

研究部門

臨床研究部 (広島・長崎)

成人健康調査 (AHS) は、死亡率調査では十分に明らかにならない疾患の放射線リスクを決定するために欠かせない調査である。例えば当部は、非致死性心疾患または脳卒中、高血圧、白内障、様々な良性腫瘍などのリスクに放射線がどの程度影響を及ぼしているかを調べている。この調査は、約2万人の原爆被爆者から成る集団に対して2年ごとに詳細な健診を行うことにより実施している。これらの疾患・健康状態の幾つかに対するリスクの増加がAHS集団において認められている。

しかし、放射線被曝に加えて、生活習慣因子および遺伝的因子の双方も疾患発生に寄与することが知られている。寿命調査 (LSS) およびAHSの両集団において認められた腫瘍以外の疾患に対するリスク増加が実際に放射線被曝によるものかどうかを確認するために、生活習慣に関連した因子 (喫煙・食習慣、生物学的特徴、心理学的因子、遺伝的背景など) を更に解析する必要がある。AHS集団から得られた保存生物試料を用いた研究は、放射線と環境・遺伝の両因子との同時影響の解明に有益である。このような研究のために、各健診時においてAHS対象者より生物試料の提供を受けている。このように何度も同じ人から試料が得られることは世界でもほとんど例がなく、重要な生物学的リスク因子および潜在性疾患の兆候の経時的変化を観察することが可能となっている。

これまでの放影研の研究から、がんおよびがん以外の特定の疾患に対する放射線リスクは、成人または高齢で被曝した人よりも若年被爆者においてより高いことが示されて



Luminex Complete System 200 (蛍光マイクロビーズ・アレイシステム)。本システムは、マルチプレックスビーズ・アレイ法を用いることにより、少ないサンプル量 (血清、血漿など) で複数のサイトカインの同時測定を可能にした。

いる。リスク評価との関連において、若年被爆者は非常に重要な集団であるので、がん以外の疾患における放射線リスクを調査するため、被爆時年齢10歳未満であった1,900人強をAHS集団に追加した。これにより若年被爆者集団における放射線リスクについての理解が大いに深まるであろう。

被爆者の子ども (1946年5月1日以降に生まれた子ども) 約12,000人が4年間にわたる被爆二世臨床調査として診察を受けた。これは親の被曝線量と生活習慣病 (心疾患、脳卒中、高血圧、糖尿病など) の有病率との間に、関連があるかどうかを調査するためのものであった。この集団は平均年齢が約55歳とまだ若く、疾患の発症はまだ比較的少ない。がん以外の疾患による罹患率と死亡率が最も高くなるのはまだ何年も先のことである。被爆二世の集団を高齢になるまで継続的に追跡する臨床調査を開始した。



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

遺伝学部

遺伝学部は次の二つのグループから構成されている。一つのグループは白血球中の染色体異常について調査し、もう一つのグループは継世代的遺伝子突然変異を見つけるため被爆者の子どもにおける DNA の変化を研究している。染色体に関する研究は、染色体異常（転座）の頻度から個人の放射線被曝線量を推定することを目標としている。染色体の一部が切れて（放射線により生ずることが多い）、異なる染色体とつながったものが転座である。また、放射線被曝により生成され、歯のエナメル質に残存する微量物質を検出する電子スピン共鳴（ESR）法も用いられている。この物質の量が放射線量の指標となる。以上の結果により、原爆放射線被曝によるがんおよびがん以外の疾患リスクの評価に用いられている個人別放射線量推定値を確認、あるいはその精度を向上させるための情報が得られる。乳がん、皮膚がんおよび高血圧に関する遺伝調査も進行中である。

放射線の継世代的遺伝影響に関する分子学的研究は、以下に示す幾つかの研究から成っている。(1) オスのマウスの生殖細胞中にある約 1,000 個の遺伝子における放射線による突然変異誘発頻度を推定した。これは、過去に行われた極めて少数の遺伝子座に関する推定値が不正確であったので、より正確な推定値が必要であると考えられたために実施された。(2) 2,500 プローブ（それぞれのプローブにはヒトゲノム〔「ゲノム」とはヒト DNA の完全な遺伝情報一式である〕の様々な部位に由来するクローン化した DNA 断片が含まれる）を含むマイクロアレイ・システムを用いて、被爆者の子ども 225 人のゲノム中の幾つかの大きな欠失または重複を検出することができた。そのような突然変異の頻度が低いこと、またより強力な手法が新たに使用可能になったことから、200 万個以上のプローブを用いる調

