

放影研プログラム別の研究課題

2010年4月1日－2011年3月31日

本年度に進行していた103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、2-06、1-75（基盤研究計画書）、2-61、A2-10、A1-09、A11-08、A9-08、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（疫）、陶山昭彦（長疫）、Geyer SM、児玉和紀（主）、Peto R

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

解析で使用されたものと同じ基準により分類した喫煙状況との関連で検討した。

全死亡で現在喫煙者（男性 RR = 1.54、女性 RR = 1.56）、過去喫煙者（男性 RR = 1.29、女性 RR = 1.35）に有意に高い RR が観察された。10 年ごとの出生カテゴリー別の解析結果は、遅い出生コホートでより RR が高い傾向を示した。喫煙開始年齢が低下するほど RR が増加する傾向が示されたが、1920 年以前、または、以降の出生で分けると、その増加傾向は 1920 年以降出生群でより強かった。現在喫煙者での有意な RR 上昇はほとんどの疾患による死亡において男性、女性、両方で観察された。肺、口腔、咽頭、喉頭、食道のがん、慢性閉塞性肺疾患（COPD）で、喫煙のリスクが特に高かった。男性の肺、口腔、咽頭、喉頭、食道のがん、COPD、虚血性心疾患死亡と喫煙強度との間には用量反応関係も認められた。男性の現在喫煙者の肺がん死亡の RR（6.6、95% CI 4.45–8.96）は日本の他の先行研究で得られたものと同等であった。1920 年以降出生群の RR は、1920 年以前出生群に比べ肺がん、COPD などの疾患による死亡で大きかった。

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

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

(長疫)、小笹晃太郎 (疫)、児玉和紀 (主)

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

承認された研究計画書「若年被爆者拡大集団に対する健康診断調査」(RP 3-07) を支援する目的で、郵便調査の一環として健康診断調査の受診希望者を募った。これは疫学部と臨床研究部との主要な共同研究である。被爆時年齢が 10 歳未満の成人健康調査対象者として適格な 5,202 人に調査票を郵送したところ、3,322 人から返信があり、約 2,000 人が健康調査への参加を希望した。

次に、対象者の DNA 抽出用の唾液収集の実施可能性を検証するために、唾液試料提供依頼を伴った、または伴わない郵便調査票を、それぞれ対象者 500 人ずつに郵送する試行調査を行った。唾液試料提供を依頼された対象者での唾液試料の回収率は 16% と低く、残りの対象者に対する郵便調査は唾液試料収集を伴わずに行うことが決定された。

3 月末までに成人健康調査への参加依頼、唾液試料収集実施可能性試験の対象者を含め、全体で約 24,000 人への郵便調査票の送付が終了し、郵便が到達した人 (「配達不可」として質問票が返却された人、家族からの連絡などにより死亡が確認された人を除く) の 75% から回答を得た。

RP 2-06 原爆被爆者における放射線被曝と第二原発がんリスクの関連

Li CI、西 信雄、古川恭治 (統)、杉山裕美 (疫)、早田みどり (長疫)、坂田 律 (疫)、林 美希子 (疫)、笠置文善 (疫)、陶山昭彦 (長疫)、馬淵清彦、Davis S、Kopecky KJ、児玉和紀 (主)、小笹晃太郎 (疫)

本研究の主要な目的は、LSS 対象者である原爆被爆者において放射線被曝と第二原発がんリスクの関係を評価することである。被曝線量別に第二原発がんのリスクを評価することに加えて、がんの部位、第一原発がんに対する治療、性、被爆時年齢、第一原発がんの診断時年齢、放射線被曝からの時間、第一原発がんと第二原発がんの間の期間について層別に解析を行う。本研究により、がんリスクに放射

線被曝が与える影響について大きな洞察が得られるであろう。

本調査は米国ワシントン大学と放影研の放射線研究パートナーシップ・プログラムの一環として実施している。Li 博士と西博士 (元疫学部副部長) は各々異なる統計方法を用いて、放射線量別の第二原発がんリスクに関する論文を作成した。Li 博士は、2002 年までのデータから得られた第一原発固形がんと第二原発固形がんのリスクと放射線被曝について、同様の線形線量反応関係を報告した。すなわち、それぞれ、 $ERR/Gy = 0.65$ 、95% 信頼区間 (CI) : $0.57 - 0.74$ 、 $ERR/Gy = 0.56$ 、95% CI: $0.33 - 0.80$ であった。従って、第二原発がんの ERR は第一原発がんの ERR より大きくはなかった。しかし、人年当たりのベースラインリスクは第一原発がんよりも第二原発がんで高いので、人年 Gy 当たりの過剰絶対リスクは第一原発がんよりも第二原発がんの方が高い。西博士は第一原発がんと第二原発がんの線量反応関係が類似していることを、期待値に対する観察値の比を用いて確認した。西博士はまた、第二原発がんリスクが被爆時年齢および第一がん診断時年齢が若い人で高いことを発見した。Li 博士の論文は国際学術雑誌に発表され (*Cancer Research* 2010; 70(18):7187-98)、本調査は終了した。

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)、笠置文善 (疫)、Grant EJ (疫)、杉山裕美 (疫)、坂田 律 (疫)、早田みどり (長疫)、陶山昭彦 (長疫)、Cologne JB (統)

この調査は、原爆被爆者 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最新データ (2003 年まで) の解析結果は学術誌に投稿中である。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。白血病の過剰の大部分は放射線被曝後初期に認められたが、低レベルの過剰白血病リスク

が放射線被曝の50年後の時点においても持続している。循環器系、呼吸器系、および消化器系などの非悪性疾患のリスクも、中程度の線量から高線量にかけて増加しているが、因果関係の程度については更に調査が必要である。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。

原爆被爆者の女性において早期に自然閉経を生じるリスクに、およそ0.4 Gyの閾値が想定された上で有意な線形の線量反応関係が示され（図1）、50歳で自然閉経を迎えている人が1 Gyで千人年当たり約34人増加していると推定された。これは1 Gyの被曝で自然閉経を迎える年齢の中央値が約0.3歳早くなることを示している（図2）。

一般的に乳がんのリスクは女性の出産歴との関連が見られるが、放射線との相互作用としては、被曝時期が初潮前、

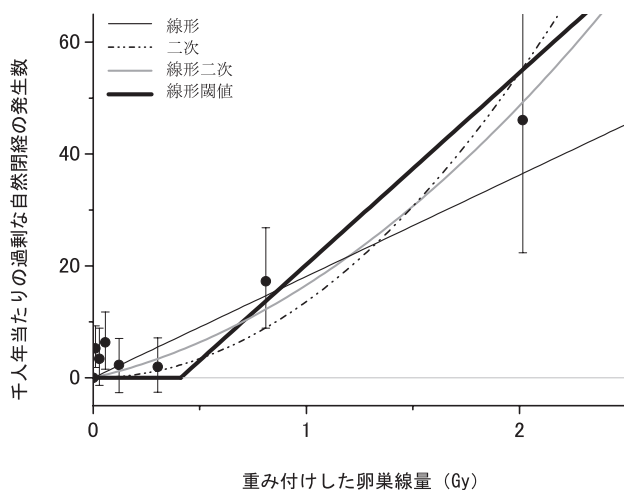


図1. 女性被爆者での早期自然閉経の線量反応関係。0.4 Gyに閾値のある線形モデルが最も適合した。黒丸は特定の線量区分ごとの過剰相対危険度の点推定値であり、縦線は95%信頼区間を示す。

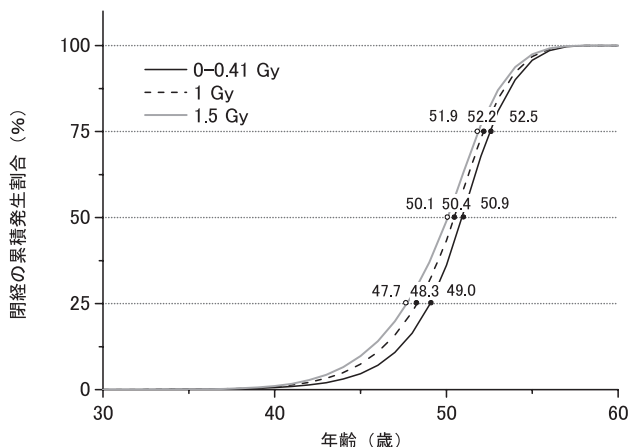


図2. 女性被爆者での自然閉経の累積発生割合。1 Gyの被曝で自然閉経を迎える年齢の中央値が約0.3歳早くなる。

初潮から初回出産前、および初回出産後である場合の放射線による乳がんリスクには有意な違いは見られず、1 Gyで約100%–150%の有意な増加が示された（RP A9-08）。

2006年末現在、LSS対象者の約39%が生存しており、10歳未満で被曝した人の85%が生存している。従って追跡調査の継続が重要である。LSS死亡データはがん死亡の過剰リスクを示してきたが、循環器系、消化器系および呼吸器系疾患と放射線被曝との関連についての因果の本質は明瞭ではない。

RP 2-61 胎内被爆児の死亡率調査

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

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

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

1950–2003年の死亡率データについて、がんおよびがん以外の疾患による死亡の放射線リスクと、その経時的パターンについて解析を行った。胎内被爆者（ $n = 2,467$ ）において、生後5年以降の固形がん死亡率の男女平均ERRは、到達年齢50歳時では0.83（95%信頼区間：0.00、2.83）であり、小児期被爆者（被曝時年齢6歳未満、 $n = 15,461$ ）における1.59（95%信頼区間：0.95、2.40）よりも低いことが示唆されたが、有意な違いは見られなかった（ $p = 0.31$ ）。経時的パターンでみると両集団間では有意に大きく異なった（ $p < 0.04$ ）。この固形がんの死亡率の放射線リスクの経時的パターンは罹患率のそれに類似している。これとは対照的に、到達年齢50歳におけるがん以外の疾患の

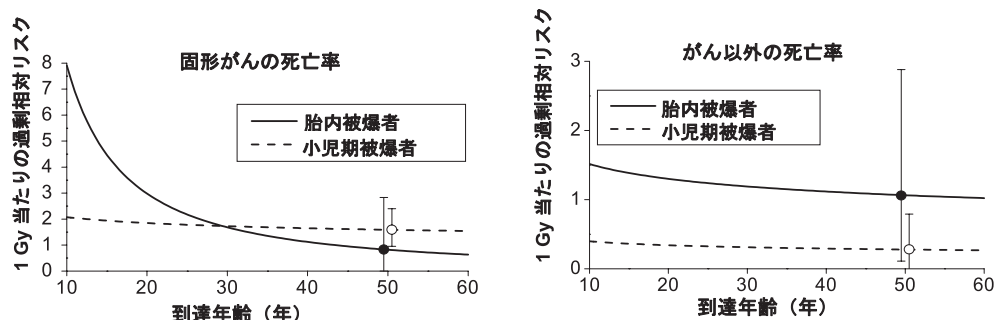


図. 胎内被爆者と LSS 小児期被爆者におけるがんおよびがん以外の疾患の死亡リスクの比較 (1950—2003)

死亡率の男女平均 ERR は、胎内被爆者では 1.06 (95%信頼区間: 0.11, 2.88)、小児期被爆者では 0.28 (95%信頼区間: -0.03, 0.79) であり、胎内被爆者の方が高かったが、有意な差はなかった ($p = 0.24$)。また、胎内被爆者と小児期被爆者の経時的パターンは同様なパターンであった (図)。

固形がん死亡率では、胎内被爆者の方が小児期被爆者よりリスクが低いことが示唆されたが、過剰がん症例数が今後数十年間でかなり増加すると考えられるので、死亡率とがん罹患率の両方をエンドポイントとして追跡調査を継続することが重要である。

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 (疫)、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ものであり、我々はこのコホートを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 (疫)、陶山昭彦 (長疫)

放影研には寿命調査 (LSS) において固形がんを主としたモデル化の経験が豊富にあるが、オランダ国立公衆衛生・環境研究所 (RIVM) には、Moolgavkar タイプの 2 段階突然変異モデルを構築し、実験動物とヒトの白血病に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、Dekkers 博士は白血病罹患率に関する LSS データから「2 段階突然変異発がん (TMC)」モデルへの入力データとして使用可能なデータファイルを作成した。予備的解析では TMC モデルを用いてデータが説明可能であることが示されている。

RP-A11-08 原爆被爆者における放射線被曝と腎疾患との関連性

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

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

具体的目標は以下の通りである。

目標 1：寿命調査集団において、既知の腎疾患リスク因子（年齢、糖尿病、高血圧）を調整後、放射線量が腎疾患による死亡と関連があるかどうかを評価する。

目標 2：被爆者における主要な死因または副死因としての腎疾患と心疾患の有病率を評価し、このような事象と放射線量の関連を解析する。

目標 3：LSS 郵便調査に回答し、かつ成人健康調査（AHS）に協力した対象者について、自己申告と実際の臨床所見を比較することにより、LSS における高血圧と糖尿病の自己申告の妥当性を評価する。

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 博士は 2008 年 6 月から 9 月まで Beebe フェローとして来所し、データのコード化を行い、データ解析を始めた。この期間の終わりに、Adams 博士が解析を終了できるようにデータ共有に関する協定が承認された。Adams 博士の論文は現在、放影研の所内審査中であり、2011 年に *Radiation Research* に投稿される予定である。

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

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

この RP は放影研放射線研究パートナーシップ・プログラムにより作成された。本調査の主な目的は、被爆時に初潮は過ぎていたがまだ出産はしていなかった女性における乳がんリスクへの放射線の影響を評価することである。

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

本調査の対象者として適格な約 30,000 人の女性のうち、被爆時に、9,000 人が「初潮より前」、7,000 人は「初潮から初回出産まで」、14,000 人は「初回出産後」であった。女性全員の 1 Gy 当たりの合計 ERR は 1.55 であり、1 Gy 当たりの EAR は 12.6/10,000 人年であった。乳がんのベースラインリスクのモデルに被爆時の出産歴を含めない場合には、線量効果について被爆時の出産歴による有意な修飾が認められた。しかし、被爆時の出産歴による区分間で乳がんのベースラインリスクの有意な不均一性を考慮した後では、線量効果について有意な修飾の証拠は認められなかった（図）。論文が発表され（McDougall ら、*Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2010; 19(7):1746–54）、本 RP は終了した。

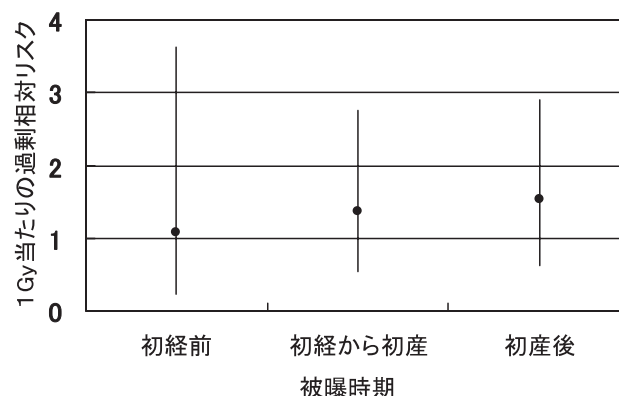


図. 女性の被曝時期と放射線による乳がんリスク

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

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

Roos A, Kopeccky 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、最初の論文が放影研の所内審査中である。本論文では全コホートデザインが用いられ、利用可能な生活習慣因子を含めた。含められた生活習慣因子は、喫煙、飲酒、野菜・果実の摂取、最高学歴などである。結果として、UC は喫煙に強く依存していたが、放射線リスク推定値は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。

2011 年 8 月にスコットランドのエディンバラで開催される国際疫学会総会において最後の論文の結果を発表する。当該プロジェクトは 2011 年度に完了する予定である。

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（疫）、山田美智子（臨）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）、Davis S, Kopeccky 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、2008 年 10 月に承認された。ワシントン大学の博士課程の学生である Semmens 氏が解析を実施し、放影研の所内審査用に論文を提出した。2011 年度、当該プロジェクトは完

了する予定である。

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

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

この研究計画の目的は、線量誤差推定値に関する幾つかのモデルで個人別データによるベイズモデルを用いて、LSS におけるがんの放射線リスクの推定に対する被曝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。2009 年度、古川研究員は、個人データモデルと、これまで放影研におけるリスク評価の主流であったポアソン回帰によるグループ化データモデルとの間の測定誤差処理能力を比較する小規模シミュレーションを開始した。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原稿を作成した。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。

寿命調査 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Li CI, Nishi N, McDougall JA, Semmens EO, Sugiyama H, Soda M, Sakata R, Hayashi M, Kasagi F, Suyama A, Mabuchi K, Davis S, Kodama K, Kopecky KJ: Relationship between radiation exposure and risk of second primary cancers among atomic bomb survivors. *Cancer Research* 2010 (September); 70(18):7187–98. (RR 1-10)

この論文の抄録は *American Association for Cancer Research* の許諾が得られないため、ここに掲載できません。

◆ McDougall JA, Sakata R, Sugiyama H, Grant EJ, Davis S, Nishi N, Soda M, Shimizu Y, Tatsukawa Y, Kasagi F, Suyama A, Ross P, Kopecky KJ, Li CI: Timing of menarche and first birth in relation to risk of breast cancer in A-bomb survivors. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2010 (July); 19(7):1746–54. (RR 2-10)

この論文の抄録は *American Association for Cancer Research* の許諾が得られないため、ここに掲載できません。

その他の雑誌発表論文

◆ Grant EJ, Ozasa K: Ionizing radiation. Tuncer AM, ed. *Asian Pacific Organization for Cancer Prevention Cancer Report 2010*. Ankara, Turkey: New Hope in Health Foundation; 2010 (April), pp 49–52.

◆ 鍊石和男：原爆胎内被爆者・小児被爆者の低栄養曝露の影響の可能性。医学のあゆみ 2010 (November); 235(8):863–6. (「成人健康調査」にも関連。)

◆ Shore RE: Implications of radiation epidemiologic data for risk assessment and radiation protection. *Health Physics* 2011 (March); 100(3):306–8. (Abstracts of the Biological Consequences and Health Risks of Low-level Exposure to Ionizing Radiation, Richland, Washington, USA, 3–5 May 2010)

◆ 陶山昭彦：原爆放射線による身体影響。長崎・ヒバクシャ医療国際協力会 (NASHIM) 編著。21 世紀のヒバクシャ—世界のヒバクシャと放射線障害研究の最前線。長崎：長崎新聞社；2011 (March), pp 118–28. (「成人健康調査」にも関連。)

印刷中の論文

※ 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*.

