

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) と被爆二世 (被爆者の子ども) 臨床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種々の健康転帰に関する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集団はあらゆる被爆時年齢の原爆被爆者で構成される寿命調査 (LSS) 集団の副次集団であり、胎内被爆者も含まれている。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、放影研の様々な研究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



長崎臨床研究部研究員。(前列左から) 世羅至子、飛田あゆみ、(後列左から) 春田大輔、今泉美彩

から血清が、1990年から血液細胞が、また1999年からは尿が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する、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態との



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

関連性を究明する、また、3) 健診を通じて得られた保存生物試料ならびに臨床的、生理学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。

現在までに2年に1度、27周期行われた健診から得られた膨大な量の臨床データが蓄積された結果、AHSの重要性はますます増大している。心血管疾患、副甲状腺機能亢進症、甲状腺疾患、慢性B型肝炎ウイルス感染、白内障などに加え、循環器系の炎症などの不顕性のリスク指標や状態など、がん以外の疾患の罹病率における低線量から中等度の放射線量に関連した増加を示す可能な限り最も有力な証拠がデータにより示されている。

臨床研究部は10年以上前に被爆二世臨床調査の健診プログラムを開始した。被爆二世臨床調査は、多遺伝子、多因子疾患 (糖尿病、本態性高血圧、冠動脈心疾患、脳卒中など) 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、被爆二世集団の年齢が若く (当時の平均年齢約49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た。現在は、縦断調査の1周期目の健診を実施中である。



長崎臨床研究部臨床検査科に導入された生化学自動分析装置。この装置を使って、受診者の血清から、肝機能や腎機能に関する酵素、糖、脂質などを一括測定している。従来使用してきた機種と比べて試薬の量が少なくてすむため、ランニングコストが安くなった。また、機器の作動に不具合があった場合の原因調査が充実している。更に、代理店が長崎にあるため、メンテナンスや修理への対応が迅速になった。

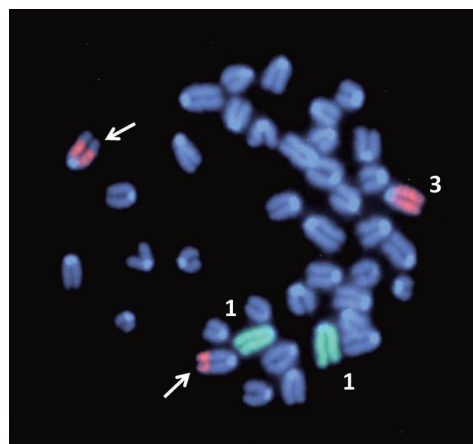
遺伝学部

遺伝学部には、細胞遺伝学研究室と遺伝生化学研究室の二つの研究室がある。細胞遺伝学研究室は、体細胞突然変異と生物学的線量推定に主眼を置き、遺伝生化学研究室は、F₁世代の遺伝的変異に焦点を当てている。

細胞遺伝学研究室では、安定型染色体異常（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。FISH法を用いた調査結果では、以前ギムザ法を用いた調査で見られたように、物理線量に対して個々の転座頻度が広範囲に点在していることが示されたが、もう一つの独立した生物学的線量推定法である歯のエナメル質を用いる電子スピン共鳴（ESR）法に対しては、バラつきが幾らか少ないことが示された。このような生物学的線量推定データにより、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、がんリスク推定に際して重要な情報になると期待している。現在、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要因の調査を継続するとともに、胎内照射したマウスの甲状腺細胞を用いた細胞遺伝学調査を行い、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、分子学的調査のために被爆者の家族（母、父、子）から血液試料を収集してEpstein-Barrウイルス（EBV）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。これまでに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、ならびにゲノム当たり約1,000-2,500個の遺伝子座における突然変異を検出する幾つかの調査を実施し

