誘発突然変異。放射線の生殖細胞や体細胞突然変異に対する影響をモニターする目的で、突然変異が生じると細胞が光るマウス (HPRTdupGFP マウス) を作製した。このマウスに 3 Gy の X 線を照射し、3 カ月後の脾臓組織を見ると組織内に緑色に光る突然変異細胞が観察された。今後このマウスを用いて各組織における放射線被曝の線量効果解析を行う。

放射線生物学／分子疫学部

放射線生物学／分子疫学部は「免疫」と「がん」という二つの研究テーマに焦点を当て、原爆被曝者における疫学的観察の背景にある機序の解明を目指している。免疫学的影響の研究は免疫調査と免疫ゲノム調査の二つの方法で行っており、それぞれ原爆被曝者の免疫学的な表現型と遺伝子型を主に調べている。

免疫調査は、「電離放射線が免疫老化を促進し、その結果、原爆被曝者において加齢に関する疾患のリスクを上昇させる場合がある」という仮説の下に行われている。この仮説を強固なものとするため、造血幹細胞と樹状細胞にかかわる放射線関連の免疫老化の機序を調査中である。解析の対象として、放影研外の専門家と共同で、放射線と加齢のインフルエンザワクチン反応への影響の評価を行っている。また、原爆被曝者における免疫学的状態や炎症状態を評価し放射線および加齢関連疾患に関する強固なリスク推定を可能とするための総合的評価システムを作成する。

免疫ゲノム調査では、免疫機能における個人間の差異に関する遺伝的基盤、および遺伝的特徴が放射線関連疾患への感受性に及ぼす影響を評価する。表現型－遺伝子型関連解析では、原爆被曝者の保存生物試料と蓄積された免疫学的データが用いられている。これらの調査から得られた結果により、原爆被曝者だけでなく他の放射線被曝集団においても放射線関連疾患を個人に合わせて予防できるようになるかもしれない。

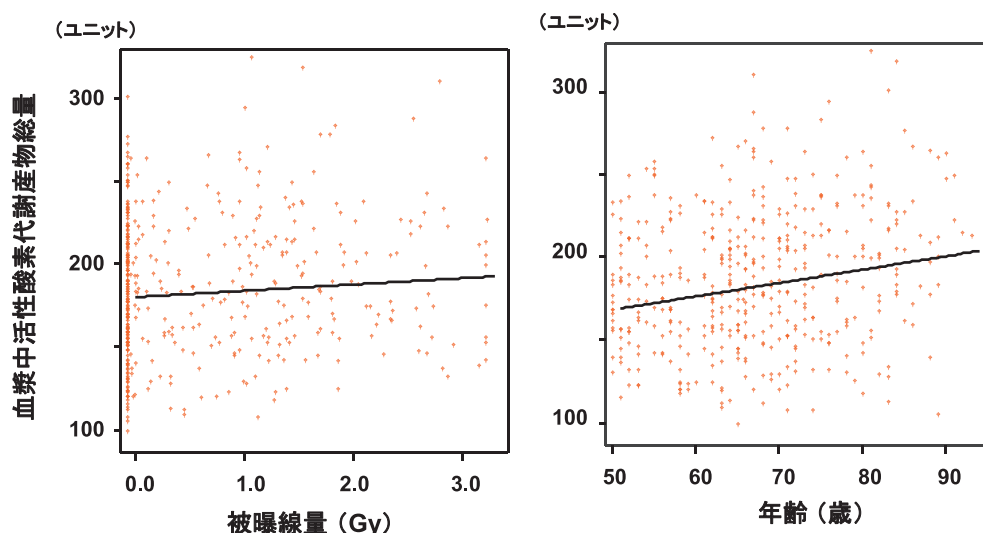
がん調査は、「原爆放射線は、放射線に被曝したがん症例において観察される特定の遺伝子変異やエピジェネティックな変化を通じて様々な発がん経路に影響を及ぼすかもしれない」という仮説に基づき、被曝者における放射



放射線生物学／分子疫学部研究員。(前列左から) 京泉誠之 (NIAID プロジェクト研究員)、林 奉権、楠 洋一郎、中地 敬 (放影研顧問)、Evan B. Douple (主席研究員)、濱谷清裕、(後列左から) 吉田健吾、伊藤玲子、高橋規郎、梶村順子、今井一枝、丹羽保晴、多賀正尊