※ 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*. (「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. 日本人原爆被爆者のデータを用いた低線量放射線被曝による健康影響の評価。EPICOH-MEDICHEM 2010、2010 年 4 月 21–24 日。台湾、台北

❖ Shore RE. リスク評価および放射線防護における放射線疫学データの意義。電離放射線への低レベル被曝における生物学的影響と健康リスクワークショップ、2010 年 5 月 3–5 日。米国ワシントン州リッチランド

❖ 小笹晃太郎。被爆者におけるがんおよび非がん疾患のリスク。第 3 回アジア・オセアニア放射線防護会議、2010 年 5 月 24–28 日。東京

❖ 小笹晃太郎、清水由紀子、笠置文善、Grant EJ、坂田律、杉山裕美、早田みどり、陶山昭彦。1950–2003 年の被爆者における主要死因の放射線リスク。2010 年米国統計学会「放射線と健康」会議、2010 年 6 月 13–16 日。米国メリーランド州アナポリス

❖ 小笹晃太郎、清水由紀子、笠置文善、Grant EJ、坂田律、杉山裕美、早田みどり、陶山昭彦。1950–2003 年の被爆者におけるがん死亡の放射線リスク。がん予防学術大会 2010 札幌、2010 年 7 月 15–16 日。札幌

❖ Grant EJ、坂田 律、清水由紀子、笠置文善、杉山裕美、早田みどり、陶山昭彦、小笹晃太郎。生活習慣が原爆被爆者の尿路上皮癌の放射線リスク推定に与える影響。第 56 回放射線影響学会、2010 年 9 月 25–29 日。米国ハワイ州マウイ

❖ 坂田 律、清水由紀子、Hsu WL、林 美希子、早田みどり、陶山昭彦、小笹晃太郎。原爆被爆女性における閉経年齢と被曝線量の関連の検討。第 56 回放射線影響学会、2010 年 9 月 25–29 日。米国ハワイ州マウイ

❖ Shore RE、小笹晃太郎、笠置文善、今泉美彩、立川佳美。胎内被爆者は最も放射線への感受性が高い集団か？—日本の原爆被爆者の経験。第 56 回放射線影響学会、2010 年 9 月 25–29 日。米国ハワイ州マウイ (「成人健康調査」「特別臨床調査」にも関連。)

❖ 笠置文善、杉山裕美、坂田 律、陶山昭彦、小笹晃太郎。原爆放射線に被曝した胎内被爆集団における固形がん

死亡リスク。日本放射線影響学会第53回大会、2010年10月20-22日。京都

❖ 坂田 律、清水由紀子、Hsu WL、林 美希子、早田みどり、陶山昭彦、小笹晃太郎。原爆被爆女性における閉経年齢の早期化。日本放射線影響学会第53回大会、2010年10月20-22日。京都

❖ 児玉和紀、清水由紀子、Douple EB、Shore RE。放射線治療に伴う晩発性非がんリスクはどのようなものでどれくらい重要か？—心血管疾患を中心に。第52回米国治療放射線腫瘍学者協会年次総会、2010年10月31日-11月4日。米国カリフォルニア州サンディエゴ（「成人健康調査」にも関連。）

❖ Shore RE、小笹晃太郎、清水由紀子、坂田 律、古川恭治、Preston DL、Hsu WL、児玉和紀。原爆被爆者のがん調査は放射線治療による後影響の解明にどのような手掛かりを与えるか。第52回米国治療放射線腫瘍学者協会年次総会、2010年10月31日-11月4日。米国カリフォルニア州サンディエゴ

❖ 笠置文善。原爆被爆者における放射線被曝の健康影響。2010年放射線疫学調査講演会、2010年11月9日。東京

❖ Shore RE、小笹晃太郎、清水由紀子、Douple EB、児玉和紀。日本人原爆被爆者のデータと低線量影響の研究。第4回国際会議「放射線慢性被曝：その低線量影響について」、2010年11月9-11日。ロシア、チェリャビンスク

❖ Shore RE、小笹晃太郎、清水由紀子、笠置文善、古川恭治、Hsu WL、Preston DL、鎌石和男、陶山昭彦、児玉和紀。日本人原爆被爆者のデータと低線量放射線の影響に関する調査。第9回ギルバート W. ビービーシンポジウム、2010年12月1日。米国、ワシントン

❖ 児玉和紀。放射線被曝と循環器疾患リスクおよび可能性が考えられる機序：広島・長崎の原爆被爆者データより。低線量放射線被曝による血管影響に関する予備的ワークショップ、2010年12月7-10日。フランス、ボンボン（「成人健康調査」にも関連。）

❖ 小笹晃太郎、清水由紀子、笠置文善、Grant EJ、坂田律、杉山裕美、Pham TM、早田みどり、陶山昭彦。放射線によるがんおよびがん以外の疾患のリスク。第21回日本疫学会学術総会、2011年1月21-22日。札幌

❖ 坂田 律、清水由紀子、林 美希子、早田みどり、陶山昭彦、小笹晃太郎。複数回の郵便調査で報告された閉経年齢の一貫性と閉経年齢に影響を与える要因。第21回日本疫学会学術総会、2011年1月21-22日。札幌

❖ Shore RE。低線量被曝後の心血管リスク：時宜を得た課題。ワークショップ：米国人放射線作業員 100 万人を対

象とした試行調査の計画について、2011年2月3日。米国テネシー州オークリッジ（「特別臨床調査」にも関連。）

❖ Shore RE、清水由紀子、山田美智子、児玉和紀。原爆放射線被曝後における心臓血管疾患。第1回広島大学原爆放射線医科学研究所国際シンポジウム、2011年3月3-4日。広島（「成人健康調査」にも関連。）

研究計画書 2-11、7-10、7-09、3-07 (基盤研究計画書)、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)

頭蓋への治療用放射線照射や動物実験においても、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も、高線量の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。特に比較的高線量の放射線被曝による動脈硬化性変化において、組織損傷が第一義的に重要と考えられることから、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た。そこで、本研究は広島成人健康調査 (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し、「放射線被曝時の組織障害によるサイトカイン・ネットワークの異常が間葉系組織異常症を引き起こす」という我々の仮説を検証する横断的調査として計画した。すなわち、まず、調査期間である 2010 年から 4 年間 (2 サイクル) の間に一度測定される動脈硬化性指標 (脈波増幅指標 [augmentation index: AI]、上腕－足首脈波伝播速度 [brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV]、足関節－上腕血圧比 [ankle-brachial index: ABI]、内膜・中膜複合体厚 [intima-media thickness: IMT]、大動脈弓・腹部大動脈石灰化) と同時期のサイトカイン (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]) を測定する。間葉系幹細胞の増殖シグナル伝達物質としての活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) などの測定も同時に行う。次に「サイトカイン・ネットワーク」が動脈硬化性心血管疾患への放射線影響を抑制・調節するのかを検討する。

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 (臨)、山田美智子 (臨)、小山宏子、笠置文善 (疫)

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) 広島の成人健康調査 (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爆者だけでなく日本人集団においても有益である。

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

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

本研究の目的は、心血管疾患を誘発するかもしれない放射線の機序の一つについて調べることであり、原爆被爆者において放射線被曝とアテローム性動脈硬化疾患の罹病

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

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

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

RP 3-07 若年被爆者拡大集団に対する健康診断調査

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

LSS データから、高齢被爆者群に比べ若年被爆者群でがんリスクが高いことが示されている。また、AHS データからは、良性甲状腺腫瘍、副甲状腺機能亢進症、B 型肝炎ウイルス（HBV）感染、および心筋梗塞について同様な結果が示されている。若年被爆者群を拡大することにより統計的検出力を増し、原爆投下時に若年であった人たちのリスク推定の精度を高める。

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

低線量被爆者のグループ（<5 mGy）は、AHS 対象者のうち既にもっとも大きな割合を占めているので、それらの人々を更に多く加えても、統計的検出力はほとんど得られない。ゆえに、我々は追加可能な対象者のうち、被曝線量

が <5 mGy の人たちの 30%、5–20 mGy の人たちの 80%、そして 20–1,000 mGy の全員に調査への参加を要請し、20–1,000 mGy に被曝した人たちの人数が最大になるように 2,300 人の被爆者を追加することを計画した。がんに加え、がん以外の疾患（肝疾患、甲状腺疾患、眼科疾患および心血管疾患）にも焦点を当てる。

2010 年 11 月までに、広島・長崎の被曝時年齢 0–9 歳の被爆者 1,949 人の健診を行った。受診率は予想よりわずかに低かったが、幸いなことにこの低下による統計的検出力への影響はほとんどない。

RP 2-75 放影研成人健康調査に関する研究計画書、広島および長崎

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

目的 長期間生存している原爆被爆者（AHS コホート）の臨床状態に年齢と放射線被曝が及ぼす影響を体系的に評価すること、細胞学、遺伝学、免疫学、放射線生物学、医用放射線測定を含む多くの研究分野に適用される生活習慣などのリスク因子に関する情報や生物試料を広く提供することを目的とする。

背景 広島および長崎の連絡地域内に在住する被爆者およびその対照者約 20,000 人から成る集団に、2 年に 1 回の包括的な健診を実施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 人の高線量被爆者と可能な限りの胎内被爆者（約 1,000 人）が追加されたが、約 5,000 人の市内不在者は、他の非被爆の調査対象者と大いに重複しているという理由から臨床追跡調査が中止された。2008 年–2010 年に、被曝時年齢が 10 歳未満の若年被爆者 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。2006 年 7 月から 2008 年 6 月の第 25 健診周期では、合計 3,609 人が健診を受け、この人数は連絡地域内にまだ居住している AHS 対象者の約 70%に当たる。

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を評価するため、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。白内障摘出術の組織の収集と保存が 2009 年に開始された。これとは別に、肝臓の硬さ、慢性腎機能不全／疾患、心血管疾患、およびアテローム性動脈硬化の前臨床的測定など

について放射線に関連した研究が開始された。

結果 メタボリック心血管疾患危険因子と前臨床的甲状腺機能低下症、総白血球数の長期変化、被爆妊婦の放射線感受性バイオマーカー、脳卒中の生涯リスクなどが新たに報告されている。

RP-A3-09 被爆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）、鎌石和男（臨）、大石和佳（臨）、立川佳美（臨）、中島栄二（統）、Hsu WL（統）、三角宗近（統）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）

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

◆ Hsu WL, Tatsukawa Y, Neriishi K, Yamada M, Cologne JB, Fujiwara S: Longitudinal trends of total white blood cell and differential white blood cell counts of atomic bomb survivors. Journal of Radiation Research 2010 (July); 51(4):431–9. (RR 5-09)（「特別臨床調査」にも関連。）

原爆被爆者における総白血球数と白血球分画の縦断的傾向（Hsu WL、立川佳美、鎌石和男、山田美智子、Cologne JB、藤原佐枝子）

【抄録】 原爆被爆者の健康に関する調査において、白血球数が放射線量に伴い増加していたことが以前の横断研究で示されている。しかし、白血球数に対する放射線および他のリスク因子の持続的影響はまだ確認されていない。この研究の目的は、1) 原爆被爆者における原爆放射線量と白血球数・白血球分画との縦断的な関連性を調査すること、2) 潜在的な交絡リスク因子（被爆時年齢や喫煙状況など）について検討し、更にそれらが線量反応の修飾因子であるか否かを検討することである。本研究では、広島と長崎の原爆被爆者 7,562 人を 1964 年から 2004 年まで調査した。繰り返し測定された白血球値を用い、線形混合モデルを用いて解析した。調査期間中、白血球数の経年的減少傾向が観察された。放射線被曝は長期にわたり白血球数ならびに白血球分画を上昇させる有意なリスク因子であった。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。しかし、低線量被曝が白血球に及ぼす影響は不確かなままである。白血球数に最も顕著な影響を及ぼすのは喫煙であり、その影響力は放射線被曝による影響よりずっと大きかった。

◆ Shore RE, Neriishi K, Nakashima E: Epidemiological studies of cataract risk at low to moderate radiation doses: (Not) seeing is believing. Radiation Research 2010 (December); 174(6):889–94.（「特別臨床調査」にも関連。）

© 2010 by Radiation Research Society (RR 9-10)

低—中線量における白内障リスクの疫学研究（Shore RE、鎌石和男、中島栄二）

【抄録】 ヒトの放射線関連白内障は、比較的高線量に被曝した後のみに発生すると数十年間にわたり広く信じられてきた。例えば、国際放射線防護委員会（ICRP）は、放射線の急性被曝について少なくとも 0.5–2 Sv の被曝で、検出可能な水晶体の混濁が、また 5 Sv で視力障害を伴う白内障が発症すると推定している。慢性被曝に関して ICRP は、前者については閾線量が 5 Sv、後者については 8 Sv とそれぞれ

れ推定している。しかし最近の研究（特にここ 10 年間の研究）から、それよりもかなり低い線量において放射線関連の水晶体混濁の発症が示されるようになってきた。幾つかの研究は、1 Sv をかなり下回る線量における医療もしくは環境からの放射線被曝により、水晶体混濁のリスクが生じることを示唆している。日本人原爆被爆者においては、1 Gy 未満の線量で水晶体手術を要する白内障発症のリスクが見られている。白内障の受手術率に関する原爆放射線の閾線量の信頼区間については、データは 0 から 0.8 Gy までの範囲の閾線量と矛盾しない。これは主に慢性被曝であるチェルノブイリの汚染除去作業者で見られた軽度の水晶体混濁の閾線量と類似している。幾つかの研究から得られた結果は、放射線リスク推定値は恐らく他の白内障リスク因子による交絡に起因しておらず、また小児期および成人期の被曝のどちらにもリスクが見られることを示唆している。最近のデータから、種々の放射線防護団体は眼の放射線許容線量に関する指針の見直しをするよう求められている。将来の疫学研究の方向性の中で最も重要かつ必要とされるのは、慢性放射線被曝後の視覚障害を伴う白内障について十分な研究を行うことである。

その他の雑誌発表論文

- ◆ 藤原佐枝子：放射線影響研究所の研究の歩み。広島医学 2010 (April); 63(4):244-7. (第 50 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 21 年)
- ◆ Miles EF, Tatsukawa Y, Funamoto S, Kamada N, Nakashima E, Kodama Y, Seed TM, Kusunoki Y, Nakachi K, Fujiwara S, Akahoshi M, Neriishi K: Biomarkers of radiosensitivity in A-bomb survivors pregnant at the time of bombings in Hiroshima and Nagasaki. ISRN Obstetrics and Gynecology 2010 (September); Volume 2011 (Article ID 264978):1-11.
- ◆ 鎌石和男：原爆胎内被曝者・小児被曝者の低栄養曝露の影響の可能性。医学のあゆみ 2010 (November); 235(8):863-6. (「寿命調査」にも関連。)
- ◆ 陶山昭彦：原爆放射線による身体影響。長崎・ヒパクシャ医療国際協力会 (NASHIM) 編著。21 世紀のヒパクシャ—世界のヒパクシャと放射線障害研究の最前線。長崎：長崎新聞社；2011 (March), pp 118-28. (「寿命調査」にも関連。)
- ◆ Global Blood Pressure Genetics Consortium (RERF: Takahashi N): Common variants in the ATP2B1 gene are associated with susceptibility to hypertension. The Japanese millennium genome project. Hypertension 2010 (November);

56(5):973-80. (「遺伝生化学調査」にも関連。)

印刷中の論文

✳ 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.

成人健康調査 学会発表

- ❖ 赤星正純。原爆被爆者検診の現状。第 51 回原子爆弾後障害研究会、2010 年 6 月 6 日。長崎
- ❖ 中島栄二、藤井良宜、鎌石和男、皆本 敦。二値反応における誤分類の評価：原爆被爆者の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。2010 年度統計関連学会連合会大会、2010 年 9 月 5-8 日。東京
- ❖ Shore RE、小笹晃太郎、笠置文善、今泉美彩、立川佳美。胎内被曝者は最も放射線への感受性が高い集団か？—日本の原爆被爆者の経験。第 56 回放射線影響学会、2010 年 9 月 25-29 日。米国ハワイ州マウイ (「寿命調査」「特別臨床調査」にも関連。)
- ❖ 児玉和紀、小笹晃太郎、杉山裕美、早田みどり、陶山昭彦、片山博昭、Shore RE。原爆被爆者における放射線被曝とがん罹患—がん登録データの効果的活用。第 32 回国際がん登録協議会学術総会、2010 年 10 月 12-14 日。横浜 (「腫瘍登録および組織登録」にも関連。)
- ❖ 児玉和紀、清水由紀子、Douple EB、Shore RE。放射線治療に伴う晩発性非がんリスクはどのようなものでどれくらい重要か？—心血管疾患を中心に。第 52 回米国治療放射線腫瘍学者協会年次総会、2010 年 10 月 31 日-11 月 4 日。米国カリフォルニア州サンディエゴ (「寿命調査」にも関連。)
- ❖ 児玉和紀。放射線被曝と循環器疾患リスクおよび可能性が考えられる機序：広島・長崎の原爆被爆者データより。低線量放射線被曝による血管影響に関する予備的ワークショップ、2010 年 12 月 7-10 日。フランス、ボンボン (「寿命調査」にも関連。)
- ❖ 赤星正純。原爆被爆と虚血性心疾患。原子爆弾被爆者指定医療機関等医師研究会、2011 年 2 月 4 日。長崎
- ❖ 赤星正純。原爆被爆と虚血性心疾患。第 13 回 WHO REMPAN 協力センター／連携施設調整企画会議、2011 年 2 月 16-18 日。長崎
- ❖ 児玉和紀、小笹晃太郎、杉山裕美、早田みどり、陶山昭

彦、片山博昭、Shore RE、大久保利晃。寿命調査集団におけるがんリスクにおける放射線影響。第13回WHO REMPAN 協力センター／連携施設調整企画会議、2011年2月16－18日。長崎（「腫瘍登録および組織登録」にも関連。）

❖ Shore RE、清水由紀子、山田美智子、児玉和紀。原爆放射線被曝後における心臓血管疾患。第1回広島大学原爆放射線医科学研究所国際シンポジウム、2011年3月3－4日。広島（「寿命調査」にも関連。）