た。いずれの調査においても統計的に有意な親の放射線被曝による遺伝的影響は示唆されなかった。最近、ゲノム全体における比較的大きな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比較ゲノムハイブリダイゼーション（CGH）法を導入した。この方法は最初、動物モデルにおける放射線の継世代的影響を推定するために使用され、現在は原爆被爆者の子どもの調査に用いられている。また、より小さい変異を検出することのできる次世代シーケンシング技術を用いた全ゲノム配列決定に基づく遺伝調査も開始している。



胎児期にX線照射したマウス甲状腺細胞に生じる転座頻度を蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）法により調べた。1番染色体と3番染色体をそれぞれFITC（緑）とCy3（赤）で着色し、それ以外の染色体をDAPI（青）で対比染色した。転座は2色に染まる染色体として検出される（矢印）。マウス染色体の研究にFISH法を導入することにより、多くの分裂中期像を得ることが難しい甲状腺などの組織の初期培養においても、転座頻度を迅速かつ正確に調べることができるようになった。



遺伝学部研究員。（前列左から）野田朝男、中村 典（遺伝学部顧問）、児玉喜明、佐藤康成、小平美江子、（後列左から）浅川順一、日高征幸、関原和正（臨時）、濱崎幹也、平井裕子

放射線生物学／分子疫学部

放射線生物学／分子疫学部は1)放射線と免疫学的影響、および2)放射線とがん、という二つの研究テーマに焦点を当てている。免疫学的影響の研究は免疫生物学調査と免疫ゲノム調査の二つの方法で行っており、前者は主に原爆被爆者における免疫細胞の数と機能の特性、後者は主に遺伝的変異の個人差について調べている。

免疫生物学調査は、「放射線が免疫減衰を促進し、その結果、原爆被爆者において慢性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。放射線に誘発された免疫機能障害の機序を理解するために、関与が考えられる免疫細胞と臓器（胸腺など）の放射線に関連した変化を調査中である。インフルエンザワクチン反応に対する過去の放射線被曝の影響を直接健康に関連する結果指標として評価している。また、放射線と疾患の関連における免疫能の役割を解明する鍵として原爆被爆者における免疫学的状態や炎症状態の評価を目的とした総合的評価システムを作成している。

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。蓄積された免疫学的データを用いる表現型－遺伝子型関連解析から得られた結果により、原爆被爆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。

がんの調査は、被爆者における放射線被曝とがん発生の間の機構的關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（LSS）集団における甲状腺がん、大腸がん、肺がんの発生における早期分子事象を解析している。また、放射線は特定の疾患のリスク増加につながるエピ

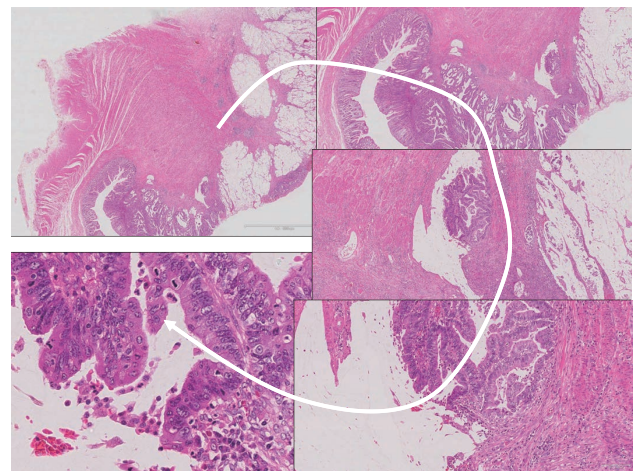


放射線生物学／分子疫学部研究員。(前列左から)中地 敬(放影研顧問)、林 奉権、楠 洋一郎、京泉誠之(NIAIDプロジェクト研究員)、濱谷清裕、(後列左から)丹羽保晴、吉田健吾、伊藤玲子、多賀正尊、胡 軼群、梶村順子

ジェネティックな変化、例えばDNA転写やメチル化における変化をもたらすかもしれないという仮説に基づいて、成人健康調査(AHS)対象者の正常血液細胞サブセットにおけるエピジェネティックな変化(すなわち、DNAの変化以外による遺伝機能の変異)の評価も開始している。