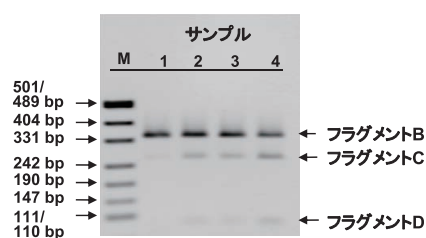
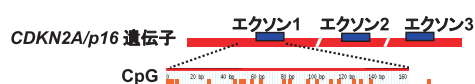
線被曝とがん発生との機構的関係を解明することを目標とする。この目標のために、寿命調査対象者における甲状腺がん、大腸がん、肺がんの分子学的特徴を解明する。また血液細胞などの正常細胞におけるエピジェネティックな

変化を評価し、がんなどの加齢関連疾患のリスクの上昇につながるかもしれない加齢関連のエピジェネティック変化が放射線被曝によって修飾されるかどうかを解明する。



活性酸素は、放射線被曝など外界からのストレスに応答する生体活動の中で発生し、炎症性疾患の要因となり得る。新たに開発した血漿中活性酸素測定システムを用いて、442人のAHS対象者において放射線量（左図）や年齢（右図）に関連した活性酸素レベルの上昇が認められた。

COBRA法によるDNAメチル化の解析



M: サイズマーカー

メチル化の割合 (%)

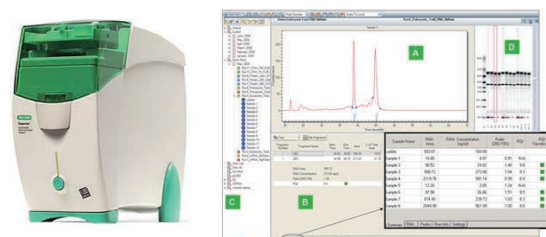
サンプル 1 : 7%

サンプル 2 : 22%

サンプル 3 : 23%

サンプル 4 : 39%

Experion 自動電気泳動システム



末梢血におけるエピジェネティック変化を解析しそれに及ぼす年齢と放射線の影響を評価する研究が開始されている。左図は成人健康調査（AHS）対象者以外の健康ボランティアから供与された血液試料を用いて CDKN2A/p16 遺伝子の CpG DNA メチル化の割合を COBRA（combined bisulfite restriction analysis）法で解析した例を示す。細胞生物学研究室に設置されている自動電気泳動システム Experion（右図）が COBRA 法によるエピジェネティック調査に活用されている。

疫学部 (広島・長崎)

放影研研究の主たる目的は被爆者における原爆放射線の後影響を解明することである。この目的の遂行には、疫学部による寿命調査 (LSS)、胎内被爆者、被爆者の子ども (F_1) 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、日本国内で生じる死亡と死因および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も地元の病理学者との共同で組織登録により収集されている。2007 年末現在 LSS 対象者の約 37% が生存しており、被爆時 10 歳未満だった人では 84% が生存している。また胎内被爆者の 89% と F_1 集団の 90% が生存している。従って、これらの若年群の追跡を更に 20 年以上継続することが極めて重要である。放射線影響について疫学的証拠と生物学的機序の一貫性を確立することが重要である。また、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正確に決定することも非常に重要である。国際的なリス



広島疫学部研究員。(前列左から) 徳岡昭治 (放影研顧問)、小笹晃太郎、Eric J. Grant、清水由紀子 (非常勤研究員)、(後列左から) 坂田 律、高橋郁乃 (兼務)、杉山裕美、Truong-Minh Pham