研究計画書 4-10（基盤研究計画書）、1-02（基盤研究計画書）

被爆二世臨床調査

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）、笠置文善（疫）、古川恭治（統）、Hsu WL（統）、高橋規郎（遺）、佐藤康成（遺）、楠 洋一郎（放）、山田美智子（臨）、鍊石和男（臨）、立川佳美（臨）、高橋郁乃（臨）、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）

合理性 電離放射線被曝の遺伝的影響は、長い間、公衆衛生上の懸念事項であった。しかしながら、被曝者の子どもにおいて、成人発症の多因子疾患の潜在的リスクについてヒトのデータはない。縦断的な被爆二世臨床調査は、この重要な問題に関する最初の貴重な情報を与えるであろう。

目的 原爆被爆者の子どもに対する臨床縦断調査（以下「被爆二世臨床調査」とする）の目的は、①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検討し、②リスク評価の精度と信頼性を高め、③将来の調査研究のために生物学的試料を得て保存し、④健康診断（健診）や健康指導などを通じて、被爆二世の健康と福祉に貢献することである。

方法 この前向き研究は、1946－84年に生まれた被爆二世の固定集団について定期的な健診を実施する。前回の被爆二世健康影響調査において、2000年5月から2008年11月までの間に、健康と生活習慣に関するアンケート票に対して郵送あるいは電話で返事があった郵便調査対象者16,789人の中で、14,175人が健診を希望した。この中で、2008年11月末までに実際に11,984人が健診のために放射線影響研究所（放影研）の外來を受診した。健診希望者の中で、死亡あるいは接触の拒否が確認された397人と現住所不明の1,320人を除く総計12,458人が適格対象者であると見なされた。

被爆二世臨床調査は、4年を1健診周期として行う。まず、対象者全員に健診概要の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の受診をお願いする。健診の受診を希望した人については、健診案内の手紙と同意書の見本を事前に送る。臨床調査においては、受診者から同意書を得た上で、社会人口学的な生活習慣や病歴などの聴取（問診）、診察、身体計測、血圧測定、心電図、尿検査、血液・生化学検査、便潜血検査、腹部超音波検査、胸部X

線検査などを行う。これらの健診で判明した高血圧、高脂血症、糖尿病、虚血性心疾患、脳卒中などの多因子疾患の発生と親の放射線被曝との関係を、交絡因子を考慮に入れて検討する。同意の得られた人については、将来の調査研究のために血液および尿の保存を行う。

本臨床調査では、受診者へ健診結果の報告や適切な健康指導を行い、必要があれば外部の医療機関への紹介を行うことによって被爆二世の健康管理と福祉に貢献する。

なお、原則として、健診の流れ、健診内容、倫理面に関する事項、データ管理などは、一般的に前回の被爆二世臨床健診調査（FOCS）と同様である。生物学的保存試料を用いた将来の調査研究は、別個に詳細な研究計画書を作成して、通常の放影研の審査を経て承認を得た後、実施する。

RP 1-02 被爆二世健康影響調査：臨床健康診断調査

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

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 多様な実験系を用いた研究では、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しうることが示されている。現在までのところ、原爆被爆者からその子どもへ被曝線量に依存するような遺伝的影響が及んでいるという証拠は得られていない。しかし、非致死的で頻度の高い多因子疾患および前駆状態のデータを得ることは非常に重要である。この調査は糖尿病や心血管疾患および状態に焦点を当てる。

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は、ほとんど終了した。

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）。高コレ

ステロール血症、高血圧、糖尿病、狭心症、心筋梗塞、脳卒中など個々の疾患や前臨床の状態に対する遺伝的影響の解析を行っている。

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る DC 集団の T 細胞抑制型への変化が自然免疫および適応免疫に影響を与えたと仮定する。広島の数百人の AHS 参加者の循環血液中の HSC および DC プールにおける、放射線量に関連する数的・機能的変化を調べる。原爆被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開発する。

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

RP 4-09 ワクチン接種応答に対する放射線被曝と加齢の影響

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

放影研の疫学および臨床調査では長年の間、原爆被曝者において加齢に関連する免疫系／炎症関連疾患のリスク増加を示す所見が認められてきた。更に、免疫系に認められた放射線のこのような影響は、自然な加齢に関連する影響に類似する。放射線による免疫系の機能低下がワクチン接種応答を変化させるか否かについて調査することは重要である。本調査では、高齢者のインフルエンザワクチンに反応する免疫能に対して過去の原爆放射線被曝が及ぼす影響を評価することを目的とする。本調査では、線量、年齢、性に基づき層別化した無作為抽出法を用い、AHS 対象者の中から予備調査のために 50 人、本格調査のために 300 人を選び対象とする。ワクチン接種直前と接種 3 週間後に血清、血漿およびリンパ球試料を収集する。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。

この研究に用いる測定系を確立するため、16 人の所内研究協力者の末梢血単核球を用いてワクチン抗原（H1N1）による試験管内刺激後の IFN- γ 、IL-10、IL-6、および IL-2 の mRNA 発現量とそれらの培養上清中濃度の経時変化を調べた。試験管内刺激後 96 時間までに IFN- γ mRNA 量は時間に依存して増加していた。最大となる時間は個人によって異なっていたが、96 時間後での測定が最適と考えられた。インフルエンザワクチン抗原を用いた末梢血単核球の刺激での培養上清中の IFN- γ 、IL-10、および IL-6 濃度は 96 時間まで時間依存的に増加した。一方、IL-2 濃度は 24 時間までに増加しその後減少した。2010 年のインフルエンザワクチンシーズン中に 50 人の原爆被曝者と 20 人の所内研究協力者（40 歳以下）による予備的ワクチン効果調査を行った。アンケート調査を行った 145 人の成人健康調査（AHS）対象者のうち、過去 5 年間にワクチン接種歴があり、今年の季節にワクチンを接種する予定である AHS 対象者は 86 人であった。86 人の AHS 対象者のうち、57 人（66%）が

この予備的調査への協力の意思を示した。広島市医師会からは、この調査への協力の承認を得た。この広島市医師会の協力により、52 人のかかりつけ医のうち、51 人の協力を得ることができた。最終的に 57 人の対象者のうち 50 人 (88%) 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 週間後の採血を行った。

RP 3-09 加齢と放射線に関連した免疫能の総合的評価システムの構築

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

放影研独自の免疫調査では、原爆被爆者を長期的に追跡して様々な免疫パラメータについて繰り返し観察しており、現在でも原爆被爆者の免疫系に放射線に関連する有意な変化が認められている。本調査の目的は、年齢と放射線被曝線量の関数として個人の免疫および炎症状態を評価するための総合スコアリング・システムを開発することである。本調査は横断調査と縦断調査から成る。横断調査では広島のアHS対象者約 3,600 人を対象とする。血漿および血液試料を用いて免疫指標と炎症関連指標を測定する。縦断調査では、無作為抽出で選ばれた AHS 対象者 300 人を対象とする。300 人の AHS 対象者から収集した血漿試料 2 セットについて、血漿中サイトカインを同時定量する多項目測定系を用い、10 年の間隔を空けて生体指標の測定を行う。上記 600 の試料から抽出した DNA を用いてテロメア長を調べる。これらの結果は総合的に免疫に関連する健康とその免疫状態が年齢群と放射線量群でどのように変化するのかを効果的に示すための総合的スコアリング・システムの構築に利用される。

これまでに新たに追加された成人健康調査対象者 1,300 人のうち、1,176 人についてリンパ球サブセットの測定を行った。また、400 人の血液試料を用いて顆粒球、単球、およびリンパ球 (ナイーブ CD4、メモリー CD4、ナイーブ CD8、メモリー CD8 T 細胞) の細胞内活性酸素レベルを測定した。

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

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

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

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

これまでに、我々は原爆被爆者の胃がん、肺がん、乳がんおよび固形がん全般に対する *NBN* 遺伝子多型の影響について調べた。*NBN* 遺伝子は DNA2 本鎖切断修復で重要な役割を担う遺伝子である。SNP の遺伝子タイピングは、TaqMan5' スクレアーゼ法を用いて行った。連鎖不平衡解析の結果、*NBN* 遺伝子領域の五つの SNP 部位が 1 ハプロタイプブロック (主要なハプロタイプ対立遺伝子座: *CCTCG* と *TGCCGA*) を形成することが明らかとなった。更に、五つの SNP のうち二つは推定遺伝子調節領域に位置していた。がん発症率の相対リスク (RR) は、Cox ハザード回帰モデルを用いて推定した。*NBN* ハプロタイプは非被爆者群 (<1 mGy) と低線量被曝群 (<1 Gy) ではがんリスクとの関連は認められなかった。しかしながら、1 Gy 以上の被曝者群で特定の *NBN* ハプロタイプを持つ集団は、固形がん (RR: 1.38、95% CI: 1.03–1.84)、胃がん (RR: 2.26、95% CI: 1.02–5.00) でリスクの有意な増加が確認された。これらの結果は、*NBN* 遺伝子多型が放射線被曝と関連して DNA 修復能と発がん感受性の個人差に関係しているかもしれないことを示している。

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

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

過去の原爆被爆者調査では放射線被曝と糖尿病リスクの間に関連性は見られなかったが、AHS 対象者から 1992–1994 年に入手したデータについて性、年齢、肥満度を調整すると、広島では放射線と糖尿病の間に有意な正の関連性が観察されたが、長崎ではこのような関連性は見られなかった (放射線量と都市の相互作用、 $p < 0.001$)。この幾分不可解な所見は、広島と長崎の集団間の遺伝的差異を反映するものかもしれない。我々の予備調査の結果、放射線により免疫応答は持続的な減弱を示すこと、放射線と糖尿病の関連性は特定の *HLA* クラス II ハプロタイプを有する原爆被爆者のサブグループにおいて特に認められることが示唆された。以上の観察から、放射線が糖尿病発症に及ぼす影響は遺伝的背景により変化することが示唆される。本研究の目的は、AHS コホート内で症例対照研究を行い、糖尿病リスクへの放射線および種々の遺伝的要因の影響について評価することである。

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 *DQA1* と *DRB1* 遺伝子型を同定し、特定の *HLA* 型と糖尿病のリスクとの関係に放射線被曝が影響を及ぼしているかどうかを調べた。広島の対象者の糖尿病有病率は被曝線量と共に増加 (傾向 $p < 0.001$) していたが、長崎の対象者では糖尿病の有病率は増加していなかった。特に、広島の高線量被爆者で特定の *HLA* ハプロタイプ (*DQA1*01:02-DRB1*15:01:01*、*DQA1*01:02-DRB1*16:02:01*、*DQA1*03:01-DRB1*04:05*、または *DQA1*05:01-DRB1*14:03:01*) を持つ対象者で非被爆者に比べて有意に高い糖尿病リスクを示した ($OR = 1.73/Gy$, 95% CI 1.36–2.20)。一方、それ以外のハプロタイプを持つ集団では被曝線量に伴った糖尿病の有病率の増加は認められなかった。

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

放射線被曝によってヒトの T 細胞恒常性にかかわる何らかのプロセスが重度に攪乱されるかという命題を検証する。

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

これまでに、調査対象者においてナイーブ T 細胞集団のサイズが線量に依存し減少すること、またメモリー T 細胞集団の割合が放射線量と共に増加することが判明した。予備的解析では、CD4 T 細胞分画の TREC を有するリンパ球数は年齢および放射線量に伴い減少する傾向が示された。被爆者の 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。この結果は、原爆放射線被曝が T 細胞恒常性を攪乱することにより免疫老化を促進したという仮説と一致する。

この仮説を支持する証拠が今年度新たに得られた。すなわち、原爆被爆者の 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ていた。更に、C 型肝炎ウイルスに感染している被爆者では、 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。

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 3,440 人から入手した血液試料 17,557 件および長崎のアHS 対象者 2,536 人から入手した 11,223 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、13 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 2,215 件（広島 1,262 件、長崎 631 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)、笠置文善 (疫)、吉田健吾 (放)、今井一枝 (放)、中地 敬

原爆放射線被曝がリンパ造血系に及ぼす後影響およびこれらの影響と原爆被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。

本年度はフローサイトメーターにより 1,393 人の成人健康調査 (AHS) 対象者 (広島 823 人、長崎 570 人の AHS 対象者、および広島 630 人、長崎 284 人の拡大若年 AHS 対象者) のリンパ球サブセットの割合と細胞内活性酸素レベルを測定した。細胞内活性酸素は継続して測定中である。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炎症関連サイトカイン/ケモカインを測定し、喫煙が IL-8、IL-12p70、および MCP-1 の血清中レベルを亢進させ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ので、今後の研究に使用する試料を確保するため、AHS 対象者全員から収集した血液細胞を凍結保存することを提案した。現在約 7,000 人の原爆被爆者のリンパ球が保存されており、これらの対象者の医学データが臨床研究部に保存されている。そのうち約 1,500 人の対象者がリンパ球保存以前かその後のがんに罹患している。対象者約 2,000 人の生物試料を用いて、体細胞突然変異に加え免疫機能など様々な指標を用いて原爆放射線の影響を調査してきた。がんやその他の疾患への遺伝的感受性の分子疫学的解析は、我々が将来追求していきたいと考える最も重要な研究分野の一つである。個々の対象者から得られた採血時期を異にする (例: 約 10 年間隔) 血液試料を用いて、血液中の種々の生体指標における加齢影響および加齢と放射線の同時効果を調べることは、他に類を見ない縦断的調査となる。そのような調査を容易にするために、現在のできるだけ多くの AHS 対象者から血液試料を収集し、それらの試料から分離した単核球を凍結保存する。

本年度は、AHS 対象者 2,267 人 (広島 1,388 人、長崎 879 人) および拡大若年被爆者 AHS 集団の 914 人 (広島 626 人、長崎 288 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 1,873 人全員のリンパ球を株化した。2000 年 10 月に長崎の AHS 対象者由来のリンパ球の株化を開始し、830 人のリンパ球の株化に成功した。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開始している。

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)、濱崎幹也 (遺)、林 奉権 (放)、今井一枝 (放)、Cologne JB (統)、中地 敬

本調査の目的は、原爆被爆者における T 細胞機能を評価し、放射線による遺伝的損傷に対する個人の感受性との関連性を解析することである。試験管内で特定の刺激に反応し得る T 細胞の割合を解析し、種々の末梢血リンパ球サブセットの割合を測定した。また、T リンパ球の試験管内放射線感受性、T 細胞レセプター (TCR) およびグリコフォリン A (GPA) 遺伝子座の生体内突然変異体頻度 (Mf) を用いて、個人の放射線感受性の評価を行った。その結果、原爆放射線が IL-2 産生能を有する T 細胞の割合を低下させ、CD4 T 細胞画分を減少させたことが判明した。これと対照的に B 細胞の割合はある程度の増加を示した。また、TCR 突然変異測定法は最近の放射線被曝を感度良く検出できるが、原爆被爆者の放射線感受性を示す生体指標とはならない。これと異なり、原爆被爆者の赤血球 GPA Mf は放射線量の増加に伴い上昇し、測定後の追跡調査によると、GPA Mf の線量反応曲線の傾きは広島のがんに罹患していない群に比べて測定後がん罹患した群の方が有意に大きいことが認められた。このことにより、広島の被爆者では、体細胞突然変異の起こしやすさが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。また、放射線によって誘発される遺伝子損傷と遺伝的不安定性に対する個人の感受性に関する評価を改善するために、末梢血 CD34 陽性造血幹細胞における放射線誘発リン酸化ヒストン H2AX (γ H2AX)、および保存赤血球における小核網状赤血球頻度を測定する方法を確立した。これらの放射線感受性生体指標を用いることにより、原爆被爆者における DNA 修復関連遺伝子の多型と試験管内リンパ球放射線感受性や生体内体細胞突然変異頻度との関係を更に調査する。

免疫学的調査 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Kusunoki Y, Hamasaki K, Koyama K, Imai K, Hayashi T, Martin PJ, Nakachi K: Increased DNA damage in hematopoietic cells of mice with graft-versus-host disease. Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 2010 (July); 689(1-2):59-64.

© Elsevier B.V. All rights reserved. (抄録は Elsevier の許諾を得て掲載した。) (RR 13-08)

移植片対宿主病マウスの造血細胞における DNA 損傷の増加 (楠 洋一郎、濱崎幹也、小山和章、今井一枝、林 奉権、Martin PJ、中地 敬)

【抄録】造血細胞移植患者では、新規原発悪性腫瘍の発生リスクが高い。放射線治療や化学療法など遺伝毒性のある前処置のほかに、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) も長期生存者における新規悪性新生物の発生の危険因子である。この悪性転化にかかわる機序を理解する目的で、マウス GVHD モデルを用いて、半同種 (親から F1 マウス) 造血細胞移植後の血液中のゲノム損傷を小核 (micronuclei: MN) を有する網状赤血球を測定することにより検討した。移植後 40 日目において、C57BL/6 (B6) ドナーから細胞移植を受けた非照射の (C57BL/6 × DBA/2) F1 (BDF1) および (BALB/c × C57BL/6) F1 (CBF1) マウスの MN 頻度は有意に上昇していた。DBA/2 あるいは BALB/c ドナーより細胞移植を受けた F1 マウスには、MN 頻度の有意な増加は認められなかった。また、B6 ドナーからの移植後の血清中の腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor- α : TNF- α) レベルは DBA/2 あるいは BALB/c ドナーからの移植後のそれに比べて高かった。以上の結果から、GVHD は放射線照射のない条件下においても、TNF- α レベ

ルの上昇が認められる炎症性反応を伴ってゲノム損傷を起こす可能性が示された。

◆ Kusunoki Y, Yamaoka M, Kubo Y, Hayashi T, Kasagi F, Douple EB, Nakachi K: T-cell immunosenescence and inflammatory response in atomic bomb survivors. *Radiation Research* 2010 (December); 174(6):870–6.

