

主要事業報告

1. 被爆者の健康に関する調査研究事業

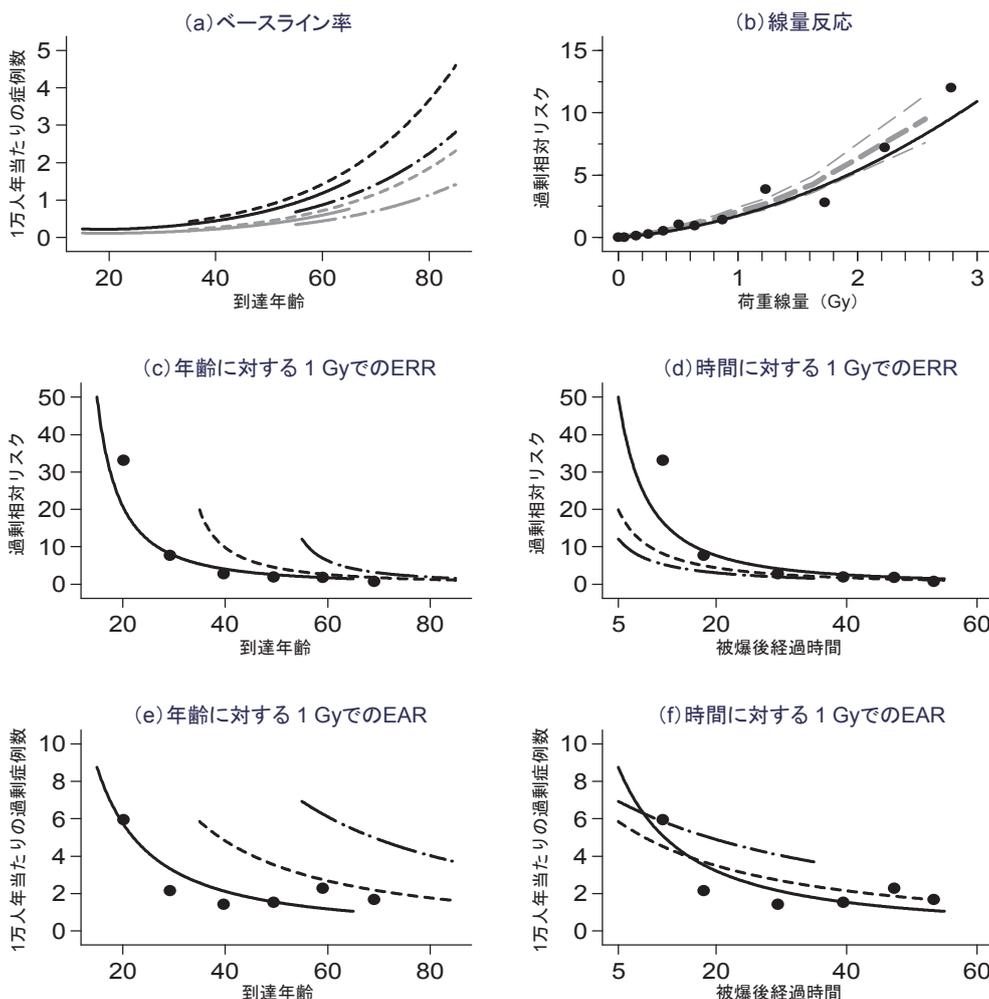
(1) 寿命調査 (LSS) 集団、胎内被爆者集団、および成人健康調査 (AHS) 集団に基づく放射線リスク研究

放射線とがんリスク

原爆投下後 55 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。我々は放射線のがんへの影響の程度および特

徴について科学界に情報を提供するために総括論文を引き続き発表しており (大久保、*Radiat Prot Dosimetry* 2012; 151:671-3、および小笹、*チャイルドヘルス* 2012; 15:14-7 [日本語] など)、2012 年度中に多くの新しい所見も報告された。

- 白血病：LSS における放射線と白血病およびその他の造血器悪性腫瘍の罹患率に関する所見を更新する論文で、CLL/ATL (慢性リンパ性白血病と成人 T 細胞性白血病、これらはほとんどもしくは全く放射線と関連がない) を

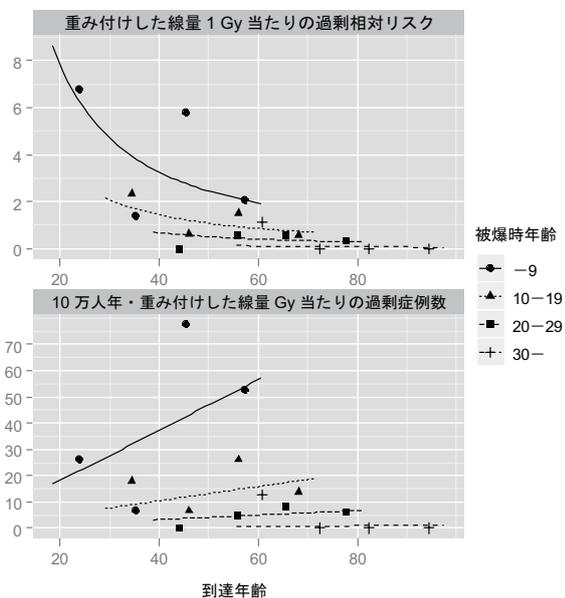


(Hsu et al., *Radiat Res* 2013; 179:361-82)

