

放影研プログラム別の研究課題

2009年4月1日－2010年3月31日

本年度に進行していた95の研究課題を放影研プログラム別に列記し、調査研究担当部の作成した報告の概略を関係発表論文と学会発表のリストと共に掲載する。

研究部の略語は、広島臨床研究部（臨）、長崎臨床研究部（長臨）、広島疫学部（疫）、長崎疫学部（長疫）、遺伝学部（遺）、放射線生物学／分子疫学部（放）、統計部（統）、情報技術部（情）、理事（理）、主席研究員（主）とし、各研究者の所属部を表した。顧問、専門委員、非常勤研究員、来所研究員などを委嘱している外部の研究者については、ここでは所属を示さなかった。

これらの研究計画書（RP）に関連する論文と学会発表には次の印を用いた。

◆ 発表論文

✎ 印刷中の論文

❖ 学会発表

研究計画書は研究プログラム別に新しい順に並べ、題目、研究者名および計画書の簡単な説明を記した。次に、これらの研究計画の結果である発表論文をまとめて、著者名のアルファベット順に挙げた。（発表論文の中で「放影研報告書」番号を持つ論文は、日本語タイトルおよび抄録と共に最初に掲載した。）原稿が学術誌に受理されたが、まだ出版されていない論文も次に示した。外部の著者はほとんど顧問、専門委員、あるいは非常勤研究員を委嘱しており、そのリストは所属を含めて別の章に掲載した。

学会発表は研究プログラム別に発表論文および印刷中の論文の次に日付順に列記した。

研究計画書 3-08、2-08、2-06、1-75（基盤研究計画書）、2-61、A1-09、A11-08、A9-08、A7-08、A6-08、A3-08、A1-08、A1-07
寿命調査（LSS）

RP 3-08 日本人集団における喫煙およびその他の生活様式因子と死亡率の関係

坂田 律（疫）、McGale P、Darby S、Grant EJ（疫）、Boreham J、杉山裕美（疫）、早田みどり（長疫）、清水由紀子（疫）、立川佳美（臨）、山田美智子（臨）、森脇宏子（疫）、笠置文善（疫）、陶山昭彦（長疫）、Geyer S（統）、児玉和紀（主）、Peto R

日本では喫煙の影響が欧米諸国よりも小さいと思われるのはなぜか、という疑問が持たれてきた。第一に、欧米諸国と日本の調査集団でデータの定義、層化、および解析について同一の方法を使用しても、その差が実際に認められるかどうかを究明する必要がある。LSS 集団は、大規模集団であること、喫煙データが35年以上にわたり繰り返し収集されていること、また死亡確認が完全であることから上記の課題に取り組む上で比類ない機会を提供する。そのため、英国オックスフォード大学と共同で、英国で実施された医師の喫煙に関する広範な調査との比較が行われている（Doll ら、British Medical Journal 2004; 328:1519）。主な解析は、LSS の郵便調査から喫煙の情報が得られている人に焦点を当てる。死亡率を、英国の医師に関する調査で

の解析で使用されたものと同じ基準により分類した喫煙状況との関連で検討する。

年齢および暦年で調整した死亡率（SMR）に基づく喫煙状況のカテゴリーごとの相対リスク（RR）の計算が終了した。現在喫煙している人の肺癌死亡の RR は、以前の日本人集団の調査と同レベルである（男性：RR = 6、女性：RR = 4）。また、出生コホートを1920年以降に生まれた人とそれ以前に生まれた人に分け、SMR に基づく RR を計算した。全死因および肺癌による死亡の RR は、1920年以

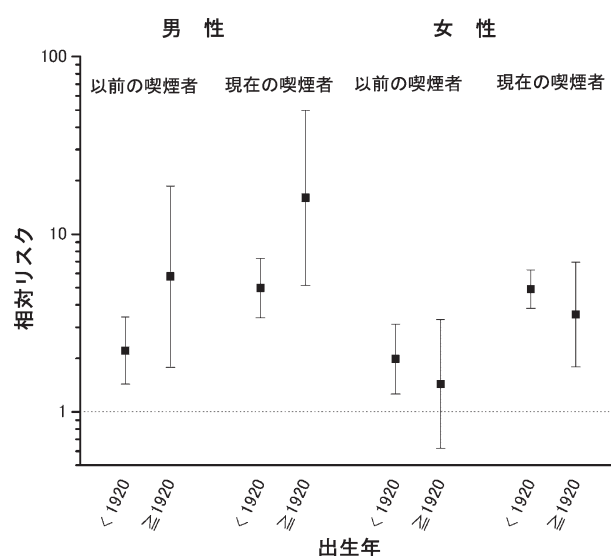


図. LSS 対象者における、生涯非喫煙者に対する現在および以前の喫煙者の肺癌死亡の出生コホート別相対リスクおよび95%信頼区間

降に生まれた人ではそれ以前に生まれた人よりも男女ともに高いことが示される（現在の喫煙者の肺がん死亡のRR：男性；1920年以前出生コホートのRR = 5、1920年以後出生コホートのRR = 16、女性；1920年以前出生コホートのRR = 0.9、1920年以後出生コホートのRR = 3.7）（図）。放射線量およびその他の変数について調整した乗法モデルによるポアソン回帰解析を2010年初頭に終了し、論文を作成する。

RP 2-08 寿命調査拡大集団における疫学的因子に関する郵便調査 2008

坂田 律（疫）、永野 純、Grant EJ（疫）、杉山裕美（疫）、Hsu WL（統）、笠置文善（疫）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）、森脇宏子（疫）、馬淵清彦、Ron E、陶山昭彦（長疫）、小笹晃太郎（疫）、児玉和紀（主）

寿命調査拡大コホート（LSS-E85）のうち生存している対象者47,000人全員について郵便調査を行い、生活習慣、診断および治療放射線被曝歴、身長と体重、経済状況、既往歴、月経、および心理社会的要因などの疫学的因子に関する情報を更新する。これらの情報は、放射線の健康影響を検討する際の交絡ないし修飾因子を検討するために用いる。コホートが大規模で、追跡期間が長期となり高齢化しているため、加齢の指標全般を含めるようにした。追加対象とするデータとして、現在あるいは過去の主な疾患の罹病状況や心身の健康状態についても調査する。質問票の妥当性や信頼性を確認するための試行調査を終了した。

承認された研究計画書「若年被曝者拡大集団に対する健康診断調査」（RP 3-07）を支援する目的で、被曝時年齢が10歳未満の成人健康調査受診者数を増加させるべく、郵便調査の一環として健康診断調査の受診希望者を募っている。これは疫学部と臨床研究部との主要な共同研究である。本調査の第一段階は、成人健康調査対象者として適格な5,202人を対象とし、ほぼ終了した。第一段階の返送率は全対象者の64%であり、質問票が「配達不可」として返却された人と返送された質問票によって死亡が確認された人を分母から除外すると返送率は84%であった。

次に、対象者のDNA抽出用の唾液収集の実施可能性を検証するために試行調査を行う。この調査提案は最終的な承認を受け、計画の最終段階にある。

RP 2-06 原爆被曝者における放射線被曝と第二原発がんリスクの関連

Li CI、西 信雄（疫）、古川恭治（統）、杉山裕美（疫）、早田みどり（長疫）、坂田 律（疫）、林 美希子（疫）、笠置

文善（疫）、陶山昭彦（長疫）、馬淵清彦、Davis S、Kopecky KJ、児玉和紀（主）、小笹晃太郎（疫）

本研究の主要な目的は、LSS対象者である原爆被曝者において放射線被曝と第二原発がんリスクの関係を評価することである。被曝線量別に第二原発がんのリスクを評価することに加えて、がんの部位、第一原発がんに対する治療性、被曝時年齢、第一原発がんの診断時年齢、放射線被曝からの時間、第一原発がんと第二原発がんの間の期間について層別に解析を行う。本研究により、がんリスクに放射線被曝が与える影響について大きな洞察が得られるであろう。

本調査は米国ワシントン大学と放影研の放射線研究パートナーシップ・プログラムの一環として実施している。Li博士と西博士（元疫学部副部長）は各々異なる統計方法を用いて、放射線量別の第二原発がんリスクに関する論文を作成した。Li博士は、2002年までのデータから得られた第一原発固形がんと第二原発固形がんのリスクと放射線被曝について、同様の線形線量反応関係を報告した。すなわち、それぞれ、ERR/Gy = 0.65、95%信頼区間（CI）：0.57–0.74、ERR/Gy = 0.56、95% CI：0.33–0.80であった。従って、第二原発がんのERRは第一原発がんのERRより大きくはなかった。しかし、人年当たりのベースラインリスクは第一原発がんよりも第二原発がんで高いので、人年Gy当たりの過剰絶対リスクは第一原発がんよりも第二原発がんの方が高い。西博士は第一原発がんと第二原発がんの線量反応関係が類似していることを、期待値に対する観察値の比を用いて確認した。西博士はまた、第二原発がんリスクが被曝時年齢および第一がん診断時年齢が若い人で高いことを発見した。Li博士の論文は国際学術雑誌に投稿され、西博士の論文は所内審査中である。

RP 1-75 原爆被曝者の寿命に関する放影研調査の研究計画書、広島および長崎

小笹晃太郎（疫）、児玉和紀（主）、清水由紀子（疫）、笠置文善（疫）、Grant EJ（疫）、杉山裕美（疫）、坂田 律（疫）、早田みどり（長疫）、陶山昭彦（長疫）、Cologne JB（統）

この調査は、原爆被曝者93,000人および非被曝者27,000人から成る固定集団の長期追跡調査である。本追跡調査は、ほぼ完全に死亡を確認できる戸籍制度を利用して1950年に開始された。広島・長崎の腫瘍登録により、LSSの大部分についてがん罹患を調査することも可能になった。これはまた、臨床調査亜集団である成人健康調査集団の標本抽出の基盤ともなっている。

DS02 を用いたがんとがん以外の疾患の死亡率に関する最新データ（2003 年まで）の解析が終了した。特に若年被爆者において、がんが線量に依存してほぼ線形に増加しているため、全死因のリスクが有意に増加している。全固形がんについて、全線量域では線形モデルが最もよく当てはまり、推定閾値線量は 0.0 Gy、95%信頼区間の上限は 0.15 Gy である（図）。統計的に有意な傾向を示す最も低い線量範囲は 0–0.20 Gy（ERR/Gy = 0.56）である。

食道、胃、結腸、肝臓、胆嚢、肺、女性の乳房、卵巣、および尿路などの大部分の主要な部位について、がんリスクが有意に増加している。白血病の過剰の大部分は放射線被曝後初期に認められたが、低レベルの過剰白血病リスクが放射線被曝の 50 年後の時点においても持続している。循環器系、呼吸器系、および消化器系などの非悪性疾患のリスクも、中程度の線量から高線量にかけて増加しているが、因果関係の程度については更に調査が必要である。感染性疾患あるいは外因による死亡への放射線影響の根拠は認められなかった。

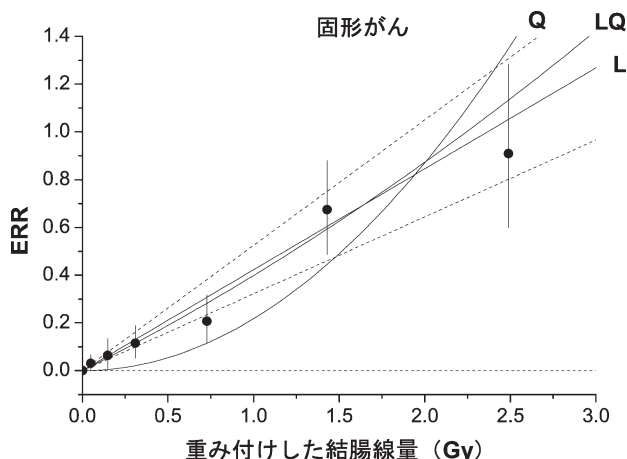


図. 固形がん死亡の過剰相対危険度 (ERR) の線形 (L)・線形二次 (LQ)・二次 (Q) の線量依存性。点線の間の領域は、線形モデルに当てはめた直線の 95%信頼領域である。黒点は特定線量区分のリスクの点推定値を示し、垂直線はその 95%信頼区間である。

白血病 (RP-A6-08)、悪性リンパ腫 (RP-A1-07)、および循環器疾患 (清水ら、British Medical Journal 2010; 340:b5349) に関する詳細な解析結果が発表された。中程度の線量 (>0.5 Gy) では脳卒中および心疾患リスクの増加が認められるが、低線量でのリスクの程度は現時点では不明である。喫煙、飲酒、教育、職業、肥満、および糖尿病は、前向き調査データから、脳卒中と心臓疾患のいずれについても、放射線リスク推定値に対する影響をほとんど認めなかった。呼吸器疾患などのがん以外のその他の疾患に関する解析が

進行中である。放射線被曝による過剰死亡の将来の傾向と、がんおよびがん以外の疾患による死亡に関連した生涯リスク指標（放射線被曝による死亡と寿命短縮のリスク）が予測能力基準により選定されたモデルを用いて推定された（古川ら、Risk Analysis 2009; 29:885–99）。2005 年末現在、LSS 対象者の約 40% が生存しており、10 歳未満で被曝した人の 86% が生存している。従って追跡調査の継続が重要である。LSS 死亡データはがん死亡の過剰リスクを示してきたが、循環器系、消化器系および呼吸器系疾患と放射線被曝との関連についての因果の本質は明瞭ではない。

RP 2-61 胎内被爆児の死亡率調査

笠置文善（疫）、清水由紀子（疫）、Preston DL、西 信雄（疫）、陶山昭彦（長疫）、Cologne JB（統）、小笹晃太郎（疫）、児玉和紀（主）

これは胎内被爆者約 3,600 人から成る集団について現在進行中の長期追跡調査である。この胎内被爆者集団は、規模は小さいものの、胎芽・胎児期の放射線被曝に起因する健康影響に関する多くの情報を提供し得る。胎内被爆者集団は、胎内で放射線に被曝した人々のみを対象として成人期の健康リスクに関するデータが得られる世界で唯一の集団である。

最近発表された論文（Preston ら、Journal of the National Cancer Institute 2008; 100:428–36）では、成人期での過剰がん罹患リスクは胎内被爆者の方が小児期被爆者より幾らか小さく、その経時的パターンも両群で異なることが示唆されている。特に、その過剰率は、小児期に被曝した人では年齢と共に著しく増加する傾向にあるのに対し、胎内被爆者では年齢に伴う増加は見られない。最も初期の追跡調査期間中（被曝後 13–20 年）の相対リスクは、胎内被曝後の小児がんに関する他の研究に基づいて予想できるものとかかなり整合するが、成人期発症型のがんの罹患率の上昇に関する根拠は不十分である。

1950–2003 年の死亡率データについて、がんおよびがん以外の疾患による死亡の放射線リスクの経時的パターンに重点を置いて解析を行った。予備解析では、胎内被爆者の固形がん死亡率の男女平均 ERR は到達年齢 50 歳時で見ると小児期被爆者（被曝時年齢 6 歳未満）の場合よりも低いことが示唆される。時間について平均した ERR は胎内被爆者と小児期被爆者の両集団で差はなかったが、経時的パターンでみると両集団間では有意に大きく異なった。この固形がんの死亡率の放射線リスクの経時的パターンは罹患率のそれに類似している。これとは対照的に、到達年齢 50 歳におけるがん以外の疾患の死亡率の男女平均 ERR は、胎

内被爆者の方が小児期被爆者よりも高い。この場合、胎内被爆者と小児期被爆者の経時的パターンに差はないが、時間について平均した ERR は両集団で差があることが示唆された ($p = 0.06$) (図)。

過剰がん症例数が今後数十年間でかなり増加すると考えられるので、死亡率とがん罹患率の両方をエンドポイントとして追跡調査を継続することが重要である。

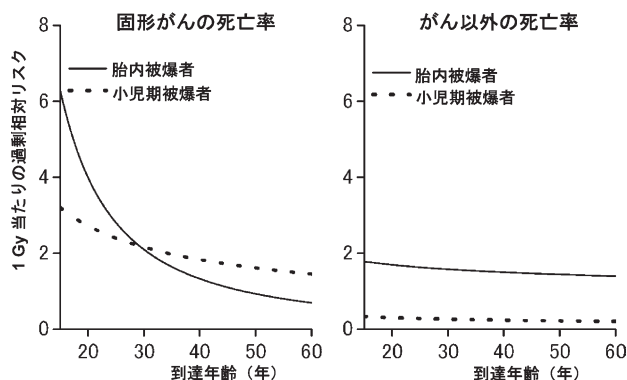


図. 胎内被爆者とLSS小児期被爆者におけるがんおよびがん以外の疾患の死亡リスクの比較

RP-A1-09 寿命調査における生物学に基づく白血病の機序モデル

Dekkers F, Bijwaard H, Hsu WL (統), Cullings HM (統)、早田みどり (長疫)、杉山裕美 (疫)、笠置文善 (疫)、陶山昭彦 (長疫)

放影研には寿命調査 (LSS) において固形がんを主としたモデル化の経験が豊富にあるが、オランダ国立公衆衛生・環境研究所 (RIVM) には、Moolgavkar タイプの2段階突然変異モデルを構築し、実験動物とヒトの白血病に応用してきた歴史がある。両者のこのような相補的な経歴は、LSSにおいて放射線が発症の一因である白血病のモデルを共同研究によって構築するための他に類を見ない機会を提供する。このような生物学に基づく白血病モデルは、原爆被爆者について計算されているリスクと疫学的な推定値との比較を可能にするだけでなく、更に重要なことには、リスク情報を例えば低線量への慢性被曝や他の欧米諸国の集団などへ適用する手段も提供するであろう。そのようなリスク推定値は、放射線防護の目的において大きな重要性を持つ。共同研究およびデータ共有に関しては同意に至っており、統計解析が進行中である。2009年11月の放影研来所中に、Dekkers博士は白血病罹患率に関するLSSデータから「2段階突然変異発がん (TMC)」モデルへの入力データとして使用可能なデータファイルを作成した。予備的解析ではTMCモデルを用いてデータが説明可能であること

が示されている。

RP-A11-08 原爆被爆者における放射線被曝と腎疾患との関連性

Adams MJ, Grant EJ (疫)、児玉和紀 (主)、清水由紀子 (疫)、笠置文善 (疫)、陶山昭彦 (長疫)、坂田 律 (疫)、藤原佐枝子 (臨)、赤星正純 (長臨)

本研究の目的は、寿命調査対象者から集められた、腎疾患の発症に関連すると分かっている、放射線以外のリスク因子を調整後、被爆者における放射線量の増加が腎疾患による死亡率と関連があるかどうかを調査することである。

具体的目標は以下の通りである。

- 目標1: 寿命調査集団において、既知の腎疾患リスク因子 (年齢、糖尿病、高血圧) を調整後、放射線量が腎疾患による死亡と関連があるかどうかを評価する。
- 目標2: 被爆者における主要な死因または副死因としての腎疾患と心疾患の有病率を評価し、このような事象と放射線量の関連を解析する。
- 目標3: LSS郵便調査に回答し、かつ成人健康調査 (AHS) に協力した対象者について、自己申告と実際の臨床所見を比較することにより、LSSにおける高血圧と糖尿病の自己申告の妥当性を評価する。

腎疾患関連死亡を死亡診断書記録から分類した。誤分類の問題があると思われるため、「確実」、「ほぼ確実」および「不確実」の区分を用いた。放射線、肥満度、自己申告の高血圧および糖尿病などを含む結果事象発生率のモデルを作成した。

Adams博士は2008年6月から9月までBeebeフェローとして来所し、データのコード化を行い、データ解析を始めた。この期間の終わりに、Adams博士が解析を終了できるようにデータ共有に関する協定が承認された。解析結果は「不確実な慢性腎疾患」症例に正の線量反応が認められることを示し、線形の線量反応または線形二次関数の線量反応が認められた。Adams博士の論文は2010年に学術誌に投稿される予定である。

RP-A9-08 原爆被爆者における初潮および初回出産の時期と乳がんリスクの関係

McDougall J, 坂田 律 (疫)、杉山裕美 (疫)、Grant EJ (疫)、Davis S, 早田みどり (長疫)、清水由紀子 (疫)、立川佳美 (臨)、笠置文善 (疫)、陶山昭彦 (長疫)、Kopecky K, Li CI

このRPは放影研放射線研究パートナーシップ・プログラムにより作成された。McDougall氏は米国ワシントン大

学の博士課程の学生である。本調査の主な目的は、被爆時に初潮は過ぎていたがまだ出産はしていなかった女性における乳がんリスクへの放射線の影響を評価することである。我々の仮説は、初潮と初回出産の間に原爆放射線に被曝した女性では、初潮の前または初回出産後に放射線に被曝した女性に比べて、出産前の乳房組織の感受性とホルモン刺激の両方により、乳がんリスクが高いというものである。

本プロジェクトは、生活習慣に関する質問票（LSS69、LSS78、またはLSS91）の少なくとも一つ、またはAHSの質問票に回答したLSSの女性対象者すべてを対象としたコホート研究デザインを用いて実施する。対象とする主要な変数は、初潮年齢、初回出産年齢、および放射線量である。交絡を評価するのに使う変数は、肥満度（BMI）、がんの種類、身長、ホルモン受容体の状態、および子どもの数である。対象とする主要な所見は、1958年から2002年までに広島・長崎の腫瘍登録に記録された乳がんの最初の診断である。出産歴に係る各事象の時期と乳がんリスクを解析するために、(1)「初潮より前」、(2)「初潮から初回出産まで」、(3)「初回出産後」という三つの群の放射線量反応を比較する。

本調査の対象者として適格な約30,000人の女性のうち、被爆時に、9,000人が「初潮より前」、7,000人は「初潮から初回出産まで」、14,000人は「初回出産後」であった。女性全員の1 Gy当たりの合計ERRは1.55であり、1 Gy当たりのEARは12.6/10,000人年であった。乳がんのベースラインリスクのモデルに被爆時の出産歴を含めない場合には、線量効果について被爆時の出産歴による有意な修飾が認められた。しかし、被爆時の出産歴による区分間で乳がんのベースラインリスクの有意な不均一性を考慮した後は、線量効果について有意な修飾の証拠は認められなかった。論文がCancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention誌に受理された。

RP-A7-08 原爆被爆者における、生活習慣因子を補正した膀胱・尿管・腎盂がんのリスク推定値

Grant EJ（疫）、笠置文善（疫）、陶山昭彦（長疫）、清水由紀子（疫）、早田みどり（長疫）、杉山裕美（疫）、坂田律（疫）、山田美智子（臨）、Hsu WL（統）、永野 純、De Roos A、Kopecky K、Davis S

本調査の主な目的は、尿路上皮癌（UC）との関連が知られている生活習慣因子を考慮した尿路上皮癌の放射線リスクを、層化ケース・コホート研究デザインを用いて再評価することである。解析に含める生活習慣因子は、喫煙、芳香族アミンおよび多環式炭化水素への職業曝露、食事、

飲酒、および社会経済状況の指標である。本調査は、生活習慣リスク因子にも感受性の高い臓器におけるがんの放射線リスクに関する我々の知識を深める一助となるであろう。

調査対象者の現在の職業に関する手書きの情報を含む約4,000件の質問票を再抽出し、職業-曝露マトリックスを用いて当該曝露の確率を算出する。質問票から得られた喫煙、教育、および飲酒などに関する生活習慣データは既に放影研研究データベースに入力されている。これらのデータは、複数の質問票についてまとめられ、放射線リスクモデルに組み込まれている。論文作成が計画されている。

職業以外の生活習慣因子を伴う、尿路上皮癌と放射線被曝との関連を解析する論文も作成中である。全コホートを用いたこのデザインでは、LSS集団のより多くの対象者について実施されるので、尿路上皮癌の放射線リスク推定値に対する喫煙の影響について重要な結果が得られるはずである。得られた結果は2010年の放射線研究に関する会議で発表され、関連の論文も2010年に発表される予定である。予備研究結果は、放射線リスクの推定値が喫煙やその他の生活習慣因子により大きく影響されないことを示している（図）。10,000人当たりの尿路上皮癌の年間の過剰症例を図に示した。放射線による過剰は男女ではほぼ同じであるが、喫煙による過剰は、喫煙頻度の高い男性の方がはるかに高い。

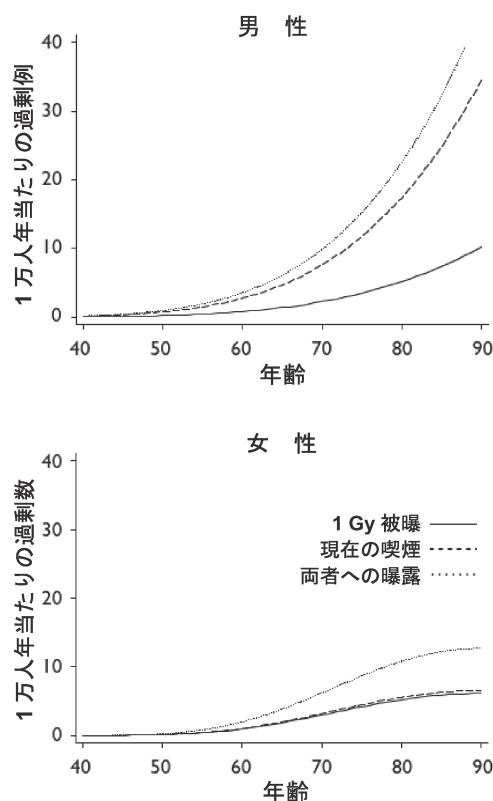


図. 1万人年当たりの尿路上皮癌の年間の過剰例

RP-A6-08 リンパ系および造血系がん死亡率の解析

Richardson D、杉山裕美（疫）、坂田 律（疫）、Grant EJ（疫）、清水由紀子（疫）、Hsu WL（統）、早田みどり（長疫）、陶山昭彦（長疫）、児玉和紀（主）、笠置文善（疫）、小笹晃太郎（疫）

本プロジェクトの目的は、原爆被爆者の寿命調査（LSS）から得られたデータを用いて、リンパ系および造血系のがんによる死亡率と電離放射線の関係を調査することである。この調査により、LSS 集団の日本人原爆被爆者における白血病の病型別死亡率に関する最初の包括的報告を行うことが可能となる。LSS 対象者 86,611 人から 1950–2000 年の期間に認められた白血病死亡 310 例について解析を行う。骨髓線量推定値と白血病死亡率との関連性を評価するためにポアソン回帰法が用いられた。白血病の病型、並びに被爆後経過時間、被爆時年齢、都市、および性による、放射線量と白血病死亡率との関連の変化に注目した。急性骨髄性白血病の 1 グレイ当たりの過剰相対率は被爆後約 10 年でピークに達する二次関数の線量反応関係で最も良く記述された。急性リンパ球性白血病および慢性骨髄性白血病の死亡率は、被爆後経過時間に依存しない線形の関数線量反応関係で最も良く記述された。成人 T 細胞白血病と骨髓線量推定値との関係は認められなかった。更に、今回の調査で、LSS 集団における白血病死亡率に対する原爆の影響が 50 年以上にわたり継続していることが分かった。Radiation Research 誌に論文が発表され（Richardson ら、2009; 172:368–82）、この研究は 2009 年に成功裏に終了した。

RP-A3-08 寿命調査（LSS）集団について見た原爆被爆者における結腸がん罹患率への放射線の影響に対する身体計測値の交絡あるいは相互作用の可能性

Semmens E、Li CI、杉山裕美（疫）、森脇宏子（疫）、坂田 律（疫）、早田みどり（長疫）、笠置文善（疫）、山田美智子（臨）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）、Davis S、Kopecky KJ、馬淵清彦、児玉和紀（主）

本プロジェクトの主な目的は、寿命調査（LSS）集団の原爆被爆者において身体計測値が放射線量と結腸がん罹患リスクの関係をどのように交絡あるいは修飾するかを評価することである。LSS 集団対象者から 1965、1969、1978、1991 年に質問票により得られた身体計測データおよび成人健康調査（AHS）対象者の臨床記録を用いている。少なくとも 1 回は生活習慣に関する質問票に記入したすべての LSS 対象者を本調査の対象とする。研究対象とする指標は結腸がんの診断である。身長、体重、肥満度（BMI）、および放射線量を主要な解析上の変数とする。Cox 回帰法を

用いて、これら身体計測値と放射線の交絡または相互作用の考えられる影響を推定する。予備解析から、少なくとも一つの質問票から BMI データが得られる結腸がん症例 669 例が同定された。これらの症例は 120 万人年（PY）のデータから得られた。男性の結腸がんの粗罹患率は 74.5/100,000 PY であり、女性は 45.4/100,000 PY であった。

この RP は米国ワシントン大学および久留米大学との放射線研究パートナーシップ・プログラムにより作成され、2008 年 10 月に承認された。ワシントン大学の博士課程の学生である Semmens 氏が解析を実施しており、論文を作成する。論文が作成中であり、2010 年に投稿される予定である。

RP-A1-08 原爆被爆者における個人がん罹患率データへのベイズ MCMC 法の適用

Little MP、Cullings HM（統）、古川恭治（統）、小笹晃太郎（疫）、早田みどり（長疫）、陶山昭彦（長疫）、坂田 律（疫）、笠置文善（疫）、Molitor J

この研究計画の目的は、線量誤差推定値に関する幾つかのモデルで個人別データによるベイズモデルを用いて、LSS におけるがんの放射線リスクの推定に対する被爆者線量推定値の誤差の影響を調べ、その結果と放影研で用いられている標準的な方法に関連した理論から期待される影響とを比較することである。DS02 線量推定値には測定誤差が存在し、これがリスク推定値に影響を及ぼすことはよく知られている。幾人かの研究者がリスク推定値における測定誤差による偏りをなくす目的で、この問題を研究してきた。現在放影研で使用されている線量補正法はいわゆる「回帰較正」法と呼ばれ、これは個人の推定線量が与えられた時の真の線量の期待値によって DS02 線量推定値を置き換えるものである。この方法によって線形線量反応モデルのリスクパラメータについては妥当な補正点推定値が得られるが、非線形の線量効果関係については近似法であり、測定誤差によって誘発される変動性が十分考慮されない。

原則として、ベイズ法は、より多様な誤差モデルを組み込むことが可能であり、過去に放影研で通常使用されたグループ化データよりも個人別データを用いたリスク推定値の偏りや不正確性を評価できる。これらのモデルでは、コンピュータを集中的に使用するマルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）積分により尤度の評価を行う必要があるので、コンピュータ関連の要件が問題となる。以前、Little 博士の指導学生である Philip Li 氏がコンピュータ関連の要件のために全 LSS データの解析を断念せざるを得ず、コホート内症例対照研究デザインを用いてサブサンプルを対象とす

る解析に切り換え、白血病や甲状腺がんの罹患率などの幾つかの主要な結果についての評価を行った。2009年度、古川研究員は、個人データモデルと、これまで放影研におけるリスク評価の主流であったポアソン回帰によるグループ化データモデルの間の測定誤差処理能力を比較する小規模シミュレーションを開始した。

RP-A1-07 リンパ腫死亡率の解析

Richardson D、杉山裕美（疫）、Grant EJ（疫）、坂田 律（疫）、Geyer S（統）、清水由紀子（疫）、早田みどり（長疫）、陶山昭彦（長疫）、児玉和紀（主）、笠置文善（疫）、小笹晃太郎（疫）

本プロジェクトは、米国サバンナ・リバー核物質処理施設（SRS）作業員の死亡率に関するコホート調査と原爆被爆者の寿命調査（LSS）から得られたデータを用い、電離放射線とリンパ腫による死亡率の関係を調査することを目的とする。研究手法として、調査の定義および解析手法ができるだけ比較可能である平行分析を行う。被爆時年齢が15–64歳の男性LSS対象者と、1950–1986年にSRSに雇用された男性核処理作業員における電離放射線とリンパ腫死亡率との関係を検討した。ポアソン回帰法を用いて、全悪性リンパ腫および非ホジキンリンパ腫による死亡についての放射線量反応関係の推定値を得た。線量反応関係の経時的変動を被曝時間ウィンドウ解析により検討した。5年の時間的遅延を仮定した場合のリンパ腫死亡率と放射線量の正の関係が両集団に認められた（ERR/Svは、LSSで0.79 [90% CI: 0.10, 1.88] であり、SRSでは6.99 [90% CI: 0.96, 18.39]）。各集団において、線量反応関係は主に被爆後35年以上経過した時点で認められた。これは、放射線によるリンパ腫死亡が長期間を経て認められ、潜伏期間が長いことを示唆する。American Journal of Epidemiology 誌に論文が発表され（Richardsonら、2009; 169:969–76）、この研究は2009年に成功裏に終了した。

寿命調査 発表論文

放影研報告書（RR）

◆ Richardson DB, Sugiyama H, Nishi N, Sakata R, Shimizu Y, Grant EJ, Soda M, Hsu WL, Suyama A, Kodama K, Kasagi F: Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese atomic bomb survivors, 1950-2000. Radiation Research 2009 (September); 172(3):368–82.

