放影研プログラム別の研究課題

2011年4月1日－2012年3月31日

本年度に進行していた115の研究課題（小規模なタイプA研究計画を含む）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、1-75（基盤研究計画書）、
2-61、A2-11、A1-11、A2-10、A1-09、A11-08、
A7-08、A3-08、A1-08
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、小笹晃太郎（疫）、陶山昭彦（長疫）、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、*BMJ* 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した。

喫煙に関連した死亡率の比例増加は、喫煙開始年齢が低い群、および出生年が遅いコホートで高かった。1920年以降に出生した現在喫煙者では、喫煙未経験者と比べて全死因死亡率が倍以上となった（男性RR：2.27 [95% CI 1.99－2.59]、女性RR：3.03 [2.24－4.09]）。これまでの日本の研究では危険度が低く報告されているが、これは遅い年齢で喫煙を開始して、最近の出生群よりも一日当たりの喫煙本数が少ない、出生年が早いコホートに起因しているのかもしれない。現在、論文作成中である。

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）、西 信雄、永野 純、Grant EJ（疫）、杉山裕美（疫）、Hsu WL（統）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）、森脇宏子（疫）、馬淵清彦、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。

前回 1991 年の郵便調査での回答があり、そのために放影研が住所を把握している 24,640 人の対象者に質問票の郵送が行われたが、23%が「配達不可」として返送され、2%で家族からの連絡などにより死亡が確認された。質問票が送達されたと考えられる対象者のうち、77%から回答が得られた。回答はコンピュータに入力、集計され、主要な結果に関するリーフレットが作成されて、謝辞と共に回答した対象者に送付された。今後、種々の疫学研究の基本的データとして利用可能となるように、回答内容のデータベース化を行う。

RP 1-75 原爆被爆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）、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、原爆被爆者 93,000 人および非被爆者 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 2003 年までの解析結果が刊行された（小笹ら、*Radiation Research* 2012; 177:229–43）。放射線による全固形がんのリスクは、全線量域ではほぼ線形に増加している。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。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。現在、呼吸器系および消化器系疾患の詳細な解析を行っている。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。

また、原爆被爆者の女性において放射線被曝により早期に自然閉経を生じるリスクが増加した（坂田ら、*Radiation Research* 2011; 176:787–95）。骨肉腫のリスクは、1958–2001 年のがん登録データに基づくと、0.85 Gy を閾値として、それ以上の線量域で ERR/Gy = 7.5 で増加することが示された（Samartzis ら、*The Journal of Bone and Joint Surgery*

American Volume 2011; 93:1–8）。

2007 年末現在、LSS 対象者の約 37%が生存しており、10 歳未満で被曝した人の 84%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

杉山裕美（疫）、笠置文善、清水由紀子（疫）、Preston DL、陶山昭彦（長疫）、Cologne JB（統）、三角宗近（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。

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焦点を当てた 1950–2003 年の死亡率データの解析がほぼ終了した。死亡率データより、胎内被爆者において年齢に伴い ERR が減少する経時的トレンドは、小児期被爆者のトレンドよりも速いことが示された。胎内被爆者では比較的一定であるが、小児期被爆者では年齢に伴い顕著に増加するという EAR の経時的パターンの差異は、がん死亡率データでも観察された。胎内被爆者では妊娠期間による固形がんリスクに有意な違いはないが、妊娠第一期と第三期で第二期よりもリスクが高かった。がん死亡率とは対照的に、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とが観察された。胎内被爆者のがん以外の疾患の死亡リスクは妊娠第二期で被曝した人で顕著だった。

RP-A2-11 死亡診断書に書かれた複数の死亡原因を考慮した寿命調査 (LSS) 集団の死亡率解析

高守史子、笠置文善、高橋郁乃 (臨)、陶山昭彦 (長疫)、小笹晃太郎 (疫)、柳川 堯

本研究の主要な目的は、原爆被爆者において二次死因を考慮して放射線被曝の影響を評価することである。本研究の基盤となる対象集団は寿命調査 (LSS) 集団であり、まずは追跡期間中に発生した主要な原死因ごとの二次死因を明らかにする。次に、従来の原死因だけの線量反応と二次死因を組み合わせた場合の線量反応は異なるのか調査する。更に、主要な原死因について、同じ原死因のなかでも二次死因との組み合わせによって線量反応に違いがあるのか調べる。また、同じ原死因を持つ特定の二つの二次死因について、その両方を二次死因として持つ被爆者の線量反応曲線と、一方だけを二次死因として持つ二つの線量反応曲線の関係 (相乗・拮抗など) を調べる。これらの調査によって、二次死因が原死因と放射線との関係にどのように影響しているのか示唆が得られることが期待できる。本研究は、LSS 集団における、特に非がんの死亡に関して、二次死因を反映した死亡と放射線被曝との関連を知る上で重要な研究であると考えられる。

RP-A1-11 寿命調査集団 (Life Span Study: LSS) における呼吸器系および消化器系の非がん性疾患死亡に対する放射線曝露のリスク、1950–2005 年

Pham TM (疫)、坂田 律 (疫)、Grant EJ (疫)、清水由紀子 (疫)、古川恭二 (統)、高橋郁乃 (臨)、杉山裕美 (疫)、笠置文善、早田みどり (長疫)、陶山昭彦 (長疫)、小笹晃太郎 (疫)

放射線曝露とがんリスクとの関連はよく記述されるが、非がん性疾患との関連はあまりなく、あっても臓器をひとまとめにした概要である。それらの臓器の疾患は往々にして異なった危険因子や病態生理に基づいているので、それぞれの疾患ごとに放射線の影響を検証することが重要である。本研究の主目的は、呼吸器系および消化器系疾患に対する放射線曝露による死亡リスクを検証することである。広島・長崎の寿命調査集団で個人線量が推定されている被爆者の 1950 年–2005 年の追跡から得られた資料を用いることとする。放射線による非がん性の呼吸器疾患死亡、すなわち、急性上気道感染症、急性気管支炎、肺炎およびインフルエンザ、慢性閉塞性肺疾患、喘息、およびその他の呼吸器疾患の死亡リスクを推定する。非がん性の消化器疾患についても、食道、胃、十二指腸、肝 (特に肝硬変) などの消化器系疾患について評価する。研究対象者の個人曝

露放射線量については 2002 年改訂線量体系 (DS02) を用いる。曝露線量は、それぞれの臓器に対して推定された加重線量を用い、非特異的な場合および臓器が組み合わせられた場合には加重結腸線量を用いる。研究対象者に関する社会・人口統計学的因子や生活習慣などの潜在的な交絡因子に関する情報は、過去の郵便調査と臨床調査より取得する。死亡リスク推定および潜在的な交絡因子による放射線の線量反応関係の変動の評価には、Cox の比例ハザード回帰モデルを用いる。

RP-A2-10 セミパラメトリック生存外挿法：放影研のコホートをを用いたモデルの検証

Fang CT, Wang JD, Hwang JS, Hsu WL (統)、古川恭治 (統)、笠置文善、早田みどり (長疫)、陶山昭彦 (長疫)、小笹晃太郎 (疫)、Cullings HM (統)

疾患の診断後に患者がどの程度の期間生存できるかに関する知識は、医学的介入の費用対効果を評価する上で不可欠である。我々の研究グループは患者コホートと対照集団の間のロジット生存比に基づき、セミパラメトリック生存外挿法を開発した。我々の方法は、特定の型の疾患に関連する過剰ハザードが時間の経過に対して一定であるという仮定に基づく。このことは、数学上ロジット生存比曲線が時間の経過に伴い直線に収束し、そのために線形外挿が可能になることを意味する。台湾の HIV 感染患者の短期的予測において、この方法が正確であることが証明されてきた。しかし、追跡期間が限られているため、生涯にわたる予測における正確性を検証するに至っていない。広島・長崎の原爆被爆者の寿命調査 (LSS) コホートは世界で最も長期間の追跡データを維持しているという点で他に類を見ないのであり、我々はこのコホートを用いることにより生涯にわたる予測における過剰ハザードが一定であるという仮定の頑健性を経験的に検討することができる。(1) 放射線に被曝した、または被曝していない原爆被爆者、および (2) 特定のがん (白血病・胃がん・肺がん・肝がん・結腸がん・乳がん・膵臓がんなど) に罹患した原爆被爆者と日本人対照集団の間のロジット生存比曲線が、時間の経過に伴い直線に収束するか否かを調べることを提案する。更に、生存比のロジットの勾配を推定するための様々な方法を検討する。

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、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適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、RIVMの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。Dekkers博士は引き続きモデルの当てはめについて解析を進めており、2011年にポーランドのワルシャワで開催された第14回国際放射線研究会議のポスターセッションでその結果を発表した。

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、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。

結果として、放射線量と慢性腎疾患が疑われる死亡との間に有意な二次の線量反応関係があることが示唆された。これは同じ集団で見られた放射線と高血圧の罹患率の線量反応の形状と似ている。我々の調査結果から、全身被曝後の心臓血管疾患のリスクを増大させる機序の一端を腎機能障害が担っている可能性が示唆され、この仮説について更に研究を進めるべきと考える (Adamsら、*Radiation Research* 2012; 177:220-8)。

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、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 UC の放射線リスクを再評価することである。当該プロジェクトに関する三つの論文のうち、最初の論文が刊行された (Grantら、*Radiation Research* 2012; 177:86-98)。本論文では全コホートデザインが用いられ、UC は喫煙に強く依存していたが、放射線リスク推定値は、喫煙、飲酒、野菜・果実の摂取、学歴などの生活習慣因子により修飾されないことが示唆された。

対象となる最後の生活習慣因子が、UC の原因となる種類の化学物質に対する職業被曝である。層化症例コホート研究デザインに基づき、調査データの再コード化や職業-被曝マトリックスを用いて芳香族アミンおよび多環式炭化水素への職業被曝について特定した。2件の論文を作成中である。1件目の論文は職業被曝割り当ての方法論に関するもので、2件目の論文では層化解析の結果について報告する。

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、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使用した。

BMI の増加と結腸がんのリスク増加は有意な関係にあるが、放射線リスク推定値はこのような関係により修飾されていないことが結果により示唆された。

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、論文は学術誌に投稿された。

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)、坂田 律 (疫)

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「回帰校正」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ため、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。

古川研究員は最近、喫煙に関する欠測データについて複数の代入法を使用した肺がんリスク推定法に関する論文を発表した。これは、現在計算上実行性が高い完全尤度に基づくベイズ MCMC 法による推定の代替例である。Cullings 統計部長が、Little 博士らの 2008 年の論文で発表されたグループデータの方法を用いて、線量誤差の影響について計算上実行可能なベイズ解析を用いる方法に関して検討を開始した。

寿命調査 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Adams MJ, Grant EJ, Kodama K, Shimizu Y, Kasagi F,

Suyama A, Sakata R, Akahoshi M: Radiation dose associated with renal failure mortality: A potential pathway to partially explain increased cardiovascular disease mortality observed after whole-body irradiation. *Radiation Research* 2012 (February); 177(2):220–8. (RR 9-11)

© 2012 by Radiation Research Society

放射線量と腎不全死亡率との関連性：全身放射線被曝後に観察される心臓血管疾患死亡率の増加を部分的に説明すると思われる経路 (Adams MJ、Grant EJ、児玉和紀、清水由紀子、笠置文善、陶山昭彦、坂田 律、赤星正純)

【抄録】 全身および胸部の電離放射線被曝は心臓血管疾患 (CVD) リスクの増加と関連している。原爆被爆者の場合、放射線量は高血圧罹患の増加にも関連しているため、放射線量と慢性腎不全 (CRF) との関係が示唆され、これが CVD 増加の機序を部分的に説明すると思われる。多変量ポアソン回帰法を用いて、原爆被爆者を対象とする寿命調査 (LSS) 集団における放射線量と種々の定義による慢性腎疾患 (CKD) 死亡との関連性を評価した。CRF の最大のリスク因子である高血圧と糖尿病について自己申告による情報が得られている副次集団を用いた二次解析も行った。全コホートにおいて、放射線量と最も広義の CRF との間にのみ有意な関連性を認めた。過剰相対リスク (ERR) では、線量に関する二次モデル ($ERR/Gy^2 = 0.091$ [95% 信頼区間 (CI) : 0.05, 0.198]) が線形モデルよりもわずかに良好な適合を示した。副次集団でも、最も広義の CRF との間にも関連性 ($ERR/Gy^2 = 0.15$ [95% CI : 0.02, 0.32]) が観察された。高血圧および糖尿病について調整するとモデルの適合度は改善したが、 ERR/Gy^2 推定値は 0.17 (95% CI : 0.04, 0.35) とほとんど変化しなかった。放射線量と慢性腎疾患によると考えられる死亡との間には有意な二次の線量反応関係が認められ、その形状は当該集団において放射線と高血圧罹患との間に観察されたものに似ている。今回の結果により、腎機能異常は全身放射線被曝後の CVD リスク増加を引き起こす機序の一部である可能性が示された。この仮説については更に調査する価値がある。

◆ Cologne JB, Grant EJ, Nakashima E, Chen Y, Funamoto S, Katayama H: Protecting privacy of shared epidemiologic data without compromising analysis potential. *Journal of Environmental and Public Health* 2012 (February); Volume 2012, Article ID 421989, 9 pages. doi:10.1155/2012/421989 (RR 2-06)

© 2012 John Cologne et al. (「成人健康調査」にも関連。) 解析能力を損なわない共有疫学データのプライバシー保護 (Cologne JB, Grant EJ, 中島栄二, Chen Y, 船本幸代, 片山

博昭)

【抄録】 目的 疫学データを外部の研究協力者と共有する場合に研究対象者のプライバシーを保証するため、データのマスクング(修正)を行うが、過度のマスクングは実用性(解析能力)を損なう可能性がある。プライバシー保護を目的とする統計データの開示制御の方法は、小規模な共同研究に携わる個々の研究者にとっては実用的とは言えない。**方法** 我々は、疫学研究者が簡単に導き出すことができる、開示リスクと解析の実用性との比較尺度に基づく簡単な方法を調べた。日本人原爆被爆者集団から得られたデータを用いて、この方法を説明する。**結果** データを適度に丸めることによるマスクングでは安全性を十分に高めることはできなかったが、相対精度で数桁に丸めると、実用性が大幅に低下することなく、個人が特定されるリスクが効率的に減った。グループ化またはランダムノイズを加えると顕著なバイアスが生じた。**結論** 疫学データを共有する場合、丸めによるデータのマスクングを行うことを勧める。具体的な処理については、開示リスクと解析上の必要性を考慮した上で個々の状況に合わせて個別に決定すべきである。

◆ Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, Sakata R, Sugiyama H, Kodama K: Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: An overview of cancer and noncancer diseases. *Radiation Research* 2012 (March); 177(3):229–43. (RR 4-11)

© 2012 by Radiation Research Society

原爆被爆者の死亡率に関する研究。第14報 1950–2003年：がんおよびがん以外の疾患の概要(小笹晃太郎、清水由紀子、陶山昭彦、笠置文善、早田みどり、Grant EJ、坂田 律、杉山裕美、児玉和紀)

【抄録】 本報は、放射線影響研究所が原爆放射線の健康後影響を明らかにするために行ってきた、原爆被爆者の集団である寿命調査集団(LSSコホート)での死亡状況に関して定期的に行ってきた総合的報告の第14報である。LSSコホート構成者でDS02での線量推定が行われている86,611人のうち58%が、1950–2003年の期間に死亡した。追跡期間を前報から6年間延長したことにより、放射線被曝後の長期間の死亡状況に関する実質的に多くの情報が得られ(がん死亡の17%増加)、特に被曝時年齢10歳未満の群で増加した(58%増加)。放射線関連リスク、線量反応関係の形、および性、被曝時年齢、到達年齢による効果修飾作用の大きさを明らかにするために、ポアソン回帰を用いた。全死亡のリスクは、放射線量と関連して有意に増加した。重要な点は、固形がんに関する付加的な放射線リスク(すなわち、 10^4 人年/Gy当たりの過剰がん症例数)は、線形の線

量反応関係を示し、生涯を通して増加を続けていることである。全固形がんについて、線形モデルに基づく男女平均の1 Gy当たりの過剰相対危険度は、30歳で被曝した人が70歳になった時点で0.42(95%信頼区間[CI]: 0.32, 0.53)であった。そのリスクは、被曝時年齢が10歳若くなると約29%増加した(95% CI: 17%, 41%)。全固形がんについて過剰相対危険度が有意となる最小推定線量範囲は0–0.2 Gyであり、定型的な線量閾値解析では閾値は認められなかった。すなわち、ゼロ線量が最良の閾値推定値であった。主要部位のがん死亡リスクは、胃、肺、肝臓、結腸、乳房、胆嚢、食道、膀胱、および卵巣で有意に増加した一方、直腸、膵臓、子宮、前立腺、および腎実質では有意な増加は認められなかった。非腫瘍性疾患では、循環器、呼吸器、および消化器系疾患でリスクの増加が示されたが、因果関係については今後の研究が必要である。感染症および外因死には放射線の影響を示す根拠は見られなかった。

◆ Sakata R, Shimizu Y, Soda M, Yamada M, Hsu WL, Hayashi M, Ozasa K: Effect of radiation on age at menopause among atomic bomb survivors. *Radiation Research* 2011 (December); 176(6):787–95. (RR 7-11)

© 2011 by Radiation Research Society

原爆被爆者における放射線の閉経年齢に及ぼす影響(坂田 律、清水由紀子、早田みどり、山田美智子、Hsu WL、林 美希子、小笹晃太郎)

【抄録】 電離放射線への曝露は卵巣障害や早発閉経をもたらすと考えられている。原爆被爆者の女性においても、遠距離被爆者に比べて近距離被爆者で被曝直後の閉経がより多く報告されている。しかしながら、この影響が身体的外傷や精神的ショックによるものなのか、卵巣への放射線の直接影響なのかは明らかではない。本研究では21,259人の寿命調査(LSS)集団の被爆者女性コホートにおいて、閉経年齢に対して原爆放射線被曝と関連する何らかの後影響があるか調査した。自然閉経および人工閉経の過剰絶対リスク(EAR)はポアソン回帰を用いて推定した。0.40 Gy(95%信頼区間[CI]: 0.13, 0.62)に閾値を持つ線形閾値モデルが自然閉経の線量反応に最もよく適合し(50歳時、1 GyでのEAR = 19.4/1,000人年、95% CI: 10.4, 30.8)、人工閉経には0.22 Gy(95% CI: 0.14, 0.34)に閾値を持つ線形閾値モデルが最もよく適合した(20歳で被曝した女性の50歳時、1 GyでのEAR = 14.5/1,000人年、95% CI: 10.2, 20.1)。到達年齢による効果修飾は自然閉経、人工閉経ともに50歳付近でEARが最も高いことを示した。自然閉経では被曝時年齢による効果修飾は有意ではなかったが、人工閉経のEARは被曝時年齢が低い女性で大きい傾向が見ら

れた。自然閉経の累積罹患曲線において、閉経を迎えた女性の割合が半数となる年齢（中央値）は、非被曝群に比べ1 Gy放射線被曝群で0.3歳若かった。自然閉経と人工閉経を合わせた累積罹患に対する同様の比較では中央値は1歳若かった。結論として、被曝後5年以上経て起きた自然閉経および人工閉経において、閉経年齢は放射線被曝量の増加に伴い若くなると考えられる。

◆ Samartzis D, Nishi N, Hayashi M, Cologne JB, Cullings HM, Kodama K, Miles EF, Funamoto S, Suyama A, Soda M, Kasagi F: Exposure to ionizing radiation and development of bone sarcoma: New insights based on atomic-bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2011 (June); 93:1-8. (RR 9-08)
© 2011 by the Journal of Bone and Joint Surgery, Incorporated (抄録は *Rockwater* の許諾を得て掲載した。)(「腫瘍登録および組織登録」にも関連。)

電離放射線被曝と骨肉腫発生：広島および長崎の原爆被曝者に基づく新たな考察 (Samartzis D、西 信雄、林 美希子、Cologne JB、Cullings HM、児玉和紀、Miles EF、船本幸代、陶山昭彦、早田みどり、笠置文善)

【抄録】背景 放射線に誘発される骨肉腫は、医療被曝や職業被曝による高線量の電離放射線被曝に関連があるとされてきた。しかし、低線量の電離放射線被曝がこの疾患の発生において果たす役割はいまだに不明確である。**方法** 寿命調査(LSS)集団(120,321人)に基づくコホート解析を行い、1958年から2001年の期間に追跡調査を行った広島・長崎の原爆被曝者における骨肉腫発生について評価した。骨髄の吸収線量1グレイ(Gy)当たりの過剰相対リスク(ERR)を推定した。その他、対象者に関する人口統計学的因子、生存に関する因子、臨床的因子について検討した。**結果** 対象者としての基準を満たすことが判明した80,181人において骨肉腫19例(男性11例、女性8例)を同定し、罹患率は100,000人年当たり0.9であった。原爆時の平均年齢は32.4歳、骨肉腫診断時の平均年齢は61.6歳であった。症例の平均骨髄線量は0.43 Gyであった。osteosarcomaは最も多く観察される骨肉腫であった。最も多い骨肉腫部位は骨盤であった。調整を施さない5年全期間生存率は25%であった。閾値は0.85 Gy(95%信頼区間[CI]:0.12-1.85)であることが判明し、当該閾値以上の線量では直線的な線量反応関係が認められた。閾値0.85 Gy以上の線量反応直線の傾きについては、1 Gy当たりERRが7.5(95% CI:1.34-23.14)であった。**結論** 電離放射線被曝者における骨肉腫発生について評価する前向き調査として、期間が最も長く最大規模の調査の一つであるLSSに基づ

き、放射線誘発による骨肉腫の発生がこれまで報告されていたよりもかなり低線量の電離放射線被曝に関連していることが示唆された。以上の新たな考察により、骨肉腫予防策を改善し、種々の放射線源から放出される電離放射線が悪性腫瘍発生において果たす役割について理解を深めることができるかもしれない。本調査は、低線量の電離放射線被曝による種々の健康リスクに関する認識を深める必要性を強調するものである。

その他の雑誌発表論文

- ◆ Kodama K, Ozasa K, Okubo T: Radiation and cancer risk in atomic-bomb survivors. *Journal of Radiological Protection* 2012 (March); 32(1):N51-4. (Special section: Selected articles from Proceedings of the International Expert Symposium in Fukushima: Radiation and Health Risks, 11-12 September 2011) (「がんの特別調査」「腫瘍登録および組織登録」にも関連。)
- ◆ 小笹晃太郎：放射線影響研究所のコホート研究。日本臨牀 2012 (March); 70(3):399-404.
- ◆ 小笹晃太郎：低線量放射線の人体への影響。医学物理 2011; 31(Sup 3):41-50. (医学物理講習会資料 [2011年9月28日福岡])
- ◆ 小笹晃太郎：広島・長崎における原爆被曝者の疫学調査。京都府立医科大学雑誌 2011 (December); 120(12):903-11.
- ◆ 小笹晃太郎：広島・長崎の原爆放射線被ばくによる健康影響。農業と経済 2012 (January); 78(1):53-60. (2012年1月臨時増刊号)
- ◆ Ozasa K, Shimizu Y, Sakata R, Sugiyama H, Grant EJ, Soda M, Kasagi F, Suyama A: Risk of cancer and non-cancer diseases in the atomic bomb survivors. *Radiation Protection Dosimetry* 2011 (April):1-4.
- ◆ Sakata R, Shimizu Y, Soda M, Grant EJ, Sugiyama H, Pham TM, Hsu WL, Suyama A, Ozasa K: Recent RERF epidemiological studies of an atomic bomb (A-bomb) survivor cohort: Early onset of menopause observed among A-bomb survivor females. Nakashima M, et al., eds. *Global Strategic Center for Radiation Health Risk Control: A new challenge of radiation health risk management. Proceedings of the 6th International Symposium of Nagasaki University Global COE Program "Global Strategic Center for Radiation Health Risk Control."* Nagasaki: Nagasaki Newspaper Publish; 2012 (March). pp 145-9.
- ◆ Shore RE, Ozasa K, Suyama A, Fujiwara S, Akahoshi M,

Cullings HM, Kodama Y, Kodaira M, Hayashi T, Hamatani K: Recent findings by the radiation effects research foundation on the health of atomic bomb survivors and their offspring. Nakashima M, et al., eds. A New Challenge of Radiation Health Risk Management. Proceedings of the 6th International Symposium of Nagasaki University Global COE Program "Global Strategic Center for Radiation Health Risk Control." Nagasaki: Nagasaki Newspaper Publish; 2012 (March). pp 27-33. (「成人健康調査」にも関連。)

印刷中の論文

❖ Kodama K, Ozasa K, Katayama H, Shore RE, Okubo T: Radiation effects on cancer risks in the Life Span Study cohort. Radiation Protection Dosimetry.

