

## 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：寿命調査 (LSS) は、放射線被曝による生涯リスクについて優れた包括的な評価を提供する。この目的のために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 11 年間更新して原爆投下後 64 年まで解析するために広範な作業が進められている。新たな解析は、地図のズレや被爆位置を補正し、地形による遮蔽推定を著しく改善した DS02 線量推定方式の改訂版に基づいて実施されている。新たな報告書には、線量反応曲線の形状に焦点を当てた全固形がんと複数の個別腫瘍部位の詳細な解析が含まれる。小児期および青年期に被爆した集団ががんの好発年齢に到達しようとしているので、この集団における放射線リスクに更に重点を置いて解析する。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かの調査・解析を行う理由となっている。予備的結果を放射線リスク研究の国際学会で発表しており、来年中に論文を発表する予定である。
- 低線量ワークショップ：福島原発事故や医用放射線被曝 (CT 検査など) における低線量被曝に対する一般の関心が高まっている。低線量放射線リスクに関する放影研国際ワークショップの報告書が受理され、出版される予定である。検討された内容は、低線量のリスク推定と不確実性；低線量調査に対する放射線以外のリスク因子の影響；他集団へのリスク推定の一般化；遺伝および分子的感受性に関する情報の組み入れ；種々のがん部位の個別検討（がん誘発の分子経路は部位ごとに異なるため）；機序について不足している知識を得るための生物試料の戦略的活用などである。
- 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実施されている唯一の調査である。胎内被曝は様々な状況で発生しており、出生前は放射線に対する感受性が高い時期である可能性もあるため、重要な問題である。1950 年から 2008 年まで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つつある。固形がんの死亡リスクが放射線量とともに増加しており、女性の方が高リスクであることが示唆された。高線量被曝の場合、がん以外の疾患の死亡率に低出生体重とリスク増加の関連が見られたが、この関連の解釈については明確でない。

- 乳がん：女性の乳がんは、すべてのがん部位の中で最も放射線に起因する相対リスクが高いがんのひとつである。限定的ではあるが別の調査から得られたデータから、エストロゲン／プロゲステロン受容体 (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、細胞内 ER/PR 受容体とヒト上皮細胞増殖因子 2 型 (Her2) の状態に関係する分子サブタイプへの関心は現在高くなっている。1,300 以上の症例について組織学的レビューを実施し、また ER/PR および Her2 の状態に基づきサブタイプを決定するために乳がん試料を免疫組織学的に染色した。このレビューはほぼ完了しており、解析を行う予定である。
- 乳がんのリスク因子：内因性性ホルモンレベルの変化が乳がんの放射線影響を介在する可能性についても検討している。解析結果は、エストラジオール値の変化によって放射線リスクが部分的に介在を受ける可能性を示唆した。論文を学術誌に投稿した。英国がん研究所 (Institute of Cancer Research, UK) が率いる閉経前乳がんと特定の生活習慣因子を解析するコンソーシアムにも参加している。
- 甲状腺腫瘍：甲状腺は放射線感受性が最も高い臓器のひとつで、甲状腺がんの生涯リスクに関する情報は、チェルノブイリや福島リスク推定などにおいて重要である。成人健康調査 (AHS) の甲状腺検査では、甲状腺がんと甲状腺結節のどちらも放射線線量とほぼ線形の関係を示し (今泉ら、*JAMA Internal Medicine* 2015; 175:228–36)、被爆後 60 年が経過してもリスクは続いている (図 1)。
- 放射線と肝がんの調査：肝細胞がん (HCC) は血清中インターロイキン-6 (IL-6) 値と関係していたが、HCC の放射線リスクは IL-6 値により変化しなかった (大石ら、*Int J Cancer* 2014; 134:154–63)。臨床研究部と統計部が共同で、慢性炎症、インスリン抵抗性および肝線維化に

