

放影研プログラム別の研究課題

2014 年 4 月 1 日－2015 年 3 月 31 日

本年度に進行していた 103 の研究課題（小規模なタイプ A 研究計画を含む）を放影研研究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ともに掲載する。また、小規模で予備的あるいは試行的なタイプ B およびタイプ P 研究計画がある場合は、題目と研究者名のみをプログラム別研究課題の最後に掲載する。

研究部等の略語は、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）、生物試料センター（セ）、理事（理）、主席研究員（主）とし、各研究者の所属を表した。外部の研究者については、ここでは所属を示さなかった。

これらの研究計画書（RP）に関連する論文と学会発表には次の印を用いた。

◆ 発表論文 ✎ 印刷中の論文 ❖ 学会発表

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

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

**研究計画書 2-08、1-75（基盤研究計画書）、2-61、
A2-13、A1-13、A2-11、A2-10、A1-09、A1-08
寿命調査（LSS）**

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

坂田 律（疫）、永野 純、Grant EJ（疫）、杉山裕美（疫）、定金敦子（疫）、大石和佳（臨）、飛田あゆみ（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。質問票で得られる情報は、種々の環境因子、生活習慣因子および内因性因子による原爆放射線の健康影響に対する共同効果あるいは交絡の可能性について更に洞察を深める上で有益である。この目的のために、ABCC と放影研は過去に幾度か郵便調査を行っている。前回の郵便調査を実施してから 15 年以上が経過したので、時間とともに変化した可能性のある因子に関する情報を更新し、過去の研究と比較して明確

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

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

進捗状況 郵便調査票を 24,640 人の対象者に送付した。郵便調査に回答のなかった AHS 対象者には臨床研究部が健診の際に喫煙と飲酒に関する補充の面接調査を行っていたが、それが 2014 年 3 月末で完了した。質問票回答データの入力とクリーニング作業も完了し、汎用データとして同年 11 月に放影研データベースにアップロードされた。

結果と結論 質問票に回答し返送した対象者数は 14,091 人であった。質問票には回答しなかったが、後に健診のために放影研を訪れた 338 人の AHS 対象者からも情報を得ることができた。詳細な解析は完了していないが、医療放射線被曝に関するデータの予備調査では、医療用 X 線による

累積線量は高線量の原爆被爆者の間で高いことが若干示唆されている。

RP 1-75 原爆被爆者の寿命に関する放影研調査の研究計画書、広島および長崎

小笹晃太郎（疫）、清水由紀子、Grant EJ（疫）、杉山裕美（疫）、坂田 律（疫）、定金敦子（疫）、歌田真依（疫）、早田みどり（長疫）、Cologne JB（統）、児玉和紀（主）

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

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

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

進捗状況 放影研線量委員会と協力して、LSS 対象者における被曝時の位置およびそれに対応する個人推定線量を更新した。1950 年から 2008 年までの異なる観察期間における様々な心疾患サブタイプによる死亡率について、線量反応に関する論文を作成している。米国国立がん研究所（NCI）と共同で、更新された線量および生活習慣因子の情報をを用いて最新のがん罹患率データ（2009 年まで）の解析を行っている。これには、線量反応曲線の形状、低線量リスクおよび若年被爆者に着目した全固形がんおよび様々な部位別腫瘍の詳細な解析が含まれる。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は、RP-A2-11 に基づき論文を作成中である。

結果と結論 リウマチ性心疾患、高血圧性臓器障害および心不全のリスクは増加したが、虚血性心疾患については、直近の期間を除いては増加しなかった。これらの所見は、心疾患の様々なサブタイプに対する放射線影響の機序だけでなく、社会経済状況および死亡診断書に記載された診断の誤分類による二次的な関連も反映していると思われる。新たな解析における固形がん罹患率の推定リスクはこれまでに報告されたものとはほぼ同じであったが、喫煙などの生

活習慣因子を調整した相対リスクは、非喫煙者との比になるためわずかに増加した。若年時に被曝した被爆者の大部分が生存しており、現時点におけるリスク推定値は不確実であるので、更に長い間追跡調査を続けることにより、放射線リスクを特徴付ける上でより有益な情報が得られるであろう。早期入市被曝の影響に関する市民の関心は依然として高く、この分野についての更なる調査が必要である。

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、Preston DL、陶山昭彦、Cologne JB（統）、三角宗近（統）、小笹晃太郎（疫）、児玉和紀（主）

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

背景と意義 出生前の医用診断 X 線被曝が小児がんリスクの増加と関連していることは幾つかの症例対照調査により示されている。放影研の胎内被爆者集団は小規模ではあるが、集団の一部はかなりの線量に被曝しており、集団線量も高いので、放射線の後影響に対する胎芽と胎児の感受性に関して多くの情報を提供することが可能である。胎内被爆者集団は、胎内で放射線に被曝した人のみを対象として成人期の健康リスクに関するデータが得られる世界で唯一の集団である。

研究方法 原爆投下時に胎内にいた 3,600 人から成る集団の死亡率とがん罹患率を追跡調査し、68 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における 1950 年から 2008 年までの胎内被爆者データの解析が完了し、論文原稿を作成中である。

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

RP-A2-13 胆道がん統合プロジェクトへの参加提案

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

目的 米国国立がん研究所（NCI）の Jill Koshiol 博士により企画されている胆道がん統合プロジェクト（BTCPP）へ

の参加提案である。BTCPPは、胆道がんの発生要因調査のために複数のコホート内で収集された個人データに関する統合解析であり、特に肥満度（BMI）、喫煙および糖尿病との関連性を研究することを目指すものである。

背景と意義 胆道がんは比較的まれであり、病因についてはほとんど知られていない。まれながんであるため、胆道がんの病因を調べるために十分な統計的検出力を持った前向きコホート調査がほとんどないので、前向きデータを用いた統合調査が提案された。

研究方法 データはNCIで集積され調整される。身長・体重・出生日・ベースライン年齢・BMI・喫煙・糖尿病・がん（胆嚢）診断日および可能であれば家族歴・非ステロイド性抗炎症薬の使用・身体活動などがデータに含まれる。放射線被曝によるバイアスを避けるため、被曝線量が100 mGy未満の対象者のデータのみをNCIに提供した。

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

結果と結論 このコンソーシアムには、胆道がん2,866例、胆道がん罹患していない2,635,854例を含む25コホートが参加している。放影研コホートには340例の胆道がん症例が含まれており、これは参加コホートの中で2番目に大きいものである。胆道がんは女性の方が男性より多い（61%と39%）。また、喫煙は肝外胆管がんおよびファーター膨大部がんのリスクを増加させる。飲酒によるリスク増加の証拠はほとんどなかった。現在、論文を執筆中である。

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

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

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

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

研究方法 統合解析には15の研究（コホート研究11および

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

進捗状況 当該プロジェクトは2014年1月、米国国立衛生研究所被験者保護局により承認された。同年4月、放影研はデータをNCIに提供した。

結果と結論 まだ得られていない。2015年に結果が出る予定である。

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

高守史子、笠置文善、高橋郁乃（臨・疫）、小笹晃太郎（疫）、柳川 堯

目的 本調査の目的は、LSS対象者において、原死因および二次死因の組み合わせがあった場合の死亡率と原爆放射線被曝の関係を調べることである。この調査では、原死因として循環器系疾患を対象とした。

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、原死因以外の疾患（以下、「二次死因」という。）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きていない。

研究方法 1950–2002年をLSS対象者（86,611人）の追跡調査期間とした。原死因と二次死因の異なる組み合わせがあった場合における被曝線量と死亡率との関係を調査した。

進捗状況 解析が完了し、論文を作成中である。

結果と結論 追跡期間中の49,603人の死亡のなかで、1977–2002年（死亡診断書精度の信頼性が高いと思われる期間）において原死因が循環器系疾患であった死亡は9,670人と確認された。二次死因としてがんのあった168例について、線量と循環器系疾患死亡率の有意な関連性が見られたが、肺炎（908例）、腎疾患（447例）、糖尿病（291例）といったその他の二次死因については見られなかった。

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

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

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

背景と意義 疾患診断後の期待生存期間を知ることは、医学的介入の費用対効果を評価する上で不可欠である。新たな医学療法の効果を測る際には、研究者は臨床試験の追跡調査の限界を超えて考察し、生涯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「研究方法」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) 特定のガン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 論文原稿を雑誌社に投稿した。

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、膵臓) についても、がん患者と条件を一致させた参照集団の

間のロジット生存比の勾配は、時間が経過し対象者数が減少するにつれて明らかに無作為な変動を示した。この傾向は、患者数の少ないがんで特に顕著だった。この問題を解決するために、過剰ハザードが一定であるという仮定に基づき、ロジット生存比の特性について新たに二つの数学定理を導き出した。それに基づいて、生存曲線を外挿するために最善の勾配を選択する単純ではあるが頑健である一連の規則を定めた。選択した勾配を用いて、予測した生存曲線と実際の生存曲線の差を比較することにより長期予測の正確度を更に評価した。セミパラメトリックモデルの外挿の正確度は優れており、追跡調査終了時の予測した生存確率と実際の生存確率の差はすべて 0.05 (絶対値) を下回っていた。過剰ハザードが一定であるという仮定に基づくセミパラメトリック法は、生涯にわたる生存の外挿には頑健な統計法であるという結論に達した。

RP-A1-09 寿命調査における生物学に基づく白血病の機序モデル

Dekkers F, Bijwaard H, Cullings HM (統)、早田みどり (長疫)、杉山裕美 (疫)、笠置文善、陶山昭彦

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

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

研究方法 他のほとんどの 2 段階モデルが関心のある突然変異率を推定することにより関連する放射線生物学的情報を考慮に入れている以上に、それらの情報をより多く考慮に入れた最尤 2 段階突然変異発がん (TMC) モデルを RIVM 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、最初期の症例によって決定される。原爆直後の数年に発生した症例の情報が LSS にはないので、LSS データのみを使用す

ると信じ難いほど大きな値になってしまう。この1年間、初期の症例について利用可能な限られた情報を用いて時間差についてより現実的な値を出した。時間差の不確実性に対するモデル内の他のパラメータの感度を決定するためにデータを当てはめているところである。

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

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

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

目的 被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、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係している。測定誤差がこの関係の形状を大幅に変えることはよく知られており、従って得られた集団リスク推定値も変わる。

Pierceら(*Radiat Res* 1990; 123:275-84)は、推定線量を与えられた時の「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、測定誤差による変動性が十分考慮されない。

実際、これまでPierceらが発表した研究はリスク推定値におけるバイアスに関するもので、それら推定値の不確実性に関してではなく放射線の確率的誤差の影響に焦点を当てたものである。

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、誤差分布において特定の形態を持つ単一誤差モデルより不確実性についてより広範で更に現実性が増した枠を設定する。しかし、実際にはこれが十分に実現しない可能性がある。

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

進捗状況 2009年4月、古川研究員が線量誤差補正に関するベイズ法と正規およびロジスティック回帰における回帰較正とを比較するシミュレーションに関する初期の調査結果を発表した。Li博士(英国インペリアル・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博士が異動したためにその後ほとんど進捗が見られていない。

本プロジェクトの第一目的である個別データへのコックス回帰の使用における計算上の負担は、依然として大きな問題である。Pierce博士が2010年10月に放影研に来所した際に計算の実行性の問題について話し合った。同博士の提案を受け、多重代入法のように計算がより扱いやすいと思われるベイズMCMCに代わる方法を模索し始めた。これに関連して、2012年8月に神戸で開催された国際計量生物学会で、土居博士との共同研究の結果を一部発表した。線量推定と線量誤差に関して他の優先すべき作業、特に線量推定に関するRP 18-59と線量誤差に関するRP-A4-10およびRP-A5-11(現在は終了)に述べている作業があり、主に時間不足のため、この研究は2014年には進展がなかった。

結果と結論 まだ得られていない。

原爆投下後まもなく降った雨の影響

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

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

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

研究方法 放射性降下物を含む雨に遭ったかどうか（遭った／遭わない／不明）と急性放射線症候群の発生に関する個別情報を採録した。追跡情報と併せて、降下物を含む雨への曝露リスクを死亡全般・死因・がん罹患率について推定した。雨曝露と急性症候群との関係について横断的解析も実施した。その作業は放影研の線量委員会と統計部によって実施された。

進捗状況 放射性降下物を含む雨曝露による長期健康影響リスクに関する論文が *Radiation Research* 誌に発表され、雨曝露と急性症候群との関連に関する別の論文が内部審査を受けている。

結果と結論 報告されている放射性降下物を含む雨への曝露に関連してがんおよびがん以外の疾患のリスクは大幅に増加してはいなかった。その結果として、報告されている放射性降下物を含む雨は相当なレベルで均一的に放射能を帯びていた可能性はないだろうという結論に至った。この結論は原爆投下後まもなく行われた地域測定値と一致している。

寿命調査 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Furukawa K, Preston DL, Misumi M, Cullings HM: Handling incomplete smoking history data in survival analysis. *Stat Methods Med Res* 2014 (October) doi:10.1177/0962280214556794 [Epub ahead of print]. (RR 4-13) (「がんの特別調査」にも関連。)

生存時間解析での不完全な喫煙歴データの取り扱い (古川恭治、Preston DL、三角宗近、Cullings HM)

【今回の調査で明らかになったこと】 原爆被爆者の寿命調査集団 (LSS) におけるがん罹患率調査などで問題となる不完全な喫煙歴データを伴う解析に対し、新しい多重代入法に

