

主要事業報告

1. 被爆者の健康に関する調査研究事業

(1) 寿命調査 (LSS) 集団、胎内被爆者集団、および成人健康調査 (AHS) 集団に基づく放射線リスク研究

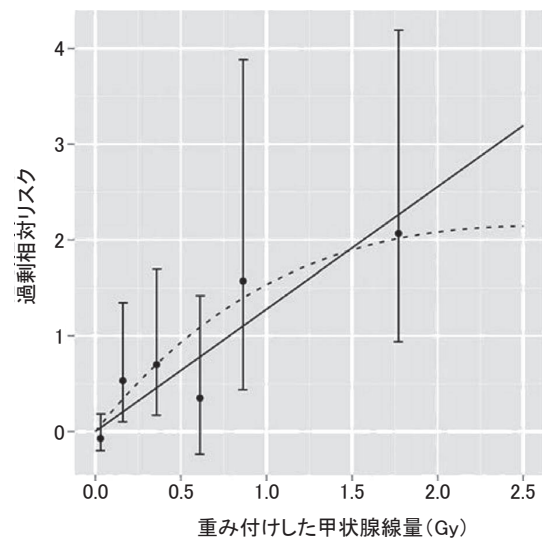
放射線とがんリスク

原爆投下後 60 年以上にわたり、がんリスクは、原爆被爆者における放射線被曝関連の健康影響の中で最も有害な影響である。放射線とがんリスクに関する種々の調査が様々な段階にあり、そのうちの一部について以下に要約する。

- がん罹患率の更新：米国国立がん研究所と共同で、がん罹患の放射線リスクを 9 年間更新するために包括的な解析を広く実施中である。小児期および青年期に被曝した集団はがんの好発年齢に到達しようとしているので、新たな解析では、当該集団における放射線リスクに更に重点を置く。ますます頑健性が高まるがんのデータセットおよび福島原子力発電所事故によって一般の関心が高まった健康問題も、低線量被曝によるがんリスクに焦点を当てる強い理由になっている。生活因子などに起因するがん感受性の差異は、そのような因子が放射線リスクをどの程度修飾するのかを調べる解析を行う理由となっている。
- 低線量ワークショップ：放影研コホートにおける低線量リスクを調べる方法および低線量研究における問題点について検討することを目的に、2013 年 12 月に「原爆被爆者における低線量放射線被曝の健康影響」に関するワークショップを開催した。低線量研究に関する多くの側面について、放影研の研究者および欧米・日本から参加した専門家が発表し、討議した。具体的には、低線量リスクの不確実性の推定、線量の不確実性と別の放射線被曝による交絡、他の集団とのリスク推定の一般化、疫学的リスク推定への放射線生物学的研究の適応、低線量研究における別のリスク因子の影響、放射線リスクの影響修飾、遺伝的・分子的感受性情報の取り込み、低線量研究の解釈における考慮点などのテーマについて討議された。本ワークショップの報告書を発表する予定である。
- 胎内被爆者調査：これは胎内放射線被曝後の成人期における疾患発生に関して現在唯一実施されている調査である。胎内被曝は多くの状況において発生しており、出生前は放射線感受性が高い時期である可能性もあるので、これは重要な問題である。がんおよびがん以外の疾患による死亡リスクの解析は 1950 年から 2008 年までに完了

しており、論文投稿のために現在、論文を内部審査しているところである。固形がんのリスクが放射線量と共に増加しており、女性の方がリスクが高いことが示唆された。がん以外の疾患による死亡全般において、高線量に被曝した胎内被爆者では低出生体重とリスク増加に関連が見られたが、この関連の解釈については明確ではない。

- 乳がん：内因性性ホルモン値の放射線による変化が乳がんの放射線影響を修飾している可能性について調査している。解析を実施し、論文の草稿を作成した。
- 乳がんのサブタイプ：放射線リスクが組織学的サブタイプや分子サブタイプ (ER/PR/Her2) によって異なるかどうかを究明するために、乳がんの病理調査も実施中である。限定的ではあるが別の調査から得られたデータから、ER/PR が陰性のサブタイプの方が、特に若年被爆者において、放射線被曝と強く関連しているかもしれないことが示唆されているので、分子サブタイプに対する関心は現在高くなっている。
- 甲状腺がん：甲状腺がんに関する発表論文において、小児期に被曝した人では継続的に高い放射線リスクが見られたが、成人になって被曝した人ではリスクはほとんど見られないことが示された (古川ら、*Int J Cancer* 2013; 132:1222-6)。約 100-200 mGy を超えた線量では過剰リスクが明らかに見られ、50 年以上続いた (図 1 参照)。



(Furukawa et al., *Int J Cancer* 2013; 132(5):1222-6)

図 1. 甲状腺線量別甲状腺がん過剰相対リスク (ERR) LSS 集団における甲状腺がん罹患率の当てはめ線量反応関数。実線は当てはめ線形 ERR 線量反応、破線の曲線は線形指数関数的線量反応モデルに基づく当てはめ ERR。すべての線および点は、10 歳時に被曝した場合の 60 歳時の男女平均推定値である。

低線量におけるリスクの不確実性を更に良く評価するために新たな統計手法が用いられた。米国国立がん研究所と共同で、放射線と生活習慣因子との関連を見る詳細な解析を実施中である。