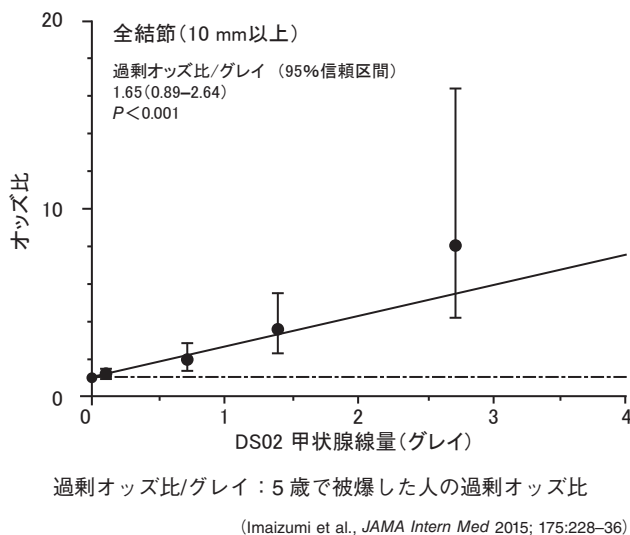


図 1. 若年被爆者の甲状腺結節 (被爆時年齢 10 歳未満、総数=2668、2007-2011 年)  
若年被爆者における直径 10 mm 以上の甲状腺結節の線量反応 (それぞれの線量別副次集団のリスクにおける最良推定値を●印で、95%信頼限界を縦線で示す。)

対するマーカーを解析し、HCC と放射線の関連が B 型または C 型肝炎ウイルス感染によりどの程度介在されるかを検討することによって、放射線に関連する HCC の病因について調べている。西欧諸国の集団よりも LSS において肝がんの放射線リスクが高いようであるが、これらの因子は、その理由を説明する一助となるかもしれない。

#### LSS 部位別がん調査と組織学的レビュー

現在、米国国立がん研究所と共同で以下を含む幾つかの病理学的調査を実施している。

- 子宮がん：過去数十年間にわたり、子宮体 (子宮内膜) がんと子宮頸がんの届け出が多くの場合区別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ができなかった。より最近のデータに基づく予備的解析では、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、子宮体がんの組織病理学的評価を実施している。
- 悪性リンパ腫：腫瘍罹患データでは、悪性リンパ腫と放射線との関係が男性には見られるが女性には見られないことが示唆されている。しかし、この結果と関連するかもしれない組織学的サブタイプとリスク因子は不明なので、450 以上の症例の組織学的レビューを組み込んだ詳

細な調査の解析を実施中である。

#### 放射線と循環器疾患リスクとの関係

最近、LSS において放射線と循環器疾患との関係について所見が得られているので、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。

- 慢性腎臓病 (CKD) と CVD のリスク評価の向上：慢性腎不全など、心臓以外の臓器への放射線影響が CVD リスクに関与するかもしれない。腎不全を診断する指標のひとつである推算糸球体濾過量 (eGFR) が、放射線と CVD リスク因子のどちらも関連したことを以前報告した。現在、放射線と CKD の関係および放射線に関連した CVD における CKD の役割を更に明確にするため、eGFR と微量アルブミン尿の両方について調べている。
- 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、腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-6、単球走化活性因子 (MCP-1)、レプチン、レジスチン、アディポネクチンおよびインスリン様成長因子 1 (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；内臓脂肪蓄積と脂肪性肝疾患などである。
- 心エコースクリーニング検査：LSS において心不全、高血圧性心疾患、弁膜症による死亡と放射線被曝との間に関連が報告されているので、これら疾患リスクを AHS において確認・評価し、機序に関する知見を深めるつもりである。これら疾患の早期指標を得るため、心エコーおよび関連する臨床前バイオマーカーを用いる調査を開始した。
- 心臓不整脈：低-中程度の線量と心臓不整脈との関係はほとんど分かっていない。心不全と脳卒中のリスクを増大させ得る一般に良く見られる不整脈の一種である心房細動と放射線量との関係に関する研究を開始した。心室性期外収縮の予後評価に関する論文を学術誌に投稿した。
- 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 Institute (ドイツ、ミュンヘン) の研究者と

共同研究を行った結果、「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 Protect Dosim* 2015)。

- 循環器疾患に関する実験：中等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調査結果を確認する一助とするために、我々は脳卒中を発症しやすい系統のラットを用いて疫学および臨床の調査結果を検証する実験調査を実施している。本調査では、0.25 Gy までの線量について脳卒中における初期症状と死亡率を検討し、生化学的測定や病理学的解析も行っている。放射線に関連した血圧の変化については、高血圧になりやすい同種の系統を使って検討している。