❖ 小笹晃太郎：原爆放射線の子どもへの影響。チャイルドヘルス。

❖ Samartzis D, Nishi N, Cologne JB, Hayashi M, Kodama K, Miles EF, Funamoto S, Suyama A, Soda M, Kasagi F: Ionizing radiation exposure and the development of soft tissue sarcomas in atomic-bomb survivors. Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume. (「腫瘍登録および組織登録」にも関連。)

寿命調査 学会発表

❖ Shore RE. 低線量疫学調査：要約と検討事項。原子力発電所に関するNAS研究会議、2011年4月18-19日。米国イリノイ州シカゴ

❖ 小笹晃太郎。広島長崎の原爆放射線による健康後傷害に関する疫学研究。第18回国際歯顎顔面放射線学会議、2011年5月25-29日。広島

❖ Grant EJ, 久保達彦、坂田 律、Cologne JB、陶山昭彦、小笹晃太郎。放射線、喫煙および職業曝露の尿路上皮癌リスク：原爆被爆者からの層化抽出によるケースコホート研究。国際疫学会総会 2011、2011年8月7-11日。スコットランド、エディンバラ

❖ Dekkers F, Bijwaard H, van Dillen T, Hsu WL, Cullings HM, 早田みどり、杉山裕美。原爆被爆者の白血病：生物物理モデルをめざして。第14回国際放射線研究会議、2011年8月28日-9月1日。ポーランド、ワルシャワ

❖ 児玉和紀、小笹晃太郎、Shore RE。原爆被爆者における放射線リスク推定に関する最新情報。第14回国際放射線研究会議、2011年8月28日-9月1日。ポーランド、ワルシャワ (「成人健康調査」にも関連。)

❖ 小笹晃太郎、清水由紀子、陶山昭彦、早田みどり、Grant

EJ、坂田 律、杉山裕美、児玉和紀。原爆被爆者の1950-2003年のがんおよび非がん疾患死亡に対する放射線のリスク。第14回国際放射線研究会議、2011年8月28日-9月1日。ポーランド、ワルシャワ

❖ 坂田 律、清水由紀子、Grant EJ、杉山裕美、早田みどり、陶山昭彦、小笹晃太郎。原爆被爆者の胃がん死亡率における放射線影響への喫煙の影響修飾。第14回国際放射線研究会議、2011年8月28日-9月1日。ポーランド、ワルシャワ

❖ 児玉和紀、小笹晃太郎、大久保利晃。原爆被爆者における放射線発がんリスク。放射線と健康リスクに関する国際専門家会議、2011年9月11-12日。福島 (「成人健康調査」にも関連。)

❖ 児玉和紀、小笹晃太郎、陶山昭彦、Grant EJ、山田美智子。放射線の長期影響に関する原爆被爆者疫学調査。第23回日本医学会総会、2011年9月17日。東京 (「成人健康調査」にも関連。)

❖ Shore RE、小笹晃太郎、清水由紀子、鍊石和男。広島・長崎の原爆被爆者調査の原発事故後の疫学調査への適用。放射線疫学シンポジウム、2011年9月28日。ドイツ、マインツ (「成人健康調査」にも関連。)

❖ 小笹晃太郎。原爆被爆者の放射線による健康後影響に関する追跡調査研究。第70回日本癌学会学術総会、2011年10月3-5日。名古屋

❖ 小笹晃太郎。原爆被爆者の疫学追跡調査。第70回日本公衆衛生学会総会、2011年10月19-21日。秋田 (「被爆者の子ども (F₁) の調査」「腫瘍登録および組織登録」にも関連。)

❖ 坂田 律、清水由紀子、早田みどり、Grant EJ、杉山裕美、Pham TM、Hsu WL、陶山昭彦、小笹晃太郎。放影研原爆被爆者コホートの最近の研究：被爆者女性に見られた早期閉経。第6回長崎大学グローバルCOEプログラム国際シンポジウム、2011年10月20-22日。長崎

❖ Shore RE、小笹晃太郎、陶山昭彦、藤原佐枝子、赤星正純、Cullings HM、児玉喜明、小平美江子、林 奉権、濱谷清裕。放射線影響研究所による原爆被爆者および被爆二世の健康調査に関する最新結果。長崎大学グローバルCOEプログラム国際シンポジウム、2011年10月22日。長崎 (「成人健康調査」「免疫学的調査」「細胞遺伝学調査」「被爆者の子ども (F₁) の調査」にも関連。)

❖ 小笹晃太郎、清水由紀子。原爆被爆者における低線量での健康影響。第54回日本放射線影響学会、2011年11月17-19日。神戸

❖ 小笹晃太郎。原爆被爆者調査での若年者への放射線の影

響。第53回日本小児血液・がん学会、2011年11月25-27日。前橋

❖ 小笹晃太郎。原爆被爆者における低線量被曝の影響および被曝時年齢効果。2011年放射線疫学調査講演会、2011年12月14日。東京

❖ Grant EJ、清水由紀子、杉山裕美、坂田 律、Pham TM、Cologne JB、陶山昭彦、小笹晃太郎。放射線、喫煙および職業曝露の尿路上皮癌リスク：原爆被爆者からの層化抽出によるケースコホート研究。第22回日本疫学会総会、2012年1月26-28日。東京

❖ Pham TM、Grant EJ、清水由紀子、坂田 律、古川恭治、高橋郁乃、杉山裕美、早田みどり、陶山昭彦、小笹晃太郎。寿命調査集団における呼吸器系および消化器系の非がん疾患死亡に対する放射線曝露のリスク。第22回日本疫学会総会、2012年1月26-28日。東京

❖ 坂田 律、Grant EJ、杉山裕美、清水由紀子、早田みどり、陶山昭彦、小笹晃太郎。放射線影響研究所寿命調査集団に対する郵便調査2008の結果。第22回日本疫学会総会、2012年1月26-28日。東京（「成人健康調査」にも関連。）

❖ 坂田 律。原爆被爆者における放射線リスク推定。日本保健物理学会若手研究会セミナー、2012年3月3日。東京

**研究計画書 2-11、7-10、7-09、3-07、2-75 (基盤研究計画書)、A3-09
成人健康調査 (AHS)**

RP 2-11 成人健康調査集団における動脈硬化の研究 (第2部：血管間葉系幹細胞分化を制御するサイトカイン・ネットワークの解析)

高橋郁乃 (臨)、大石和佳 (臨)、林 奉権 (放)、Cologne JB (統)、高橋哲也、楠 洋一郎 (放)、小笹晃太郎 (疫)、木原康樹、松本昌泰、藤原佐枝子 (臨)

背景と目的 原爆被爆者における動脈硬化性疾患死亡および発症の報告から、放射線が動脈硬化を引き起こすことが示唆されているが、その機序は明らかではない。動脈硬化の複雑な病態は、従来の「動脈硬化炎症説」のみではその全容を説明することは困難である。本研究では動脈硬化を、「炎症-障害反応説」として捉え、「動脈-骨代謝-免疫」に関連する疾患を血管間葉系組織の分化・増殖異常症とする仮説を立て、被曝の影響を検討する。この新たな仮説検証によって、放射線被曝による動脈への影響がどのようなものであるか、より理解を深めることが可能となるかもしれない。

研究方法 広島成人健康調査 (AHS) 対象者 (若年被爆者を含む) 約 2,100 人において多機能のサイトカインを複数測定する。すなわち、ペントラキシン 3 (PTX-3)、オステオポンチン (OPN)、オステオプロテジェリン (OPG)、核内因子 κ B 活性化受容体リガンド (receptor activator of nuclear factor [NF]- κ B ligand: RANKL)、血管内皮増殖因子 A (vascular endothelial growth factor-A: VEGF-A)、高移動度蛋白質 1 (high mobility group box-1: HMGB-1)、アポリポ蛋白質 J (apolipoprotein-J: Apo-J) : 別名クラスタリン、インターロイキン 17 (IL-17)、活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) など。調査期間は 2010 年から 4 年間 (2 サイクル)。

進捗状況 調査継続中。

結果 未報告。

RP 7-10 広島成人健康調査対象集団における体組成に関する調査

立川佳美 (臨)、藤原佐枝子 (臨)、Harris TB、三角宗近 (統)、大石和佳 (臨)、増成直美、山田美智子 (臨)、小山宏子、笠置文善

背景 原爆被爆者における最近の研究では動脈硬化性疾患 (高血圧、心筋梗塞など) の発症と被曝線量との間に正の関連が示唆されているが、そのメカニズムは不明のままで

ある。また、体組成の健康面に与える影響が人種間で異なるか否かについて調べた研究も少ない。

目的 本研究の目的は、前向き調査により、1) 放射線被曝が体組成の変化を介し動脈硬化性疾患およびその危険因子の発症の増加に関与しているという仮説を検証すること、2) 体組成の変化（特に加齢性の筋肉減少 [サルコペニア]）が動脈硬化性疾患およびその危険因子の有病や発症、死亡など日本人の健康面に与える影響を追跡調査すること、3) 広島成人健康調査（AHS）参加者と米国の健康・加齢・体組成研究（Health ABC Study）参加者との比較を行い、体組成が健康面に与える影響の人種による違いについて検討（国際共同研究）することである。

方法 本研究の対象者は1994-1996年に二重X線吸収骨塩定量（DEXA）を用い、全身の体組成を測定した広島AHS参加者約2,200人である。広島AHSでは1994年からDEXAを用いて全身および局所（体幹部、四肢など）の脂肪量、除脂肪量、骨量を測定しており、これらの情報は既にデータベース上に存在し、利用可能である。本前向き研究では、DEXAにより測定した体組成と放射線量、動脈硬化性疾患および関連する危険因子の有病や発症、死亡との関連を検討する。死亡をエンドポイントにする際には、総死亡や虚血性心疾患、脳卒中による死亡、可能であれば他の心血管疾患死亡などを用いる。

本研究は、放射線被曝と動脈硬化性疾患およびその危険因子の発症との関連のメカニズム解明に有用であろう。更に本国際共同研究は原爆被曝者だけでなく日本人集団においても有益である。

進捗状況 データクリーニング作業を完了し、放射線量が体組成に及ぼす影響を調べるための解析を開始した。

結果 予備的解析で、放射線被曝が体組成に影響を与えるか否かを調べた統計解析の結果では、放射線量と肥満度（BMI）の間に負の関連を認めた。更なる解析を行っていく。

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）

目的 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ために、若年被曝者を追加した拡大集団を含むAHS対象者における動脈硬化の亢進について調べる。

背景 原爆被曝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。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硬化の関係について広島と長崎で調べる。

研究方法 広島・長崎の全AHS対象者に関する横断研究である。2010年から4年間かけて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。

進捗状況 調査継続中。

結果 未報告。

RP 3-07 若年被曝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）、小笹晃太郎（疫）、笠置文善、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、高齢被曝者群に比べ若年被曝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。若年被曝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集団は高線量被曝者の全数と低線量および中等線量被曝者の一部を含んでいた。この集団の低線量および中等線量被曝者を増やすことにより、若年被曝者の低線量および中等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曝者の生物試料数を増やすことができる。

低線量被曝者のグループ（<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人の被曝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。

2011年に長期継続調査に同意した1,941人を若年被曝者集団としてAHSに追加し、今後はAHS同様2年ごとに健診を行う。

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）、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）

目的 長期間生存している原爆被曝者（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。

背景 広島および長崎の連絡地域内に在住する被曝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している成人健康調査（AHS）は、1958年に開始された。1978年に、約2,400人の高線量被曝者と可能な限りの胎内被曝者（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異なる環境下にあるという理由から臨床追跡調査が中止された。2008年–2010年に、被曝時年齢が10歳未満の若年被曝者1,900人を追加した。

研究方法 放射線被曝による疾患や前臨床状態の違いを調べる。2008年7月から2010年6月の第26健診周期では、合計3,236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65%に当たる。

進捗状況 健診継続中。収集された生物試料は、臨床診断に利用されるだけでなく、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、また疾患表現型と遺伝因子を評価するために保存試料を用いた研究が実施されている。動脈硬化に関連するサイトカインや若年被曝者での神経認知機能測定などについて放射線に関連した研究が開始された。

結果 肝細胞癌リスクと放射線ならびに肝炎ウイルス感染、非乳がん対象者での放射線・ホルモン・成長因子レベル、脳卒中の生涯リスク、心電図の早期再分極異常の発生率お

よび予後評価などが新たに報告されている。

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、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、インスリン抵抗性、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得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）に診断された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。これらのデータに基づき、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
- (4) CHD・脳卒中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

2009年11月に、CKD有病症例と放射線量・CKDリスク因子との関連を解析するためのデータ収集を開始した。

成人健康調査 発表論文

放影研報告書（RR）

◆ Cologne JB, Grant EJ, Nakashima E, Chen Y, Funamoto S, Katayama H: Protecting privacy of shared epidemiologic data without compromising analysis potential. *Journal of Environmental and Public Health* 2012 (February); Volume

2012, Article ID 421989, 9 pages. doi:10.1155/2012/421989 (RR 2-06) (抄録は「寿命調査」発表論文を参照。)

◆ Masunari N, Fujiwara S, Kasagi F, Takahashi I, Yamada M, Nakamura T: Height loss starting in middle age predicts increased mortality in the elderly. *Journal of Bone and Mineral Research* 2012 (January); 27(1):138–45. (RR 2-11) © American Society for Bone and Mineral Research (抄録は同学会の許諾を得て掲載した。)(「特別臨床調査」にも関連。)

中高年期からの身長低下が高齢者の死亡率増加を予測する (増成直美、藤原佐枝子、笠置文善、高橋郁乃、山田美智子、中村利孝)

【抄録】本研究の目的は、ライフスタイルおよび身体的要因を考慮の上、日本人男女における死亡リスクと中高年期からの身長低下の関連を探ることである。1994–95年に健康診断を受けた47–91歳の男性755人と女性1,743人の合計2,498人を対象とし、2003年までの死亡の有無を追跡調査した。死亡リスクは、年齢層化Cox比例ハザードモデルを用いて評価した。性に加えて、被曝線量、および喫煙状況、飲酒習慣、総コレステロール値、血圧値、合併症といった基準時のライフスタイルや身体的要因を、全死亡率および死因別死亡率の解析時の調整要因とした。追跡期間中、全死亡302件、冠動脈疾患および脳卒中死亡46件、肺炎死亡45件を含む呼吸器疾患死亡58件、がん死亡132件が認められた。対象者の追跡人年は、基準時以降20,787人年であった。脊椎変形および大腿骨頸部骨折の既往は、死亡リスクと関連していなかった。しかしながら、2 cm以上の中高年期からの身長低下は、性、到達年齢、被曝線量、ライフスタイル、身体的要因を調整後も、なお対象者における全死亡率と有意に関連していた(ハザード比[HR]=1.76、95%信頼区間[CI] 1.31–2.38、 $p=0.0002$)。更に、2 cm以上の身長低下は、冠動脈疾患あるいは脳卒中死亡(HR=3.35、95% CI 1.63–6.86、 $p=0.0010$)、呼吸器疾患死亡(HR=2.52、95% CI 1.25–5.22、 $p=0.0130$)とも有意に関連していたが、がん死亡との関連は示さなかった。連続数としての身長低下も、また全死亡率、冠動脈疾患および脳卒中の死亡率と関連していた。身長低下と死亡率との関連は、脊椎変形のある対象者を除いた後も、なお有意性を示した。中高年期からの2 cm以上の身長低下は、潜在的リスク因子の調整後も、高齢者における心血管および呼吸器疾患死亡の独立したリスク因子であった。

Reproduced from *J Bone Miner Res* 2012; 27:138–45 with permission of the American Society for Bone and Mineral Research.

◆ Nakashima E, Fujii Y, Neriishi K, Minamoto A: Assessment of misclassification in a binary response: Recovering information on clinically significant cataract prevalence from cataract surgery data in atomic-bomb survivors. *Journal of the Japan Statistical Society* 2011 (June); 41(1):17–31. (RR 14-07)

© 2011 日本統計学会

二値反応における誤分類の評価：原爆被爆者における白内障手術データから臨床的に有意な白内障の有病率に関する情報を回復すること (中島栄二、藤井良宜、鍊石和男、皆本 敦)

【抄録】白内障手術は、臨床的に有意な白内障(clinically significant cataract : CSC)の診断に従って、水晶体手術を受けることを決断した時に行われる。CSCであることは一般に潜在的で観察されないため、CSCを持っていても、白内障手術を受けないこともあり得る。CSCの統計解析においては、母数推定におけるバイアスを小さくするために、このような誤分類は修正されなければならない。我々は放射線影響研究所の原爆被爆者の白内障手術データを使用し、水晶体手術の決断の感度および/または特異度を考慮に入れた線形ロジスティック線量反応モデルを用いて、CSC有病率の推定のためにMagderとHughes(1997年)の方法を適用した。推定された感度は0.385(95%信頼区間[CI]: 0.268, 0.517)で、推定された特異度は完全であった。線量反応に対するオッズ比は、不完全な感度を考慮に入れると1.39(95% CI: 1.24, 1.55)から1.58(95% CI: 1.26, 1.98)に変わった。この方法の性能を調べるために、感度か特異度のどちらかを不完全と仮定して、連続変量がある場合の大規模標本シミュレーション研究を行った。その結果、母数の推定はおおむね正しいことが示された。また、単純なロジスティック回帰の場合の傾き母数の漸近相対効率(ARE)を計算すると、そのAREは切片と傾きの母数の値にのみ依存していた。

◆ Takahashi I, Abbott RD, Ohshita T, Takahashi T, Ozasa K, Akahoshi M, Fujiwara S, Kodama K, Matsumoto M: A prospective follow-up study of the association of radiation exposure with fatal and non-fatal stroke among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki (1980–2003). *BMJ Open* 2012 (February); 2(1): e000654. www.bmjopen.bmj.com (RR 13-11)

© 2012 BMJ Group

広島・長崎の原爆被爆者の致死性的・非致死性的脳卒中と放射線被曝の関連についての前向き追跡研究(1980–2003年)(高橋郁乃、Abbott RD、大下智彦、高橋哲也、小笹晃太郎、赤星正純、藤原佐枝子、児玉和紀、松本昌泰)

【抄録】目的 近年、医療用放射線治療の利用機会が著しく増

加しているが、心血管疾患リスクの増加を含め、その影響は明らかになっていない。本研究の目的は、日本人原爆被爆者における放射線被曝と脳卒中発生の関連を調べることである。**研究デザイン** 前向き追跡研究。**設定および対象者** 原爆による放射線被曝者 9,515 人 (男性 34.8%) について、1980 年から 24 年間追跡を行った。対象者は、追跡開始時には脳卒中の既往がなかった。**結果指標** 脳卒中イベントおよび原死因により初回発症であることを確認し、あらかじめ規定した典型／非典型的症状に関する基準に基づいて病型分類を行った (虚血性／出血性脳卒中)。**結果** 対象者全体の平均被曝線量 (±標準偏差) は 0.38 ± 0.58 (範囲 0–3.5) Gy であった。研究期間中に 235 例の出血性脳卒中、607 例の虚血性脳卒中が確認された。年齢および危険因子の調整後、出血性脳卒中のリスクは、男性では、被曝線量が 0.05 Gy 未満群 (11.6/10,000 人年) から 2 Gy 以上群 (29.1/10,000 人年) に増加するに伴い、直線的な線量反応関係で増加した ($p = 0.009$)。1 Gy 未満群においても、閾値のない発生率の増加を認めた ($p = 0.004$)。女性では、被曝線量の増加に伴い出血性脳卒中のリスクが増加したが、閾値 1.3 Gy 未満ではリスク増加は認められなかった (95% 信頼区間 0.5–2.3)。すなわち、女性では 1.3 Gy 未満群では出血性脳卒中のリスク増加を認めなかったが (13.5/10,000 人年)、1.3–2.2 Gy 群では 20.3/10,000 人年、2.2 Gy 以上の群では 48.6/10,000 人年 ($p = 0.002$) と増加した。なお、男女ともに被曝線量と虚血性脳卒中には関連を認めなかった。**結論** 放射線被曝線量の増加に伴い、男女ともに出血性脳卒中のリスクが増加した。しかし、女性におけるその影響は、閾値 1.3 Gy 未満では明らかではなかった。

This article has been accepted for publication in *BMJ Open* 2012;2:e000654 following peer review and can also be viewed on the journal's website at www.bmjopen.bmj.com.

◆ Takahashi I, Geyer SM, Nishi N, Ohshita T, Takahashi T, Akahoshi M, Fujiwara S, Kodama K, Matsumoto M: Lifetime risk of stroke and impact of hypertension: Estimates from the Adult Health Study in Hiroshima and Nagasaki. *Hypertension Research* 2011 (May); 34(5):649–54. doi:10.1038/hr.2011.7 (RR 15-09)

© 2011 The Japanese Society of Hypertension

日本における脳卒中の生涯リスクと高血圧の影響：広島・長崎における成人健康調査からの報告 (高橋郁乃、Geyer SM、西 信雄、大下智彦、高橋哲也、赤星正純、藤原佐枝子、児玉和紀、松本昌泰)

【抄録】 血圧群ごとの脳卒中の生涯リスク (LTR) に関しては

ほとんど報告がない。本研究対象者は、放射線影響研究所において 1958 年から 2 年ごとの健診で追跡中の成人健康調査受診者を含む。55 歳以前に脳卒中の診断を受けていない 7,847 人における血圧レベルごとの LTR を、競合リスクを考慮する累積発生率法にて算出した。2003 年までに、868 例 (女性 512 人 [58.9%]) の脳卒中が発生し、虚血性脳卒中は 542 例 (62.4%) であった。血圧は男女ともに明らかな脳卒中の危険因子であり、血圧群間で脳卒中の累積リスクに有意差を認めた。すなわち、全脳卒中の LTR は、正常血圧群 (収縮期血圧 [SBP] / 拡張期血圧 [DBP] <120/80 mmHg) – 前高血圧群 (120–139/80–89 mmHg) – ステージ 1 高血圧群 (140–159/90–99 mmHg) – ステージ 2 高血圧群 (SBP/DBP >160/100 mmHg) で、男性 13.8–16.9–25.8–25.8%、女性 16.0–19.9–24.0–30.5% であった (男女とも血圧群間 $p < 0.001$)。正常血圧群と前高血圧群では脳卒中リスクに有意差を認めなかった ($p = 0.16$)。5 人に 1 人の日本人原爆被爆者が、観察開始時の 55 歳以降、生涯のうちに脳卒中を経験していた。ベースライン年齢が 45、55、65、75 歳のどの年齢においても高血圧 ($\geq 140/90$ mmHg) であった対象者では脳卒中の長期リスクが上昇した。

その他の雑誌発表論文

◆ Shore RE, Ozasa K, Suyama A, Fujiwara S, Akahoshi M, Cullings HM, Kodama Y, Kodaira M, Hayashi T, Hamatani K: Recent findings by the radiation effects research foundation on the health of atomic bomb survivors and their offspring. Nakashima M, et al., eds. *A New Challenge of Radiation Health Risk Management. Proceedings of the 6th International Symposium of Nagasaki University Global COE Program "Global Strategic Center for Radiation Health Risk Control."* Nagasaki: Nagasaki Newspaper Publish; 2012(March). pp 27–33. (「寿命調査」にも関連。)

印刷中の論文

✳ Sera N, Hida A, Imaizumi M, Nakashima E, Akahoshi M: The association between chronic kidney disease and cardiovascular disease risk factors in atomic bomb survivors. *Radiation Research*.