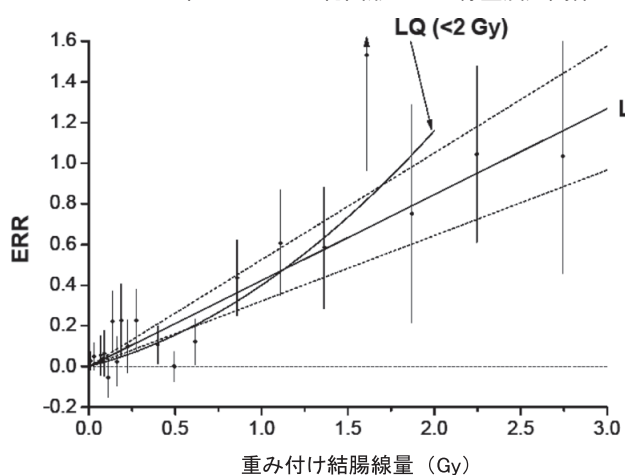


長崎疫学部研究員。(左から) 早田みどり、陶山昭彦

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。LSS 死亡率および罹患率のデータは定期的に解析され、その結果は電離放射線の生物学的影響に関する諮問委員会 (BEIR) VII (2005 年) や国連原子放射線影響科学委員会 (UNSCEAR) (2006 年) をはじめ、他の多くの放射線リスク報告書で主な情報源として用いられている。

これらのコホートにおけるがんの放射線リスクの評価には、質の高いがん罹患率データも必要不可欠である。このため、放影研は精力的に広島と長崎の腫瘍・組織登録を管理してきた。そのデータは、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]) に長年収録されており、最も高い評価を受けている。2003–2007 年のデータが最新版 (第 10 版) 用に提出された。1990–2007 年の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) に提出された。被爆者の外科切除組織の保存プログラムが広島と長崎の病院との共同で開始された。放影研のすべての部で利用されているこれらの試料は、放射線被曝に関連するがんの病因究明のために重要である。

1950–2003 年の LSS での総固形がんの線量反応関係



総固形がんに対する放射線被曝の過剰相対危険度 (ERR) の線量反応関係を示す。丸印と縦線は、それぞれ特定の線量カテゴリーにおける ERR と 95% 信頼区間を示す。実線 L は全線量域における線形の傾向推定線を示し、点線はその 95% 信頼領域を示す。曲線 LQ は 2 Gy 未満での線形二次曲線モデルを示す。(小笹ら、*Radiat Res* 2012; 177(3):229–43. doi:10.1667/RR2629.1 から転載)

生活習慣で調整した尿路上皮癌の放射線リスク、LSS、1958－2001

	バックグラウンド率 (1万人年当たり)		過剰相対危険度 (1 Gy 当たり)			
	男性	女性	男女平均	男性	女性	男女比
未調整	9.1	2.1	1.00*	0.47	1.5*	3.2
生活習慣要因 について調整	5.0	2.6	0.96*	0.44	1.5*	3.4

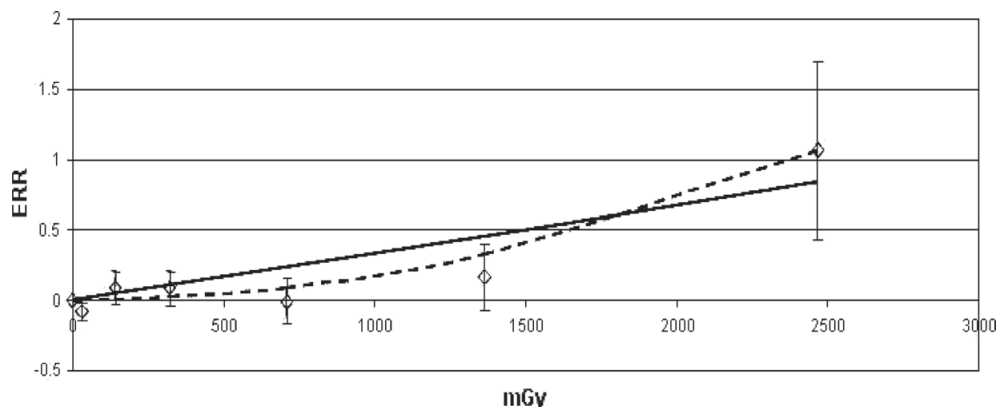
	バックグラウンド率 (1万人年当たり)		過剰絶対危険度 (1 Gy・1万人年当たり)			
	男性	女性	男女平均	男性	女性	男女比
未調整	9.2	2.2	3.0*	3.6	2.5*	0.70
生活習慣要因 について調整	5.0	2.9	2.7*	2.9	2.5*	0.87