### 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。

- 放射線、糖尿病および脂質異常：放射線被曝が糖尿病リスクに関連しているかどうかに関する調査はほとんどない。新たな研究計画 (RP) により、血中の血糖や脂質に関する測定値および糖尿病発症に関する線量反応を検討する。この測定値を CVD や慢性腎臓病のリスクにも関連付ける。
- 放射線と認知障害：被爆時年齢が 13 歳以上の対象者について 1992 年から 2011 年までの認知機能の年齢傾向に対する人口統計学的因子と放射線の影響について検討した論文を投稿した。小児被爆者および胎内被爆者の認知機能に関するデータも収集している。

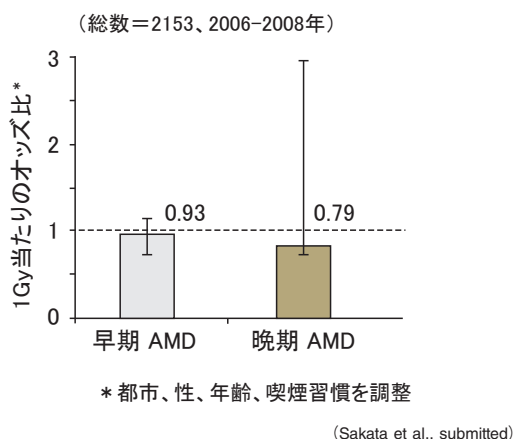


図 2. 原爆放射線被曝と加齢黄斑変性症 (AMD) の有病率  
原爆放射線被曝と網膜黄斑変性症の頻度に関する調査 (オッズ比 1.0 は放射線被曝がない場合の標準的頻度を意味する。晚期 AMD とは、「新生血管 AMD」または「地図状萎縮」を意味する。)

- 視力低下－黄斑変性：AHS における加齢黄斑変性症 (AMD) に対する放射線影響に関する論文を投稿した。統計的に有意な放射線との関連は見られなかった (図 2)。

### 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・長崎両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 年まで完了した。両県における医療記録採録による症例収集は、広島は 2011 年まで、長崎は 2013 年までが完了し、それ以降の症例の採録を現在実施中である。
- 病理学調査：放影研のホルマリン固定パラフィン包埋組織に索引を付けたデータベースを将来の試料活用を見据えて構築中である。広島・長崎のより多くの地元病院とともに、手術で摘出した原爆被爆者の試料を保存するシステム化を組織的に行っている。これらの活動は放影研の生物試料センターとの共同で行われている。
- 成人健康調査 (AHS) の健診：AHS の原爆被爆者を対象とする 2 年ごとの健診は現在、28 周期目を実施中である。放影研が将来の調査において血液および尿を使用することに対して、ゲノム以外の調査に関しては約 98%、ゲノム調査に関しては 91% の受診者からインフォームドコンセントを取得している。
- 原爆被爆者の子供の健診：原爆被爆者の子ども ( $F_1$ ) の 2 回目の健診を基本的に完了した。1 回目の健診に参加した人の約 83% が 2 回目の健診にも参加しており、高い受診率を維持している。1 万人を超える対象者が受診した。
- 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、更なる解析を実施中である。
- 研究データの文書化：研究結果の発表前に、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。また、データの統合化を図り研究員がデータにアクセスしやすくするために過去および最近のデータ変数の検索性を改善する方法について検討している。
- 生物試料センター：2015 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。具体的



には、1) ロボット式フリーザー（-80℃ BioStore II）の設置準備、2) 保存予定生物試料に関する記述および情報の収集、3) 関連するデータベースシステムの構築準備、4) 生物試料の使用システムの計画立案などである。

## (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

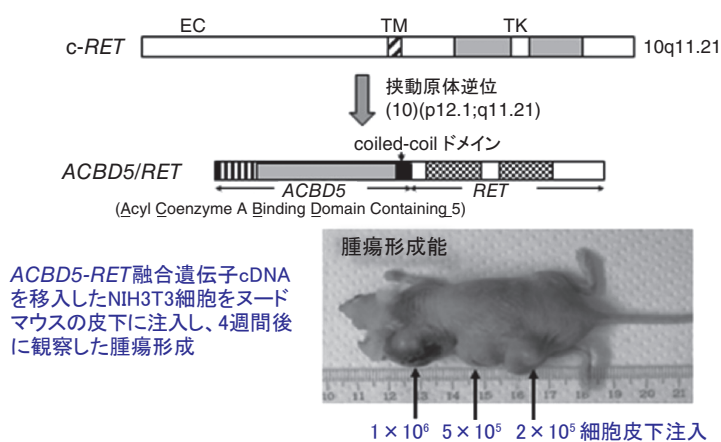
放射線の健康影響の根底にある生物学的機序を理解することによって、低線量リスクなどの評価の精度を増すことができ、疾患の予防や治療に関する手がかりを提供することが可能となる。放射線の健康影響の生物学的機序に関する幾つかの調査については、既に様々な種類の疾患に関する上記の項で要約した。それ以外の研究について以下に述べる。

