

## 第42回科学諮問委員会報告

2015年3月2日-4日、広島研究所

## 科学諮問委員

**Michael N. Cornforth** (共同座長) 米国テキサス大学医学部放射線腫瘍学部門生物学部教授兼部長**権藤 洋一** (共同座長) 独立行政法人理化学研究所 筑波研究所バイオリソースセンター 新規変異マウス研究開発チーム チームリーダー**祖父江 友孝** 大阪大学大学院医学系研究科 社会環境医学講座教授**山下 俊一** 長崎大学理事/副学長**甲斐 倫明** 公立大学法人 大分県立看護科学大学理事/人間科学講座環境保健学研究室教授**酒井 一夫** 国際原子力機関 原子力安全・セキュリティ局原子力安全行動チーム顧問および独立行政法人 放射線医学総合研究所 特別上席研究員**Marianne Berwick** 米国ニューメキシコ大学 内科学科・皮膚科学科 殊勲教授**David G. Hoel** 米国サウスカロライナ医科大学医学部殊勲教授および Exponent 社主任研究員**Anatoly Dritschilo** 米国ジョージタウン大学医学部 放射線医学教室主任兼教授**Francesca Dominici** 米国ハーバード公衆衛生大学院 学部長室 研究部門上級副学部長 生物統計学部 生物統計学教授 (欠席)

## 特別科学諮問委員

**木南 凌** 新潟大学名誉教授および理化学研究所筑波研究所研究嘱託 (非常勤)**Ralf Kittler** 米国テキサス大学サウスウェスタン医療センター医学部薬理学准教授およびマクグーモット次世代シーケンシング中核研究所長

## 緒言

放射線影響研究所(放影研)の研究プログラムを審査するため、科学諮問委員会が2015年3月2日から4日まで広島研究所で開催された。今年には遺伝学部と放射線生物学/分子疫学部(放生/分子疫学部)について詳細な評価が行われた。**Sally A. Amundson** 博士(米国コロンビア大学)が2014年に任期満了となり、後任の委員として**Francesca Dominici** 博士(米国ハーバード公衆衛生大学院)が就任した。遺伝学部と放生/分子疫学部の詳細な審査を行うために、**木南 凌** 博士(新潟大学)と**Ralf Kittler** 博士(米国テキサス大学サウスウェスタン医療センター)が特別科学諮問委員として参加した。

まず、大久保利晃理事長が開会の辞を述べ、科学諮問委員会の審査が放影研にとっていかに重要であるかを強調した。大久保理事長のあいさつの後、**Roy E. Shore** 副理事長兼業務執行理事(研究担当)が放影研の研究について現状報告をした。まず昨年の科学諮問委員会の特定事項に関する勧告に対する対応について述べ、2014年の主な業績の一部を報告した。

次に**Robert L. Ullrich** 主席研究員が研究体制の変更につ

いて詳細な発表を行った。共同研究を促進して斬新なアイデアを奨励し、放影研における研究過程の効率化を進める手段として、各部が交流し合う従来型の体制を変更することで大規模な再編成を行うという提案である。研究の優先度の決定法、および昨年の審査の際に主席研究員が初めて紹介したワーキンググループの役割について説明した。提案された体制変更の一部は、遺伝学部と放生/分子疫学部が統合されて分子生物学部(仮称)とすることである。

続いて、遺伝学部と放生/分子疫学部の研究員らが個々のプロジェクトについて短い発表を行った。その後、臨床研究部、疫学部、統計部の概略が報告され、最後に寺本業務執行理事が最近話題となっている広報活動に関する報告を行って1日目を締めくくった。

概略報告は翌日も続き、まず児玉和紀主席研究員による生物試料センターに関する報告があった。続いて大久保理事長が福島原発事故に関わる縦断的コホート調査の計画について説明した後、放影研の将来構想についても触れ、審査に関わる正式な発表を終了した。その後は、恒例となった科学諮問委員と各部研究員とのインフォーマルな形式による交流が行われた。この場では発表に関する詳細な質問

を尋ねやすいため、科学諮問委員は個々のプロジェクトについて簡潔な説明を聞くことができた。会議期間中、科学諮問委員会は放影研の活動に関して提供された情報について審査・討議した。また若手研究者らとランチミーティングも行った。

最終日の午後に設けられた正式な勧告発表の準備のため、科学諮問委員会は相当な時間を費やして討議および報告書の作成を行った。

## 概要

科学諮問委員会は放影研に対して五つの全体的勧告と六つの特定事項に関する勧告をする。

## 全体的勧告

### 1. 体制変更

「統合後の分子生物学部（仮称）の5カ年計画」で述べられている体制変更により、放影研が現在直面している問題の多くに取り組む機会が得られる。この統合は、昨年の審査の際に Ullrich 主席研究員が初めて紹介し、今回の審査の冒頭で詳細に説明されたワーキンググループ（研究クラスタ）の設立も含む、より大きな体制変更の一部である。科学諮問委員会はこの変更を相当な、しかし若干抑え気味な熱意をもって見ている。一方において、関連性を持ちながら他方でまとまりのない研究分野を、放影研として共通なより大きな目標に向かってひとつにまとめることを目的としている。包括的な臓器別発がん研究が良い例であろう。別の利点は、そういった体制変更が外部資金獲得のチャンスに焦点を当てることへとつながるからである。他方、ほとんどの科学諮問委員はそれぞれの所属機関において大規模な組織再編を経験しているが、その結果は様々である。研究クラスタの目的は煩雑な手続きを最低限に抑えることであると唱えられており、その可能性はあるように思えるが、研究員にとってほとんどもしくは全く利点のない、組織内の研究管理に関与する意味のない層が更にひとつ増えるという可能性もある。それは放影研指導陣の力量によるところであるが、信念を持って体制の変更を実施することが成功を収めるために必要である。いずれにしてもこれらの変更を導入するにあたって大量の作業が必要であることを、科学諮問委員会は全会一致で認識しており、その長期的な成果に対して楽観的な見方をしている。

### 2. 先端技術

「オミックス」はその優先度に関して昨年の審査で

かなり詳細に討議した。放影研は、直面している困難を強く認識しているようである。科学諮問委員会は放影研が置かれている状況を理解しており、例えば限られた資源の再配分など、「オミックス」導入により生じる問題も想像がつく。科学諮問委員会は慎重に前進していくことが適切であると同様、放影研がこの件を真剣に検討していることを心強く思う一方、科学諮問委員会が具体的に理解できるような形での対応はなされていない。より明確な優先度決定の必要性は他の研究部にも起因するであろうが、喫緊の必要性は遺伝学部の研究計画書（RP）により生じている。所内にどの備品を購入するか、外部との共同研究を通じて利用する方がより効率的な備品は何か、という決定がまだなされていない。統計部がコンピュータ・統計情報学の能力を向上させるべく努力を傾注しているにもかかわらず、オミックスに関連するほとんどの問題に、放影研における全般的なバイオインフォマティクスの欠如が関連している。計算生物学者の雇用を優先事項とすべきである。少なくとも短期的には、次世代シーケンシング（NGS）やメタボロミクスといった分野の外部バイオインフォマティクス専門家との協力関係を確立することが実行可能な解決策に思える。最終的な目標としては、放影研はかなり前から所内にバイオインフォマティクスの専門知識を確立する可能性を検討してきており、統計部はこの分野で既に救いの手を差し伸べつつある。また、何人かの研究員が小規模なセミナーに参加予定であり、例えば疫学部の Eric J. Grant 副部長は英国ケンブリッジ大学で講習を受けようとしており、統計部の John B. Cologne 研究員は米国ハワイ大学で数カ月間かけて共同研究を通じて高次元データの対処法を学ぶ予定である。かなり最近まで、放影研の研究には優秀なバイオインフォマティクスは要求されてこなかったが、必要とされる時が近づいている。現状の例として、新規 RP を提案しようとしている研究者らは、どの程度まで所内のバイオインフォマティクス支援を期待できるのか、またはバイオインフォマティクスに関しては自身で外部研究グループ等との協力関係を確立しなければならないのかが分からないようである。

### 3. 試料・データ共有

昨年の審査への対応として放影研は、協力関係を通じて外部研究者に他では得られない機会を認識してもらおう、と述べている。放影研が管理するデータベースおよび試料は他に類を見ないほど貴重であり、利用で

きればと願う研究者は多いだろう。科学諮問委員会は、万難を排してこの資源を保護する必要性を認め、またこの問題について一般人の間で生じる問題を認識しつつも、全体的な合意としては、試料やデータの共有に関して放影研は慎重すぎると考える。インフラの改善計画の内容に関わらず、放影研は使命遂行の一助となり得る研究協力関係を構築するために、その独自のデータ・試料の基盤をどのように活用すべきかを学ぶ必要がある。大久保理事長が2日目の発表の際にこの旨を述べた。