© 2009 by Radiation Research Society (RR 2-09)

日本人原爆被爆者における電離放射線と白血病死亡率、1950–2000 (Richardson D、杉山裕美、西 信雄、坂田 律、清

水由紀子、Grant EJ、早田みどり、Hsu WL、陶山昭彦、児玉和紀、笠置文善)

【抄録】 本報は、寿命調査（LSS）対象者である日本人原爆被爆者における白血病型別の死亡率に関する初めての総括報告である。解析にはLSS対象者86,611人における1950–2000年の白血病による死亡310例が含まれる。推定骨髄線量と白血病死亡率の関係を評価するために、ポアソン回帰法を用いた。被爆後経過時間・被爆時年齢・都市・性別による放射線量と白血病死亡率の関係の変化に注目した。急性骨髄性白血病の1 Gy当たり過剰相対死亡率には、被爆後約10年でピークに達する二次線量反応関数が最もよく当てはまった。急性リンパ性白血病と慢性骨髄性白血病の死亡率には、被爆後経過時間によって変化しない線形線量反応関数が最もよく当てはまった。成人T細胞白血病は推定骨髄線量には関係していなかった。全体としては、観察された白血病死亡310例のうち103例が放射線被曝による過剰死亡と推定された。観察期間のうち最後の10年間（1991–2000年）では、 >0.005 Gyに被曝した対象者の白血病死亡の推定寄与率は0.34であり、本集団において白血病死亡率への原爆の影響が50年以上継続していることが示唆された。

◆ Richardson DB, Sugiyama H, Wing S, Sakata R, Grant EJ, Shimizu Y, Nishi N, Geyer SM, Soda M, Suyama A, Kasagi F, Kodama K: Positive associations between ionizing radiation and lymphoma mortality among men. American Journal of Epidemiology 2009 (April); 169(8):969–76.

© The Author 2009. Published by the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health (抄録はOxford University Pressの許諾を得て掲載した。) (RR 8-08)

男性における電離放射線被曝とリンパ腫死亡率の正の関係 (Richardson DB、杉山裕美、Wing S、坂田 律、Grant EJ、清水由紀子、西 信雄、Geyer SM、早田みどり、陶山昭彦、笠置文善、児玉和紀)

【抄録】 本報告では、1) 寿命調査（LSS）対象者で、広島・長崎での被爆時に15–64歳であった日本人原爆被爆者の男性20,940人、および2) 1950–1986年に米国サウスカロライナ州のサバンナ・リバー・サイト（SRS）で雇用され核兵器関連作業に従事していた男性15,264人、という二つのコホートにおける電離放射線とリンパ腫死亡率の関係を検討する。すべての悪性リンパ腫と非ホジキンリンパ腫について放射線量と死亡率の傾向を評価した。被曝から発症までに5年の遅れを仮定した場合に、LSSおよびSRSコホートでリンパ腫死亡率と放射線量の間に正の関係が認められた（1 Sv当たりの過剰相対リスクは、それぞれ0.79 [90% 信

頼区間：0.10, 1.88] と 6.99 [90% 信頼区間：0.96, 18.39] であった)。ホジキン病による死亡を除外すると、関係の推定値は少し変化した。どちらのコホートにおいても、線量反応関係の証拠は主に被曝後 35 年以上経って認められた。これらの結果は、放射線誘発性リンパ腫の死亡率には長期的な誘発と潜伏期間があることを示唆している。

◆ Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, Grant EJ, Sugiyama H, Sakata R, Moriwaki H, Hayashi M, Konda M, Shore RE: Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. *British Medical Journal* 2010; 340:b5349 (抄録は *BMJ* の許諾を得て掲載した。) (RR 4-09)

放射線被曝と循環器疾患リスク：広島・長崎の原爆被爆者データ、1950–2003 (清水由紀子、児玉和紀、西 信雄、笠置文善、陶山昭彦、早田みどり、Grant EJ、杉山裕美、坂田 律、森脇宏子、林 美希子、紺田真徹、Shore RE)

【抄録】 目的 電離放射線が心疾患および脳卒中に及ぼす死亡リスクの程度を調べること。**研究デザイン** 追跡期間 50 年以上の前向きコホート研究。**設定** 日本の広島・長崎の原爆被爆者。**対象者** 個人被曝線量が推定されている 86,611 人から成る寿命調査集団で、線量範囲は 0–>3 Gy に及ぶが、86% の人が 0.2 Gy 未満である。**主な結果指標** 脳卒中、心疾患を原原因とする死亡率および原爆放射線量とこれらの死亡率との線量反応関係。**結果** 1950 年から 2003 年までに、脳卒中、心疾患により、それぞれ約 9,600 人、8,400 人が死亡した。脳卒中の線形線量反応モデルに基づく 1 Gy 当たりの過剰相対リスクの推定値は 9% (95% 信頼区間：1–17%, $P = 0.02$) であったが、上向きの曲線傾向が見られることから、低線量では比較的リスクが少ないことが示唆された。心疾患の 1 Gy 当たりの過剰相対リスクの推定値は 14% (95% CI：6–23%, $P < 0.001$) で、線形モデルが最もよく適合し、低線量でも過剰リスクの存在が示唆された。しかし、0–0.5 Gy に限定した場合、線量反応は有意ではなかった。前向き研究で得られた喫煙、飲酒、教育歴、職歴、肥満、糖尿病のデータは、脳卒中、心疾患のいずれの放射線リスク推定にもほとんど影響を及ぼさず、がんが循環器疾患と誤診されることも、観察された関係を説明できなかった。**結論** 0.5 Gy を超える被曝線量では、脳卒中、心疾患ともにリスクの増加が見られたが、低線量でのリスクの程度は明らかではない。被爆者において、脳卒中と心疾患を合わせた放射線関連の過剰死亡数はがんによる過剰死亡数の約 3 分の 1 である。

総説・解説シリーズ (CR)

◆ Grant EJ, Shimizu Y, Kasagi F, Cullings HM, Shore RE: Radiation unlikely to be responsible for high cancer rates among distal Hiroshima A-bomb survivors. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2009 (July); 14(4):247–9.

© The Japanese Society for Hygiene 2009 (以下の第 1 パラグラフは *Springer* の許諾を得て掲載した。) (CR 1-09)

広島の高遠距離被爆者に見られる高いがん死亡率は放射線が原因とは考えにくい (Grant EJ、清水由紀子、笠置文善、Cullings HM、Shore RE)

渡辺ら (以下 WMHY と呼ぶ) は放射線影響研究所 (放射研) の寿命調査 (LSS) 第 12 報 (<http://www.rerf.or.jp> でオンラインにより利用可能) の原爆被爆者データおよび広島県と岡山県の死亡率データを用いて、原爆時に広島に居住していた LSS 対象者の標準化死亡比 (SMR) を算出した。WMHY は集団対象者を、極めて低い線量 (<0.005 Gy、VLD)、低線量 (0.005–0.1 Gy、LD)、高線量 (>0.1 Gy、HD) の三つの放射線量区分で分けた。ここで問題とするのは県全体の率に比べてがん死亡率が期待値よりも高かった VLD 区分の男性である (簡潔にするために固形がんの結果のみについて述べる)。WMHY は、VLD におけるがん死亡の増加は、中性子線量が過少推定されたか、もしくは残留放射線被曝が考慮に入れられなかったためであるという結論を出している。我々はこの結論が妥当ではなく、VLD に観察されたリスクは放射線以外の要因による可能性の方が極めて高いことをデータが示していると考える。理由を以下に簡潔に要約する。

その他の雑誌発表論文

◆ Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, Mabuchi K, Marks LB, Mettler FA, Pierce LJ, Trott KR, Yeh ETH, Shore RE: Radiation-related heart disease: Current knowledge and future prospects. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010 (March); 76(3):656–65. (「成人健康調査」にも関連。)

◆ 藤原佐枝子、山田美智子、高橋郁乃：大規模疫学研究の現状—広島・長崎の成人健康調査。脳卒中 2009 (November); 31(6):439–42.

印刷中の論文

✂ Grant EJ, Ozasa K: Etiology of cancer/ionizing radiation. *Cancer Report of Asian-Pacific Region 2010*. (Supplement for the meeting of the Fifth International Asian Pacific Organization for Cancer Prevention (APOCP), Istanbul, Turkey, 3–7

April 2010)

❖ Hsu WL, Tatsukawa Y, Neriishi K, Yamada M, Cologne JB, Fujiwara S: Longitudinal trends of total white blood cell and differential white blood cell counts of atomic bomb survivors. *Journal of Radiation Research*. (「特別臨床調査」にも関連。)

寿命調査 学会発表

❖ 西 信雄、杉山裕美、坂田 律、Grant EJ、早田みどり、笠置文善、陶山昭彦、小笹晃太郎、永野 純。寿命調査集団を対象にした新しい郵便調査。「電離放射線の最新の健康への影響」会議、2009年5月4-6日。米国ワシントン

❖ Richardson DB、杉山裕美、西 信雄、坂田 律、清水由紀子、Grant EJ、早田みどり、Hsu WL、陶山昭彦、児玉和紀、笠置文善。日本人原爆被爆者における電離放射線と白血病死亡率の関係、1950-2000年。「電離放射線の最新の健康への影響」会議、2009年5月4-6日。米国ワシントン

❖ 坂田 律、清水由紀子、西 信雄、杉山裕美、林 美希子、早田みどり、小笹晃太郎。婦人科系がん罹患に対する放射線リスク評価における他の因子の影響。「電離放射線の最新の健康への影響」会議、2009年5月4-6日。米国ワシントン

❖ Semmens E、McDougall J、Grant EJ、西 信雄、児玉和紀、陶山昭彦、小笹晃太郎、Davis S、Kopecky KJ、Li CI。原爆被爆者における急性放射線被曝と第二原発がんリスクの関係。第21回国際環境疫学会総会、2009年8月25-28日。アイルランド、ダブリン

❖ 小笹晃太郎、清水由紀子、陶山昭彦、笠置文善、西 信雄、早田みどり、Grant EJ、坂田 律、杉山裕美、児玉和紀。被爆者追跡調査(LSS)1950-2003年での死亡リスクの概要。日本放射線影響学会第52回大会、2009年11月11-13日。広島

❖ Samartzis D、西 信雄、Cologne JB、林 美希子、児玉和紀、Miles EF、船本幸代、陶山昭彦、早田みどり、笠置文善。低線量から中程度に高線量の電離放射線への被曝と軟部組織肉腫発生の関連。第29回香港整形外科学会年次総会、2009年11月28-29日。中国、香港(「腫瘍登録および組織登録」にも関連。)

❖ 児玉和紀、清水由紀子、Shore RE。放射線と心臓血管疾患—原爆被爆者の調査結果。こども・胎児被ばくによる放射線影響に関する国際ワークショップ2009、2009年12月14-17日。千葉(「成人健康調査」にも関連。)

❖ Shore RE。小児期被爆者における固形がんリスク。こ

ども・胎児被ばくによる放射線影響に関する国際ワークショップ2009、2009年12月14-18日。千葉(「腫瘍登録および組織登録」にも関連。)

❖ 小笹晃太郎、清水由紀子、西 信雄、早田みどり、Grant EJ、坂田 律、杉山裕美、野中美佑、笠置文善、陶山昭彦。日本におけるがん死亡に対する出生コホート効果、1950-2006年。国際疫学会西太平洋地域学術会議兼第20回日本疫学会学術総会、2010年1月9-10日。越谷

研究計画書 7-09、3-07、2-75 (基盤研究計画書)、A3-09

成人健康調査 (AHS)

RP 7-09 成人健康調査集団における動脈硬化の研究 (第1部：動脈硬化性指標を用いた検討)

高橋郁乃 (臨)、飛田あゆみ (長臨)、赤星正純 (長臨)、高畑弥奈子、山田美智子 (臨)、Hsu WL (統)、三角宗近 (統)、高橋哲也、木原康樹、松本昌泰、藤原佐枝子 (臨)

本研究の目的は、心血管疾患を誘発するかもしれない放射線の機序の一つについて調べることである。原爆被爆者において放射線被曝とアテローム性動脈硬化疾患の罹病率・死亡率との間に有意な関係があることがこれまでの調査で報告されている。概念的にアテローム性動脈硬化は、アテローム (脂肪変性) と硬化 (動脈壁硬化) という二つの状態から成っている。若年被爆者を追加した拡大集団を含む AHS 対象者における放射線による動脈壁硬化の亢進について調べる。動脈壁硬化の亢進の原因は放射線に誘発された動脈壁の構造的変化かもしれないが、これについて今まで十分な検討がされていない。本研究では、硬化の指標とアテローム性疾患の指標・リスク因子の相関関係を考慮に入れて放射線と動脈壁硬化の関係について広島と長崎で調べる。

これは、広島・長崎の全 AHS 対象者に関する横断研究である。動脈の硬さに関する指標 (上腕足首脈波伝播速度 [baPWV]、脈波増幅指標 [AI]) と放射線との関係を、アテローム性疾患の指標 (足関節上腕血圧比 [ABI]、中膜内膜複合体厚 [IMT]、大動脈石灰化、左心室肥大) やアテローム性動脈硬化のリスク因子 (フラミンガム・リスクスコア) を考慮して解析する。

本研究計画書は 2009 年末に承認された。2010 年 4 月に AHS 対象者において上記指標の測定を開始する。

RP 3-07 若年被爆者拡大集団に対する健康診断調査

赤星正純 (長臨)、山田美智子 (臨)、飛田あゆみ (長臨)、大石和佳 (臨)、西 信雄 (疫)、笠置文善 (疫)、陶山昭彦 (長疫)、古川恭治 (統)、Cullings HM (統)、林 奉権 (放)、中地 敬、児玉喜明 (遺)、片山博昭 (情)、児玉和紀 (主)、中村 典 (主)、藤原佐枝子 (臨)

LSS データから、高齢被爆者群に比べ若年被爆者群でがんリスクが高いことが示されている。また、AHS データからは、良性甲状腺腫瘍、副甲状腺機能亢進症、B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染、および心筋梗塞について同様な結果が示されている。若年被爆者群を拡大することにより統計

的検出力を増し、原爆投下時に若年であった人たちのリスク推定の精度を高める。

AHS 集団は高線量被爆者の全数と低線量および中等度線量被爆者の一部を含んでいた。この集団の低線量および中等度線量被爆者を増やすことにより、若年被爆者の低線量および中等度線量の放射線影響についてより正確な評価が可能になるとともに、将来の分子生物学的研究に向けた若年被爆者の生物試料数を増やすことができる。

低線量被爆者のグループ (<5 mGy) は、AHS 対象者のうち既にもっとも大きな割合を占めているので、それらの人々を更に多く加えても、統計的検出力はほとんど得られない。ゆえに、我々は追加可能な対象者のうち、被曝線量が <5 mGy の人たちの 30%、5–20 mGy の人たちの 80%、そして 20–1,000 mGy の全員に調査への参加を要請し、20–1,000 mGy に被曝した人たちの人数が最大になるように 2,300 人の被爆者を追加することを計画した。がんに加え、がん以外の疾患 (肝疾患、甲状腺疾患、眼科疾患および心血管疾患) にも焦点を当てる。

広島と長崎において、2009 年 10 月 31 日までに 1,268 人の健診をしており、2010 年 6 月末までに約 1,800 人の健診を行う予定である。予想していたよりも受診率が低かったため、当初計画していた 2,300 人よりも総対象者数は若干少なくなるが、幸いなことに、これによる統計的検出力への影響はほとんどない。

RP 2-75 放影研成人健康調査に関する研究計画書、広島および長崎

藤原佐枝子 (臨)、鍊石和男 (臨)、山田美智子 (臨)、大石和佳 (臨)、立川佳美 (臨)、高橋郁乃 (臨)、赤星正純 (長臨)、飛田あゆみ (長臨)、世羅至子 (長臨)、今泉美彩 (長臨)、早田みどり (長疫)

AHS は、放射線被曝による長期的な健康への臨床的影響に関する最初の科学的情報を一般の人々に提供するために開始された。この目的に取り組むために他に類を見ないデータを提供し続けている。長期間生存している原爆被爆者 (AHS コホート) の臨床状態に年齢と放射線被曝が及ぼす影響を体系的に評価すること、細胞学、遺伝学、免疫学、放射線生物学、医用放射線測定を含む多くの研究分野に適用される生活習慣などのリスク因子に関する情報や生物試料を広く提供することを目的とする。

広島および長崎の連絡地域内に在住する被爆者およびその対照者約 20,000 人から成る集団に、2 年に 1 回の包括的な健診を実施する AHS は、1958 年に開始された。1978 年に、約 2,400 人の高線量被爆者と可能な限りの胎内被爆者

(約 1,000 人) が追加されたが、約 5,000 人の市内不在者は、他の非被曝の調査対象者と大いに重複しているという理由から臨床追跡調査が中止された。若年被曝者の放射線影響を更に正確に調べるために、被曝時年齢が 10 歳未満の若年被曝者を更に調査に追加しているところである。

本調査では、広範な線量に被曝した被曝者の間で疾患や前臨床的障害の有病率および罹患率がどのように異なるかを調べる。2006 年 7 月から 2008 年 6 月の期間に実施した AHS 第 25 健診周期では、合計 3,609 人が健診を受け、この人数は連絡地域内にまだ居住している AHS 対象者の約 70% に当たる。

既存の AHS 集団と新たに追加された拡大集団の最近の健診周期は終了間近である。収集された生物試料は、臨床診断に利用され、将来の研究のために保存される。放射線と感染病原体またはホルモンの相互作用とがんリスクとの関係の評価するため、また炎症と心筋梗塞に関連する表現型と遺伝因子を評価するために保存試料を用いる研究が実施されている。白内障摘出術の組織の収集と保存が 2009 年に開始された。これとは別に、肝臓の硬さ、慢性腎不全／疾患と心血管疾患リスク、およびアテローム性動脈硬化の前臨床的測定などについて放射線に関連した研究が最近開始された。

脳卒中の生涯リスクと放射線、放射線と認知症、代謝性心血管リスク因子と無症候性甲状腺機能低下症、びまん性非噴門部胃癌に関連した遺伝子型、および生物学的年齢と死亡率などに関して新たな所見が報告されている。

RP-A3-09 被曝者における慢性腎疾患と心血管疾患との関係

恒任 章、高橋郁乃 (臨)、飛田あゆみ (長臨)、世羅至子 (長臨)、今泉美彩 (長臨)、山田美智子 (臨)、鍊石和男 (臨)、大石和佳 (臨)、立川佳美 (臨)、中島栄二 (統)、Hsu WL (統)、三角宗近 (統)、藤原佐枝子 (臨)、赤星正純 (長臨)

最近、原爆放射線被曝と心血管疾患 (CVD) との関係は注目を集めている。原爆放射線被曝は多くの CVD リスク因子と関連があることが報告されている。最近、慢性腎疾患 (CKD) は CVD のリスク因子として認識されている。CKD と CVD は、肥満、インスリン耐性、耐糖能異常、高血圧、脂質異常、腎炎など、多くの共通するリスク因子を持っている。CKD が放射線と関係しているかどうか、および CKD が放射線と CVD の関連において仲介変数となりうるかどうかについて、これまで放影研では調査が行われていない。

本解析において、AHS 対象者の 4 年間のベースライン期間 (1988–91 年) の CKD の有病症例と 1992 年から 2006 年までの 15 年間の追跡調査期間に診断された CKD の罹患症例を同定する。上記期間のそれぞれについて CVD の有病症例と罹患症例も同定する。冠動脈心疾患 (CHD) と脳卒中が CVD に含まれる。これらデータに基づき、放射線以外のリスク因子について調整した後、原爆放射線被曝の影響が幾つかのエンドポイントに対して見られるかどうかを確認する。

- (1) CKD の有病症例と放射線量・CKD リスク因子との関連
- (2) CKD の罹患症例と放射線量・CKD リスク因子との関連
- (3) CHD・脳卒中の有病症例と放射線量・CKD リスク因子・CKD 有病症例との関連

CHD・脳卒中の罹患症例と放射線量・CKD リスク因子・CKD 有病症例との関連。本 RP は 2010 年 2 月に開始した。

成人健康調査 発表論文

雑誌発表論文

◆ Akahoshi M: Ischemic heart disease among atomic bomb survivors: Possible mechanism(s) linking ischemic heart disease and radiation exposure. Nakashima M et al. eds. Radiation Health Risk Sciences. Proceedings of the First International Symposium of the Nagasaki University Global COE Program “Global Strategic Center for Radiation Health Risk Control.” New York: Springer; 2009, pp 63–8.

◆ Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, Mabuchi K, Marks LB, Mettler FA, Pierce LJ, Trott KR, Yeh ETH, Shore RE: Radiation-related heart disease: Current knowledge and future prospects. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2010 (March); 76(3):656–65. (「寿命調査」にも関連。)

印刷中の論文

✎ Blakely EA, Kleiman NJ, Neriishi K, Chodick G, Chylack LT, Cucinota FA, Minamoto A, Nakashima E, Kumagami T, Kitaoka K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Chang P, Fujii N, Shore RE: Meeting report: Radiation cataractogenesis: Epidemiology and biology. Radiation Research. (「特別臨床調査」にも関連。)

✎ 藤原佐枝子：放射線影響研究所の研究の歩み。広島医学 (第 50 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 21 年)

成人健康調査 学会発表

❖ 藤原佐枝子。原爆後障害研究会の歴史—放射線研究所の

研究の歩み。第 50 回原子爆弾後障害研究会、2009 年 6 月 7 日。広島

❖ 中島栄二、鍊石和男、赤星正純、Grant EJ、Preston DL、増成直美、船本幸代。原爆被爆者における白内障手術発生率 1986–2005。第 50 回原子爆弾後障害研究会、2009 年 6 月 7 日。広島

❖ 楠 洋一郎、久保美子、山岡美佳、濱崎幹也、林 奉権、今井一枝、中地 敬。網状赤血球小核頻度解析による原爆被爆者造血系の放射線誘発遺伝的不安定性の評価。第 19 回日本サイトメトリー学会学術集会、2009 年 6 月 20–21 日。松江

❖ 中島栄二、鍊石和男、赤星正純、Grant EJ、Preston DL、増成直美、船本幸代。原爆被爆者における白内障手術発生率 1986–2005。第 55 回放射線影響学会、2009 年 10 月 4–7 日。米国ジョージア州サバンナ

❖ 大石和佳、立川佳美、藤原佐枝子、増成直美、山田美智子、柘植雅貴、茶山一彰。メタボリックシンドロームにおける肝機能異常と脂肪肝の実態。第 13 回日本肝臓学会大会、2009 年 10 月 14–17 日。京都（「特別臨床調査」にも関連。）

❖ 高橋郁乃、Geyer SM、藤原佐枝子、西 信雄、児玉和紀、大下智彦、高橋哲也、松本昌泰。脳卒中の生涯リスクと原爆放射線—広島・長崎（日本）における成人健康調査。米国心臓病学会議 2009、2009 年 11 月 14–18 日。米国フロリダ州オーランド

❖ 児玉和紀、清水由紀子、Shore RE。放射線と心臓血管疾患—原爆被爆者の調査結果。こども・胎児被ばくによる放射線影響に関する国際ワークショップ 2009、2009 年 12 月 14–17 日。千葉（「寿命調査」にも関連。）

研究計画書 1-02

被爆二世健康診断調査 (FOCS)—基盤研究計画書

RP 1-02 被爆二世健康影響調査：臨床健康診断調査

藤原佐枝子（臨）、立川佳美（臨）、陶山昭彦（長疫）、Cologne JB（統）、赤星正純（長臨）、山田美智子（臨）、鈴木 元、小山幸次郎、高橋規郎（遺）、笠置文善（疫）、Grant EJ（疫）、Lagarde F、Hsu WL（統）、古川恭治（統）、大石和佳（臨）、鍊石和男（臨）、高橋郁乃（臨）、芦澤潔人、飛田あゆみ（長臨）、今泉美彩（長臨）、永野 純、Cullings HM（統）、片山博昭（情）、Ross NP（統）、児玉和紀（主）、Shore RE（理）

原爆被爆者の子どもに対する臨床健康診断調査（FOCS）は、広島・長崎に投下された原爆から発せられた電離放射線に急性被曝した日本人を親に持つ子どもにおける遺伝的影響および関連性のある長期的健康影響の評価を目的とする。本調査は、電離放射線が遺伝性疾患、特に糖尿病、本態性高血圧、冠動脈性心疾患、脳卒中など、成年期に発生する多因子疾患を引き起こす生殖細胞の遺伝的突然変異を誘発するという仮定に基づく。本調査の主要な目的は、(1) 親の原爆放射線被曝が子どもの多因子疾患の発症に及ぼす影響を調べ、(2) 将来の分子生物学的研究のために血液試料を保存し、(3) 健康診断や健康指導などを通じて、被爆二世の健康と福祉に貢献することである。2002 年から 2006 年までの調査期間に合計 11,951 人が健診に参加した。郵便調査を実施した集団における受診率は 48.4%（男性 43%、女性 55%；広島 49%、長崎 48%）であった。約 12,000 人の被爆二世について臨床の評価を行った結果、成人期に発症する多因子疾患の有病率が親の放射線量に関連して増加する証拠は得られなかった。「被爆二世における成人期発症多因子疾患の有病率」と題する論文が Radiation Research 誌に発表された（藤原ら、2008; 170:451–57）（表）。

統計部、疫学部および遺伝学部との協力で、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病など個々の多因子疾患に対する遺伝的影響の解析を行っている。

表. 被爆二世における親の被曝線量に関連した多因子疾患の有病率の調整オッズ比

	1 Gy 当たりのオッズ比 (95%信頼区間)*		
	全参加者	男 性	女 性
父親の線量	0.91 (0.81–1.01)	0.76 (0.65–0.89)	1.04 (0.90–1.21)
母親の線量	0.98 (0.86–1.10)	0.97 (0.81–1.17)	0.98 (0.83–1.16)
線量の合計	0.94 (0.86–1.02)	0.85 (0.75–0.96)	1.02 (0.91–1.13)

* オッズ比は年齢、性、都市、肥満度 (BMI)、親の多因子疾患歴、女性の閉経、喫煙、飲酒、職業について調整した。

F₁ 臨床追跡調査検討グループが詳細な F₁ 追跡計画について検討し、F₁ 対象者の長期健康影響調査の研究計画を策定中である。

**研究計画書 5-09、4-09、3-09、4-04 および 5-04、
1-03、4-02、2-97、1-93、2-90、7-87、3-87
免疫学的調査**

RP 5-09 放射線被曝と加齢の造血幹細胞（HSC）および樹状細胞（DC）に及ぼす影響—細胞数および機能の解析

楠 洋一郎（放）、吉田健吾（放）、林 奉権（放）、Geyer S（統）、三角宗近（統）、大石和佳（臨）、藤原佐枝子（臨）、小笹晃太郎（疫）、平林容子、岩間厚志、小安重夫、安友康二、井上 達、稲葉カヨ、Manley NR、van den Brink MRM、Sempowski GD、Nikolich-Zugich J、Weng NP、Murasko D、Seed TM、Douple EB（主）、中地 敬

本研究では、過去の原爆放射線被曝ならびに加齢が HSC と DC の恒常性の制御に及ぼす長期的影響を明らかにすることを目的とする。原爆被爆者における免疫老化亢進に関して蓄積してきた証拠に基づき、米国国立アレルギー感染症研究所（NIAID）から資金提供を受け、放射線が関与する免疫老化の機序について国際的な共同研究を開始した。本研究では、放射線被曝が HSC の数的減少および自己再生能力低下をもたらす早期老化を誘導し、HSC のリンパ系への分化能喪失を加速するという仮説を立てる。また、原爆放射線被曝による DC 集団の T 細胞抑制型への変化が自然免疫および適応免疫に影響を与えたと仮定する。広島の数百人の AHS 参加者の循環血液中の HSC および DC プールにおける、放射線量に関連する数的・機能的変化を調べる。原爆被爆者における調査の結果を裏付けるため、HSC および DC 集団の電離放射線照射後の機能ならびに分化について試験管内あるいは生体内で調べる一連の測定系を開発する。

放影研では、ヒト末梢血中の HSC および DC 集団の細胞数および機能を調べる測定系の開発と検証に着手した。放射線照射によって造血系の機能、骨髄性細胞およびリンパ系細胞の分化、炎症応答、遺伝的安定性がどのように変化するかについて理解するため、放射線誘発損傷を受けた後の造血系および免疫系の再構成過程について多数のマウスモデルを用いて調べる。また、マウスモデルを用いて放射線と加齢が骨髄間質細胞および胸腺上皮細胞に及ぼす影響についても調査する。更に、放射線照射した宿主に再構成した血液リンパ球細胞の特徴と機能も調べるが、これにはヒト血液細胞を有する SCID-hu マウスを用いた調査も含める。

RP 4-09 ワクチン接種応答に対する放射線被曝と加齢の影響

林 奉権 (放)、楠 洋一郎 (放)、今井一枝 (放)、吉田健吾 (放)、伊藤玲子 (放)、大石和佳 (臨)、藤原佐枝子 (臨)、小笹晃太郎 (疫)、平林容子、岩間厚志、小安重夫、安友康二、井上 達、稲葉カヨ、Manley N、van den Brink MRM、Sempowski GD、Nikolich-Zugich J、Weng NP、Murasko D、Seed TM、Douple EB (主)、中地 敬

放影研の疫学および臨床調査では長年の間、原爆被爆者において加齢に関連する免疫系/炎症関連疾患のリスク増加を示す所見が認められてきた。更に、免疫系に認められた放射線のこのような影響は、自然な加齢に関連する影響に類似する。放射線による免疫系の機能低下がワクチン接種応答を変化させるか否かについて調査することは重要である。本調査では、高齢者のインフルエンザワクチンに反応する免疫能に対して過去の原爆放射線被曝が及ぼす影響を評価することを目的とする。本調査では、線量、年齢、性に基づき層別化した無作為抽出法を用い、AHS対象者の中から予備調査のために50人、本格調査のために300人を選び対象とする。ワクチン接種直前と接種3週間後に血清、血漿およびリンパ球試料を収集・保存する。主要なエンドポイントは、ワクチン接種前から接種3週間後の期間の抗インフルエンザウイルス抗体価の変化である。解析の対象となる二次的なエンドポイントには、サイトカインおよび炎症関連蛋白、リンパ球サブセット、細胞内活性マーカー(mRNAと蛋白)などがある。これらのパラメータを、年齢と過去の放射線被曝線量との関連から解析する。

このRPは2009年8月に承認され、所内ボランティア20人を用いて測定系の検証を開始した。

RP 3-09 加齢と放射線に関連した免疫能の総合的評価システムの構築

林 奉権 (放)、楠 洋一郎 (放)、今井一枝 (放)、吉田健吾 (放)、伊藤玲子 (放)、大石和佳 (臨)、藤原佐枝子 (臨)、小笹晃太郎 (疫)、古川恭治 (統)、平林容子、岩間厚志、小安重夫、安友康二、井上 達、稲葉カヨ、Manley NR、van den Brink MRM、Sempowski GD、Nikolich-Zugich J、Weng NP、Murasko D、Seed TM、Douple EB (主)、中地 敬

放影研独自の免疫調査では、原爆被爆者を長期的に追跡して様々な免疫パラメータについて繰り返し観察しており、現在でも原爆被爆者の免疫系に放射線に関連する有意な変化が認められている。本調査の目的は、年齢と放射線被曝線量の関数として個人の免疫および炎症状態を評価するた

めの総合スコアリング・システムを開発することである。本調査は横断調査と縦断調査から成る。横断調査では広島のアHS対象者約3,600人を対象とする。血漿および血液試料を用いて免疫指標と炎症関連指標を測定する。縦断調査では、無作為抽出で選ばれたAHS対象者300人を対象とする。300人のAHS対象者から収集した血漿試料2セットについて、血漿中サイトカインを同時定量する多項目測定系を用い、10年の間隔を空けて生体指標の測定を行う。上記600の試料から抽出したDNAを用いてテロメア長を調べる。これらの結果は総合的に免疫に関連する健康とその免疫状態が年齢群と放射線量群でどのように変化するのかを効果的に示すための総合的スコアリング・システムの構築に利用される。

当該RPは2009年8月に承認され、生体指標の測定を開始した。広島のアHS対象者2,000人におけるIL-6、TNF- α 、IL-10、およびCRPの血漿中濃度は既に測定されている。本年度はAHS対象者の血液試料を用いて、上記の生体指標の血漿中濃度、リンパ球サブセットの頻度、細胞内および血漿ROSレベルなどの酸化ストレスマーカーの検討に着手した。

