

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1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、健診を通じて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



Xcelera (エクセセラ): 心臓超音波検査画像の解析ソフトウェア。Xceleraは、心臓・血管検査画像を管理し、解析を行うシステムである。成人健康調査集団における心臓超音波検査を用いた心臓病の研究において、より信頼度の高い心臓の機能および構造の測定値を得るとともに、心筋拡張機能障害をより詳細に評価するために導入された。心臓超音波検査で得られる画像は、Xceleraに搭載されている定量評価ソフトウェアによって解析され、心臓機能に関する指標がデータベース化される。

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の最も有力な証拠が、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、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 (当時の平均年齢は約49歳)、疾患の好発年齢に達していなかったため、2010年11月から4年に1度の前向き追跡調査を行うコホートに転換させ、現在、2周期目の健診をほぼ完了した。



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



長崎臨床研究部研究員。(左から) 今泉美彩、飛田あゆみ、春田大輔

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、生物学的線量推定と放射線誘発による体細胞突然変異の機序に関する研究に主眼を置き、遺伝生化学研究室は、動物モデルおよび原爆被爆者の子ども（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）頻度の測定に以前は単一色の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。しかし FISH 法は、もうひと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、体細胞突然変異の調査にまで研究範囲を拡大している。具体的には、乳がんおよび皮膚がんに関する遺伝学的要因および胎内照射したマウスの甲状腺細胞に生じる細胞遺伝学的損傷について調査し、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ための研究を実施している。

遺伝生化学研究室は、被爆者の家族（母、父、子）に観察された遺伝的突然変異の頻度および性質について調査している。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、およびゲノム当たり約 1,000–2,500 個の遺伝子座における突然変異を検出するため、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 万個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。この方法はまず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、より小さな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および全エクソーム配列決定に基づく遺伝調査も開始している。



遺伝学部導入された DNA 断片化装置。コンピュータにより制御された高出力で安定した超音波により、高い再現性で DNA を目的とするサイズに断片化でき、必要とする DNA も少量である。次世代シーケンサーを使用した研究を行う際には、DNA の調製を行うために必須の装置である。



遺伝学部導入された 96 検体または 384 検体を一度に解析できるリアルタイム PCR 装置。他の手法により検出されたゲノム DNA におけるコピー数変異の検証や、次世代シーケンサーによる解析に必要な断片化されたゲノム DNA ライブラリーの正確な定量など、様々な用途に用いられている。



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

放射線生物学／分子疫学部

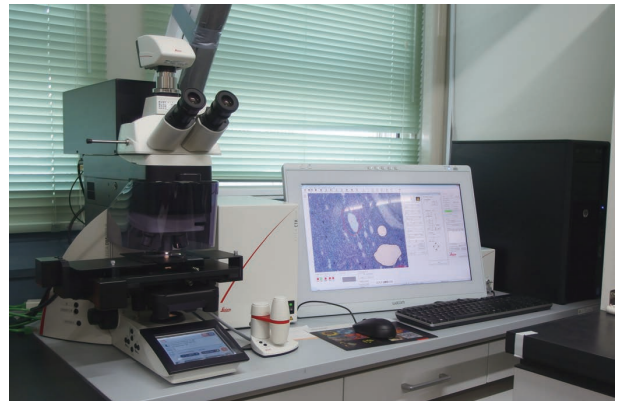
放射線生物学／分子疫学部は1) 放射線と免疫学的影響、および2) 放射線とがん、という二つの研究テーマに焦点を当てている。免疫学的影響の研究は免疫生物学調査と免疫ゲノム調査の二つの方法で行っており、前者は主に原爆被爆者における免疫細胞の数と機能の特性、後者は主に疾患感受性に関連する個人間の遺伝的多様性について調べている。がん研究について言えば、原爆被爆者では特定のがんが放射線に関連して増加しており、その分子機序の解明に取り組んでいる。

免疫生物学調査は「放射線は免疫機能の減衰を加速させ、その結果、原爆被爆者における慢性疾患のリスク上昇の一因となる」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、免疫細胞と臓器（胸腺など）の放射線に関連した変化およびインフルエンザワクチン反応に対する放射線の影響を調査している。また放射線と疾患の関連における免疫能の役割について理解を深めるため、原爆被爆者の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中である。

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している。放影研が蓄積してきた表現型に関する詳細な免疫学的データに基づく表現型－遺伝子型関連解析から得られた結果は、原爆被爆者だけでなく他の放射線被曝集団においても個人の放射線関連疾患リスクをさめ細かく推定する上で役に立つかもしれない。