査を計画している。(3) 放射線が、被爆者の生殖細胞においていわゆる「遺伝的不安定性」を引き起こしているかどうかに関する調査を実施した。もしも「遺伝的不安定性」と放射線被曝が関連していれば、それが子どもに伝えられたかもしれない放射線疾患リスクの一つの原因ということになる。しかし、遺伝的不安定性の遺伝に関連して、放射線に関連する遺伝子異常を示す証拠は見られなかった。



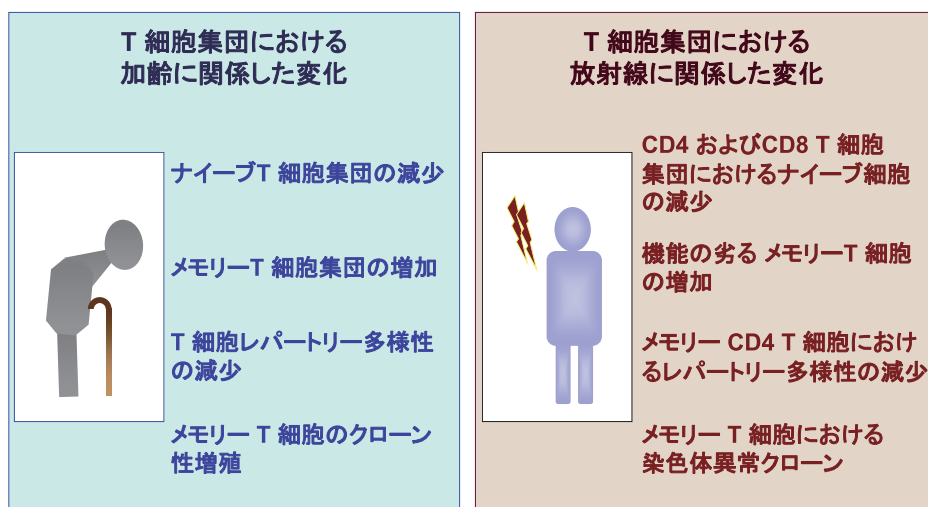
遺伝学部研究員。(前列左から) 佐藤康成、中村 典（主席研究員）、児玉喜明、濱崎幹也、小平美江子、(後列左から) 平井裕子、高橋規郎、野田朝男、浅川順一

放射線生物学／分子疫学部

放射線関連疾患リスクを正確に推定し、これらの疾患を効果的に予防するためには、放射線が健康に悪影響を及ぼすメカニズムについて理解し、放射線の悪影響に感受性の高い個人を見分ける必要がある。このような研究により、原爆被爆者における一部のがん、心血管疾患、そして恐らく糖尿病のリスクの増加などの知見について生物学的根拠を明らかにすることができるだろう。放射線関連疾患の発生メカニズムを理解することにより、効果的な予防法および治療法が開発される可能性がある。放射線生物学／分子疫学部は以下の主要な研究を行うことにより、人類の知識を深めることに寄与したい。

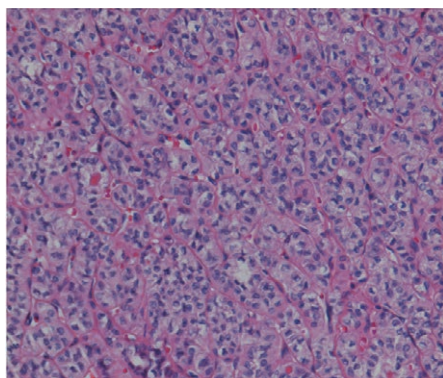


放射線生物学／分子疫学部研究員。(前列左から) 林 奉権、濱谷清裕、中地 敬(放影研顧問)、楠 洋一郎、Evan B. Douple(主席研究員)、京泉誠之(NIAID プロジェクト研究員)、(後列左から) 丹羽保晴、多賀正尊、今井一枝、伊藤玲子、梶村順子、吉田健吾