新技術により放影研が受けるプレッシャーは多種多様で、既存の試料に新技術を用いたいと考える研究者に間接的ながら影響を及ぼしている。その結果として、放影研は外部研究機関から生物学的データおよび生物試料へのアクセスの申し入れを受けることになるだろう。「オミックス革命」の様々な側面を網羅する新技術が出現すると、主な分野で放影研は更なる要求を突きつけられるだろう。科学諮問委員会は、将来共同研究者となる可能性のある研究者からの要求にいかに対処するかを事前に検討するよう勧める。これには生物試料だけでなく、更にバイオインフォマティクスの開発が必要とされるかもしれないハイスループット技術に関連するデータも含まれる。この方向に向けて確定的な措置が取られつつあると外部研究機関が確信できるなら、科学諮問委員会は外部研究機関との試料の共有に関して、より楽観的に感じるだろう。新技術の実施に直面して更に困難になっていることは理解するが、まさにそれ故、この問題は危急となっている。提案されている生物試料資源センターへの拡大は、放影研がこの分野へ決然と前進を開始すべきか否かについて躊躇したままであるという根強い認識を和らげる前向きな一歩であると受け止める。

#### 4. 研究資源センター

生物試料の収集・保存は放影研の最も重要な責務のひとつである。放影研が放射線研究の研究教育拠点(COE)になるためには、情報技術部と最近設立された生物試料センターのデータ管理能力が非常に重要である。科学諮問委員会は、試料同定・保存箇所特定などの情報にアクセスするためのデータベース開発作業が進行中であることに満足しており、この取り組みが継続されることを期待する。このデータベースを拡張し、全ての試料と各研究部が持つ関連情報を含めることが理想的である。可能であれば、「欠測データ」を入力できるものとすべきである。放影研が昨年の報告

への対応として述べたように、これは容易でも単純でもなく、知的権利やクロスプラットフォームデータベース(複数のソフトウェア・ハードウェア・OSなどに対応するデータベース)という厄介な問題もあり、一層困難になっている。そういった情報をすべてコンピュータ化するという面倒な(そして恐らく過度に楽観的な)見込みに関し、科学諮問委員会は放影研の困難な状況を理解するが、放影研の最終的な目標と、どれだけ真剣にその目標を達成しようとしているかを正確に知る必要がある。これに関わる作業の暫定的なスケジュールを検討することが妥当な措置に思える。

#### 5. 採用

新規職員の採用を通じて自ら活性化するよう意識的に措置をとらない限り、すべての組織は衰退を始める。主要な研究部に所属する多くの研究員が定年を迎えようとしており、一部が指導職にあることに幾分当惑を覚える。このため、新技術からのプレッシャーと併せ、放影研が若手研究員の採用に高い優先順位を置くことがより重要となる(このことは科学諮問委員会に提示された5カ年計画にも記載されていた)。この環境において一流の研究者を引き寄せることは困難だろう。重要な第一歩として、放影研側の確約が必要である。その他に、採用の見込みがある研究者に、放影研では他では得られない研究の機会が得られ、キャリア形成にも繋がる安心できる研究所だとアピールする必要がある。これらのことを放影研指導陣は十分認識しているが、繰り返し勧告する。

### 特定事項に関する勧告

1. 昨年の審査ではかなりの時間を割いて、様々なレベルにおける優先度決定の必要性を討議した。そのうちのひとつに、研究計画書(RP)の全体的な質および放影研の使命に関連した検証可能な仮説に関する評価の方法があった。科学諮問委員会が感じた全体的な印象としては、RPの選択・維持に関する方針全体に合理化が必要であるという点である。科学諮問委員会は、上記の全体的勧告で述べたすべての体制変更が完全に実施されれば、これらの問題が緩和されると期待する。
2. 歯エナメル質からの電子スピン共鳴法(ESR)シグナルおよび染色体異常と物理的線量計算値との関連に関する調査がかなり前から行われており、線量再構築に適用できると思われる興味深い結果を出している。表面的にはそういったデータは最新のDS02線量推定値をより正確なものにするのに役立つだろうが、それが

どのようになされるのか、そして完了時には何が期待できるのかについて、科学諮問委員会ははっきりと把握していない。

3. 生物試料保存に関する新しい計画は素晴らしい。特にメタボロミクス、プロテオミクスやトランスクリプトミクスといったより新しい技術が使用される研究での利用という観点から、研究員は試料の質についての情報を必要とするだろうということに科学諮問委員会として言及する。
4. 第40回科学諮問委員会において、旧式の細隙燈画像解析に基づく白内障調査および徹照法による新しい画像診断法により調査結果にどの程度の影響が生じるか、に関する大きな問題が発覚した。これにより放影研は、放射線白内障発生に関する結論を変えなければならないという危うい立場に立たされたかもしれない。科学諮問委員会は新しいカメラシステムを用いた白内障症例の再評価が4年で終了予定であるとの報告を受けた。この重要な問題に関して逐次進展の報告を受けたい。
5. 放影研の福島原発事故への深い関与は、特に広報の面において前向きな動きであると科学諮問委員ほぼ全員が同意した。この目的のために放影研に追加資金が提供されると理解しているが、このプロジェクトへ配置される職員（専従に相当する職員）に関しては、資源を放影研の主要な使命からそらしてしまうという懸念を幾分感じる。
6. 広島と長崎で市民公開講座が開催されていることを科学諮問委員会は高く評価する。市民の理解に更に資するため、放影研を記念するような小規模な博物館を設立すると、市民、特に若い世代に、放射線防護において放影研が果たしている役割を理解してもらおう一助となるだろうと提案した科学諮問委員が数名いた。

## 各部の審査

### 遺伝学部

#### 概要

昨年開始された大規模な体制変更の一部として遺伝学部の組織変更がある。内部措置として、遺伝学部と放生／分子疫学部が統合されて四つの研究室から成る分子生物学部（仮称）となり、そのうちの細胞遺伝学研究室と遺伝生化学研究室はそれぞれ細胞遺伝学研究室と分子遺伝学研究室となった。児玉喜明遺伝学部長は基礎研究部統合の際に部長職を退き、楠洋一郎放生／分子疫学部長が新しい部の暫定的な部長を務める。野田朝男遺伝学部副部長および林奉権 放生／分子疫学部副部長が新しい部の副部長に任命さ

れ、それぞれ遺伝学部と放生／分子疫学部の構造の名残をとどめている。この再編成は主に、遺伝学部は指導陣の高齢化に対処できていないという科学諮問委員会が昨年示した懸念への措置である。これら内部的な組織変更はあったが、過渡期における審査を容易にするため、科学諮問委員会は従来の部の構造に基づき勧告を行う。

遺伝学部には実施中のRPが15件あり、一部は既に終了したか2015年末までに終了する予定である。昨年、科学諮問委員会は日本語以外の学術誌での査読論文発表数を増やすよう奨励した。2014年に遺伝学部から発表された論文は7本あり、全てRPに基づいていた。うち4本は日本語以外の学術誌で発表され、もう1本が投稿中である。更に作成中の論文が数本ある。これらの数は2013年の遺伝学部の論文発表数3本と比べて良くなっている。遺伝学部は多くの学会やワークショップで十分な数の発表を行った。当然のことながら、これら学会のほとんどは日本国内で開催されたものだった。放影研は国際会議での発表も奨励すべきである。

#### 評価および勧告

1. 遺伝学部の5カ年計画を見ると、最先端のゲノム解析によるアプローチに努力を傾注していることは明らかであり、昨年の科学諮問委員会からの勧告に対応して、放射線誘発突然変異同定のため、全ゲノム配列決定(WGS)や全エクソーム配列決定(WES)などの次世代シーケンシング(NGS)法の利用に向けて取り組んでいることを特に高く評価する。アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーションと次世代シーケンシングの両方を用いて説得力のある予備的データを出しており、このデータは放射線誘発の突然変異率が7遺伝子座テストから得られた推定値に基づく期待値よりずっと低いことを示唆している。この結果は放影研ではかなり前から知られているが、外部の科学界からは放射線のゲノム影響に関する驚くべき主張だとみなされるのが推察できるので、放影研の評判を守るためには非の打ちどころのない桁外れに強固なデータが必要であることを述べておく。
2. 遺伝学部のRPでゲノム解析によるアプローチが果たす役割が増していることを考えると、ゲノムデータをしっかりと解析し、適切なゲノム技術を利用することが最も重要である。科学諮問委員会は、遺伝学部が生み出しているゲノムデータから有益な情報を収集するには、適切かつ厳格なコンピュータ解析法を用いることが必要不可欠であると考え。特にNGSデータの

解析には、広範なバイオインフォマティクスの専門知識とコンピュータのインフラが必要とされる。外部との研究協力関係を確立しようとする研究部の努力や、ニーズに応えるための所内での能力の開発を称賛する。長期的には所内での能力開発が望ましいと考えるが、適切な専門知識を持つことが非常に重要であり、放影研研究員を講座などへ参加させて育成を図ることは、このような非常に重要な専門知識を得るには不十分だろうと注意を喚起したい。従って科学諮問委員会は、コンピュータ生物学において既に研究論文発表などを行っている研究者を採用し、放影研でバイオインフォマティクスのグループを作ることを勧める。