RP 4-04 原爆被爆者のがん発症と遺伝子多型の関係—免疫関連遺伝子を中心として

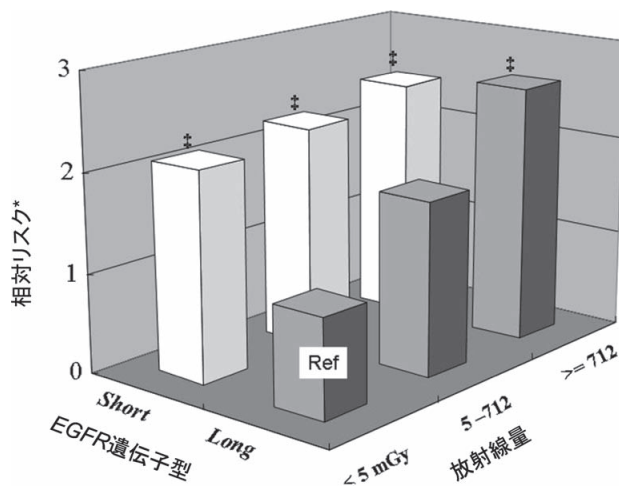
RP 5-04 発がん関連遺伝子多型と免疫学的指標の同定 (RP 4-04 の補遺)

林 奉権 (放)、森下ゆかり (放)、長村浩子 (放)、牧 真由美 (放)、楠 洋一郎 (放)、吉田健吾 (放)、今井一枝 (放)、Cologne JB (統)、田原榮一、藤原佐枝子 (臨)、赤星正純 (長臨)、中地 敬

疫学調査により、炎症が関連するがんの罹患率および死亡率が線量に依存し増加するなど、原爆放射線の長期的な健康影響が判明している。原爆被爆者における恒常的な炎症亢進が観察されているが、放射線発がんにおける炎症応答の役割はまだ判明していない。本調査では特に、原爆被爆者の遺伝的背景が放射線反応の修飾因子である可能性を考慮し、この遺伝的背景が発がん感受性に影響を及ぼすか否かについて評価することを目的とする。本調査では、発がんに対する免疫防御やがんリスクを修飾する炎症応答への関与が考えられる分子をコードする遺伝子の多型に焦点を当てる。予備調査では、腸型胃癌のリスクは主としてIL-10ハプロタイプにより変化したが、びまん性胃癌のリスクについてはIL-10ハプロタイプおよび高線量放射線被曝の両方の影響が示された。また、特定のIL-18遺伝子型と高線量放射線被曝により結腸がんリスクは相乗的に増加

することも判明した。

今年度、我々は原爆被爆者の被曝群と非被曝群における *EGFR* 遺伝子の CA（シトシンーアデニン）繰り返し数遺伝子多型と肺がんリスクの関連性を評価するため症例コホート研究を実施した。まず、調査対象者を *Short* 遺伝子型（CA 繰り返し数 ≤ 37）および *Long* 遺伝子型（CA 繰り返し数 ≥ 38）に分類したところ、非被曝群の *Short* 遺伝子型と肺がん、特に肺腺癌のリスク増加の間に有意な関連が判明した。次に、過去の放射線被曝は *Long* 遺伝子型を有する被曝者の肺がんリスクを有意に増加させたが、*Short* 遺伝子型では放射線量に伴う有意なリスク増加は見られず、高線量被曝の場合には上記の遺伝子型によるリスクの差は観察されなかった（図）。以上の所見から、放射線被曝関連の肺腺癌に対する個人の感受性に影響を与える上での、*EGFR* 経路の複合的な役割が示唆される。



*年齢、性、都市および喫煙を調整。 ‡ $P < 0.05$

図. *EGFR* CA 反復遺伝子型と被曝放射線量の組み合わせによる肺がんのリスク

RP 1-03 成人健康調査集団の放射線誘発糖尿病発症に関連する遺伝子多型とその可能な役割に関する調査

林 奉権（放）、森下ゆかり（放）、長村浩子（放）、吉田健吾（放）、楠 洋一郎（放）、中島栄二（統）、立川佳美（臨）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）、今井一枝（放）、中地敬

過去の原爆被爆者調査では放射線被曝と糖尿病リスクの間に関連性は見られなかったが、AHS 対象者から 1992–1994 年に入手したデータについて性、年齢、肥満度を調整すると、広島では放射線と糖尿病の間に有意な正の関連性が観察されたが、長崎ではこのような関連性は見られなかった（放射線量と都市の相互作用、 $p < 0.001$ ）。この幾

分不可解な所見は、広島と長崎の集団間の遺伝的差異を反映するものかもしれない。我々の予備調査の結果、放射線により免疫応答は持続的な減弱を示すこと、放射線と糖尿病の関連性は特定の *HLA* クラス II ハプロタイプを有する原爆被爆者のサブグループにおいて特に認められることが示唆された。以上の観察から、放射線が糖尿病発症に及ぼす影響は遺伝的背景により変化することが示唆される。本研究の目的は、AHS コホート内で症例対照研究を行い、糖尿病リスクへの放射線および種々の遺伝的要因の影響について評価することである。それにより、広島の被爆者では糖尿病リスクと放射線量の間の有意な関連性が観察されるのに、長崎では観察されない理由を、広島と長崎の被爆者間における特定遺伝子型の頻度の差によって説明できるかもしれない。

今年度、糖尿病 913 症例および対照者 2,458 人のうち 99% 以上の対象者について *DQA1*、*DRB1* 遺伝子型を同定した。同定が完了した対象者について、*HLA* 関連の遺伝的要因、糖尿病リスクおよび放射線量の関連について解析が進んでいる。

RP 4-02 原爆被爆者の T 細胞恒常性における攪乱

楠 洋一郎（放）、吉田健吾（放）、林 奉権（放）、藤原佐枝子（臨）、笠置文善（疫）、濱崎幹也（遺）、児玉喜明（遺）、中地 敬

放射線被曝によってヒトの T 細胞恒常性にかかわる何らかのプロセスが重度に攪乱されるかという命題を検証する。被曝者群に見られる免疫防御機構の著しい変化（あるいは不均衡）の性格や程度が、過剰に発生した（多分、現在も生じつつある）がんやその他の疾患の重要な要因である可能性がある。成人健康調査に現時点で参加している原爆被爆者約 1,000 人の血液中の白血球について調査を行い、(1) T 細胞受容体再構成によって切り出された環状 DNA (T-cell receptor-rearrangement excision circles; TREC；新しいナイーブ T 細胞産生の指標) を保持している T リンパ球の数を定量し、(2) T リンパ球の平均テロメア長 (T 細胞老化の指標) を測定し、(3) リンパ球サブセットおよび他の免疫細胞集団の構成を明らかにする。

これまでに、調査対象者においてナイーブ T 細胞集団のサイズが線量に依存し減少すること、またメモリー T 細胞集団の割合が放射線量と共に増加することが判明した。予備的解析では、CD4 T 細胞分画の TREC を有するリンパ球数は年齢および放射線量に伴い減少する傾向が示された。被曝者の CD8 T 細胞集団のテロメア長も年齢および線量による同様の減少傾向が認められた。また調査対象者では、

CD4 T 細胞集団のうち機能的に劣るメモリー T 細胞サブセットと制御性 T 細胞の割合は線量に伴い増加することが見いだされた。この結果は、原爆放射線被曝が T 細胞恒常性を攪乱することにより免疫老化を促進したという仮説と一致する。

T 細胞恒常性の攪乱が炎症応答を亢進させるという仮説を検証するため、炎症関連生体指標と T 細胞の亜集団の割合の関係について更に調査した。調査対象者では、TNF- α の血漿中濃度とナイーブ CD4 T 細胞の割合の間には逆相関が見られたが、制御性 T 細胞の割合との間にこのような関係は見られなかった (図)。以上の結果から、原爆被曝者ではナイーブ CD4 T 細胞プールを維持できなかったため炎症応答が活性化された可能性が示唆される。

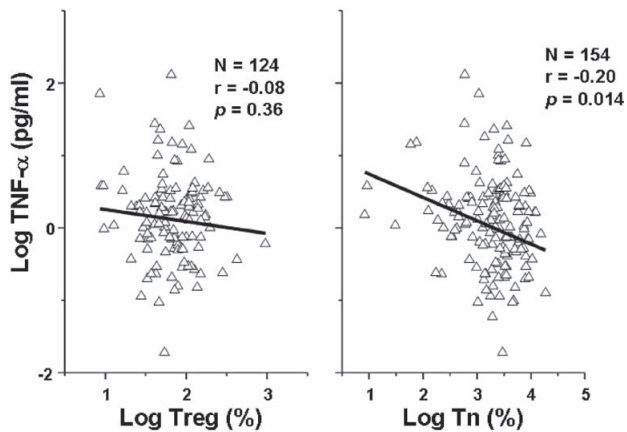


図. 原爆被曝者における血漿 TNF- α 濃度とナイーブ T 細胞 (Tn) の割合の負の関係 (制御性 T 細胞 [Treg] ではこの関係は観察されない)

RP 2-97 広島・長崎成人健康調査対象者の DNA 抽出用血液試料の凍結乾燥保存 (RP 2-90 の補遺)

林 奉権 (放)、楠 洋一郎 (放)、吉田健吾 (放)、赤星正純 (長臨)、藤原佐枝子 (臨)、中地 敬

原爆被曝者の後影響を調べるに当たり、放射線による遺伝子変化の解析は、遺伝的不安定性および遺伝的感受性の解析、あるいは分子腫瘍学的研究などにおいて必須である。新たな技術により、極めて少量の DNA でもこれらの調査の実施が可能である。多項目にわたる小規模な分子生物学的解析のために RP 2-90 により保存された生物試料を使うと、保存された DNA の浪費となるので、そのような解析用の DNA を別途保存することにより、従来の RP 2-90 を補強することが本研究計画の目的である。現在および今後の調査に使用するため、DNA 抽出とその後の分子生物学的解析用に血液試料の凍結乾燥保存を行う。

本調査では健診に使用後の残りの血液を利用する。SNP

解析を含む免疫ゲノム研究が開始され、この研究には DNA を大量に必要とするので、できるだけ多くの有核細胞を収集し、収集後直ちに -80°C で保存する。臨床研究部が実施していた赤血球沈降速度検査が 2008 年 4 月に終了したので、より多くの血液細胞の保存が可能となった。これまで、広島の AHS 対象者 3,437 人から入手した血液試料 16,841 件および長崎の AHS 対象者 2,534 人から入手した 10,633 件を凍結保存した。 -80°C でペーパーディスクに保存された所内対照血液試料から抽出された DNA は、12 年間保存しても大きく影響を受けないことが PCR 増幅により確認された。また 2007 年 12 月以来、若年原爆被曝者拡大集団から血液細胞試料 1,310 件 (広島 890 件、長崎 420 件) を収集した。

RP 1-93 原爆被曝者末梢血における T リンパ球抗原レセプターのレパートリーと造血前駆細胞活性 (RP 7-89 [終了]、4-87 [終了] および 3-87 の補遺)

林 奉権 (放)、楠 洋一郎 (放)、大石和佳 (臨)、藤原佐枝子 (臨)、笠置文善 (疫)、吉田健吾 (放)、今井一枝 (放)、中地 敬

原爆放射線被曝がリンパ造血系に及ぼす後影響およびこれらの影響と原爆被曝者に観察される一部の疾患との関連性を更に解明するため、放射線が被曝者の血液細胞集団にもたらす変化について追跡調査を行っている。本調査では、がんなど加齢関連疾患を引き起こす可能性がある炎症および遺伝的不安定性の観点から、放射線が血液リンパ系に及ぼす影響を調べることを目的とする。我々は、原爆放射線被曝が T 細胞機能に重大な異常を誘発し、原爆被曝者の一部の T 細胞サブセットの割合が変化した結果、被曝者では非被曝者よりも慢性的炎症が亢進したという仮説を立てた。

酸化ストレスと炎症状態の関連性を調べるため、フローサイトメトリーによる細胞内活性酸素種 (ROS) 測定法を開発した。今年度、AHS 対象者 1,834 人 (広島 680 人、長崎 490 人) に加え、新たに拡大された AHS 若年被曝者集団に含まれる広島の 428 人と長崎の 236 人) から入手した顆粒球、単球およびリンパ球サブセット (ナイーブ CD4 T 細胞、メモリー CD4 T 細胞、ナイーブ CD8 T 細胞、メモリー CD8 T 細胞) について、ROS レベルを測定した。上記の測定は現在も実施中である。また IFN- γ 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12 (p70)、IL-13 および GM-CSF の血漿レベルの同時定量に関し、Bio-Plex システムによる多項目測定法を対照試料 500 件を用いて評価した。

RP 2-90 広島・長崎成人健康調査対象者の血液細胞の凍結保存 (RP 2-97 を参照)

林 奉権 (放)、楠 洋一郎 (放)、吉田健吾 (放)、赤星正純 (長臨)、藤原佐枝子 (臨)、中地 敬

原爆被爆者が高齢化しているので、今後の研究に使用する試料を確保するため、AHS 対象者全員から収集した血液細胞を凍結保存することを提案した。現在約 7,000 人の原爆被爆者のリンパ球が保存されており、これらの対象者の医学データが臨床研究部に保存されている。そのうち約 1,500 人の対象者がリンパ球保存以前かその後のがんに罹患している。対象者約 2,000 人の生物試料を用いて、体細胞突然変異に加え免疫機能など様々な指標を用いて原爆放射線の影響を調査してきた。がんやその他の疾患への遺伝的感受性の分子疫学的解析は、我々が将来追求していきたいと考える最も重要な研究分野の一つである。個々の対象者から得られた採血時期を異にする (例: 約 10 年間隔) 血液試料を用いて、血液中の種々の生体指標における加齢影響および加齢と放射線の同時効果を調べることは、他に類を見ない縦断的調査となる。そのような調査を容易にするために、現在のできるだけ多くの AHS 対象者から血液試料を収集し、それらの試料から分離した単核球を凍結保存する。

2009 年 11 月までに、AHS 対象者 7,106 人 (広島 4,528 人、長崎 2,578 人) および拡大若年被爆者 AHS 集団の 1,256 人 (広島 836 人、長崎 420 人) からの血液細胞を凍結保存した。凍結保存細胞の生存率は 80% 以上であること、解凍後のリンパ球の表面抗原発現および免疫機能は生存リンパ球と比べ遜色ないことを確認した。

RP 7-87 原爆被爆者リンパ球の *in vitro* X 線感受性。第 3 部 Epstein-Barr ウイルスによる B 細胞の株化と凍結保存 (RP 3-86 [終了] の補遺)

林 奉権 (放)、楠 洋一郎 (放)、吉田健吾 (放)、赤星正純 (長臨)、藤原佐枝子 (臨)、中地 敬

本研究では当初、放射線感受性を扱う研究などの今後の研究に用いるため、高線量被爆者および対照群から得た EBV でトランスフォームした B 細胞株を凍結保存することが提案された。一方、特に免疫機能の変化および疾患発生における遺伝的要因に関する調査など他の多くの分野で、これらの B 細胞株の有用性が明らかになってきた。1987 年に本研究が開始されて以来、広島 AHS 対象者 807 人から樹立した細胞株を将来の研究のために凍結保存している。国際審査委員会の勧告に従い、1998 年 6 月からは AHS 対象者のリンパ球の EBV による株化を促進してきた。本調

査の対象となる AHS 対象者は高線量群 (1 Gy 以上) および対照群 (0.005 Gy 未満) で、両群の対象者合計数は、広島・長崎で約 3,500 人である。F₁ 調査と重複する約 500 例は既に株化しており、遺伝学部に保存してある。これまでに広島の対象者由来のリンパ球の株化はほぼ完了した。本調査の対象集団である広島の対象者 1,873 人全員のリンパ球を株化した。2000 年 10 月に長崎の AHS 対象者由来のリンパ球の株化を開始し、830 人のリンパ球の株化に成功した。更に、他の DNA 試料 (血液を吸着したペーパーディスクなど) が死亡や病気のために入手不可能な対象者の凍結保存単核球の EBV による株化を開始した。

RP 3-87 原爆被爆者における細胞性免疫機能と *in vitro* T リンパ球放射線感受性および MN 血液型決定座位の突然変異頻度との関係: マイトジェンおよび抗原に反応する末梢血リンパ球の頻度解析に関する調査 (RP 1-93 を参照)

楠 洋一郎 (放)、吉田健吾 (放)、濱崎幹也 (遺)、林 奉権 (放)、今井一枝 (放)、Cologne JB (統)、中地 敬

本調査の目的は、原爆被爆者における T 細胞機能を評価し、放射線による遺伝的損傷に対する個人の感受性との関連性を解析することである。試験管内で特定の刺激に反応し得る T 細胞の割合を解析し、種々の末梢血リンパ球サブセットの割合を測定した。また、T リンパ球の試験管内放射線感受性、T 細胞レセプター (TCR) およびグリコフォリン A (GPA) 遺伝子座の生体内突然変異体頻度 (Mf) を用いて、個人の放射線感受性の評価を行った。その結果、原爆放射線が IL-2 産生能を有する T 細胞の割合を低下させ、CD4 T 細胞画分を減少させたことが判明した。これと対照的に B 細胞の割合はある程度の増加を示した。また、TCR 突然変異測定法は最近の放射線被曝を感度良く検出できるが、原爆被爆者の放射線感受性を示す生体指標とはならない。これと異なり、原爆被爆者の赤血球 GPA Mf は放射線量の増加に伴い上昇し、測定後の追跡調査によると、GPA Mf の線量反応曲線の傾きは広島のがんに罹患していない群に比べて測定後がん罹患した群の方が有意に大きいことが認められた。このことにより、広島の被爆者では、体細胞突然変異の起こしやすさががん感受性に関連している可能性が示唆された。この関連性は部分的に遺伝的背景の差に関係しているという推測に基づき、DNA 修復関連遺伝子の遺伝子型と GPA Mf の関連解析を開始した。予備調査の結果、被爆者における GPA Mf の線量反応曲線と p53 結合蛋白質 1 (P53BP1) 遺伝子多型の間の関連性が示唆されたが、この線量反応曲線と ATM、NBS1 いずれの遺

伝子多型との間にも関連性は見られなかった。また、放射線によって誘発される遺伝子損傷と遺伝的不安定性に対する個人の感受性に関する評価を改善するために、フローサイトメトリーを用いて培養ヒト T 細胞における放射線誘発リン酸化ヒストン H2AX (γ H2AX)、および保存赤血球における小核網状赤血球頻度を測定する方法を確立した。これらの放射線感受性生体指標を用いることにより、原爆被爆者における DNA 修復関連遺伝子の多型と試験管内リンパ球放射線感受性や生体内体細胞突然変異頻度との関係を更に調査する。

免疫学的調査 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Kyoizumi S, Yamaoka M, Kubo Y, Hamasaki K, Hayashi T, Nakachi K, Kasagi F, Kusunoki Y: Memory CD4 T-cell subsets discriminated by CD43 expression level in A-bomb survivors. *International Journal of Radiation Biology* 2010 (January); 86(1):56–62.

© 2009 Informa Healthcare (抄録は *Taylor & Francis* の許諾を得て掲載した。) (RR 11-07)

CD43 発現レベルで識別した原爆被爆者メモリー CD4 T 細胞サブセット (京泉誠之、山岡美佳、久保美子、濱崎幹也、林奉権、中地 敬、笠置文善、楠 洋一郎)

【抄録】 目的 我々の以前の研究では、分化抗原 CD4 を有する胸腺由来細胞メモリー細胞 (メモリー T 細胞) のレパトリーの多様性が原子爆弾 (原爆) 被爆者では放射線被曝によって減少していることが示された。放射線被曝後 60 年を経て原爆被爆者の T 細胞メモリーがいかに維持されているか評価する目的で、被爆者の末梢血リンパ球において機能的に異なるメモリー CD4 T 細胞サブセットを調べた。**方法** フローサイトメトリーを用いて、三つの機能的に異なるメモリー CD4 T 細胞サブセットを CD43 の発現レベルで識別し、測定した。これらのサブセットは、機能的に成熟したメモリー細胞、抗原刺激に対する応答が弱い細胞、および抗原不応答で細胞死しやすい細胞から構成される。**結果** これらのメモリー CD4 T 細胞サブセットの末梢血 CD4 T 細胞における割合は、いずれにおいても加齢に伴う有意な増加が認められた。また、機能的に劣弱および不応答なサブセットの割合は、対数線形モデルに適合した被曝線量に伴う増加が観察された。一方、メモリー CD4 T 細胞プール中では、被曝線量と機能的に成熟したメモリー細胞の割合との間に負の関係が見られた。**結論** 以上の結果は、原爆被爆者では細胞の活性化や生存過程を経て制御、維持されるべき T 細胞メモリーが、過去の放射線被曝に

よって攪乱されている可能性があることを示唆している。

◆ Yoshida K, Nakachi K, Imai K, Cologne JB, Niwa Y, Kusunoki Y, Hayashi T: Lung cancer susceptibility among atomic bomb survivors in relation to CA repeat number polymorphism of *epidermal growth factor receptor* gene and radiation dose. *Carcinogenesis* 2009 (December); 30(12):2037–41.

© Oxford University Press (抄録は *Oxford University Press* の許諾を得て掲載した。) (RR 10-09)

原爆被爆者の肺がん感受性における上皮成長因子受容体遺伝子 (EGFR) の CA 繰り返し数多型と放射線量の関連 (吉田健吾、中地 敬、今井一枝、Cologne JB、丹羽保晴、楠 洋一郎、林 奉権)

【抄録】 肺がんは、世界的にがん死亡の主要な死因である。肺がんの予防は、肺がん感受性の高い個人の同定と、放射線被曝を含む環境要因と遺伝子との相互作用を理解することによって改善される可能性がある。細胞の放射線感受性を調節する上皮成長因子受容体 (EGFR) シグナル経路は、肺がん、特に肺腺がんに関与する一つの発がん過程である。*EGFR* 遺伝子の第一イントロンに存在する CA (シトシン-アデニン) 繰り返し数多型は、EGFR 蛋白質の産生と負に相関することが示されている。そのため、*EGFR* の CA 繰り返し数が、肺がん感受性の個人差に影響するという仮説が考えられる。そこで、我々は日本人原爆被爆者コホート内でのケース・コホート研究によって、原爆放射線に被曝した群と被曝の影響がないと考えられる群 (<5 mGy) における CA 繰り返し数多型と肺がんリスクとの関連を検討した。第一に、研究対象者を二つのグループに分け、各個人の二つの対立遺伝子の CA 繰り返し数の合計が 37 以下と 38 以上の人をそれぞれ *Short* 遺伝子型、*Long* 遺伝子型と定義して解析を行ったところ、非被曝群では *Short* 遺伝子型が高い肺がんリスク (特に腺がん) と有意に関連することが見いだされた。第二に、過去の放射線被曝は *Long* 遺伝子型を持つ被爆者の肺がんリスクを有意に増加させる一方、*Short* 遺伝子型を持つ被爆者のリスクは放射線量に伴う有意な増加を示さなかった。その結果、高線量の放射線被曝の場合には二つの遺伝子型の間でリスクの違いは見られなくなった。これらの知見は、放射線被曝に関連した肺腺がんに対する感受性の個人差を評価する上で、EGFR 経路が重要な役割を果たすことを示唆している。

その他の雑誌発表論文

◆ 濱崎幹也、楠 洋一郎、中島栄二、高橋規郎、中地 敬、中村 典、児玉喜明：試験管内でクローン増殖させた原爆

被爆者Tリンパ球の遺伝的不安定性。放射線生物研究 2009 (December); 44(4):396-406. (「細胞遺伝学調査」にも関連。)

印刷中の論文

✂ Kusunoki Y, Hamasaki K, Koyama K, Imai K, Hayashi T, Martin PJ, Nakachi K: Increased DNA damage in hematopoietic cells of mice with graft-versus-host disease. *Mutation Research*.

✂ Kusunoki Y, Yamaoka M, Kubo Y, Hayashi T, Kasagi F, Douple EB, Nakachi K: T-cell immunosenescence and inflammatory response in atomic-bomb survivors. *Radiation Research*.

✂ 三家本隆宏、豊島めぐみ、習 陽、本田浩章、濱崎幹也、楠 洋一郎、神谷研二：損傷乗り越えポリメラーゼ Rev1 の過剰発現が放射線による突然変異誘発に与える影響。広島医学（第 50 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 21 年）

✂ 豊島めぐみ、習 陽、三家本隆宏、渡辺敦光、増田雄司、本田浩章、濱崎幹也、楠 洋一郎、神谷研二：損傷乗り越えポリメラーゼ Rev1 の放射線発がんに与える影響。広島医学（第 50 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 21 年）

免疫学的調査 学会発表

❖ 林 奉権、森下ゆかり、長村浩子、牧 真由美、楠 洋一郎、吉田健吾、中地 敬。原爆被爆者における *IL-18* 遺伝子多型と大腸がんリスク。第 100 回米国がん学会総会、2009 年 4 月 18-22 日。米国コロラド州デンバー

❖ 楠 洋一郎。原爆被爆者における T 細胞免疫と炎症応答。「電離放射線の最新の健康への影響」会議、2009 年 5 月 4-6 日。米国ワシントン

❖ 楠 洋一郎、吉田健吾、林 奉権、中地 敬。原爆被爆者の CD4 T 細胞集団における CD43-low メモリー T 細胞および CD25+/CD127- 制御性 T 細胞の比率の増加。第 5 回京都 T 細胞学術会議 2009 年 T リンパ球に関する国際ワークショップ、2009 年 6 月 1-4 日。京都

❖ 大石和佳、林 奉権、楠 洋一郎、中島栄二、藤原佐枝子、茶山一彰。C 型肝炎ウイルスのクリアランスと感染持続における *HLA-DRB1* 対立遺伝子の影響。第 45 回日本肝臓学会総会、2009 年 6 月 4-5 日。神戸 (「特別臨床調査」にも関連。)

❖ 林 奉権、森下ゆかり、牧 真由美、佐々木圭子、長村浩子、空 美佐江、今井一枝、吉田健吾、楠 洋一郎、中地 敬。原爆被爆者集団を対象とした結腸直腸発がん感受

性の分子疫学研究。がん予防大会 2009 愛知、2009 年 6 月 16-17 日。名古屋

❖ 今井一枝、林 奉権、中地 敬。一般住民コホートで観察された喫煙の生体影響と生活習慣病の分子疫学研究。平成 20 年度喫煙科学研究財団研究発表会、2009 年 7 月 16 日。東京

❖ 林 奉権、大石和佳、今井一枝、吉田健吾、林 幾江、藤原佐枝子、楠 洋一郎、中地 敬。炎症関連遺伝子多型と原爆放射線被ばくの胃および肝がん発症リスクに及ぼす影響。第 16 回日本免疫毒性学会学術大会、2009 年 8 月 27-28 日。旭川

❖ 林 奉権、森下ゆかり、長村浩子、牧 真由美、林 幾江、吉田健吾、楠 洋一郎、中地 敬。炎症関連遺伝子多型および原爆放射線被曝が結腸・直腸発がんリスクに及ぼす影響。第 18 回日本組織適合性学会、2009 年 9 月 25-27 日。名古屋

❖ 林 奉権、楠 洋一郎、吉田健吾、今井一枝、中地 敬。*IL-18* 遺伝子多型と放射線被曝に関連する原爆被爆者の大腸がんリスク。第 68 回日本癌学会学術総会、2009 年 10 月 1-3 日。横浜

❖ 林 奉権、大石和佳、森下ゆかり、牧 真由美、佐々木圭子、長村浩子、空 美佐江、今井一枝、吉田健吾、藤原佐枝子、楠 洋一郎、中地 敬。*IL-10* 遺伝子多型と原爆放射線被曝の胃および肝がん発症リスクに及ぼす影響。第 55 回放射線影響学会、2009 年 10 月 3-7 日。米国ジョージア州サバンナ

❖ 吉田健吾、林 奉権、今井一枝、楠 洋一郎、中地 敬。原爆被爆者の放射線関連発がんリスクに及ぼす *ATM*、*ATR*、*NBS1* 遺伝子多型の影響。キーストーンシンポジウム：テロメア生物学と遺伝子修復、2009 年 10 月 9-14 日。オーストラリア、アシュモア

❖ 濱崎幹也、今井一枝、小山和章、林 奉権、中地 敬、楠 洋一郎。マウス造血系における炎症とゲノム不安定性。日本放射線影響学会第 52 回大会、2009 年 11 月 11-13 日。広島

❖ 楠 洋一郎。原爆被爆者の高齢化と免疫学的変化。2009 年放射線影響協会講演会「放射線被曝とがんの関係性について」、2009 年 11 月 24 日。東京

❖ 楠 洋一郎、吉田健吾、大石和佳、林 奉権。ヒト末梢血 CD8T および NK 細胞集団の *NKG2D* 細胞表面発現に関係した遺伝子型。第 39 回日本免疫学会総会・学術集会、2009 年 12 月 2-4 日。大阪

❖ 吉田健吾、大石和佳、茶山一彰、楠 洋一郎、林 奉権。C 型肝炎ウイルス感染における *NKG2D* 遺伝子多型の

影響。第39回日本免疫学会総会・学術集会、2009年12月2-4日。大阪（「特別臨床調査」にも関連。）

研究計画書 3-10、2-10、6-08、3-05、2-05、1-05、8-02、5-00、3-00、2-99、9-92、5-92、3-89、4-85、A1-10、A5-09、A14-08、A13-08、A10-08、A8-08、A4-08

特別臨床調査

RP 3-10 原爆被爆者における眼科追跡調査（RP 3-00の補遺）

鍊石和男（臨）、横山知子、高松倫也、隈上武志、上松聖典、築城英子、皆本 敦、木内良明、北岡 隆、中島栄二（統）、飛田あゆみ（長臨）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）

この補遺は、RP 3-00に基づき以前に行われた眼科調査で答えが出ていない幾つかの問題について取り組むことを提案している。RP 3-00に基づく837人の原爆被爆者を対象とした眼科調査から、後囊下白内障および皮質白内障と放射線の間に統計的に有意な線量反応が明らかになり、低い閾線量が示唆された。この補遺では更なる疑問に取り組んでいくことを提案している。具体的には、(1) 放射線誘発の白内障が時間と共に進行しているかどうか、(2) 放射線に特化した分類システム（Merriam-Focht法）によって白内障を評価した時に線量反応が見られるかどうかという問題について取り組む。

RP 3-00が実施されてから2010年6月で10年になる。この研究で得られた水晶体の保存画像をこの補遺から得られる画像と比較する。眼科医がAHS受診者の眼科健診を行う。基本的に前回と今回の調査で用いる方法は同じである。具体的に言うと、(1) 対象者は被爆時年齢が13歳以下の被爆者であり、(2) 水晶体混濁分類システムII（LOCS II）とMerriam-Focht法を用いて評価する。2010年から2012年の間に、前回の調査に参加した被爆時年齢が13歳以下の700人以上のAHS対象者に加え、前回の調査には参加していないが条件を満たす300人以上の対象者が放影研で健診を受けると予想される。本研究の統計的検出力は、放射線に関連した白内障の有病率に関して90%以上であると計算されている。

RP 2-10 被爆者の緑内障発症および大動脈動脈硬化に関する網膜保存画像を用いた標準化測定による網膜細動脈硬化および加齢性黄斑変性の評価（RP 1-05の補遺）

鍊石和男（臨）、柳 昌秀、川崎 良、高橋郁乃（臨）、中島栄二（統）、Hsu WL（統）、横山知子、高松倫也、木下博文、築城英子、上松聖典、隈上武志、木内良明、北岡

隆、藤原佐枝子（臨）、飛田あゆみ（長臨）、赤星正純（長臨）

緑内障研究（RP 1-05）の予備解析から正常眼圧緑内障の有病率が原爆放射線と有意に関連していることが示唆されており、網膜細動脈硬化が原因因子として正常眼圧緑内障と関連していることが報告されている。網膜保存画像の標準化した網膜測定値に基づく評価を計画している。網膜細動脈硬化が中間リスク因子として放射線に関連した緑内障に関与しているかどうかを調べる。大動脈硬化に関する関連解析の対象者は、緑内障研究（RP 1-05）に基づき 2006－2008 年に網膜画像を含む緑内障スクリーニング検査を受けた 2,722 人である。そのうち、線量推定値を含むすべてのデータが揃っている 1,598 人を対象に緑内障の因果経路解析を行う。

網膜血管の平均幅を半自動コンピュータ・プログラムを使って測定・計算し、動脈と静脈の平均直径を推定する。他の眼科研究で使用されている手順や評価尺度を用いて加齢性黄斑変性について評価する。メルボルンのセンターで評定者内および評定者間で適切な一致率を保つための訓練を受けた評定者が写真を見て加齢性黄斑変性の兆候があるかどうかを盲検方式で評価する。本研究により放射線に関連した緑内障の発症機序に関する証拠が提供されるかもしれない。

