

放影研プログラム別の研究課題

2012年4月1日－2013年3月31日

本年度に進行していた110の研究課題（小規模なタイプA研究計画を含む）を放影研プログラム別に列記し、調査研究担当部の作成した報告の概略を関係発表論文と学会発表のリストと共に掲載する。

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

これらの研究計画書（RP）に関連する論文と学会発表には次の印を用いた。

◆ 発表論文 ✎ 印刷中の論文 ❖ 学会発表

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

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

**研究計画書3-08、2-08、1-75（基盤研究計画書）、
2-61、A2-11、A1-11、A2-10、A1-09、A11-08、
A7-08、A3-08、A1-08
寿命調査（LSS）**

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

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

目的 本調査の目的は、LSS集団における死亡率に対する喫煙の影響を推定することである。

背景と意義 他の地域に比べて日本人集団では死亡率に対する喫煙の影響が小さいことが示唆されている。これは、他の国に比べて日本ではたばこの喫煙が普及するのが遅かったという事実が反映された結果なのか、他にリスクを軽減する要因があるのか、あるいは喫煙リスク推定に異なる方法が使用されたためにそのように見えているのかどうかは明確ではない。

研究方法 LSS対象者は、最も早いもので1965年1月1日から、もしくは喫煙情報を提供した最初の調査の1年後から始まる観察人年に寄与する。追跡調査は2008年1月1日まで行われた。後で実施された調査によって新たな喫煙情報が得られた場合、当該対象者は更新された1年後から

再分類されたカテゴリーの観察人年に寄与する。性・到達年齢・暦年・喫煙状況別に、年齢で標準化した死亡率をポアソン回帰を用いて計算した。10年ごとに区分した出生カテゴリーそれぞれについて、各年齢カテゴリーにおける合計人年の全体割合と等しい重み付けをし、各年齢レベルで当てはめられた率の加重平均として、年齢で標準化した死亡率を出した。放射線量およびその他考え得る交絡変数を考慮した解析も実施した。

進捗状況 論文が発表された（坂田ら、*BMJ* 2012; 345: e7093）。

結果と結論 10年ごとに区分した出生カテゴリーでは、出生年が遅い喫煙者の方が早く生まれた喫煙者よりも一日当たりのたばこの喫煙本数が多い傾向があり、またより若い年齢で喫煙を開始する傾向があった。1920年から1945年に生まれ、20歳よりも前に喫煙を開始した喫煙者では、男女ともに全死亡率は2倍以上であり（喫煙未経験者と比較した率比：男性2.21 [95%信頼区間：1.97-2.48]、女性2.61 [1.98-3.44]）、平均余命は約10年短縮した（男性で8年、女性で10年）。35歳よりも前に禁煙した人は継続喫煙者に見られた過剰リスクのすべてを回避することができ、45歳よりも前に禁煙した人は過剰リスクの大部分を回避することができた。

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

坂田 律 (疫)、永野 純、Grant EJ (疫)、杉山裕美 (疫)、大石和佳 (臨)、赤星正純 (長臨)、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。そこで、原爆放射線の健康影響を適切に評価するために、種々の環境因子、生活習慣因子および内因性因子に関する情報をできるだけ多く得る必要がある。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 日現在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。

進捗状況 郵便調査票を 24,640 人の対象者に送付した。回答のデータ入力を 2012 年 2 月に終え、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。

結果と結論 質問票に回答し返送した対象者数は 14,090 人であった。回答率は女性よりも男性の方が若干高かった (男性 60.4%、女性 55.3%)。回答者の 60% が女性であった。男性の回答者では 70 代が最も多かったが (60 代 37%、70 代 42%、80 歳以上 21%)、女性回答者の多くが 80 歳以上であった (60 代 27%、70 代 32%、80 歳以上 41%)。

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 (疫)、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、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 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。この目標は、寿命調査 (LSS) において被爆者の健康を注意深く徹底的に追跡調査することによって最もよく達成できる。

研究方法 コホート研究。対象者 12 万人から成る寿命調査コホートについて 1950 年から追跡調査をしており、原爆放射線の個人別線量が推定されている。当該コホートを生死、死因およびがん罹患について追跡調査している。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 DS02 線量推定を用いたがんとがん以外の疾患の死亡率に関する最新データ (2003 年まで) の解析を *Radiation Research* 誌に発表した。がん以外の呼吸器系および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。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 (2005 年まで) の解析を開始した。広島・長崎のがん登録地域における LSS 集団の推定値を統計部と共同で更新している。放影研の線量委員会と連携し、初期の調査やその他利用可能な情報源から得られた情報に基づき放射性降下物を含む雨の影響について調査中である。

結果と結論 放射線量に伴う固形がんのリスク増加は生涯を通して続くようである。がん以外のある種の疾患のリスクも放射線量と共に増加しているように見えるが、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慎重に検討している。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、更なる追跡調査が必要である。

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 (疫)、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。胎内被曝者集団は、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 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 胎内被曝者において、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 = 1.2, 95% CI : 0.11, 3.2) およびがん以外の疾患による死亡率との間 (ERR/Gy = 1.4, 95% CI : 0.36, 3.2) に見られた。

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

高守史子、笠置文善、高橋郁乃 (臨、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 データセットを作成し、解析中である。

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。呼吸器系疾患は2,020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

(疫)、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 呼吸器系疾患に関しては、肺炎/インフルエンザが最も多く、全体的な関係に影響を与え得る。低線量被曝でのリスクは見られなかったが、調査期間後期である1980–2005年において線形の線量反応関係が見られた。がんおよび心血管疾患について調整すると放射線のリスクは約35%下がった。呼吸器系疾患に関する論文の草稿を書き終え、内部審査用に提出した。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。併存疾患による誤診断の影響を評価するため、がん診断時に対象者を打ち切り対象とした。打ち切りによりすべての疾患のサブカテゴリーの放射線リスクが下がったが、肺炎/インフルエンザのサブカテゴリーは有意に高いままであった。しかし、併存疾患のデータが限られているために不確実性が残る。

結果と結論 放射線リスクが高くなる生物学的機序は依然として明確ではないが、追跡期間別のリスクの差が関連の交絡について糸口を提供するかもしれない。

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

Fang CT、Wang JD、Hwang JS、Hsu WL (統)、古川恭治

(統)、笠置文善、早田みどり (長疫)、陶山昭彦、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、生涯的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爆者、および (2) 特定のがんに罹患した原爆被爆者と、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) に被曝した被爆者 (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、膀胱) 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, Hsu WL (統)、Cullings HM (統)、早田みどり (長疫)、杉山裕美 (疫)、笠置文善、陶山昭彦
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 は開発した。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、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-A11-08 原爆被爆者における放射線被曝と腎疾患との関連性

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

目的 本調査の目的は、寿命調査(LSS)対象者から集められた、腎疾患の発症に関連することが分かっている放射線以外のリスク因子を調整後に、原爆被爆者において放射線量と腎疾患による死亡率との間に関連があるかどうかを以下のように調べることである。

- 1) LSS集団の原因別腎疾患による死亡率と放射線量が関連しているかどうか補助因子を調整することなく調べる。
- 2) LSS集団の腎疾患に関連することが分かっているリスク因子(年齢、糖尿病、高血圧)を調整した後に、放射線量と腎疾患による死亡率が関連しているかどうか調べる。
- 3) 原爆被爆者における主要な、あるいは二次的な死因として腎疾患と心臓病の有病率を調べ、発症と放射線量との関連を解析する。
- 4) LSS郵便調査に回答しAHSの健診も受診している対象者の高血圧と糖尿病について、自己申告情報と実際に臨床的に得られた結果とを比較することによってLSSで自己申告により集められた高血圧と糖尿病情報の有効性を調べる。

背景と意義 全身および胸部を被曝した人を対象とした複数の調査により、これらの人では心臓への放射線被曝の累積線量と関連して致死的心血管疾患のリスクが高まること示されている。放影研の最近の調査でも、放射線量が高血圧性心疾患のリスクと関連し、収縮期・拡張期血圧と関係することが示された。これが示唆しているのは、腎臓は血圧調節にかかわる重要な臓器であり、高血圧は心筋梗塞のリスク因子としてよく知られているので、原爆被爆者

(および全身に放射線を被曝した人)の心血管疾患リスクは、腎臓への損傷によって部分的に媒介されている可能性があるということである。

研究方法 本調査は、原爆投下時に市内にいて線量が推定されている被爆者に限定したLSS集団に基づいて後ろ向きコホートデザインで行った。LSSでは臨床的なスクリーニングは行われていないので、高血圧および糖尿病に関する情報はLSS郵便調査の自己申告の回答により得た。腎疾患に関する情報は死亡診断書の死因コードから得た。慢性腎臓病を原因死および寄与死因として解析した。LSSの郵便調査から自己申告により得られた情報とAHSで実際に臨床的に得られた結果の両方が利用可能な場合は、それらを比較することによってLSSでの自己申告により得られた高血圧と糖尿病の情報の有効性を調べた。

進捗状況 すべての解析が終了し、査読論文を発表した。

結果と結論 330万人年の追跡調査を行い、86,609人を解析した。集団全体において最大限に広く定義した慢性腎不全と放射線量との間に有意な関係が見られた。線形モデルよりも線量二次過剰相対リスクモデル($ERR/Gy^2 = 0.091$ 、95% CI: 0.05, 0.198)の方が適合度がやや良かった。生活習慣に関する質問票に回答した対象者についても、最大限に広く定義した慢性腎不全との関連が見られた($ERR/Gy^2 = 0.15$ 、95% CI: 0.02, 0.32)。高血圧と糖尿病について調整するとモデルの適合度は改善したが、 ERR/Gy^2 の推定値は大幅に変化せず、0.17 (95% CI: 0.04, 0.35)であった。慢性腎臓病が原因と考えられる死亡と放射線量との間に有意な二次線量関係が見られ、この集団において高血圧発症率と放射線との間で見られた線量関係の形状と類似していた。我々の結果は、腎不全が全身被曝後の心血管疾患リスクの増加を引き起こす機序の一部である可能性を示唆しており、この仮説は更に検討していく価値がある。

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

Grant EJ (疫)、清水由紀子 (疫)、早田みどり (長疫)、杉山裕美 (疫)、坂田 律 (疫)、山田美智子 (臨)、久保達彦、De Roos A、Kopecky KJ、Davis S

目的 本調査の目的は、尿路上皮癌(UC)との関連が知られている生活習慣因子を考慮した上でUCの放射線リスクを評価することである。膀胱・尿管・腎盂がんが最も顕著に見られるのがUCであり、全症例の90%以上を占める。三つの部位の中では膀胱がんが最も頻繁に見られる(>90%)。解析に組み入れる生活習慣因子は、喫煙、芳香族アミンおよび多環式炭化水素への職業被曝、食事、飲酒、

社会経済的状態指数などである。

背景と意義 2007年の罹患率報告で、膀胱がんの1 Gy当たりの男女平均過剰相対リスクは固形がんの中で最も高かった。また、過剰相対リスク推定値が到達年齢と共に増加したのは膀胱がんだけであった (Preston Dら、*Radiat Res* 2007; 168:1-64)。歴史的に日本人男性の喫煙率は高く、日本人女性よりも職場において危険な状況に晒された可能性が高い。これらの要因が集散的に、女性に比べて男性でベースライン率を高くしている可能性がある (恐らく被曝パターンの多様性に起因する複雑な形で)。従って、生活様式のリスクを考慮しない放射線の相対リスク推定は、特異的に影響されるかもしれない。本調査では、放射線のリスク推定値に対するこれら生活習慣因子の影響を調べ、生活習慣リスクの影響を受けやすい臓器のがんの放射線リスクに関する理解を深める一助とする。

研究方法 喫煙・食事・飲酒・学歴などの生活習慣因子について調整した、またはこれらの因子によって修飾された放射線影響を評価するためにLSS対象者で発生したUCのコホート解析を行った。これらの曝露に関する情報は、過去4回の郵便調査質問票 (1965年、1969年、1979年、1991年) および1960年代にAHSで実施された臨床調査の質問票から得た。第2回調査は、層化抽出により選ばれた郵便・臨床調査に参加した約3,500人の対象者について症例コホートデザインを用いて実施した。症例コホート研究の主要な曝露は、放射線、喫煙、芳香族アミンと多環芳香族炭化水素への職業被曝であった。質問票から職業や産業の情報を抽出し、職業-被曝マトリックス (JEM) を利用して職業被曝の情報を得た。症例コホート解析には生存率分析法を用いた。

進捗状況 コホート解析を終了し、2012年に査読論文を発表した。症例コホート調査について二つの論文の草稿を作成し回覧したが、学術誌投稿の前に追加作業を終わらせる必要がある。

結果と結論 UCにおいて喫煙 ($RR = 2.0$) と放射線 ($ERR/Gy_w = 1.0$) について強い独立した影響が見られた。放射線影響への喫煙やその他の生活習慣因子による修飾や交絡は見られなかった。症例コホート解析でも、同様の放射線と喫煙のリスクが見られた。芳香族アミンの点推定値は、男性では1よりも大きい (1.34)、信頼区間が広く有意ではない。多環芳香族炭化水素への曝露に関してリスクは見られなかった。放射線リスクの修飾や交絡は見られなかった。以前に報告された膀胱がんに対する放射線の影響には、生活習慣因子による深刻な偏りはなかった。

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

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

目的 本調査の目的は、放射線被曝と結腸がんの関係に対する身長・体重・肥満度指数 (BMI) の交絡や影響修飾について洞察を得ることと、AHSの健診で実際に測定して得られたBMI値と比較することによってLSS質問票で自己申告により得られた身長と体重に基づくBMIを検証することである。

背景と意義 原爆被爆者における身体計測因子の役割および放射線リスクに対する身体計測因子の潜在的な交絡影響や修飾影響の特性については十分に明らかになっていない。過去の調査から、小児期に原爆に被爆した成人では放射線は体格が小さいことに関連があることが示された。ほとんどの調査がカロリー摂取量の減少とがんリスクの低下との間に直接的な関係を示唆しているにもかかわらず、1944-1945年に実施されたオランダの飢餓に関する調査では、戦時状況下で短期的な栄養不良を経験した人たちでは結腸がんリスクに関連する内分泌変化 (IGF-1) やがんのリスクが高くなっていった。最後に、LSSでは放射線と結腸がん罹患リスクの増加との間に関連が見られたことはよく知られている ($ERR/Gy : 0.54$, $90\% CI : 0.30-0.81$)。そのため、身体計測因子の役割を、結腸がんへの放射線影響の潜在的交絡因子や影響修飾子として考えて評価することは、これまで取り組まれてこなかった課題でもあり、重要であると考える。

進捗状況 すべての解析を完了し、査読論文を最近発表した。

研究方法 生活習慣に関する質問票 (LSS65、LSS69、LSS78、LSS91) に1回以上回答しているLSSの対象者全員を含めるコホートデザインを本プロジェクトでは採用している。主に関心がある変数は、身長・体重・BMI・結腸線量・結腸がん罹患率である。到達年齢を時間軸としコックス回帰法を用いてデータを解析した。放射線量の関数として結腸がん発生の相対リスクを求めた。身長、体重、BMI、結腸のサブサイト (近位/遠位)、結腸がん発生時年齢について調整した。喫煙や飲酒など、交絡因子の可能性が考えられるものも追加的に検討した。解析の第二段階として、身体計測因子と放射線の影響の相互作用の可能性について調べた。

結果と結論 放影研と米国ワシントン大学との放射線研究パートナーシップ・プログラムの下で実施された本調査では、身体計測変数をモデルに組み入れても放射線リスク推定値にはほとんど影響がなく、結腸がんリスクに対する放射線影響への感受性がBMIに依存するという証拠は見られないという結論に至った。最も古いBMI、結腸がん診断日に最も近いBMI、および経時的に変化するBMIのすべてが結腸がんリスクの有意な増加に関連していた。すなわち、BMI 5 kg/m² 増加当たりの相対リスク (RR) は、それぞれ RR = 1.12 (95% CI : 1.02–1.23)、RR = 1.11 (95% CI : 1.02–1.21)、RR = 1.11 (95% CI : 1.02–1.21) であった。BMIに関する質問票データの妥当性を確認した。BMIの状態に起因する放射線影響の交絡や影響修飾は見られなかった。

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 被爆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較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) 法と回帰較正 (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連している。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連しているなど、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。

結果と結論 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。

寿命調査 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Grant EJ, Ozasa K, Preston DL, Suyama A, Shimizu Y, Sakata R, Sugiyama H, Pham TM, Cologne JB, Yamada M, De Roos AJ, Kopecky KJ, Porter MP, Seixas N, Davis S: Effects of radiation and lifestyle factors on risks of urothelial carcinoma in the Life Span Study of atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2012 (July); 178(1):86–98. (RR 16-11) © 2012 by Radiation Research Society

原爆被爆者の寿命調査における尿路上皮癌リスクへの放射線と生活習慣因子の影響 (Grant EJ, 小笹晃太郎, Preston DL,

陶山昭彦、清水由紀子、坂田 律、杉山裕美、Pham TM、Cologne JB、山田美智子、De Roos AJ、Kopecky KJ、Porter MP、Seixas N、Davis S)

【抄録】 原爆被爆者の寿命調査 (LSS) における最近の推定値では、膀胱がんは、一般に放射線感受性が高く、女性の線量当たりの過剰相対リスク (ERR) の対男性比が著しく高く、到達年齢に伴う ERR の減少が観察されない唯一の部位であることが示された。しかしこれらの所見では、リスク推定値の交絡因子あるいは修飾因子となり得る生活習慣因子が考慮されていなかった。この研究では、喫煙、果物と野菜の摂取、飲酒、および学歴 (社会経済状態の代替指標) を考慮して、尿路がんの亜型のうち最もよく見られる尿路上皮癌の放射線リスクを推定した。研究対象適格者として、1958 年時点でがんの既往がなく、被曝線量推定値のある LSS 対象者 105,402 人 (男性 42,890 人) を含めた。追跡不能、別の種類のがんの罹患、死亡、または 2001 年末の時点で対象者の追跡打ち切りを行った。1963–1991 年の間に、郵便調査または健診時の問診により定期的に生活習慣に関するデータが収集された。63,827 人が一つ以上の郵便調査または健診時の問診に参加した。尿路上皮癌 573 症例が観察され、うち 364 症例が生活習慣に関する情報の収集を開始した後に発生していた。解析にはポアソン回帰法を用いた。重み付けした 1 Gy (ガンマ線成分に中性子線成分の 10 倍を加えたもの、 Gy_w) 当たりの過剰相対リスクは 1.00 (95% CI: 0.43–1.78) であったが、リスクは被曝時年齢や到達年齢に依存していなかった。喫煙以外の生活習慣因子と、尿路上皮癌リスクとの関連は見られなかった。すべての生活習慣因子を考慮する前後で比較しても、放射線による ERR の推定値 (1.00 と 0.96) と女性の ERR/ Gy_w の対男性比 (3.2 と 3.4) はともに大きな変化はなかった。男女別の放射線と喫煙の影響に関する乗法モデルが最も明らかに当てはまったが、加法同時効果モデルからも乗法同時効果モデルからも有意な乖離は見られなかった。被曝線量が 0.005 Gy_w を超える LSS 対象者 (平均線量 0.21 Gy_w) では、尿路上皮癌に対する放射線の寄与割合は男性で 7.1%、女性で 19.7% であった。喫煙者では、尿路上皮癌に対する喫煙の寄与割合は男性で 61%、女性で 52% であった。喫煙者における喫煙リスクの相対リスク推定値は、非喫煙者と比較して約 2 であった。生活習慣因子で調整しても、男女別の放射線リスクおよび女性の過剰尿路上皮癌リスクの ERR/ Gy_w の対男性比は、生活習慣因子で調整していない推定値と類似していた。喫煙はこの集団における過剰尿路上皮癌に関する主たる因子であった。これらの所見により、尿路上皮癌の放射線リスク推定値は、喫煙、飲酒、果物や

野菜の摂取、学歴によって強い交絡や修飾を受けないようであると結論付けた。

◆ Nonaka Y, Shimizu Y, Ozasa K, Misumi M, Cullings HM, Kasagi F: Application of a change point model to atomic-bomb survivor data: Radiation risk of noncancer disease mortality. *Keiryō Seibutsugaku [Jpn J Biomet]* 2012 (May); 32(2):75–96. (RR 3-11) © The Biometric Society of Japan 2012 (抄録は日本計量生物学会の許諾を得て掲載した。)

原爆被爆者集団データにおける変化点モデルの適用：がん以外の疾患による死亡率の放射線リスク (野中美佑、清水由紀子、小笹晃太郎、三角宗近、Cullings HM、笠置文善)