よる解析法を提案した。提案手法を用いた LSS 肺がん罹患率解析では、中程度の喫煙者の方が、重度喫煙者よりも、放射線に関連した肺がんリスクが高くなる傾向を確認した。また、今回の解析では、従来の欠測指標（欠測データを扱う上で比較的単純な方法）を用いた単純な解析で見られたような、非常に強い喫煙と放射線の交互作用はやや弱まり、より妥当と思われる結果が得られた。提案手法は、既知の情報をを用いることにより推定効率を維持する一方、従来の解析方法では避けられない推定バイアスを減少させ、より精度の高い放射線リスク推定を行うことが期待できる。

【解説】 原爆被爆者のがん罹患率調査などでは、放射線影響を調べる上で、喫煙など他の重要なリスク因子の影響も考慮して解析することは重要である。そのようなリスク因子の情報は、データが欠測したり、不完全に得られることが多い。一般に欠測データをどのように扱うかはリスク推定結果に大きな影響を及ぼす。特に、欠測している対象者を外すなどの単純な解析は、推定結果に大きなバイアスをもたらし得ることが知られている。本研究は、LSS 肺がん罹患率調査において、欠測したり不完全に得られる喫煙歴データを伴う解析方法として、多重代入法を用いた新しい方法を提案し、従来の欠測値に対する単純な解析から得られた結果と比較した。**調査の目的** 欠測したり不完全に得られる時間依存の喫煙データに対して、多重代入法を用いた新しい解析方法を提案し、それを用いて LSS 肺がん罹患率解析を行う。**調査の方法** 1958年から1999年の期間の LSS 肺がん罹患率において、対象者 105,401 人の約 40% に対し喫煙情報が欠測しており、また、その他の対象者の多くに対しても、不完全な喫煙歴が得られた。不完全に観測される喫煙歴に対する新しい多重代入法として、喫煙開始年齢、さらに、喫煙を開始した場合、喫煙頻度と喫煙中止年齢の欠測値を予測するモデルを推定し、それらのモデルに基づいて、欠測している個人喫煙歴を予測した。予測データを含む完全な喫煙データを、多重代入法によって解析した。**調査の結果** LSS 肺がん罹患率データの解析において、放射線被曝と喫煙の両方が起こった場合には、中程度の喫煙者の方が、重度喫煙者よりも、放射線関連の肺がん過剰相対リスクが高くなる傾向が確認できた。従来の欠測指標を用いた単純な解析で見られた、非常に強い喫煙と放射線の交互作用はやや弱まり、同時影響について、より妥当な解釈ができる結果となった。提案する方法は、欠測する喫煙歴のような時間依存データを含む解析において、既知の情報をできるだけ多く用いることにより推定効率を維持する一方、単純な解析では避けられない推定バイアスを減少させることが期待でき、LSS のような大規模コホート調査で

特に有益である。

◆ Sakata R, Grant EJ, Furukawa K, Misumi M, Cullings HM, Ozasa K, Shore RE: Long-term effects of the rain exposure shortly after the atomic bombings in Hiroshima and Nagasaki. *Radiat Res* 2014 (December); 182(6):599–606. (RR 7-14)

広島、長崎で原爆直後に降った雨に曝露されたことによる長期影響（坂田 律、Grant EJ、古川恭治、三角宗近、Cullings HM、小笹晃太郎、Shore RE）

【今回の調査で明らかになったこと】1949–1961年に行われた調査で原爆直後に降った雨に遭ったと回答した人と、遭わなかったと回答した人の死亡率、がん罹患率を比較した。雨に遭ったと回答した人での死亡およびがん罹患リスクの明らかな増加は示されなかった。

【解説】調査の目的 原爆直後の雨に遭ったと回答した人の死亡またはがん罹患リスクが、雨に遭わなかったと回答した人と比較して高いか調べる。調査の方法 DS02被曝線量が推定されている86,609人の寿命調査（LSS）対象者を解析の対象とした。放射線影響研究所の前身である原爆傷害調査委員会が、1949–1961年に行った聞き取り調査への回答により対象者を「雨に遭った」、「雨に遭わなかった」、「不明」の3群に分けた。1950–2005年の死亡と1958–2005年のがん罹患について、雨に遭ったと回答した人の雨に遭わなかったと回答した人に対する過剰相対リスク（ERR）を、都市、性、出生年、到達年齢、および直接放射線被曝線量を調整して推定した。調査の結果 ①雨について回答していた人は、広島で42,050人（72%）、長崎で25,064人（89%）であった。そのうち、雨に遭ったと回答した人は、広島で11,661人（20%）、長崎で733人（2.6%）であった。②広島では、雨に遭ったと回答した人における1950–2005年のERRは全死亡で0.01（95%信頼区間–0.02, 0.04）、固形がん死亡で–0.02（95%信頼区間–0.06, 0.04）、白血病死亡で0.06（95%信頼区間–0.15, 0.32）であり、いずれも有意なリスクの上昇は認められなかった。③長崎では、観察期間全体（1950–2005年）の全死亡リスクと、雨に遭ったとの回答の間に弱い関連（ERR = 0.08, 95%信頼区間0.00006, 0.17）が見られたが、この関連は聞き取り調査が完了した後の期間（1962–2005年）に限定した解析では有意ではなかった。1950–2005年のERRは固形がん死亡で0.14（95%信頼区間–0.01, 0.33）、白血病死亡で–0.03（95%信頼区間–0.07, 0.02）であり、いずれも有意なリスクの上昇は見られなかった。④両市において、雨に遭ったと回答した人でのがん罹患リスクの上昇は認められなかった。

広島では、全死亡、固形がん死亡、白血病死亡、固形が

ん罹患、白血病罹患のいずれも雨に遭ったと回答した人において有意なリスクの上昇は見られなかった。他方、長崎で、雨に遭ったと回答した人に見られた全死亡リスクの上昇は、使用するモデルや観察期間によって変わる不安定な結果であり、また、がん死亡とがん罹患のリスク推定値が異なった傾向を示した。これは、長崎で雨に遭ったと回答した人の数（733人）が信頼性の高い結果を得るには少ないことによると考えられる。また、雨に遭ったか否かの質問を含んだ聞き取り調査（1949–1961年に実施）が、対象者の死亡やがん罹患が生じた後に行われた場合には、本人が雨に遭ったかがわからないために、「不明」という回答でのリスクが高くなる傾向（結果に依存する偏り）や、病気を雨に遭ったことと関連して考える傾向（思い出しによる偏り）を生じる可能性がある。したがって、聞き取り調査が完了した後の期間（1962年以後）に限定した解析ではこれらの偏りの影響を受けにくいと考えられるが、その結果では長崎でも有意なリスクの上昇は見られていない。更に、放射線影響の指標ともされる白血病では、両市ともに罹患および死亡リスクの上昇は見られていない。これらの理由から、長崎で見られた関連は雨による放射線被曝によるものとは考えにくいと判断される。この研究は、雨に関する情報が得られていない人が多く、また、雨が降った状況や雨に濡れた状況などが分からないなど、利用可能な情報が限られているので、結果の解釈には注意が必要である。

その他の雑誌発表論文

◆ 中村 典：広島・長崎の被爆影響・低線量放射線の影響評価（低線量被ばくのリスクについて：シリーズ3）。ナガセランダウア NL だより 2014 (April); No.436:2.

◆ 中村 典：低線量被曝によるリスクをどう伝えるか。広島医学 2014 (April); 67(4):294-7.（第54回原子爆弾後障害研究会講演集、平成25年）

◆ 中村 典：放射線被ばくによる発がんリスクの考え方。日本放射線公衆安全学会誌 2014 (September); No.11:13–21.

◆ 中村 典：フクシマを考える（低線量被ばくのリスクについて：シリーズ4）。ナガセランダウア NL だより 2014 (May); No.437:2.

◆ 小笹晃太郎：疫学と病理学的機序。病理と臨床 2015 (January); 33(1):55–9.

◆ Ozasa K: Late health effects of atomic bomb radiation. Tajima K et al., eds. *Advances and Future Directions of Cancer Epidemiology and Prevention. Extended Abstracts for the 44th International Symposium of the Princess*

Takamatsu Cancer Research Fund, Tokyo, Japan, 13–15 November 2013. Tokyo: Princess Takamatsu Cancer Research Fund, 2014, pp 49–53.

印刷中の論文

✂ Grant EJ, Ozasa K, Ban N, de Gonzalez AB, Cologne JB, Cullings HM, Doi K, Furukawa K, Imaoka T, Kodama K, Nakamura N, Niwa O, Preston DL, Rajaraman P, Sadakane A, Saigusa S, Sakata R, Sobue T, Sugiyama H, Ullrich RL, Wakeford R, Yasumura S, Milder C, Shore RE: A report from the 2013 International Symposium: The evaluation of the effects of low-dose radiation exposure in the Life Span Study of atomic bomb survivors and other similar studies. *Health Phys.*

寿命調査 学会発表

❖ Shore RE, Grant EJ, Milder C, 定金敦子. 放射線関連の乳がんリスクにおいて放射線以外の因子が果たす役割. 第105回米国がん学会総会, 2014年4月5–9日. 米国カリフォルニア州サンディエゴ(「がんの特別調査」にも関連.)

❖ Shore RE. ヒト放射線生物学研究: 課題と放影研生物試料. 第5回 EpiRadBio Contractors 会議, 2014年4月28–30日. ポルトガル, リスボン(「成人健康調査」にも関連.)

❖ Shore RE. 胎内被爆者および小児期被爆者の健康アウトカム. 低線量放射線についての IAEA 会議, 2014年7月2–4日. オーストリア, ウィーン

❖ Grant EJ, 坂田 律, Cullings HM, 小笹晃太郎. 原爆被爆者集団寿命調査における放射性降下物を含んだ雨の死亡, がん罹患への影響. 第59回保健物理学学会年次総会, 2014年7月13–17日. 米国メリーランド州ボルチモア

❖ Shore RE, 定金敦子. 小児 CT 検査によるリスクの程度. 第56回米国医療物理学学会会議, 2014年7月21日. 米国テキサス州オースティン

❖ 小笹晃太郎, 清水由紀子, Pham TM, Grant EJ, 坂田 律, 杉山裕美, 定金敦子, 早田みどり, 児玉和紀. 原爆被爆者におけるがんおよび非がん疾患の死亡に関する放射線リスク. 第20回国際疫学会世界疫学会議, 2014年8月17–21日. 米国アラスカ州アンカレッジ

❖ Brenner AV, 坂田 律, Preston DL, RERF-NCI Cancer Risk Analysis Group. 広島・長崎の原爆被爆者の乳がん罹患率: 1958–2009. 第21回「放射線と健康」国際会議, 2014年9月21–24日. 米国ネバダ州ラスベガス

❖ Cahoon E, 古川恭治, RERF-NCI Cancer Risk Analysis

Group. LSSにおける喫煙を考慮した肺がんと呼吸器がんの放射線リスク. 第21回「放射線と健康」国際会議, 2014年9月21–24日. 米国ネバダ州ラスベガス

❖ 古川恭治. 放射線・線量反応推定におけるノンパラメトリック平滑化. 第21回「放射線と健康」国際会議, 2014年9月21–24日. 米国ネバダ州ラスベガス

❖ Grant EJ, 杉山裕美, Brenner AV, 小笹晃太郎, RERF-NCI Cancer Risk Analysis Group. 原爆被爆者における固形がん発生率: 最新の線量推定, 追跡, およびリスクの概観. 第21回「放射線と健康」国際会議, 2014年9月21–24日. 米国ネバダ州ラスベガス

❖ 定金敦子, 坂田 律, Grant EJ, 歌田真依, 小笹晃太郎. 原爆被爆者における医療被ばくの評価. 第21回「放射線と健康」国際会議, 2014年9月21–24日. 米国ネバダ州ラスベガス

❖ 坂田 律, Rajaraman P, RERF-NCI Cancer Risk Analysis Group. LSSにおける胃がん放射線リスク. 第21回「放射線と健康」国際会議, 2014年9月21–24日. 米国ネバダ州ラスベガス

❖ 児玉和紀. 放影研の生物試料資源: 将来の利用に際して解決すべき課題. 第60回放射線影響学会, 2014年9月21–24日. 米国ネバダ州ラスベガス(「成人健康調査」および「被爆者の子供(F₁)の調査」にも関連.)

❖ Shore RE. 子どもに対するCT検査はどの程度のリスクをもたらすか? 第60回放射線影響学会, 2014年9月21–24日. 米国ネバダ州ラスベガス

❖ 高橋郁乃, 清水由紀子, Grant EJ, 坂田 律, 定金敦子, 小笹晃太郎. 原爆被爆者における心臓病死亡—寿命調査1950–2008年. 第60回放射線影響学会, 2014年9月21–24日. 米国ネバダ州ラスベガス

❖ 小笹晃太郎, 坂田 律, 杉山裕美, 歌田真依, 高橋郁乃, 定金敦子, Grant EJ. 原爆被爆者の疫学データから今言えること. 日本放射線影響学会第57回大会, 2014年10月1–3日. 鹿児島

❖ 小笹晃太郎, 高橋郁乃, 清水由紀子, 坂田 律, 杉山裕美, 定金敦子, 歌田真依, Grant EJ, 児玉和紀. 原爆被爆者の寿命調査における心疾患死亡リスク. 第6回 MELODI(学際的欧州低線量イニシアティブ)国際ワークショップ, 2014年10月7–9日. スペイン, バルセロナ

❖ 小笹晃太郎. 放射線被ばくによる長期健康影響. 第67回広島医学会総会, 2014年11月9日. 広島

❖ 児玉和紀. 放射線の人体への影響: 原爆被爆者の調査から. 第57回日本甲状腺学会学術集市民公開講座, 2014年11月15日. 大阪(「成人健康調査」にも関連.)