*p < 0.05

過剰相対危険度 (ERR) の男女の平均は 1.0/Gy (1 Gy 被曝で 100% 増加) であり、男性で小さく女性で大きい。被曝時年齢および到達年齢による放射線の効果修飾は見られず、喫煙との交互作用も見られなかった。これらのリスク推定値は、教育、喫煙、飲酒、野菜および果物摂取などの生活習慣で調整してもほぼ同じであった。性平均の過剰絶対危険度 (EAR) は 3.0/Gy・1 万人年 (1 Gy 被曝の 1 万人年当たり 3 人増加) であり、男女差は小さかった。これらの数値は、生活習慣による調整後もほぼ同じであった。

(Grant ら、*Radiat Res* 2012; 177(1):86–98. doi:10.1667/RR2841.1 から転載)

広義の慢性腎不全の放射線による過剰相対危険度と被曝線量、LSS、1950－2003



丸印と縦線は、特定の線量カテゴリーにおける過剰相対危険度 (ERR) と 95% 信頼区間を示す。実線は線形モデル、点線は二次関数モデルに従った線量反応関係を示す。モデルは、市*性、被曝時年齢、到達年齢、高血圧、および糖尿病で調整されている (市*性は、市と性とを組み合わせた 4 カテゴリーで、広島男性が基準となっている)。

(Adams ら、*Radiat Res* 2012; 177(2):220–8. doi:10.1667/RR2746.1 から転載)

統計部

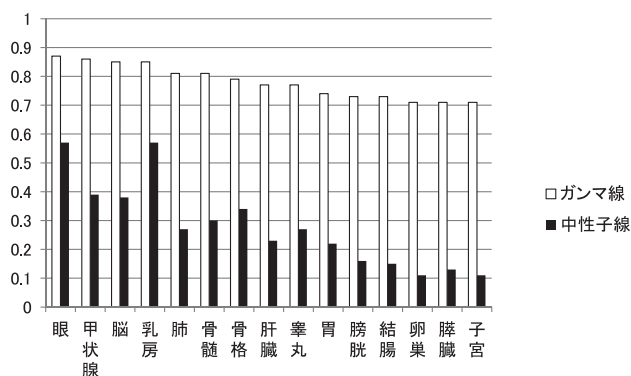
統計部は、これまで放影研のリスク推定研究プログラムにおける主要な調査において、解析方法の開発の主翼を担ってきた。これには、線量不確実性やがん・腫瘍登録対象地域からの文書化されていない転出などの、放影研の主要コホートの縦断的データにおける様々な問題対処のツールや方法の開発が含まれる。

効率を高め、影響修飾因子や中間因子などの特別な問題に対処するため、部分集団抽出のための特殊な方法の評価や開発を行ってきた。また、遺伝学、免疫学、放射線生物学、分子疫学などの放影研の基礎研究における要求を満たす特殊な方法も多く開発した。最後に、統計部は、放影研内外の研究者から成る研究ワーキンググループにより構築された DS02 線量推定方式を導入して放影研の線量推定方式の実行および被爆者線量推定値のデータベース維持を行い、また放影研の生物学的線量推定プロジェクトに対して重要な統計面での線量推定に関する支援を行っている。

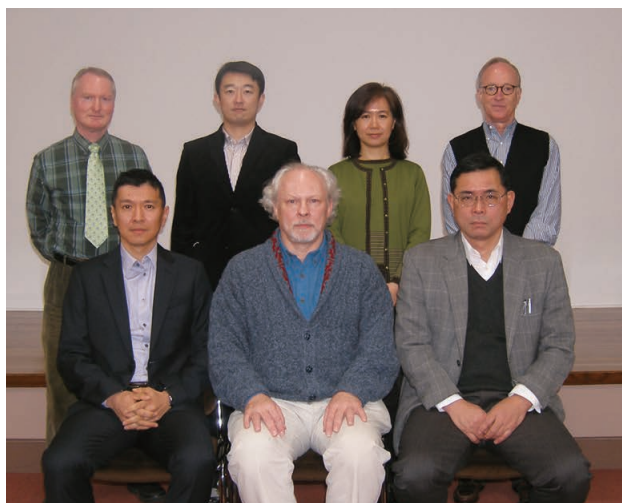
他の部とは異なり、統計部は研究の遂行に加えて、他部への専門的助言も行う。調査のデザイン、解析および遂行において適切な統計的助言が非常に重要であることに鑑み、統計部は調査デザインに初期段階で関与するなど統計的助言提供に積極的な姿勢を取っており、統計部職員の労力の大半を助言提供に充てている。