【抄録】 放射線影響研究所が追跡調査している原爆被爆者集団 (寿命調査集団) におけるがん以外の疾患による死亡の線量反応の形状は期間により異なっている。本研究では、変化点モデルと赤池情報量規準 (AIC) を、公開されている寿命調査報告書第 13 報 (Preston *et al.*, 2003 年) のデータに適用した。このデータには、対象者 86,572 人とその 1950–1997 年の追跡調査期間中のがん以外の疾患死亡者 31,881 人が含まれている。線量反応には変化点モデルを用いたがバックグラウンドには変化点モデルを用いなかった解析では、寿命調査報告書第 13 報と同様の結果が示された。つまり、近距離被爆者と遠距離被爆者のがん以外の疾患による基準死亡率の差が時間によって変化し、線量反応の形状は 1950–1967 年では線形二次、1968–1997 年では線形であった。しかし、線量反応だけでなくバックグラウンドにも変化点モデルを用いた今回のモデルでは、近距離被爆者と遠距離被爆者のがん以外の疾患による基準死亡率の差が時間によって変化することを示す証拠はほとんど得られなかった。線量反応の形状は、1950–1964 年では純粋な二次、1965–1997 年では線形であった。また、がん以外の疾患による死亡を循環器疾患とその他のがん以外の疾患に分けた場合、線量反応の形状は期間によって変わらなかった。(循環器疾患の線量反応は線形、その他のがん以外の疾患の線量反応は純粋な二次であった)。

◆ Ozasa K, Grant EJ, Cullings HM, Shore RE: Invited Commentary: Missing doses in the Life Span Study of Japanese atomic bomb survivors. *Am J Epidemiol* 2013 (February); 177(6):569–73. (RR 15-12) © The Author 2013. Published by Oxford University Press on behalf of the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health

論評：日本人原爆被爆者の寿命調査における不明線量 (小笹晃太郎、Grant EJ、Cullings HM、Shore RE)

【抄録】 寿命調査は、広島・長崎の原爆被爆者に関する長期追跡疫学コホート調査である。本誌今号に掲載の論文 (*Am*

J Epidemiol 2013; 177(6):562-568) において Richardson らは、追跡の初期に死亡した人は線量推定不明になりやすく、そのために放射線リスク推定においてバイアスを引き起こしていると指摘している。我々は、ほぼすべてのコホート構成者について追跡開始以前に遮蔽情報を入手しており、Richardson らの主張するバイアスの多くが、信頼できる線量推定が不可能であった遮蔽状況の地理的分布を単に反映しているだけであることを示す。

- ◆ Sakata R, Grant EJ, Ozasa K: Long-term follow-up of atomic bomb survivors. *Maturitas* 2012 (June); 72(2):99-103. (RR 2-12) © 2012 Elsevier Ireland Ltd. (抄録は Elsevier の許諾を得て掲載した。)(「成人健康調査」「腫瘍登録および組織登録」にも関連。)

原爆被爆者の長期追跡調査 (坂田 律, Grant EJ, 小笹晃太郎)

【抄録】 寿命調査 (LSS) は、放射線の人体影響を調査するための原爆被爆者の追跡研究であり、60年以上にわたりデータの収集が続けられている。LSS 集団は 93,741 人の原爆被爆者と、性および年齢をマッチさせた 26,580 人の原爆時にどちらの市にもいなかった人で構成される。放射線量は被爆時の個人の位置と遮蔽状況に基づき計算されている。死亡時の年齢と死因は日本の戸籍制度を通して、また、がん罹患データは広島・長崎のがん登録を通して把握されている。LSS の副次集団からは、2年に一度の健康診断を通して非がん疾患罹患や健康情報も把握されている。放射線は死亡 (1 Gy で 22%)、がん罹患 (1 Gy で 47%)、白血病による死亡 (1 Gy で 310%)、ならびに幾つかの非がん疾患 (甲状腺結節、慢性肝疾患および肝硬変、子宮筋腫、高血圧など) のリスクを有意に増加させる。成熟 (発育遅滞、早期閉経など) についての有意な影響も観察されている。原爆被爆者の長期追跡研究は、被爆者の健康リスクについて信頼性の高い情報を提供してきており、労働者および公衆の放射線防護基準の基礎を形成している。

- ◆ Sakata R, McGale P, Grant EJ, Ozasa K, Peto R, Darby SC: Impact of smoking on mortality and life expectancy in Japanese smokers: A prospective cohort study. *BMJ* 2012 (October); 345:e7093. (RR 6-11)

日本人喫煙者の死亡率と余命への喫煙の影響：前向きコホート研究 (坂田 律, McGale P, Grant EJ, 小笹晃太郎, Peto R, Darby SC)

【抄録】 目的 成人後の生涯にわたりタバコを吸い続けた人を含む大規模な日本人集団において、喫煙の総死亡率および余命への影響の大きさを調査する。**デザイン** 1950年に開始された、住民を対象とした前向き研究である寿命調査。**設定** 日本の広島および長崎。**対象者** 27,311人の男性およ

び 40,662 人の女性対象者の喫煙状況が 1963-1992 年に得られた。喫煙状況が最初に確認された時点の 1 年後から 2008 年 1 月 1 日までの死亡について解析した。**主な結果指標** 現在と過去の喫煙者および非喫煙者における総死亡。**結果** 遅い年代に生まれた喫煙者は早い年代に生まれた喫煙者より 1 日当たりの喫煙本数が多く、より若い頃に喫煙を開始していた傾向が見られた。1920-45 年 (中央値 1933 年) に生まれて 20 歳以前に喫煙を開始した男性は 1 日当たり平均 23 本、女性は 17 本喫煙しており、喫煙を続けた人では男女ともに総死亡率は非喫煙者の 2 倍以上 (非喫煙者に対する率比: 男性 2.21 [95% 信頼区間 1.97-2.48]、女性 2.61 [1.98-3.44]) で、余命は約 10 年短かった (男性 8 年、女性 10 年)。35 歳までに喫煙をやめた人は、喫煙を続けた場合の過剰なリスクのほとんどを回避することができた。45 歳までに禁煙した人でもその大部分を回避することができた。**結論** これまで日本で喫煙に関連する危険性が低く報告されてきたのは、喫煙開始が遅く、1 日当たりの喫煙本数も少なかった早い出生コホートの影響によるものかもしれない。他の地域と同様に日本においても、成人期早期に喫煙を開始して喫煙を続けた人は平均して約 10 年余命が短縮される。しかし、そのリスクの多くは 35 歳までに禁煙することで避けることが可能であり、35 歳までに禁煙することが特に望ましい。

- ◆ Samartzis D, Nishi N, Cologne JB, Funamoto S, Hayashi M, Kodama K, Miles EF, Suyama A, Soda M, Kasagi F: Ionizing radiation exposure and the development of soft-tissue sarcomas in atomic-bomb survivors. *J Bone Joint Surg Am* 2013 (February); 95(3):222-9. (RR 1-11) © 2013 by the Journal of Bone and Joint Surgery, Incorporated (抄録は Rockwater, Inc. の許諾を得て掲載した。)(「腫瘍登録および組織登録」にも関連。)

原爆被爆者における電離放射線被曝と軟部組織肉腫の発生 (Samartzis D, 西 信雄, Cologne JB, 船本幸代, 林 美希子, 児玉和紀, Miles EF, 陶山昭彦, 早田みどり, 笠置文善)

【抄録】 背景 非常に高い線量の電離放射線被曝が軟部組織肉腫の発生と関係することが報告されている。肉腫発生に対する低レベル電離放射線の影響は不明である。本調査では、低線量から中程度に高い線量の電離放射線被曝が軟部組織肉腫発生において果たす役割について検討した。**方法** 日本人原爆被爆者から成る寿命調査集団に基づき、80,180 人を対象に原発性軟部組織肉腫発生について前向きの評価を行い、グレイ (Gy) 単位の結腸線量、電離放射線吸収線量 1 Gy 当たりの過剰相対リスクおよび過剰絶対率を評価した。対象者の人口学的、年齢別、および生存パラメータも

評価した。**結果** 本調査では軟部組織肉腫 104 例を同定し (平均結腸線量 = 0.18 Gy)、その 5 年生存率は 39%であった。被爆時および肉腫診断時の平均年齢はそれぞれ 26.8 歳と 63.6 歳であった。軟部組織肉腫の発生においては、線形線量反応モデルに基づき、1 Gy 当たりの過剰相対リスクは 1.01 (95%信頼区間 [CI] : 0.13–2.46、 $p = 0.019$)、1 Gy 当たりの過剰絶対リスクは 10 万人/年当たり 4.3 (95% CI: 1.1–8.9、 $p = 0.001$) であった。**結論** この調査は、軟部組織肉腫の発生に関する電離放射線の影響を評価した最大かつ最長の調査の一つである (被爆から追跡調査まで 56 年)。本調査で初めて、比較的低い線量の電離放射線と軟部組織肉腫の発生との間に関係がある可能性があることが示唆され、発生リスクは 1 Gy に被曝することにより倍増することが示された (線形線量反応)。本調査集団における軟部組織肉腫患者の 5 年生存率は、他の調査集団について報告されたものよりもはるかに低かった。**根拠のレベル** 予後—レベル 1。根拠のレベルの詳細については投稿規程を参照のこと。

- ◆ Semmens EO, Kopecky KJ, Grant EJ, Mathes RW, Nishi N, Sugiyama H, Moriwaki H, Sakata R, Soda M, Kasagi F, Yamada M, Fujiwara S, Akahoshi M, Davis S, Kodama K, Li CI: Relationship between anthropometric factors, radiation exposure, and colon cancer incidence in the Life Span Study cohort of atomic bomb survivors. *Cancer Causes Control* 2013 (January); 24(1):27–37. (RR 27-11) © Springer Science+Business Media Dordrecht 2012 (抄録は Springer の許諾を得て掲載した。)

寿命調査集団の原爆被爆者における身体計測因子、放射線被曝、および結腸がん罹患率の関係について (Semmens EO, Kopecky KJ, Grant EJ, Mathes RW, 西 信雄, 杉山裕美, 森脇宏子, 坂田 律, 早田みどり, 笠置文善, 山田美智子, 藤原佐枝子, 赤星正純, Davis S, 児玉和紀, Li CI)

【抄録】目的 被爆後の体重増加による放射線影響感受性の変化の有無を検討するために、原爆被爆者の結腸がんリスクについて調査した。**方法** 2002 年までに行われた定期的な郵便調査から自己申告の身体計測データが得られた日本人原爆被爆者 56,064 人のうち、1,142 人が結腸がんと診断された。我々は、ポアソン回帰を用いて、放射線に関連する結腸がんリスクへの肥満度 (BMI) と身長の影響を評価した。**結果** この調査の対象者 56,064 人と日本人原爆被爆者集団全体については同じような線形線量反応関係が観察された (1 グレイ [Gy] 当たりの過剰相対リスク [ERR] = 0.53、95%信頼区間 [CI] : 0.25–0.86)。最初に報告された BMI の上昇、結腸がん診断に最も近い時期に報告され

た BMI、および時間に伴う BMI の変動は結腸がんリスクの増加に関連していた (各々の BMI 増加 5 kg/m² 当たりの相対リスク [RR] = 1.14、95% CI: 1.03–1.26; RR = 1.16、95% CI: 1.05–1.27; RR = 1.15、95% CI: 1.04–1.27)。身長は結腸がんリスクと有意に関連していなかった。モデルに身体計測変数を含めても放射線リスク推定値にほとんど影響はなく、結腸がんリスクに対する放射線影響への感受性が BMI に依存するという証拠はなかった。**結論** 放射線被曝と BMI は両方とも結腸がんのリスク因子である。原爆被爆後の様々な時期における BMI は放射線量と結腸がんリスクの関係に有意な影響を与えておらず、結腸がんリスクに対する BMI と放射線の影響は互いに独立していることが示唆された。

その他の雑誌発表論文

- ◆ 児玉和紀：広島・長崎における循環器疾患疫学研究ならびに NI-HON-SAN 研究と日本循環器病予防セミナーにおける若手研究者育成の推進。日本循環器病予防学会誌 2013 (January); 48(1):42-50. (「成人健康調査」「特別臨床研究」にも関連。)
- ◆ Kodama K, Ozasa K, Katayama H, Shore RE, Okubo T: Radiation effects on cancer risks in the Life Span Study cohort. *Radiat Prot Dosimetry* 2012 (October); 151(4):674–6. (「がんの特別調査」「腫瘍登録および組織登録」にも関連。)
- ◆ 中村 典：分かっていることをどう伝えるか？環境と健康 2013 (March); 26(1):38–42.
- ◆ 小笹晃太郎：原爆被爆者における放射線と非がん疾患死亡との関連。放射線防護分科会誌 2012 (October); No. 35:27–30. (「成人健康調査」にも関連。)
- ◆ 小笹晃太郎：原爆放射線の子どもの影響。チャイルドヘルス 2012 (September); 15(9):14–7.
- ◆ 小笹晃太郎：原爆放射線の健康影響。日本衛生学雑誌 2013 (March); 68(第83回学術総会特集号):S78–9. (第83回日本衛生学会学術総会講演集、金沢、2013/3/24–26)
- ◆ 小笹晃太郎：原爆被爆者の放射線による健康後影響。長崎医学会雑誌 2012 (September); 87(特集号):157–60. (第53回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 24 年)
- ◆ 小笹晃太郎：原爆被爆者における低線量被ばくの影響および被ばく時年齢効果。2011 年放射線疫学調査講演会要旨集。東京：放射線影響協会；2012, pp 4–5.

印刷中の論文

- ✎ 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。

寿命調査 学会発表

- ❖ 児玉和紀、小笹晃太郎。原爆被爆者の疫学調査。第52回日本呼吸器学会総会学術講演会、2012年4月20-22日。神戸（「腫瘍組織登録」にも関連。）
- ❖ Shore RE、小笹晃太郎、Hsu WL、杉山裕美、古川恭治。低線量・低線量率放射線被曝による発がんの疫学調査の概要。第13回国際放射線防護学会、2012年5月13-18日。スコットランド、グラスゴー
- ❖ 小笹晃太郎。原爆放射線の健康影響に関する長期調査。第66回日本口腔科学会学術集会、2012年5月17-18日。広島
- ❖ 小笹晃太郎。原爆被爆者の放射線による健康後影響。第53回原子爆弾後障害研究会、2012年6月3日。長崎
- ❖ 小笹晃太郎。被爆者疫学調査と低線量域でのリスク評価の課題。第35回日本がん疫学・分子疫学研究会総会、2012年7月5-6日。広島
- ❖ Shore RE。放射線リスク研究結果のハイライト。第20回核戦争防止国際医師会議（IPPNW）世界大会、2012年8月25日。広島（「成人健康調査」にも関連。）
- ❖ 古川恭治。生存時間解析における不完全な時間依存変数に対する多重代入法。第26回国際計量生物学会、2012年8月26-31日。神戸
- ❖ 小笹晃太郎。わかりやすい放射線疫学。日本放射線影響学会第55回大会、2012年9月6-8日。仙台
- ❖ 小笹晃太郎。肺がんの放射線リスク推定。第4回MELODI（学際的欧州低線量イニシアティブ）ワークショップ、2012年9月12-14日。フィンランド、ヘルシンキ
- ❖ 小笹晃太郎、清水由紀子、Grant EJ、坂田 律、杉山裕美、早田みどり、児玉和紀。被爆者研究の最新結果。第4回MELODI（学際的欧州低線量イニシアティブ）ワークショップ、2012年9月12-14日。フィンランド、ヘルシンキ
- ❖ 小笹晃太郎。原爆被爆者におけるがんの長期の放射線リスク。第71回日本癌学会学術総会、2012年9月19-21日。札幌
- ❖ 中村 典。低線量被曝によるリスクをどう考えるか。日本原子力学会シンポジウム、2012年9月21日。東広島
- ❖ Douple EB、鎌石和男、小笹晃太郎、Hart JL。放影研調査で得られたリスク推定値の福島原発事故被爆者への伝達。第58回放射線影響学会、2012年9月30日-10月3日。プエルトリコ、サンファン
- ❖ 坂田 律、杉山裕美、早田みどり、Grant EJ、清水由紀子、小笹晃太郎。原爆被爆者における胃がんへの喫煙状況と放射線の共同効果。第58回放射線影響学会、2012年9

- 月30日-10月3日。プエルトリコ、サンファン
- ❖ 小笹晃太郎。原爆被爆者における放射線と非がん疾患死亡との関連。第40回日本放射線技術学会秋期学術大会、2012年10月5日。東京（「成人健康調査」にも関連。）
- ❖ 坂田 律、McGale P、Grant EJ、Darby SC、小笹晃太郎。原爆被爆者集団の寿命調査。リチャード・ドール博士生誕100周年記念会議、2012年10月29-31日。英国オックスフォード
- ❖ 小笹晃太郎、清水由紀子、高橋郁乃、山田美智子、児玉和紀、笠置文善、鈴木 元。寿命調査での非がん疾患への影響（心血管疾患）。放射線防護体系の進展に関する第3回科学と価値ワークショップおよび第6回アジア地域会議、2012年11月6-8日。東京（「成人健康調査」にも関連。）
- ❖ 小笹晃太郎。原爆放射線の後影響。第25回国際がん研究シンポジウム「放射線とがん」、2012年12月6-8日。東京
- ❖ 坂田 律、杉山裕美、早田みどり、Grant EJ、清水由紀子、小笹晃太郎。原爆被爆者における胃がんへの放射線被曝影響の喫煙状況による違い。第23回日本疫学会学術総会、2013年1月24-26日。吹田
- ❖ 杉山裕美、三角宗近、坂田 律、Grant EJ、清水由紀子、早田みどり、小笹晃太郎。原爆胎内被爆者の死亡率と放射線リスク（1950-2008年）。第23回日本疫学会学術総会、2013年1月24-26日。吹田
- ❖ 小笹晃太郎。原爆放射線の健康後影響。広島大学原爆放射線医科学研究所第3回国際シンポジウム「低線量放射線の生物学的影響」、2013年2月12-13日。広島
- ❖ 児玉和紀、小笹晃太郎、大石和佳、片山博昭、大久保利晃。放射線影響研究所の福島への支援。放射線健康リスク管理国際学術会議、2013年2月25-27日。福島（「成人健康調査」にも関連。）
- ❖ Cullings HM。原爆放射線の被爆者への影響。2013年度第49回米国放射線防護・測定審議会「放射線量と被曝集団に対する影響」、2013年3月11-12日。米国メリーランド州ベセスダ
- ❖ Shore RE。放射線の健康影響：確実・不明瞭・不明な影響。2013年度第49回米国放射線防護・測定審議会「放射線量と被曝集団に対する影響」、2013年3月11-12日。米国メリーランド州ベセスダ
- ❖ 小笹晃太郎。原爆放射線の健康影響。第83回日本衛生学会総会、2013年3月24-26日。金沢

研究計画書 2-11、7-10、7-09、3-07、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発症、虚血性心疾患および大動脈石灰化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 広島の成人健康調査 (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 1,200 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。

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、Tamara BH、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 *Int J Obes* 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)、赤星正純 (長臨)、高畑弥奈子、桂田英知 (臨)、山田美智子 (臨)、大石和佳 (臨)、Hsu WL (統)、三角宗近 (統)、高橋哲也、木原康樹、松本昌泰、藤原佐枝子

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

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壁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]、中膜内膜複合体厚 [IMT]、大動脈石灰化、左心室肥大）やアテローム性動脈硬化のリスク因子（フラミンガム・リスクスコア）を考慮して解析する。

進捗状況 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 3,100 人の測定が終了した。

結果と結論 まだ得られていない。

RP 3-07 若年被爆者拡大集団に対する健康診断調査

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

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

背景と意義 AHS 集団は、被爆時年齢が 0-9 歳の被爆者のうち高線量被爆者の全数と低線量および中等度線量被爆者の一部を含んでいた。この集団の低線量および中等度線量被爆者を AHS 集団に追加することにより、若年被爆者における低線量および中等度線量の放射線影響についてより正確な評価が可能になるとともに、将来の分子生物学的研究に向けた若年被爆者の生物試料数を増やすことができる。

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

線量が <5 mGy の人たちの 30%、5-20 mGy の人たちの 80%、そして 20-1,000 mGy の人全員に調査への参加を要請した。がんに加え、がん以外の疾患にも焦点を当てる。

進捗状況 2010 年 10 月までに、0-9 歳で広島・長崎で被曝した 1,961 人を診察し、2010 年 7 月から 2 回目の健診を開始した。対象者を追加することにより、線量反応曲線の形状を評価し、低-中等度線量におけるリスク推定の精度をかなり高めることができると思われる。