図 1. LSS 白血病リスク (CLL と ATL を除く)：出生コホートおよび性別の非被曝ベースラインリスク (パネル a)、全体の線量反応 (パネル b)、被曝時年齢、リスク時における年齢または被曝後経過時間別の過剰相対リスク (ERR、パネル c と d) と過剰絶対リスク (EAR、パネル e と f)。
 パネル a：1895 年生まれ (鎖線)、1915 年生まれ (破線)、1935 年生まれ (実線) の広島男性 (黒い線) と女性 (灰色の線) の年齢別ベースライン (線量 0) 率。
 パネル b：被曝時年齢 30 歳、到達年齢 70 歳の被爆者を標準とする ERR の被曝線量反応。黒の実線：線形二次関数でフィットさせた線量反応。個々の (ノンパラメトリック) 点は線量区分の同時フィットに基づき、中央の灰色の破線は線量区分別推定値を平滑化したもの。両側の灰色の破線は平滑化したフィットからの標準誤差 ± 1 を示す。
 パネル c と d：ERR モデルの経時的パターンおよび被曝時年齢の影響、男女および都市の平均値。
 パネル e と f：EAR モデルに基づく広島男性の経時的パターンおよび被曝時年齢の影響。パネル e と f の個々の点は 10 歳で被曝した後のノンパラメトリック EAR 推定値である。

除く白血病全体の線量反応は強い線形二次であることが示された (Hsu ら、*Radiat Res* 2013; 179:361-82) (図 1 参照)。白血病リスクは放射線被曝後約 30 年でなくなるだろうと以前は思われていたが、LSS において被曝後 55 年以上経過してもいまだに過剰リスクが観察されている。この遅発性の白血病リスクは主に急性骨髄性白血病 (AML) で観察された。非ホジキンリンパ腫のリスク増加が男性で示唆されたが、この増加は女性では認められなかったため、この結果については注意深い解釈が必要である (1 Gy での相対リスク [RR] は 1.02)。ホジキン病および多発性骨髄腫については放射線との関連は観察されなかった。

- 甲状腺がん：系統的な病理学的検討が行われた甲状腺がん罹患率データが 2005 年まで 7 年分更新された (古川ら、*Int J Cancer* 2013; 132:1222-6)。結果は、例えば 5 歳で 1 Gy の放射線に被曝すると甲状腺がんリスクが 2.6 倍 (95% 信頼区間 [CI] : 1.7-4.4) になるなど、小児期被曝者でリスクが上昇していることを示している (図 2 参照)。一方、20 歳以降の被曝者では過剰リスクを示す明らかな証拠はない。甲状腺がんの放射線過剰リスクは、低線量でも明らかであり 50 年以上持続しているため、生

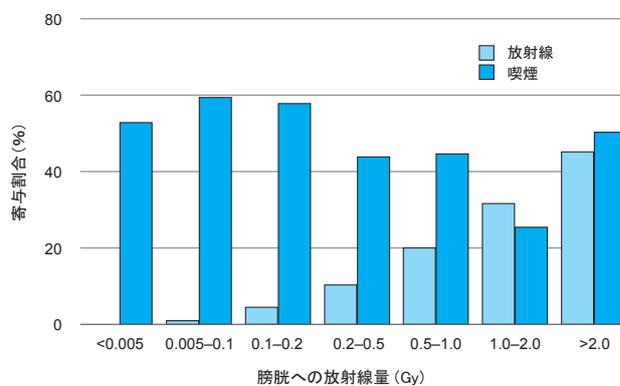


(Furukawa et al., *Int J Cancer* 2013; 132:1222-6)

図 2. 被曝時年齢および到達年齢 (リスク時における年齢) 別の寿命調査集団における甲状腺がんの放射線に関連したリスク：過剰相対リスク (ERR、上のパネル) モデルと過剰絶対リスク (EAR、下のパネル) モデル (男女の平均)。被曝時年齢の四つの曲線：5 歳 (0-9 歳を表す)、15 歳 (10-19 歳)、25 歳 (20-29 歳)、41 歳 (31 歳以上)。すべての曲線および点は男女平均推定値である。