成人健康調査 学会発表

❖ 児玉和紀、小笹晃太郎、Shore RE。原爆被爆者における放射線リスク推定に関する最新情報。第 14 回国際放射線研究会議、2011 年 8 月 28 日–9 月 1 日。ポーランド、ワ

ルシャワ（「寿命調査」にも関連。）

❖ 児玉和紀、小笹晃太郎、大久保利晃。原爆被爆者における放射線発がんリスク。放射線と健康リスクに関する国際専門家会議、2011年9月11-12日。福島（「寿命調査」にも関連。）

❖ 児玉和紀、小笹晃太郎、陶山昭彦、Grant EJ、山田美智子。放射線の長期影響に関する原爆被爆者疫学調査。第23回日本医学会総会、2011年9月17日。東京（「寿命調査」にも関連。）

❖ 鎌石和男。原爆被爆者における眼科調査の現状。低線量放射線被曝による水晶体混濁に関する予備的ワークショップ、2011年9月20-23日。フランス、ボンボン（「特別臨床調査」にも関連。）

❖ Shore RE、小笹晃太郎、清水由紀子、鎌石和男。広島・長崎の原爆被爆者調査の原発事故後の疫学調査への適用。放射線疫学シンポジウム、2011年9月28日。ドイツ、マインツ（「寿命調査」にも関連。）

❖ 高橋郁乃、飛田あゆみ、赤星正純、藤原佐枝子、高橋哲也、松本昌泰。Adult Health Studyにおける動脈硬化症と中心血圧（第1報：横断調査結果について）。第34回日本高血圧学会総会、2011年10月20-22日。宇都宮

❖ Shore RE、小笹晃太郎、陶山昭彦、藤原佐枝子、赤星正純、Cullings HM、児玉喜明、小平美江子、林 奉権、濱谷清裕。放射線影響研究所による原爆被爆者および被爆二世の健康調査に関する最新結果。長崎大学グローバルCOEプログラム国際シンポジウム、2011年10月22日。長崎（「寿命調査」「免疫学的調査」「細胞遺伝学調査」「被爆者の子ども（F₁）の調査」にも関連。）

❖ 山田美智子、笠置文善、佐々木英夫。中高年日本人集団において反応時間は死亡を予知する：放射線影響研究所—成人健康調査。第9回アジア・オセアニア老年学会、2011年10月23-27日。オーストラリア、メルボルン

❖ 坂田 律、Grant EJ、杉山裕美、清水由紀子、早田みどり、陶山昭彦、小笹晃太郎。放射線影響研究所寿命調査集団に対する郵便調査2008の結果。第22回日本疫学会総会、2012年1月26-28日。東京（「寿命調査」にも関連。）

❖ 高橋郁乃、Abbott RD、大下智彦、高橋哲也、小笹晃太郎、赤星正純、藤原佐枝子、児玉和紀、松本昌泰。広島、長崎の原爆被爆者における放射線被曝と出血性脳卒中の発症。第22回日本疫学会総会、2012年1月26-28日。東京

❖ 高橋郁乃、Abbott RD、大下智彦、高橋哲也、小笹晃太郎、赤星正純、藤原佐枝子、児玉和紀、松本昌泰。広島、長崎の原爆被爆者における放射線被曝と出血性脳卒中の発

症の関連。米国心臓病学会、2012年3月13-16日。米国カリフォルニア州サンディエゴ

**研究計画書 4-10 (基盤研究計画書)、1-02 (基盤研究計画書)、A3-12
被爆二世健康診断調査**

RP 4-10 被爆二世臨床縦断調査

大石和佳 (臨)、藤原佐枝子 (臨)、赤星正純 (長臨)、陶山昭彦 (長疫)、古川恭治 (統)、Hsu WL (統)、高橋規郎 (放)、佐藤康成 (遺)、楠 洋一郎 (放)、山田美智子 (臨)、立川佳美 (臨)、高橋郁乃 (臨)、鍊石和男、飛田あゆみ (長臨)、今泉美彩 (長臨)、世羅至子 (長臨)、Grant EJ (疫)、小笹晃太郎 (疫)、Cologne JB (統)、Cullings HM (統)、児玉喜明 (遺)、片山博昭 (情)、渡辺忠章 (疫)、中村 典 (主)

目的 親の原爆放射線被曝が子どもの多因子疾患およびその前触れと思われる異常の発生に及ぼす影響を明らかにすることが目的である。

背景と意義 前回の横断的な被爆二世臨床健診調査 (FOCS) では、親の放射線被曝により成人期発症の多因子疾患の有病率が増加しているという証拠は得られなかった。この調査の合理性は、多くの多因子疾患が発症する高齢期まで質の高い臨床調査が継続できれば、より確かなヒトのデータが得られることである。また、前向きな縦断データが得られれば、疾患発生率を調べることで自己選択バイアスが最小限に抑えられることである。

方法 この前向き研究は、2000年5月から2008年11月までの間に、郵送あるいは電話で健診への参加を希望する返事があった約12,500人に対し、4年に1回の健診を行う。これらの健診を通じて見つかった多因子疾患と親の放射線被曝との関連を、交絡因子を考慮に入れて調べる。

進捗状況 2010年11月に被爆二世臨床縦断調査を開始した。過去1年間に3,145人の対象者に健診概要を含むパンフレットを送付し、電話によるコンタクトを行って健診参加をお願いした。この中で、既に2,095人が健診を受診し、82人が健診を受診する予定である。

結果と結論 まだ得られていない。

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)、高橋規郎 (放)、Grant EJ (疫)、Hsu WL (統)、古川恭治 (統)、大石和佳 (臨)、高橋郁乃 (臨)、飛田あゆみ (長臨)、今泉美彩 (長臨)、永野 純、Cullings HM (統)、片山博昭 (情)、児玉和紀 (主)、Shore RE (理)

目的 原爆被爆者の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。

背景と意義 動物を用いた研究では、放射線は遺伝性疾患をもたらすかもしれない生殖細胞突然変異および染色体異常を誘発することが示されている。現在までのところ、原爆被爆者の子どもで被曝線量に関連した遺伝的影響の証拠は得られていない。しかし、ヒトへの放射線被曝によって誘発された遺伝的リスクに関する更なる評価や証拠の蓄積は重要な放射線の健康問題である。

研究方法 2002–2006年の有病率調査。

進捗状況 選択された多因子疾患をまとめた多因子疾患有病率と放射線量との関連についての論文が発表された。高血圧症、高コレステロール血症、糖尿病などの個別の多因子疾患に対する放射線に関連した遺伝的影響に関する解析が終了し、論文が所内審査に提出された。

結果と結論 この横断的調査では、約12,000人の原爆被爆者の子どもにおいて、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 (藤原ら、*Radiation Research* 2008; 170:451–7)。また、個々の疾患に関する解析でも、親の放射線被曝が子どもの高コレステロール血症、高血圧、糖尿病、狭心症、心筋梗塞、脳卒中のリスクを増加させているという証拠はなかった。

RP-A3-12 被爆二世における甲状腺新鮮凍結標本の継続保存

今泉美彩 (長臨)、大石和佳 (臨)、世羅至子 (長臨)、飛田あゆみ (長臨)、山田美智子 (臨)、濱谷清裕 (放)、藤原佐枝子 (臨)、赤星正純 (長臨)

原爆被爆者において甲状腺がんは放射線被曝の影響を受けるがんの一つである。一方、被爆二世においては、現時点では固形がん発症に親の放射線被曝に関連している証拠はないが、現在がんの好発年齢に差し掛かったばかりであり調査は継続中である。また被爆二世においてこれまで、甲状腺がんを対象として親の放射線被曝の影響を調べた報告はないが、将来、疫学調査において被爆二世の甲状腺がんに関し親の被曝の影響が示唆される可能性を考慮に入れる必要がある。一方、甲状腺がんに関する遺伝子研究は、近年 *RET/PTC* 再配列、*BRAF* 変異を中心に飛躍的に進歩しているものの、甲状腺がんの発症機序および放射線の影響についていまだ解明されていない。このような現状の中、将来の被爆二世に発生した甲状腺がんへの親の放射線被曝の影響に関する分子学的研究のためには、できるだけ多くの甲状腺がん凍結標本を保存しておくことが重要である。更に、このような甲状腺がん試料は甲状腺発がんの分子機序

の解明にとっても有益であると考えられる。

放影研では、2002–2006年の被爆二世健康影響調査で行われた甲状腺超音波検査により、数十例の甲状腺がん症例が発見され手術を受けた。そのうち36例の甲状腺新鮮凍結標本が現在放影研に保存されている。本研究計画は、将来の分子学的研究に備え、現在保存しているこれらの甲状腺新鮮凍結標本を今後も継続して保存することである。

**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)、京泉誠之 (放)、梶村順子 (放)、吉田健吾 (放)、林 奉権 (放)、Geyer SM、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。原爆被曝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り DC 集団が T 細胞抑制型へ変化したために自然免疫および適応免疫が影響を受けたと仮定する。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。原爆被曝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構築する。

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を確立し、2011 年度に AHS 集団における調査を開始した。外部の共同研究機関においても、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実験を進めている。マウスモデル実験には、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の研究、ヒト血液細胞を有する SCID-hu マウスを用いる生体内ヒト造血機能に及ぼす放射線影響の調査も含まれている。

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 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应答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週間で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。

2010年の予備的ワクチン効果調査では50人の対象者と20人の所内研究協力者からワクチン接種前と接種3週間後の採血を行い、赤血球凝集抑制試験法（HI試験法：hemagglutination inhibition test）を用いて、抗インフルエンザウイルス抗体価を測定した。その結果、ワクチン接種後のA/H1N1とA/H3N2抗原に対するHI抗体価はほとんどのAHS対象者と若年対照者でワクチン接種前に比べて有意に高かった。2011年の1年目本格調査では、参加予定の対象者数が150人と多いため、広島市医師会だけでなく、その他の地区医師会（安佐医師会、安芸地区医師会、佐伯地区医師会）にも調査への協力を依頼し、各医師会からの全面的協力の下、調査を行うことができた。その結果、過去5年間にワクチン接種歴があり、今年季節にワクチンを接種する予定の157人のAHS対象者、かかりつけ医140人、および23人の所内研究協力者から協力が得られ、最終的に、AHS対象者と研究協力者180人からワクチン接種前と接種3週間後の血液を収集した。

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・システムを構築することである。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。

これまでに広島AHS対象者1,520人の血漿中活性酸素（ROS）レベル、1,600人の血液細胞内ROS（ H_2O_2 と O_2^- ）レベル、1,700人の27種サイトカイン・ケモカイン関連生体指標の血漿中レベル、および2,300人についてリンパ球サブセット頻度の測定を行った。予備的解析の結果では血漿中ROSレベルが被曝線量に伴って増加していた。細胞内活性酸素の予備的解析結果では、T細胞中の H_2O_2 レベルに年齢や被曝線量との関係は見られないが、各T細胞サブセットで細胞内 O_2^- レベルの年齢による増加、また、CD3、CD4、CD8とナイーブCD8 T細胞で細胞内 O_2^- レベルの被曝による増加が認められた。

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。

本年度はNK細胞、CD8 T細胞などに発現する細胞表面レセプターである *NKG2D* に注目し、*NKG2D* ハプロタイプとHCV持続感染および肝細胞癌発生との関係を検討した。これまでに、特定の *NKG2D* ハプロタイプを保有するAHS対象者においてHCV持続感染のリスクが高いことを見いだしていた。今回の *NKG2D* ハプロタイプと高線量放射線被曝を組み合わせた解析で、特定の *NKG2D* ハプロタイプの高線量被曝者における肝細胞癌のリスクの増加が認められた。これらの結果から、*NNKG2D* ハプロタイプは、NK活性と細胞傷害性T細胞機能の個人間の差に遺伝的要因として関与し、HCV感染後のHCVクリアランスあるいは持続感染後の経過に影響すること、また放射線被曝による肝細胞癌発生リスクにも関与することが示唆された。

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)、中島榮二 (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。

これまでに、我々は711人の糖尿病患者 (それぞれ広島と長崎の483人と228人) と1,878人の対照者 (それぞれ広島と長崎の966人と912人) の *DQAI* と *DRB1* 遺伝子型を同定し、今回、新たに262人の対照者の *DQB1* 遺伝子型と1,260人 (広島、糖尿病患者416人と対照者844人) の *TP53Arg72Pro* の遺伝子多型を調べた。*TP53Arg72Pro* の遺伝子多型についての予備的調査結果では、*TP53Pro/Pro* の遺伝子型を持つ対象者で糖尿病リスクが放射線被曝によって有意に増加することが示唆された。

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)、梶村順子 (放)、林 奉権 (放)、今井一枝 (放)、大石和佳 (臨)、藤原佐枝子 (臨)、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。被爆者の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。更に、被爆者の CD4 T細胞集団における T_H1 および T_H2 細胞の割合がいずれも年齢および被曝線量と共に有意に増加し、C型肝炎ウイルス感染では、T_H1 細胞の割合と血小板数の経年変化の間に逆の関係が認められ、ウイルス性肝炎の進展に T_H1 細胞介在性免疫の亢進が関与している可能性が示唆された。これらの結果は、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。

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

原爆被爆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、広島のアHS 対象者 3,446 人から入手した血液試料 18,272 件および長崎のアHS 対象者 2,538 人から入手した 11,811 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、14 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、若年原爆被爆者拡大集団から血液細胞試料 3,011 件 (広島 2,017 件、長崎 994 件) を収集した。

RP 1-93 原爆被爆者末梢血における 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)、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爆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、放射線が被爆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、原爆被爆者の一部の T細胞サブセットの割合が変化した結果、被爆者では非被爆者よりも慢性的炎症が亢進したという仮説を立てた。

本年度は 3,800 人の成人健康調査 (AHS) 対象者 (2,300 人の AHS 対象者と 1,500 人の拡大若年 AHS 対象者) の細胞内活性酸素レベルを測定した。また、AHS 対象者以外の 449 人について Bio-Plex Pro サイトカインシステムを用いて血清中の脂質代謝関連生体指標を測定し、喫煙が血清中のプラスミノーゲン活性化抑制因子 1 (PAI-1) レベルの増加とインスリンレベルの減少に関連することを見いだした。

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ため、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にがん罹患している。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。

本年度は、拡大若年 AHS と AHS 対象者の広島 1,185 人（拡大 AHS 508 人）、長崎 864 人（拡大 AHS 285 人）の合計 2,049 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今後の細胞生物学研究に用いるため、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 1,887 人と長崎の対象者 854 人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。国際審査委員会の勧告に従い、生物学的試料委員会は災害などによる貴重な試料の喪失を防ぐ目的で、同一 AHS 対象者の試料を広島と長崎に分けて保存することを要請した。このため、一部の対象者の試料は合計 4 本以上の保存が完了しているが、広島 921 人、長崎 207 人の AHS 対象者については 4 本以上の保存が完了していないため、各 4 本以上にするための作業を行っている。

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)、梶村順子 (放)、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発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。本調査は 2011 年度で終了し、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の調査は、引き続き RP 4-04 (免疫ゲノム調査) において行われる。

免疫学的調査 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Yoshida K, Ohishi W, Nakashima E, Fujiwara S, Akahoshi M, Kasagi F, Chayama K, Hakoda M, Kyoizumi S, Nakachi K, Hayashi T, Kusunoki Y: Lymphocyte subset characterization associated with persistent hepatitis C virus infec-

tion and subsequent progression of liver fibrosis. *Human Immunology* 2011 (October); 72(10):821–6. doi:10.1016/j.humimm.2011.05.029 <http://www.sciencedirect.com/science/journal/01988859> (RR 14-10)

© 2011 American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (抄録は Elsevier Inc. の許諾を得て掲載した。)(「特別臨床調査」にも関連。)

C型肝炎ウイルス持続感染および感染後の肝線維化の進行に関連するリンパ球サブセットの特徴 (吉田健吾、大石和佳、中島栄二、藤原佐枝子、赤星正純、笠置文善、茶山一彰、箱田雅之、京泉誠之、中地 敬、林 奉権、楠 洋一郎)

【抄録】 本研究の目的は、原爆被爆者コホートにおけるC型肝炎ウイルス(HCV)感染後の経過と肝線維化の進行に関するリンパ球表現型についての理解を深めることである。研究対象者は、162人のHCV持続感染群、145人のウイルス自然排除群、3,511人の非感染群の3群から構成される。我々は、年齢、性、被曝放射線量を調整した比較において、他の二つの群に比べて持続感染群では末梢血 T_H1 細胞とCD8 T細胞の割合が増加し、ナチュラルキラー(NK)細胞は減少していることを見いだした。続いて我々は、持続感染群における T_H1 細胞の割合の増加が血小板数の経時的減少の加速—すなわち、肝線維化進行の加速—と有意に関連することを見いだした。その一方で、 T_C1 とNK細胞の割合は線維化進行と逆の関連性を示した。本研究は、HCV持続感染によって T_H1 免疫が充進されること、また、末梢 T_H1 、 T_C1 、NK細胞の割合が線維化進行の予測に役立つことを示唆している。

印刷中の論文

✂ Hayashi T, Morishita Y, Khattree R, Misumi M, Sasaki K, Hayashi I, Yoshida K, Kajimura J, Kyoizumi S, Imai K, Kusunoki Y, Nakachi K: Evaluation of systemic markers of inflammation in atomic-bomb survivors with special reference to radiation and age effects. *FASEB Journal*.

免疫学的調査 学会発表

❖ 林 奉権、今井一枝、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22年度喫煙科学研究財団研究発表会、2011年7月22日。東京

❖ 林 奉権、楠 洋一郎、中地 敬。原爆被爆者に見られた免疫遺伝学的発がん感受性への放射線影響。第70回日本癌学会学術総会、2011年10月3–5日。名古屋

❖ 今井一枝、中地 敬、林 奉権、楠 洋一郎。がんリス

ク関連 *NKG2D* パプロタイプはNKおよびCD8 T細胞上の *NKG2D* タンパク発現に関係している。第70回日本癌学会学術総会、2011年10月3–5日。名古屋

❖ 大石和佳、吉田健吾、楠 洋一郎、中島栄二、藤原佐枝子、林 奉権、中地 敬、茶山一彰。慢性C型肝炎ウイルス感染の肝病態進行に関する免疫学的特徴の検討。第15回日本肝臓学会大会、2011年10月20–23日。福岡(「特別臨床調査」にも関連。)

❖ Shore RE、小笹晃太郎、陶山昭彦、藤原佐枝子、赤星正純、Cullings HM、児玉喜明、小平美江子、林 奉権、濱谷清裕。放射線影響研究所による原爆被爆者および被爆二世の健康調査に関する最新結果。長崎大学グローバルCOEプログラム国際シンポジウム、2011年10月22日。長崎(「寿命調査」「成人健康調査」「細胞遺伝学調査」「被爆者の子ども(F_1)の調査」にも関連。)

❖ 大石和佳、吉田健吾、楠 洋一郎、中島栄二、藤原佐枝子、林 奉権、中地 敬、茶山一彰。C型肝炎ウイルス持続感染の病態進行に関する免疫学的特徴。第62回米国肝臓学会議、2011年11月4–8日。米国カリフォルニア州サンフランシスコ(「特別臨床調査」も関連。)

❖ 楠 洋一郎。放射線関連非がん関連疾患に免疫学的変化がかかわる可能性。第54回日本放射線影響学会、2011年11月17–19日。神戸

❖ 中地 敬。放射線被曝の免疫への影響。日露小児がんシンポジウム、2011年11月18日。千葉

研究計画書 3-11、3-10、2-10、6-08、4-08、3-05、2-05、1-05、8-02、5-00、3-00、2-99、9-92、5-92、3-89、4-85、A2-12、A1-12、A6-11、A4-11、A1-10、A5-09、A14-08、A13-08、A10-08、A8-08、A4-08
特別臨床調査

RP 3-11 広島・長崎の原爆被爆者における小児期ならびに胎児期の放射線被曝と老年期の神経認知機能

山田美智子（臨）、飛田あゆみ（長臨）、赤星正純（長臨）、笠置文善、Abbott RD（統）、Khattree R（統）、大下智彦、宮地隆史、松本昌泰、辻野 彰、三森康世、Krull KR、藤原佐枝子（臨）

目的 被爆時に胎児あるいは年齢が12歳以下であった成人健康調査対象者において老年期の神経認知機能を調査する。本研究の目的は以下の通りである。1) 神経心理学的検査法を用いて神経認知機能を評価し、放射線被曝との関係を検討する。2) 性、年齢、最終学歴や生活習慣、疾患が神経認知機能に対するリスク要因であるか放射線影響の修飾要因であるかを検討する。3) 加齢に伴う認知機能の低下や認知症の発症の縦断的経過を研究するための認知機能のベースライン・データを収集する。

背景 原爆被爆や小児期の放射線治療に関する様々な研究で、胎内あるいは小児期早期の放射線被曝に対し脳は影響を受けやすいことが報告されている。

研究方法 被爆時に胎児あるいは年齢が12歳以下であった被爆者を対象とする。2011-2015年に認知機能スクリーニング検査（CASI）と、小児がんを克服した人に関する調査（CCSS）における神経認知能問診票（NCQ）の評価法により広島と長崎の約1,050人について神経認知機能を調べる。CASIは看護師による面接方式で実施され、NCQは郵便調査による自記方式で実施される。

進捗状況 CASIとNCQを用いた神経認知機能の評価が開始された。

RP 3-10 原爆被爆者における眼科追跡調査（RP 3-00の補遺）

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

RP 3-00に基づき2000年から2002年に行われた被爆者眼科調査では、後囊下および皮質白内障において統計学的に有意な線量反応関係が明らかになった。更に、線量閾値は低いかに存在しないことが示唆されている。本補遺研究の

目的は、RP 3-00で答えの出ている課題を調査することである。(1) 放射線誘発白内障の時間に伴う進行があるか否か、(2) 放射線特異的分類法（Merriam-Focht法）によって白内障を評価したとき、線量反応関係が存在するか否か、についてである。