- 結腸がん：本調査では、結腸がんのリスク因子である肥満が放射線関連の結腸がんリスクを修飾するか否かについて検討したが、放射線による影響修飾は観察されなかった (Semmens ら、*Cancer Caus Cont* 2013; 24:27-37) (図 2 参照)。
- 放射線、免疫関連遺伝子型および胃がん：びまん性胃癌では、放射線との関係は *IL-10* 遺伝子のメジャーなハプロタイプによって決まり、変異型ホモ接合遺伝子ハプロタイプを有するびまん性胃癌では、放射線とがんの間に関連は見られなかった (林ら、*Radiat Res* 2013; 180:60-9)。
- 放射線、炎症およびがんリスク：血清中インターロイキン 6 (IL-6) の高値が、肝炎ウイルス、生活習慣および放射線と関係なく、肝細胞癌 (HCC) のリスク増加と関連していた。HCC リスクに関して肥満と IL-6 値との相互作用は有意であったが、放射線と IL-6 値との相互作用は見られなかった (大石ら、*Int J Cancer* 2014; 134(1):154-63)。放射線関連のがんリスクを促進させる慢性炎症の媒介的役割に関する論文も国際的な学術誌に投稿した。
- LSS 部位別がん調査と組織学的レビュー：現在、米国国

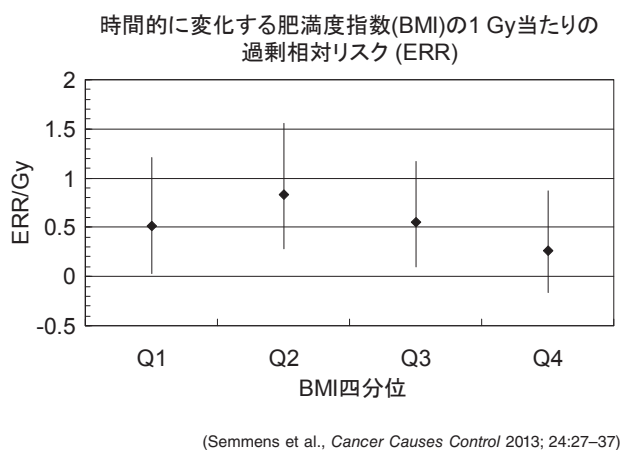
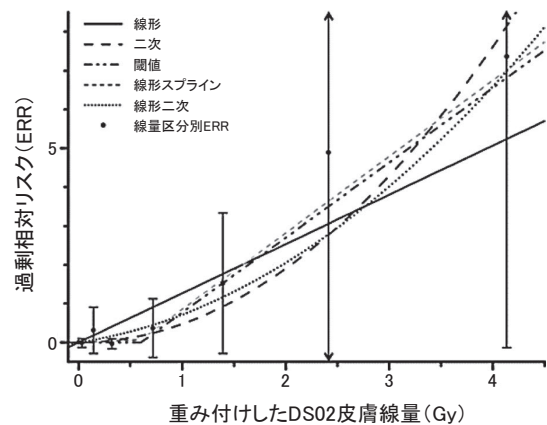


図 2. 肥満度指数 (BMI) 別結腸がんの放射線リスク (1 Gy における過剰相対リスク)
放射線被曝および高 BMI 値により結腸がんの罹患リスクは独立して有意に増加したが、放射線リスクの程度は BMI によって有意に修飾されなかった。繰り返し行われた郵便調査の質問票に対する回答に基づき、時間的に変化する長期的 BMI 推定値を取得し、年齢で調整した。BMI 四分位数カットポイントは男女で異なる。ERR/Gy を都市、性別、市内不在、男女別到達年齢および被曝時年齢で調整した。縦線は 95%信頼区間。

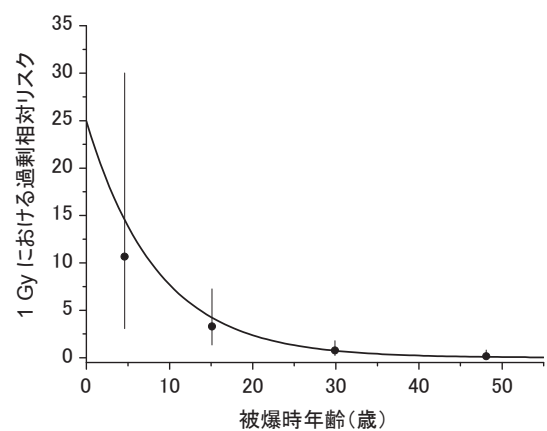
立がん研究所と共同で幾つかの病理学的調査を実施している。皮膚基底細胞癌および皮膚扁平上皮癌の罹患率は線量に依存しているが、約 0.6 Gy の明らかな線量閾値があるという所見を示した皮膚がんに関する論文を投稿した (図 3 参照)。リスクは若年被曝者において最も顕著であった (図 4 参照)。悪性黒色腫については、放射線との関連は見られなかった。

- 子宮がん：過去数十年間にわたり、子宮体 (子宮内膜) がんと子宮頸がんが多数の場合、区別して届出がされていなかったため、以前の子宮がん解析では、がん発生原因の異なるこれら二つの部位を確実に区別することはできなかった。より最近のデータに基づく予備的解析で



(Sugiyama H et al., *Radiat Res*, in press)

図 3. 線量別皮膚基底細胞癌罹患率
種々の過剰相対モデルの線量反応曲線。モデルは、性別、診断期間、バックグラウンドパラメータとしてのログ年齢 70 歳、影響修飾としての被曝時年齢を含む



(Sugiyama H et al., *Radiat Res*, in press)