© 2010 by Radiation Research Society (RR 3-09)

原爆被爆者におけるT細胞老化と炎症応答 (楠 洋一郎、山岡美佳、久保美子、林 奉権、笠置文善、Douple EB、中地 敬)

【抄録】本稿では、原爆放射線のT細胞系に及ぼす長期影響を総括し、原爆被爆者における疾患発生にT細胞免疫の減衰が関与している可能性について論議する。原爆被爆者では、これまでT細胞の細胞分裂促進物質による増殖性やIL-2産生の低下、ナイーブT細胞の減少、および機能的に不活性あるいは劣っているメモリーCD4 T細胞の増加が観察されてきた。最近では、被爆者のCD4 T細胞集団におけるCD25⁺/CD127⁻ 制御性T細胞の割合の放射線量依存性増加が認められている。T細胞免疫に及ぼすこれらの放射線の影響はすべて加齢の免疫系への影響と類似していることから、電離放射線被曝によってT細胞系の性質が免疫老化と関係した脆弱なものへ誘導された可能性が示唆される。更に、血漿中の炎症性サイトカインレベルとナイーブCD4 T細胞の比率との間に有意な逆の関係が認められ、原爆被爆者に見られる炎症指標の亢進の一部はT細胞老化による可能性も示唆される。放射線で誘導されるT細胞老化が炎症反応の活性化をもたらし、原爆被爆者で高頻度に観察される加齢関連の炎症性疾患の発生にある程度関係しているのかもしれない。

その他の雑誌発表論文

◆ 林 奉権、楠 洋一郎：がんの分子遺伝疫学。公衆衛生 2010 (September); 74(9):738–43.

◆ 楠 洋一郎、山岡美佳、久保美子、林 奉権、笠置文善、中地 敬：原爆放射線のヒト免疫応答に及ぼす影響。第25報：制御性CD4 T細胞の割合の被曝線量依存性の増加。長崎医学会雑誌 2010 (September); 85(特集号):282–6. (第51回原子爆弾後障害研究会講演集、平成22年)

◆ 三家本隆宏、豊島めぐみ、習 陽、本田浩章、濱崎幹也、楠 洋一郎、神谷研二：損傷乗り越えポリメラーゼ Rev1 の過剰発現が放射線による突然変異誘発に与える影響。広島医学 2010 (April); 63(4):345–7. (第50回原子爆弾後障害研究会講演集、平成21年)

◆ 豊島めぐみ、習 陽、三家本隆宏、渡邊敦光、増田雄

司、本田浩章、濱崎幹也、楠 洋一郎、神谷研二：損傷乗り越えポリメラーゼ Rev1 の放射線発がんに与える影響。広島医学 2010 (April); 63(4):348–50. (第50回原子爆弾後障害研究会講演集、平成21年)

印刷中の論文

※ 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*. (「特別臨床調査」にも関連。)

免疫学的調査 学会発表

❖ 林 奉権、森下ゆかり、長村浩子、牧 真由美、楠 洋一郎、吉田健吾、今井一枝、Cologne JB、中地 敬。原爆被爆者における放射線関連結腸直腸がんに対するCD14遺伝子に特に関連した遺伝的感受性。第101回米国がん学会総会、2010年4月17–21日。米国、ワシントン

❖ 林 奉権、楠 洋一郎、森下ゆかり、長村浩子、牧 真由美、久保美子、山岡美佳、林 幾江、吉田健吾、今井一枝、中地 敬。加齢および原爆放射線被曝による免疫機能の減損と炎症指標の亢進。免疫疾患と治療に関する第1回国際会議、2010年5月15–17日。中国、北京

❖ 森下ゆかり、長村浩子、牧 真由美、楠 洋一郎、吉田健吾、今井一枝、中地 敬、林 奉権。原爆被爆者における放射線関連がんリスクに対するIL-10遺伝子多型の影響。免疫疾患と治療に関する第1回国際会議、2010年5月15–17日。中国、北京

❖ 大石和佳、吉田健吾、林 奉権、楠 洋一郎、藤原佐枝子、中島栄二、柘植雅貴、茶山一彰。C型肝炎ウイルス感染におけるHLA-DRB1とNKG2D遺伝子多型の影響。第46回日本肝臓学会総会、2010年5月27–28日。山形(「特別臨床調査」にも関連。)

❖ 楠 洋一郎、山岡美佳、久保美子、林 奉権、笠置文善、中地 敬。原爆放射線のヒト免疫応答に及ぼす影響。第25報：制御性CD4 T細胞の割合の被曝線量依存性の増加。第51回原子爆弾後障害研究会、2010年6月6日。長崎

❖ 楠 洋一郎、山岡美佳、久保美子、今井一枝、吉田健吾、大石和佳、林 奉権、中地 敬。末梢血CD8 TおよびNK細胞表面NKG2D発現レベルの個人差と遺伝子型の関係。第20回日本サイトメトリー学会学術集会、2010年6月26–27日。東京

❖ 林 奉権、吉田健吾、森下ゆかり、牧 真由美、佐々木圭子、長村浩子、今井一枝、楠 洋一郎、中地 敬。原爆被爆者における放射線被曝と結腸直腸がん遺伝的感受性の検討—*CD14* 遺伝子多型。がん予防学術大会 2010 札幌、2010 年 7 月 15–16 日。札幌

❖ 林 奉権。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 21 年度喫煙科学研究財団研究発表会、2010 年 7 月 28 日。東京

❖ 吉田健吾、大石和佳、森下ゆかり、長村浩子、牧 真由美、空 美佐江、佐々木圭子、茶山一彰、藤原佐枝子、楠洋一郎、今井一枝、中地 敬、林 奉権。C 型肝炎ウイルス感染における *NKG2D* 並びに *MICA* 遺伝子多型の影響。BIT 第 1 回ウイルスと感染に関する国際会議 2010、2010 年 7 月 31 日–8 月 3 日。韓国、釜山（「特別臨床調査」にも関連。）

❖ 林 奉権。加齢および原爆放射線被曝による免疫システムの減弱。韓国国立がんセンター研究セミナー、2010 年 8 月 6 日。韓国ソウル

❖ Geyer SM、林 奉権、三角宗近、古川恭治、楠 洋一郎、中地 敬。免疫能の評価システムの方法。第 14 回国際免疫学会、2010 年 8 月 22–27 日。神戸

❖ 林 奉権、森下ゆかり、空 美佐江、吉田健吾、今井一枝、林 幾江、楠 洋一郎、中地 敬。血液細胞における活性酸素種のフローサイトメトリー法によるハイスループットな測定システム。第 14 回国際免疫学会、2010 年 8 月 22–27 日。神戸

❖ 楠 洋一郎、吉田健吾、林 奉権、中地 敬。機能低下や老化の表現型を示す T 細胞集団の原爆被爆者における増加。第 14 回国際免疫学会、2010 年 8 月 22–27 日。神戸

❖ 森下ゆかり、林 奉権、長村浩子、牧 真由美、吉田健吾、Cologne JB、今井一枝、楠 洋一郎、中地 敬。原爆被爆者における放射線関連胃がんリスクに対する *HLA-DRB1* と *IL-10* 遺伝子多型の複合効果。第 19 回日本組織適合性学会大会、2010 年 9 月 17–19 日。東京

❖ 林 奉権、吉田健吾、今井一枝、楠 洋一郎、中地 敬。原爆被爆者の結腸直腸がんリスクと *CD14* 遺伝子多型および放射線被曝量との関連性。第 69 回日本癌学会学術総会、2010 年 9 月 22–24 日。大阪

❖ 林 奉権、中地 敬、吉田健吾、今井一枝、Cologne JB、京泉誠之、楠 洋一郎、Douple EB、Shore RE。原爆被爆者におけるがんの放射線感受性に関する分子疫学。第 56 回放射線影響学会、2010 年 9 月 25–29 日。米国ハワイ州マウイ

❖ 楠 洋一郎、久保美子、山岡美佳、吉田健吾、林 奉

権、中島栄二。原爆被爆者末梢血リンパ球における T_H1 および T_H2 細胞の割合の増加。日本放射線影響学会第 53 回大会、2010 年 10 月 20–22 日。京都

❖ 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。C 型肝炎ウイルス持続感染および肝線維化の進行との関連における T_H1 免疫の亢進。キーストーンシンポジウム：免疫学的記憶、持続感染と慢性疾患、2011 年 2 月 6–11 日。カナダ、バンフ（「特別臨床調査」にも関連。）

❖ 林 奉権、森下ゆかり、長村浩子、牧 真由美、Cologne JB、吉田健吾、今井一枝、京泉誠之、楠 洋一郎、中地 敬。原爆被爆者に発生する放射線関連がんに対する遺伝的感受性。第 10 回日韓がん老化シンポジウム、2011 年 2 月 14–15 日。東京

❖ 吉田健吾、大石和佳、今井一枝、牧 真由美、佐々木圭子、茶山一彰、楠 洋一郎、中地 敬、林 奉権。*NKG2D* および *IL28B* 遺伝子多型からの HCV 感染自然経過の推測。第 10 回日韓がん老化シンポジウム、2011 年 2 月 14–15 日。東京（「特別臨床調査」にも関連。）

❖ 楠 洋一郎、吉田健吾、林 奉権、今井一枝、京泉誠之、中地 敬。放射線で誘発される赤血球グリコフォリン A 突然変異体頻度の個人差と DNA 修復遺伝子の多型に関する研究。第 33 回日本造血細胞移植学会総会、2011 年 3 月 9–10 日。松山

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、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（疫）、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）

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。神経心理学的検査法として、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）の二つを用いる。

RP 3-10 原爆被爆者における眼科追跡調査（RP 3-00の補遺）

鍊石和男（臨）、飛田あゆみ（長臨）、立川佳美（臨）、横山知子、高松倫也、隈上武志、上松聖典、築城英子、皆本敦、木内良明、北岡 隆、中島栄二（統）、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で答えの出ていない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。

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

鍊石和男（臨）、柳 昌秀、川崎 良、高橋郁乃（臨）、中島栄二（統）、Hsu WL（統）、横山知子、高松倫也、木下博文、築城英子、上松聖典、隈上武志、木内良明、北岡隆、藤原佐枝子（臨）、飛田あゆみ（長臨）、赤星正純（長臨）

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

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

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

RP 6-08 エラストメーターを用いた原爆被爆者の肝弾性度調査、広島

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

山一彰

本研究の目的は、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低下をもたらすか否かを調べることである。肝弾性度と放射線量の関連を調査し、放射線被曝が慢性肝炎および肝硬変の増加に関与しているか否かを明らかにする。また、肝線維化の増加が、インスリン抵抗性を介して動脈硬化性疾患の罹患に関与しているか否かを調査し、これらの疾患に対する放射線影響のメカニズムを解明する。広島のアHS受診者（若年被爆者拡大集団を含む）約3,800人を対象とし、2周期（4年間）にわたって、エラストメーターを用いて肝線維化程度の指標としての肝弾性度を測定し、慢性炎症およびインスリン抵抗性に関連した血中サイトカインの測定を行う。

2008年11月から2010年11月までに、約2,400人の被爆者の肝弾性度をエラストメーターを用いて測定し、若年被爆者（被爆時年齢10歳未満）については測定がほぼ終了した。また、約2,100人の被爆者について、慢性炎症およびインスリン抵抗性に関連した血中サイトカインレベルも測定した。

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

鎌石和男（臨）、Blakely EA、Chang P、中島栄二（統）、大石和佳（臨）、藤原佐枝子（臨）、飛田あゆみ（長臨）、立川佳美（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。確立した手法に基づき、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、2011年3月までに広島では32

件、長崎では4件の組織試料の収集・保存を行った。

RP 3-05 原爆被爆者における炎症とがん発生率

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

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

白血球数の長期的変化の傾向に関する論文は*Journal of Radiation Research*（Hsuら、2010; 51:431–9）に発表された。次いで我々は、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。論文は内部審査中である。以下の3種類の中間変数について考慮している。（1）平均白血球数、（2）白血球数の長期的変化の傾向、および（3）複数の指標を用いた潜在炎症因子の推定。個人の平均白血球数を仲介因子として用いた同時モデルの予備的結果から、放射線、平均白血球数および固形がん罹患率の間に有意な因果関係があることが示された。がんに対する放射線影響全体における当該仲介影響の割合は約8%である。

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

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

目的 本調査では、放射線傷害、熱傷、初期感染などを受けたと思われる原爆被爆者の生存に関連する潜在的な遺伝的要因について検討し、これらの要因が慢性炎症および心筋梗塞のリスクを増加させたかどうかを究明する。

背景と意義 寿命調査（LSS）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 症例対照研究を用い、対象者は、成人健康調査第1健診周期（1958–59年）の若年受診者で、かつ被曝線量が1 Gy以上の被爆者と、性、年齢、および都市を合致させた対照である。LTA単塩基遺伝子多型（SNP）およびTLR2を調べる。

進捗状況 LTAおよびTRL2遺伝子多型の解析中。

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）、鍊石和男（臨）、飛田あゆみ（長臨）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）

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

そこで被曝線量と緑内障有病率の関連性を特定するため、今回新たに包括的調査を開始した。2006–2008年の間に緑内障に関するスクリーニング（網膜像検査を含む）を実施した。対象となる3,546人のAHS受診者のうち、2,613人（73.7%）が本調査に参加し、放射線量が判明している1,589

人（平均年齢74.3歳、年齢範囲61–97歳）において、緑内障全般で284例（17.9%）、眼圧が21 mmHgを超える原発開放隅角緑内障36例（2.3%）、正常眼圧緑内障226例（14.2%）、および原発閉塞隅角緑内障25例（1.6%）を検出した。性、年齢、都市、白内障手術、糖尿病について調整し、一般化推定方程式を用いた二重回帰で得られた1 Gy当たりのオッズ比は正常眼圧緑内障で1.31（95%信頼区間：1.11–1.53、p値=0.001）であった。ゆえに、この結果から、正常眼圧緑内障の有病率が原爆放射線量と共に増加していることが示唆されており、論文は所内審査委員会に提出され審査中である。

RP 8-02 被爆二世における眼科調査（RP 1-02の補遺）

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

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

白内障は環境因子と遺伝的因子が相まって発症する多因子疾患の一つである。放射線被曝に関連して先天性白内障罹患率が増加する可能性が動物実験で示唆されている。しかし、予測される症例数が少ないので、定量的研究ではなく定性的研究を行うことになるだろう。本研究は、受診時年齢50歳以上の被爆二世を対象に水晶体混濁および網膜細動脈硬化を定量的に調査し、水晶体混濁と多因子疾患および親の被曝線量との関係を調べる。2006年9月に検査を終了した。調査期間中、広島と長崎の観察者間再現性と観察者内再現性の標準化を半年ごとに行い、計2,517人の被爆二世が眼科検診を受診した。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。更なる解析を行っていく。

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

本調査では、(1) 比較的若年(13歳以下)で被爆し、以前に眼科検査を受診していない被爆者から選んだ集団と、(2) 旧来の方法により前回調査した、より規模の大きい集団の二つの対象集団における放射線白内障の有病率について評価する。両集団における後囊下部軸混濁(図)、多色性変化および周辺部混濁について、種々の考え得る交絡因子を調整し、標準的等級評価システムを用いて線量反応解析を実施した。併せて、将来の研究のために放射線白内障のデジタル画像を保存した。広島・長崎の883人が眼科検査を受診し、その結果に基づき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(鍊石ら、*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。論文は完成し、近々内部審査に提出予定である。

1986 年から 2005 年までの白内障手術の率 (incidence) に関する結果を 2009 年 3 月に放影研で開かれた国際放射線白内障発生ワークショップで発表しており、白内障について線量影響の低い閾値を示す強力な証拠を提供した(投稿準備中)。最新の調査結果を含む当該ワークショップの概要は *Radiation Research* (Blakely ら、2010; 173(5):709–17) に発表された。

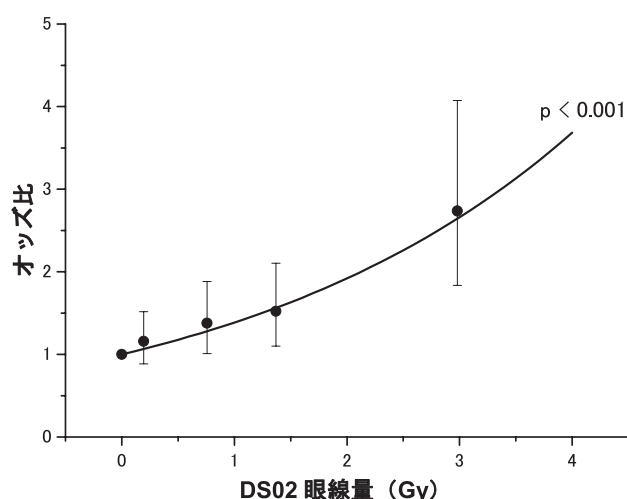


図. 都市、性、被爆時年齢および糖尿病について調整した水晶体摘出術を受けた原爆被爆者の回帰解析における主効果モデル線量反応曲線 (1 Gy での OR は 1.39, CI は 1.24–1.55)。

RP 2-99 広島・長崎原爆被爆者における甲状腺疾患

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

今回の広島・長崎の AHS 集団における甲状腺疾患調査の目的は、被曝線量と甲状腺結節、自己免疫性甲状腺疾患および甲状腺機能異常との間に正の関連性があるか否か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いる。

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

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

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

放射線生物学／分子疫学部と共同で、HCV 感染後の病態進行に関する免疫学的特徴について放射線被曝を考慮に入れて調べた（RP 1-93）。Th1 細胞の割合の増加と Tc1 細胞と NK 細胞の割合の低下が、HCV 持続感染者の肝線維

化の進行に関与する可能性が示唆された。結果が近く学術誌に発表される（吉田ら、*Human Immunology* 2011、印刷中）。

RP 5-92 成人健康調査対象集団における老年痴呆の研究

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

本研究では、AHS の成人被爆生存者における認知機能、認知症の有病率・罹患率およびその他加齢に関係する生理的変数（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。

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）。

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

認知症の罹患率に対する放射線やその他のリスク因子の影響に関する論文を発表した（山田ら、*Journal of the Neurological Sciences* 2009; 281:11-4 および山田ら、*Journal of the Neurological Sciences* 2009; 283:57-61）。幼少期被爆者と胎内被爆者の認知機能や他の精神神経機能を評価するために使用可能な検査方法について検討し、新たに研究計画書を作成した。

被爆時年齢が 13 歳以上の被爆者において過去の放射線被曝と認知障害や認知症との間に関連は見られなかった。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計画書が提出され放影研内外の審査を受けている。

RP 3-89 原爆被爆者における骨粗鬆症の調査、広島

藤原佐枝子（臨）、増成直美（臨）、古川恭治（統）、笠置文善（疫）、福永仁夫、折茂 肇

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爆者の骨密度（BMD）に関する予備調査では、年齢、体重、閉経年齢の調整後も放射線被曝による BMD の変化は示唆されていない。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、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）、笠置文善（疫）、佐々木英夫、高橋郁乃（臨）、藤原佐枝子（臨）、Curb JD、Rodriguez B、矢野勝彦