研究方法は、(1) 対象は被爆時年齢が13歳以下のAHS受診者とする。(2) 水晶体混濁分類システムII（LOCS II）およびMerriam-Focht法を使って眼科医が評価する。(3) 様々な交絡因子を解析の際に考慮する。(4) 水晶体と網膜のデジタル画像を保存する。

上記の方法で2010年8月から広島・長崎で眼科調査を開始した。2012年3月までに広島295人、長崎193人が眼科医による診察を受けた。

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）

高橋郁乃（臨）、柳 昌秀、Abbott RD（統）、板倉勝昌、川崎 良、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）、鎌石和男

目的 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。同時に、放射線と加齢黄斑変性症の関連についても検討する。

背景 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いる。一方、網膜細動脈硬化が正常眼圧緑内障と関連することが示唆されている。そこで、網膜保存画像の標準化した網膜測定値に対する放射線の影響を評価することを計画した。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、同じ保存画像を用いて加齢黄斑変性症の診断も可能であり、放射線が加齢黄斑変性症と関連するかを検討する。本疾患と放射線の関連についてはこれまでに報告がない。

研究方法 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対象者に緑内障の因果経路解析を行う。眼科関連計測値である網膜血管径および加齢黄斑変性症は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、半自動コンピュータ・プログラムを使って測定・評価する。

進捗状況 網膜血管径および加齢黄斑変性症の評価が終了し、現在解析実施中である。

結果 未報告。

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）、小笹晃太郎（疫）、柘植雅貴、茶山一彰

目的 本研究は、放射線被曝が肝炎ウイルス感染の有無にかかわらず肝線維化程度を進行させるかもしれないという仮説に基づく。原爆放射線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、そして肝線維化がインスリン抵抗性を介して動脈硬化性疾患の罹患に関与している可能性を調査することが目的である。

背景と意義 慢性B型またはC型肝炎患者および非アルコール性脂肪性肝疾患症例において、肝線維化は肝硬変や肝細胞癌への進展を促進する。放影研のデータは、慢性肝疾患および肝硬変が放射線量に関連することを示してきた。また、寿命調査および成人健康調査（AHS）集団において、高血圧や心血管疾患のような動脈硬化性疾患の罹患における放射線影響が観察されてきた。

研究方法 放射線被曝が慢性肝炎と肝硬変の増加に関与しているという仮説を検証するために、肝弾性度と放射線量との関連を調べる。また、肝線維化の増加がインスリン抵抗性を介して動脈硬化性疾患の発症に関与しているか否かを調べて、これらの疾患に潜在する放射線影響のメカニズムを明らかにする。

進捗状況 2008年11月から2011年11月までに、エラストメーターを用いて約2,500人の被爆者の肝弾性度を測定し、AHSの若年被爆者（被爆時年齢10歳未満）については測定が終了した。また、ELISA法あるいはマルチプレックスビーズアレイ法を用いて約2,450人の被爆者の血中サイトカインレベルを測定した。

結果と結論 まだ得られていない。

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

飛田あゆみ（長臨）、立川佳美（臨）、錬石和男、Blakely EA、Chang P、中島栄二（統）、大石和佳（臨）、藤原佐枝子（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 Gy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。実際の水晶体組織の収集・保存プログラムは、広島では2008年12月、長崎では2009年11月に開始し、2012年3月までに広島では54件、長崎では17件の組織試料の収集・保存を行った。収集した前囊組織標本の組織染色と、超音波乳化標本からRNAおよびDNAの抽出を試験的にを行い、今後の研究に使用可能かどうかを検討した。

RP 3-05 原爆被爆者における炎症とがん発生率

立川佳美（臨）、Hsu WL（統）、錬石和男、中島栄二（統）、Little MP、西 信雄、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）

背景 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。また、原爆被爆者では、炎症性バイオマーカーの線量依存的増加が報告されている。

目的 本研究の目的は、1965年から1999年までの成人健康調査参加者12,870人を対象とし、炎症性バイオマーカーとがん発症、ならびに放射線被曝の炎症を介したがん発生への影響について調べることである。

方法 成人健康調査では種々の炎症性バイオマーカーを測定している。放射線、炎症性バイオマーカー、がんとの関連は複雑であるため、様々な統計解析手法を用いてこれらの関連を評価する。

結果ならびに進捗状況 白血球数の長期的変化の傾向への検討を行った結果、男性では被爆時年齢が20歳未満、女性では被爆時年齢に関係なく、高線量(>2 Gy)被爆者の白血球数は有意に増加していた。この結果は、*Journal of Radiation Research* (Hsuら、2010; 51:431-9)に発表した。続いて我々は、白血球数を炎症の指標とし、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。その結果、放射線、長期の白血

球数および固形がん発生率の間に有意な因果関係があることが示された。炎症による媒介影響は、がんに対する放射線被曝影響全体における影響の約7%を占めていた。本結果に関する論文は国際雑誌へ投稿中である。

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）、大石和佳（臨）、赤星正純（長臨）、Cologne JB（統）

目的 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ことを目的とする。

背景と意義 寿命調査および成人健康調査（AHS）のコホートのメンバーは、1950年に生存した人から選ばれているので、生存者におけるがん以外の死亡に関して「健康生存者効果」が疑われている。この研究の仮説は、外部のストレスに対する反応をコントロールする遺伝子多型は、急性放射線被曝後の生存率に影響を与えるだけでなく晩期の心筋梗塞を増加させるというものである。

方法 AHS第1周期（1958—59年）の健診を受診して被曝線量が1 Gy以上であった若年被爆者と、性、年齢、および都市を合致させた対照による症例対照研究を行う。症例と対照のLTAおよびTLR2の一塩基遺伝子多型（SNP）を調べる。

進捗状況 LTAおよびTRL2遺伝子の多型解析が終了し、LTAおよびTLR2の遺伝子型の頻度と原爆放射線の関連を予備的に調べた。臨床情報を含むデータセットの構築を開始した。

結果と結論 まだ得られていない。

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）、Khattree R（統）、鎌石和男、飛田あゆみ（長臨）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）

目的 放射線量と緑内障の有病率との関連を調べることを目的とする。

背景と意義 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が、一般集団および成人健康調査（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。

研究方法 我々は、2006—2008年に眼圧、網膜像、視野検

査を含む包括的な緑内障調査を行い、潜在的な緑内障症例にさらに詳細な検査を行った。

進捗状況 放射線量が判明している1,589人（平均年齢74.3歳）において、緑内障全般で284例（17.9%）を検出し、そのほとんどが正常眼圧緑内障であった。緑内障研究グループの提案に基づき見込まれる非参加バイアスを含む様々な側面が解析され、論文がほぼ完成した。

結果と結論 性、年齢、都市、白内障手術、糖尿病を調整して一般化推定式法を用いた予備的解析は、正常眼圧緑内障症例のオッズ比の上昇を示したが、その所見は、低い参加率を考慮に入れて慎重に解釈する必要がある。

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）、飛田あゆみ（長臨）、立川佳美（臨）、鎌石和男、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）

背景 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。従って、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ことは重要である。

目的 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。

方法 水晶体混濁ならびに網膜細動脈硬化はLOCS-IIやScheie分類を用いて定量化する。種々のリスク因子を考慮し、回帰分析を用いて検討する。

進捗状況 約10,000人の被爆二世に対し、眼科疾患の既往などに関する問診票調査を行い、更に、2,517人の被爆二世に対し、眼科検査を実施した。質問票のデータクリーニング作業を行っており、更なる解析を行っていく。

結果 予備的な結果では、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かった。

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関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関係が見られた。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、飛田あゆみ(長臨)、立川佳美(臨)、横山知子、鎌石和男、三嶋 弘、北岡 隆、中島栄二(統)、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、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4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、中島ら、*Annals of the Institute of Statistical Mathematics* 2008; 60(3):465-82、および皆本ら、*Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2011; 103(2):105-10)。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(鎌石ら、*Radiation Research* 2007; 168:404-8)。

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。

1986年から2005年までの白内障手術の率(incidence)に関する研究において、白内障について線量影響の閾値は低いことが示され、論文を*Radiology*に投稿中である。

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)、鎌石和男、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いだした。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)。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おり、今後解析予定である。

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)、吉田健吾(放)、楠 洋一郎(放)、林 奉権(放)、赤星正純(長臨)、茶山一彰

目的 本研究は、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）感染の割合を増加させる、あるいは肝炎ウイルス感染後の病態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かもしれないという仮説に基づく。成人健康調査（AHS）コホートにおいて放射線量とHBVあるいはHCV感染の自然史との関連を調べることが目的である。

背景と意義 これまでの研究は、AHSではHBsAgの陽性率が放射線量と共に増加することを明らかにしてきた。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。

研究方法 我々は、(1)放射線量とHBV活性（HBeAg、HBV DNA、そしてHBeAgとHBsAgのセロコンバージョン率を調べることによる）との関連、(2)放射線量と慢性B型およびC型肝炎の自然史との関連、(3)AHSコホートにおいて、肝炎ウイルス感染後の経過における臨床病理学的特徴、免疫遺伝学的背景、放射線量の影響を調べる。

進捗状況 HCV感染後の持続感染および病態進行に関連するリンパ球サブセットの特徴についての論文が出版された。AHSにおいて放射線被曝に関連したHBVおよびHCV感染状況による長期的なHCC罹患率の解析をほぼ終了した。

結果と結論 Th1細胞の割合の増加は有意に肝線維化の進行に関連していたが、一方Tc1細胞とNK細胞の割合の低下が、肝線維化の進行に関連していた（吉田ら、*Human Immunology* 2011; 72: 821-6）。

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）、松本昌泰、笠置文善、White LR

目的 本研究では、AHSの成人被曝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関する生理的変数（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。

背景 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された（NI-HON-SEA研究）。

研究方法 調査対象者は被曝時年齢が13歳以上の被曝者であった。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重症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。

進捗状況 0-12歳で被曝した被曝者と胎内被曝者に対する認知機能や他の精神神経機能の評価が開始された。縦断的に実施された認知機能検査（CASI）のデータベースが構築された。

結果 被曝時年齢が13歳以上の被曝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。小児ならびに胎児の放射線被曝と老年期の神経認知機能に関する新しい研究が開始された。

RP 3-89 原爆被曝者における骨粗鬆症の調査、広島

藤原佐枝子（臨）、高橋郁乃（臨）、大石和佳（臨）、増成直美、古川恭治（統）、中村利孝、吉村典子、福永仁夫、折茂 肇

目的 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。

背景と意義 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曝者の骨密度（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。BMDおよび骨折に関し蓄積されたデータを国際的共同研究および国内の共同研究のために利用している。

研究方法 日常健康診断の一環として骨密度を長期に追跡調査している。

進捗状況 このRPに基づき集積されたデータ・情報を使って、国際的共同研究および国内共同研究を行っている。

結果と結論 WHOワーキング・グループとの共同研究として、年齢、性、BMD、既存骨折、喫煙、飲酒、その他のリスク因子を含むWHO骨折リスク評価ツール日本版について発表した（藤原ら、*Osteoporosis International* 2008; 19:429-35）。AHSからの骨粗鬆症に関する論文は、WHO骨折リスク評価ツールの作成、また日本における骨粗鬆症の治療と予防ガイドライン、ステロイド性骨粗鬆症に関するガイドラインなどに貢献している。

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

目的 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り（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 集団に適用される。

背景 このプロジェクトにおいて開発された疫学的方法により、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、血栓塞栓性脳卒中、出血性脳卒中、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。

研究方法 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 の対象者に対して郵便調査による罹患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。

進捗状況 2010年に開始された中心血圧、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）の測定に加えて動脈硬化に関連したサイトカインを評価する研究が開始された。

結果 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。

RP-A2-12 日本人における体重変動とがん、循環器疾患の罹患および死亡との関連

南里明子、溝上哲也、世羅至子（長臨）、高橋郁乃（臨）、早田みどり（長疫）、陶山昭彦（長疫）、小笹晃太郎（疫）、Cologne JB（統）、荒木由布子、Hsu WL（統）、Cullings HM（統）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）

一時点における肥満や痩せ、体重増加や体重減少により死亡率が高まることが報告されている。また、体重変動と死亡との関連も幾つかの研究で報告されている。しかしながら、先行研究で用いられている体重変動の指標は、体重変化の頻度や大きさに関する体重変動のパターンをとらえる能力に限界がある。本研究では、これまでに用いられて

きた標準的な体重変動の指標を算出し、更に罹患率や死亡率に対する経時的な体重変動のパターンとの関連を検討するために新たな指標を開発し、全死亡、がんおよび循環器疾患死亡と罹患との関連をコックス回帰分析により検討する。解析対象者は、ベースライン（1958年）時の年齢が20—49歳であり、ベースラインから20年後の追跡開始（1978年）までに7回以上健康診断を受けた成人健康調査（AHS）コホートの5,790人である。先行研究に比べ、より洗練された統計学的手法を用いて体重変動に伴う疾病リスクを正確に推定することができる。

RP-A1-12 進行性心臓伝導障害の疫学と遺伝子異常に関する研究

蒔田直昌、赤星正純（長臨）、春田大輔、前村浩二、藤原佐枝子（臨）、中島栄二（統）

進行性伝導障害は刺激伝導系の進行性線維変性によって、房室ブロック・脚ブロックという心電図所見を特徴として突然死やペースメーカー植込みの転機をとる家族性致死性不整脈であり、現在までに三つの原因遺伝子が報告されている。AHS 集団において、脚ブロックから突然死あるいはペースメーカー植込みへと進行した PCCD と考えられる症例を確認し、これらの症例で遺伝子解析を行う。

RP-A6-11 QT 短縮の遺伝子基盤に関する研究

蒔田直昌、赤星正純（長臨）、春田大輔、前村浩二、藤原佐枝子（臨）

先天性 QT 短縮症候群は心室性不整脈による突然死を特徴とする遺伝性疾患であり、五つの心筋イオンチャンネルが原因遺伝子として報告されている。これまで報告されている患者は数十人にすぎないため、森谷が放射線影響研究所（放影研）成人健康調査（AHS）集団で認めた2例の QT 短縮症例（頻度：0.01%）について遺伝子解析を行う。

RP-A4-11 放射線と心血管疾患の関連における内臓脂肪の役割と効果

世羅至子（長臨）、Hsu WL（統）、中島栄二（統）、Carter RL、飛田あゆみ（長臨）、今泉美彩（長臨）、Cullings HM（統）、赤星正純（長臨）

原爆放射線被曝により心血管疾患（CVD）のリスクが増加することが報告されている。また原爆放射線は、内臓脂肪蓄積と深くかわりのある脂肪肝、高血圧、脂質代謝異常、耐糖能異常、および炎症と関連している。遊離脂肪酸（FFA）およびアディポカイン（炎症性サイトカイン、アディポネクチン、アンジオテンシノゲン、プラスミノゲン

活性化因子阻害剤 1 [PAI-1] は、内臓脂肪（内臓脂肪細胞または脂肪組織中のマクロファージなど）から分泌される。FFA とアディポカインが内臓脂肪蓄積と共に放射線誘発 CVD の発症機序に寄与しているかもしれない。2004 年から 2007 年までに 1,366 人の長崎成人健康調査 (AHS) 対象者（男性 521 人、女性 845 人）の健診を行い、(1) 内臓脂肪蓄積とアテローム性動脈硬化に関するデータ、および (2) 内臓脂肪から分泌される FFA とアディポカインに関連する代謝あるいは炎症性データを収集した。また、薬剤治療歴を考慮しつつ一般的に認められている診断基準に基づいて、高血圧、2 型糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドローム、狭心症、心筋梗塞、脳卒中の症例も確認した。当該データセットを用いて、原爆放射線と内臓脂肪蓄積およびその続発症（脂肪肝、高血圧、高脂血症、2 型糖尿病）、CVD の関連および因果経路について調べる。これを調べることによって、原爆放射線が CVD に及ぼす影響および機序について理解を深めることができる。

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

高橋郁乃（臨）、林 奉権（放）、三角宗近（統）、中地 敬、中島栄二（統）、鍊石和男

目的 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（prevalence）との関係を調べることを目的とする。

背景 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（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。

研究方法 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（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。

進捗状況 解析中。

結果 未報告。

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

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行った。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。中島研究員も Mplus を用いてモデルの当てはめを開始したが、異なったモデル仕様を用いている。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。論文が *Circulation* 2011; 123:2931-77 に掲載された。

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、ブラジルおよび日本 (長崎 AHS) における 11 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。

これまで行われた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では、一定の結果が得られていない。これら相反する結果は、対象者の年齢、性、

甲状腺刺激ホルモン (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。

11 の前向きコホート研究において、55,287 人の対象者 (542,494 人年) の個人対象者データ解析を行い、全コホートにおける冠動脈心疾患 (CHD) イベントのリスクと CHD 死亡率について検討した。潜在性甲状腺機能低下症における CHD リスクは、対象者の年齢、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。一方、TSH レベルが高い対象者、特に TSH 10 mIU/L 以上の対象者において、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た (Rodondi ら、*JAMA* 2010; 304(12):1365-74)。今後は潜在性甲状腺機能低下症と心臓血管疾患リスク因子の関連を検討する予定である。

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ため、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、Wilcoxon の順位和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せられたものである。世界的に見ると、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対象者の腹囲を推定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に発表した。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。長崎放影研の市丸氏が論文を作成した。当該論文では潜在的疾患の影響を最小限にするために調査開始後5年以内の死亡を除外した結果、WCとMSに関連した死亡の間に関係は見られなかった。本RPは調査期間が終わった2012年6月に終了した。

特別臨床調査 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Fujiwara S, Hamaya E, Goto W, Masunari N, Furukawa K, Fukunaga M, Nakamura T, Miyauchi A, Chen P: Vertebral fracture status and the World Health Organization risk factors for predicting osteoporotic fracture risk in Japan. *Bone* 2011 (June); 49(3):520-5. doi:10.1016/j.bone.2011.05.021
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328211010106> (RR 4-10)

© 2011 Elsevier Inc. (抄録は Elsevier Inc. の許諾を得て掲載した。)

椎体骨折状態と世界保健機関 (WHO) 危険因子による日本における骨粗鬆症性骨折の予測 (藤原佐枝子、浜谷越郎、後藤若菜、増成直美、古川恭治、福永仁夫、中村利孝、宮内章光、Chen P)

【抄録】 はじめに 椎体骨折は最も頻度の高い骨粗鬆症性骨折で、日本では臨床現場で、既存椎体骨折の有無が日常的に評価されている。この研究の目的は、形態学的脊椎骨折の有無と WHO 危険因子を含めて、向こう4年間の骨折リスクを予測する骨粗鬆症性骨折の危険因子を評価することである。**方法** 広島住民から選ばれた成人健康調査の男女2,613人(平均年齢65歳)を、前向きに4年間追跡した。既存および新規脊椎骨折は腰椎X線の正面と側面像による半定量的方法で判定した。非椎体脆弱性骨折(大腿骨近位部、上腕骨近位部、橈骨遠位端)の情報は2年に1回の健診において、訓練された看護師と医師によって病歴聴取された。**結果** WHO 危険因子に既存脊椎骨折を加えたモデル(標準偏差当たりのリスク傾斜: GR/SD = 2.73)は、WHO 危険因子のみのモデル (GR/SD = 2.54) よりも将来の骨折をよく予知するようであった。単変量解析において、年齢、骨密度 (BMD)、既存臨床骨折と脊椎骨折状態は最もよくリスクを予測した。多発既存椎体骨折あるいは多発非椎体骨折は、有意に骨折リスクを上昇させたが、それらのリスク傾斜に対する寄与は、あるなしの2変数として骨折をカテゴリー化した場合と同じであった。この四つの危険因子を考慮したモデルは GR/SD = 2.67 となり、脊椎骨折状態と WHO 危険因子を加えたモデルとほぼ同じ程度に将来の骨折を予測した。**結論** 年齢、BMD、既存臨床骨折と脊椎骨折は、WHO ツールに含まれる危険因子を考慮するよりも、より簡単でより正確に将来の骨折を予測した。

◆ Haruta D, Matsuo K, Tsuneto A, Ichimaru S, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Nakashima E, Maemura K, Akahoshi M: Incidence and prognostic value of early repolarization pattern in the 12-lead electrocardiogram. *Circulation* 2011 (June); 123(25):2931-7. (RR 8-10)

© 2011 American Heart Association, Inc.

12誘導心電図における早期再分極の発症率と予後 (春田大輔、松尾清隆、恒任 章、市丸晋一郎、飛田あゆみ、世羅至子、今泉美彩、中島栄二、前村浩二、赤星正純)

【抄録】 背景 早期再分極は、下壁・側壁誘導におけるJ点上昇やQRSのノッチまたはスラーに特徴付けられる、一般的に認められる心電図所見であるが、アジア人種におけるその発症率や長期予後についてはあまりよく知られていない。**方法と結果** 1958年7月から2004年12月までの間に、日本の長崎で2年ごとに行われた健康診断を1回以上受けた5,976人の原爆被爆者すべての心電図記録を調査した。早期再分極型心電図の定義は、二つ以上の下壁・側壁誘導での、ノッチまたはスラーを伴うJ点あるいはST部分の0.1 mV以上の上昇とした。Cox解析を用いて、突然死、心

臓死および全死亡のリスクを評価した。追跡期間中に1,429人の早期再分極例（779人は新規発症例）があり、陽性率は23.9%、発症率は715人/10万人年であった。早期再分極は突然死のリスク（危険率1.83、95%信頼区間1.12–2.97、 $P = 0.02$ ）が高く、心臓死（危険率0.75、95%信頼区間0.60–0.93、 $P < 0.01$ ）および全死亡（危険率0.85、95%信頼区間0.78–0.93、 $P < 0.01$ ）のリスクは低かった。更に、スラーとノッチの併存（危険率2.09、95%信頼区間1.06–4.12、 $P = 0.03$ ）および早期再分極が下壁誘導と側壁誘導の両方で認められるもの（危険率2.50、95%信頼区間1.29–4.83、 $P < 0.01$ ）は突然死のリスクが高かった。**結論** 早期再分極は、突然死のリスク上昇および心臓死と全死亡のリスク低下と関連していた。早期再分極パターンの形態および出現部位は予後不良と関連していた。

◆ Imaizumi M, Sera N, Ueki I, Horie I, Ando T, Usa T, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, Tominaga T, Ashizawa K, Maeda R, Nagataki S, Akahoshi M: Risk for progression to overt hypothyroidism in an elderly Japanese population with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2011 (November); 21(11):1177–82. (RR 10-10)

© 2011 Mary Ann Liebert, Inc.

