

## 放影研プログラム別の研究課題

2013年4月1日－2014年3月31日

本年度に進行していた108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。また、小規模で予備的あるいは試行的なタイプBおよびタイプP研究計画がある場合は、タイトルと研究者名のみをプログラム別研究課題の最後に掲載する。

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。（主要な論文については、日本語タイトルおよび「抄録」または「解説」を掲載した。）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 2-08、1-75 (基盤研究計画書)、2-61、A2-13、A1-13、A2-11、A1-11、A2-10、A1-09、A1-08**  
**寿命調査 (LSS)**

### 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）、大石和佳（臨）、赤星正純、森脇宏子（疫）、馬淵清彦、小笹晃太郎（疫）、児玉和紀（主）

**目的** 本調査の目的は、LSS対象者において放射線影響の交絡因子または修飾因子であるかもしれない疫学的因子に関する情報を更新し、原爆被爆後に受けた医療用放射線被曝に関する情報を得ることである。

**背景と意義** 悪性腫瘍および循環器疾患の発生率が高いことは、一般的な多因子性疾患も原爆放射線の健康に対する重要な後影響として含まれることを示している。質問票で得られる情報は、種々の環境因子、生活習慣因子および内因性因子による原爆放射線の健康影響に対する共同効果あるいは交絡の可能性について更に洞察を深める上で有益である。この目的のために、ABCCと放影研は過去に幾度か郵便調査を行っている。前回の郵便調査を実施してから15年以上が経過したので、時間と共に変化した可能性のある

因子に関する情報を更新し、過去の研究と比較して明確にする必要がある因子に関して新たな情報を得るために郵便調査を実施した。今回の郵便調査では放射線治療や比較的高線量に被曝する放射線診断法（CTスキャンなど）への被曝情報を初めて収集した。

**研究方法** 寿命調査拡大コホート（LSS-E85）のうち2007年7月1日に生存していた対象者47,000人全員が郵便調査の元々の対象であったが、住民基本台帳の利用に関して新たに法的な制約が課され、住所情報の入手が制限されたために、最終的には約25,000人に減少した。質問票の内容・有効性・再現性・実行可能性は、試行調査（B45-06）および外部審査によって評価された。回答がない人には複数回郵送した。

**進捗状況** 郵便調査票を24,640人の対象者に送付した。質問票回答のデータ入力終了し、現在はデータクリーニングを行っている。概略報告書を作成し、質問票を返送した対象者に送付した。郵便調査に回答のなかったAHS対象者について、喫煙と飲酒に関する補充の面接調査を臨床研究部が健診の際に行っている。

**結果と結論** 質問票に回答し返送した対象者数は14,094人であった。質問票には回答しなかったが、2013年11月30日までに健診のために放影研を訪れた332人のAHS対象者からも情報を得ることができた。医療用放射線被曝に関

するデータの前備的検討では、原爆放射線の影響の交絡因子となった可能性は示されなかったが、更に詳しい解析が必要である。

### 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）、清水由紀子、Grant EJ（疫）、杉山裕美（疫）、坂田 律（疫）、定金敦子（疫）、早田みどり（長疫）、Cologne JB（統）、児玉和紀（主）

**目的** 本調査の目的は、原爆被爆者の寿命調査（LSS）集団における電離放射線被曝の長期健康影響を究明することである。

**背景と意義** LSSは、被曝放射線量が広範囲にわたるあらゆる年齢層で構成され、死亡およびがん罹患を長期に追跡した大規模集団であるので、放射線リスク評価に関して重要な情報を提供している。原爆放射線による健康への後影響に関する評価が放影研における調査の中心的目標である。

**研究方法** コホート研究である。約94,000人の被爆者と原爆時に市内にいなかった約26,000人の対象者から成る寿命調査コホートについて1950年から生存状況および死因について追跡調査をしており、1958年からはがん罹患について追跡調査している。また、原爆放射線の個人別線量が推定されている。放射線影響の交絡因子または修飾因子であるかもしれない因子に関する情報を得るために郵便調査が実施されてきた。

**進捗状況** 交絡変数および併存疾患の可能性を考慮したががん以外の呼吸器系の疾患による死亡率の解析を *Radiation Research* 誌に発表した。また、がん以外の消化器系の疾患による死亡率の解析を RP-A1-11 で行っている。1950年から2008年までの異なる観察期間における様々な心疾患サブタイプによる死亡率について線量反応を検討している。がん以外の主要な疾患の死亡率に対するその他の慢性疾患の併存の影響について RP-A2-11 で解析中である。最新のがん罹患率データ（2007年まで）の解析を行っている。広島・長崎のがん登録連絡区域内に居住するLSS集団の推定値を統計部と共同で更新した。

**結果と結論** がん以外のある種の呼吸器系疾患のリスクは放射線量と共に増加しているように見えたが、この関係が見せかけ上のものなのかどうかを疾患の誤分類（例：潜在する悪性腫瘍）や交絡の可能性を調べることによって検討した。特にLSS集団に関して、低線量放射線の影響に焦点を当てた国際シンポジウムを2013年12月に放影研で開催した。若年時に被曝した被爆者の大部分が生存しており、現時点におけるリスク推定値は不確実であるので、更に長

い間追跡調査を続けることにより、放射線リスクを特徴付ける上でより有益な情報が得られるであろう。

### RP 2-61 胎内被爆者の死亡率およびがん罹患率調査

杉山裕美（疫）、清水由紀子、Preston DL、陶山昭彦、Cologne JB（統）、三角宗近（統）、小笹晃太郎（疫）、児玉和紀（主）

**目的** 本調査の目的は、胎内で原爆放射線に被曝した胎内被爆者における死亡率とがん罹患率に対する放射線影響の特質について調べることである。

**背景と意義** 出生前の医用診断X線被曝が小児がんリスクの増加と関連していることは幾つかの症例対照調査により示されている。放影研の胎内被爆者集団は小規模ではあるが、集団の一部はかなりの線量に被曝しており、集団線量も高いので、放射線の後影響に対する胎芽と胎児の感受性に関して多くの情報を提供することが可能である。胎内被爆者集団は、胎内で放射線に被曝した人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。

**研究方法** 原爆投下時に胎内にいた3,600人から成る集団の死亡率とがん罹患率を追跡調査し、62歳になる現在も継続している。

**進捗状況** 出生時体重を考慮し、がんおよびがん以外の疾患による死亡の放射線リスクの大きさと経時的パターンに特に焦点を当てて1950-2008年の死亡率データの解析を実施中である。

**結果と結論** 女性において、有意な関係が放射線被曝と固形がんによる死亡率との間（ERR/Gy = 2.9、95% CI : 0.56, 8.2）で見られた。また、小児期と40歳以上のいずれにおいても、がん以外の疾患による死亡率（それぞれ、ERR/Gy = 3.0、95% CI : 0.45, 9.0、ERR/Gy = 1.9、95% CI : 0.21, 5.3）との間に有意な関係が見られた。また、胎内被曝の出生時低体重児において、成人期でのがん以外の疾患による死亡リスクが認められた。放射線とがん以外の疾患による死亡率との間には、出生時体重による介入があるかもしれないという可能性が検討されている。

### RP-A2-13 胆道がん統合プロジェクトへの参加提案

Grant EJ（疫）、飛田あゆみ（長臨）、大石和佳（臨）、小笹晃太郎（疫）

**目的** 米国国立がん研究所（NCI）のJill Koshiol博士により企画されている胆道がん統合プロジェクト（BTCPP）への参加提案である。BTCPPは、胆道がんの発生要因調査のために複数のコホート内で収集された個人データに関する

る統合解析であり、特に、肥満度 (BMI)、喫煙および糖尿病との関連性を研究することを目指すものである。

**背景と意義** 胆道がんはまれであり (当年米国で予想される発生数は 10,000 未満)、病因についてはほとんど知られていない。まれながんであるため、胆道がんの病因を調べるために十分な検出力を持った前向きコホート調査がほとんどないので、前向きデータを用いた統合調査が提案された。

**研究方法** NCI でデータは集積され調整される。身長・体重・出生日・ベースライン年齢・BMI・喫煙・糖尿病・がん (胆嚢) 診断日および可能であれば家族歴・非ステロイド性抗炎症薬の使用・身体活動などがデータに含まれる。

**進捗状況** 当該研究計画書は 2013 年 7 月に承認された。データを準備し NCI に送付した。現在、NCI でデータの調整が行われている。

**結果と結論** 現在、データ収集・調整段階であり、結果は得られていない。

#### RP-A1-13 脳および中枢神経系の放射線関連原発新生物についての統合解析への参加提案

坂田 律 (疫)、杉山裕美 (疫)、早田みどり (長疫)、Inskip P、Brenner A、小笹晃太郎 (疫)、Shore RE (理)

**目的** 放射線と中枢神経系腫瘍の関連をより詳細に特徴付けし、特に以下について検討することを目的とする。1) 放射線量反応曲線の形状、2) 被曝時年齢および性による影響修飾、3) 放射線関連リスクの時間的パターン、4) 線量分割の影響、5) 放射線治療および化学療法の統合影響。

**背景と意義** 電離放射線が中枢神経系腫瘍を誘発することは確立されている。成人期に放射線に被曝するよりも小児期に被曝した方が腫瘍は誘発されやすいが、成人期被曝に関するデータは少ない。放射線関連リスクを修飾する放射線以外の因子についてはほとんど分かっていない。放射線被曝とリスクの関係は、悪性腫瘍 (神経膠腫) よりも良性腫瘍 (髄膜腫とシュワン細胞腫) の方が強いようである。

**研究方法** 統合解析には 15 の研究 (コホート研究 11 および症例対照研究 4) が参加する。放影研は過去の調査 (Preston ら、*J Natl Cancer Inst* 2002) で使用されたデータのほとんどを提供するが、線量は元々使用された DS86 推定線量ではなく DS02 推定線量を用いる。統合データを調整した後、米国国立がん研究所 (NCI) が過剰相対リスク (ERR) と過剰絶対率 (EAR) を推定する。最も適合した線量反応モデルを用い、性、到達年齢、被曝時年齢、被曝後経過時間、線量分割および幾つかの研究に特異的な特徴 (一次原発がんの種類、化学療法など) と ERR および EAR

との相乗的交互作用も評価する。

**進捗状況** 2013 年 6 月放影研は研究計画書を承認した。現在、当該プロジェクトは NCI において米国国立衛生研究所被験者保護局による審査中である。

**結果と結論** まだ得られていない。2015 年に結果が出る予定である。

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

高守史子、笠置文善、高橋郁乃 (臨、疫)、小笹晃太郎 (疫)、柳川 堯

**目的** 本調査の目的は、原死因/二次死因と放射線との関係を LSS 対象者の死亡診断書によって調べることである。

**背景と意義** LSS では主に原死因と放射線量との関係に焦点が当てられてきた。しかし、原死因以外 (二次死因) の疾患が、原死因と比較して放射線の推定死亡リスクを修飾しているかもしれない、これについてはほとんど調査されていない。

**研究方法** 対象とした LSS 追跡調査期間は 1950–2002 年である。原死因のみに基づいて決定された線量反応が、原死因および二次死因の両方に基づいて決定された線量反応と異なるかどうかを調べる。

**進捗状況** データセットを解析中であり、論文を作成中である。

**結果と結論** 追跡期間を通して、86,611 人の LSS 対象者のうち、49,603 人の死亡が確認された。循環器系疾患は 18,705 人の死亡の原死因であることが確認された。これらの人のうち、肺炎は 1,331 人、腎疾患は 498 人、糖尿病は 401 人、そしてがんは 224 人において二次死因の一つであることが確認された。

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

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

**目的** 本調査の目的は、1950–2005 年に LSS において得られた呼吸器系および消化器系の非がん性疾患の死亡リスクと原爆放射線との関連を調べることである。これらの広義な分類範囲内における主要な特定の状態を調べて、放射線との関係が見られているもののうち、原因となっているがんや心血管疾患の誤診断によるものがどれだけあるかを究明することを目標とする。

**背景と意義** 放射線被曝と呼吸器系および消化器系の非がん性疾患との関連に関する所見は少なく、決定的ではない。過去に検討されたLSSにおけるこれら疾患の放射線リスクは疾患をまとめた形で得られたものであった。

**研究方法** LSS集団86,611人を1950年から2005年まで追跡調査したデータを解析中である。推定リスクを、考え得る交絡変数（喫煙、飲酒、肥満度指数、学歴、糖尿病、職業、近距離/遠距離被曝者）、がんの罹患および併存と心血管疾患の併存について調整する。日本では過去数十年の間にバックグラウンドの疾患構造が著しく変化しているの

で期間別解析も行う。  
**進捗状況** 呼吸器系疾患に関する論文が*Radiation Research*誌に掲載された。消化器系疾患については論文を起草中である。

**結果と結論** 非悪性の呼吸器系疾患リスクに関しては、がんあるいは心血管疾患の兆候について調整すると様々な呼吸器系疾患サブタイプのリスク推定値が下がったが、肺炎/インフルエンザのみが調整後も統計的に有意なままであった。このことは、以前の報告におけるがん以外の呼吸器系疾患と放射線被曝の関連は、一部は、がんあるいは心血管疾患との併存によるものかもしれないことを示している。消化器系疾患に関しては、線形過剰相対リスク推定値は全期間を通して低かった。肝疾患が消化器系疾患による全死亡の約半分を占めていた。追跡期間の初期および後期に放射線リスクが小さくなる傾向があるが、中期では高いリスクが見られた。追跡期間によるこのようなリスクの違いは、生物学的機序、交絡、誤診断による人為的影響の観点から検討する必要がある。

#### 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 C-T, Wang J-D, Hwang J-S, 古川恭治 (統)、笠置文善、早田みどり (長疫)、陶山昭彦、小笹晃太郎 (疫)、Cullings HM (統)

**目的** 本調査の目的は、(Hwang博士が構築した)一定過剰ハザードモデルに基づくセミパラメトリック生存外挿法の頑健性をLSS集団のデータを使って検討することである。LSS集団の長期追跡データは、当該モデルを使用しての時間外挿を評価する良い機会を提供する。

**背景と意義** 疾患診断後の期待生存期間を知ることは、医学的介入の費用対効果を評価する上で不可欠である。新たな医学療法の効果を測る際には、研究者は臨床試験の追跡調査の限界を超えて考察し、生涯の観点からとらえる必要がある。新しい医学的介入に関する追跡調査のデータは通

常極めて限られているので、生存外挿の頑健な統計法は特に重要である。以前使用されていたパラメトリック生存モデルは妥当な短期予測ができていたが、右側打ち切り率が高い場合や長期予測を行う場合は問題があるかもしれない。

そのような理由から我々は、国の人口動態統計から情報を借用し、過剰ハザードが一定であると仮定し、疾患を持つ患者と年齢と性を一致させた参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に当該情報を組み入れる革新的な方法を考え出した（詳細については「方法」を参照）。この場合、ロジット生存比曲線が時間の経過に伴い直線に収束し、線形の外挿が可能となる。

**研究方法** (1)放射線に被曝した、または被曝していない原爆被曝者、および(2)特定のがんに罹患した原爆被曝者と、モンテカルロ法によって日本の人口動態統計から導き出した年齢と性を一致させた参照集団と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、対象者数を選択する最善の方法を見つけるためにロジット生存比プロットの勾配を推定する種々の方法を検証する。これらの計算を円滑に行うためにJ-S Hwang教授(台湾中央研究院)がソフトウェアプログラムを開発した。

**進捗状況** 統計解析を完了した。

**結果と結論** 1950年から1998年までの期間において、最も高い線量( $\geq 1,000$  mGy)に被曝した被曝者(2,375人)と放射線に被曝していない人たちから年齢と性を一致させて選んだ参照集団(17,830人)との間のロジット生存比については、最終的に勾配は $+0.005$ と $-0.020$ の間で無作為に変動した。部位別がん(胃、肺、肝臓、結腸、乳房、膵臓)についても、がん患者と条件を一致させた参照集団の間のロジット生存比の勾配は、時間が経過し対象者数が減少するにつれて明らかに無作為な変動を示した。この傾向は、患者数の少ないがんで特に顕著だった。この問題を解決するために、過剰ハザードが一定であるという仮定に基づき、ロジット生存比の特性について新たに二つの数学定理を導き出した。それに基づいて、生存曲線を外挿するために最善の勾配を選択する単純ではあるが頑健である一連の規則を定めた。選択した勾配を用いて、予測した生存曲線と実際の生存曲線の差を比較することにより長期予測の正確度を更に評価した。セミパラメトリックモデルの外挿の正確度は優れており、追跡調査終了時の予測した生存確率と実際の生存確率の差はすべて $0.05$ (絶対値)を下回っていた。過剰ハザードが一定であるという仮定に基づくセミパラメトリック法は、生涯にわたる生存の外挿には頑健な統計法であるという結論に達した。

### 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、Cullings HM (統)、早田みどり (長疫)、杉山裕美 (疫)、笠置文善、陶山昭彦

**目的** 本調査の目的は、生物学に基づく2段階突然変異発がんモデルをLSS集団の個別白血病罹患データに適用することである。

**背景と意義** オランダ国立公衆衛生・環境研究所(RIVM)には、白血病の生物学的概念を組み入れる試みとしてMoolgavkarタイプの2段階突然変異モデルを構築し、実験動物とヒトの白血病に応用してきた歴史がある。生物学に基づく白血病モデルの結果は、我々の経験的モデルの結果と比較可能であり、慢性被曝や低線量被曝をした欧米諸国の集団など、他の被曝集団にリスク推定を適用する方法を考える上で有益であるかもしれない。

**研究方法** 他のほとんどの2段階モデルが関心のある突然変異率を推定することにより関連する放射線生物学的情報を考慮に入れている以上に、それらの情報をより多く考慮に入れた最尤2段階突然変異発がん(TMC)モデルをRIVMが開発した。LSSデータに関して、主要な三つの放射線誘発白血病のサブタイプ(急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病および急性リンパ性白血病)のリスクを推定する。

**進捗状況** 固定した時間差を想定して行った初期の解析では問題が生じた。最初の悪性細胞の生成から白血病の診断までの時間差を最小にするとモデルによく適合した。統計的データの当てはめから得られる時間差の値は主に、最初期の症例によって決定される。原爆直後の数年に発生した症例の情報がLSSにはないので、LSSデータのみを使用すると信じ難いほど大きな値になってしまう。この1年間、初期の症例について利用可能な限られた情報を用いて時間差についてより現実的な値を出した。時間差の不確実性に対するモデル内の他のパラメータの感度を決定するためにデータを当てはめているところである。

**結果と結論** 予備的TMC解析から、男女で異なるバックグラウンド突然変異率が示された。その他すべてのパラメータは男女間で差はない。これは、このモデルにより、ベースライン白血病罹患率が異なる集団のリスク推定が得られる可能性を示唆している。同様に、慢性被曝についてもリスクを導き出すことが可能である。2011年にポーランドのワルシャワで開催された第14回国際放射線研究会議(ICRR)で調査結果を発表した。

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

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

**目的** 被曝者線量推定値の不確実性およびそれによる放影研調査への影響は、放影研において長年にわたる懸案事項である。現在は、誤差の確率分布に関する仮定と回帰校正に基づく補正係数を用いて線量を調整することによって対処している。本調査の目的は、グループ化データにポアソン回帰法を用いる標準的な方法ではなく、完全に規定された尤度を持つ個人別データにベイズモデルを用いることによって、放影研の重要な種類のリスク推定調査への誤差分布に関する仮定の影響について調べることである。種々の放射線感受性の高いがん部位について、ベイズマルコフ連鎖モンテカルロ(MCMC)法と回帰校正(置換)法によって得られた推定値を比較する(どちらの方法も個人別データに基づく)。

**背景と意義** 不確実性の主な原因は、高線量、高線量率から低線量、低線量率へのリスクの外挿およびそれに対する線量推定の系統的誤差と確率的誤差の影響に関係している。測定誤差がこの関係の形状を大幅に変えることはよく知られており、従って得られた集団リスク推定値も変わる。

Pierceら(*Radiat Res* 1990; 123:275-84)は、推定線量が与えられた時の「真の線量」の期待値を置き換えることによって線量推定の確率的誤差を考慮に入れるために、モデルを当てはめる前に線量を調整した。この方法によって線形線量効果関係のモデルパラメータについて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。

測定誤差の問題に関して提案するベイズ法は、疾患モデル、測定モデルおよび被曝モデルという三つの基本サブモデルを関連付け、線量推定の不確実性はモデルパラメータの変動性に反映される。原則として、この方法により一層多くの不確実性について考慮することが可能になり、不確実性についてより広範で更に現実性が増した枠を設定する。しかし、実際にはこれが十分に実現しない可能性がある。

**研究方法** 関心のある種々のデータセットについてリスクパラメータの事後分布をMCMCアルゴリズムのサンプルから得る。個人別データを使うことによりベイズ解析を完全に実施することが可能である(特に、誤差分布の形状に関係しているなど、すべての不確実性を含むものについて)。しかし、モデルの複雑性と反復性および対象数が多

いことを考えると、計算上の要件が障害となる。

**進捗状況** 2009年4月、古川研究員が線量誤差補正に関するベイズ法と正規およびロジスティック回帰における回帰較正とを比較するシミュレーションに関する初期の調査結果を発表した。Li博士（インペリアル・カレッジ・ロンドン）が2008年に開始した調査（白血病および甲状腺がんに関するコホート内症例対照データ）は、Li博士が移動したためにこの1年間ほとんど進捗が見られていない。

本プロジェクトの第一目的である個別データへのコックス回帰の使用における計算上の負担は、依然として大きな問題である。Pierce博士が2010年10月に放影研に来所した際に計算の実行性の問題について話し合った。同博士の提案を受け、多重代入法のように計算がより扱いやすいと思われるベイズMCMCに代わる方法を模索し始めた。これに関連して、2012年8月に神戸で開催された国際計量生物学会で、土居博士との共同研究の結果を一部発表した。線量推定と線量誤差に関して他の優先すべき作業、特に線量推定に関するRP 18-59と線量誤差に関するRP-A4-10およびRP-A5-11に述べている作業があり、主に時間不足のため、この研究は2013年には進展がなかった。

**結果と結論** まだ得られていない。

### 原爆投下後まもなく降った雨の影響

小笹晃太郎（疫）、Grant EJ（疫）、坂田 律（疫）、Cullings HM（統）

**目的** 広島・長崎で原爆投下後まもなく降った雨（放射性降下物を含む雨）の曝露と急性放射線症候群および長期健康アウトカムとの関係を明確にすることを目的とする。

**背景と意義** 1950年代と1960年代に聞き取り調査を行い、放射性降下物を含む雨への曝露に関する情報は若干収集されているが、粗分析データであり非定量的データであるため健康影響の解析には使用されていなかった。しかし、外部研究グループにより「黒い雨」の影響に関する所見が発表されたこと、また2011年には原子力発電所事故が発生したことにより、一般市民の放射性降下物に関する懸念が増した。そのような懸念を踏まえて、放射性降下物を含む雨への曝露と健康アウトカムの関係を調べることが必要であると考えられた。

**研究方法** 放射性降下物を含む雨に遭ったかどうか（遭った／遭わない／不明）と急性放射線症候群の発生に関する個別情報を採録した。追跡情報と併せて、降下物を含む雨への曝露リスクを死亡全般・死因・がん罹患率について推定した。雨曝露と急性症候群との関係について横断的解析も実施した。

**進捗状況** 放影研の線量委員会および統計部と協力し、放射性降下物を含む雨曝露による長期健康影響リスクおよび雨曝露と急性症候群との関連に関する論文を草稿し、審査を受けている。

**結果と結論** 報告されている放射性降下物を含む雨への曝露に関連してがんおよびがん以外の疾患のリスクは大幅に増加してはなかった。報告されている放射性降下物を含む雨への曝露と急性症候群発症との関連が若干見られた（恐らく、例外的な事例と思い出しバイアスが原因）。その結果として、報告されている放射性降下物を含む雨は相当なレベルで均一的に放射能を帯びていた可能性はないであろうという結論に至った。この結論は原爆投下後まもなく行われた地域測定の数値と一致している。

### 寿命調査 発表論文

#### 放影研報告書（RR）

◆ Pham TM, Sakata R, Grant EJ, Shimizu Y, Furukawa K, Takahashi I, Sugiyama H, Kasagi F, Soda M, Suyama A, Shore RE, Ozasa K: Radiation exposure and the risk of mortality from noncancer respiratory diseases in the Life Span Study, 1950–2005. *Radiat Res* 2013 (November); 180(5):539–45. (RR 2-13) © 2013 by Radiation Research Society

寿命調査集団における放射線被曝とがん以外の呼吸器疾患による死亡リスク、1950–2005年（Pham TM、坂田 律、Grant EJ、清水由紀子、古川恭治、高橋郁乃、杉山裕美、笠置文善、早田みどり、陶山昭彦、Shore RE、小笹晃太郎）

**【今回の調査で明らかになったこと】** 寿命調査集団において、原爆放射線への被曝ががん以外の呼吸器疾患による死亡と関連していることが明らかになった。しかし、この関連は、既に放射線被曝との関連が示されているがんなどの疾患の終末期に生じた呼吸器疾患が死因とされたことによる二次的な関連の可能性もある。また、放射線被曝と呼吸器疾患との関連性の裏付けとなる生物学的な機序は明らかでないことも併せると、放射線被曝と呼吸器疾患による死亡との関連を結論付けるには更なる検討が必要である。

**【解説】 調査の目的** 寿命調査により、原爆放射線被曝とがんとの関連が明らかにされてきたが、近年、がん以外の疾患への注目も集まっている。本調査の目的は、放射線被曝とがん以外の呼吸器疾患との関連を明らかにすることであり、主要な呼吸器疾患についての分析を行った。また、死因の分類の誤りがリスク推定に及ぼす影響についても検討した。

**調査の方法** 1950年の国勢調査に基づき設定された120,321人から成る寿命調査集団のうち、肺の被曝線量が推定され

ている 86,611 人を本調査の対象とした。国際疾病分類に基づき、対象者の死因とされたがん以外の呼吸器疾患を急性呼吸器感染症、肺炎／インフルエンザ、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、およびその他の呼吸器疾患に分類した。本調査は 1950 年から 2005 年までの追跡結果に基づいている。放射線被曝がこれらの疾患による死亡に及ぼす影響の程度をコックス回帰モデルを用いて過剰相対リスク (ERR) として推定した。**調査の結果** (1) 放射線被曝と呼吸器疾患との関連：調査期間中に、5,515 人のがん以外の呼吸器疾患による死亡が確認された。がん以外の呼吸器疾患全体の 1 Gy 当たりの ERR は 0.17 (95% 信頼区間 [CI]: 0.08, 0.27) と有意に増加していた (ここでの ERR が 0.17 とは、被曝していない場合に比べて 1 Gy 被曝した場合にリスクが 17% 増加することを示している)。疾患ごとに ERR は異なり、肺炎／インフルエンザは 0.20 (95% CI: 0.09, 0.34)、慢性閉塞性肺疾患は 0.08 (95% CI: -0.14, 0.37)、気管支喘息は 0.16 (95% CI: -0.10, 0.52)、急性呼吸器感染症は -0.16 (95% CI < 0, 0.40) であった。生活習慣や社会経済的因子がこれらのリスク推定に影響を及ぼした可能性は低いと考えられた。調査期間を 1950-1964 年、1965-1979 年、1980-2005 年に分けて観察すると、放射線被曝と呼吸器疾患との関連は 1980-2005 年の期間においてより強く観察された。1970 年代までは、呼吸器疾患の主体は急性感染症であったが、1980 年代以降は、高齢者の終末期にがんや循環器疾患などに随伴する疾患へと変化してきたことを反映し、後者の時期の呼吸器疾患において放射線被曝との関連が観察されたと考えられた。(2) 死因の分類の誤りの影響：本調査では死亡診断書に基づいて対象者の死因を把握しているため、正確なリスク推定を行うには死亡診断書の原死因が適切に記載されていることが重要である。がんや循環器疾患の終末期には呼吸器疾患を経て死亡することが多いとされ、本来はがんや循環器疾患が原死因であるにもかかわらず、記載の不備により呼吸器疾患が原死因として採用される可能性が懸念される。このことを考慮して、がんや循環器疾患の既往を有する対象者を呼吸器疾患による死亡から除外して解析すると、ERR は 35% 減少し、肺炎／インフルエンザを除いて放射線被曝と呼吸器疾患による死亡との関連は観察されなくなった。死因の分類の誤りがリスク推定に及ぼす影響が大きいこと、および死亡診断書からの情報のみではこの誤りを十分に調整することはできないことが示唆され、結果の解釈には注意を要する。

#### その他の雑誌発表論文

- ◆ Mettler FA Jr, Constine LS, Nosske D, Shore RE: Ninth

annual Warren K. Sinclair keynote address: Effects of childhood radiation exposure: An issue from computed tomography scans to Fukushima. *Health Phys* 2013 (November); 105(5):424-9.

- ◆ 中村 典：低線量被ばくのリスクをどう考えるか？*医学物理* 2013 (May); 32(4):202-8.

- ◆ 小笹晃太郎：原爆被爆者調査での若年者への放射線の影響。*日本小児血液・がん学会雑誌* 2013; 50(1):15-7.

- ◆ 小笹晃太郎：放射線の健康影響。安村誠司編。原子力災害の公衆衛生—福島からの発信。東京：南山堂；2014, pp 18-24.

- ◆ Preston RJ, Boice JD Jr, Brill AB, Chakraborty R, Conolly R, Hoffman FO, Hornung RW, Kocher DC, Land CE, Shore RE, Woloschak GE: Uncertainties in estimating health risks associated with exposure to ionising radiation. *J Radiol Prot* 2013 (September); 33(3):573-88. (「原爆線量調査」にも関連。)

- ◆ Takahashi I, Ohishi W, Mettler FA Jr, Ozasa K, Jacob P, Bab N, Lipshultz SE, Stewart FA, Nabika T, Niwa Y, Takahashi N, Akahoshi M, Kodama K, Shore RE, the International Radiation and Cardiovascular Disease Workshop Participants: A report from the 2013 International Workshop: Radiation and Cardiovascular Disease, Hiroshima, Japan. *J Radiol Prot* 2013 (December); 33(4):869-80. (「成人健康調査」および「細胞生物学調査」にも関連。)

- ◆ United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiation (Kelly GN, Golikov V, Constine LS, Nagel HD, Nosske D, Shore RE): Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation, Volume II. Scientific Annex B: Effects of radiation exposure of children. New York: United Nations; 2013, 269 p. (「成人健康調査」にも関連。)

#### 印刷中の論文

- ✎ Ozasa K: Late health effects of atomic bomb radiation. Tajima K et al., eds. *Advances and Future Directions of Cancer Epidemiology and Prevention—Extended Abstracts for the 44th International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund*, Tokyo, Japan, 13-15 November 2013. Tokyo: Princess Takamatsu Cancer Research Fund.