❖ Shore RE。放射線とがん罹患に関する最新のLSS調査。NAS BEIR VIII 企画委員会、2014年11月17日。米国ワシントンD.C.（「がんの特別調査」にも関連。）

❖ Shore RE。原爆被爆者の被爆時年齢は放射線による疾患リスクに影響するか？放医研-WHO 協力センターシンポジウム、2014年12月7-9日。東京（「がんの特別調査」にも関連。）

❖ 定金敦子、坂田 律、Grant EJ、杉山裕美、歌田真依、小笹晃太郎。原爆被爆者における医療被ばくの評価。第25回日本疫学会学術総会、2015年1月21-23日。名古屋

❖ 小笹晃太郎。放射線の長期健康影響と胃がん。第87回日本胃癌学会総会、2015年3月6日。広島

❖ 小笹晃太郎。原爆放射線の健康への長期的な影響。東電福島第一原発緊急作業従事者に対する疫学的研究カンファレンス、2015年3月11日。北九州（「被爆者の子供（F1）の調査」にも関連。）

❖ Cologne JB、和泉志津恵、坂田 律、山田美智子。コホートを基盤としたリスクモデルにおける被曝と年齢の交互作用：影響修飾か、あるいは過剰率の年齢依存か？応用統計学会2015年度年会、2015年3月14日。京都（「特別臨床調査」にも関連。）

研究計画書1-15、2-14、2-11、7-10、7-09、2-75 （基盤研究計画書）、A6-12、A3-09

成人健康調査（AHS）

RP 1-15 原爆放射線の糖代謝・脂質代謝異常ならびに動脈硬化性疾患やがんリスクへの影響

立川佳美（臨）、飛田あゆみ（長臨）、山田美智子（臨）、Kim Y-M（統）、Cullings HM（統）、世羅至子、坂田 律（疫）、大石和佳（臨）、中西修平、米田真康

糖・脂質代謝異常は動脈硬化性疾患の主要なリスク因子であるが、これらの代謝異常への原爆放射線による影響は未だ明らかになっていない。原爆被爆者を対象とした成人健康調査（AHS）は、1958年から2年に1度の健康診断（健診）により各健診時の医療情報が取得できており、糖尿病や脂質代謝異常などへの放射線被曝影響を評価するのに適した集団である。更に2008年には、被爆時年齢が10歳未満の若年被爆者約1,900人を対象者として加えてAHSの調査集団を拡大しており、オリジナルAHS集団と同様に、糖・脂質代謝に関する種々のバイオマーカーの測定を行っている。拡大群はオリジナル集団と比較し、低線量被曝域の対象者数が高い割合で含まれているため、より正確な線量反応に関する情報が得られるであろう。本研究計画では、縦断的調査により、放射線被曝が糖尿病の罹患と関連するか否かを検討し、更にその関連が都市や被曝時年齢により影響されるかどうかを検討する。

放射線被曝が、多くのがんリスクの増加と関連していることはよく知られている。最近の研究では放射線被曝による動脈硬化性疾患リスクとの関連も示唆されているが、そのメカニズムは明らかになっていない。糖尿病や脂質異常症は動脈硬化性疾患の主要なリスク因子であり、最近の疫学研究では、糖尿病は、動脈硬化性疾患だけでなく、がんリスクとも関連することが示されている。本研究では、放射線被曝が糖尿病や脂質代謝異常を介して動脈硬化性疾患やがんのリスク増加に関与しているか否かについても、中間因子を評価するための「因果モデル」を用いて調べる。横断研究では、放射線被曝と糖化ヘモグロビン（HbA1c）、インスリン抵抗性、脂質レベル（HDL コレステロールなど）、ならびに糖・脂質代謝に関連するバイオマーカー（アディポネクチンなど）との関連を検討する。

RP 2-14 成人健康調査集団における心臓超音波検査を用いた心臓病の研究

高橋郁乃（臨）、春田大輔（長臨）、日高貴之、恒任 章、梶村順子（放）、林 奉権（放）、古川恭治（統）、今泉美彩

(長臨)、飛田あゆみ(長臨)、大石和佳(臨)、木原康樹

目的 この調査の主目的は、被爆時年齢15歳未満のAHS対象者の拡張期心不全(心不全の一種)における放射線影響を評価することである。また、本調査によって、弁膜症および虚血性心疾患に関する情報も得ることができる。

背景と意義 近年のLSSからの報告は心血管疾患死亡の過剰リスク上昇を示している。放射線治療患者や動物実験データに基づく報告において、高線量放射線が心臓への損傷を引き起こすと、心機能異常、特に拡張機能障害に進展することが示唆されている。しかし、低-中程度の放射線に関連する心機能障害の疫学データは限定されている。

研究方法 心臓超音波検査と血液マーカーに基づき、被爆時年齢15歳以下のAHS対象者において心不全の診断と病型分類を行う。広島、長崎合計2,700人のAHS参加者(胎内被爆者を含む)が本調査対象者として見積もられている。

進捗状況 心臓超音波検査および血液収集は2014年6月に開始し、現在も継続中である。より高度なスペクトララッキング解析を実施するため、本RPの補遺が現在所内審査中である。

結果と結論 未報告。

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

研究方法 広島のAHS対象者(若年被爆者を含む)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介在するか、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。約2,100人のAHS対象者からの血液収集は2014年3月に終了し、以下の血中のサイトカインレベルの測定が2014年12月でほぼ完了した。ペントラキシン3(PTX-3)、オステオポンチン(OPN)、オステオプロテジェリン(OPG)、高移動度蛋白質1(high mobility group box-1: HMGB-1)、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)、アポリポ蛋白質J(apolipoprotein-J: Apo-J)。

結果と結論 未報告。結果は2016年に得られる予定である。

RP 7-10 広島成人健康調査対象集団における体組成に関する調査

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

目的 本研究の主な目的は、放射線被曝が体組成の変化を介し動脈硬化性疾患およびその危険因子の発症の増加に関与しているか否かを検証することである。

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

研究方法 本研究の対象者は1994-1996年に二重X線吸収骨塩定量(DEXA)を用い、全身の体組成を測定した広島AHS参加者約2,200人である。DEXAで評価された全身および局所(体幹部、四肢など)の脂肪量、除脂肪量とAHSから得られた心血管疾患に関連するデータとの関連を調査する。

進捗状況 四肢の除脂肪量や体幹・四肢脂肪比などの体組成と糖尿病発生との関連を調べるための更なる統計解析を開始した。

結果と結論 男女ともに、原爆放射線量と肥満度(BMI)や四肢の除脂肪量(筋肉量の代替指標)との間には負の関連を認めた。また、被爆時年齢15歳未満の女性被爆者においては、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 (*Int J Obesity* 2013; 37:1123-8)。

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

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

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

背景と意義 原爆被曝者において放射線被曝とアテローム性動脈硬化疾患の罹病率・死亡率との間に有意な関係があることが、これまでの調査で報告されている。概念的にアテローム性動脈硬化は、アテローム (脂肪変性) と硬化 (動脈硬化) という二つの状態から成っている。動脈硬化の亢進の原因は放射線に誘発された動脈壁の構造的変化かもしれないが、これについて今まで十分な検討がされていない。本研究では、硬化の指標とアテローム性疾患の指標・リスク因子の相関関係を考慮に入れて、放射線と動脈硬化の関係について調べる。

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

進捗状況 データ収集は 2010 年 4 月に開始し、2014 年 3 月に完了した。AHS 対象者約 3,787 人について、現在データクリーニング過程にあり、解析は 2015 年内に開始予定である。

結果と結論 まだ得られていない。結果は 2016 年の予定である。

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

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

目的 長期間生存している原爆被曝者 (AHS コホート) の臨床状態に年齢と放射線被曝が及ぼす影響を体系的に評価

すること、細胞学、遺伝学、免疫学、放射線生物学、医用放射線測定を含む多くの研究分野に適用される生活習慣やその他の潜在的なリスク因子に関する情報や生物試料を広く提供することを目的とする。

背景と意義 AHS は 2 年ごとに実施される包括的な健診であり、あらゆる被曝時年齢と広い線量範囲から成る代表的な放射線被曝集団に対する長期間の健康調査を行う世界で唯一の研究として、前臨床状態と疾患リスクに関する縦断的情報、多数の臨床的・放射線生物学的研究のための生物試料を提供している。AHS は広島と長崎の連絡地域内に在住する被曝者およびその対照者約 20,000 人を対象として 1958 年に開始され、1978 年に、約 2,400 人の高線量被曝者と可能な限りの胎内被曝者 (約 1,000 人) が追加された。更に 2008 年に、若年で被曝した集団の放射線影響を評価する精度を上げるため、被曝時年齢が 10 歳未満の若年被曝者 1,900 人余りを追加した。

研究方法 放射線被曝線量による様々な種類の疾患や前臨床状態の発生率の違いを調べる。第 28 健診周期 (広島は 2012 年 8 月 - 2015 年 6 月、長崎は 2013 年 2 月 - 2015 年 12 月) では、1958 - 1978 年のオリジナル AHS 集団から合計 2,247 人が健診を受けたが、この人数は連絡地域内にまだ居住している AHS 対象者の約 65% に当たる。また、2008 年に拡大した AHS 集団から 1,556 人が健診を受けた。

進捗状況 健診を継続中である。収集された生物試料は、臨床診断に利用されるだけでなく、継続中および将来の研究のために保存される。健康状態に関して、放射線と様々な生物学的要因、すなわち感染病原体、ホルモン、炎症指標、その他のいろいろな表現型および遺伝因子との相互作用を評価するために、保存試料を用いた研究が実施されている。現在進行中の共同研究には、肝細胞癌、胃がん、および乳がんの発生における感染病原体やホルモンと放射線との相互作用、甲状腺機能と様々な疾患との関連 (最近開始された甲状腺機能と腎臓病および貧血の関連)、進行性心伝導系障害、体重変動とがんおよび心血管疾患との関連などの調査が含まれている。放射線被曝と動脈硬化性疾患の死亡や発症との有意な関係が過去の研究で報告されているので、放射線が循環器疾患を進行させる機序を調べるために、動脈の硬さや粥状病変、様々な機能のサイトカインを評価している。我々は、心不全と各種心疾患を検出し、初期の心不全のマーカー (NT-proBNP) や他の心臓関連リスク因子のバイオマーカーを測定するため、最近心臓超音波検査を用いた調査を開始した。現在あるいは過去の健診で収集された臨床情報、血液・尿試料の保存および将来の使用について、個別の同意を得るためにインフォームド・

コンセンタが取得されている。

結果 若年被爆者における甲状腺結節と放射線被曝の関連、肝細胞癌リスクにおける IL-6 と放射線との相互作用に関する新しい成果が報告されている。

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

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

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

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

研究方法 AHS では 1970–1972 年に Bogitch の閃光反応検査を用いて、35 歳から 74 歳までの約 5,000 人の広島の実験者において反応時間が測定された。これらの対象者の生存状況を、ベースラインの反応時間測定時から 2007 年末まで追跡し、死亡診断書に記載された死因を国際疾病分類（ICD）によりコードした。反応時間と循環器疾患死亡との関連を調べる。

進捗状況 論文原稿を学術誌に投稿した。

結果と結論 反応時間と握力の両方またはどちらか一方から心血管疾患（CVD）の死亡率を予測した。つまり認知機能と身体機能の両方が CVD の予後に有用である可能性が示唆された。

RP-A3-09 被爆者における慢性腎臓病と心血管疾患との関係

春田大輔（長臨）、恒任 章、高橋郁乃（臨）、飛田あゆみ（長臨）、世羅至子、今泉美彩（長臨）、山田美智子（臨）、大石和佳（臨）、立川佳美（臨）、中島栄二（統）、三角宗近（統）、藤原佐枝子、赤星正純

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

背景と意義 近年、原爆放射線被曝と心血管疾患との関係が注目を集めている。最近では、慢性腎臓病は心血管疾患の危険因子として認識されている。慢性腎臓病と心血管疾患は、肥満、インスリン抵抗性、耐糖能異常、高血圧、脂

質異常症、腎炎など、多くの共通する危険因子を持っている。この研究は、慢性腎臓病が心血管疾患の危険因子として働いているかどうか、慢性腎臓病の疾病プロセスに原爆放射線被曝が関与しているかどうかについて、放影研が行う初めての研究である。

研究方法 本解析では、成人健康調査集団における 1988 年 1 月から 1991 年 12 月までの 4 年間のベースライン期間に診断された慢性腎臓病の有病症例と 1992 年 1 月から 2006 年 12 月までの追跡調査期間に診断された慢性腎臓病の罹患症例を同定する。上記期間のそれぞれについて心血管疾患の有病症例と罹患症例も同定する。本研究では心血管疾患に虚血性心疾患と脳卒中が含まれる。これらのデータに基づき、放射線以外のリスク因子について調整した後、原爆放射線被曝の影響が幾つかのエンドポイントに対して見られるかどうかを確認する。

- (1) 慢性腎臓病の有病率または罹患率と放射線量および慢性腎臓病危険因子との関連
- (2) 虚血性心疾患および脳卒中の有病率と放射線量、慢性腎臓病危険因子、および慢性腎臓病の過去の有病症例または罹患症例との関連

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

結果と結論 まだ得られていない。結果は 2015 年に得られる予定である。

成人健康調査 発表論文

放影研報告書（RR）

◆ Imaizumi M, Ohishi W, Nakashima E, Sera N, Neriishi K, Yamada M, Tatsukawa Y, Takahashi I, Fujiwara S, Sugino K, Ando T, Usa T, Kawakami A, Akahoshi M, Hida A: Association of radiation dose with prevalence of thyroid nodules among atomic bomb survivors exposed in childhood (2007–2011). JAMA Intern Med 2015 (February); 175(2):228–36. (RR 9-14) (「特別臨床調査」にも関連。)