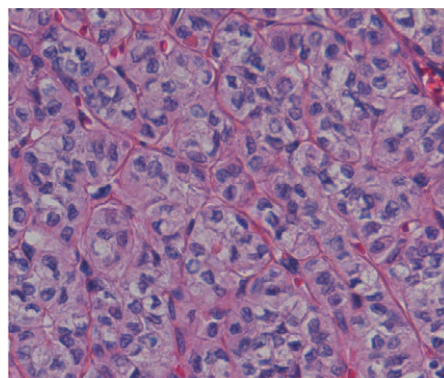


ヒトT細胞系における加齢および放射線に関係した変化(楠ら、*Radiat Res* 2010; 174:870-6より改変)。左側はT細胞系における加齢の概略。右側に、原爆被爆者で同様なT細胞系の変化が放射線被曝と関係して観察されていることを示す。

ALK 遺伝子再配列を有する甲状腺乳頭癌で観察された 充実性・索状様構造



x20



x40

原爆被爆者の甲状腺乳頭癌において、我々により初めて見いだされた ALK 遺伝子再配列を有する甲状腺乳頭癌では、写真のような充実性・索状様構造が高頻度で観察される。同様な形態はチェルノブイリの甲状腺乳頭癌でも見られている。

まず、当部の免疫学研究室により、原爆被爆者において加齢や原爆放射線量と関連する免疫系の変化が見いだされているので、「免疫学研究」では放射線が促進したと思われる免疫系の加齢が、原爆被爆者の心臓血管疾患や一部のがんなど幾つかの加齢性疾患のリスク増加に関与しているか調べている。免疫系の加齢は、様々なタイプの免疫細胞の相対数と機能の変化を解析することによって評価する。免疫細胞の生成や成熟にかかわる細胞や組織に対して放射線がいかに損傷を与えるかについても検討している。

免疫系の放射線による損傷の生物学的意義を究明するために、インフルエンザワクチンに対する免疫応答能が原爆放射線量に応じてどの程度減少したかを調べる研究を実施している。

（ヒト DNA の完全な遺伝情報一式である）ヒトゲノムは個人間で異なっており、その違いが環境化学物質や放射線の身体への影響および生活習慣病への罹りやすさの個人差を生み出す一因となっている。「免疫ゲノム研究」では、放射線に関連した主な疾患に対する個人のリスクの解明に役立つよう、放射線の身体への影響や生活習慣病への感受性の個人差に関係する遺伝子要因について調べている。

「細胞生物学研究」では、放射線関連がんの分子メカニズムを把握するため、原爆被爆者に発生した甲状腺がん、大腸がん、肺がんについて、どのような遺伝子の変化やエピジェネティック変化（DNA 塩基配列の変化なしに起こる遺伝子機能の変化）が起こっているか調べることを主な目的とする。放射線被曝と関係の深い発がん経路および分子事象を明らかにする。例えば放射線関連の成人甲状腺乳頭癌（PTC）に関し、二つのタイプの遺伝子変異（*RET/PTC* および *ALK* 遺伝子の再配列）の頻度は放射線量に伴い有意に増加することを見いだした。

疫学部（広島・長崎）

疫学部の主な役割は、人体の放射線被曝に関連した健康リスクを明らかにするために原爆被爆者集団の調査を実施することである。60 年以上にわたり約 120,000 人の原爆被爆者（寿命調査 [LSS]）、3,600 人の胎内で被曝した人々、および被爆者の子ども約 77,000 人を追跡調査してきた。これらの調査により、様々ながんおよびがん以外の疾病（心臓血管疾患など）の放射線リスク推定値に関する多くの側面が明らかになってきており、また放射線リスクを修飾するかもしれないその他の因子について検討が行われている。

若年で被曝した人の 80% 以上がまだ生存中なので、現在のところ、放射線被曝に起因するがんおよびがん以外の疾患の生涯リスクに関して、かなりの不確実性がある。従って、放射線被曝の影響全体を明らかにするためには、追跡調査を今後 20 年以上継続することが必要である。被爆者における放射線関連のがんおよびがん以外の疾患は、若年被爆者も含めて、生涯を通じて増加している。