がんの調査は、放射線被曝とがん発生との間の機制的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。また生体内・試験管内実

験により、これらの放射線関連がんを観察された変異遺伝子の発がん可能性についても評価を進めている。更に、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、成人健康調査対象者の正常血液細胞サブセットにおけるDNAメチル化や転写についても解析する予定である。



がんおよび非がん組織標本の精巧な分子解析のために導入されたレーザーマイクロダイセクション LMD7000。レーザーマイクロダイセクションは、種々混入した標本から均質な領域の高純度収集を可能にするため、研究者はレーザーにより必要な領域を周囲の組織からシングルセルレベルで切り離し解析することができる。近年、レーザーマイクロダイセクション装置は著しい進歩を遂げ、それにより原爆被爆者の様々な組織標本の解析が難なく行えるようになっている。



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

疫学部（広島・長崎）

放影研の調査研究は、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（F₁〔両親が原爆に被爆した後に受胎した子ども〕）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、地元の病理学者と共同で組織登録によって収集されている。2010 年末現在、LSS 対象者の約 33% が生存しており、被爆時年齢が 10 歳未満の人は 82% が生存している。また、胎内被爆者の 86% と F₁ 集団の 89% が生存している。従って、これら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、これらのデータは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ものであるという点において、他に類を見ないからであ

る。LSS 死亡率および罹患率のデータは定期的に解析を行っている。がん罹患に関する結果が大幅に更新され、2015 年に発表される予定である。放影研の研究から得られた多くの成果は、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

追跡状況（2010 年末）

被爆者本人 (LSS)			胎内被爆者		
被爆時 年齢(歳)	当初人数	生存率(%)		当初人数	生存率(%)
合計	3,638	79.9	合計	3,638	79.9
被爆二世			被爆二世		
2010 年時 年齢(歳)	当初人数	生存率(%)	2010 年時 年齢(歳)	当初人数	生存率(%)
0-9	23,717	81.6	<40	4,778	96.9
10-19	25,994	59.0	40-49	15,324	95.5
20-29	15,785	32.6	50-59	32,442	89.4
30-39	17,310	3.7	60+	24,272	82.4
40-49	18,403	0.1	合計	76,814	88.9
50+	19,112	0.0			
合計	120,321	33.7			

被爆者本人（寿命調査：LSS）は 1950 年の生存者を追跡して、2010 年末時点での追跡状況を示している。被爆時に 40 歳以上であった人のほとんどが死亡しているが、10 歳未満であった人の多くは生存している。胎内被爆者については 1945 年以後の追跡状況を示しており、1950 年までの戦後の混乱期での死亡が比較的多いため、生存者の割合が被爆者本人の被爆時年齢 0-9 歳よりやや低い。被爆二世は、誕生年が 1946 年から 1984 年まで分布するので、2010 年末での年齢（死亡者については生存していたと仮定）での分布を示した。

原爆後の雨の曝露による影響、LSSでの死亡、1962-2005年

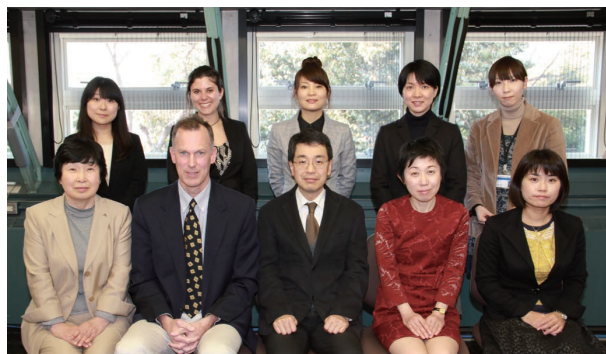
死因	雨への曝露	広島		長崎	
		死亡数	ERR	死亡数	ERR
全死因	なし	15,997	0	10,865	0
	あり	6,381	0.2	349	0.4
	不明	7,941	0.2	1,348	0.4
固形がん	なし	3,573	0	2,654	0
	あり	1,483	0.2	106	0.4
	不明	1,892	0.2	353	0.4
白血病	なし	89	0	65	0
	あり	49	0.2	2	0.4
	不明	47	0.2	13	0.4

広島・長崎のいずれにおいても、全死因、固形がん、または白血病の死亡リスク（過剰相対リスク：ERR）は、1949-1961 年に行われた面接調査において、原爆後の雨に遭ったと回答した人と遭わなかったと回答した人とで有意に異ならなかった。