結果と結論 中等度線量の若年被爆者をコホートに問題なく追加した。

RP 2-75 放影研成人健康調査に関する研究計画書、広島および長崎

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）、桂田英知（臨）、赤星正純（長臨）、飛田あゆみ（長臨）、世羅至子（長臨）、今泉美彩（長臨）、早田みどり（長疫）、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 広島および長崎の連絡地域内に在住する被爆者およびその対照者約 20,000 人から成る集団に、2 年に 1 回の包括的な健診を実施している成人健康調査（AHS）は、1958 年に開始された。1978 年に、約 2,400 人の高線量被爆者と可能な限りの胎内被爆者（約 1,000 人）が追加されたが、約 5,000 人の市内不在者は、他の非被爆の調査対象者と異なる環境下にあるという理由から臨床追跡調査が中止された。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、2008 年-2010 年に、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 健診周期では合計 2,509 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。

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、潜在性甲状腺機能低下症と心血管危険因子の関連、進行性心伝導系障害の疫学のおよび遺伝的基盤、体重変動とがんおよび心血管疾患の発生率・死亡率との関連についての共同研究が最近開始された。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、より個別的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。

結果 放射線被曝と致死のおよび非致死の脳卒中の関連、放射線量と白内障手術の発生率、慢性腎臓病と心血管疾患危険因子の関係、ならびに耳下腺脂質沈着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冠動脈心疾患（CHD）死亡や脳卒中死亡との関連性についてCox比例ハザードモデルを用いて明らかにする。

背景と意義 加齢に伴う変化を示す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人の広島受診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 解析のためのデータセットを作成した。

結果と結論 まだ得られていない。

RP-A3-09 被曝者における慢性腎臓病と心血管疾患との関係

恒任 章、高橋郁乃（臨）、飛田あゆみ（長臨）、世羅至子（長臨）、今泉美彩（長臨）、山田美智子（臨）、鍊石和男、大石和佳（臨）、立川佳美（臨）、中島栄二（統）、Hsu WL

（統）、三角宗近（統）、藤原佐枝子、赤星正純（長臨）

目的 放射線が慢性腎臓病（CKD）と関連しているかどうか、またCKDは放射線被曝と心血管疾患（CVD）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CVDとの関係が注目を集めている。最近では、CKDはCVDのリスク因子として認識されている。CKDとCVDは、肥満、インスリン抵抗性、耐糖能異常、高血圧、脂質異常症、腎炎など、多くの共通するリスク因子を持っている。CKDがCVDのリスク因子として働いているかどうか、CKD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、これまで放影研では調査が行われていない。

研究方法 本解析では、AHS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CKD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CKDの罹患症例を同定する。上記期間のそれぞれについてCVDの有病症例と罹患症例も同定する。本研究ではCVDに冠動脈心疾患（CHD）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) CKDの有病率または罹患率と放射線量およびCKDリスク因子との関連
- (2) CHDおよび脳卒中の有病率と放射線量、CKDリスク因子、CKDの過去の有病症例または罹患症例との関連

進捗状況 CKD有病症例と放射線量およびCKDリスク因子との関連を解析するためのデータは収集したが、CKDとCVD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2014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）

◆ Cologne JB, Hsu WL, Abbott RD, Ohishi W, Grant EJ, Fujiwara S, Cullings HM: Proportional hazards regression in epidemiologic follow-up studies: An intuitive consideration of primary time scale. *Epidemiology* 2012 (July); 23(4):565–73. (RR 12-11) © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins (抄録は *Wolters Kluwer Health Medical Research* の許諾を得て掲載した。)(「特別臨床調査」「腫瘍登録および組織登録」

にも関連。)

疫学的追跡調査における比例ハザード回帰：主要時間スケールに関する直観的検討 (Cologne JB, Hsu WL, Abbott RD, 大石和佳, Grant EJ, 藤原佐枝子, Cullings HM)

【抄録】 心臓病やがんなどの慢性疾患に関する疫学コホート調査では、年齢による交絡により調査対象のリスク因子について推定した影響に偏りが生じる可能性がある。このような調査において Cox 比例ハザード回帰法によるモデル化を行う場合、一般的に、暦年齢をノンパラメトリックな方法により主要時間スケールとして扱うことを薦めている。しかし、生体指標またはその他の因子のベースライン測定値が関与する調査では、測定後の追跡期間を主要時間スケールとして用いることが多いが、明確な理由はない。調査への加入年齢をパラメトリックな共変量としてモデル化することにより、年齢の影響は補正される。年齢と疾患発生の間に既知の関数関係を仮定するパラメトリック法による補正ではモデルの妥当性について疑問が生じるが、年齢を主要時間スケールとして用いれば疑問は生じない。我々はこの点について図で説明し、追跡期間を主要時間スケールとして年齢を補正するパラメトリック法が、年齢別罹患率について不十分な近似をもたらす理由を直観的に説明する。年齢についてパラメトリック法により適切に補正しようとすれば、広範囲に及ぶモデル化が必要となり、年齢を主要時間スケールとして用いる場合の単純さを考えれば、このような作業は無駄が多い。その上、任意の調査開始時を基点とする追跡期間に伴う潜在的なハザードは、リスクに関して本来の意味を持たないかもしれない。リスク推定値に偏りが生じる可能性を考慮すると、年齢による交絡が懸念される場合に、疫学的追跡データを用いた比例ハザード回帰において年齢を優先的な時間スケールとして用いることを考慮すべきである。

◆ Neriishi K, Nakashima E, Akahoshi M, Hida A, Grant EJ, Masunari N, Funamoto S, Minamoto A, Fujiwara S, Shore RE: Radiation dose and cataract surgery incidence in atomic bomb survivors, 1986–2005. *Radiology* 2012 (October); 265(1):167–74. (RR 14-11) © RSNA, 2012 (抄録は *Radiological Society of North America* の許諾を得て掲載した。)(「特別臨床調査」にも関連。)

原爆被爆者における放射線量と白内障手術の発生率、1986–2005年 (鎌石和男、中島栄二、赤星正純、飛田あゆみ、Grant EJ、増成直美、船本幸代、皆本 敦、藤原佐枝子、Shore RE)

【抄録】 目的 比較的低線量の急性被曝におけるリスク評価のため、0 から約 3 Gy の間の水晶体放射線量に関連した臨床的に重要な白内障の発生率を調査する。**対象と方法** イン

フォームド・コンセントを取得し、被験者の手続きについて放影研の倫理委員会の承認を得た。1986–2005年の間の原爆被爆者 6,066 人に対する白内障手術の発生率を調査した。コックス回帰分析に基づく検討では、喫煙、高血圧、副腎皮質ホルモン使用など白内障の 16 種類の危険因子は、放射線影響の交絡因子ではなかった。ポアソン回帰分析を用いて人口学的変数および糖尿病について調整し、白内障手術の発生率について放射線量反応解析を行った。結果は過剰相対リスク (ERR) および過剰絶対リスク (EAR) として示した (非被曝群に対し放射線がリスクを何倍にするか [ERR] あるいはどれだけ付加するか [EAR] を調べる方法)。**結果** 原爆被爆者 6,066 人のうち 1986–2005年の間に 1,028 人が初回の白内障手術を受けた。閾値推定線量は ERR モデルで 0.50 Gy (95% 信頼区間 [CI] : 0.10 Gy, 0.95 Gy)、EAR モデルで 0.45 Gy (95% CI: 0.10 Gy, 1.05 Gy) であった。ERR および EAR モデルのいずれに対しても、上向きの曲率に対する線形二次の検定は有意ではなかった。70 歳 (20 歳で被曝) の人の線形 ERR モデルの 1 Gy における過剰リスクは 0.32 (95% CI: 0.09, 0.53) * であった。ERR は若年被曝者で最も高かった。**結論** これらのデータは、1 Gy 以下の放射線でも視覚障害をもたらすような白内障への影響があることを示唆している。この事実は、急性放射線被曝からの眼防護の線量基準が 0.5 Gy あるいはそれ以下であることを示唆している。(*放影研注：本報告書の原文 (英文) では信頼区間に誤りがあった。この要約の数字は訂正後のものである。)

◆ Sakata R, Grant EJ, Ozasa K: Long-term follow-up of atomic bomb survivors. *Maturitas* 2012 (June); 72(2):99–103. (RR 2-12) (「寿命調査」「腫瘍登録および組織登録」にも関連。)(抄録は「寿命調査」発表論文を参照。)

◆ Sera N, Hida A, Imaizumi M, Nakashima E, Akahoshi M: The association between chronic kidney disease and cardiovascular disease risk factors in atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2013 (January); 179(1):46–52. (RR 20-11) © 2013 by Radiation Research Society

原爆被爆者における慢性腎臓病と心血管疾患危険因子との関連 (世羅至子、飛田あゆみ、今泉美彩、中島栄二、赤星正純)

【抄録】 原爆放射線と心血管疾患や代謝性心血管疾患危険因子には関連が見られている。慢性腎臓病もまた心血管疾患の危険因子として知られているが、原爆放射線と関連があるかどうかはほとんど分かっていない。原爆被爆者において慢性腎臓病が心血管疾患危険因子や原爆放射線と関連があるかどうか調べるために、2004年から2007年に健診を行った 1,040 人の被爆者について腎機能障害の程度を、正常

(121人、推定糸球体ろ過率 [eGFR] ≥ 90 ml/min/1.73 m²)、軽度 (686人、eGFR 60–89 ml/min/1.73 m²)、中等度 (217人、eGFR 30–59 ml/min/1.73 m²)、重度 (16人、eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) に分類した。更に、中等度および重度腎機能障害群を慢性腎臓病 (233人、eGFR < 59 ml/min/1.73 m²) と診断した。年齢、性、喫煙および飲酒習慣で調整後、腎機能障害と高血圧、糖尿病、高脂血症、メタボリック症候群との関連、および腎機能障害と原爆放射線との関連を調べた。高血圧 (オッズ比 [OR] 1.57、95% 信頼区間 [CI] 1.12–2.20、 $P = 0.009$)、糖尿病 (OR 1.79、95% CI 1.23–2.61、 $P = 0.002$)、高脂血症 (OR 1.55、95% CI 1.12–2.14、 $P = 0.008$)、メタボリック症候群 (OR 1.86、95% CI 1.32–2.63、 $P < 0.001$) は慢性腎臓病 (中等度および重度腎機能障害) と関連していた。高脂血症とメタボリック症候群は軽度腎機能障害との関連も見られた。放射線量と慢性腎臓病には有意な関連が見られ (OR/Gy 1.29、95% CI 1.01–1.63、 $P = 0.038$)、放射線量と重度腎機能障害でも有意な関連が見られた (OR/Gy 3.19、95% CI 1.63–6.25、 $P < 0.001$)。放射線と関連した慢性腎臓病は原爆被爆者における心血管疾患の発症に関与しているかもしれない。

◆ Takahashi I, Furukawa K, Ohishi W, Takahashi T, Matsumoto M, Fujiwara S: Comparison between oscillometric- and Doppler-ABI in elderly individuals. *Vasc Health Risk Manag*; 2013 (March); 9:89–94. (RR 3-12) © 2013 Takahashi et al., publisher and licensee Dove Medical Press Ltd. **高齢者におけるオシロメトリック法とドプラー法を用いたABI値の比較** (高橋郁乃、古川恭治、大石和佳、高橋哲也、松本昌泰、藤原佐枝子)

【抄録】 末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease [PAD]) は上肢下肢血圧比 (ankle-brachial blood pressure index [ABI]) の低値によって検出されるが、それには特殊な技術を必要とすることから、本疾患は一般に十分認識されるには至っていない。我々は、連続波ドプラー超音波を用いる標準的手法に代わり、簡便かつ短時間で検査が実施可能な VP-2000 (自動オシロメトリック法) を用いて、高齢者 113 人 (年齢範囲 61–88 歳) で測定した ABI 値を検証した。両下肢ともに、ドプラー法で測定した ABI 値はオシロメトリック法と比較して有意に標準偏差が大きく ($P < 0.001$)、二つの方法で測定した ABI 値の相関は左下肢で 0.46、右下肢で 0.61 であった。この結果から、ドプラー法では検査者間の測定値のばらつきが大きいことが示唆された。ABI が低値の範囲になるほど、オシロメトリック法とドプラー法で測定した ABI 値の差が有意に大きくなる傾向を認めしたが、ABI > 1.1 の範囲においてはその差はほとんど認められな

かった。また両測定法の ABI 差は、喫煙者において非喫煙者よりも大きくなる可能性が示唆されたが ($P = 0.09$)、健診時年齢も含め ($P > 0.50$) 他の潜在的な動脈硬化危険因子によって影響されなかった。ABI が低値になるほど両測定法の ABI 差が大きくなる傾向により、ドプラー法による PAD 検出はオシロメトリック法より高くなったが (感度 = 50%、特異度 = 100%)、両測定法による PAD 検出の一致率は低くなかった (Cohen kappa 係数 = 0.65)。本研究結果は、高齢者において、オシロメトリック法を用いることにより、従来のドプラー法よりも正確な PAD 有病率の評価が可能になることを示唆するものである。

◆ Yamada M, Shimizu M, Kasagi F, Sasaki H: Reaction time as a predictor of mortality: The Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Psychosom Med*; 2013 (January); 75(2–3):154–60. (RR 25-11) © 2013 by the American Psychosomatic Society (抄録は *Wolters Kluwer Health Medical Research* の許諾を得て掲載した。)(「特別臨床調査」にも関連。)

死亡の予測因子としての反応時間：放射線影響研究所成人健康調査 (山田美智子、清水昌毅、笠置文善、佐々木英夫)

【抄録】 目的 原爆被爆者とその対照から成る中年期から老年期の集団において、反応時間 (RT) と死亡率の 30 年にわたる関連を調査した。方法 広島成人健康調査コホートの 4,912 人について 1970–72 年に反応時間を含む生理的機能測定が行われ、2003 年末まで死亡が追跡された。結果 多変量調整モデルで RT の 1 標準偏差当たりの死亡ハザード比は、男性で 1.08 (95% 信頼区間 [CI] = 1.03–1.13)、女性で 1.22 (95% CI = 1.16–1.28)、全体で 1.13 (95% CI = 1.09–1.16) であった。性・年齢群ならびに追跡期間群に区分して解析した場合にも、RT 増加に伴う一貫した死亡率増加が観察された。すべての性・年齢群で RT の五分位の最高位における死亡率のハザード比は、五分位の最下位に比べ有意に高かった。死亡率と RT の有意な正の関係は 20 年後以降の追跡でも観察された (男性 $p = 0.03$ 、女性 $p < 0.001$)。RT と被曝放射線量は、喫煙、血圧高値、糖尿病などの従来のリスク因子とは独立した死亡のリスク因子であった。RT と放射線量の相互作用は男性の死亡率では認められなかった。女性では単位 RT 当たりのハザード比は放射線量の増加に伴って減少したが、RT と放射線量は依然として有意な死亡の予測因子であった。結論 RT は一貫して死亡の強い予測因子であった。放射線量の増加に伴って死亡率は増加したが、放射線が RT と死亡の関係を促進することはなかった。(放影研注：ここで述べられている「死亡」は「全内因死 (病気による死亡)」を意味する。)

その他の雑誌発表論文

- ◆ 児玉和紀：広島・長崎における循環器疾患疫学研究ならびにNI-HON-SAN研究と日本循環器病予防セミナーにおける若手研究者育成の推進。日本循環器病予防学会誌 2013 (January); 48(1):42-50. (「寿命調査」「特別臨床調査」にも関連。)
- ◆ 児玉和紀：放射線健康影響：原爆被爆者における発がんリスク。メディカル・サイエンス・ダイジェスト 2012 (November); 38(13):20-3. (「腫瘍登録および組織登録」にも関連。)
- ◆ 小笹晃太郎：原爆被爆者における放射線と非がん疾患死亡との関連。放射線防護分科会誌 2012 (October); No. 35:27-30. (「寿命調査」にも関連。)

印刷中の論文

※ 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*.

成人健康調査 学会発表

- ❖ 立川佳美、三角宗近、山田美智子、中西修平、藤原佐枝子。成人健康調査における体組成と放射線被曝。第15回国際内分泌学会議、2012年5月5-9日。イタリア、フィレンツェ
- ❖ 立川佳美、山田美智子、中西修平、藤原佐枝子。体脂肪の分布と糖尿病およびメタボリックシンドローム有病率との関連性の検討。第55回日本糖尿病学会年次学術集会、2012年5月17-19日。横浜 (「特別臨床調査」にも関連。)
- ❖ 高橋郁乃、飛田あゆみ、赤星正純、藤原佐枝子。AIx-中心血圧と中年期以降の身長低下の関連。第12回臨床血圧脈波研究会、2012年6月9日。東京
- ❖ 高橋郁乃、藤原佐枝子。身長低下と脈波増大係数の関連。第3回骨バイオサイエンス研究会、2012年7月14日。岡山 (「特別臨床調査」にも関連。)
- ❖ Shore RE。放射線リスク研究結果のハイライト。第20回核戦争防止国際医師会議 (IPPNW) 世界大会、2012年8月25日。広島 (「寿命調査」にも関連。)
- ❖ 立川佳美、三角宗近、山田美智子。原爆放射線被曝と肥満との関連性：広島成人健康調査。日本放射線影響学会第55回大会、2012年9月6-8日。仙台
- ❖ 小笹晃太郎。原爆被爆者における放射線と非がん疾患死亡との関連。第40回日本放射線技術学会秋期学術大会、2012年10月5日。東京 (「寿命調査」にも関連。)

- ❖ 小笹晃太郎、清水由紀子、高橋郁乃、山田美智子、児玉和紀、笠置文善、鈴木 元。寿命調査での非がん疾患への影響 (心血管疾患)。放射線防護体系の進展に関する第3回科学と価値ワークショップおよび第6回アジア地域会議、2012年11月6-8日。東京 (「寿命調査」にも関連。)
- ❖ 高橋郁乃。身長低下が心臓血管系に及ぼす影響の検討。第24回日本老年医学会中国地方会、2012年11月24日。広島 (「特別臨床調査」にも関連。)
- ❖ 立川佳美、山田美智子、中西修平。体脂肪の分布と糖尿病有病率。第9回国際糖尿病連合太平洋地区会議・第4回アジア糖尿病学会、2012年11月24-29日。京都 (「特別臨床調査」にも関連。)
- ❖ 赤星正純。放射線被曝の影響。NASHIM20周年および原研50周年記念合同シンポジウム、2013年2月10日。長崎
- ❖ 児玉和紀、小笹晃太郎、大石和佳、片山博昭、大久保利晃。放射線影響研究所の福島への支援。放射線健康リスク管理国際学術会議、2013年2月25-27日。福島 (「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)、赤星正純 (長臨)、陶山昭彦、古川恭治 (統)、Hsu WL (統)、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)、桂田英知 (臨)、飛田あゆみ (長臨)、今泉美彩 (長臨)、世羅至子 (長臨)、Grant EJ (疫)、小笹晃太郎 (疫)、Cologne JB (統)、Cullings HM (統)、児玉喜明 (遺)、片山博昭 (情)、渡辺忠章 (疫)、中村 典

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調べる。

進捗状況 2010年11月に被爆二世臨床縦断調査を開始した。過去1年間に6,783人の対象者に健診概要を含むパンフレットを送付し、電話によるコンタクトを行って健診参加をお願いした。この中で、4,886人が既に健診を受診し、174人が健診を受診する予定である。2012年度の健診参加率(74.2%)は2011年度(69.2%)に比べ5.0%増加し、2002-2006年に健診を受けた人の80.3%が再度健診を受けた。前回の横断的な健診調査に基づいて解析した個々の多因子疾患における遺伝的影響についての論文が *Journal of Radiological Protection* の電子版に掲載され、冊子版が現在印刷中である。

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。

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 (長臨)

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

印刷中の論文

✳ 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: Radiation risk of individual multifactorial diseases in offspring of the atomic-bomb survivors: A clinical health study. *J Radiol Prot.*

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
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、小安重夫、安友康二、井上 達、稲葉カヨ、Manley NR、van den Brink MRM、Sempowski GD、Nikolich-Zugich J、Weng N-P、Murasko D、Seed TM、Douple EB (主)、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 広島の数百人の AHS 参加者の循環血液中の HSC および DC プールにおける、放射線量に関連する数的・機能的変化を調べる。原爆被曝者における調査の結果を裏付けるため、HSC および DC 集団の電離放射線照射後の機能ならびに分化について試験管内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 樹立に成功したマイクロアッセイ系を用いて、ヒト末梢血中を循環している HSC および DC の機能について対象者の約半数 (目標対象者数: HSC について 258、DC について 259) の測定を完了した。また、研究室内ボランティアにおいて T 前駆細胞の頻度は年齢に依存して減少することを示した論文原稿を作成した。更に、NOD/Shi-scld、IL2R γ^{null} (NOG) 免疫不全マウスに再構成したヒト HSC の機能に及ぼす全身放射線照射の影響に関する論文を発表した。