高齢日本人集団の潜在性甲状腺機能低下症における顕性甲状腺機能低下症への進展リスク（今泉美彩、世羅至子、植木郁子、堀江一郎、安藤隆雄、宇佐俊郎、市丸晋一郎、中島栄二、飛田あゆみ、早田みどり、富永 丹、芦澤潔人、前田蓮十、長瀧重信、赤星正純）

【抄録】背景 潜在性甲状腺機能低下症患者の甲状腺機能の経時変化に関して、地域住民を対象とした研究はほとんどない。我々は、同一の高齢日本人集団の潜在性甲状腺機能低下症患者と甲状腺機能正常対照者において、顕性甲状腺機能低下症への進展リスクを比較した。また、潜在性甲状腺機能低下症患者群と甲状腺機能正常者群において、顕性甲状腺機能低下症への進展に関連する幾つかのパラメータとの関係も検討した。**方法** 我々は日本人原爆被爆者コホートにおいて、2000年から2003年のベースライン検査で甲状腺刺激ホルモン（TSH）と遊離サイロキシン（T4）を測定し、71人の潜在性甲状腺機能低下症患者（甲状腺治療歴がなく、遊離T4が正常、かつTSH >4.5 mIU/L、平均年齢70歳）と562人の甲状腺機能正常対照者を同定した。更に、平均4.2（1.9–6.9）年後にTSHと遊離T4値を再測定した。**結果** 年齢と性を調整すると、顕性甲状腺機能低下症への進展リスクは、潜在性甲状腺機能低下症患者（7.0%）では対照者（1.6%）に比べ有意に高かった（オッズ比4.56、 $p = 0.009$ ）。年齢、性、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、超

音波所見を含む多変量解析においては、ベースラインTSH値が高いほど、潜在性から顕性甲状腺機能低下症への進展に関連していた（ $p = 0.02$ ）。2値のTSH値を用いた解析では、TSH >8 mIU/Lが顕性甲状腺機能低下症への進展を予測する値であることが示唆された（ $p = 0.005$ ）。一方、38人（53.5%）の潜在性甲状腺機能低下症患者において、血清TSH値は自然に正常化した。多変量解析では、より低いベースラインTSH値（ $p = 0.004$ ）と、甲状腺超音波所見における正常で均一なエコー輝度（ $p = 0.04$ ）がTSH値の正常化に関連していた。原爆放射線量は潜在性甲状腺機能低下症およびその経過には関連していなかった。**結論** 同一の日本人高齢者集団において、潜在性甲状腺機能低下症は甲状腺機能正常対照者に比べ4倍ほど顕性甲状腺機能低下症への進展に関連しているようであった。平均4.2年後のフォローアップでは、患者の半数でTSH値が自然に正常化した。ベースラインTSH値と甲状腺超音波所見は、潜在性甲状腺機能低下症の将来の甲状腺機能を予測する指標になる可能性がある。

◆ Masunari N, Fujiwara S, Kasagi F, Takahashi I, Yamada M, Nakamura T: Height loss starting in middle age predicts increased mortality in the elderly. *Journal of Bone and Mineral Research* 2012 (January); 27(1):138–45. (RR 2-11)（抄録は「成人健康調査」発表論文を参照。）

◆ Minamoto A, Neriishi K, Nakashima E: UV radiation may explain intercity difference for cataract in A-bomb survivors. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2011 (May); 103(2):105–10. (RR 5-10)

© 2011 Elsevier B.V.（抄録はElsevierの許諾を得て掲載した。）

被爆者白内障における都市差は紫外線で説明できる（皆本 敦、鍊石和男、中島栄二）

【抄録】放射線誘発の水晶体障害を評価するために危険因子の性状を正確に調べることは重要である。前回の研究で白内障有病率には広島と長崎の被爆者で有意な都市差が認められ、更に解析が必要であることが示された。本研究では白内障有病率の都市差が両市の紫外線の差によると仮定して、水晶体混濁の局在について解析し、目に対する紫外線の影響を組み込んだモデルの適合性を評価した。その結果、電離放射線特異の局在は認められなかったが、長崎住民の白内障は広島住民に比べ水晶体鼻下側へより多く局在することが認められた。入射角の関係から都市の差の原因は紫外線（UV）であることが示唆された。そこで、UVAおよびUVBに関して都市差のモデルを解析したところ、UVBの方がUVAよりよく適合した。これはUVBが都市差の原因

であることを示唆する。従って本研究は、対象者の地理的居住地域、調査期間、戸外活動が放射線白内障におけるUVBの影響の重要な代用因子であることを意味する。また、水晶体耳上側がUVBの干渉が比較的小さく、放射線の影響評価には最も適しているようである。

◆ Yoshida K, Ohishi W, Nakashima E, Fujiwara S, Akahoshi M, Kasagi F, Chayama K, Hakoda M, Kyoizumi S, Nakachi K, Hayashi T, Kusunoki Y: Lymphocyte subset characterization associated with persistent hepatitis C virus infection and subsequent progression of liver fibrosis. *Human Immunology* 2011 (October); 72(10):821-6. doi:10.1016/j.humimm.2011.05.029 <http://www.sciencedirect.com/science/journal/01988859> (RR 14-10) (抄録は「免疫学的調査」発表論文を参照。)

その他の雑誌発表論文

◆ 鎌石和男：白内障—原爆被爆者調査より。日本臨牀 2012 (March); 70(3):441-5.

印刷中の論文

※ 山田美智子：認知症の疫学研究—被爆者の追跡調査において。老年期認知症研究会誌。

特別臨床調査 学会発表

◆ 今泉美彩。高齢者の潜在性甲状腺機能低下症と冠動脈疾患。第84回日本内分泌学会学術総会、2011年4月21-23日。神戸

◆ 柳 昌秀、鎌石和男、川崎 良、中島栄二、藤原佐枝子、赤星正純、高橋郁乃、Wang JJ、Wong TY、木内良明。被爆者における放射線と網膜血管径の関係。ARVO2011年次総会、2011年5月1-5日。米国フロリダ州フォートローダゲイル

◆ 藤原佐枝子。日本人におけるFRAXの応用—治療開始基準について。第84回日本整形外科学会学術総会、2011年5月12-15日。横浜

◆ 立川佳美、山田美智子、山根公則、藤原佐枝子。糖尿病、メタボリックシンドロームの末梢動脈疾患発症への影響。第54回日本糖尿病学会年次学術集会、2011年5月19-21日。札幌

◆ 藤原佐枝子。椎体骨折評価へのアプローチ：日本人の椎体骨折の疫学。第31回日本骨形態計測学会、2011年5月20-22日。岐阜

◆ 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。中年期ならびに初老期の生理学的機能と

認知症：放射線影響研究所—成人健康調査。国際アルツハイマー病会議 2011、2011年7月16-20日。フランス、パリ

◆ 春田大輔、松尾清隆、恒任 章、市丸晋一郎、飛田あゆみ、世羅至子、今泉美彩、中島栄二、前村浩二、赤星正純。早期再分極異常の有病率、発生率および予後評価の検討。第75回日本循環器学会、2011年8月3-4日。横浜

◆ 中島栄二、鎌石和男、皆本 敦。原爆被爆者の皮質白内障局在性データの統計解析、2000—2002。2011年度統計関連学会連合会大会、2011年9月4-7日。福岡

◆ 三森康世、山田美智子。認知症の疫学と発症の危険因子：放射線影響研究所—成人健康調査。第1回日本認知症予防学会学術集会、2011年9月9-11日。米子

◆ 佐々木英夫、山田美智子、笠置文善。成人健康調査における運動疫学。第14回運動疫学研究会学術集会、2011年9月15日。下関

◆ 藤原佐枝子、増成直美、笠置文善、中村利孝。中年期以降の身長低下は高齢者男女の死亡率増加を予測する。第33回アメリカ骨ミネラル学会年次総会、2011年9月16-20日。米国カリフォルニア州サンディエゴ

◆ 鎌石和男。原爆被爆者における眼科調査の現状。低線量放射線被曝による水晶体混濁に関する予備的ワークショップ、2011年9月20-23日。フランス、ボンボン（「成人健康調査」にも関連。）

◆ 大石和佳、吉田健吾、楠 洋一郎、中島栄二、藤原佐枝子、林 奉権、中地 敬、茶山一彰。慢性C型肝炎ウイルス感染の肝病態進行に関する免疫的特徴の検討。第15回日本肝臓学会大会、2011年10月20-23日。福岡（「免疫学的調査」にも関連。）

◆ 藤原佐枝子。日本人の椎体骨折疫学。第13回日本骨粗鬆症学会、2011年11月3-5日。神戸

◆ 藤原佐枝子。骨マーカーの骨折予測について（Tスコアでの検討）。第13回日本骨粗鬆症学会、2011年11月3-5日。神戸

◆ 増成直美、藤原佐枝子。定量的超音波骨料測定（QUS）とWHO骨折リスク評価ツール（FRAX）を使った骨粗鬆症骨折高リスク者のスクリーニングに関する研究。第13回日本骨粗鬆症学会、2011年11月3-5日。神戸

◆ 藤原佐枝子。FRAXの適用と限界 2011年：日本からの観点。韓国骨粗鬆症学会・日本骨粗鬆症学会合同シンポジウム、2011年11月3-5日。神戸

◆ 大石和佳、吉田健吾、楠 洋一郎、中島栄二、藤原佐枝子、林 奉権、中地 敬、茶山一彰。C型肝炎ウイルス持続感染の病態進行に関する免疫学的特徴。第62回米国肝

臓学会議、2011年11月4-8日。米国カリフォルニア州サンフランシスコ（「免疫学的調査」にも関連。）

❖ 高橋規郎、佐々木圭子、下市裕子、杉田恵子、片山博昭、佐藤康成。BAC-アレイ-CGH法により日本人集団に認められた断片長コピー数変異 (CNVs)—比較的まれなCNVsのまとめ。第56回日本人類遺伝学会、2011年11月10-13日。千葉（「遺伝生化学調査」にも関連。）

❖ 市丸晋一郎、飛田あゆみ、今泉美彩、大西紀子、中村剛、赤星正純。メタボリックシンドローム症候群の診断における腹囲の非有意性：疫学的評価。アジアにおける保健制度改革会議、2011年12月9-12日。中国、香港

❖ 今泉美彩。放射線被曝の甲状腺への影響—原爆被爆とチェルノブイリ事故で分かったこと。2011年放射線疫学調査講演会、2011年12月14日。東京

❖ 今泉美彩。放射線被曝の甲状腺への影響：原爆被爆とチェルノブイリ事故で分かったこと。講演会：福島第一原子力発電所事故以降の関心事、2012年3月15日。東京

❖ 藤原佐枝子、増成直美、原田 敦。広島コホートにおける高齢者の日常活動性や健康状態に基づく骨粗鬆症骨折リスク。IOFヨーロッパ骨粗鬆症、関節症学会、2012年3月21-24日。フランス、ボルドー

❖ 立川佳美、山田美智子、中西修平、藤原佐枝子。糖尿病、メタボリックシンドロームの末梢動脈疾患発症への影響。第16回国際動脈硬化学会学術会議、2012年3月25-29日。オーストラリア、シドニー

研究計画書 1-12、5-89 (基盤研究計画書)、A2-08 組織病理学調査

RP 1-12 原爆被爆者のがん手術試料保管システム構築に関する研究

小笹晃太郎 (疫)、杉山裕美 (疫)、早田みどり (長疫)、安井 弥、有廣光司、藤原 恵、有田健一、西阪 隆、松浦博夫、中島正洋、重松和人、高原 耕、楠 洋一郎 (放)、片山博昭 (情)、陶山昭彦 (長疫)

寿命調査集団での固形がん罹患数は、最新の論文によると1958年から1998年にかけて17,448例と報告されている。このうち外科手術が必要な症例は、大半が広島・長崎の主要病院で手術を受けたと考えられる。その外科手術試料 (パラフィンブロック) はこれらの病院で独自に保管されてきているが、保管が長年に及ぶこと、保管場所の確保が困難であることなどから、一部の病院では試料の廃棄を検討せねばならないといった事態も生じてきている。今後、寿命調査集団における放射線発がんの詳細な分子生物学的研究を含む病理学研究を行うためには、これらの試料を長期的に確実に保管する必要がある。本研究の目的は、広島および長崎における主要病院の病理医と共同で、原爆被爆者のがん手術試料保管システムの構築を行うことである。本システム構築のため、各病院に保管されている寿命調査対象者の手術試料の同定、保存状態、将来の研究への利用可能性などについて調査を行い、同定された試料については各病院に長期の保管を依頼する。各病院で保管困難となった場合には、放影研で保管することとする。なお、本研究計画書 (RP) の研究協力者およびその所属機関に加えて、広島・長崎のその他の主要病院およびその病理医の本RPへの参加を要請する。保管試料に関するデータベースを放影研で作成・管理する。また、本RPでは、共同研究として保管試料を用いた研究を実施するに当たっての手順ならびに試料使用のガイドラインを定め、本RPの参加者はそれを遵守する。

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採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。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、手術切除病理組織試料 (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た (RP 1-12)。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)、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、被曝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 (LSS) 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。

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ておらず、2 例は収集不能であった。

研究計画書 1-11、5-10、5-02、1-97 および 2-01 細胞生物学調査

RP 1-11 動物モデルを使った放射線により誘発される循環器疾患の研究

高橋規郎 (放)、丹羽保晴 (放)、大石和佳 (臨)、林 奉権 (放)、村上秀子 (放)、Hsu WL (統)、小久保年章、稲葉俊哉、小木曾洋一、田中 聡、楠 洋一郎 (放)

寿命調査 (LSS) のデータは高血圧性心疾患と脳卒中のリスクが放射線被曝と相関することを示し、また、成人健康調査 (AHS) のデータは高血圧のリスクが被曝と相関することを示唆している。我々は放射線が循環器疾患のリスクを高めると仮定する。しかし、幾つかの論文では様々なバイオマーカーが放射線により影響を受けるという報告があるにもかかわらず、世界中で 4 Gy 以下の線量の放射線被曝と循環器疾患との関連を証明した動物モデル実験はほとんどないに等しい。この研究計画で、我々は、循環器疾患モデルラットとして易脳卒中発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP ラット) を使用する。SHRSP ラットに 4、2 そして 1 Gy の線量を 1 回限り照射し、非照射ラット (0 Gy) をコントロールとした。各線量グループ 4 匹のラットを使用した実験を行った。実験は、①寿命を観察するために、死亡するまで飼育する、または②病理組織学的検索および血液中バイオマーカー測定用の新鮮試料を得るために、卒中様症状を示した直後に採血し解剖および病理検索を実施するという 2 通りで行った。ラットへの放射線照射および飼育は広島大学原爆放射線医学研究所で、病理検索は環境科学技術研究所でそれぞれ実施した。【結果】①寿命は、照射群で非照射群に比べ、統計的に有意な短縮が認められた。②血管病変の広がり、重篤度は、照射群で非照射群に比べて有意に顕著であることが病理組織学的検索で確認された。なお、我々は、AHS 研究を基に放射線量に影響すると考えられる血清マーカーおよび免疫アッセイにより血漿試料中の 23 種類のバイオマーカーも測定することにして、今回の実験では、1 Gy 照射したラットにおいても有意な線量効果が認められた。そこで、更に 1 Gy 未満の低線量放射線を照射したラットについても調べることにし、現在研究計画書の準備をしている。この研究計画は放射線被曝と循環器疾患の進展とが関連する機序を明らかにすると考えられる。

RP 5-10 原爆被爆者に発生した大腸がんの分子的特徴の解析

伊藤玲子 (放)、濱谷清裕 (放)、多賀正尊 (放)、今井一

枝 (放)、小笹晃太郎 (疫)、片山博昭 (情)、Cologne JB (統)、三角宗近 (統)、和泉志津恵、大上直秀、安井 弥、中地 敬、楠 洋一郎 (放)

放影研が追跡調査している原爆被爆者の寿命調査 (LSS) において固形がんは放射線被曝により有意でかつ比較的高い過剰相対リスク (ERR) を示す。特に若年 (0-19 歳) で原爆に被曝した人は 20 歳以上で被曝した人に比べ 60 年以上経過してもなお ERR が高値を示している。過去に行われた病理学的研究により、原爆被爆者に発生した幾つかの固形がんの組織学的特徴に関する重要な情報が得られており、そのうちの幾つかは非被曝集団に発生したものと異なるようである。

一方、原爆被爆者に発生した固形がんに関する分子的特徴については現在までほとんど分かっていない。しかしながら、原爆被爆者の結腸がんおよび直腸がんに関する試行研究から得られた予備段階の結果より、原子放射線被曝はマイクロサテライト不安定性 (MSI) 状態に影響を与え、その結果高度の MSI (MSI-H と表現) を示す結腸がんの相対的頻度を高め、また MSI に関連した分子事象、特に *MLH1* および *Ras* シグナリング関連遺伝子の構造的またはエピジェネティックな変化に影響を及ぼすかもしれないことが示唆された。

MSI や染色体不安定性 (CIN) の判定は、この研究の基本となる非常に重要な問題である。MSI 状態は 6 個の異なるマイクロサテライトマーカーを用いた DNA フラグメント解析により決定する。加えて、CIN 状態は CIN に関連した染色体座位の増加あるいは喪失を、それぞれ一塩基多型 (SNP) 座位を用いたリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) または PCR-RFLP (制限断片長多型) 法にて解析することにより決定する。

試行研究から得られたこれらの知見に基づいて、我々は次のような仮説を立てた。すなわち、原爆被爆者に発生した結腸がんでは、直腸がんとは違う、MSI を伴う発がん経路が選択的に生じるのかもしれない。この仮説を検証するために、高線量放射線を被曝した 20 症例を含む約 140 症例の結腸および直腸がんを解析することにより、以下のような疑問を解明する。1) 放射線被曝は、直腸がんやマイクロサテライト安定 (MSS) あるいは低頻度 MSI (MSI-L) の結腸がんよりも、MSI-H の結腸がんにより強く関連しているのか。2) その場合、放射線被曝は、分子異常、特に結腸がんの MSI に関連する遺伝子 (DNA 修復遺伝子、*Ras* シグナル系遺伝子、CIMP [CpG アイランドメチル化形質] 関連遺伝子など) のメチル化に影響を与えているのか。3) 放射線被曝は CIN 経路の結腸がん、直腸がんに関与してい

るのか。4) もし 3) で関与しているのなら、放射線被曝は最も重要な初期事象 (すなわち *APC* [*adenomatous polyposis coli*] の遺伝子異常) に、あるいは続発的現象に影響を及ぼしているのか。5) MSI や CIN を伴う結腸直腸がん、非被曝者と被曝者の間に病理学的パラメータ (例えば、分化度、浸潤様式、がんへの宿主免疫反応など) に違いはあるのか。

本研究においては、上述の仮説を項目番号 1) から 5)、すなわち優先順位の高いものから検証する。がん組織およびその周囲の非がん部組織からの DNA 抽出は完了し、既に MSI 状態の解析に着手している。

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)、早田みどり (長疫)、片山博昭 (情)、Cologne JB (統)、林 雄三、中地 敬、楠 洋一郎 (放)

甲状腺がんは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および生体内の X 線照射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。我々は若年被曝の成人被曝者に甲状腺乳頭癌の発生頻度が高いのは、放射線によって誘発された *RET/PTC* 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。この仮説を検証するため、LSS 対象者の成人甲状腺乳頭癌組織における *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。最近、我々は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 25 症例中 10 例において、甲状腺乳頭癌では初めて未分化リンパ腫キナーゼ (*ALK*) 遺伝子再配列を発見した。

再配列型 *ALK* のパートナー遺伝子を 5' RACE 法あるいは inverse PCR 法を用いて 10 症例すべてについて同定した。9 症例は echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (*EML4*) 遺伝子のエクソン 13 と *ALK* のエクソン 20 の融合遺伝子であり、残り 1 症例は *EML4* のエクソン 20 と *ALK* のエクソン 20 の融合遺伝子であった。また、*RET*、*NTRK1*、*BRAF* あるいは *RAS* 遺伝子のいずれか一つに変異を持つ甲状腺乳頭癌 80 症例中 45 例について再配列型 *ALK* 遺伝子を調べた結果、43 症例にはその変異は見られなかった。しかしながら、2 症例が再配列型 *ALK* を有する可能性を示したので、その確認を行っている。更に、残り 35 症例について再配列型 *ALK* を検討中である。

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（放）、村上秀子（放）、山田美智子（臨）、笠置文善、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）。

コンソーシアムでは、集積した SNP 情報を他の研究（新しく得た研究結果の確認、新しい分野への応用など）に使用することを推奨している。

今回は、三量体細胞内陽イオンチャンネルの A 亜型遺伝子（*TRIC-A*）をノックアウトしたマウスが高血圧症を示したので、この遺伝子はヒト高血圧症の病因候補遺伝子であると考えられた。そこで、ヒト *TRIC-A* 遺伝子の周辺にある SNP が高血圧症に関連しているか否かを検討した。その結果、この SNP がヒト本態性高血圧症と関連することが

明らかになった（山崎ら、*Cell Metabolism* 2011; 14(2):231-41）。候補遺伝子に対する相関解析は続行中である。高血圧と強い相関を有する SNP 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。

細胞生物学調査 発表論文

印刷中の論文

✳ Hamatani K, Mukai M, Takahashi K, Hayashi Y, Nakachi K, Kusunoki Y: Rearranged anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) gene in adult-onset papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors. *Thyroid*.