また、網膜細動脈硬化および加齢性黄斑変性と大動脈硬化との関係を、脈波増幅指標（AI）、上腕足首脈波伝播速度（baPWV）、足関節上腕血圧比（ABI）、足指上腕血圧比（TBI）、中膜内膜複合体厚（IMT）およびフラミンガム・リスクスコア（FRS）に基づき評価する。

RP 6-08 エラストメーターを用いた原爆被爆者の肝弾性度調査、広島

大石和佳（臨）、立川佳美（臨）、藤原佐枝子（臨）、Hsu WL（統）、高畑弥奈子、山田美智子（臨）、西 信雄（疫）、柘植雅貴、茶山一彰

本研究の目的は、原爆放射線による被曝が肝線維化程度の指標としての肝弾性度の増加をもたらすか否かを調べることである。肝弾性度と放射線量の関連を調査し、放射線被曝が慢性肝炎および肝硬変の増加に関与しているか否かを明らかにする。また、肝線維化の増加が、インスリン抵抗性を介してアテローム性動脈硬化症の罹患に関与しているか否かを調査し、これらの疾患に対する放射線影響のメカニズムを解明する。広島の AHS 受診者（若年被爆者拡大集団を含む）約 3,800 人を対象とし、2 周期（4 年間）にわたって、エラストメーターを用いて肝線維化程度の指標

としての肝弾性度を測定し、慢性的炎症およびインスリン抵抗性に関連した血中サイトカインの測定を行う。

この研究計画書は 2008 年 10 月に承認され、同年 11 月に若年被爆者を対象とした肝弾性度および血中サイトカインの測定を開始した。2008 年 11 月から 2010 年 3 月までに、1,579 人の被爆者の肝弾性度をエラストメーターを用いて測定した。また、約 1,451 人の被爆者について、TNF- α 、IL-6、IP-10、MCP-1、PAI-1、レプチン、レジスチン、IGF-1、IGFBP-3 などの慢性炎症・インスリン抵抗性に関連した血中サイトカインレベルも測定した。

RP 3-05 原爆被爆者における炎症とがん発生率

鍊石和男（臨）、Hsu WL（統）、中島栄二（統）、Little MP、立川佳美（臨）、西 信雄（疫）、早田みどり（長疫）、山田美智子（臨）、藤原佐枝子（臨）、Cologne JB（統）、赤星正純（長臨）

本研究の目的は、成人健康調査対象者における炎症性生物マーカーとがん発生率との関係を調べることである。実験研究や疫学研究で炎症とがんの関係が報告されている。原爆被爆者について炎症性生物マーカーの線量依存的増加が報告されており、本研究は 1965 年から 1999 年までに追跡を行った 12,870 人の成人健康調査対象者の生物マーカーとがん発生率の関係について調べている。白血球（WBC、1958 年から測定）、赤沈（1958 年から測定）、 $\alpha 1$ グロブリン（1985 年から測定）、 $\alpha 2$ グロブリン（1985 年から測定）、シアール酸（1988 年から 1992 年まで測定）をパラメータとし、1965 年から 1999 年までの広島・長崎の腫瘍登録から入手したがん発生率データとの関連を調べる。データ解析のために、主成分分析、成長曲線モデルおよび Cox 回帰モデルを予備段階として使用するつもりである。放射線と炎症および固形がんの罹患率の因果関係に基づき、考え得る因果モデル（構造方程式モデルまたは同時モデル）について調べる。更に、機序に準じたバイスタンダー効果モデル（間接効果モデル）を用いてデータを調べる。白血球数の長期的変化の傾向に関する論文は完成した。解析が完了した後、放射線と炎症およびがん罹患率に関する因果モデルについて更に 1 件ないしそれ以上の論文を作成する。

2010 年 3 月、白血球数の長期的変化の傾向に関する論文は *Journal of Radiation Research* 誌に受理された。放射線と炎症および固形がん罹患率の因果関係を推定するための同時モデルを特定し、解析した。以下の 3 種類の間変数について考慮している。(1) 平均白血球数、(2) 白血球数の長期的変化の傾向、および (3) 複数の指標を用いた潜在炎症因子の推定。個人の平均白血球数を仲介因子として

用いた同時モデルの予備的結果から、放射線と平均白血球数および固形がん罹患率の間に有意な因果関係があることが示された。がんに対する放射線影響全体における当該仲介影響の割合は約 8%である。

RP 2-05 遺伝的要因は近距離被爆生存者の集団的偏りを来し得るか？—同一の遺伝的要因が 40—50 年後の AHS 対象者で高炎症状態および心筋梗塞のリスク要因となった可能性を検証する

藤原佐枝子（臨）、鈴木 元、大石和佳（臨）、赤星正純（長臨）、Cologne JB（統）

本調査では、放射線傷害、熱傷、初期感染などを受けたと思われる原爆被爆者の生存に関連する潜在的な遺伝的要因について検討し、これらの要因が慢性炎症および心筋梗塞のリスクを増加させたかどうかを究明する。対象者は、成人健康調査第 1 健診周期の受診者のうち被爆時年齢 30 歳未満で、かつ被曝線量が 1 Gy 以上の高線量被爆者 1,100 人全員と、性、年齢、および都市を合致させた被曝線量 5 mGy 未満の対照群 1,100 人である。外的ストレスに応答することが分かっている一連の遺伝子において既知の遺伝的多型を、(1)「これらの遺伝的多型が生活習慣に関連した多くのストレスに対する炎症応答の程度を規定する」という仮説と (2)「同じ多型が心臓血管疾患のリスク因子となる」という仮説に基づき検討している。これに関連して、候補遺伝子ハプロタイプ、すなわちクラス III 主要組織適合複合体 (MHC) 領域の *LTA*、*NFKB1*、*BAT1* の 3 遺伝子から形成されるハプロタイプ・ブロックを選んだ。

こういった影響は、特に原爆被爆後の最初の数十年において、心臓血管疾患リスクの「集団バイアス」をもたらす可能性がある。*LTA*、*NFKB1*、*BAT1* の 3 遺伝子を含む代表的なハプロタイプ・ブロックである *LTA* 単塩基遺伝子多型 (SNP) および *TLR2* の第 1 エクソンにある欠失遺伝子多型など、特定の多型遺伝子座を調べる。

本調査のために計 2,274 人が選択され、遺伝子研究に対するインフォームド・コンセントが得られた 1,928 人の保存血液試料が用いられている。*LTA* および *TRL2* 遺伝子多型の解析のため、TaqMan プローブを用いた新しい手法を確立した。対象者 1,303 人の血液試料からゲノム DNA を抽出した。

RP 1-05 原爆被爆者における緑内障調査

木内良明、横山知子、上松聖典、築城英子、北岡 隆、中島栄二（統）、鍊石和男（臨）、飛田あゆみ（長臨）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）

高線量放射線への急性被曝が緑内障を誘発することは臨床的によく知られている。しかし一般集団および AHS コホートなどの中程度線量被曝者では、緑内障と放射線との関連は不明である。これまでに実施した二つの調査結果は一貫していない。すなわち、一方の調査では緑内障罹患率と被曝線量との間に有意な負の相関が観察されたが、もう一方の白内障調査では緑内障の所見（視神経乳頭萎縮、眼圧）に線量との相関は見られなかった。いずれの調査も、実際の関係について確定的な結論を導けるほど十分に精巧な測定法を用いていなかった。

そこで被曝線量と緑内障有病率の関連性を特定するため、今回新たに包括的調査を開始した。2006—2008 年の間に緑内障に関するスクリーニング（網膜像検査を含む）を実施した。対象となる 3,546 人の AHS 受診者のうち、2,613 人（73.7%）が本調査に参加し、放射線量が判明している 1,589 人（平均年齢 74.3 歳、年齢範囲 61—97 歳）において、緑内障全般で 284 例（17.9%）、眼圧が 21 mmHg を超える原発開放隅角緑内障 36 例（2.3%）、正常眼圧緑内障 226 例（14.2%）、および原発閉塞隅角緑内障 25 例（1.6%）を検出した。性、年齢、都市、白内障手術、糖尿病について調整し、一般化推定方程式を用いた二重回帰で得られた 1 Gy 当たりのオッズ比は正常眼圧緑内障で 1.31（95%信頼区間：1.11—1.53、 p 値 = 0.001）であった。ゆえに、この結果から、正常眼圧緑内障の有病率が原爆放射線量と共に増加していることが示唆されており、論文を所内審査委員会に近く提出する予定である。

RP 8-02 被爆二世における眼科調査（RP 1-02 の補遺）

皆本 敦、横山知子、三嶋 弘、北岡 隆、中島栄二（統）、鍊石和男（臨）、飛田あゆみ（長臨）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）

本研究では、被爆二世を対象に水晶体混濁および網膜細動脈硬化を定量的に調べるとともに、これらの数値と幾つかのリスク因子との関連性について検討する。また、加齢に伴う白内障および先天性白内障の罹患率が親の原爆被爆により増加しているか否かについても調べる。デジタル画像をコンピュータ化し保存した。

白内障は環境因子と遺伝的因子が相まって発症する多因子疾患の一つである。放射線被曝に関連して先天性白内障罹患率が増加する可能性が動物実験で示唆されている。しかし、予測される症例数が少ないので、定量的研究ではなく定性的研究を行うことになるだろう。本研究は、受診時年齢 50 歳以上の被爆二世を対象に水晶体混濁および網膜細動脈硬化を定量的に調査し、水晶体混濁と多因子疾患お

よび親の被曝線量との関係を調べる。2006年9月に検査を終了した。調査期間中、広島と長崎の観察者間再現性と観察者内再現性の標準化を半年ごとに行い、計2,517人の被爆二世が眼科検診を受診した。データがまとめられデータクリーニングが終了しており、予備的な結果から、被爆二世においてどのタイプの白内障とも親の放射線被曝は関連していないことが示された。白内障と幾つかのリスク因子との関係を調べるために更に解析を行う。

RP 5-00 ブルガダ型心電図の有病率、罹患率および予後：40年間の集団調査

春田大輔、松尾清隆、赤星正純（長臨）、中島栄二（統）、陶山昭彦（長疫）、瀬戸信二

本研究の目的は、ブルガダ型心電図を呈する率と予後を明確にし、ブルガダ型心電図と性ホルモンの関係について調べることである。

心室細動（VF）による突然死をもたらす新しい臨床的疾患であるブルガダ症候群の罹患率と予後は、まだ十分に解明されていない。*SCN5A* 遺伝子の突然変異と関連付けられるブルガダ症候群は、男女同じ割合で遺伝するにもかかわらず、報告されたほとんどの症例が成人男性である。

1958年に50歳未満であった4,788人の長崎のAHS対象者について1958年から1999年に記録されたすべての心電図を再検討してブルガダ型心電図を確認し、罹患率を求めた。死亡者全員について突然死を確認し、ブルガダ型心電図を呈する症例の予後を調べた。また、ブルガダ型心電図とテストステロンに關係する前立腺がんとの関係も調べた。

ブルガダ型心電図と前立腺がんとの間に關係が見られた。手術による去勢2症例とホルモンによる去勢1症例は、去勢後にブルガダ型心電図を呈さなくなった。これは、突然死予防のための新たな治療法につながる。

ブルガダ型心電図を呈する男性の割合は31.4人／100,000人年であり、これは女性の9倍になる。ブルガダ型心電図を呈する人たちは、呈しない人たちよりも突然死のリスクが高い（RR = 52、95% CI: 23–128）。ブルガダ型心電図を呈する人たちが前立腺がんになるリスクは高い（RR = 5、95% CI: 2–15）。

RP 3-00 原爆被爆者における眼科調査

皆本 敦、横山知子、三嶋 弘、北岡 隆、中島栄二（統）、鍊石和男（臨）、飛田あゆみ（長臨）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）

本調査では、(1) 比較的若年（13歳以下）で被爆し、以前に眼科検査を受診していない被爆者から選んだ集団と、

(2) 旧来の方法により前回調査した、より規模の大きい集団の二つの対象集団における放射線白内障の有病率について評価する。両集団における後囊下部軸混濁（図）、多色性変化および周辺部混濁について、種々の考え得る交絡因子を調整し、標準的等級評価システムを用いて線量反応解析を実施した。併せて、将来の研究のために放射線白内障のデジタル画像を保存した。広島・長崎の883人が眼科検査を受診し、その結果に基づき3本の論文が発表された（皆本ら、International Journal of Radiation Biology 2004; 80:339–45、中島ら、Health Physics 2006; 90(2):154–60、および中島ら、Annals of the Institute of Statistical Mathematics 2008; 60(3):465–82）。水晶体除去手術が行われた白内障重症例の有病率の解析結果も発表された（鍊石ら、Radiation Research 2007; 168:404–8）。

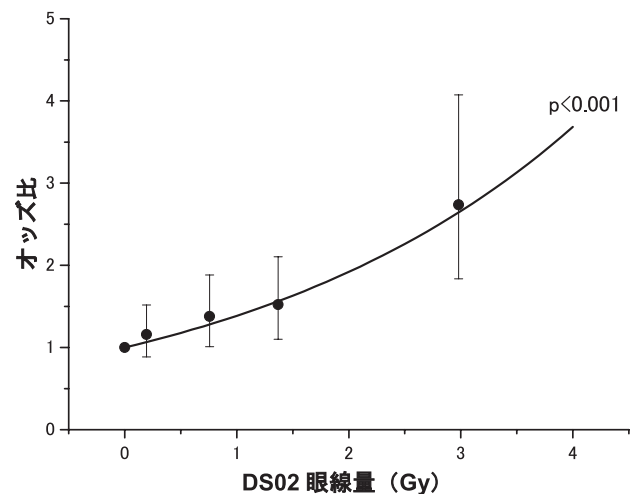


図. 都市、性、被爆時年齢および糖尿病について調整した水晶体摘出術を受けた原爆被爆者の回帰解析における主効果モデル線量反応曲線（1 Gy での OR は 1.39、CI は 1.24–1.55）。

チェルノブイリ原発事故汚染除去作業従事者など、数多くの調査で用いられている放射線に特化した分類システムである Merriam-Focht 白内障評価法を使って、2000年から2002年までに収集され保存された水晶体の画像を再評価した。Merriam-Focht 法による水晶体混濁の再評価の予備的な結果から、原爆被爆者とチェルノブイリ原発事故汚染除去作業従事者という二つの主要な調査集団の線量反応がほぼ同じであることが示唆された。この結果は放影研のコロキウム（研究懇話会）で発表され、草稿を準備中である。

2000年から2002年までの白内障の有病率と白内障手術の率（incidence）に関する結果を2009年3月に放影研で開かれた国際放射線白内障発生ワークショップで発表しており、白内障について線量影響の低い閾値を示す強力な証拠

を提供した。2010年5月、最新の調査結果を含む当該ワークショップの概要がRadiation Research誌に掲載される。

RP 2-99 広島・長崎原爆被爆者における甲状腺疾患

今泉美彩（長臨）、宇佐俊郎、富永 丹、赤星正純（長臨）、早田みどり（長疫）、鍊石和男（臨）、藤原佐枝子（臨）、山田美智子（臨）、児玉和紀（主）、中島栄二（統）、柴田義貞、大久保雅通、芦澤潔人、世羅至子（長臨）、江口勝美

今回の広島・長崎のAHS集団における甲状腺疾患調査の目的は、被曝線量と甲状腺結節、自己免疫性甲状腺疾患および甲状腺機能異常との間に正の関連性があるか否かを検討することである。また前回の調査（1984–87年）で見つかった甲状腺結節患者において甲状腺がんが頻発しているかどうかを調査する。

甲状腺悪性腫瘍、良性結節、のう胞が被曝線量と共に増加し、その関係は若年で被曝した人たちの方が有意に強いことを見出した。その一方で、自己免疫性の甲状腺機能低下症、バセドウ病と放射線量との間に関連性はなかった（今泉ら、JAMA 2006; 295(9):1011–22）。胎内被爆者の甲状腺疾患において有意な線量反応は見られなかったが、そのリスク推定値は若年被爆者と類似しており、有意な反応が見られなかったのは統計的検出力が低かったためかもしれない（今泉ら、Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2008; 93:1641–8）（表）。結節のない対照者に比べ充実性結節症例において甲状腺がんの頻度が高かった（今泉ら、Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2005; 90:5009–14）。これは、甲状腺結節が、後に発症する甲状腺がんのリスク因子であることを示唆している。

RP 3-07に基づき若年被爆者における甲状腺疾患に対する低線量放射線の影響を調べるために、新たに拡大されたAHS集団を対象に甲状腺検査を行っている。

表. 被爆状態別、全甲状腺充実性結節のオッズ比（OR）

	症例数（%）	1 Gy での OR (95% CI)	P 値
胎内被爆	35/319 (11.0)	2.91 (0.53, 12.18)	0.20
小児期被爆	63/437 (14.4)	2.65 (1.96, 3.65)	<0.001
合同*	98/756 (13.0)	2.66 (1.97, 3.63)	<0.001

* 胎内被爆と小児期被爆の合同解析

RP 9-92 成人健康調査集団における肝疾患の研究：放射線量と B 型および C 型肝炎ウイルス感染の関係

大石和佳（臨）、藤原佐枝子（臨）、Cologne JB（統）、Cullings HM（統）、中島栄二（統）、楠 洋一郎（放）、林 奉権（放）、吉田健吾（放）、赤星正純（長臨）、茶山一彰

本調査は、電離放射線が B 型肝炎ウイルス（HBV）また

は C 型肝炎ウイルス（HCV）への感染率を増加させる、あるいは肝炎ウイルス感染後の疾患の進行を促進することにより、肝細胞癌の罹患率を増加させるという仮説に基づく。本調査の目的は、(1) HCV 感染率と放射線の関係、(2) HBV キャリアの HBV 活性（B 型肝炎 e 抗原：HBeAg）と放射線の関連性、(3) HBV キャリアについて HBeAg と B 型肝炎表面抗原（HBsAg）のセロコンバージョン率と放射線の関係を調べることである。HCV および HBV 関連の肝疾患の自然史について理解するため、HCV 抗体陽性の対象者と HBV キャリアを追跡調査する。本調査で得られるデータは、原爆被爆者における HCV および HBV 感染に関与する肝疾患リスクの定量化の基盤となるだろう。

これまでの研究から、AHS では HBsAg の陽性率が線量と共に増加することが明らかになっている。輸血を受けたことがある人では、ウイルスを除去できなかった対象者の割合が線量と共に有意に増加した。放射線量と HCV 抗体陽性率の間に関連性は観察されなかったが、HCV 抗体陽性の対象者における慢性肝疾患の線量反応は、HCV 抗体陰性の対象者に比べ大きい可能性が示唆された。

放射線生物学／分子疫学部と共同で、HCV 感染以降の経過に対する免疫遺伝的因子（HLA-DRB1 および NKG2D 多型）と放射線量の影響について調べた（RP 4-04）。また、AHS において 1993–1995 年に測定された HBV/HCV 感染状態による HCC の発症についても放射線被曝との関連で縦断的解析を行っている。予備解析の結果、HLA-DRB1 または NKG2D の多型が HCV 感染後のウイルスのクリアランスまたは持続に影響すること、また NKG2D を介した免疫応答が HCV クリアランスの機序にかかわっていることが示唆された。

RP 5-92 成人健康調査対象集団における老年痴呆の研究

山田美智子（臨）、藤原佐枝子（臨）、三森康世、佐々木英夫、赤星正純（長臨）、中村重信、笠置文善（疫）、White LR

本研究では、AHS の成人被爆生存者における認知機能、認知症の有病率・罹患率およびその他加齢に係る生理的変数（老齢期における反応時間など）に対する放射線被曝の影響について調査した。

中枢神経系に対する様々な放射線影響については（特に、胎内被爆者や小児期被爆者について）放影研の調査により立証されている。成熟した中枢神経系に対する電離放射線の影響は、神経学的加齢を促進するという形で現れるのかもしれないという仮説について、本研究では検討する。1980 年代後半に、認知症の有病率・罹患率・原因が異文化

間で同じかどうかを確かめるために、標準化された手順に従いシアトルとホノルルに住む日系米国人と AHS 集団とを比較する認知症に関する共同研究が開始した (Ni-Hon-Sea 研究)。

調査対象者は被爆時年齢が 13 歳以上の被爆者であった。1992 年から 1998 年の間に我々は認知機能スクリーニング検査 (CASI) に基づき広島・長崎の 3,113 人の認知機能を評価した。基準検査時 (1992–1996 年) に 60 歳以上であった広島の 2,648 人の AHS 対象者を対象に認知症とその亜型の有病率を調査した。認知症の有病率について観察し、2,286 人の認知症ではなかった対象者を追跡調査して認知症の罹患率について調べた。

認知症の罹患率に対する放射線やその他のリスク因子の影響に関する論文を発表した (山田ら、Journal of the Neurological Sciences 2009; 281:11–4 および山田ら、Journal of the Neurological Sciences 2009; 283:57–61) (表)。被爆時年齢が 13 歳以上の被爆者において過去の放射線被曝と認知障害や認知症との間に関連は見られなかったが、被爆時年齢が 13 歳未満の被爆者の方が放射線被曝の影響を受けやすいかもしれない。幼少期被爆者と胎内被爆者の認知機能や他の精神神経機能を評価するために使用可能な検査方法について検討している。新たに研究計画書を作成中である。

表. 認知症罹患率への放射線影響 (ポアソン回帰解析結果)

	ハザード比	95% CI	p 値
全認知症例			
線量 1	0.82	0.59–1.14	0.238
線量 2	0.94	0.65–1.33	>0.5
AD (ほぼ確実)			
線量 1	0.64	0.37–1.09	0.105
線量 2	0.94	0.54–1.62	>0.5
AD (疑い)			
線量 1	0.88	0.45–1.09	>0.5
線量 2	0.87	0.40–1.81	>0.5
VaD (ほぼ確実)			
線量 1	0.84	0.37–1.84	>0.5
線量 2	0.77	0.32–1.77	>0.5

線量 1: 5–499 mGy 群 対 5 mGy 未満群、線量 2: 500 mGy 以上群 対 5 mGy 未満群
CI: 信頼区間、AD: アルツハイマー病、VaD: 血管性認知症
モデルは、年齢、(年齢)²、学歴、BMI、喫煙、飲酒、閉経年齢、高血圧歴、糖尿病および脳卒中について調整した。

RP 3-89 原爆被爆者における骨粗鬆症の調査、広島
藤原佐枝子 (臨)、増成直美 (臨)、古川恭治 (統)、笠置文善 (疫)、福永仁夫、折茂 肇

本調査の目的は、過去の放射線被曝による長期的健康影響と考えられる骨粗鬆症の有病率および重症度と電離放射線との関連性を検討することである。本調査を通じ、放射線被曝により高齢者に骨粗鬆症や関連する健康障害が発生しやすくなるか否かが明らかになるだろう。本調査は、急性電離放射線被曝が、骨粗鬆症発生の増加に見られるように加齢の過程を促進するという作業仮説に基づく。これまでのところ、長期に追跡している原爆被爆者の骨密度 (BMD) に関する予備調査では、年齢、体重、閉経年齢の調整後も放射線被曝による BMD の変化は示唆されていない。国際的共同研究および国内の共同研究のために BMD および骨折に関し蓄積されたデータを利用している。

広島成人健康調査 (AHS) 対象者においてより詳細な追跡調査を実施し、放射線被曝と加齢の指標としての骨粗鬆症発生の関連性について調べる予定である。AHS の健診受診者全員について、骨密度測定に基づく BMD、骨代謝マーカー (尿中 γ -GTP、血清 FGF-23 など)、診断用 X 線調査で観察された椎体圧迫骨折、および体重、運動、婦人科病歴、服薬、疾患などのその他の因子の評価を今後も定期的に実施する。

AHS 集団に基づくこの骨粗鬆症調査は、引き続き国際的な共同研究および国内での共同研究の中で主導的な位置を占めるであろう。例えば、広島、ヨーロッパ、オーストラリア、米国における 11 の調査集団を対象とした WHO の共同研究において、我々は骨粗鬆症による骨折のリスクの高い人を同定するプログラムを策定し、治療がより適切に実施されるよう、評価の感受性を最大にする努力をしている。WHO ワーキング・グループとのこの国際的共同研究に基づく論文を国際的学術誌に発表した (藤原ら、Osteoporosis International 2008; 19:429–35)。また、日本における骨粗鬆症の病因または予防に関して複数の機関が参加して実施されている幾つかの研究に協力している。国立長寿医療センター研究所と共同で、骨の生化学マーカー (FGF-23、 γ -GTP、NTx、CTx) を測定し、これらのマーカーが将来の骨折を予測し得るかどうか検討している。骨粗鬆症と骨折に関する総説が招待論文として発表された (Masunari et al., Health-Related Quality of Life. 2009, pp 1–29 および Masunari et al., Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery 2010; 4:15–33)。

RP 4-85 日本・ハワイに居住する日本人男子における虚血性心疾患 (CHD) の発生率および危険因子、1966–78 年 (研究計画 TR 12-71 の補遺)

山田美智子 (臨)、児玉和紀 (主)、立川佳美 (臨)、清水由

紀子（疫）、笠置文善（疫）、佐々木英夫、高橋郁乃（臨）、藤原佐枝子（臨）、Curb JD、Rodriguez B、矢野勝彦

本調査の目的は、日本および米国に在住する日本人男性における心血管疾患（CVD）の罹患率とリスク因子の関係を調べることである（NI-HON-SAN プロジェクト）。本プロジェクトにおいて開発された疫学的方法がAHS集団に効果的に用いられており、放射線量とアテローム性動脈硬化症関連の種々のエンドポイントとの間に微弱ながら非常に一貫した関係が認められた。これらのエンドポイントには、心筋梗塞、脳卒中、大動脈弓石灰化、網膜動脈硬化、収縮期高血圧症、脈波速度異常が含まれる。

虚血性心疾患（主に急性心筋梗塞）および脳血管疾患の症例は、定期健診、死亡調査、剖検などによって確認されている。より詳細な情報（特に急性冠動脈イベントについて）を得るために、1995年よりAHSの対象者に対して罹病率を調べるために郵便調査を半年ごとに行っている。アテローム性動脈硬化症のエンドポイントとそのリスク因子に関するデータを収集している。

中心血圧、脈波増幅指標（AI）、上腕足首脈波伝播速度（baPWV）、足関節上腕血圧比（ABI）の測定装置を用いてアテローム性動脈硬化および動脈の硬さと放射線被曝との関係を調べる研究計画書（RP）が承認され、2010年4月より研究を開始する。

本研究は、心臓血管疾患ワーキング・グループが心血管疾患に対する低線量放射線の影響について仮説を立てる際の一助となっている。放射線誘発の炎症はそういった仮説の一つである。炎症と酸化ストレスについて幾つかのバイオマーカーの測定を開始した。アテローム硬化性変化を活性化させるサイトカインを測定するための新しいRPを作成した。

RP-A1-10 原爆被爆者白内障手術症例における ATM などの遺伝子多型による放射線感受性の相違

鍊石和男（臨）、林 奉権（放）、中島栄二（統）、三角宗近（統）、中地 敬

毛細血管拡張性失調症（ATM）遺伝子と水晶体の放射線感受性の関係は実験動物において十分に立証されている。Worgul らは、atm ヘテロマウス（+/-）の方が野生型のマウスよりも放射線に誘発された白内障を発症しやすいことを報告している。Kleiman らは、Mrad9 と atm のハプロ不全がマウスの突発性白内障と X 線誘発白内障の発生を促進すると報告している。原爆被爆者において白内障の手術率（prevalence）と原爆放射線との間に有意な線量反応関係が見られており、また ATM などの遺伝子の遺伝子型データ

が放影研の別の研究（RP 4-04）から利用可能であるので、本研究は原爆被爆者における ATM などの遺伝子多型と線量に依存した白内障手術率（prevalence）との関係を調べることを目的とする。調査対象者は、2000–2001年に健診を受けた5,126人のAHS受診者であり、そのうち、RP 4-04の調査から ATM などの遺伝子多型に関する情報が得られており、本調査においてその情報を使用することに同意した人たちが選ばれた。5,126人のAHS対象者の中で645人が白内障の手術を受けている。

ATM などの遺伝子多型のデータセットは放射線生物学／分子疫学部より提供され、白内障手術のデータセットと統合される。白内障手術率（prevalence）を放射線量および ATM などの遺伝子多型別に比較する。2種類の解析法を考えており、一つは個々の候補 SNP を使うものであり、もう一つはハプロタイプを使うものである。

RP-A5-09 成人健康調査集団における放射線、炎症および白内障手術率への因果モデルの応用

角間辰之、荒木由布子、Hsu WL（統）、中島栄二（統）、鍊石和男（臨）

放影研の調査により、原爆被爆者において白内障手術の割合に関して有意な線量反応が示されている。放射線被曝の白内障リスクへの影響には炎症の過程が媒介しているという仮説が立てられる。本調査では、因果モデルを利用した、原爆被爆者における放射線、炎症および白内障罹患率の複雑な関係の検討、つまり放射線、炎症および白内障手術の割合を時間事象分析で同時にモデル化して推定するジョイントモデルによる解析を提案する。RP が2009年秋に承認され、Hsu 研究員が Mplus（潜在変数モデル用の統計専用パッケージ）を用いたデータ解析を開始した。Mplus による解析の予備的な結果では、放射線、炎症および白内障手術の有意な因果関係が示唆された。間接的影響（炎症が介在する放射線の白内障手術への影響）の割合は約8%であった。更に解析が進行中である。久留米大学の角間博士と荒木博士が同じ原因仮説の下で理論的枠組みの導出に取り組んでおり、STATA でモデルを解析する予定である。

RP-A14-08 早期再分極異常の発生率および予後評価の検討

春田大輔、恒任 章、中島栄二（統）、赤星正純（長臨）

早期再分極異常（ERP）は良性と考えられてきたが、ERP が不整脈を引き起こし得ることが知名度の高い臨床研究により最近報告され、ERP が突然死に至る特発性心室細動の

原因となる可能性を示唆した。

1958年から長崎で2年に1回追跡調査を実施してきた7,564人（男性3,374人、女性4,190人）のうち、1958年から2004年まで長崎で1回以上受診した5,976人の心電図記録をすべて検討する。我々は、650のERP有病症例と779のERP罹患症例を確認した。ERPの罹患率は30代で最高に達した。下方・側方誘導にERPは断続的に現れた。1,429人のERP症例において27人の突然死、4,507人の対照者において42人の突然死を確認した。ERP症例と対照者群に見られた突然死亡率はそれぞれ、1.89%と0.93%であり、ERP症例の突然死亡率は対照者群の約2倍だった。本研究において、ブルガダ型心電図を示す40例において7人（17.5%）の突然死の症例を確認した。ERP症例における突然死亡率は、ブルガダ型心電図を示す人たちの約10分の1であったが、約32%の人がERPを呈し、突然死の36%がERPに関連しているため、ERPは公衆衛生の面から重要な問題である。学術誌に投稿するために論文を作成中である。

RP-A13-08 心室性期外収縮の発生部位の違いにおける予後の検討

春田大輔、中島栄二（統）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）

心室性期外収縮（VPC）は構造的な心臓疾患の有無にかかわらず、よく見られる不整脈症状であり、通常の12誘導心電図検査で見られるVPCは、心臓血管疾患死亡の有意かつ独立した予測因子である。

1990年1月から1993年12月までの期間に長崎・広島で通常の12誘導心電図検査を受けたAHS受診者（広島4,092人、長崎2,642人）から、心電図データベースを用いてVPC例を抽出し、前胸部誘導におけるVPCの形態に基づいてVPCを次の3群に分類する。(1) 右心室に由来する左脚ブロック（LBBB）型、(2) 左心室に由来する右脚ブロック（RBBB）型、(3) 不明型。2005年12月までの死亡例と死因に関する情報を用いて、VPCを示す例と示さない例について、心臓血管疾患死亡に関連した予後の検討を行う。VPC診断が1回の受診で行われたのか、あるいは複数回の受診で行われたのかを確認することで診断の正確性を判断する。心臓血管疾患死亡に関連して、VPCの予後における意義、VPC診断の頻度およびVPCの形態の評価を行うため、年齢・性・基礎疾患を調整してCox比例ハザード解析を実施する。

RP-A10-08 潜在性甲状腺機能異常と心臓血管疾患および死亡率の関係：大規模な国際的コホート調査の個人対象者総合解析

Rodondi N、Gussekloo J、今泉美彩（長臨）

本RPは、ヨーロッパ、米国、オーストラリアおよび日本（長崎AHS）における九つの集団を対象とする国際的共同研究であり、潜在性甲状腺機能異常と冠動脈心疾患および死亡率の関係の評価を目的とする。

潜在性甲状腺機能低下症と心臓血管疾患の関係に関する前向きコホート研究から相反するデータが得られている。これら相反する結果は、対象者の年齢、性、チロトロピン（TSH）レベルの違いや心臓血管疾患の既往を反映しているのかもしれない。