結果と結論 ヒト HSC の分化能は加齢と共に T 細胞系から NK 細胞系に偏移することが示唆された。ヒト化マウス

モデルはヒト造血系に及ぼす放射線影響の評価に有用である。

RP 4-09 ワクチン接種応答に対する放射線被曝と加齢の影響

林 奉権 (放)、楠 洋一郎 (放)、今井一枝 (放)、吉田健吾 (放)、伊藤玲子 (放)、大石和佳 (臨)、小笹晃太郎 (疫)、Geyer SM、平林容子、岩間厚志、小安重夫、安友康二、井上 達、稲葉カヨ、Manley NR、van den Brink MRM、Sempowski GD、Nikolich-Zugich J、Weng N-P、Murasko D、Seed TM、Douple EB (主)、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反応する免疫能に対して過去の原爆放射線被曝が及ぼす影響を評価することを目的とする。

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系/炎症関連疾患のリスク増加を示す所見が認められてきた。更に、免疫系に認められた放射線のこのような影響は、自然な加齢に関連する影響に類似している。

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、性別に基づき層別化した無作為抽出法を用いて選ばれた 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。

進捗状況 本格調査の 2 年目において、137 人の AHS 対象者からこの調査への参加の同意が得られた。選ばれた 137 人の対象者に対応する合計 126 人のかかりつけ医がこの調査への協力の意思を示した。

結果と結論 本格調査 1 年目では 157 人の AHS 対象者と 23 人の若年所内研究協力者 (対照者) からワクチン接種前と接種 3 週間後の血液試料を収集した。ワクチン接種前と接種後の抗体価レベルに対する年齢の影響を調べた。その結果、ワクチン接種前の A/H1N1 と A/H3N2 の抗原に対する血球凝集抑制 (HI) 力価は年齢に伴った変化はなかったが、ワクチン接種前の B 抗原に対する HI 力価は年齢の増加に伴って有意に増加していた。ワクチン接種後の A/H1N1、A/H3N2 と B 抗原に対する HI 力価は年齢の増加に伴って減少する傾向はあったが、統計的な有意性はなかった。

た。これら3種のワクチン抗体のHI力価のワクチン接種前に対するワクチン接種後の割合も年齢の増加に伴い減少する傾向はあったが、統計的有意性はなかった。

RP 3-09 加齢と放射線に関連した免疫能の総合的評価システムの構築

林 奉権 (放)、楠 洋一郎 (放)、今井一枝 (放)、吉田健吾 (放)、伊藤玲子 (放)、大石和佳 (臨)、小笹晃太郎 (疫)、古川恭治 (統)、Geyer SM、平林容子、岩間厚志、小安重夫、安友康二、井上 達、稲葉カヨ、Manley NR、van den Brink MRM、Sempowski GD、Nikolich-Zugich J、Weng N-P、Murasko D、Seed TM、Douple EB (主)、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 広島のアHS対象者約3,600人を対象とした横断調査を継続中である。血漿および血液試料を用いて免疫指標と炎症関連指標を測定する。その後の縦断調査では、無作為抽出で選ばれたAHS対象者300人を対象とする。300人のAHS対象者から収集した血漿試料2セットについて、抗体チップアレイを用い、10年の間隔を空けて生体指標の測定を行う。上記600の試料から抽出したDNAを用いてテロメア長を調べる。これらの結果は総合的スコアリング・システムの構築に利用される。

進捗状況 これまでにAHS対象者2,052人について、27種のサイトカイン・ケモカイン・成長因子関連生体指標(IL-1 β 、IL-1RA、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12p70、IL-13、IL-15、IL-17、eotaxin、TNF- α 、IFN- γ 、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTES、G-CSF、GM-CSF、PDGF-BB、basic-FGF、およびVEGF)の血漿中レベルをBio-Plex Pro cytokine assay キットを用いて測定した。

結果と結論 予備的解析の結果では、IL-1 β 、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-13、IL-17、eotaxin、TNF- α 、IFN- γ 、IP-10、MIP-1 α 、G-CSF、GM-CSF、basic-FGF、およびVEGFの血漿中レベルが性別で調整後、年齢に伴って有意に増加していた。一方、IL-9、IL-15、MIP-1 β 、RANTES、

およびPDGF-BBの血漿中レベルは年齢に伴って減少していた。

RP 4-04 原爆被曝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)、伊藤玲子 (放)、Cologne JB (統)、今井一枝 (放)、大石和佳 (臨)、楠 洋一郎 (放)、吉田健吾 (放)、赤星正純 (長臨)、中地 敬

目的 本調査の目的は、個々人の遺伝的背景が発がん感受性に影響を及ぼすか否か、特に、この遺伝的背景が放射線影響の修飾因子である可能性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、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。原爆被曝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。

研究方法 1,444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として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 結腸直腸がん194症例と2,132人のサブコホートにおける*CD14*および*IL18*遺伝子型を調べ、遺伝子型と放射線被曝線量の組み合わせに対するがん発生相対リスク(RR)を算出した。その結果、結腸がんで放射線に対する有意なリスクの増加が見られたが(RR/Gy = 1.16、95% CI: 1.01–1.33)、直腸がんで有意ではなかった。対象者を*CD14*遺伝子型2群(*CD14-A/A*とその他の*CD14*遺伝子型)と*IL18*遺伝子型2群(*IL18-C/C*とその他の*IL18*遺伝子型)の組み合わせの4群に分けた時、*CD14-A/A*と*IL18-C/C*を持つ高い被曝線量カテゴリー(≥ 0.7 Gy)の原爆被曝者は、その他の*CD14*遺伝子型と*IL18*遺伝子型の組み合わせを持つ非被曝者に比べて、更に結腸がんリスクが増加した(RR = 3.88、95% CI: 1.82–8.31)。

結果と結論 上記の結果は、*CD14*および*IL18*に関連した炎症応答が原爆被曝者の直腸がん発生には関与しないが、結腸がんの発生に関与していること、また、*CD14*と*IL18*

遺伝子型によって放射線への応答が異なる可能性を示唆している。

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

林 奉権 (放)、中島栄二 (統)、立川佳美 (臨)、今井一枝 (放)、大石和佳 (臨)、吉田健吾 (放)、楠 洋一郎 (放)、赤星正純 (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症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 過去に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 597 人と 316 人）と対照者（それぞれ広島と長崎の 1,194 人と 1,264 人）から成る合計 3,419 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同定した。

進捗状況 これまでに糖尿病症例 824 人と 725 人、対照者 2,084 人と 1,900 人について *DRB1/DQB1/DQA1* と *A/B/C* 遺伝子型がそれぞれ同定された。また、糖尿病症例 863 人と対照者 1,631 人の *TP53 Arg72Pro* の遺伝子型を調べた。

結果と結論 まだ得られていない。*HLA* 関連遺伝要因、放射線量と糖尿病リスクの関係は解析中である。2015 年に結果が得られる予定である。

RP 4-02 原爆被爆者の T 細胞恒常性における攪乱

楠 洋一郎 (放)、吉田健吾 (放)、梶村順子 (放)、林 奉権 (放)、今井一枝 (放)、大石和佳 (臨)、児玉喜明 (遺)、中地 敬

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

背景と意義 T 細胞免疫系が加齢することにより何らかの感染症や炎症性疾患にかかりやすくなると言われている。T 細胞老化として (1) メモリー T 細胞のレパトリー偏向とクローン性増殖、(2) T 細胞機能の低下と炎症の亢進、(3) ナイーブ T 細胞集団の縮小、および (4) 能力が劣るまたは老化した T 細胞集団の増加の証拠が集められている。原爆被爆者では、放射線量の増加に応じて、ナイーブ CD4 およびナイーブ CD8 T 細胞が細胞集団として減少していること、ならびに機能的に劣っているメモリー CD4 T 細胞や制御性 T 細胞の割合が増えていることが、これまで認められている。また、血漿中の炎症性サイトカインレベルとナイーブ CD4 T 細胞の相対頻度との間に逆の関連性が見られた。それらの結果は上記の仮説に適合する。ベースライン時の T 細胞の加齢変化と以後の疾患発症との関連を調べていく。

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 (T-cell receptor-rearrangement excision circles: 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) これらの T 細胞パラメーターと疾患の発症や進行との関連解析を行う。また、放射線による免疫学的変化と疾患発症のメカニズムを理解するために、マウスの炎症モデルを用いて免疫・炎症およびゲノム損傷バイオマーカーを評価する。

進捗状況 2009 年度までに原爆被爆者約 1,000 人について、個人が新しい T 細胞を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 数とテロメア長に及ぼす放射線影響の予備的解析が進行中である。

結果と結論 放射線被曝に関連した T 細胞免疫の変化を示す証拠が蓄積され、電離放射線が T 細胞免疫老化を亢進し、炎症反応の増強と加齢関連炎症性疾患の発生・進行に寄与した可能性が示唆される。

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

林 奉権 (放)、吉田健吾 (放)、楠 洋一郎 (放)、大石和佳 (臨)、赤星正純 (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21,679件および13,596件をそれぞれ凍結保存した。 -80°C で15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)、楠 洋一郎 (放)、吉田健吾 (放)、赤星正純 (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 2012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1,259人、長崎800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)、楠 洋一郎 (放)、吉田健吾 (放)、赤星正純 (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、遺伝子多型、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。F₁調査と重複する約500例は既に不死化しており、遺伝学部で保存している。

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おり、これは現在AHSに参加している対象者のほぼ全数である。

結果と結論 広島の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1,300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。

免疫学的調査 発表論文

放影研報告書

◆ Cologne JB, Preston DL, Imai K, Misumi M, Yoshida K, Hayashi T, Nakachi K: Conventional case-cohort design and analysis for studies of interaction. *Int J Epidemiol* 2012 (August); 41(4):1174-86. (RR 19-11) © The Author 2012 (抄録は *Oxford University Press* の許諾を得て掲載した。)

相互作用に関する調査に応用する症例コホート研究のデザインおよび解析の標準的方法 (Cologne JB, Preston DL, 今井一枝, 三角宗近, 吉田健吾, 林 奉権, 中地 敬)

【抄録】 背景 症例コホート研究デザインは統計および疫学分野の文献において方法論的に大きな注目を集めているが、コホート内症例対照研究デザインなど、コホートに基づく他の標本抽出デザインほど広範には利用されていない。広範な疫学的調査の目的に関して症例コホート研究デザインは効率的かつ実用的であるにもかかわらず、研究者は、わずかな調整を施すだけで標準的ソフトウェアを用いた当該デザインによるデータの解析が可能であるという事実はまだ気付いていないのかもしれない。また、症例コホート研究のデザインおよび解析は選択肢が多いので躊躇されるのかもしれないが、それらは幾つかの単純な提案にまとめることができる。**方法** 本論文では、症例コホート研究のデザインと解析の標準的な方法を検討し、日本人原爆被爆者コホートにおける放射線、遺伝子多型およびがんに関する調査に基づく実証的な比較について述べる。**結果** 特に、統計的検出力が低いことで知られる遺伝子・環境相互作用に関する調査については、単純な無作為サブコホート抽出ではなく層別化した無作為サブコホート抽出の適用が行われるべきである。スコアに偏りのない擬似尤度に基づく方法(または層別症例コホート・データを用いた類似の方法)を、漸近分散推定量と組み合わせて使用することを推奨する。**結論** ユーザーが多いが、既に報告されている(他のソフトウェア・プラットフォームに基づく)方法をそのまま適応・実行するためには必要な機能を一部欠いているSPSSを用いて症例コホート解析法を実施する方法を例示する。また、リスクのモデル化について他のソフトウェアよりも柔軟な対応が可能なEpicureを用いた症例対照解析について説明する。我々の結論と提案は、研究者が疫学的研究における症例コホート研究デザインについて理解を深め、応用する上で役立つはずである。

◆ Hayashi T, Morishita Y, Khattree R, Misumi M, Sasaki K, Hayashi I, Yoshida K, Kajimura J, Kyoizumi S, Imai K, Kusunoki Y, Nakachi K: Evaluation of systemic markers of inflammation in atomic-bomb survivors with special reference to radiation and age effects. *FASEB J* 2012 (November); 26(11):4765–73. (RR 10-12) © FASEB (抄録は *Federation of American Societies for Experimental Biology* の許諾を得て掲載した。)

放射線と加齢の影響に特に関連した原爆被爆者の全身性炎症指標の評価 (林 奉権, 森下ゆかり, Khattree R, 三角宗近, 佐々木圭子, 林 幾江, 吉田健吾, 梶村順子, 京泉誠之, 今井

一枝, 楠 洋一郎, 中地 敬)

【抄録】 過去に原爆放射線による被曝は生存者の健康に様々な長期的悪影響を及ぼしている。その中の幾つかの影響は60年以上経過した今日においても見られる。本研究においては、活性酸素 (ROS)、インターロイキン (IL) -6、腫瘍壊死因子 (TNF) - α 、C 反応性蛋白質 (CRP)、IL-4、IL-10、および免疫グロブリン (Igs) の血漿中レベル、ならびに赤血球沈降速度 (ESR) から成る8種類の炎症関連サイトカイン/指標により、442人の原爆被爆者の無症候性の炎症状態について調べ、これらの指標に対する過去の放射線被曝と自然老化の影響を個人について評価比較した。次に、これらのサイトカイン/指標の相互関係によって隠されていた炎症と放射線被曝または加齢の生物学的に重要な関連を評価するために、選択したサイトカイン/指標の線形結合によるスコアを多変量統計解析を用いて計算し、全身性炎症指標を評価した。我々の結果は、ROS、IL-6、CRP、およびESRの線形結合によって炎症状態を最もよく表すことができることを示し、またそのスコアにより炎症に対する統計学的に有意な放射線量と加齢の影響が明確に示されることが分かった。これらの結果は、総合的に判断して、放射線被曝が自然老化と共に原爆被爆者の持続的炎症状態を亢進している可能性を示唆している。

◆ Imai K, Hayashi T, Yamaoka M, Kajimura J, Yoshida K, Kusunoki Y, Nakachi K: Effects of *NKG2D* haplotypes on the cell-surface expression of *NKG2D* protein on natural killer and CD8 T cells of peripheral blood among atomic-bomb survivors. *Hum Immunol* 2012 (June); 73(6):686–91. (RR 21-11) © American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (抄録は Elsevier の許諾を得て掲載した。)

原爆被爆者の末梢血ナチュラルキラー細胞およびCD8 T細胞における *NKG2D* 蛋白質の細胞表面発現への *NKG2D* ハプロタイプの影響 (今井一枝, 林 奉権, 山岡美佳, 梶村順子, 吉田健吾, 楠 洋一郎, 中地 敬)

【抄録】 *NKG2D* は主要な活性型受容体であり、腫瘍細胞およびウイルス感染細胞に対するナチュラルキラー (NK) 細胞の細胞介在性細胞傷害の引き金となる。我々は以前に、染色体12番短腕上のNK遺伝子複合体領域に *NKG2D* ハプロタイプを同定した。二つの主要なハプロタイプアリルであるLNK1とHNK1は、それぞれNK細胞活性の表現型として低活性および高活性と密接に関連していた。更に、ハプロタイプHNK1/HNK1はLNK1/LNK1と比べてがんリスクの減少が明らかであった。本研究で我々は、*NKG2D* ハプロタイプと5個のhtSNPの機能効果を、732人の原爆被爆者の末梢血NK細胞およびCD8 T細胞上の *NKG2D* 蛋

白質の細胞表面発現についてフローサイトメトリーを用いて評価した。NK細胞上のNKG2D発現は、LNK1/LNK1ハプロタイプ、LNK1/HNK1ハプロタイプ、HNK1/HNK1ハプロタイプの順に（傾向性検定 p 値 = 0.003）、あるいは各htSNPについてメジャーホモ接合遺伝子型、ヘテロ接合遺伝子型、マイナーホモ接合遺伝子型の順に（傾向性検定 p 値 = 0.02–0.003）有意に増加した。同様の傾向がCD8 T細胞のNKG2D発現に対しても観察された。この結果は、NKG2DハプロタイプがNK細胞およびCD8 T細胞におけるNKG2D蛋白質の発現レベルと関連しており、その結果、ヒトの細胞傷害性応答において個体間変動が生じることを示している。

その他の雑誌発表論文

◆ 楠 洋一郎、吉田健吾、久保美子、山岡美佳、梶村順子、林 奉権、中島栄二、大石和佳、藤原佐枝子、箱田雅之、赤星正純：原爆放射線のヒト免疫応答に及ぼす影響。第26報：末梢血リンパ球におけるTh1およびTh2細胞の割合の被ばく線量依存性増加。長崎医学会雑誌2012 (September); 87(特集号):265–8。(第53回原子爆弾後障害研究会講演集、平成24年)

◆ Wang C, Nakamura S, Oshima M, Mochizuki-Kashio M, Nakajima-Takagi Y, Osawa M, Kusunoki Y, Kyoizumi S, Imai K, Nakachi K, Iwama A: Compromised hematopoiesis and increased DNA damage following non-lethal ionizing irradiation of a human hematopoietic system reconstituted in immunodeficient mice. *Int J Radiat Biol* 2013 (February); 89(2):132–7.

印刷中の論文

※ 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- and NK-lineage cells. *J Immunol*.

※ 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*.

免疫学的調査 学会発表

※ 楠 洋一郎、吉田健吾、久保美子、山岡美佳、梶村順子、林 奉権、中島栄二、大石和佳、藤原佐枝子、箱田雅之、赤

星正純。原爆放射線のヒト免疫応答に及ぼす影響 第26報：末梢血リンパ球におけるTh1およびTh2細胞の割合の被曝線量依存性増加。第53回原子爆弾後障害研究会、2012年6月3日。長崎

※ Cologne JB、三角宗近、今井一枝、Preston DL、吉田健吾、林 奉権、中地 敬。ケース・コホートデザインおよび遺伝子と環境の相互作用とがんとの関係に関する研究。第35回日本がん疫学・分子疫学研究会総会、2012年7月5–6日。広島

※ 林 奉権。放射線関連がんの分子疫学。第35回日本がん疫学・分子疫学研究会総会、2012年7月5–6日。広島

※ 林 奉権、伊藤玲子、Cologne JB、林 幾江、今井一枝、吉田健吾、梶村順子、京泉誠之、大石和佳、赤星正純、楠洋一郎、中地 敬。IL10ハプロタイプと原爆放射線被曝が胃がんリスクに及ぼす影響。日本放射線影響学会第55回大会、2012年9月6–8日。仙台

※ 林 奉権、大石和佳、吉田健吾、今井一枝、林 幾江、梶村順子、京泉誠之、楠 洋一郎、中地 敬。原爆被曝者コホートで見られた肝炎ウイルス感染と肝細胞発癌の免疫遺伝学的要因。第21回日本組織適合性学会大会、2012年9月15–17日。東京

※ 林 奉権、今井一枝、京泉誠之、楠 洋一郎、中地 敬。CD14とIL18遺伝子多型および放射線被曝線量に基づく原爆被曝者の結腸直腸がんリスクの推定。第71回日本癌学会学術総会、2012年9月19–21日。札幌

※ 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。第16回日本肝臓学会大会、2012年10月10–11日。神戸（「特別臨床調査」にも関連。）

※ 京泉誠之、久保美子、梶村順子、吉田健吾、今井一枝、林 奉権、van den Brink MRM、中地 敬、楠 洋一郎。ヒト血液前駆細胞における年齢に伴うリンパ球分化能のT細胞系からNK細胞系への偏移。第74回日本血液学会学術集会、2012年10月19–21日。京都

※ 王 長山、中村俊介、楠 洋一郎、京泉誠之、今井一枝、中地 敬、岩間厚志。免疫不全マウスにおけるヒト造血細胞に対する非致死量放射線の影響。第74回日本血液学会学術集会、2012年10月19–21日。京都

※ 林 奉権、吉田健吾、大石和佳、京泉誠之、楠 洋一郎。加齢と放射線の影響に特に関連した原爆被曝者の炎症状態の評価。第41回日本免疫学会総会・学術集会、2012年12月5–7日。神戸

※ 京泉誠之、吉田健吾、林 奉権、van den Brink MRM、Moore MA、楠 洋一郎。ヒト循環造血前駆細胞におけるT

およびNK細胞産生能の評価。第41回日本免疫学会総会・学術集会、2012年12月5-7日。神戸

❖ 中地 敬。ヒト免疫系老化に対する放射線被曝の影響。第25回国際がん研究シンポジウム「放射線とがん」、2012年12月6-8日。東京（「細胞生物学調査」にも関連。）