細胞生物学調査 学会発表

❖ 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、楠 洋一郎。原爆被爆者の大腸がんにおける CIMP 解析。第 100 回日本病理学会総会、2011 年 4 月 28-30 日。横浜

❖ 伊藤玲子、江口英孝、濱谷清裕、多賀正尊、大上直秀、安井 弥、中地 敬、楠 洋一郎。原爆被爆者の大腸がんにおける遺伝子変異およびエピジェネティック変異。第 2 回米国がん学会国際会議「がんの基礎研究の最先端」、2011 年 9 月 14-18 日。米国カリフォルニア州サンフランシスコ

❖ 濱谷清裕、高橋恵子、伊藤玲子、多賀正尊、丹羽保晴、中地 敬、楠 洋一郎。原爆被爆者に発生した再配列 *ALK* 遺伝子を有する成人甲状腺乳頭癌の特徴。第 70 回日本癌学会学術総会、2011 年 10 月 3-5 日。名古屋

研究計画書 4-11、1-10、2-07、1-07、5-85 および 1-01
遺伝生化学調査

RP 4-11 高密度マイクロアレイ CGH 法を用いた原爆放射線の遺伝的影響調査

小平美江子 (遺)、佐藤康成 (遺)、古川恭治 (統)、中村典 (主)、浅川順一 (遺)

原爆放射線の継世代影響は、生殖細胞における自然発生および放射線誘発突然変異の頻度が低いので、いまだ解明されていない。放射線により誘発される突然変異は主に DNA の 2 本鎖切断に起因する遺伝子欠失と考えられているので、本研究では高密度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 (CGH) 調査を提案する。対象は、どちらかの親が高線量被爆者である 184 家族の両親とその子ども 320 人 (半数は父親が被曝、半数は母親が被曝) の合計 688 人である。1 枚のスライド上に同じ 140 万個のプロープセット (プロープ間隔は平均 2.2 kb) を 3 組配置した 3×1.4 M 高密度アレイを使用すると、1 枚のアレイで 3 人を同時に解析できる。もし突然変異が発見された場合には、突然変異領域の塩基配列を解読して単一塩基多型 (SNP) 情報からどちらの親に由来する変異かを明らかにする。320 人の子どもを調査するので、ゲノム当たりの遺伝子総数を 23,000 個とすると、被曝 allele と被曝していない allele それぞれ 7.36×10^6 遺伝子座についての検査が可能になる。これまでのオスマウスを用いた実験で得られている精原細胞における突然変異推定値を用いると、被曝した父親 allele で 16.2 個 (95% 信頼区間 [CI]: 9–25)、被曝していない allele で 3.7 個 (95% CI: 0–8) の突然変異が検出されると予想され、80% 以上の統計的検出力で、放射線影響を検出できる可能性がある。他方、メスラットの実験では、未成熟卵母細胞における突然変異率はオスの精原細胞よりもかなり低いことが分かっているので、母親が被曝した 160 人の子どもの検査では十分な数の突然変異が検出される可能性は低い。しかしながら、母親被曝群の子どもでは父親 allele は被曝していないので、父親被曝群の対照となり、放射線の遺伝的影響を適切に評価するには解析が不可欠である。この解析は、母親被曝あるいは父親被曝のリスクについて現在得られているものより多くの情報を提供すると思われる。

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)

本研究の目的はヒト男性が放射線被曝した場合の遺伝リスク評価モデルとして、放射線照射したオスマウスの精原細胞における突然変異誘発率を推定することである。最近になって、市販マイクロアレイスライドを用いた比較ゲノムハイブリダイゼーション (アレイ CGH 法) の急速な進歩により、ヒトだけでなくマウスについても 210 万個ものオリゴプローブ (対象ゲノムから選んだ 60 塩基) が貼り付けられた超高密度の 2.1M-HD アレイが入手可能となった。専門評議員会は、今までに行った放射線の遺伝的影響評価実験で用いられた既存のマウスとラット DNA について、アレイ CGH 法を用いて調査するよう勧告を行った。このマイクロアレイ CGH を用いた予備的動物実験は、動物実験と比較してはるかに被曝線量が少ない広島・長崎の原爆被爆者の子どもについての遺伝的影響調査の立案と、将来得られるであろうデータの解釈 (例えば、欠失型突然変異と同じような頻度で重複型突然変異を生じるか否か) に不可欠である。4 Gy の γ 線を照射したオスマウス精原細胞に由来する F₁ マウス 80 匹の DNA サンプルと非照射オスに由来する対照群 F₁ マウス 80 匹について高密度アレイ CGH 実験を行い、突然変異誘発率を調べる。2–3 個の連続プローブについてしか変異を示唆する信号が得られないような小さな遺伝子欠失についても正確に検出できるように実験法の改良を行った。現在までに照射群・対照群 80 組について CGH 実験を終了し、データの解析と突然変異候補の分子解析を行っている。

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 (放)、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、多種類のコピー数変異型 (CNV) が検出された。一昨年は高い頻度の多型 CNV (5%以上の個人に見られる) に焦点を合わせてデータをまとめた。16 種の BAC 領域に総数 680 個の CNV を認めた。これらの結果は *Journal of Biomedicine and Biotechnology* (高橋ら、Vol. 2011, Article ID 820472) に発表された。

近年、『一般的な病気とまれな変異体の相関関係』と呼ばれる仮説を支持する研究者から、比較的頻度の低い頻度で観察される変異型が注目を集めている。そこで、多型 CNV のうち比較的まれな頻度 (5.0%未満の個人に見られる) で観察されるものについてまとめた。52 種類の異なる BAC クローン上に、126 個の今回の定義に合う CNV が認められた。この調査で検出された 32 種類の CNV は以前発表されていない新規のものであった。このことは、日本人と他の人種との間に多様性が存在していることを示しているのかもしれない。幾つかの CNV には、個人間の表現型の多様性と遺伝子型の関係を調査するために有用なマーカーとなると思われる遺伝子が含まれていた。従って、CNV を用いた関連研究などの遺伝調査が実施される際には、これらの CNV は有効な指標となることが期待されている。結果は *Journal of Biomedicine and Biotechnology* (佐藤ら、Vol. 2012, Article ID 789024) に発表された。

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) F_1 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 F_1 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。 F_1 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 5-85 原爆被爆者の子ども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久細胞株の培養

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 (放)、佐藤康成 (遺)、村上秀子 (放)、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久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、署名入りの同意書を全対象者から入手する努力を続けている(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。

これに加えて、次世代シーケンサーのような新技術による将来の遺伝調査に備えて、未培養の細胞の収集を始めた。我々は149人の被爆二世健康調査集団参加者より新たな血液試料を得た(RP 4-10の一部として)。

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。

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	201	9	278
0	109	284	610	46	1,049
不明	0	7	30	0	37
計	116	378	987	57	1,538

遺伝生化学調査 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Satoh Y, Sasaki K, Shimoichi Y, Sugita K, Katayama H, Takahashi N: Copy-number variations observed in a Japanese population by BAC array CGH: Summary of relatively rare CNVs. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012 (January); Volume 2012, Article ID 789024, 10 pages. (RR 8-11)

© 2012 Yasunari Satoh et al.

BAC アレイ CGH 法により日本人集団に認められたコピー数変異 (CNV) : 比較的まれな CNV のまとめ (佐藤康成、佐々木圭子、下市裕子、杉田恵子、片山博昭、高橋規郎)

【抄録】 コピー数変異 (CNV) はヒトの遺伝的多様性に寄与していると考えられている。外見上健康な日本人の大規模な集団における CNV およびその性格に関する報告は非常に限られている。本報では、バクテリアの人工染色体マイクロアレイを基盤とした比較ハイブリダイゼーション法

(BAC-aCGH) を用いて、213人の血縁関係のない日本人を調べた結果を報告する。前報では、高頻度の多型 CNV (頻度 5.0%以上) に焦点を当てたデータをまとめた。しかし、近年「一般的な病気—まれな多型」と呼ばれる仮説を支持する研究者により、まれな多型が注目を集めている。今回は、我々の調査集団において 10人よりも少ない頻度で同定された CNV を報告する。ゲノム中の異なる 52個の BAC クローン領域に合計 126個の CNV を認めた。52個の BAC クローン領域のうち 27個においては、観察された CNV は 1人のみであった。この調査で見つかった CNV の大部分は、他の研究で調べられた日本人には認められていなかった。家族調査が行われた結果、これらの CNV は片方の親から遺伝していることが示された。

遺伝生化学調査 学会発表

❖ 高橋規郎、佐々木圭子、下市裕子、杉田恵子、片山博昭、佐藤康成。BAC-アレイ-CGH法により日本人集団に認められた断片長コピー数変異 (CNVs)—比較的まれな CNVs のまとめ。第 56 回日本人類遺伝学会、2011 年 11 月 10-13 日。千葉 (「特別臨床調査」にも関連)。

❖ 中村 典。将来ヒト生殖細胞変異原物質は見つかるか? 第 40 回環境変異原学会総会、2011 年 11 月 21-23 日。東京

研究計画書 6-11、6-09、1-08、6-00、8-93、A4-09、
A2-09

細胞遺伝学調査

RP 6-11 放射線照射したマウス胎児の甲状腺細胞に
生じる染色体異常の研究

濱崎幹也 (遺)、野田朝男 (遺)、中村 典 (主)、Hsu WL (統)、児玉喜明 (遺)

1950年代から始められた小児がんに関する疫学調査により、胎児は放射線被曝による発がん感受性が極めて高いと広く認識されるようになってきた。しかし妊娠第三期で使用された診断用X線が本当に小児がんを誘発したのかどうかに関しては、議論はまだ続いている。我々は、これまでに転座頻度に明らかな線量反応が認められた胎内被曝者の母親の末梢血リンパ球とは異なり、胎内被曝者の末梢血リンパ球には転座型の染色体異常はほとんど観察されないことを見いだした(検査時年齢は平均40歳)。更に、同様の結果がマウス造血系細胞(末梢血リンパ球、脾臓リンパ球、骨髄)でも認められた(胎児期に照射後、成体になってからの検査)。しかし、最近行ったラット乳腺上皮細胞の調査では、胎児の放射線被曝により生じた染色体異常が成体になっても母親と同程度の頻度で残存していることが明らかになった。このことから、胎児被曝により生じる転座型染色体異常の頻度には組織依存性があることが示唆された。そこで本研究では、放射線照射したマウス胎児の甲状腺上皮細胞について、乳腺上皮細胞と同様に放射線の影響が保持されているかどうかの調査を提案する。我々は、乳腺と同様に放射線被曝による発がん感受性が高い臓器の一つである甲状腺を選んだ。得られる結果は、胎内被曝者におけるがんリスクと比較が可能かもしれない。

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。

本年度、350人の非黒色腫皮膚がんを調べ、5人の保因者が見つかった。

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)

昨年度我々は、突然変異が生じると細胞が光るマウス(HPRT-dupGFP mice)を作製した。この遺伝子改変マウスはHPRT 遺伝子座に部分重複を有しており、この部分重複からの復帰変異が生じると体細胞や生殖細胞が生きのまま緑色に光る。これにより、体中のすべての組織・細胞の突然変異を組織の構築を壊すことなく検出、測定することができることとなった。このマウスを用いれば、放射線被曝による体細胞突然変異や生殖細胞突然変異がどのように体内で発生し、その後の増殖を経てどのように個体に影響を及ぼす可能性があるか、あるいは次世代に伝わるか、検証することができる期待される。本年度は、肝臓や脾臓、小腸、脾臓リンパ球細胞の突然変異が被曝により誘発されるか否か検証した。体細胞突然変異を組織レベルで測定するシステムが自動化できれば、低線量被曝の影響も検討できる可能性が出てきた。*In vivo* 突然変異を考えることを目的として、国際ワークショップ「放射線による組織および生殖幹細胞突然変異」を開催し、このモデルマウスを用いてどのような研究が可能か考えた。

RP 6-00 原爆被曝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、原爆被曝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。

我々は早発性乳がんに関与が報告されている特異的な一塩基多型 (SNPs) の可能性を調べている。約 550 症例の広島乳がんについて MDM2 SNP309 (G/T) を調べた。A 群 (被爆者で早発群) では GG 遺伝子型の頻度が他の群に比べ有意に高かった。

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 (放)、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)

FISH 法による線量評価

FISH 法を用いて 69 例の原爆被爆者 (広島 39 例、長崎 30 例) の染色体検査を行った。これまで、合計すると、広島 1,100 例、長崎 672 例の原爆被爆者について FISH 法による調査を行ってきた。観察された転座について染色体異常クローンを確認し補正することは正確な線量評価に必要であり、これらの作業は通常の FISH 調査に引き続いて行われた。これまでのところ、そのような“きれい”な FISH データは約 1,600 人の原爆被爆者 (広島 1,000 例、長崎 600 例) について得られている。

胎内被爆者集団における細胞遺伝学的検査結果の困惑—動物実験

胎内被爆者の 40 歳時における血液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。これら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の乳腺上皮細胞には、照射後 6-45 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。一方、胎児のリンパ球ではこれまでと同様に染色体異常の増加は見られなかった。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。本調査結果をまとめた論文を準備中である。

日本における細胞遺伝学調査の全国ネットワーク

2002 年、千葉にある放射線医学総合研究所 (放医研) が“染色体ネットワーク委員会”を組織した。このネットワークには国内の七つの研究室が参加しており、放影研からは遺伝学部の児玉 (喜) が代表として参加している。委員会

の目的は放射線事故に備え、全国的な生物学的線量推定ネットワークシステムを構築することにある。2011 年 3 月 11 日、地震と津波に続き、福島第一原子力発電所で爆発事故が発生した。事故直後、染色体ネットワーク委員会メンバーは、多数の人で生物学的線量推定を行う必要性が生じるかもしれないことから、待機することを要請された。これまで、12 人の原発作業員について染色体検査が放医研で行われた。幸いなことに、彼らの推定線量は低かった。現在、染色体ネットワーク委員会は推定被曝線量が 100 mSv を超える約 100 人の原発作業員について染色体検査を行うことを検討しており、放医研が、福島原子力発電所を管轄する東京電力と交渉中である。

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)

ヒト正常細胞をモデルとしたシステムでは、被曝後 1 年以上を経ても修復されない染色体損傷 (DSB-foci) が観察でき、その数は被曝線量に比例することが明らかとなった。モデル動物の組織においても、被曝によると思われる DSB-foci が観察された。しかし、修復不能な損傷と修復可能な損傷の厳密な区別はできない。従って修復不能な損傷の生化学的特徴付けが必要である。一方、修復不能な DSB-foci を持つ細胞は早期老化症状を呈することが明らかとなった。このことより、被曝組織では機能的な老化が促進される可能性が考えられた。これまでの成果をまとめた論文が *Journal of Cell Science* 誌に受理された。

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 0 Gy あるいは 1 Gy の X 線照射を行い、単一細胞に由来する T 細胞コロニーをそれぞれ約 30 個収集した。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 解析によりゲノム変化が認められた T 細胞コロニーについて、染色体解析ならびに変化部位の塩基配列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)

◆ Nakamura N, Hirai Y, Kodama Y: Gamma-ray and neutron dosimetry by EPR and AMS, using tooth enamel from atomic-bomb survivors: A mini review. *Radiation Protection Dosimetry* 2012 (January); 149(1):79–83. (RR 26-11)

© 2012 Oxford University Press (抄録は *Oxford University Press* の許諾を得て掲載した。)(「原爆線量調査」にも関連。)

原爆被爆者の歯エナメル質を使用した電子常磁性共鳴法 (EPR) および加速器質量分析法 (AMS) によるガンマ線および中性子線の線量推定に関するミニレビュー (中村 典、平井裕子、児玉喜明)

【抄録】 電子常磁性共鳴法 (EPR、または電子スピン共鳴法) を用いて、原爆ガンマ線被曝により歯エナメル質に残されたラジカルを測定した。EPR 法により推定した線量 (すなわち ^{60}Co によるガンマ線の線量当量) と、同じ被爆者の細胞遺伝学的データとの間には、全体的に良好な相関性が見られた。しかし EPR 法による推定線量または細胞遺伝学的に推定した線量を DS02 推定線量に対してプロットした場合には、相関はより広く散らばることが判明した。DS02 線量よりも EPR 線量が高い (または低い) 被爆者では、細胞遺伝学的反応についても高い (または低い) 反応性を示す傾向が見られたため、この見かけ上のバラツキは EPR 法または細胞遺伝学的方法に関係する測定誤差というよりも、主として DS02 個人線量の問題によると思われる。

一部のエナメル質標本を、加速器質量分析法を用いた $^{41}\text{Ca}/^{40}\text{Ca}$ 比測定による中性子被曝線量評価にも使用した。当該比に関する測定結果は、平均で DS02 を用いて算出した比率の約 85% (しかしシミュレーション結果の 95% 信頼限界内) であり、DS02 に基づく被爆者の中性子推定線量を支持するものである。

その他の雑誌発表論文

◆ 野田朝男、中村 典: 突然変異率の再考。放射線生物研究 2012 (March); 47(1):1–7.

印刷中の論文

✳ Kodama Y, Noda A, Booth C, Breault D, Suda T, Hendry J, Shinohara T, Rube C, Nishimura EK, Mitani H, Nakamura N, Niwa O: International workshop: Radiation effects on mutation in somatic and germline stem cells. *International Journal of Radiation Biology*.

細胞遺伝学調査 学会発表

❖ 中村 典、中野美満子、島田義也、児玉喜明。胎児被曝の場合にリンパ球では染色体異常が残存しない理由。第 18 回国際歯顎顔面放射線学会議、2011 年 5 月 25–29 日。広島

❖ 濱崎幹也、中野美満子、大瀧一夫、島田義也、西村まゆみ、吉田光明、中田章史、中村 典、児玉喜明。胎児放射線被曝により生じる染色体異常頻度は組織により異なる。第 14 回国際放射線研究会議、2011 年 8 月 28 日–9 月 1 日。ポーランド、ワルシャワ

❖ Shore RE、小笹晃太郎、陶山昭彦、藤原佐枝子、赤星正純、Cullings HM、児玉喜明、小平美江子、林 奉権、濱谷清裕。放射線影響研究所による原爆被爆者および被爆二世の健康調査に関する最新結果。長崎大学グローバル COE プログラム国際シンポジウム、2011 年 10 月 22 日。長崎 (「寿命調査」「成人健康調査」「免疫学的調査」「被爆者の子ども (F₁) の調査」にも関連。)

❖ 児玉喜明。原爆被爆者の染色体異常。第 62 回染色体学会、2011 年 11 月 11–13 日。平塚

❖ 野田朝男、末盛博文、平井裕子、児玉喜明、中村 典。In vivo 突然変異検出系作製の試み III。第 54 回日本放射線影響学会、2011 年 11 月 17–19 日。神戸

❖ 野田朝男、平井裕子、末盛博文、児玉喜明、中村 典。内因性 *HPRT* 遺伝子に生じたタンデム部分重複の復帰変異により GFP 陽性となるマウスの作製。第 40 回日本環境変異原学会、2011 年 11 月 21–23 日。東京

❖ 野田朝男、平井裕子、中村 典、児玉喜明。放射線被曝で生じる修復不能な DNA double strand breaks がヒト正常細胞の運命を決定する。第 50 回広島大学原爆放射線医学研究所国際シンポジウム、2012 年 2 月 20-21 日。広島

研究計画書 3-02、4-75 (基盤研究計画書) 被爆者の子ども (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)、Grant EJ (疫)、古川恭治 (統)、坂田律 (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 原爆被爆者の子どもの死亡調査

陶山昭彦 (長疫)、Grant EJ (疫)、古川恭治 (統)、坂田律 (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、死亡率およびがん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。

2007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、2005年までのがん罹患率追跡調査結果については、LSSがん罹患解析と同様にF₁コホートのがん罹患調査となる集団を推定して解析を開始する。

被爆者の子ども（F₁）の調査 学会発表

❖ 小笹晃太郎。原爆被爆者の疫学追跡調査。第70回日本公衆衛生学会総会、2011年10月19-21日。秋田（「寿命調査」「腫瘍登録および組織登録」にも関連。）

❖ Shore RE、小笹晃太郎、陶山昭彦、藤原佐枝子、赤星正純、Cullings HM、児玉喜明、小平美江子、林 奉権、濱谷清裕。放射線影響研究所による原爆被爆者および被爆二世の健康調査に関する最新結果。長崎大学グローバルCOEプログラム国際シンポジウム、2011年10月22日。長崎（「寿命調査」「成人健康調査」「免疫学的調査」「細胞遺伝学調査」にも関連。）

研究計画書7-11、2-09、1-09、5-08および6-10、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および5-11、9-88、2-86、29-60、A3-11、A5-10、A3-10、A12-08、A5-08
がんの特別調査

RP 7-11 成人健康調査対象者における新鮮甲状腺標本の保存（RP 2-86の補遺）

今泉美彩（長臨）、大石和佳（臨）、世羅至子（長臨）、飛田あゆみ（長臨）、山田美智子（臨）、濱谷清裕（放）、陶山昭彦（長疫）、小笹晃太郎（疫）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）

甲状腺がんは放射線の影響を最も受けるがんの一つであり、被爆者では被曝線量の増加に従い甲状腺がんが増加している。近年、甲状腺がんに関する遺伝子研究はRET/PTC再配列、BRAF変異を中心に飛躍的に進歩しているものの、甲状腺がんの発症機序およびその発症機序に対する放射線の影響については、いまだ十分に解明されているとは言えない。将来被爆者における甲状腺がん発症の分子学的メカニズムを解明するためには、甲状腺腫瘍標本の収集・保存が必要不可欠である。現在放影研臨床研究部の健診において甲状腺超音波検査が導入され、多くの甲状腺腫瘍が発見されるようになった。今後は、被曝線量や良悪性にかかわらず、できるだけ多くの甲状腺腫瘍標本を収集していくことが、甲状腺がん発症機序、ひいては放射線発がんの機序を解明することに寄与すると考えられる。

これまで放影研では、研究計画書（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」に基づき、将来の分子生物学的研究のために、被爆者および対照群として非被爆者の新鮮甲状腺がん組織を収集し、凍結保存してきた。本計画書はRP 2-86の補遺であり、本研究では将来の遺伝子解析を含む研究のため、成人健康調査（AHS）対象者における甲状腺腫瘍症例の甲状腺新鮮摘出標本を保存することとする。

RP 2-09 原爆被爆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、小笹晃太郎（疫）

原爆被爆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。

治療対象となった主要な疾患（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、解析が行われている。

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）、小笹晃太郎（疫）、柘植雅貴、茶山一彰

目的 本研究は、放射線被曝による慢性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仮説に基づく。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調べることを目的とする。

背景と意義 本研究計画書（RP）は RP 1-04 の補遺である。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 感染と肥満度指数（BMI）の増加との間に HCC リスクに対する相乗的交互作用があった。

研究方法 RP 1-04 に基づくコホート内症例対照研究の対

象者の HCC 診断前の保存血清を用いて、HCC への進展促進に寄与する重要な因子と考えられている慢性炎症およびインスリン抵抗性に関連した血中のサイトカインレベルを測定し、それらサイトカインの HCC リスクへの寄与について調べる。

進捗状況 対照について各マーカーを 3 分位に層別化し、HBV と HCV 感染、生活習慣関連因子、放射線量などの交絡因子を調整後、サイトカインレベルと HCC リスクとの関連を調べた。

結果と結論 IL-6 レベルの上昇が有意に HCC リスクと関連していた（P for trend = 0.019）。これらの傾向は、交絡因子を調整しない解析でもほとんど変わらなかった。これらの結果は、IL-6 レベルが HBV と HCV 感染、生活習慣関連因子、放射線被曝と独立して HCC リスクの増加に関連することを示唆している。

RP 5-08 原爆被曝者における乳がん発生率、1950–2005 年

RP 6-10 原爆被曝者の乳がんの intrinsic subtypes に関する研究 (RP 5-08 の補遺)

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）、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 集団で可能性のある 2,116 例から 1,732 例が病理組織学的検討の対象例となり、標本の収集と病理医によるレビューが開始された。適用可能な症例に対しては、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）に関する検討を行う（RP 6-10）。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、高線量被曝者における乳がん症例の組織学的特徴を低線量被曝者および非被曝者と比較しながら要約する。現在、約 800 例の病理組織学的検討が終了し、免疫化学染色法の準備が行われている。

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、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。症例であることが疑われた 4,318 例のうち 160 例が病理医により組織学的検討が必要と判断され、そのうち 127 例について病理試料が収集され、最終的に 88 例が軟部・骨悪性腫瘍と確定診断された。現在、病理学的な病像の検討および放射線リスクの評価が行われている。

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、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ると考えられる。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ると考えられ、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。従って本研究では、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。がん登録などの資料より、子宮体がんの可能性のある約 1,600 例の症例記録を検証して、約 400 例を病理組織レビューの必要ありと判断し、資料収集の準備を行っている。

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）、Cullings HM（統）、大石和佳（臨）、林奉権（放）、田原榮一、赤星正純（長臨）

目的 原爆被爆者に見られる放射線被曝に依存する胃がん発生と *H. pylori* 感染による組織の持続的炎症の関連性について調べることを目的とする。

背景と意義 胃がんの発生には、三つの因子、環境因子（食事、喫煙）、宿主因子（年齢、*H. pylori*）と遺伝的要因が影響する。胃がん発生における放射線被曝とこれらの危険因子の相互作用を検討する。

研究方法 原爆被爆者の縦断的コホートにおいて、診断前の保存血清を用いてコホート内症例対照調査を行った。約 300 の胃がん症例と、1 症例に対して年齢、性、都市、血清保存の時期と種類、被曝線量に関してカウンターマッチングした 3 対照をコホートメンバーから選んだ。

進捗状況 ドイツの Gerhard 教授との共同研究により、我々が使用したものより典型的に *H. pylori* 感染を同定することが可能な免疫プロット法を用いて細菌性抗原を調べるための新たな研究計画書を準備中である。

結果と結論 *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った。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、びまん性胃癌では相対リスクが高く、腸型胃癌ではリスクはずっと低かった（鈴木ら、*Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2007; 16:1224-8）。*LTA 252* 遺伝子型は日本における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因子であった（鈴木ら、*Helicobacter* 2009; 14:571-