図 4. 被曝時年齢別 1 Gy における皮膚基底細胞癌の過剰相対リスク
閾値を 0.63 Gy とする線形モデルに基づく被曝時年齢別 1 Gy における過剰相対リスク

は、子宮頸がんではなく子宮体がんが放射線被曝に関連している可能性があることが示唆されたので、放射線リスクの程度を更に正確に究明するために子宮体がんの組織病理学的評価を実施している。

放射線と循環器疾患リスク

LSSにおいて放射線と循環器疾患との関係について新たな所見が得られたことに刺激され、放影研の心血管疾患(CVD)ワーキンググループは、低-中等度の放射線量が心血管疾患や脳血管疾患のリスクをもたらす生物学的メカニズムの可能性について更に検討するため、幾つかの調査プログラムを立ち上げた。

- CVD ワークショップ報告書：CVD ワークショップの報告書が出版された（高橋ら、*J Radiol Prot* 2013; 33(4):869–80）。当該報告書ではCVDに対する放射線の影響に関する現在の知識および問題について検討し、今後の調査の方向性について提案した。今後の方向性として挙げられたのは、心疾患のサブタイプに関する更なる解析；放射線以外のCVDリスク因子による放射線リスクの修飾に関する検討；微小血管障害、代謝の変化、高血圧およびその他の臓器（例：腎臓）の障害が低線量の全身被曝後のCVDリスクに影響を与える可能性について示すことなどである。
- 慢性腎臓病（CKD）：CKDなどの心臓以外の臓器への放射線影響が独立してCVDリスクに関与しているかもしれない。AHSにおいて推定糸球体濾過量（e-GFR）の測定によって評価される慢性腎臓病がCVDリスク因子（高血圧、糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドローム）および放射線量と関連していた（世羅ら、*Radiat Res* 2013; 179(1):46–52）。
- CVDの放射線リスクにおける生物学的および生理学的リスク因子の役割：CVDに関する種々の生物学的経路および発症前指標の役割を評価するために、AHSにおいて放射線によるCVDリスクに関係するいくつかの測定値を調べている。例を挙げると、TNF- α 、IL-6、MCP-1、レプチン、レジスチン、アディポネクチンおよびIGF-1などのアディポサイトカインやインスリン抵抗性および慢性炎症マーカー；アテローム性動脈硬化（脂肪性沈着物）または動脈壁硬化を反映する生理学的測定値；網膜静脈と細動脈の拡張（微小血管障害の指標）；内臓脂肪蓄積と脂肪性肝疾患がある。
- 心エコー：AHSにおいて、弁膜症、虚血性心疾患および心不全との関連が考えられる発症前心機能障害を評価す

るために原爆被爆者に対して心エコー検査を行う予定である。

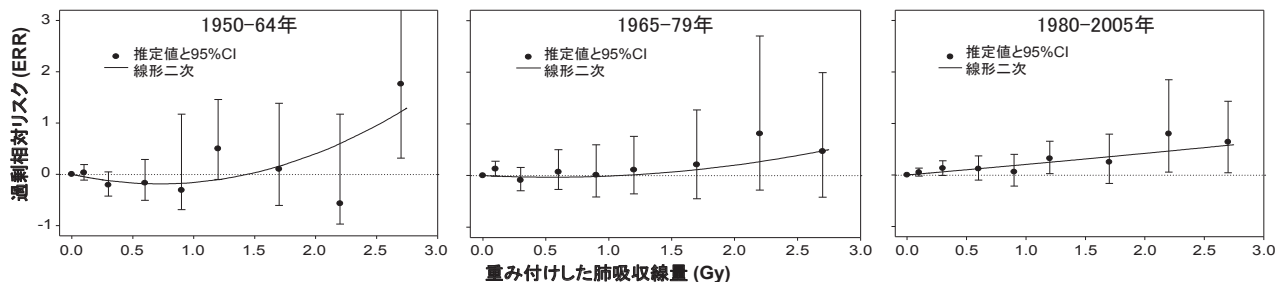
- LSSの放射線によるCVD死亡率の結果にhealthy survivor effect（健康な生存者の影響）による交絡があるのか：Helmholtz Zentrum München 研究センターの研究者と共同で解析を行った。解析では、「健康な生存者の影響」によってCVDに対する放射線影響の線量反応曲線が歪められたという証拠は見られなかった（Schöllnbergerら、*Radiat Prot Dosim* 2014; DOI:10.1093/rpd/nc0000）。
- 放射線、喫煙および微小血管変性：網膜静脈および動脈の直径は、循環系の微小血管の放射線による損傷のマーカーとなり得る。網膜静脈の拡張に対する喫煙の影響は、長期の禁煙により改善することが調査によって示された（柳ら、*Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(1):405–11）。網膜静脈径および動脈径と放射線との関連を解析中である。
- 循環器疾患に関する実験：中程度の放射線量が循環器疾患を引き起こすことを示唆する原爆被爆者調査結果を確認する一助とするために、我々は高血圧や脳卒中を発症しやすい数系統のラットを用いた実験調査により、臨床疫学研究の結果を検証することを試みている。本調査では、脳卒中の初期症状および脳卒中死亡率、関連臓器・組織の病理学的解析、血圧およびCVDリスクに関する生化学的測定値などのエンドポイントを用いて、これまでより低い0.25 Gyまでの線量について検討している。