小児期に被曝した原爆被爆者における甲状腺結節と放射線量の関連（2007–2011）（今泉美彩、大石和佳、中島栄二、世羅至子、鎌石和男、山田美智子、立川佳美、高橋郁乃、藤原佐枝子、杉野圭三、安藤隆雄、宇佐俊郎、川上 純、赤星正純、飛田あゆみ）

【今回の調査で明らかになったこと】小児期（10 歳未満）に被曝した原爆被爆者の 62–66 年後の甲状腺調査において、甲

甲状腺結節（径 10 mm 以上または甲状腺結節術後）の有病率は原爆による甲状腺被曝線量と有意な関連を認めたが、径 10 mm 未満の小結節の有病率は関連を認めなかった。

【解説】 1958 年から 2 年に 1 度の健康診断により広島・長崎の原爆被爆者の健康状態を追跡している成人健康調査の参加者のうち、10 歳未満の小児期に被曝した参加者を対象として、甲状腺結節と原爆放射線の関連を調査した。**調査の目的** 小児期に放射線被曝すると成人期に被曝した場合より甲状腺がんのリスクが高いことが知られているが、小児期に被曝して長期経過した成人の甲状腺においても、放射線の影響が認められるか否かを知ることは、公衆衛生上重要である。一方、甲状腺超音波検査を行うと、放射線被曝がほとんどない一般の人たちにも 17–67% に甲状腺結節が認められる。今回の調査は、小児期に被曝して 60 年以上経過した原爆被爆者において、甲状腺結節と原爆放射線被曝との関連性を明らかにしようとしたものである。**調査の方法** 2007–2011 年に成人健康調査に参加した被爆時年齢 10 歳未満の原爆被爆者 3,087 人に、甲状腺超音波検査を含む甲状腺検査を行った。このうち、原爆による甲状腺被曝線量が推定されている 2,668 人（平均年齢 68.2 歳、男性 1,213 人、女性 1,455 人、平均線量 0.182 Gy、線量範囲 0–4.040 Gy）について、甲状腺結節（径 10 mm 以上または甲状腺結節術後）の有病率、および甲状腺小結節（径 10 mm 未満）の有病率と甲状腺被曝線量との関連を調べた。**調査の結果** (1) 甲状腺結節（径 10 mm 以上または甲状腺結節術後）の有病率（17.6%）は甲状腺被曝線量と有意に関連しており、甲状腺被曝線量 1 Gy 当たりの過剰オッズ比（95% 信頼区間）は 1.65（0.89, 2.64）であった。甲状腺結節を更に充実性結節とのう胞に分類し、更に充実性結節を悪性腫瘍と良性結節に分類してそれぞれ解析したところ、有病率はいずれも甲状腺被曝線量と有意に関連していた。(2) 甲状腺結節（径 10 mm 以上または甲状腺結節術後）の有病率と放射線の関連には、被曝時年齢が有意に作用しており、低年齢であるほど放射線の影響が大きいことが明らかとなった。一方、性、甲状腺疾患の家族歴、抗甲状腺自己抗体、海藻摂取の影響は認めなかった。(3) 甲状腺小結節（径 10 mm 未満）の有病率と甲状腺被曝線量は有意な関連を認めなかった。

小児期の被曝から 60 年以上経過した原爆被爆者では、甲状腺結節（径 10 mm 以上または甲状腺結節術後）において放射線との関連を認めたが、径 10 mm 未満の小結節においては関連を認めなかった。ひと口に甲状腺結節と言ってもその病態は、がんや良性腫瘍のほか、過形成や甲状腺炎による変化など様々である。結節の大きさによる放射線

影響の違いは、放射線被曝が甲状腺結節のどのような病態にどのような機序で影響を及ぼすかを知る上で手がかりとなるだろう。

◆ Nakashima E, Neriishi K, Hsu WL: Radiation may indirectly impair growth resulting in reduced standing height via subclinical inflammation in atomic-bomb survivors exposed at young ages. *Epidemiol Res Int* 2015 (January); Volume 2015(Article ID 295958):10 pages. doi: 10.1155/2015/295958. (RR 17-11) この論文の解説文は作成していません。

成人健康調査 学会発表

❖ Shore RE. ヒト放射線生物学研究：課題と放影研生物試料。第 5 回 EpiRadBio Contractors 会議、2014 年 4 月 28–30 日。ポルトガル、リスボン（「寿命調査」にも関連。）

❖ 板倉勝昌、高橋郁乃、中島栄二、柳 昌秀、川崎 良、鍊石和男、Wang JJ、Wong TY、飛田あゆみ、大石和佳、木内良明。原爆放射線と加齢黄斑変性症の有病率との関係について—広島長崎における原爆生存者研究。視覚眼科学研究協会会議、2014 年 5 月 4–8 日。米国フロリダ州オーランド

❖ 立川佳美、山田美智子、大石和佳、中西修平。肥満の種類と糖尿病発症。第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会、2014 年 5 月 22–24 日。大阪

❖ 大石和佳、植田慶子、立川佳美、中島栄二、山田美智子、高畑弥奈子、高橋郁乃、柘植雅貴、茶山一彰。非アルコール性脂肪性肝疾患の有病率と病態に関連する因子の検討。第 50 回日本肝臓学会総会、2014 年 5 月 29–30 日。東京（「特別臨床調査」にも関連。）

❖ 林 奉権、胡 軼群、古川恭治、大石和佳、林 幾江、吉田健吾、梶村順子、京泉誠之、楠 洋一郎、中地 敬。原爆被爆者の血液細胞内活性酸素に及ぼす年齢・放射線被曝の影響と免疫指標との関連。第 12 回日韓がん老化シンポジウム、2014 年 6 月 19–21 日。埼玉県伊奈町（「免疫学的査」にも関連。）

❖ 今泉美彩、大石和佳、中島栄二、世羅至子、鍊石和男、山田美智子、立川佳美、高橋郁乃、藤原佐枝子、安藤隆雄、宇佐俊郎、川上 純、赤星正純、飛田あゆみ。小児期に被曝した広島、長崎原爆被爆者における甲状腺調査：甲状腺結節における放射線量反応関係（2007–2011 年）。第 16 回国際内分泌学会議／第 96 回米国内分泌学会、2014 年 6 月 21–24 日。米国イリノイ州シカゴ（「特別臨床調査」にも関連。）

❖ 立川佳美、山田美智子、植田慶子、高橋郁乃、大石和佳、中西修平。高齢日本人における体脂肪分布と糖尿病罹

患との関連。第16回国際内分泌学会議／第96回米国内分泌学会、2014年6月21–24日。米国イリノイ州シカゴ

❖ 中島栄二。低線量域に重きをおいた放射線量反応測定：制限付三次スプラインの原爆被爆者の全固形がんデータ1950–2003への応用。第27回国際計量生物学会、2014年7月6–11日。イタリア、フィレンツェ

❖ 中島栄二、鍊石和男。グループ・ポアソン回帰モデルを用いた死亡時間短縮の評価。第27回国際計量生物学会、2014年7月6–11日。イタリア、フィレンツェ

❖ 高橋郁乃。日本人原爆被爆者における脳卒中調査—放射線被曝との関連。第15回広島臨床脳循環代謝研究会、2014年7月17日。広島

❖ 古川恭治、高橋郁乃。大規模コホート研究における多段階多重代入法。第35回国際臨床生物統計学会総会、2014年8月24–28日。オーストリア、ウィーン

❖ 林 奉権、胡 軼群、森下ゆかり、佐々木圭子、牧 真由美、古土井圭子、長村浩子、吉田健吾、梶村順子、大石和佳、飛田あゆみ、林 幾江、京泉誠之、楠 洋一郎、中地 敬。*IL6R* 遺伝子型の機能的意義および原爆被爆者に発生する大腸がんリスクの遺伝子型別検討。第21回日本免疫毒学会学術年会、2014年9月11–12日。徳島（「免疫学的調査」にも関連。）

❖ 立川佳美、山田美智子、大石和佳、米田真康。非肥満の日本人における体脂肪分布と心血管メタボリックリスク因子との関連。第9回メタボリックシンドローム、2型糖尿病、動脈硬化会議、2014年9月12–14日。京都

❖ 林 奉権、胡 軼群、森下ゆかり、佐々木圭子、牧 真由美、古土井圭子、長村浩子、大石和佳、飛田あゆみ、林 幾江、吉田健吾、梶村順子、京泉誠之、楠 洋一郎、中地 敬。原爆被爆者における血液細胞内活性酸素と年齢、放射線被曝及び免疫・炎症関連遺伝子多型との関係。第23回日本組織適合性学会大会、2014年9月13–15日。長崎（「免疫学的調査」にも関連。）

❖ 児玉和紀。放影研の生物試料資源：将来の利用に際して解決すべき課題。第60回放射線影響学会、2014年9月21–24日。米国ネバダ州ラスベガス（「寿命調査」および「被爆者の子供（F₁）の調査」にも関連。）

❖ 植田慶子、大石和佳、中島栄二、立川佳美、山田美智子、高畑弥奈子、高橋郁乃、柘植雅貴、茶山一彰。非肥満者におけるNAFLD有病率に関する因子の検討。第22回日本消化器関連学会週間、2014年10月23–26日。神戸（「特別臨床調査」にも関連。）

❖ 立川佳美、山田美智子、大石和佳、米田真康。高齢者における代謝異常の有無と糖尿病発症との関連。日本糖尿病

学会中国四国地方会第52回総会、2014年10月24–25日。広島

❖ 今泉美彩、大石和佳、中島栄二、世羅至子、鍊石和男、山田美智子、立川佳美、高橋郁乃、藤原佐枝子、杉野圭三、安藤隆雄、宇佐俊郎、川上 純、赤星正純、飛田あゆみ。小児期に被曝した広島、長崎原爆被爆者における甲状腺調査：甲状腺機能と自己免疫性甲状腺疾患について。第57回日本甲状腺学会学術集会、2014年11月13–15日。大阪（「特別臨床調査」にも関連。）

❖ 児玉和紀。放射線の人体への影響：原爆被爆者の調査から。第57回日本甲状腺学会学術集市民公開講座、2014年11月15日。大阪（「寿命調査」にも関連。）

❖ 林 奉権、胡 軼群、吉田健吾、大石和佳、飛田あゆみ、京泉誠之、楠 洋一郎。*IL6R* 遺伝子型の機能的意義および原爆被爆者に発生する大腸がんリスクへの影響。第43回日本免疫学会学術集会、2014年12月10–12日。京都（「免疫学的調査」にも関連。）

❖ 立川佳美、三角宗近、Kim YM、山田美智子、植田慶子、高橋郁乃、大石和佳、米田真康。日本人における体組成と糖尿病罹患との関連。第97回米国内分泌学会年次総会、2015年3月5–8日。米国カリフォルニア州サンディエゴ

研究計画書 4-10 (基盤研究計画書)、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)、立川佳美 (臨)、古川恭治 (統)、Cologne JB (統)、山田美智子 (臨)、高橋郁乃 (臨)、植田慶子 (臨)、光井富貴子 (臨)、飛田あゆみ (長臨)、今泉美彩 (長臨)、春田大輔 (長臨)、世羅至子、高橋規郎、佐藤康成 (遺)、楠 洋一郎 (放)、Grant EJ (疫)、小笹晃太郎 (疫)、Cullings HM (統)、児玉喜明 (セ・遺)、片山博昭 (情)、渡辺忠章 (疫)、中村 典、藤原佐枝子

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

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

進捗状況 2010 年 11 月に被爆二世臨床縦断調査集団の 2 回目の調査を開始した。13,210 人の適格対象者に健診概要を含むパンフレットを送付し、電話によるコンタクトを行って健診参加をお願いした。この中で 10,019 人が既に受診を終え、64 人が健診参加を予定している (健診参加率 76.3%)。2002–2006 年に健診を受けた人の 82.9% が再度受診した。

結果と結論 被爆二世臨床集団に行った最初の調査では、高コレステロール血症、高血圧、糖尿病、狭心症、心筋梗塞、脳卒中について様々なエンドポイントを個別に検討した結果、親の放射線被曝がリスク増加をもたらすという証拠は見られなかった (*J Radiol Prot* 2013; 33:281–93)。

RP-A3-12 被爆二世における甲状腺新鮮凍結標本の継続保存

今泉美彩 (長臨)、大石和佳 (臨)、世羅至子、飛田あゆみ

(長臨)、山田美智子 (臨)、濱谷清裕 (放)、赤星正純

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

背景と意義 原爆被爆者において甲状腺がんは放射線被曝の影響を受けるがんのひとつである。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、その後手術が行われた。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

雑誌発表論文

◆ 立川佳美、Cologne JB、山田美智子、大石和佳、飛田あゆみ、古川恭治、高橋規郎、中村 典、小笹晃太郎、赤星正純、藤原佐枝子、Shore RE: 親の放射線被ばくと多因子疾患有病率との関連: 被爆二世健康診断調査 (第 2 報)。広島医学 2014 (April); 67(4):375–8. (第 54 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 25 年) (「被爆者の子供 (F₁) の調査」にも関連。)