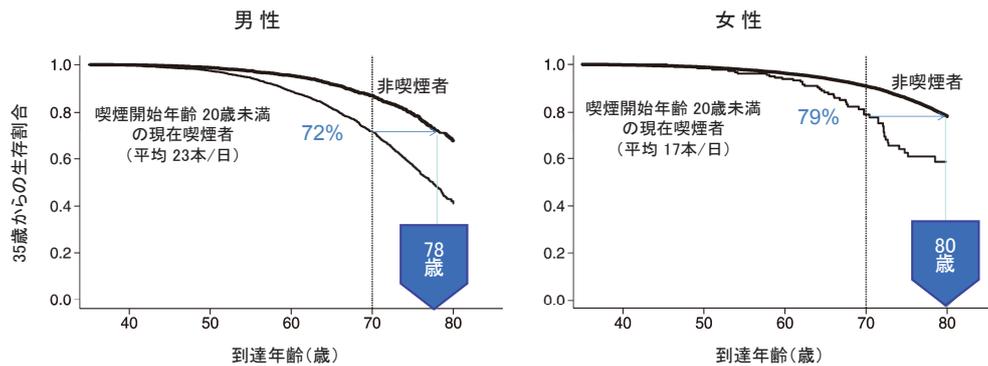
涯続くように思われる。

- 尿路上皮癌：最新の放射線とがんの報告書 (Preston ら、*Radiat Res* 2007; 168:1-64) で、最も高い放射線相対リスクの一つが膀胱がんであることが示された。しかし、放射線に起因すると推定されたりリスクの一部が、実際は喫煙、飲酒、食事や社会人口学的または職業的要因の差に起因するものではないかという疑問があった。これらの因子を考慮に入れて尿路上皮癌 (90% 以上が膀胱がん) を詳細に解析した結果、放射線リスクは実質的にこれらの因子によって変わることはなく、高いままであることが分かった。例えば、最も強いリスク因子である喫煙の調整後、1 Gy での相対リスクは 1.99 (95% CI : 1.41-2.77) であり、調整をしない場合のリスク推定値 2.00 とほぼ同じであった (Grant ら、*Radiat Res* 2012; 177:86-98) (図 3 参照)。尿路上皮癌の放射線リスクがこれらの補因子のいずれかによって修飾されるという証拠もなかった。
- 皮膚がん：放射線と皮膚がんに関する更新データの解析の結果、ほとんどの固形がんにおいて見られるほぼ線形の線量反応関係と異なり、皮膚基底細胞癌については約 0.6 Gy の線量閾値があり (杉山ら、投稿済み、2012 年)、閾値以上では強い関係があるように思われる。日光 (紫外線) への曝露が原爆放射線リスクを修飾するという証拠はほとんどなかった。悪性黒色腫および皮膚扁平上皮細胞癌のリスクに関しては放射線との関連はなかった。
- ホルモンレベル：我々は最近、被曝線量がエストロゲン濃度の変化に関連し、それにより放射線関連の乳がんリスクに対して中間リスク因子として作用しているかもしれないことを認めた (Grant ら、*Radiat Res* 2011; 176:678-87)。この仮説の検証のために更に解析が行われている。



(Grant et al., *Radiat Res* 2012; 177:86-98)

図 3. LSS における尿路上皮癌罹患例に対する喫煙と放射線の寄与割合、1958-2001 年 (被曝線量群別、性と年齢について補正)



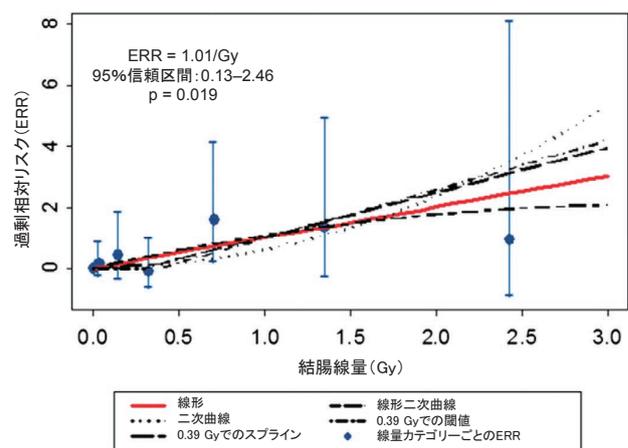
(Sakata R, Grant E, et al., *BMJ* 2012; 345:e7093)

図4. LSS コホートにおける喫煙が寿命に及ぼす影響。1920-45 年出生で、喫煙開始年齢が 20 歳未満の現在喫煙者と非喫煙者の生存曲線。平均余命は男性で 8 年、女性で 10 年短縮した。

- 乳がんのサブタイプ：特定のサブタイプが放射線の影響に対してより感受性が高いか否かを究明するために、乳がん試料の組織免疫染色を行い、エストロゲン受容体とプロゲステロン受容体 (ER/PR) および Her2 (ヒト上皮増殖因子受容体 2) による内因性サブタイプを決定している。
- 結腸がん：肥満の人々は結腸がんの放射線リスクが高いかもかもしれないと考えられたが、解析ではそのような結果は示されなかった (Semmens ら、*Cancer Causes Control* 2012; 24:27-37)。
- 肝がん：肝細胞癌 (HCC) リスクに対する放射線、肝炎ウイルス感染、飲酒、慢性炎症、インスリン耐性の同時効果を調べており、特にこれらの他の因子により放射線の影響が修飾されるか否かに焦点を当てている。B 型または C 型肝炎ウイルス感染、放射線、HCC リスクについて既に論文を 1 本発表した。それに加えて、炎症、放射線、HCC に関する論文を 1 本投稿しており、更なる解析が進行中である。
- 肺がん：肺がんの様々な組織型について喫煙がどのように放射線リスクを修飾するかに関する論文を発表し (江川ら、*Radiat Res* 2012; 178:191-201)、肺がんに対する喫煙と放射線の同時効果を更に評価するためにより複雑な解析が進行中である。
- 肺がんと喫煙：過去の調査が示唆してきたように、喫煙が肺がんリスクに及ぼす影響が欧米人よりも日本人で本当にはるかに小さいのか否かという問題は公衆衛生上重要である。我々はオックスフォード大学との共同研究で、喫煙開始年齢と喫煙量が近い群を比較した場合、日本人と欧米人の肺がんリスクは類似しており、20 歳未満で喫煙を開始すると平均 8-10 年寿命が短くなることを示し

た (坂田ら、*BMJ* 2012; 345:e7093) (図 4 参照)。

- 放射線と肉腫：放射線治療および特定の骨集積性放射線核種の取り込みによる高線量被曝後に肉腫が観察されてきたが、低線量および中等度線量の外部放射線被曝による肉腫に関するデータは少ない。昨年、線量閾値が約 0.8 Gy であることを示唆する骨肉腫に関する論文を発表した (Samartzis ら、*J Bone Joint Surg Am* 2011; 93:1008-15)。我々は、骨肉腫よりも頻発する軟部組織の肉腫については、線量反応がほぼ線形であり、1 Gy でリスクが倍増することを認めた (Samartzis ら、*J Bone Joint Surg Am* 2013; 95:222-9) (図 5 参照)。
- 胎内被曝：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する独特な調査である。胎内で放射線に被曝



(Samartzis, et al., *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95:222-9)

図5. LSS における軟部組織肉腫に関する線量反応モデル。重み付け結腸線量 (中性子線量の 10 倍にガンマ線量を加えて Gy 単位で表示) に対する過剰相対リスク (ERR) の種々の線量反応モデルの図。ベースラインモデルは、肉腫診断時の年齢および出生年で調整した。

した人ではリスクが高いかもしれないという懸念があるため、胎内被爆者集団における固形がん、白血病、がん以外の疾患の死亡率に関する論文（小児期に被爆した人のリスクと胎内被爆者のリスクを比較）を作成している。