9)。放射線リスクは、びまん性非噴門部胃癌の発症において、慢性胃炎を持たない人のみに有意であった。

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）、赤星正純（長臨）、小笹晃太郎（疫）、茶山一彰

目的 原爆被爆者において、放射線被曝と肝細胞癌（HCC）リスクとの関連について肝炎ウイルス感染を考慮して調べることが目的とする。

背景と意義 原爆被爆者で放射線量に伴う肝がんの増加が死亡調査や腫瘍登録に基づき報告されてきたが、肝炎ウイルス感染が考慮されていなかった。また、放影研における以前の研究は、相互作用が存在する可能性を示唆している（すなわち、肝硬変を伴わないHCCにおいて放射線被曝と慢性C型肝炎ウイルス〔HCV〕感染における高相乗的相互作用を報告している）。これらの問題は、日本人集団とHCV感染が一般的でない欧米人集団とのHCCリスクの大きさや放射線リスクの違いを説明することに役立つかもしれないという理由から特に重要である。

研究方法 対象は、HCC症例224人と、性、年齢、都市、血清保存の時期および方法を合致させ、放射線被曝についてはカウンターマッチングを行って選んだ対照644人である。

進捗状況 放射線と肝炎ウイルス感染に対するHCCリスクについての論文が出版された。

結果と結論 飲酒、喫煙、肥満度指数（BMI）を調整したHCCの放射線被曝1 Gyにおける相対リスク（95%信頼区間）は1.67（1.22–2.35）であったが、HBVとHCV感染の相対リスクはそれぞれ、63（20–241）と83（36–231）であった。これらの推定値は放射線とウイルスの影響を同時に当てはめてもほとんど変わらなかった。飲酒、喫煙、BMIを調整した非B非C型HCCの1 Gyにおける相対リスク（95%信頼区間）は2.74（1.26–7.04）であった。これらの結果は、放射線被曝が独立してHCCリスクの増加と関連していること、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、喫煙、BMIによる明らかな交絡影響のない非B非C型HCCの有意なリスク因子であることを示した（大石ら、*Hepatology* 2011; 53:1237–45）。

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

大石和佳（臨）、鍊石和男、Grant EJ（疫）、Cologne JB

（統）、Sharp GB、江口英孝、中地 敬、中島栄二（統）、和泉志津恵、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）、Key TJ、Stevens RG、Berrington A

目的 乳がんおよび子宮内膜がんの発症において、ホルモン状態、酸化ストレスおよび植物性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。

背景と意義 乳がんの様々なリスク因子が知られているが、それらの因子がどの程度、直接的にあるいは間接的に放射線誘発がんに関与しているか不明である。放射線とその他の因子の共同効果を評価することは、放射線による乳がんおよび子宮内膜がんの病因のメカニズムの解明に役立つかもしれない。

研究方法 乳がん診断30年前までに収集された血液試料を有する乳がん243症例と年齢を合致させ放射線量に基づくカウンターマッチングにより選出した対照者486例における血清の測定が2007–2008年に行われた。統計学的解析と論文の準備が進行中である。

進捗状況 放射線被曝とホルモンあるいはフェリチンレベルに関連した乳がんリスクについての二つの論文が出版された。ホルモンレベルを調整した乳がんに対する放射線リスクの論文を準備中である。国際乳がんコンソーシアムと共有するためのデータが準備されているところである。

結果と結論 がんのない閉経後の女性で、エストラジオールとテストステロンの血清レベルが放射線量と共に増加していた（Grantら、*Radiation Research* 2011; 176:678–87）。放射線で非調整および調整したフェリチン1 log単位の増加に対する乳がんの相対リスク（95%信頼区間）はそれぞれ1.4（1.1–1.8）と1.3（1.0–1.7）であった。閉経後の乳がんリスクにおけるフェリチンと放射線の共同効果作用は、評価できなかった（Stevensら、*Cancer Science* 2011; 102:2236–40）。

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、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。LSS 集団で 1958–1996 年に発症し、特別がん調査の指針 (RP 9-88) に従って同定された皮膚がん症例は合計 700 例で、そのうち 336 例が第一原発皮膚がん症例であり、その内訳は、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) であった。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 (ERR/Gy = 2.1、95%信頼区間 [CI] = 1.2–3.5、P < 0.01)。赤池情報量基準 (AIC) による最も適合度の高い線量反応モデルは直線閾値モデルであり、その線量閾値は 0.63 Gy (95% CI = 0.34–0.89) と推定された。このモデルでの ERR/Gy は 2.0 であった (95% CI = 0.69–4.3)。このモデルでは、1 Gy での推定 ERR は 0.74 であった (95% CI = 0.26–1.6)。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、0.63 Gy と推定された。論文が作成中であり、2012 年に投稿される予定である。

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)、小笹晃太郎 (疫)

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) の免疫学的研究の進歩により、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、それに基づく WHO 分類法が導入された (2001 年)。

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。症例収集手順は特別がん調査の指針 (RP 9-88) に基づき、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)、ホジキンリンパ腫、およびその他に分類する。B-ML のサブタイプのコード化も行う。国際リンパ腫疫学協会 (Inter-Lymph) 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。

病理組織学的検討により、476 例の悪性リンパ腫例が確

認された。内訳は、B 細胞由来の 306 症例 (瀰漫性大細胞型 B 細胞リンパ腫 140 例)、T 細胞由来の 130 症例、ホジキンリンパ腫 13 症例であった。現在、個人線量別の症例の特徴の検討や、放射線リスク評価が行われ、論文が作成されている。

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、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 は被爆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 推定値には被爆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交互作用、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、1958 年から 1999 年までの寿命調査 (LSS) 集団における肺がん罹患例について、特別がん調査の指針 (RP 9-88) に基づいて組織型の確定診断を行うとともに、1965–1991 年に行われた LSS および AHS での質問票調査により喫煙習慣を調査して、肺がんおよびその組織型別の放射線リスクと、そのリスクに対する喫煙の影響を明らかにする。

研究対象期間に同定された 1,803 例の第一原発肺がんについて喫煙と放射線のリスクに正の交互作用が見られたので (古川ら、*Radiation Research* 2010; 174:72–82)、各組織型に関する放射線リスクと喫煙との交互作用に関する解析も行われ、その結果が *Radiation Research* 誌に受理された。すなわち、喫煙と放射線被曝のいずれによっても、肺がんの主な組織型すべてでリスクが有意に増加した。喫煙に関連した過剰相対リスクは、小細胞癌および扁平上皮癌に対するリスクが腺癌に対するリスクよりも有意に高かった。1 Gy 当たりの男女平均の放射線過剰相対リスク (被曝時年齢 30 歳の 70 歳時の非喫煙者の場合) の推定値は、小細胞癌で 1.49 (95%信頼区間: 0.1–4.6)、腺癌で 0.75 (0.3–1.3)、扁平上皮癌で 0.27 (0–1.5) であった。喫煙の程度

によって放射線影響が変化するモデルにおいては、喫煙と放射線の同時効果は異なる組織型でも類似したパターンを示し、放射線に関連した過剰相対リスクは、重度喫煙者よりも中度喫煙者の方が大きくなる傾向にあった。

RP 2-92 放影研寿命調査拡大集団における卵巣腫瘍発生率の研究、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）

卵巣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、原爆被爆者の卵巣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巣腫瘍発生の関係を検討し定量化することである。今回の研究では、前回の一連の卵巣腫瘍研究を7年間延長する。合計601例の卵巣腫瘍（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巣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。

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

RP 5-11 「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」の研究期間延長（2005年まで）とレビュー方法の変更について（RP 6-91の補遺）

徳岡昭治、林 雄三、津田暢夫、徳永正義、米原修治、伊東正博、関根一郎、馬淵清彦、古川恭治（統）、今泉美彩（長臨）、小笹晃太郎（疫）、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、LSS集団で1958年から1995年までの期

間については特別がん調査の指針（RP 9-88）に従って良性および悪性の腫瘍例の病理学的確認を行い、2005年までの延長期間については、地域がん登録および組織登録症例（悪性腫瘍のみ）の病理学的確認を行う。1995年まででは1,074例の甲状腺腫瘍例を確認し、そのうちの1,036例（96%）について組織学的検証を行い、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。2005年までの延長期間では、160例の甲状腺がんが抽出され、そのうち136例について病理学的確定診断が行われた。

1958年から2005年までの追跡期間に、研究対象者において第一原発甲状腺がんを371症例（直径10mm未満の微小癌を除く）特定した。線形線量反応モデルを用いて、甲状腺がんに対する1Gyでの放射線被曝の過剰相対リスク（10歳時での急性被曝後の60歳時のリスク）は1.28（95%信頼区間：0.59, 2.70）と推定された。リスクは、被曝時年齢と共に急速に減少し、20歳時以降に被曝した人に対しては、甲状腺がん罹患率の上昇はほとんど見られなかった。被曝時年齢20歳未満の人の甲状腺がんの約36%が、放射線被曝に起因すると推定された。過剰リスクの大きさは到達年齢の上昇および被曝後時間の経過と共に減少したが、幼少期での被曝に関連した甲状腺がんの過剰リスクは、被曝後50年以上を経てもなお存在すると見られる。本結果は学術誌に投稿された。

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）、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 およ

よび5-11)、乳がん (RP 5-08 および6-10)、卵巣がん (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)。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)、多賀正尊 (放)、今井一枝 (放)、中地 敬、楠 洋一郎 (放)

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して、これまで収集を行ってきた。しかしながら、本研究計画書はかなり古いものである。従って、臨床研究部により作成された本研究計画書の補遺が承認されたので、甲状腺がん組織試料の収集は、今後その補遺の研究計画書 (RP 7-11) に基づいて臨床研究部が行う。なお本研究計画書は本年度をもって終了した。

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。

長崎において行われた骨髄異形成症候群 (MDS) のリスク推定では、MDS リスクは有意な線形の線量反応を示し、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 (岩永ら、*Journal of Clinical Oncology* 2011; 29:428–34)。

また、統計部と共同で、1950–2001年までの全データを用いた包括的な解析が行われ、論文は学術誌に投稿された。慢性リンパ性白血病と成人T細胞白血病を除く白血病では非線形の線量反応関係を示し、被爆後の期間および被爆時年齢によりリスクは大きく異なった。非ホジキンリンパ腫では男女で放射線の影響が異なり、ホジキンリンパ腫および多

発性骨髄腫では放射線リスクを示す根拠は見られなかった。

RP-A3-11 アジア人コホート研究コンソーシアムへの参画提案。プロジェクト2：BMIと全死亡率 (第2段階)、プロジェクト3：アジア人コホートにおける肥満度 (BMI) と中頻度および低頻度のがんのリスク、プロジェクト4：アジア人における食習慣と死亡率

Grant EJ (疫)、小笹晃太郎 (疫)、陶山昭彦 (長疫)、藤原佐枝子 (臨)、赤星正純 (長臨)、Shore RE (理)

放影研は RP-A3-10 に基づきアジア人コホート研究コンソーシアム (ACC) との共同研究を開始した。生活習慣と小腸がんに関する最初のプロジェクトにおける解析が本格化し、2011年には論文が予定されている。ACCは3件の新規プロジェクトを承認し、放影研に参加を依頼している。前回のRPに、追加のACCプロジェクトへの参加には放影研の明確な承認が必要であると明記してある。この条件に従い、本研究提案で科学的価値の高いACCプロジェクト3件の承認を求める。これらのプロジェクトから得られる結論は科学界および世界中のアジア人の利に資すると思われる。

RP-A5-10 コホート内症例対照調査における放射線と中間リスク因子の同時効果に関する評価方法

Cologne JB (統)、古川恭治 (統)、Langholz B、和泉志津恵、藤井良宜、Hsu WL (統)、Grant EJ (疫)、Kopecky KJ、大石和佳 (臨)、鎌石和男、藤原佐枝子 (臨)、中地敬、Cullings HM (統)

目的 カウンターマッチング法 (曝露に基づく対照群抽出) を用いたコホート内症例対照研究データについて、媒介 (中間変数または媒介変数の影響) を含む複合的な因果モデルを解析する方法を開発・評価する。

背景 放射線リスクを解析し、リスク推定値を原爆被爆者以外の集団に適用するには、放射線以外のリスク因子を考慮する必要がある。これらの因子の一部は放射線に関連するいわゆる中間リスク因子または媒介因子であり、特殊な解析方法を必要とする。構造方程式モデルなど、コホート・データについて中間リスク因子をモデル化する方法を、コホート内症例対照調査のデータに直接適用することはできない。パス解析など、より従来型の方法を適用することは可能だが、有効なリスク推定値は得られない。

デザインと方法 パス解析、回帰代替による方法、完全尤度法など、幾つかの方法を試みる。これらの方法を開発し実施に成功した後、結果を比較し、シミュレーションにより統計的効率について評価する。評価の第一段階としてこ

これらの方法と、コホート内症例対照サンプリング・デザインを考慮しない、コホート・データについて複合的な因果モデルを解析する標準的方法を比較する。

対象者とデータ 本研究では、既存の放影研研究計画書 (RP) で既に定義されている人を対象とする。今回の研究提案による新たなデータ収集は行わない。個人情報保護の観点から、データ共有に関する放影研の手続き (保管データを使用する共同研究) およびデータ・マスキングに関する手続きを遵守するものとする。

スケジュールと期待される論文 本研究は約2年を要する見込みである。初年度は、コホート・データを用いた方法の開発・比較を行う。2年目は、尤度法に焦点を当て、コホート内症例対照データを用いた方法を比較する。初年度には、成人健康調査 (AHS) における肝がんのコホート研究の解析を完了するとともに、方法論に関する論文を少なくとも1件発表する。2年目には少なくとも、方法論に関する論文1件、方法論の比較に関する応用論文1件、およびAHSの乳がんと肝がんに関するコホート内症例対照調査における放射線と中間リスク因子の同時効果の解析に基づく論文2件を発表する。

RP-A3-10 アジア人コホート研究コンソーシアムへの参画提案。プロジェクト1: 喫煙・飲酒・肥満度とまれながんのリスク

Grant EJ (疫)、小笹晃太郎 (疫)、陶山昭彦 (長疫)、藤原佐枝子 (臨)、赤星正純 (長臨)、Shore RE (理)

本提案は、アジア人コホート研究コンソーシアム (ACC) に放影研が参画するための構想を要約する。更に、最初のACCとの共同プロジェクトに関する提案を述べる。

ACCはアジアおよび米国の研究者が2008年に設定した共同コホートである。ACCは、特に環境曝露と疾患発生の関係を高い統計検出力で調査するために、多くの機関のアジア人コホートを統合している。放影研は世界で最も大きく最も長期的なコホート調査の一つを実施しているため、放影研のデータはACCにとって貴重となるであろう。また放影研は、統合コホートの高い統計検出力を用いたACC研究プロジェクトの提案もできるようになる。

放影研は、がん罹患率データとAHS・LSS質問票により収集された生活習慣に関する情報を現行プロジェクトのために提供する。追加プロジェクトを実施するためには当初のRPの補遺を作成する必要があり、追加データ (特定の疾患による死亡など) も必要となるかもしれない。ACCに送られるデータは個人データであり、プライバシー保護のために適切な形で匿名化する。電離放射線への曝露による

結果の偏りを避けるため、データは被曝カーマ線量が100 mGy未満の対象者に限定する。提供データはACCデータ調整センターに送られ、書面による要請に応じてセンターの統計学者が解析する。他の研究者による解析のためにデータが提供されることはなく、放影研による明確な許可がなければ放影研データを用いたプロジェクトは実施されない。放影研の代表者は1年に2回ACCの会議に出席することが期待される。

「喫煙・飲酒・肥満度とまれながんのリスク」と題する提案プロジェクトに放影研が参画するようACCから申し入れがあり、その資料提供のために本RPが作成された。当該プロジェクトの解析は終了し、論文は*Annals of Oncology*に受理された。

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)、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ず、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。データが米国国立がん研究所に送られ、統合データ解析が行われている。この共同研究の第一段階である小児がんに対する放射線治

療後の甲状腺がんの解析が終了し、現在、放影研データを含んだ次の段階の解析のデータセットを調整中である。

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、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 2012 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）

◆ Grant EJ, Neriishi K, Cologne JB, Eguchi H, Hayashi T, Geyer SM, Izumi S, Nishi N, Land CE, Stevens RG, Sharp GB, Nakachi K: Associations of ionizing radiation and breast cancer-related serum hormone and growth factor levels in cancer-free female A-bomb survivors. *Radiation Research* 2011 (June); 176(5):678–87. (RR 6-10)

© 2011 by Radiation Research Society

がんの既往のない女性被爆者における乳がんに関連する血清ホルモン・成長因子のレベルと電離放射線の関係（Grant EJ、鎌石和男、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）

【抄録】CT などの放射線診断手法が広く用いられるようになり、世界的に女性の電離放射線への被曝レベルが増加している。電離放射線被曝およびエストロジオールなどの性ホルモンの上昇は、乳がんのリスク因子として確立されているが、がんの既往のない女性における血清ホルモン値に対する全身放射線被曝の影響は分かっていない。本調査においては、放射線に関連する乳がんリスクを仲介する可能性のある血清ホルモンや他のマーカーのレベルと電離放射線被曝とが関連するかどうかを調べた。がんの既往がなく、過去の被曝線量が広範囲にわたり、2 年に一度の健診を受けている女性の血清試料を測定した（人数 = 412、年齢 = 26–79 歳）。これらの女性は、別の症例対照研究のために原爆被爆者集団から対照者として選ばれた。測定した血清レベルは、総エストロジオール、生物学的活性を有するエストロジオール、テストステロン、プロゲステロン、プロラクチン、インスリン様成長因子 1（IGF1）、インスリン様成長因子結合蛋白質 3（IGFBP-3）、フェリチンなどである。一般化推定方程式を当てはめた反復測定回帰モデルを用いて関連を評価した。総エストロジオールと生物学的活性を有するエストロジオールの幾何平均血清レベルは、閉経後の女性の試料では線量 1 Gy で増加したが（それぞれ、17%_{1Gy}、95% 信頼区間 [CI] : 1%–36% と、21%_{1Gy}、95% CI : 4%–40%）、閉経前の女性から収集された試料では減少した（それぞれ -11%_{1Gy}、95% CI : -20%–1% と、-12%_{1Gy}、95% CI : -20%–2%）。閉経状況による交互作用は有意であった（それぞれ $P = 0.003$ と $P < 0.001$ ）。閉経後の試料では、テストステロン値が線量と共に増加した（30.0%_{1Gy}、95% CI : 13%–49%）が、閉経前の試料では境界域の減少を示し（-10%_{1Gy}、95% CI : -19%–0%）、閉経状況による交互作用は有意であった（ $P < 0.001$ ）。血清 IGF1 値は放射線量と共に線形に増加し（11%_{1Gy}、95% CI : 2%–18%）、閉経状況による有意な交互作用があった（ $P = 0.014$ ）。エストロジオール、生物学的活性を有するエストロジオール、テストステロンおよび IGF1 の血清レベルにおける放射線に関連した変化は、採血時の閉経状況により修飾された。プロゲステロン、プロラクチン、IGFBP-3 およびフェリチンの血清レベルには放射線との関連は見られなかった。

◆ Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, Tsuge M, Chayama K: Impact of radiation and hepatitis virus infection on risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011 (April); 53(4):1237–45. (RR 7-10)

© 2011 by the American Association for the Study of Liver Diseases

肝細胞癌リスクにおける放射線と肝炎ウイルス感染の影響（大石和佳、藤原佐枝子、Cologne JB、鈴木 元、赤星正純、西信雄、柘植雅貴、茶山一彰）

【抄録】 原爆被爆者やマヤック核施設作業者のコホート研究で、放射線に関連した肝臓がんリスクの増加が見られているが、B型肝炎ウイルス（HBV）とC型肝炎ウイルス（HCV）感染が厳密に考慮されていなかった。そこで我々は、原爆被爆者コホートにおいて1970–2002年に359例の肝細胞癌（HCC）症例を同定し、放射線量による累積HCC発生率を評価した。放射線被曝と肝炎ウイルス感染のHCCリスクへの寄与を調べるために、原爆被爆者の長期コホートにおいて、HCC診断前の保存血清を用いてコホート内症例対照研究を行った。この研究では、224のHCC症例とその症例に性、年齢、都市、血清保存の時期と方法を一致させ、放射線量に基づくカウンターマッチング法によって選択した644の対照例を対象とした。追跡期間および年齢別の累積HCC発生率は、いずれも放射線量と共に有意に増加した。飲酒量、肥満度指数（BMI）、喫煙習慣を調整した放射線量1 GyにおけるHCCの相対リスクは、1.67（95%信頼区間：1.22–2.35）であり、同様に調整したHBVあるいはHCV感染のみにおける相対リスクはそれぞれ63（20–241）と83（36–231）であった。これらの推定値は、放射線と肝炎ウイルス感染と一緒に適合させても、ほとんど変わらなかった。放射線量1 Gyにおける非B非C型HCCの相対リスクは、飲酒量、BMI、喫煙習慣を未調整の場合1.90（1.02–3.92）で、調整した場合2.74（1.26–7.04）であった。**結論** これらの結果は、放射線被曝とHBVおよびHCV感染が独立してHCCリスクの増加に関連することを示している。特に、放射線被曝は、飲酒量、BMI、喫煙習慣と明らかに交絡しない、非B非C型HCCの有意なリスク要因であった。

◆ Stevens RG, Cologne JB, Nakachi K, Grant EJ, Neriishi K: Body iron stores and breast cancer risk in female atomic bomb survivors. *Cancer Science* 2011 (December); 102(12):2236–40. (RR 5-11)

© 2011 Japanese Cancer Association（抄録は *John Wiley & Sons Ltd.* の許諾を得て掲載した。）

原爆被爆者女性における体内鉄と乳がんリスク（Stevens RG, Cologne JB, 中地 敬, Grant EJ, 鎌石和男）

【抄録】 鉄は酸素供与体であり、体内鉄の上昇はがんのリスクを増加させるかもしれない。疫学的エビデンスは混然としているものの、この可能性はおおむね支持されている。加

えて同じく酸化能のため、体内鉄のレベルは放射線感受性を変化させるかもしれない。本研究では、日本の原爆被爆者における乳がんのコホート内症例対照研究を行った。成人健康調査集団から得られた保存血清標本のフェリチンを測定し、フェリチンと放射線量の乳がんリスクに対する統計解析を行った。血清フェリチンは、健康な人における体内鉄レベルの最良の指標である。症例107人と対照212人が解析可能であった。乳がんの相対リスクは、フェリチン1対数単位増加につき1.4（95%信頼区間1.1–1.8）であった。これは対照の四分位の高値と低値（それぞれ58および13.2 ng/mL）を比較した相対リスク1.64と読み替えることができる。これらの結果は、体内貯蔵鉄の上昇が乳がんリスクを増加させるという仮説を支持するものである。しかし、体内鉄が放射線誘発の乳がんリスクを変化させるか否かの疑問については結論は出なかった。

Reproduced from *Cancer Science* 2011; 102(12):2236–40 (Stevens RG, Cologne JB, Nakachi K, Grant EJ, Neriishi K: Body iron stores and breast cancer risk in female atomic bomb survivors) with permission of the publisher (John Wiley & Sons Ltd.). ©2011 Japanese Cancer Association

その他の雑誌発表論文

- ◆ Kodama K, Ozasa K, Okubo T: Radiation and cancer risk in atomic-bomb survivors. *Journal of Radiological Protection* 2012 (March); 32(1):N51–4. (Special section: Selected articles from Proceedings of the International Expert Symposium in Fukushima: Radiation and Health Risks, 11–12 September 2011)（「寿命調査」「腫瘍登録および組織登録」にも関連。）
- ◆ 大石和佳、藤原佐枝子、Cologne JB、茶山一彰：非B非C型肝炎リスクにおける放射線被曝と生活習慣の影響。消化器内科 2011 (October); 53(4):453–8.