がんや循環器疾患以外の疾患と放射線

その他様々な健康影響と原爆放射線の関係が示されている。今年度、幾つかの調査結果が発表された。

- 呼吸器疾患：これまでのLSSの疫学的解析により、原爆放射線被曝とがん以外の呼吸器疾患による死亡率との間に関連性が示唆された。本調査では、どの程度この関連性が真の放射線リスクによるものか、または偶然の人為的な診断や疫学的な結果によるものかについて識見を得ることを目的とした。その結果、がん以外の呼吸器疾患による死亡率と放射線について観察された関連性のかなりの部分は既往または併発するがんや心血管疾患によるものであり、おそらく誤診断を反映していると考えられることが判明した（Phamら、*Radiat Res* 2013; 180:539–45）（図5参照）。生活習慣変数による交絡を示す証拠は見られなかった。
- 放射線、BMIと筋肉量：放射線量の増加に伴い、肥満度指数（BMI）と除脂肪量（筋肉量の指標：DXAによる測

調査期間別がん以外のすべての呼吸器疾患のERR



考え得る交絡因子(喫煙、飲酒、BMI、学歴、糖尿病、職業)について調整したハザード比 (HR)

	がんまたはCVDIについて調整せず	がんについて調整	がんおよびCVDIについて調整
がん以外のすべての呼吸器疾患	1.19 (1.09, 1.29)	1.12 (1.02, 1.24)	1.12 (1.00, 1.25)

(Pham TM et al., *Radiat Res* 2013; 180:539-45)

図5. がん以外の呼吸器疾患と診断された死亡の放射線リスク (1950-2005年)

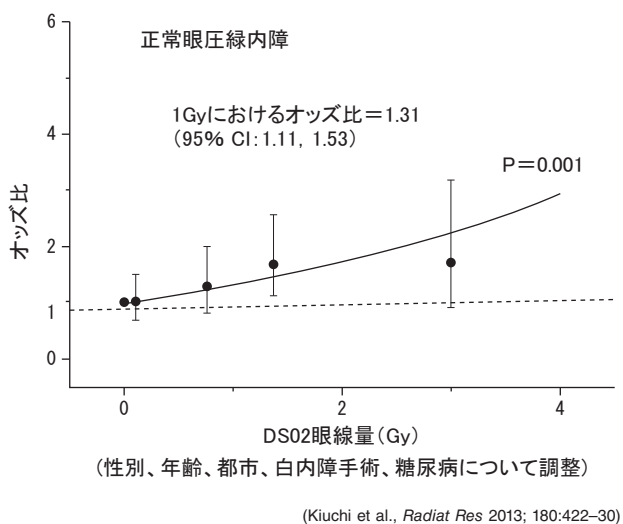


図6. 原爆被爆者における放射線量と正常眼圧緑内障の有病率

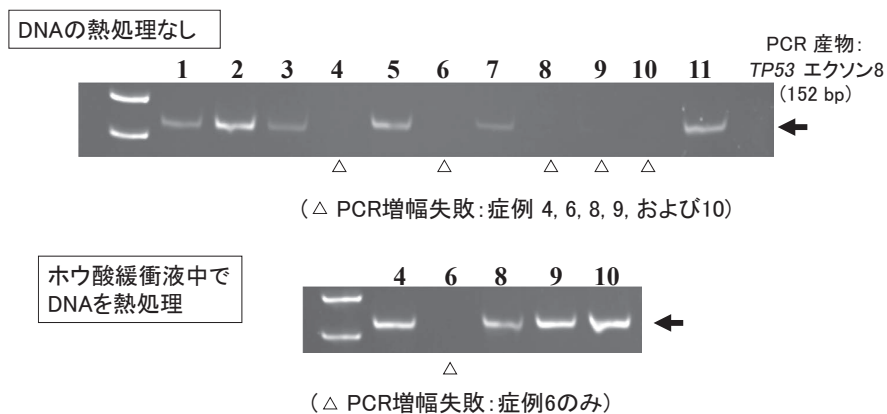
定)が低下する傾向が見られた(立川ら、*Int J Obes* 2013; 37:1123-8)。

- 放射線と緑内障：スクリーニング調査によって放射線と緑内障有病率の間に関連があるかどうかを調べた。放射線と正常眼圧緑内障の有病率との関連が示唆されたが(図6参照)、高眼圧の緑内障との関連は見られなかった。しかし、方法に不確実性があるため、導き出せる結論が限定される(木内ら、*Radiat Res* 2013; 180:422-30)。

がんおよびその他の健康指標について今後質の高い調査研究を実施するための活動

- 広島・長崎の腫瘍/組織登録：広島県・長崎県における届出および死亡診断書に基づく症例収集が2012年までにほぼ完了した。両県における医療記録採録による症例収集は2011年までに完了し、それ以降の症例の採録を現在実施中である。
- 現在実施中の被爆二世臨床検査：原爆被爆者の子どもを対象とする4年を1サイクルとして縦断的に実施する臨床評価を2010年11月に開始した。2002-2006年に第1回目のサイクルで健診を受けた人たちの第2回サイクルでの受診率は約82%である。第2回目の健診サイクルは2014年度中に完了する予定である。
- 医用放射線被曝：最近の郵便調査により医用診断や放射線治療による放射線被曝に関する情報が得られ、そのような放射線被曝が原爆放射線の線量反応における交絡因子となるか、またはリスク推定に影響を与えるかどうかを調べるために解析中である。予備的な解析ではほとんど交絡はないことが示唆されているが、更なる解析が必要である。
- 組織試料の利用：生物試料保存の一環として、将来の生物試料の使用を促進するために、放影研のホルマリン固定パラフィン包埋組織試料に索引を付けたデータベースを構築中である。広島・長崎の原爆被爆者の手術摘出試料を保存するシステムを地元の病院や大学病院と協力して作成中である。