- 放射線とエピジェネティックながん発症機序：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）を評価するために試行調査を実施している。広島大学およびフレッド・ハッチンソン・がん研究センター（米国ワシントン州）と共同で、RNA の塩基配列決定によりトランスクリプトミクス遺伝子発現を調べる適切なバイオインフォマティクスの方法を構築するための試行調査を開始した。遺伝子発現の相違と放射線被曝との関連に取り組むためにこの技術を使用する。
- 胎内放射線照射に関する細胞遺伝学調査：胎仔時に放射線照射されたラットの乳腺上皮細胞では染色体の転座が

誘発されたが、胎仔のリンパ球では誘発されなかった（中野ら、*Radiat Res* 2014; 181(2):172-6）。この結果は、原爆胎内被爆者で組織に依存して悪性腫瘍が誘発されているという結果と類似している。また、胎仔時に放射線照射を受けたマウスの甲状腺細胞の転座頻度は、放射線照射時の胎仔の発達段階により変化した。これは、幹細胞がニッチに固定される時期が、組織別放射線感受性と胎児発達段階との関係に関連する可能性があることを示唆している。

- メタボロミクスと循環器疾患：血中代謝産物に対する放射線の影響および、それがいかに循環器疾患に影響するかに関する機序をより深く理解するため、脳卒中を発症しやすいラットの血液を用いてメタボローム解析を行う試行調査を実施している。試行調査は、放射線を照射されたラットと非照射のラットを区別する信頼できるメタボロームパターンの検出を試みる。その目的は、続いて実施するより規模の大きい調査において、放射線に関連する高血圧や脳卒中を助長するメタボロミックパターン・経路を調べることである。
- 放射線とがん発生の機序：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（図 3）、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



(Hamatani et al., *Oncol Rep* 2014; 32:1809-14)

図 3. 高線量放射線（1.8 Gy）に被曝した原爆被爆者の甲状腺がんにおける新規 *RET* 再配列（*ACBD5/RET*）*RET* 遺伝子の特異的变化が高線量に被曝した原爆被爆者における甲状腺がんの発生に関与していることを示す証拠：遺伝子変化がマウスでもがんの原因として認められた。

どちらも放射線により損なわれることが示唆されている。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（GM-CSF および IL-4 など）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およびその機能的関連性について解析中である。
- 放射線の免疫学的影響の機序：免疫系に対する長期にわたる放射線影響を調べることを目的として、ヒト循環造血前駆細胞（HPC）の機能を評価するマイクロアッセイシステムを構築した。所内ボランティアの血液試料を用いた調査では、HPC の樹状細胞と T 細胞の分化能の間に連携があることを示した（京泉ら、*J Immunol* 2014; 192:5749–60）。樹状細胞は免疫防御を始動させ、T 細胞が作動させる。
- T 細胞プロファイルと肥満：新しく産生される（「ナイーブ」）T 細胞の減少が肥満度指数（BMI）値および炎症の増加と有意に関係しており（図 4）、炎症の亢進を伴う肥満がヒト T 細胞免疫系の加齢に関与している可能性が示唆された（吉田ら、*PLoS One* 2014; 9:e91985d）。
- テロメア：細胞老化の指標である DNA テロメア長の短縮もがんやその他の慢性疾患を発症するリスクを与えるかもしれない。横断調査では、線量が <5 mGy の被爆者に比べて >700 mGy の若年被爆者の白血球テロメア長は有意に短かった。