今年度、放射線生物学／分子疫学部を導入されたライカ社のヴァーチャルスライドシステムでは、スライドガラス上の染色した組織を高速でスキャンし、高画質デジタル画像としてパソコンモニターなどで観察できる。一度のスキャンで、 $\times 1 - \times 400$ の多数の画像を高解像かつハイコントラストで再生できる。



画像は、大腸がん標本の1例を $\times 1 - \times 400$ に連続的(時計回り)に拡大して観察できる様子を示している。被爆者の病理標本の詳細で迅速な組織学的解析が可能となる。

疫学部 (広島・長崎)

放影研は被爆者のデータに基づき放射線の健康への後影響を特徴付け、定量化することを目的としている。この目的の遂行には、疫学部が実施している寿命調査 (LSS) による原爆被爆者の追跡および胎内被爆者と被爆者の子ども (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、およびかなりの割合の被爆者が現在も居住する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。2009 年末現在、LSS 対象者の約 33% が生存しており、被爆時 10 歳未満だった人では 82% が生存している。また、胎内被爆者の 87% と F_1 集団の 89% が生存している。従って、これらの若年群の追跡を更に 20 年以上継続する必要があることは明らかである。放射線影響について疫学的証拠と生物学的機序との一貫性を調査し、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より正確に決定することが重要な目的である。

国際的なリスク評価機関は、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が、それはこれらのデータが、詳細に特徴が定義され、広範囲にわたる線量を持ったあらゆる年齢層の対象者から

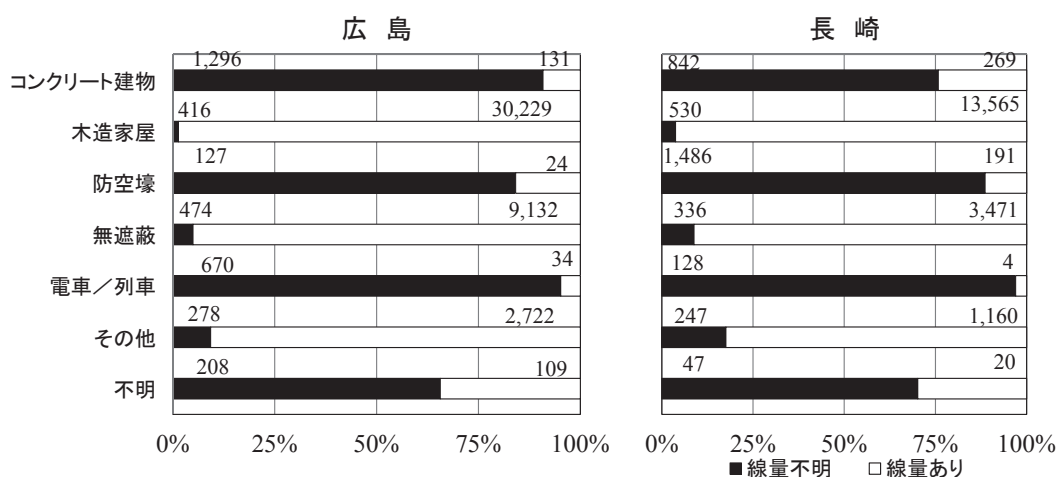


広島疫学部研究員。(前列左から) 坂田 律、小笹晃太郎、Eric J. Grant、清水由紀子 (非常勤研究員)、(後列左から) 定金敦子、杉山裕美、Caitlin M. Milder (研修生)、高橋郁乃 (兼務)