3. また遺伝学部には、放射線誘発突然変異同定のためのWESの利用を再考することを勧めたい。WESはゲノムのごく一部しか調べられず、一塩基変異の検出のみに限られており、WESが放射線誘発突然変異の信頼できる検出ツールとなることは疑わしい。WGSを利用すると、放射線により生じた遺伝子変化の特徴がほぼ完全に解析できるだろう。このアプローチの方がより高額であることや、WGSデータから得られる豊富な情報を充分利用するには非常に高度なコンピュータ解析が必要であることは承知している。とは言え、長期的観点からすれば、放射線誘発の遺伝子変化全ての特徴を解析するには、採用すべきアプローチはWGSだろうと考える。現在のコンピュータに基づいたアプローチでは高い精度で一塩基変異や小さい挿入/欠失の検出が可能であり、新しいアルゴリズムを開発・改良すると、転座や逆位などのより大きな構造変異も検出可能となるだろう。
4. 最後に、民間の検査機関などにNGSを外注する選択肢も検討するよう勧める。現在大学などのシーケンスを行う研究室では法外な費用のため困難な大規模シーケンスプロジェクトが、外注によりかなり低価格で可能になるかもしれない。

## 発表

各部とのインフォーマル会議において、科学諮問委員に向けて現在のプロジェクトにおける最近の進展に関する簡単な発表があった。科学諮問委員会は評価を行う上でこの形式が有益であると感じており、ある意味、これらの発表は遺伝学部の主な業績および将来の方向性を強調するものだと考えている。これらの発表（および報告書）に関連するコメントを幾つか以下に挙げる。

1. 佐藤康成研究員による、放射線を照射されたヒト細胞

クローンに関するWGS調査（RP-S3-11）に関する発表があった。解析により、対照クローンと比較して放射線を照射された細胞のクローンではより多くの一塩基変異が同定され、突然変異の数は線量依存的に増えていた。また、サンガーシーケンス法による突然変異の確認率は高く、遺伝学部がNGSで突然変異を正確に判定できる能力を有することを示した。また染色体異常も幾つか検出され、転座については偽陽性率が高かったが（現在利用可能な計算アルゴリズムにおいて存在が知られている問題である）、逆位の判定が比較的高い精度であったことに感銘を受けた。研究員らにはこのようなアプローチが実行可能であるという概念証明のための調査として、この結果を発表することを勧める。また、遺伝学部で得られているWGSデータを用いて、WGSリード密度を指標としたコピー数変化を検出する可能性を検証するよう勧める。

次に浅川順一研究員が、F<sub>1</sub>マウスにおける放射線誘発される生殖細胞突然変異をWESにより検出する試行調査（RP-P2-14）の結果を発表した。WGS調査とWES調査のどちらも遺伝学部がNGSを用いた研究へ進出していることを示すものであり、NGSのロジスティックとコンピュータ解析で要求されることを経験し洞察を得る貴重な機会が得られたが、科学諮問委員会としては、この調査において検出された突然変異がごくわずか（マウス1匹当たり約1個）であることから、WESは放射線誘発突然変異を検出する信頼できるアプローチではないかもしれないという結論に至った（前述の全体報告 [3] 参照）。

2. 浅川研究員はアレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション（aCGH）に焦点を当てたRP（RP 1-10とRP 4-11）においても中心的役割を担い実施しているが、発表は行われなかった。これらの調査で検出された欠失型突然変異の数が比較的少なかったため、aCGHデータ解析の頑健性に関しては懸念がある。このプロジェクトの予備的結果と7遺伝子座テストでは突然変異頻度が異なるため、このことは重要である。これらの解析において適切なアルゴリズムと統計的基準が適用されているかどうかの検証が重要だろう。この目的のため、遺伝学部研究員は統計部と今後も緊密に協力していくよう勧める。
3. 平井裕子研究員は、ESRによる歯エナメル試料の測定値と蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション（FISH）法により計測した染色体異常頻度の比較を報告し、DS02物理線量推定値を改訂した。この研究では、ESRと染

色体異常頻度の相関は、DS02 推定値と染色体異常頻度の相関や DS02 推定値と ESR 測定値の相関のいずれよりも良いことが示された。これは生物学的線量推定値の指標としての染色体転座の有益性が立証されただけでなく、細胞遺伝学的データが被爆者集団における吸収線量の最良物理的推定値を「修正」するために用いることができるかもしれないことを示唆している。未解決の問題として、ESR/転座データは、DS02 改訂データを用いた再検討が終われば、線量再構築において何らかの役割を果たすと思われるが、科学諮問委員会は（間違っているかもしれないが）果たすべき役割とは何かについて放影研が若干困惑していると感じた。とは言うものの、物理的線量推定値と染色体異常データを統合するための統計手法開発に向けて、研究者らは共同研究を開始した。

4. 濱崎幹也研究員は、異なる発達段階での放射線照射後の染色体異常の残存性に関する研究を報告した。この研究は、昨年および一昨年の会議で好意的に評価され、前回報告された結果は論文発表につながった。これらの結果に基づき、異なる発達段階での染色体異常の残存性について観察された差異に関して、二つの仮説（造血幹細胞の放射線感受性に関する胎児と成人の差、および放射線により損傷された造血幹細胞を除去するニッチによる選択）が提案され、現在検証されている。科学諮問委員会は、報告された予備的データと今後の実験計画に満足した。
5. 最後に、野田副部長が放射線に誘発される修復不可能な DNA 二本鎖切断のバイオマーカー同定を目的としたプロジェクトを報告した。このような蛋白質バイオマーカーは原理上、複数の組織における放射線障害を評価する代替ツールとなるかもしれない。またこういったバイオマーカーを用いた測定法は、FISH による染色体異常検出など、持続性 DNA 損傷の検出用に現在用いられているアプローチよりも時間や労力および費用をずっと抑えられるかもしれない。しかし、科学諮問委員会は、そもそもこの特定の種類の DNA 損傷を示す特定のマーカーの存在について懐疑的であり、もし存在する場合として、考案されている手法でそういったバイオマーカーが効率的に同定できるかどうかについても疑念を抱いている。特に、モノクローナル抗体を用いてスクリーニングするという計画には問題があるように思われ、数十万の抗体のスクリーニングが必要かもしれない。トランスクリプトームおよびプロテオームの解析結果に基づく候補蛋白質の検討が、

より洗練された解決法かもしれない。

6. 科学諮問委員会は RP 1-08 の進捗に関して懸念を表明した。RP 1-08 はインフォーマル会議では報告されなかったが、かなり前から遺伝学部で主なプロジェクトとなっている。この RP は当初は、相同組換えによる復帰変異 (HPRT<sup>dup</sup>GFP) を利用した蛍光レポーターシステムの開発を目的としていた。この遺伝子操作されたマウスモデルにより組織内の突然変異細胞増殖部位の検出・数量化が可能となるはずだったが、主としてバックグラウンドが高いという問題によりシステムの電離放射線への反応は強くなく、研究者らが提案する方法でこの問題が克服できるかどうかは不明である。2015年にHPRT<sup>dup</sup>GFPの改良が達成できない場合、このプロジェクトを終了させるほうが賢明かもしれない。高いバックグラウンドを更に悪化させるであろう既知の不安定性を考えると、p53 についての前進性突然変異測定法が特にマウス系で提案されていることが気になるが、結果は興味深いものになると予想する。科学諮問委員会は腫瘍抑制遺伝子 (p53-GFP ノックインマウス) における前進性突然変異を検出できる代替システムの検証を加速することを推奨し、少なくとも HPRT<sup>dup</sup>GFP マウスの方法に関する論文を発表する必要があることを再び強調する。

## 放射線生物学／分子疫学部

### 概要

放生／分子疫学部は独立した部であったが、内部措置として遺伝学部と統合されて分子生物学部（仮称）の一部となった。楠 放生／分子疫学部長が新しい部の暫定的な部長を務めており、林副部長が同副部長に任命されている。細胞生物学研究室と免疫学研究室が放生／分子疫学部に関連した研究プロジェクトを遂行する。

放生／分子疫学部は大きく、11人の研究員が多岐にわたる研究プロジェクトに関与しており、米国国立衛生研究所 (NIH)／米国国立アレルギー感染症研究所 (NIAID) 委託研究も含まれている。研究の焦点は、放射線により誘発された悪性および非悪性疾患の分子的機序および放射線の加齢への影響を免疫反応にも着目して解明することである。昨年の科学諮問委員会からの勧告への対応を聞くと、この研究部にはしっかりとした指導陣がいるようで、対応のほとんどは放生／分子疫学部の職員により共同研究を通じてうまく具体化されている。放生／分子疫学部から国際的な学術誌に発表された論文は3本あり（印刷中のものを含む）、その他様々な準備段階にある論文などが8本ある。国