#### 寿命調査 学会発表

- ❖ 小笹晃太郎。放射線疫学の基本的な方法。第 50 回放射線科学研究会、2013 年 4 月 19 日。大阪

- ❖ 中村 典。低線量被曝によるリスクをどう伝えるか。第

54 回原子爆弾後障害研究会、2013 年 6 月 2 日。広島

❖ 小笹晃太郎、Grant EJ、坂田 律、杉山裕美、早田みどり、定金敦子。放射線による二次がん罹患リスク。第 36 回日本がん疫学・分子疫学研究会総会、2013 年 6 月 20-21 日。岐阜

❖ 坂田 律、杉山裕美、早田みどり、Grant EJ、定金敦子、小笹晃太郎。組織型別胃がんへの原爆放射線影響の喫煙状況による違い。第 36 回日本がん疫学・分子疫学研究会総会、2013 年 6 月 20-21 日。岐阜

❖ 中村 典、坂田 律。原爆被爆者における乳がんリスクと被爆時年齢 effect。第 38 回中国地区放射線影響研究会、2013 年 7 月 26 日。広島

❖ 坂田 律、McGale P、Grant EJ、小笹晃太郎、Peto R、Darby SC。日本人における喫煙による平均余命短縮は他の集団と同じくらいである。第 10 回アジア太平洋タバコ対策会議、2013 年 8 月 18-21 日。千葉

❖ Grant EJ、Cullings HM、坂田 律、杉山裕美、定金敦子、小笹晃太郎。原爆被爆者寿命調査における線量欠損の影響の大きさ。第 40 回欧州放射線影響学会、2013 年 9 月 1-5 日。アイルランド、ダブリン

❖ 坂田 律、杉山裕美、早田みどり、Grant EJ、定金敦子、小笹晃太郎。原爆被爆者における組織型別胃がんへの放射線と喫煙の共同効果。第 40 回欧州放射線影響学会、2013 年 9 月 1-5 日。アイルランド、ダブリン

❖ 中島栄二。低線量域に重きを置いた放射線量反応推定：原爆被爆者の全固形がん死亡率データへの制限付き三次スプライン・モデルの応用。2013 年度統計関連学会連合大会、2013 年 9 月 8-11 日。大阪

❖ 小笹晃太郎、清水由紀子、高橋郁乃、坂田 律、杉山裕美、定金敦子、Grant EJ、兎玉和紀。原爆被爆者の寿命調査における心血管疾患死亡リスクの量反応関係。第 5 回 MELODI (学際的欧州低線量イニシアティブ) 国際ワークショップ、2013 年 10 月 7-10 日。ベルギー、ブリュッセル

❖ 小笹晃太郎、清水由紀子、高橋郁乃、坂田 律、杉山裕美、定金敦子、Grant EJ。原爆被爆者での心疾患の放射線リスクの量反応関係。日本放射線影響学会第 56 回大会、2013 年 10 月 18-20 日。青森

❖ 小笹晃太郎。放射線による健康影響の評価と対策。第 72 回日本公衆衛生学会総会、2013 年 10 月 23-25 日。津

❖ 小笹晃太郎。原爆放射線による健康後影響。第 44 回高松宮妃癌研究基金国際シンポジウム、2013 年 11 月 13-15 日。東京

❖ 古川恭治。放射線リスク解析での線量反応推定における

セミパラメトリック法。2013 年度リスク解析学会年次総会、2013 年 12 月 8-11 日。米国メリーランド州ボルチモア

❖ Shore RE。ICRP タスクグループに対する発表。第 1 回 ICRP TG91 会議、2013 年 12 月 10-11 日。ドイツ、ミュンヘン

❖ 高橋郁乃。原爆被爆者の追跡調査に見られる放射線の循環器疾患への影響。2013 年放射線疫学調査報告会、2013 年 12 月 19 日。東京 (「成人健康調査」にも関連。)

❖ 杉山裕美、三角宗近、坂田 律、定金敦子、Grant EJ、早田みどり、小笹晃太郎。原爆胎内被爆者のがん・非がん死亡率と放射線、出生時体重の関連 (1950-2008 年)。第 24 回日本疫学会学術総会、2014 年 1 月 23-25 日。仙台

❖ Shore RE、古川恭治、今泉美彩。小児期に被爆した原爆被爆者の甲状腺疾患。放射線と甲状腺がんに関する国際ワークショップ、2014 年 2 月 21-23 日。東京 (「成人健康調査」にも関連。)

❖ 小笹晃太郎、Grant EJ、杉山裕美、坂田 律、定金敦子、高橋郁乃、清水由紀子。疫学研究における原爆放射線影響の評価。第 6 回国際システム放射線生物学ワークショップ、2014 年 3 月 5-7 日。千葉

研究計画書 2-11、7-10、7-09、2-75 (基盤研究  
計画書)、A6-12、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

**目的** 放射線被曝による細胞障害が惹起する動脈組織損傷修復に関与するサイトカインネットワークの異常によって、血管間葉系組織異常すなわち動脈硬化が生じる、という仮説検証を行う。

**背景と意義** AHS 調査から放射線被曝と脳卒中、虚血性心疾患および大動脈石灰化の有病率あるいは発生率との関連が示唆されている。しかし、放射線が引き起こす動脈硬化の病態学的機序は明らかではない。従来、動脈硬化は炎症性疾患と捉えられてきたが、動脈硬化は複雑な病態のようであり、炎症はその一部にすぎない。我々は放射線被曝による細胞障害が惹起する動脈組織損傷修復に関与するサイトカインネットワークの異常によって、血管間葉系組織異常すなわち動脈硬化が生じる、という仮説を立てた。

**研究方法** 広島成人健康調査 (AHS) 対象者 (若年被曝者を含む) 約 2,000 人における横断調査である。我々は放射線誘発動脈硬化に関与する可能性のある「サイトカインネットワーク」を構築する多機能のサイトカインを測定し、心血管アウトカムである動脈硬化性指標 (RP 7-09 に基づき測定される) との関連を評価する。その上で、「サイトカインネットワーク」が動脈硬化性心血管アウトカムに対する放射線影響を制御あるいは仲介するか、評価を行う。

**進捗状況** データ収集は 2011 年 4 月から開始した。我々は既に約 2,100 人の AHS 対象者において心血管疾患と関連する以下の血中のサイトカインレベルを測定している。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)、高移動度蛋白質 1 (high mobility group box-1: HMGB-1)、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF)、アポリポ蛋白質 J (apolipoprotein-J: Apo-J)。

**結果と結論** 未報告。結果は 2015 年に得られる予定である。

### 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、Harris TB、三角宗近 (統)、

大石和佳 (臨)、山田美智子 (臨)、笠置文善

**目的** 本研究の主な目的は、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か否かを検証することである。

**背景と意義** 小児がんの生存者における最近の研究では、放射線被曝が体組成の変化 (体脂肪の増加や除脂肪量の減少) を引き起こすことが示唆されている。これらはホジキン病などの治療で行われる高線量の放射線治療に基づく変化であり、低線量放射線による影響は不明である。放射線量と体組成の関連を調べ、放射線被曝が体組成の変化を介して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か否かを検討することは重要である。

**研究方法** 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。DEXA で評価された全身および局所 (体幹部、四肢など) の脂肪量、除脂肪量と AHS から得られた心血管疾患に関連するデータとの関連を調査する。

**進捗状況** 放射線量が体組成に及ぼす影響を調べるための解析は完了し、原爆放射線量は体組成の変化と関連しているという結果が得られた。論文は *International Journal of Obesity* に受理された。

**結果と結論** 原爆放射線量は、男女ともに肥満度 (BMI) や四肢の除脂肪量 (筋肉量の代替指標) との間に有意な負の関連を示した。また、被曝時年齢 15 歳未満の女性の被曝者では体幹部/四肢の脂肪量の比率と正の関連を示した。原爆放射線被曝 50 年後も、放射線被曝線量は、BMI や体組成と有意に関連していた。

### 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)、高畑弥奈子、山田美智子 (臨)、大石和佳 (臨)、Cologne JB (統)、三角宗近 (統)、高橋哲也、木原康樹、松本昌泰、藤原佐枝子

**目的** 心血管疾患を誘発するかもしれない放射線の機序の一つについて調べるために、若年被曝者を追加した拡大集団を含む AHS 対象者における動脈硬化の亢進について調べる。

**背景と意義** 原爆被曝者において放射線被曝とアテローム性動脈硬化疾患の罹病率・死亡率との間に有意な関係があることがこれまでの調査で報告されている。概念的にアテローム性動脈硬化は、アテローム (脂肪変性) と硬化 (動脈壁硬化) という二つの状態から成っている。動脈壁硬化の亢進の原因は放射線に誘発された動脈壁の構造的変化か

もしれないが、これについて今まで十分な検討がされていない。本研究では、硬化の指標とアテローム性疾患の指標・リスク因子の相関関係を考慮に入れて放射線と動脈硬化の関係について調べる。

**研究方法** 広島・長崎の全 AHS 対象者に関する横断研究である。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]、頸動脈中膜内膜複合体厚 [CIMT]、大動脈石灰化、左心室肥大）やアテローム性動脈硬化のリスク因子（フラミンガム・リスクスコア）を考慮して解析する。

**進捗状況** データ収集を 2010 年 4 月から開始し、現在実施中である。開始以降、AHS 対象者約 3,900 人の測定が終了した。高齢対象者における ABI 計測について検証を行う目的で、異なる原理で測定された ABI を比較する研究を行った。この結果、本調査で用いられる ABI は従来法の診断よりもより正確である可能性が示唆された。この結果についての論文が出版された (*Vasc Health Risk Manag* 2013; 9:89-94)。

**結果と結論** まだ得られていない。結果は 2015 年の予定である。

## RP 2-75 放影研成人健康調査 (AHS) に関する研究計画書、広島および長崎

大石和佳 (臨)、山田美智子 (臨)、立川佳美 (臨)、高橋郁乃 (臨)、植田慶子 (臨)、飛田あゆみ (長臨)、世羅至子 (長臨)、今泉美彩 (長臨)、春田大輔 (長臨)、早田みどり (長疫)、藤原佐枝子

**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やその他の潜在的な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。

**背景と意義** AHS は 2 年ごとに実施される包括的な健診であり、あらゆる被曝時年齢と広い線量範囲から成る代表的な放射線被曝集団に対する長期間の健康調査を行う世界で唯一の研究として、前臨床状態と疾患リスクに関する縦断的情報、多数の臨床的・放射線生物学的研究のための生物試料を提供している。AHS は広島と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 人を対象として 1958 年に開始され、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。更に 2008 年に、若年で被曝した集団の放射線影響を評価する精度を上げるため、被曝時年齢が 10 歳未満の若年被

爆者 1,900 人余りを追加した。

**研究方法** 放射線被曝線量による様々な種類の疾患や前臨床状態の発生率の違いを調べる。2010 年 7 月から 2012 年 6 月の第 27 健診周期では 1958 年のオリジナル集団と 1978 年の集団から合計 2,705 人が健診を受けたが、この人数は連絡地域内にまだ居住している AHS 対象者の約 65% に当たる。また、2008 年に拡大した AHS 集団から 1,728 人が健診を受けた。

**進捗状況** 健診を継続中である。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、継続中および将来の研究のために保存される。健康状態に関して、放射線と様々な生物学的要因、すなわち感染病原体、ホルモン、炎症指標、その他のいろいろな表現型および遺伝因子との相互作用を評価するために、保存試料を用いた研究が実施されている。肝細胞癌、胃がん、および乳がん発生における感染病原体またはホルモンと放射線の相互作用を評価するために現在行われている共同研究に加え、甲状腺機能と様々な疾患との関連、進行性心伝導系障害、体重変動とがんおよび心血管疾患との関連についての共同研究が最近開始された。放射線被曝と動脈硬化性疾患の死亡や発症との有意な関係が過去の研究で報告されているので、放射線が循環器疾患を進行させる機序を調べるために、動脈の硬さや様々な機能のサイトカインを評価している。また、現在あるいは過去の健診で収集された血液・尿試料の保存および将来の使用について、より個別な承諾を得るためインフォームド・コンセントの様式を変更した。アルコール摂取に関する詳細な情報収集が 2013 年に広島・長崎両市で開始された。

**結果** 放射線被曝と肥満度 (BMI) や体組成、e-GFR を用いた診断基準で診断された慢性腎臓病、緑内障の有病率との関係や、肝細胞癌への放射線と IL-6 の相互作用について新しい成果が報告されている。

## RP-A6-12 中年期—老年期の選択反応時間と心血管病死との関連性：放射線影響研究所成人健康調査より

清水昌毅、三角宗近 (統)、山田美智子 (臨)、大石和佳 (臨)、山本秀也、木原康樹

**目的** 成人健康調査 (AHS) 受診者の約 35 年間の追跡調査により、中年期および老年期の選択反応時間とその後の冠動脈心疾患 (CHD) 死亡や脳卒中死亡との関連性について調査する。

**背景と意義** 加齢に伴う変化を示すある種の生物学的指標であり認知機能の指標である反応時間が生命予後や血管疾患死亡を予測することが報告されている。しかしながら、大規模な一般集団での研究や広い年齢層での研究は限られ

ており、アジアの集団における報告もない。

**研究方法** AHS では1970–72年にBogitchの閃光反応検査を用いて、35歳から74歳までの約5,000人の広島の実験者において反応時間が測定された。これらの対象者の生存状況を、ベースラインの反応時間測定時から2007年末まで追跡し、死亡診断書に記載された死因を国際疾病分類(ICD)によりコードした。反応時間と循環器疾患死亡との関連を調べる。

**進捗状況** 解析が完了し、論文原稿を放影研の内部審査委員会に提出した。

**結果と結論** まだ得られていない。

### RP-A3-09 被爆者における慢性腎臓病と心血管疾患との関係

春田大輔(長臨)、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、大石和佳(臨)、立川佳美(臨)、中島栄二(統)、三角宗近(統)、藤原佐枝子、赤星正純

**目的** 放射線が慢性腎臓病と関連しているかどうか、また慢性腎臓病は放射線被曝と心血管疾患とを結びつけるメカニズムに関与しているかどうかを明らかにする。

**背景と意義** 近年、原爆放射線被曝と心血管疾患との関係が注目を集めている。最近では、慢性腎臓病は心血管疾患の危険因子として認識されている。慢性腎臓病と心血管疾患は、肥満、インスリン抵抗性、耐糖能異常、高血圧、脂質異常症、腎炎など、多くの共通する危険因子を持っている。この研究は、慢性腎臓病が心血管疾患の危険因子として働いているかどうか、慢性腎臓病の疾病プロセスに原爆放射線被曝が関与しているかどうかについて、放影研が行う初めての研究である。

**研究方法** 本解析では、成人健康調査集団における1988年1月から1991年12月までの4年間のベースライン期間に診断された慢性腎臓病の有病症例と1992年1月から2006年12月までの追跡調査期間に診断された慢性腎臓病の罹患症例を同定する。上記期間のそれぞれについて心血管疾患の有病症例と罹患症例も同定する。本研究では心血管疾患に虚血性心疾患と脳卒中が含まれる。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) 慢性腎臓病の有病率または罹患率と放射線量および慢性腎臓病危険因子との関連
- (2) 虚血性心疾患および脳卒中の有病率と放射線量、慢性腎臓病危険因子、および慢性腎臓病の過去の有病症例

または罹患症例との関連

**進捗状況** 慢性腎臓病有病症例と放射線量および慢性腎臓病危険因子との関連を解析するためのデータと、慢性腎臓病の罹患症例のデータは収集したが、更に、心血管疾患の罹患症例のデータを収集し、データクリーニングを行う必要がある。

**結果と結論** まだ得られていない。結果は2015年に得られる予定である。

### 成人健康調査 発表論文

#### 放影研報告書 (RR)

◆ Tatsukawa Y, Misumi M, Yamada M, Masunari N, Oyama H, Nakanishi S, Fukunaga M, Fujiwara S: Alteration of body mass index and body composition in atomic bomb survivors. *Int J Obesity* 2013 (August); 37(8):1123–8. (RR 4-12) © 2013 Macmillan Publishers Limited. (抄録は *Nature Publishing Group* の許諾を得て掲載した。)

**原爆被爆者における肥満度指数ならびに体組成の変化** (立川佳美、三角宗近、山田美智子、増成直美、小山宏子、中西修平、福永仁夫、藤原佐枝子)

**【抄録】目的** 肥満、低体重、サルコペニア(加齢性筋肉減少症)や腹部脂肪の過剰蓄積は、死亡や健康障害へのリスクと関連する。本研究の目的は、原爆被爆者において、肥満度指数(BMI)ならびに二重X線吸収骨塩定量(DXA)を用いて評価した体組成が、放射線被曝と関連するか否かを検討することである。**研究デザイン** 放射線影響研究所の成人健康調査において行われた横断研究である。**対象者** BMIに対する解析では、48歳から89歳(被曝時年齢0–40歳)までの2,686人(男性834人、女性1,852人)を対象に検討した。更に、前述した対象者の中で、1994–1996年にDXA検査を実施した男性550人、女性1,179人が、体組成研究の適格対象者である。**結果** 年齢およびその他の潜在的な交絡因子で調整後、原爆放射線量は、男女とも有意に、BMI(男性 $P=0.01$ 、女性 $P=0.03$ )や四肢の除脂肪量(男性 $P<0.001$ 、女性 $P=0.05$ )と負に関連していた。更に、被曝時年齢が15歳未満の女性では、体幹部脂肪量/四肢脂肪量比率は、放射線量と正に関連していた( $P=0.03$ )。**結論** 原爆放射線被曝50年後も、BMIと体組成に有意な線量反応が見られることを報告した初めての研究である。これらの変化が、健康面にどのように影響しているかを評価するために、更なる調査を行う必要がある。

#### その他の雑誌発表論文

◆ Takahashi I, Ohishi W, Mettler FA Jr, Ozasa K, Jacob P,

Bab N, Lipshultz SE, Stewart FA, Nabika T, Niwa Y, Takahashi N, Akahoshi M, Kodama K, Shore RE, the International Radiation and Cardiovascular Disease Workshop Participants: A report from the 2013 International Workshop: Radiation and Cardiovascular Disease, Hiroshima, Japan. *J Radiol Prot* 2013 (December); 33(4)869–80. (「寿命調査」および「細胞生物学調査」にも関連。)

◆ United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiation (Kelly GN, Golikov V, Constine LS, Nagel HD, Nosske D, Shore RE): Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation, Volume II. Scientific Annex B: Effects of radiation exposure of children. New York: United Nations; 2013, 269 p. (「寿命調査」にも関連。)

#### 成人健康調査 学会発表

❖ 立川佳美、山田美智子、大石和佳、藤原佐枝子、中西修平。体脂肪分布の糖尿病発症への影響。第56回日本糖尿病学会年次学術集会、2013年5月16–18日。熊本

❖ 高橋郁乃。動脈硬化および微小循環障害の関連。第13回臨床血圧脈波研究会、2013年6月8日。大阪 (「特別臨床調査」にも関連。)

❖ 立川佳美、山田美智子、藤原佐枝子、大石和佳、中西修平。体幹部、下肢脂肪量と糖尿病発症との関連：成人健康調査。第95回米国内分泌学会年次総会、2013年6月15–18日。米国カリフォルニア州サンフランシスコ

❖ 山田美智子。加齢における放射線影響：放射線影響研究所成人健康調査。第20回国際老年学会、2013年6月23–27日。韓国ソウル

❖ 高橋郁乃、松本昌泰。高血圧、循環器疾患に関する大規模疫学研究—広島・長崎の成人健康調査。第9回実地臨床高血圧研究会、2013年7月6日。札幌

❖ 林 奉権、胡 軼群、古川恭治、大石和佳、林 幾江、吉田健吾、梶村順子、京泉誠之、楠 洋一郎、中地 敬。原爆被爆者の血液細胞内活性酸素産生に及ぼす年齢・喫煙・放射線被曝の影響。第20回日本免疫毒性学会学術大会、2013年9月12–13日。東京

❖ 鎌石和男、中島栄二、皆本 敦。放射線は白内障手術年齢を促進する。第59回放射線影響学会、2013年9月15–19日。米国ルイジアナ州ニューオーリンズ

❖ 高橋郁乃、大石和佳、児玉和紀、松本昌泰。日本人原爆被爆者における脳卒中の生涯リスクおよび放射線被曝と脳卒中発症との関連。第6回日韓脳卒中カンファレンス、2013年10月5–6日。大阪

❖ Shore RE、中島栄二、飛田あゆみ、鎌石和男。原爆被

爆者における白内障リスクと比較調査。第5回 MELODI (学際的欧州低線量イニシアティブ) 国際ワークショップ、2013年10月7–10日。ベルギー、ブリュッセル (「特別臨床調査」にも関連。)

❖ 大石和佳、植田慶子、立川佳美、中島栄二、山田美智子、高畑弥奈子、高橋郁乃、柘植雅貴、茶山一彰。非アルコール性脂肪性肝疾患の肝線維化における生活習慣とインスリン抵抗性の影響。第17回日本肝臓学会大会、2013年10月9–12日。東京 (「特別臨床調査」にも関連。)

❖ 林 奉権、胡 軼群、古川恭治、大石和佳、林 幾江、吉田健吾、梶村順子、京泉誠之、楠 洋一郎、中地 敬。原爆被爆者の血液細胞内活性酸素に及ぼす年齢・放射線被曝の影響と免疫指標との関連。日本放射線影響学会第56回大会、2013年10月18–20日。青森

❖ 鎌石和男。原爆被爆者の白内障手術から見た白内障の有病率および発生率。第67回日本臨床眼科学会、2013年10月31日。横浜

❖ 大石和佳、植田慶子、立川佳美、中島栄二、山田美智子、高橋郁乃、柘植雅貴、茶山一彰。非アルコール性脂肪性肝疾患の有病率と進展における生活習慣、血清アディポネクチンおよび放射線の影響。第64回米国肝臓学会議、2013年11月1–5日。米国ワシントンD.C. (「特別臨床調査」にも関連。)

❖ 高橋郁乃、山田美智子、立川佳美、植田慶子、飛田あゆみ、松本昌泰、大石和佳。禁煙後の体重変化がCVD発症に及ぼす影響—日本人コホートにおける30年間の追跡。米国心臓病学会2013、2013年11月16–20日。米国テキサス州ダラス

❖ 柳 昌秀、木内良明、高橋郁乃、三角宗近、鎌石和男。緑内障の病型と網膜血管径の関連。広島地方眼科学会、2013年12月1日。広島

❖ 胡 軼群、大石和佳、吉田健吾、京泉誠之、楠 洋一郎、林 奉権。原爆被爆者における血液細胞内活性酸素と年齢、放射線被曝および*IL-6R* 遺伝子多型との関連。第42回日本免疫学会学術集会、2013年12月11–13日。千葉 (「免疫学的調査」にも関連。)

❖ 高橋郁乃。原爆被爆者の追跡調査に見られる放射線の循環器疾患への影響。2013年放射線疫学調査報告会、2013年12月19日。東京 (「寿命調査」にも関連。)

❖ Shore RE、古川恭治、今泉美彩。小児期に被曝した原爆被爆者の甲状腺疾患。放射線と甲状腺がんに関する国際ワークショップ、2014年2月21–23日。東京 (「寿命調査」にも関連。)

## 研究計画書 4-10 (基盤研究計画書)、A3-12 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、立川佳美 (臨)、古川恭治 (統)、Hsu W-L、高橋規郎、佐藤康成 (遺)、楠 洋一郎 (放)、山田美智子 (臨)、高橋郁乃 (臨)、植田慶子 (臨)、飛田あゆみ (長臨)、今泉美彩 (長臨)、世羅至子 (長臨)、春田大輔 (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

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

**背景と意義** 2002-2006年に行われた前回の横断的な被爆二世臨床健診調査では、親の放射線被曝により成人期発症の多因子疾患の有病率が増加しているという証拠は得られなかったが、対象者はまだかなり若かった。この調査の合理性は、多くの多因子疾患が発症する高齢期まで質の高い臨床調査が継続できれば、より確かなヒトのデータが得られることである。また、前向きな縦断データが得られれば、そのデータにより疾患発生率を調べることができ自己選択バイアスが最小限に抑えられることである。

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

**進捗状況** 2010年11月に被爆二世臨床縦断調査を開始した。これまでに10,047人の適格対象者に健診概要を含むパンフレットを送付し、電話によるコンタクトを行って健診参加をお願いした。この中で、7,517人が既に受診し、78人が受診する予定である(健診参加率75.6%)。2002-2006年に健診を受けた人の82.4%が再度健診を受けた。

**結果と結論** 前回の横断的な健診調査では、高コレステロール血症、高血圧、糖尿病、狭心症、心筋梗塞、脳卒中について様々なエンドポイントを個別に検討した結果、親の放射線被曝がリスク増加をもたらすという証拠は見られなかった(*J Radiol Prot* 2013; 33:281-93)。

### RP-A3-12 被爆二世における甲状腺新鮮凍結標本の継続保存

今泉美彩 (長臨)、大石和佳 (臨)、世羅至子 (長臨)、飛田あゆみ (長臨)、山田美智子 (臨)、濱谷清裕 (放)、赤

星正純

**目的** 本研究の目的は、将来の分子学的研究に備え、被爆二世健康影響調査の対象者で発見された甲状腺がん症例の甲状腺新鮮凍結標本を今後も継続して保存することである。

**背景と意義** 原爆被爆者において甲状腺がんは放射線被曝の影響を受けるがんの一つである。被爆二世においては、現時点では固形がん発症に親の放射線被曝が関連している証拠はないが、現在がんの好発年齢に差し掛かったばかりである。将来、疫学調査において被爆二世に親の被曝の影響が示唆される可能性を考慮に入れる必要がある。また、甲状腺がんの発症機序についてはまだ完全に解明されていない。このような現状の中、甲状腺がん発生に関する将来の分子学的研究のためには、できるだけ多くの甲状腺がん凍結標本を保存しておくことが不可欠である。放影研では、2002-2006年の被爆二世健康影響調査で行われた甲状腺超音波検査により、数十例の甲状腺がん症例が発見され手術を受けた。そのうち36例の甲状腺新鮮凍結標本が現在放影研に保存されている。将来の分子学的研究のために、これらの甲状腺新鮮凍結標本の保存を継続することが有益であると考えられる。

**研究方法** 液体窒素による甲状腺新鮮凍結標本の保存を継続する。標本の情報(研究用の個人番号、摘出年月日、部位[腫瘍または正常]、標本数)はデータベースに保存されている。

**進捗状況** 甲状腺新鮮凍結標本の保存を継続して行っている。

**結果と結論** なし。このRPは、将来の分子学的研究に備え、被爆二世集団で発見された甲状腺がん症例の新鮮凍結標本を今後も継続して保存するためのものである。将来これらの標本を使用して行う研究については、別途研究計画書を作成する。

### 被爆二世臨床調査 発表論文

#### 放影研報告書 (RR)

◆ Tatsukawa Y, Cologne JB, Hsu WL, Yamada M, Ohishi W, Hida A, Furukawa K, Takahashi N, Nakamura N, Suyama A, Ozasa K, Akahoshi M, Fujiwara S, Shore RE: Radiation risk of individual multifactorial diseases in offspring of the atomic-bomb survivors: A clinical health study. *J Radiol Prot* 2013 (June); 33(2):281-93. doi: 10.1088/0952-4746/33/2/281 (RR 28-11) © 2013 IOP Publishing Ltd. (抄録は IOP Publishing の許諾を得て掲載した。)

原爆被爆二世における個々の多因子疾患への放射線リスク：臨床健康診断調査(立川佳美、Cologne JB、Hsu WL、山田美

智子、大石和佳、飛田あゆみ、古川恭治、高橋規郎、中村 典、陶山昭彦、小笹晃太郎、赤星正純、藤原佐枝子、Shore RE)

**【抄録】** 成人期に発生する多因子疾患における放射線被曝による遺伝的リスクは、放射線に被曝した集団の防護ならびに管理の観点から重要であるが、ヒトにおけるその確かな証拠はない。本研究では、被曝二世において親の原爆放射線被曝が、一般によく見られる多くの遺伝子が関与した多因子疾患である高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、狭心症、心筋梗塞、脳卒中のリスク増加をもたらしているか否かを検討することを目的とした。広島・長崎の被曝二世 11,951 人を対象に健康診断を実施し、各疾患の有病率を評価した。男性および女性の被曝二世において、父親線量、母親線量、あるいは両親の線量を合計した線量のいずれも、個々の多因子疾患のリスク増加と関係しているという証拠は見られなかった。また、線量と疾患の組み合わせによる 18 通りのすべての解析においては、他のリスク因子の調整後も放射線量反応に統計学的に有意なリスクの上昇は見られなかった。しかしながら、研究対象集団はまだ中年期（平均年齢は 48.6 歳）にあり、今後、多因子疾患の発生増加が見込まれる。現在進行中の長期追跡調査は、成人期発生の多因子疾患発生への遺伝的影響に関して更に有用なリスク評価を可能にするであろう。

#### 被曝二世臨床調査 学会発表

❖ 立川佳美、Cologne JB、山田美智子、大石和佳、飛田あゆみ、古川恭治、高橋規郎、中村 典、小笹晃太郎、赤星正純、藤原佐枝子、Shore RE。親と放射線被曝と多因子疾患有病率との関連：被曝二世健康診断調査（第 2 報）。第 54 回原子爆弾後障害研究会、2013 年 6 月 2 日。広島

研究計画書 5-09、4-09、3-09、4-04 および 5-04、1-03、4-02、2-97、2-90、7-87、B48-09 および P2-11、B44-06、P1-13  
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）、小笹晃太郎（疫）、平林容子、岩間厚志、安友康二、井上 達、稲葉カヨ、Manley NR、van den Brink MRM、Sempowski GD、Nikolich-Zugich J、Weng N-P、Murasko D、Seed TM、中地 敬

**目的** 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ため、原爆被曝者循環血液中の 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。

**背景と意義** 原爆被曝者における免疫老化亢進を示唆する証拠が蓄積されている。しかしながら、放射線が関与する免疫老化の機序について理解が進んでいない。本研究では、放射線被曝が HSC の数的減少および自己再生能力低下をもたらす早期老化を誘導し、HSC のリンパ系への分化能喪失を加速するという仮説を立てる。また、原爆放射線被曝により DC 集団が T 細胞抑制型へ変化したために自然免疫および適応免疫が影響を受けたと仮定する。また、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マウスモデルを用いて調べていく。

**研究方法** 広島約 260 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および実験マウスモデルで調べる一連の測定系を構築した。

**進捗状況** AHS 参加者における末梢血循環 HSC および DC の機能の測定を（目標対象者数：HSC について 258、DC について 259）ほぼ完了した。また、研究室内ボランティアの HSC 解析の結果に基づいて、ヒト循環 HSC における DC および T 細胞への分化決定機構の連携に関する論文原稿を提出した。

**結果と結論** この研究で樹立された HSC 解析法により、DC の前駆細胞頻度は T 前駆細胞の頻度と相関するが NK 前駆細胞のそれとは相関せず、DC および T 細胞への分化決定機構の連携が示唆された。

### 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)、吉田健吾 (放)、伊藤玲子 (放)、大石和佳 (臨)、小笹晃太郎 (疫)、Geyer SM、平林容子、岩間厚志、安友康二、井上 達、稲葉カヨ、Manley NR、van den Brink MRM、Sempowski GD、Nikolich-Zugich J、Weng N-P、Murasko D、Seed TM、中地 敬

**目的** 放射線による免疫系の機能低下が高齢の被曝者の健康関連状態、すなわち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。本調査は、高齢者のインフルエンザワクチンに応答する免疫能に対して過去の原爆放射線被曝が及ぼす影響を評価することを目的とする。

**背景と意義** 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/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している。

**研究方法** 2010年度に50人のAHS対象者について行われた予備調査に基づいて、2011年度と2012年度に、線量群、年齢群、性に基づき層別化した無作為抽出法を用いて選ばれた合計300人のAHS対象者について本格調査を行った。主要なエンドポイントは、ワクチン接種前と接種3週間後での抗インフルエンザウイルス抗体価の変化である。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質、リンパ球サブセット、細胞内活性化指標などがある。また、刺激に対する末梢血単核細胞 (PBMC) の応答は、刺激および非刺激細胞の上清中のサイトカイン濃度を24および96時間培養時で比較することによって測定した。

**進捗状況** 2011年度の本格調査におけるPBMC上清のサイトカイン濃度データを解析した。このサンプルセットは、インフルエンザの予防接種前と3週間後に156人のAHS対象者から得られた。刺激および/またはワクチン接種に対するサイトカイン応答について年齢、性、および放射線量の影響を評価した。

**結果と結論** ワクチン接種後のIL-1RA、RANTES、およびIL-5に対して年齢群 (75歳以下またはそれ以上) での有意な影響があった。ワクチン接種前のIL-2とワクチン接種後のMIP-1bで有意に性が影響を及ぼしていた。割合 (接種後/接種前) を用いて解析した場合、ワクチン接種前後のサイトカイン濃度の変化について、年齢群がMIP-1b、IL-5、IL-15とIL-7の変化に有意な影響を及ぼした。一方、差 (接種後-接種前) を用いて解析した場合、性がMIP-1b、IP-10、IL-6、IL-1RAとIL-8の変化に有意な影響を及ぼした。放射

線量はGM-CSFとIL-4の変化 (割合) に有意な影響を及ぼしていた。

### 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)、胡 軼群 (放)、楠 洋一郎 (放)、吉田健吾 (放)、伊藤玲子 (放)、大石和佳 (臨)、小笹晃太郎 (疫)、古川恭治 (統)、Geyer SM、平林容子、岩間厚志、安友康二、井上 達、稲葉カヨ、Manley NR、van den Brink MRM、Sempowski GD、Nikolich-Zugich J、Weng N-P、Murasko D、Seed TM、中地 敬