## 2. 被爆者の子ども（F<sub>1</sub>）の健康に関する調査研究事業

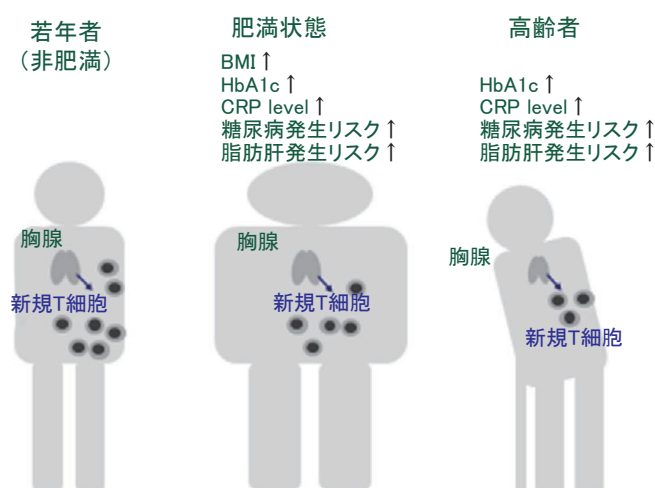
### (1) F<sub>1</sub> 死亡率調査と F<sub>1</sub> 臨床調査

- F<sub>1</sub> 疫学コホート調査：長期にわたり実施されている F<sub>1</sub> コホート調査では、成人期発症の疾患頻度により評価する放射線被曝の遺伝的影響に関する重要な課題に取り組んでいる。この問題に関するデータを有する唯一の調査であるため、世界に類を見ないデータが得られている。77,000 人の F<sub>1</sub> から成る疫学コホートにおけるがんおよびがん以外の疾患による死亡リスクについて、期間を 2009 年まで 14 年間更新した論文を所内審査に提出した。がんまたはがん以外の疾患による死亡率のいずれについても、父親および母親の生殖腺個人線量に関連する有意な増加は観察されなかったが、この集団はまだ比較的若く、追跡調査を継続する必要がある。

### (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、最新技術を使った継世代的遺伝影響を調査している。

- 組換えマウスモデル：持続的突然変異効果を調べるための代替法は有益である。生体内で放射線に誘発された体細胞と生殖細胞の突然変異を検出するために組換えマウスモデル（HPRT-dup-GFP マウス）を新たに構築し、当該モデルの構築および特徴について記した論文を投稿した。突然変異を起こしたがん関連遺伝子や腫瘍抑制遺伝子と放射線被曝との関係を検討することを目的に、放射



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

図 4. 高齢の原爆被爆者における肥満指標と胸腺 T 細胞産生レベルの負の関連  
防御に関与するナイーブ T 細胞の胸腺産生レベルは加齢や肥満とともに減少する。（BMI は肥満度指数、HbA1c は血漿グルコース濃度指数、CRP は血管炎症指数）

線障害（非相同末端結合を伴う）と関係する突然変異を示し、種々の遺伝子に適用できる GFP（変異緑色蛍光蛋白質）コンストラクトを作成中である。低線量放射線の遺伝影響について新たな洞察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：本調査は、比較ゲノムハイブリダイゼーション（CGH）法に基づきマウスゲノム当たり 210 万個のプロープを用いて、放射線に被曝した親から産まれた子どもにおける新規ゲノム欠失／重複を調べている。そのような欠失や重複の頻度に対する放射線の遺伝影響を示す証拠は見られていないが、いくつかの突然変異の切断点の配列において、放射線の影響と思われる痕跡が被曝群で見られた。放射線照射した未成熟卵母細胞に由来する F<sub>1</sub> ラットの DNA 二次元電気泳動法による解析に基づく別の調査では、遺伝的変異リスクは見られていない（浅川ら、*Radiat Res* 2014; 182:430-4）。
- 高密度マイクロアレイ CGH 解析による原爆被爆者の子どもの遺伝調査：140 万個のプロープを配置させたマイクロアレイを用いて、父-母-子どもを一組として得た DNA の CGH 解析を 688 人の DNA 試料について完了し、親の放射線被曝に関連したゲノム DNA の欠失や重複を検出した。現在、見つかった候補突然変異を PCR により分子学的に検証している。複数のパイオインフォマティクス法を用いた結果を比較する。
- 一塩基バリエーション（SNV）および小さな挿入欠失（インデル）の検出：新規 DNA 塩基置換（SNV/インデル）に関する試行調査を次世代シーケンシングにより実施している。これまでの技術では、このように小さくても潜在的に重要な突然変異は検出できなかった。本調査では、放射線を照射したヒトの細胞株または放射線照射を受けた雌のマウスから産まれた F<sub>1</sub> マウスの DNA の全ゲノム配列を決定する。