際会議での発表 6 回を含む 26 回の学会発表は、近年と比べて科学界での存在感が増していることを示しており、評価される。

### 評価および批評

科学諮問委員会が以前にも確認したように、放生／分子疫学部の今後の体制と指導陣の計画を立案する必要がある。提案されている研究の多くは興味深く野心的となり得るもので、異なる種類のがんや様々な一般的疾患を対象とし、全て DNA や RNA、蛋白質（抗原）のレベルで調査する。例えば、細胞の種類、年齢および発生段階で DNA／クロマチンのメチル化が異なることから、低栄養素濃度や間質細胞接触などの微小環境の作用に反応してメチル化が変化するという仮説が立てられてきた。科学諮問委員会は、放生／分子疫学部の研究員はこの種の研究に必要な特定の種類の細胞を分離する専門知識を有していると考えられる。このような状況において、分子生物学部（仮称）という新しい部はワーキンググループやプロジェクトに関与していくことで更に多様性が高まるため、体系的なアプローチの必要性を改めて述べる価値がある。NIAID 契約を通じての資金獲得が継続されるかどうか未確定であるため、RP の優先度決定の必要性が更に重要となっている。

### 特定事項に関する勧告

1. *EML4-ALK* 融合遺伝子が原爆被爆者における甲状腺乳頭癌症例で検出されたという所見および融合遺伝子が放射線照射後に不死化ヒト上皮細胞で頻りに検出されたことも非常に興味深い。処置後に融合遺伝子を発現するトランスジェニックマウスが高頻度で甲状腺乳頭癌を発症するかどうかを調べるのが重要である。融合遺伝子はパッセンジャー突然変異（転座）から生じた産物に過ぎない、または正常な甲状腺細胞ではアポトーシスを起こすが用いられた不死化細胞では起こさない、という可能性もある。いずれにしても、放生／分子疫学部は放射線が甲状腺乳頭癌の発生に及ぼす影響を生体内で調べる計画である。重要な研究ではあるが、野生型マウスを用いた調査は難しいかもしれない。そこで科学諮問委員会は、導入遺伝子が甲状腺細胞で発現した場合に、作成されたトランスジェニックマウスに実際に腫瘍が発生するかどうかを直ちに評価するよう勧告する。
2. 加齢は恐らく T 細胞や他の免疫関連細胞の数や機能の低下など、免疫系の障害に関連しているだろう。異なる年齢のヒト対象者から収集した CD4 と CD8 の T 細胞

試料における T 細胞受容体の多様性を検討するプロジェクトも提案されている。このプロジェクトは適切に進められ、加齢による免疫系の障害を示唆している。しかしひとつ懸念されるのは、メモリー T 細胞とナイーブ T 細胞の割合に対する加齢の影響である。メモリー T 細胞の多様性は限られている一方、ナイーブ T 細胞は胸腺 T 細胞に匹敵する多様性を示すためである。別のプロジェクトに、樹状細胞数とサイトカイン産生の変化に関する調査がある。興味深く注目に値する変化が観察されているが、それらの変化と、がんおよび他の加齢に関連する一般的な疾患の発症の基盤である慢性または持続性の炎症には関連がまだ見つかっていない。この観点からの更なる調査を勧める。

3. NIAID 契約の免疫老化研究が進行中である。この分野における唯一の実際的な懸念は、契約更新が未決定であり、資源への影響が予想されることである。
4. 放射線とテロメア長の相関関係が被爆者の末梢血白血球を用いた測定法で示された。テロメア短縮の影響は調査されていなかったが、放射線被曝が加齢を促進するという観点からは興味深い。テロメア長の「スマアパターン」が適切な加齢の指標であるかどうか疑問である。白血球を分画せずそのまま使用しているのも懸念される。どの顆粒球や白血球（または特定の免疫細胞や幹細胞）が影響を受けているかの検討が重要かもしれない。
5. 循環血液中の造血幹細胞と造血前駆細胞についての加齢および放射線による細胞数と機能の変化が詳しく調べられ、CD34<sup>+</sup>造血幹細胞数と T 細胞数は減少するが白血球数は減少しないことが示された。この結果は、原爆被爆者では造血幹細胞の特定のサブセットや変性した可能性のある造血前駆細胞が多いことを示唆しており、興味深い。これら造血幹細胞と造血前駆細胞のサブセットの特徴を解析するよう勧める。
6. 一塩基多型（SNP）の一部が原爆被爆者における肝細胞がん発症との遺伝的関連を示す *IL7R* 遺伝子のプロモーター領域近傍に存在しているという所見は興味深い。意外なことに、相対リスクの上昇が 1.5（放影研報告書）という低さでも関連が検出された。確実に論文発表をするためには、全く別の試料を用いてこの研究を再現し、SNP それぞれの機能解析を行うことが重要かもしれない。一般的に、関連解析は比較的容易であるように思えるかもしれないが、大変な労力を必要とすることから、相当な努力を傾注して新たな SNP を探ることは避け、関連解析について既に論文発表され

ている機能的 SNP（または SNV）を用いることを勧告する。

- 放射線が脳内出血による脳卒中の罹患率を上昇させ、SHRSP ラットにおいて脳卒中発症までの潜伏期間を短縮する、ということは驚きであった。これらの結果は放影研にとって大きな影響があるかもしれないので、発表には慎重に対処することが必要である。この研究に関してはいくらかの懸念がある。ひとつは特定のモデルを用いて得た結果がどのように解釈されるのかということであり、もうひとつは種類の脳卒中早期発症モデルしか用いられていないことである。この重要な所見を立証するためには別のモデルが必要かもしれない。加えて、機序に関する研究も奨励する。
- 放生／分子疫学部は縦断的試料を用いたオミックス研究の遂行を計画している。基本的にこれは正しい方向に進んでいると思えるが、科学諮問委員会はその実際の実験方法および用いる技術について、より明確かつ詳細に説明を受けたいと考える。

## 疫学部

### 概要

疫学部の研究は、広島・長崎の原爆投下による放射線被曝に関する放影研のリスク推定および放射線影響の特性評価において非常に重要な根幹を成している。対象者 12 万人の寿命調査（LSS）集団、対象者 3,600 人の胎内被爆者集団、そして対象者約 77,000 人の被爆二世（F<sub>1</sub>）集団の三つの主要コホートが詳しく追跡調査されている。郵便調査、日本全国の死亡に関する人口動態統計資料、および広島・長崎両県のがん罹患に基づく追跡調査は現在も継続されている。将来日本のがん登録制度が変更されるため、がん罹患データ収集の際に考慮する必要があるかもしれない。

交絡因子や影響修飾因子（喫煙および飲酒など）を考慮しつつ放射線被曝による線量反応の情報を導き出すために正確なデータを作成するという疫学部の重点的な取り組みにより、線量反応曲線で男女差があるという驚くべき新しい知見が得られた。疫学部と統計部が行った大規模な研究は綿密かつ称賛すべきものである。この研究を更に進めていくことが、放影研における優れた共同研究遂行の核心となる。

疫学部は小笹晃太郎部長と Eric J. Grant 副部長により継続して統率され、質の高い論文 12 本（*Lancet* 誌など）が発表されたが、この 1 年の論文発表という意味での生産性は若干落ちたように思える。一方、科学諮問委員会は、進行中の研究は生産性が高く、近い将来、放射線の健康影響

への理解に資する非常に質の高い論文が複数作成される可能性があると考ええる。常勤の研究員 6 名、他部との兼任 1 名、非常勤の博士レベルの研究員 2 名、および博士課程の研修員が 2 名いる。この 1 年間に国内外の学会で複数の発表が行われた。内訳は国内で 6 回、米国ネバダ州で 5 回、スペイン、米国テキサス、メリーランド、アラスカ、カリフォルニアの各州で 1 回ずつである。

### 勧告

ほとんどがルーチンである活動が数多く継続されているが、それらは放影研で行われている研究の多くの部分の基盤となっている。追跡調査コホートの維持、広島・長崎の腫瘍組織登録から得られるデータの維持管理、コホートからの死亡および罹患に関する基本的解析などの大規模プロジェクトはほとんどが基盤研究計画として定義されている。これらの進展に伴い、新規解析により放射線被曝とがんや他の慢性疾患のリスクとの関連について理解が深まることは明らかである。解析に生活習慣因子を含めることは今後重要であり、主要な放射線リスク解析の一部としてこれらの因子の検討が始まりつつある。

### 実績

昨年の勧告のほとんどが対応されている。例えば、ゲノミクスの新たな進歩と放影研の資源を活用するため、米国立がん研究所（NCI）と理化学研究所（理研）との共同研究として甲状腺乳頭癌の新規ゲノム研究が計画されている。乳がんと血清ホルモン・バイオマーカー濃度の研究が、これも放影研固有の資源を活用して英国オックスフォード大学と共同で行われている。