- 病理学的検討：複数の部位別がん調査について組織学的検討を行っており、そのほとんどが米国国立がん研究所（NCI）の研究者と共同で行われている。これまでに全く情報が得られていない課題について取り組むものも幾つかある。子宮がんの組織病理学的調査により、子宮頸がんと子宮体がん／子宮内膜がんの放射線リスクを原爆被爆者集団で初めて明確に識別できるようになる（古い診断においては更に細かく特定することなく「子宮がん」とされている場合が多い）。悪性リンパ腫の組織病理学的検討を初めて行うが、これにより免疫表現型検査により明らかになる主要なサブタイプの放射線リスクの検討が可能になる。卵巣がん、軟部組織と骨の腫瘍についても組織病理学的検討を行っている。
- DNA 損傷：修復されない DNA 損傷は放射線誘発がんの主な特徴と考えられるので、修復されない DNA 二重鎖切断に特異的な蛋白質（生化学的）シグネチャーを同定するための研究が実施されている。予備的結果を今年発表した（野田ら、*J Cell Sci* 2012; 125:5280-7）。
- エピジェネティックな影響：がんまたは他の疾患を促進させる放射線による損傷のすべてが DNA の変化に起因するものではない。DNA メチル化やヒストン修飾といったエピジェネティックな影響によるものもあり、それらについて調査を開始した。
- 胎内被曝と突然変異：胎内被爆者では白血病のリスクがほとんど認められないという不可解な所見が長年の間認められてきた。これがきっかけでヒトとマウス両方のリンパ球における染色体転座頻度の調査が実施され、この調査でも、母親では線量反応が認められたのに対し胎内被曝後の線量反応は認められなかった。これによって、染色体異常に関して胎内で何らかの防護機構が働いており、恐らくそれが白血病リスクに対する防御になっていることが示唆された。しかし、ラット胎仔に放射線照射した後、乳房上皮細胞で放射線により染色体転座が誘発されていることが判明し、胎内の突然変異影響の組織依存性が示唆された。現在我々はマウスの甲状腺上皮細胞においてこの組織依存性を確認している。これらの調査により、胎内被曝による健康リスクの性質を明らかにできる可能性がある。
- がんの機序：放射線によるがんの誘発機序について様々

表. 変異未検出[§]の甲状腺乳頭癌における ALK 遺伝子再配列の分子解析（被曝状況別）

甲状腺乳頭癌症例	ALK 配列		P [†]
	+	-	
非被曝 (n = 6)	0	6	0.05
被曝 (>0 mGy, n = 19)	10	9	

[§] RET、NTRK1、BRAF あるいは RAS 遺伝子の変異が検出されない甲状腺乳頭癌

[†] Fisher の直接確率検定

(Hamatani et al., *Thyroid* 2012; 22:1153-9)

な調査が実施されている。放射線に被曝した調査対象者の甲状腺乳頭癌における RET/PTC および ALK 遺伝子の再配列を調査しており、トランスジェニックマウスモデルを用いて確認を行っている。これは、ALK 遺伝子再配列が放射線に関連する甲状腺がんの一部で発生していることを示唆する最初の論文である（濱谷ら、*Thyroid* 2012; 22:1153-9）（表参照）。大腸がんにおけるマイクロサテライト不安定性および染色体不安定性と被曝線量の関係について調査している。非小細胞肺癌試料を用いて遺伝子発現における放射線に関連する変化を調査する。

- 免疫因子とがん：がんまたは他の疾患と放射線の間を究明するために、免疫機能と DNA 修復に関する遺伝子の調査を実施している。胃がんおよび結腸がんの放射線リスク修飾因子としての免疫に関連する遺伝的変異体について報告書を作成中である。

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ワーキンググループは、低-中等度の線量の放射線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検討するために幾つかの新しい調査プログラムを立ち上げ、実行している。このプログラムの一環として、我々は 2013 年 2 月に放射線と心血管疾患のリスクに関する国際ワークショップを開催し、これにより放射線に関連する心血管疾患リスクの調査方法およびメカニズムについて新たな手掛かりが得られた。我々の現在の主要な研究を以下に示す。

- 動脈硬化症：動脈硬化症および虚血性心疾患と放射線の間をより正確に評価するために、アテローム（脂肪沈着）と動脈壁硬化の生理学的測定を実施中である。微小血管変性の指標として、AHS 対象者の網膜画像から網膜の細動脈および静脈の直径も測定している。

- 循環器疾患のバイオマーカー：例えば炎症、酸化ストレス、インスリン耐性、内分泌（成長ホルモン）変化、不安定プラーク、無症候性心不全、微小血管損傷、内皮機能不全などの様々なバイオマーカーの測定を計画または実施している。
- 脳卒中リスク：出血性脳卒中リスクに放射線量との有意な関係が見られるが、虚血性脳卒中では見られないことが報告された（高橋ら、*BMJ Open* 2012; 2:e000654）。しかし、より低い線量におけるリスクの程度に関しては疑問が残り、これについては更なる調査が必要である。
- 腎機能：解析では放射線被曝と慢性腎臓病との関係が示された（世羅ら、*Radiat Res* 2013; 179:46-52）（図6参照）。調査の次の段階として、放射線と心血管疾患の関係における中間変数として慢性腎臓病がどの程度役割を果たしているのかを決定する。慢性腎臓病死亡リスク増加の傾向も疫学調査であるLSSで観察された（Adamsら、*Radiat Res* 2012; 177:220-8）。
- 心エコー検査：LSS疫学調査で心不全による死亡率は放射線被曝に関係していたので、心不全の前兆であるかもしれない無症状の心機能不全を評価するために、我々は成人健康調査において原爆被爆者の心エコー検査測定を計画している。この測定は放射線と弁膜疾患に関する情報も提供するであろう。
- 脳卒中の動物モデル：中等度の線量の放射線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を検証する一助とするため、我々はこれらの疾患に対して感受性