(Sakata et al., *Radiat Res* 2014)

放射線リスク報告書における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の世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、被爆時年齢、被爆後経過時間、リスク時の年齢によるがんリスクの違い、影響修飾（放射線影響は喫煙など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すぎないのか）、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、胎内被爆者の疾患リスク、被爆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]）に発表されており、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。



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



長崎疫学部研究員。（左から）小笹晃太郎（兼務）、早田みどり

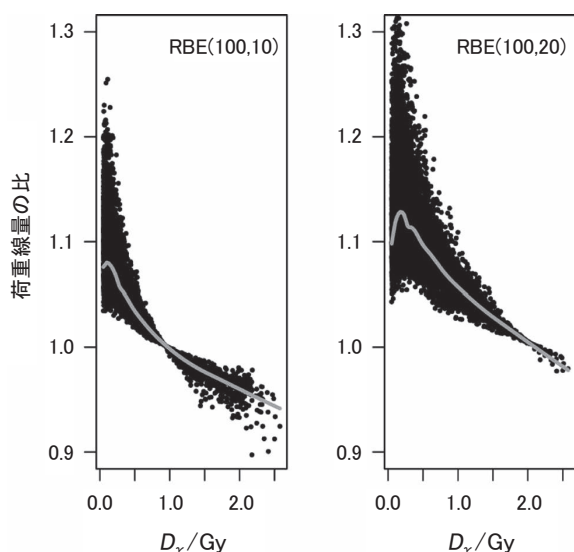
統計部

統計部は、これまで放影研の放射線リスク推定に関する研究プログラムの主要な調査において、解析方法の開発を主導してきた。これらの解析方法は、外部研究者たちによる他のコホートを対象とする数多くの放射線調査にも利用されている。この活動には、がんおよびその他の健康上の有害転帰に関する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未確認の不登録など、放影研の主要コホートから収集したデータにおける様々な問題に対処するためのツールや手法の開発が含まれている。統計部は、成人健康調査および最近の被爆二世臨床調査から得られた縦断的データを解析するための統計学的手法を開発・適合させる業務も行っている。

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数多く開発しており、高次元データを解析する新たな方法の適用は注目に値する。他の研究部とは異なり、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の提供に充てている。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鑑み、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、専門的な助言の提供を積極的に行っている。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妥当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、線量反応を評価するための個人別線量情報を提供するものであり、それは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している。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

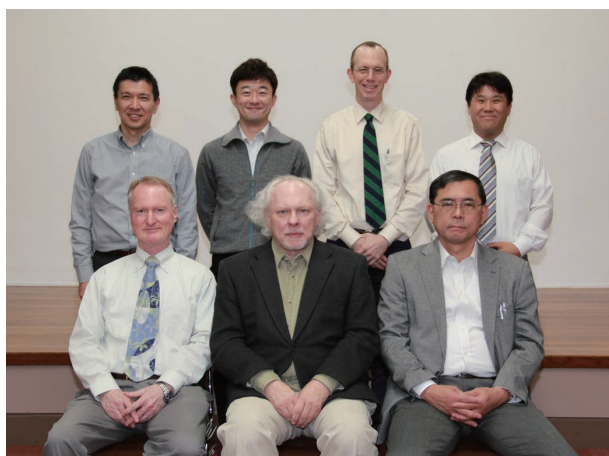
ベース維持を行い、また放影研の生物学的線量推定プロジェクトに対して重要な統計面および線量推定に関する支援を行っている。統計部は疫学部と協力して、被爆者ひとりひとりの地形による遮蔽情報の運用を大幅に改善するなど、被爆者に関する入力データを見直す作業において重要な役割を果たしており、DS02 線量推定方式の臓器線量計算を改善するため、外部研究者から成る新たなワーキンググループを組織し主導する予定である。統計部は、数値に反映されるほど放影研の線量推定が改善するという見込みがない限り、統計部自体のために線量推定関連の研究を行うことはない。



定数 $R = 10$ で得られた荷重線量と可変 RBE を用いて算出した総荷重線量の比。

各点は、最も低い線量域における最大値を 100 とし、10 (左図) または 20 (右図) を 1 Gy における値とした可変 RBE を用いて得られた数値を示す。灰色の線は中性子線量の中央値に基づく。

(Cullings et al., *Radiat Res* 2014; 182(6):587-98)



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) 古川恭治、三角宗近、Reid D. Landes、Young Min Kim