長崎疫学部研究員。(左から) 小笹晃太郎 (兼務)、早田みどり

寿命調査 (LSS) 対象者のうち近距離被爆者 (3 km 未満) での、1949 年放射線調査に基づく DS02 線量ありおよび不明者の割合と数



コンクリート建物や防空壕で被爆した人では、重遮蔽であったために線量不明者の割合が大きい。木造家屋や無遮蔽で被爆した人では、遮蔽に関する因子がより均一で推定可能なため線量不明者の割合が小さい。このデータは、99% 以上の近距離 LSS 対象者について、1950 年 10 月 1 日の LSS 追跡開始時に先立って被爆位置や基本的な遮蔽に関する情報が得られており、対象者が詳細な遮蔽に関する調査が行われた 1950-1963 年の間に死亡したことによって線量不明となったのではないことを示している。

(Ozasa K, Grant EJ, et al., *Am J Epidemiol* 2013; 177:569-73)

成る大規模コホートの疾患を質の高い方法で長期間追跡したデータであるという点で他に類を見ないためである。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、国連原子放射線影響科学委員会 (UNSCEAR) (2006、2013年)、国際放射線防護委員会 (ICRP) (2007、2012年)、米国学士院の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)をはじめ、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。放射線防護およびリスク評価界にとって特に重要とされている疫学部による近年の研究成果は、白血病、総固形がん、様々な固形がん部位の放射線量単位あたりのリスクの大きさ、線量反応曲線の形状や、性、被曝時年齢、被曝後経過時間、リスク時の年齢によるがんリスクの違い、影響修飾 (すなわち放射線影響は喫煙などの他のリスク因子による疾患リスクを相乗的に増加させるのか、あるいは相加的な増加に過ぎないのか)、放射線に起因する心血管および呼吸器疾患による死亡リスク、胎内被曝者の疾患リスク、被曝二世の疾患リスクに関するものである。

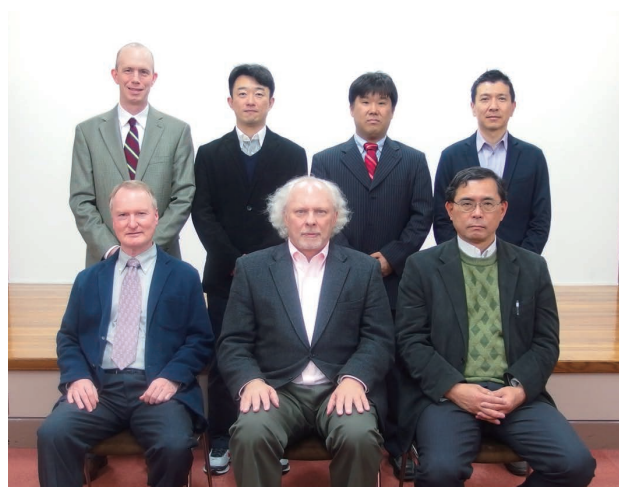
広島と長崎の質の高いがん罹患率データは、世界中のがん罹患データをまとめた「五大陸におけるがん罹患」(国際がん研究機関 [IARC]/国際がん登録協議会 [IACR])にも役立てられており、最も高い評価を受けている。小児がんに関するデータも「国際小児がん罹患、第3巻」(IARC/IACR)に掲載されている。

統計部

統計部は、これまで放影研の放射線リスク推定の研究プログラムにおける主要な調査において、解析方法の開発を主導してきたが、これらの解析方法は他の研究者たちにより他のコホートについての数多くの放射線調査にも利用されている。これには、放射線関連の過剰相対リスクや相加リスクを柔軟に推定し、様々な共変量に関する欠測データやがん・腫瘍登録対象地域からの文書化されていない転出による新規がん症例の不登録など、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に対処するためのツールや方法の開発が含まれている。

コホート全体について必要な共変量を測定できない場合に統計的検出力を最大にし、単位線量当たりの放射線リスクを修飾する変数や放射線被曝から研究対象の健康状態につながる因果経路上の中間段階である変数に関連する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ための特殊な方法も多く開発している。