本調査の目的は、日本および米国に在住する日本人男性における心血管疾患（CVD）の罹患率とリスク因子の関係を調べることである（NI-HON-SAN プロジェクト）。本プロジェクトにおいて開発された疫学的方法が AHS 集団に適用される。

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、大動脈弓石灰化、網膜動脈硬化、収縮期高血圧症、脈波速度異常が含まれる。

虚血性心疾患（主に急性心筋梗塞）および脳血管疾患の症例は、定期健診、死亡調査、剖検などによって確認されている。より詳細な情報（特に急性冠動脈イベントについて）を得るために、1995 年より AHS の対象者に対して郵

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。

中心血圧、脈波増幅指標（AI）、上腕足首脈波伝播速度（baPWV）、足関節上腕血圧比（ABI）の測定装置を用いてアテローム性動脈硬化および動脈の硬さと放射線被曝との関係を調べる研究が 2010 年に開始された。

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

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

毛細血管拡張性失調症（ATM）遺伝子と水晶体の放射線感受性の関係は実験動物において十分に立証されている。Worgul らは、atm ヘテロマウス（+/-）の方が野生型のマウスよりも放射線に誘発された白内障を発症しやすいことを報告している。Kleiman らは、Mrad9 と atm のハプロ不全がマウスの突発性白内障と X 線誘発白内障の発生を促進すると報告している。原爆被爆者において白内障（prevalence）と原爆放射線との間に有意な線量反応関係が見られており、また ATM などの遺伝子の遺伝子型データが放影研の別の研究（RP 4-04）から利用可能であるので、本研究は原爆被爆者における ATM などの遺伝子多型と線量に依存した白内障（prevalence）との関係を調べることを目的とする。調査対象者は、2000-2001 年に健診を受けた 5,126 人の AHS 受診者であり、そのうち、RP 4-04 の調査から ATM などの遺伝子多型に関する情報が得られており、本調査においてその情報を使用することに同意した人たちが選ばれた。5,126 人の AHS 対象者の中で 645 人が白内障の手術を受けている。

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

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

角間辰之、荒木由布子、Hsu WL（統）、中島栄二（統）、鍊石和男（臨）

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

RP-A14-08 早期再分極異常の発生率および予後評価の検討

春田大輔、恒任 章、中島栄二（統）、赤星正純（長臨）

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

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

RP-A13-08 心室性期外収縮の発生部位の違いにおける予後の検討

春田大輔、中島栄二（統）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）

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

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

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

Rodondi N、Gussekloo J、今泉美彩（長臨）

本RPは、ヨーロッパ、米国、オーストラリア、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)。

RP-A8-08 脂肪肝の発生頻度と危険因子

恒任 章、中島栄二 (統)、赤星正純 (長臨)

脂肪肝は虚血性心疾患の予測因子であるので、脂肪肝の罹患率と予測因子を調べる必要がある。本研究は、脂肪肝の罹患率と予測変数を究明することを目的とする。

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

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

RP-A4-08 腹囲の推定可能性とメタボリック症候群のリスク解析への応用

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

メタボリック症候群 (MS) は、心臓血管疾患と糖尿病発症の医学的リスク因子が幾つか組み合わされたものである。世界的に見ると、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 対象者の腹囲を推測できるかどうかを検討する

ことである。放影研で蓄積された健診データから得られたその他の関連する共変量の解析を含む外挿手順を用いて、2005–2006 年のデータにより、2005 年の 10 年前 (腹囲が測定されていなかった) における各対象者についての理論上偏りのない腹囲推定値とその測定誤差を得る。その後、測定誤差について調整した比例ハザードモデルを作成する。最後に、放影研データを用いた MS の後ろ向き調査のデザインについて述べる。石田博士は博士論文用の解析を終了し、MS に関連した死因のリスクに関する論文を作成して日本計量生物学会誌に発表した。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。これは更に調査を要する。

特別臨床調査 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Ashizawa K, Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Sera N, Hida A, Ejima E, Neriishi K, Soda M, Ichimaru S, Nakashima E, Fujiwara S, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K, Akahoshi M: Metabolic cardiovascular disease risk factors and their clustering in subclinical hypothyroidism. *Clinical Endocrinology* 2010 (May); 72(5):689–95.

© 2010 Blackwell Publishing (RR 15-08)

潜在性甲状腺機能低下症における代謝性心血管疾患危険因子とその集積 (芦澤潔人、今泉美彩、宇佐俊郎、富永 丹、世羅至子、飛田あゆみ、江島英理、鍊石和男、早田みどり、市丸晋一郎、中島栄二、藤原佐枝子、前田蓮十、長瀧重信、江口勝美、赤星正純)

【抄録】 目的 これまで潜在性甲状腺機能低下症と心血管疾患 (CVD) の関連を示唆する報告がなされてきた。放射線被曝の後影響を検討するための放射線影響研究所における原爆被爆者の観察は、潜在性甲状腺機能低下症と代謝性 CVD 危険因子の関連を検討するのに有用である。本研究の目的は、潜在性甲状腺機能低下症と、代謝性 CVD 危険因子およびその集積との関連を検討することである。デザインおよび参加者 本研究は、日本において 2000 年から 2003 年に行った 3,549 人 (平均年齢 70 歳、男性 1,221 人、女性 2,328 人) の横断的研究であり、その参加者は、潜在性甲状腺機能低下症の 306 人と甲状腺機能正常対照者 3,243 人で構成される。検討項目 潜在性甲状腺機能低下症と、代謝性 CVD 危険因子である高血圧症、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症やそれら危険因子の集積との関連を検討した。結果 潜在性甲状腺機能低下症は、治療を考慮して診断し

た高血圧症、糖尿病、高尿酸血症とは男女とも有意な関連はなかったが、男性のみの解析では、潜在性甲状腺機能低下症と脂質異常症との有意な関連が認められた ($P = 0.02$)。また潜在性甲状腺機能低下症の男性では、3 個以上の代謝性 CVD 危険因子の集積において、年齢、body mass index (BMI)、喫煙状況を調整しても有意に高いオッズ比を認めた (オッズ比 1.83、95%信頼区間 1.13–2.94、 $P = 0.01$)。またその関連は、原爆被曝線量を調整しても有意であった。

結論 潜在性甲状腺機能低下症の人においては、代謝性 CVD 危険因子の集積が有意に多いようである。

◆ Hsu WL, Tatsukawa Y, Neriishi K, Yamada M, Cologne JB, Fujiwara S: Longitudinal trends of total white blood cell and differential white blood cell counts of atomic bomb survivors. *Journal of Radiation Research* 2010 (July); 51(4):431–9. (RR 5-09) (抄録は「成人健康調査」発表論文を参照。)

◆ Shore RE, Neriishi K, Nakashima E: Epidemiological studies of cataract risk at low to moderate radiation doses: (Not) seeing is believing. *Radiation Research* 2010 (December); 174(6):889–94.
© 2010 by Radiation Research Society (RR 9-10) (抄録は「成人健康調査」発表論文を参照。)

総説・解説シリーズ (CR)

◆ Tsuneto A, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Ichimaru S, Nakashima E, Seto S, Maemura K, Akahoshi M: Fatty liver incidence and predictive variables. *Hypertension Research* 2010 (April); 33(4):638–43.

© 2010 The Japanese Society of Hypertension (抄録は *Nature Publishing Group* の許諾を得て掲載した。)(CR 4-09)

脂肪肝の発生率と予測因子 (恒任 章、飛田あゆみ、世羅至子、今泉美彩、市丸晋一郎、中島栄二、瀬戸信二、前村浩二、赤星正純)

【抄録】 脂肪肝は虚血性心疾患の予測因子であるが、脂肪肝自体の発生率と予測因子の調査研究が必要である。この研究の目的は、脂肪肝の発生率と予測因子を明らかにすることである。1990 年 11 月から 1992 年 10 月までの基礎調査期間において脂肪肝のなかった長崎原爆被爆者 1,635 人 (男性 606 人) を、腹部超音波検査で 2007 年まで 2 年ごとに追跡した (平均追跡期間 11.6 ± 4.6 年)。予測因子の検討には Cox 比例ハザードモデルを、縦断的検討には Wilcoxon 順位検定を用いた。追跡期間中に新たに脂肪肝と診断されたのは、323 人 (男性 124 人) であった。発生率は 19.9/1,000 人年 (男性 22.3、女性 18.6) で、50 歳代が最高であった。

年齢、性、喫煙および飲酒習慣を調整した検討では、肥満 (相対リスク [RR] 2.93、95%信頼区間 [CI] 2.33–3.69、 $P < 0.001$)、低 HDL コレステロール血症 (RR 1.87、95% CI 1.42–2.47、 $P < 0.001$)、高中性脂肪血症 (RR 2.49、95% CI 1.96–3.15、 $P < 0.001$)、耐糖能障害 (RR 1.51、95% CI 1.09–2.10、 $P = 0.013$)、高血圧 (RR 1.63、95% CI 1.30–2.04、 $P < 0.001$) が脂肪肝の予測因子であった。すべての項目を含めた多変量解析では、肥満 (RR 2.55、95% CI 1.93–3.38、 $P < 0.001$)、高中性脂肪血症 (RR 1.92、95% CI 1.41–2.62、 $P < 0.001$)、高血圧 (RR 1.31、95% CI 1.01–1.71、 $P = 0.046$) が予測因子であった。脂肪肝発症例では、肥満度 (body mass index) と血清中性脂肪値が診断時までに有意に序々に増加していたが、収縮期血圧と拡張期血圧にそのような変化は認められなかった。肥満、高中性脂肪血症および高血圧が脂肪肝発症の予測因子である可能性があるが、肥満と高中性脂肪血症がより強く脂肪肝発症に関係しているのかもしれない。

その他の雑誌発表論文

◆ Blakely EA, Kleiman NJ, Neriishi K, Chodick G, Chylack LT, Cucinotta FA, Minamoto A, Nakashima E, Kumagami T, Kitaoka T, Kanamoto T, Kiuchi Y, Chang P, Fujii N, Shore RE: Meeting report: Radiation cataractogenesis: Epidemiology and biology. *Radiation Research* 2010 (May); 173(5):709–17.

◆ Fujiwara S: Importance of raising awareness about spontaneous insufficiency fractures in the bedridden elderly: *International Journal of Clinical Rheumatology* 2010 (August); 5(4):395–7.

◆ Thyroid Studies Collaboration (RERF: Imaizumi M): Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010 (September); 304(12):1365–74.

◆ Yamada M: Follicle stimulation hormone and estradiol levels during perimenopause in a cohort of Japanese women: The Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. Michalski J, Nowak I, eds. *Menopause: Vasomotor Symptoms, Systematic Treatments and Self-Care Measures*. New York: Nova Science Publishers; 2010, pp 112–24.

◆ Yamada M, Imaizumi M, Ohishi W: Thyrotropin levels during the perimenopause: The Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. Michalski J, Nowak I, eds. *Menopause: Vasomotor Symptoms, Systematic Treatments and Self-Care Measures*. New York: Nova Science Publishers; 2010, pp 125–31.

印刷中の論文

❖ Fujiwara S, Hamaya E, Goto W, Masunari N, Furukawa K, Fukunaga M, Nakamura T, Chen P: Vertebral fracture status and the World Health Organization risk factors for predicting osteoporotic fracture risk in Japan. *Bone*.

❖ 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*.

❖ 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*.

❖ 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*. (「免疫学的調査」にも関連。)

特別臨床調査 学会発表

❖ 恒任 章、飛田あゆみ、世羅至子、今泉美彩、市丸晋一郎、中島栄二、瀬戸信二、江石清行、前村浩二、赤星正純。脂肪肝の発生頻度と予測因子。第107回日本内科学会総会、2010年4月9-11日。東京

❖ Rodondi N, den Elzen W, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, 今泉美彩、Maisonnette P, Bremner A, Vanderpump M, Newman AB, Cornuz J, Franklyn JA, Westendorp RGJ, Vittinghoff E, Gussekloo J (The Thyroid Studies Collaboration)。潜在性甲状腺機能低下症と冠動脈心疾患および死亡のリスク：9コホートの個人対象者プール解析。第33回一般内科学会学術総会、2010年4月28日-5月1日。米国ミネソタ州ミネアポリス

❖ 藤原佐枝子。骨粗鬆症性椎体骨折の疫学。第83回日本整形外科学会学術総会、2010年5月26-30日。東京

❖ 大石和佳、吉田健吾、林 奉権、楠 洋一郎、藤原佐枝子、中島栄二、柘植雅貴、茶山一彰。C型肝炎ウイルス感染における *HLA-DRB1* と *NKG2D* 遺伝子多型の影響。第46回日本肝臓学会総会、2010年5月27-28日。山形(「免疫学的調査」にも関連。)

❖ 立川佳美、増成直美、大石和佳、山田美智子、山根公則、藤原佐枝子。非アルコール性脂肪性肝疾患と糖尿病、メタボリックシンドロームの有病率の関連。第53回日本糖尿病学会年次学術集会、2010年5月27-29日。岡山

❖ 藤原佐枝子、増成直美、山根和美、牧口真子、福永仁夫。広島コホートにおける大腿骨近位部形態学的パラメーターに基づく大腿骨近位部骨折リスクの予測。第37回石灰化組織ヨーロッパシンポジウム、2010年6月26-30日。英国グラスゴー

❖ 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。握力は死亡ならびに認知症を予測するか：放射線影響研究所成人健康調査。2010年国際アルツハイマー病学会、2010年7月10-15日。米国ハワイ州ホノルル

❖ 藤原佐枝子、増成直美、大石和佳。骨代謝マーカーおよび血清低カルボキシル化オステオカルシンによる骨密度減少率および骨折の予測：広島コホート調査。第28回日本骨代謝学会、2010年7月21-23日。東京

❖ 藤原佐枝子。骨粗鬆症の診断と治療—骨粗鬆症の骨折リスクと治療開始時期の判断。第138回日本医学会シンポジウム、2010年7月29日。東京

❖ 吉田健吾、大石和佳、森下ゆかり、長村浩子、牧 真由美、空 美佐江、佐々木圭子、茶山一彰、藤原佐枝子、楠洋一郎、今井一枝、中地 敬、林 奉権。C型肝炎ウイルス感染における *NKG2D* 並びに *MICA* 遺伝子多型の影響。BIT第1回ウイルスと感染に関する国際会議2010、2010年7月31日-8月3日。韓国、釜山(「免疫学的調査」にも関連。)

❖ 鎌石和男、中島栄二、皆本 敦。被爆者白内障における水晶体混濁の局在と紫外線代入によるモデル適合解析。第56回放射線影響学会、2010年9月25-29日。米国ハワイ州マウイ

❖ Shore RE、小笹晃太郎、笠置文善、今泉美彩、立川佳美。胎内被爆者は最も放射線への感受性が高い集団か？—日本の原爆被爆者の経験。第56回放射線影響学会、2010年9月25-29日。米国ハワイ州マウイ(「寿命調査」「成人健康調査」にも関連。)

❖ 立川佳美、増成直美、山田美智子、藤原佐枝子。メタボリックシンドロームおよび高血圧が末梢動脈疾患発症に及ぼすリスク：広島成人健康調査。第23回国際高血圧学会、2010年9月26-30日。カナダ、バンクーバー

❖ 藤原佐枝子。骨粗鬆症および関連骨折の疫学。第12回日本骨粗鬆症学会、2010年10月21-23日。大阪

❖ 藤原佐枝子。標準化SOS/BUAを用いた骨折のカットオフ値の検討。第12回日本骨粗鬆症学会、2010年10月21-23日。大阪

❖ 藤原佐枝子。生活習慣病と骨折頻度：骨折リスク因子としての生活習慣病。第12回日本骨粗鬆症学会、2010年10

月 21-23 日。大阪

❖ 今泉美彩。広島、長崎の原爆被爆者における甲状腺疾患。第 53 回日本甲状腺学会学術集会、2010 年 11 月 11-13 日。長崎

❖ 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。米国心臓学会 2010、2010 年 11 月 13-17 日。米国イリノイ州シカゴ

❖ 鎌石和男。被爆者白内障研究の現状。長崎大学グローバル COE プログラム「放射線疫学および放射線生物学の国際シンポジウム」、2010 年 11 月 29-30 日。長崎

❖ 藤原佐枝子。身長低下と骨粗鬆症性骨折。韓国骨粗鬆症学会／日本骨粗鬆症学会合同シンポジウム、2010 年 12 月 4-5 日。韓国ソウル

❖ Shore RE。低線量被曝後の心血管リスク：時宜を得た課題。ワークショップ：米国人放射線作業員 100 万人を対象とした試行調査の計画について、2011 年 2 月 3 日。米国テネシー州オークリッジ（「寿命調査」にも関連。）

❖ 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。C 型肝炎ウイルス持続感染および肝線維化の進行との関連における T_H1 免疫の亢進。キーストンシンポジウム：免疫学的記憶、持続感染と慢性疾患、2011 年 2 月 6-11 日。カナダ、バンフ（「免疫学的調査」にも関連。）

❖ 吉田健吾、大石和佳、今井一枝、牧 真由美、佐々木圭子、茶山一彰、楠 洋一郎、中地 敬、林 奉権。NKG2D および IL28B 遺伝子多型からの HCV 感染自然経過の推測。第 10 回日韓がん老化シンポジウム、2011 年 2 月 14-15 日。東京（「免疫学的調査」にも関連。）

❖ 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 3 月 18-20 日。横浜

研究計画書 5-89（基盤研究計画書）、A2-08 組織病理学調査

RP 5-89 広島・長崎における病理学的調査、改訂研究計画

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

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

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

広島大学と広島地域の病院、長崎大学と長崎地域の病院および放影研において、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ている。このプロジェクトは、厚生労働省の補助金を受けて大久保理事長の指導の下に実施される。

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

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

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

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

疾患に対して真の MPC 診断を正確に同定することが本研究計画の目的である。我々は寿命調査 (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。

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

組織病理学調査 学会発表

❖ 陶山昭彦、小笹晃太郎、早田みどり、児玉和紀、関根一郎、徳岡昭治。放射線影響研究所における病理疫学研究。長崎大学グローバル COE プログラム「放射線疫学および放射線生物学の国際シンポジウム」、2010 年 11 月 29–30 日。長崎

