

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年から血清が、1990年からは血液細胞が、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し、2) 生理学的または生化学的異常における放射線の影



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、(円内) 桂田英知

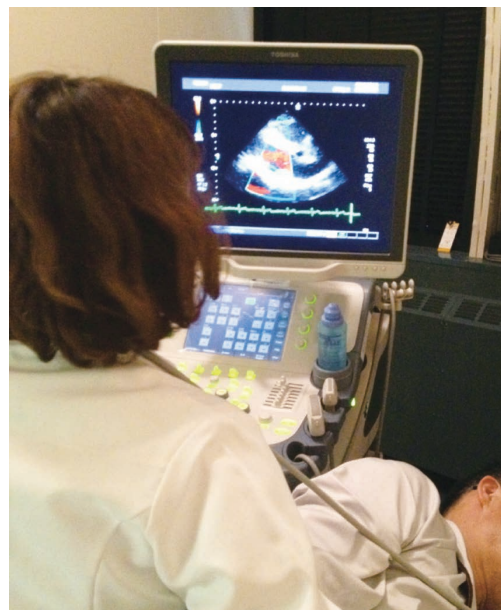


長崎臨床研究部研究員。(左から) 今泉美彩、赤星正純、飛田あゆみ、世羅至子

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、生理学的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。

現在までに合計27周期行われた健診から得られた膨大な量の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、脳卒中、副甲状腺機能亢進症、甲状腺疾患、子宮筋腫、慢性肝疾患、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、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、2周期目の健診を実施中である。



心臓超音波検査は心電図検査に次いで、心臓病の診断や評価のために一般的に行われる非侵襲的な検査の一つである。超音波の性質を利用して収集されたデータに情報処理を行うことによって、心臓の大きさや形について観察できるだけでなく、心臓内の血流速度や圧勾配、心臓組織の動きを定量的に評価することができる。

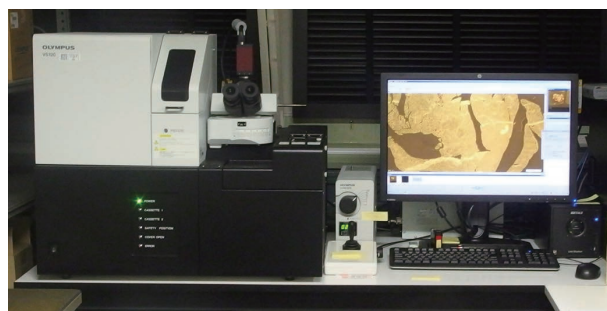
遺伝学部

遺伝学部には、細胞遺伝学研究室と遺伝生化学研究室という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を示した。生物学的線量推定に用いられているもう一つの方法は、歯のエナメル質を用いる電子スピン共鳴（ESR）法である。FISH法のデータとESR法のデータは互いにかなりよく一致していることが現在分かっている。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開始し、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可能な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曝者の家族（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。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

における突然変異を検出する幾つかの調査を実施した（二次元ゲル電気泳動による一人当たり約1,000個の遺伝子座およびBACアレイによる一人当たり約2,500個の遺伝子座）。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比較ゲノムハイブリダイゼーション（CGH）マイクロアレイ法を導入した。現在は、被曝二世における放射線の継代的影響を推定するために、ヒトの放射線被曝の実験モデルとして放射線照射したオスマウスとメスラットに由来する子孫にこの方法を使用している。また、次世代シーケンサー技術を用いた全ゲノム配列決定に基づく遺伝調査が実施できるか検討しているところである。



オリンパスバーチャルスライドシステム VS120。組織切片スライド標本のデジタル画像としての取り込みと、画像解析を全自動化する目的で導入された。本システムでは一度に100枚のスライド（300組織片）のスキャンおよび解析が可能である。当研究所で樹立された、突然変異細胞が緑色蛍光を呈するマウスを用いた放射線の遺伝的影響測定実験に用いられる。