我々は、381,647人年の追跡期間を有する九つの前向きコホート研究において41,685人の対象者（潜在性甲状腺機能低下症患者2,621人）について個人対象者データ解析を行った。全コホートにおける冠動脈心疾患（CHD）リスクと全死亡率について検討し、当該データが利用可能であった六つのコホートの13,355人の対象者におけるCHDイベントのリスクを調べた。TSHが0.50–4.49 mU/Lを甲状腺機能正常と定義し、TSHが4.5–19.9 mU/L以上でチロキシン濃度が正常である場合を潜在性甲状腺機能低下症とした。

追跡期間を通して、7,770人の対象者が死亡し（1,715人の死因はCHD）、（六つの調査において）3,745人の対象者がCHDイベントを経験した。年齢および性を調整した解析において、甲状腺機能正常の対象者と比較した潜在性甲状腺機能低下症の対象者におけるCHDイベントのハザード比（HR）は1.25（95%信頼区間：1.00–1.57）、CHD死亡率では1.14（0.98–1.34）、全死亡に関しては1.09（0.94–1.25）であった。CHDのリスクはTSH濃度の増加と共に増加し（傾向性p値=0.007）、甲状腺機能正常の対象者と比べたTSHが10 mU/L以上の対象者のCHDイベントのHRは1.95（1.21–3.15）であり、CHD死亡率では1.64（1.11–2.42）であった。従来の心臓血管疾患のリスク因子を調整しても結果は変わらなかった。リスクは、年齢、性、心臓血管疾患の既往によって有意に変わることはなかった。結論として、TSHレベルが高い対象者において、潜在性甲状腺機能低下症はCHDイベントのリスクやCHD死亡率の増加に関連している。論文は現在審査中である。

RP-A8-08 脂肪肝の発生頻度と危険因子

恒任 章、中島栄二（統）、赤星正純（長臨）

脂肪肝は虚血性心疾患の予測因子であるので、脂肪肝の

罹患率と予測因子を調べる必要がある。本研究は、脂肪肝の罹患率と予測変数を究明することを目的とする。

ベースライン時に脂肪肝がなかった1,635人の長崎の原爆被爆者（男性606人）を1990年から2007年まで2年ごとに腹部超音波検査を実施して追跡調査した（平均追跡調査期間は 11.6 ± 4.6 年）。Cox 比例ハザードモデルで予測変数を、ウイルコクソンの順位と検定で長期的傾向を調べた。

新たに323例（男性124人）の脂肪肝が診断された。罹患率は19.9/1,000人年（男性が22.3、女性が18.6）であり、50歳代が最大であった。年齢、性、喫煙および飲酒について調整すると、肥満、低HDLコレステロール、高トリグリセリド血症、耐糖能異常および高血圧が脂肪肝の予測因子だった。全変数を含めた多変量解析でも、肥満、高トリグリセリド血症および高血圧が予測因子であった。脂肪肝症例では、診断時までBMIと血清トリグリセリドが有意かつ着実に増加したが、その傾向は収縮期血圧や拡張期血圧には見られなかった。放射線量と脂肪肝との間に関連は見られなかった（RR = 0.92、95% CI: 0.8–1.1）。要約すると、肥満と高トリグリセリド血症、および程度はこれらに劣るが高血圧も脂肪肝の予測変数として利用することが可能であると思われる。

RP-A4-08 腹囲の推定可能性とメタボリック症候群のリスク解析への応用

中村 剛、市丸晋一郎（長臨）、石田紀子、早田みどり（長疫）、赤星正純（長臨）、Cullings HM（統）、中島栄二（統）、三角宗近（統）

メタボリック症候群（MS）は、心臓血管疾患と糖尿病発症の医学的リスク因子が幾つか組み合わされたものである。世界的にみると、この症候群の診断には多くの異なる基準が提案されてきた。これらの基準のすべてに共通した特徴は、この症候群の診断基準の一つとして、臍の位置で測定された腹囲により推定された腹部脂肪蓄積が使用されていることである。この研究の目的は、2005–2006年に受診したAHS対象者について測定された腹囲の推定値から、腹囲推定が行われなかった2005年以前にMSにより死亡したAHS対象者の腹囲を推測できるかどうかを検討することである。放影研で蓄積された健診データから得られたその他の関連する共変量の解析を含む外挿手順を用いて、2005–2006年のデータにより、2005年の10年前（腹囲が測定されていなかった）における各対象者についての理論上偏りのない腹囲推定値とその測定誤差を得る。その後、測定誤差について調整した比例ハザードモデルを作成する。最後に、放影研データを用いたMSの後ろ向き調査のデザ

インについて述べる。石田博士は博士論文用の解析を終了し、MSに関連した死因のリスクに関する論文を作成して日本計量生物学会誌で発表した。死亡のリスク推定では、MS予備軍（脂質異常症、高血圧、耐糖能異常のうち二つ以上が当てはまる人）に関しては、予想に反して、腹囲が大きいほどMSに関連した死亡のリスクが低いことが示唆された。これは更に調査を要する。

特別臨床調査 発表論文

放影研報告書（RR）

◆ Kasagi F, Yamada M, Sasaki H, Fujita S: Biologic score and mortality based on a 30-year mortality follow-up: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences* 2009 (August); 64A(8):865–70.

© Oxford University Press（抄録は *Oxford University Press* の許諾を得て掲載した。）（RR 2-03）

30年間の死亡追跡調査に基づく生物学的スコアと死亡率：放射線影響研究所成人健康調査（笠置文善、山田美智子、佐々木英夫、藤田正一郎）

【抄録】本研究の目的は、スコア化された生理機能が個人の生命予後を予測することができるのか、また、その予測が疾患との関連および時間推移との関連で差異があるのかどうかを検討することにある。生物学的スコアは、5種類の生理機能検査値の第一主成分スコアとして定義された。1970–1972年のベースライン検査時に35–74歳であった4,871人が対象者であり、1999年末まで死亡状況を追跡した。生物学的スコアの生命予測はCox 比例ハザード解析で検討した。すべての性・年齢群において、生物学的スコアの上昇に伴って全死亡率が高くなる傾向が、可能な危険因子を調整しても観測された。この生物学的スコアの有意性は追跡期間のすべてにわたって保たれた。がんを除く疾患で、ベースライン検査時の生物学的スコアに伴う有意な関連が観測された。結論として、本生物学的スコアは、中年期から高齢期にあった日本人の長期間追跡調査において、生命予後を予測する有効な予測因子である。

◆ Yamada M, Kasagi F, Mimori Y, Miyachi T, Ohshita T, Sasaki H: Incidence of dementia among atomic-bomb survivors—Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Journal of the Neurological Sciences* 2009 (June); 281(1-2):11–4.

© Elsevier B.V.（抄録は *Elsevier B.V.* の許諾を得て掲載した。）（RR 12-08）

原爆被爆者における認知症発症率—放射線影響研究所成人健

康調査において（山田美智子、笠置文善、三森康世、宮地隆史、大下智彦、佐々木英夫）

【抄録】放射線治療が神経心理機能障害の原因となることが報告されている。この研究では原爆被爆者とその対照から成る成人健康調査対象者 2,286 人について、原爆放射線被曝が認知症の発症に影響したか否かを調査した。1945 年時に 13 歳以上で、放射線治療の合計線量と比較して相対的に低い線量（4 Gy 以下）を被曝し、認知症調査のベースライン調査時に 60 歳以上で認知症のなかった人を調査対象とした。認知症の診断は 2 年ごとの健診の際に 2 段階法（スクリーニング検査と精査）に基づいて行った。認知症の診断には DSM IV の診断基準、アルツハイマー病には NINCDS-ADRDA の診断基準、血管性認知症には NINDS-AIREN の診断基準を用いた。認知症発症率における放射線の影響を評価するため、ポアソン回帰解析を用いた。1,000 人年当たりの発症率は被曝線量 5 mGy 未満群では 16.3、5–499 mGy 群では 17.0、500 mGy 以上群では 15.2 であった。いずれの被曝線量群においてもアルツハイマー病が認知症のタイプとして優位であった。全認知症とタイプ別認知症のいずれにおいても、考慮された危険因子の調整後に、認知症の発症率について放射線被曝の影響は認められなかった。認知症患者には過去に頭部への放射線治療の既往を持つ人はいなかった。今回の縦断的研究では 13 歳以上で被曝した被爆者において放射線被曝と認知症発症の関係は認められなかったが、被爆者では早期に死亡するリスクが高いことを考慮すべきである。

その他の雑誌発表論文

- ◆ 藤原佐枝子：生活習慣と骨密度。成人病と生活習慣病 2009 (May); 39(5):519–23.
- ◆ 藤原佐枝子：「骨粗鬆症と圧迫骨折」骨粗鬆症の疫学的背景。臨床画像 2009 (August); 25(8):822–7.
- ◆ 藤原佐枝子：骨粗鬆症とはどのような疾患か？—骨折の絶対リスクの考え方と評価法。内科 2009 (September); 104(3):428–31.
- ◆ 藤原佐枝子：FRAX の開発の経緯とその意義。整形・災害外科 2009; 52(11):1285–92.
- ◆ 藤原佐枝子：高齢者の運動、生活機能の評価法。黒澤尚編。運動器慢性疾患に対する運動療法。東京：金原出版：2009, pp 268–73.
- ◆ 石田紀子、市丸晋一郎、飛田あゆみ、早田みどり、中村剛、赤星正純：移設推定値を用いた後ろ向きコホート研究によるメタボリック症候群のリスク評価。計量生物学 2009 (October); 30(2):93–104.

◆ Masunari N, Fujiwara S: Impact factors of osteoporosis on health-related quality of life. Hoffman EC, ed. Health-Related Quality of Life. New York: Nova Science Publishers; 2009, pp 1–29.

◆ Yamada M, Mimori Y, Kasagi F, Miyachi T, Ohshita T, Sasaki H: Incidence and risks of dementia in Japanese women: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. Journal of the Neurological Sciences 2009 (August); 283(1-2):57–61.

印刷中の論文

✂ Ashizawa K, Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Sera N, Hida A, Ejima E, Neriishi K, Soda M, Ichimaru S, Nakashima E, Fujiwara S, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K, Akahoshi M: Metabolic cardiovascular disease risk factors and their clustering in subclinical hypothyroidism. Clinical Endocrinology.

✂ Blakely EA, Kleiman NJ, Neriishi K, Chodick G, Chylack LT, Cucinota FA, Minamoto A, Nakashima E, Kumagami T, Kitaoka K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Chang P, Fujii N, Shore RE: Meeting report: Radiation cataractogenesis: Epidemiology and biology. Radiation Research. (「成人健康調査」にも関連。)

✂ Hsu WL, Tatsukawa Y, Neriishi K, Yamada M, Cologne JB, Fujiwara S: Longitudinal trends of total white blood cell and differential white blood cell counts of atomic bomb survivors. Journal of Radiation Research. (「寿命調査」にも関連。)

✂ Shore RE, Neriishi K, Nakashima E: Epidemiologic studies of cataract risk at low-to-moderate radiation doses: (not) seeing is believing. Radiation Research.

✂ Tsuneto A, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Ichimaru S, Nakashima E, Seto S, Maemura K, Akahoshi M: Fatty liver incidence and predictive variables. Hypertension Research.

✂ Yamada M: Follicle stimulating hormone and estradiol levels during perimenopause in a cohort of Japanese women: The Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. Menopause. New York: Nova Science Publishers.

✂ Yamada M: TSH levels during the perimenopause: The Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. Menopause. New York: Nova Science Publishers.

特別臨床調査 学会発表

❖ 立川佳美、増成直美、大石和佳、山田美智子、山根公

則、藤原佐枝子。メタボリックシンドロームと高ホモシステイン血症との関連。第52回日本糖尿病学会年次学術集会、2009年5月21-24日。大阪

❖ 大石和佳、林 奉権、楠 洋一郎、中島栄二、藤原佐枝子、茶山一彰。C型肝炎ウイルスのクリアランスと感染持続における *HLA-DRB1* 対立遺伝子の影響。第45回日本肝臓学会総会、2009年6月4-5日。神戸（「免疫学調査」にも関連。）

❖ 木内良明。広島から見た緑内障性視神経障害の機序。第91回大阪大学眼科同窓会総会、2009年6月14日。大阪

❖ 山田美智子、笠置文善、三森康世、宮地隆史、大下智彦、佐々木英夫。死亡および認知症への喫煙の影響：放射線影響研究所成人健康調査。国際アルツハイマー病学会、2009年7月11-16日。オーストリア、ウィーン

❖ 石田紀子、市丸晋一郎、飛田あゆみ、早田みどり、赤星正純、中村 剛。回帰モデルの移設可能性。第3回がんリスク評価国際会議、2009年7月16-18日。ギリシャ、ポルトヘリ

❖ 藤原佐枝子。日本人における種々のパラメータに基づく骨折リスク予測。第27回日本骨代謝学会学術集会 日韓合同シンポジウム、2009年7月23-25日。大阪

❖ Hsu WL、鍊石和男、角間辰之、荒木由布子。同時モデル化の成長モデルと時間一事象解析への応用。2009年米国統計学会合同統計会議、2009年8月1-6日。米国ワシントン

❖ 藤原佐枝子、増成直美、Chen P。椎体骨折とWHO危険因子による日本における骨粗鬆症性骨折の予測。第31回アメリカ骨ミネラル学会年次総会、2009年9月11-15日。米国コロラド州デンバー

❖ 鍊石和男、横山知子、高松倫也、木内良明、築城英子、上松聖典、隈上武志、北岡 隆、皆本 敦、中島栄二、飛田あゆみ、藤原佐枝子、赤星正純。被爆者における緑内障調査。第55回放射線影響学会、2009年10月4-7日。米国ジョージア州サバンナ

❖ 木内良明、高松倫也、横山知子、隈上武志、上松聖典、築城英子、北岡 隆、鍊石和男、中島栄二、飛田あゆみ、藤原佐枝子、赤星正純。原子爆弾被爆者に対する緑内障調査。第63回日本臨床眼科学会、2009年10月9-12日。福岡

❖ 山田美智子、笠置文善、三森康世、宮地隆史、大下智彦、佐々木英夫。反応時間は死亡ならびに認知症を予測するか：放射線影響研究所成人健康調査。第3回アジア、アルツハイマー病学会、2009年10月12-13日。韓国ソウル

❖ 藤原佐枝子。シンポジウム6. FRAXの日本人への応用

1. 日本人の骨折危険度予測（一般住民）。第11回日本骨粗鬆症学会、2009年10月14-16日。名古屋

❖ 藤原佐枝子、増成直美、福永仁夫。定量的超音波測定法（QUS）は、危険因子のみの骨折リスク評価ツール（FRAX）と独立して骨折を予測する。第11回日本骨粗鬆症学会、2009年10月14-16日。名古屋

❖ 小山宏子、藤原佐枝子、増成直美、山根和美、福永仁夫。Hip Structural Analysisによる骨強度評価と大腿骨近位部骨折の検討：広島のコホート調査。第11回日本骨粗鬆症学会、2009年10月14-16日。名古屋

❖ 大石和佳、立川佳美、藤原佐枝子、増成直美、山田美智子、柘植雅貴、茶山一彰。メタボリックシンドロームにおける肝機能異常と脂肪肝の実態。第13回日本肝臓学会大会、2009年10月14-17日。京都（「成人健康調査」にも関連。）

❖ 石田紀子、市丸晋一郎、中村 剛、赤星正純。回帰モデルのパラメータ値の移設可能性とメタボリック症候群に関連したリスクの推定。健康増進モデリング国際学会2009、2009年10月20-22日。米国カリフォルニア州サンフランシスコ

❖ 石田紀子、市丸晋一郎、中村 剛、赤星正純。Berkson Type 誤差による偏りを修正した移設推定値によるリスク評価。2009年非臨床生物統計学会、2009年10月21-23日。米国マサチューセッツ州ボストン

❖ 吉田健吾、大石和佳、茶山一彰、楠 洋一郎、林 奉権。C型肝炎ウイルス感染における *NKG2D* 遺伝子多型の影響。第39回日本免疫学会総会・学術集会、2009年12月2-4日。大阪（「免疫学調査」にも関連。）

❖ 藤原佐枝子、増成直美、大石和佳。血清低カルボキシル化オステオカルシン（ucOC）と骨密度および骨密度減少との関係。第13回 Vitamin K & Aging 研究会、2010年2月20日。東京

❖ 今泉美彩、世羅至子、植木郁子、堀江一郎、安藤隆雄、宇佐俊郎、富永 丹、芦澤潔人、前田蓮十、長瀧重信、江口勝美。潜在性甲状腺機能低下症患者の甲状腺超音波所見と甲状腺機能の自然経過。第83回日本内分泌学会学術総会、2010年3月25-28日。京都

❖ 立川佳美、増成直美、山田美智子、箱田雅之、山根公則、藤原佐枝子。血清尿酸値とメタボリックシンドローム有病率：広島成人健康調査。第14回国際内分泌学会議、2010年3月26-30日。京都

研究計画書 5-89 (基盤研究計画書)、A2-08 組織病理学調査

RP 5-89 広島・長崎における病理学的調査、改訂研究計画

徳岡昭治、米原修治、藤原 恵、小笹晃太郎（疫）、早田みどり（長疫）、陶山昭彦（長疫）、児玉和紀（主）

ABCC 創設の時点に開始された病理学的調査プログラムには幾つかの主要な変更が行われてきた。剖検率は 1960 年代初期にピーク（40%－45%）に達したが、その後減少し、剖検プログラムは 1988 年に完全に終了した。1987 年には、診断を検証し、直接的または間接的に放射線被曝に起因する特定の組織学的、細胞学的あるいはその他の組織変化を探知するため被爆者の外科的・病理疫学的追跡調査を実施するよう本調査プログラムに変更が行われた（RP 9-88）。

ABCC－放影研病理学的調査プログラムを通じて、LSS 集団の剖検標本（約 7,500 件）および外科組織標本（約 13,000 件）が長年にわたり多数収集された。これらの保存組織は分子学的研究および通常の病理研究に有用である。最近の組織試料の多くは LSS 対象者が診断を受けた外部の病院に保存されているが、病院と放影研との同意書に基づいて入手する。最近改訂された政府の倫理指針に従うために、本 RP の補遺を作成中である。

広島大学と広島地域の病院、長崎大学と長崎地域の病院および放影研において、病理組織試料（組織ブロック）保存のための新規プロジェクトが計画されている。このプロジェクトは、厚生労働省の補助金を受けて大久保理事長の指導の下に実施される。

RP-A2-08 長崎原爆被爆者に発生した病理組織学的診断根拠のある多重がん症例の同定

中島正洋、早田みどり（長疫）、陶山昭彦（長疫）、笠置文善（疫）、古川恭治（統）、関根一郎、山下俊一、柴田義貞、児玉和紀（主）

多重原発がん（MPC）の発生は、発がん因子への曝露や発がんの高い感受性との関係が示唆される事象である。従って、被爆者における原爆放射線被曝と MPC 罹患の関係は、被爆が晩発健康影響としての発がんに及ぼす影響を究明する上で重要である。MPC 症例を同定する際には、第二がんが原発性であるか転移性であるかを検討することが重要である。

被爆者における MPC と放射線被曝との関係を評価する第一段階として、最新の病理組織学的方法により、転移性

疾患に対して真の MPC 診断を正確に同定することが本研究計画の目的である。我々は寿命調査集団に含まれる長崎の原爆被爆者を対象とし、免疫組織化学的検索による原発・転移の鑑別法を駆使し、病理組織学的診断根拠のある MPC 症例を同定する。この調査は、がんリスクに対する放射線被曝の影響の検討に使用できる更なる情報を入手することを目的とした正確な症例確認に寄与するであろう。

この RP は 2008 年 5 月に承認された。1958－2003 年の期間に長崎の LSS 集団の 38,107 人のうち合計 6,305 人の原発がん症例に、二つ以上のがんが組織学的に診断された症例が 648 例同定された。HE 染色組織試料および免疫組織化学的所見を検討した結果、648 例のうち 595 例が MPC 症例であり、41 例（7%）は MPC 症例ではなく、10 例は診断が確定されず、2 例は検討されなかった。

研究計画書 5-02 細胞生物学調査

RP 5-02 小児期に原爆放射線被曝をした広島および長崎在住者における甲状腺乳頭癌：これらの腫瘍の起源および発生あるいはそのいずれかの原因と考えられる *RET* 遺伝子再配列およびその他の DNA 変化に関する研究

濱谷清裕（放）、江口英孝、多賀正尊（放）、伊藤玲子（放）、今井一枝（放）、西 信雄（疫）、早田みどり（長疫）、片山博昭（情）、Cologne JB（統）、有廣光司、林 雄三、中地 敬

甲状腺がんは電離放射線との関連が最も強い悪性腫瘍の一つである。我々はこれまでに、*RET* がん原遺伝子の再配列が試験管内（10、50 あるいは 100 Gy）および生体内の X 線照射（50 Gy）によりヒト甲状腺細胞に誘発されることを見いだした。チェルノブイリ事故後の子どもあるいは放射線治療歴のある患者に生じた甲状腺がんの 60–80% に *RET* 再配列が生じた。一方、*BRAF*^{V600E} 突然変異もまた成人期の甲状腺発がんの初期段階に関与する事象としてよく知られている。我々は若年で被曝した成人被曝者に甲状腺乳頭癌の発生頻度が高いのは、電離放射線によって誘発された *RET* 再配列およびその他の染色体再配列が一部関与した結果であるという仮説を立てた。この仮説を検討するため、成人甲状腺乳頭癌を発症した LSS 対象者のがん組織における *RET/PTC* 再配列、*BRAF*^{V600E} 突然変異および他の遺伝子変異を調べている。

我々は、原爆被曝者における成人甲状腺乳頭癌の患者 105 人（非被曝者 26 人を含む）について、*BRAF*、*K-RAS*、*N-RAS*、*H-RAS* 遺伝子の点突然変異および *RET*、*NTRK1*、*BRAF* 遺伝子の再配列を調べた。染色体再配列（主として *RET/PTC* 再配列）を有する甲状腺乳頭癌症例の頻度は放射線量の増加に伴い有意に増加し、*BRAF*^{V600E} とその他の点突然変異を合わせた頻度は放射線量と共に有意に減少した。遺伝子変異が未同定の（つまり *RET*、*NTRK1*、*BRAF* および *RAS* 遺伝子に変異はない）甲状腺乳頭癌の相対頻度は放射線量の増加に伴い増加し、全部で 25 例であった。最近これらの甲状腺乳頭癌症例において新しいタイプの再配列を発見した。これは、まだパートナー遺伝子を同定する必要があるものの、甲状腺乳頭癌で初めての未分化リンパ腫キナーゼ（*ALK*）遺伝子再配列であった。遺伝子変異が未同定の被曝群の甲状腺乳頭癌症例 19 例のうち 10 例に *ALK* 遺伝子再配列が観察されたが、非被曝群の甲状腺乳頭癌症例 6 例には見られなかった（図）。

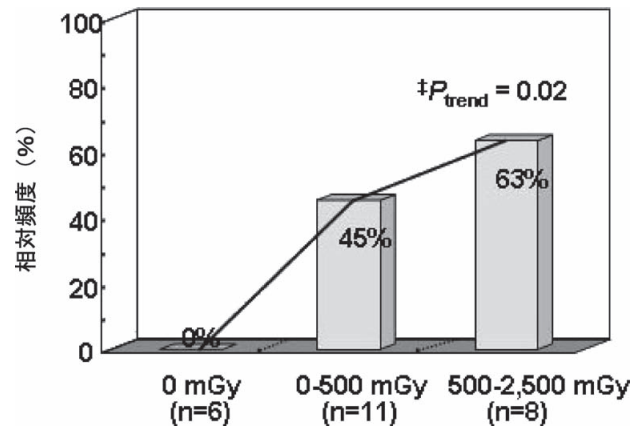


図. 遺伝子変異が未同定の甲状腺乳頭癌症例における *ALK* 遺伝子再配列頻度の放射線量に伴う増加。「n」は遺伝子変異未同定の甲状腺乳頭癌症例数を示す。‡Cochran-Armitage 検定。

細胞生物学調査 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Hamatani K, Eguchi H, Mukai M, Koyama K, Taga M, Ito R, Hayashi Y, Nakachi K: Improved method for analysis of RNA present in long-term preserved thyroid cancer tissue of atomic bomb survivors. *Thyroid* 2010 (January); 20(1):43–9.

© Mary Ann Liebert, Inc. (抄録は *Mary Ann Liebert, Inc.* の許諾を得て掲載した。) (RR 7-08)

原爆被曝者の長期保存甲状腺がん組織の RNA を解析するための改良法（濱谷清裕、江口英孝、向井真弓、小山和章、多賀正尊、伊藤玲子、林 雄三、中地 敬）

【抄録】背景 原爆被曝者の甲状腺がん組織試料の多くは、非緩衝ホルマリン固定、パラフィン包埋試料として数十年間保存されており、原爆被曝者における甲状腺発がんの機構を解明する上で、このような保存試料の分子腫瘍学的解析は必要不可欠である。*RET* 遺伝子再配列は最も重要な標的であるが、原爆被曝者の貴重なパラフィン包埋組織試料から抽出された RNA はその使用量が限定されるために、13 種類すべての型の *RET* 遺伝子再配列を解析するのは困難である。本研究において我々は、保存甲状腺がん組織試料より抽出した少量の RNA を用いた、cDNA 末端の 5' rapid amplification (RACE) 法を改良・確立した。方法 異なる 3 人の患者由来の三つの保存甲状腺がん組織試料を in-house control として用いて、switching mechanism at 5' end RNA transcript (SMARTTM) RACE 法を改良するための条件を決定した。すなわち、*RET/PTC1* 再配列を持つ組織試料と *RET/PTC3* 再配列を持つ組織試料を陽性試料として用いた。*RET* 遺伝子のチロシンキナーゼ領域の発現が検出できないもう一つの試料を陰性試料として用いた。結果 長期保存

の非緩衝ホルマリン固定、パラフィン包埋甲状腺がん組織より抽出した少量のRNA (10 ng) を用いて、SMART 技術を応用することにより 5' RACE 法を確立した。この改良された SMART RACE 法により、一般的な *RET* 遺伝子再配列を同定できるだけでなく、高線量原爆被爆者のホルマリン固定、パラフィン包埋甲状腺がん試料より抽出した RNA から、まれな *RET/PTC8* の 93 bp のインサートを含むクローンを単離した。更に、別の高線量被爆者の甲状腺乳頭がんにおいてこの方法を用いることにより、そのパートナー遺伝子が染色体 10 番長腕に存在する *acyl coenzyme A binding domain 5* である新奇の *RET* 遺伝子再配列を検出した。**結論** 我々の改良した SMART RACE 法は、使用量が限定された保存ホルマリン固定、パラフィン包埋組織試料の分子解析に有用であることが証明されるであろうと考える。

その他の雑誌発表論文

- ◆ 濱谷清裕、高橋恵子、向井真弓：ヒト放射線関連成人甲状腺乳頭がんの発症機構—初期事象の特徴。放射線生物研究 2009 (December); 44(4):379-95.
- ◆ Hirai Y: Effective screening of heterozygotes for ATM mutations. Hiyama E, Hiyama K, eds. Clinical Application of Molecular Diagnosis—Cancer, Radiation Effects, and Human Diseases. Kerala, India: Transworld Research Network; 2009, pp 53-63.
- ◆ Hirai Y: How to obtain enough DNA from a limited amount of clinical materials. Hiyama E, Hiyama K, eds. Clinical Application of Molecular Diagnosis—Cancer, Radiation Effects, and Human Diseases. Kerala, India: Transworld Research Network; 2009, pp 9-20.

細胞生物学調査 学会発表

- ❖ 濱谷清裕、高橋恵子、多賀正尊、伊藤玲子、林 雄三、中地 敬。原爆被爆者に発生した成人甲状腺乳頭癌の分子腫瘍学研究。第 34 回ヨーロッパ甲状腺学会年次総会、2009 年 9 月 5-9 日。ポルトガル、リスボン
- ❖ 濱谷清裕、高橋恵子、多賀正尊、伊藤玲子、中地 敬。原爆被爆者に発生した成人甲状腺乳頭癌の分子腫瘍学的解析。第 68 回日本癌学会学術総会、2009 年 10 月 1-3 日。横浜
- ❖ 高橋恵子、多賀正尊、伊藤玲子、中地 敬、濱谷清裕。原爆被爆者甲状腺乳頭癌における染色体再配列と *PIK3CA* 遺伝子増幅。日本放射線影響学会第 52 回大会、2009 年 11 月 11-13 日。広島

- ❖ 伊藤玲子、江口英孝、濱谷清裕、多賀正尊、高橋恵子、大上直秀、安井 弥、中地 敬。原爆被爆者の大腸がんにおけるマイクロサテライト不安定性にかかわる遺伝子変化。第 20 回日本消化器癌発生学会総会、2009 年 11 月 26-27 日。広島

**研究計画書 1-10、2-07、1-07、1-97 および 2-01、
5-85 および 1-01
遺伝生化学調査**

RP 1-10 放射線のマウスオス生殖細胞に及ぼす遺伝的影響評価：高密度マイクロアレイ CGH 法を用いた調査

浅川順一（遺）、小平美江子（遺）、Cullings HM（統）、島田義也、中村 典（主）

原爆被爆者における放射線の遺伝的影響に関する調査は、動物を用いた実験と比較して放射線量が低いこと、そしてヒト生殖細胞の放射線感受性がよく分かっていないことが理由で、本格調査の立案には困難が多い。他方、動物実験の情報にも制約があって、Russell らが 7 特定遺伝子座法を用いて行った研究結果以外にはほとんど情報がない（ゲノム全体に関する情報はない）。

最近になって高密度（HD）マイクロアレイスライドが市販されるようになり、比較ゲノムハイブリダイゼーション（CGH）法が利用可能になってきた。この HD アレイを用いると、同一生物の異なる 2 種類の DNA サンプルをゲノム全域にわたり約 1 kb 間隔でコピー数変化（遺伝子欠失と遺伝子増幅）を調べられる（合計 210 万部位の検索が可能）。

ここで提案する調査では、最初にポリメラーゼ連鎖反応（PCR）で確認した 2 系統間のマウスで報告されているゲノムコピー数の変異（CNV）をモデルとして、CNV の検出率と検出できる最小サイズについて検討を行う。このアレイ CGH 法の性格付けの後、オス精原細胞照射に由来する F₁ マウスと対照 F₁ それぞれ 30 匹の DNA についてスクリーニングを行い、本格調査に必要な自然突然変異率ならびに放射線誘発突然変異率に関する予備情報を得る。また、放射線被曝により欠失型突然変異だけでなく、増幅型突然変異も誘発されるかどうかを動物モデルで調べることができ、得られる結果にも意義がある。

RP 2-07 アレイ比較ハイブリダイゼーション（アレイ CGH）法を用いた放射線遺伝学的影響研究—アレイ CGH 法の遺伝学調査に対する有効性の検証

高橋規郎（遺）、佐藤康成（遺）、小平美江子（遺）、片山博昭（情）、児玉喜明（遺）、Cologne JB（統）

原爆被爆者の F₁ 世代の大規模集団調査に、放射線に起因する新規突然変異を効率的に検出するために細菌人工染色体 DNA マイクロアレイを用いた比較ゲノムハイブリダイゼーション（BAC-aCGH）法を導入、改良した。試行調査の結果、我々の BAC-aCGH システムはコピー数の変化

（CNV）を高い感度で検出できることが分かった（高橋ら、Annals of Human Genetics 2008; 72:193–204 および高橋ら、Cytogenetic Genome Research 2008; 123:224–33）。

この RP では、両親の少なくとも一方が高線量（ ≥ 1.0 Gy）に被曝している 225 人の子どもから得られたゲノム DNA を、約 2,500 の BAC クローンから成る BAC-aCGH システムを用いて調べた。集団調査を終了し、93 個のまれな（頻度 <1%）CNV を検出した。まれな CNV に関する家族調査では、三つの CNV は、いずれの親にも認められず、新規突然変異と見なされた。これらの新規突然変異がいずれの親で生じたものかを決定するために、Affymetrix SNP Array 6.0 を用いて父–母–子どもを 1 組とする対象者から得られた DNA を調べた。

その結果、三つの突然変異のすべてが高線量（約 2 Gy）に被曝した父親の配偶子に由来することが分かった。統計解析では「放射線被曝が統計的に有意な突然変異頻度への影響を示す証拠がある」ことが示された。しかし、この突然変異数（3 個）はあまりに少ないので、非被曝群に比べて被曝群の突然変異率が有意に高いか否かについて確固たる結論に達することはできない。そのため、本調査は、引き続き高密度アレイシステムを用い、調べる遺伝子座数を増やして行う新しい RP に引き継がれる。この RP は現在所内で審査中である。