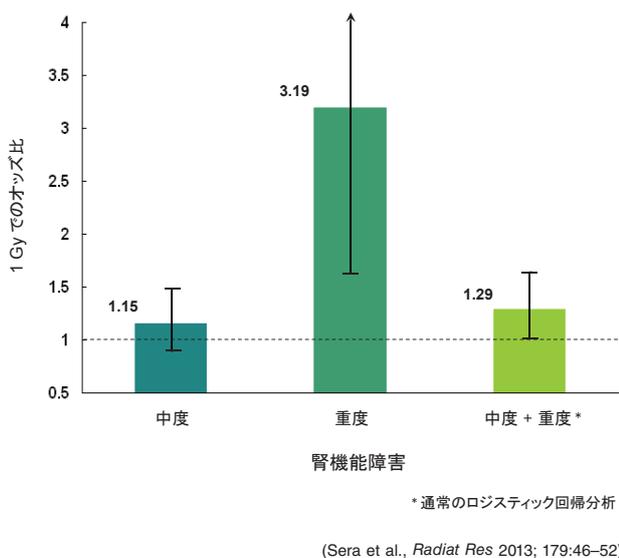


図6. 被曝線量1 Gyでの、中度および重度の腎機能障害（慢性腎臓病）の相対リスク（年齢、性、喫煙、飲酒、糖尿病、高血圧、脂質異常症、メタボリックシンドロームを調整）

の高い系統のラットを用いて、高血圧と脳卒中への放射線の影響に関する実験研究を計画した。予備調査では1-4 Gyの線量を使い、1 Gyでも放射線誘発性の脳卒中による早期死亡を観察した。0.75、0.5、0.25 Gyの線量でラットにおける脳卒中、血圧、循環器疾患のバイオマーカーを調べるために規模を拡大した調査を開始した。

がんや循環器疾患以外の疾患と放射線

- 白内障：放射線防護機関は長い間、約5 Gy以下では視力障害を伴う白内障のリスクはないと信じ、それに従い安全基準を定めてきた。主として1 Gyをはるかに下回る線量における臨牀的に有意な白内障のリスクを示す放影研の最近のデータ（鍊石ら、*Radiology* 2012; 265:167-74）に基づき、国際放射線防護委員会（ICRP）は被曝限度の0.5 Gyへの引き下げを勧告している（図7参照）。
- 白内障感受性：2000年から2002年にかけて実施された眼科健診プログラムの際に初期・中期の混濁を発症していた対象者の白内障の進行を評価することを目的とする研究が進行中である。この研究では、低線量で見られた初期混濁のうちどれだけがより進行した白内障へ進むのかについて、白内障と放射線の文献においていまだ説明されていない重要な課題について取り組む。我々は放射線に関連する白内障に対する感受性における遺伝的変異の役割に関する調査も実施している。この調査はマウス

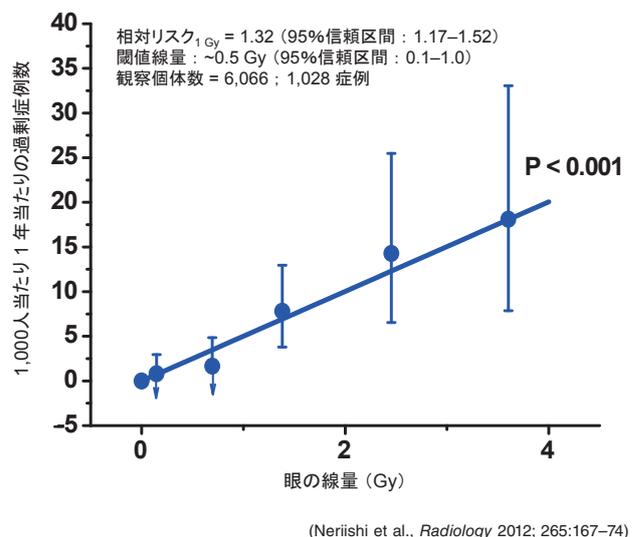


図7. AHSにおける線量別の白内障手術の割合、1986-2005年（都市、性、被曝時年齢、到達年齢、糖尿病で調整）多くの放射線防護機関は、視力を害するような白内障のリスクは5 Gyを下回ることにはないと長らく考えてきており、それにより安全基準を設定してきた。主に原爆データの結果から、目に対するより保護的な安全基準（ ≤ 0.5 Gy）が現在実行されつつある。

において放射線誘発白内障に対する感受性を増加させると報告されている DNA 損傷修復遺伝子における変異体に焦点を当てる。白内障に関する将来の分子学的研究のために水晶体組織を収集することを目的とする、原爆被爆者の水晶体組織収集・保存プログラムも継続中である。

- 網膜への影響：緑内障、網膜微小血管硬化症および黄斑変性と放射線の関係について調べる調査も進行中である。緑内障調査における対象者選択因子によって所見に不確実要素が生じた可能性はあるものの、予備的解析の結果、網膜細静脈硬化症および正常眼圧緑内障と放射線との関連が示唆された。
- 非悪性呼吸器疾患：寿命調査の最近の報告書では、非悪性呼吸器疾患全般と放射線の間に小さな関連が示唆された。この放射線リスクが真のものであるか、あるいは誤診断やがんまたは心血管疾患の併発によりこのわずかな関連が発生したのかを明らかにするために、より特定化した非悪性呼吸器疾患の区分を用いて、放射線の関連について解析を実施している。論文が提出された。
- 神経認知機能障害：胎内放射線被曝が小児期において精神遅滞および知能指数低下を引き起こすことは初期の ABCC-放影研調査で報告されているが、胎内または幼少期の放射線被曝が後年になり更に認知障害をもたらすかどうかの情報は世界中の文献にもない。そのため、胎内または幼少期の原爆被爆者における神経認知機能障害および認知症のリスクに関する新たな縦断調査を実施し、この問題に取り組んでいる。成人健康調査における胎内被爆者および被曝時年齢が 13 歳未満の対象者の神経認知機能のベースライン測定はほぼ完了した。
- 糖尿病：過去の調査では放射線と糖尿病リスクについて様々な結果が得られているので、特定の HLA 遺伝子パターンを持つ人が糖尿病に関する放射線リスクを有するか否かを究明するために新たな調査を現在実施中である。