研究計画書 5-10、5-02

細胞生物学調査

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)、笠置文善 (疫)、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予備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。

予備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。

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。この仮説を検討するため、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。遺伝子変異が未同定の（つまりRET、NTRK1、BRAFおよびRAS遺伝子に変異はない）甲状腺乳頭癌の相対頻度は放射線量の増加に伴い増加傾向を示し、全部で25例であった。最近これらの甲状腺乳頭癌25症例中10例において、甲状腺がん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。これら10症例はいずれも被曝甲状腺乳頭癌であり、非被曝甲状腺乳頭癌症例（6例）には見られなかった。

ALK再配列を有する10症例の甲状腺乳頭癌では6例に充実／索状様構造が見られるのに対し、ALK再配列を持たない甲状腺乳頭癌では15例中2例にしか見られず、甲状腺乳頭癌における充実／索状様構造は密接にALK再配列と関連していた。これらALK再配列を有しかつ充実／索状様構造を持つ甲状腺乳頭癌症例は他の症例に比べて、放射線量はより高くまた被曝時年齢ならびに診断時年齢はより若かった。これらの知見は、RET/PTC再配列だけでなくALK再配列も成人甲状腺乳頭癌の発症において重要な役割を果たすのかもしれないことを示唆する。

細胞生物学調査 学会発表

❖ 濱谷清裕、向井真弓、林 雄三、高橋恵子、中地 敬、楠 洋一郎。原爆被曝者の成人甲状腺乳頭がんにおいて初めて見いだされた再配列型 anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子。第14回国際甲状腺学会、2010年9月11–16日。フランス、パリ

❖ 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。高線量に被曝しかつ潜伏期間が短いあるいはそのいずれかの甲状腺乳頭がん症例において見いだされたALK遺伝子の再配列。第69回日本癌学会学術総会、2010年9月22–24日。大阪

❖ 高橋恵子、多賀正尊、伊藤玲子、丹羽保晴、林 雄三、中地 敬、楠 洋一郎、濱谷清裕。原爆被曝者甲状腺乳頭がんにおいて初めて見いだされたALK遺伝子再配列。日本放射線影響学会第53回大会、2010年10月20–22日。京都

研究計画書 1-11、1-10、2-07、1-07、1-97 および
2-01、5-85 および 1-01
遺伝生化学調査

RP 1-11 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（遺）、丹羽保晴（放）、大石和佳（臨）、林 奉権（放）、村上秀子（遺）、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本態性高血圧-脳卒中自然発症ラット（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）をコントロールとする。我々は SHRSP 放射線照射ラットと非照射ラットとを比較し、照射後の SHRSP ラットの血圧上昇の亢進度を評価する。更に、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を測定する予定である。血清マーカーに加えて、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なっている。各血漿マーカーの優先順位は AHS 研究により明らかになったものからとし、我々は解剖組織の形態的表現型における放射線照射の影響を環境科学技術研究所と協力することによって評価する。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 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 30 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 30 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 30 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（遺）、佐藤康成（遺）、小平美江子（遺）、片山博昭（情）、児玉喜明（遺）、Cologne JB（統）

原爆被爆者の F₁ 世代の大規模集団調査に、放射線に起因する新規突然変異を効率的に検出するために細菌人工染色体 DNA マイクロアレイを用いた比較ゲノムハイブリダイゼーション（BAC-aCGH）法を導入、改良した。試行調査の結果、我々の BAC-aCGH システムはコピー数の変化（CNV）を高い感度で検出できることが分かった（高橋ら、*Annals of Human Genetics* 2008; 72:193-204 および高橋ら、*Cytogenetic Genome Research* 2008; 123:224-33）。

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

れた DNA を調べた。

その結果、三つの突然変異のすべてが高線量（約 2 Gy）に被曝した父親の配偶子に由来することが分かった。

まれな CNV のほかに、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。幾らかの CNV 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を含んでいた。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。

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

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

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

この研究は、被曝者間の異なった遺伝的背景が、がん以外の疾患の放射線リスクを修飾しているという仮説を検証しようとするものである。この目的のために、AHS の小規模症例対照調査を実施し、高血圧の素因となっている可能性がある鍵となる多遺伝性要素を確認する作業をまず行った。2000 年に開始された全国規模のプロジェクトは高血圧関連遺伝子を見つけ出すことを目的とする大規模調査であり、我々の調査活動を補完した。当該プロジェクトでは、38 個の単一塩基多型（SNP）が高血圧と有意に関連していることが判明した（調査対象者約 2,300 人、症例 1,100 人と対照者 1,200 人から成る）。この調査をまとめた報告書が発表された（小原ら、*Hypertension Research* 2008; 31:203–12）。

コンソーシアムは、最初のスクリーニングで高血圧と有意な相関を示した SNP について確認調査を継続している。この目的のために、約 14,000 人（症例 7,000 人と対照者 7,000 人）から成るより大きな集団を用いた。原形質膜カルシウム輸送 ATP アーゼ 1 (*ATP2B1*) の SNP が高血圧と有意に関連していた。オッズ比は、1.31 ($p = 4.1 \times 10^{-11}$) である。この SNP は、約 34,000 人の白人から成る別の集団でも確認された。更にこの結果はノックアウト・マウス

調査でも確認された。また、mRNA の発現試験でも確認された。一方、3 種類の遺伝子に観察された多型変異も血圧値および高血圧症の危険因子と関連していることを確認した。データを蓄積した後、原爆被爆者の放射線に関連する心血管疾患の調査を実施するために AHS 集団にこの SNP 情報を適用する。

RP 5-85 原爆被爆者の子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（遺）、佐藤康成（遺）、村上秀子（遺）、片山博昭（情）、藤原佐枝子（臨）、赤星正純（長臨）

本 RP の目的は、現在および将来の遺伝調査のための生物試料として約 1,300 家族の両親と子どもから B 細胞形質転換によりリンパ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 13 人の被爆二世健康調査集団参加者より新た

表. 細胞株を樹立した子どもと署名入り同意書を得た子どもの累積数

父親の線量 (Gy)	母親の線量 (Gy)				計
	≥ 1	0< <1	0	不明	
≥ 1	2	24	146	2	174
0< <1	5	63	199	9	276
0	109	280	609	46	1,044
不明	0	7	30	0	37
計	116	374	984	57	1,531

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。

遺伝生化学調査 発表論文

雑誌発表論文

◆ Global Blood Pressure Genetics Consortium (RERF: Takahashi N): Common variants in the ATP2B1 gene are associated with susceptibility to hypertension. The Japanese millennium genome project. Hypertension 2010 (November); 56(5):973–80.（「成人健康調査」にも関連。）

◆ Takahashi N, Satoh Y, Sasaki K, Shimoichi Y, Sugita K, Katayama H: Characteristics of highly polymorphic segmental copy-number variations observed in Japanese by BAC-array-CGH. Journal of Biomedicine and Biotechnology 2011 (January); Volume 2011 (Article ID 820472):1–11.

遺伝生化学調査 学会発表

❖ 浅川順一、上口勇次郎、金岡里充、中本芳子、辻 隆弘、三嶋秀治、三浦昭子、金子順子、羽場 博、今中正明、片山博昭、Cullings HM、神谷研二、中村 典。DNA 2 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。日本放射線影響学会第 53 回大会、2010 年 10 月 20–22 日。京都

❖ 小平美江子、中本芳子、三浦昭子、辻 隆弘、西村まゆみ、島田義也、古川恭治、Cullings HM、浅川順一。高密度マイクロアレイ CGH 法を用いた放射線の遺伝的影響調査 (2)：720K アレイを用いた予備実験。日本放射線影響学会第 53 回大会、2010 年 10 月 20–22 日。京都

❖ 辻 隆弘、三浦昭子、中本芳子、小平美江子、中村典、浅川順一。高密度マイクロアレイ CGH 法を用いた放射線の遺伝的影響調査 (1)：欠失突然変異の検出精度の改良。日本放射線影響学会第 53 回大会、2010 年 10 月 20–22 日。京都

❖ 高橋規郎、佐藤康成、佐々木圭子、下市裕子、杉田恵子、片山博昭。BAC-アレイ-CGH 法により日本人集団に高頻度に認められた断片長コピー数変異 (CNV) の性格。第 33 回日本分子生物学会年会、2010 年 12 月 7–10 日。神戸

研究計画書 6-09、1-08、6-00、8-93、A4-09、A2-09

細胞遺伝学調査

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

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

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

現在までに、被爆二世の染色体調査で使用された顕微鏡標本から抽出した 502 人の DNA と 40 人の非黒色腫皮膚がんの DNA をスクリーニングした。一般集団として調査した 502 人の中で、5 人が XPA 保因者だった。40 人の非黒色腫皮膚がんでは、保因者は見つかっていない。一般集団の頻度は、これまでに報告した頻度と同等だった（平井ら、*Mutation Research* 2006; 601:171-8）。

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）

(1) 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。しかし、この遺伝子組換えマウスの各種組織・臓器中には緑色に光る突然変異細胞が全く見つからなかった。この原因は、組織の自家蛍光が強いことに加えて、体内で生じる変異細胞の蛍光が弱すぎることにあったと考えられた。これを解決するため、内性 HPRT 遺伝子プロモーターをより強い CAG プロモーター

（combined promoter with Cytomegarovirus enhancer/ β -Actin promoter/ β -Globin intron carrying another enhancer）に交換した ES 細胞を再度作製し（2 度目のノックイン）、突然変異が生じると以前の 10 倍以上明るく光る ES 細胞としてから、マウス個体を作製した。本年度作製したマウスにおいて、肝臓、脾臓、小腸、血液リンパ球、精巣などでの自然突然変異細胞を観察することが可能となった。今回、突然変異をモニターできるマウス作製に成功した。

(2) 昨年度報告したように、既存の tet 発現系（CMV-tetO-GFP/CMV-TetR/floxed MCneo）は ES 細胞では効率よく働かない。そこで今回は、CAG プロモーターと TetO、TetR の組み合わせで tet 発現系を働かせることを試みた。CAG-TetO-GFP と CAG-TetR（TetR は HPRT 遺伝子座にノックイン）を導入した ES 細胞を作製し、前進性突然変異により細胞が強く光ることを確認した後に、マウス個体を作製することを試みた。

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

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

本調査の目的は、原爆被爆者集団において早発乳がんの罹患率が高い理由として、遺伝的に乳がん感受性遺伝子突然変異のヘテロ接合体の女性において、原爆放射線により正常対立遺伝子に障害が生じたことに起因するのかもしれないという仮説を検証することである。これまでのところ、日本人において頻度が高い創始者突然変異では、リスクが高い理由は説明できていない。

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。今年度、約 300 症例の広島市の乳がんについて 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（遺）、楠 洋一郎（放）、清水由紀子（疫）、中島栄二（統）、Cullings HM（統）、三角宗近（統）、中村 典（主）

FISH 法による線量評価

FISH 法を用いて 88 例の原爆被爆者（広島 52 例、長崎 36 例）の染色体検査を行った。また、2008-2010 年に FISH 法による調査を行った 163 例の被爆者（広島 88 例、長崎

75例)で観察された転座について染色体異常クローンを調べた。その結果、広島では9例の被爆者で13個の染色体異常クローンが、長崎では7例の被爆者で7個の染色体異常クローンが確認された。クローンの大きさは1.2–15.8% (6–79/500細胞)であった。全体の異常頻度の集計としては、これらの染色体異常クローンはそれぞれ1個の異常として数えた。

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。

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、被曝後半年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。DSB-foci構成蛋白質の構造維持に対するポリユビキチン化反応の役割を解析し、一方では修復不能損傷部位を単離するためのマーカーとしてTAP-tagged-Rap80、Abraxas、BRCC36などの作製を行った。これまでのところ、修復不能なDSBに特異的な蛋白質因子は同定できていない。しかし、修復不能なDSB部位は特異的なクロマチン構造をしていることが明らかとなった。

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)

◆ Noda A, Hirai Y, Kodama Y, Kretzschmar WW, Hamasaki K, Kusunoki Y, Mitani H, Cullings HM, Nakamura N: Easy detection of GFP-positive mutants following forward mutations at specific gene locus in cultured human cells. *Mutation Research* 2011 (March); 721(1):101–7.

© 2011 Elsevier B.V. All right reserved. (抄録はElsevierの許諾を得て掲載した。)(RR 11-10)

特定遺伝子座における前進性突然変異をGFP発光により簡便に検出する方法(野田朝男、平井裕子、児玉喜明、Kretzschmar WW、濱崎幹也、楠 洋一郎、三谷啓志、Cullings HM、中村 典)

【抄録】我々は、テトラサイクリン・オペレーター依存性GFP遺伝子(TetO-EGFP)とテトラサイクリン・リプレッサー(*TetR*)遺伝子の組み合わせによって構成される、ヒトfibrosarcoma(HT1080)細胞を用いた新しい突然変異検出法を開発した。この検出系では、GFP遺伝子の発現がTetR

蛋白質により完全に抑制されており、*TetR* 遺伝子は内在性 *HPRT* 遺伝子内に挿入されている。この細胞では、*TetR* 遺伝子に生じたあらゆる不活性化型突然変異、または遺伝子自体の欠失を含む大規模な染色体領域の欠失により、細胞内で *GFP* 遺伝子が高発現し (>200 倍)、フローサイトメーターや蛍光顕微鏡で容易に突然変異 (*GFP* 発光) が検出できる。この新しい細胞株では、*TetR* 遺伝子座における自然突然変異率が細胞分裂 1 回当たり $2.8-3.4 \times 10^{-6}$ と、HT1080 細胞の内在性 *HPRT* 遺伝子における自然突然変異率よりもやや低いが、変異原としての X 線に線量反応を示した。更に我々は、X 線照射後に自然突然変異率が増加した変異体クローン (つまり遺伝的に不安定な細胞) を分離した。*GFP* 陽性の自然突然変異体では *TetR* 遺伝子の塩基変化による突然変異が大部分であったが、X 線照射後に発生した突然変異体では 6 Mb の範囲に及ぶ大規模な欠失が高頻度に観察された。以上の結果から、バクテリア由来の *TetR*/*TetO* 制御ユニットはヒト細胞における突然変異検出系として極めて有効であること、またこの系を応用すればヒトゲノムのあらゆる部分 (安定発現を示す遺伝子領域に *TetR* 遺伝子を標的導入) の突然変異感受性について調査できることが判明した。

細胞遺伝学調査 学会発表

- ❖ 野田朝男、平井裕子、児玉喜明、中村 典。放射線で突然変異が起これば細胞が光るマウスの作製。第 35 回中国地区放射線影響研究会、2010 年 7 月 26 日。広島
- ❖ 中村 典、中野美満子、大瀧一夫、島田義也、児玉喜明。胎児は小さな子どもではない：骨髓幹細胞に聞けば分かる。第 56 回放射線影響学会、2010 年 9 月 25-29 日。米国ハワイ州マウイ
- ❖ 児玉喜明、中野美満子、大瀧一夫、濱崎幹也、島田義也、西村まゆみ、吉田光明、中田章史、中村 典。胎仔被曝における染色体異常の欠如には組織特異性がある。日本放射線影響学会第 53 回大会、2010 年 10 月 20-22 日。京都
- ❖ 野田朝男、大峰秀夫、平井裕子、中村 典、児玉喜明。修復不能な DSB では染色体は完全に遊離し、それぞれの切断面でヘテロクロマチン構造をつくっている？日本放射線影響学会第 53 回大会、2010 年 10 月 20-22 日。京都
- ❖ 野田朝男、平井裕子、児玉喜明、中村 典。*GFP* 遺伝子発現を指標とした特定遺伝子座における前進性突然変異検出法。日本環境変異原学会第 39 回大会、2010 年 11 月 16-17 日。つくば
- ❖ 児玉喜明。放射線影響研究所における原爆被爆者の細胞

遺伝学的線量評価。2011 アジアにおける細胞遺伝学的線量推定に関する放医研-IAEA ワークショップ、2011 年 1 月 26-27 日。千葉

- ❖ 児玉喜明。原爆被爆者における生物学的線量推定研究。第 13 回 WHO REMPAN 協力センター／連携施設調整企画会議、2011 年 2 月 16-18 日。長崎
- ❖ 野田朝男、大峰秀夫、平井裕子、中村 典、児玉喜明。修復不能な DNA 二重鎖切断の細胞に及ぼす晩発効果。第 1 回広島大学原爆放射線医科学研究所国際シンポジウム、2011 年 3 月 3-4 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 (F_1) の調査

RP 3-02 被爆二世健康影響調査：郵便調査

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

ABCC-放影研調査プログラムが50年以上前に開始されて以来、遺伝的影響の調査はその主要なプロジェクトである。生存している F_1 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 F_1 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 F_1 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 F_1 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 F_1 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)、古川恭治 (統)、坂田 律 (疫)、笠置文善 (疫)、Grant EJ (疫)、Cullings HM (統)、清水由紀子 (疫)、小笹晃太郎 (疫)、児玉和紀 (主)、Cologne JB (統)

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

大させるかもしれないと推論される。幾つかの実験研究により、 F_1 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。

F_1 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爆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、親の被爆時年齢、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、 F_1 集団はまだ若いので (平均年齢 <50 歳)、最終的な疾患リスクの大部分はまだ現われていない。

2003 年までの更新した F_1 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 F_1 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 (F_1) の調査 発表論文

雑誌発表論文

◆ 陶山昭彦：被爆二世。長崎・ヒパクシャ医療国際協力会 (NASHIM) 編著。21 世紀のヒパクシャー世界のヒパクシャと放射線障害研究の最前線。長崎：長崎新聞社；2011 (March), pp 54-61.