RP 1-07 DNA2 次元電気泳動法を用いた放射線のラット未熟卵母細胞に及ぼす遺伝的影響評価：ヒト女性被曝の動物モデル実験

浅川順一（遺）、上口勇次郎、中村 典（主）、片山博昭（情）、Cullings HM（統）

これまでのところ、女性生殖腺被曝の遺伝的影響を調査するのに適する動物モデルは確立されていない。マウスの未熟卵母細胞は電離放射線に対して感受性が強く、比較的低い線量でアポトーシスにより容易に死亡する。2-DE 法はゲノム情報が明らかでない哺乳類についても突然変異検索を効率的に行うことができる方法である。従って、我々はこの方法により、ヒト女性配偶子における放射線突然変異誘発の研究に最も適切なモデル動物を探した。(a) 未熟卵母細胞が放射線に抵抗性であること、(b) F₁ に突然変異が検出された時にそれがどちらの親由来か区別できるような塩基配列の差異があるような純系の動物が何種類か入手できること、(c) 繁殖が容易に行えることなどを必須事項と考えた。種々のげっ歯類の妥当性について評価した後、特にラットの未熟卵母細胞はマウスの卵母細胞よりも電離放射線に対する感受性が低いので、ラットモデルが現在利用

可能な最適の動物モデルであろうとの暫定的結論に達した。

旭川医科大学の上口教授は、2.5 Gy を照射したメスラット（系統 SD）と非照射オスラット（系統 BN）を交配させ、2-DE 法による突然変異スクリーニングのための F₁ ラットを作製してきた。我々はラット 1 匹当たり 2 種類のゲル、すなわち 1–5 kb の断片用ゲルと 5–10 kb の断片用ゲルを作成した。F₁ ラット 1,500 匹から得た合計 3,000 個のゲルを解析した。すなわち、我々は、母親の SD 系統または父親の BN 系統に由来する各々約 220 万個のスポット（遺伝子座）を解析した。三つの異なる組織（脾臓・腎臓・肝臓）から得た DNA に関する結果と家族調査に基づき、合計 24 個の突然変異（13 個は対照群、11 個は 2.5 Gy 被曝群）が、新たに生じた生殖細胞突然変異であると確認された。我々はまた、突然変異を検出した 21 個の正常 DNA 断片をクローニングし、配列決定した（3 個の DNA 断片はまだクローニングしていない）。4 個の突然変異（対照群と被曝群 2 個ずつ）が欠失であったが、被曝した母親の対立遺伝子に発生したものはなかった。突然変異のほとんど（対照群では 13 個の突然変異のうち 11 個、被曝群では 11 個の突然変異のうち 9 個）がマイクロサテライト配列に発生しているようであった（すなわち、反復数の変化で、恐らく自然発生に起因する）。要約すると、ラットの未熟卵母細胞にガンマ線 2.5 Gy を照射しても放射線の経世代的影響を示す証拠は認められなかった。

RP 1-97 成人健康調査集団における遺伝的背景に関する予備的研究：高血圧症に関連する有力候補遺伝子中のマーカーの同定

RP 2-01 既収集血液試料を用いて放影研ならびに他の研究施設で共同研究として実施される遺伝子解析調査のための提供者（または代諾者）からの署名付同意書の取得（RP 1-97 の補遺）

高橋規郎（遺）、村上秀子（遺）、山田美智子（臨）、笠置文善（疫）、児玉和紀（主）

この研究は、被爆者間の異なった遺伝的背景が、がん以外の疾患の放射線リスクを修飾しているという仮説を検証しようとするものである。この目的のために、AHS の小規模症例対照調査を実施し、高血圧の素因となっている可能性がある鍵となる多遺伝性要素を確認する作業をまず行った。2000 年に開始された全国規模のプロジェクトは高血圧関連遺伝子を見つけ出すことを目的とする大規模調査であり、我々の調査活動を補完した。当該プロジェクトでは、38 個の単一塩基多型（SNP）が高血圧と有意に関連していることが判明した（調査対象者約 2,300 人、症例 1,100 人と

対照者 1,200 人から成る）。この調査をまとめた報告書が発表された（小原ら、Hypertension Research 2008; 31:203–12）。

コンソーシアムは、最初のスクリーニングで高血圧と有意な相関を示した SNP について確認調査を継続している。この目的のために、約 14,000 人（症例 7,000 人と対照者 7,000 人）から成るより大きな集団を用いた。SNP のうち一つが高血圧と有意に関連していた。オッズ比は、1.31 ($p = 1 \times 10^{-11}$) である。この SNP は、約 34,000 人の白人から成る別の集団でも確認された。更にこの結果はノックアウト・マウス調査でも確認された。データを蓄積した後、原爆被爆者の放射線に関連する心臓血管疾患の調査を実施するために AHS 集団にこの SNP 情報を適用する。

RP 5-85 原爆被爆者の子供における放射線の遺伝的影響の研究に生物学的試料として用いられるリンパ球永続細胞株の培養

RP 1-01 血液提供者の「自著（または代諾者の）署名を有する同意書」の取得（RP 5-85 の補遺）

高橋規郎（遺）、佐藤康成（遺）、村上秀子（遺）、片山博昭（情）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）

本 RP の目的は、現在および将来の遺伝調査のための生物試料として約 1,300 家族の両親と子どもから B 細胞形質転換によりリンパ芽球細胞株を樹立することである。今までに放射線の継世代影響を究明するためミニサテライトやマイクロサテライトマーカーおよび DNA マイクロアレイの研究などの生物試料として用いられた。更に、当初のコホートでは除外されたが後に追加された対象者の血液試料収集や永続細胞株樹立も行っている。

1985 年に本 RP（5-85）が承認された時には対象者から署名入りの同意書を入手しなかった。将来の研究で倫理的な問題が生じないように、現在は署名入りの同意書を全対象者から入手している（RP 1-01）。

我々は現在も、できるだけ多くの家族から血液試料を収集する努力を続けている。血液提供者の大部分から署名入り同意書を入手することに成功してきたが、更なる提供者か

表. 細胞株を樹立した子どもと署名入り同意書を得た子どもの累積数

父親の線量 (Gy)	母親の線量 (Gy)				計
	≥ 1	0 < < 1	0	不明	
≥ 1	2	24	146	2	174
0 < < 1	5	63	199	9	276
0	109	280	608	46	1,043
不明	0	7	30	0	37
計	116	374	983	57	1,530

ら同意書を得るよう努力を続ける必要がある。細胞株を樹立し、署名入りの同意書を得た子どもの累積数を表に示す。

我々は、保存試料を安全に保管するよう努めている。更に、冷凍保存した EB 形質転換試料が使用される場合は、保存試料を常時補填している。

遺伝生化学調査 発表論文

雑誌発表論文

◆ Asakawa J, Kodaira M, Katayama H, Cullings HM, Nakamura N: A genetic risk estimate of radiation in mice based on whole genome scanning by two-dimensional DNA gel. Skopek J, ed. 37th Annual Meeting of the European Radiation Research Society. Bologna: Medimond s.r.l.; 2009, pp 41–3. (Proceedings of the 37th Annual Meeting of the European Radiation Research Society, Prague, Czech Republic, 26–29 August 2009)

◆ 浅川順一、中村 典、城石俊彦：Hyper-mutable なマウス AT リッチ塩基配列の検出；微小進化の指紋。放射線生物研究 2009 (December); 44(4):407–18.

◆ Kodaira M: The use of human minisatellite markers for the evaluation of genetic risk. Hiyama E, Hiyama K, eds. Clinical Application of Molecular Diagnosis—Cancer, Radiation Effects, and Human Diseases. Kerala, India: Transworld Research Network; 2009, pp 35–51.

◆ 高橋規郎：ホスホグルコムターゼ (PGM)。日本臨牀 2010 (January); 68(Suppl 1):864–7.

◆ Takahashi N, Satoh Y, Kodaira M, Katayama H: Large-scale copy number variants (CNVs) detected in different ethnic human populations. Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN, eds. Copy Number Variation and Disease. Basel: Karger; 2009, pp 224–33.

遺伝生化学調査 学会発表

❖ 浅川順一、上口勇次郎、片山博昭、Cullings HM、中村典。メスラットを用いた放射線の遺伝的影響評価。第 34 回中国地区放射線影響研究会、2009 年 7 月 29 日。広島

❖ 浅川順一、小平美江子、片山博昭、Cullings HM、中村典。DNA 2 次元ゲルゲノムスキャン法を用いたマウスにおける放射線の遺伝的リスク評価。第 37 回欧州放射線影響学会、2009 年 8 月 26–29 日。チェコ、プラハ

❖ 佐藤康成、佐々木圭子、福場郁子、檜山英三、今中正明、下市裕子、金子順子、小平美江子、高橋規郎。原爆被爆者の子供に同定された新規のコピー数変異の SNP アレイによる親の起源の決定。第 59 回アメリカ人類遺伝学会、

2009 年 10 月 20–24 日。米国ハワイ州ホノルル

❖ 高橋規郎、佐藤康成、小平美江子、佐々木圭子、児玉喜明、下市裕子、金子順子、三浦昭子、今中正明、檜山英三、福場郁子、片山博昭、Cologne JB。BAC-アレイ CGH 法を用いた原爆放射線の遺伝研究。第 59 回アメリカ人類遺伝学会、2009 年 10 月 20–24 日。米国ハワイ州ホノルル

❖ 浅川順一、小平美江子、片山博昭、Cullings HM、中村典。マウスを用いた 2 次元電気泳動法による放射線の遺伝的影響評価。日本放射線影響学会第 52 回大会、2009 年 11 月 11–13 日。広島

❖ 小平美江子、浅川順一。高密度マイクロアレイ CGH 法を用いたマウス欠失突然変異の解析：第 2 報。日本放射線影響学会第 52 回大会、2009 年 11 月 11–13 日。広島

❖ 佐藤康成、佐々木圭子、福場郁子、檜山英三、今中正明、下市裕子、金子順子、小平美江子、高橋規郎。父親由来の染色体に生じた新規コピー数変異。日本放射線影響学会第 52 回大会、2009 年 11 月 11–13 日。広島

❖ 高橋規郎、佐藤康成、小平美江子、佐々木圭子、児玉喜明、下市裕子、金子順子、三浦昭子、今中正明、檜山英三、福場郁子、片山博昭、Cologne JB。原子爆弾放射線の継世代影響研究—コピー数変異体 (CNVs) を指標として。日本放射線影響学会第 52 回大会、2009 年 11 月 11–13 日。広島

❖ 高橋規郎、佐藤康成、小平美江子、児玉喜明、佐々木圭子、下市裕子、金子順子、三浦昭子、今中正明、檜山英三、福場郁子、片山博昭、Cologne JB。人工バクテリア染色体 (BAC) DNA アレイを基盤として用いた比較ハイブリダイゼーション (BAC-aCGH) 法による原子爆弾放射線の継世代影響調査。第 32 回日本分子生物学会年会、2009 年 12 月 9–12 日。横浜

研究計画書 6-09、1-08、6-00、8-93、A4-09、A2-09

細胞遺伝学調査

RP 6-09 日本人に特有な XPA 遺伝子創始者変異ヘテロ保因者における非黒色腫皮膚がんリスクの評価

平井裕子（遺）、中村 典（主）、野田朝男（遺）、Cullings HM（統）、小笹晃太郎（疫）、徳岡昭治、米原修治、藤原恵、森脇真一、錦織千佳子、馬淵清彦、Kraemer KH、Land CE、児玉喜明（遺）

色素性乾皮症（XP）のような高発がん性の劣性遺伝性疾患患者の頻度は通常は低い、保因者（ヘテロ接合体）はまれではない。しかし、保因者は同定が一般的に困難なため、そのがんリスクについてはほとんどデータがない。本調査は、XPA 遺伝子の創始者突然変異に焦点を当てる。この変異遺伝子は、ホモ接合体において重篤な疾患の表現型を示す不活性型突然変異遺伝子である。突然変異ヘテロ接合体は一般集団の約 1% に認められ（我々の以前の調査では 9/1,020、平井ら、Mutation Research 2006; 41:231-7）、これは日本人に特有である。このことは、保因者の効果的なスクリーニングにおいて他に類を見ない利点である。本調査の目的は、黒色腫以外の皮膚がん患者における XPA 遺伝子の一つの対立遺伝子に不活性型創始者変異を有する保因者の頻度を明らかにし、一般集団における頻度と比較することである。この目的のために、約 1,000 例の皮膚がん症例を検討する予定である。本 RP は 2009 年 12 月 22 日に承認され、調査は始まったばかりである。

RP 1-08 低線量被曝の遺伝的影響測定モデルマウスの作製

野田朝男（遺）、平井裕子（遺）、児玉喜明（遺）、Cullings HM（統）、中村 典（主）

この研究計画は、ヒトあるいは通常の実験動物で入手することが困難な補完的情報を得るために、最新の遺伝子操作技術（例えば *in vivo* の体細胞・生殖細胞レベルでの放射線の遺伝的影響の測定など）を使用した有効な実験動物システムを開発することを目的とする。このシステムは、組織内で生じる突然変異細胞が緑色蛍光蛋白質（GFP）を産生し、これにより影響を受けた細胞の種類を特定できるだけでなく、異なる線量レベルでの突然変異頻度を測定し、線量反応を検出することが可能である、という考えに基づいている。モデルとして特定の遺伝子座位である HPRT 遺伝子进行操作する。その検出系とは、3' 末端にインフレームで GFP 遺伝子を含む内在性 HPRT 配列のタンデム重複を

作製するか、あるいは HPRT 遺伝子座にある遺伝子を挿入し、同遺伝子座の産物がゲノムのどこかに挿入された GFP 遺伝子の発現を抑制するというものである。前者の場合、重複（復帰突然変異）の 1 コピーが失われることにより、HPRT 遺伝子は野生型の機能を回復し、それによって HPRT-GFP 融合蛋白質の発現が可能になる（細胞が緑色蛍光蛋白陽性となる）。後者の場合、HPRT 遺伝子座に挿入された抑制遺伝子の不活性化突然変異が細胞に蛍光性を与える。これまでのところ、GFP 遺伝子を伴う HPRT 遺伝子配列の部分重複（HPRT^{dup}-GFP）を持つノックインマウスの作製に成功した。脾臓や睾丸など様々な組織片において、自然に発生した突然変異体が検出されている。我々は現在、放射線被曝の遺伝的影響を解析する上でのこれらマウスの有効性検証を試みている。

RP 6-00 原爆被爆者の早発性の乳がんおよび卵巣がんにおける分子学的変化

平井裕子（遺）、徳岡昭治、Cologne JB（統）、馬淵清彦、Land CE、野田朝男（遺）、児玉喜明（遺）、中村 典（主）

本調査の目的は、原爆被爆者集団において早発乳がんの罹患率が高い理由として、遺伝的に乳がん感受性遺伝子突然変異のヘテロ接合体の女性において、原爆放射線により正常対立遺伝子に障害が生じたことに起因するのかもしれないという仮説を検証することである。これまでのところ、日本人において頻度が高い創始者突然変異では、リスクが高い理由は説明できていない。本調査は現在実施されており、研究戦略を再評価する予定である。本調査の一部は、内因性サブタイプの決定を試みる乳がん病理調査（RP 5-08 の補遺、米原ら、現在審査中）に組み込まれる予定である。

RP 8-93 蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）法による成人健康調査集団の細胞遺伝学調査

児玉喜明（遺）、濱崎 幹也（遺）、野田朝男（遺）、小平美江子（遺）、高橋規郎（遺）、楠 洋一郎（放）、清水由紀子（疫）、中島栄二（統）、Cullings HM（統）、三角宗近（統）、中村 典（主）

AHS 対象者における FISH 調査

被爆者 1,441 人（広島 900 人、長崎 541 人）に関する予備的データは以下の通り要約できる。(a) ギムザ染色法による以前の解析と同様に、DSO2 線量に対する個々人の転座頻度に幅広い分散が観察される。(b) FISH 法を用いることで都市間の差が大きく狭まり、両市の差は「示唆される」となった（図）。(c) 長崎の工場内で被爆した人および両市で屋外で被爆したが家屋によって遮蔽されていた人

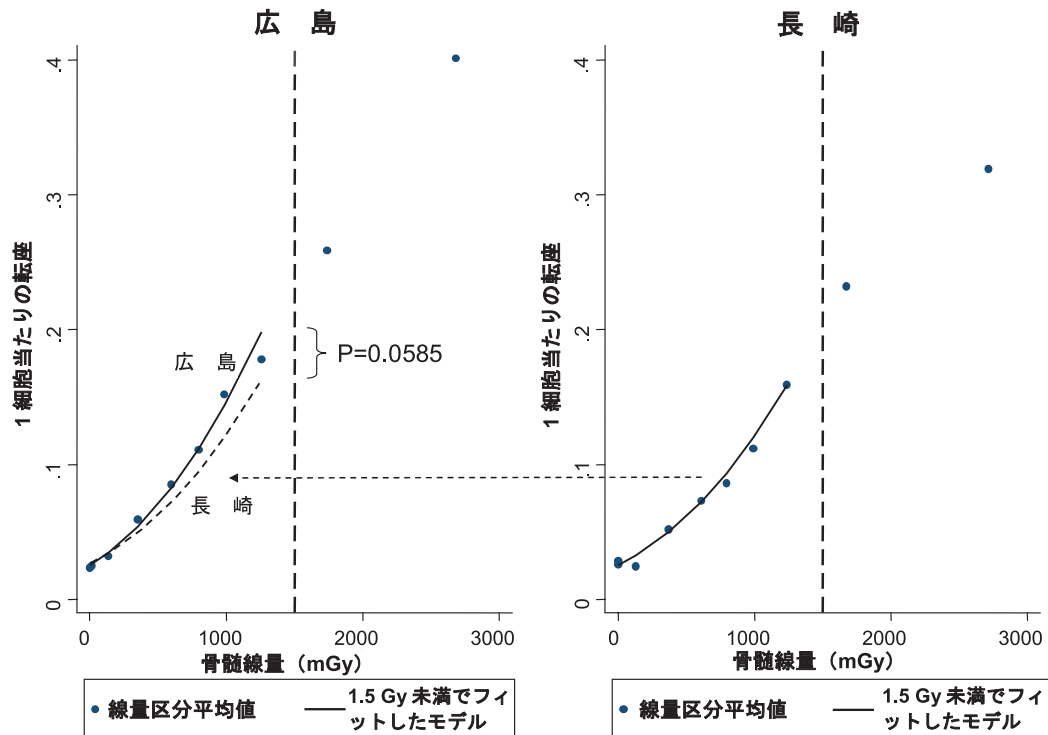


図. 広島と長崎の線量反応関係の比較。全般的に見ると長崎の線量反応の勾配は広島の83%であり、ギムザ染色法によって以前認められた都市間差は大きく狭まり、統計解析では、都市間の差は「示唆される」となった。
($p = 0.0585$)

は、日本家屋内で被爆した人よりも有意に低い線量反応を示す。(d) 都市間の差が減少しており、これは、以前ギムザ法により観察された都市間差が、主に広島・長崎の両研究室間の異常検出率の差によるものであったことを示唆する。(e) 0-5歳で被爆した人々の線量反応の勾配は成人期に被爆した人々に比べて小さい。

胎内被爆者集団における細胞遺伝学的線量反応の欠如

胎内被爆者の40歳時における検査では転座頻度に線量反応がほとんどないことが示され、このことは後に行われたマウスの実験により確認された。上記の所見が造血細胞に独特のものであるかどうかを検討するために、ラットの胎児に放射線を照射し乳腺上皮細胞における染色体異常頻度を調べた。その結果、放射線に被曝した胎児には、胎齢5-8週での検査により、母親と同様に放射線損傷が残っていることが分かった。従って、胎内被曝後の転座線量反応の欠如には組織依存性があることが示唆された。

試験管内の細胞遺伝学的不安定性に関する研究

原爆被爆者のクローン性リンパ球集団に関する以前の調査において、生体内におけるゲノム不安定性の証拠は認められなかった。その後の調査で、血液リンパ球を試験管内で増殖させ、多色FISH (mFISH) 法を用いて新しく誘発

された付加的転座を調べた。約7,000個の分裂中期細胞を調べた。対照者と比較したところ、高線量被爆者において、クローン増殖させたリンパ球の散発性付加的転座頻度に統計的に有意な増加は認められなかった。この結果に関する報告書が2009年に発表された(濱崎ら, Radiation Research 2009; 172:234-43)。これは、放射線生物学/分子疫学部の免疫学グループとの共同研究である。

RP-A4-09 過去に被曝を受けた細胞や組織中に残る直せないDNA損傷 (DNA二本鎖切断) の検出

野田朝男 (遺)、平井裕子 (遺)、中村 典 (主)、児玉喜明 (遺)

我々は、高線量を照射した正常ヒト培養線維芽細胞において、核内の大きな γ H2AX/ATM/53BP1フォーカス (電離放射線誘発フォーカス; IRIF) として修復不能な持続性DNA二重鎖切断を検出することに成功した。培養が継続するかぎり修復不能なIRIFは持続するようなので、被曝した人々の分裂しない非アポトーシス静止細胞において、放射線が誘発した修復不能な損傷が永続していると推測した。この新たなタイプA RPは、原爆被爆者の保存組織が受けた真の線量を再調査するために、修復可能なIRIFとは異なる修復不能なIRIFの生化学的特徴を明らかにする目的で今年度開始された。

RP-A2-09 比較ゲノムハイブリダイゼーション (CGH) および細胞遺伝学的手法を用いたヒト末梢血 T 細胞の放射線誘発遺伝子損傷領域の網羅的解析

本間正充、鶴飼明子、濱崎幹也（遺）、児玉喜明（遺）、楠洋一郎（放）

この共同研究は国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）の本間博士の要請に応じ計画された。この要請の背景には、電離放射線はゲノムに様々な構造変化を誘発するが、特定の線量の電離放射線照射で、正常細胞がどの程度の染色体領域で影響を受け、どのタイプの遺伝子損傷が優先的に残存していくのかほとんど分かっていないという事情がある。放射線被曝後のゲノム損傷領域を網羅的に解析する目的で、試験管内 X 線照射後にクローン増殖させたヒト末梢血 T 細胞集団から抽出する DNA を非照射血液単核細胞 DNA との比較ゲノムハイブリダイゼーション (CGH) 法で調べる。この CGH 解析で同定されるゲノムの変異領域は G 分染法および多色蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (mFISH) 法で、どのような染色体異常に関係しているか調べる。同一個人について、照射された血液のクローン集団それぞれを非照射血液細胞と比較解析するので、放射線によるゲノム変化を単一細胞レベルで広範に評価することができる。また、正常な非形質転換細胞を用いるので、観察されるゲノム変化は主として放射線被曝に特異的なものであり、その変化の一部は放射線発がんの過程に生じる分子事象に関与する可能性がある。

健康なボランティア 1 人から入手した末梢血単核細胞に試験管内で 1 Gy の X 線照射を行い、単一細胞に由来する 27 の T 細胞コロニーを収集した。これらの T 細胞コロニー由来の細胞を NIHS に送付した。これらの細胞から抽出した DNA を用いた CGH 解析を実施中である。

細胞遺伝学調査 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Hamasaki K, Kusunoki Y, Nakashima E, Takahashi N, Nakachi K, Nakamura N, Kodama Y: Clonally expanded T lymphocytes from atomic bomb survivors *in vitro* show no evidence of cytogenetic instability. Radiation Research 2009 (August); 172(2): 234–43.

© 2009 by Radiation Research Society (RR 16-08)

試験管内でクローン増殖させた原爆被爆者 T リンパ球は染色体不安定性を示さない (濱崎幹也、楠 洋一郎、中島栄二、高橋規郎、中地 敬、中村 典、児玉喜明)

【抄録】電離放射線被曝がヒトにがんを誘発するメカニズムとしてゲノム不安定性が示唆されてきた。しかし、この考え

を支持または反論するために必要なヒト細胞のデータは限られている。我々が以前に行った原爆被爆者のクローン性リンパ球集団（すなわち同一の安定型染色体異常を有する集団）での調査では、*in vivo* における散発的な付加的染色体異常頻度は自然発生異常頻度と比べて高くなかった。本研究では以前の調査を更に拡大し、細胞分裂を 25 回させた後の T リンパ球クローンに、ゲノム不安定性を示すものとして生じる様々な染色体異常を多色 FISH (mFISH) 法を用いて定量した。高線量被爆者 (>1 Gy) 2 人と対照者 2 人から提供された血液 T 細胞を使用して、計 66 のクローン（被爆群から 36、対照群から 30）を得た。各クローンについて 100 個の分裂中期像を分析した。その結果、被爆群では 3,600 細胞中に計 39 個 (1.1%) の新たに生じた付加的な安定／交換型異常（転座 + 派生染色体）が観察されたのに対し、対照群での頻度は 0.6% (17/3,000) であった。被爆群における付加的異常頻度 (39/3,600) は対照群 (17/3,000) に比べ高かったが、統計学的に有意差はなかった ($P = 0.101$)。また、すべての染色体構造異常（転座、派生染色体、二動原染色体、増幅、欠失、断片）についても同様に統計的有意差は見られなかった ($P = 0.142$)。従って、原爆被爆者のリンパ球を *in vitro* でクローン増殖させた今回の調査からは、染色体不安定性の存在を積極的に示唆する結果は得られなかった。

その他の雑誌発表論文

◆ 濱崎幹也、楠 洋一郎、中島栄二、高橋規郎、中地敬、中村 典、児玉喜明：試験管内でクローン増殖させた原爆被爆者 T リンパ球の遺伝的不安定性。放射線生物研究 2009 (December); 44(4):396–406. (「免疫学調査」にも関連。)

細胞遺伝学調査 学会発表

❖ 児玉喜明、中野美満子、大瀧一夫、Cullings HM、三角宗近、中村 典。原爆被爆者の末梢リンパ球における転座頻度：FISH 法解析により縮まった広島・長崎の線量反応の差。第 34 回中国地区放射線影響研究会、2009 年 7 月 29 日。広島

❖ 野田朝男、大峰秀夫、平井裕子、児玉喜明、中村 典。放射線により生じる DNA 二本鎖切断 (DSB) の線量依存性。第 34 回中国地区放射線影響研究会、2009 年 7 月 29 日。広島

❖ 児玉喜明、中野美満子、大瀧一夫、Cullings HM、三角宗近、中村 典。原爆被爆者の末梢リンパ球における転座頻度—蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 法による再解析。日本放射線影響学会第 52 回大会、2009 年 11

月 11－13 日。広島

❖ 野田朝男、大峰秀夫、平井裕子、児玉喜明、中村 典。被曝細胞における直せない dsb (gH2AX foci) の形成と構造。日本放射線影響学会第 52 回大会、2009 年 11 月 11－13 日。広島

❖ 中村 典、中野美満子、大瀧一夫、丹羽太貫、豊島めぐみ、中島栄二、島田義也、西村まゆみ、吉田光明、中田章史、児玉喜明。胎児で被曝した後の染色体異常を持つ細胞の運命。こども・胎児被ばくによる放射線影響に関する国際ワークショップ 2009、2009 年 12 月 14－17 日。千葉

❖ 児玉喜明。原爆被爆者における生物学的線量評価。緊急被ばく医療に関するシンポジウム、2010 年 1 月 22 日。東京

❖ 児玉喜明。放射線影響研究所における原爆被爆者の生物学的線量推定調査。弘前大学における細胞遺伝学的線量推定とネットワークに関する国際会議、2010 年 3 月 19 日。青森

研究計画書 3-02、4-75 (基盤研究計画書) 被爆者の子供 (F₁) の調査

RP 3-02 被爆二世健康影響調査：郵便調査

陶山昭彦 (長疫)、古川恭治 (統)、坂田 律 (疫)、Grant EJ (疫)、笠置文善 (疫)、小笹晃太郎 (疫)、児玉和紀 (主)、渡辺忠章 (疫)、藤原佐枝子 (臨)、Cologne JB (統)

ABCC－放影研調査プログラムが 50 年以上前に開始されて以来、遺伝的影響の調査はその主要なプロジェクトである。生存している F₁ 死亡率調査対象者から、戸籍と現住所が成人健康調査の連絡地域内にある 24,673 人と、少数の、戸籍が連絡地域外にあるが現住所は連絡地域内にある高線量被爆者の子どもを選び郵便調査対象集団を設定した。この調査は、第一に F₁ 調査対象者に関する基本的疫学データを確認するため、第二に親の放射線量と F₁ 集団において成人期に発生するがん以外の疾患との関係の可能性を探求することを目的とする臨床健診を受ける意思のある F₁ 対象者を同定するために設定された。

この郵便調査対象集団は男性 13,389 人、女性 11,284 人から構成され、2000 年から 2006 年の間に実施された。調査終了時点で、16,756 人 (68%) が回答し、7,584 人 (31%) が回答せず、残りは連絡地域外、住所不明、死亡のいずれかであった。合計 14,145 人 (57%) の対象者が健康調査プログラムへの参加の意思を示し、11,951 人 (質問票返送者の 71%) が実際に臨床健診に参加した。質問票と F₁ 臨床調査の一部の結果について要約した最終報告の冊子を作成し、本調査回答者に謝意を表するために送付した。

親の放射線量と子どもの多因子疾患との関連の調査を目的として実施された被爆二世臨床調査データの解析結果 (郵便調査データから得られた共変量を含む) を発表した (藤原、陶山ら、Radiation Research 2008; 170:451-7)。郵便調査の完全なデータについて記述的解析を行い、報告書を作成する。

RP 4-75 原爆放射線によって発生し得る遺伝学的影響の調査に関する研究計画；広島・長崎。第 1 部 原爆被爆者の子供の死亡調査

陶山昭彦 (長疫)、古川恭治 (統)、坂田 律 (疫)、笠置文善 (疫)、Grant EJ (疫)、Cullings HM (統)、清水由紀子 (疫)、小笹晃太郎 (疫)、児玉和紀 (主)、Cologne JB (統)

体細胞と生殖細胞の突然変異は、多様な機序によりがんおよびがん以外の疾患の発生を促進すると考えられるので、原爆被爆者における放射線に起因すると見なされる生殖細胞突然変異が被爆二世におけるそれらの疾患のリスクを増

大させるかもしれないと推論される。幾つかの実験研究により、F₁世代における突然変異率に放射線が比較的大きな影響を及ぼしていることが分かっているが、他の研究では、そのような誘発突然変異は非常にまれであると報告されている。従って、ヒトについて、親の放射線被曝が子どもの死亡率やがん罹患率に及ぼす遺伝的影響を究明することは、重要かつ時宜を得た取り組みである。

F₁死亡率調査集団は76,814人の対象者から成る。この対象者は、原爆時市内不在者から高線量被曝者までの様々な被曝線量の人から、1946年5月から1984年12月までの期間に生まれた子どもから選ばれた。親の線量情報が不明な人などを除外した後、約41,000人が、死亡率および罹患率と親の線量との関係に関する解析の対象とされた。

現在の解析のための追跡期間は1946年5月から2003年12月までである。この期間中に1,745人が死亡し、充実性腫瘍418例、造血器腫瘍57例、がん以外の疾患による死亡1,270例（感染性疾患260例、呼吸器疾患164例、消化器疾患230例、循環器疾患285例、その他の疾患331例）が確認された。都市、年齢、出生年、親の被曝時年齢、および子どもの出生時の親の年齢について調整後、父親および母親の個人生殖腺線量と疾患死亡率の関係をポアソン回帰モデルを用いて検討した。これまでのところ、がんおよびがん以外の疾患による死亡率と親の線量の間には有意な関係はなかったが、F₁集団はまだ若いので（平均年齢<50歳）、最終的な疾患リスクの大部分はまだ現われていない。

2003年までの更新したF₁死亡率・罹患率データに関する論文を提出する予定であり、2003年までのがん罹患率追跡調査結果に基づく解析を開始する。

研究計画書2-09、1-09、5-08、4-07、1-06、2-04、1-04、6-02、2-91および2-02、3-94、1-94、2-92、6-91、9-88、2-86、29-60、A12-08、A5-08
がんの特別調査

RP 2-09 原爆被曝者における放射線治療後の二次がんリスクに関する研究

吉永信治、早田みどり（長疫）、赤羽恵一、土居主尚、森脇宏子（疫）、Hsu WL（統）、飛田あゆみ（長臨）、山田美智子（臨）、片山博昭（情）、島田義也、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）、陶山昭彦（長疫）、笠置文善（疫）、小笹晃太郎（疫）