研究計画書 3-11、3-10、2-10、6-08、4-08、3-05、2-05、1-05、5-00、3-00、2-99、9-92、5-92、3-89、4-85、A7-12、A4-12、A2-12、A1-12、A6-11、A4-11、A1-10、A5-09、A14-08、A13-08、A10-08、A4-08

特別臨床調査

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

山田美智子（臨）、飛田あゆみ（長臨）、赤星正純（長臨）、笠置文善、Cologne JB（統）、大下智彦、宮地隆史、松本昌泰、辻野 彰、三森康世、佐々木英夫、中村重信、Krull KR、藤原佐枝子

目的 1) 被爆時に胎児あるいは年齢が12歳以下であった成人健康調査対象者において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 被爆時に胎児あるいは年齢が12歳以下であった被爆者を対象とする。2011-2015年に認知機能スクリーニング検査（CASI）と、小児がんを克服した人に関する調査（CCSS）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550人がCASIによる調査を受けた。約1,200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（長臨）

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、後囊下および皮質白内障において統計学的に有意な線量反応関係が明らかになった。更に、線量閾値は低いか存在しないことが示唆されている。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 2010 年 8 月から広島・長崎で眼科調査を開始した。2012 年 10 月までに広島 418 人、長崎 231 人が眼科医による診察を受けた。

結果と結論 まだ得られていない。結果は 2013 年中に得られる予定である。

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

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）、Hsu WL（統）、横山知子、高松倫也、木下博文、築城英子、上松聖典、隈上武志、木内良明、北岡 隆、藤原佐枝子、飛田あゆみ（長臨）、赤星正純（長臨）、鎌石和男

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。網膜血管径と放射線量との関連については現在解析中である。加齢黄斑変性症の診断は終了し、データ解析を開始した。

結果 放射線被曝による網膜血管径と緑内障の関連および加齢黄斑変性について解析を継続する。

RP 6-08 エラストメーターを用いた原爆被爆者の肝弾性度調査、広島

大石和佳（臨）、立川佳美（臨）、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行する。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 2008 年 11 月から 2012 年 11 月までに、エラストメーターを用いて約 2,900 人の AHS 参加者の肝弾性度を測定した。AHS の若年被爆者（被爆時年齢 10 歳未満）に

については肝弾性度の測定が終了し、データセットを構築してデータクリーニングを開始した。このデータセットには血中サイトカインレベルとその他の臨床検査データの情報も含まれている。ELISA法あるいはマルチプレックスビーズアレイ法を用いて約2,900人の被爆者の血中サイトカインレベルを測定した。

結果と結論 まだ得られていない。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（長臨）、林 奉権（放）、伊藤玲子（放）、中地 敬、皆本 敦、横山知子、戸田慎三郎、上松聖典、築城英子、木内良明、北岡 隆、白井 彰、Cucinotta FA、Chylack LT

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・保存プログラムは継続中である。2012年3月までに広島では54件、長崎では17件の組織試料の収集・保存を行った。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の抽出を試験的に行った。これらの生物試料を測定することによって生物学的課題に取り組む最初の計画を立てるため、研究チームの一員が眼科研究の第一線の研究者数人と会合を持った。

結果と結論 まだ得られていない。結果は2013年に得られる予定である。

RP 3-05 原爆被爆者における炎症とがん発生率

立川佳美（臨）、Hsu WL（統）、鎌石和男、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）、藤原佐枝子、Cologne JB（統）、赤星正純（長臨）

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症との関連、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、がん発症への白血球数と放射線あるいは喫煙への共同効果を検討した最初の解析は完了し、論文も作成された。

結果と結論 高線量（ ≥ 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。白血球を介した放射線リスクが、がんのサブタイプにより決まるかどうかについては、多数のがんで検討することはできなかったが、肺がんにおいて放射線リスクに占める白血球影響の割合は高かった（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）赤星正純（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、被爆直後の初期症状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。この研究の仮説は、外部のストレスに対する反応をコントロールする遺伝子多型は、急性放射線被曝後の生存率に影響を与えるだけでなく晩期の心血管疾患を増加させるというものである。特に、*LTA* および *TRL2* 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 周期 (1958–59 年) の健診を受診して被曝線量が 1 Gy 以上であった若年被曝者と、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 *TRL2* 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見ため、放射線と *LTA* および *TRL2* 遺伝子型の同時関連を評価する。

進捗状況 *LTA* および *TRL2* 遺伝子の多型解析が終了し、*LTA* および *TRL2* 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、*LTA* および *TRL2* の遺伝子多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。放射線量によって HWE が異なるか、また遺伝子型が放射線と心血管疾患の関連を修飾するかどうか更に調べる。

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 1-05 原爆被曝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 (長臨)

目的 放射線量と緑内障の有病率との関連を調べることが目的である。

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、網膜像、視野検査のスクリーニング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、論文が国際的な学術誌に投稿された。

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。

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

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

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

背景と意義 心室細動 (VF) による突然死をもたらす新しい臨床的疾患であるブルガダ症候群の罹患率と予後は、まだ十分に解明されていない。*SCN5A* 遺伝子の突然変異と関連付けられるブルガダ症候群は、男女同じ割合で遺伝するにもかかわらず、報告されたほとんどの症例が成人男性であることから、我々は性に関連する共同因子について調べることにした。

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

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

結果と結論 ブルガダ型心電図を呈する男性の割合は 31.4

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

RP 3-00 原爆被爆者における眼科調査

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

目的 放射線リスク評価関係者の間では、何十年もの間、放射線による混濁誘発は1 Gyより上に線量閾値があると長く考えられてきたが、成人健康調査(AHS)の原爆被爆者データが大きな理由となり、最近、その閾値レベルが下げられた。本調査の目的は、より低線量域における放射線白内障の有病率を更に正確に推定し、他の因子による放射線影響の修飾について検討することである。

背景と意義 放射線白内障発生のメカニズムはいまだ解明されていない。原爆被爆者コホートはそのメカニズムについての洞察と放射線安全基準の基礎を提供する上で唯一無二の貴重な集団である。2000年から2002年までに収集され保存された水晶体画像は、コホート内およびコホート間比較など多くの目的に使用可能である。

研究方法 (1) 数多くの調査で用いられている放射線に特化した分類システムである Merriam-Focht 白内障評価法を使って、2000–2002年に収集され保存された水晶体の画像を再評価した。(2) 保存された水晶体画像を使用して、経時的な混濁の進行について検討する。

進捗状況 保存された水晶体画像を用いて、(1) Merriam-Focht法で水晶体混濁の再評価について解析を行い、(2) 白内障手術の誤分類に関する論文を国際的な学術誌に投稿した。白内障手術の発生率に関する論文が *Radiology* に掲載された。

結果と結論 (1) Merriam-Focht法による水晶体混濁の再評価の結果、原爆被爆者とチェルノブイリ原発事故汚染除去作業従事者の線量反応の形状がほぼ同じであることが示された。(2) ある仮定の下では、統計モデルにより、臨床的に重症の白内障であった被爆者のうち40%までが白内障手術を受けなかった可能性が示唆されたが、それによって白内障手術の線量反応が影響を受けることはなかった。

RP 2-99 広島・長崎原爆被爆者における甲状腺疾患

今泉美彩(長臨)、宇佐俊郎、富永 丹、赤星正純(長臨)、早田みどり(長疫)、鍊石和男、大石和佳(臨)、山田美智

子(臨)、中島栄二(統)、大久保雅通、芦澤潔人、世羅至子(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爆者において甲状腺がんが頻発しているかどうかを調査することである。もしそうであれば、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2010年にかけて若年で被曝した AHS 対象者の甲状腺検査を実施し(RP 3-07)、現在最終診断を確定している。

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)。胎内被爆者の甲状腺疾患において有意な線量反応は見られなかったが(*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)。

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

研究方法 我々は、(1) 放射線量と HBV 活性（HBeAg、HBV DNA、そして HBeAg または HBsAg のセロコンバージョン率を調べることによる）との関連、(2) 放射線量と慢性 B 型および C 型肝炎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 肝炎ウイルス感染状況と HCC における *NKG2D* 遺伝子型（RP 4-04）と放射線被曝の関連について放射線生物学／分子疫学部と共同で予備的評価を行った。

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 細胞の割合の増加は肝線維化進行の加速と有意に関連していたが、一方 Tc1 細胞と NK 細胞の割合の低下が、肝線維化の進行に関連していた（*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）、藤原佐枝子、佐々木英夫、赤星正純（長臨）、松本昌泰、笠置文善、White LR

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

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重症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。成人後期の特に認知症のない対象者における認知機能の変化ならびに認知機能低下のリスクの解析を統計部と協力して計画している。

結果と結論 被曝時年齢が 13 歳以上の被曝者において過去の放射線被曝と認知障害や認知症との間に関連は見られなかった。認知機能低下ならびに認知症のリスク因子に関する縦断的解析が開始された。

RP 3-89 原爆被曝者における骨粗鬆症の調査、広島

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

目的 過去の放射線被曝による長期的健康影響と考えられる骨粗鬆症の有病率および重症度と電離放射線との関連性を検討する。

背景と意義 本調査は、急性電離放射線被曝が、骨粗鬆症発生の増加に見られるように加齢の過程を促進するという作業仮説に基づく。これまでのところ、長期に追跡している原爆被曝者の骨密度（BMD）に関する予備調査では、年齢、体重、閉経年齢の調整後も放射線被曝による BMD の変化は示唆されていない。BMD および骨折に関し蓄積されたデータを国際的共同研究および国内の共同研究のために利用しており、それによって BMD に関する新しい知見が得られ、原爆被曝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 日常健康診断の一環として骨密度を長期に追跡調査している。

進捗状況 この RP に基づき集積されたデータ・情報を使って、国際的共同研究および国内共同研究を行っており、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 4-85 日本・ハワイに居住する日本人男子における虚血性心疾患 (CHD) の発生率および危険因子 (研究計画 TR 12-71 の補遺)

山田美智子 (臨)、児玉和紀 (主)、立川佳美 (臨)、清水由紀子 (疫)、佐々木英夫、高橋郁乃 (臨)、藤原佐枝子、Curb JD、Rodriguez B、矢野勝彦

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

背景と意義 このプロジェクトにおいて開発された疫学的方法により、放射線量とアテローム性動脈硬化症関連の種々のエンドポイントとの間に微弱ながら非常に一貫した関係が認められた。これらのエンドポイントには、心筋梗塞、血栓塞栓性脳卒中、出血性脳卒中、大動脈弓石灰化、網膜動脈硬化、収縮期高血圧症、脈波速度異常が含まれる。

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

進捗状況 2010 年に開始された中心血圧、脈波増幅指標、上腕足首脈波伝播速度、足関節上腕血圧比の測定に加えて、2011 年に動脈硬化に関連したサイトカインを評価する研究が開始された。

結果と結論 本研究は、心臓血管疾患ワーキング・グループが心血管疾患に対する低線量放射線の影響について仮説を立て確認する際の一助となっている。

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* のデータを用い、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ある。しかしながら、基準範囲内の TSH と冠動脈心疾患の関連は分かっていない。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 調査対象のコホートは、*Thyroid Studies Collaboration* に参加するすべての研究コホートとし、TSH が基準範囲内の人を解析の対象とする。個々のコホートについてコックス回帰解析を用い、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 解析を実施中である。

結果と結論 まだ得られていない。結果は 2013 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 (長臨)、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」の様相や発現頻度、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発現頻度を確認して、腺の機能障害との因果関係を検証する。

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）、陶山昭彦、小笹晃太郎（疫）、Cologne JB（統）、荒木由布子、Hsu WL（統）、Cullings HM（統）、大石和佳（臨）、赤星正純（長臨）

目的 日本人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と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、上述の課題に取り組むために、罹患率や死亡率に対する経時的な体重変動のパターンとの関連を更に検討するための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 2012 年 7 月から、データセットの完成を目指して作業を開始した。

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（長臨）、春田大輔、前村浩二、大石和佳（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 の転機であり、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、561 例の RBBB 症例を確認し、年齢と性を一致させた 1,120 例の対照を選定した。

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-A6-11 QT 短縮の遺伝子基盤に関する研究

蒔田直昌、赤星正純（長臨）、春田大輔、前村浩二、大石和佳（臨）、藤原佐枝子

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は 2013 年度か 2014 年度に放影研を訪れる予定である。

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。

RP-A4-11 放射線と心血管疾患の関連における内臓脂肪の役割と効果

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

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。これらの結果は、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を示している。

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 統計学的解析を行っており、虚血性心疾患 (IHD) と高血圧や糖尿病との間の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どう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および ATM 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 WL (統)、中島栄二 (統)、鍊石和男

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関与して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、恒任 章、中島栄二 (統)、赤星正純 (長臨)

目的 長崎成人健康調査対象者における早期再分極異常(ERP)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。ERPは良性と考えられてきたが、ERPが不整脈を引き起こし得ることが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)、ERP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、ERP症例を同定し、有病症例を除いて観察期間中のERP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、ERP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 ERP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 ERP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ERPが確認された。ERPは、予期せぬ死亡のリスク上昇(HR 1.83、95% CI 1.12-2.97)、心臓死(HR 0.75、95% CI 0.60-0.93)と全死亡(HR 0.83、95% CI 0.78-0.93)のリスク減少と関係していた。ERP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、中島栄二 (統)、藤原佐枝子、赤星正純 (長臨)

目的 標準12誘導心電図上の心室性期外収縮(VPC)は、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、一般集団における心血管疾患死亡のリスク因子としての標準12誘導心電図上のVPCの意義を評価する。

背景と意義 CAST試験により、VPCの抑制が、心血管疾患死亡のリスク減少につながることが示されて以来、通常的心電図で捕らえられたVPC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VPC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AHS受診者（広島4,092人、長崎2,642人）からVPC例を抽出する。VPCを示す対象者を同定し、VPCの形態に基づいてVPCを次の3群に分類する。(1) 右心室に由来する左脚ブロック（LBBB）型、(2) 左心室に由来する右脚ブロック（RBBB）型、(3) 不明型。VPC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VPC症例について、VPC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、VPC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。VPCの予後における意義、すなわちVPCの診断およびVPCの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 RP-A14-08を最優先としたので、一部の対象者の調査しか済んでいない。

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-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の評価すること、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。長崎のAHS対象者を含め、合計九つのコホートの総合解析を行う。

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。

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。

RP-A4-08 腹囲の推定可能性とメタボリック症候群のリスク解析への応用

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

目的 本調査の目的は、回帰モデルの移設可能性の理論を構築し応用すること、移設可能性の根拠に基づき腹囲測定値に関連するメタボリック症候群（MS）による死亡リスクを推定すること、および移設推定値にかかわる測定誤差の補正法を構築することである。

背景と意義 MSの診断基準の妥当性については、この症候群が最初に導入されて以来、問題とされている。基準の妥当性を検証する上で望ましい方法は、ベースライン測定値およびその後得られた測定値を利用したコホート調査である。しかし、MSの診断に必要な腹囲の測定は最近になって健診で行われるようになった。各調査対象者について10年前の偏りのない腹囲推定値が得られれば、腹囲に関連するリスクを推定することが可能ではないかと考えた。

研究方法 我々はまず、統計的移設可能性を明確にし、十分な数学的条件を提案し、AHSの一部の集団についてその条件の実行可能性を確認した。その後、当該集団内の各対象者について10年前の移設推定値を得て、移設推定値を共変量とするコックス回帰モデルを適用した。最後に、測定誤差の補正法を構築した。

進捗状況 MS予備軍である対象者においてMSに関連す

る疾患が進行するにつれて腹囲が実際に減少しているかどうかを調べるため、15年前に体調が良かった対象者について移設可能性を確認した。

結果と結論 死亡リスク推定の結果、MS予備軍の対象者（脂質異常症、高血圧、耐糖能異常の二つ以上が該当）では、予測に反して腹囲が大きいほどMSに関連する死亡リスクは低かった。AHS対象者全員についても同様の結果が得られた。腹囲が大きいほど死亡リスクが高くなるというMSの定義の背景的前提とこの結果は明らかに矛盾する。この矛盾する結果の原因としては、MSの背景的前提が正しくなかった、解析に使用したデータにバイアスがあった、またはモデルに更なる検討と検証が必要かもしれないということが考えられる。

特別臨床調査 発表論文

放影研報告書

- ◆ Cologne JB, Hsu WL, Abbott RD, Ohishi W, Grant EJ, Fujiwara S, Cullings HM: Proportional hazards regression in epidemiologic follow-up studies: An intuitive consideration of primary time scale. *Epidemiology* 2012 (July); 23(4):565–73. (RR 12-11) (「成人健康調査」「腫瘍登録および組織登録」にも関連。) (抄録は「成人健康調査」発表論文を参照。)
- ◆ Neriishi K, Nakashima E, Akahoshi M, Hida A, Grant EJ, Masunari N, Funamoto S, Minamoto A, Fujiwara S, Shore RE: Radiation dose and cataract surgery incidence in atomic bomb survivors, 1986–2005. *Radiology* 2012 (October); 265(1):167–74. (RR 14-11) (抄録は「成人健康調査」発表論文を参照。)
- ◆ Yamada M, Shimizu M, Kasagi F, Sasaki H: Reaction time as a predictor of mortality: The Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Psychosom Med* 2013 (February–March); 75(2):154–60. (RR 25-11) (抄録は「成人健康調査」発表論文を参照。)

その他の雑誌発表論文

- ◆ Boffetta P, Hazelton WD, Chen Y, Sinha R, Inoue M, Gao YT, Koh WP, Shu XO, Grant EJ, Tsuji I, Nishino Y, You SL, Yoo KY, Yuan JM, Kim J, Tsugane S, Yang G, Wang R, Xiang YB, Ozasa K, Nagai M, Kakizaki M, Chen CJ, Park SK, Shin A, Ahsan H, Qu CX, Lee JE, Thornquist M, Rolland B, Feng Z, Zheng W, Potter JD: Body mass, tobacco smoking, alcohol drinking and risk of cancer of the small intestine: a pooled analysis of over 500,000 subjects in the Asia Cohort Consor-

tium. *Ann Oncol* 2012 (July); 23(7):1894–8.

- ◆ 今泉美彩：放射線被ばくの甲状腺への影響：原爆被爆とチェルノブイリ事故でわかったこと。2011年放射線疫学調査講演会要旨集。東京：放射線影響協会；2012, pp 6–8.
- ◆ 児玉和紀：広島・長崎における循環器疾患疫学研究ならびにNI-HON-SAN研究と日本循環器病予防セミナーにおける若手研究者育成の推進。日本循環器病予防学会誌 2013 (January); 48(1):42–50. (「寿命調査」「成人健康調査」にも関連。)
- ◆ 山田美智子：認知症の疫学研究—被爆者の追跡調査において。老年期認知症研究会誌 2012 (August); 19(3):73–5.