印刷中の論文

- ⌘ Cologne JB: Commentary on “Development of a prediction model for 10-year risk of hepatocellular carcinoma: The Japan Public Health Center-based Prospective Study Cohort II” by Michikawa et al. *Preventive Medicine*.
- ⌘ Kodama K, Ozasa K, Katayama H, Shore RE, Okubo T: Radiation effects on cancer risks in the Life Span Study cohort. *Radiation Protection Dosimetry*.

がんの特別調査 学会発表

- ❖ 大石和佳、藤原佐枝子、Cologne JB、赤星正純、柘植雅貴、茶山一彰。非B非C型肝炎細胞癌のリスク因子：コホー

ト内症例対照研究。第 47 回日本肝臓学会総会、2011 年 6 月 2-3 日。東京

❖ Cologne JB、Langholz BM、今井一枝、三角宗近、吉田健吾、林 奉権、中地 敬。放影研の「がん発症と免疫関連遺伝子との関係」研究プロジェクトにおけるケース・コホート・データの多相解析。2011 年度日本計量生物学会年会、2011 年 6 月 2-3 日。大阪

❖ Stevens RG、Cologne JB、中地 敬、Grant EJ、鎌石和男、陶山昭彦、小笹晃太郎、赤星正純、藤原 篤。女性原爆被爆者における体内貯蔵鉄と乳がんリスク。がん予防大会 2011 京都、2011 年 6 月 20-21 日。京都

❖ 古川恭治。放射線、喫煙と肺がん：寿命調査集団での疫学調査結果。宇宙および地球上の放射線に起因する肺がんリスクに関する NASA-NCI 合同ワークショップ、2011 年 6 月 27-28 日。米国メリーランド州ベセスダ

❖ Hsu WL、Prentice RL、早田みどり、小笹晃太郎。原爆被爆者における白血病罹患率 (1950-2001 年)。第 14 回国際放射線研究会議、2011 年 8 月 28 日-9 月 1 日。ポーランド、ワルシャワ

❖ 古川恭治、船本幸代。不完全な時間依存変数に対する Multiple Imputation：原爆被爆者における喫煙歴と肺がん罹患率解析への応用。第 22 回日本疫学会総会、2012 年 1 月 26-28 日。東京

❖ 杉山裕美、三角宗近、徳岡昭治、Grant EJ、坂田 律、清水由紀子、小笹晃太郎。広島・長崎の原爆被爆者集団における皮膚がん罹患率、1958-1996 年。第 22 回日本疫学会総会、2012 年 1 月 26-28 日。東京

❖ Grant EJ、Cologne JB、Sharp GB、中島栄二、中地 敬、鎌石和男。原爆被爆者における血清ホルモンレベル補正後の乳がんの放射線リスク。国際シンポジウム：自然放射線被曝と低線量放射線の疫学研究、2012 年 2 月 29 日-3 月 3 日。弘前

研究計画書 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 7-11、5-11、6-10、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、A3-11、A5-10、A3-10、A12-08、および A5-08 もある（「がんの特別調査」参照）。

RP 18-61 広島と長崎における腫瘍・組織登録調査

早田みどり（長疫）、小笹晃太郎（疫）、杉山裕美（疫）、Grant EJ（疫）、陶山昭彦（長疫）、笠置文善、清水由紀子（疫）、片山博昭（情）、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。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おり、精度の高い罹患データが得られている。また、腫瘍組織試料の収集および保存を目的とする組織登録が、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（現在は長崎県医師会により、県南部で実施されている）。悪性および良性の各種瘍について、病理報告書と共に病理標本が収集される。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。1984 年には長崎県が長崎市の地域がん登録を引き継ぎ、2002 年には広島県が地域がん登録事業を発足させ、それぞれの県域における活動を行っている。2005 年には広島市が市域における採録による地域がん登録事業の実施主体となった。なお、広島県市の両がん登録は、資料の相互利用規定によりデータベースは統合された。これらの登録情報は各登録の許可を得て、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、放影研のがん罹患調査のデータ資料となっている。

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 2010 年までほぼ完了している。医療機関での採録は広島では 2009 年まで、長崎では 2009 年までほぼ完了している。ただし、広島市では院内がん登録の普及により主要病院での採録は 2005 年までの症例で休止した。組織登録に関しては、両県とも 2008 年まで収集・登録が完了して

いる。腫瘍および組織登録情報と放影研調査対象者とのリンクは2005年まで完了している。

組織登録により質・量ともに補完された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」(出版物およびホームページ) に、精度基準を満たす登録として定期的に掲載され、本年は、2003-07年のデータが最新の第10版に提供された。また、1990-2007年の小児がんに関するデータが「国際小児がん罹患、第3巻」に提供された。また、日本の国立がんセンターの集計する「日本のがん罹患モニター」にも毎年、データを提供している。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。

腫瘍登録および組織登録 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Samartzis D, Nishi N, Hayashi M, Cologne JB, Cullings HM, Kodama K, Miles EF, Funamoto S, Suyama A, Soda M, Kasagi F: Exposure to ionizing radiation and development of bone sarcoma: New insights based on atomic-bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2011 (June); 93:1-8. (RR 9-08) (抄録は「寿命調査」発表論文を参照。)

その他の雑誌発表論文

◆ Kodama K, Ozasa K, Okubo T: Radiation and cancer risk in atomic-bomb survivors. *Journal of Radiological Protection* 2012 (March); 32(1):N51-4. (Special section: Selected articles from Proceedings of the International Expert Symposium in Fukushima: Radiation and Health Risks, 11-12 September 2011) (「寿命調査」「がんの特別調査」にも関連。)

印刷中の論文

⌘ Kodama K, Ozasa K, Katayama H, Shore RE, Okubo T: Radiation effects on cancer risks in the Life Span Study cohort. *Radiation Protection Dosimetry*.

⌘ Samartzis D, Nishi N, Cologne JB, Hayashi M, Kodama K, Miles EF, Funamoto S, Suyama A, Soda M, Kasagi F: Ionizing radiation exposure and the development of soft tissue sarcomas in atomic-bomb survivors. *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. (「寿命調査」にも関連。)

腫瘍登録および組織登録 学会発表

❖ 早田みどり。臨床疫学・がん登録専門医からみた二次予防(検診)の可能性。第20回日本腎泌尿器疾患予防医学研究会、2011年7月7-8日。前橋

❖ 杉山裕美、小笹晃太郎、津村裕昭、有田健一、安井 弥、梶原博毅。地域がん登録における収集方法の違いによる完全性と項目内用への影響。第20回地域がん登録全国協議会学術集会、2011年9月14-15日。千葉

❖ 小笹晃太郎。原爆被爆者の疫学追跡調査。第70回日本公衆衛生学会総会、2011年10月19-21日。秋田(「寿命調査」「被爆者の子ども(F₁)の調査」にも関連。)

❖ 永吉明子、吉田匡良、稲田幸弘、葉山さゆり、山川さゆみ、山田豊信、早田みどり、陶山昭彦。住民票照会による生存確認調査。第49回長崎県総合公衆衛生研究会、2012年3月2日。長崎

研究計画書 3-04、1-92、10-86、18-59、A5-11、
A4-10
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。23 人の
長崎被爆者から提供された 29 本の歯を用いて ESR 法で線
量を推定した。同じ人の ESR 推定線量と DS02 線量の関係
は、1 名を除いて、おおむね良好だった。この 1 名は、工
場内被爆者で、ESR 線量は DS02 線量の約半分であった。
測定数が少ないので、DS02 線量の偏りの傾向を評価する
ことはできなかった。

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。今年度
は、5 本の大白歯の ESR 線量を推定した。これまでに、194
人の広島 AHS 対象者から提供された 249 本の大白歯の ESR
線量を推定した。そのうちの 112 人については、染色体異
常頻度が調べられている。ESR 線量と DS02、染色体線量
を比較する予定である。

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 AHS 対象者から、2004 年 11 月に長崎の AHS
対象者から歯の収集を開始した。2011 年 3 月までに、広島
の AHS 対象者からは 1,550 本、長崎の AHS 対象者からは
58 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	324 (19)*	16 (1)
1-30	382 (16)	2 (2)
31-100	317 (0)	5 (0)
101 以上	270 (0)	14 (0)
不 明	257 (10)	21 (5)
	合計 1,550 (45)	合計 58 (8)

* 括弧内の数は 2011 年 4 月から 2012 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、広島・長崎の原爆投下前の航空写真を幾何補正したモ
ザイク画像上に遮蔽歴のある被爆者の近隣図を示すことに
より当該被爆者の推定地図座標を更に正確にするという作
業を完了させ、統計部では新たな被曝位置について標高や
地形による遮蔽のデータを提供するためにデジタル地形標
高データを使用し、一連の改定線量の計算を終えるための
作業を開始した。

残留放射能からの線量に関しては、Cullings 統計部長が、
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
者 (特定の日) の中でも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について
引き続き取り組んでいる。Cullings 部長はこれに関連する
発表を米国カリフォルニア州サクラメントで開かれた保健
物理学会総会で行った。外部研究者からの主張に応え、疫
学部は「放射性降下物を含む雨」に被曝した報告がある被
爆者の個別データに関する情報公開の準備をした。坂田研
究員が健康影響に関する当該データの解析を開始し、
Cullings 部長は当該解析を支援するためにデータの空間解
析 (データが欠測している被爆者の被曝位置のパターンに
関する解析を含む) を開始した。また小笹疫学部長は、「放
射性降下物を含む雨」に被曝したという報告と脱毛などの
急性放射線被曝の症状との関係を主張するオークリッジ国
立研究所の研究員と ABCC 調査課の職員が 1972 年に作成

した初期の報告書の詳細な考察も作成した。

Cullings 部長は、中性子線量の線量依存の重み付けについて D.A. Pierce 博士（米国オレゴン州）と共同研究を開始し、関連する論文を作成した。Pierce 博士の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、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）が米国国立衛生研究所（NIH）から研究奨励金を得て初めて作成した線量誤差補正の汎関数法を開発するための論文など、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ている。

2011年3月に放影研は、DS02（2002年線量推定方式）の臓器線量計算改善の可能性に関する特別な国際ワークショップを開催し、当該ワークショップの報告書は *Radiation Protection Dosimetry* 誌の特別号に掲載された。同誌には、放影研の著者による論文4件を含め14件の関連する論文が掲載された。

RP-A5-11 原爆被爆者線量推定値における不確実性を評価しそれに対処するための操作変数としての生物学的線量推定値：AHSの部分集団における予備評価

Carter R, Miller A, Tekwe C, Cullings HM (統)、鎌石和男、児玉喜明 (遺)、楠 洋一郎 (放)、中村 典 (主)、小笹晃太郎 (疫)、今泉美彩 (長臨)、Cologne JB (統)、中島栄二 (統)、三角宗近 (統)、船本幸代 (統)、Stram DO、Douple EB (主)

目的 AHS 集団の亜集団において測定された様々な生物学的線量推定データおよびバイオマーカーに含まれる補助的な情報を用いて、放射線リスク推定における線量推定誤差を取り扱う方法を開発・評価することを目的とする。目標として、統計学術誌のみならず主要な学術誌での発表も目指す。

背景と意義 原爆被爆者の放射線量推定における不正確さと未知の数量は、リスク推定における偏りおよびより大きな不確実性の原因となり得る。今日まで、この線量推定誤差を扱う方法では、分散に対するパラメータ推定値のような線量の測定誤差分布について仮定されたモデルに基づく期待線量の置き換えに焦点が当てられてきた。この仮定が不適切な場合、この方法により線量反応関係の推定に偏りが生ずる。この置き換え法を適用する場合にこれまでは多くの AHS 対象者について測定された生物学的線量推定値に関する情報を利用しなかったが、利用すれば上記の問題を回避できるかもしれない。

方法 測定誤差の分散を推定するために生物学的線量推定データやバイオマーカーからの情報を統合する方法を開発することがこの研究の目的である。生物学的線量推定データをいわゆる「操作変数」（すなわち真の線量と相関しているが測定誤差とは相関していない変数）として扱う方法により生物学的線量推定に関する情報の統合が可能であり、その方法が本研究の関心である。一つ以上の操作変数が確認できれば既知のパラメータを推定することは不必要となる。使用するデータは、AHS 検査データ・臨床測定値・DS02 線量推定値および診断・疾病罹患データであり、それらを遺伝学部および放射線生物学／分子疫学部により確認された様々な生物学的線量推定データで補う。

進捗状況 2名の大学院生 (Austin Miller, Carmen Tekwe) が関連する方法についての博士論文を完成している。Tekwe は自身の博士論文に関連する論文原稿を2本作成しており、現在放影研で審査中である。

結果 上記2名の大学院生の解析より得られた推定値は、放影研の被爆者の「調整」線量計算方法に現在使われている誤差分散の推定値と無理なく一致している。

結論 誤差モデルのパラメータ形式に関する一定の前提を条件とした場合、操作変数に基づく方法は DS02 などの放影研の線量推定方式の測定誤差全体の規模を推定するのに有効である。

RP-A4-10 原爆被爆者調査の放射線被曝および染色体異常に関するデータを用いたセミパラメトリック法

Wang CY, Cullings HM (統)、Song X、小笹晃太郎 (疫)、早田みどり (長疫)、児玉喜明 (遺)、Davis S、Kopecky KJ

広島・長崎の原爆被爆者の健康影響に関する線量反応の推定における放射線量測定誤差の影響を補正するため、セミパラメトリック法を開発する。既に、幾つかの測定誤差に関する方法が放射線影響研究所（放影研）データの線量測定誤差を補正するために適用されているが、がんやその他の転帰変数に対する放射線影響を把握するためには、セミパラメトリック法あるいはノンパラメトリック法を更に開発することが重要である。線量推定データを、観察されていない潜在的な放射線被曝の代替変数と見なすことができるかもしれない。安定型染色体異常の比率などのバイオマーカーを、観察されていない放射線量の補助変数の一種として扱うことも可能である。ここで重要なのは、データに放射線量の反復測定値あるいは推定値が含まれていない場合でも、測定誤差の標準偏差はデータから推定するのであり、これに前提値を用いるのではない、ということである。本 RP に基づく最初の論文を作成中である。

原爆線量調査 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Chen J, KeRR GD, Cullings HM: A comparison of organ doses between mathematical and voxel phantoms with the DS02 photon fluences. *Radiation Protection Dosimetry* 2012 (January); 149(1):49–55. (RR 22-11)

© 2012 Oxford University Press (抄録は *Oxford University Press* の許諾を得て掲載した。)

DS02 光子フルエンスに基づく数学ファントムとボクセルファントムの臓器線量の比較 (Chen J, Kerr GD, Cullings HM)

【抄録】 本調査の目的は、数学ファントムではなく、最新の高度技術に基づくボクセルファントムを DS02 線量推定方式に用いた場合の線量測定における差異を定量化することである。ドイツで構築された数学モデル (ADAM と EVA) およびボクセルファントム (REX と REGINA) の体重・身長・臓器質量は非常に近いので、有益な比較が可能である。本調査では、広島市の爆心地からの様々な距離における DS02 光子エネルギースペクトルに基づき、一方向からの平面ビーム照射ジオメトリについてこれら 2 セットのモデルから得られ公表されているフルエンスから吸収線量への変換係数を用いて臓器線量を計算した。結果として、これら 2 セットのファントムでは有意な差が見られ、線量計算値に種々の不確実性が存在したけれども、数学モデルから得られた臓器線量は、側面照射ジオメトリの幾つかの臓器と前後照射の水晶体を除き、ボクセルファントムの臓器線量とおおむね一致することが分かった。

◆ Cullings HM: Recommended improvements to the DS02 dosimetry system's calculation of organ doses and their potential advantages for the Radiation Effects Research Foundation. *Radiation Protection Dosimetry* 2012 (January); 149(1):2–14. (RR 24-11)

© 2012 Oxford University Press (抄録は *Oxford University Press* の許諾を得て掲載した。)

DS02 線量推定方式による臓器線量の計算における望ましい改善とそれが放射線影響研究所にもたらす利点 (Cullings HM)

【抄録】 放射線影響研究所 (放影研) では、日本人原爆被爆者から得られた被爆場所および遮蔽状況に関する情報に基づき、線量推定方式を用いて被曝線量を計算している。現在使用されている DS02 線量推定方式は 2003 年に構築され、改善が施された地形と建造物による遮蔽計算および新しいソースタームと輸送計算値を用いて、体内の 15 の特定の臓器について中性子とガンマ線の被曝による詳細な線量を計算するが、身体による自己遮蔽の検討には、以前使用されていた DS86 線量推定方式の方法を引き続き利用してい

る。医療画像技術により最近構築された人体モデルや現在のコンピュータのスピードやソフトウェアにより臓器線量計算値を改善することが可能になったが、この作業を開始する前に、期待できる改善点およびその改善が放影研の調査にもたらす成果について評価することが重要である。現在よりも多くの臓器や組織の線量を計算することによって、またモデルの種類を増やし新生児から成人までの年齢・性別の人体モデル (胎児モデルも含む) を提供することによって、最も重要な改善が期待できることを本解析は示している。

◆ Cullings HM, Kawamura H, Chen J: Body and organ dimensions of the 1945 Japanese population used in dosimetry system DS86 and data available for an expanded series of phantoms. *Radiation Protection Dosimetry* 2012 (January); 149(1):35–42. (RR 23-11)

© 2012 Oxford University Press (抄録は *Oxford University Press* の許諾を得て掲載した。)

DS86 線量推定方式で使用された 1945 年の日本人集団の身体および臓器の大きさならびに拡充ファントムについての利用可能なデータ (Cullings HM, 河村日佐男, Chen J)

【抄録】 DS86 線量推定システムで使用され、DS02 でも用いられた計算用ファントムは、米国オークリッジ国立研究所 (ORNL) で開発されたモデルと方法に由来しているが、放射線医学総合研究所 (放医研) で実施された研究などによる 1945 年の日本人集団の人体測定データが参考にされた。DS86 のために構築されたファントムは、男女同体の三つのモデル—幼児、小児、成人—に限定された。これらのファントムは、日本人集団と欧米人集団のデータを比較し、既存の ORNL ファントムを基に構築された。日本人と欧米人のデータの差異を反映するために、成人ファントムでは幾つかの臓器について調整が行われたが、幼児と小児のファントムでは調整ができなかった。年齢および性により特化したモデルを新たに構築または拡充するためには、元々の日本人のデータおよびそれから得られた数値に頼る必要があり、それによって様々な年齢における身体の大きさの集団平均を得ることができる。これらのデータは、その他のアジア人のデータと共に Asian Reference Man モデルのために再解析され、それにより、小児期および青年期の成長について臓器の大きさを調整するために、臓器重量に関するほぼ完全な表が使用可能となった。その結果として得られた臓器体積は真の集団平均値と比べて若干不正確かもしれないが、DS02 では臓器サイズそのものは、正確な身体サイズや身体内の臓器の正確な位置に比べて重要度が低いので、それほど懸念するには及ばない。

◆ Hirai Y, Kodama Y, Cullings HM, Miyazawa C, Nakamura

N: Electron spin resonance analysis of tooth enamel does not indicate exposures to large radiation doses in a large proportion of distally-exposed a-bomb survivors. *Journal of Radiation Research* 2011 (September); 52(5):600–8. http://www.oxfordjournals.org/our_journals/jrr/ (RR 13-10)

© 2012 Oxford University Press (抄録は *Oxford University Press* の許諾を得て掲載した。)

歯エナメル質の電子スピン共鳴法による解析は大部分の遠距離被爆者が多量の放射線に被曝したことを示唆しない (平井裕子、児玉喜明、Cullings HM、宮澤忠蔵、中村 典)

【抄録】 広島・長崎における原爆放射線による被曝には、爆弾から直接、短時間に放出された放射線による被曝と、間接的でゆっくりと放出された放射線による被曝の異なる2種類がある。後者(いわゆる残留放射線被曝)は、中性子線によって生じた土壌の放射化生成物によるものと、放射性降下物に含まれていた核分裂生成物によるものがある。直接放出された放射線による被曝と比較して、残留放射線による個人被曝線量の推定ははるかに複雑であり、その推定値は研究者によって大きな隔りがある。本論文の結論は、広島原爆被爆者から提供された歯のエナメル質に記録されていた放射線量に基づくものである。これらの被爆者は、爆心地から約3 km以上離れた場所で被曝し、DS02推定線量(直接被曝線量)が5 mGy未満である(従って対照群と見なされている)。個人線量は、電子スピン共鳴法(ESR、あるいは電子常磁性共鳴法[EPR])による歯のエナメル質のCO₂-ラジカルの測定により推定した。49人の被爆者から提供された56本の大白歯について測定を行った結果、推定線量値は-200 mGyから500 mGyにわたり、中央値は頬側試料では17 mGy(25%値と75%値は各々-54 mGyと137 mGy)、舌側試料では13 mGy(25%値と75%値は各々-49 mGyと87 mGy)であった。これらの大白歯のうち3個は、頬側も舌側もともに300 mGyから400 mGyの値を示したので、浸透力の高い放射線に過剰に被曝した可能性を示唆しているが、その被曝の由来については明らかではない。以上の結果は、遠距離被爆者の大多数が浸透力の大きい残留放射線によって大きな線量(例えば1 Gy)を受けたという主張を支持しなかった。

◆ Nakamura N, Hirai Y, Kodama Y: Gamma-ray and neutron dosimetry by EPR and AMS, using tooth enamel from atomic-bomb survivors: A mini review. *Radiation Protection Dosimetry* 2012 (January); 149(1):79–83. (RR 26-11) (抄録は「細胞遺伝学調査」発表論文を参照。)

その他の雑誌発表論文

◆ Fattibene P, Wieser A, Adolfsson E, Benevides LA, Brai M, Callens F, Chumak V, Ciesielski B, Della Monaca S, Emerich K, Gustafsson H, Hirai Y, et al.: The 4th international comparison on EPR dosimetry with tooth enamel. Part 1: Report on the results. *Radiation Measurements* 2011 (May); 46:765–71.

原爆線量調査 学会発表

❖ 平井裕子、児玉喜明、朝長万左男、飯島洋一、三根真理子、Cullings HM、和田卓郎、中村 典。長崎原爆被爆者の歯を用いた電子スピン共鳴法による個人被曝線量の評価。第36回中国地区放射線影響研究会、2011年7月28日。広島

❖ Cullings HM。DS02線量推定方式に基づく日本人原爆被爆者の臓器線量の計算に新しいファントムを使用する計画。第3回国際ワークショップ「放射線防護のための計算幻像、画像化と放射線治療」、2011年8月7–9日。中国、北京

❖ Cullings HM。広島の「黒い雨」降雨地域の土壌を用いて測定した¹³⁷Csの地理空間的解析。第14回国際放射線研究会議、2011年8月28日–9月1日。ポーランド、ワルシャワ

❖ Cullings HM。原爆被爆者の寿命調査集団における重度脱毛発症と被曝位置の関係に関する報告。第17回広島国際シンポジウム、2012年1月25–26日。広島