肺がん試料(11例)における TP53のPCR増幅



(Taga et al., *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6:76-9)

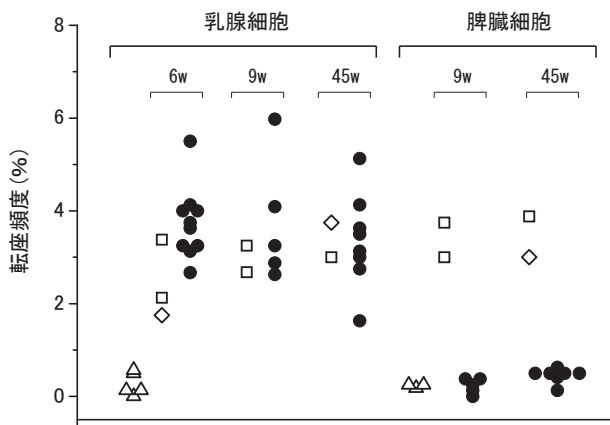
図7. 通常の方法（ホルマリン固定パラフィン包埋）で保存した古いがん組織試料のPCR法による分子解析は、ホウ酸緩衝液中でDNAをあらかじめ熱することによって促進される。

- 研究データの文書化：研究結果を発表する前に、記録文書化した解析データセットを情報技術部に提出することが現在義務付けられている。これにより、放影研は報告書の基となるデータの記録を必ず所有できることとなる。
- 古い組織試料のために改良された方法：原爆被爆者の調査は60年以上にわたり実施されてきているので、保存組織試料の多くは古く、部分的に劣化しているものもある。PCR増幅（分子生物学において最も広範に使用されている基本的な手法の一つ）を行う際の感度を増大するために技術を開発した。この技術は、放影研で保存されている古い組織試料を使用する際に特に有益である（多賀ら、*Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6:76-9）（図7参照）。
- 生物試料センター：2014年度の本格稼働を目指して生物試料センターの計画および準備が進められた。当初の活動として、中央施設における血液・尿試料の一元管理、およびそれに伴う在庫と使用を容易にするためのデータベースの管理を行うことになる。

(2) 原爆被爆者における放射線の健康影響に関連した生物学的機序に関する調査研究

放射線の健康影響の根底にある生物学的機序を理解することによって、低線量リスクなどの評価の精度を増すことができ、疾患の予防や治療に関する手がかりを提供することが可能になる。放射線の健康影響の生物学的機序に関する幾つかの調査については既に様々な種類の疾患に関する上記の項で要約した。それ以外の研究を以下に述べる。

- 放射線とその他の遺伝的がん発生機序：GPA遺伝子の突然変異頻度の線量反応はp53BP1遺伝子多型によって変化することが分かった（吉田ら、*Mutat Res-Gen Tox Env* 2013; 755:49-54）。これは、放射線被曝後の体細胞変異性がDNA二重鎖切断修復能力の個人差に一部依存するかもしれないことを示唆する。
- 放射線とエピジェネティクスながん発症機序：放射線が、一部の疾患リスクの増加をもたらすDNAメチル化やDNA転写のエピジェネティックな変化の原因となっているかもしれないという仮説に基づき、エピジェネティックな変化（DNAの変化によらない遺伝機能の修飾）を評価するために施行調査を実施している。
- 放射線照射胎仔の細胞遺伝学的調査：原爆被爆者とマウスにおいて、放射線に被曝した母親のリンパ球では線量に関連する染色体転座が見られたが、胎内被曝した子どもには見られなかった。しかし、ラットの乳腺組織細胞（中野ら、*Radiat Res* 2014; 181:172-6）（図8参照）とマウスの甲状腺上皮細胞（未発表データ）の両方で胎仔の放射線照射後に転座が見られた。この結果は、胎内被爆者において組織に依存した悪性腫瘍の誘発が見られたという我々の調査結果と類似している。
- 放射線とがんの発症機序：原爆被爆者における放射線被曝とがん発生の機序的關係を明らかにすることを目的にがん調査を実施している。LSS集団のがん発生における初期の分子事象について調べており、特に被爆者における甲状腺がんの遺伝子再配列、大腸がんの突然変異誘発遺伝子の表現型、および肺がんの突然変異について研究



(Nakano et al., *Radiat Res* 2014; 181:172-6)

図8. 胎仔の放射線照射後のリンパ球（脾臓細胞）と乳腺細胞の染色体異常（転座）頻度の差
ガンマ線 2 Gy を照射したラットの培養乳腺細胞と脾臓細胞における母親と胎仔の転座頻度。照射胎仔（●）；12週齢の母親（□）；12週齢の処女ラット（◇）；非照射対照ラット（△）。図上部に放射線照射から FISH 転座解析までの期間（週）を示す。各点は 800 個の細胞を測定して得た。