特別臨床調査 学会発表

- ❖ 柳 昌秀、Abbott RD、高橋郁乃、川崎 良、横山知子、藤原佐枝子、赤星正純、鍊石和男、Wang JJ、木内良明。広島、長崎の原爆被爆者における網膜血管径と喫煙の関連。第116回日本眼科学会総会、2012年4月5–8日。東京
- ❖ 皆本 敦、鍊石和男、中島栄二。被爆者白内障における都市差は紫外線で説明できる。第27回アジア太平洋眼科学会、2012年4月13–16日。韓国、釜山
- ❖ 柳 昌秀、Abbott RD、高橋郁乃、川崎 良、横山知子、藤原佐枝子、赤星正純、鍊石和男、Wang JJ、木内良明。広島、長崎の原爆被爆者における網膜血管径と喫煙の関連。第27回アジア太平洋眼科学会、2012年4月13–16日。韓国、釜山
- ❖ 藤原佐枝子。骨粗鬆症性椎体骨折診療の現状と問題点：骨粗鬆症性椎体骨折診断の疫学から見た問題点。第41回日本脊椎脊髄病学会、2012年4月19–21日。久留米
- ❖ 立川佳美、山田美智子、中西修平、藤原佐枝子。体脂肪の分布と糖尿病およびメタボリックシンドローム有病率との関連性の検討。第55回日本糖尿病学会年次学術集会、2012年5月17–19日。横浜 (「成人健康調査」にも関連。)
- ❖ 鍊石和男。原爆被爆者白内障。第51回日本白内障学会、2012年6月15–17日。東京
- ❖ 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。右脚ブロックの軸偏位合併例における経過。第112回日本循環器学会九州地方会、2012年6月30日。沖縄
- ❖ 高橋郁乃、藤原佐枝子。身長低下と脈波増大係数の関連。第3回骨バイオサイエンス研究会、2012年7月14日。岡山 (「成人健康調査」にも関連。)
- ❖ 山田美智子、笠置文善、三森康世、宮地隆史、永野義人、大下智彦、佐々木英夫。中年期の情報処理速度低下は認知症発症に関係する：放射線影響研究所成人健康調査。

国際アルツハイマー病会議、2012年7月14-19日。カナダ、バンクーバー

❖ 柳 昌秀。緑内障と網膜血管径。第29回日本眼循環学会シンポジウム、2012年7月27日。秋田

❖ 赤星正純、世羅至子、中島栄二。高血圧患者における赤血球分布幅。第24回国際高血圧学会、2012年9月30日-10月4日。オーストラリア、シドニー

❖ 鎌石和男、Abbott RD、高橋郁乃、川崎 良、板倉勝昌、Wang JJ、藤原佐枝子、赤星正純、柳 昌秀、Wong TY、木内良明。広島・長崎の原爆被爆者における網膜血管径と放射線被曝の関係。第58回放射線影響学会、2012年9月30日-10月3日。プエルトリコ、サンファン

❖ 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。第16回日本肝臓学会大会、2012年10月10-11日。神戸（「免疫学的調査」にも関連。）

❖ 高橋郁乃。身長低下が心臓血管系に及ぼす影響の検討。第24回日本老年医学会中国地方会、2012年11月24日。広島（「成人健康調査」にも関連。）

❖ 立川佳美、山田美智子、中西修平。体脂肪の分布と糖尿病有病率。第9回国際糖尿病連合太平洋地区会議・第4回アジア糖尿病学会、2012年11月24-29日。京都（「成人健康調査」にも関連。）

❖ 中島栄二、鎌石和男、皆本 敦。広島・長崎の原爆被爆者からの八分円水晶体混濁データ2000-2002に見られる地理的差異。第4回国際会議「環境科学と情報応用技術」、2012年11月30日-12月2日。インドネシア、バリ

❖ 藤原佐枝子、増成直美、高橋郁乃、大石和佳。長期コホート研究における心血管疾患と骨粗鬆症性骨折リスク。第3回国際骨粗鬆症財団（IOF）地域—アジア骨粗鬆症会議、2012年12月13-16日。マレーシア、クアラルンプール

❖ 今泉美彩。原爆被爆者の甲状腺疾患。長崎県甲状腺研究会シンポジウム、2012年12月22日。長崎

❖ 高橋郁乃、柳 昌秀、三角宗近、川崎 良、Wang JJ、Wong TY、鎌石和男、木内良明、大石和佳。網膜血管径に対する禁煙効果—成人健康調査に基づく報告。米国心臓病学会学術会議2013「疫学と予防／栄養、活動、代謝」、2013年3月19-22日。米国ルイジアナ州ニューオーリンズ

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 本RPは2012年1月に承認された。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。今年は 15 のスライド（広島で 5、長崎で 10）を収集した。地元病院で保管されている LSS 対象者の外科組織標本を保持するために、地元病院および広島・長崎の大学と共同で新たな研究計画書（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」を作成した。

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性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 1-11 および 2-12、5-10、5-02 細胞生物学調査

RP 1-11 動物モデルを使った放射線により誘発される循環器疾患の研究

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）、Hsu WL（統）、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 聡

目的 本研究の目的は、4 Gy より低い線量での放射線被曝と循環器疾患（CD）との関連性を評価することである。病理学的解析と血液測定データにより、放射線被曝と CD の進展とが関連する機序が明らかになる可能性がある。

背景と意義 LSS と AHS のデータに基づき、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、4 Gy またはそれ以下の放射線を照射した易脳卒中発症性高血圧自然発症ラット（SHRSP ラット）を使用して動物実験を行う。

本研究により放射線関連 CD の機序に関する知見が更に深まることが期待される。

研究方法 RP 1-11 では、5 週齢のオスの SHRSP ラットに、1、2、4 Gy のガンマ線を照射し、新しい研究計画書（RP 2-12）では、0.25、0.5、0.75 および 1 Gy の照射を行う。いずれも非照射の対照マウスも用いる。この研究は次の二つの方法で行う。1) ラットは寿命データを得るため死亡するまで飼育する。2) 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、ラットの血液試料は屠殺前に卒中様症状を示した直後に採取する。

進捗状況 RP 1-11 による研究で、1、2、4 Gy を照射したラットおよび対照として非照射のラット（0 Gy）を調べた。各線量群について 5 匹ずつの合計 20 匹のラットを用いて寿命を調べた。18 匹のラットは、選定した臓器に対する放射線の影響を評価するために病理学的表現型を調べた。この研究で有望な結果が得られたので、補遺の RP を作成した（RP 2-12 として承認）。

結果と結論 照射ラットの寿命は、対照ラットに比べて有意な短縮が認められた。病理学的解析により、照射ラットの臓器（脳、心臓、腎臓）で観察された表現型の変化は、高血圧および脳卒中を暗示するもので、対照ラットと同じ臓器で観察されたものよりも重篤であることが示された。比較的低線量（ ≤ 1 Gy）の放射線被曝に特化した放射線影響を評価するための RP 2-12 に基づく研究を開始したところである。結論は 2015 年初め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 (放)、小笹晃太郎 (疫)、片山博昭 (情)、Cologne JB (統)、三角宗近 (統)、和泉志津恵、大上直秀、安井 弥、中地 敬、楠 洋一郎 (放)

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。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学因子に関連する遺伝子異常について調べる。

進捗状況 放影研疫学部で保存されている LSS 対象者から抽出した 54 例の大腸がん組織のうち、49 例は薄切、HE 染色および MLH1 免疫染色を完了した。我々は、MSI 状態、LOH、MLH1 メチル化の解析を開始している。既に解析した試行調査 (B38-04) の 33 例を含む被爆者 46 例の MSI 状態は既に決定し、MSI-H は 7 症例認められ、そのうち 5 症例は MLH1 蛋白質の発現消失を伴っていた。MLH1 メチル化は 6 症例に認められ、メチル化していない症例よりも被曝線量が高かった。また、MLH1 メチル化を示した 6 症例中 4 症例は、MSI-H であった。

結果と結論 まだ得られていない。

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 (放)、中地 敬、楠 洋一郎 (放)

目的 原爆被爆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。寿命調査集団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^{V600E} 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^{V600E} 点突然変異を含む種々の遺伝子変異を調べる。

進捗状況 RET、NTRK1、BRAF および RAS 遺伝子に変異のない甲状腺乳頭癌 25 症例 (被曝 19 例および非被曝 6 例) の中で、新しい型の再配列、すなわち再配列型未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 遺伝子が被曝 19 症例の甲状腺乳頭癌中 10 例において見いだされたが、非被曝 6 症例には見られなかった。RET、NTRK1、BRAF および RAS 遺伝子変異のいずれか一つを有する 80 症例の甲状腺乳頭癌では、RET 再配列を持つ甲状腺乳頭癌 1 症例に再配列型 ALK 遺伝子の mRNA 発現が非常に低いレベルで観察される以外、再配列型 ALK 遺伝子は検出されなかった。充実および索状あるいはそのいずれかの外観が特徴である索状/充実構造が ALK 再配列を有する 10 症例の甲状腺乳頭癌中 6 例に観察された。この頻度は、再配列型 ALK を持たない甲状腺乳頭癌では 95 症例中 13 例にしか見られないのに比べて、非常に高いことが判明した。

結果と結論 得られた結果より、RET 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ことが示唆される。また、ALK 再配列と他の遺伝子変異は発がんの初期分子事象として相互排他的に生じる。

細胞生物学調査 発表論文

放影研報告書

◆ Hamatani K, Mukai M, Takahashi K, Hayashi Y, Nakachi K, Kusunoki Y: Rearranged anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) gene in adult-onset papillary thyroid cancer amongst atomic bomb survivors. *Thyroid* 2012 (November); 22(11):1153–9. (RR 15-11) © 2012, Mary Ann Liebert, Inc. 原爆被爆者の成人甲状腺乳頭癌における再配列型未分化リンパ腫キナーゼ (*ALK*) 遺伝子 (濱谷清裕、向井真弓、高橋恵子、林 雄三、中地 敬、楠 洋一郎)

【抄録】背景 我々は以前に、原爆被爆者において、染色体再配列 (主に *RET/PTC* 再配列) を持つ成人甲状腺乳頭癌症例の相対頻度が、比較的高い線量の放射線に被曝した症例ではより低い線量の放射線被曝の症例に比べて有意に高いことを示した。逆に、点突然変異 (主に *BRAF*^{V600E}) を持つ甲状腺乳頭癌の頻度は、比較的高い線量の放射線被曝の症例ではより低い線量の放射線被曝の症例に比べて有意に低かった。また、*RET*、neurotrophic tyrosine kinase receptor 1 (*NTRK1*)、*BRAF* あるいは *RAS* 遺伝子に変異が検出されない甲状腺乳頭癌症例の相対頻度も、比較的高い線量の原爆放射線被曝の患者ではより低い線量の放射線被曝の患者に比べて有意に高かった。しかしながら、甲状腺乳頭癌を発症した原爆被爆者において、他の遺伝子パートナーと融合した未分化リンパ腫キナーゼ (*ALK*) 遺伝子の存在と放射線被曝との関連についてはほとんど研究されていない。本研究では、*RET*、*NTRK1*、*BRAF* あるいは *RAS* 遺伝子に変異が検出されない原爆被爆者の甲状腺乳頭癌では、比較的高い線量の放射線に被曝した患者で再配列型 *ALK* の相対頻度が高いであろうという仮説を検証した。**方法** 研究対象者は、寿命調査集団のうち 1956 年から 1993 年の間に甲状腺乳頭癌と診断された、広島と長崎の原爆被爆者 105 人とした。79 症例が原爆放射線被曝 (>0 mGy) で、26 症例が非被曝であった。*RET*、*NTRK1*、*BRAF* あるいは *RAS* 遺伝子に変異が検出されない原爆被爆者の甲状腺乳頭癌 25 症例における再配列型 *ALK* について、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応と 5' rapid amplification of cDNA ends (5' RACE) を用いて、ホルマリン固定、パラフィン包埋甲状腺乳頭癌試料を調べた。**結果** 我々は、19 症例の放射線被曝甲状腺乳頭癌症例中 10 例において再配列型 *ALK* 遺伝子を見いだしたが、非被曝 6 症例では見られなかった。更に、*ALK* 再配列を有する 10 症例の甲状腺乳頭癌中 6 例に充実／索状様構造が見られるのに対し、*ALK* 再配列を持たない甲状腺乳頭癌では 15 例中 2 例にしか見られず、甲状腺乳頭癌における充実／索状様構造は密接に *ALK* 再配列と関連

していた。*ALK* 再配列を有し、かつ充実／索状様構造を持つこれら 6 例の放射線被曝甲状腺乳頭癌症例では、遺伝子変異が検出されない他の 19 症例に比べて、放射線量がより高く、また被曝時年齢ならびに診断時年齢がより若かった。**結論** 我々の知見は、*ALK* 再配列が放射線誘発成人甲状腺乳頭癌の発症に関与することを示唆するものである。

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、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と *MLH1* タンパク発現の関連。第 101 回日本病理学会総会、2012 年 4 月 26–28 日。東京
- ❖ 濱谷清裕、向井真弓、高橋恵子、林 雄三、中地 敬、楠 洋一郎。原爆被爆者に発生した甲状腺乳頭癌の遺伝子変異の特徴。第 35 回日本がん疫学・分子疫学研究会総会、2012 年 7 月 5–6 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*) とそれにかかわる遺伝子の変異。第 21 回日本がん転移学会学術集会・総会、2012 年 7 月 12–13 日。広島
- ❖ 濱谷清裕、向井真弓、高橋恵子、林 雄三、中地 敬、楠 洋一郎。原爆被爆者に発生した再配列型 *ALK* 遺伝子を有する成人甲状腺乳頭癌の特徴。第 36 回ヨーロッパ甲状腺学会年次総会、2012 年 9 月 8–12 日。イタリア、ピサ
- ❖ 濱谷清裕、高橋恵子、中地 敬、楠 洋一郎。放射線被曝と関連した成人甲状腺乳頭癌の初期分子事象の特徴。第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 19–21 日。札幌
- ❖ 中地 敬。ヒト免疫系老化に対する放射線被曝の影響。第 25 回国際がん研究シンポジウム「放射線とがん」、2012 年 12 月 6–8 日。東京 (「免疫学的調査」にも関連。)

研究計画書 4-11、1-10、5-85 および 1-01 遺伝生化学調査

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

小平美江子（遺）、佐藤康成（遺）、古川恭治（統）、中村典、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（~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ので、高密度マイクロアレイを用いた CGH 調査を提案する。

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 試料を解析する。

進捗状況 当該集団において多型を示すコピー数変異（CNV）のデータベースを構築することは、調査対象となる頻度の低い突然変異を同定する上で不可欠である。まず、母-父-子から成る 26 組のトリオ（長崎・広島から 13 組ずつ）について調べ、多型を示す CNV のリストを作成した。更に 70 組のトリオの試料を CGH 法によって調べた。

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 γ 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、またどちらも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 γ 線を照射したオスマウス精原細胞に由来する F₁ マウス 80 匹と非照射オスに由来する対照群 F₁ マウス 80 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する。

進捗状況 合計 21 個の突然変異のうち、9 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 3 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、ほとんどの欠失型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）、村上秀子（放）、片山博昭（情）、藤原佐枝子、赤星正純（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、F₁ 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 F₁ 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150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。同意書を入力し細胞株を樹立した子どもは合計1,966人であり、以下に親の線量との関連を要約する(下表)。新たなF₁臨床調査では299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 発表論文

放影研報告書

◆ Asakawa J, Kodaira M, Cullings HM, Katayama H, Nakamura N: The genetic risk in mice from radiation: An estimate of the mutation induction rate per genome. *Radiat Res* 2013 (March); 179(3):293–303. (RR 9-12) © 2013 by Radiation Research Society

放射線の遺伝的影響：ゲノム当たりの突然変異誘発頻度の推定(浅川順一、小平美江子、Cullings HM、片山博昭、中村典)

【抄録】 RLGS (Restriction Landmark Genome Scanning) 法は、³²Pで末端標識した数千個の *NotI* DNA断片を2次元オートラジオグラムのスポットとして可視化できる技法で、常染色体遺伝子欠失をスポットサイズの50%減少として検出することができる。この方法を、4 GyのX線照射を行った精原細胞に由来するマウスの子どものゲノム解析に適用し、検出された欠失突然変異に基づいてゲノムワイドな突然変異誘発頻度の推定を行った。対照群502頭と照射群505頭、合計1,007頭の子どものについて、マウス1頭当たり1,190個の父親由来スポットと1,240個の母親由来スポットの解析を行った。その結果、非照射の父親由来の502ゲノム中に1個の遺伝子欠失(0.2%)、X線照射した父親由来505ゲノム中に5個の遺伝子欠失(1%)を検出した。これはわずかに有意な差異であり、遺伝子欠失の大きさは2

Mbから13 Mbであった。線量反応が直線的であると仮定し、上記の欠失突然変異の数をそのまま用いると、4 Gy照射による正味の突然変異率の増加は0.8%、すなわち1 Gy当たり0.2%となる。私たちの用いた実験条件では、RLGSで全ゲノムの約0.2%あるいは1,190個の *NotI*断片を解析したことになるので、細胞1個のゲノムまたはコーディング領域のどこかに欠失突然変異が起こる確率は500倍(1/0.002)あるいは25倍(ゲノム25,000遺伝子/検索した1,000スポット)と推定される。すなわち、1 Gyの放射線ではゲノムのどこかにおよそ1個、あるいはコーディング領域のどこかに5%の確率で欠失突然変異が引き起こされる。これらの結果について、ヒトゲノムにおける遺伝子コピー数変異を参照して論じる。

遺伝生化学調査 学会発表

❖ 浅川順一。原爆被爆者の子どもにおける放射線の遺伝的影響(放射線の遺伝的影響に関するDNA調査)。第35回日本がん疫学・分子疫学研究会総会、2012年7月5–6日。広島

❖ 三浦昭子、辻 隆弘、今中正明、中本芳子、小平美江子、西村まゆみ、島田義也、浅川順一。高密度マイクロアレイCGH法によって検出したマウス自然発生および放射線誘発生殖細胞突然変異。第37回中国地区放射線影響研究会、2012年7月27日。広島

❖ 浅川順一、中村 典。マウスを用いた放射線の遺伝的影響調査結果についての考察。日本放射線影響学会第55回大会、2012年9月6–8日。仙台

❖ 今中正明、中本芳子、三浦昭子、辻 隆弘、小平美江子、古川恭治、Cullings HM、西村まゆみ、島田義也、浅川順一。マイクロアレイCGH法によるマウス自然発生およびX線誘発生殖細胞突然変異の検出。日本放射線影響学会第55回大会、2012年9月6–8日。仙台

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)						不明	計
	>2.00 ^a	1.50–1.99	1.00–1.49	0.50–0.99	0.01–0.49	0		
>2.00	2(1 ^b)	3		1	4	66(12)	1	77(13)
1.50–1.99					3	44(12)	2	49(12)
1.00–1.49		1	7	5	17	96(19)	3	129(23)
0.50–0.99		2(1)	1	13(3)	8	132(24)	4	160(28)
0.01–0.49	4	2	2	11	41(7)	113(27)	5(1)	178(35)
0	27(5)	44(5)	117(21)	292(46)	137(28)	653(81)	51	1,321(186)
不明	2			7(2)	4	39		52(2)
計	35(6)	52(6)	127(21)	329(51)	214(39)	1,143(175)	66(1)	1,966(299)

^a 表中の線量は小数点第2位で丸めたものである。

^b 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。

❖ 小平美江子、三浦昭子、今中正文、辻 隆弘、中本芳子、西村まゆみ、島田義也、浅川順一。マウスで検出した自然およびX線誘発欠失突然変異切断点の分子レベルの解析。日本放射線影響学会第55回大会、2012年9月6-8日。仙台

❖ 高橋規郎、丹羽保晴、村上秀子、大石和佳、Hsu WL、長町安希子、稲葉俊哉、小木曾洋一、田中 聡、小久保年章、楠 洋一郎。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。日本放射線影響学会第55回大会、2012年9月6-8日。仙台

❖ 浅川順一、三浦昭子、中本芳子、辻 隆弘、今中正文、小平美江子、西村まゆみ、島田義也、中村 典。高密度マイクロアレイ CGH 法を用いたオスマウス生殖細胞への放射線の遺伝的影響評価。第39回欧州放射線影響学会、2012年10月15-19日。イタリア、ヴェネチア

❖ 浅川順一。放射線の継世代影響。日本放射線影響学会ワークショップ「低線量(率)被ばくの生体影響を考える」、2012年10月30-31日。福島

❖ 丹羽保晴、高橋規郎。低線量放射線は心血管疾患発症の原因と成り得るか?—動物実験による検証。放射線の健康影響に係る研究調査事業平成24年度研究報告会議、2013年2月6日。東京

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

細胞遺伝学調査

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

濱崎幹也(遺)、野田朝男(遺)、中村 典、Hsu WL(統)、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ごとに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放射線影響が残存するかどうかについて検討することを提案する。本調査から得られた結果は、胎内で被曝した原爆被爆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 マウス甲状腺細胞の初代培養および培養細胞のFISH染色のどちらにも適した条件を決定することができた。予備的なデータによると、胎児期照射したマウスの530個の分裂中期細胞で12個の転座、照射した母マウスの342個の細胞で12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(519個の細胞中0)。

結果と結論 予備的なデータでは、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、乳腺上皮細胞で見られたように残存することが示唆された。2013年は更に解析を進める。

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)、徳岡昭治、米原修治、藤原 恵、森脇真一、錦織千佳子、馬淵清彦、Kraemer KH、Land CE、児玉喜明 (遺)

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一般集団の約 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 180 例の染色体スライド標本および 60 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。その中には XPA ヘテロ接合体は見つからなかった。

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、476 例の非黒色腫皮膚がん試料から 7 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)、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。体中の種々の組織における変異細胞の頻度を解析することが可能である。放射線の遺伝リスクは、精原幹細胞の突然変異に由来する。我々のモデルでは、幹細胞ニッチを構成する助細胞と区別することにより精原細胞突然変異を測定することができ、フローサイトメトリーによって多くの細胞を迅速に解析することが可能である。これは、何百匹もの F₁ 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、組織の三次元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応用して組換えマウスを作製する。顕微鏡下およびフローサイトメトリーで容易に検出できるように、放射線に誘発された変異細胞が蛍光を発するマウス系を 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であり、特定の遺伝子座のタンデム重複からの復帰変異によって細胞が緑色蛍光蛋白質 (GFP) を生成する。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^{dup}GFP マウス) を作製した。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。このような場合、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^{dup}GFP 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。我々はそれを脾臓、肝臓、小腸、脾臓、および甲状腺で確認した。その結果、マウスのほとんどすべての臓器と組織を使用して放射線被曝リスクを評価できるようになった。目標に向けた最初の一歩として、3 Gy の放射線を照射した月齢 3 カ月のマウスを調べたところ、脾臓と肝臓に 2-3 倍の体細胞突然変異が誘発されていた。腸幹細胞 (クリプト幹細胞) の突然変異により、腸陰窩基底部から腸絨毛上部まで変異細胞が線形に伸びている画像が生じる。放射線照射した小腸において突然変異細胞の頻度の増加を検出できた。フローサイトメトリー法により脾臓リンパ球細胞においても突然変異の誘発を検出した。精原