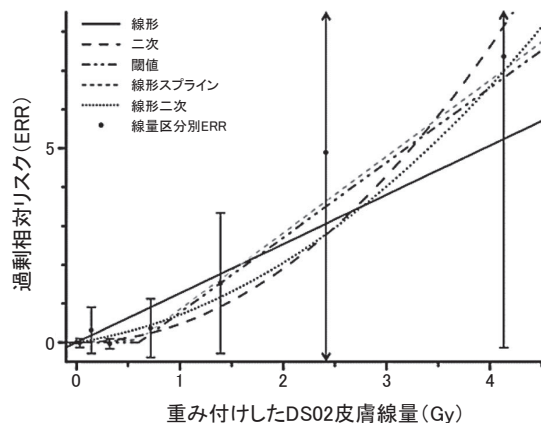
他の部とは異なり、統計部は研究の遂行に加えて他部への専門的助言も行っており、部職員の労力の大半を助言提供に充てている。調査のデザイン、解析および遂行において適切な統計的助言が非常に重要であることにかんがみ、統計部は調査デザインに初期段階で関与し、将来実施するかもしれない調査の統計的検出力を推定するなど、統計的助言の提供に積極的な姿勢を取っている。これは、「そのプロジェクトは提案されている研究課題をどの程度的確に検討できるのか」を評価する際に重要な情報であり、放影



統計部研究員。(前列左から) John B. Cologne、Harry M. Cullings、中島栄二、(後列左から) Reid D. Landes、三角宗近、Young Min Kim、古川恭治

研の使命に対するそのプロジェクトの価値を左右する。統計部の二つ目の主な責務は、すべての研究部の研究員らが収集したデータについて健全な統計解析を行うことである。

線量不確実性に関する研究を含めた線量推定における取り組みは、線量反応の評価のための個人線量情報が提供されるので、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ものである。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。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。



基底細胞癌に関する種々の過剰相対モデルの線量反応曲線（1958–1996年に診断された原爆被爆者）。モデルは、バックグラウンドパラメータとして性、診断期間、到達年齢、そして影響修飾として被爆時年齢を含む。95% Wald 信頼限界も示す。

(Sugiyama H et al., *Radiat Res* 2014; 181(5):531–9)

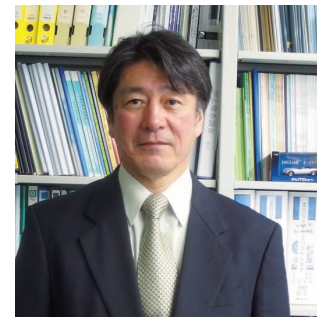
情報技術部

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、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（例えば、寿命調査 [LSS] 疫学研究、資源管理、成人健康調査 [AHS]、被爆二世疫学・臨床調査のためのデータベースなど）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、放影研の研究員が研究や管理目的で効果的かつ迅速に本質的な保存資料にアクセスできるような、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・ウィルス感染の防止、日本の個人情報保護法施行に伴う放影研における調査対象者データの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請への対処および論文検索への支援を担当している。資料係は歴史的保存資料の保管、検索付け、デジタル化および配布、そして放影研出版物の配付業務を担当している。

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、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、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、更に国際がん研究所の SEMI-NUC プロジェクト (セミパラチンスク核実験場近郊住民に対する前向きコホート研究に関する予備調査) での外部諮問委員会委員としての参加などが挙げられる。



情報技術部研究員 片山博昭

生物試料センター

ABCC および放影研は、ヒトの血液・尿・病理標本・歯などの様々な生物試料を保存してきたが、これら試料の保存方法や試料に関連する情報の管理は、これまで主に各研究部門に任されていた。今後、貴重な生物試料を長期にわたって良質な状態で保存し、これらを活用した研究を一層推進するためには、生物試料の集中管理と試料情報のデータベース化が必須である。2013年4月、この作業に着手するための生物試料センター(以下、センター)が発足した。センターの目的は、原爆被爆者とその子ども(一部は配偶者)から提供された貴重な試料を一元的に管理し、品質を保つための適切な保管および有効な活用を図ることで、これにより、原爆被爆者とその子どもの疾患や、生物学的・分子学的変化に及ぼす放射線影響の解明に貢献することにある。これを達成するために、これまで各部で保存していた試料と情報をセンターへ一括移管し、今後新たに収集される試料は、新規にマニュアル化した方法で処理して保管する。併せて、試料情報を放影研データベース内に格納し、一元的に管理することとした。