している。

過去の放影研の免疫調査から、免疫細胞数と免疫機能のどちらも放射線により損なわれることが分かっている。現在行われている調査の一部を以下に示す。

- 放射線とワクチン接種の免疫応答性：インフルエンザワクチンの抗原と関連がある特定の血中バイオマーカー（例：GM-CSF および IL-4）は、放射線量群および年齢群で異なることが分かっている。放射線量とインフルエンザワクチンの抗体価との関連に関する解析はまだ完了していない。
- 放射線と慢性酸化ストレス：リンパ球および顆粒球の分画における細胞内活性酸素種レベル（特に O_2^- レベル）は、年齢および線量と共に増加した。更に、T細胞（特に $CD8^+$ T細胞）の O_2^- レベルが年齢および線量と共に増加した。
- 免疫に対する放射線影響の機序：幹細胞、樹状細胞および胸腺に対する放射線の免疫能減弱作用について調査している（京泉ら、*J Immunol* 2013; 190:6164-72）。幹細胞および樹状細胞の分析はほぼ完了したが、胸腺の調査は開始したばかりである。
- 肥満、炎症および免疫細胞：新たに産生される T細胞数の減少は、肥満度指数および炎症の増加と有意に関連している。これは、炎症亢進を伴う肥満状態がヒト T細胞免疫系の加齢に関与している可能性を示唆する（吉田ら、*PLoS ONE* 2014; 9:e91985）（表参照）。

CD4 TREC_s と放射線量、年齢および肥満/炎症指標との関係

指標	影響	P値
放射線量	-	0.73
年齢	↓	0.001
BMI	↓	0.016
HbA1c	↓	0.010
CRP	↓	0.032
糖尿病	↓	0.001
脂肪肝	↓	0.014

TREC_s:
T-cell receptor
excision circles
(T細胞産生のエンド
ポイント)

(Yoshida et al., *PLoS ONE* 2014; 9:e91985)

表. T細胞の新規産生と放射線および肥満・炎症・肥満関連疾患の指標との関係

T細胞産生の減少が代謝や炎症状態の悪化の一因となっているかもしれないという仮説の下に、原爆被爆者の新たに産生される（生物活性の高い）T細胞について調べた。T細胞の老化状態をナイーブT細胞の産生力（CD4 T細胞中の T-cell receptor excision circles [TREC]）で評価した。TREC と放射線量との間に有意な関係はなかったが、TREC 数は肥満や炎症の種々の指標と逆相関の関係にあった。これは、これらの因子がヒト T細胞免疫系の有効性に関与している可能性を示唆している。

2. 被爆者の子ども (F₁) の健康に関する調査研究事業

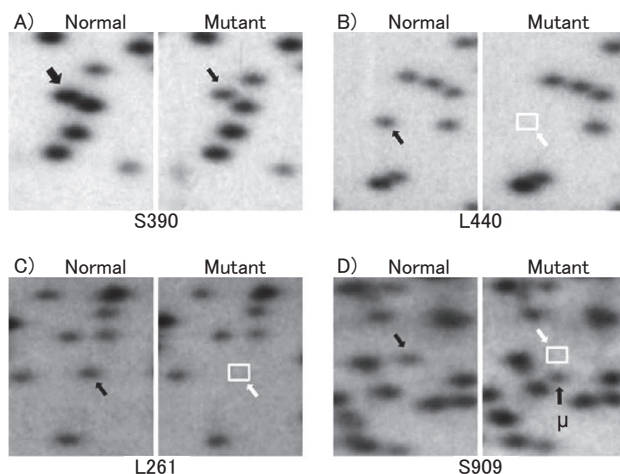
(1) F₁ 死亡率調査と F₁ 臨床調査

- F₁ コホート調査：77,000 人の原爆被爆者の子どもから成る F₁ 疫学調査集団のがんおよびがん以外の疾患による死亡リスクを 14 年間更新し、放影研の内部審査を受けるために提出した。がんおよびがん以外の疾患による死亡に父親および母親の個別生殖腺線量と関連した有意な増加は見られなかったが、F₁ 集団はまだ比較的若く、中高年期における疾患が見られ始めたばかりなので、追跡調査を今後数十年間継続する必要がある。
- F₁ におけるがん以外の疾患への遺伝的影響：がんの他に多くの疾患では遺伝的要因が強いため、がん以外の様々な一般的な疾患の頻度に放射線が影響を与えるか否かを調査するために、原爆被爆者の子ども (F₁) 約 12,000 人の臨床調査を実施している。糖尿病、高コレステロール血症、高血圧、脳卒中、狭心症、心筋梗塞を含む F₁ 対象者の多因子疾患／状態の有病率と親の放射線被曝との間に有意な関係が見られないとする論文が発表された（立川ら、*J Radiol Prot* 2013; 33:281-93）。しかし、これらの疾患は高齢で発症するので、F₁ 集団を更に数十年間追跡調査する必要がある。

(2) 被爆者の子どもの健康に関連した生物学的機序に関する研究

原爆被爆者の子どもや実験動物の子孫の生物試料を基に最新の技術を使った継世代的遺伝影響を調査している。

- 突然変異モデルシステム：我々が構築した革新的な遺伝子操作によるマウスモデルを用いて、変異緑色蛍光蛋白質（GFP）の発現を調べることにより、放射線誘発生殖細胞突然変異（遺伝性の可能性あり）を見ることができ。現在、腫瘍関連遺伝子を特定の標的とする GFP システムを開発するための作業を行っている。これにより低線量放射線の遺伝影響について新たな知見が得られるかもしれない。
- 実験に基づく放射線誘発突然変異率の推定：マウス 1 匹あたり約 1,200 のゲノム遺伝子座における DNA 欠失を検出できる制限酵素の切断部位をランドマークにしたゲノムスキニング法（RLGS）を用いた調査について論文に発表した（浅川ら、*Radiat Res* 2013; 179:293-303）（図 9 参照）。父マウスに放射線 4 Gy を照射した仔マウスの欠失数は非照射の父マウスグループより高い傾向が認められた。父親の放射線被曝に起因する子どもにおける新規のゲノム欠失／重複を調べるために、ゲノム当