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、小平美江子、（後列左から）佐藤康成、浅川順一、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「免疫学」と「腫瘍学」という二つの研究テーマに焦点を当て、種々の一般的ながんやその他の疾患発症が放射線に関連して増加する背景にある機序の解明を目指している。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の免疫学的特性、後者は主に遺伝的変異の個人差について調べている。腫瘍学調査では、放射線に関連するがんの早期分子事象を解析し、これらのがんを選択的に発生する発がん経路を見つけようとしている。

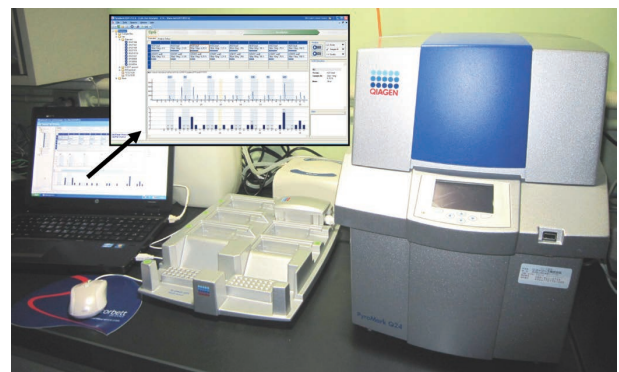
免疫生物学調査は、「放射線が免疫減衰を促進し、その結果、原爆被爆者において慢性疾患のリスクを上昇させる場合がある」という仮説の下に行われている。放射線に誘発された免疫機能障害の機序を理解するために、関与が考えられる免疫細胞（リンパ球、造血幹細胞、樹状細胞など）と臓器（胸腺など）の放射線に関連した変化を調査中である。インフルエンザワクチン反応への放射線の影響を直接健康に関連する結果指標として評価している。また、放射線と疾患の関連における免疫能の役割を推定するために原爆被爆者における免疫学的状態や炎症状態の評価を目的とした総合的評価システムを作成している。

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。



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)、Evan B. Double (主席研究員)、楠 洋一郎、林 奉権、今井一枝、(後列左から) 梶村順子、伊藤玲子、吉田健吾、京泉誠之 (NIAID プロジェクト研究員)、濱谷清裕、多賀正尊、(円内左から) 高橋規郎 (副理事長室付顧問)、丹羽保晴

腫瘍学調査は、被爆者における放射線被曝とがん発生の間の機構の関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ジェネティックな変化をもたらすかもしれないという仮説に基づき、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) の評価も始めようとしている。



パイロシーケンサー。この装置での CpG 部位のメチル化状態の解析をパイロシーケンス法と言う。パイロシーケンス法ではプライマーから約 30 塩基対の範囲内で複数の CpG 部位のメチル化レベルを定量的に解析することが可能である。

疫学部 (広島・長崎)

放射線被曝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) による原爆被曝者の追跡、および胎内被曝者と被曝者の子ども (F₁) 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曝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。2008 年末現在、LSS 対象者の約 36% が生存しており、被曝時 10 歳未満だった人では 84% が生存している。また、胎内被曝者の 88% と F₁ 集団の 90% が生存している。従って、これらの若年群の追跡を更に 20 年以上継続することが極めて重要である。放射線影響について疫学的証拠と生物学的機序の間に一貫性を確立することが重要である。また、放射

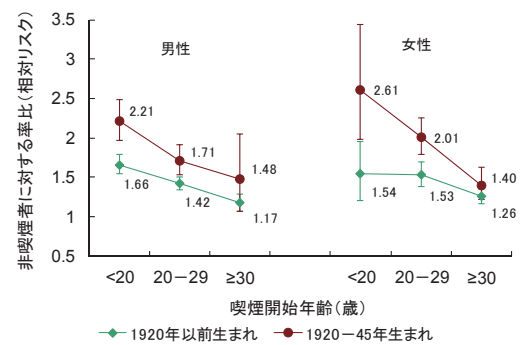


広島疫学部研究員。(前列左から) 坂田 律、小笹晃太郎、Eric J. Grant、清水由紀子 (非常勤研究員)、(後列左から) 定金敦子、杉山裕美、高橋郁乃 (兼務)