線量不確実性に関する研究を含む線量推定における取り組みは、線量反応測定値の分母が提供されるので、電離放射線が人体に及ぼす影響を評価するという放影研の使命の中核を成す。統計部は、数値に反映されるほど放影研の線量推定が改善するという見込みがない限り、部自体のため

に線量推定関連の研究を行うことはない。他の分野では、助言提供と研究に関し、検討されている調査の調査デザインおよび統計的検出力に関する情報を提供している。これは、「そのプロジェクトは提案されている研究課題をどの程度的確に検討できるのか」を評価する際に重要な情報であり、放影研の使命に対するそのプロジェクトの価値を左右する。



DS02 による臓器透過率のコホート平均値：広島市成人
(Cullings, Radiat Prot Dosimetry 2012; 149(1):2-14)



統計部研究員。(前列左から) 古川恭治、Harry M. Cullings、中島栄二、(後列左から) John B. Cologne、三角宗近、Wan-Ling Hsu、Robert D. Abbott

情報技術部

情報技術部（ITD）は、システム技術課と図書資料課から成り、両課とも放影研の研究に対する支援業務を行っている。システム技術課は、コンピュータ／ネットワーク環境の維持と放影研の大規模かつ複雑な電子研究データベースの保護および管理を担当している。



情報技術部研究員 片山博昭
(情報技術部長)

図書資料課は学術論文や歴史的保存資料の整理およびそれらの論文や資料へのアクセス提供を担当している。

システム技術課は、パーソナルコンピュータを含むネットワークおよびハードウェア環境の維持、解析用の様々なデータベース（疫学研究用データベース、資源管理用データベース、成人健康調査〔AHS〕データベースなど）の構築、関係するアプリケーション・ソフトの開発を行っている。データベースは、放影研の研究員が個々の研究や共同研究のためにより効果的かつ迅速に本質的な保存資料にアクセスし検索できるような、技術的に進んだ方法で管理されている。研究員が複雑な構造をしたこれらのデータベースを理解できるよう、システム技術課はデータ・ディクショナリや文書管理データベースの作成などの研究支援業務にも携わっている。システム技術課が最近重点を置いている業務は、放影研ネットワークへの不法侵入およびコンピュータ・ウイルス感染の防止、個人情報保護法施行に伴う放影研における個人情報管理のための新たな機能の追加などがある。

図書資料課は図書係と資料係で構成され、図書係は学術雑誌の購入および保存の手続き、図書の管理および保存、そして放影研研究員からの論文複写の要求への対処を担当している。近年このような業務への要求が急速に増え、ITDの運営に多少影響が及んでいる。資料係は歴史的保存資料の保管、検索付けおよびデジタル化、そして放影研出版物の配布と出版物に関連する請求書処理を担当している。定年退職による職員減少が少なからず図書係および資料係にも影響を与えている一方で、外部からのABCC－放影研関連の歴史的資料の請求数は増加しており、業務をいかに遂行するか懸念している。

ITDは外部の研究機関との様々な共同プロジェクトに参加している。例えば、米国ローレンス・リバモア国立研究

所ヒトゲノムセンターのバイオインフォマティクス・グループとの共同研究に着手し、技術的専門知識の交換に関してテキサス大学公衆衛生学部と連絡を取っている。ITDは大阪府における包括的がん克服システム構築に際して、大阪府立成人病センターに技術的専門知識を提供している。ITDの研究活動および共同研究として、世界保健機関（WHO）放射線緊急事故医学的対応・救援ネットワーク（REMPAN）への参加、西日本の「三次被ばく医療機関」の一つとして広島大学への協力的技術専門知識の提供、厚生労働省の「第3次対がん10カ年総合戦略」における集団がん登録データベース・システムの全国標準モデル構築および全国へのシステム導入、更に旧ソビエト連邦が行ったカザフスタン共和国セミパラチンスクでの核実験による低線量の放射線影響に関する文部科学省科学研究費補助金プロジェクト専用の疫学研究用データベースの構築などが挙げられる。