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、笠置文善、清水由紀子（非常勤研究員）、（後列左から）坂田 律、Eric J. Grant、Truong-Minh Pham、野中美佑（非常勤研究員）、（円内）杉山裕美



長崎疫学部研究員。（左から）早田みどり、陶山昭彦

中・高線量被曝における脳卒中と心疾患のリスクも増加するが、低線量におけるリスクの程度は不明である。成人期における固形がんの放射線による罹患・死亡リスクは、幼児期被曝者よりも胎内被曝者集団の方がやや小さいように思われるが、がん以外の疾患のリスクは胎内被曝者集団の方が高いことが示唆された。胎内被曝者集団が大抵の疾患が発現する年齢に近づいているので、更なる追跡調査により、胎内被曝によるがんおよびがん以外の疾患のリスクについてより明確な証拠が得られることが期待される。これまで被曝二世 (F_1 世代) においては、親の放射線被曝に

関連するがん罹患率またはがん以外の疾患の死亡率には増加は認められていない。しかし、最新の追跡調査時点での F_1 集団の平均年齢は 50 歳未満であったので、ほとんどの疾患はこれから発生すると考えられ、この集団の調査は今後ますます重要になる。

当部はまた、広島・長崎両県の腫瘍登録の運営、およびそれらの登録からもたらされるデータの解析を行っている。これらのデータは質が高く、被曝者における正確ながん罹患率を決定する上で極めて重要である。

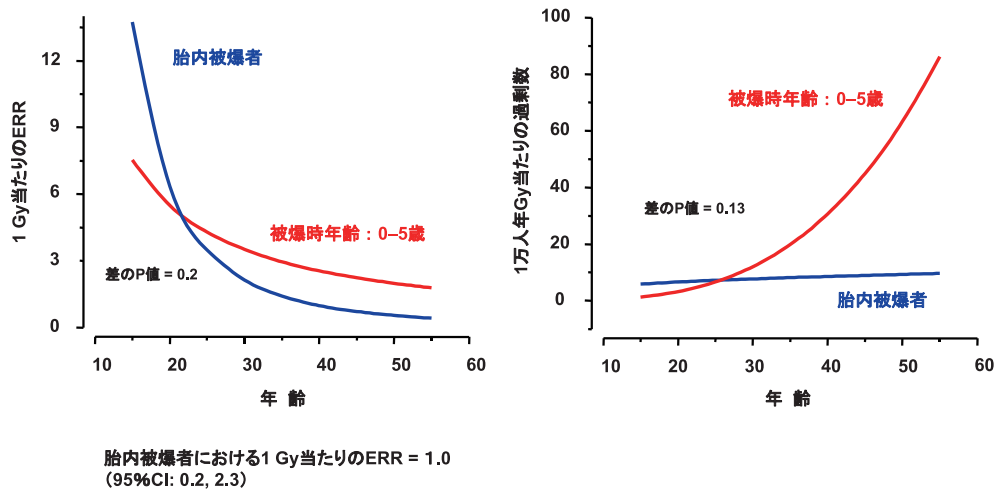


図. 胎内被曝者および小児被曝者における固形がんリスクのパターン (Preston et al., *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:428-36)

統計部

放射線リスク評価と線量推定

統計部は従来から、リスク推定などの放影研研究プログラムの主要な分野における解析方法開発に主導的役割を果たしており、統計学者が調査実施にかかわることにより、主要な調査におけるこれらの方法の適用を積極的に支援している。これにはポアソン回帰などのツールの開発だけでなく、線量の不確実性やがん・腫瘍登録対象地域からの転出の記録漏れなど、放影研の主要コホート追跡データにおける様々な問題を扱う多くの方法も含まれる。

当部は放影研の線量推定方式も導入し、現在は外部および内部の研究者を含むワーキンググループが確立したDS02方式を用いて、被爆者の線量推定値に関するデータベースを維持している。また、放影研の生物学的線量推定プロジェクトにおいても、主要な統計学的、および線量推定上の支援を提供している。