**目的** 本調査の目的は、年齢と放射線被曝線量を関数として個人の免疫および炎症状態を評価し、被曝者における免疫系および体細胞突然変異への放射線の影響を予測するための総合的スコアリング・システムを構築することである。

**背景と意義** 放影研独自の免疫調査では、原爆被曝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、原爆被曝から65年以上経過した現在でも原爆被曝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。

**研究方法** 横断調査は広島のアHS対象者約3,600人を含んでいる。血液の炎症性サイトカインやリンパ球サブセットのような多数の免疫指標と炎症関連指標の測定が継続中である。無作為抽出で選ばれたAHS対象者300人を対象とする縦断調査も行われている。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、サイトカインマルチプレックス測定法を用い、10年の間隔を空けて生体指標の測定を行っている。2セットの試料から抽出したDNAを用いてテロメア長の測定を行っている。これらの結果は総合的スコアリング・システムの構築に利用される。

**進捗状況** 横断調査では、2,789人の日本人原爆被曝者から得られた血液細胞中の活性酸素種 (ROS) レベルに対する年齢と放射線被曝の影響を調べた。単球および顆粒球画分中の $H_2O_2$ レベルは年齢と共に増加したが ( $P < 0.001$ )、被曝線量による変動は見られなかった。T細胞サブセットにおける $H_2O_2$ レベルの年齢と被曝線量による変動は見られなかった。一方、細胞内 $O_2^-$ レベルはリンパ球と顆粒球で年齢と被曝線量により増加した ( $P < 0.05$ )。また、T細胞、特に $CD8^+$ T細胞の $O_2^-$ レベルは年齢と被曝線量により増加した ( $P < 0.05$ )。

**結果と結論** 特定の免疫細胞内の活性酸素レベルが年齢と放射線被曝の影響を受けるようである。細胞内活性酸素は炎症関連疾患発生リスクを推定するための有用な指標であるかもしれない。

#### 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)、胡 軼群 (放)、Cologne JB (統)、伊藤玲子 (放)、大石和佳 (臨)、楠 洋一郎 (放)、吉田健吾 (放)、飛田あゆみ (長臨)、中地 敬

**目的** 本調査の目的は、原爆被爆者の免疫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である。

**背景と意義** 疫学調査により、消化管がんのような炎症が関連するがんの罹患率および死亡率に原爆放射線の長期的な影響が見られることが判明している。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、放射線関連がんリスクと個人の遺伝的背景および放射線被曝との関係を調べる。また、被曝放射線量に伴って有意に増加する赤血球のグリコフォリン A (GPA) 遺伝子の体細胞突然変異頻度の放射線量応答曲線の傾きは、がんが発生しなかった群よりもがんが発生した群の方が有意に高いことから、体細胞突然変異と個人の遺伝的背景との関係も調べる。

**研究方法** 1,359 人のがん症例を含む AHS コホートのサブコホートである 4,690 人の保存リンパ球とペーパーディスクから抽出した DNA を用いて、免疫・炎症関連遺伝子やその他のがん関連遺伝子で炎症応答にも関係することが知られている DNA 修復遺伝子、薬物代謝酵素遺伝子の遺伝子多型を調べることにより、様々な放射線関連がんとの関係を症例コホートおよび症例対照研究により調べた。この調査では放射線量と遺伝子型をがんリスクへの影響として評価している。

**進捗状況** 放射線被曝に対する胃発がん感受性の個人差を検討するため、*IL-10* ハプロタイプ (野生型ハプロタイプ *IL10-ATTA* と変異型ハプロタイプ *IL10-GGCG* を形成する) 別に胃がん (腸型 93 症例、びまん型 96 症例) 発生リスクと放射線被曝との関係を調べた。

*IL-10* 野生型ホモ接合体と比較して *IL-10* 変異型ホモ接合体の腸型胃癌の相対リスク (RR) は 2.2 (95%信頼区間 1.1–4.3) と有意に高い値を示した。しかしながら、放射線被曝と腸型胃癌リスクの間に有意な関連性は見られなかった。*IL-10* 遺伝子の変異型はびまん型胃癌のリスク因子ではなかった。遺伝子型別に見た放射線被曝 1 Gy 当たりの過剰相対リスク (ERR) は *IL-10* 遺伝子の野生型ホモ接合体においてのみ統計的に有意 (ERR = 0.46/Gy、95%信頼区間 0.02–1.4) であった。一方、変異型ホモ接合体では放射線

被曝 1 Gy 当たりの ERR 推定値がほぼ 0 であり、統計的有意性は見られなかった。従って、*IL-10* 遺伝子の変異型はびまん型胃癌の放射線被曝によるリスクを減らすように作用するのかもしれない。*p53* 結合蛋白質 1 ハプロタイプによって *GPA* 突然変異頻度の用量応答曲線が異なっていた。**結果と結論** *IL-10* ハプロタイプが放射線に関連するびまん型胃癌の発生に関係するかもしれない。免疫/炎症関連遺伝子多型が放射線関連がんリスクの個人差に關与する可能性が示唆された。放射線被曝後の体細胞変異性は、特に DNA 二本鎖切断修復に関連する個人の遺伝的背景に部分的に依存しているのかもしれない。

#### 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)、胡 軼群 (放)、中島栄二 (統)、立川佳美 (臨)、大石和佳 (臨)、吉田健吾 (放)、楠 洋一郎 (放)、飛田あゆみ (長臨)、中地 敬

**目的** 本研究の目的は、AHS コホートにおける糖尿病発生に対する放射線と種々の遺伝的要因の影響について評価し、原爆被爆者の糖尿病リスクと放射線との間の有意な関連性が、なぜ広島では観察されるが、長崎では見られないのかを、広島と長崎の被爆生存者間の特定の遺伝子型の頻度の違いで説明できるかどうかを明らかにすることである。

**背景と意義** 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。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。

**研究方法** AHS 対象者について *HLA* 関連遺伝要因、糖尿病リスクと放射線量との関係を症例対照研究により調べた。糖尿病患者 (それぞれ広島と長崎の 569 人と 307 人) と対照者 (それぞれ広島と長崎の 1,138 人と 1,228 人) から成る合計 3,242 人の AHS 対象者が統計部により選ばれ、*HLA* および *HLA* 関連遺伝子多型について、それらの遺伝子型を放射線生物学/分子疫学部で同定した。

**進捗状況** これまでに糖尿病症例 864 人、795 人と 790 人、対照者 2,187 人、2,127 人と 2,152 人について *DRB1/DQB1/DQA1*、*A/B/C* と *MICA/MICB* 遺伝子型がそれぞれ同定さ

れた。

**結果と結論** データの解析と遺伝子型の同定は進行中。結果は2015年に得られる。

#### RP 4-02 原爆被爆者の T 細胞恒常性における攪乱

吉田健吾 (放)、梶村順子 (放)、林 奉権 (放)、大石和佳 (臨)、中島栄二 (統)、児玉喜明 (遺)、中地 敬、楠 洋一郎 (放)

**目的** 放射線被曝により T 細胞恒常性が攪乱された結果、種々の疾患リスクが上昇するのかもしれないという仮説を検証する。

**背景と意義** T 細胞免疫系の恒常性が攪乱されることにより何らかの感染症や急性および慢性疾患を含む多くの炎症関連疾患にかかりやすくなると言われている。原爆被爆者では放射線量の増加に応じた T 細胞に関係する変化として (1) ナイーブ CD4 T およびナイーブ CD8 T 細胞集団サイズの縮小、(2) メモリー CD4 T 細胞の T 細胞受容体レパトアの減少、(3) 機能的に劣っているメモリー CD4 T 細胞の増加、および (4) ナイーブ CD4 T 細胞の相対頻度と血漿中の炎症性サイトカインレベルの負の関連という四つの証拠が集められている。これらの結果は上記の仮説に適合しており、今後は T 細胞変化と疾患発生の関係を調べていくつもりである。T 細胞免疫の攪乱がどのように、そしてどの程度、原爆被爆者の疾患発生に関与しているのかを特定することに本研究は貢献できると考えられる。

**研究方法** 成人健康調査対象者について、(1) リンパ球サブセットのフローサイトメトリー解析、(2) CD4 および CD8 T 細胞分画における T 細胞受容体再構成によって切り出された環状 DNA (TREC) のリアルタイム PCR による定量、(3) ナイーブおよびメモリー T 細胞集団の平均テロメア長のフロー FISH 測定、および (4) それらの T 細胞パラメータと疾患発生などの臨床データとの関連解析を行っている。

**進捗状況** 原爆被爆者約 1,000 人の血液サンプルを用いて、T 細胞を新規産生する能力の指標である TREC 保有 T 細胞数を測定した。また、T リンパ球の平均テロメア長も測定した。TREC 数への放射線影響について統計解析を行い、論文を投稿中である。

**結果と結論** TREC 保有 T 細胞数は加齢に伴って明らかに減少し、ナイーブ T 細胞数と正に相関していた。しかし、TREC 数と放射線量には有意な関連は認められなかった。TREC 数は肥満指標ならびに糖尿病や脂肪肝などの肥満関連疾患と負に関連していたことから、T 細胞恒常性と肥満の重要な関係が示唆される。

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

林 奉権 (放)、胡 軼群 (放)、吉田健吾 (放)、楠 洋一郎 (放)、大石和佳 (臨)、飛田あゆみ (長臨)、中地 敬

**目的** 本調査の目的は、保存された DNA (すなわち RP 2-90 により凍結保存された生物試料) の浪費を避け、多項目にわたる小規模な分子生物学的解析のために DNA を別途保存することであり、従来の RP 2-90 を補強するものである。

**背景と意義** 原爆被爆者における放射線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現在可能である。

**研究方法** 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。

**進捗状況** これまで、9歳以下で放射線に被曝した拡大 AHS 対象者を含む広島と長崎の AHS 対象者から入手した血液試料 23,332 件および 14,402 件をそれぞれ凍結保存した。-80°C で 16 年間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、長期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。

**結果と結論** このプロジェクトは将来の分子遺伝研究のための貴重な資源を提供する。

#### 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

林 奉権 (放)、胡 軼群 (放)、楠 洋一郎 (放)、吉田健吾 (放)、飛田あゆみ (長臨)、大石和佳 (臨)、中地 敬

**目的** この研究の目的は、適切な状態で確保された材料が現在行われている原爆放射線の人体に及ぼす後影響についての研究と技術の進歩により将来可能となる研究に利用できるように、すべての AHS 対象者からの生きた血液単核球を凍結保存することである。

**背景と意義** 原爆放射線が人体に及ぼした医学的影響については、ABCC-放影研で種々の角度から検討がなされてきた。解析方法における測定技術は常に改良されてきており、放射線影響について現在は測定できないものでも将来はその調査が可能になることが大いに考えられる。

**研究方法** 4 ml のヘパリン添加末梢血を用いて Ficol/Hypaque 密度勾配遠心法により末梢血単核球 (PBMC) を分離する。PBMC は液体窒素タンクに保管される。

**進捗状況** 我々は広島と長崎の AHS 対象者から得られた

血液細胞を凍結保存してきた。更に、2008年10月から原爆被爆者の拡大グループ（9歳以下で放射線に被曝した対象者）からもリンパ球試料を収集している。

**結果と結論** 2013年度は、9歳以下で放射線に被曝した拡大集団を含むAHS対象者の広島1,049人、長崎807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 の補遺)

林 奉権 (放)、胡 軼群 (放)、楠 洋一郎 (放)、吉田健吾 (放)、飛田あゆみ (長臨)、大石和佳 (臨)、中地 敬

**目的** 本研究での最初の目的は、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 Epstein-Barr ウイルス (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であった。その後、特に免疫機能に関連した放射線影響および疾患発生における遺伝的要因の役割に関する研究でもこれらの B細胞株の有用性が明らかになってきた。

**背景と意義** 国際審査委員会の放射線生物学プログラムに対する勧告 (1998年) に従い、原爆被爆者の高線量群 (1 Gy 以上) および対照群のリンパ球の EBV でトランスフォームした B細胞株を分子疫学、免疫学やその他のゲノムおよびプロテオミクス研究のために凍結保存してきた。F<sub>1</sub> 調査と重複する約 500 例は既に不死化しており、遺伝学で保存している。

**研究方法** 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。原爆被爆者から得られた末梢血リンパ球が EBV により形質転換され液体窒素中に凍結保存されている。

**進捗状況** これまでに 2,743 人の AHS 対象者からの単核球の EBV 形質転換が完了している。

**結果と結論** 広島の AHS 対象者からのリンパ球の不死化はほぼ完了し (対象者 1,887 人)、長崎の AHS 対象者 856 人のリンパ球も形質転換された。約 2,500 のサンプルがこれまでに広島と長崎の両方の保存施設にそれぞれ分けて保存された。

**RP-B48-09 加齢および電離放射線被曝によって影響される胸腺構造と機能の解析を将来行うための胸腺剖検標本の放影研保管状況調査と標本の利用可能性の評価**

**RP-P2-11 放影研で保管されている死亡時年齢 70 歳以上の LSS 対象者の胸腺剖検標本および広島大学で保管されている LSS 対象者の胸腺剖検標本についての保管状況調査と標本の利用可能性の評価 (RP-B48-09 の補遺)**

吉田健吾 (放)、楠 洋一郎 (放)、小笹晃太郎 (疫)、伊藤玲子 (放)、梶村順子 (放)、京泉誠之 (放)、林 奉権 (放)、三角宗近 (統)、有廣光司、Geyer SM、Sempowski GD、Manley NR、van den Brink MRM、Douple EB、中地 敬

**RP-B44-06 フローサイトメトリーによるヒト造血リンパ細胞ゲノム不安定性の新規評価系の確立**

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

**RP-P1-13 高速シーケンシングを用いたヒト血液細胞トランスクリプトーム解析の手法確立**

吉田健吾 (放)、京泉誠之 (放)、林 奉権 (放)、梶村順子 (放)、三角宗近 (統)、松井啓隆、金井昭教、稲葉俊哉、池尾一穂、五條堀 孝、中地 敬、楠 洋一郎 (放)

### 免疫学的調査 発表論文

#### 放影研報告書 (RR)

◆ Hayashi T, Ito R, Cologne JB, Maki M, Morishita Y, Nagamura H, Sasaki K, Hayashi I, Imai K, Yoshida K, Kajimura J, Kyoizumi S, Kusunoki Y, Ohishi W, Fujiwara S, Akahoshi M, Nakachi K: Effects of *IL-10* haplotype and atomic bomb radiation exposure on gastric cancer risk. *Radiat Res* 2013 (July); 180(1):60-9. (RR 11-12) © 2013 by Radiation Research Society

**IL-10 ハプロタイプと原爆放射線被曝が胃癌リスクに及ぼす影響** (林 奉権、伊藤玲子、Cologne JB、牧 真由美、森下ゆかり、長村浩子、佐々木圭子、林 幾江、今井一枝、吉田健吾、梶村順子、京泉誠之、楠 洋一郎、大石和佳、藤原佐枝子、赤星正純、中地 敬)

**【抄録】** 胃癌は、原爆被爆者において死亡率と罹患率のリスクの増加が明らかな癌の一つである。放射線影響研究所 (放影研) の寿命調査集団における胃癌罹患率は放射線量と共に増加しており (1 Gy 当たりの男女平均の過剰相対リスク

は0.28)、被爆後65年以上経過した現在でもその割合は高いままである。遺伝子と環境の相互作用が果たす役割を明らかにするため、免疫学的調査に参加した原爆被爆者4,690人中の胃癌200症例(腸型93症例、びまん型96症例、その他11症例)を含むコホート研究を実施し、免疫抑制関連遺伝子*IL-10*の遺伝子型に基づき胃癌発生に関する線量反応について調べた。*(IL-10* 遺伝子の-819位でA>G、-592位でT>G、+1177位でT>C、および+1589位でA>Gという遺伝子多型の組み合わせにより分類される野生型ハプロタイプアレル*IL-10-ATTA*と変異型ハプロタイプアレル*IL-10-GGCG*を形成する)四つのhtSNPから成る一つのハプロタイプブロックを用いて、放射線と*IL-10*ハプロタイプの同時効果を乗法モデルと加法モデルにより調べた。*IL-10*変異型ハプロタイプアレルは腸型胃癌のリスク因子であったが、びまん型胃癌のリスク因子ではなかった。放射線と腸型胃癌の間に関連性はなかった。びまん型胃癌の場合、ハプロタイプ別に見た放射線の過剰相対リスク(ERR)は*IL-10*遺伝子の野生型ホモ接合体においてのみ統計的に有意であった(ERR=0.46/Gy、 $P=0.037$ )が、変異型ホモ接合体では放射線のERR推定値がほぼ0で統計的有意性は見られなかった。従って、変異型*IL-10*ハプロタイプはびまん型胃癌について放射線関連リスクを減らすように作用するのかもしれない。以上の結果により、*IL-10*ハプロタイプが放射線に関連するびまん型胃癌の発生に関係するかもしれないことから、*IL-10*ハプロタイプが放射線関連胃癌リスクの個人差に関与している可能性が示唆される。

- ◆ Kyoizumi S, Kubo Y, Kajimura J, Yoshida K, Imai K, Hayashi T, Nakachi K, Young LF, Moore MA, van den Brink MRM, Kusunoki Y: Age-associated changes in the differentiation potentials of human circulating hematopoietic progenitors to T- or NK-lineage cells. *J Immunol* 2013 (June); 190(12):6164–72. (RR 13-12)

この論文の抄録は *The Journal of Immunology* の許諾が得られないため、ここに掲載できません。

- ◆ Yoshida K, Kusunoki Y, Cologne JB, Kyoizumi S, Maki M, Nakachi K, Hayashi T: Radiation-dose response of *glycophorin A* somatic mutation in erythrocytes associated with gene polymorphisms of *p53 binding protein 1*. *Mutat Res Gen Tox En* 2013 (July); 755(1):49–54. (RR 1-13) © 2013 Elsevier B.V. (抄録は Elsevier の許諾を得て掲載した。)

赤血球グリコフォリン A 体細胞突然変異の放射線量効果と関連する *p53 binding protein 1* 遺伝子多型 (吉田健吾、楠洋一郎、Cologne JB、京泉誠之、牧真由美、中地敬、林奉権)

【抄録】電離放射線への応答の個人差に関する知見はいまだに

非常に限られている。原爆被爆者を対象とした以前の研究により、被曝放射線量に伴って赤血球のグリコフォリン A (*GPA*) 遺伝子の体細胞突然変異が有意に増加すること、また *GPA* 変異の測定後にはがんが発生した原爆被爆者では、がんが発生しなかった被爆者に比べて *GPA* 変異の放射線量効果が有意に高いことが明らかになった。それらの研究で特に注目すべきことは、同程度の放射線量であっても *GPA* 変異割合には大きな個人差があったことである。原爆被爆者の赤血球に見られる持続的な *GPA* 変異は、寿命の長い造血幹細胞 (HSC) の *GPA* 変異に由来することが想定され、特に DNA 二重鎖切断修復に関係する個人の遺伝的背景が、放射線被曝後に HSC が変異を持つ個人差とかかわっている可能性が考えられた。従って我々は、放射線被曝、赤血球 *GPA* 変異割合、および DNA 二重鎖切断修復に関する主要な遺伝子である *p53 binding protein 1* (*53BP1*) の単塩基多型 (SNP) の関係を調べた。*53BP1* の SNP および推定されたハプロタイプが *GPA* 変異に関して放射線量と有意に相互作用することが明らかになり、*GPA* 変異の放射線量効果はある程度 *53BP1* 遺伝子型に依存することが示唆された。また、放射線被曝後の HSC の DNA 二重鎖切断修復において *53BP1* が重要な役割を果たしていると考えられる。

- ◆ Yoshida K, Nakashima E, Kubo Y, Yamaoka M, Kajimura J, Kyoizumi S, Hayashi T, Ohishi W, Kusunoki Y: Inverse associations between obesity indicators and thymic T-cell production levels in aging atomic-bomb survivors. *PLoS ONE* 2014 (March); 9(3):e91985. (RR 8-13) © Yoshida et al.

高齢の原爆被爆者における肥満指標と胸腺 T 細胞産生レベルの負の関連 (吉田健吾、中島栄二、久保美子、山岡美佳、梶村順子、京泉誠之、林奉権、大石和佳、楠洋一郎)

【今回の調査で明らかになったこと】血液中の T 細胞が持つ TREC (T-cell receptor excision circle の略。胸腺で T 細胞が作られる時に染色体から切り出される環状の DNA で、新規に産生された T 細胞であることを表す) の数は、胸腺の新規 T 細胞産生能力を示し、加齢に伴い減少する免疫指標である。今回の調査では、少ない TREC 数と、高い肥満度指数 (BMI) や肥満に関連する糖尿病・脂肪肝などの疾患との間に関連が見いだされた。これらの結果は、加齢に伴う免疫能力の低下が肥満状態では一層促進される可能性を示している。

【解説】T 細胞は免疫機能を持つ血液細胞であり、骨髄—胸腺の工程を経て産生される。放射線影響研究所のこれまでの免疫学的調査では、放射線被曝によって末梢血液中の T 細胞が減少することが観察されている。そのメカニズムとし

て、放射線被曝が胸腺の新規 T 細胞産生能力に影響を与えているという仮説が考えられた。また近年、動物モデルでの研究では、加齢に伴う T 細胞免疫系の機能低下が肥満と関係していることが明らかになりつつある。しかし、ヒト集団での知見は非常に限られていた。そこで、原爆被曝者の健康状態を長期にわたって追跡調査している放射線影響研究所の成人健康調査参加者を対象として、胸腺の新規 T 細胞産生能力指標 (TREC 数) に対する年齢、被曝放射線量、肥満の影響について調査を行った。

**調査の目的** 胸腺の新規 T 細胞産生能力指標である TREC 数と放射線被曝の関係を検討するとともに、年齢、性、放射線被曝、飲酒、喫煙の影響を考慮した上で、TREC 数と肥満に関する指標や疾患との関連を明らかにしようとした。

**調査の方法** 2003 年から 2009 年の間に成人健康調査に参加した広島原爆被曝者の一部である 1,073 人について、末梢血液中の CD4 T 細胞 (ヘルパー T 細胞、免疫応答の司令塔) および CD8 T 細胞 (キラー T 細胞、異物を認識して破壊する) それぞれ 10,000 個当たりの TREC 数を、ポリメラーゼ連鎖反応を応用した方法によって測定した。肥満指標としての BMI、総コレステロール値、HbA1c (過去 2-3 カ月の血中グルコース濃度を表す)、CRP (炎症の指標) や肥満に関する疾患 (2 型糖尿病、脂肪肝、高血圧)、飲酒・喫煙についての情報は成人健康調査から得られたものを使用した。統計解析では線形回帰分析を行い、年齢、性、被曝放射線量、飲酒量、喫煙本数を考慮に入れた。

**調査の結果**

(1) TREC 数と年齢の関連: 調査対象者の年齢分布は 58 歳から 109 歳であるが、そのような高齢者集団においても、CD4 T 細胞および CD8 T 細胞中の TREC 数は高い年齢群ほど減少していた (有意差検定  $p < 0.001$ )。 (2) TREC 数と被曝放射線量の関連: CD4 T 細胞中の TREC 数および CD8 T 細胞中の TREC 数いずれにおいても放射線被曝の影響は認められなかった。1,073 人の集団から年齢や性を一致させた対照群 (5 mGy 未満の被曝線量) と高線量群 (1 Gy 以上の被曝線量) を選び出して比較する検討も予備的に行ったが、やはり放射線被曝による TREC 数の違いは見られなかった。 (3) TREC 数と肥満指標の関連: HbA1c、CRP の数値が大きくなると CD4 T 細胞および CD8 T 細胞中の TREC 数は減少するという負の関連が認められ ( $p < 0.05$ )、TREC 数は BMI と負の関連傾向を示した。更に、糖尿病や脂肪肝の症例でも TREC 数は少なかった ( $p < 0.05$ )。今回の調査では、TREC 数と放射線被曝に関連は見られなかったが、肥満指標が大きくなると TREC 数は減少することがヒト集団で示された。この結果は、ヒトにおいても肥満が免疫老化を促進するという可能性を支持してい

る。一般的に肥満は幾つかの加齢関連疾患の発生リスクを高めることが知られていることから、新規 T 細胞産生低下による免疫能力の低下は肥満が関係する疾患の発生メカニズムの一つかもしれない。

#### その他の雑誌発表論文

◆ 大石和佳、藤原佐枝子、茶山一彰: 原爆被曝者の長期追跡コホートにおけるウイルス性肝炎研究。佐田通夫ほか編。コホート研究からみたウイルス性肝炎の解明。東京: メディカルレビュー社; 2013, pp 86-95. (「特別臨床調査」および「がんの特別調査」にも関連。)

#### 印刷中の論文

✂ Kyoizumi S, Kubo Y, Kajimura J, Yoshida K, Hayashi T, Nakachi K, Young LF, Moore MA, van den Brink MRM, Kusunoki Y: Linkage between dendritic and T cell commitments in human circulating hematopoietic progenitors. *J Immunol*.

#### 免疫学的調査 学会発表

- ❖ 吉田健吾、久保美子、山岡美佳、林 奉権、大石和佳、楠洋一郎。原爆被曝者における肥満状態と胸腺移出 T 細胞数の減少ならびにテロメア短縮。第 42 回米国老化学会、2013 年 5 月 31 日 - 6 月 3 日。米国メリーランド州ボルチモア
- ❖ 林 奉権、Cologne JB、吉田健吾、京泉誠之、梶村順子、楠洋一郎、中地 敬。原爆被曝者における放射線関連結腸直腸がんに対する遺伝的感受性。第 39 回韓国がん学会年次総会、2013 年 6 月 13 - 14 日。韓国ソウル
- ❖ 林 奉権。喫煙の免疫および炎症関連生体指標と生活習慣病発生に及ぼす影響の分子疫学研究。平成 24 年度喫煙科学研究財団研究発表会、2013 年 7 月 23 日。東京
- ❖ 林 奉権、大石和佳、今井一枝、吉田健吾、林 幾江、胡軼群、梶村順子、京泉誠之、楠洋一郎、中地 敬。原爆被曝者でみられた慢性肝炎ウイルス C 感染と肝細胞発癌の免疫遺伝学的要因。第 15 回国際免疫学会、2013 年 8 月 22 - 27 日。イタリア、ミラノ
- ❖ 林 奉権、胡軼群、古川恭治、大石和佳、林 幾江、吉田健吾、梶村順子、京泉誠之、楠洋一郎、中地 敬。原爆被曝者の血液細胞内活性酸素産生に及ぼす年齢・喫煙・放射線被曝の影響。第 20 回日本免疫毒学会学術大会、2013 年 9 月 12 - 13 日。東京
- ❖ 林 奉権、Cologne JB、吉田健吾、京泉誠之、梶村順子、楠洋一郎、中地 敬。原爆被曝者における放射線関連結腸直腸がんリスクに対する *CD14* と *IL18* 遺伝子多型の影響。

第22回日本組織適合性学会大会、2013年9月14-16日。  
福島

❖ 林 奉権、京泉誠之、楠 洋一郎、中地 敬。原爆被爆者における細胞内活性酸素レベルに及ぼす年齢と放射線被曝の影響。第72回日本癌学会学術総会、2013年10月3-5日。  
横浜

❖ 林 奉権、胡 軼群、古川恭治、大石和佳、林 幾江、吉田健吾、梶村順子、京泉誠之、楠 洋一郎、中地 敬。原爆被爆者の血液細胞内活性酸素に及ぼす年齢・放射線被曝の影響と免疫指標との関連。日本放射線影響学会第56回大会、2013年10月18-20日。青森（「成人健康調査」にも関連。）

❖ 胡 軼群、大石和佳、吉田健吾、京泉誠之、楠 洋一郎、林 奉権。原爆被爆者における血液細胞内活性酸素と年齢、放射線被曝および *IL-6R* 遺伝子多型との関連。第42回日本免疫学会学術集会、2013年12月11-13日。千葉（「成人健康調査」にも関連。）

❖ 京泉誠之、吉田健吾、林 奉権、van den Brink MRM、楠 洋一郎。ヒト循環性造血前駆細胞における樹状細胞へのコミットメントとT細胞系あるいはNK細胞系への分岐との関連。第42回日本免疫学会学術集会、2013年12月11-13日。千葉

研究計画書 3-11、3-10、2-10、6-08、4-08、3-05、2-05、1-05、2-99、9-92、5-92、3-89、A1-14、A5-13、A4-13、A3-13、A7-12、A4-12、A2-12、A1-12、A6-11、A4-11、A1-10、A5-09、A14-08、A13-08、A10-08

#### 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）、笠置文善、Cologne JB（統）、Landes R（統）、永野義人、松本昌泰、辻野 彰、三森康世、佐々木英夫、中村重信、Krull KR

**目的** 1) 被曝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神経心理学的検査法を用いて老年期の神経認知機能を評価し、放射線被曝との関係を検討する。2) 性、年齢、最終学歴や生活習慣、疾患が神経認知機能に対するリスク要因であるか放射線影響の修飾要因であるかを検討する。3) 加齢に伴う認知機能の低下や認知症の発症の縦断的経過を研究するための認知機能のベースライン・データを収集する。

**背景と意義** 原爆被爆や小児期の放射線治療に関する様々な研究で、胎内あるいは小児期早期の放射線被曝に対し脳は影響を受けやすいことが報告されている。65年以上を経過して出現した認知機能に対する胎児期や小児期の放射線被曝の影響を調べる唯一の機会を提供する。

**研究方法** 被曝時に胎児あるいは年齢が12歳以下であった被爆者を対象とする。2011-2015年に認知機能スクリーニング検査（CASI）と、小児がんを克服した人に関する調査（CCSS）で用いられた神経認知能問診票（NCQ）の評価法により広島と長崎の約1,050人について神経認知機能を調べる。CASIは定期的なAHS健診の際に訓練を受けた看護師による面接方式で実施され、NCQは郵便調査による自記方式で実施される。

**進捗状況** CASIとNCQを用いた神経認知機能の評価が2011年に開始された。約1,000人がCASIによる調査を受けた。約1,300人がNCQに答えた。

**結果と結論** まだ得られていない。

#### RP 3-10 原爆被爆者における眼科追跡調査（RP 3-00の補遺）

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

**目的** 本補遺研究の目的は、RP 3-00 に基づく以前の眼科研究で答えの出ている課題を調査することである。すなわち、(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時、線量反応関係が存在するか否か、についてである。

**背景と意義** 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、後嚢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。しかし、重要な研究課題はまだ答えが出ていない。

**研究方法** (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。

**進捗状況** 2013 年 3 月までに広島 468 人、長崎 235 人が眼科医による診察を受けた。検査方法の標準化が不十分だったこと、写真の品質がよくなかったこと、徹照型カメラを使って徹照像を撮影していなかったことにより、今回撮影した水晶体のデジタル画像は、水晶体混濁の時間による変化を評価するには不適切であることが分かった。更に、これらのことより二つの混濁評価システムを比較することにも限界があることが分かった。

**結果と結論** 得られていない。

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

高橋郁乃 (臨)、柳 昌秀、三角宗近 (統)、板倉勝昌、川崎 良、中島栄二 (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、飛田あゆみ (長臨)、赤星正純、鍊石和男

**目的** 網膜動脈硬化が放射線量と関連し、放射線関連緑内障の中間危険因子であるかについて調査する。

**背景** 網膜血管径は既に確立された非侵襲的な微小循環障害指標であり、放射線関連心血管疾患の発症・進行に関与する可能性がある。更に、眼循環異常は眼底の虚血と循環不全によって緑内障性障害の主要因となるかもしれない。2006-2008 年の緑内障調査の予備解析の結果、原爆被爆者における放射線と正常眼圧緑内障有病率の有意な関連が示唆されている。そこで、緑内障の病理的背景について調査を行うために、眼循環障害を介する緑内障発症に関与し得