**研究計画書 5-09、4-09、3-09、4-04 および 5-04、
1-03、4-02、2-97、2-90、7-87、B48-09 および
P2-11、B44-06、P1-14、P1-13
免疫学的調査**

RP 5-09 放射線被曝と加齢の造血幹細胞（HSC）および樹状細胞（DC）に及ぼす影響—細胞数および機能の解析

楠 洋一郎（放）、京泉誠之（放）、梶村順子（放）、吉田健吾（放）、林 奉権（放）、Geyer SM、三角宗近（統）、大石和佳（臨）、小笹晃太郎（疫）、平林容子、岩間厚志、安友康二、井上 達、稲葉カヨ、Manley NR、van den Brink MRM、Sempowski GD、Nikolich-Zugich J、Weng N-P、Murasko D、Seed TM、中地 敬

目的 過去の原爆放射線被曝ならびに加齢がHSCとDCの恒常性の制御に及ぼす長期的影響を明らかにするため、原爆被爆者循環血液中のHSCおよびDCプールにおける放射線量に関連する数値・機能的変化を調べる。

背景と意義 原爆被爆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の数値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 広島市の約260人のAHS参加者の循環血液中のHSCおよびDCプールにおける、放射線量に関連する数値・機能的変化を調べる。原爆被爆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 末梢血循環HSCおよびDCの機能の測定をそれぞれ246人および243人のAHS対象者について完了し、解析データの統計学的検討を行っている。

結果と結論 2015年に結果が得られる予定である。

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）、吉田健吾（放）、大石和佳（臨）、小笹晃太郎（疫）、Geyer SM、平林容子、岩間厚志、安友康二、井上 達、稲葉カヨ、Manley NR、van

den Brink MRM、Sempowski GD、Nikolich-Zugich J、Weng N-P、Murasko D、Seed TM、中地 敬

目的 放射線による免疫系の機能低下が高齢の被爆者の健康関連状態、すなわちワクチン接種応答を変化させるのかについて調査することは重要である。本調査は、高齢者のインフルエンザワクチンに応答する免疫能に対して過去の原爆放射線被曝が及ぼす影響を評価することを目的とする。

背景と意義 放影研の疫学および臨床調査では長年の間、原爆被爆者において加齢に関連する免疫／炎症関連疾患のリスク増加を示す所見が認められてきた。更に、免疫系に認められた放射線のこのような影響は、自然な加齢に関連する影響に類似している。

研究方法 2010年度に50人のAHS対象者について行われた予備調査に続いて、2011年度と2012年度に、線量群、年齢群、性に基づき層別化した無作為抽出法を用いて選ばれた合計300人のAHS対象者について本格調査を行った。主要なエンドポイントは、ワクチン接種前と接種3週間後での抗インフルエンザウイルス抗体価の変化である。二次的なエンドポイントには、サイトカインおよび炎症関連蛋白質、リンパ球サブセット、細胞内活性化指標などがある。また、刺激に対する末梢血単核細胞の応答は、刺激および非刺激細胞の培養上清中のサイトカイン濃度を比較することによって測定した。

進捗状況 ワクチン接種後のワクチン抗体価レベル応答に関する最新の解析が、改訂された骨髄推定線量を用いて進行中である。現在、性別、ワクチン接種時年齢、被曝時年齢と被曝線量に基づく目的のグループ間のワクチン応答の差を評価するために解析を実施している。

結果と結論 特定抗原、特に初年度（2011年）ワクチン接種のH3N2および両年度のB抗原において、女性よりも男性に抗体保有反応性がより高い可能性があった。初年度と異なる株（H3N2およびB）に対する次年度の対象者の反応において、高線量被曝者で抗体保有反応性がより高くなる傾向を確認した。

RP 3-09 加齢と放射線に関連した免疫能の総合的評価システムの構築

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

目的 本調査の目的は、年齢と放射線被曝線量を関数として個人の免疫および炎症状態を評価し、被爆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、原爆被爆者を長期的に追跡して様々な免疫パラメータについて繰り返し観察しており、原爆被爆から65年以上経過した現在でも原爆被爆者の免疫系に放射線に関連する有意な変化が認められている。

研究方法 横断調査は血液の炎症性サイトカインやリンパ球サブセットのような多数の免疫指標と炎症関連指標を測定した広島のアHS対象者約1,800人を含んでいる。年齢と放射線量を考慮して選ばれたAHS対象者300人を対象とする縦断調査も行われている。300人のAHS対象者から収集した試料2セットについて、サイトカインマルチプレックス測定法を用いて、10年の間隔を空けて血漿中の生体指標測定と白血球テロメア長の測定を行っている。これらの結果は総合的スコアリング・システムの構築に利用される。

進捗状況 横断調査では、生体指標測定が完了し、そのデータセットが2014年に確定した。横断的研究のための生体指標測定も完了し、データセットが2014年に確定した。縦断調査では対象者415人（健常者329人と疾患者86人）の2サンプルを用いた血漿中の生体指標測定とテロメア長測定も完了している。DNAの電気泳動パターン画像データが放影研で作成され、テロメア長の評価のためNan-ping Weng博士の研究室（米国国立老化研究所）に送られた。

結果と結論 テロメア長調査からの解析結果では、被爆時年齢が12歳未満で700 mGy以上の放射線に被曝した原爆被爆者におけるテロメアの長さが、5 mGy未満の被爆者のそれと比較して有意に短いことを示していた。

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

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

林 奉権（放）、胡 軼群（放）、吉田健吾（放）、Cologne JB（統）、三角宗近（統）、大石和佳（臨）、飛田あゆみ（長臨）、楠 洋一郎（放）、中地 敬

目的 本調査の目的は、原爆被爆者の免疫遺伝的背景が発がん感受性に影響を及ぼすか否かについて評価することである。

背景と意義 疫学調査により、消化管がんのような炎症が関連するがんの罹患率および死亡率に原爆放射線の長期的

な影響が見られることが判明している。原爆被爆者における恒常的な炎症亢進が観察されているが、放射線発がんにおける炎症応答の役割はまだ判明していない。本調査では、放射線関連がんリスクと個人の遺伝的背景および放射線被曝との関係を調べる。また、被曝放射線量に伴って有意に増加する赤血球のグリコフォリンA（GPA）遺伝子の体細胞突然変異頻度の放射線量応答曲線の傾きは、がんが発生しなかった群よりもがんが発生した群の方が有意に高いことが我々の追跡調査で観察されていることから、体細胞突然変異と個人の遺伝的背景との関係も調べる。

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

進捗状況 放影研が1981–2005年のがん罹患追跡調査として行った免疫ゲノム（IMG）調査コホート（成人健康調査の一部で、合計4,673人で222の大腸がんケースが発生）における*IL6R*遺伝子型に基づく大腸がん（CRC）リスクと放射線被曝の関係を調べた。

結果と結論 大腸がんの相対リスクは、参照グループ（非被曝の*IL6R*A/A）と比較して、*IL6R*A/Gまたは*IL6R*G/Gの遺伝子型と最も高い被曝線量群の組み合わせで最大となった。これらの結果は、*IL6R*遺伝子型が原爆被爆者の放射線関連大腸がんの発生リスクの個人差に関与してい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）、胡 軼群（放）、吉田健吾（放）、中島栄二（統）、立川佳美（臨）、大石和佳（臨）、飛田あゆみ（長臨）、楠 洋一郎（放）、中地 敬

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

背景と意義 過去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 569 人と 307 人）と対照者（市別、性別、被爆時年齢 2 群と放射線量 3 群をマッチさせたそれぞれ広島と長崎の 1,138 人と 1,228 人）から成る合計 3,242 人の AHS 対象者が統計部により選ばれ、*HLA* および *HLA* 関連遺伝子多型について、それらの遺伝子型を放射線生物学／分子疫学部で同定した。

進捗状況 これまでに糖尿病症例 864/860/864 人、823/782/790 人と 842/800 人、対照者 2,331/2,317/2,331 人、2,195/2,096/2,109 人と 2,205/2,180 人について *DRB1/DQB1/DQA1*、*A/B/C* と *MICA/MICB* 遺伝子型がそれぞれ同定された。

結果と結論 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 4-02 原爆被爆者の T 細胞恒常性における攪乱

吉田健吾（放）、梶村順子（放）、林 奉権（放）、大石和佳（臨）、三角宗近（統）、Cologne JB（統）、中島榮二（統）、児玉喜明（セ・遺）、中地 敬、楠 洋一郎（放）

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

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

る。T 細胞免疫の攪乱がどのように、そしてどの程度、原爆被爆者の疾患発生に関与しているのかを特定することに本研究は貢献できると考えられる。

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

進捗状況 T 細胞サブセット、T 細胞受容体レパトア、TREC、および T 細胞テロメア長に対する放射線影響、ならびに放射線被曝とエネルギー代謝状態（放射線応答や T 細胞恒常性を修飾するかもしれない）の交互作用について統計データ解析を行っている。

結果と結論 結果は 2015 年に得られる予定である。

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

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

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

背景と意義 原爆被爆者における放射線の後影響を調べるにあたり、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 29,001 件および 15,173 件をそれぞれ凍結保存した。−80°C で 17 年間ペーパーディスクに保存された所内対照血液試料から抽出された DNA は、長期間保存しても大きく影響を受けないことが PCR 増幅により確認された。

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

RP 2-90 広島・長崎成人健康調査対象者の血液細胞の凍結保存

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

目的 この研究の目的は、適切な状態で確保された材料が、現在行われている原爆放射線被曝の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 原爆放射線被曝の健康影響については、ABCC—放影研で種々の角度から検討がなされてきた。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を分離する。末梢血単核球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 月から原爆被曝者の拡大グループ (9 歳以下で放射線に被曝した対象者) からリンパ球試料を収集している。

結果と結論 2014 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 1,244 人、長崎 762 人からの血液細胞を凍結保存した。24 年間の凍結保存細胞の生存率は 80% 以上であること、解冻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 原爆被曝者リンパ球の *in vitro* X 線感受性。第 3 部 Epstein-Barr ウイルスによる B 細胞の株化と凍結保存 (RP 3-86 の補遺)

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

目的 本研究での最初の目的は、放射線感受性を扱う研究など今後の細胞生物学研究に用いるため、高線量被曝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、原爆被曝者の高線量群 (1 Gy 以上) および対照群のリンパ球の EBV でトランスフォームした B 細胞株を分子疫学、免疫学やその他のゲノムおよ

びプロテオミクス研究のために凍結保存してきた。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。原爆被曝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半数である。

結果と結論 広島の AHS 対象者からのリンパ球の不死化はほぼ完了し (対象者 1,895 人)、長崎の AHS 対象者 856 人のリンパ球も形質転換された。これまでに広島と長崎の対象者からそれぞれ 7,904 本と 3,563 本の血液試料バイアルが凍結保存されている。2,735 のサンプルが広島・長崎の両研究所の保存施設にそれぞれ分けて保存されている。

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

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

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

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

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

RP-P1-14 次世代シーケンシング技術を用いた所内ボランティア末梢血 T 細胞受容体レパトアについての縦断的解析

吉田健吾 (放)、Cologne JB (統)、三角宗近 (統)、松井啓隆、金井昭教、林 奉権 (放)、Robins H、楠 洋一郎 (放)

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

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

免疫学的調査 発表論文

放影研報告書（RR）

◆ Kyoizumi S, Kubo Y, Kajimura J, Yoshida K, Hayashi T, Nakachi K, Young LF, Moore MA, van den Brink MRM, Kusunoki Y: Linkage between dendritic and T cell commitments in human circulating hematopoietic progenitors. *J Immunol* 2014 (June); 192(12):5749–60. (RR 7-13)

ヒト循環性造血前駆細胞における樹状細胞および T 細胞への分化決定機構の連携（京泉誠之、久保美子、梶村順子、吉田健吾、林 奉権、中地 敬、Young LF、Moore MA、van den Brink MRM、楠 洋一郎）

【今回の研究で明らかになったこと】樹状細胞は T 細胞の分化と機能発現に必須の役割を担っている。両細胞はともに造血幹細胞から分化するが、それらへの分化決定機構が血液中に存在する幹細胞において互いに強く連携していることが示された。

【解説】調査の目的 樹状細胞（dendritic cell: DC、樹状突起を持つ白血球の一種）は体内に侵入した細菌やウイルスなどの抗原情報を T 細胞（免疫応答の司令塔）に伝えることで、免疫反応を開始させる機能を持つ。一方、DC は胸腺において、生体にとって有害な自己抗原反応性 T 細胞（自分の体を構成している物質を抗原と認識し反応してしまう）の生成を防いでいる（負の選択）。つまり、DC は T 細胞の分化と機能発現に必須の細胞群である。これらのことから、造血幹細胞（すべての血液細胞に分化でき、長寿命で自己複製機能を持つ最も未分化な段階の細胞）から DC への分化能は T 細胞への分化能と強く相関し、DC と T 細胞への分化決定機構が連携しているという可能性が考えられた。この仮説を検証することは、現在行われている、原爆被爆者の T 細胞系前駆細胞や DC の調査に重要な知見を与えられると思われた。なお、DC は従来型樹状細胞（conventional DC: cDC、T 細胞に抗原を知らせて直接攻撃する）および形質細胞型樹状細胞（plasmacytoid DC: pDC、I 型インターフェロンを産生してウイルスなどへの感染防御免疫を誘導する）に分類され、本研究においてもそれぞれの型の DC 前駆細胞を解析した。調査の方法 ヒト末梢血中の造血前駆細胞（T 細胞や DC への分化機能を持つ細胞）をセルソーターにより分離し、それらを既に報告している培養法

（Kyoizumi *et al.*: *J Immunol* 2013; 190:6164–72）を用いて T 細胞およびナチュラルキラー（NK）細胞（自然免疫の主要因子として働く細胞傷害性リンパ球の一種）に分化させることができる。今回、この培養法は造血前駆細胞を DC へも分化誘導できることを確認し、T および NK 細胞と DC の前駆細胞を同時に定量する実験系として用いた。インフォームド・コンセントが得られた研究所内の職員 20 人（26–65 歳）から血液の提供を受け、この培養法により T および NK 細胞ならびに cDC および pDC それぞれの前駆細胞頻度を測定し、互いの相関関係を調べた。また、前駆細胞のクローン培養により、単一の前駆細胞における T および NK 細胞ならびに cDC および pDC への分化能を調べた。結果（1）cDC および pDC の前駆細胞頻度はともに、T 前駆細胞頻度と有意に相関した。一方、これらは NK 細胞の前駆細胞頻度とは相関しなかった。（2）T 細胞および NK 細胞を産生する前駆細胞は T 細胞単一、NK 細胞単一、あるいは T および NK 両細胞を産生するクローンに分類された。T 細胞単一、ならびに T および NK 両前駆細胞クローンは高い頻度で cDC あるいは pDC も産生する。一方、NK 細胞単一前駆細胞クローンは、ほとんど cDC あるいは pDC を産生しなかった。考察と結論 これらの知見は、T 細胞への分化決定機構と DC への分化決定機構が連携していることを示している。一方、NK 細胞への分化決定機構は DC とは独立に誘導されることを示唆している。また、T 細胞および DC の前駆細胞の生体内の寿命は短いので、この連携は骨髓に存在する自己複製能を有する長寿命造血幹細胞にあらかじめプログラムされていると推論される。

その他の雑誌発表論文

◆ Hirabayashi Y, Tsuboi I, Nakachi K, Kusunoki Y, Inoue T: Experimentally induced, synergistic late effects of a single dose of radiation and aging: significance in LKS fraction as compared with mature blood cells. *J Appl Toxicol* 2015 (March); 35(3):230–40.