新線量推定方式を用い、喫煙や飲酒などの潜在的交絡因子を含めた 2009 年までの固形がん罹患の解析結果について論文を作成中である。

組織学的検討を行った部位別がん罹患調査が進行中であるが、病理学的検討は労力集約的であるため、幾分時間がかかる。NCI がこれらの一部を共同で行っており、疫学部の研究員がその他での先導的役割を果たしている。

統計部との共同研究により、欠測値の補完に関する重要な新手法が開発されたので、黒い雨について解析する際、または喫煙などの交絡因子を含める際は、欠測値がないデータのみならず、全てのデータを解析に利用できる。

### 将来計画

非常に重要なデータ維持というルーチンの活動は発表ではほとんど強調されなかったようだが、罹患データ、死亡

データ、および組織資源の収集などは、放影研の使命にとって必要不可欠であり、2015年の計画は心躍るものがある。

加えて、NCI、理研、および他の機関との固形がんの評価および新しい放射線量推定方式の影響に関する共同研究は、興味深いものとなるだろう。例えば、乳がんに対する放射線影響にエストロジオールが介在していることを示す解析は新しい重要な所見で、公衆衛生において深い意味を持つ。別の例として、固形がんの線量曲線における男女差が挙げられる。現時点での改訂線量推定方式は、リスク推定値を変化させることなく、より正確なものとした。アジア・コホート・コンソーシアムや英国がん研究所などの共同研究機関との新規調査が計画されている。

### 特定事項に関する勧告

1. 現在進行中の重要な研究の継続に加えて、LSS、胎内被爆者およびF<sub>1</sub>コホートからの病理試料を保存するシステムを確立することが重要である。
2. 疫学部は放影研における基盤の多くの部分を維持しており、進行中の作業を支援し指揮するために、より多くの職員が必要である。新規採用を促進する方法があれば、その継続性および進行中の優れた研究を保証するだろう。
3. 疫学部はLSSコホートにおけるがんおよび他の慢性疾患の解析において、生活習慣リスク因子を追加した評価を行う計画をしている。肥満度指数（BMI）の指標が肥満の解析に容易に使えるので、肥満が重要な生活習慣因子として含まれるかもしれない。
4. 線量反応関係に関する生活習慣因子の調整は、線量域が低線量に限られている場合、より影響が大きくなる。この場合、関連を記述するにはノンパラメトリックなアプローチの方が良いかもしれない。
5. 原爆被爆者におけるがん生存率を解析し、国内外の他の集団と比較すると有益かもしれない。生存率は放射線リスクを直接示す指標ではないが、がん死亡および罹患に基づいてリスクを比較する際に有用である。最近のCONCORD-2調査では、米国および欧州諸国と比較すると日本での白血病（成人）のがん生存率は低く、胃がん、肝臓がん、肺がんの生存率は高いことが明らかになった。このような解析には当然リードタイム・バイアス（検診で見つかるがんと外来で見つかるがんとの間で生存率を比較する際に問題となる偏り）を考慮する必要がある。
6. 最近の進展が、生活習慣データおよび改良された線量

推定方式を考慮に入れたLSS固形がん解析において見られた。既存研究の再解析が進行中であり、より信頼性の高い改訂結果が得られるだろう。興味深いことに、男性で固形がんの線量反応曲線に統計的に有意な湾曲が存在することが判明した。この結果は放射線研究のみならず、一般的ながん研究にも大きな影響を及ぼすと思われる。早急に論文を影響力の高い学術誌に投稿するよう勧める。

7. 胎内被爆のリスク解析は、放影研の研究とオックスフォード研究との間に乖離があるので、放射線防護やリスクコミュニケーションの影響を受けやすいように思える。解析上の要点が出生時体重による交絡かもしれないため、放影研は胎内被爆を評価する際には出生時体重を含めて解析すべきだろう。

### 臨床研究部

#### 概要

大石和佳部長は6名の医師免許を持つ研究員から成る広島臨床研究部を率いており、飛田あゆみ部長代理は3名の医師免許を持つ研究員から成る長崎臨床研究部を率いている。臨床研究部研究員は、成人健康調査（AHS）および被爆二世（F<sub>1</sub>）臨床調査の各種臨床研究において、対象者個人個人への参加協力依頼や健診による評価を行っている。これら医師である研究員による対象者への効果的な対応は、放影研調査への参加継続に寄与している。以前の科学諮問委員会の勧告への対応が行われており、来年の堅実な計画が発表された。

#### 2014年科学諮問委員会勧告への対応

1. 白内障調査は、眼科の専門家に相談し、白内障検査およびグレード評価のために徹照カメラと細隙灯検査機器を購入したため、原爆被爆者の眼科調査計画は改良され、有用なデータが得られるはずである。
2. 心血管疾患研究は原爆被爆者におけるがん以外の疾患への健康影響を調査することを重要な目的としている。臨床研究のデザインには、ストレスおよび心理社会的ストレスが考慮される予定である。
3. 神経認知機能の縦断的調査は、観察結果の解析において年齢が考慮される。AHSコホートは、放射線被曝の影響に加えて、神経認知疾患のバイオマーカー発見のためのプロテオミクス、メタボロミクス、リポドミクスなどの研究に対して非常に貴重な資源を提供している。
4. 放射線に関心を持つ研究員の育成を促すため、正式な

研究指導プログラムが確立された。

## 2014年の実績

1. 論文発表は、英文の査読学術誌の8本に加えて、国際的学術誌での共著者としての論文発表が10本ある。
2. 重要な業績として、若年被爆者コホートにおける甲状腺結節の調査とF<sub>1</sub>臨床調査の継続が含まれる。

## 将来計画の評価および勧告

2015年の中間目標は、AHSコホートにおけるがんおよびがん以外の疾患の調査を更に進めることが含まれる。心血管疾患への放射線影響について解明し、リスク因子を同定することには根拠があるが、弁膜症と心房細動に関する調査の根拠は心血管疾患の中でも弱いものである。

白内障調査には、調査の完遂を支援し、更に有用なデータを提供するために必要な資源および専門知識が供与される予定である。甲状腺調査は結節発生に関する重要なデータを提供するが、甲状腺機能に関する調査では放射線の影響を否定する結果が得られているようであり、終了して結果を報告すべきである。

認知機能調査では、縦断的臨床データおよび臨床試料を有する新規症例集団が得られる。認知症を発症しているコホートの解析ではバイオマーカー開発の機会が得られるかもしれないが、恐らく放射線被曝との相関関係がないバイオマーカーであろう。

## 特定事項に関する勧告

1. 研究体制は（2014年の科学諮問委員会の勧告に従い）放影研内外の共同研究を遂行しつつしっかりと組織化されているが、現在の研究テーマを再検討し、調査の範囲を全体的に因果関係に関わる疾患の機序に絞るよう、幾つか提案をする。
2. 臨床所見と放射線被曝およびがんやがん以外の疾患との関係は、統計解析のみに依存するだけでなく、疾患の機序に関してより徹底的に検討する必要がある。あるいは、他のエビデンスや基礎研究の結果という観点から、世界でトップレベルの学会との緊密な連携が望まれる。
3. 放射線に関連する、または誘発されるがんおよびがん以外の疾患の機序理解につながる所見を検討するため、特に若手臨床研究員について、他の研究グループ（放生／分子疫学など）との関係をより緊密にすることが奨励される。
4. 動脈硬化および心疾患に関する臨床研究が、炎症性バ

イオマーカーと最新の超音波画像診断を取り入れて進行中である。しかし、データの質および診断手順の標準化を保障するために、データ収集を十分監視していく必要がある。

5. 2014年の科学諮問委員会の勧告を受け、新規白内障調査が計画されている。この調査では、誤解を招く恐れのある結論を避け、加齢と生活習慣のような交絡因子に関連する相互作用を究明するため、個人の線量推定値と診断および疫学データを組み合わせた慎重かつ正確な検討が必要なのは明白である。
6. 胃癌研究グループは他の研究グループ（分子生物学部門など）と共同研究を行い、生物試料を共有する必要がある。
7. 臨床研究部の現在の活動を強化し向上させるために、例えば大学などの他の研究グループから若手研究員の採用や人事交流を真剣に検討すべきである。

## 統計部

### 概要

統計部は、実施されるほとんどのプロジェクトで統計的助言や共同研究のために必要とされていることから、放影研の中で恐らく最も盛んに共同研究を行っている研究部と言える。加えて、統計部は統計手法に関する独自の研究も行っている。Harry M. Cullings 部長の指導の下、現在7名の研究員がいるが、Reid D. Landes 研究員が6月に放影研を退職するため、統計部の研究員は6名になってしまう。英語の学術誌での発表論文数は12本、日本語の学術誌では6本、印刷中が4本、加えて投稿中の論文が14本である。学会での発表は42回あり、うち17回は国内で、18回が米国、スペイン、オーストリア、韓国、フランス、台湾各国で1回ずつとイタリアで2回行っている。統計部研究員は、欠測データ解析、効率的なベイズ計算法、競合リスクおよび多状態モデリングに関する短期研修コースに参加した。遮蔽と線量推定方式に関する本格調査の研究計画が1件とType-A（小規模）研究計画書が6件あり、うち1件が終了予定である。これら計7件のRPのうち3件（うち1件が終了予定）は外部研究者が研究代表者を務めている。