長崎疫学部研究員。(左から) 小笹晃太郎 (兼務)、早田みどり

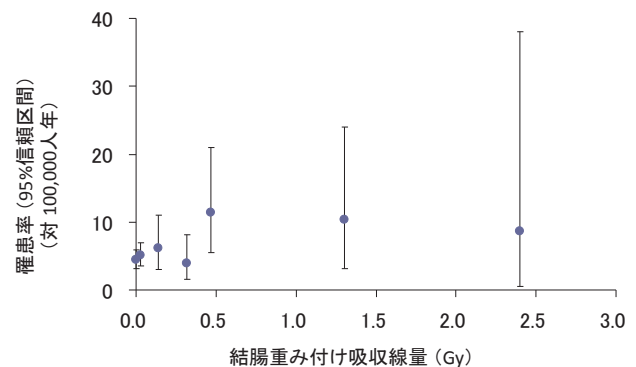
性、出生年、喫煙開始年齢ごとの、非喫煙者に対する喫煙者の総死亡の相対リスク



1920-45年に生まれた喫煙者は1920年以前に生まれた喫煙者に比べて、男女ともに、喫煙による総死亡のリスクが、どの喫煙開始年齢においても高い。その差は喫煙開始年齢が若いほど大きい。男女、両出生年群ともに喫煙開始年齢が高いほど喫煙によるリスクは小さい。

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

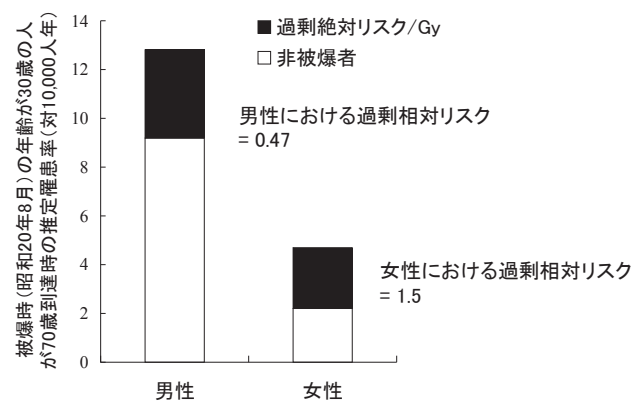
結腸線量ごとの年齢および出生年で調整した軟部組織肉腫罹患率



結腸重み付け吸収線量 (中性子線×10+ガンマ線) のカテゴリごとの軟部組織肉腫の罹患率および95%信頼区間。図示線量は各カテゴリ (<0.005、0.005-0.1、0.1-0.2、0.2-0.5、0.5-1、1-2、>2 Gy) の観察人年による重み付け平均値である。

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

尿路上皮癌罹患の過剰相対リスクおよび過剰絶対リスク (1958-2001)



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

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正確に決定することも非常に重要である。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。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 年)、国際放射線防護委員会 (ICRP) (2007 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、他の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。

一部のがんのみが致死性であることから、上記のコホートに発生するがんの放射線リスクの評価には、質の高いがん罹患率データが必要不可欠である。このため、放影研は精力的に広島と長崎の腫瘍・組織登録を管理してきた。これらの登録データは、世界中のがん罹患データをまとめた「五大洲におけるがん罹患」(国際がん研究機関 [IARC]/国際がん登録協議会 [IACR])に長年収録されており、本書の最新版(第10版)で2003-2007年のデータが使用され、最も高い評価を受けている。1990-2007年の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)に掲載予定である。被爆者の外科切除組織の保存プログラムを広島と長崎の病院との共同で作成中である。放影研のすべての部門で利用されているこれらの試料は、放射線被曝に関連するがんの病因究明のために重要である。