◆ 胡 軼群、吉田健吾、梶村順子、京泉誠之、楠 洋一郎、Cologne JB、大石和佳、林 幾江、中地 敬、林 奉権：CD14 遺伝子多型と原爆被爆者における結直腸がんサブサイトの発生リスクとの関連。長崎医学会雑誌 2014 (September); 89(特集号):257–61.（第 55 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 26 年）

◆ 楠 洋一郎、吉田健吾、久保美子、山岡美佳、梶村順子、林 奉権、京泉誠之、中島栄二、大石和佳：原爆放射線のヒト免疫応答に及ぼす影響。第 27 報：原爆被爆者における肥満指標と胸腺 T 細胞産生レベルの負の関連。長崎医学会

雑誌 2014 (September); 89(特集号):288-91. (第 55 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 26 年)

免疫学的調査 学会発表

❖ 林 奉権、Cologne JB、胡 軼群、吉田健吾、大石和佳、林 幾江、梶村順子、京泉誠之、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サブタイプのリスクに及ぼす影響。第 105 回米国がん学会総会、2014 年 4 月 5-9 日。米国カリフォルニア州サンディエゴ

❖ 胡 軼群、吉田健吾、梶村順子、京泉誠之、楠 洋一郎、Cologne JB、大石和佳、林 幾江、中地 敬、林 奉権。日本の原爆被爆者における結直腸がんサブタイプの発生は *CD14* 遺伝子多型に関連している。第 105 回米国がん学会総会、2014 年 4 月 5-9 日。米国カリフォルニア州サンディエゴ

❖ 林 奉権、胡 軼群、古川恭治、大石和佳、Geyer SM、Weng NP、林 幾江、吉田健吾、梶村順子、京泉誠之、楠 洋一郎、中地 敬。血液細胞内活性酸素と年齢、過去の放射線被曝及び *IL-6R* 遺伝子多型との関連。米国免疫学会 2014 年次総会、2014 年 5 月 2-6 日。米国ペンシルバニア州ピッツバーグ

❖ 胡 軼群、吉田健吾、梶村順子、京泉誠之、楠 洋一郎、Cologne JB、大石和佳、林 幾江、中地 敬、林 奉権。*CD14* 遺伝子多型と原爆被爆者における結直腸がんサブタイプの発生リスクとの関連。第 55 回原子爆弾後障害研究会、2014 年 6 月 1 日。長崎

❖ 楠 洋一郎、吉田健吾、久保美子、山岡美佳、梶村順子、林 奉権、京泉誠之、中島栄二、大石和佳。原爆放射線のヒト免疫応答に及ぼす影響。第 27 報：原爆被爆者における肥満指標と胸腺 T 細胞産生レベルの負の関連。第 55 回原子爆弾後障害研究会、2014 年 6 月 1 日。長崎

❖ Cologne JB、吉田健吾、三角宗近、京泉誠之、林 奉権、楠 洋一郎。DNA 修復遺伝子の一塩基多形と放射線被曝：カーネル回帰を用いた体細胞突然変異およびがんにおける遺伝子と環境の相互作用の評価。がん予防学術大会 2014 東京、2014 年 6 月 13-14 日。東京

❖ 胡 軼群、林 奉権、吉田健吾、梶村順子、京泉誠之、楠 洋一郎、中地 敬、Cologne JB、大石和佳、林 幾江。原爆被爆者における結直腸がんサブタイプの発生は *CD14* と *IL18* 遺伝子多型に関連している。がん予防学術大会 2014 東京、2014 年 6 月 13-14 日。東京

❖ 吉田健吾、楠 洋一郎、Cologne JB、京泉誠之、中地 敬、牧 真由美、胡 軼群、林 奉権。赤血球グリコフォリン A 突然変異体頻度の放射線被曝線量効果における個人差への遺伝子多型からのアプローチ。がん予防学術大会 2014 東京、

2014 年 6 月 13-14 日。東京

❖ 林 奉権、胡 軼群、古川恭治、大石和佳、林 幾江、吉田健吾、梶村順子、京泉誠之、楠 洋一郎、中地 敬。原爆被爆者の血液細胞内活性酸素に及ぼす年齢・放射線被曝の影響と免疫指標との関連。第 12 回日韓がん老化シンポジウム、2014 年 6 月 19-21 日。埼玉県伊奈町（「成人健康調査」にも関連。）

❖ 胡 軼群、吉田健吾、梶村順子、京泉誠之、楠 洋一郎、Cologne JB、大石和佳、林 幾江、中地 敬、林 奉権。*CD14* 遺伝子多型は日本原爆被爆者における結直腸がんの発生と関連している。第 40 回韓国がん学会年次総会、2014 年 6 月 19-20 日。韓国ソウル

❖ 林 奉権。喫煙の免疫および炎症関連生体指標と生活習慣病発生に及ぼす影響の分子疫学研究。平成 25 年度喫煙科学研究財団研究発表会、2014 年 7 月 15 日。東京

❖ Shore RE。放射線白内障リスクの疫学的調査：線量および線量率。2014 年放射線影響専門家会議、2014 年 9 月 5 日。東京（「特別臨床調査」にも関連。）

❖ 林 奉権、胡 軼群、森下ゆかり、佐々木圭子、牧 真由美、古土井圭子、長村浩子、吉田健吾、梶村順子、大石和佳、飛田あゆみ、林 幾江、京泉誠之、楠 洋一郎、中地 敬。*IL6R* 遺伝子型の機能的意義および原爆被爆者に発生する大腸がんリスクの遺伝子型別検討。第 21 回日本免疫毒学会学術年会、2014 年 9 月 11-12 日。徳島（「成人健康調査」にも関連。）

❖ 林 奉権、胡 軼群、森下ゆかり、佐々木圭子、牧 真由美、古土井圭子、長村浩子、大石和佳、飛田あゆみ、林 幾江、吉田健吾、梶村順子、京泉誠之、楠 洋一郎、中地 敬。原爆被爆者における血液細胞内活性酸素と年齢、放射線被曝及び免疫・炎症関連遺伝子多型との関係。第 23 回日本組織適合性学会大会、2014 年 9 月 13-15 日。長崎（「成人健康調査」にも関連。）

❖ 林 奉権、京泉誠之、楠 洋一郎、大石和佳、中地 敬。*IL6R* 遺伝子多型および放射線被曝線量に基づく原爆被爆者の大腸がんリスク。第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 9 月 25-27 日。横浜

❖ 林 奉権、胡 軼群、吉田健吾、大石和佳、飛田あゆみ、林 幾江、梶村順子、京泉誠之、楠 洋一郎、中地 敬。原爆被爆者の放射線関連乳がん発生リスクに及ぼす *ATM* 遺伝子多型の影響。日本放射線影響学会第 57 回大会、2014 年 10 月 1-3 日。鹿児島

❖ 吉田健吾、山岡美佳、久保美子、京泉誠之、梶村順子、胡 軼群、林 奉権、大石和佳、楠 洋一郎。末梢血 CD4 T 細胞 T 細胞受容体 Vβ レパトアへの放射線影響のメタボリッ

ク状態による修飾。日本放射線影響学会第57回大会、2014年10月1-3日。鹿児島

❖ 王 長山、楠 洋一郎、京泉誠之、中地 敬、岩間厚志。非致死量放射線のヒト化マウスに生着したヒト造血幹細胞の再構築能及び多分化能に対する効果。第76回日本血液学会学術集会、2014年10月31日-11月2日。大阪

❖ 林 奉権、胡 軼群、吉田健吾、大石和佳、飛田あゆみ、京泉誠之、楠 洋一郎。*IL6R* 遺伝子型の機能的意義および原爆被爆者に発生する大腸がんリスクへの影響。第43回日本免疫学会学術集会、2014年12月10-12日。京都（「成人健康調査」にも関連。）

❖ 胡 軼群、吉田健吾、京泉誠之、楠 洋一郎、大石和佳、林 奉権。免疫・炎症に関連する *CD14* および *IL18* 遺伝子多型と原爆被爆者における結直腸がんサブタイプリスク。第43回日本免疫学会学術集会、2014年12月10-12日。京都

❖ 楠 洋一郎。原爆被爆者の生物試料を用いた放射線生物研究—免疫学的解析と分子腫瘍学研究。東電福島第一原発緊急作業従事者に対する疫学的研究カンファレンス、2015年3月11日。北九州（「細胞生物学調査」にも関連。）

研究計画書 3-11、2-10、6-08、3-05、2-99、9-92、5-92、3-89、A1-15、A3-14、A1-14、A5-13、A4-13、A3-13、A2-12、A1-12、A4-11、A14-08、A13-08、A10-08

特別臨床調査

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

山田美智子（臨）、飛田あゆみ（長臨）、笠置文善、Cologne JB（統）、Landes RD（統）、永野義人、松本昌泰、辻野 彰、三森康世、佐々木英夫、中村重信、Krull KR

目的 1) 被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 原爆被曝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。我々の知る限りでは、小児期あるいは胎児期の放射線被曝後に起こる老年期の認知機能に関するデータは他にない。

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、短期記憶などの神経認知機能に関する複数の項目を含んでいる。NCQは神経認知症状に関する質問で、郵便調査による自記方式で実施される。

進捗状況 CASIとNCQを用いた神経認知機能の評価が2011年に開始された。約1,250人がCASIによる調査を受けた。約1,300人がNCQに答えた。

結果と結論 まだ得られていない。

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

高橋郁乃 (臨)、柳 昌秀、三角宗近 (統)、板倉勝昌、川崎 良、中島栄二 (統)、横山知子、高松倫也、木下博文、築城英子、上松聖典、隈上武志、木内良明、北岡 隆、大石和佳 (臨)、飛田あゆみ (長臨)、鍊石和男

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

背景 網膜血管径は既に確立された非侵襲的な微小循環障害指標であり、放射線関連心血管疾患の発症・進行に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生に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 網膜血管径に関しては、喫煙による影響について解析を行い、論文を発表した。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。放射線被曝と加齢黄斑変性症有病率との関連に関する解析はすでに完了し、論文原稿を投稿した。

結果 女性において中心網膜静脈血管径 (CRVE) と1日の喫煙本数の増加および性との相関が認められ、他施設からの既報と一致する結果であった。しかし、10年以上前に禁煙した女性は非喫煙者のCRVEと同等であったという新たな知見が得られた。喫煙と動脈径には関連が認められなかった (*Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55:405–11)。放射線被曝と早期および晩期の加齢黄斑変性症に有意な関連は認められなかったが、線量に伴って、サイズの大きいドルーゼン (AMD 進展の網膜における前病変) の数の増加が示唆された。

RP 6-08 エラストメーターを用いた原爆被爆者の肝弾性度調査、広島

大石和佳 (臨)、立川佳美 (臨)、植田慶子 (臨)、光井富

貴子 (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)、植植雅貴、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型肝炎患者および非アルコール性脂肪性肝炎症例において、肝線維化は時として肝硬変や肝細胞癌へと進展する。放影研のデータは、慢性肝疾患および肝硬変が放射線量に関連することを示してきた。また、寿命調査および成人健康調査 (AHS) 集団で、心血管疾患や心血管疾患リスク因子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、この関連が脂肪性肝疾患を含む肝疾患、慢性肝炎および肝硬変の増加に放射線被曝が関与する経路となっているかどうかを確かめる。また、肝線維化の増加がインスリン抵抗性を介して動脈硬化性疾患の発症に関与しているか否かを調べて、これらの疾患に潜在する放射線影響のメカニズムを明らかにする。

進捗状況 2,911人の広島AHS参加者における、エラストメーターによる肝弾性度の測定値とTNF- α 、IL-6、MCP-1、アディポネクチン、レプチン、IGF-1などの血中サイトカインレベルの測定値を含むデータセットのクリーニングを行った。被曝時年齢が10歳未満の若年被爆者に対し、予備的解析が行われた。