研究計画書 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、9-88、2-86、29-60、A5-10、
A3-10、A12-08、A5-08

がんの特別調査

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（疫）、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。原爆被爆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）、西 信雄、鈴木 元、栢植雅貴、茶山一彰

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のが本研究の仮説である。本研究は、インスリン抵抗性の HCC リスクへの寄与について、放射線被曝、肝炎ウイルス感染、生活習慣関連因子、および肝線維化の程度を考慮に入れて検討することを目的とする。本研究計画書（RP）は RP 1-04 の補遺である。RP 1-04 の主目的は、放射線被曝、肝炎ウイルス感染および生活習慣関連因子が HCC 発生リスクに及ぼす影響について調査することである。これまでの研究において、B 型肝炎ウイルス（HBV）と C 型肝炎ウイルス（HCV）の感染、肥満および飲酒が HCC の独立したリスク要因であることを明らかにした。HCV 感染と肥満（BMI）との間に HCC 発生リスクに対する相乗的交互作用があった（大石ら、*Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2008; 17:846–54）。更に、放射線被曝は、飲酒、喫煙、BMI と独立して、非 B 型非 C 型 HCC のリスク増加に関連があることが示唆された（大石ら、*Hepatology* 2011、印刷中）。

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

RP 5-08 原爆被爆者における乳がん発生率、1950–2005 年

RP 6-10 原爆被爆者の乳がんの 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）、笠置文善（疫）、小笹晃太郎（疫）

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

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

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

高線量治療放射線に伴う軟部および骨の肉腫の過剰リスクについてはかねてより知られているが、比較的低線量の放射線照射に際しての疫学的な情報は非常に少ない。寿命調査（LSS）集団の固形がん罹患率についての最新の解析は、この固定集団において初めて、腫瘍登録の腫瘍罹患率資料に基づいて広範囲に分類した肉腫に、有意な線量反応の証拠があることを示している。我々は、推定線量（DS02）と組織型・組織亜型別の肉腫の発生リスクとの相関について研究するために、詳細で標準的な肉腫の病理調査を実施している。LSS 固定集団における 1957 年から 2003 年の期間に発生した軟部および骨の肉腫例を特別がん調査の指針（RP 9-88）に基づいて確認する。病理医は、世界保健機関（WHO）の軟部・骨腫瘍の組織学的分類（2002 年）により試料を検討する。解析では、肉腫の放射線関連リスクを評価し、年齢、性、あるいはその他の修飾効果があれば、それについても評価する。症例であることが疑われた 4,318 例のうち 136 例が病理医により組織学的に軟部・骨腫瘍と診断され、最終的な合意形成が行われる予定である。

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

徳岡昭治、藤原 恵、松尾 武、西坂 隆、中島久良、平井裕子（遺）、早田みどり（長疫）、陶山昭彦（長疫）、関根一郎、Ron E、Preston DL、馬淵清彦、児玉和紀（主）、小笹晃太郎（疫）

LSS 集団について、特別がん調査の指針（RP 9-88）に従って子宮がん症例を同定する。子宮がん例は、世界保健

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

子宮内膜非定型過形成および子宮頸部異形成についても、がん登録のような受動的サーベイランスによる症例収集では偏りなくこれらの症例を収集することはできないので調査を保留している。これら早期の病変は、がん検診や患者の外来受診時に偶然に発見されると考えられる。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ことが考えられ、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）、鈴木 元、Cullings HM（統）、大石和佳（臨）、林 奉権（放）、中地 敬、田原榮一、赤星正純（長臨）

目的 本研究では、原爆被曝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検討する。

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交絡関係を検討する。

研究方法 原爆被曝者の縦断的研究コホートにおいて、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、血清保存した時期、保存血清の種類、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 放射線被曝に関連して慢性胃炎と胃がん発生に

関する論文を準備中である。

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* 遺伝子型がびまん性非噴門部胃癌に関連しており、遺伝子型は放射線量の影響修飾子であった（鈴木ら、*Helicobacter* 2009; 14:571-9）。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）、鈴木 元、西 信雄、茶山一彰

本研究は、原爆被爆者における放射線被曝と肝細胞癌（HCC）リスクの関連性を肝炎ウイルス感染を考慮して調べることを目的とする。今回の作業仮説は、「C型肝炎ウイルス（HCV）感染後、放射線被曝によって、肝線維化が進行していない時点でHCCが発生する」である。本研究は、(1) 放射線被曝線量、(2) 肝炎ウイルス感染状況、および(3) 肝線維化の程度、の相互作用を、その他のリスク因子も含めてHCC発症という観点から検討することを目的とする。このため、症例および対照群において、肝炎ウイルスマーカーや線維化マーカーなど、肝疾患の進展に関連するバイオマーカーを測定する。対象は、保存血清が利用可能なHCC症例224人と、年齢、性、都市および血清保存時期を一致させ、放射線被曝についてはカウンターマッチングを行って各HCC症例に対して3人ずつ選んだ非HCCの対照644人である。B型肝炎ウイルス（HBV）とHCVの感染、飲酒およびHCC診断10年前の肥満（BMI >25 kg/m²）は、HCCリスクの上昇に寄与する独立したリスク因子であった。肝線維化の程度を調整した後も、HBVおよびHCV感染と肥満は独立したリスク因子であった。結果が学術誌に発表された（大石ら、*Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2008; 17:846-54）。

HBVおよびHCV感染に関してHCCの相対リスク（RR）を推定し、肝臓線量に関してHCCのRRを推定した。飲酒、喫煙、BMIを調整したHCCの放射線量1 GyにおけるRRは1.67（ $P = 0.003$ ）であったが、HBVとHCV感染のRRはそれぞれ、63（ $P < 0.001$ ）と83（ $P < 0.001$ ）であった。放射線とウイルスの影響を同時に当てはめてもこれら推定値はほとんど変わらなかった。飲酒、喫煙、BMI

を調整した非B非C型HCCの放射線被曝の1 GyにおけるRRは2.74（ $P = 0.007$ ）であった。これらの結果から、HBVおよびHCV感染と放射線被曝がHCCリスク増加と独立して関係していること、そして放射線被曝が非B非C型HCCの有意なリスク因子であり、放射線被曝が飲酒、喫煙、BMIによる交絡影響のない非B非C型HCCの有意なリスク因子であることが示唆された。結果が学術誌に発表された（大石ら、*Hepatology* 2011、印刷中）。

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ッド症例対照研究

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

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

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

乳がん243症例および対照者486人に関する検査室での測定は完了した。対照者のホルモン値に影響を与える因子に関する二つの論文が2009年に完成し、閉経後の女性においてエストロゲンとテストステロンの値が放射線量に依存して有意に増加しているという結果が示された。当該論文は近く *Radiation Research* に発表される予定である。2010年に、がんリスクに対する放射線とホルモンの共同関係について調べる適切な解析法を開発するための研究計画が承認された。今後開発された方法を用いてデータ解析を行う予定である。フェリチンと乳がんの関係についての論文は学術誌に投稿中である。

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。この研究 (RP 2-02) では、1987 年から 1996 年まで皮膚がん症例確認期間を延長している。新たに診断された症例の組織学的検討は終了した。合計症例数は 700 例で、そのうち 336 例が第一原発皮膚がん症例であった。確認された組織型別症例は以下の通りである。悪性黒色腫 ($n = 10$)、基底細胞癌 ($n = 123$)、扁平上皮癌 ($n = 144$)、ボーエン病 ($n = 64$)、パジェット病 ($n = 10$)、その他の皮膚がん ($n = 15$)。線形線量反応を想定して ERR を推定したところ、基底細胞癌のみが統計的に有意な正の線量反応を示した ($\text{ERR/Gy} = 2.1$ 、95% 信頼区間 $[\text{CI}] = 1.2 - 3.5$ 、 $P < 0.01$) (図) (1987 年まで追跡調査した前回調査では、 ERR/Gy は 1.8 [$90\% \text{ CI} = 0.83 - 3.3$])。赤池情報量基準 (AIC) を用いて最もよく適合するモデルを見つけるためにその他のモデルも検討した。最も適合度の高い線量反応モデルは直線閾値モデルであり、その線量閾値は likelihood profile method により 0.63 Gy

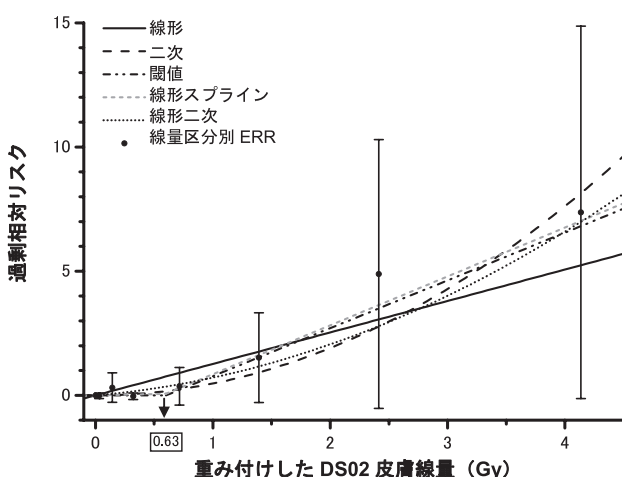


図. 様々な線量反応関係モデルにおける線量別の皮膚の基底細胞癌の罹患リスク。モデルには、バックグラウンド・パラメータとして、性、診断期間、到達年齢の対数、および AHS 対象者であるか否かが含まれ、効果修飾因子として被曝時年齢が含まれる。黒丸は特定の線量区分の過剰相対危険度の点推定値を示し、縦線は 95% 信頼区間を示す。

(95% $\text{CI} = 0.34 - 0.89$) と推定された。このモデルでの ERR/Gy は 2.0 であった (95% $\text{CI} = 0.69 - 4.3$)。このモデルでは、 1 Gy での推定 ERR は 0.74 であった (95% $\text{CI} = 0.26 - 1.6$)。結論として、特に若年被爆者については、表皮基底細胞癌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、2011 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)

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

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

病理組織学的検討により、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 (慢性大細胞型 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ている。

RP 1-94 原爆被爆者における肺がんの発生率の研究、1950–90 年

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

肺がんは、原爆被爆者をはじめとする様々な放射線被曝集団における放射線の晩発障害としてよく知られている。1958–98 年の期間における放影研腫瘍登録データの罹患率解析においても、放射線に関連した肺がんリスクの増加が認められた。放射線影響の ERR は被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複合効果、被爆時年齢および到達年齢を考慮した場合の経時的傾向などである。この研究計画はこのような問題や疑問を検討するために作成された。本研究では、1950 年から 1999 年までの寿命調査（LSS）集団における肺がん罹患率の評価を行っている。病理学者は、剖検や手術病理記録、死亡診断書のみならず広島・長崎の腫瘍組織登録や主要な医療施設からのあらゆる情報源に基づいて、LSS 集団において肺がんと考えられる症例を 5,711 例抽出し、そのうち、2,368 例の肺がんが組織学的に確認された。これらの腫瘍は、1999 年に WHO から提案された組織分類表に基づいて分類されている。肺がん組織型別の放射線リスク、肺がん組織型の経時的傾向、組織型別の喫煙に関連する肺がんリスクに関する 3 件の論文を作成中である。

古川研究員が作成した肺がんに対する喫煙と放射線の同時効果に関する論文が発表された（古川ら、*Radiation Research* 2010; 174:72–82）。肺がんの種々の組織型に対する喫煙と放射線の影響に関する論文が投稿準備中である。

RP 2-92 放影研寿命調査拡大集団における卵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

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

甲状腺がんは原爆被爆者において早期に増加が認められた固形がんの一つであり、過去 40 年間にわたって被爆者における幾つかの甲状腺がん調査が行われてきた。今回の調査においては、1958 年から 1995 年までの期間について良性および悪性の腫瘍例の症例確認を行う。調査期間を 37 年まで拡大することにより、良性・悪性腫瘍における線量反応関係の形状の特徴、経時的パターンとリスク修飾因子、ならびに放射線被曝に対する組織型の感受性の差異がより明確になるであろう。広島・長崎の腫瘍組織登録、放影研および他の主要医療機関に保存されている剖検、外科手術記録ファイル、および死亡診断書から腫瘍を確認する。病理学的検討には統一した分類システムを用いる（Hedinger ら、腫瘍の国際分類；甲状腺腫瘍の組織型分類 [第 2 版]。ベルリン：Springer-Verlag；1988）。症例の確認および組織学的分類に関連したすべての作業は終了している。合計 2,903 例について検討し、1,074 例の甲状腺腫瘍例を確認した。そのうちの 1,036 例（96%）について組織学的検証が可能であり、697 例が悪性腫瘍、339 例が良性腫瘍であった。悪性甲状腺がんの大部分は乳頭状癌であり（95%）、続いて濾胞癌（2%）、悪性リンパ腫（1%）、髄質癌（<1%）および未分化癌（1%）の順であった。乳頭状癌 663 例には、主に剖検時に検出された微小癌 325 例が含まれる。現

在、地域がん登録および組織登録情報に基づいて、追跡期間を2005年まで延長する補遺RPを作成中である。

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

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

本研究計画書に述べられている指針の目的は、部位別がん罹患率研究の計画の作成を容易にし、各研究の基本計画および実施に統一性を与えることである。指針は、広島・長崎の腫瘍登録ならびに広範な症例発見により症例確認を行うことを規定している。病理組織学的分類・検証は、種々の分野を専門とした複数の病理学者の合意により行う。腫瘍の病型は、国際的に認められた腫瘍分類方法により分類する。データ解析は、放影研および調査に参加している放影研以外の疫学者と統計学者により行う。本指針に基づいて、以下の部位別がん罹患率研究が現在実施されている。皮膚がん（RP 2-91 および 2-02）、甲状腺腫瘍（RP 6-91）、乳がん（RP 5-08 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）。肺がんについての論文が *Radiation Research*（古川ら、2010; 174:72-82）に発表された。現在進行中の部位別研究の多くは今後3年ないし4年で終了する予定である。

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

濱谷清裕（放）、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する。しかしながら、これらの組織に対する関心は持続しているものの、LSS対象者の保存組織試料および新鮮な組織試料の収集は極めて困難である。広島と長崎のがん患者から外科手術で摘出した組織試料を円滑に入手できるようにするための計画に取り組んでいる。

RP 29-60 白血病および関連疾患の探知調査

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

Cologne JB（統）

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

長崎において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。この結果は論文として発表された（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、論文が作成中である。

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）、鍊石和男（臨）、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。

費用見積 放影研研究員および外部の研究協力者の海外出張にかかわる費用が必要だが、出張の頻度、時期、期間については研究の進展を見ながら今後決定する。その他の費用は予定していない。

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。放影研がACCに参画すれば、多くの人々が読むことが予想されるACCの論文作成にかかわることになる。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る。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から申し入れがあった。まれながんには、唾液腺・小腸・副腎・男性の乳房のがんが含まれる。これらのがんの自然発生率は極めて低いため、これらのがんと生活習慣因子との関連は不明である。コホート・データを統合することにより、これらのがんの病因について重要な所見が得られるかもしれない。

RP-A12-08 放射線に関連した甲状腺がんの第2回共同解析

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

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

この共同研究の一般的なアプローチは、年齢別の甲状腺腫瘍リスクが研究対象の変数にどのように依存しているかを調査することである。これらの解析を行うため、データは年齢（または被曝時年齢）、暦時間、調査集団、線量、他の変数別にクロス分類される。それぞれのセルについて、

事象の数と累積人年が記録され、人年加重平均放射線量が計算される。次に罹患率がポアソン回帰法で解析される。

この RP は 2008 年 10 月に承認された。データが米国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（疫）、陶山昭彦（長疫）、清水由紀子（疫）、杉山裕美（疫）、早田みどり（長疫）、坂田 律（疫）、Grant EJ（疫）、Cologne JB（統）、Cullings HM（統）、山田美智子（臨）

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

Kennedy 博士は 2008 年 1 月から 6 月まで Beebe フェローとして来所し、最後に予備的調査結果を発表した。同博士は広島地域の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 2011 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）

◆ Furukawa K, Preston DL, Lönn S, Funamoto S, Yonehara S, Matsuo T, Egawa H, Tokuoka S, Ozasa K, Kasagi F, Kodama K, Mabuchi K: Radiation and smoking effects on lung cancer incidence among atomic bomb survivors. *Radiation Research* 2010 (July); 174(1):72–82.

© 2010 by Radiation Research Society (RR 8-09)

原爆被爆者における肺がん罹患率への放射線と喫煙の影響（古川恭治、Preston DL、Lönn S、船本幸代、米原修治、松尾武、江川博彌、徳岡昭治、小笹晃太郎、笠置文善、児玉和紀、馬淵清彦）

【抄録】 原爆被爆者の寿命調査（LSS）集団対象者において、放射線被曝が肺がんのリスクを上昇させることが明らかになっているものの、肺がんの主要因である喫煙と放射線の相互作用の特徴についてはまだよく分かっていない。1958 年から 1999 年の間に LSS 対象者 105,404 人から、1,803 例の肺がん原発症例が確認された。個人の喫煙歴情報と最新の放射線量推定値を用いて、グループ化された生存時間に対するポアソン回帰モデルによって、放射線と喫煙の肺がん罹患率への同時影響を調べた。肺がんリスクは、いかなる放射線被曝線量においても、非喫煙者と比較して、喫煙経験者の総喫煙量および期間と共に上昇し、喫煙中止の期間と共に減少した。喫煙と放射線の交互作用については、単純な相加モデルや相乗モデルよりも、一般化された交互作用を仮定したモデルがデータによりよくフィットした。喫煙と放射線の同時効果は、一日当たりの喫煙本数が 10 本程度までは過剰リスクが急激に上昇するなど、軽度から中度の喫煙者に対しては超相乗的であるが、一日当たり 1 箱を超える重度喫煙者に対しては、放射線関連の過剰リスクがほとんど見られず、相加的あるいは準相加的であることが分かった。男女で平均した 1 Gy 当たりの肺がんの過剰相対リスク（30 歳で被爆後の 70 歳時におけるリスク）は、非喫煙者に対し 0.59（95%信頼区間：0.31–1.00）で、男女比は 3.1 であった。この集団における約 3 分の 1 の肺がん症例が喫煙に起因すると推定され、一方、約 7% が放射線に関連していた。LSS における喫煙と放射線の肺がんへの同時効果は喫煙の強度に依存しており、単純な相加あるいは相乗モデルよりも、一般化した相互作用モデルによって、最もよく記述される。

◆ Hayashi Y, Lagarde F, Tsuda N, Funamoto S, Preston DL, Koyama K, Mabuchi K, Ron E, Kodama K, Tokuoka S: Papillary microcarcinoma of the thyroid among atomic bomb survivors. Tumor characteristics and radiation risk. *Cancer* 2010 (April); 116(7):1646–55.