(Asakawa et al., *Radiat Res* 2013; 179:293-303)

図 9. 放射線の遺伝影響調査において RLGS により検出されたマウスゲノム突然変異の例
マウスの正常・変異 DNA の制限酵素の切断部位をランドマークにしたゲノムスキニング（RLGS）パターン。パネル A：2 コピースポットにおける 1 コピー DNA の消失（スポット強度は半減）の例。パネル B および C：1 コピースポットで生じた 1 スポット消失（白い四角で表示）の例。パネル D：正常な位置近くで（白い矢印で表示）新たなスポット（μ で表示）を伴う 1 スポット消失の例。これは反復配列における突然変異を示唆する。各パネル下に示す数字はスポット ID。

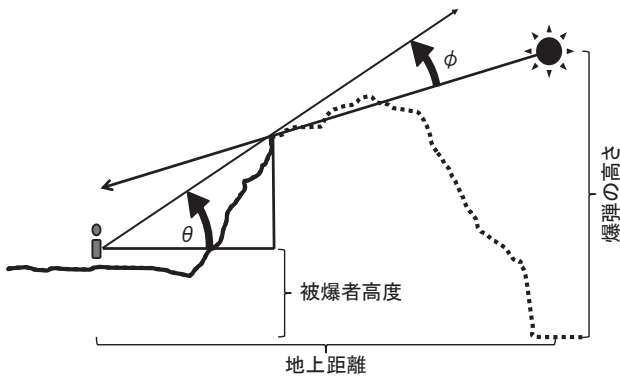
り 210 万個のプロープを用いた比較ゲノムハイブリダイゼーション（CGH）法による調査も実施している。当該調査では、ゲノム欠失／重複頻度に対する放射線の遺伝的影響を示す証拠は得られなかったが、被曝群の幾つかの突然変異の切断点配列には放射線影響で生じたと考えられる特性が見られた。

- 高密度マイクロアレイ CGH 解析による原爆被爆者の遺伝調査：親の放射線被曝に関連したゲノム DNA 欠失・重複を検出するために高密度プローブアレイ（個体あたり 140 万プローブ）を用い、原爆被爆者の子どもの新規突然変異を調べる調査を実施中である。今年、132 人の被爆者の子どもとその親について CGH 解析を実施し、対象突然変異の分子学的検証を行った。
- DNA 塩基配列決定法による突然変異検出能：放射線に誘発された突然変異頻度を推定するため、DNA 塩基配列決定法についての専門性を高めることを目的とする二つの試行調査を実施中である。放射線照射および非照射の細胞株の DNA の塩基配列を決定し、挿入-欠失（インデル）突然変異（小さな突然変異）の検出能について解析した。これは放射線による突然変異リスクを特徴付ける上で意味があるかもしれない。また、複数の F₁ マウスの放射線に誘発された突然変異率を全ゲノム配列決定法によって評価しており、バイオインフォマティクスデータを評価しているところである。

3. 原子爆弾の個人別線量とその影響を明らかにするための調査研究事業

(1) 被爆位置・遮蔽影響・臓器線量等の線量推定に必要な条件の調査

- 原爆放射線に関する物理学的線量推定：正確な地図の作成および LSS 対象者に関する（電子地理情報システムを用いた）被爆位置情報や建物による遮蔽データを補正する作業は完了した。仰角および地形による遮蔽について大幅にモデルを改善し、LSS 対象者に適用する作業もほぼ完了した（図 10 参照）。予備解析により、以上の補正をしてもリスク推定値全般にそれほど差はないだろうが、不確実性が減り、線量計算への信頼が高まるであろうと示唆された。
- 歯エナメル質の電子スピン共鳴（ESR）法による生物学的線量測定：長崎の被爆者の臼歯では、同一被爆者の ESR 線量推定値、DS02 眼線量および細胞遺伝学的線量推定値の間に良い相関関係が見られた。概略報告書がほぼ完成した。



(Cullings et al., 未発表)

図 10. 被爆者が原爆放射線から部分的に遮蔽されたかどうかは、地形および被爆者の高度両方の影響を受ける。地形による遮蔽を計算する際に、被爆者の地形水平線に対する仰角 (θ) を被爆位置の高度について補正する必要がある理由をこの図は説明している。角度 (θ) が一定であって被爆者と地形の高度が高くなれば爆弾の炸裂点が一定であると想定すると、爆弾に対する角度 (ϕ) は変化する。