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・長崎における届出および死亡診断書に基づく症例収集が 2008 年まで完了し、詳細な腫瘍罹患率・死亡率を国際がん研究機関の「五大陸におけるがん罹患」最新版用に報告した。登録と放影研調査コホートとの連結も 2007 年まで完了し、更新データは LSS、胎内被爆者、F₁ コホートに関する様々な放影研の調査に使用される。放影研で開発した腫瘍登録データベースシステムは日本国内の多くの県で採用さ

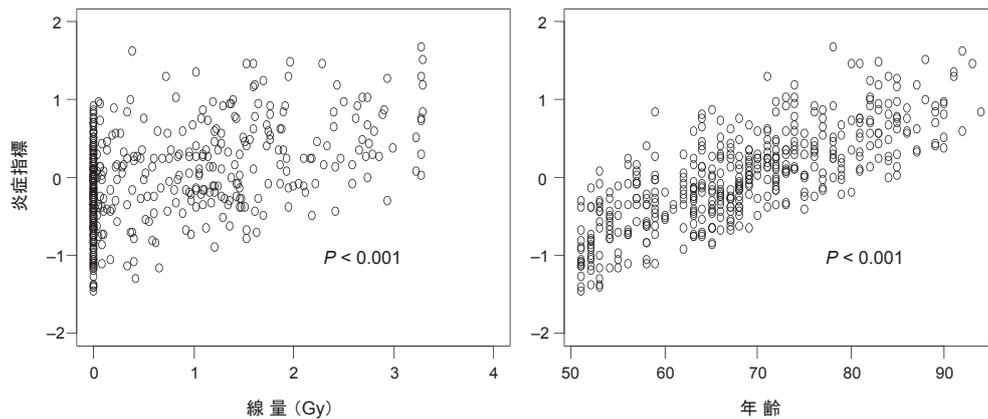
れている。

- がん罹患率：広島・長崎のがん登録地域に居住する LSS 対象者を直接的に同定することはできないので、成人健康調査の転出入情報に基づきがん罹患調査のために（性・年齢・期間・都市・線量別）人数を推定している。疫学部と統計部が協力して推定方法やデータを更新している。
- 医用放射線被曝：最近の LSS 郵便調査により、生活習慣や社会人口学的変数など、疾患リスクの交絡因子や影響修飾因子についてより多くの最新の情報が得られている。医用診断や放射線治療による放射線被曝が原爆放射線の線量反応解析における交絡因子となるかどうかを調べるため、郵便調査から得られる医用放射線被曝に関する情報の解析を開始する予定である。
- 組織試料の利用：組織試料に関連して二つの活動を進めている。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・長崎の地元の病院および大学と共同で、原爆被爆者の手術組織試料を保存するシステムを構築することを目的とした研究計画が開始され、病理組織の共同利用のために地元病院の承認を得よう努力している。
- 研究データの文書化：研究結果発表の前に、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。
- 試料の凍結保存：広島のアHS 対象者のリンパ球の不死化はほぼ完了した。細胞数を増やせるようにすることにより、永久的に血液細胞試料を枯渇することなく様々な遺伝・分子研究を実施することが可能になる。
- 生物試料センター：放影研の生物試料を統括保存するための新たな生物試料センターを設立する計画を立てた。研究上のニーズおよび基本的な生物試料管理のために構築する統合生物試料データベースについても作業を開始する。

(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。

- 放射線の免疫学的影響の機序：放影研の免疫調査では、免疫細胞数および免疫機能の両方が放射線によって損なわれることが明らかになった（林ら、*FASEB J* 2012; 26:4765-73）（図 8 参照）。下記に要約するように、放射



(Hayashi et al., *FASEB J* 2012; 26:4765-73)

図8. AHSにおける循環系炎症の統合指標と被曝線量および年齢との関係（個々のデータポイントを示す）。統合指標は炎症マーカー（ROS、IL-6、CRP、ESR）を総合