© 2010 American Cancer Society（抄録は Wiley-Blackwell Publishing の許諾を得て掲載した。）（RR 11-08）

原爆被爆者の甲状腺乳頭微小癌：腫瘍の特徴と放射線リスク（林 雄三、Lagarde F、津田暢夫、船本幸代、Preston DL、小山幸次郎、馬淵清彦、Ron E、児玉和紀、徳岡昭治）

【抄録】 背景 放射線曝露は臨床的甲状腺がんの一病因として

確立されている。しかし、比較的一般的な前臨床的甲状腺悪性腫瘍である甲状腺の乳頭微小癌への放射線の影響についてはほとんど知られていない。これらの小型の甲状腺がんの発生率は増加しているので、これらの腫瘍について、またこれら腫瘍と放射線の関係について理解を深めることが重要である。**方法** 原爆被爆者の寿命調査集団のうち、剖検および外科病理の保管試料のある 7,659 人について乳頭微小癌を検索した。これらの標本の病理学的検討を行い、腫瘍の組織学的特徴および乳頭微小癌と甲状腺の放射線量との関連を評価した。**結果** 1958 年から 1995 年の期間に 313 人の調査対象者から 458 例の乳頭微小癌が検出された。大部分の癌腫は甲状腺乳頭癌の病理所見を呈した。全般を通じて、乳頭微小癌の 81% は硬化型亜型であり、91% は非被包性、また砂粒小体は乳頭微小癌の 13% に見られ、石灰化は 23% に見られた。95% 以上は乳頭型あるいは乳頭・濾胞型構造を示し、ほとんどは核重畳、淡明核、核溝を示した。腫瘍が大きくなるにつれ、これら幾つの特徴が増大したが、放射線量との関係は見られなかった。有意な放射線の線量反応関係が乳頭微小癌の有病率について見られ (1 Gy 当たりの推定過剰オッズ比 = 0.57、95% 信頼区間 0.01–1.55)、過剰リスクは主として女性に認められた。**結論** 低線量ないしは中等度線量の電離放射線への曝露は、成人期の曝露であっても、甲状腺の乳頭微小癌のリスクを増大させているようである。

◆ Iwanaga M, Hsu WL, Soda M, Takasaki Y, Tawara M, Joh T, Amenomori T, Yamamura M, Yoshida Y, Koba T, Miyazaki Y, Matsuo T, Preston DL, Suyama A, Kodama K, Tomonaga M: Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: A retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. *Journal of Clinical Oncology* 2011 (February); 29(4):428–34.

© 2010 by American Society of Clinical Oncology (抄録は *American Society of Clinical Oncology* の許諾を得て掲載した。) (RR 14-09)

長崎原爆被爆者における骨髓異形成症候群 (MDS) のリスク：後ろ向きコホート研究 (岩永正子、Hsu WL、早田みどり、高崎由美、俵 正幸、城 達郎、雨森龍彦、山村政臣、吉田善春、木場隆司、宮崎泰司、松尾辰樹、Preston DL、陶山昭彦、児玉和紀、朝長万左男)

【抄録】目的 放射線被曝集団における骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndromes: MDS) のリスクは十分に調査されていない。我々は原爆被爆者集団における MDS の発生と放射線被曝線量との関連を調査した。**対象と方法** 長崎大学の原爆後障害医療研究施設 (ABDI) のデータベー

スの中で被曝距離が判明している 64,026 人と、放射線影響研究所の寿命調査 (LSS) コホートの中で被曝線量が推定されている 22,245 人の、二つの長崎原爆被爆者のデータベースを用いて、後ろ向きコホート研究を行った。両コホートと長崎県腫瘍登録データを照合し、1985 年から 2004 年の間に診断された MDS 症例を特定した。コックスおよびポアソン回帰モデルを用いて、被曝距離、被曝線量と MDS 発生に関するリスク推定を行った。**結果** ABDI 長崎コホート中 151 例、LSS 長崎コホート中 47 例が MDS に罹患していた。ABDI 長崎コホートにおいて、MDS 発生は近距離被爆者ほど有意に高く、被曝距離 1 km 当たりの過剰相対リスク (ERR) の減衰は 1.2 (95% 信頼区間 [CI] 0.4–3.0、 $P < 0.001$) であった。LSS 長崎コホートにおいても、MDS 発生と被曝線量には有意な線形線量反応関係があり、1 Gy 当たりの ERR は 4.3 (95% CI 1.6–9.5、 $P < 0.001$) であった。性・到達年齢・出生年を調整した解析において、MDS 発生リスクは若年被爆者で有意に高かった。**結論** 原爆被爆後 40–60 年経過していても、MDS 発生と被曝線量には有意な線形線量反応関係が認められた。放射線に被曝した人に発生する MDS の早期発見のため、臨床医は注意深く長期経過観察を行う必要がある。

その他の雑誌発表論文

◆ 大石和佳、茶山一彰：C 型肝炎ウイルス RNA および核酸検査。日本臨床 2010 (June); 68(Suppl 6):450–3.

印刷中の論文

✎ Grant EJ, Neriishi K, Cologne JB, Eguchi H, Hayashi T, Geyer SM, Izumi S, Nishi N, Land CE, Stevens RG, Sharp GB, Nakachi K: Association of ionizing radiation and breast cancer-related serum hormone and growth factor levels in cancer-free female A-bomb survivors. *Radiation Research*.

✎ 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*.

がんの特別調査 学会発表

❖ 古川恭治、Preston DL、船本幸代、江川博彌、徳岡昭治、小笹晃太郎、馬淵清彦。原爆被爆者における肺がんの組織型別の放射線と喫煙の影響。2010 年米国統計学会「放射線と健康」会議、2010 年 6 月 13–16 日。米国メリーランド州アナポリス

❖ 三角宗近、杉山裕美、岸川正大、井関充及、米原修治、

林 徳眞吉、早田みどり、徳岡昭治、坂田 律、Grant EJ、Ron E、馬淵清彦、笠置文善、陶山昭彦、小笹晃太郎。放影研寿命調査集団における皮膚がんの放射線リスク（1958－1996年）。2010年米国統計学会「放射線と健康」会議、2010年6月13－16日。米国メリーランド州アナポリス

❖ Cologne JB、Grant EJ、Berrington A、鎌石和男、中地敬。女性原爆被爆者における閉経前後の乳がんリスクに対する放射線と血清中エストラジオールの同時効果：中間因子に関するコホート内症例対照研究。がん予防学術大会2010札幌、2010年7月15－16日。札幌

❖ 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型細胞癌リスクにおける放射線被曝と生活習慣の影響。第14回日本肝臓学会大会、2010年10月13－15日。横浜

❖ 岩永正子。原爆被爆者における白血病・MDSなど血液疾患の疫学と病態。日本放射線影響学会第53回大会、2010年10月20－22日。京都

❖ 大石和佳、藤原佐枝子、Cologne JB、鈴木 元、赤星正純、柘植雅貴、茶山一彰。肝細胞がんリスクにおける放射線と肝炎ウイルス感染の影響。第61回米国肝臓学会議、2010年10月29日－11月2日。米国マサチューセッツ州ボストン

❖ 古川恭治、多賀正尊、三角宗近、Preston DL、小笹晃太郎、馬淵清彦。放射線と肺がん：原爆被爆者における疫学・遺伝学研究からの知見。第7回高自然放射線とラドン国際会議、2010年11月24－26日。インド、ムンバイ

❖ 岩永正子、Hsu WL、早田みどり、宮崎泰司、Preston DL、陶山昭彦、小笹晃太郎、児玉和紀、朝長万左男。長崎原爆被爆者における骨髓異形成症候群（MDS）。長崎大学グローバルCOEプログラム「放射線疫学および放射線生物学の国際シンポジウム」、2010年11月29－30日。長崎

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

本研究計画は、広島・長崎の腫瘍登録活動の枠組みを成すものであり、その目的は、広島・長崎県市における腫瘍データの系統的収集および管理である。本登録は、放影研による技術面および運営面での支援の下に、広島では1957年より、長崎では1958年より両市医師会を実施主体として運営されてきた。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、医師による症例報告という受動的なデータ収集に依存することの多い日本の他の腫瘍登録には見られない、精度の高い罹患率データが得られている。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。悪性および良性の各腫瘍について、病理報告書と共に病理標本が収集される。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。2005年から、広島のがん登録は、個人情報保護法に従って実施されるようにするため、それぞれ広島市および県が実施主体となった。同様に、近年、組織登録もそれぞれの県が実施主体となった。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、放影研のがん罹患率調査のデータ試料となっている。

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2009年までほぼ完了している。医療機関での採録は広島では2005年まで、長崎では2007年までほぼ完了している。組織登録に関しては、両市とも2007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2003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「五大陸におけるがん罹患率」（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

雑誌発表論文

◆ Koga Y, Iwanaga M, Soda M, Inokuchi N, Sasaki D, Hasegawa H, Yanagihara K, Yamaguchi K, Kamihira S, Yamada Y: Trends in HTLV-1 prevalence and incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma in Nagasaki, Japan. *Journal of Medical Virology* 2010 (April); 82(4):668-74.

◆ 近藤久義、中島正洋、早田みどり、三根真理子、横田賢一、柴田義貞、関根一郎：長崎市原爆被爆者における大腸腺腫多発性と被爆距離との関連。広島医学 2010 (April); 63(4):304-6.（第 50 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 21 年）

◆ Utada M, Ohno Y, Hori M, Soda M, Suyama A: Analysis of the standardization and centralization for cancer treatment in Nagasaki Prefecture. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2010; 11(2):409-12.

印刷中の論文

✂ 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*.（「寿命調査」にも関連。）

腫瘍登録および組織登録 学会発表

❖ 陶山昭彦。長崎県のがん登録。第 26 回日本臨床細胞学会九州連合学会、2010 年 9 月 5 日。長崎

❖ 児玉和紀、小笹晃太郎、杉山裕美、早田みどり、陶山昭彦、片山博昭、Shore RE。原爆被爆者における放射線被曝とがん罹患—がん登録データの効果的活用。第 32 回国際がん登録協議会学術総会、2010 年 10 月 12-14 日。横浜（「成人健康調査」にも関連。）

❖ 早田みどり、陶山昭彦、関根一郎、古川正隆、井川 掌、酒井英樹。PSA 検診導入地域（長崎県佐世保市）に見られた前立腺がん死亡率減少。第 32 回国際がん登録協議会学術総会、2010 年 10 月 12-14 日。横浜

❖ 永吉明子、副島幹男、吉田匡良、葉山さゆり、山川さゆみ、山田豊信、早田みどり、陶山昭彦。放射線影響研究所施設一般公開におけるがん登録の広報活動。第 19 回地域がん登録全国協議会学術総会、2010 年 10 月 15 日。横浜

❖ 早田みどり。長崎県がん登録システムとその意義（長崎県の前立腺がん罹患）。前立腺検診協議会運営委員会・前立腺がん撲滅推進委員会平成 22 年度合同会議、2010 年 12 月 11 日。東京

❖ 児玉和紀、小笹晃太郎、杉山裕美、早田みどり、陶山昭彦、片山博昭、Shore RE、大久保利晃。寿命調査集団における放射線のがんリスクへの影響。第 13 回 WHO REMPAN 協力センター／連携施設調整企画会議、2011 年 2 月 16-18 日。長崎（「成人健康調査」にも関連。）

研究計画書 3-04、1-92、10-86、18-59、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。これまでに合計 26 本の大白歯を測定したが、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。長崎大学がグローバル COE プログラムの一環として原爆被爆者の歯試料を更に収集することを我々が提案したところ、大学側も承諾した。倫理委員会の承認が 2010 年 9 月に下りた。

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。我々は、広島の遠距離原爆被爆者（爆心地から約 3 km 以上離れた場所で被爆し、DS02 推定線量が 5 mGy 未満）の被曝線量を評価するために、49 人の AHS 対象者から提供された 56 本の大白歯を測定した。この対象者は、被爆時年齢が 10 歳以上、放射線治療歴のない人である。個人の線量は、電子スピン共鳴法 (ESR、あるいは電子常磁性共鳴 EPR) による歯のエナメル質の CO_2^- ラジカルの測定により推定した。推定線量値は -200 mGy から 500 mGy にわたった。中央値は頬側試料では 17 mGy、舌側試料では 13 mGy であった。3 個の試料は、頬側、舌側ともに 300 mGy から 400 mGy の値を示したので、過剰な浸透力の高い放射線に被曝した可能性が示唆された。しかし、その被曝の由来については明らかでない。以上の結果は、遠距離被爆者の大多数が浸透力の大きい間接放射線により大きな線量を受けた（例えば 1 Gy）という主張を支持しなかった。

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 1,505 本、長崎の AHS 対象者からは 50 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	305 (11)*	15 (0)
1-30	366 (2)	0 (0)
31-100	317 (4)	5 (0)
101 以上	270 (3)	14 (1)
不 明	247 (3)	16 (0)
合計	1,505 (23)	合計 50 (1)

* 括弧内の数は 2010 年 4 月から 2011 年 3 月までに収集した数を表す。

RP 18-59 遮蔽調査および線量調査

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

正確に特徴付けを行った被爆者線量推定値は放影研の研究にとって不可欠であるため、この研究計画書では広島・長崎の原爆被爆者の組織カーマおよび臓器別吸収線量の推定値をより正確にし、これら推定値の不確実性を究明することを目的とする。疫学部の職員が、放影研線量委員会の下、ABCC の初期の時代に丸められた地図座標を 10 ヤード単位の精度の桁に復旧させる作業など、被爆位置に関する元の情報文書からデータを精査し再入力する作業を終え、統計部はその結果線量推定値に生じる変更の初期評価を行った。Cullings 部長は線量委員会の主要メンバーと共同で、幾何学的に修正された広島・長崎両市の被爆前の航空写真で構成された特別なモザイク写真を業者から入手した。このモザイク写真を用いて、遮蔽歴のある約 28,700 人（約 22,000 人の LSS 対象者を含む）の被爆者の被爆位置が描かれた区画図の場所を正確に特定して被爆位置の精度を向上させる予定である。これらの写真地図ではまた、位置の歪みを低減させる米軍地図の特別な「ゴムシート法」位置合わせが可能となり、遮蔽歴のない被爆者の米軍地図座標をより正確に変換できる。放影研はこのように米軍地図座標を新たな座標に変換できるシステムを業者から入手した。また、疫学部原簿管理課の職員は、遮蔽歴の近隣図を基に

被爆者の被爆位置を写真地図上で特定する作業に積極的に取り組んでいる。

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

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

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

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

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

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）、陶山昭彦（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 は 2010 年 11 月に承認され、現在はデータ共有に関する事務手続きの最終段階にある。

原爆線量調査 発表論文

総説・解説シリーズ（CR）

◆ Cullings HM, Smith KR: Better radiation exposure estimation for the Japanese atomic-bomb survivors enables us to better protect people from radiation today. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 2010 (November); 20(7):575-6. (CR 1-10)

日本人原爆被爆者の放射線被曝線量推定の改善により、今日の放射線防護を向上させることができる (Cullings HM, Smith KR)

【抄録】日本人原爆被爆者に関する放射線量推定の進展は、放射線被曝に関する調査研究の重要性を示すものである。すなわちリスク推定の精度を大幅に改善することは、結果として電離放射線の健康影響についての詳細情報に対する国際的な信頼を高めることとなり、健康に関する防護規定および指針の策定を促すことになるからである。

その他の雑誌発表論文

◆ Cullings HM: A preliminary geospatial analysis of ^{137}Cs measured in soil cores from Hiroshima. 広島「黒い雨」放射能研究会編。広島原爆「黒い雨」にともなう放射性降下物に関する研究の現状 2010 (April), pp 119-33.

◆ 平井裕子、井上敏江、中野美満子、大瀧一夫、児玉喜明、中村 典：原爆被爆者における歯エナメル質 ESR からの推定線量とリンパ球の染色体異常からの推定線量の比較。広島医学 2010 (April); 63(4):267-9. (第 50 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 21 年)

◆ 佐藤裕哉、星 正治、大瀧 慈、丸山博文、Cullings HM、川上秀史：地理情報システムを用いた被爆者位置情報の高精度化の試み。広島医学 2010 (April); 63(4):261-4.

(第 50 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 21 年)

原爆線量調査 学会発表

❖ Cullings HM。広島・長崎の原爆被爆者の線量再構築における不確実性。第 55 回保健物理学会年次総会、2010 年 6 月 27 日－7 月 1 日。米国ユタ州ソルトレークシティ

❖ Cullings HM、Kerr GD、Egbert SD、船本幸代。広島および長崎の原爆被爆者について DS02 線量推定方式を用いて算出した中性子とガンマ線の遮蔽フルエンスと臓器フルエンスのエネルギー・スペクトル。第 55 回保健物理学会年次総会、2010 年 6 月 27 日－7 月 1 日。米国ユタ州ソルトレークシティ

❖ Egbert SD、Kerr GD、Cullings HM、船本幸代。広島・長崎における空気中の中性子およびガンマ線スペクトルのエネルギーは距離や都市によって増し、その結果、効果は減少する。第 55 回保健物理学会年次総会、2010 年 6 月 27 日－7 月 1 日。米国ユタ州ソルトレークシティ

❖ 中村 典、平井裕子。歯エナメル質を用いた電子スピン共鳴法による原爆被爆者の個人線量評価。第 14 回 ESR フォーラム研究会、2010 年 7 月 16 日。山口

❖ 平井裕子、児玉喜明、Cullings HM、中村 典。歯エナメル質の電子スピン共鳴法による解析では遠距離被爆者が多量の放射線を被曝した証拠はない。第 35 回中国地区放射線影響研究会、2010 年 7 月 26 日。広島

❖ Cullings HM。1976 年と 1978 年に採取された広島の土壌試料で測定された ^{137}Cs レベルの地理空間的解析。日本放射線影響学会第 53 回大会、2010 年 10 月 20－22 日。京都

❖ 平井裕子、児玉喜明、Cullings HM、中村 典。歯エナメル質を用いた広島原爆被爆者の ESR による線量評価 第 6 報：遠距離被爆者の推定線量。日本放射線影響学会第 53 回大会、2010 年 10 月 20－22 日。京都

❖ Rühm W、Wallner A、Cullings HM、Egbert SD、El-Faramawy N、Faestermann T、Kaul DC、Knie K、Korschinek G、中村 典、Roberts J、Rugel G。加速器質量分析法 (AMS) を用いた歯エナメル質の ^{41}Ca 測定による原爆被爆者の中性子被曝線量の推定。日本放射線影響学会第 53 回大会、2010 年 10 月 20－22 日。京都