統計部は昨年の勧告のほとんどに対応している。重要なこととして、放影研内部および国内外の外部研究グループと共同研究を行っている。これは国内外の学術誌での論文発表からも明らかである。

### 評価

組織的には、統計部はCullings 部長の指導の下、順調に

運営されている。重要な点として、統計部は他の放影研 究員らに科学的支援を提供するために統計学者の研究者を 更に採用する必要がある。部の規模にしては統計に関する 助言や研究への需要が多いので、「手を広げすぎる」リス クがある。統計部は昨年の勧告の通り、以下に重点を置いて現在の道を進み続けるべきである。

1. 放影研 究員、特に疫学部 研究者との統計共同研究者としての本来の役割に対する優先順位 の継続。
2. 統計手法に関する研究生産性の継続およびバイオイン フォマティクスにおける技術の開発という重要な分野の継続。
3. 他の研究機関の研究者らとの共同研究の支援継続および国際学会での発表の継続。

科学諮問委員会は、新線量推定方式の完成および基本的な LSS データベースへの組み込みの完了、そして特に今年発表される予定の新しい固形がん罹患率データ解析に対し大きな感銘を受けた。これは複雑かつ困難な取り組みで、非常に重要な結果が得られた。疫学部との共同研究により、注目に値する二つ目の業績、つまり「黒い雨」の影響に関する解析結果の論文発表が達成された。この論文は放影研の線量推定方式と放射線リスク解析への批判を効果的に抑制する一助となるはずである。統計部は、リスク解析における不完全な喫煙データの対処法および低線量リスク推定のノンパラメトリック法の使用に関しても論文を発表している。

全体的に、放影研の研究目標にあてはまる基本的な方法論に関する研究と共同研究のいずれにおいても統計部は高い生産性を示してきた。Cullings 部長は統計部で生産的かつ効果的な指導を行っており、今後も放影研の重要な部門であり続けるだろう。

### 特定事項に関する勧告

1. 腫瘍登録対象地域からの転出による影響の推定に関する居住確率の不確実性の更新が完了した。結果を論文発表すべきである。
2. 線量推定における確率的誤差調整のための SIMEX (シミュレーション外挿) 法に関する研究は興味深く、奨励される。
3. ゲノムデータ解析技術の研修および開発は称賛され、継続を強く勧める。そのデータ解析技術が近い将来必要になると思われる。
4. 方法論研究は重要であり、継続すべきである。バイオインフォマティクスに関する研究がゆっくと展開しているように思えることに若干懸念を感じる。これは

分子生物学部 (仮称) が生み出す予定の特定の種類の 実験データに関する決定が必要であることに起因する のかもしれない。

5. 新しい線量推定調整を含む DS02 に関連した線量の不 確実性の組み入れ (マルコフ連鎖モンテカルロなど) に重点を置いたがんの線量反応関数の形状に関する研究には高い優先順位が与えられるべきである。喫煙な どの共変量を含めることによる影響は特に重要で、強 く奨励される。
6. 低線量のがんへの影響のノンパラメトリックなリスク 推定値に関する新しい研究は重要であり、奨励される。 低線量におけるこれらの推定値を、従来の線形二次線 量反応モデルや Moolgavkar-Knudsen の二段階発がん モデルなどのより生物学的なモデルで得られる推定値 と比較すべきである。

## 国際シンポジウム：「オミックス」の放射線研究への応用

2014年12月2-3日、広島研究所

主席研究員 Robert L. Ullrich

「オミックスの放射線研究への応用」と題した国際シンポジウムが2014年12月2日と3日の両日、放射線影響研究所（放影研）広島研究所で開催された。このシンポジウムは厚生労働省（厚労省）の国際交流プログラムの一環として開催されたもので、出席者の多くが海外から参加したため、日本人研究者の発表も含めて全て英語で行われた。

シンポジウムの目的は二つあった。ひとつは放影研研究員に対してプロテオミクス、プロテオゲノミクス、メタボロミクスをはじめとする最先端の「オミックス」技術に精通してもらい、原爆被爆者における放射線誘発疾患の機序に関連するバイオマーカーおよび分子レベルの変化の同定に、この技術をどのように応用できるかを探る機会を提供することであった。

もうひとつは、共同研究プログラムを通じて今回参加した外部の研究者に放射線リスクをより深く理解してもらい、被爆者に多く発生している疾患の早期診断を支援する新たなツールを開発し、治療法の改善について検討することであった。

これらの新技术を用いた共同研究は、がんや心血管疾患などの病気になるプロセスの理解に大きく貢献するもので、世界中の人々の生活改善につながる可能性を秘めている。

シンポジウムでは、成人健康調査（AHS）の現状に関する放影研研究員による発表に加え、トランスクリプトーム解析およびプロテオミクス解析、リポドミクスおよび統合「オミックス」法、ならびにメタボロミクスなどのテーマを扱った。国際的に知名度の高い日本人研究者4人と世界の第一線で活躍する米国の研究者3人が招聘講演を行った。このシンポジウムには放影研や日本の大学および研究機関の研究員も出席し、討論への参加や進行役を務めた。また、欧州や米国からの研究者がオブザーバーとして参加した。

AHSの現状をテーマとする第1部では、児玉喜明遺伝学部長が座長を務めた。まず児玉和紀主席研究員兼生物試料センター長が開会のあいさつを行い、放影研の寿命調査（LSS）およびAHSを通じて得られた生物試料について、放射線研究における重要性を交えながら説明した。次いで大石和佳広島臨床研究部長がAHSについて更に詳しく解説し、児玉主席研究員の話をも補足した。林奉権放射線生物学／分子疫学部（放生部）副部長は、AHS集団における免疫学調査および免疫老化に関する米国国立アレルギー感

染症研究所（NIAID）との共同研究について概要を説明した。その後の討論で午前のセッションを終えた。

午後は、トランスクリプトミクス（全RNA分子とその機能に関する研究）およびプロテオミクス（生体が産生する全ての蛋白質に関する研究）をテーマとする第2部が始まり、楠洋一郎放射線生物学／分子疫学部長が座長を務めた。菅野純夫東京大学大学院新領域創成科学研究科生命科学系教授が、次世代シーケンサーを用いた単一細胞トランスクリプトーム解析について述べ、その後、米国メリーランド大学のDavid R. Goodlett薬学部教授 兼 Isaac E. Emerson薬学科長が臨床解析で用いるラベルフリー法によるプロテオミクス技術について説明した。

短い休憩をはさんで、リポドミクス（生体系における細胞脂質の経路およびネットワークに関する研究）と統合オミックス分野に関する第3部に移り、大石広島臨床研究部長が座長を務め、池田和貴理化学研究所統合生命医科学研究センターメタボローム研究チーム上級研究員が、世界レベルでリポクオリティ（脂肪酸の質）に焦点を当てる多次元リポドミクス・プラットフォームをテーマとした発表を行った。その後Mark R. Emmett米国テキサス大学医学部Sealy分子医学センター生化学・分子生物学部教授が、がん研究における統合オミックスの活用について発表し、1日目のセッションを終了した。

翌12月3日の第4部では、林放生部副部長が座長を務め、メタボロミクス（生体、細胞、または組織に内在する代謝産物に関する研究）をテーマに、Albert J. Fornace米国ジョージタウン大学Lombardi総合がんセンター分子がん研究リーダー兼生化学・分子細胞生物学部および腫瘍学部教授が、放射線関連のメタボロミクス研究における継続的な進歩について発表した。次に柳田充弘沖縄科学技術大学院大学（OIST）G0細胞ユニット教授が、ヒトに関する血液メタボロミクス技術について発表した。短い休憩をはさみ、三浦大典九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点メタボリック・プロファイリンググループ准教授が、マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析法（MALDI-MS：生体分子解析を目的とする質量分析法に使用するソフトイオン化技術）を用いたイメージング技術および病理学的解析への応用について説明した。

第5部の全体討議を終えてすべての日程が終了し、本シ

ンポジウムの世話役を務めた Robert L. Ullrich 主席研究員の閉会のあいさつで幕を閉じた。

今回のシンポジウムで「オミックス」という放影研にとって新たな研究分野に焦点を当てた結果、既に何人かの研究員は新たな研究プロジェクトの策定に着手している。更に今回のシンポジウムで、放影研研究員と日本の優れた研究者との科学的論議の重要度に拍車がかかり、また海外の研究者にとっては、放影研が放射線影響に関する共同研究を行うことができる研究所として、ますます興味を持つ結果となった。