線が免疫機能に与える健康影響およびその機序について追加的調査が進行中である。

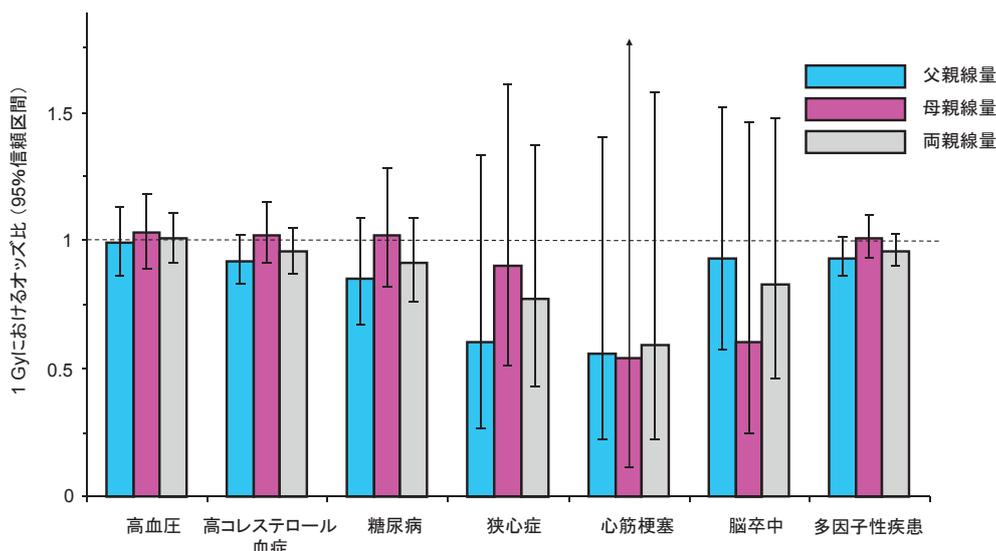
- 免疫機能の機序：放射線と免疫機能に関する米国国立アレルギー感染症研究所（NIAID）支援プロジェクトの一環として、成熟した免疫細胞を生成・活性化させる幹細胞、樹状細胞、胸腺への放射線の影響など、被曝に関連する免疫能低下の機序の究明を試みている。その他の調査には、関連する免疫前駆細胞サブセットにおける放射線に関連するDNA損傷（ γ H2AX）、加齢（テロメア長）と機能障害（コロニー形成能）のアッセイなどがある。
- 免疫能の総合的指標：もう一つの目的は、放射線被曝および疾患罹患率に関係するヒト免疫能に関する総合的評価システムを構築することである。強固な免疫能評価システムを開発するために、AHS臨床調査に参加している3,000人以上の原爆被曝者について、多数のサイトカインおよび免疫マーカーの測定を実施している。この進行中の測定は、放影研とデューク大学の研究員が共同で行っている。
- ワクチン接種応答：インフルエンザワクチン接種の免疫応答への放射線の影響を究明するプロジェクトにおいて、これまでに300人以上の原爆被曝者からワクチン接種の前と後の血液試料を収集した。免疫応答の検査測定は放影研とデューク大学が共同で実施している。この調査は、放射線に関連する免疫変化がどの程度健康状態に影響を及ぼすかについて情報をもたらす。
- 基礎研究ワークショップ：2013年3月に、DNA配列決定法および原爆被曝者とその子孫への放射線の影響に関する放影研の研究課題へのそれらの方法の適用可能性に関する国際ワークショップを開催した。このワーク

ショップにより新たな共同研究が始まろうとしている。また、前年に開催した放射線と幹細胞研究に関する国際ワークショップの会議要約も発表した（児玉ら、*Int J Radiat Biol* 2012; 88:501-6）。

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死亡率：77,000人から成るF₁疫学調査集団はまだ若く、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30年以上継続する見込みである。親の放射線被曝によるがんおよびがん以外の疾患の死亡リスクに関する情報を更に9年分更新するための解析を行っている。
- F₁におけるがん以外の疾患への遺伝的影響：がん以外の多くの疾患では遺伝的要因が強いので、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、原爆被曝者の子ども（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対象者の多因子性疾患／状態の率と親の放射線被曝の関係に関する論文が発表された（立川ら、*J Radiol Prot* 2013; 33:281-93）。これらの疾患について親の放射線被曝によるリスクは示唆されていない（図9参照）。
- 進行中のF₁臨床健診：原爆被曝者の子ども（F₁）を対象とする縦断的臨床調査が3年目（1健診周期4年）に入っている。外部委員会の第3回会議が開催され、本調査の方向性および手順が承認された。
- F₁における突然変異：ゲノムDNA欠失または重複を検出し放射線被曝との関係を調べるために、高密度アレイのプロブ（個人当たり140万個のプロブ）を用いて



(Tatsukawa, Cologne, et al., J Radiol Prot 2013; 33:281-93)

図9. 原爆被爆者の子どもにおける親の被曝線量 1 Gy での成人期発症の多因子疾患有病率に関する相対リスク (年齢、性、都市、BMI、親の多因子疾患既往歴、閉経 [女性のみ]、飲酒、職業で調整)

原爆被爆者の子ども F₁ における新規突然変異の調査を実施中である。

(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

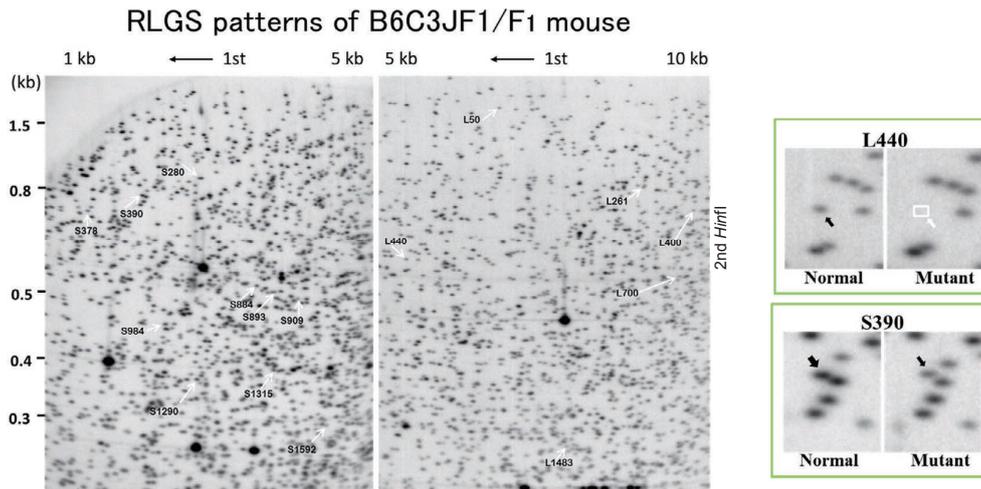
- 二次元 DNA 電気泳動法を用いて放射線を照射した父親とその子どもにおける突然変異を比較することにより、放射線を照射したマウスにおける遺伝性突然変異の頻度を推定する実験調査に関する報告書が発表された (佐藤ら、*J Biomed Biotechnol* 2012; Volume 2012, Article ID 789024, 10 pages) (図 10 参照)。
- 実験上の経世代突然変異リスク：高線量の放射線に被曝したマウスの子孫における突然変異を検出するための最新の方法を用いた調査が完了に近づいている。この方法は、全ゲノムにわたり新規コピー数多型 (CNV、すなわちゲノム欠失および重複) を調査するためにゲノム当たり 210 万個のプロープを用いる。この調査は父親の放射線被曝から生じる遺伝的突然変異の率に関してこれまでで最も正確な証拠を提供するであろう。
- 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 (遺伝するかもしれない) 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的影響について新たな知見が得られる