幹細胞の突然変異に関しては、顕微鏡下の観察では幾分不明瞭であった。そのため、精原幹細胞マーカー、CD9およびCD322を用いるフローサイトメトリー法による解析に切り替え、幹細胞突然変異頻度の増加を検出した。

結果と結論 当研究所ではノックインマウスの実験の成功までに数年を要したが、放射線影響の調査に使用可能な第一世代のノックインマウス系を確立した。今年初めに広島で「放射線に誘発された幹細胞突然変異」に関する国際ワークショップを開催した。9月に米国環境変異原学会で研究結果を発表し、*in vivo*で突然変異を検出するマウス系 (*Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:10314-9) を最初に作製したマサチューセッツ工科大学の Engelward 博士と意見を交わした。

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

平井裕子 (遺)、中村 典、徳岡昭治、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 乳がんまたは卵巣がん 589 症例について TP53 コドン 72 の多型を調べた。

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 (疫)、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、これも有利な点である。

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 2012年度は63人の被爆者(広島が41人および長崎が22人)の血液試料を調べた。現在までに、広島の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う仮説を立てた。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、適応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 は照射後何カ月も経て核内にリン酸化 ATM/ γ H2AX/53BP1/ユビキチン化蛋白質から成る大きなフォーカスを形成し、恐らくそれは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検出できれば、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) 修復不能な DSB フォーカスの蛋白質成分を生化学的に分離し詳細に解析する。その後、(2) 修復不

能な DSB フォーカスを鑑別する特定の蛋白質を見つけ、これらの蛋白質に特有の抗体を作る。

進捗状況 電離放射線被曝後に長い時間が経過しても（1年後以降でも）、集密的条件下で保存され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。修復不能な DSB を計数することにより蓄積線量を推定することが可能かもしれない。損傷を有する細胞では早期老化が起きた（つまり、細胞の老化が促進された）。自然発生および放射線誘発の老化細胞はいずれも核膜内に変形形状を呈する。ゆえに、我々は修復不能 DSB の形成が核膜構造の機能不全の原因であるという仮説を立てた。実際、化学薬品やテロメラーゼ遺伝子を導入し核膜の変形形状を軽減すると、放射線誘発の修復不能 DSB は減少した。

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。修復不能 DSB を有する細胞は早期に老化するので、非アポトーシス性細胞（結合組織細胞などアポトーシス耐性の細胞）から成る組織や臓器は損傷を持ち続けると考えられる。我々は、これを放射線の後影響として組織の加齢が促進される原因機序の一つであるという仮説を立てた。

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

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る。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) 法でゲノム損傷領域を同定する。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する。

進捗状況 解析はすべて完了している。

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。

細胞遺伝学調査 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Nakano M, Kodama Y, Ohtaki K, Nakamura N: Translocations in spleen cells from adult mice irradiated as fetuses are infrequent, but often clonal in nature. *Radiat Res* 2012 (December); 178(6):600–3. (RR 7-12) © 2012 by Radiation Research Society

胎仔期に放射線照射された成体マウスの脾臓細胞では転座頻度は低い観察される転座はしばしばクローン性である (中野美満子、児玉喜明、大瀧一夫、中村 典)

【抄録】 以前我々は、マウスの胎仔あるいは新生仔に 2 Gy の X 線を照射し、20 週齢に達したところでリンパ球、骨髄細胞、脾臓細胞の染色体を調べると、予想に反して異常頻度が低いことを報告した。一方、まれに観察される転座にはしばしば同一のクローン性異常と思われるものがあつた。しかしながらその研究で使用した 2 色 FISH 法では、すべてのクローン性異常を正確に同定することは困難であつた。そこでこの問題を克服するため、21 種類のマウス染色体をすべて異なる色に着色する多色 FISH 法を導入した。多色 FISH 法を用いて前回と同じ試料を検査した結果、胎仔期 (15.5 日齢) あるいは新生仔期 (3–4 日齢) に照射されたマウスの脾臓細胞では、20 週齢で検査すると転座の頻度はゼロに近いことを確認できた。更に、前回クローン性が示唆された転座はやはりクローンであることが確認され、ま

た、前回見つからなかった新しい染色体異常クローンの存在も判明した。しかし母マウスではそのようなことはなかった。以上の結果は、胎仔あるいは新生仔では、ごく一部の造血幹細胞は他の多くの幹細胞と異なり、放射線被曝によって生じた染色体の影響をクローン増殖により残すことができることを示唆している。

◆ Noda A, Hirai Y, Hamasaki K, Mitani H, Nakamura N, Kodama Y: Unrepairable DNA double-strand breaks that are generated by ionising radiation determine the fate of normal human cells. *J Cell Sci* 2012 (November); 125(22):5280–7. (RR 10-11) © 2012 Published by the Company of Biologists Ltd. (抄録は *The Company of Biologists Ltd.* の許諾を得て掲載した。)

電離放射線被曝により生じる修復不能な DNA 二重鎖切断がヒト正常細胞の運命を決定する (野田朝男、平井裕子、濱崎幹也、三谷啓志、中村 典、児玉喜明)

【抄録】細胞は電離放射線により生じたゲノムダメージを素早く修復することができる。しかし長めに培養すると、ごくわずかではあるが、修復されない DNA 二重鎖切断 (DSB) が見えてくるようになる。これらは細胞培養を続ける限りいつまでも細胞核に留まり続ける。もはや細胞分裂をしない老化した組織細胞 (特にアポトーシスを起こしにくい細胞) などでは、このような DSB は永遠に細胞核に留まり続けるのではないだろうか。本論文で我々は、ここで述べる修復不能な DSB が古典的な標的学説による「放射線ヒット」に相当し、細胞に無期限の増殖停止と早期老化症状を誘発することを示す。また、修復不能な DSB は反復照射により細胞に溜まることから、蓄積線量を説明することにもなると考えた。この DSB はペアで存在する傾向がある。そのことから我々は、この DNA 切断面は引きちぎられた分子構造となり、クロマチン構造もその部分からのゲノムの破綻が起らないように保護された状態になっていると考えた。このような生化学反応は、細胞が当面生き延びるためには意味があることではあるが、いずれは組織機能の異常を誘発し、放射線の晩発効果発現につながるのではないだろうか。従って、修復不能な損傷の生物学的な理解は、放射線被曝の長期影響に新しい考え方をもちやす可能性がある。

その他の雑誌発表論文

◆ 濱崎幹也: 放射線の人体への影響。産業保健 21 2013 (January); 18(3):5–7.

◆ Kodama Y, Noda A, Booth C, Breault D, Suda T, Hendry J, Shinohara T, Rube C, Nishimura EK, Mitani H, Nakamura

N, Niwa O: International workshop: Radiation effects on mutation in somatic and germline stem cells. *Int J Radiat Biol* 2012 (June); 88(6):501–6.

◆ 中村 典、中野美満子、濱崎幹也、大瀧一夫、坂田 律、杉山裕美、野田朝男、児玉喜明: 胎児は小児よりもリスクが大きいのか? 放射線生物研究 2012 (September); 47(3):272–86.

◆ Shi L, Fujioka K, Sun J, Kinomura A, Inaba T, Ikura T, Ohtaki M, Yoshida M, Kodama Y, Livingston GK, Kamiya K, Tashiro S: A modified system for analyzing ionizing radiation-induced chromosome abnormalities. *Radiat Res* 2012 (May); 177(5):533–8.

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。胎児期に被曝したマウス甲状腺に生じる染色体異常の観察。第 37 回中国地区放射線影響研究会、2012 年 7 月 27 日。広島

❖ 野田朝男、三嶋秀治、平井裕子、濱崎幹也、三谷啓志、Michaelis S、清野 透、中村 典、児玉喜明。老化促進遺伝子 (Progerin) の働きと放射線で生じる修復不能な損傷との関係。第 37 回中国地区放射線影響研究会、2012 年 7 月 27 日。広島

❖ 濱崎幹也、野田朝男、中村 典、児玉喜明。胎児期に被曝したマウスに生じる染色体異常は組織によって異なる。日本放射線影響学会第 55 回大会、2012 年 9 月 6–8 日。仙台

❖ 三嶋秀治、野田朝男、平井裕子、濱崎幹也、中村 典、児玉喜明。ヒト早老症遺伝子 (Progerin) の発現は放射線で生じる直らない傷を増加させる。日本放射線影響学会第 55 回大会、2012 年 9 月 6–8 日。仙台

❖ 野田朝男、末盛博文、平井裕子、児玉喜明、中村 典。個体内で生じる体細胞突然変異、生殖細胞突然変異の可視化: 新しいノックインマウス (HPRTdup-GFP マウス) の作製。第 43 回米国環境変異原学会総会、2012 年 9 月 8–12 日。米国ワシントン州ベルビュー

❖ 鶴飼明子、濱崎幹也、児玉喜明、野田朝男、楠 洋一郎、本間正充。DNA マイクロアレイによるヒト正常細胞での放射線損傷領域のゲノムマッピング。第 41 回日本環境変異原学会、2012 年 11 月 29–30 日。静岡

❖ 野田朝男、平井裕子、濱崎幹也、中村 典、児玉喜明。放射線被曝により生じる修復不能な DSB の晩発効果、細胞老化へのかかわり。広島大学原爆放射線医科学研究所第 3 回国際シンポジウム「低線量放射線の生物学的影響」、2013 年 2 月 12–13 日。広島

研究計画書 3-02、4-75 (基盤研究計画書) 被爆者の子ども (F_1) の調査

RP 3-02 被爆二世健康影響調査：郵便調査

Grant EJ (疫)、古川恭治 (統)、坂田 律 (疫)、小笹晃太郎 (疫)、児玉和紀 (主)、渡辺忠章 (疫)、藤原佐枝子、Cologne JB (統)

目的 本調査の目的は、親の原爆による電離放射線被曝と成人期に発生する疾患との関係の可能性を調べる上で考え得る交絡や影響修飾のリスク因子を調べるために、 F_1 対象者に関する基本的疫学データを確認することである。また、臨床健診を受ける意思のある F_1 対象者を特定し調査集団に加えることも目的である。

背景と意義 ABCC と放影研の調査プログラムでは、創設以来 60 年以上にわたって、原爆被爆者の子ども (F_1) から成る大規模固定集団の死亡およびがん罹患の追跡を含め、遺伝影響の調査に主な焦点が当てられてきた。これらの初期の調査では被爆者を親に持つ子どもに線量に関する遺伝的損傷があることを示す証拠は得られていないが、前回の報告書が発表された時点では子どもの年齢が比較的若かったので (平均年齢 <50 歳)、疾患はまだそれほど発症していない。死亡率 (がんおよびがん以外の疾患) とがん罹患率に対する放射線リスクをより正確に評価するため、 F_1 集団について生活習慣やその他考え得る交絡に関して情報を得ることが望ましい。

研究方法 F_1 死亡率調査集団から無作為層化抽出した亜集団に対して自記式の郵便調査を実施した。

進捗状況 2000 年から 2006 年までに郵便調査票を 24,673 人 (男性 13,389 人、女性 11,284 人) に送付した。調査終了時の回答者は 16,756 人 (68%) であった。 F_1 臨床調査の概要を示した最終報告の小冊子を作成し、協力者への感謝の気持ちとして 2008 年 12 月に郵便調査の回答者に送付した。

結果と結論 郵便調査対象者のうち、合計 14,145 人 (57%) が放影研臨床研究部の健診を受けることに同意し、11,951 人 (質問票返送者の 71%) が実際に F_1 臨床健診を受診した。質問票から得られた生活習慣情報 (喫煙および飲酒習慣) は F_1 臨床調査において解析され、臨床亜集団から得られた郵便調査データを含む論文を 2008 年に発表した (藤原、陶山ら、*Radiat Res* 170(4):451-7)。

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 (疫)、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_1 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_1 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爆者まで、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。約 41,000 人の子どもについて両親の原爆放射線被曝線量の推定が可能であり、追跡調査が行われている。

進捗状況 最近発表された本調査に関する論文には、1999 年までの死亡率と 1997 年までのがん罹患率が含まれている。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) を解析中である。

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。

被爆者の子ども (F_1) の調査 学会発表

❖ Grant EJ. 原爆被爆者の子どもの放射線リスクの研究について。第 37 回中国地区放射線影響研究会、2012 年 7 月 27 日。広島

❖ Grant EJ、古川恭治、坂田 律、陶山昭彦、小笹晃太郎。原爆被爆者の子どもの死亡率：57 年間の追跡データを用いた更新。第 58 回放射線影響学会、2012 年 9 月 30 日 - 10 月 3 日。プエルトリコ、サンファン

研究計画書 7-11、2-09、1-09、5-08 および 6-10、4-07、1-06、2-04、1-04、6-02、2-91 および 2-02、3-94、1-94、2-92、6-91 および 5-11、9-88、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 (長臨)

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は、甲状腺がん発症機序ひいては放射線発がん機序の解明に寄与すると考えられる。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摘出標本を組織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 標本収集を開始し、今年度は甲状腺がん 1 症例の標本を入手した。

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)、Hsu WL (統)、飛田あゆみ (長臨)、山田美智子 (臨)、片山博昭 (情)、島田義也、藤原佐枝子、赤星正純 (長臨)、陶山昭彦、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)、赤星正純 (長臨)、丹羽保晴 (放)、小笹晃太郎 (疫)、柘植雅貴、茶山一彰

目的 本研究は、放射線被曝による慢性炎症がインスリン抵抗性を介して肝細胞癌 (HCC) の発生に関与しているのかもしれないという仮説に基づく。本研究の目的は、インスリン抵抗性の HCC リスクへの寄与について、放射線被曝、肝炎ウイルス感染、生活習慣関連因子、および肝線維化の程度を考慮に入れて調べることである。

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 リスクに対する相乗的交互作用があった。

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

進捗状況 対照に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を国際的な学術誌に投稿した。

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。この関連は、特に肥満のある対象者において顕著であった。

RP 5-08 原爆被爆者における乳がん発生率、1950—2005年

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

米原修治、西坂 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組織免疫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年までの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。組織免疫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再評価が可能となるであろう。

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。更に、エストロゲンおよびプロゲステロン受容体 (ER/PR) と Her2 の染色性に従って乳がんの内因性サブタイプを調べる (RP 6-10)。

進捗状況 ほぼ確実な1,732例の約90%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うち約500例について、内因性サブタイプを決定するための組織免疫染色を完了した。

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127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88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160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）、赤星正純（長臨）、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* 感染による組織の持続的炎症の関連性について調べることを目的とする。

背景と意義 胃がんの発生には、三つの因子、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。胃がん発生における放射線被曝とこれらの危険因子の相互作用を検討する。

研究方法 原爆被爆者の縦断的コホートにおいて、診断前の保存血清を用いてコホート内症例対照研究を行った。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した 3 対照をコホートメンバーから選んだ。

進捗状況 慢性胃炎と放射線被曝に関連した胃がん発生に関する論文を準備中である。

結果と結論 *H. pylori* 感染、慢性胃炎および喫煙はそれぞれ独立した胃がんの予測因子であった。これらのリスク因子を調整すると、被曝線量依存については、びまん性胃癌では相対リスクが高く、腸型胃癌ではリスクはずっと低かった（*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、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）、赤星正純（長臨）、小笹晃太郎（疫）、茶山一彰

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

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、肝炎ウイルス感染が考慮されていなかった。また、放影研における以前の研究は、相互作用が存在する可能性を示唆している（すなわち、肝硬変を伴わない HCC にお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 コホート内症例対照研究において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を評価するための統計手法を開発中である。HCC リスクに関連する血清炎症性マーカーについての論文を国際的な学術誌に投稿した。

結果と結論 飲酒、喫煙、肥満度指数（BMI）を調整した HCC の放射線被曝 1 Gy における相対リスク（95%信頼区間）は 1.67（1.22–2.35）であったが、HBV と HCV 感染の相対リスクはそれぞれ、63（20–241）と 83（36–231）であった。これらの推定値は放射線とウイルスの影響を同時に当てはめてもほとんど変わらなかった。飲酒、喫煙、BMI を調整した非 B 非 C 型 HCC の 1 Gy における過剰相対リスク（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）、Sharp GB、江口英孝、中地 敬、中島栄二（統）、和泉志津恵、藤原佐枝子、赤星正純（長臨）、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 乳がんの様々なリスク因子が知られているが、それらの因子がどの程度、直接的にあるいは間接的に放射線誘発がんに関与しているか不明である。放射線とその他の因子の共同効果を複合的な因果モデルを使用し評価することは、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。ホルモンレベルを交絡因子または影響修飾因子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。解析が完了し、論文を投稿した。

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。

そして、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。内訳は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 140 例、多発性骨髄腫 70 例、その他の B 細胞リンパ腫 96 例、成人 T 細胞白血病 39 例、末梢 T 細胞リンパ腫 30 例、その他の T 細胞リンパ腫 61 例、ホジキンリンパ腫 13 例、その他の非ホジキンリンパ腫 24 例、および急性リンパ性白血病 3 例であった。特定の組織型の悪性リンパ腫に関する放射線リスクの解析と病理学的検討を行っている。

結果と結論 まだ得られていない。

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。

RP 2-92 放影研寿命調査拡大集団における卵巣腫瘍発生率の研究

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

目的 本調査の目的は、組織学的に検討した診断に基づく卵巣腫瘍の罹患と放射線との関係を明らかにすることである。

背景と意義 原爆被爆者において卵巣がんのリスクが増加していることは分かっているが、どの組織型が放射線被曝と関連しているかを特定する明確な証拠はなかった。

研究方法 1950年から1987年まで、がん登録などから収集された卵巣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 症例確認および組織学的検証に関する作業をすべて完了した。合計601例の卵巣腫瘍（悪性182例、良性419例）を組織学的に確認した。症例シリーズ報告を発表した。放射線と集団を基盤とする罹患率について論文を作成中である。

結果と結論 組織型では、漿液性上皮腫瘍が悪性と良性の腫瘍でともに最も高い頻度で確認され、次いで粘液性上皮腫瘍、性索間質腫瘍、生殖細胞腫瘍と続いた。頻度の高い悪性上皮腫瘍のERR/Gyはわずかに高いが有意ではなかった。その中でも粘液性腫瘍は他のサブタイプに比べて関連が弱かった。漿液型と比較して悪性粘液型の腫瘍には明ら

かに有意な生存上の優位性が認められた。同じ組織型の腫瘍では被曝線量による生存率の一貫したパターンは認められなかった。

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

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

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爆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た。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。統計部と共同で論文を発表した（古川ら、*Int J Cancer* 2013; 132(5):1222–6）。

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）。

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

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) および中枢神経系のがん (RP 4-92) 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、岩永正子、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)、現代の白血病分類システムで再分類されてきた。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。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。

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 白血病および関連する血液疾患の罹患と放射線量との関係を明らかにするために統計部と協力して解析を行っている。2013年3月に論文を発表した (*Radiat Res* 2013; 179(3):361-82)。

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)、赤星正純 (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 (DBCP) 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る。第一段階として、データを調整する必要がある。その後、統合解析を行う。

進捗状況 2011年の時点でDBCP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）、赤星正純（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。週1回のテレビ会議と年次会議により、プロジェクトの進行に必要な情報交換を行う。現在の活動は、2011年に発表したBMIと全死亡率に関する論文（Zhengら、*N Engl J Med* 2011; 364(8):719–29）の後続論文に焦点を当てている。この後続論文は主として喫煙に焦点を当て、アジア全体に関する人口寄与リスク推定値の算出を試みるものである。二つ目のプロジェクトとしては、まれながんに関する研究の資金を得るため米国国立衛生研究所（NIH）の研究補助金を申請する予定だったが、この提案は検討されることなく却下された。BMIとすい臓がんに関する論文を発表した。食習慣と全死亡率に関する論文草稿を作成し、現在回覧中である。