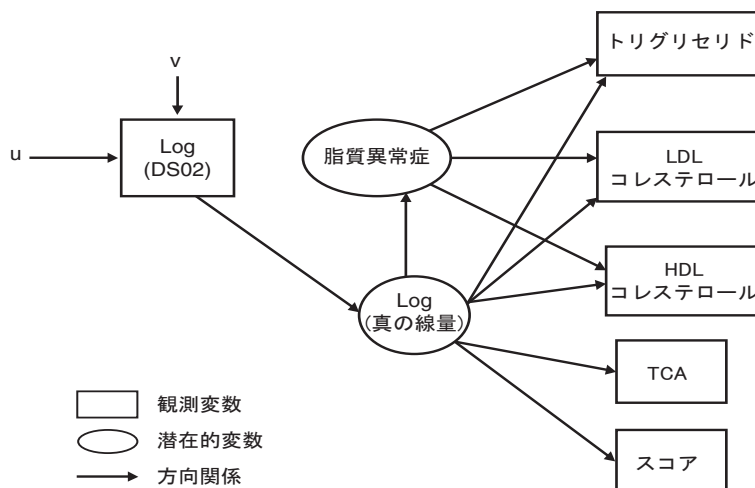
### 3. 原子爆弾の個人別線量とその影響を明らかにするための調査研究事業

#### (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：正確な地図の作成作業および LSS 対象者に関する被爆位置情報と建物による遮蔽データを補正する作業が完了した。LSS 対象者や胎内被爆者および F<sub>1</sub> コホートの親の原本記録を見直して被爆位置を確認し、地理的補正を施した地図上で正確な被爆位置を示した。仰角および地形による遮蔽につ

いて大幅にモデルを改良し、上記対象者に適用した。以上の補正をしても平均リスク推定値にほとんど差はないが、不確実性が減り、線量計算への信頼が高まることが予備解析により示唆された。

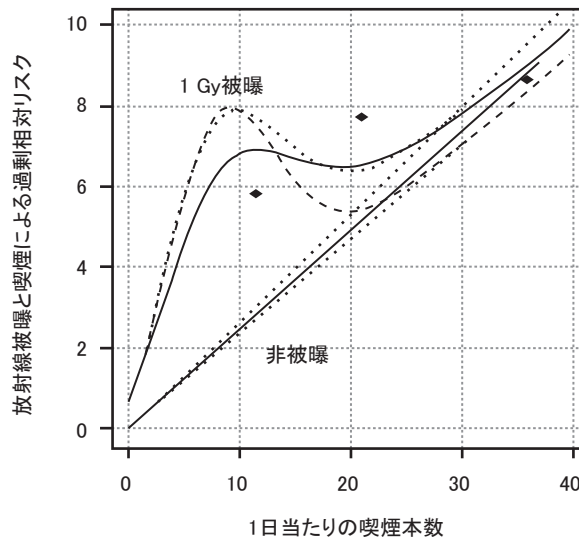
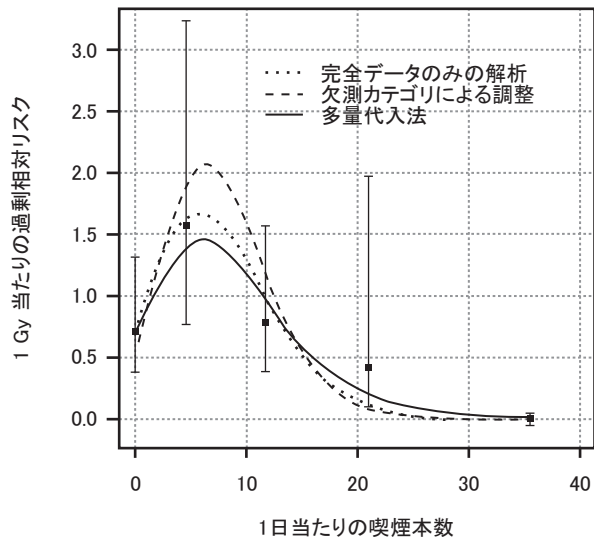
- 中性子の生物学的効果比（RBE）：原爆の中性子線量の影響はリスク評価において引き続き興味深い問題である。放射線生物学実験データに基づいた時に、原爆リスクを推定する際の中性子について可変（線量依存）型の生物学的効果比（RBE）係数を計算するための正しい方法を説明し、放影研データに直接的に基づく原爆中性子の RBE には本質的な不確実性があることを示す論文を発表した（Cullings ら、*Radiat Res* 2014; 182:587-98）。
- 降下物への曝露：（「黒い雨」に含まれる）放射性降下物への曝露については、放影研のデータはあまり具体的ではない。しかし降下物に対する地元の関心は、福島原発事故後は特に高いため、観察された健康影響が黒い雨への曝露によって説明できるか否かを究明する目的で、これまで幾つかの解析を実施し、論文を発表した（坂田ら、*Radiat Res* 2014; 182:599-606）。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がん以外の疾患による死亡リスク、および固形がんと白血病による死亡と罹患リスクを比較したところ、回答に基づく放射性降下物への曝露との明確な関連は見られなかった（23 ページの図を参照）。降下物を含む雨への曝露と質問票の回答の急性症状（脱毛など）には関連があるという主張があり、それを検討するために解析を行い、論文を投稿した。
- 線量の不確実性：線量の不確実性の統計モデル化、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（図 5）、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。今年、論文 1 本が発表され（Tekwe ら、*Stat Med* 2014; 33:4469-81）、更に 2 本の論文を投稿した。
- 臓器線量推定：年齢と性別に従い空中線量から原爆放射線の臓器線量を推定するために現在用いられているモデルは 1980 年代初めに開発されたが、より洗練された方法やコンピュータ化された「ファントム」が現在では利用可能である。正確度を高めた臓器線量および胎児線量を計算するため、DS02 とともに用いる計算ファントムを新たに開発するための専門家ワーキンググループを設立しようとしている。