広島研究所 G 棟には現在、超低温冷凍庫 59 台、液体窒素タンク 26 台が設置されているが、この台数で試料保管が賄えるのは 2013 年度末までという予測の下、保管スペース確保が最優先課題となり、センターの初年度(2013 年度)の業務として、G 棟一部の改修、電気・配管工事が行われ、2014 年 3 月末までに完了した。なお、このスペース不足の抜本的解決方法として、現時点で 71 万本ある試料および将来の保存試料増加分への対応と、保存試料の効率的な入出庫と管理が可能となる超低温自動検体搬送保冷庫の導入を計画している。また、管理情報のデータベース化、試料保存調製過程の新たなクリーンベンチの設置など環境整備に努めたほか、生物試料における広島・長崎両研究所

での統一した品質管理マニュアルの作成や、採血から血液分注までの統一した方法の確立を行った。災害等の不慮の事態に対するために、保存試料を格納するすべての超低温冷凍庫に温度監視・通報システムを導入し、バックアップ電源体制を強化した。また、危機管理対策の一つとして同一試料を広島と長崎に分けて保存することを進めている。次年度(2014 年度)は、センターの本格稼働を目指し、生物試料センター準備室・実験室・事務室・倉庫を確保するため、G 棟 1 階の改修工事が計画されている。



生物試料センター研究員。(左から)今泉美彩、児玉和紀、林 奉権

放射性同位元素使用施設

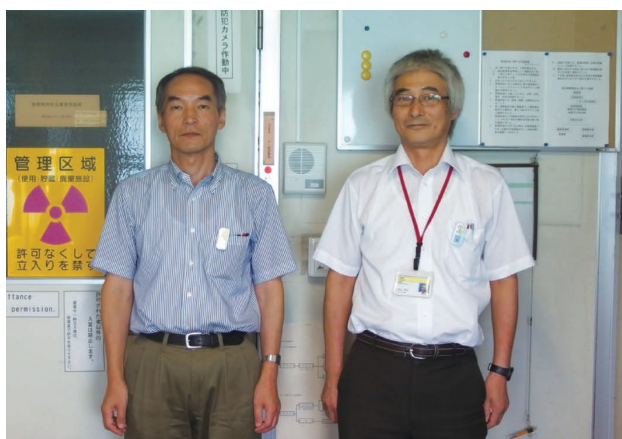
放射性同位元素（RI）使用施設は、液体放射性同位元素を用いて放射線の体細胞または生殖細胞に及ぼす影響を調べる実験室である。 ^{32}P 、 ^3H 、 ^{51}Cr 、 ^{125}I など7種の核種が許可されている。最近では、 ^{32}P を使用したDNA解析が最も頻繁に行われている。

研究部門の共同使用施設として、遺伝学部5名および放射線生物学／分子疫学部10名が当施設を利用するために放射線業務従事者として登録されており、これらの従事者には年1回の教育訓練と年2回の健康診断が実施されている。施設の安全管理は2名の担当者により行われている。

当施設は施設の安全管理に関して法令を遵守している。監督官庁である原子力規制委員会からの通達を受けて、当施設に不備な点がないかを検討し、施設の運営改善に努めている。



液体シンチレーションカウンター（LSC-7200、日立アロカメディカル）。この装置は、主にβ線放出核種で標識した化合物の細胞や遺伝子への取り込み実験と代謝・トレーサ実験で、放射能数量の測定に用いられる。シンチレーターに試料を混ぜることで効率よく測定でき、RI施設内の通常の汚染検査（放射能のモニタリング）など低放射能数量や、低エネルギーβ線放出核種の測定に効果的である。



放射性同位元素使用施設スタッフ。(左から) 野田朝男、米山勇治