放影研における他の調査のための統計方法

当部は成人健康調査の縦断データ解析のための方法も開発している。当部の研究員は、様々な特別臨床調査のための亜集団サンプリングの特別な方法を評価・開発している。これには、血清生体マーカーを用いたがん発生における放射線の影響修飾に関するコホート内症例対照調査や、免疫ゲノムおよび放射線に対するがん感受性に関する分子疫学調査が含まれる。また、遺伝学、免疫学、放射線生物学、分子疫学における放影研の基礎科学研究の必要性を満たすための多くの特別な方法も開発している。高次元データ（一つのサンプル当たり数百または数千の測定値があるデータ）を生成する研究プロジェクトの数が増加しているが、それらのプロジェクトのための方法もこれに含まれる。



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

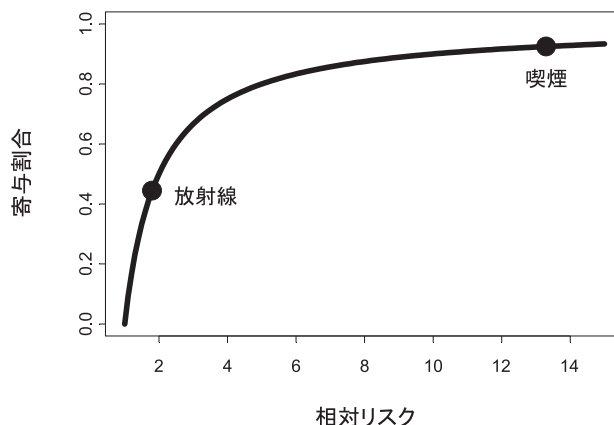


図. 原因確率は、寄与割合を用いると最も簡単に推定される。寄与割合 (AF) は相対リスク (RR) と関連しており、その公式は $AF = (RR-1)/RR$ である。この関係は非線形なので、相対リスクが比較的小さいリスク因子はそれに比例して寄与割合が大きくなる。この図はそれを示したものであり、Pierceらの解析による、放射線に被曝（肺線量 1 Gy、相対リスク 1.9）し、喫煙が多量（タバコ 1 日 25 本以上、相対リスク 13.3）であった場合の 70 歳での肺がんに対する寄与割合を示している（Pierce DA, Sharp GB, Mabuchi K: Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2003; 159:511–20）。対応する原因確率の推定値は、1 Gy の放射線で 47%、多量の喫煙で 92% である。従って、相対リスクの比較のみでは原因確率の正確な評価はできない。相対リスクが 2.0 のリスク因子では、寄与割合は 50% になり、疾患症例の半数がそのリスク因子に関連しているかもしれないことが示唆される。しかし、この解釈では、リスクは他のリスク因子から独立している、つまり同時リスクは相乗的である、ということになる。相加的同時リスクの場合には、喫煙歴がある場合には放射線に対する寄与割合が小さくなるはずである（図は、Cologne J, Cullings H, Furukawa K, Ross P: Attributable risk for radiation in the presence of other risk factors. *Health Phys* 2010; 99:603–12 から転載）。

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の二つの課で構成され、ともに放影研調査の支援活動に従事している。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および大規模かつ複雑な研究用データベースの保守・管理を担当する。図書資料課は学術雑誌や学術書、科学論文および歴史的文書の管理、文献検索の提供を行っている。



情報技術部研究員 片山博昭
（情報技術部長）

ABCC－放影研を通じ、一貫してデータ処理および必要なコンピュータ環境の提供を行ってきたが、人員削減、新規雇用者の激減による課員の年齢の上昇、要求されているシステムの複雑化などに伴い、考慮しなければならない多くの問題点が表面化してきた。そのため、本年度、放影研の情報処理システムの将来を検討するために、委員会（委員長：大久保利晃理事長）を立ち上げることにした。それに先立ち、外部専門機関（株式会社NTTデータ）に、現状分析と問題点の洗い出しの依頼を行った。その調査と評価に関する最終報告書を6月6日に受け取った。報告書では、現時点では問題としながらも、人員不足により将来生じる可能性のある情報処理システムのリスクを回避する方法すなわち業務方法の文書化を考えるべきとの指摘があった。仕事を合理化することで、文書化作業に従事できる人員を確保できるような策を講じなければならないが、そのために、すべてのユーザー（ITDに仕事を依頼している研究部、事務局）の代表者を含む委員会を新たに設置し、その方向性と改善策を協議することとなった。