かもしれない。

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・臓器線量などの線量推定に必要な条件の調査

- 2011 年に開催した国際ワークショップを基に *Radiation Protection and Dosimetry* (Vol. 149(1), 2012) に 14 件の記事を発表し、LSS および AHS の原爆被爆者における臓器線量推定値の精度を向上させる方法について情報を提供している。これらの記事は、最新の医療画像技術を用いた人体に関する新しい計算およびモデル化の方法を提示しており、これによってより正確な臓器線量推定値が得られ、線量が推定可能な臓器の数が増え、身体の局所遮蔽があった人たち (長崎の工場内被爆者など) に関するより精度の高い線量推定ができるようになるであろう。
- 臓器線量の向上：臓器線量推定を向上させるために必要な要素を構築するためのプログラムを開始することが承認された。これには放影研職員と外部顧問双方の作業が必要である。
- 被爆位置：放影研線量委員会は、被爆位置情報をより正確にする作業を完了した。電子地理情報システム (GIS) およびより正確で詳細な広島・長崎の新しい地図を使い、LSS 対象者の被爆位置を正確に決定した。個人線量推定システムの他の側面 (標高および地形遮蔽に関する補正



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

図 10. 二次元 DNA 電気泳動法を用いた放射線照射したオスのマウスにおける突然変異検出の例 (右の小さいパネルは突然変異の場所の拡大写真)
 マウスを用いた放射線の遺伝的影響評価：ゲノム当たりの突然変異誘発頻度の推定
 DNA 二次元電気泳動法を用いてマウスにおける放射線の遺伝的影響評価を行った。1,000 匹の仔マウス (4 Gy の X 線を照射した精原細胞に由来する仔マウス 500 匹と対照 500 匹) のゲノムの約 2,000 領域について調べた。照射群で 5 個、対照群で 1 個の遺伝子欠失突然変異を検出した。
 [結論] 1 Gy の放射線ではゲノムのどこかにおよそ 1 個の欠失突然変異が引き起こされると推定される。

の向上など) も完了間近である。

- 「線量不明」対象者のための線量推定：以前「線量不明」とされた LSS 対象者には近距離 (爆心地から 2 km 以内) であるが強固に遮蔽された建物または防空壕内で被曝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国際ワークショップを 2013 年 2 月に開催した。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。
- 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高いので、黒い雨曝露により観察された健康影響が説明され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。降下物および報告された脱毛 (高線量被曝で生じる症状) の空間パターンの解析では、両者の相関は示唆されていない。原爆への直接被曝による線量を統計的に調整しつつ、黒い雨を浴びたと報告した人々と浴びていないと報告した人々の死亡およびがん罹患のリスクを調査している。

我々は今後 1 年以内にこれらの問題に関する論文を 1 本または複数提出する予定である。

- 線量の不確実性：線量の不確実性の統計的モデル化の分野では、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。線量の不確実性推定に関する放影研共同研究論文を 2 本投稿し、3 本目も投稿予定である。
- 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、D. Pierce 博士 (オレゴン保健科学大学) および A. Kellerer 博士 (ドイツ、Ludwig-Maximilian 大学) との共同論文を投稿した。この論文では中性子の 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。
- 原爆のガンマ線および中性子線量を推定するための原爆被曝者の歯エナメル質使用に関する検討論文が発表された (中村ら、*Radiat Prot Dosimetry* 2012; 149:79-83)。

(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

- 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。これらの手法は放

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。

- 白血病および肺がんへの放射線の影響の機序統計モデルを開発するため、また乳がん（Kaiserら、*Radiat Environ Biophys* 2012; 51:1-14）および心血管疾患への放射線の影響に関するマルチモデル推論を進めるため、幾つかのヨーロッパの統計グループと共同研究を実施している。
- 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、欠測データをモデル化するため、マルチプル・インピュテーションやその他の方法を検討している。

4. 他機関との研究協力事業

国内外の放射線影響調査にかか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 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 5 年間にわたる共同研究を実施しており、現在その 4 年目である。この研究では、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を得ることを目標としている。

(2) 米国 NCI との共同研究

部位別がん罹患率調査（女性乳房、皮膚、甲状腺、肺、卵巣、リンパ組織、子宮、軟組織・骨）：数年にわたり当該研究から多くの論文が発表された。

(3) 米国ワシントン大学および久留米大学との放射線研究のためのパートナーシップ・プログラム

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：当該パートナーシップから米国国立衛生研究所の研究助成金が獲得され、2012 年度は 3 件の論文が発表された。

(4) その他の進行中の国内共同研究および国際共同研究

- 国内 39 の研究機関

- 北米 2 カ国 18 の研究機関
- 欧州 4 カ国 11 の研究機関
- アジア 3 カ国 6 の研究機関

(5) その他の国際協力

- 世界保健機関（WHO）協力センターとしての事業および WHO 放射線緊急事故医学的対応・救援ネットワーク（REMPAN）のための事業の継続
- 国連原子放射線影響科学委員会（UNSCEAR）および国際放射線防護委員会（ICRP）などの科学委員会への研究員の派遣
- 国際原子力機関（IAEA）の協力機関指定を目指した交渉の継続。放射線被曝者医療国際協力推進協議会（HICARE）の構成機関としての HICARE-IAEA 協力プロジェクト実現のための協力
- IAEA、WHO、UNSCEAR、ICRP などの国際機関や米国放射線防護・測定審議会（NCRP）などの専門委員会や作業部会への参加