る網膜血管径の測定を計画した。更に我々は、同じ眼底写真を用いて診断することができる加齢黄斑変性症と放射線の関連についても調査を行う予定である。

**研究方法** 2006-2008 年に網膜眼底写真の撮影を行った AHS 対象者に対する横断調査である。網膜血管径と加齢黄斑変性症は、デジタル化された眼底写真に基づきメルボルン大学のコンピュータプログラムによって評価を行った。

**進捗状況** メルボルンの眼科センター (オーストラリア) でトレーニングを受けた測定者が半自動コンピュータプログラムを用いて網膜動脈および静脈血管径の計測と、加齢黄斑変性症について別々に評価を行った。すべての評価は放射線量についての情報がない形で行われた。我々はまず喫煙による網膜血管径への影響について解析を行い、論文を投稿した (*Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(1):405-11)。網膜血管径と放射線量との関連についても現在解析中である。加齢黄斑変性症の診断についてデータを解析し、論文原稿を作成中である。

**結果** 女性において中心網膜静脈血管径 (CRVE) と 1 日の喫煙本数の増加および性との相関が認められ、他施設からの既報と一致する結果であった。しかし、10 年以上前に禁煙した女性は非喫煙者の CRVE と同等であったという新たな知見が得られた。喫煙と動脈径には関連が認められなかった。放射線被曝と早期および晩期の加齢黄斑変性症に有意な関連は認められなかった。

## 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)、植田慶子 (臨)、藤原佐枝子、中島栄二 (統)、高畑弥奈子、山田美智子 (臨)、小笹晃太郎 (疫)、柘植雅貴、茶山一彰

**目的** 本研究は、放射線被曝が肝炎ウイルス感染の有無にかかわらず肝線維化程度を進行させるかもしれないという仮説に基づく。原爆放射線被曝が肝線維化程度の指標としての肝弾性度の増加をもたらすか否かを調べることで、そして肝線維化がインスリン抵抗性を介して動脈硬化性疾患の発症に関与している可能性を調査することが目的である。

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

**研究方法** 肝弾性度と放射線量との関連を調べ、この関連

が慢性肝炎と肝硬変の増加に放射線被曝が関与する経路となっているかどうかを確かめる。また、肝線維化の増加がインスリン抵抗性を介して動脈硬化性疾患の発症に関与しているか否かを調べて、これらの疾患に潜在する放射線影響のメカニズムを明らかにする。

**進捗状況** 2,911人の広島 AHS 参加者に対し、エラストメーターによる肝弾性度の測定と TNF- $\alpha$ 、IL-6、PAI-1、アディポネクチン、レジスチン、IGF-1 などの血中サイトカインレベルの測定が終了した。肝弾性度、血中サイトカイン、および他の臨床検査や情報データを含むデータセットのデータクリーニングが進行中である。被曝時年齢が 10 歳未満の若年被曝者に対し、初期の記述統計および予備解析が行われた。

**結果と結論** まだ得られていない。結果は 2014 年に得られる予定である。

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

飛田あゆみ（長臨）、立川佳美（臨）、鎌石和男、Blakely EA、Chang P、中島栄二（統）、大石和佳（臨）、赤星正純、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

**目的** 放射線が白内障を引き起こすメカニズムについては、ほとんど知られていない。放射線に被曝した対象者の白内障組織標本を使用してメカニズムと過程を更に詳しく研究することができる。この予備的プロジェクトの目的は、将来の解析のため、白内障手術を行う成人健康調査（AHS）対象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。

**背景と意義** 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）。AHS 受診者は、高齢化と共に白内障手術の年齢に達する。保存された水晶体組織を分子生物学的に評価することは、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。

**研究方法** 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。

**進捗状況** 水晶体組織の収集・保存プログラムは完了した。2013 年 12 月までに広島では 54 件、長崎では 20 件の組織試料の収集・保存を行った。このうち、放影研で事前に水晶体の混濁を評価したのは 13 例だった。前囊組織標本に

付着した水晶体上皮細胞から RNA および DNA を抽出することができた。

**結果と結論** 得られていない。

#### RP 3-05 原爆被爆者における炎症とがん発生率

立川佳美（臨）、中島栄二（統）、Little MP、小笹晃太郎（疫）、早田みどり（長疫）、山田美智子（臨）、Cologne JB（統）

**目的** がん発生への放射線リスクについて、炎症の影響を調べること。

**背景と意義** 実験研究や疫学研究で、炎症とがんの関連が報告されている。原爆被爆者では、炎症性バイオマーカーに対する線量依存性の増加が見られていることから、成人健康調査参加者 12,870 人を 1965 年から 1999 年まで追跡し、炎症性バイオマーカーとがん発生との関連、ならびにがんに対する放射線リスクにおける炎症の役割について検討を行っている。

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

**進捗状況** 因果モデルを用いて、全固形がん発生への白血球数と放射線あるいは喫煙の共同効果を検討した最初の解析は完了し、論文が放影研所内審査により、承認された。原稿を学術誌に提出し、現在原稿の改訂作業を行っている。

**結果と結論** 高線量（ $\geq 2$  Gy）被爆者では、経年的な観察期間を通して白血球数の増加が見られた（結果は、*Journal of Radiation Research* 2010 に掲載）。全固形がんへの放射線リスクには、長期の白血球数による影響が有意に関与しており、この白血球数を介した放射線影響は、放射線被曝影響全体の約 7% を占めていた。更に、部位別のがん発生に対し、白血球を介した放射線リスクが存在するか否かについて、統計学的に検出可能な特定のがんのみで検討した結果、放射線リスクに占める白血球影響の割合は、全固形がんと比較して、肺がんで高かった（27%）。論文は放影研内で承認され、現在学術誌で審査されている。

#### 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

大石和佳（臨）、高橋郁乃（臨）、Cologne JB（統）、飛田あゆみ（長臨）、藤原佐枝子

**目的** 放射線傷害、熱傷、初期感染などを受けたと思われる

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することを目的とする。特に、被爆後の早期統発症による生存バイアスがあったとすれば、高線量被曝で生き残った人と死亡した人とでは生物学的ストレス因子に対する炎症反応の程度に関連する遺伝的要因が恐らく異なっていたのではないかと、それにより、関連する遺伝子の頻度あるいは Hardy-Weinberg 平衡遺伝子型 (HWE) において被曝者は非被曝の対照者と (実質的に) 異なるのではないかとという仮説が成り立つ。第二に、標的となる炎症遺伝子は心血管疾患にもかかわっているかもしれないので、これらの遺伝子と放射線が同時に心血管疾患のリスク増加に関連しているかどうかを調べる。

**背景と意義** 寿命調査 (LSS) と成人健康調査 (AHS) のコホートのメンバーは、それぞれ 1950 年、1958 年まで生存していなければならなかったため、高線量被曝者ではがん以外の死亡に関して「健康生存者効果」が働いたかもしれない。この仮説は、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血管疾患を増加させるというものである。特に、*LTA* および *TLR2* 遺伝子における候補遺伝子多型を、重要なストレス反応および慢性炎症遺伝子として同定した。

**研究方法** AHS 第 1 健診周期 (1958–59 年) に参加して被曝線量が 1 Gy 以上であった若年被曝者と、性、年齢、および都市を合致させ、遠距離被曝で線量が 5 mGy 未満の対照による症例対照研究を行う。選定した *LTA* および *TLR2* の遺伝子多型を解析し、その頻度あるいは HWE に線量に関連した違いがあるかどうかを調べる。また、放射線の影響が遺伝子型によって修飾されるかどうかを見るため、放射線と *LTA* および *TLR2* 遺伝子型の共同関連を評価する。

**進捗状況** *LTA* および *TLR2* の遺伝子型の頻度と原爆放射線被曝の関連を調べている。予備的な解析結果では、感染に有利な *LTA* および *TLR2* の遺伝子型の頻度に近距離被曝者と遠距離被曝者で有意な差はなかった。また、*LTA252G* アリルが高い CRP レベルと関連するという以前の研究結果 (*Atherosclerosis* 2004; 176:91–4) に基づき、近距離被曝者と遠距離被曝者のサブグループで *LTA* および *TLR2* の遺伝子型と CRP レベルの関係を予備的に調べた。近距離被曝者、遠距離被曝者どちらにおいても、*LTA* あるいは *TLR2* と CRP レベルの間に有意な関連は観察されなかった。

**結果と結論** まだ得られていない。結果は 2014 年に得られる予定である。

## RP 1-05 原爆被爆者における緑内障調査

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

**目的** 放射線量と緑内障の有病率との関連を調べるのが目的である。

**背景と意義** 高線量放射線への急性被曝が緑内障を誘発することは臨床的によく知られているが、成人健康調査 (AHS) コホートのような中程度線量被曝の一般集団では、緑内障と放射線との関連は不明である。

**研究方法** 我々は、2006–2008 年に眼圧測定、網膜像および視野検査を含む包括的な眼科調査を行い、潜在的な緑内障症例に対して更に詳細な検査を行った。

**進捗状況** 放射線量が判明している 1,589 人 (平均年齢 74.3 歳) において、緑内障全般で 284 例 (17.9%) を検出し、そのほとんどが正常眼圧緑内障であった。緑内障研究グループの提案に基づいて、見込まれる非参加バイアスを含め、本調査の様々な側面が解析され、論文が *Radiation Research* 誌に掲載された。

**結果と結論** 性、年齢、都市、白内障手術、糖尿病を調整して一般化推定式法を用いた解析では、正常眼圧緑内障症例のオッズ比の上昇が示されたが、この所見は、非無作為の不参加率が高いことに関連したバイアスが存在する可能性を考慮して慎重に解釈する必要がある (*Radiat Res* 2013; 180(4):422–30)。

## 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)、大石和佳 (臨)、宇佐俊郎、赤星正純、鍊石和男、世羅至子 (長臨)、山田美智子 (臨)、中島栄二 (統)、杉野圭三、飛田あゆみ (長臨)

**目的** AHS 集団において、放射線被曝線量と甲状腺疾患の間に正の関連性があるか否かを検討すること、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どの程度頻発しているかを調査することである。

**背景と意義** 1984–87 年に行われた前回の長崎 AHS 集団における甲状腺疾患調査では、甲状腺線量と甲状腺結節有病率の間にほぼ線形の関連が示され、自己免疫性の甲状腺機能低下症と放射線量との関連性が示唆された (*JAMA* 1994; 272:364)。現在の甲状腺調査は広島・長崎の AHS 対象者について甲状腺疾患に関する放射線量反応を明らかにするために行われている。第二の目的は、前回の調査 (1984–87 年) で見つかった甲状腺結節を有する被曝者において甲状腺がんがどのくらいの頻度で発症しているかを調査するこ

とである。もし頻度が高ければ、甲状腺結節およびそれに付随して起こり得る腫瘍に関して、臨床医のためのガイドラインに影響があるかもしれない。

**研究方法** AHS 対象者について甲状腺検査を実施し（被曝線量は伏せておく）、甲状腺異常について線量反応を解析する。第二の目的のために、1984-87年の調査で見つかった甲状腺結節患者において起こり得る甲状腺がんを確認する。

**進捗状況** 2000年から2003年までAHS対象者について甲状腺検査を実施した。その後の甲状腺がんについてAHS対象者の追跡を継続している。また、甲状腺疾患に対する放射線の影響を更に検討するため、2008年から2011年にかけて若年（被曝時年齢10歳未満）で被曝したAHS対象者の甲状腺検査を実施し（RP 3-07）、現在解析を行っている。

**結果と結論** 甲状腺悪性腫瘍と良性結節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（*JAMA* 2006; 295(9):1011-22）。胎内被曝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（*J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1641-8）、影響を検出する統計的検出力が不足していたためかもしれない。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（*J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5009-14）。AHSの若年被曝者（被曝時年齢10歳未満）において、甲状腺結節の有病率に有意な線形線量反応関係が認められた。

#### 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）、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）、植田慶子（臨）、飛田あゆみ（長臨）、藤原佐枝子、茶山一彰

**目的** 本研究は、放射線が慢性B型肝炎ウイルス（HBV）またはC型肝炎ウイルス（HCV）感染の割合を増加させる、あるいは肝炎ウイルス感染後の病態進行を促進することにより、肝細胞癌（HCC）の罹患率を増加させるかもしれないという仮説に基づく。成人健康調査（AHS）コホートにおいて放射線量とHBVあるいはHCV感染の自然史との関連を調べることが目的である。

**背景と意義** これまでの研究は、AHSではHBsAgの陽性率が放射線量と共に増加することを明らかにしてきた。輸血を受けたことがある人では、ウイルスを除去できなかつ

た対象者の割合が線量と共に有意に増加した。放射線量とHCV抗体陽性率の間に関連性は観察されなかったが、HCV抗体陽性の対象者における慢性肝疾患の線量反応は、HCV抗体陰性の対象者に比べ大きい可能性が示唆された。

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

**進捗状況** 最新のがん追跡データ、AHSのHBV/HCVデータ、および他のリスク因子情報を用いて、解析データセットを作るためのプログラム修正が終了した。

**結果と結論** HCV持続感染のある対象者はTh1細胞の割合が多いという免疫学的特徴が認められた。Th1細胞の割合の増加が、肝線維化進行の加速と有意に関連していたが、同時にTc1細胞とNK細胞の割合の低下が、肝線維化進行に関連していた（*Hum Immunol* 2011; 72: 821-6）。

#### RP 5-92 成人健康調査対象集団における老年痴呆の研究

山田美智子（臨）、三森康世、Cologne JB（統）、Landes R（統）、佐々木英夫、松本昌泰、White LR

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

**背景と意義** 成熟した中枢神経系に対する電離放射線の影響は、神経学的加齢を促進するという形で現れるのかもしれないという仮説について、本研究では検討する。1980年代後半に、認知症の有病率・罹患率・原因が異文化間で同じかどうかを確かめるために、標準化された手順に従いシアトルとホノルルに住む日系米国人とAHS集団とを比較する認知症に関する共同研究が開始された（NI-HON-SEA研究）。

**研究方法** 調査対象者は被曝時年齢が13歳以上の被曝者であった。1992年から1998年の間に我々は認知機能スクリーニング検査（CASI）に基づき広島・長崎の3,113人の認知機能を評価した。基準検査時（1992-1996年）に60歳以上であった広島の2,648人のAHS対象者を対象に認知症とその亜型の有病率を調査した。ベースライン調査時に認知症ではなかった2,286人の対象者を追跡調査して、認知症の罹患率について調べ、その結果を報告した。

**進捗状況** 縦断的に実施された認知機能検査 (CASI) のデータベースが構築された。認知機能の変化ならびに認知機能低下への性・年齢・教育歴などの要因の影響に関する縦断的解析を統計部と協力して開始した。

**結果と結論** 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。更に認知機能低下への放射線影響に関する縦断的解析を行っている。

### 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、高橋郁乃 (臨)、大石和佳 (臨)、増成直美、古川恭治 (統)、中村利孝、吉村典子、福永仁夫、折茂 肇  
**目的** 過去の放射線被曝による長期的健康影響と考えられる骨粗鬆症の有病率および重症度と電離放射線との関連性を検討する。

**背景と意義** 本調査は、急性電離放射線被曝が、骨粗鬆症発生の増加に見られるように加齢の過程を促進するという作業仮説に基づく。これまでのところ、長期に追跡している原爆被爆者の骨密度 (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 および骨折に関して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おり、それによって BMD に関する新しい知見が得られ、原爆被爆者および一般の人々の健康維持のためのガイドラインを作ることができる。

**研究方法** 定期的な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おり、幾つかの論文を発表した。

**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 (*Osteoporosis Int* 2008; 19:429-35)。AHS からの骨粗鬆症に関する論文は、WHO 骨折リスク評価ツールの作成、また日本における骨粗鬆症の治療と予防ガイドライン、ステロイド性骨粗鬆症に関するガイドラインなどに貢献している。

### RP-A1-14 原爆被爆者における慢性腎臓病およびアルブミン尿と心血管疾患との関連

世羅至子 (長臨)、飛田あゆみ (長臨)、春田大輔 (長臨)、今泉美彩 (長臨)、高橋郁乃 (臨)、山田美智子 (臨)、立川佳美 (臨)、中島栄二 (統)、大石和佳 (臨)、赤星正純、

川上 純

これまでの研究で原爆被爆者において放射線被曝と心血管疾患 (CVD) との関連が明らかにされてきている。

原爆放射線被曝は脂肪肝、高血圧、脂質異常および炎症マーカーなどの心血管危険因子とも関連していることが報告され、原爆被爆者における CVD 増加にこれらの心血管危険因子が関与している可能性が示唆されている。近年、CVD の危険因子として慢性腎臓病 (CKD) が認識されている。高線量放射線被曝による腎障害については以前から報告があるが、最近、原爆被爆者における腎不全死亡率と被曝線量の関連が報告された。更に長崎成人健康調査 (AHS) における研究から、推定糸球体濾過量 (eGFR) <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> の高度腎機能障害、および eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> により診断した CKD と放射線量との関連が報告され、CKD が原爆被爆者における CVD 増加に関与している可能性が新たに示唆された。

これまで当所の研究においては CKD の診断として eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> のみを用いていたが、2008 年より AHS で尿中アルブミン (尿中アルブミン・クレアチニン比 [UACR]) の測定が開始され、CKD の診断に使えるようになった。アルブミン尿は eGFR と異なり、年齢の影響を受けにくく、糸球体血管内皮障害のマーカーとされる。また eGFR とは独立した CVD の危険因子とされ、eGFR が正常の時期から CVD リスクを上昇させていると言われ、eGFR の低下とアルブミン尿は異なる機序で CVD リスクを高めていることが示唆されている。

今回我々は eGFR と UACR を用いて広島・長崎の AHS 対象者における CKD の診断および CKD の詳細分類を行う。またその詳細分類に対し CVD 有病率、放射線量との関連について検討する。

### RP-A5-13 甲状腺機能と腎機能の経時的進行の関連

den Elzen W、Meuwese CL、Gussekklo J、Rodondi N、今泉美彩 (長臨)、大石和佳 (臨)

**目的** 本研究の仮説は、甲状腺機能は腎機能障害の経時的進行に関連しているということである。今回の解析の目的は、1) 甲状腺機能と腎機能の関連を横断的に研究すること、2) 甲状腺機能と、経時的な腎機能の変化および慢性腎臓病 (CKD) の進展との関連を研究すること、更に 3) 前述の関連において、効果の修飾因子として年齢の影響を検討することである。

**背景と意義** CKD の有病率は年齢に伴って上昇する。また、すべての年齢層において CKD は有害な心血管系予後のリスクと関連している。CKD と同様、顕性および潜在

性甲状腺機能低下症の有病率は年齢と共に上昇する。一般的集団では、顕性甲状腺機能低下症と潜在性甲状腺機能低下症はいずれも心血管リスクの上昇と関連しており、これは甲状腺ホルモンによる心血管への様々な影響に起因しているかもしれない。末期の腎臓病は、原発性の視床下部・下垂体・甲状腺の機能異常がない場合でも、甲状腺ホルモンの変化を合併することが多い。逆に、小規模な観察研究では、顕性および潜在性甲状腺機能低下症の影響による腎機能の悪化が示されている。Thyroid Studies Collaborationの総合データを利用して、甲状腺機能の低下が腎機能に及ぼす影響を検討することができる。と考える。

**研究方法** 現時点で、広島と長崎の AHS を含む 15 の国際的な大規模コホートが腎機能のデータを有している。我々はそれらの研究の個々の対象者について統合解析を行い、甲状腺機能低下と腎機能との間に関連があるかどうかを調べる。

**進捗状況** コホートのデータ集計を開始したところである。

**結果と結論** まだ得られていない。2015 年に結果が出る見込みである。

#### RP-A4-13 潜在性甲状腺機能異常と骨有害事象 (RP-A10-08 の補遺)

Blum MR, da Costa B, 今泉美彩 (長臨), Rodondi N

**目的** (1) 潜在性甲状腺機能異常とその後の骨折リスク (股関節、非脊椎) との関連、(2) 潜在性甲状腺機能異常と股関節および脊椎の骨塩量 (BMD) の経時的測定により評価された骨量減少との関連、(3) 正常範囲内の甲状腺刺激ホルモン (TSH) 値およびチロキシン治療と、骨折リスク (股関節、非脊椎) の上昇および BMD の低下との関連、(4) 潜在性甲状腺機能異常において骨折リスクが BMD への影響を介しているか否か、について検討する。

**背景と意義** 顕性甲状腺機能亢進症は骨粗鬆症や骨折と関連していることが知られており、顕性甲状腺機能低下症は骨代謝回転を低下させることが示されている。甲状腺ホルモンの過剰 (甲状腺機能亢進症) は破骨細胞と骨芽細胞に影響を及ぼし、骨量を減少させ、臨床的には結果として骨粗鬆症と骨折リスクの増加を引き起こす。過剰な TSH (甲状腺機能低下症) も破骨細胞および骨芽細胞の活性に直接的あるいは間接的に作用し、骨のリモデリングに直接影響を及ぼすことが実験で示されている。潜在性甲状腺機能亢進症 (SHyper) は低い TSH と正常から正常上限のフリー T4 値で特徴付けられ、BMD の減少と骨折リスクの増加を引き起こす可能性がある。逆に潜在性甲状腺機能低下症 (SHypo) では、TSH の骨代謝回転に対する直接作用とそ

の後の骨質の変化が骨に悪影響を及ぼす可能性がある。しかしながら、SHyper または SHypo と BMD や骨折との関連を検討した研究は少なく、一定の結果は得られていない。Thyroid Studies Collaboration の総合データを利用して、血清 TSH 値と骨折リスクあるいは BMD との関連を検討したい。

**研究方法** 観察開始時の甲状腺機能測定値と骨折および BMD の情報がある成人の前向きコホートで利用可能なものすべてを用いて、個々の対象者について統合データ解析を行う。

**進捗状況** 長崎 AHS を含む 13 の前向きコホート調査の対象者 69,795 人 (757,219 人年の追跡調査) について、潜在性甲状腺機能異常とその後の骨折リスクとの関連を解析した。

**結果と結論** 統合解析では、潜在性甲状腺機能亢進症は股関節や他部位の骨折リスクの上昇と関連している。一方、潜在性甲状腺機能低下症は骨折リスクと関連していなかった。

#### RP-A3-13 血清 TSH 値と脳卒中のリスク (RP-A10-08 の補遺)

van Dijk B, Chaker L, Peeters RP, Franco O, 今泉美彩 (長臨)

**目的** (1) 抑制された甲状腺刺激ホルモン (TSH) 値または上昇した TSH 値と脳卒中との関連、(2) 正常範囲下限部分または正常範囲上限部分の TSH 値と脳卒中との関連、(3) 抑制された TSH と脳卒中との関連が心房細動を介しているか否か、また TSH の上昇と脳卒中との関連がアテローム性動脈硬化 (頸動脈内膜・中膜複合厚を指標として用いる) を介してもたらされるか否か、について検討する。

**背景と意義** 潜在性甲状腺疾患はこれまで様々な研究において、心血管疾患リスク上昇と関連していることが示されてきた。その背景となる仮定は、潜在性甲状腺機能低下症は動脈硬化のリスクを上昇させる可能性があり、また一方で潜在性甲状腺機能亢進症は心房細動のリスク上昇と関連していることである。動脈硬化と心房細動はどちらも脳卒中発症のリスク因子として知られていることから、潜在性甲状腺疾患は脳卒中のリスク上昇とも関連していることが示唆される。しかしながら、潜在性甲状腺疾患を脳卒中のリスク因子として検討した疫学研究は非常に少ない。現時点で Thyroid Studies Collaboration には、脳卒中のデータを持つ 14 コホートが参加しており、TSH 値の高低と脳卒中のリスクの関連を評価するのに十分な統計的検出力がある。

**研究方法** 大規模な国際的コホート調査の個々の対象者について統合解析を行い、血清 TSH 値と脳卒中のリスクとの関連があるかどうかを調べる。

**進捗状況** TSH 値の上昇（潜在性甲状腺機能低下症）と脳卒中との関連を調べるため、統合解析を行っている。長崎 AHS を含む 14 の前向きコホート調査には、41,777 人の対象者（427,608 人年の追跡調査）が含まれている。

**結果と結論** まだ得られていない。2014 年に結果が出る見込みである。

### RP-A7-12 基準範囲内の血清 TSH と冠動脈心疾患のリスク (RP-A10-08 の補遺)

Åsvold BO、今泉美彩（長臨）

**目的** 基準範囲内の血清甲状腺刺激ホルモン（TSH）濃度と、1) 初発冠動脈心疾患イベントのリスク、特に初発心筋梗塞のリスク、2) 心筋梗塞後の生存率、および 3) 冠動脈心疾患死亡のリスクとの関連について検討する。

**背景と意義** 我々は以前、放影研を含む多施設国際共同研究である Thyroid Studies Collaboration の総合データを用いて、血清 TSH 値の上昇と正常サイロキシン濃度で定義される潜在性甲状腺機能低下症は、冠動脈心疾患イベントの発症と死亡のリスク増加に関連があることを報告した。近年、TSH が正常基準範囲上限部分の人は、甲状腺機能低下症の初期であることが分かってきた。しかしながら、基準範囲内の TSH と冠動脈心疾患の関連については研究されていない。今回我々はこの共同研究のデータを用いて、基準範囲内の TSH と、冠動脈心疾患のリスク、心筋梗塞のリスク、心筋梗塞後の生存率、および冠動脈心疾患死亡のリスクとの関連について検討する。

**研究方法** Thyroid Studies Collaboration に参加するすべての研究コホートを対象とし、TSH が基準範囲内の人について解析する。個々のコホートについて Cox 回帰解析を用い、基準範囲内の TSH を層別化し、低い TSH の範囲（0.45–1.49 mU/L）を基準として、初発冠動脈心疾患イベント、初発心筋梗塞、冠動脈心疾患死亡のハザード比を推定する。総合推定値を得るため、Thyroid Studies Collaboration にて行った、二つの先行論文（*JAMA* 2010; 304:1365 および *Arch Intern Med* 2012; 172:799）で用いた方法と同様の変量効果メタ解析を行う。

**進捗状況** 解析が進行中である。

**結果と結論** まだ得られていない。結果は 2014 年に得られる予定である。

### RP-A4-12 MRI による口腔乾燥症患者唾液腺における脂肪浸潤診断の重要性に関する検討

高木幸則、飛田あゆみ（長臨）、中村英樹、角 美佐、赤星正純、中村 卓

**目的** MRI 画像により口腔乾燥症患者の唾液腺を調べ、「脂肪唾液腺」の様相や有病率、および腺の機能障害との因果関係を検討する。

**背景と意義** シェーグレン症候群や脂質異常症患者の唾液腺組織では脂肪変性や脂肪沈着が起こることが知られており、これらは MRI で確認することが可能である。「脂肪唾液腺」は腺の機能障害との関連が示唆されているが、その臨床的意義やメカニズムはまだ十分には理解されていない。

**研究方法** 長崎大学病院の口腔乾燥症外来で診察と MRI 検査を受けた 235 人のうち、155 人は 2003 年から 2005 年にかけて AHS の乾燥症候群に関する試行調査の際に放影研から紹介した患者である。本研究の対象者は、これらのシェーグレン症候群患者 80 人、脂質異常症患者 70 人、そのいずれでもない 85 人である。唾液腺の MRI 画像を後方視的に評価し、脂肪唾液腺の様相や有病率を確認して、腺の機能障害との因果関係を検証した。

**進捗状況** 235 人の MRI 画像の解析が終了し、論文を作成したところである。

**結果と結論** シェーグレン症候群患者の唾液分泌率は腺の脂肪面積の割合と有意に関連していた。そうではない人の唾液分泌率は腺の脂肪面積の割合に関連していなかった。また、脂質異常症患者およびそうではない人の唾液分泌率は、脂肪浸潤があるなしにかかわらず、類似していた。

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

南里明子、溝上哲也、世羅至子（長臨）、高橋郁乃（臨）、早田みどり（長疫）、小笹晃太郎（疫）、Cologne JB（統）、荒木由布子、Cullings HM（統）、大石和佳（臨）、飛田あゆみ（長臨）、赤星正純

**目的** AHS 集団における体重変動のパターンを同定し、これらのパターンとその後のがんおよび循環器疾患の罹患および死亡との関連を検討する。

**背景と意義** 一時点における肥満や痩せ、体重増加や体重減少により死亡率が高まることが報告されている。また、体重変動と死亡との関連も幾つかの研究で報告されている。しかしながら、先行研究で用いられてきた体重変動の指標は、体重変化の頻度や大きさに関して体重変動のパターンを捉えるには限界があった。

**研究方法** 本研究では、最初にこれまで用いられてきた標

準的な体重変動の指標を算出し、体重変動のパターンを捉えるために、罹患率や死亡率と経時的な体重変動のパターンとの関連を更に検討できるような革新的な指標を開発する。体重変動の新しい指標と、全死因、がん、および循環器疾患による死亡と罹患との関連をコックス回帰分析を用いて前向きに検討する。解析対象者は、ベースライン（1958年）時の年齢が20-49歳であり、ベースラインから20年後の追跡開始（1978年）までに7回以上健康診断を受けた成人健康調査（AHS）コホートの5,790人である。先行研究に比べ、より洗練された統計学的手法を用いて体重変動に伴う疾病リスクを正確に推定することができる。

**進捗状況** 2013年から解析を開始した。

**結果と結論** まだ得られていない。結果は2016年に得られる予定である。

#### RP-A1-12 進行性心臓伝導障害の疫学と遺伝子異常に関する研究

蒔田直昌、赤星正純、春田大輔（長臨）、前村浩二、大石和佳（臨）、飛田あゆみ（長臨）、中島栄二（統）

**目的** 家族性致死性不整脈である進行性心臓伝導障害（PCCD）に着目する。

**背景と意義** PCCDは刺激伝導系の進行性線維変性によって、房室ブロック・脚ブロックという心電図所見を特徴とする家族性致死性不整脈である。突然死やペースメーカー植え込みがPCCDの転帰であり、現在までに三つの原因遺伝子が報告されている。成人健康調査（AHS）集団において、脚ブロックから突然死あるいはペースメーカー植え込みへと進行したPCCDと考えられる症例を確認し、これらの症例で遺伝子解析を行う。

**研究方法** 対象者は、1967年から2010年の間に長崎・広島でAHS健診を受けた16,170人のうち、右脚ブロックと診断された人（RBBB 828例）である。これらを二つのグループ、すなわち、脚ブロックに進行の見られない群（非PCCD）と、洞不全症候群（SSS）または完全房室ブロック（AVB）に進行した症例群（PCCD）に分類する。後者にはペースメーカー植え込みに至った例も含まれる。エンドポイントはペースメーカー植え込み（32例）である。長崎大学で症例群の末梢血リンパ球からゲノムDNAを抽出し、以下の遺伝子についてスクリーニングを行う。解析対象遺伝子は、心臓の細胞と細胞の電気的結合を担うコネキシン（コネキシン40、43、45）、ゲノムワイド関連解析で心臓の伝導を左右する遺伝子の候補として挙げられているNaチャンネル遺伝子（*SCN10A*、*SCN4B*）、および細胞核内で構造の維持と転写の調節を行う細胞骨格蛋白質ラミンで

ある。それぞれの遺伝子のエクソンをPCR法で増幅し、ABI 3130 シークエンサーで塩基配列を解析する。

**進捗状況** 16,170人のAHS対象者のうち、520例のRBBB症例を確認し、年齢と性を一致させた1,038例の対照を選定した。SSSまたはAVBのためにペースメーカー植え込みに至った症例が、RBBB症例で14例、年齢と性を一致させた対照群で6例見つかった。

**結果と結論** RBBB症例はペースメーカー植え込みが必要なAVBやSSSに進行する。すべての原因によるペースメーカー植え込みのリスクのハザード比は4.54（95%信頼区間1.74-11.88）であった。

#### RP-A6-11 QT短縮の遺伝子基盤に関する研究

蒔田直昌、赤星正純、春田大輔（長臨）、前村浩二、大石和佳（臨）、飛田あゆみ（長臨）

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

**背景と意義** SQTは心電図QT時間の短縮（QTc <350 msec）と突然死を特徴とする遺伝性不整脈である。2007年に長崎放影研の森谷らは、追跡調査プログラムとして行っている19,153人分の心電図を調査し、2人にQT短縮（QTc <350 msec）を認めた。本研究の目的は、放影研の追跡調査プログラムでQT短縮を示した対象者2人にSQTの遺伝子異常があるか否かを調べることである。