結果と結論 未発表（予備段階）の結果によると、喫煙経験者の全死亡リスクは喫煙未経験者よりも約50%高かった。調査した7カ国（バングラデシュ、インド、中国、日本、シンガポール、韓国、台湾—アジアの全人口のほぼ75%を占める）では、直接喫煙者（つまり間接喫煙ではない）は男性の全死亡の25%を占め、死亡数は210万人であった。別の解析では、アジア人全体におけるBMIとすい臓がんによる死亡リスクとの間の全般的な関係に統計的有意性は観察されず、肥満は東アジア人および南アジア人において死亡リスクと無関係であった。肉類の摂取に関する解析においては、予備段階の結果によると全死亡の増加と肉類の摂取増加の間に関連はないことが示唆された。食生活に関するデータについて、社会経済的因子による逆の因果関係の影響（すなわち、高収入は肉類の摂取増加ばかりでなく栄養および医療全般にわたり良好な状態をもたらす）を評価するのは非常に困難な課題である。

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

Cologne JB（統）、古川恭治（統）、Hsu WL（統）、Grant EJ（疫）、大石和佳（臨）、藤原佐枝子、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）は、原爆被爆者調査において十分詳しく調査されていない。標準回帰モデルでは、媒介によっては解釈できないリスク

パラメータが得られる。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 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する。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する。

進捗状況 肝がんおよび乳がんに関する既存のコホート内症例対照データのために特別な解析法を用いた。乳がん症例における血清性ホルモンと放射線の同時効果に関する論文が間もなく完成する。文献の徹底的な見直しを終了し、総説を準備しているところである。

結果と結論 原理上の生物学的媒介と実際の媒介との間に大きな違いがある。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。

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)、赤星正純 (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、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 小腸がん調査のため、中国、日本、韓国、シンガポール、台湾の 12 のコホート調査 (対象者 50 万人以上、平均調査期間 10.6 年) から得られたデータを調整した。小腸がん症例合計 134 件 (腺がん 49 件、カルチノイド腫瘍 11 件、その他の組織型 46 件および組織型不明 28 件) が観察された。BMI が高い対象者におけるハザード比について、統計的に有意ではない増加傾向が見られた (BMI 22.6–25.0 に比べ、BMI 27.5 kg/m² 以上の場合のハザード比は 1.50、95% 信頼区間 [CI] 0.76, 2.96)。喫煙との関連は示唆されなかった。飲酒しない対象者に比べ、1 週間に 400 g 以上のエタノールを摂取する男性のハザード比は 1.57 (95% CI 0.66, 3.70) であった。本調査は、BMI 高値は小腸がんのリスク因子かもしれないという仮説を支持するものである。飲酒の病因的役割が示唆された。以上の結果は、小腸がんの疫学的所見は大腸がんに類似するという既存の証拠を裏付けるものである。

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

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爆者において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。原爆被爆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(疫)、杉山裕美(疫)、早田みどり(長疫)、坂田 律(疫)、Grant EJ(疫)、Cologne JB(統)、Cullings HM(統)、山田美智子(臨)

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ことを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リスク因子を調整しつつ、修正可能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 本調査は数年間にわたり休止状態であったが、2012年中頃に再開した。解析はすべて終了し、2012年に二つの論文を作成し回覧した。

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

放射線報告書

◆ Egawa H, Furukawa K, Preston D, Funamoto S, Yonehara S, Matsuo T, Tokuoka S, Suyama A, Ozasa K, Kodama K, Mabuchi K: Radiation and smoking effects on lung cancer incidence by histological types among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2012 (September); 178(3):191–201. (RR 11-11) © 2012 by Radiation Research Society

原爆被爆者における組織型別肺がん罹患率への放射線と喫煙の影響 (江川博彌、古川恭治、Preston DL、船本幸代、米原修治、松尾 武、徳岡昭治、陶山昭彦、小笹晃太郎、児玉和紀、馬淵清彦)

【抄録】 喫煙と放射線被曝がそれぞれ単独で肺がんリスクに関連していることは広く知られているが、喫煙と放射線が相互作用してどの肺がん組織型のリスクに影響を及ぼすかは明らかでない。個人別の喫煙歴と被曝線量推定値に基づいて、原爆被爆者の寿命調査 (LSS) 集団における組織型別の肺がん罹患率への放射線と喫煙の同時影響の特徴を解析した。LSS 集団 105,404 人に対する 1958 年から 1999 年末までの追跡により、1,803 の第一原発肺がん症例が見つかり、組織型別に分類された。ポアソン回帰法を用いて、幾つかの相互作用モデルで過剰相対リスクを推定した。組織型が特定できた症例の 90% は、腺癌 (636 症例)、扁平上皮癌 (330 症例)、小細胞癌 (194 例) であった。肺がんの三つの主要な組織型それぞれのリスクに関して、喫煙と放射線被曝の両方による有意な上昇が見られた。喫煙に関連した過剰相対リスクは、腺癌よりも小細胞癌および扁平上皮癌の方が有意に高かった。被曝線量 1 Gy 当たりの男女平均の過剰相対リスク (被曝時年齢 30 歳、到達年齢 70 歳の非喫煙者の場合) の推定値は、小細胞癌で 1.49 (95% 信頼区間: 0.1–4.6)、腺癌で 0.75 (0.3–1.3)、扁平上皮癌で 0.27 (0–1.5) であった。喫煙量によって放射線の影響を調整できるモデルでは、喫煙と放射線の同時影響は異なる組織型間で似たパターンを示し、放射線に関連する過剰相対リスクは重度喫煙者よりも中度喫煙者の方で大きくなる傾向にあった。しかしながら、全肺がんを合わせた解析

とは対照的に、組織型別の解析ではいずれも、単純な相加や相乗モデルと比較して、そのような複雑な相互作用によってデータへの適合性が著しく向上することはなかった。

◆ Furukawa K, Preston D, Funamoto S, Yonehara S, Ito M, Tokuoka S, Sugiyama H, Soda M, Ozasa K, Mabuchi K: Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int J Cancer* 2013 (March); 132(5):1222–6. (RR 5-12) © 2012 UICC (抄録は *John Wiley & Sons, Inc.* の許諾を得て掲載した。)

日本人原爆被爆者における甲状腺がん：被曝後 60 年の長期的傾向 (古川恭治、Preston DL、船本幸代、米原修治、伊東正博、徳岡昭治、杉山裕美、早田みどり、小笹晃太郎、馬淵清彦)

【抄録】 小児・思春期での電離放射線被曝による甲状腺がんリスクは、一般の関心を集めている。放射線に誘発される甲状腺がんリスクの長期傾向や被曝時年齢による変動を特徴付けるため、本研究は、日本人原爆被爆者の寿命調査対象者 105,401 人における 1958 年から 2005 年までの甲状腺がん罹患データを解析した。追跡期間中、対象者集団の中で 371 症例の第一原発甲状腺がん (直径 10 mm 未満の微小癌を除く) が確認された。線形線量反応モデルを用いて、1 Gy の放射線被曝に対する甲状腺がん過剰相対リスクは、10 歳時で急性被曝後の 60 歳時において、1.28 (95% 信頼区間: 0.59–2.70) と推定された。リスクは被曝時年齢と共に急速に減少し、20 歳時以降に被曝した人に対しては有意な甲状腺がんの上昇は見られなかった。20 歳未満で被曝した人の甲状腺がんのうち、約 36% が放射線被曝と関連していると推定された。過剰リスクの大きさは到達年齢の上昇 (あるいは被曝後の経過時間) と共に減少したが、小児期での被曝に関連した甲状腺がんの過剰リスクは、被曝後 50 年以上を経てもなお存在するとみられる。

◆ Hsu WL, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, Kimura A, Kamada N, Dohy H, Tomonaga M, Iwanaga M, Miyazaki Y, Cullings HM, Suyama A, Ozasa K, Shore RE, Mabuchi K: The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001. *Radiat Res* 2013 (March); 179(3):361–82. (RR 29-11) © 2013 by Radiation Research Society

原爆被爆者の白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫の罹患率：1950–2001 年 (Hsu WL、Preston DL、早田みどり、杉山裕美、船本幸代、児玉和紀、木村昭郎、鎌田七男、土肥博雄、朝長万左男、岩永正子、宮崎泰司、Cullings HM、陶山昭彦、小笹晃太郎、Shore RE、馬淵清彦)

【抄録】 白血病リスクの著しい増加は、広島と長崎の原爆被爆

者に最初に観察され、かつ最も顕著な放射線被曝の後影響であった。本論文では、原爆被爆者の寿命調査集団 (LSS) における白血病、リンパ腫、および多発性骨髄腫の罹患率への放射線影響について、前回の包括的報告以降の 14 年間分のデータを更新した解析結果を発表する。本解析では 1950 年後半から 2001 年末まで追跡が行われた LSS 集団 113,011 人 (360 万人年) の腫瘍登録および白血病登録に基づく罹患データを使用している。慢性リンパ性白血病と成人 T 細胞白血病 (いずれも放射線との関連が見られていない) を除くすべての白血病の過剰リスクの詳細な解析に加えて、代表的な造血系悪性腫瘍である急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、成人 T 細胞白血病、ホジキン・非ホジキンリンパ腫、および多発性骨髄腫に関する結果を述べる。ポアソン回帰法を用いて放射線量反応関係の形状を特徴付け、またデータの許容範囲で、性、到達年齢、被爆時年齢、および被爆後経過時間による過剰リスクの変化を調査した。過剰絶対率に焦点を当てて記述していた前回の報告に対して、今回は過剰絶対率 (EAR) と過剰相対リスク (ERR) の両モデルを考慮したことで、過剰リスクを表すには、ERR モデルは EAR モデルと比べて同等である場合が多いが、リスクに対してより節約的な記述ができる場合もあることが分かった。今回の解析で、慢性リンパ性白血病と成人 T 細胞白血病を除く白血病について非線形の線量反応があることが示されたが、この反応は、時間経過と被爆時年齢により顕著に変化した。また、この非線形性に対する証拠は主に急性骨髄性白血病リスクから得られたものである。白血病の過剰リスクは通常到達年齢や被爆後経過時間と共に減少したが、放射線に関連した白血病過剰リスク、特に急性骨髄性白血病の過剰リスクは、追跡期間を通じて被爆 55 年後まで続いていたという証拠が得られた。これまでの解析同様、男性の非ホジキンリンパ腫にわずかながら線量反応が示唆されたが、女性にはこのような放射線影響が示唆されなかった。ホジキンリンパ腫と多発性骨髄腫には、ともに放射線関連過剰リスクがあるとの証拠は見られなかった。

その他の雑誌発表論文

- ◆ Cologne JB: Commentary on "Development of a prediction model for 10-year risk of hepatocellular carcinoma: The Japan Public Health Center-based Prospective Study Cohort II" by Michikawa et al. *Prevent Med* 2012 (August); 55(2):144-5.
- ◆ Kodama K, Ozasa K, Katayama H, Shore RE, Okubo T: Radiation effects on cancer risks in the Life Span Study

cohort. *Radiat Prot Dosimetry* 2012 (October); 151(4):674-6. (「寿命調査」「腫瘍登録および組織登録」にも関連。)

- ◆ 大石和佳、茶山一彰：非 B 非 C 型肝癌のリスク因子。臨牀消化器内科 2012 (May); 27(5): 587-93.

印刷中の論文

※ Lin Y, Fu R, Grant E, Chen Y, Lee JE, Gupta PC, Ramadas K, Inoue M, Tsugane S, Gao YT, Tamakoshi A, Shu XO, Ozasa K, Tsuji I, Kakizaki M, Tanaka H, Chen CJ, Yoo KY, Ahn YO, Ahsan H, Pednekar MS, Sauvaget C, Sasazuki S, Yang G, Xiang YB, Ohishi W, Watanabe T, Nishino Y, Matsuo K, You SL, Park SK, Kim DH, Parvez F, Rolland B, McLerran D, Sinha R, Boffetta P, Zheng W, Thornquist M, Feng Z, Kang D, Potter JD: Association of body mass index and risk of death from pancreas cancer in Asians: findings from the Asia Cohort Consortium. *Eur J Cancer Prevent.*

がんの特別調査 学会発表

- ❖ 大石和佳、Cologne JB、藤原佐枝子、赤星正純、柘植雅貴、茶山一彰。肝細胞癌リスクに寄与する炎症性マーカーの検討：コホート内症例対照研究。第 48 回日本肝臓学会総会、2012 年 6 月 7-8 日。金沢
- ❖ 古川恭治。原爆被爆者の甲状腺がん罹患率：寿命調査での最新結果。2012 年度米国統計学会「放射線と健康」会議、2012 年 6 月 10-13 日。米国メイン州ケネバンクポート
- ❖ 三角宗近、杉山裕美、小笹晃太郎、Cullings HM。放射線影響研究所寿命調査集団における皮膚がん線量反応における閾値に対する線量不確実性の影響。米国統計学会「放射線と健康」会議、2012 年 6 月 10-13 日。米国メイン州ケネバンクポート
- ❖ 古川恭治、Preston DL、船本幸代、江川博彌、小笹晃太郎。放射線、喫煙と肺がん：原爆被爆者における疫学調査結果。第 35 回日本がん疫学・分子疫学研究会総会、2012 年 7 月 5-6 日。広島
- ❖ 杉山裕美、三角宗近、早田みどり、徳岡昭治、Grant EJ、坂田 律、小笹晃太郎。原爆被爆者における皮膚がんの放射線リスク、1958-1996。第 35 回日本がん疫学・分子疫学研究会総会、2012 年 7 月 5-6 日。広島
- ❖ 三角宗近、杉山裕美、Grant EJ、坂田 律、小笹晃太郎、Cullings HM。放射線影響研究所寿命調査集団における皮膚がんリスク放射線量反応について。第 26 回国際計量生物学会、2012 年 8 月 26-31 日。神戸
- ❖ Grant EJ, Cologne JB, Sharp GB, Stevens RG、中地

敬、Land CE、Berrington de Gonzalez A、鍊石和男。原爆被爆者における血清ホルモンレベル補正後の乳がんの放射線リスク。日本放射線影響学会第55回大会、2012年9月6-8日。仙台

❖ Hsu WL、Preston DL、Cullings HM、小笹晃太郎、Shore RE、馬淵清彦。原爆被爆者の白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫の罹患率：1950年-2001年。第58回放射線影響学会、2012年9月30日-10月3日。プエルトリコ、サンファン

❖ 大石和佳、Cologne JB、藤原佐枝子、林 奉権、丹羽保晴、植田慶子、柘植雅貴、茶山一彰。炎症性マーカーは肝細胞癌のリスクと関連する：コホート内症例対照研究。第63回米国肝臓学会議、2012年11月8-14日。米国マサチューセッツ州ボストン

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（疫）、片山博昭（情）、兎玉和紀（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・長崎県ともに2009年まで完了した。組織診断および試料は広島県では2010年まで、長崎県では2008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2005年までの作業を実施中である。

結果と結論 腫瘍・組織登録データを用いた多くの論文が発表されてきた。広島・長崎両県で2008年の罹患データに関する年次報告書が出版された。2005年までのがん罹患情報は、LSS、胎内被爆者およびF₁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

放影研報告書

◆ Cologne JB, Hsu WL, Abbott RD, Ohishi W, Grant EJ, Fujiwara S, Cullings HM: Proportional hazards regression in epidemiologic follow-up studies: An intuitive consideration of primary time scale. *Epidemiology* 2012 (July); 23(4):565-73. (RR 12-11) (「成人健康調査」「特別臨床調査」にも関

連。) (抄録は「成人健康調査」発表論文を参照。)

◆ Sakata R, Grant EJ, Ozasa K: Long-term follow-up of atomic bomb survivors. *Maturitus* 2012 (June); 72(2):99–103. (RR 2-12) (「寿命調査」「成人健康調査」にも関連。)(抄録は「寿命調査」発表論文を参照。)

◆ Samartzis D, Nishi N, Cologne JB, Funamoto S, Hayashi M, Kodama K, Miles EF, Suyama A, Soda M, Kasagi F: Ionizing radiation exposure and the development of soft-tissue sarcomas in atomic-bomb survivors. *J Bone Joint Surg Am* 2013 (February); 95(3):222–9. (RR 1-11) (抄録は「寿命調査」発表論文を参照。)

その他の雑誌発表論文

◆ 児玉和紀：放射線健康影響：原爆被爆者における発がんリスク。メディカル・サイエンス・ダイジェスト 2012 (November); 38(13):20–3. (「成人健康調査」にも関連。)

◆ Kodama K, Ozasa K, Katayama H, Shore RE, Okubo T: Radiation effects on cancer risks in the Life Span Study cohort. *Radiat Prot Dosimetry* 2012 (October); 151(4):674–6. (「寿命調査」「がんの特別調査」にも関連。)

◆ 杉山裕美、小笹晃太郎、田中純子、梯 正之、恒松美輪子、武田直也、有田健一、鎌田七男：広島県の小児がん患者の居住地と診断・治療医療機関との関係、2004年～2008年。広島医学 2012 (November); 65(11):685–95.

腫瘍登録および組織登録 学会発表

❖ 児玉和紀、小笹晃太郎。原爆被爆者の疫学調査。第52回日本呼吸器学会総会学術講演会、2012年4月20–22日。神戸 (「寿命調査」にも関連。)

❖ 永吉明子、吉田匡良、稲田幸弘、葉山さゆり、山川さゆみ、山田豊信、早田みどり。住民票照会による生存確認調査。第21回地域がん登録全国協議会学術集会、2012年6月7–8日。高知

❖ 早田みどり、岩永正子、早田 宏。長崎県における肺がん生存率：地域がん登録を用いた解析。第34回国際がん登録協議会学術総会、2012年9月17–19日。アイルランド、コーク

❖ 杉山裕美、小笹晃太郎、田中純子、梯 正之、恒松美輪子、武田直也、有田健一、鎌田七男。広島県地域がん登録に基づく小児がん患者の居住地と診断・治療医療機関との関係、2004年–2008年。第34回国際がん登録協議会学術総会、2012年9月17–19日。アイルランド、コーク

❖ 杉山裕美。がん登録とその利活用。県民フォーラム「がんと向き合う」、2013年3月2日。広島

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)、赤星正純 (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}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15本の歯試料を入手したが、すべてが非常に傷んでいる。

結果と結論 歯の収集はあまり進んでいない。これまでに29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)、Rühm W, Wallner A, 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 CO_2^- ラジカルを測定する（池谷ら、*Jpn J Appl Phy* 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}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、25 本の大白歯の ESR 線量を測定した。これまでに、214 人の広島 AHS 対象者から提供された合計 274 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）、赤星正純（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 2012 年度は広島の AHS 対象者から合計 36 本、長崎の AHS 対象者から 15 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 25 年間に 1,586 本、長崎の AHS 対象者からは過去 8 年間に 73 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 15% 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 2012 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。線量誤差および生物学的線量測定について、外部研究者との共同研究が 4 件開始された。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。

2012 年：疫学部および統計部は、多くの領域において成果を挙げた。

- 原簿管理課が、被曝者の遮蔽歴を基に作成した近隣図と、航空写真を基に作成したモザイク画像を重ね合わせる作業を LSS について完了した。遮蔽歴のない LSS 対象者全員について最も正確な米国陸軍地図の座標を得るために、基本調査票などの情報源の文書の確認作業（以前は切り捨てられていた 10 ヤードの桁まで座標を復活させる作業も含む）も完了し、米国陸軍地図の局所的な歪みを取り除き座標を日本の新しい測地系（JGD2000）に変換する地図座標変換システムを使用した。これによって現代の測地系による以前よりも正確な座標をすべての LSS 対象者に対して得ることが可能である。その結果生じた距離の差による被曝者線量への影響を統計的に

評価した。購入したデジタル地図の地形標高データを新しい座標と共に使用するプログラムを開始した。このプログラムにより、特定の遮蔽の分類区分に基づく限定された一部の対象者ではなく、LSS対象者全員について以前よりも完全性が高く一貫した地形による遮蔽の計算が可能となる。

- 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2件の論文が投稿された。
- 残留放射線に関する調査を引き続き行った。Cullings部長が保健物理学会総会でDOEが主催したこの問題に関するセッションの共同座長を務め発表した。

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。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(主)

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相関しているが測定誤差とは相関していない変数)として扱う方法により、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的なデータと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 CY, 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・被爆時年齢・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 学会発表

❖ Pierce DA, Cullings HM, Kellerer A。日本人原爆被爆者が被曝した中性子線量の検討。2012年度米国統計学会「放射線と健康」会議、2012年6月10-13日。米国メイン州ケネバンクポート

❖ Cullings HM。広島・長崎の既知の残留放射線源から寿命調査集団（LSS）の原爆被爆者が被曝した放射線量。第57回保健物理学学会年次総会、2012年7月22-26日。米国カリフォルニア州サクラメント

❖ Cullings HM。日本人原爆被爆者の線量測定法の構築および他の放射線調査との関係。第9回国際米国ロシアJCCRER会議、2012年10月22-25日。米国カリフォルニア州サンフランシスコ