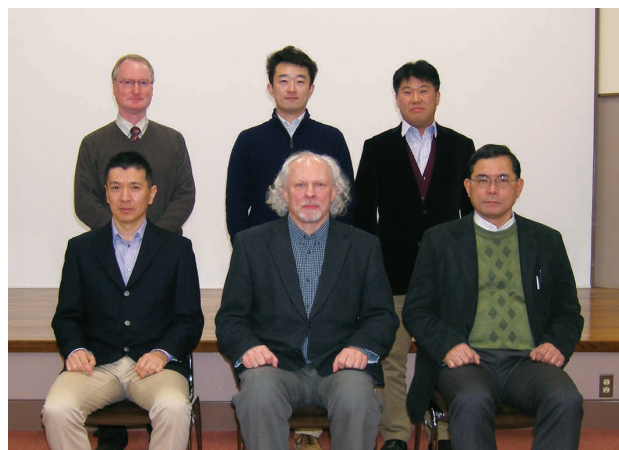
統計部

統計部は、これまで放影研のリスク推定研究プログラムにおける主要な調査において、解析方法の開発の主翼を担ってきた。これには、線量不確実性やがん・腫瘍登録対象地域からの文書化されていない転出などの、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対処のツールや方法の開発が含まれる。

効率を高め、影響修飾因子や中間因子などの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特殊な方法も多く開発している。最後に、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。

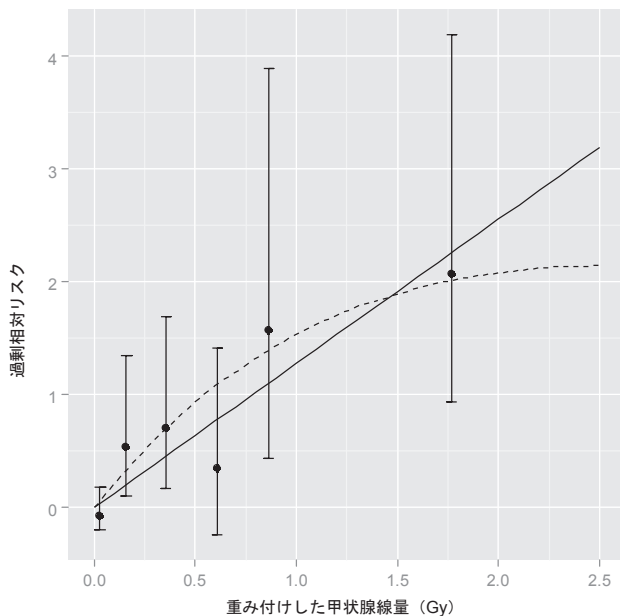
他の部とは異なり、統計部は研究の遂行に加えて、他部への専門的助言も行う。調査のデザイン、解析および遂行において適切な統計的助言が非常に重要であることにかんがみ、統計部は調査デザインに初期段階で関与するなど統計的助言提供に積極的な姿勢を取っており、統計部職員の労力の大半を助言提供に充てている。

線量不確実性に関する研究を含む線量推定における取り組みは、線量反応測定値の分母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。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。他の分野では、助言提供と研究に関し、検討されている調査の調査デ



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

ザインおよび統計的検出力に関する情報を提供している。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、放影研の使命に対するそのプロジェクトの価値を左右する。



寿命調査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過剰相対リスク (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。点は線量区分における ERR のノンパラメトリック推定値であり、95% 信頼区間を有している。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。

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 (疫学研究用データベース、資源管理用データベース、成人健康調査 [AHS] 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、放影研の研究者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に、技術的に進んだ方法で管理されている。研究者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に、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・ウイルス感染の防止、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、そして放影研研究者からの論文複写の要求への対処を担当しており、このような業務への要求が急速に増えている。資料係は歴史的保存資料の保管、検索付けおよびデジタル化、そして放影研出版物の配付と出版物に関連する請求書処理を担当している。近年、外部からの ABCC-放影研関連の歴史的資料の請求数は増加しているが、常勤職員 1 人、臨時職員 1 人のわずか 2 人で上記の業務に対応しており、絶対的な職員数の不足は歴史資料の整理、保管、データベース化を進める上で大きな支障となっている。

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



情報技術部研究員 片山博昭
(情報技術部長)

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 Project（セミパラチンスク核実験場近郊住民に対する将来的な集団調査に関する予備調査）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。