**研究方法** SQT症例のいずれについても血液サンプルが使用可能である。遺伝子解析は長崎大学内臓機能生理学教室にて行う。解析対象の遺伝子はこれまでにSQTの遺伝子として報告されている三つのKチャンネル（*KCNH2*、*KCNQ1*、*KCNJ2*）と二つのCaチャンネル（*CACNA1C*、*CACNB2*）である。それぞれの遺伝子のエクソンをPCR法で増幅し、ABI 3130キャピラリーシークエンサーで塩基配列を読む。遺伝子異常が認められた場合は、変異cDNAを作成し、このDNAを培養細胞CHOにトランスフェクションして、whole-cell patch clamp法で変異チャンネルの電気生理学的特性を解析する。これらのイオンチャンネル遺伝子に心筋の活動電位を短くする機能異常が同定されれば、SQTの原因遺伝子異常であると考えられる。

**進捗状況** 1症例の対象者は生存しており、他の1例は既に死亡している。生存している対象者から2013年に血液を採取することができた。

**結果と結論** まだ得られていない。結果は2015年に得られる予定である。

#### RP-A4-11 放射線と心血管疾患の関連における内臓脂肪の役割と効果

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

**目的** 原爆放射線と内臓脂肪蓄積およびその続発症（脂肪肝、高血圧、高脂血症、2型糖尿病）、ならびに心血管疾患（CVD）の関連および因果経路について調べる。

**背景と意義** 原爆放射線被曝によりCVDのリスクが増加することが報告されている。また原爆放射線は、内臓脂肪蓄積と深くかかわりのある脂肪肝、高血圧、脂質代謝異常、耐糖能異常、および炎症と関連している。遊離脂肪酸（FFA）およびアディポカイン（炎症性サイトカイン、アディポネクチン、アンジオテンシノゲン、プラスミノゲン活性化因子阻害剤1 [PAI-1]）は、内臓脂肪（内臓脂肪細胞または脂肪組織中のマクロファージなど）から分泌される。FFAとアディポカインが内臓脂肪蓄積と共に放射線誘発CVDの発症機序に寄与しているかもしれない。従って、内臓脂肪蓄積とFFAに関連する代謝あるいは炎症パラメータ、ならびにアディポカインが原爆放射線とCVDの関連を説明する因果経路の一部である可能性が示された。

**研究方法** 2004年から2007年までに1,366人の長崎成人健康調査（AHS）対象者（男性521人、女性845人）の健診を行い、（1）内臓脂肪蓄積とアテローム性動脈硬化に関する代理マーカーのデータ、および（2）内臓脂肪から分泌されるFFAとアディポカインに関連する代謝あるいは炎症性データを収集した。また、薬剤治療歴を考慮しつつ標準的な診断基準に基づいて、高血圧、2型糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドローム、狭心症、心筋梗塞、脳卒中の症例も確認した。当該データセットを用いて、原爆放射線と内臓脂肪蓄積およびその続発症（脂肪肝、高血圧、高脂血症、2型糖尿病）、CVDの関連および因果経路について調べる。放射線とCVDの関連における内臓脂肪蓄積の調節効果は考案したモデル（放射線＋内臓脂肪蓄積→炎症→代謝機能→動脈硬化→CVD）を用いて調べる。

**進捗状況** 予備的な統計学的解析を行っており、虚血性心疾患と高血圧（ $p = 0.0019$ ）や2型糖尿病（ $p = 0.0065$ ）との間に正の相関が見られている。

**結果と結論** まだ得られていない。結果は2014年に得られる予定である。

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

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

**目的** 原爆被爆者における白内障手術有病率に関して、ATM遺伝子多型と放射線感受性の関連を調べることを目的とする。

**背景と意義** 原爆被爆者における放射線と白内障の関連のメカニズムについてはいまだ不明である。我々は、動物実験において放射線白内障を増悪させることが報告されているATM遺伝子多型が、原爆被爆者の白内障手術有病率と関連するかについて調査を行っている。

**研究方法** この調査では、AHS対象者において白内障手術有病率と放射線被曝線量との関連、またATMおよびその他のDNA修復遺伝子における遺伝子多型との関連を評価する。この調査には2000–2001年に受診した3,744人の対象者が含まれる。

**進捗状況** 我々は白内障手術が本研究の指標として適切であるか、遺伝子多型と放射線の相互作用に関する適切な解析方法について検討を行った。

**結果と結論** 未報告。

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

角間辰之、荒木由布子、Hsu W-L、中島栄二（統）、鎌石和男

**目的** 本調査の目的は、放射線や喫煙など放射線以外のリスク因子がいかに炎症レベルを上昇させ、白内障手術のリスクを高めるのかをジョイントモデルによって調べることである。

**背景と意義** 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、放射線、炎症および白内障罹患の複雑な関係を検討するために因果モデルを使用することを提案する。

**研究方法** 原爆被爆者の時間事象分析で炎症を媒介変数として放射線、炎症および白内障手術の割合の関係を推定するジョイントモデルを使用することを本調査では提案する。

**進捗状況** 統計方法の問題のために解析が遅れている。

**結果と結論** 成人健康調査の3,942人の対象者から得られたデータにより、放射線被曝は白内障（ $P < 0.001$ ）および炎症レベルの上昇（ $P = 0.016$ ）と有意に関連していること、炎症が白内障の有意なリスク因子（ $P = 0.008$ ）であること

が示された。炎症による媒介の割合は、1 Gyでの総放射線影響のほぼ7.2%を占める。放射線被曝、慢性炎症および白内障の因果経路に関する仮説をジョイントモデルは支持しているが、放射線影響の中で炎症が占める割合はごくわずかである。しかし、本予備解析では炎症性疾患は考慮されていない。

久留米大学のグループがコックスモデルは当該データセットに適していないと報告しているため、縦断データと横断データのどちらを解析に使うべきかについて方法論的な問題がある。1986年から2005年までの白内障手術データがある1988年から1992年までに測定された炎症測定値について、またM-plusを使う因子分析によりもたらされる炎症を示す潜在変数についてM-plusソフトウェアを使う有病率解析を行うことが可能である。炎症を介した眼の放射線量の白内障手術に対する間接的影響と眼の放射線量の直接的影響を炎症性疾患の影響を含めてM-plusを使って同時に推定する。論文を作成する前に正式な解析を行う。

#### 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（長臨）、恒任 章、中島栄二（統）、赤星正純

**目的** 長崎成人健康調査対象者における早期再分極異常の発生率および予後（突然死、心臓疾患死、全死亡）を評価する。

**背景と意義** 突然の心臓死の多くは、構造的に正常な心臓を持つ人に起こる心室性不整脈によって引き起こされる。早期再分極は良性と考えられてきたが、早期再分極が不整脈を引き起こし得ることが最近ある実験的研究により報告され（Gussak I et al., *J Electocardiol* 2000; 33:299-309）、早期再分極異常が突然死に至る特発性心室細動の原因となる可能性が示唆された。

**研究方法** 1958年から2004年までに長崎で1回以上受診したAHS対象者5,976人の心電図記録をすべて検討した。ブルガダ型心電図症例は除外した。我々は、早期再分極異常症例を同定し、有病症例を除いて観察期間中の早期再分極異常症例の発症率を求めた。死亡診断書の情報から死亡原因を同定し、早期再分極異常症例における1) 突然死と説明できない事故死を含めた予期せぬ死亡、2) 心臓疾患死、および3) 全死亡のリスクについて、年齢・性・基礎心血管疾患を調整してCox比例ハザードモデルを用いて評価した。

**進捗状況** 早期再分極異常と予期せぬ死亡、心臓死、全死亡の関係についての解析は終了している。

**結果と結論** 早期再分極異常の発生率は、100,000人年当たり715であり、予期せぬ死亡症例の35.5%で早期再分極

異常が確認された。早期再分極異常は、予期せぬ死亡のリスク上昇（ハザード比1.83、95% CI 1.12-2.97）、心臓死（ハザード比0.75、95% CI 0.60-0.93）と全死亡（ハザード比0.83、95% CI 0.78-0.93）のリスク減少と関係していた。早期再分極異常は、突然死の予防の観点からも公衆衛生上重要な問題である。

#### 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（長臨）、中島栄二（統）、大石和佳（臨）、飛田あゆみ（長臨）、赤星正純

**目的** 標準12誘導心電図上の心室性期外収縮は、臨床において心血管疾患死亡の予測因子として再度注目されている。従って、代表的な一般集団における心血管疾患死亡の危険因子としての標準12誘導心電図上の心室性期外収縮の意義を評価する。

**背景と意義** CAST試験により、心室性期外収縮の抑制が、心血管疾患死亡のリスク減少につながらないことが示されて以来、通常的心電図で捕らえられた心室性期外収縮は重要視されてこなかった。しかし、最近の調査では、標準12誘導心電図での心室性期外収縮が心血管疾患死亡の有意かつ独立した予測因子であると報告されている。

**研究方法** 1990年から1993年12月までの期間に通常の12誘導心電図検査を受けた成人健康調査受診者（広島4,092人、長崎2,642人）から心室性期外収縮例を抽出する。心室性期外収縮を示す対象者を同定し、心室性期外収縮の形態に基づいて次の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。心室性期外収縮を示す例と示さない例について、またLBBB型とRBBB型および不明型の心室性期外収縮症例について、その診断における基本的な特徴と基礎疾患を比較検討する。2005年12月までの死亡例と死因に関する情報を用いて、心室性期外収縮を示す例と示さない例について、心血管疾患死亡に関連した予後の検討を行う。心室性期外収縮の予後における意義、すなわち心室性期外収縮の診断および形態に基づく心血管疾患死亡の頻度について評価するため、年齢・性・基礎疾患を調整してCox比例ハザード解析を行う。

**進捗状況** 我々は、すべての心室性期外収縮症例の心電図を再確認し、それらを三つの型（左脚ブロック型、右脚ブロック型、不明）に分類した。また、基礎疾患と死亡原因を確認した。

**結果と結論** まだ得られていない。結果は2015年に得られる予定である。

## 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)

**目的** 1) 潜在性甲状腺機能異常と冠動脈心疾患 (CHD) および死亡率との関係を評価すること、2) 重要な交絡因子の可能性のある因子を調整した後も上記の関係が認められるかどうか評価すること、3) これらの関係が、年齢・性・人種・TSH レベル・心血管疾患の既往の有無によって異なるかどうかを検討することである。

**背景と意義** 潜在性甲状腺機能低下症は高コレステロール値およびアテローム性動脈硬化のリスク増加と関連することが報告されている。我々は以前に、虚血性心疾患リスクと潜在性甲状腺機能低下症における全死因の死亡率について報告した (*J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3365)。この研究で我々は、1984–1987 年に受診した長崎の AHS 対象者 2,856 人から得られたデータを用いて、虚血性心疾患の有病率と潜在性甲状腺機能低下との間に有意な関連が認められること、更に潜在性甲状腺機能低下を示す男性では死亡率増加の可能性を示した。しかしながら、潜在性甲状腺機能低下症と CHD イベントおよび死亡率との関係に関する他のコホートについての幾つかの報告は一貫した結果を示していない。個人対象者のデータが存在する大規模コホート調査の総合解析によってのみ、これらの関連を確認し、潜在的な違いを探求し、これらの相反するデータを明らかにすることができると考えられる。

**研究方法** 潜在性甲状腺機能異常と心臓血管疾患および死亡率との間に関連があるかどうか検討するため、大規模な国際的コホート調査における個人対象者の統合解析を行っている。

**進捗状況** 長崎の AHS 対象者を含めて 11 の前向き研究に 55,287 人の対象者が含まれ、542,494 人年の追跡調査となった。この解析結果に関する論文は大きな注目を集めた (Rodondi ら [今泉を含む], *JAMA* 2010; 304(12):1365–74)。本 RP に関連する小規模 RP に基づき、年齢による潜在性甲状腺機能低下症と心血管リスク因子との関連を評価している。また、他の関連研究 (RP-A7-12, A3-13, A4-13) がこの RP の補遺として開始された。

**結果と結論** 潜在性甲状腺機能低下症は、TSH レベルが高い対象者、特に TSH 濃度が 10 mIU/L 以上の対象者において、CHD イベントのリスク増加および CHD 死亡率の増加に関連している。

## 特別臨床調査 発表論文

### 放影研報告書 (RR)

◆ Kiuchi Y, Yokoyama T, Takamatsu M, Tsuiki E, Uematsu M, Kinoshita H, Kumagami T, Kitaoka T, Minamoto A, Neriishi K, Nakashima E, Khattree R, Hida A, Fujiwara S, Akahoshi M: Glaucoma in atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2013 (October); 180(4):422–30. (RR 8-12) © 2013 by Radiation Research Society

**原爆被爆者における緑内障** (木内良明、横山知子、高松倫也、築城英子、上松聖典、木下博文、隈上 武、北岡 隆、皆本 敦、鎌石和男、中島栄二、Khattree R、飛田あゆみ、藤原佐枝子、赤星正純)

**【今回の調査で明らかになったこと】** 放影研の成人健康調査において、病歴情報を指標とした緑内障罹患率が線量の増加に関連して減少していることが以前の論文で報告された。そこで、系統的な眼科検査による緑内障横断調査を行ったところ、正常眼圧緑内障の有病率は原爆放射線量と関連して増加している可能性が示唆された。しかし、高眼圧の緑内障ではそのような増加傾向は見られなかった。正常眼圧緑内障の推定オッズ比は 1 Gy 当たり 1.31 (95%信頼区間 1.11–1.53,  $P = 0.001$ ) であった。しかし、この緑内障調査への参加率が低く、解析対象集団の選択に偏りがある可能性を伴っており、これら結果には不確実性が存在している。したがって、結果の解釈には注意を要し、この所見の他の調査での確認が必要である。

**【解説】** 放射線治療などの高線量放射線被曝の合併症として 7–11% の患者に緑内障が発生することが知られているが、低–中程度の線量で緑内障が発生するかどうかは知られていない。そこで原爆放射線被曝における緑内障過剰発生の可能性について調べるために、系統的な眼科検査を行った。**調査の目的** 緑内障有病率と原爆放射線との関連を明らかにする。この際に、考え得る他のリスク因子も考慮に入れる。**対象および方法** 2006 年 10 月–2008 年 9 月に成人健康調査を受診した 2,699 人の中で緑内障調査に参加した 1,589 人について緑内障有病率と推定原爆放射線量の関連について解析した。しかし、参加率が低かったため (59%)、不確実性が高くなり、調査集団の選択に偏りが存在する可能性も生じた。問診と眼科検査を行い、緑内障を含む眼科疾患の疑いのある人には、精査のため近辺の医療機関を紹介した。緑内障の診断は、緑内障専門の眼科医により視神経乳頭の特異的変化、視野検査所見および他の眼科所見から行われた。**調査の結果** 1,589 人中 284 例 (17.9%) で緑内障 (全体) と診断され (両眼に緑内障があった場合も、1 症例として数えた)、内訳として眼圧 21 mmHg 以上の原

発性開放隅角緑内障 36 例 (2.3%)、正常眼圧緑内障 226 例 (14.2%)、原発性隅角閉塞緑内障 25 例 (1.6%) が観察された。性、年齢、都市、白内障手術、糖尿病で調整して回帰分析を行った結果、正常眼圧緑内障の推定オッズ比は 1 Gy 当たり 1.31 (95% 信頼区間 1.11–1.53,  $P = 0.001$ ) であったが、他の型の緑内障では被曝線量との関連は認められなかった。**結論** 正常眼圧緑内障の有病率が原爆放射線量と関連して増加している可能性が示唆された。しかし、緑内障調査への低い参加率により解析対象集団に選択の偏りが存在する可能性があるため、結果の解釈には注意が必要である。**本研究の意義と今後の課題** 正常眼圧緑内障が原爆放射線被曝と関連して増加している可能性が眼科医の診断による調査で示唆された。しかし、この所見は他の調査でも確認されなければならず、選択の偏りなどの不確実性を最小限にした疫学研究が行われる必要がある。生物学的機序も不明であるため、因果関係を論じるには放射線生物学領域の研究での検証も必要である。

◆ Yanagi M, Misumi M, Kawasaki R, Takahashi I, Itakura K, Fujiwara S, Akahoshi M, Neriishi K, Wong TY, Kiuchi Y: Is the association between smoking and the retinal venular diameter reversible following smoking cessation? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 (January); 55(1):405–11. (RR 17-12) © 2014 The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Inc.

喫煙と網膜血管径の関連は禁煙後にも残るか? (柳 昌秀、三角宗近、川崎 良、高橋郁乃、板倉勝昌、藤原佐枝子、赤星正純、鎌石和男、Wong TY、木内良明)

【今回の調査で明らかになったこと】原爆被曝者の女性において、年齢、性別、血圧値、肥満度指数 (BMI)、脂質や放射線量などの関連因子を考慮した解析で、①喫煙本数の増加と共に網膜静脈径が増大していること、②10年以上の禁煙者群 (喫煙後に10年以上禁煙した人) と非喫煙者群 (まったく喫煙しなかった人) の網膜静脈径には差がないことが観察された。

【解説】喫煙は循環器疾患 (高血圧、心筋梗塞や脳卒中) のリスク因子として以前より指摘されており、喫煙が血管構造に悪影響を及ぼす可能性が考えられている。眼底写真から測定される網膜血管径は簡便に血管構造の変化を観察できる指標であり、喫煙と網膜血管径の関連については海外の疫学研究からも報告されている。しかし、その関連は喫煙本数の増加に伴って強まるものか、そして禁煙者でも網膜血管径に変化が見られるのか、などについては不明である。この論文は、日本人を対象とした疫学研究で、喫煙と血管径の関連について初めて明らかにしたものである。**調査の**

**目的** 放射線影響研究所が2年に一度の健康診断により追跡調査 (成人健康調査: AHS) を行っている広島・長崎の原爆被曝者を対象として、喫煙習慣や禁煙と網膜血管径の変化との関連を明らかにすることである。**調査の方法** 2006年から2008年にAHSの眼科調査に参加した1,664人に対し、無散瞳眼底カメラ (Topcon TRC-NW200、日本製) を用いて眼底写真を撮影した。網膜血管径については、デジタル眼底写真から画像解析ソフト (米国ウィスコンシン大学) を用いて、網膜中心動脈径推定値 (CRAE) と網膜中心静脈径推定値 (CRVE) を算出した。喫煙習慣については、AHSの問診情報に基づいて現在の喫煙状況と喫煙者の一日当たりの平均喫煙本数を算出し、禁煙情報については、更に過去のAHSの問診や郵便調査の情報から禁煙したことを確認し、現在までの禁煙期間を算出した。線形混合効果モデルを用いて関連する因子 (年齢、性別、血圧値、BMI、脂質、糖尿病、C反応性蛋白、白血球数、放射線量など) の影響を考慮し、喫煙習慣や禁煙と網膜血管径 (動脈/静脈) の変化との関連を評価した。**調査の結果** CRAE: 男女ともに、喫煙習慣や禁煙年数と網膜動脈径に有意な関連は観察されなかった。CRVE: 女性の喫煙者では、喫煙本数と網膜静脈径は比例的な関係にあり、喫煙本数が10本増加するごとに非喫煙者群よりCRVEは6.9  $\mu\text{m}$  増大した ( $p = 0.001$ )。他方、女性の禁煙者では、10年未満の禁煙者群においても、非喫煙者群と比べて有意に網膜静脈径が大きかったが、10年以上の禁煙者群では有意な差は観察されなかった ( $p = 0.99$ )。男性では、喫煙習慣や禁煙年数と網膜静脈径に有意な関連は観察されなかった。**考察** (1) 日本人女性で網膜静脈径が喫煙習慣や禁煙年数と有意に関連することを示した本調査結果は、世界的な疫学研究であるロッテルダム・スタディやシンガポール・マレー・スタディでの結果と類似していた。一般に静脈径の拡大は、循環器疾患 (脳虚血)、炎症や血管内皮機能不全に関連すると言われている。喫煙は炎症を惹起するだけでなく、血管内皮機能不全の原因となることが知られている。本調査において炎症の代表的なマーカー (白血球数やC反応性蛋白) の影響を考慮に入れても喫煙の網膜静脈径への関連が示されたことは、炎症を介さない血管に対する喫煙影響の可能性を示唆している。(2) 一般に女性と比較して男性では血管の加齢現象がより早く始まることが知られている。今回の調査で喫煙による影響が男性で観察されなかったことについては、男性では加齢性の血管変化 (血管壁硬化など) がより進んでいるために調査時 (平均年齢73.8歳) に喫煙影響が検出できなかったのかもしれない。(3) また、日本人女性で10年以上の禁煙により網膜静脈径が非喫煙

者と同程度になるという本調査結果は、十分な期間の禁煙により喫煙が網膜静脈径に与えた影響が改善する可能性を示唆している。そして、禁煙を開始して10年経過すると心筋梗塞や脳梗塞による死亡リスクが低下するという既報とも合致する。

#### その他の雑誌発表論文

◆ 鎌石和男：原爆被爆者白内障。日本白内障学会誌 2013; 25:75-9.

◆ 大石和佳、藤原佐枝子、茶山一彰：原爆被爆者の長期追跡コホートにおけるウイルス性肝炎研究。佐田通夫ほか編。コホート研究からみたウイルス性肝炎の解明。東京：メディカルレビュー社；2013, pp 86-95. (「免疫学的調査」および「がんの特別調査」にも関連。)

#### 特別臨床調査 学会発表

❖ 立川佳美、山田美智子、大石和佳、藤原佐枝子、中西修平。体脂肪分布の糖尿病発症への影響。第56回日本糖尿病学会年次学術集会、2013年5月16-18日。熊本

❖ 藤原佐枝子。骨粗鬆症のコホート研究。第86回日本整形外科学会学術総会、2013年5月23-26日。広島

❖ 今泉美彩、古川恭治。広島・長崎原爆被爆者の甲状腺疾患。第54回原子爆弾後障害研究会、2013年6月2日。広島

❖ 高橋郁乃。動脈硬化および微小循環障害の関連。第13回臨床血圧脈波研究会、2013年6月8日。大阪 (「成人健康調査」にも関連。)

❖ 楠本三郎、河野浩章、小出優史、池田聡司、武野正義、江口正倫、米倉 剛、赤星正純、前村浩二。高度房室ブロックおよび洞不全症候群によるペースメーカ植込が可能となった右脚ブロック例の臨床経過について。第114回日本循環器学会九州地方会、2013年6月29日。福岡

❖ Shore RE、山田美智子、飛田あゆみ、鎌石和男。日本人原爆被爆者における白内障および中枢神経系 (CNS) の影響。第59回放射線影響学会、2013年9月15-19日。米国ルイジアナ州ニューオーリンズ (「がんの特別調査」にも関連。)

❖ Shore RE、中島栄二、飛田あゆみ、鎌石和男。原爆被爆者における白内障リスクと比較調査。第5回 MELODI (学際的欧州低線量イニシアティブ) 国際ワークショップ、2013年10月7-10日。ベルギー、ブリュッセル (「成人健康調査」にも関連。)

❖ 大石和佳、植田慶子、立川佳美、中島栄二、山田美智子、高畑弥奈子、高橋郁乃、柘植雅貴、茶山一彰。非アル

コール性脂肪性肝疾患の肝線維化における生活習慣とインスリン抵抗性の影響。第17回日本肝臓学会大会、2013年10月9-12日。東京

❖ 山田美智子。日本人女性における加齢に伴う認知機能の変化：放射線影響研究所成人健康調査。第5回アジア太平洋閉経学会、2013年10月18-20日。東京

❖ 皆本 敦。細隙灯顕微鏡による水晶体混濁の評価と放射線被曝の関連について。第67回日本臨床眼科学会、2013年10月31日。横浜

❖ 大石和佳、植田慶子、立川佳美、中島栄二、山田美智子、高橋郁乃、柘植雅貴、茶山一彰。非アルコール性脂肪性肝疾患の有病率と進展における生活習慣、血清アディポネクチンおよび放射線の影響。第64回米国肝臓学会議、2013年11月1-5日。米国ワシントンD.C. (「成人健康調査」にも関連。)

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

**RP 1-12 原爆被爆者のがん手術試料保管システム構築に関する研究**

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

**目的** 本調査の目的は、広島・長崎の主要病院の病理医と協力して原爆被爆者のがん手術試料保管システムを構築することである。

**背景と意義** がんリスク、線量反応曲線の形状、被爆時年齢や到達年齢または被爆後経過時間の影響における部位別の差に関する機序を明らかにするために、病理学調査や将来的には分子生物学的調査になり得る発がん機序の調査を実施している。これらの調査は将来的に、原爆被爆者や放射線障害に苦しむ人たちの健康管理の改善に貢献すると考えられる。

**研究方法** 広島と長崎の主要病院が共同研究機関であり、これらの機関は LSS 対象者から得られた外科手術試料を本 RP で定めた共通の手順に従って保管する。保存試料の研究利用に関する指針も本 RP で規定した。

**進捗状況** 各病院と放影研の間で手順に関する作業実施計画書の作成を準備中である。

**結果と結論** まだ得られていない。

**RP 5-89 広島・長崎における病理学的調査、改訂研究計画**

小笹晃太郎 (疫)、米原修治、藤原 恵、早田みどり (長疫)、児玉和紀 (主)

**目的** 本研究計画書は放影研における病理学調査を実施するために改定された基盤研究計画書である。地元の病院および大学病院の病理医が部位別がん罹患率調査に関与している。

**背景と意義** 放影研の剖検プログラムおよび外科組織標本プログラム (ABCC TR 4-61 および放影研 RP 3-75) が終了し、本研究計画書はそれらに取って代わるものである。

**研究方法** 病理試料の提供を受けるため外部医療機関の病理医の協力を求める取り組みを集中的に行っている。放影研での剖検プログラムの終了後、1989 年から広島および長崎の地元病院で剖検が実施された対象者のスライド標本を収集している。

**進捗状況** 一連の部位別調査を実施した。放影研で保存されているホルマリン固定パラフィン包埋組織の一覧表を作成している。これらの試料は約 7,000 件の剖検または外科手術から得られた。今年長崎で 2 件の剖検例を収集した。

**結果と結論** 病理試料を収集し保存する基本的方法を確立した。

**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)、古川恭治 (統)、関根一郎、山下俊一、柴田義貞、児玉和紀 (主)

**目的** 原爆被爆者における多重原発がん (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、真の MPC 診断を同定することが本研究計画の目的である。

**背景と意義** 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科原爆後障害医療研究施設が同様の病理組織学的方法により最近実施した解析では、特に若年被爆について MPC 罹患率と爆心地からの距離の間に強い関連性が観察された。本研究は LSS 集団において実施しているため、実際の放射線量推定値をリスク評価に適用できる。

**研究方法** サイトケラチン 7 (CK7) および CK20 (細胞骨格蛋白質)、甲状腺転写因子 1 および前立腺特異抗原 (組織特異的マーカー)、肺サーファクタント PE-10、および卵巣がんマーカー CA125 に関する免疫組織化学的検索に基づき、種々の部位について転移性腫瘍から MPC 症例を識別する。研究責任者が病理学的検討を行い、細胞型または原発組織を特定することにより第二原発がんから転移症例を識別する。

**進捗状況** 1958-2003 年の期間に長崎の LSS 集団 (38,107 人) において、合計 6,305 人の原発がん症例が観察された。二つ以上のがんが診断された 648 人において 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、595 例が MPC 症例として同定されたが、41 例 (7%) は MPC 症例ではなかった。別の 4 症例の病理標本は免疫組織化学的染色には不適切であり、8 症例の標本は収集不能であった。

**結果と結論** まだ得られていない。

研究計画書 1-14、1-13、1-11 および 2-12、5-10、  
5-02、B49-10、B34-03 および B35-04、P1-11  
細胞生物学調査

RP 1-14 コンディショナル・トランスジェニックマウスを用いた放射線関連甲状腺発がんにおける *EML4-ALK* 融合遺伝子の生物学的役割に関する研究

濱谷清裕 (放)、伊藤玲子 (放)、多賀正尊 (放)、丹羽保晴 (放)、Kim Y-M (統)、林 雄三、江口英孝、楠 洋一郎 (放)

甲状腺乳頭癌では、我々が初めて見いだした再配列型未分化リンパ腫キナーゼ (*ALK*) 遺伝子 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4 [*EML4*]-*ALK* 融合遺伝子) は、原爆放射線被曝と強く関連し、また *RET*、neurotropic tyrosine kinase receptor 1 (*NTRK1*)、*BRAF* および *RAS* 遺伝子変異とは基本的には排他的に生じるようである。興味深いことに、*EML4-ALK* 融合遺伝子を持つ肺腺癌症例がこの遺伝子を持たない肺腺癌症例とは有意に異なる組織学的特徴を示すように、この融合遺伝子陽性の甲状腺乳頭癌は高頻度で特徴的な充実/索状構造を有しており、*EML4-ALK* 融合遺伝子は、我々の腫瘍学研究に関するがん組織の組織病理学的特徴に関連する構造的変化において重要な役割を果たしていることが示唆される。従って、我々は *EML4-ALK* 融合遺伝子は甲状腺乳頭癌を引き起こす上で重要な役割を果たし、かつその融合遺伝子は放射線の結果により生じるという仮説を立てる。この融合遺伝子の機能は病理学的結果の観点から、*RET/PTC* 再配列とは異なるかもしれない。*EML4-ALK* 融合遺伝子を持つコンディショナル・トランスジェニックマウスを用いて次の観点からこの仮説を検証する。一つはこの融合遺伝子を持つトランスジェニックマウスから甲状腺乳頭癌が生成することを証明する。2番目はこれらのトランスジェニックマウスでの腫瘍形成における放射線の影響、すなわち潜伏期間の短縮および腫瘍の悪性度の亢進あるいはそのいずれかを実証することである。

RP 1-13 原爆被爆者に発生した肺がんの分子的特徴の解析

多賀正尊 (放)、濱谷清裕 (放)、伊藤玲子 (放)、丹羽保晴 (放)、Grant EJ (疫)、小笹晃太郎 (疫)、片山博昭 (情)、三角宗近 (統)、須井 哉、Harris CC、安井 弥、楠 洋一郎 (放)

**目的** 本研究の目的は、原爆被爆者の肺がんの分子腫瘍学的特徴を明らかにすることである。

**背景と意義** 放射線被曝が肺がんの発生にどのように関連しているのかについての分子機序は明らかになっていない。過去の試行調査 (RP-B37-04) の結果を基に我々は、放射線被曝が、喫煙と併せて、肺発がんに関連する遺伝的および/またはエピジェネティックな変化のプロファイルに影響を与えるという仮説を立てた。

**研究方法** 1) 広島の地元病理医ネットワークによって収集される LSS 手術由来の肺がん組織標本 (RP-B35-04) と、2) 放影研で保存されている LSS 剖検由来の肺がん組織標本を使用する。1) および 2) の生物学的試料を用いて、肺発がんに関連する遺伝的およびエピジェネティックな変化を、放射線量と喫煙歴を含む病理・疫学的因子と関連付けて解析する。例えば、*p53*、*p16*、*RASSF1A* 遺伝子のヘテロ接合性消失 (LOH)、*p53*、*EGFR*、*K-ras* 遺伝子の変異、そして、*p16*、*RASSF1A* 遺伝子のメチル化と LINE1 および Alu レトロトランスポゾンのメチル化 (ゲノム DNA 全体のメチル化の度合いを示すマーカーの一つ) を調べる。更に、散发性の肺腺癌で報告されてきている特定の遺伝子再配列 (例えば、*ALK* 遺伝子再配列) を LSS 肺腺癌標本で調べる。

**進捗状況** これまでに、LSS 手術由来の非小細胞肺癌組織標本から、20 例の放射線被曝した標本 (線量 >0) と 18 例の被曝していない標本 (線量 = 0) を集めた。我々は、統計学的に有意ではないが、被曝していない非小細胞肺癌症例に比べて、被曝した非小細胞肺癌症例の *p53* 変異頻度は示唆的に高く、*RASSF1A* のメチル化レベルは示唆的に低いことを見いだした。肺腺癌症例では遺伝子再配列も解析した。*RET* 遺伝子再配列と *ALK* 遺伝子再配列は、日本人集団における肺腺癌症例の約 1% と 5% でそれぞれ観察されているが、これまで調べた症例の中では、*RET* 遺伝子再配列は見つからなかったものの、2 症例の肺腺癌で *ALK* 遺伝子再配列が検出された。放影研に保存されている剖検由来の肺がん症例から組織切片を作成することも最近開始された。LSS の非小細胞肺癌症例における遺伝的およびエピジェネティックな変化の解析は、2018 年までに終了する予定である。