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



情報技術部研究員 片山博昭

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。そのため、複雑な構造をしたこれらのデータベースを研究員が容易に理解できるよう、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である。

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 の研究員は、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、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」のひとつとして、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。

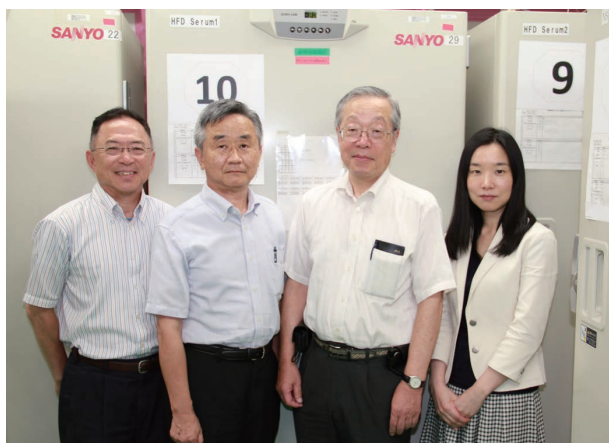
生物試料センター

放影研は原爆傷害調査委員会（ABCC）の頃から、ヒトの血液・尿・病理標本・菌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」という。）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、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。これらを達成するために、これまで各研究部で保存していた試料と情報をセンターへ一括移管し、今後収集される試料は、新たにマニュアル化した調製方法により保管する。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 29 台が設置されているが、保存スペースに余裕がなく、新たなスペースの確保が最優先課題となっていた。この抜本的解決方法として、78 万本の既存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管理が可能となるロボット式フリーザー（超低温自動検体搬送保冷庫）の導入を決定し、2014 年 9 月にブルックス・ジャパンと購入契約を締結した。同機器のセンターへの設置は、2015 年 9 月に完了予定である。2014 年度は同機器設置のため、G 棟 1 階 106 室および 107 室の床掘り下げ工事と室内改修工事を行った。一方、このロボット式フリーザーの

仕様に関する多角的事項を検討するため、定期的に業者関係者と打ち合わせ会議を行うとともに、ロボット式フリーザー用の保存チューブ（二次元バーコード付）に適合した所内の保存システムを構築するための連絡会議を密に行った。

また、安全キャビネット購入等の環境整備、試料調製方法の統一など、試料保存業務のセンターへの移管へ向けた準備作業を進めた。次年度（2015 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 棟での改修工事が 2015 年夏までに計画されている。



生物試料センター研究員。（左から）林 奉権、児玉喜明、児玉和紀、今泉美彩

放射性同位元素使用施設

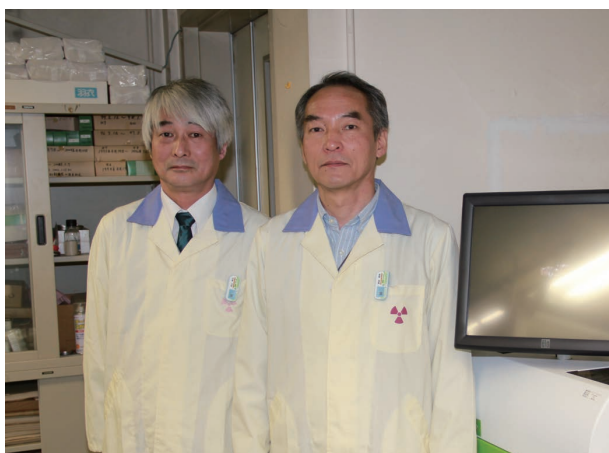
放射性同位元素（RI）使用施設は、非密封放射性同位元素を用いて放射線の体細胞または生殖細胞に及ぼす影響を調べる実験室である。 ^{32}P 、 ^3H 、 ^{51}Cr 、 ^{125}I など7種の核種が許可されている。最近では、 ^{32}P を使用したDNA解析が最も頻繁に行われている。

研究部門の共同使用施設として、遺伝学部3名および放射線生物学／分子疫学部9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する法令を遵守している。また、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、施設の運営改善にも努めている。



2470 Wizard² ガンマカウンタ。3.0 インチウエル型 NaI(Tl) ガンマ線シンチレーションカウンタは、 ^{125}I 、 ^{51}Cr などのガンマ線を効率よくエネルギーごとに検出して測定することができる。蛋白質や細胞の標識実験、汚染検査に用いられる。



放射性同位元素使用施設スタッフ。(左から) 米山勇治、野田朝男