## ープログラムー

開会の辞

大久保利晃（放影研）

参加者紹介およびシンポジウムの目的と概要

Robert L. Ullrich（放影研）

セッションⅠ. 放影研成人健康調査の現状

座長：児玉 喜明（放影研）

「放影研の寿命調査および成人健康調査から得られた生物試料」 児玉 和紀（放影研）

「放影研の成人健康調査」 大石 和佳（放影研）

「AHS 集団における免疫学調査および免疫老化に関する NIAID との共同研究」 林 奉権（放影研）

セッションⅡ. トランスクリプトミクスとプロテオミクス

座長：楠 洋一郎（放影研）

「次世代シーケンサーを用いた単一細胞トランスクリプトーム解析」 菅野 純夫（東京大学）

「臨床解析で用いるラベルフリー法によるプロテオミクス技術」 David R. Goodlett（米国メリーランド大学）

セッションⅢ. リピドミクスと統合オミックス

座長：大石 和佳（放影研）

「世界レベルのリポクオリティに焦点を当てた多次元リポドミクスプラットフォーム」

池田 和貴（理化学研究所）

「がん研究における統合オミックス活用」

Mark R. Emmett（米国テキサス大学）

セッションⅣ. メタボロミクス

座長：林 奉権（放影研）

「放射線関連のメタボロミクス研究における継続的な進歩」

Albert J. Fornace（米国ジョージタウン大学）

「ヒトに関する血液メタボロミクス技術」

柳田 充弘（沖縄科学技術員大学院大学）

「MALDI を用いたイメージング技術および病理学的解析への応用」 三浦 大典（九州大学）

セッションⅤ. 総合討論

座長：Robert L. Ullrich（放影研）

閉会の辞

Robert L. Ullrich（放影研）

## 出席者

Albert J. Fornace 米国ジョージタウン大学 Lombardi 総合がんセンター分子がん研究リーダー 兼 生化学・分子細胞生物学部および腫瘍学部教授

Dave Goodlett 米国メリーランド大学薬学部教授 兼 Isaac E. Emerson 薬学科長

Mark Emmett 米国テキサス大学医学部 Sealy 分子医学センター生化学・分子生物学部教授

池田 和貴 理化学研究所統合生命医学研究センターメタボローム研究チーム 上級研究員

三浦 大典 九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点メタボリック・プロファイリンググループ准教授

菅野 純夫 東京大学大学院新領域創成科学研究科生命科学系教授

柳田 充弘 沖縄科学技術大学院大学 G0 細胞ユニット教授

## 【オブザーバー】

David Simar 豪州ニューサウスウェールズ大学医学部炎症感染研究部門 上級講師

Romain Barress デンマーク、コペンハーゲン大学健康医学部 Novo Nordisk 財団基礎代謝研究センター 准教授

Romanas Chaleckis 沖縄科学技術大学院大学 G0 細胞ユニット 博士研究員

## 【放影研】

大久保利晃 理事長

Roy E. Shore 副理事長兼業務執行理事

寺本 隆信 業務執行理事

Robert L. Ullrich 主席研究員

児玉 和紀 主席研究員兼生物試料センター長

大石 和佳 臨床研究部長（広島）

児玉 喜明 遺伝学部長

楠 洋一郎 放射線生物学／分子疫学部長

小笹晃太郎 疫学部長（広島・長崎）

Harry M. Cullings 統計部長

片山 博昭 情報技術部長

林 奉権 放射線生物学／分子疫学部副部長

飛田あゆみ 臨床研究部（長崎）部長代理

## 国際ワークショップ：線量推定の問題に関する会議

2015年3月25-26日、広島研究所

統計部長 Harry M. Cullings

原爆被爆者の線量推定の問題をテーマとした国際ワークショップが2015年3月25日と26日の両日、放影研広島研究所で開催された。このワークショップは毎年開催されており、今回で3回目を迎えた。このたびは、放影研において最近完了した線量推定作業を総括し、改訂臓器線量推定方式を利用した新しい計画について討議するとともに、「線量不明」の特定区分の被爆者について十分な討議を行った。

冒頭でHarry M. Cullings 統計部長が、2010-2014年に放影研で実施した様々な作業やプロジェクトの結果により、2002年線量推定方式(DS02)の線量推定値に最近変更を加えたことについて概略を述べた。これらの作業には、利用可能なすべての調査票などの原本に基づいて照合や優先順位の決定を行い、米国陸軍地図の座標を用いて被爆者ひとりひとりの最も信頼できる被爆地点を決定する作業が含まれていた。更に、初期のデータ処理システムに限界があったため、多くの被爆者について切り捨てられていた座標の桁(10ヤード単位)を復元する作業も行った。それに加えて、幾何補正を行って原爆投下前の航空写真を作成し、「正射写真モザイク画像」と呼ばれる広島・長崎の写真地図を組み立てた。これらは米国陸軍地図のゆがみを補正するために使用され、より正確な位置情報が得られるようになった。

高解像度のデジタル地形標高データを用いることにより、地形遮蔽入力データの精度が大幅に向上した。家屋の遮蔽と地形の特徴を結合させるためのDS02コードの「修正」や、合計遮蔽カーマが4 Gyを超える場合における中性子とガンマ線成分の扱い方の変更なども、この作業に含まれていた。

Cullings 部長は、新しい線量推定値の様々なヒストグラム(度数分布図)や新旧線量を比較した散布図のほか、線量推定値の変更に関連する表を示した。寿命調査(LSS)については、線量推定値の頻度分布に大きな変化はなかった。線量反応の曲率など比較的微妙な問題において影響を受ける可能性はあるが、この変更がリスク推定値全般に及ぼす影響は小さいと考える。LSSの主要なリスク推定値への影響については現在評価を進めている。新しい線量推定値に関するこれまでの三つの論文をまとめた報告書を作成中であり、この報告書に相応しい学術誌に投稿する予定である。

続いてCullings 部長は、放影研が設置する臓器別線量推定に関する二国間ワーキンググループの新しい計画について説明した。この計画では、現存のDS02遮蔽フルエンス

(建造物内のいろいろな場所におけるエネルギーおよび方向のカテゴリー内の中性子とガンマ線の数)を、新たに作成するコンピュータ・ファントム(人体モデル)に結合させ、組織や臓器別線量の新たな計算値を導き出す予定である。これらの新しいファントムは、円錐や円柱などの幾何学的な形状に基づき1980年代に開発された単純な人体モデルに代わるもので、より詳細な人体構造の特徴や体格を備えており、成長の異なる小児、男女別の青年および成人、ならびに3カ月ごとの胎児のファントムが含まれる。当初から1986年線量推定方式(DS86)に含まれていた15臓器に加えて、食道・心臓・腎臓・主要な血管・前立腺・胸腺・様々な歯などの追加臓器について計算を行う。最後に、部分的な身体遮蔽の計算を正確にするため、作業台または自立型工作機械の陰にいた工場労働者のための新たな「身体+作業台」および「身体+工作機械」の結合ファントムも作成する。この二国間ワーキンググループは、2015年5月20-21日に放影研広島研究所で第1回会議を開催した。

これに続く発表では、Stephen D. Egbert 博士が放射線輸送計算の方法に関して、特に臓器別線量ワーキンググループがその作業において考慮すべき幾つかの問題に言及した。同博士はまず臓器別線量計算の経緯を説明し、距離や家屋遮蔽など他の要因に依存しないと考えられる透過率(同一場所における空中線量に対する臓器別線量の比率)を用いて、最初に臓器別線量を計算したのは1965年暫定線量推定方式(T65D)の改訂線量推定方式であったことを解説した。その後1985年には、3種類のファントムにおける15臓器別のDS86漏洩表(ひとりの人の周囲を通過する特定のエネルギーにおける中性子とガンマ線の数と、その人の特定の臓器に対する放射線量との関係を示す表)が作成された。これらの表はDS86(後にDS02)で計算されるいずれの遮蔽フルエンスについても使用でき、その後30年間使われてきた。

次にEgbert 博士は、この新たな取り組みの基本的パラメータについて説明し、まず合計臓器別線量についてはサンプリング統計量による標準誤差を1%とするなど、特に新しい表で目標とすべき幾つかの統計精度を提案した。同博士は、前向きモンテカルロ輸送コード(モンテカルロN粒子; MCNP)および連結(時間における後ろ向き計算)コード(モンテカルロ連結遮蔽; MASH)の長所と短所を

比較した。MCNPはMASHに比べ散乱確率（断面図）などのインプットについては最新の手法であるが、この問題に関しては極めて効率が悪く、結果の事後処理によって漏洩表を作成しなければならないという大きな問題がある。もうひとつ重要なのは、フルエンスを線量に変換するための変換率を算出する場合と、改善する場合があるという点である。これは特に、赤色骨髄（軟組織が骨と連結）、皮膚や眼の水晶体（軟組織が空気と連結）、および歯エナメル質（鋭い輪郭の小さなエナメル質含有物が象牙質／歯髄、口腔の軟組織、顎の骨と連結）など、二つの媒質が連結した臓器や組織について必要となる。