**結果と結論** LSS の肺腺癌症例においても *ALK* 遺伝子再配列と *RET* 遺伝子再配列の解析は可能であり、これらの解析は 2014 年までに終了する予定である。

### 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

### RP 2-12 低線量放射線を照射した動物モデルを用いた循環器疾患の研究 (RP 1-11 の補遺)

高橋規郎、丹羽保晴 (放)、村上秀子 (放)、大石和佳 (臨)、三角宗近 (統)、楠 洋一郎 (放)、稲葉俊哉、長町安希子、小久保年章、小木曾洋一、田中イグナシヤ、田中 聡

**目的** 本研究の目的は、4 Gy 以下の線量における放射線被曝と循環器疾患 (CD) との関連を評価することである。病理学的解析と血液測定データのデータは、放射線被曝と CD の進展に関する機序についての知見をもたらすかもしれない。

**背景と意義** LSS と AHS の疫学的、臨床的観察に基づき、我々は放射線被曝が CD のリスクを高めると仮定する。この仮説を検証するために、適度な放射線を照射した易脳卒中発症性高血圧自然発症 (SHRSP) ラットおよび SHR ラットを用いた動物実験を行っている。放射線と CD に関する動物実験から取得可能なデータのほとんどは、これまで 2 Gy 以上の線量が用いられていた。本研究により放射線関連 CD の機序に関する知見も得ることができる。

**研究方法** SHRSP を用いた研究では、5 週齢のオスラットに 0.25、0.5、0.75 および 1 Gy のガンマ線照射を行い、0 Gy のコントロールも用いる。並行して行われた予備実験では、1、2、4 Gy が使用された。SHRSP の研究は次の二つの方法で行う。1) ラットが脳卒中様症状を呈する時期が早まるか否か。2) ラットのもう一つのセットでは、病理学的解析および血液中バイオマーカー測定用の新鮮試料を得るために、照射後 8 週目でラットから血液を採取し、解剖を行う。SHR ラット (高血圧症は呈するが脳卒中にはならない) の研究では、照射後 25 週目まで毎週血圧を測定する。その時点で、麻酔下で、病理学的解析および血液中バイオマーカー測定用の新鮮試料を採取する。

**進捗状況** 予備実験の結果、1-4 Gy 照射したラットでは、対照ラットに比べて寿命の短縮が認められた。脳、心臓、腎臓のような臓器の血管周囲部の変化の重篤度は照射ラットにおいて、非照射ラットに比べ進行していた。より低線量の効果を検証するための研究を現在、0、0.25、0.5、0.75 および 1 Gy を照射した SHRSP ラット (各線量群は 10 匹から成る) を用いて行っている。脳卒中発症に関する予備的統計解析は終了し、バイオマーカーの測定および病理検索を実施中である。SHR ラットを用いた本格的実験を計画するために、4 匹の 4 Gy 照射ラットおよび 4 匹の非照射対照ラットによる予備実験を始めた。ベルギーのブリュッセルで開かれた 2013 MELODI ワークショップの招待講演でこの研究を発表し、好評を得た。

**結果と結論** 予備的統計解析では、照射 SHRSP の脳卒中様症状は対照群に比べ有意に早く観察されることが示された。予備的 SHR 研究では、4 Gy 照射したラットの収縮期血圧のレベルは対照群より高いことが示唆された。全研究の結論は 2015 年に得られる予定である。

### RP 5-10 原爆被爆者に発生した大腸がんの分子的特徴の解析

伊藤玲子 (放)、濱谷清裕 (放)、多賀正尊 (放)、今井一枝、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)

**目的** この研究の目的は、原爆被爆者に発生した大腸がんの分子腫瘍学的特徴を明らかにすることである。

**背景と意義** 放射線被曝は、結腸がん発症リスクの上昇に関与している。大腸がんでは、二つの主な発がん経路、染色体不安定性 (chromosomal instability, CIN) およびマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability, MSI) が知られている。そこで我々は、原爆被爆者における大腸がんの発がん経路と分子腫瘍学的特徴を解析する。33 症例での試行調査の結果に基づいた我々の仮説は、MSI 発がん経路は原爆被爆者の結腸がんで優先的に起こっているかもしれないということである。これは、MSI が高い (MSI-H) 5 症例は、他の 28 症例と比較して有意に高い放射線量を示したことに裏付けられている。MSI-H 症例は、遠位結腸あるいは直腸より近位結腸のがんで頻度が高いことから、結腸と直腸での放射線感受性の違いが、我々の仮説を強める説明になるかもしれない。しかし、MSI と CIN は必ずしも排他的ではなく、放射線被曝が CIN 陽性の結腸がんあるいは直腸がんなどのように関連しているかは、明らかになっていない。本研究は、原爆被爆者で結腸がんのリスク上昇は見られるが、直腸がんでは確認されないことのメカニズムの解明にも一翼を担うことになるだろう。

**研究方法** 材料は外科的に切除あるいは剖検により保存された大腸がんパラフィン包埋組織で、放影研内に保存されていた症例および試行調査 B34-03、B35-04 によって広島大学大学院分子病理学研究室より入手した症例である。マイクロダイセクションで採取した細胞から DNA を抽出して、MSI および CIN 状態と被曝放射線量を含む病理疫学的因子に関連する遺伝子異常について調べる。

**進捗状況** LSS 対象者の大腸がん症例 (試行調査 B38-04 で解析した 33 例を含む) 77 例について解析した。このうち、49 例は広島市民病院から収集され、28 例は放影研に保存されていた。MSI-H 症例は 14 例見つかったが、放射線被

曝との関連はなかった。加えて、*MLH1*の変異と放射線被曝との間にも関連は見られなかった。放影研に保存されていた症例（被曝からの経過が20年以下）と広島市民病院からの症例（経過が35年以上）という被曝から発症までの経過時間の違いにより、我々は症例（特に経過年数の長い症例）を更に追加して、放射線影響の可能性を調べる必要がある。現在行っているMSIに関する変化の解析が完了したら、CINに関する解析を開始する予定である。

**結果と結論** 2014年度中に、被曝MSI-H症例の特徴に関する論文原稿を提出する。

### 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）、多賀正尊（放）、伊藤玲子（放）、Cologne JB（統）、早田みどり（長疫）、今井一枝、中地 敬、楠 洋一郎（放）

**目的** 原爆被曝者における成人甲状腺乳頭癌発生の機序を明らかにするために、我々は甲状腺発がんの初期段階で生じる遺伝子変異の特徴を明らかにする。寿命調査対象者の保存がん組織試料を用いる。

**背景と意義** *RET* 遺伝子の再配列は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。散発性成人甲状腺乳頭癌症例では、*RET*再配列はおよそ5-10%の低頻度で生じる。一方、我々は*RET*再配列を有する甲状腺乳頭癌症例の相対頻度は放射線量の増加に伴って有意に増加するが、点突然変異、主として*BRAF*<sup>V600E</sup>を持つ甲状腺乳頭癌の頻度は線量に伴って有意に減少することを見いだした。

**研究方法** 寿命調査集団の保存甲状腺乳頭癌組織試料から抽出したDNAおよびRNAを用いて、*RET/PTC*および*ALK*再配列ならびに*BRAF*<sup>V600E</sup>点突然変異を含む種々の遺伝子変異を調べている。

**進捗状況** *RET/PTC*および*NTRK1*再配列を持つ甲状腺乳頭癌症例に加えて、我々はこれまでに被曝甲状腺乳頭癌10症例に*EML4-ALK*融合遺伝子を見いだした。この融合遺伝子は*RET*、*NTRK1*、*BRAF*あるいは*RAS*遺伝子変異のいずれとも基本的には排他的に起こっていた。既知の遺伝子変異を持たない被曝甲状腺乳頭癌における遺伝子変異を評価するために、既知の遺伝子変異を持たない15症例の甲状腺乳頭癌における*FGFR*あるいは*PDGFR*再配列を調べたが、これら15症例の甲状腺乳頭癌には*FGFR*と*PDGFR*

遺伝子の再配列は見られなかった。我々は、最近チェルノブイリ事故後の小児甲状腺腫瘍において報告された新しいタイプの再配列、すなわちアシルグリセロールキナーゼ(*AGK*)/*BRAF*およびtranscription factor ETS variant 6(*ETV6*)/*NTRK3*再配列についての解析を開始した。チェルノブイリ事故後の甲状腺乳頭癌の周囲の非がん組織におけるある遺伝子群のmRNAの発現レベルは、散発性の甲状腺乳頭癌のそれに較べて有意に異なることが報告された。我々は、これからの新しい甲状腺研究のために、ホルマリン固定-パラフィン包埋の保存甲状腺乳頭癌試料を用いてこれらの遺伝子のmRNA発現を解析するためのリアルタイムPCRの条件を確立した。

**結果と結論** *RET*、*NTRK1*および*ALK*再配列のような染色体再配列が放射線関連成人甲状腺発がんにおいて重要な役割を果たすようである。また、我々が調べた症例では、これらの再配列は発がんの初期分子事象として相互排他的に生じる。

### RP-B49-10 マウス甲状腺組織の初代培養上皮細胞への発現ベクターの導入法の確立

濱谷清裕（放）、丹羽保晴（放）、楠 洋一郎（放）

### RP-B34-03 広島LSSコホート対象者における新規発がん症例の組織試料の体系的収集に関する予備研究

### RP-B35-04 広島LSSコホート対象者におけるがん症例の保存組織試料の体系的収集に関する予備研究 (RP-B34-03の補遺)

楠 洋一郎（放）、中地 敬、児玉和紀（主）、片山博昭（情）、藤原佐枝子、谷山清巳、福原敏行、松浦博夫、林 雄三、藤原 恵、武島幸男、有廣光司、安井 弘

### RP-P1-11 血液細胞集団におけるエピジェネティック状態に及ぼす加齢の影響

丹羽保晴（放）、濱谷清裕（放）、多賀正尊（放）、伊藤玲子（放）、吉田健吾（放）、楠 洋一郎（放）

### 細胞生物学調査 発表論文

#### 雑誌発表論文

◆ 濱谷清裕：放射線関連固形癌と融合遺伝子。細胞 2013 (June); 45(6):6-9.

◆ Takahashi I, Ohishi W, Mettler FA Jr, Ozasa K, Jacob P, Bab N, Lipshultz SE, Stewart FA, Nabika T, Niwa Y, Takahashi N, Akahoshi M, Kodama K, Shore RE, the Inter-

national Radiation and Cardiovascular Disease Workshop  
Participants: A report from the 2013 International Workshop:  
Radiation and Cardiovascular Disease, Hiroshima, Japan. J  
Radiol Prot 2013 (December); 33(4)869–80. (「寿命調査」お  
よび「成人健康調査」にも関連。)

#### 細胞生物学調査 学会発表

- ❖ 伊藤玲子、濱谷清裕、矢野志保、篠原智子、高橋恵子、安井 弥、中地 敬、楠 洋一郎。原爆被爆者の大腸がんにおけるマイクロサテライト不安定症と MLH1 変化。第 54 回原子爆弾後障害研究会、2013 年 6 月 2 日。広島
- ❖ 伊藤玲子、濱谷清裕、矢野志保、篠原智子、高橋恵子、大上直秀、安井 弥、中地 敬、楠 洋一郎。原爆被爆者の大腸がんにおけるマイクロサテライト不安定性 (MSI) とそれに関わる遺伝子の変異。第 102 回日本病理学会総会、2013 年 6 月 6–8 日。札幌
- ❖ 濱谷清裕、高橋恵子、中地 敬、楠 洋一郎。初期分子事象に焦点を当てた原爆被爆者甲状腺乳頭癌の分子腫瘍学研究。第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 3–5 日。横浜
- ❖ 丹羽保晴、村上秀子、楠 洋一郎、大石和佳、三角宗近、長町安希子、稲葉俊哉、小木曾洋一、田中 聡、高橋規郎。動物モデルを使った放射線により誘発される心血管疾患の研究。第 5 回 MELODI (学際的欧州低線量イニシアティブ) 国際ワークショップ、2013 年 10 月 7–10 日。ベルギー、ブリュッセル
- ❖ 高橋規郎、村上秀子、大石和佳、三角宗近、楠 洋一郎、長町安希子、稲葉俊哉、小木曾洋一、田中 聡、丹羽保晴。モデル動物を用いた放射線に関する循環器疾患の研究；高血圧自然発症ラット (SHR) 導入についての予備的検証。日本放射線影響学会第 56 回大会、2013 年 10 月 18–20 日。青森

### 研究計画書 2-13、4-11、1-10、5-85 および 1-01 遺伝生化学調査

#### RP 2-13 次世代シーケンサーを用いた放射線のマウス成熟卵母細胞に及ぼす遺伝リスク評価

佐藤康成 (遺)、古川恭治 (統)、Cullings HM (統)、中村 典、西村まゆみ、島田義也、浅川順一 (遺)

**目的** 本研究では、4 Gy のガンマ線を照射されたマウス成熟卵母細胞における突然変異誘発率を全ゲノムシーケンスにより調べる。

**背景と意義** 遺伝学部でこれまで使用してきた技術に比べ、全ゲノムシーケンスではゲノムに関するより詳細な情報が得られる。今回、4 Gy の放射線を照射された成熟卵母細胞に由来するマウスとその親について次世代シーケンサーを用いた全ゲノムシーケンスを実施する。これまでの調査では検出されなかった小さな欠失および挿入の変異頻度とスペクトラムを明らかにする。また、この方法を用いたヒト研究の実行可能性についても評価する。

**研究方法** 対照となる F<sub>1</sub> マウスを入手後、同じ雌親 C57BL/6 に放射線照射し、その直後に同じ非照射雄親マウス C3H と交配した。雌親の照射前・後に生まれた F<sub>1</sub> マウスおよびその親のゲノム DNA について、次世代シーケンサーを用いて全ゲノムシーケンスを行った。

**進捗状況** マウス試料 8 個の全ゲノムシーケンスを完了し、配列に関する生データを入手した。

**結果と結論** まだ得られていない。

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

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

**目的** 本研究の目的は、被爆者の子どものゲノムにおいて欠失型・増幅型突然変異が親の原爆放射線被曝によって誘発されているかどうかを調べることである。

**背景と意義** 原爆放射線の遺伝的影響 (継世代影響) は、自然発生突然変異および放射線誘発突然変異の頻度が低いので、いまだ十分に解明されていない。我々は、再現性・解像度・精度・効率を向上させることにより信頼性の高い突然変異のスクリーニング法として比較ゲノムハイブリダイゼーション (CGH) 法を確立した。我々が改良した CGH 法では、小さな欠失 (3–5 kb) から大きな欠失 (約 10 Mb) まで高い精度で検出することが可能である。放射線により誘発される突然変異は主に DNA の 2 本鎖切断に起因する遺伝子欠失であるため、高密度マイクロアレイを用いた

CGH 調査を実施中である。

**研究方法** 両親のどちらかが被爆者である 184 家族の親と 320 人の子ども（父親が被爆者である家族と母親が被爆者である家族から 160 人ずつ）の合計 688 個の DNA 試料について、140 万個のプローブを配置した高密度マイクロアレイを用いて解析している。

**進捗状況** 日本人 50 人について多型を示すコピー数変異 (CNV) のデータベースを構築した。我々は CGH 調査の対象を、母-父-子から成る 169 組のトリオおよび子ども 132 人から入手した DNA 試料合計 639 個に拡大した。125 組のトリオについて CGH データの遺伝的解析を完了した。約 30 件の突然変異候補を同定し、約 20 件について分子レベルで検証を行った。

**結果と結論** まだ得られていない。

### 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の評価：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)、島田義也、Cullings HM (統)、中村 典

**目的** 本研究の目的は、ヒト男性の放射線被曝に関する動物モデルとして、オスマウスの精原細胞に 4 Gy の  $\gamma$  線を照射した後の突然変異誘発率を推定し、誘発された突然変異を分子レベルで明らかにすることである。

**背景と意義** この施行調査によって、今後の遺伝調査を計画するために必要な重要な情報が得られる。動物モデルで使用された線量よりもかなり低い線量に被曝した広島・長崎の原爆被爆者の子どもの DNA を放影研が調べる実行可能性 (例：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、またどちらかが等しく重要であるか否か) を判断するために、本調査の結果の解釈は重要となる。

**研究方法** 4 Gy の  $\gamma$  線を照射したオスマウス精原細胞に由来する F<sub>1</sub> マウス 100 匹と非照射オスに由来する対照群 F<sub>1</sub> マウス 100 匹の DNA サンプルについて、高密度アレイ CGH 実験を行い突然変異誘発率を推定した。

**進捗状況** 合計 22 個の突然変異のうち、10 個が照射群で (6 匹のマウスに 6 個の欠失、4 匹のマウスに 4 個の増幅)、12 個が非照射の対照群で (7 匹のマウスに 7 個の欠失、3 匹のマウスに 5 個の増幅、すなわち 1 匹のマウスが 3 個の増幅を発生) 検出された。SNP 解析による親の由来の決定および結合配列決定など、ほとんどの突然変異について分子レベルで明らかにした。

**結果と結論** 放射線被曝により誘発された大きな欠失型突然変異の頻度は、現在推定されているよりもかなり低いかもしれないことが本調査の結果により示唆された。

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

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

佐藤康成 (遺)、高橋規郎、大石和佳 (臨)、片山博昭 (情)、飛田あゆみ (長臨)

**目的** 本調査の目的は、現在および将来の遺伝調査のための生物試料として対象家族 (両親と子ども) から B 細胞形質転換によりリンパ芽球細胞株を樹立するとともに、未処理の細胞を保存すること、および対象家族から同意書を取

表. 同意書を得て細胞株を樹立した子どもの総数

父親の線量 (Gy)	母親の線量 (Gy)							計
	>2.00 <sup>a</sup>	1.50-1.99	1.00-1.49	0.50-0.99	0.01-0.49	0 または「無し」 <sup>c</sup>	不明	
>2.00	2 (2 <sup>b</sup> )	3		1	4 (2)	66 (19)	1	78 (23)
1.50-1.99					3	44 (14)	2	49 (14)
1.00-1.49		1	7	5	17 (6)	96 (28)	3	129 (34)
0.50-0.99		2 (1)	1	13 (4)	8	132 (34)	4	160 (39)
0.01-0.49	4	2	2	11	41 (10)	114 (41)	5 (2)	179 (53)
0 または「無し」 <sup>c</sup>	27 (5)	44 (8)	117 (29)	292 (69)	137 (43)	655 (110)	51	1,323 (264)
不明 <sup>d</sup>	2			7 (2)	4 (1)	39 (1)		52 (4)
計	35 (7)	52 (9)	127 (29)	329 (75)	214 (62)	1,147 (247)	66 (2)	1,970 (431)

<sup>a</sup> 表中の線量は小数点第 2 位で丸めたものである。

<sup>b</sup> カッコ内の数字は血液試料を再収集した子どもの数を示す。

<sup>c</sup> 「無し」とは市内にいなかった、もしくは爆心地から 10,000 m 以上離れたところにいた被爆者の配偶者を示し、寿命調査集団には含まれていない。

<sup>d</sup> 爆心地からの距離は分かっているが、遮蔽状況が不明の人を示す。

得することである。

**背景と意義** 908 家族（親と子どもから成る「トリオ」、1,500 人の子どもを含む）から血液細胞を収集しリンパ芽球細胞株を樹立した。更に、F<sub>1</sub> 臨床追跡調査が 2010 年 11 月に開始されたので、将来新たに開発される技術を用いての解析に有用となる未処理の細胞数を増やすために、当該調査の参加者から血液試料の再収集を開始した。

**研究方法** 一定分量のリンパ球を収集血液より分離して Epstein-Barr ウイルスで形質転換し細胞株を樹立した。残りのリンパ球と多核細胞は未培養状態で凍結保存した。新たに開始した F<sub>1</sub> 臨床調査では、更に未培養のリンパ球と多核細胞を凍結保存する予定である。

**進捗状況** 本年は 130 人から新たに血液試料を収集した。

**結果と結論** 本プロジェクト中に 4,374 人から同意書を得て細胞株を樹立した。同意書入手し細胞株を樹立した子どもは合計 1,970 人であり、前頁に親の線量との関連を要約する（表）。新たな F<sub>1</sub> 臨床調査では 431 個の試料を再収集した。再収集した血液試料数を表のカッコ内にまとめて示す。

#### 遺伝生化学調査 学会発表

❖ 佐藤康成。放射線がマウス成熟卵母細胞に及ぼす遺伝学的影響の全ゲノムシーケンスによる解析。新学術領域「ゲノム支援」2013 年度拡大班会議、2013 年 8 月 28-29 日。神戸

❖ 小平美江子、三浦昭子、今中正明、辻 隆弘、中本芳子、西村まゆみ、島田義也、浅川順一。自然突然変異と放射線誘発突然変異は識別できるか？日本放射線影響学会第 56 回大会、2013 年 10 月 18-20 日。青森

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

#### 細胞遺伝学調査

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

濱崎幹也（遺）、野田朝男（遺）、中村 典、Hsu W-L、児玉喜明（遺）

**目的** 本調査の目的は、胎児期の放射線照射に誘発されたマウスの甲状腺細胞の染色体異常が持続するかどうかを調べ、胎児期の放射線照射により生じた染色体異常の組織特異的な特徴について理解を深めることである。

**背景と意義** 胎児のがんリスクを理解する上で胎児期の放射線被曝の生物学的影響を調べることは非常に重要である。胎児期放射線被曝後の染色体異常頻度は組織の種類によって異なるかもしれないことを以前に報告した。具体的には、ラットの乳腺上皮細胞では高い状態が続いたが、リンパ系細胞では低かった。組織依存性の機序を理解するために、胎児期に放射線照射したマウスの甲状腺細胞を調べることを提案する。本調査から得られた結果は、胎内で被曝した原爆被曝者のがんリスクを解明する一助となるかもしれない。

**研究方法** 胎児期放射線照射後の染色体異常頻度は組織ごとに異なるかもしれないという仮説を検証するために、1) 胎児期に放射線照射したマウス、2) 妊娠中に放射線照射した母マウス、3) 放射線照射をしていないマウス、の三つのグループについて、マウスの甲状腺細胞の転座頻度を調べる。甲状腺上皮細胞を初代培養し作成した染色体標本スライドを用いて転座頻度を測定し、1 番染色体（緑）と 3 番染色体（赤）を標識する蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）法により評価する。解析には各グループそれぞれ 500 以上の分裂中期細胞が必要である。

**進捗状況** FISH 法により、三つのグループでそれぞれ 1,000 以上の分裂中期細胞を解析することができた。最新のデータによると、胎児期照射したマウスの 1,155 個の分裂中期細胞で 30 個の転座、照射した母マウスの 1,149 個の細胞で 39 個の転座が見られたが、非照射のマウスでは染色体異常は見られなかった（1,007 個の細胞中 0）。

**結果と結論** マウス甲状腺細胞の胎児期照射後に誘発された染色体損傷は、乳腺上皮細胞の損傷と同様に残存するようである。これらの結果は、乳腺細胞や甲状腺細胞のような非血液細胞と血液細胞とでは放射線により誘発される染色体異常頻度が異なるかもしれないことを示唆している。

### 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、野田朝男 (遺)、Cullings HM (統)、小笹晃太郎 (疫)、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)

**目的** XPA 遺伝子の不活性型対立遺伝子を有する保因者に皮膚がんが発症する相対リスクを評価する。

**背景と意義** 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非常に低いが、保因者 (ヘテロ接合体) はまれではない。しかし、ヘテロ接合体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 遺伝子の一つの対立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引き起こすことが知られている不活性型対立遺伝子であり、突然変異ヘテロ接合体は日本の人口の約 1% に認められ、これは日本人に特有である。これらの条件は、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。

**研究方法** 約 1,000 例の非黒色腫皮膚がん試料および対照として追加の 500 例の染色体スライド標本をスクリーニングし、ポリメラーゼ連鎖反応-制限酵素断片長多型 (PCR-RFLP) 法を用いて XPA ヘテロ接合体の頻度を推定する。

**進捗状況** 追加の 380 例の非黒色腫皮膚がん試料から抽出した DNA をスクリーニングした。その中から 5 例の追加の XPA ヘテロ接合体が見つかった。

**結果と結論** これまでに、682 例の染色体スライド標本から 5 例の XPA ヘテロ接合体が見つかり、857 例の非黒色腫皮膚がん試料から 12 例の XPA ヘテロ接合体が見つかった。

### RP 1-08 低線量被曝の遺伝的影響測定モデルマウスの作製

野田朝男 (遺)、日高征幸 (遺)、関原和正 (遺)、平井裕子 (遺)、児玉喜明 (遺)、Cullings HM (統)、中村 典

**目的** 本研究の目的は、低線量放射線の遺伝リスク (突然変異リスク) の推定を可能にする新たな動物モデル系を作製することである。放射線に被曝した人と被曝した親を持つ子どもの集団において、種々の組織における体細胞突然変異とゲノム不安定性のリスクについても検証する。

**背景と意義** 低線量放射線による遺伝リスクを評価することは難しいので、低線量被曝で生殖細胞と種々の体細胞に発生する放射線誘発の変異を検出し変異頻度を測定することを目的に、*in vivo* モデルマウスを新たに作製する計画である。この遺伝子改変マウスでは、その組織内で自然発生

または放射線誘発の変異細胞が生きたまま蛍光を発する。これは、何百万匹もの F<sub>1</sub> マウスを解析しなければならなかった旧来の遺伝学において新生面を開いた。体細胞組織に関しては、放射線発がんの対象臓器について突然変異リスクの評価を、組織の構造を破壊することなく原位置で検証できる。

**研究方法** マウス胚性幹 (ES) 細胞のノックイン技術を用いて組換えマウスを作製する。マウス系を 2 種類作製するつもりである。一つは遺伝子の復帰変異にかかわる系 (第一世代のノックインマウス系)、すなわち重複の 3' 末端に GFP 遺伝子を持つと同時に HPRT 遺伝子の部分重複を有するマウス (HPRT<sup>dup</sup>GFP マウス) である。この場合、重複からの復帰変異により HPRT-GFP 融合蛋白質が生成されるので、変異細胞が蛍光を発する。もう一つは遺伝子の正突然変異系 (第二世代のノックインマウス系) である。この系では、がん遺伝子を活性化させる突然変異またはがん抑制遺伝子を不活性化させる突然変異により細胞が GFP 陽性になる。第二世代のノックインマウス系の場合、放射線誘発の突然変異は直接的に腫瘍を発生させる。ras または p53 遺伝子を用いて上記マウス系を作製するつもりである。

**進捗状況** 我々は、HPRT<sup>dup</sup>GFP マウス、すなわち第一世代のノックインマウスの作製に成功した。このマウスでは、切除した組織を蛍光顕微鏡下で観察することにより、体内で自然に発生した、または放射線に誘発された突然変異細胞 (復帰変異体) を明瞭に検出することが可能である。我々は、精巣を含む種々の臓器への放射線影響を評価するため放射線照射実験を行った。雄親を放射線照射した F<sub>1</sub> マウス集団も構築した。胎生期および新生児期の放射線照射に関する調査も計画している。第二世代のノックインマウス系について、p53-GFP ノックインマウスを作製するための戦略を幾つか企画した。本年度は、日高、関原の 2 名の研究員が本プロジェクトに加わった。

**結果と結論** 精巣のほかに肝臓、膵臓、脾臓、および小腸など、種々の組織を構成する細胞に対する放射線の突然変異誘発効果を評価した。現在、論文を作成中である。

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

平井裕子 (遺)、中村 典、Cologne JB (統)、馬淵清彦、Land CE

**目的** 本調査の目的は、原爆被爆者集団で早発性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。

**背景と意義** 乳がんは原爆被爆者で最も放射線との関連が強い腫瘍の一つである。更に、そのリスクは20歳以下で被爆した人で特に高く、35歳より前に乳がんを発症した（早発性乳がん）。我々は、高いリスクは乳がん感受性遺伝子突然変異のヘテロ接合体の遺伝によるもので、放射線被曝によって残りの野生型対立遺伝子の機能が失われたのではないかという仮説を立てた。

**研究方法** 早発性乳がんに関与が示唆されている特異的な一塩基多型（SNP）の可能性を調べる。

**進捗状況** 最初の調査で明確に定義できるような結果を得ることができなかったため、45症例についてTP53コドン72の多型を再度調べた。

**結果と結論** まだ得られていない。

### 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）、楠 洋一郎（放）、清水由紀子、Cullings HM（統）、三角宗近（統）、中村 典

**目的** 本調査の目的は、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 法を用いて成人健康調査 (AHS) 集団における原爆被爆者の血液リンパ球に放射線が誘発した染色体異常（主に転座）を定量的に調べることである。

**背景と意義** 電離放射線に被曝した後の細胞遺伝学的調査は、最も信頼性が高い生物学的線量推定法であると考えられている。血液リンパ球は、放射線に被曝した人が生まれながらに体内に有している線量計と考えることができる。物理線量の再構築の場合、個人線量を推定するために被曝位置や遮蔽状況の正確な情報が必要であり、そのような情報は非常に重要ではあるが、利用可能でない場合が多く、思い出しバイアスの影響を受ける。一方、染色体による検査は思い出しバイアスの影響を受けないので、これも利点である。

**研究方法** 2色 FISH 法を用いて1番、2番および4番染色体の転座を検出してきた。通常の作業として、一つの試料につき500個の分裂中期の染色体を FISH 染色して調べた。物理的個人線量に関する知識がない状態で染色体の検査が行われるようすべての血液試料をコード化した。

**進捗状況** 2013年度は47人の被爆者（広島が42人および長崎が5人）の血液試料を調べた。現在までに、広島の人1,142人、長崎の681人の被爆者について FISH 法で調べた。

**結果と結論** 現在の FISH データに基づく線量反応では、ギムザ染色法を用いた以前の調査の時に観察されたのと同様に個々の転座頻度が広範囲に点在していた。しかし、同一人物で（ギムザ法と FISH 法の）二つのデータを比較すると相互によく一致した。

### 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、児玉喜明（遺）  
**目的** 放射線に誘発された修復不能な DNA 二本鎖切断 (DSB) は、非アポトーシス性の非分裂静止細胞に永久的に留まるといふ仮説を立てた。そのような修復不能な DSB を *in vitro* と *in vivo* で検出する感度の高い方法を見つけ、適切的な線量推定を可能にするために原爆被爆者の保存組織にこの方法を適用する。

**背景と意義** 細胞が *in vitro* 照射を受けると、修復不能な DSB は細胞核内に DNA 修復蛋白質およびストレスシグナル蛋白質から成る大きなフォーカスを形成することが判明し、恐らくそれは照射後何年にもわたり残存する。ずっと以前に放射線に被曝した組織内でそのようなフォーカスを明確に検出できれば（神経細胞や脾臓細胞など非常に寿命の長い非分裂細胞の場合には、このフォーカスは永久に残ると推測される）、放射線量を推定し、被曝組織における放射線の後影響の原因機序を解明する上で有益である。

**研究方法** (1) 修復フォーカスの特定の成分を生化学的に特定し、(2) 修復不能な DSB を有する細胞に特異的に発現する遺伝子について発現アレイにより検定し、(3) 修復不能な DSB と明らかに反応するモノクローナル抗体の単離を行った。

**進捗状況** 電離放射線被曝後に長い時間が経過しても（1年まで）、静止期状態を維持した正常なヒト線維芽細胞において、修復不能な DSB フォーカスを線量依存的に検出することができた。また、放射線照射したマウス組織でもこのような損傷を検出した。顕微鏡による観察および化学抑制剤による処理の結果、この損傷が核膜構造に影響を及ぼし、修復不能な DSB フォーカスを有する細胞の細胞核を変形させることが示唆された。ヒト・テロメラーゼを強制的に発現させるとこの影響は緩和され、損傷によって誘発される老化から細胞を守った。発現遺伝子の全ゲノム・スクリーニングおよび包括的な蛋白質スクリーニングの結果、細胞中に特異的と思われる候補遺伝子（蛋白質）が幾つか見つかった。このような蛋白質に対しマウスのモノクローナル抗体を発生させる実験を行った。