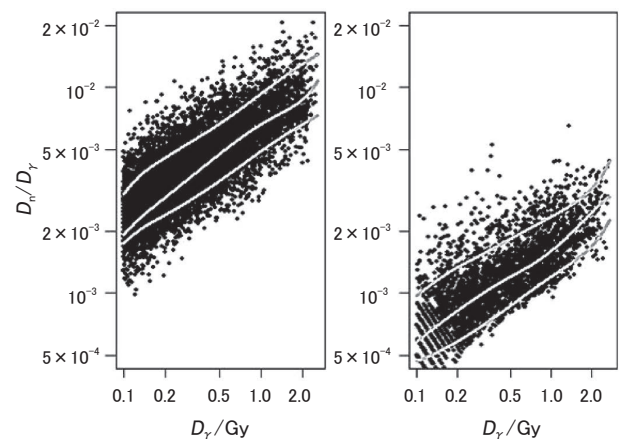
- 中性子の生物学的効果比 (RBE)：原爆の中性子線量の影響はリスク評価において引き続き興味深い問題である。我々は最近、2人の外部専門家と共同して論文を投稿した。この論文では、原爆被爆者の調査においてリスクに関する中性子の RBE を何人かの外部研究者が計算してきた方法に誤りが確認され、中性子の RBE 値に関する様々な仮定が線量反応関係の勾配と形状にどの程度影響を与えるかを評価している (図 11 参照)。
- 「線量不明」対象者のための線量推定：これまで「線量不明」とされてきた LSS 対象者には、近距離 (爆心地から 2 km 未満) ではあるが強固に遮蔽された建物または防空壕内で被爆した人々がいるので、それらの対象者について線量を推定する可能性に関する二つの国際ワークショップを最近開催した (2013 年 2 月および 2014 年 2 月)。一連の建物の間取図およびその中にいた人々を検討した結果、各建物について別個の詳細な線量推定モデルが必要であることが判明した。これらの建物のほとんどでは、中にいた人々の数が比較的少なく、その推定位置も不正確であるため、現時点ではこのようなモデル化は試行作業としてのみ行うべきであると考えられた。最近所在が確認された幾つかの防空壕を、それら防空壕内で被爆した人たちの線量を推定する際の問題について更に理解を深めるために視察した。
- 降下物への曝露：(「黒い雨」に含まれる) 放射性降下物への曝露については、放影研のデータは乏しく、あまり具体的ではない。しかし降下物問題への地元の関心は、

特に福島原発事故を受けたために高いので、観察された健康影響が黒い雨曝露によって説明できるか否かを究明するため、これまで幾つかの解析を実施しており、結果を報告する予定である。黒い雨を浴びたと回答した人々と浴びていないと回答した人々の死亡およびがん罹患のリスクを比較したところ、回答に基づく放射性降下物被曝との明確な関連は見られなかった。結果をまとめた論文は現在審査中である。

- 線量の不確実性：線量の不確実性の統計的モデル化、および不確実性を減少させるための生物学的線量推定データの使用に関しては、三つの異なる外部統計研究者グループと広範な共同研究を実施している。論文 1 本が印刷中 (Tekwe ら、*Stat Med* 2014) であり、もう 1 本を投稿した。

(2) 原爆放射線のリスク解析に必要な統計学的方法に関する研究

- 低線量リスクの不確実性：統計部は、線量反応データ (特に低線量) におけるリスクの不確実性を検討するための新たな手法を開発している。当該手法は、これまでの手法に比べ融通性が高く、事前の仮定への依存度が少ない。
- 中間リスク因子：層化 (カウンターマッチ) コホート内症例対照デザインおよび症例-サブコホートデザインを



(Cullings, Pierce, and Kellerer, *Radiat Res*, submitted)

図 11. 広島 (左) および長崎 (右) における γ 線量別に示した γ 線量に対する中性子線量の比率 (D_n/D_γ)。各図の 3 本の白い曲線は、各 γ 線量における原爆被爆者の分布の中央値、10 パーセンタイルおよび 90 パーセンタイルを示す。図は、全被爆者において中性子線量は γ 線量よりもはるかに少ないこと、また可変 RBE が大きい傾向にある低線量では中性子線量の相対的な割合が非常に小さくなるので、可変 RBE の影響は小さいことを示している。

使った中間リスク因子の解析法の開発作業が進んでいる。これら手法は放影研の幾つかの調査に必要であるが、その開発について統計学の文献に記述はない。このような手法の応用度は高いと思われる。

- 欠測値のデータ補完：統計部は、肺がんリスクへの放射線と喫煙の同時効果を推定する上で、欠測データ（LSS対象者の一部で欠測）をモデル化するため、多重補完法やその他の方法を検討している。

4. 研究成果の公表と他機関との研究協力事業

国内外の放射線影響調査に関わる機関や研究者と共同研究や共同プロジェクトを数多く立ち上げるために努力してきた。

(1) 米国国立アレルギー感染症研究所（NIAID）との契約による放射線関連免疫・加齢研究プロジェクト

電離放射線が免疫機能および加齢に及ぼす影響を明らかにし、その機序に関する知見を得るために、放影研はNIAIDとの研究契約に基づき、日本の研究所4施設と米国の研究所5施設との共同研究を実施している。この研究によって免疫に関連する放射線の健康影響に関する基礎生物学的過程や証拠について豊富な情報が得られる。

(2) その他現在進行中の共同研究

- 米国国立がん研究所との共同研究
組織病理学的レビューに基づく幾つかの部位別がん罹患率調査（女性乳房、皮膚、肺、リンパ組織、子宮、軟組織・骨）を実施中である。数年にわたり当該共同研究から多くの論文が発表されており、調査活動および意見交換を継続する。
- 放影研で勤務する疫学研究者や生物統計学研究者の採用の機会を増やすことを目的とした放射線疫学・統計学の領域の共同研究。久留米大学の研究者との共同研究を実施している。

(3) 共同研究の推進

現在、北米22カ所、欧州12カ所、およびアジア4カ所の研究機関と共同研究を実施しており、国内44の研究機関の研究者とも共同研究を行っている。放影研の全ての研究部がこのような共同研究に従事している。2014年度以降、共同研究の機会に恵まれ、着想やニーズが生まれるにつれて更に共同研究が増大すると思われる。