原爆被曝者におけるがんリスクの研究は、主に原爆放射線との関連に焦点が当てられてきた。しかしながら、診断用X線や放射線治療など放射線の医学利用に伴う被曝は世界的に増加している。このような状況から、LSS集団における医用放射線被曝の影響について検討することが重要である。原爆被曝後にがんで放射線治療を受けた人は、異なる時期に異なる種類（原爆放射線と医用放射線）の放射線に被曝したという点で貴重な集団である。しかし、最初の放射線被曝と後年の電離放射線被曝の複合影響については、実験研究、疫学研究のいずれによっても十分に研究がなされていない。原爆放射線と治療用放射線に被曝した人のがんリスクの程度を、集団ベースの疫学追跡調査により明らかにすることで、原爆放射線への被曝がその後の放射線被曝のリスクをどのように修飾するか、また後者が前者をどのように修飾するかについて、新たな知見が得られることが期待される。

本研究では、1960年代から1980年代初期までの三つの調査に基づいて放射線治療を受けたことが確認されているLSS対象者1,501人を対象に、放射線治療後の（二次）がん罹患率と、がんおよびがん以外の疾患の死亡率を追跡調査する。本研究は、原爆放射線の影響だけでなく、医用放射線の影響および2種類の放射線の複合影響を評価する。

このRPは2009年8月に承認された。腫瘍登録データの使用申請が広島・長崎の登録委員会に提出され、2010年2月に承認された。治療対象の主要な疾患（悪性腫瘍およびその他の疾患、悪性腫瘍の場合はがんの種類）、放射線治療時の年齢と年月日、放射線治療部位、放射線治療による主な組織・臓器の推定放射線量に関する情報を含むデータベースが作成されている。

RP 1-09 保存血清を用いた肝細胞癌の進展促進要因に関するコホート内症例対照研究 (RP 1-04 の補遺)

大石和佳 (臨)、藤原佐枝子 (臨)、Cologne JB (統)、赤星正純 (長臨)、丹羽保晴 (放)、西 信雄 (疫)、鈴木 元、柘植雅貴、茶山一彰

放射線被曝による慢性的な炎症がインスリン抵抗性を介して肝細胞癌 (HCC) の発生に関与しているのかもしれないというのが本研究の仮説である。本研究は、インスリン抵抗性の HCC リスクへの寄与について、放射線被曝、肝炎ウイルス感染、生活習慣関連因子、および肝線維化の程度を考慮に入れて検討することを目的とする。本研究計画書 (RP) は RP 1-04 の補遺である。RP 1-04 の主目的は、放射線被曝、肝炎ウイルス感染および生活習慣関連因子が HCC 発生リスクに及ぼす影響について調査することである。これまでの研究において、B 型肝炎ウイルス (HBV) と C 型肝炎ウイルス (HCV) の感染、肥満および飲酒が HCC の独立したリスク要因であることを明らかにした。HCV 感染と肥満 (BMI) との間に HCC 発生リスクに対する相乗的交互作用があった (大石ら、Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 2008; 17:846–54)。更に、現在進行中の解析によって、放射線被曝、飲酒および BMI はすべて独立して、非 B 型・非 C 型 HCC のリスク増加に関連があることが示唆された。

本 RP は 2009 年 4 月に承認され、当該コホート内症例対照研究 (RP 1-04) の HCC 症例および対照者から収集し保存している血清を用いた血中サイトカインの測定を開始している。1,372 の血清試料のうち 1,146 の血清試料について、ELISA 法やマルチプレックス Luminex 法を用いて、TNF- α 、IL-6、MCP-1、レプチン、レジスチンなどの血中サイトカインレベルを測定した。

RP 5-08 原爆被爆者における乳がん発生率、1950–2005 年

米原修治、西阪 隆、中島正洋、古川恭治 (統)、早田みどり (長疫)、陶山昭彦 (長疫)、関根一郎、徳岡昭治、馬淵清彦、Preston DL、児玉和紀 (主)、笠置文善 (疫)、小笹晃太郎 (疫)

乳がんは、放射線との関連で有意な過剰リスクが認められる主要ながんの一つであるが、被曝例と対照例との間に組織分布上の差はこれまで認められていない。新しい分類システムに基づく組織検討により、再評価が可能となるであろう。特別がん調査の指針 (RP 9-88) に基づいて症例収集が実施されてきた。1950–2005 年の間に LSS 集団で合計 1,632 例のほぼ確実な乳がん症例が同定され、そのうち

16 例が男性であった。症例情報シートを用いたスクリーニングが開始され、検討された 223 例のうち 196 例が組織学的検討の対象とされた。組織学的検討が終了した後、放射線による組織型別乳がんリスクを、過剰相対リスクモデルと過剰絶対リスクモデルを用いて評価する。主要な組織型についてのより詳細な解析では、症例数が許せば、線量反応関係の形状と被曝時年齢、到達年齢、閉経状況などによる影響の修飾について検討する。病理学者が、高線量被爆者における乳がん症例の組織学的特徴を低線量被爆者および非被爆者と比較しながら要約する。免疫化学染色法により決定される「内因性サブタイプ」(エストロゲン、プロゲステロン受容体、およびヒト上皮成長因子受容体 2 [HER-2] の状況により定義される) に関する補完的調査が計画され、補遺 RP が作成されて所内で審査中である。

RP 4-07 原爆被爆者の軟部および骨組織における悪性腫瘍の病理学的研究、1957–2003 年

米原修治、林 徳真吉、臺丸 裕、関根一郎、徳岡昭治、早田みどり (長疫)、陶山昭彦 (長疫)、児玉和紀 (主)、馬淵清彦、Ron E、Preston DL、小笹晃太郎 (疫)

高線量治療放射線に伴う軟部および骨の肉腫の過剰リスクについてはかねてより知られているが、比較的低線量の放射線照射に際しての疫学的な情報は非常に少ない。寿命調査 (LSS) 集団の固形がん罹患率についての最新の解析は、この固定集団において初めて、腫瘍登録の腫瘍罹患率資料に基づいて広範囲に分類した肉腫に、有意な線量反応の証拠があることを示している。我々は、推定線量 (DS02) と組織型・組織亜型別の肉腫の発生リスクとの相関について研究するために、詳細で標準的な肉腫の病理調査を実施している。LSS 固定集団における 1957 年から 2003 年の期間に発生した軟部および骨の肉腫例を特別がん調査の指針 (RP 9-88) に基づいて確認する。病理医は、世界保健機関 (WHO) の軟部・骨腫瘍の組織学的分類 (2002 年) により試料を検討する。解析では、肉腫の放射線関連リスクを評価し、年齢、性、あるいはその他の修飾効果があれば、それについても評価する。現在、症例であることが疑われる 4,318 例のうち合計 160 例が組織学的検討の対象として確認された。組織試料の収集が継続されており、試行的組織検討が病理学者により開始された。

RP 1-06 原爆被爆者の寿命調査集団における子宮がんの研究、1950–2003 年 (RP 8-85 の補遺)

徳岡昭治、藤原 恵、松尾 武、西坂 隆、中島久良、平井裕子 (遺)、早田みどり (長疫)、陶山昭彦 (長疫)、関

根一郎、Ron E、Preston DL、馬淵清彦、児玉和紀（主）、小笹晃太郎（疫）

LSS 集団について、特別がん調査の指針（RP 9-88）に従って子宮がん症例を同定する。子宮がん例は、世界保健機関（WHO）の女性生殖器病理組織分類（2003 年）に従って複数の病理医が組織診断について検討する。子宮体がんの症例収集の開始が決定された。頸がんについては作業が保留されているが、これは、罹患率調査で放射線との強い関係が認められず、ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）感染に関する調査を行うためには協力病院からの試料収集に関する作業量がより大きくなるためである。

子宮内膜非定型過形成および子宮頸部異形成についても、がん登録のような受動的サーベイランスによる症例収集では偏りなくこれらの症例を収集することはできないので調査を保留している。これら早期の病変は、がん検診や患者の外来受診時に偶然に発見されと考えられる。そのため、これらの病変の罹患率は、患者の医療サービス利用状況に左右されと考えられ、その他の健康関連状態の頻度が放射線被曝と関連していることから、放射線量によっても異なると思われる。このような偏りを避けるためには、すべての LSS 対象者での子宮がん検診のような能動的サーベイランスが必要であろうが、そのようなシステムはない。推定放射線量（DS02）と組織学的に確認された体がんおよびサブタイプとの関連性について調べる。症例記録の収集を開始した。

RP 2-04 凍結血清およびゲノム DNA を用いた萎縮性胃炎および胃がんに関する症例対照研究：胃がんに伴う慢性胃炎の新たなバイオマーカーの同定

藤原佐枝子（臨）、鈴木 元、Cullings HM（統）、大石和佳（臨）、林 奉権（放）、中地 敬、田原榮一、赤星正純（長臨）

本研究では、原爆被爆者に見られる放射線被曝に依存する胃がんと *H. pylori* 感染による組織の持続的炎症の関連性について検討する。具体的には、(1) 病原性 *H. pylori* およびこれにより生じる慢性胃炎について新たなバイオマーカーを確立し、(2) 宿主の微生物感染に対する炎症応答を制御する遺伝的要因を同定することである。

得られた結果から、*H. pylori* 感染、慢性胃炎および喫煙はそれぞれ独立した胃がんの予測因子であることが示された。これらのリスク因子を調整すると、被曝線量依存については、びまん性胃がんでは相対リスクが高く、腸型胃がんではリスクはずっと低かった。我々は引き続き、持続的炎症状態と放射線誘発胃がん発生を関連付けるその他のリ

スク因子について調査する。血清マーカーの解析で得られた結果が発表された（鈴木ら、Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 2007; 16:1224–8）。*IL-1B*、*LTA* などの遺伝子型解析は終了した。日本では、*LTA 252* 遺伝子型がびまん性非噴門部胃癌と関連しており、遺伝子型は放射線量の影響修飾子であった（鈴木ら、Helicobacter 2009; 14:571–9）（表）。

表. 三つのリスク因子の相互作用：非噴門部胃癌の放射線リスクは、*LTA 252G* 保有および喫煙状況に関する情報がある対象者に限定される

リスク分類	RR	95% CI	p
放射線量（1 Gy）	0.8	0.5–1.2	0.3
<i>LTA 252G</i> を保有する喫煙者の放射線量（1 Gy）	1.3	0.6–1.9	0.4
<i>LTA 252AA</i> を保有する非喫煙者の放射線量（1 Gy）	2.0	0.6–3.4	0.2
<i>LTA 252G</i> を保有する非喫煙者の放射線量（1 Gy）	3.8	1.7–5.9	0.009

（Suzuki et al., Helicobacter 2009; 14:571–9）

胃がんおよび慢性胃炎と放射線被曝の関係も解析している。びまん性非噴門部胃癌の発症において、放射線リスクは慢性胃炎を持たない人のみに有意であった。この結果を検証するために、統計部がコホート内症例対照研究で放射線と放射線に關係する中間リスク因子の同時効果を調べることを目的とするモデル構築に関する RP を作成した。

RP 1-04 保存血清を用いた原爆被爆者の肝細胞癌に関するコホート内症例対照研究

大石和佳（臨）、藤原佐枝子（臨）、Cologne JB（統）、鈴木 元、赤星正純（長臨）、西 信雄（疫）、茶山一彰

本研究は、原爆被爆者における放射線被曝と肝細胞癌（HCC）リスクの関連性を肝炎ウイルス感染を考慮して調べることを目的とする。今回の作業仮説は、「C 型肝炎ウイルス（HCV）感染後、放射線被曝によって、肝線維化が進行していない時点で HCC が発生する」である。本研究は、(1) 放射線被曝線量、(2) 肝炎ウイルス感染状況、および (3) 肝線維化の程度、の相互作用を、その他のリスク因子も含めて HCC 発症という観点から検討することを目的とする。このため、症例および対照群において、肝炎ウイルスマーカーと線維化マーカーなど、肝疾患の進展に関連するバイオマーカーを測定する。現在、HCC 症例 224 人と、年齢、性、都市および血清保存時期を一致させ、放射線被曝についてはカウンター・マッチングを行って各 HCC 症例に対して 3 人ずつ選んだ非 HCC の対照者の保存血清が利用できる。B 型肝炎ウイルス（HBV）と HCV の

感染、飲酒および HCC 診断 10 年前の肥満 ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) は、HCC リスクの上昇に寄与する独立したリスク因子であった。肝線維化の程度を調整した後も、HBV および HCV 感染と肥満は独立したリスク因子であった。結果が学術誌に発表された (大石ら、Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 2008; 17:846–54)。

HBV および HCV 感染に関して HCC の相対リスク (RR) を推定し、肝臓線量に関して HCC の過剰相対リスク (ERR) を推定した。飲酒と BMI を調整した HCC の放射線被曝の 1 Gy 当たりの ERR (ERR/Gy) は 0.55 ($P = 0.003$) であったが、HBV と HCV 感染の RR はそれぞれ、61 ($P < 0.001$) と 80 ($P < 0.001$) であった。放射線とウイルスの影響を同時に当てはめてもこれら推定値はほとんど変わらなかった。飲酒と BMI を調整した非 B 非 C 型 HCC の放射線被曝の ERR/Gy は 1.15 ($P = 0.026$) であった。これらの結果から、HBV・HCV 感染と放射線被曝が HCC リスク増加と独立して関係していること、そして放射線被曝が非 B 非 C 型 HCC の有意なリスク因子であり、放射線被曝が飲酒と BMI による交絡影響のない非 B 非 C 型 HCC の有意なリスク因子であることが示唆された。

RP 6-02 日本人原爆被爆者集団における乳がんおよび子宮内膜がんのネスティッド症例—対照研究

鍊石和男 (臨)、Sharp GB、江口英孝、中地 敬、Cologne JB (統)、中島栄二 (統)、和泉志津恵、Grant EJ (疫)、藤原佐枝子 (臨)、赤星正純 (長臨)、Key TJ、Stevens RG、兜 眞徳、Land CE

乳がんおよび子宮内膜がんの病因を扱う本研究では、ホルモン状態、酸化ストレスおよびフィトエストロゲン消費を示す血清中の指標と放射線の共同効果を特徴付けることを目的とする。

本 RP では、総エストラジオール (E2)、遊離エストラジオール、テストステロン、性ホルモン結合グロブリン (SHBG)、プロゲステロン、インスリン様成長因子 1 (IGF-1)、インスリン様成長因子結合蛋白 3 (IGFBP-3)、プロラクチンなど、血清中のホルモン関連の指標について調べた。また本研究では、フィトエストロゲン消費の指標であるゲニステイン、抗酸化能を示すバイオマーカーである D-Rom および貯蔵鉄量に関連する酸化ストレスのバイオマーカーであるフェリチンについても測定した。乳がんや子宮内膜がんに関してこのように広範な血清成分を同時に解析する研究は今回が初めてで、がん診断の 30 年前までに収集された血液試料を利用する数少ない研究の一つである。放射線影響検出の統計的検出力を高めるため、放射線量に基づ

くカウンター・マッチングにより対照者を選出した。

乳がん 243 症例および対照者 486 人に関する検査室での測定は完了した。対照者のホルモン値に影響を与える因子に関する二つの論文が 2009 年に完成し、閉経後の女性においてエストロゲンとテストステロンの値が放射線量に依存して有意に増加しているという結果が示された。当該論文を査読学術誌に投稿し発表する予定である。2010 年に、がんリスクに対する放射線とホルモンの共同関係について調べる適切な解析法を開発し、その方法を用いてデータ解析を行う。

RP 2-91 放影研寿命調査拡大集団における皮膚がんの発生率、広島・長崎、1950–87 年

RP 2-02 放影研寿命調査集団における皮膚がんの発生率、広島・長崎 (RP 2-91 の補遺)

徳岡昭治、岸川正大、井関充及、米原修治、早田みどり (長疫)、馬淵清彦、Ron E、Preston DL、杉山裕美 (疫)、三角宗近 (統)、陶山昭彦 (長疫)、小笹晃太郎 (疫)、児玉和紀 (主)

皮膚がん (特に黒色腫以外) の罹患率が放射線治療患者および原爆被爆者で放射線により増加していること、また被爆者における皮膚がんへの放射線の影響には長い潜伏期間が認められることが報告された。この研究 (RP 2-02) では、1987 年から 1996 年まで皮膚がん症例確認期間を延長している。新たに診断された症例の組織学的検討は終了した。合計症例数は 700 例で、そのうち 336 例が第一原発皮膚がん症例であった。確認された組織型別症例は以下の通りである。悪性黒色腫 ($n = 10$)、基底細胞癌 ($n = 123$)、扁平上皮癌 ($n = 144$)、ボーエン病 ($n = 64$)、パジェット病 ($n = 10$)、その他の皮膚がん ($n = 15$)。線形線量反応を想定して ERR を推定したところ、基底細胞癌のみが統計的に有意な正の線量反応を示した ($\text{ERR/Gy} = 2.1$ 、95% 信頼区間 [CI] = 1.2–3.5、 $P < 0.01$) (図) (1987 年まで追跡調査した前回調査では、 ERR/Gy は 1.8 [90% CI = 0.83–3.3])。赤池情報量基準 (AIC) を用いて最もよく適合するモデルを見つけるためにその他のモデルも検討した。最も適合度の高い線量反応モデルでは、線量閾値は 0.6 Gy (95% CI = 0.34–0.89)、 ERR/Gy は 2.7 であった (95% CI = 1.1–5.1)。このモデルでは、1 Gy での推定 ERR は 1.1 であった (95% CI = 0.43–2.05)。結論として、特に若年被爆者については、表皮基底細胞は電離放射線に対して高い感受性を示すと考えられる。基底細胞癌の放射線量反応の閾値は前回の調査で報告された 1.0 Gy より低く、0.6 Gy と推定された。論文が作成中であり、2010 年に投稿される予定である。

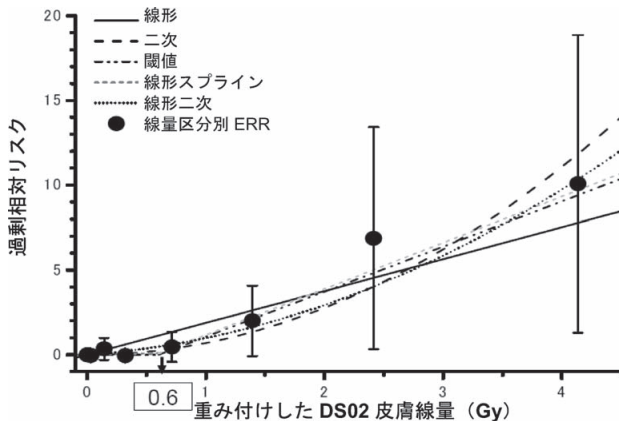


図. 様々な線量反応関係モデルにおける線量別の皮膚の基底細胞癌の罹患リスク。モデルには、バックグラウンド・パラメータとして、性、診断期間、到達年齢の対数、および AHS 対象者であるか否かが含まれ、効果修飾因子として被曝時年齢が含まれる。黒丸は特定の線量区分の過剰相対危険度の点推定値を示し、縦線は 95% 信頼区間を示す。

RP 3-94 原爆被爆者におけるリンパ球系悪性腫瘍発生率、1950-90 年

徳岡昭治、難波紘二、藤原 恵、徳永正義、高原 耕、早田みどり（長疫）、土肥博雄、鎌田七男、朝長万左男、Preston DL、馬淵清彦、児玉和紀（主）

リンパ球系悪性腫瘍と放射線被曝との関係は、診断区分に変動があり、特定の重要な診断区分について放射線発がんの可能性に不確実な部分があるため、複雑である。他方、悪性リンパ腫（ML）の免疫学的研究における最近の進歩は顕著である。腫瘍細胞の表面マーカーを用いて悪性リンパ腫に含まれている B 細胞および T 細胞を識別することができ、また、従来のリンパ腫分類に代わって WHO の新しい分類法が導入された。

本調査の目的は、LSS 集団における広範囲のリンパ球系悪性腫瘍のリスクを細胞型別に調べ、原爆放射線量および他の因子との関連を究明することである。広範な症例確定および標準化された病理検討による症例の確認と分類に重点を置く。WHO 分類（2001 年に発表）に従って、免疫組織化学的検討によりリンパ腫症例を T 細胞リンパ腫（T-ML）、B 細胞リンパ腫（B-ML）、ホジキン性リンパ腫、およびその他に分類している。B-ML のサブタイプのコード化も行っている。成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATL）の診断は、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）その他の最新技術を用いて HTLV-I のプロウイルス DNA の検出に基づいて行う。国際リンパ腫疫学協会（InterLymph）による入れ子式分類システムを確認された症例に用いる。症例収集手順は特別がん調査の指針（RP 9-88）に基づく。

病理組織学的検討により、468 例の悪性リンパ腫例が確

認された。内訳は、B 細胞由来の 303 症例（瀰漫性大細胞型 B 細胞リンパ腫 129 例）、T 細胞由来の 131 症例、ホジキンリンパ腫 13 症例であった。HE39、FAB および腫瘍登録などの登録記録を用いてリンパ性白血病の検討が行われた。議論のある一部の症例について組織学的検討が行われ、最終的診断の決定が行われている。

RP 1-94 原爆被爆者における肺がんの発生率の研究、1950-90 年

徳岡昭治、笠置文善（疫）、江川博弥、松尾 武、米原修治、中島栄二（統）、古川恭治（統）、早田みどり（長疫）、徳永正義、馬淵清彦、Preston DL、小笹晃太郎（疫）、児玉和紀（主）

肺がんは、原爆被爆者をはじめとする様々な放射線被曝集団における放射線の晩発障害としてよく知られている。1958-98 年の期間における放影研腫瘍登録データの罹患率解析においても、放射線に関連した肺がんリスクの増加が認められた。放射線影響の ERR は被曝時年齢の増加と共に大きくなる傾向にあるが、到達年齢別の EAR 推定値には被曝時年齢による差がほとんどない。このようなパターンは、固形がん全体で見られる傾向と反対である。しかし幾つかの問題および疑問が残されている。例えば、放射線関連がんと喫煙関連がんに関与する種々の細胞型の特異性、喫煙と放射線被曝の交絡および複合効果、被曝時年齢および到達年齢を考慮した場合の経時的傾向などである。この研究計画はこのような問題や疑問を検討するために作成された。本研究では、1950 年から 1999 年までの寿命調査（LSS）集団における肺がん罹患率の評価を行っている。病理学者は、剖検や手術病理記録、死亡診断書のみならず広島・長崎の腫瘍組織登録や主要な医療施設からのあらゆる情報源に基づいて、LSS 集団において肺がんと考えられる症例を 5,711 例抽出し、そのうち、2,368 例の肺がんが組織学的に確認された。これらの腫瘍は、1999 年に WHO から提案された組織分類表に基づいて分類されている。肺がん組織型別の放射線リスク、肺がん組織型の経時的傾向、組織型別の喫煙に関連する肺がんリスクに関する 3 件の論文を作成中である。

古川研究員が作成した肺がんに対する喫煙と放射線の同時効果に関する論文が *Radiation Research* 誌に受理された。この同時効果は、喫煙の強度に依存すると思われ、単純な加法や乗法モデルではなく、一般化相互作用モデルにより最も良く説明された。特に、軽度の喫煙レベルにおいては、喫煙と放射線との乗法的関連性が認められるようであるが、重度の喫煙レベルでは同時効果は認められない。肺がんの

種々の組織型に対する喫煙と放射線の影響に関する論文が投稿準備中である。

RP 2-92 放影研寿命調査拡大集団における卵巢腫瘍発生率の研究、1950—87 年

徳岡昭治、河合紀生子、井内康輝、清水由紀子（疫）、中島栄二（統）、徳永正義、早田みどり（長疫）、馬淵清彦、児玉和紀（主）

卵巢がんについての初期の部位別研究と LSS 集団における死亡率および罹患率の解析により、原爆被爆者の卵巢がんリスクの増加が報告されている。特定の組織型が放射線被曝と特に関連していることを示す明確な証拠はない。本調査の目的は、組織学的に確認した症例に基づき、LSS 対象者における原爆放射線被曝と悪性および良性卵巢腫瘍発生関係を検討し定量化することである。今回の研究では、前回の一連の卵巢腫瘍研究を 7 年間延長する。合計 601 例の卵巢腫瘍（悪性 182 例、良性 419 例）が組織学的に確認された。高い頻度で確認される組織型は「漿液性上皮腫瘍」（悪性 48%、良性 37%）、「粘液性上皮腫瘍」（悪性 22%、良性 19%）、「性索間質腫瘍」（悪性 7%、良性 12%）、「生殖細胞腫瘍」（悪性 3%、良性 28%）であり、他の調査の結果と同様であった。本症例シリーズにおいて、放射線量との関連で卵巢腫瘍の組織型に変動が示唆された。粘液型は他の型よりも放射線により誘発される度合いが低いように思われる。漿液型と比較して、粘液型には明らかに有意な生存上の優位性が認められた。この点については集団を基盤とする罹患率調査で確認した。同じ組織型の腫瘍では被曝線量による生存率の一定した差は認められなかった。「原爆被爆者における卵巢の悪性腫瘍および良性腫瘍、広島・長崎」と題する論文が第 16 回国際欧州婦人科腫瘍学会（2009 年 10 月）で発表された。

RP 6-91 放影研寿命調査拡大集団における甲状腺腫瘍発生率の研究、1950—87 年

徳岡昭治、林 雄三、津田暢夫、徳永正義、古川恭治（統）、坂田 律（疫）、Ron E、馬淵清彦、Lagarde F、児玉和紀（主）

甲状腺がんは原爆被爆者において早期に増加が認められた固形がんの一つであり、過去 40 年間にわたって被爆者における幾つかの甲状腺がん調査が行われてきた。今回の調査においては、1958 年から 1995 年までの期間について良性および悪性の腫瘍例の症例確認を行う。調査期間を 37 年まで拡大することにより、良性・悪性腫瘍における線量反応関係の形状の特徴、経時的パターンとリスク修飾因子、

ならびに放射線被曝に対する組織型の感受性の差異がより明確になるであろう。広島・長崎の腫瘍組織登録、放影研および他の主要医療機関に保存されている剖検、外科手術記録ファイル、および死亡診断書から腫瘍を確認する。病理学的検討には統一した分類システムを用いる（Hedinger ら、腫瘍の国際分類；甲状腺腫瘍の組織型分類 [第 2 版]。ベルリン：Springer-Verlag；1988）。症例の確認および組織学的分類に関連したすべての作業は終了している。合計 2,903 例について検討し、1,074 例の甲状腺腫瘍例を確認した。そのうちの 1,036 例（96%）について組織学的検証が可能であり、697 例が悪性腫瘍、339 例が良性腫瘍であった。悪性甲状腺がんの大部分は乳頭状癌であり（95%）、続いて濾胞癌（2%）、悪性リンパ腫（1%）、髄質癌（<1%）および未分化癌（1%）の順であった。乳頭状癌 663 例には、主に剖検時に検出された微小癌 325 例が含まれる。「原爆被爆者における甲状腺乳頭状微小癌：腫瘍の特徴と放射線リスク」と題する病理学論文が林博士らにより作成され、Cancer 誌に掲載された（Cancer 2010; 116:1646–55）。この論文は、原爆被爆者における甲状腺腫瘍の組織学的分布と乳頭状微小癌の特徴および放射線リスクについて述べたものであり、低線量から中程度の線量の電離放射線への被曝（成人期における被曝でも）が、甲状腺乳頭状微小癌リスクを増加させると考えられるという主張に重点を置いている。

RP 9-88 広島および長崎の原爆被爆者における部位別がん発生率の研究指針

徳岡昭治、関根一郎、早田みどり（長疫）、陶山昭彦（長疫）、笠置文善（疫）、児玉和紀（主）、徳永正義、馬淵清彦、Cullings HM（統）、小笹晃太郎（疫）

本研究計画書に述べられている指針の目的は、部位別がん罹患率研究の計画の作成を容易にし、各研究の基本計画および実施に統一性を与えることである。指針は、広島・長崎の腫瘍登録ならびに広範な症例発見により症例確認を行うことを規定している。病理組織学的分類・検証は、種々の分野を専門とした複数の病理学者の合意により行う。腫瘍の病型は、国際的に認められた腫瘍分類方法により分類する。データ解析は、放影研および調査に参加している放影研以外の疫学者と統計学者により行う。本指針に基づいて、以下の部位別がん罹患率研究が現在実施されている。皮膚がん（RP 2-91 および 2-02）、甲状腺腫瘍（RP 6-91）、乳がん（RP 5-08）、卵巢がん（RP 2-92）、子宮がん（子宮頸がんおよび内膜がん）（RP 1-06）、肺がん（RP 1-94）、軟部組織および骨腫瘍（RP 4-07）、リンパ球系悪性腫瘍（RP

3-94)。甲状腺微小癌および肺がんについての論文が、Cancer 誌と Radiation Research 誌にそれぞれ受理された。現在進行中の部位別研究の多くは今後3年ないし4年で終了する予定である。

RP 2-86 原爆被爆者における外科手術摘出がん組織の収集：特に甲状腺がんと乳がんについて

濱谷清裕（放）、鎌石和男（臨）、多賀正尊（放）、江口英孝、今井一枝（放）、中地 敬

本研究計画は、放射線誘発の疑いのある甲状腺がんおよび乳がんの新鮮組織試料を収集し、液体窒素に凍結保存し、将来の分子腫瘍学研究の試料として用いることを提案する。しかしながら、これらの組織に対する関心は持ち続けているものの、LSS 対象者の保存組織試料および新鮮な組織試料の収集は極めて困難である。広島と長崎のがん患者から外科手術で摘出した組織試料を円滑に入手できるようにするための計画に取り組んでいる。

RP 29-60 白血病および関連疾患の探知調査

早田みどり（長疫）、杉山裕美（疫）、児玉和紀（主）、陶山昭彦（長疫）、小笹晃太郎（疫）、朝長万左男、木村昭郎、鎌田七男、土肥博雄、岩永正子、宮崎泰司、Hsu WL（統）、Cologne JB（統）

白血病登録として知られるこの症例発見プログラムは、広島・長崎の白血病患者の診断および治療に関与している血液学者および医師の協力を得て1948年に開始された。広島・長崎の腫瘍登録が最近改善されたことに伴い、白血病症例の確認は現在主に腫瘍登録を通じて行われている。1980年代半ばには、白血病登録で確認された白血病例の60%以上が、最新の診断基準および命名法、特に急性白血病用の仏米英（FAB）分類を用いて再分類された。

長崎において最近、骨髓異形成症候群（MDS）のリスク推定が行われた（早田、朝長および岩永）。確認された68例のMDS例のうち、47例についてDS02線量が計算されていた。MDS罹患率と放射線量との関連性についての解析が統計部と共同で行われた。MDSリスクについて放射線量反応関係が認められた（Hsu）（図）。MDSリスクは有意な線形の線量反応を示した。1 Gyにおける過剰相対リスク（ERR）は4.27（95% CI、1.63–9.48）であった。論文が作成され、国際医学雑誌に投稿された。

白血病および関連疾患の罹患率について包括的解析が統計部との協力で実施されている。両地域の市と県のがん登録を通じて血液悪性腫瘍症例の収集を継続する。

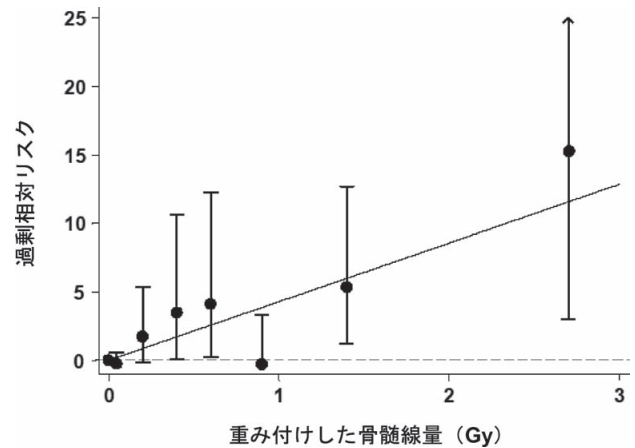


図. MDSの放射線量反応。太い直線はリスク修飾のない、モデルに当てはめた過剰相対危険度（ERR）の線形線量反応。黒丸は特定の線量区分における男女平均ERRの点推定値であり、縦線は95%信頼区間を示す。1 Gyにおける男女平均ERRは4.27（95% CI、1.63–9.48）。水平の点線はERR = 0。

RP-A12-08 放射線に関連した甲状腺がんの第2回共同解析

坂田 律（疫）、Ron E、Veiga L、Lubin J、杉山裕美（疫）、Shore RE（理）

このプロジェクトでは、放射線被曝した研究対象者中に適当な数の甲状腺がん症例を含み、個人別甲状腺線量が推定されている16件の研究について、更新および拡大された統合解析を行い、放射線誘発甲状腺がんに対する理解の向上を目指す。外部放射線被曝による甲状腺がんリスクに関して、甲状腺がんと放射線リスクに関する前回の統合解析の結果が、現在も外部放射線被曝による甲状腺がんリスクの疫学的情報としてこれまでのところ最も重要であるとはいえ、成人期被曝に関連したリスク、低線量および高線量での線量反応曲線の形状、分割照射の影響、特定の甲状腺がん組織型に関連したリスク、性の影響、到達年齢と被曝後経過時間との関連性については疑問が残る。前回の統合解析（Ron ら、Radiation Research 1995; 141:259–77）以降、相当量の新しいデータがもたらされたので、新たな統合解析は、放射線に関連した甲状腺がんについての既知の知識に多くの情報を付加するだろう。

この共同研究の一般的なアプローチは、年齢別の甲状腺腫瘍リスクが研究対象の変数にどのように依存しているかを調査することである。これらの解析を行うため、データは年齢（または被曝時年齢）、暦時間、調査集団、線量、他の変数別にクロス分類される。それぞれのセルについて、事象の数と累積人年が記録され、人年加重平均放射線量が計算される。次に罹患率がポアソン回帰法で解析される。

このRPは2008年10月に承認された。データが米国内

立がん研究所に送られ、統合データ解析が行われている。

RP-A5-08 食道がんと胃がん：広島と長崎におけるリスクの傾向と予測因子

Kennedy BS、馬淵清彦、Chow WH、笠置文善（疫）、陶山昭彦（長疫）、清水由紀子（疫）、杉山裕美（疫）、早田みどり（長疫）、坂田 律（疫）、Grant EJ（疫）、Cologne JB（統）、Cullings HM（統）、山田美智子（臨）

広島・長崎の集団における食道がんと胃がんリスクのパターンと予測因子を様々なアプローチで観察する。まず、広島と長崎の腫瘍登録を用い、男女の食道がんと胃がんの年齢調整罹患率の経時的傾向を調査する。解剖学的部位別および組織型別に傾向を評価する。第二に、拡大寿命調査（LSS）集団を用いて、被爆者における電離放射線の食道がんと胃がんリスクへの影響を調査する。本研究のこの部分においては、経時的傾向分析と同様に、潜在的な交絡因子（例：被爆時年齢、到達年齢、被爆後経過時間）を調整し、解剖学的部位・組織型別の食道がんと胃がんリスクと放射線量との関連を調べる。第三に、被爆者に関する補足的情報を用いて、リスクを修飾し得る潜在的因子（例：喫煙、飲酒、BMI 値、食習慣）に重点を置いて食道がんと胃がんの予測因子を調査している。更に、公衆衛生上の影響を数量化するために、これらの因子の人口寄与リスク（PAR）を算定する。

Kennedy 博士は 2008 年 1 月から 6 月まで Beebe フェローとして来所し、最後に予備的調査結果を発表した。同博士は広島の地域がん登録における胃がんと食道がんの傾向を調査し、食道がんの特定のサブタイプの放射線リスクを推定した。追加解析と論文の準備が行われており、論文は 2010 年に完成する予定である。

がんの特別調査 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Suzuki G, Cullings HM, Fujiwara S, Matsuura S, Kishi T, Ohishi W, Akahoshi M, Hayashi T, Tahara E: *LTA 252GG* and *GA* genotypes are associated with diffuse-type noncardia gastric cancer risk in the Japanese population. *Helicobacter* 2009 (December); 14(6):571-9.