Egbert博士の発表に続いて、被爆者の遮蔽を計算するDS02モジュールが存在しない二つのDS02遮蔽区分「10」と「11」に分類される被爆者について重点的な討議が行われた。この討議の目的は、現在「線量不明」の被爆者の大部分について詳細な遮蔽状況を明らかにすること、多くの労力を必要とせず線量計算が可能となる状況を提案すること、平均透過率（TF）を用いて、はるか遠い距離にいた人の線量も現在のDS02の実施体系において計算できるという仮説を調べることであった。

原簿管理課の職員がこれらの区分に含まれる被爆者の遮蔽について、現在判明していることを詳しく説明した。疫学部原簿管理課の渡辺忠章氏は、最初に詳細な情報と表を示し、「線量不明」の被爆者7,070人のうち、DS02の区分が10と11の人数は5,863人（約83%）で、そのうち5,448人が区分11であると述べた。また、これら区分の被爆者のうち遮蔽歴があるのは約27%のみであるが、ほぼ全員について遮蔽に関するある程度の情報が他の初期の調査票類に記されていること、DS02区分10は通常「標準的な屋外」とされているが、これら被爆者のうち屋外にいたのは約69%のみで、31%は実際には原爆時に屋内にいたこと、同様にDS02区分11は通常「標準的な屋内」とされているが、このうち屋内にいたのは約68%のみで、32%は実際には原爆時に屋外にいたことなどを説明した。渡辺氏が提示

したDS02区分が10および11の遮蔽歴のある全被爆者に関する遮蔽の種類を示した詳細な表を以下に示す。

次に、疫学部原簿管理課の小田崇志氏が、屋外にいた人の三つの区分「無遮蔽」、「塀の陰」、「木の陰」について詳細な情報を提供した。DS86およびDS02実行マニュアルならびに関連資料では、DS02区分10には「無遮蔽」であったが閃光熱傷がなかった多くの人々が含まれ、DS02区分0（「無遮蔽」）には「遮蔽はなく閃光熱傷があった」人々が含まれる。しかし、実際にはDS02区分10および11には「無遮蔽」の108人が確認されており、そのうち半数以上に閃光熱傷があった。これらの人々をDS02区分0に再分類し、線量を計算することが可能かもしれない。放影研の最近の研究で、より厚い土壁の陰にいた人と「塀の陰」にいたと分類されている人は似ているようだ。すなわち、詳細な遮蔽に関する図が存在する場合には、その図に基づき線量計算を行うことが可能かもしれない。

続いて長崎疫学部原簿管理課の淵博司氏が、DS02区分10および11で建物内にいた人々、すなわち工場またはバラックなどの建物内にいた人々について詳細を説明した。工場内にいた人の中には実際、長崎のモデル化された建物のモデル化された部分にいた人もいると考えられ、これらの人々の再分類が可能である。他の人々は、他の種類の工場施設または大きな建物の隣にある物置などにいたことが明らかになっており、「バラック」建物の多くは、物置・厠・警備用の小屋など小さなものであった。これら「バラック」建物のうち、特に9Pに区分された家屋に比べて小さな建物は、材料や構造によっては9P家屋モデルに適切な補正を加えて使用することも可能かもしれないが、その点は不明である。

その後Cullings部長がDS02区分10および11に関するこれまでの経緯について説明し、どのような場合に「線量不明」でなく平均透過率（TF）を用いた計算をするのか、またどのようにTFを計算するのかについての基準を解説した。これらの詳細な発表から浮かび上がったのは、TFの屋外平均（average outside）および屋内外平均（average

表：DS02区分10および11の詳細

都市	DS02区分	屋 外				屋 内					その他	合計
		無遮蔽	塀の陰	木の陰	地形	工場	バラック	電車／ 自動車	コンクリート 建造物	防空壕		
広島	10	58	6	6	0	20	18	1	1	3	6	119
	11	50	87	7	19	65	31	192	56	17	42	566
長崎	10	15	0	132	57	30	47	1	2	1	11	296
	11	37	21	16	111	109	13	3	11	254	49	624
合 計		160	114	161	187	224	109	197	70	275	108	1,605

any) は、それらが適用される遮蔽状況の実際の構成と完全には一致しない仮定に基づいており、それらが適用される被爆者の真の平均 TF の正確な推定値ではないかもしれないという点であった。更に、より正確な平均 TF を推定することが可能かもしれない、もしそうなら、それらを近距離と遠距離両方に適用するのが妥当かもしれない。

Cullings 部長は発表の最後に、費用および実行可能性を含め、現在「線量不明」とされている線量推定値の算定基準を説明し、計算可能な推定値の精度と潜在的なバイアスを示した。また、DS86 が策定された 30 年前とは、計算方法および計算資源が著しく変化していることを指摘した。

疫学部の Eric J. Grant 副部長が、現在の高性能なコンピュータを利用した手法について図を用いて説明し、締めくくりとなる発表を行った。「無遮蔽」と分類されている被爆者でも、近くの建物や他の建造物、または樹木によって少なからず遮蔽されていたかもしれない状況を考慮し、航空写真もしくは被爆者の遮蔽歴近隣図などの情報源から三次元画像または数値モデルを作成する技術が存在することを指摘した。また、放影研の地図作業で使用されている地理情報システム (GIS) から集めた幾つかの例を示した後、その中から近隣地区を選び出し、Google Sketchup™ で作成した三次元モデルに基づく全景を映し出した。

DS02 区分 10 および 11 で「無遮蔽」に分類されている被爆者について、同副部長から以下の点において有利性があることが指摘された。

- ほとんどの被爆者について面接が行われ、遮蔽歴がある。
- 多くが近距離に位置し、高線量である。
- これらの被爆者情報により、放影研の調査研究における統計的検出力が向上する可能性がある。
- 「線量不明」によるバイアスに関する懸念が緩和され、最大限にデータを活用する一助となる。

しかし同副部長は、この考えを実行するには、放影研の現在の GLOBE モデル (DS86 の家屋群モデルなど) や方法では適切に表すことができない状況に言及し、新たなモデルまたは方法を開発する必要があるかもしれないと言いつつ添えた。

遮蔽歴のない被爆者について今後、線量評価を向上させる可能性や、「線量不明」に分類される被爆者の人数を減少させる方法について具体的な考えが提示され、臓器別線量計算を更新する展望が示されたことから、会議は前向きな雰囲気ですべて終了した。

## —プログラム—

2015 年 3 月 25 日 (1 日目)

「被爆者入力データの最近の変更、4 Gy を超える総遮蔽カー

マ線量切り捨てにおける中性子線量の扱い、結果として変化した線量などについての最新情報」

Harry M. Cullings (放影研)

「臓器線量推定：作業台や工作機械の陰で被曝した工具の局所遮蔽など、臓器線量計算の改善計画」

Harry M. Cullings (放影研)

「臓器線量推定：新たな計算ファントムなどの漏洩表に対応するための DS02 コード変更の検討を目的とする新しいワーキンググループの必要性」 Stephen D. Egbert (LEIDOS)  
「DS02 遮蔽カテゴリ 10 および 11 に含まれる遮蔽状況の詳細：屋外平均と屋内/屋外平均」

渡邊忠章、小田崇志、山下智昭、瀧 博司 (放影研)

「DS02 カテゴリ 10 および 11 の経緯、不明線量に対する既知線量および平均透過係数公式に関する現在の規則、およびその改善法」 Harry M. Cullings (放影研)

「都市キャノピー、樹冠、全市 3D モデル化と大規模前向き輸送計算の可能性についての討議、全体討議およびまとめ」 Eric J. Grant (放影研)

2015 年 3 月 26 日 (2 日目)

討議

## 出席者

Stephen D. Egbert 米国 LEIDOS, Inc. (前サイエンス・アプリケーションズ・インターナショナル・コーポレーション主任研究員)

## 【放影研】

大久保利晃 理事長

寺本 隆信 業務執行理事

Robert L. Ullrich 主席研究員

児玉 和紀 主席研究員

Harry M. Cullings 統計部長

小笹晃太郎 疫学部長 (広島および長崎)

児玉 喜明 生物試料センター長

Eric J. Grant 疫学部副部長 (広島)

平井 裕子 遺伝学部研究員 (嘱託)

中村 美美子 疫学部原簿管理課長 (広島)

小田 崇志 疫学部原簿管理課 主査 (広島)

渡邊 忠章 疫学部原簿管理課 嘱託 (広島)

船本 幸代 統計部統計解析室 係長

松本 直幸 統計部統計解析室 研究助手

山下 智昭 疫学部原簿管理課長 (長崎)

瀧 博司 疫学部原簿管理課 課長補佐 (長崎)