**結果と結論** 我々の調査結果から、核膜が DSB（特に、正

常な修復が困難である損傷)の修復に関与していることが示唆された。本件に関して論文を提出した。今後、修復不能な DSB に明らかに局在する遺伝子(蛋白質)を同定するための包括的スクリーニングを行う必要がある。

### 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)

**目的** ヒト末梢血 T 細胞集団における放射線被曝後のゲノム損傷領域を網羅的に解析する。

**背景と意義** 電離放射線はゲノムに様々な大規模構造変化を誘発するが、それらのゲノム変化の中には細胞の形質転換をもたらす可能性のあるものもある。しかしながら、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。本研究で用いる方法は放射線発がんの原因となる体細胞突然変異が生じるメカニズムを探る新しい手段を提供する可能性がある。

**研究方法** 放射線被曝後のゲノムの構造的変化の解析は、試験管内 X 線照射後に試験管内でクローン増殖させたヒト末梢血 T 細胞集団について損傷を受けたゲノム領域を調べた。照射した T 細胞クローンそれぞれから抽出した DNA を、ヒトゲノムの全領域を網羅的に解析できる 244K ヒトゲノムアレイを用いた比較ゲノムハイブリダイゼーション (CGH) 法を用いて、非照射の末梢血単核細胞から抽出された対照 DNA と照らし合わせることでゲノム損傷領域を同定した。この CGH では、照射した T 細胞クローンそれぞれから抽出した DNA と非照射の末梢血単核細胞から抽出された対照 DNA は異なる蛍光色素で標識して用いた。また、G 分染法および多色蛍光染色体解析法を用いてゲノム欠失が認められた T 細胞コロニーについてゲノムの損傷領域を染色体レベルで確認した。

**進捗状況** 解析はすべて完了し、論文を作成している。

**結果と結論** 試験管内で 1 Gy の X 線照射を受けた末梢血単核細胞由来の T 細胞クローン 33 クローン中、11 クローン (33%) に 14 kb–130 Mb の欠失を含むゲノム構造変化が観察された。また、1 クローンに少なくとも 1 本の染色体上の増幅 (28 kb) が、別の 1 クローンにトリソミーが観察された。分子解析ならびに染色体解析の結果、照射クローンで観察された欠失の多くは介在型の単純欠失であったが、末端までの 130 Mb の欠失クローンの一つは、不均衡型の転座を伴っていた。一方、同様に解析した非照射の

14 クローンでは、1 クローンにトリソミーが見られたが、残りの 13 クローンには構造異常は観察されなかった。以上の結果から、X 線で正常ヒト血液細胞に生じたゲノム損傷の多くは、非相合同型結合により修復され、単純な介在型の遺伝子欠失を引き起こすことが示された。同様の測定系を用いて、放射線量および線量率効果や他の DNA 損傷誘発物の影響の評価が可能であろう。

### 細胞遺伝学調査 発表論文

#### 放影研報告書 (RR)

◆ Nakano M, Nishimura M, Hamasaki K, Mishima S, Yoshida M, Nakata A, Shimada Y, Noda A, Nakamura N, Kodama Y: Fetal irradiation of rats induces persistent translocations in mammary epithelial cells similar to the level after adult irradiation, but not in hemolymphoid cells. *Radiat Res* 2014 (February); 181(2):172–6. (RR 3-13) © 2014 by Radiation Research Society

胎児照射ラットの乳腺上皮細胞には血液リンパ系細胞には見られない成体照射ラットと同レベルの残存性転座が誘発される (中野美満子、西村まゆみ、濱崎幹也、三島秀治、吉田光明、中田章史、島田義也、野田朝男、中村 典、児玉喜明)

**【今回の調査で明らかになったこと】** 胎児照射したラットの染色体を調べたところ、乳腺上皮細胞では、母ラットと同様に放射線被曝のダメージとして染色体異常が残っていたが、リンパ球ではほとんど認められなかった。この結果は、胎児被曝における染色体異常の有無に明瞭な組織特異性があることを示している。

**【解説】** これまでのヒトとマウスの調査から、胎児被曝では血液リンパ球に染色体異常が残らないことが分かっている。放射線被曝に対するそのような低レベルの反応は、胎児は放射線感受性が高いという一般的な認識に反するものである。今回我々は、これらの結果が普遍的なものかどうかを調べるために、胎児期に照射したラットの乳腺細胞について染色体検査を行った。**調査の目的** 本研究では胎児期被曝により生じる染色体異常頻度の組織による違いを検証するために、これまでに報告してきた血液細胞に続き、新たにラットの乳腺上皮細胞における染色体異常頻度を調べた。また、一部のラットでは脾臓リンパ球の染色体検査を行い、血液細胞と上皮細胞の比較も行った。**調査の方法** 妊娠 17.5 日目のラットに 2 Gy の放射線を照射した。照射後、6 週、9 週、45 週目に母ラットおよび子ラットから乳腺組織を採取し、乳腺上皮細胞の培養を行い (4–10 日)、通常法により染色体標本作製した。転座の検出には 2 番染色体 (緑) と 4 番染色体 (赤) を染める FISH (蛍光 *in situ* ハイブリ

ダイゼーション)法を用い、各ラットについて800細胞を分析した。2日培養による脾臓リンパ球の染色体検査も同様に行った。**調査の結果**(1)2 Gy照射した胎児の乳腺上皮細胞における転座頻度は平均3.7% (n = 23)であった。これは、母ラットの乳腺上皮細胞で観察された転座頻度の平均2.9% (n = 5)とほぼ同じレベルであった。(2)脾臓リンパ球における転座頻度は、胎児照射ラットでは0.0–0.6% (平均0.4%, n = 13)であり、母ラットの平均3.5% (n = 3)と比べ明らかに低かった。(3)照射後の時間経過(6–45週)による転座頻度の変化は認められなかった。以上のように、今回の調査では、以前のリンパ球での調査結果とは大きく異なり、6–45週齢で調べた胎児照射ラットの乳腺細胞では、彼らの母ラットと同じく高頻度の染色体異常が観察された。一方、リンパ球では、以前のマウスおよびヒトの調査と同様に、母ラットでは高頻度の転座が見られたが、胎児照射ラットでは母ラットの約10分の1と転座頻度が低かった。これらの結果は、胎児被曝における染色体異常の有無に組織特異性があることを示唆している。もし、転座頻度を放射線の発がん効果の指標と考えると、ラットの胎児期照射で乳がんリスクは増加しないとの報告があることから、今回の結果は、胎児被曝は乳腺の幹細胞・前駆細胞に持続的な発がんダメージをもたらすが、発がんリスクの上昇には直接結びつかないことを示している。しかし、今のところその理由は明らかではなく、更なる研究が必要であろう。

#### 細胞遺伝学調査 学会発表

- ❖ 濱崎幹也、野田朝男、中村 典、児玉喜明。胎児被曝により生じる染色体異常頻度は組織間で同じではない。第59回放射線影響学会、2013年9月15–19日。米国ルイジアナ州ニューオーリンズ
- ❖ 野田朝男、三嶋秀治、平井裕子、濱崎幹也、三谷啓志、芳賀 慧、清野 透、中村 典、児玉喜明。ヒト早老症原因蛋白質である Progerin は、修復不能な DNA 損傷の量を増加させる効果を持つ。第44回環境変異原学会年会、2013年9月21–25日。米国カリフォルニア州モントレ
- ❖ 野田朝男、平井裕子。放射線で生じる修復不能な DSB の特徴付けの試み。日本放射線影響学会第56回大会、2013年10月18–20日。青森
- ❖ 濱崎幹也、野田朝男、中村 典、児玉喜明。胎児期に X 線照射したマウス甲状腺異常に生じる染色体異常の調査。第64回染色体学会、2013年11月8–10日。富山

#### 研究計画書 4-75 (基盤研究計画書)

#### 被爆者の子ども (F<sub>1</sub>) の調査

#### 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率およびがん罹患率調査

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

**目的** 本調査の目的は、親の放射線被曝が子どもの死亡率やがん罹患率に影響を与えるかどうかを究明することである。

**背景と意義** 遺伝学的仮説に従い、F<sub>1</sub>世代の突然変異率に対する放射線の影響が動物実験で報告されている。この集団は、電離放射線被曝によるヒトの成人期にかけての遺伝リスクを調べる機会を提供する世界でも非常に限られた集団の一つである。集団の医療用放射線への被曝が出産年齢に達する前や最中に増えるので、本調査の結果がもたらす公衆衛生上の意味は引き続き重要かつ時宜を得たものである。

**研究方法** F<sub>1</sub>死亡率調査集団は76,814人の対象者から成る。これらの対象者は、原爆時市内不在者から高線量被曝者まで、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。この集団の2008年の時点での平均年齢は52歳であり、集団の47%が55歳以上であった。

**進捗状況** がんおよびがん以外の疾患による最新の死亡率(2008年まで)の解析が完了した。論文原稿が完成し、現在、内部審査中である。

**結果と結論** 現在までのところ、がんおよびがん以外の疾患による死亡率またはがんの罹患率について、父親または母親の線量と関係した有意な増加は見られていない。

研究計画書 7-11、2-09、1-09、5-08 および 6-10、4-07、1-06、2-04、1-04、6-02、2-91 および 2-02、3-94、1-94、6-91 および 5-11、9-88、29-60、A5-12、A3-11、A5-10、A3-10、A12-08、A5-08  
がんの特別調査

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

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

**目的** 甲状腺の放射線発がんに関する将来の遺伝的およびメカニズム研究のため、成人健康調査 (AHS) 対象者における甲状腺腫瘍症例の甲状腺新鮮摘出標本を保存することを目的とする。

**背景と意義** 原爆被爆者では被曝線量の増加に伴い甲状腺がんの発症が増加している。しかし、甲状腺がんの放射線誘発機序はまだ十分に解明されているとは言えない。できるだけ多くの甲状腺がん標本を収集することにより、甲状腺がん発症機序については放射線発がん機序の解明に寄与することが可能となる。更に、甲状腺良性腫瘍でも有意な放射線量反応が観察されているので、発がんのメカニズムを解明するためには分子レベルでがんと良性腫瘍を比較することも重要である。これまで放影研では、研究計画書 RP 2-86 に基づいて被爆者および非被曝の対照群から新鮮甲状腺がん組織を収集し、凍結保存してきた。2000 年からは AHS 健診に甲状腺超音波検査を導入し、多くの甲状腺結節が発見されるようになった。被爆者の数が急速に減少しているため、AHS 対象者から良性悪性にかかわらず、できるだけ多くの甲状腺腫瘍標本を組織的に収集することが重要である。本 RP は上述の RP 2-86 の補遺であり、AHS 対象者から良性および悪性腫瘍の甲状腺新鮮組織を系統的に収集することを目的とする。

**研究方法** AHS 対象者で甲状腺手術が行われることが分かった場合、その対象者から事前に同意を得た上で病院を訪問し、新鮮摘出標本を入手する。標本を 1-2 個に分け、液体窒素で急速冷凍する。

**進捗状況** 試料収集を継続している。現時点で我々は計 30 の甲状腺腫瘍症例の新鮮試料を入手している (RP 2-86 に基づいて収集された試料を含む)。

**結果と結論** なし。本 RP は、将来の分子学的研究に備え、AHS 対象者で発見された甲状腺腫瘍症例の新鮮凍結標本を収集するためのものである。将来これらの標本を使用して行う研究については、別途研究計画書を作成する。

### RP 2-09 原爆被爆者における放射線治療後の二次がんリスクに関する研究

吉永信治、早田みどり (長疫)、赤羽恵一、土居主尚、森脇宏子 (疫)、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、笠置文善、小笹晃太郎 (疫)

**目的** 原爆放射線および後年の医用放射線被曝の複合影響について評価する。

**背景と意義** 複数の放射線源への被曝の影響に関する疫学的調査から得られた情報はほとんどない。本研究では、LSS 集団のうち、原爆放射線被曝後に放射線治療を受けた対象者から成るサブセットにおける二次がんリスクに焦点を当てる。

**研究方法** 放射線治療を受けたことが確認され、放射線治療による臓器または組織の放射線量を推定できる原爆被爆者 1,501 人を対象とする。原爆放射線量および原爆放射線の修飾影響について調整し、放射線治療において被曝した放射線量による二次がんリスクを算出する。

**進捗状況** 放射線医学総合研究所にて解析を実施中である。

**結果と結論** まだ得られていない。

### 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)、Cologne JB (統)、藤原佐枝子、植田慶子 (臨)、飛田あゆみ (長臨)、丹羽保晴 (放)、小笹晃太郎 (疫)、柘植雅貴、茶山一彰

**目的** 本研究は、慢性炎症およびインスリン抵抗性が放射線に関連した肝細胞癌 (HCC) のリスク増加に関与しているのかもしれないという仮説に基づく。本研究の目的は、炎症およびインスリン抵抗性の HCC リスクへの寄与について、放射線被曝、肝炎ウイルス感染、生活習慣関連因子、および肝線維化の程度を考慮に入れて調べることである。

**背景と意義** 本研究計画書 (RP) は RP 1-04 の補遺である。これまでの研究において、B 型肝炎ウイルス (HBV) と C 型肝炎ウイルス (HCV) の感染、肥満および飲酒が HCC の独立したリスク要因であることを明らかにした。HCV 感染と肥満度指数 (BMI) の増加との間に HCC リスクへの相乗効果があった。

**研究方法** RP 1-04 に基づくコホート内症例対照研究の対象者の HCC 診断前の保存血清を用いて、HCC への進展促進に寄与する重要な因子と考えられている慢性炎症およびインスリン抵抗性に関連した血中のサイトカインレベルを測定し、それらサイトカインの HCC リスクへの寄与について調べてきた。

**進捗状況** 対照における各マーカーの3分位の分布に基づき、HBVとHCV感染、生活習慣関連因子、放射線量などの交絡因子を調整後、炎症マーカーレベルとHCCリスクとの関連を評価した。HCCリスクと関連する血清炎症性マーカーについての論文が *International Journal of Cancer* に掲載された。

**結果と結論** IL-6レベルの上昇が、肝炎ウイルス感染、生活習慣関連因子、放射線被曝と独立して、HCCリスクの増加と関連していた。HCCリスクに関連してIL-6レベルと肥満の相互作用が有意であったが、IL-6レベルと放射線の相互作用は観察されなかった (*Int J Cancer* 2014; 134:154-63)。

#### 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、西坂 隆、中島正洋、古川恭治 (統)、早田みどり (長疫)、関根一郎、馬淵清彦、Preston DL、定金敦子 (疫)、小笹晃太郎 (疫)、児玉和紀 (主)

**目的** 本調査の目的は、現在使用されている WHO の分類基準に従って組織学的に検討された診断に基づき、放射線と乳がん罹患率との関係を明確にし、放射線に誘発された乳がんの免疫組織化学的な特徴を明らかにすることである。本調査では、1991年から2005年までに診断された症例を加えることにより前回の調査結果を更新し、より正確な放射線影響の推定値を提供する。

**背景と意義** 乳がんは、放射線と最も強い関連が見られる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。免疫組織化学的サブタイプと共に新しい分類システムに基づく組織検討を行うことにより放射線に誘発された乳がんの特徴付けを可能にする一助となるであろう。

**研究方法** 1950-2005年にがん登録などから収集され診断された乳がんと考えられる症例を病理医が組織学的に検討する (RP 5-08)。更に、組織学的に確認された乳がん症例の中で、適切なサンプルの免疫組織化学的染色を行い、エストロゲンおよびプロゲステロン受容体 (ER/PR) と Her2 の有無に従って乳がんの内因性サブタイプを決定する (RP 6-10)。

**進捗状況** 2013年12月10日現在、ほぼ確実な1,732例すべてについて2人の病理医が組織病理学的検討を完了した。組織学的に確認した乳がん症例の中で、適切な1,396例のうち90%について、免疫組織化学的染色を完了した。約700例については、内因性サブタイプの評価を行った。

**結果と結論** まだ得られていない。

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

米原修治、林 徳真吉、臺丸 裕、関根一郎、早田みどり (長疫)、Neta G、Brenner A、Berrington de Gonzalez A、馬淵清彦、Preston DL、小笹晃太郎 (疫)、児玉和紀 (主)

**目的** 本調査の目的は、組織学的に検討した診断に基づいて軟部および骨組織の腫瘍の罹患と放射線との関係を明らかにし、放射線に誘発された軟部組織・骨腫瘍の組織学的特徴を明らかにすることである。

**背景と意義** 軟部組織と骨の肉腫は高線量の治療用放射線と関連していることが知られている。LSSの腫瘍罹患率に関する最近の報告書では、広範囲に分類した「肉腫」で放射線との関連が示唆された。本調査は、組織学的に検討された軟部組織・骨腫瘍に対する放射線の影響に関して更に確定的な証拠を示すと思われる。

**研究方法** がん登録などから収集された軟部組織・骨腫瘍と思われる症例を病理医が組織学的に検討する。

**進捗状況** 協力病院から収集された130例の軟部組織と骨の悪性腫瘍が疑われる症例のうち、合計91例が組織学的な確定診断に至った。これらの症例は、4,381例の軟部組織・骨腫瘍が疑われる症例に関する情報シートの検討によって選択された165症例に基づく。米国国立がん研究所と共同でデータ解析を実施中である。

**結果と結論** まだ得られていない。

#### RP 1-06 原爆被爆者における子宮がんの研究、1950-2003年 (RP 8-85 の補遺)

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

**目的** 本調査の目的は、組織学的に検討した診断に基づく子宮がんの罹患と放射線との関係を明らかにし、放射線に関連する子宮頸がんと子宮体がんの組織学的特徴を明らかにすることである。

**背景と意義** 最近のがん罹患解析において、放射線と子宮体がんの間に関係があるかもしれないことが、特に若年被爆者について示唆されたが、放射線と子宮頸がんの間には関連は見られなかった。子宮頸がんおよび子宮体がん発症の放射線以外の原因因子としては、前者はヒト乳頭種ウイルス (HPV) 感染、後者はエストロゲンが挙げられる。

**研究方法** 本調査では子宮体がん为重点を置く。がん登録などから収集された子宮体がんと思われる症例を病理医が

組織学的に検討する。

**進捗状況** 子宮体がんが疑われる合計 1,592 例について症例情報シートの初回スクリーニングを完了し、381 症例を組織学的検討の対象とした。病理学的に検討するため、組織試料の収集を予定している。

**結果と結論** まだ得られていない。

#### 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

大石和佳（臨）、植田慶子（臨）、藤原佐枝子、Cullings HM（統）、林 奉権（放）、飛田あゆみ（長臨）、小笹晃太郎（疫）、田原榮一

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

**背景と意義** 胃がんの発生には、三つの因子、すなわち環境因子（食事、喫煙）、宿主因子（年齢、*H. pylori* 感染）と遺伝的要因が影響する。放射線リスク感受性について新たな洞察を得るために、胃がん発生における放射線被曝とこれらの危険因子との相互作用を検討する。

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

**進捗状況** 胃がんリスクにおける放射線と慢性萎縮性胃炎の共同効果に関する論文の草案は、現在最終段階の見直しを行っている。

**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より高く、腸型胃癌ではリスクはずっと低かった (*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1224-8)。LTA 252 遺伝子型は日本におけるびまん性非噴門部胃癌と関連しており、この遺伝子型は放射線量の影響修飾因子であった (*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、Cologne JB（統）、植田慶子

（臨）、飛田あゆみ（長臨）、小笹晃太郎（疫）、茶山一彰  
**目的** 本研究は、原爆被爆者において放射線被曝と肝細胞癌（HCC）リスクとの関連について肝炎ウイルス感染を考慮して調べることを目的とする。

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

**研究方法** 対象は、HCC 症例 224 人と、性、年齢、都市、血清保存の時期および方法を合致させ、放射線量に基づくカウンターマッチングを行って選択した対照 644 人である。

**進捗状況** 放射線と肝炎ウイルス感染などの中間リスク因子との共同効果の解析が、統計手法の開発と共に進行中である。

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

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

大石和佳（臨）、鍊石和男、Grant EJ（疫）、Cologne JB（統）、小笹晃太郎（疫）、Sharp GB、江口英孝、中地 敬、中島榮二（統）、和泉志津恵、Key TJ、Stevens RG、Berrington de Gonzalez A

**目的** 乳がんおよび子宮内膜がんの発症において、ホルモン状態、酸化ストレスおよび植物性エストロゲン消費を示す血清中の指標と放射線の共同効果の特徴付けることを目

的とする。

**背景と意義** 乳がんの既知のリスク因子が、どの程度まで直接的にあるいは間接的に放射線誘発がんに関与しているか不明である。放射線とその他の因子の共同効果を複合的な因果モデルを使用して評価することは、放射線による乳がんおよび子宮内膜がんの病因のメカニズムの解明に役立つかもしれない。

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

**進捗状況** 放射線被曝とフェリチンレベルに関連した乳がんリスクと、放射線量に関連したホルモンレベルについての論文が出版された。ホルモンレベルを影響修飾因子または媒介変数として扱った乳がんに対する放射線リスクの論文を準備中である。国際乳がんコンソーシアムによる使用のためデータを提供した。

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

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

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

小笹晃太郎 (疫)、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、児玉和紀 (主)

**目的** 本調査の目的は、組織学的に検討された診断に基づき放射線と皮膚がん罹患の関係を明らかにし、寿命調査 (LSS) 集団における放射線に誘発された皮膚がんの組織学的特徴を明らかにすることである。

**背景と意義** 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が報告されている。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。RP 2-02に基づく調査は RP 2-91の調査期間を10年間延長したものであり、後者は1950年から1987年までの基底細

胞癌の過剰 (n = 80) を示すものであった。

**研究方法** がん登録などから収集された皮膚腫瘍と思われる症例を病理医が組織学的に検討した。

**進捗状況** 合計336例の第一原発皮膚がん症例 (基底細胞癌123例、上皮内癌を含む扁平上皮癌178例、その他) が確認され、前回の1958年から1986年の調査に比べて新たに128症例が確認された。論文が国際的学術誌に投稿され、現在改訂中である。

**結果と結論** 線形線量反応を想定してERRを推定した。基底細胞癌のみに統計的に有意な正の線量反応が見られた。しかし、基底細胞癌データは線形モデルよりも閾値モデルの方によく適合し、閾線量は0.63 Gy (95% CI : 0.30, 0.90) と推定された。

#### 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

藤原 恵、難波紘二、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、坂田 律 (疫)、小笹晃太郎 (疫)、児玉和紀 (主)

**目的** 本調査の目的は、組織学的に検討された診断に基づいてリンパ球系悪性腫瘍の罹患と放射線との関係を明らかにし、放射線に誘発されたリンパ球系悪性腫瘍の組織学的特徴を明らかにすることである。

**背景と意義** リンパ球系悪性腫瘍に対する放射線の影響についての所見は議論的になってきた。標準化された現在の診断基準に基づく組織学的検討によって原爆被爆者のリンパ球系悪性腫瘍に関するデータを徹底的に解析する必要がある。

**研究方法** がん登録など種々の情報源に基づき収集されたリンパ球系悪性腫瘍と思われる症例を病理医が組織学的に検討する。

**進捗状況** 1950年から1995年までの合計476例の確実およびほぼ確実な悪性リンパ腫症例を解析対象とした。診断された症例の解析についての論文を起草中である。また、組織型による放射線リスクの解析を行っている。

**結果と結論** T細胞リンパ腫では、高線量に曝露した症例で、被曝時の平均年齢、疾患発症年齢がより若く、また潜伏期間 (被曝から疾患発症までの年数) がより短いように思われた。このような傾向は、B細胞リンパ腫では見られなかった。

#### 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

小笹晃太郎 (疫)、江川博弥、松尾 武、米原修治、中島栄

二(統)、早田みどり(長疫)、徳永正義、古川恭治(統)、馬淵清彦、Preston DL、児玉和紀(主)

**目的** 本調査の目的は、喫煙との相互作用の可能性に特に注目して肺がんのリスクおよび組織学的サブタイプにおける変動を定量化することである。

**背景と意義** 腫瘍登録に基づく罹患率・死亡率の最新の報告書で放射線に関連する肺がんリスクが見られた。一方で、放射線に関連するがんと喫煙に関連するがんに関与する種々の細胞型の特異性の比較や、喫煙と放射線被曝の交絡と同時効果など、幾つかの具体的な問題について取り組んでいる。

**研究方法** 1958年から1999年までにがん登録などから肺がんの可能性が認められた5,711症例のうち、2,368例の肺がんを複数の病理医から成るグループが組織学的に確認した。1965年から1991年の間にLSSおよびAHSで実施された一連の質問票調査から喫煙習慣に関するデータが収集された。

**進捗状況** 特定の組織型別に肺がんに対する喫煙と放射線の同時効果を調べた二つ目の論文を発表した(江川ら、*Radiat Res* 2012; 178(3):191-201)。

**結果と結論** 喫煙と放射線被曝のいずれによっても、肺がんの主な組織型すべてにおいてリスクが有意に増加した。喫煙と放射線被曝の主たる影響は組織型によって大きさに違いはあるが、喫煙と放射線被曝の相互作用には共通したパターンがあるように見える。喫煙者においては、喫煙について調整した放射線影響は、重度喫煙者に比べて中程度喫煙者の方が大きい傾向にあった。証明されてはいないが、これは重度の喫煙が放射線影響を上回る可能性があることを示唆している。

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

#### RP 5-11 「放影研寿命調査拡大集団における甲状腺腫瘍発生率の研究、1950-87年」の研究期間延長(2005年まで)とレビュー方法の変更について(RP 6-91の補遺)

小笹晃太郎(疫)、林雄三、津田暢夫、徳永正義、米原修治、伊東正博、関根一郎、Neta G、Brenner A、馬淵清彦、Preston DL、古川恭治(統)、今泉美彩(長臨)、児玉和紀(主)

**目的** 本調査の目的は、組織病理学的に検証した甲状腺腫瘍症例に基づき、悪性および良性の腫瘍について放射線の線量反応関係の形状、修飾因子別のリスクの変動、また様々な組織学的サブタイプの放射線被曝に対する相対的重

要性を明らかにすることである。

**背景と意義** 甲状腺がんは原爆被曝者および他の放射線被曝者において最も早く増加が見られた固形がんの一つである。本調査では、1958年から2005年までの期間について良性および悪性の甲状腺腫瘍の症例確認がされている。

**研究方法** がん登録などから収集された甲状腺腫瘍と思われる症例を病理医が組織学的に検討した。

**進捗状況** 1958-2005年までの期間について合計371例の甲状腺がんを病理医が組織学的に確認し、統計部と共同で論文を発表した(古川ら、*Int J Cancer* 2013; 132:1222-6)。生活習慣因子に関する情報を用いた詳細な解析を米国国立がん研究所と共同で行っている。

**結果と結論** 線形線量反応モデルがデータとよく適合した。甲状腺がんに対する1 Gyでの放射線被曝の過剰相対リスク(10歳時での急性被曝後の60歳時のリスク)は1.28(95%信頼区間:0.59-2.70)と推定された。リスクは被曝時年齢と共に急速に減少し、20歳時以降に被曝した人については、甲状腺がん罹患率の上昇はほとんど見られなかった。小児期または青年期に被曝した人では、寄与割合が到達年齢と共に減少したが、最近の追跡調査期間(1996-2005年)では高いままであった(16%、95% CI:6-24、加重甲状腺線量>0.005 Gyの人について)。

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

小笹晃太郎(疫)、関根一郎、早田みどり(長疫)、徳永正義、馬淵清彦、Cullings HM(統)、児玉和紀(主)

**目的** 本調査の目的は、LSS集団における特定のがんの罹患率に関して病理学的調査の指針を策定することである。指針では、統一性を保持するために基本的な研究デザインや方法および手順について明記する。これらの指針は、部位別がん罹患率調査について今後の研究計画作成を容易にするとともに研究の基本計画および実施に統一性を与えることを意図している。

**背景と意義** LSS集団調査において死亡診断書や腫瘍・組織登録に基づく診断の正確性に若干の不確実性が見つかっている。そのため、標準化された病理検討は価値がある。これらの指針は、部位別がん罹患率調査について今後の研究計画作成を容易にし、研究の基本計画および実施に統一性を与えることを意図している。

**研究方法** 部位別がん調査は、症例確認・病理学的検討・データ解析の三つの主要な部分から成っている。

**進捗状況** 肝がん(RP 5-90)、唾液腺がん(RP 1-91)、皮膚がん(RP 2-91および更新版RP 2-02)、卵巣がん(RP

2-92)、甲状腺腫瘍 (RP 6-91)、中枢神経系のがん (RP 4-92)、乳がん (RP 6-93 および更新版 RP 5-08、内因性サブタイプに関しては RP 6-10)、肺がん (RP 1-94)、リンパ球系悪性腫瘍 (RP 3-94)、子宮がん (RP 1-06)、軟部組織および骨腫瘍 (RP 4-07) について研究計画書が作成されている。その中で、肝がん (RP 5-90)、唾液腺がん (RP 1-91)、中枢神経系のがん (RP 4-92) および卵巣がん (RP 2-92) の研究は完了し、他の研究は実施中である。

**結果と結論** 組織学的検討を行う部位別がん罹患率調査のための基本的な方法を確立した。

### RP 29-60 白血病および関連疾患の探知調査

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

**目的** 本調査の目的は、広島・長崎の放射線に被曝した人々における白血病および関連血液疾患の罹患率とリスクを究明することである。主たる課題は、電離放射線の白血病誘発効果に関するものである。

**背景と意義** 原爆投下後5年の間に放射線に誘発された白血病の有意な過剰リスクが見られた。また最近のデータから、数は少ないが白血病の過剰症例が引き続き見られ、骨髄異形成症候群のリスクが増加している可能性が示唆されている。特に白血病については、1946年から1990年代初めまでABCCにより開始された白血病登録で調査され (TR 5-65)、症例が現代の白血病分類システムで再分類されてきた。そのため、白血病は他の悪性腫瘍よりも徹底的に調査されてきた。現在、白血病症例の確認は集団を基盤とする通常のがん登録により行っている。

**研究方法** 広島および長崎の白血病および関連する血液疾患の罹患症例を白血病登録および集団に基づくがん登録によって確認した。

**進捗状況** 統計部と共同で、1950-2001年の白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫の罹患率に関する論文を *Radiation Research* 誌に発表した。

**結果と結論** 慢性リンパ性白血病と成人T細胞白血病を除く白血病では非線形の線量反応関係が示され、この線量反応は被曝後の期間および被曝時年齢により大きく変動したが、この非線形性は急性骨髄性白血病のリスクによるところが大きい。一般的に、白血病の過剰リスクは到達年齢や被曝後経過時間と共に減少したが、放射線に関連する白血病 (特に急性骨髄性白血病) の過剰リスクが原爆後55年に達する追跡期間中を通して持続する証拠が見られた。以前の解析でも見られたように、男性において非ホジキンリ

ンパ腫に弱い線量反応関係が示唆されたが、女性ではこのような影響は見られなかった。ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫では放射線に関連した過剰リスクを示す証拠は見られなかった。

### RP-A5-12 食事および膀胱がんの関係に関する統合プロジェクトへの参加提案

Grant EJ (疫)、小笹晃太郎 (疫)、大石和佳 (臨)、飛田あゆみ (長臨)

**目的** 食事および膀胱がんの関係に関する統合プロジェクト (DBCPP) は、世界中で実施されてきた膀胱がん調査のデータを用いて食事と膀胱がんの関連性を調査するために計画された共同統合プロジェクトである。本プロジェクトの研究代表者は Maastricht 大学 (以前は Cambridge 大学) の Maurice Zeegers 博士である。

**背景と意義** 膀胱がんは、診断から死亡に至るまでの治療費が最も高い悪性腫瘍であり、患者1人当たり96,000-187,000米ドルの経費がかかる。世界中で毎年400,000人の新しい患者が発生し、すべてのがんの中で7番目に多いがんである。多くの腫瘍と同様、膀胱がんの発生も食事に影響されると考えられる。更に、膀胱は排泄に関連した臓器なので、膀胱がんにおける食事の役割はより顕著である可能性がある。以前の調査は、全膀胱がんの30%が食事の改善で防げた可能性があるとして示唆している。しかし、いずれの食品あるいは栄養素が膀胱がんに関与しているか、またこの疾患を予防するためにどのような食事の改善を提案すべきかは依然として不明である。食事に関するアドバイスによる膀胱がん予防への努力は、罹患率や死亡率そして医療費の大幅な削減に直接つながり得る。例えば米国で膀胱がんの発生頻度が30%少なくなれば、年間の合計医療費が12億米ドル削減できる。