結果と結論 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の有病率増加は、BMI、糖尿病、肝機能、総アディポネクチンレベルを調整後、独立して放射線量と関連していた。NAFLDにおける肝線維化程度は、独立して年齢、肥満、喫煙、糖尿病、総アディポネクチンレベルの増加と関連していたが、放射線量との関連は見られなかった。

RP 3-05 原爆被爆者における炎症とがん発生率

立川佳美 (臨)、Cologne JB (統)、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)

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で。

背景と意義 実験研究や疫学研究で、炎症とがんの関連が報告されている。原爆被爆者では、炎症性バイオマーカーに対する線量依存性の増加が見られていることから、成人

健康調査参加者 12,870 人を 1965 年から 1999 年まで追跡し、炎症性バイオマーカーとがん発生との関連、ならびにがんに対する放射線リスクにおける炎症の役割について検討を行っている。

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

進捗状況 因果モデルを用いた全固形がん発生への白血球数と放射線あるいは喫煙の共同効果を検討した解析が完了し、研究報告は放射線研究所内審査の承認を得た。

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。更に、部位別のがん発生に対し、白血球を介した放射線リスクが存在するか否かについて、統計学的に検出可能な特定のがんのみで検討した結果、放射線リスクに占める白血球影響の割合は、全固形がんと比較して、肺がんで高かった (27%)。

RP 2-99 広島・長崎原爆被爆者における甲状腺疾患

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

目的 AHS 集団において、甲状腺疾患に対する放射線の影響を検討すること、また前回の調査 (1984–1987 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 1984–1987 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 (1984–1987 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どのくらいの頻度で発症しているかを調査することである。

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、1984–1987 年の調査で見つかった甲状腺結節患者において起こり得る甲状腺がんを確

認する。

進捗状況 2000 年から 2003 年まで AHS 対象者について甲状腺検査を実施した。その後の甲状腺がんについて AHS 対象者の追跡を継続している。また、甲状腺疾患に対する放射線の影響を更に検討するため、2008 年から 2011 年にかけて若年 (被曝時年齢 10 歳未満) で被曝した AHS 対象者の甲状腺検査を実施し (RP 3-07)、甲状腺結節の線量反応関係に関する論文を発表した。

結果と結論 甲状腺悪性腫瘍と良性結節が被曝線量とともに増加することを見出した。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 (*J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1641–8)。結節のない対照者に比べ充実性結節症例において甲状腺がんの頻度が高かった (*J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5009–14)。AHS の若年被爆者 (被曝時年齢 10 歳未満) において、甲状腺結節の有病率に有意な線形線量反応関係が認められた一方、小さな甲状腺結節と放射線被曝は関連を認めなかった (*JAMA Internal Medicine* 2015; 175:228–36)。

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)、植田慶子 (臨)、光井富貴子 (臨)、Cullings HM (統)、中島栄二 (統)、吉田健吾 (放)、楠 洋一郎 (放)、林 奉権 (放)、飛田あゆみ (長臨)、藤原佐枝子、茶山一彰

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

背景と意義 これまでの研究は、AHS では HBsAg の陽性率が放射線量ととも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ともに有意に増加した。放射線量と HCV 抗体陽性率の間に関連性は観察されなかったが、HCV 抗体陽性の対象者における慢性肝疾患の線量反応は、HCV 抗体陰性の対象者に比べ大きい可能性が示唆された。

研究方法 我々は、(1) 放射線量と HBV 活性 (HBeAg、HBV DNA、そして HBeAg または HBsAg のセロコンバー

ジョン率を測定することによる)との関連、(2)放射線量と慢性B型およびC型肝炎の自然史との関連、(3)AHSコホートにおいて、肝炎ウイルス感染後の経過における臨床病理学的特徴、免疫遺伝学的背景、および放射線量の影響を調べる。

進捗状況 最新のHCC追跡データ、HBV/HCV感染状況データ、および他のリスク因子情報を用いて、解析データセットを最新のものに更新した。更新したデータセットを用いて、放射線量とHBV/HCV感染状況との関連が調べられた。

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

RP 5-92 成人健康調査対象集団における老年痴呆の研究

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

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

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

進捗状況 縦断的に実施された認知機能検査(CASI)のデータベースが構築された。認知機能の変化ならびに認知機能低下を及ぼす人口統計学的要因や放射線被曝の影響に関する縦断的解析を統計部と協力して開始した。

結果と結論 被爆時年齢が13歳以上の被爆者において、過去の放射線被曝と認知障害や認知症との間に関連は見られなかった。その後行った認知機能の低下と放射線影響に関する縦断的解析では、放射線の有意な影響を認めなかった。学術誌に掲載する論文を作成中である。

RP 3-89 原爆被爆者における骨粗鬆症の調査、広島

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

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

背景と意義 本調査は、急性電離放射線被曝が、骨粗鬆症発生の増加に見られるように加齢の過程を促進するという作業仮説に基づく。これまでのところ、長期に追跡している原爆被爆者の骨密度(BMD)に関する予備調査では、年齢、体重、閉経年齢の調整後も放射線被曝によるBMDの変化は示唆されていない。BMDおよび骨折に関して蓄積されたデータを国際的共同研究および国内の共同研究のために利用しており、それによってBMDに関する新しい知見が得られ、原爆被爆者および一般の人々の健康維持のためのガイドラインを作ることができる。

研究方法 定期的な健康診断の一環として骨密度を長期に追跡調査している。

進捗状況 このRPに基づき集積されたデータ・情報を使って、国際的共同研究および国内共同研究を行っており、幾つかの論文を発表した。

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

RP-A1-15 原爆被爆者における放射線被曝と心房細動の関係についての検討

春田大輔(長臨)、Landes RD(統)、飛田あゆみ(長臨)、世羅至子、今泉美彩(長臨)、市丸晋一郎(長臨)、高橋郁乃(臨)、大石和佳(臨)、赤星正純、前村浩二

目的 原爆被爆者において、確立された心房細動の危険因子を調整した上で、電離放射線が心房細動の発生率に関係しているかどうかを検討することを目的とする。

背景と意義 心房細動は、臨床診療において頻度の高い不整脈疾患である。心房細動の有病率と発症率は加齢に伴い増加する。心房細動は、心血管疾患（うっ血性心不全と脳卒中）の主な原因となっている。これまでに、加齢、性別（男性）、高血圧、肥満、高尿酸血症、糖尿病、甲状腺機能亢進症、飲酒、喫煙、慢性腎臓病、器質的心疾患などの様々な因子が、心房細動の危険因子として確立されている。心房細動の危険因子の多くが、心血管疾患の危険因子と共通している。LSS の調査から、被曝線量の増加と心血管疾患による死亡率の上昇に関連があることが報告されている。現在までに、線量にかかわらず、放射線被曝と心房細動の関係について検討している系統的な研究はない。放射線と心房細動との関係が、放射線に関連した心血管疾患の増加に関与しているかどうか不明である。放射線と心房細動との関係を解明することで、放射線と心血管疾患の関係の理解が進むと考えられる。

研究方法 1967 年 7 月 1 日から 1969 年 6 月 30 日までの 2 年間を基本健診期間とし、その期間に受診した 11,252 人（男性 4,022 人、女性 7,230 人）を調査対象者とした。基本健診期間に既に心房細動を呈している症例と線量不明者、追跡期間中に受診歴のない対象者および市内不在者を除いた約 7,400 人を 2009 年 12 月 31 日まで追跡し、新規発症の心房細動症例を心電図データベースおよび臨床診断データベースを用いて同定した。心房細動の危険因子を調整した上で、心房細動発症における放射線の影響をコックス回帰分析を用いて評価する。

進捗状況 データセットの作成が完了し、統計解析を開始した。

結果と結論 まだ得られていない。

RP-A3-14 甲状腺機能低下と貧血の関連、および有害転帰に及ぼす両病態の影響（RP-A10-08 の補遺）

den Elzen W、今泉美彩（長臨）

目的 1) 貧血と甲状腺機能低下の合併を調査し、2) 甲状腺機能低下と観察期間中のヘモグロビン値およびヘマトクリットの変化との関係を検討し、更に 3) 両病態の合併が有害転帰に及ぼす影響について検討する。

背景と意義 甲状腺機能不全（甲状腺機能低下症）と貧血はともに高齢者に多い疾患である。甲状腺機能低下症と貧血は臨床症状が似ていて、どちらも生活の質を低下させる。様々なタイプの貧血が甲状腺機能低下症、特に長期にわたる重度の甲状腺機能低下症と関連している。しかし、甲状腺機能低下状態が経時的な貧血の進行に及ぼす影響について、大きな住民コホートで調査されたことはない。更に、

潜在性甲状腺機能低下症と貧血との関連についての研究は少ない。Thyroid Studies Collaboration の統合データを用いることにより、甲状腺機能低下と貧血の関係を調べ、両病態が合併した場合の有害転帰に及ぼす影響について検討する。

研究方法 ベースラインの甲状腺機能測定値と血液データがある 15 の前向き成人コホートの個人対象者総合解析を行う。

進捗状況 コホートから個人対象者データを収集中である。

結果と結論 まだ得られていない。2015 年に結果が出る予定である。

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

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

目的 尿アルブミンと推定糸球体濾過量（eGFR）の両方を用いて、広島・長崎の AHS 対象者の慢性腎臓病（CKD）を診断および詳細に分類し、CKD の分類別に心血管疾患（CVD）の有病率と放射線量との関連について検討する。

背景と意義 近年、原爆放射線被曝と CVD の関係が注目されている。最近 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・耐糖能異常・高血圧・脂質異常・腎炎など、多くの共通のリスク因子を有する。また、長崎成人健康調査（AHS）における研究から、高度腎機能障害（eGFR <30 ml/min/1.73 m²）および CKD（eGFR <60 ml/min/1.73 m²）と放射線量との関連が示唆された。当該調査では eGFR のみを用いて CKD の診断をしたが、2008 年から尿アルブミンを測定している。アルブミン尿は、年齢の影響を受けにくく、糸球体毛細血管内皮障害のマーカーとして考えられる。

研究方法 2008 年 10 月から 2014 年 12 月まで、広島・長崎 5,077 人の AHS 対象者について血清中クレアチニンと尿アルブミンの両方を測定した。血清中クレアチニンに基づき計算する eGFR と尿中アルブミン・クレアチニン比（UACR）を用いて CKD の診断を行い、eGFR に基づき 6 段階、UACR に基づき 3 段階に分類した。最初に放射線と CKD の関係について解析し、その後放射線と CVD の関係について CKD とその他の CVD リスク因子を考慮して解析する。

進捗状況 解析データをまとめ、データクリーニングを行った。

結果と結論 まだ得られていない。2015 年に結果が出る予

定である。

RP-A5-13 甲状腺機能と腎機能の経時的進行の関連

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

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

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

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

進捗状況 現在、解析中である。

結果と結論 まだ得られていない。2015年に結果が出る見込みである。

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

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

目的 (1) 潜在性甲状腺機能異常とその後の骨折リスク（股関節、非脊椎）との関連、(2) 潜在性甲状腺機能異常と股関節および脊椎の骨塩量（BMD）の経時的測定により評価された骨量減少との関連、(3) 正常範囲内の甲状腺刺激ホルモン（TSH）値およびチロキシン治療と、骨折リスク（股関節、非脊椎）の上昇およびBMDの低下との関連、

(4) 潜在性甲状腺機能異常において骨折リスクがBMDへの影響を介しているか否か、について検討する。

背景と意義 顕性甲状腺機能亢進症は骨粗鬆症や骨折と関連していることが知られており、顕性甲状腺機能低下症は骨代謝回転を低下させることが示されている。甲状腺ホルモンの過剰（甲状腺機能亢進症）は破骨細胞と骨芽細胞に影響を及ぼし、骨量を減少させ、臨床的には結果として骨粗鬆症と骨折リスクの増加を引き起こす。過剰なTSH（甲状腺機能低下症）も破骨細胞および骨芽細胞の活性に直接的あるいは間接的に作用し、骨のリモデリングに直接影響を及ぼすことが実験で示されている。潜在性甲状腺機能亢進症（SHyper）は低いTSHと正常から正常上限のフリーT4値で特徴付けられ、BMDの減少と骨折リスクの増加を引き起こす可能性がある。逆に潜在性甲状腺機能低下症（SHypo）では、TSHの骨代謝回転に対する直接作用とその後の骨質の変化が骨に悪影響を及ぼす可能性がある。しかしながら、SHyperまたはSHypoとBMDや骨折との関連を検討した研究は少なく、一定の結果は得られていない。Thyroid Studies Collaborationの総合データを利用して、血清TSH値と骨折リスクあるいはBMDとの関連を検討したい。

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

進捗状況 解析を終え、論文を投稿した。

結果と結論 潜在性甲状腺機能亢進症は股関節や他部位の骨折リスクの上昇と関連しており、特にTSH <0.10 mIU/Lでは顕著だった。骨粗鬆症による骨折のリスク因子について調整してもリスクは同様であった。内因性潜在性甲状腺機能亢進症（甲状腺変化をもたらす薬剤の使用者は除外）は、全ての骨折のリスク増加と関連していた。一方、潜在性甲状腺機能低下症は骨折リスクと関連していなかった。

RP-A3-13 血清TSH値と脳卒中のリスク（RP-A10-08の補遺）

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

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

用いる)を介してもたらされるか否か、について検討する。

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

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

進捗状況 解析を終え、論文を投稿した。

結果と結論 脳卒中リスクに対する潜在性甲状腺機能低下症の総合的な影響は見られなかったが、我々のデータは、65 歳未満の対象者および TSH 濃度が 7.0 から 9.9 mIU/L の対象者では、脳卒中事象や致死性脳卒中のリスク増加に潜在性甲状腺機能低下症が関連していることを示唆している。