© 2010 Blackwell Publishing Ltd. (抄録は *Wiley-Blackwell Publishing Ltd.* の許諾を得て掲載した。) (RR 1-09)

LTA 252GG および *GA* 遺伝子型は、日本人集団のびまん型非噴門部胃癌リスクと相関する（鈴木 元、Cullings HM、藤原佐枝子、松浦信介、岸 岳志、大石和佳、赤星正純、林 奉権、田原榮一）

【抄録】 背景 リンホトキシシン-アルファ (*LTA*) 遺伝子型と胃癌の相関を調べた研究はいまだ少ない。**方法** 原爆被爆者の縦断的研究コホートにおいて、診断前（平均 2.3 年前）の保存血清および血液細胞を用いてコホート内症例対照研究を行った。びまん型および腸型の非噴門部胃癌 287 症例と、年齢、性、都市、血清保存法と保存時期をマッチさせ、放射線量に関してはカウンター・マッチング法を用いて、症例当たり 3 人の対照者をコホートから選んだ。**結果** *LTA 252GG* および *GA* 遺伝子型は、対照群において、H.ピロリ IgG 抗体の血清反応陽性および H.ピロリサイトトキシン関連 (CagA) 蛋白に対する高い抗体価と相関した。また、*LTA 252GG* および *GA* 遺伝子型は、H.ピロリ IgG 血清反応陽性、CagA 抗体価、慢性萎縮性胃炎、喫煙、放射線量を調整すると、びまん型非噴門部胃癌（それぞれ、相対リスク [RR] = 2.8 [95% 信頼区間 (CI) : 1.3–6.3]、 $p = 0.01$ および RR = 2.7 [95% CI: 1.5–4.8]、 $p < 0.001$) の独立したリスク因子であったが、腸型非噴門部胃癌のリスク因子ではなかった。禁煙 (RR = 0.4 [95% CI: 0.2–0.7]、 $p < 0.001$) と非喫煙 (RR = 0.4 [95% CI: 0.3–0.6]、 $p < 0.001$) は、両者とも将来の非噴門部胃癌に対して予防的であった。放射線量は、*LTA 252G* アリール保持者で、かつ非喫煙・禁煙歴のある対象者において非噴門部胃癌と相関した (RR = 3.8 [95% CI: 1.7–5.9]、 $p = 0.009$)。**結論** *LTA 252* 遺伝子型は、日本人のびまん型非噴門部胃癌と相関し、放射線量と交互作用を示した。

印刷中の論文

✎ Furukawa K, Preston DL, Lönn S, Funamoto S, Yonehara S, Matsuo T, Egawa H, Tokuoka S, Ozasa K, Kasagi F, Kodama K, Mabuchi K: Radiation and smoking effects on lung cancer incidence among atomic bomb survivors. *Radiation Research*.

✎ Hayashi Y, Lagarde F, Tsuda N, Funamoto S, Preston DL, Koyama K, Mabuchi K, Ron E, Kodama K, Tokuoka S: Papillary microcarcinoma of the thyroid among atomic bomb survivors. Tumor characteristics and radiation risk. *Cancer*.

がんの特別調査 学会発表

❖ 古川恭治、Lönn S、船本幸代、馬淵清彦、江川博彌、徳岡昭治、Preston DL。原爆被爆者の肺がんリスクにおける放射線と喫煙の相互効果。「電離放射線の最新の健康への影響」会議、2009 年 5 月 4–6 日。米国ワシントン（「腫瘍登録および組織登録」にも関連。）

❖ 清水由紀子、井内康輝、河合紀生子、徳永正義、早田み

どり、馬淵清彦、Land CE、徳岡昭治。広島・長崎における原爆被爆者の悪性および良性卵巣腫瘍。第16回欧州婦人科腫瘍学国際会議、2009年10月11-14日。セルビア、ベオグラード

❖ 杉山裕美、三角宗近、岸川正大、井関充及、米原修治、林 徳眞吉、西 信雄、早田みどり、徳岡昭治、清水由紀子、坂田 律、Grant EJ、馬淵清彦、笠置文善、陶山昭彦、小笹晃太郎。広島・長崎の寿命調査集団における皮膚がんの罹患率（1958-1996年）。日本放射線影響学会第52回大会、2009年11月11-13日。広島

❖ Grant EJ、鍊石和男、Cologne JB、江口英孝、林 奉権、Geyer SM、和泉志津恵、西 信雄、Land CE、Stevens RG、Sharp GB、中地 敬。健康な原爆被爆者における乳がんの血清リスクマーカーへの放射線の影響。国際疫学会西太平洋地域学術会議兼第20回日本疫学会学術総会、2010年1月9-10日。越谷

❖ 大石和佳、藤原佐枝子、Cologne JB、赤星正純、丹羽保晴、鈴木 元、柘植雅貴、茶山一彰。原爆被爆者の肝細胞癌リスクにおける放射線被曝の影響。第8回日米癌合同会議、2010年2月5-9日。米国ハワイ州ワイコロア

研究計画書 4-08、18-61

腫瘍登録および組織登録、広島・長崎

腫瘍・組織登録に関連する放影研の調査研究としては、RP 2-09、1-09、5-08、4-07、1-06、2-04、1-04、6-02、2-02、3-94、1-94、2-92、6-91、2-91、9-88、2-86、29-60、A12-08、および A5-08 もある（「がんの特別調査」参照）。

RP 4-08 原爆被爆者の白内障水晶体標本の保存状況の検討およびその収集と保存

鍊石和男（臨）、Blakely EA、Chang P、中島栄二（統）、大石和佳（臨）、藤原佐枝子（臨）、飛田あゆみ（長臨）、赤星正純（長臨）、林 奉権（放）、伊藤玲子（放）、中地 敬、皆本 敦、横山知子、戸田慎三郎、上松聖典、築城英子、木内良明、北岡 隆、白井 彰、Cucinotta FA、Chylack LT

本研究計画の目的は、将来の解析のため、白内障手術を行う成人健康調査（AHS）受診者の白内障組織の保存方法の妥当性を確認し、その組織を収集し保存することである。我々の最近の研究では、白内障手術を受けた AHS 受診者の有病率の 1 Sv 当たりのオッズ比は 1.39 であった（95% 信頼区間：1.24-1.55）。被爆時年齢の若い AHS 受診者は、今後数十年で白内障手術の年齢に達する。保存された白内障組織は、将来の放射線誘発白内障の研究に大きく貢献すると考えられる。十分な組織が収集された段階で、新たな生物学的調査の研究計画が準備される。

AHS 対象者の白内障組織の保存方法の妥当性を確認するために専門家との会議を複数回開いた。将来の解析に使用することを目的とした組織の収集・保存に関する職員の研修も行った。確立した手法に基づき、2009年1月に水晶体組織の収集・保存プログラムが実際に広島で開始され、2010年3月までに20の組織試料を収集し保存した。同じプログラムが最近、長崎で開始された。

RP 18-61 広島と長崎における腫瘍登録調査

早田みどり（長疫）、杉山裕美（疫）、Grant EJ（疫）、陶山昭彦（長疫）、笠置文善（疫）、清水由紀子（疫）、片山博昭（情）、小笹晃太郎（疫）、児玉和紀（主）

本研究計画は、広島・長崎の腫瘍登録活動の枠組みを成すものであり、その目的は、広島・長崎県市における腫瘍データの系統的収集および管理である。本登録は、放影研による技術面および運営面での支援の下に、広島では1957年より、長崎では1958年より両市医師会を実施主体として運営されてきた。2005年から、広島のがん登録は、個人

情報保護法に従って実施されるようにするため、それぞれ広島市および県が実施主体となった。届け出および死亡診断書による症例収集は広島・長崎ともに2008年までは完了している。医療機関での採録は広島では2003年まで、長崎では2006年までは完了している。

本登録は放影研の主要調査集団（LSS 集団、胎内被爆者調査集団、F₁ 調査集団）の基本名簿とリンクされ、放影研のがん罹患率調査のデータ源となっている。訓練された職員による定期的な病院訪問によって採録される医療記録に基づいて、症例確認およびデータ収集が行われている。このような積極的なデータ収集により、医師による症例報告という受動的なデータ収集に依存することの多い日本の他の腫瘍登録には見られない、精度の高い罹患率データが得られている。広島および長崎の腫瘍登録データは、フランス・リヨン市の国際がん研究機関（IARC）および国際がん登録協会（IACR）により編集される「五大洲におけるがん罹患率」（出版物およびホームページ）に定期的に掲載されており、IACR/IARCにより最も質の高い「グループA」の地域がん登録として認められたのは我が国でこれらの登録のみである。広島・長崎の地域がん登録は、今後も最新のがん罹患および他の情報を社会に提供する。

RP 番号なし 組織登録調査

早田みどり（長疫）、杉山裕美（疫）、Grant EJ（疫）、陶山昭彦（長疫）、笠置文善（疫）、清水由紀子（疫）、片山博昭（情）、小笹晃太郎（疫）、児玉和紀（主）

病理学研究などのための腫瘍組織試料の収集および保存を目的とする組織登録は、1973年に広島県医師会により、1974年に長崎市医師会により開始された。これらの登録が個人情報保護法に従って実施されるようにするために、近年、それぞれの県が実施主体となった。悪性および良性の各腫瘍について、病理報告書と共に病理標本が収集される。両市から得た腫瘍登録データと共に組織登録データを放影研で処理し、各登録の許可を得て放影研の調査集団との照合を行う。組織登録は、腫瘍登録にとって腫瘍例確認の補完的データ源となっており、広島の特定の病院から協力を得ることが困難であった初期の頃には特に重要であった。膨大な病理標本が一箇所で収集・保存されているので、長年にわたって集められた症例の病理検討を必要とする多くの部位別調査の実施が順調に進んでいる。今後も広島・長崎の組織登録は、RP 9-88 で述べられている一連の LSS 部位別がん罹患率調査および病理調査のための最新の生物試料データを提供する。組織診断・試料は現在2006年まで更新されている。疫学部は組織登録情報と放影研調査対象

者とのリンクを2003年まで行っている。

腫瘍登録および組織登録 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Sugiyama H, Nishi N, Kuwabara M, Ninomiya M, Arita K, Yasui W, Kasagi F, Kodama K: Incidence and survival of childhood cancer cases diagnosed between 1998 and 2000 in Hiroshima City, Japan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2009 (October-December); 10(4):675-80. (抄録は *Asian Pacific Organization for Cancer Prevention* の許諾を得て掲載した。) (RR 6-09)

広島市における1998年から2000年に診断された小児がんの罹患率・生存率（杉山裕美、西 信雄、桑原正雄、二宮基樹、有田健一、安井 弥、笠置文善、児玉和紀）

【抄録】日本ではこれまで小児におけるがんの罹患率、生存率の報告は少ない。広島市における小児がん症例は地域がん登録と組織登録により、すべての地域がカバーされており、その完全性と信頼性によってほぼ完全に把握されている。我々は広島市における近年の小児がん罹患率と生存率を報告する。対象は、広島市において広島市地域がん登録と広島県腫瘍登録（組織登録）の両方、またはどちらかに1998年から2000年の間に登録された15歳未満のがん患者である。広島市の小児がん罹患率は国際小児がん分類に則った12の分類ごとに算出し、日本における罹患率と比較した。5年生存率はカプラン・マイヤー法で算出した。1998年から2000年の間に新たにがんと診断された子どもは63人であった。死亡票のみで登録された症例（DCO）は1人だけであった（1.6%）。年齢調整罹患率（100万人対）は、男児で144.3、女児で93.9であった。12分類のうち白血病が最も多かった（29%）。この期間における死亡症例は13例であり、5年生存率は79%であった（95%信頼区間：67% - 87%）。小児がんの罹患率は日本全体の罹患率と比べて少し高かったが、診断分類による患者の相対的な分布は日本全体のものとほぼ同様であった。これらの結果は、腫瘍登録と組織登録の質が高いことによるのかもしれない。

その他の雑誌発表論文

◆ Arisawa K, Soda M, Ono M, Uemura H, Hiyoshi M, Suyama A: Letter to the editor: Trends of incidence rate of adult T-cell leukemia/lymphoma in an HTLV-1 endemic area in Japan. *International Journal of Cancer* 2009 (August); 125(3):737-8.

◆ Hsu WL, Soda M, Nishi N, Preston DL, Funamoto S, Tomonaga M, Iwanaga M, Suyama A, Kasagi F: Leukemia,

lymphoma, and multiple myeloma incidence in the LSS cohort: 1950–2001. Nakashima M et al. eds. Radiation Health Risk Sciences. Proceedings of the First International Symposium of the Nagasaki University Global COE Program “Global Strategic Center for Radiation Health Risk Control.” New York: Springer; 2009, pp 69–73.

◆ Miura S, Nakashima M, Kondo H, Ito M, Meirmanov S, Hayashi T, Soda M, Sekine I: Significance of oncogene amplifications in breast cancer in atomic bomb survivors: Associations with radiation exposure and histological grade. Nakashima M et al. eds. Radiation Health Risk Sciences. Proceedings of the First International Symposium of the Nagasaki University Global COE Program “Global Strategic Center for Radiation Health Risk Control.” New York: Springer; 2009, pp 285–93.

◆ 杉山裕美、西 信雄、伊藤 桂、梶原啓之、安井 弥、梶原博毅、鎌田七男、有田健一、小笹晃太郎：広島県地域がん登録における廻り調査の成果。広島医学 2009 (November); 62(11):528–32.

印刷中の論文

※ Koga Y, Iwanaga M, Soda M, Inokuchi N, Sasaki D, Hasegawa H, Yanagihara K, Yamaguchi K, Kamihira S, Yamada Y: Trends in HTLV-1 prevalence and incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma in Nagasaki, Japan. Journal of Medical Virology.

※ 近藤久義、中島正洋、早田みどり、三根真理子、横田賢一、柴田義貞、関根一郎：長崎市原爆被爆者における大腸腺腫多発性と被爆距離との関連。広島医学（第 50 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 21 年）

腫瘍登録および組織登録 学会発表

❖ 古川恭治、Lönn S、船本幸代、馬淵清彦、江川博彌、徳岡昭治、Preston DL。原爆被爆者の肺がんリスクにおける放射線と喫煙の相互効果。「電離放射線の最新の健康への影響」会議、2009 年 5 月 4–6 日。米国ワシントン（「がんの特別調査」にも関連。）

❖ 西 信雄、杉山裕美、小笹晃太郎、片山博昭、児玉和紀。広島県地域がん登録の最初の 3 年間におけるデータの精度。第 31 回国際がん登録協議会学術総会、2009 年 6 月 3–5 日。米国ルイジアナ州ニューオーリンズ

❖ 早田みどり、岩永正子、宮崎泰司、山田恭暉、有澤孝吉、関根一郎、陶山昭彦。長崎県の HTLV-1 高汚染地域における ATL/ATLL 罹患率のトレンド。第 31 回国際がん登

録協議会学術総会、2009 年 6 月 3–5 日。米国ルイジアナ州ニューオーリンズ

❖ 西 信雄、杉山裕美、Cullings HM、小笹晃太郎。メッシュ統計から見た低所得世帯の割合とがんの死亡率の関連。第 32 回日本がん疫学研究会、2009 年 6 月 16–17 日。名古屋

❖ 早田みどり、岩永正子、宮崎泰司、山田恭暉、有澤孝吉、関根一郎、陶山昭彦。長崎県の HTLV-1 高汚染地域における ATL/ATLL 罹患率のトレンド解析。第 2 回 HTLV-1 研究会・合同班会議、2009 年 8 月 29–30 日。東京

❖ 西 信雄、杉山裕美、小笹晃太郎、児玉和紀、木矢克造、平松恵一、船越敦司、奥野博文。広島市地域がん登録事業の紹介。第 18 回地域がん登録全国協議会総会研究会、2009 年 9 月 3–4 日。新潟

❖ 早田みどり。地域がん登録の標準化と地域特性。第 18 回地域がん登録全国協議会総会研究会、2009 年 9 月 3–4 日。新潟

❖ 杉山裕美、西 信雄、有田健一、安井 弥、梶原博毅、鎌田七男、小笹晃太郎。広島県のがん罹患率の動向。第 18 回地域がん登録全国協議会総会研究会、2009 年 9 月 3–4 日。新潟

❖ 山田豊信、永吉明子、山川さゆみ、葉山さゆり、吉田匡良、副島幹男、早田みどり、陶山昭彦。長崎県がん登録のデータについて。第 18 回地域がん登録全国協議会総会研究会、2009 年 9 月 3–4 日。新潟

❖ Samartzis D、西 信雄、Cologne JB、林 美希子、児玉和紀、Miles EF、船本幸代、陶山昭彦、早田みどり、笠置文善。低線量から中程度に高線量の電離放射線への被曝と軟部組織肉腫発生の関連。第 29 回香港整形外科学会年次総会、2009 年 11 月 28–29 日。中国、香港（「寿命調査」にも関連。）

❖ Shore RE。小児期被爆者における固形がんリスク。こども・胎児被ばくによる放射線影響に関する国際ワークショップ 2009、2009 年 12 月 14–18 日。千葉（「寿命調査」にも関連。）

研究計画書 3-04、1-92、10-86、18-59 原爆線量調査

RP 3-04 長崎の原爆被爆者から得られた歯試料の ESR 測定 (RP 1-92 の補遺)

平井裕子 (遺)、中村 典 (主)、児玉喜明 (遺)、朝長万左男、飯島洋一、三根真理子、奥村 寛、児玉和紀 (主)、Cullings HM (統)、赤星正純 (長臨)

本調査の目的は、長崎の工場内で被爆した人々の線量が過剰推定されている可能性を調査することである。長崎大学のグループが収集した歯試料に加えて、放影研が収集した 49 本の歯のうち大白歯 10 本を新たに測定した。このうち 4 本は線量が不明な被爆者のものであった。6 本については DS02 線量が判明しており、そのうち 1 本は工場内被爆者のものであった。合計例数が少ないので、線量の偏りの傾向を評価することはできなかった。長崎大学がグローバル COE プログラムの一環として原爆被爆者の歯試料を更に収集することを我々が提案したところ、大学側も承諾した。

RP 1-92 歯試料を用いた被曝線量の推定。第 2 部 広島原爆被爆者の歯エナメル質に対する電子スピン共鳴法による測定

平井裕子 (遺)、中村 典 (主)、児玉喜明 (遺)、和田卓郎、Rühm W、Wallner A

本調査の目的は、ESR 法により歯エナメル質を用いて個人線量を推定し、その結果を同じ対象者の DS02 線量およびリンパ球染色体異常頻度と比較することである。

1. 加速器を用いた質量分析法により測定された中性子被曝の測定値 ($^{41}\text{Ca}/^{40}\text{Ca}$ 比) に関する論文 2 件を Radiation Research 誌に投稿し、どちらも受理された。
2. 90 本の大白歯の ESR による推定線量を、同じ被爆者の

転座頻度に基づく細胞遺伝学的線量 (FISH 法もしくはギムザ法による) と比較した。この 2 組の生物学的推定線量は互いによく一致し (図 1)、少しの例外はあったが、これらの例外はほとんどが対象者に関する他の情報により説明可能であるように思われた。全く異なる二つの方法 (ESR と FISH もしくはギムザ法) による生物学的線量推定データが互いによく一致したという結果は、両方法の有効性を証明していると考えられるので、原爆被爆者 4,000 人から既に得られた染色体データが使用できるようになるかもしれない。また、平均 DS02 線量における線量の偏りの範囲と方向も評価できるかもしれない。統計部と共同で、線量の補正推定値を規定するために、ESR および染色体異常のデータを「補助変数」として用いる調査を提案した。この提案は現在審査中である。

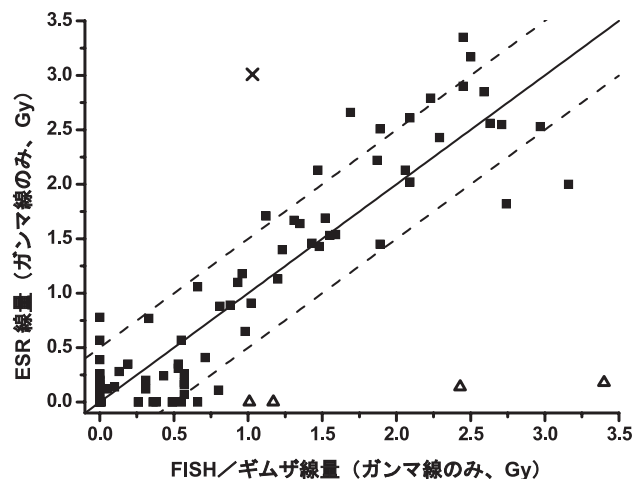


図 1. ESR で推定した歯エナメル質の ^{60}Co ガンマ線等価線量と転座頻度に基づき細胞遺伝学的に推定したリンパ球線量との関係 (骨髓幹細胞と血液リンパ球で放射線感受性は同じと仮定)。実線は $y = x$ 、点線は $y = x \pm 0.5$ を示す (回帰直線ではない)。

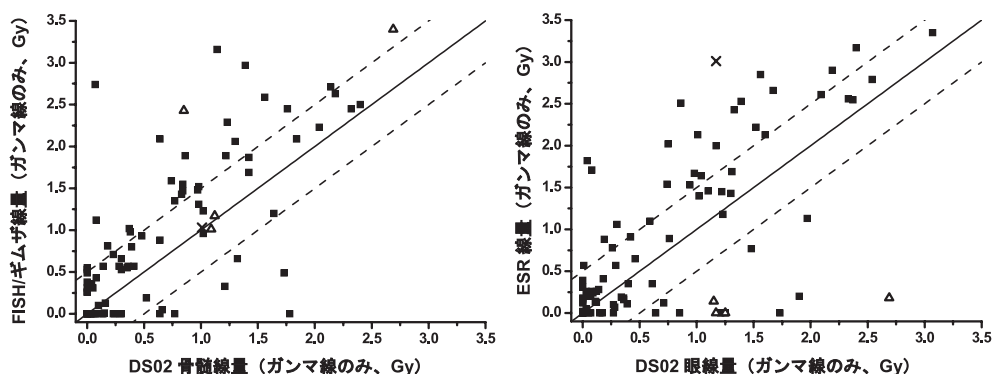


図 2. 血液リンパ球の細胞遺伝学的線量 (ガンマ線量、左図) および ESR で推定した歯エナメル質の線量 (右図) と DS02 線量 (骨髓および眼の線量) の比較。実線は $y = x$ 、点線は $y = x \pm 0.5$ を示す (回帰直線ではない)。

3. ESR 線量もしくは細胞遺伝学的線量を DS02 ガンマ線量と比較すると、幅広い分散が観察された（図 2）。この結果は、線量推定値が 1 Gy 前後の人々については、線量推定に問題があるかもしれないことを示唆している。

RP 10-86 歯試料を用いた被曝線量の推定。第 1 部 広島、長崎原爆被爆者の歯の収集

平井裕子（遺）、中村 典（主）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）

ESR 法を用いた原爆被爆者の放射線量推定プロジェクトの第一段階は、原爆被爆者からの歯の収集である。1987 年 4 月に広島のアHS 対象者から、2004 年 11 月に長崎のアHS 対象者から歯の収集を開始した。2010 年 3 月までに、広島のアHS 対象者からは 1,482 本、長崎のアHS 対象者からは 49 本の歯試料を収集した（表）。収集した試料のほぼ 20% が ESR 測定に適している。

表. 歯の累積数

DS02 カーマ線量 (合計 cGy)	収 集 合 計 数	
	広 島	長 崎
0	294 (1)*	15 (3)
1-30	364 (5)	0 (0)
31-100	313 (0)	5 (0)
101 以上	267 (5)	13 (1)
不 明	244 (1)	16 (3)
合計	1,482 (12)	合計 49 (7)

* 括弧内の数は 2009 年 4 月から 2010 年 3 月までに収集した数を表す。

RP 18-59 遮蔽調査および線量調査

Cullings HM（統）、Grant EJ（疫）、渡辺忠章（疫）、船本幸代（統）、坂田 律（疫）

正確に特徴付けを行った被爆者線量推定値は放影研の研究にとって不可欠であるため、この研究計画書では広島・長崎の原爆被爆者の組織カーマおよび臓器別吸収線量の推定値をより正確にし、これら推定値の不確実性を究明することを目的とする。疫学部の職員が、放影研線量委員会の下、ABCC の初期の時代に丸められた地図座標を 10 ヤード単位の精度の桁に復旧させる作業など、被爆位置に関する元の情報文書からデータを精査し再入力する作業を終え、統計部はその結果線量推定値に生じる変更の初期評価を行った。Cullings 部長は線量委員会の主要メンバーと共同で、幾何学的に修正された広島・長崎両市の被爆前の航空写真で構成された特別なモザイク写真を業者から入手した。

このモザイク写真を用いて、遮蔽歴のある約 22,000 人の被爆者の被爆位置が描かれた区画図の場所を正確に特定して被爆位置の精度を向上させる予定である。これらの写真地図ではまた、位置の歪みを低減させる米軍地図の特別な「ゴムシート法」位置合わせが可能となり、遮蔽歴のない被爆者の米軍地図座標をより正確に変換できる。

残留放射能からの線量に関しては、疫学部の職員が個々の被爆者の原爆後の早期入市に関する元の情報文書からのデータ入力を終了し、Cullings 部長は、1) 放射性物質が降下したと分かっている地域と 2) 土壌の放射活性化の影響を受けた爆心地近くの地域への早期入市（特定の日）という最も線量推定が困難な例におけるガンマ線への外部被曝による個人の被曝線量推定を含む幾つかの領域で作業を進展させた。Cullings 部長はまた、爆心地近くの放射化された土壌による体内放射能毒性の計算を完了した。

Pierce 博士（米国オレゴン州）が行っていたシミュレーションされた線量誤差がリスク推定に及ぼす影響の評価に関する研究が終了し、C. Y. Wang 博士（米国ワシントン州フレッド・ハッチンソンがん研究センター）は線量誤差補正の汎関数法を開発するため米国国立衛生研究所（NIH）に研究奨励金を申請して好意的に評価されるなど、線量の不確実性の推定と補正に関連した外部研究者との共同プロジェクトを継続した。表に、長崎県西山地区の放射性物質降下地域の LSS 対象者について、初期の調査データに基づき計算したガンマ線外部被曝による被曝線量と、長崎に投下された原爆から直接受けた被曝線量とを比較したまとめを示す。西山は放射性物質が降下したと判明している両市に 1 地区ずつある二つの地区の一つであり、広島の放射性物質降下地域よりも多くの降下があった。

表. 長崎市西山地区放射性物質降下地域：Pace と Smith の等線量率線* に基づく線量推定値

地 域	被曝源	被爆者数	最小線量 (mGy)	最大線量 (mGy)	平均線量 (mGy)	人／グレイ
放射性物質降下地域	放射性降下物質	1,754	7.7	421	101	177 (長期被曝)
放射性物質降下地域	直接被曝 (DS02)	1,754	0	3,770	77	135
長崎の全被曝者	直接被曝 (DS02)	28,136				3,970

* ABCC TR 26-59、無限時間まで積分、DDREF（線量・線量率効果係数）・遮蔽・長期風化などについては調整していない。

原爆線量調査 発表論文

印刷中の論文

✂ 平井裕子、井上敏江、中野美満子、大瀧一夫、児玉喜明、中村 典：原爆被爆者における歯エナメル質 ESR からの推定線量とリンパ球の染色体異常からの推定線量の比

較。広島医学（第 50 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 21 年）

※ 佐藤裕哉、星 正治、大瀧 慈、丸山博文、Cullings HM、川上秀史：地理情報システムを用いた被爆者位置情報の高精度化の試み。広島医学（第 50 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 21 年）

原爆線量調査 学会発表

❖ Cullings HM、Egbert SD、Wieser A、船本幸代、中村典。日本人原爆被爆者の歯の推定ガンマ線量。「電離放射線の最新の健康への影響」会議、2009 年 5 月 4-6 日。米国ワシントン

❖ Cullings HM。広島・長崎の原爆被爆者の被曝放射線量における推定誤差の大きさと構造。「線量の不確実性が線量反応に及ぼす影響」ワークショップ、2009 年 5 月 8 日。米国ワシントン

❖ 平井裕子、井上敏江、中野美満子、大瀧一夫、児玉喜明、中村 典。原爆被爆者における歯エナメル質 ESR からの推定線量とリンパ球の染色体異常からの推定線量の比較。第 50 回原子爆弾後障害研究会、2009 年 6 月 7 日。広島

❖ 平井裕子、中村 典。歯エナメル質を用いた原爆被爆者の ESR による線量評価。第 13 回 ESR フォーラム研究会、2009 年 7 月 17 日。京都

❖ Cullings HM、Patil GP。原爆被爆者におけるがん罹患率の地理空間ホットスポット特定のための空間スキャン統計量の選択および適用。第 53 回オーストラリア数学会年次大会、2009 年 9 月 28 日-10 月 1 日。オーストラリア、アデレード

❖ 平井裕子、井上敏江、中野美満子、大瀧一夫、児玉喜明、中村 典。歯エナメル質を用いた広島原爆被爆者の ESR による線量評価。第 5 報 ESR ガンマ線量と染色体ガンマ線量の比較。日本放射線影響学会第 52 回大会、2009 年 11 月 11-13 日。広島

❖ Cullings HM、古川恭治、Grant EJ、Joshi S、Patil GP。地理空間的ホットスポット解析の日本人原爆被爆者におけるがん罹患率データへの適用。「統計科学インターフェースのフロンティア」国際会議、2009 年 12 月 30 日-2010 年 1 月 2 日。インド、ハイデラバード

❖ Cullings HM。広島大学が収集した土壌コアから測定された ^{137}Cs の空間的共分散構造。「広島原爆による黒い雨および関連した研究」ワークショップ、2010 年 3 月 3-4 日。広島