**研究方法** 数多くの異なる研究からデータを集めた。ライフスタイルに関するデータには、喫煙、アルコール摂取、学歴、および食物摂取頻度が含まれている。第一段階として、データを調整し、その後、統合解析を行う。

**進捗状況** 2011年の時点でDBCPPは、米国・ベルギー・オランダ・スウェーデン・イタリア・ドイツ・フランス・英国・ハンガリー・ルーマニア・スロバキア・スペイン・シンガポール・中国から18の調査を募り、30,000人以上の対照者と10,000人の膀胱がん症例が含まれている。放影研のデータは2012年10月にZeegers博士に送られた。現在は整合化が行われている。

**結果と結論** まだプロジェクトの初期段階なので得られていない。

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

Grant EJ（疫）、小笹晃太郎（疫）、大石和佳（臨）、飛田あゆみ（長臨）、Shore RE（理）

**目的** 本プロジェクトは、放影研とアジア人コホート研究コンソーシアム（ACC）との共同研究への道を開いたRP-A3-10を踏まえたものである。本RPでは、共有データを拡大（がんの種類と生活習慣データの追加）する。新規プロジェクトとして、BMIと死亡率に関するもう一つの調査、BMIとがん罹患率に関する調査、および食習慣に関する調査がある。

**背景と意義** ACCでは、がんを含む種々の疾患エンドポイントについて追跡中の健康なアジア人100万人以上から成る新規コホートにおいて、環境曝露と疾患の原因との関連性について理解することを目指す。中国、インド、日本、韓国、マレーシア、シンガポール、台湾およびバングラデシュの研究者が関与する。

**研究方法** フレッドハッチンソンがん研究センター（米国ワシントン州シアトル）がこの統合コホート調査のデータ調整役を務める。種々の曝露についてリスク推定値を導き出すため、解析にはコホートデータに関する統合データ解析法を用いる。

**進捗状況** 本RPは2011年に承認された。本RPを裏付ける追加データを当該プロジェクト用のデータ調整システムにアップロードし、その他のデータと調整した。肉の摂取と死亡率に関する論文を発表した。

**結果と結論** 生態学的解析と個体解析の両方を実施した。生態学的データは、米国に比べアジアの国々では赤身の肉の摂取量が低いことを示した。（個別の記録を用いる）統合データ解析では、八つの前向きコホートから選ばれた約30万人において肉の総摂取量はどの死因のリスクとも関連していなかった。肉の摂取量が経済状態の高さを示す代理変数となっていることが当該結果を交絡させるかもしれないという懸念がある。

### 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）、Grant EJ（疫）、大石和佳（臨）、Cullings HM（統）

**目的** 本調査の目的は、個々の因果経路に起因するリスク

量の推定と放射線リスクの有効な推定を可能にするコホート内症例対照研究データに対する媒介を評価する回帰法を拡大することである（特に、放射線リスクの媒介）。

**背景と意義** 原因として放射線が影響している疾患のリスク因子による放射線リスクの媒介（例：放射線→B型肝炎ウイルス感染感受性→肝細胞癌、放射線→炎症→心疾患）については、原爆被爆者調査において調査中である。放影研の肝がん調査（RP 1-04）、胃がん調査（RP 2-04）、乳がん調査（RP 6-02）で用いられているコホート内症例対照研究のデザインや、がんと免疫ゲノムの研究（RP 4-04）で用いられている症例コホート研究のデザインに、複雑な原因機序を評価する回帰モデルを直ちに応用することはできない。

**研究方法** 因果モデルをコホート内症例対照データに当てはめる種々の方法を評価するため、統計理論やコンピュータ・シミュレーションおよび実際のデータを用いる比較解析を併用している。肝炎ウイルスと肝疾患に関するAHS追跡調査（RP 9-92）から得られたコホートデータとコンピュータ・シミュレーションによって手法を評価している。

**進捗状況** 乳がんに関するコホート内症例対照研究において血清性ホルモンと放射線の同時効果をパス解析により記述する論文が完成した。当該論文のため、媒介について推測できるようにパス解析の結果について新たな並べ替え検定を実施した。AHSにおける肝がん追跡データの解析を実施中である。

**結果と結論** 乳がん症例の特定の血清性ホルモンと成長因子、また肝がん症例のB型肝炎ウイルスについては、媒介の理論的要件は満たされているが、どちらの調査においても実際の媒介を示す証拠はこれまで見られていない。

リスクの大きさには自然な変動や差異があるので、強いリスク因子である潜在的媒介因子が、かなり有意な線量反応を示しているにもかかわらず、放射線リスクを大いに媒介している証拠とはならないかもしれない。がんリスク全体における媒介リスク因子の放射線以外の原因と放射線との比較について更に調査する必要がある。

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

Grant EJ（疫）、小笹晃太郎（疫）、陶山昭彦、大石和佳（臨）、飛田あゆみ（長臨）、Shore RE（理）

**目的** 本研究により、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枠組みを構築する。

ACCは、アジア人100万人以上の共同コホートにおける生活習慣、がん罹患率および死亡率データを用いた多施設共同プロジェクトである。また、本RPにより放影研とACCの初の共同プロジェクト「喫煙・飲酒・肥満度とまれながんのリスク」を開始した。

**背景と意義** まれな腫瘍（すなわち、大部分のヒトの集団において年齢で調整した罹患率が10万人に1.0人未満である腫瘍）の原因に関する現在の知識は、喫煙など高い頻度で曝露すると思われる有力な発がん物質に関する調査でも十分な症例数を集めることが困難なため、限られている。アジア人集団における生活習慣および疾患の原因に関する上記の課題やその他の課題に取り組むため、中国、インド、日本、韓国、マレーシア、シンガポール、台湾などの国々の研究者がそれぞれのコホートを統合し、100万人以上の規模の統合解析コホートを設定した。

**研究方法** 本プロジェクトでは、参加コホートにおける調査対象となる曝露、共変量、および疾患転帰に関するデータを統合する必要がある。フレッドハッチンソンがん研究センター（米国ワシントン州シアトル）がデータの調整センターを務める。放影研が提供するデータは、被曝遮蔽カーマ線量100 mGy未満の対象者および生活習慣調査に少なくとも1回は参加した対象者に限定する。放影研は約53,000人のデータを提供する。解析ではコホートデータの統合解析法を用いる。

**進捗状況** 放影研研究員は会議および週1回の電話会議に参加し、論文作成にも携わった。データ調整が完了し、幾つかの論文を発表した。本RPはACCから依頼された更なる研究課題に関する基礎を提供するものであり、共同研究の範囲拡大のために別のRPを作成した。

**結果と結論** 最近投稿された論文では（PLOS-Medicine）、21のコホートを用いて100万人を超えるアジア人を対象とした統合解析において喫煙の負荷に焦点を当てた。これらのコホートはアジアの全人口の71%を占める。45歳以上の男性では、心血管疾患の11.4%、がんの30.5%および呼吸器疾患の19.8%が喫煙に起因するとの結論に至った。これらのリスクを適用し、当該解析の対象となった七つの国と地域において2004年の45歳以上の成人における約160万人の死亡は喫煙に起因すると推定される。

#### RP-A12-08 放射線に関連した甲状腺がんの第2回共同解析

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

**目的** 本研究では、放射線に関連した甲状腺がんに関する

理解を深め、更に若年期および成人期の放射線被曝に関連した甲状腺がんリスクに関し未解決の問題について調査する。

**背景と意義** 電離放射線と甲状腺腫瘍との因果関係については既に証明されている。甲状腺がんとの関連性については原爆被曝者において1963年に初めて同定された（Socolowら、*N Engl J Med* 1963）。しかし線量反応曲線の勾配、線量分割照射、被曝時年齢、被曝後経過時間、および宿主感受性と組織学的細胞型など、放射線リスクに関する幾つかの重要な問題について得られたデータは少ない。外部放射線被曝後の甲状腺がん発症リスクについて初めて実施された統合解析（Ron E et al., *Radiat Res* 1995; 141:259-77）は、七つの主要な疫学的調査に基づくものであった。大幅に増えたデータに基づいて新たな統合解析を実施することにより、放射線関連の甲状腺がんおよびその修飾因子に関する既知の知見に更に多くの情報が加えられることになる。

**研究方法** 放射線被曝と甲状腺がんリスクに関する16件の調査に基づく最新の拡大統合解析を実施する。ポアソン回帰解析を実施するため、データを到達年齢、被曝時年齢、暦年、調査対象集団、線量、およびその他の変数別にクロス分類した。

**進捗状況** 小児がんに対する放射線治療後の甲状腺がん発生に関する論文を*Radiation Research*誌に発表した。原爆被曝者およびその他の放射線被曝集団を含めた解析を実施中である。

**結果と結論** 小児がんに対する放射線治療後に発生した甲状腺がんに関する解析により、以下の結果が得られた。放射線量による相対リスクは約10 Gyまではほぼ線形に増加し、その後横ばい状態となった。10 Gyで当てはめた相対リスクは13.7（95%信頼区間：8.0-24.0）であった。放射線量による過剰相対リスクは被曝時年齢の減少に伴い増加したが（ $p < 0.01$ ）、到達年齢あるいは被曝後経過時間に伴う変化は見られず、被曝後25年以上が経過しても高い数値のままであった。

#### 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、清水由紀子、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）

**目的** 本調査の目的は、広島と長崎の食道がんと胃がんの罹患率における集団に基づく経時的傾向を組織病理学的、解剖学的部位別に究明すること、食道がんと胃がんに対す

る放射線影響を組織病理学的、解剖学的部位別に評価すること、そしてLSSにおける食道がんと胃がんに対して公衆衛生上最も影響の大きい修正可能なリスク因子を見つけることである。

**背景と意義** この数十年間、食道がんの罹患率は変動しているが、多くの国で胃がんの罹患率は一般に減少している。以前行われた調査では、このような傾向は恐らく特定のがんのサブカテゴリーのパターンを反映していることが示唆された。アジアの集団における経時的パターンが分かれば、食道がんと胃がんの病因について重要な見識が得られるであろう。食道がんおよび胃がんのリスクが放射線によって有意に増加していることがLSSデータによって示されている (Preston ら, *Radiat Res* 2007)。しかし、解剖学的位置や組織学的な細胞の種類別の関連については特に検討されていない。他の気道・消化器の悪性腫瘍と同様に食道がんと胃がんには共通のリスク因子が幾つかある (喫煙・飲酒・果物と野菜の低摂取量・胃食道逆流症・肥満)。しかし、日本を含むアジアの集団において、これらの修正可能な生活習慣因子が原因である食道がんと胃がんの割合は明確ではない。リスク因子の分布の差によって人口寄与リスク (PAR) に差が生じる可能性があり、その結果としてこれらの因子による公衆衛生上の影響にも差が生じるかもしれない。

**研究方法** 経時的傾向の解析では、広島・長崎の集団に基づく腫瘍登録データを使用した。放射線影響とリスク因子の解析では、LSS コホートデータを使い、性、組織病理と位置、被曝時年齢、到達年齢および被曝後経過時間について解析した。リスク因子の解析では、主要な予測因子は喫煙、飲酒、肥満度指数 (BMI)、食習慣であった。食習慣データの解析では、以前の調査で食道がんや胃がんのリスクを下げるが示された果物と野菜の摂取を重視した。幾つかの修正可能なリスク因子について考え得る公衆衛生上の影響を評価するために、年齢や性など修正不可能なリスク因子を調整しつつ、修正可能なリスク因子について部分的な PAR の決定を可能にする方法を用いて、喫煙、飲酒、BMI および食習慣の PAR を推定する。

**進捗状況** 二つの論文作成が完了し、現在内部審査中である。

**結果と結論** 集団に基づく調査では、食道がんは男性で増加したが女性では安定していた。胃がんは男女ともに減少したが、腸型胃癌が減少したことが主な要因である。胃がんの早期診断は死亡診断書のみの割合の減少と並行して増加した (この傾向は男性で顕著)。これは女性の方がスクリーニング検査を受ける割合が低いことを示唆しているか

もしれない。LSS に基づく放射線調査では、食道がんの場合、解剖学的に下位の部位で最も高い線量反応が見られた (HR = 2.5)。胃がんの場合、びまん性胃癌の線量反応が最も強かった (HR = 1.9)。喫煙が最も重要な修正可能なリスク因子であることが示された。食道がんと胃がんの罹患率の経時的傾向の特性を検討した。これらのがんの特定のサブタイプについて高い放射線リスクが見られた。この結果は、禁煙し、過度の飲酒および辛い/塩辛い食品の過度の摂取を控え、鶏肉、豆腐および果物の摂取を増やすことが集団リスクの減少に有効であることを示している。

## がんの特別調査 発表論文

### 放影研報告書 (RR)

◆ Ohishi W, Cologne JB, Fujiwara S, Suzuki G, Hayashi T, Niwa Y, Akahoshi M, Ueda K, Tsuge M, Chayama K: Serum interleukin-6 associated with hepatocellular carcinoma risk: A nested case-control study. *Int J Cancer* 2014 (January); 134(1):154-63. (RR 14-12) © 2013 UICC

**肝細胞癌リスクに関連する血清中の interleukin-6: コホート内症例対照研究** (大石和佳, Cologne JB, 藤原佐枝子, 鈴木 元, 林 奉権, 丹羽保晴, 赤星正純, 植田慶子, 柘植雅貴, 茶山一彰)

**【抄録】** 炎症性マーカーは、結腸がん、肺がん、乳がん、肝がんなど様々ながんリスクの増加に関連しているが、その証拠には一貫性がない。我々は原爆被曝者の長期追跡コホートにおいてコホート内症例対照研究を行った。研究対象は、224 の肝細胞癌 (HCC) 症例と、その症例に性、年齢、都市、血清保存の時期と方法を一致させ、放射線量に基づくカウンターマッチング法によって選択した 644 の対照例である。測定に十分な血液量を有する HCC 診断前 6 年以内の 188 症例と 605 対照例の保存血清を用いて、C 反応性蛋白質 (CRP) と interleukin (IL)-6 を測定した。肝炎ウイルス感染、飲酒量、喫煙習慣、肥満度指数 (BMI)、放射線量を調整した解析では、CRP レベルの低値群に対する高値群の HCC の相対リスク (95%信頼区間 [CI]) は、1.94 (0.72-5.51) であった ( $p = 0.20$ )。IL-6 レベルの低値群に対する高値群の HCC の相対リスク (95% CI) は、5.12 (1.54-20.1) であった ( $p = 0.007$ )。BMI > 25.0 kg/m<sup>2</sup> の人では、log IL-6 の 1 標準偏差 (1-SD) 増加に対する HCC の相対リスク (95% CI) が 3.09 (1.78-5.81) であり ( $p = 0.015$ )、BMI が 5 分位の間 (21.3-22.9 kg/m<sup>2</sup>) の人に比べ IL-6 レベルと HCC リスクのより強い関連が認められた。これらの結果は、より高い血清中の IL-6 レベルが、肝炎ウイルス感染、生活習慣関連因子、放射線被曝と独立して

HCC リスクの増加に関連することを示唆している。その関連は、特に肥満の人で顕著であった。

#### その他の雑誌発表論文

- ◆ Chen Y et al. (RERF: Grant EJ, Ozasa K, Ohishi W): Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium. *BMJ* 2013 (October); 347:f5446.
- ◆ Lee JE, et al. (RERF: Grant EJ, Ozasa K, Ohishi W): Meat intake and cause-specific mortality: A pooled analysis of Asian prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2013 (October); 98(4):1032–41.
- ◆ Lin Y et al. (RERF: Grant E, Ozasa K, Ohishi W): Association of body mass index and risk of death from pancreas cancer in Asians: findings from the Asia Cohort Consortium. *Eur J Cancer Prevent* 2013 (May); 22(3):244–50.
- ◆ 大石和佳、藤原佐枝子、茶山一彰：原爆被爆者の長期追跡コホートにおけるウイルス性肝炎研究。佐田通夫ほか編。コホート研究からみたウイルス性肝炎の解明。東京：メディカルレビュー社；2013, pp 86–95。（「免疫学的調査」および「特別臨床調査」にも関連。）

#### 印刷中の論文

※ Sugiyama H, Misumi M, Kishikawa M, Iseki M, Yonehara S, Hayashi T, Soda M, Tokuoka S, Shimizu Y, Sakata R, Grant EJ, Kasagi F, Mabuchi K, Suyama A, Ozasa K: Skin cancer incidence among atomic bomb survivors from 1958 to 1996. *Radiat Res*.

#### がんの特別調査 学会発表

- ❖ 大石和佳、Cologne JB、植田慶子、林 奉権、丹羽保晴、藤原佐枝子、柘植雅貴、茶山一彰。IL-6 レベルの上昇は肝細胞癌リスクの増加と関連する。第 49 回日本肝臓学会総会、2013 年 6 月 6–7 日。東京
- ❖ Shore RE、山田美智子、飛田あゆみ、鍊石和男。日本人原爆被爆者における白内障および中枢神経系（CNS）の影響。第 59 回放射線影響学会、2013 年 9 月 15–19 日。米国ルイジアナ州ニューオーリンズ（「特別臨床調査」にも関連。）

### 研究計画書 18-61

#### 腫瘍登録および組織登録、広島・長崎

#### RP 18-61 広島と長崎における腫瘍・組織登録調査

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

**目的** 本調査の目的は、広島と長崎の被爆者におけるすべての種類の新生物の罹患およびリスクを究明することである。

**背景と意義** 集団に基づく腫瘍登録が広島では 1957 年から、長崎では 1958 年から運営されている。組織登録システムは広島では 1973 年に、長崎では 1974 年に確立された。ABCC-放影研は、症例の収集およびこれらのデータベースの維持管理を支援してきた。罹患率調査、がんの特別調査および症例対照調査などに関する情報と資料は疫学部より入手できる。

**研究方法** 腫瘍の診断に関する情報は、病院やその他の医療機関からの届出、放影研職員の医療機関訪問による採録、および死亡診断書によって収集される。腫瘍の病理診断に関する情報および資料は組織登録のために病院や地元の病理学研究室から収集される。毎年疫学部は、登録実施主体の許可を得て放影研の調査対象者の情報を登録から取り出す。

**進捗状況** 届け出および死亡診断書による症例収集は広島・長崎両県で 2011 年までほぼ完了している。医療機関での採録は広島市では 2011 年、長崎県では 2012 年まで完了した。組織診断および試料は広島県では 2011 年まで、長崎県では 2010 年まで収集しているところである。疫学部は、登録情報と放影研調査対象者をリンクするが、これは時間と労力を要する作業であり、現在は 2009 年までの作業を実施中である。

**結果と結論** 広島・長崎両県で 2009 年と 2010 年の罹患データに関する年次報告書が出版された。両県での登録が以前の報告書よりも出版を 1 年早めることにつながった。2007 年までのがん罹患情報は、LSS、胎内被爆者および F<sub>1</sub> のデータベースと照合され、要約された。LSS について放射線に関連する固形がん罹患の ERR と EAR について報告する新たなプロジェクトが開始され、解析のためにデータが共同著者に渡された。

#### 腫瘍登録および組織登録 発表論文

##### 雑誌発表論文

- ◆ 杉山裕美：地域がん登録における収集方法の違いによる

完全性と収集情報の精度への影響。JACR Monograph 2013 (December); No.19:116-20.

#### 腫瘍登録および組織登録 学会発表

- ❖ 杉山裕美。地域がん登録における収集方法の違いによる完全性と収集情報の精度への影響。地域がん登録全国協議会第22回学術集会、2013年6月13-14日。秋田
- ❖ 山田豊信、吉田匡良、稲田幸弘、葉山さゆり、永吉明子、山口智子、早田みどり。長崎県のがん医療の実態とがん登録推進事業。地域がん登録全国協議会第22回学術集会、2013年6月13-14日。秋田

研究計画書 3-04、1-92、10-86、18-59、A5-11、A4-10

#### 原爆線量調査

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

平井裕子 (遺)、中村 典、児玉喜明 (遺)、Cullings HM (統)、飛田あゆみ (長臨)、朝長万左男、飯島洋一、三根真理子

**目的** 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。

**背景と意義** 長崎の工場内で被爆した人々の線量推定は、近くにあった機械による部分的な遮蔽の可能性があるため困難である。物理学的推定線量を確認または調整するために生物学的推定線量を使うことができる。長崎の被爆者、特に可能な場合は工場労働者から提供された歯エナメル質を電子スピン共鳴 (ESR) 法により測定し、放射線量を推定する。同じ提供者の染色体異常頻度を測定し、これらの結果に基づいて、工場労働者のDS02推定線量の妥当性を評価する。

**研究方法** 歯エナメル質を用いてESR法により吸収ガンマ線量 ( $^{60}\text{Co}$  ガンマ線等価線量) を測定する。同じ被爆者の血液リンパ球の染色体異常頻度を測定し、両者の結果を比較する。

**進捗状況** 今年度は2本の大白歯のESR線量を測定した。

**結果と結論** 歯の収集はあまり進んでいない。これまでに31本の歯を用いてESR法で線量を推定した。測定した歯試料の数が限られているので、DS02線量の偏りの可能性について結論を出すことはできなかった。しかしながら、同じ被爆者のESR推定線量と細胞遺伝学的推定線量の間には良好な関係が認められた。従って、これらの結果から、歯データよりもはるかに豊富な細胞遺伝学的データを使ってDS02個人線量に関連する不確実性を更によく理解することができるかもしれない。

#### 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、児玉喜明 (遺)、和田卓郎、Cullings HM (統)、大石和佳 (臨)、Wieser A

**目的** 本調査の目的は、電子スピン共鳴 (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。

**背景と意義** この研究計画では ESR 法を用いて、ガンマ線被曝により歯エナメル質に生じた  $\text{CO}_2$  ラジカルを測定する（池谷ら、*Jpn J Appl Phys* 1984; 23:L697）。この目的のために我々は RP 10-86 に基づいて歯を収集した。ESR 信号の強さはガンマ線量と比例関係にあるので、この技術により被曝者のガンマ線量を推定することができる。ESR 法による推定線量は細胞遺伝学的な推定線量とよく一致し、両者を組み合わせることで物理学的推定線量（DS02）を評価するための良い比較基準が得られるという点で、ESR 法は優れた方法であることが分かった。

**研究方法** 歯エナメル質を用いて ESR 法により吸収ガンマ線量（ $^{60}\text{Co}$  ガンマ線等価線量）を測定する。同じ被曝者の血液リンパ球の染色体異常頻度を測定し、これらの結果を比較する。

**進捗状況** 今年度は、9 本の大白歯の ESR 線量を測定した。これまでに、220 人の広島 AHS 対象者から提供された合計 283 本の大白歯の ESR 線量を推定した。

**結果と結論** まだ得られていない。

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

平井裕子（遺）、中村 典、大石和佳（臨）、飛田あゆみ（長臨）

**目的** 爆心地から 2 km 以内で被曝した成人健康調査（AHS）対象者および対照者（推定線量 <5 mGy）から歯を収集する。

**背景と意義** 電子スピン共鳴法（ESR、電子常磁性共鳴法 [EPR] と呼ばれる）は、最初に長崎大学の岡島のグループによって原爆被曝者の歯のエナメル質の累積放射線量を測定するために使用された。ESR 信号の強さはガンマ線量と比例関係にあるので、この技術により個人線量を推定することができる。原爆被曝者からの歯の収集は、ESR 法を用いた被曝者の放射線量推定プロジェクトの第一段階である。

**研究方法** 臨床研究部では健康調査のために年 2 回、AHS 対象者に手紙を送付しており、この手紙で放影研が引き続き歯の収集を行っていることを伝えている。

**進捗状況** 2013 年度は広島の AHS 対象者から合計 46 本、長崎の AHS 対象者から 16 本の歯を受け取った。

**結果と結論** これまでのところ、広島の AHS 対象者から過去 26 年間に 1,632 本、長崎の AHS 対象者からは過去 9 年間に 89 本の歯試料を収集した。平均すると、収集した試料のうち約 10% が ESR 測定に適している（すなわち、あまり傷んでいない大白歯）。

## 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）、松本直幸（統）、Cologne JB（統）

**目的** 本調査の目的は、広島および長崎の原爆被曝者の線量推定値の精度を高め、当該線量推定値にかかわる不確実性の特性を明らかにすることである。

**背景と意義** 調査対象者の健康影響について放射線の線量反応を明らかにするには、正確かつ詳細な線量推定値が不可欠である。T65D、DS86 および DS02 という三つの線量推定方式が、被曝位置や遮蔽状況に基づき被曝者の線量を計算するために順次構築され使用されてきた。

**研究方法** DS02 は、被曝者が直接被曝した中性子とガンマ線の発生・輸送・遮蔽による変化、および核爆発の計算に基づく。主軸の推定方式で行う計算に用いられるよりも距離が遠く、遮蔽データが少ない場合でも計算ができるようにするために、また個別線量推定値の不確実性の特性を明らかにし放射線のリスク推定値に対する不確実性の影響を少なくするために、被曝位置と地形などによる遮蔽に関する入力データを改善する方法を放影研で開発した。

**進捗状況** 2013 年以前：2007 年に、幾つかの問題（残留放射線・入力データの改善・工場内被曝者の線量など）を検討するために大久保理事長によって新しい委員会が設立された。線量委員会の大久保理事長らにより、現在の技術を駆使し放影研の保管データを用いて個々の被曝者の地図座標を新たに推定する方法が考案された。また 2007 年から、外部の研究者グループと協力して線量誤差および生物学的線量推定に関する 4 件の統計学的共同研究を新たに開始した。

2013 年：疫学部および統計部は、様々な領域において引き続き成果を挙げている。

被曝者の地図座標および地形による遮蔽に関する推定のやり直しについて数年に及ぶ作業が完了し、改良された線量データが LSS については 2014 年 3 月に放影研の所内用データベースで使用可能となる。

個々の被曝者の地形による遮蔽計算に関する入力データを、約 10 メートル間隔の水平線グリッド上で新たなデジタル地形標高データを用いて被曝者全員について推定し直し改善した。その結果、これまでの入力データは、1960 年代の推定（長崎の「地形遮蔽に関するグローブ・データ」事例）に基づくものか、または約 50 メートル間隔のグリッド上で旧来のデジタル標高データを用いて DS02 を実施し、「遠距離地形による遮蔽」と表記される山の陰で被曝した人について推定されたものであったが、大幅な改善が見られた。また、放影研における最近の地図に関する作業に基

づいて推定された被爆者の被爆位置の変更についても考慮したため、2013年にはかなりの時間と労力が費やされた。一因として、長崎の「地形遮蔽に関するグローブ・データ」事例315件に関する従来の入力データに系統的不一致が観察されたことが挙げられる。この不一致について徹底的に調査し、地形に関する新たな入力データをより一般的な方法で十分に検討した。その結果、1966年頃に米軍地図の等高線を用いて手作業で推定された「地形遮蔽に関するグローブ・データ」事例に関し、当初推定された地形に関する入力データは不完全であるという結論に達した。Cullings 統計部長は、2013年7月に保健物理学会の年次総会で新たな被爆位置および地形に関する入力データについて発表を行った。

これらのデータに関する推定のやり直しの全行程を論文にまとめ、詳細については放影研報告書に記述する予定である。生物学的線量測定データの使用など、線量の不確実性を推定し、リスク推定に対する不確実性の影響を最小限にするための統計法を開発し比較するために幾人かの外部研究者との共同研究を引き続き行った。共同研究により新たな論文が投稿された。

残留放射線に関する調査を引き続き行っている。Cullings 統計部長および Grant 疫学部副部長は疫学部の坂田研究員と協力し、「放射性降下物を含む雨への曝露」に関する被爆者データについて論文を作成中である。

**結果と結論** 進行中の作業によって、既知の残留放射線による集団線量の増加（人-グレイ）はDS02で計算した直接線量のごく一部でしかないことが示され、これはDS86によって示唆された所見を確認するものであった。種々の生物学的エンドポイントの予備的な地理空間解析は、記録として残されていない残留放射線による線量またはその他の線量推定で不足している部分と一致するパターンを示していない。より高度の地理空間解析およびその他上記の点について作業が進行中である。

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

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

**目的** AHSの部分集団において測定された様々な生物学的

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

**背景と意義** 原爆被爆者の放射線量推定における不正確さと未知の数量は、リスク推定における偏りおよびより大きな不確実性の原因となり得る。今日まで、この線量推定誤差を扱う方法では、分散に対するパラメータ推定値のような線量の測定誤差分布について仮定されたモデルに基づく期待線量の置き換えに焦点が当てられてきた。この仮定されたモデルが不適切な場合、この方法により線量反応関係の推定に偏りが生ずる。この問題に取り組むために生物線量測定値に関する情報を利用できるかもしれない。

**研究方法** 測定誤差の分散を推定するために生物学的線量推定データやバイオマーカーからの情報を統合する方法を開発することがこの研究の目的である。生物学的線量推定データをいわゆる「操作変数」（すなわち真の線量と関連しているが測定誤差とは関連していない変数）として扱う方法により、既知の誤差分散パラメータを推定することは不必要となる。使用するデータは、染色体異常、検査データ・臨床検査測定値および疾患罹患に基づく生物線量測定のデータとDS02線量推定値である。

**進捗状況** 2名の大学院生（Austin Miller、Carmen Tekwe）が関連する方法についての博士論文を完成している。Tekweは自身の博士論文に関連する論文原稿を2本作成し、学術誌に投稿した。

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

操作変数解析の誤差モデルのパラメータ形式に関する前提を条件とした場合（DS02で計算した被爆者線量における誤差の確率分布）、操作変数に基づく方法はDS02などの放影研の線量推定方式の測定誤差全体の規模を推定するのに有効である。

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

Wang C-Y、Cullings HM（統）、Song X、小笹晃太郎（疫）、早田みどり（長疫）、陶山昭彦、児玉喜明（遺）、Davis S、Kopecky KJ

**目的** 本調査の目的は、集団の一部対象者について利用可能な生物学的線量測定データからの情報を利用し、放射線

の線量反応推定に対する放射線量の測定誤差の影響を補正するためにセミパラメトリック統計法を使用することである。

**背景と意義** 既に、幾つかの測定誤差に関する方法が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また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。

**研究方法** DS02 線量推定値に加え、安定型染色体異常データおよび心血管疾患・胃がん・肺がん・乳がんなどの疾患に関する転帰データがある約 4,000 人の AHS 亜集団が校正集団である。DS02 線量推定値の不確実性を適切に調整すれば、校正集団のデータを利用することにより LSS 集団全体の放射線の線量反応を推定することができる。ここで重要なのは、データに放射線量の反復する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革新的な方法を用いて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。放射線の線量反応にはロジスティック・コックス・相加ハザード回帰モデルを考え、喫煙情報・被曝時年齢・性・学歴・都市について調整する。

**進捗状況** 本調査を支援するために米国国立衛生研究所から研究助成金を得た（主任研究者：CY Wang）。統計解析を実施中である。本調査に関連して論文が 1 件発表されており、別に 2 件の論文が放影研以外の研究者によって学術誌に投稿されている（これらは手法構築に関するもので、放影研のデータは使用していない）。

**結果と結論** 利用可能な代替変数や補助変数および回帰解析の種類が異なる状況下で、異なる方法と異なる仮定を用いる幾つかの手法を構築した。

## 原爆線量調査 発表論文

### 雑誌発表論文

◆ Preston RJ, Boice JD Jr, Brill AB, Chakraborty R, Conolly R, Hoffman FO, Hornung RW, Kocher DC, Land CE, Shore RE, Woloschak GE: Uncertainties in estimating health risks associated with exposure to ionising radiation. *J Radiol Prot* 2013 (September); 33(3):573–88. (「寿命調査」にも関連。)

## 原爆線量調査 学会発表

❖ Cullings HM, Grant EJ, 渡辺忠章, 小田崇志, 船本幸代, 小笹晃太郎, 児玉和紀。日本人原爆被曝者の被曝位置および地形による遮蔽に関するデータの改良の結果得られた線量推定値。第 58 回保健物理学会年次総会、2013 年 7 月 7–11 日。米国ウィスコンシン州マディソン