(Tekwe et al., *Statist Med* 2014; 33:4469–81)

図5. 脂質異常症の多変数指標に関して DS02 線量推定とともに生物学的線量測定を用いる統計的方法

脂質異常症に関して生物学的線量測定データを用いた線量不確実性の減少：物理学的線量推定（DS02）、染色体異常（TCA）および放射線急性症状スコア（Score）を用いて、観測不可能な「真の」線量の推定値を改良し、「脂質異常症」（トリグリセリドやコレステロールのサブタイプの測定値に基づく）など潜在変数の構図に関連付けることができる。適切な統計手法を用いて複数の変数を組み合わせることにより、放射線と疾患・症候群の関連を更に正確に推定できる。



(Furukawa et al., *Stat Methods Med Res* 2014)

図6. 肺がんに対する喫煙と放射線リスクを推定する際に欠測喫煙データを扱うために改良した統計手法

左図：（喫煙習慣が同じだが被爆していない人と比較した）1 Gyにおける肺がんの放射線に関連した過剰相対リスク（ERR）。  
右図：（被爆していない非喫煙者と比較した）喫煙と1 Gyの線量を合わせた過剰相対リスク。データが完全に揃っている人のみ、欠測データについて指標変数が付されている全員、および欠測データについて多重代入法を適用した場合について推定値を示す。1日の喫煙本数とリスクとの関係を図示する。右図では、直線は非被爆の場合の喫煙強度についてERRを示し、曲線は1 Gyに被爆した人についてERRを示す。（左図の95%信頼区間とともに示す）点は放射線と喫煙強度別カテゴリーの組み合わせに基づく。全ての推定値は、喫煙を20歳で始めた場合の70歳時の男女平均リスクである。データが欠測している場合、多重代入法により放射線のリスク量の推定値は改善する傾向がある。



## (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手法を開発している。新たな手法は、これまでの手法に比べて融通性が高く、事前の仮定への依存度が少ない。また低線量における不確実性の推定がより現実的である。
- 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サンプリング・デザインおよび症例－サブコホート・サンプリング・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。
- 欠測値を含むデータ解析：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対象者の一部で不完全または欠測）をモデル化し、他のリスク因子や肺以外のがん部位に応用するため、多重代入法やその他の方法を検討している。放影研の複雑なデータセットに関わる問題に対処する新たな多重代入法に関する論文を発表した（古川ら、*Stat Methods Med Res* 2014）。（図6）

## 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の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、リンパ組織、子宮、軟部組織・骨）を実施中である。数年にわたりこの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。また、固形がんの罹患率に関する新たな解析においても広く協力している。

- 放影研に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・統計学領域の共同研究で、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20、欧州19、およびアジア5の研究機関と共同研究を実施しており、国内37機関の研究者とも共同研究をしている。放影研のすべての研究部がこのような共同研究に従事しており、引き続き推進していく。また、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、2015年度以降も新たな共同研究が始まると思われる。