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

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

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

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

研究方法 本研究では、最初にこれまで用いられてきた標準的な体重変動の指標を算出し、体重変動のパターンを捉えるために、罹患率や死亡率と経時的な体重変動のパター

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

進捗状況 2013 年から解析を開始した。

結果と結論 まだ得られていない。結果は 2016 年に得られる予定である。

RP-A1-12 進行性心臓伝導障害の疫学と遺伝子異常に関する研究

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

目的 家族性致死性不整脈である進行性心臓伝導障害（PCCD）に着目する。

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

研究方法 対象者は、1967 年から 2010 年の間に長崎・広島で AHS 健診を受けた 16,170 人のうち、右脚ブロック（RBBB）と診断された 828 人である。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 疫学研究の部分について論文を発表した。

結果と結論 RBBB のペースメーカー植え込みリスクは、全ての原因では 4.79 (95%信頼区間 [CI] 1.89–12.58; $P = 0.001$)、AV ブロックでは 3.77 (95% CI 1.09–13.07; $P = 0.036$)、SSS では 6.28 (95% CI 1.24–31.73; $P = 0.026$) であった。RBBB (特に軸偏位を伴う場合) は、ペースメーカー植え込みを必要とする AV ブロックや SSS に進行し、伝導異常の進行機序は、患者が軸偏位を伴うか伴わないかによって異なる。

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

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

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

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

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

症 → 代謝機能 → 動脈硬化 → CVD) を用いて調べる。

進捗状況 予備的な統計学的解析を行っており、虚血性心疾患と高血圧 ($p = 0.0019$) や 2 型糖尿病 ($p = 0.0065$) との間に正の相関が見られている。世羅研究員の退職に伴い、Cullings 統計部長が本 RP における放影研の役割を引き継ぐことに同意した。

結果と結論 まだ得られていない。結果は 2015 年に得られる予定である。

RP-A14-08 早期再分極異常の発生率および予後評価の検討

春田大輔 (長臨)、恒任 章、中島栄二 (統)、赤星正純

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

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

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

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

結果と結論 早期再分極異常の発生率は、100,000 人年当たり 715 であり、予期せぬ死亡症例の 35.5% で早期再分極異常が確認された。早期再分極異常は、予期せぬ死亡のリスク上昇 (ハザード比 1.83、95% 信頼区間 [CI] 1.12–2.97)、心臓死 (ハザード比 0.75、95% CI 0.60–0.93) と全死亡 (ハザード比 0.83、95% CI 0.78–0.93) のリスク減少と関係していた。早期再分極異常は、突然死の予防の観点からも公衆衛生上重要な問題である。しかしながら、全心臓死との関連性の欠如に関しては、確証的なデータが必要である。

RP-A13-08 心室性期外収縮の発生部位の違いにおける予後の検討

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

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

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

研究方法 1990 年から 1993 年 12 月までの期間に通常の 12 誘導心電図検査を受けた成人健康調査受診者（広島 4,092 人、長崎 2,642 人）から心室性期外収縮例を抽出する。心室性期外収縮を示す対象者を同定し、心室性期外収縮の形態に基づいて次の 3 群に分類する。(1) 右心室に由来する左脚ブロック（LBBB）型、(2) 左心室に由来する右脚ブロック（RBBB）型、(3) 不明型。心室性期外収縮を示す例と示さない例について、また LBBB 型と RBBB 型および不明型の心室性期外収縮症例について、その診断における基本的な特徴と基礎疾患を比較検討する。2005 年 12 月までの死亡例と死因に関する情報を用いて、心室性期外収縮を示す例と示さない例について、心血管疾患死亡に関連した予後の検討を行う。心室性期外収縮の予後における意義、すなわち心室性期外収縮の診断および形態に基づく心血管疾患死亡の頻度について評価するため、年齢・性・基礎疾患を調整して Cox 比例ハザード解析を行う。

進捗状況 作成した論文を *International Heart Journal* 誌に投稿し、現在査読中である。

結果と結論 どの心室性期外収縮も、全死因死亡および心臓死のリスク上昇との関連はなかった。しかし、左脚ブロック型の心室性期外収縮でのみ、他の危険因子を調整した上で虚血性心疾患による死亡のリスクが有意に高くなっていた（ハザード比 2.73、95%信頼区間 1.11–6.73）。左脚ブロック型の心室性期外収縮は、虚血性心疾患による死亡リスクと関係していた。心室性期外収縮の形態が、虚血性心疾患発生リスク評価の有用な手段になるかどうかを確かめるには、より大規模な調査が必要である。

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

Rodondi N、Gussekloo J、今泉美彩（長臨）

目的 1) 潜在性甲状腺機能異常と冠動脈心疾患（CHD）および死亡率との関係を評価すること、2) 重要な交絡因子の可能性のある因子を調整した後も上記の関係が認められるかどうか評価すること、3) これらの関係が、年齢・性・人種・甲状腺刺激ホルモン（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、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のあることを示した。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、潜在的な違いを探索し、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。

進捗状況 本 RP に関連する小規模 RP に基づき、年齢による潜在性甲状腺機能低下症と心血管リスク因子との関連を評価している。また、関連研究（RP-A7-12、A3-13、A4-13；本 RP の補遺）における三つの論文が学術誌に投稿され、別の関連する研究（RP-A3-14）がこの RP の補遺として開始された。

結果と結論 潜在性甲状腺機能低下症は、TSH レベルが高い対象者、特に TSH 濃度が 10 mIU/L 以上の対象者において、CHD イベントのリスク増加および CHD 死亡率の増加に関連している（Rodondi ら [今泉を含む]、*JAMA* 2010; 304(12):1365–74）。

特別臨床調査 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Imaizumi M, Ohishi W, Nakashima E, Sera N, Neriishi K, Yamada M, Tatsukawa Y, Takahashi I, Fujiwara S, Sugino K, Ando T, Usa T, Kawakami A, Akahoshi M, Hida A: Association of radiation dose with prevalence of thyroid nodules among atomic bomb survivors exposed in childhood (2007–2011). JAMA Intern Med 2015 (February); 175(2):228–36. (RR 9-14) (解説文は「成人健康調査」発表論文を参照。)

◆ Kusumoto S, Kawano H, Makita N, Ichimaru S, Kaku T, Haruta D, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Nakashima E, Maemura K, Akahoshi M: Right bundle branch block without overt heart disease predicts higher risk of pacemaker implantation: The study of atomic-bomb survivors. Int J Cardiol 2014 (June); 174(1):77–82. (RR 6-13)

明らかな心疾患を伴わない右脚ブロックはペースメーカー植え込みの高いリスクを予測する：原爆被爆者における研究（楠本三郎、河野浩章、蒔田直昌、市丸晋一郎、賀来 俊、春田大輔、飛田あゆみ、世羅至子、今泉美彩、中島栄二、前村浩二、赤星正純）

【今回の調査で明らかになったこと】明らかな心疾患を伴わなくても、右脚ブロックがあると房室ブロックや洞不全症候群を発症し、ペースメーカー植え込みに至るリスクが右脚ブロックのない場合と比べて高いことが示された。特に軸偏位を伴う場合に高いリスクを認めた。原爆放射線被曝と右脚ブロックやペースメーカー植え込みには有意な関連は認めなかった。

【解説】広島・長崎の原爆被爆者の健康状態を長期にわたり追跡している成人健康調査では、2年に1回の健康診断の際、心電図検査を行っている。心電図で右脚ブロックを診断し、その後の臨床経過を調べた。調査の目的 右脚ブロックの長期予後は一般的に良好とされ、房室ブロックへの移行は0–0.3%と報告されている。しかし、これまでの研究は症例数が少なく、軸偏位の有無を考慮したものはなかった。今回、長期間にわたり追跡されている集団を用いて、右脚ブロックの長期経過を明らかにした。調査の方法 1967–2010年に成人健康調査に参加した広島・長崎の原爆被爆者16,170人において、520人が明らかな心疾患を伴わない右脚ブロックを新たに発症した。右脚ブロックと診断された人の診断時の年齢と性別に合わせて右脚ブロックのない1,038人を比較対照者として選び、ペースメーカー植え込みに至るリスク（ハザード比）を算出した。調査の結果 (1) ペースメーカー植え込みに至るリスク：右脚ブロック症例

群がペースメーカー植え込みに至るリスクは、対照群と比較したハザード比（95%信頼区間）で見ると、すべての原因（房室ブロック、洞不全症候群、および原因不明）によるものでは4.79（1.89–12.58）、房室ブロックによるものでは3.77（1.09–13.07）、洞不全症候群によるものでは6.28（1.24–31.73）であり、有意に高かった。(2) 軸偏位の有無とリスクの関連：軸偏位を伴う右脚ブロックは、伴わない右脚ブロックより、すべての原因によるペースメーカー植え込みに至るリスクが高かった（ハザード比3.03、95%信頼区間1.00–9.13）。また、軸偏位を伴う右脚ブロックは、軸偏位を伴わないものよりも診断時の年齢が若く（それぞれ、 59.4 ± 7.6 歳と 74.4 ± 3.1 歳）、ペースメーカー植え込みに至るまでの期間が有意に長かった。(3) 放射線との関連：原爆放射線と、右脚ブロックおよびペースメーカー植え込みとの関連についても解析を行ったが、有意な関連は認めなかった。高線量放射線治療が心臓の刺激伝導障害を引き起こす可能性を示す報告があるが、今回の調査の推定原爆放射線量は放射線治療に比べてかなり低かった。このことから、より低い線量の放射線被曝は伝導系に影響を与えないことが示唆された。今回の調査で、右脚ブロックの、特に軸偏位を伴う場合は、房室ブロックや洞不全症候群を経てペースメーカー植え込みに至るリスクが有意に高いことが分かった。また、軸偏位を伴う症例と伴わない症例とでは、伝導障害が進行するメカニズムが異なることが示唆された。

その他の雑誌発表論文

◆ 今泉美彩、古川恭治：広島・長崎原爆被爆者の甲状腺疾患。広島医学 2014 (April); 67(4):284–6.（第54回原子爆弾後障害研究会講演集、平成25年）（「がんの特別調査」にも関連。）

印刷中の論文

✎ Haruta D, Nakashima E, Ohishi W, Hida A, Akahoshi M: Prognostic significance of VPCs in taking consideration of their origins. Ann Noninvasive Electrophysiol.

✎ Yamada M, Landes RD, Mimori Y, Nagano Y, Sasaki H: Trajectories of cognitive function in dementia-free subjects: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. J Neurol Sci.

特別臨床調査 学会発表

✧ Blum MRほか（放影研：今泉美彩）。潜在性甲状腺機能異常と骨有害事象：前向きコホートにおける対象者個々の

データ解析。第 37 回一般内科学会学術総会、2014 年 4 月 23-26 日。米国カリフォルニア州サンディエゴ

❖ 藤原佐枝子、増成直美、高橋郁乃、大石和佳。サルコペニアは高齢者男性の死亡率増加を予測する。欧州石灰化組織学会 2014、2014 年 5 月 17-20 日。チェコ、プラハ

❖ 大石和佳、植田慶子、立川佳美、中島栄二、山田美智子、高畑弥奈子、高橋郁乃、柘植雅貴、茶山一彰。非アルコール性脂肪性肝疾患の有病率と病態に関連する因子の検討。第 50 回日本肝臓学会総会、2014 年 5 月 29-30 日。東京（「成人健康調査」にも関連。）

❖ 山田美智子、Landes RD、三森康世、永野義人、佐々木英夫。認知症のない日本人高齢者における加齢に伴う認知機能の変化：放射線影響研究所成人健康調査。アジア太平洋老年学会、2014 年 6 月 6-8 日。台湾、台北

❖ 柳 昌秀、高橋郁乃、三角宗近、鎌石和男、木内良明。原爆被爆者における緑内障と血管径の関係。第 11 回欧州緑内障学会議、2014 年 6 月 7-10 日。フランス、ニース

❖ 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、春田大輔、赤星正純、前村浩二。明らかな器質的疾患のない右脚ブロック症例では、ペースメーカー植え込みのリスクが高くなる：原爆被爆者における調査。第 56 回日本老年医学会学術集会、2014 年 6 月 12-14 日。福岡

❖ 今泉美彩、大石和佳、中島栄二、世羅至子、鎌石和男、山田美智子、立川佳美、高橋郁乃、藤原佐枝子、安藤隆雄、宇佐俊郎、川上 純、赤星正純、飛田あゆみ。小児期に被曝した広島、長崎原爆被爆者における甲状腺調査：甲状腺結節における放射線量反応関係 (2007-2011 年)。第 16 回国際内分泌学会議／第 96 回米国内分泌学会、2014 年 6 月 21-24 日。米国イリノイ州シカゴ（「成人健康調査」にも関連。）

❖ Shore RE。放射線白内障リスクの疫学的調査：線量および線量率。2014 年放射線影響専門家会議、2014 年 9 月 5 日。東京（「免疫学的調査」にも関連。）

❖ 藤原佐枝子、増成直美、高橋郁乃、大石和佳。高齢者におけるサルコペニアの有病率と死亡率。第 16 回日本骨粗鬆症学会、2014 年 10 月 23-25 日。東京

❖ 植田慶子、大石和佳、中島栄二、立川佳美、山田美智子、高畑弥奈子、高橋郁乃、柘植雅貴、茶山一彰。非肥満者における NAFLD 有病率に関する因子の検討。第 22 回日本消化器関連学会週間、2014 年 10 月 23-26 日。神戸（「成人健康調査」にも関連。）

❖ 今泉美彩、大石和佳、中島栄二、世羅至子、鎌石和男、山田美智子、立川佳美、高橋郁乃、藤原佐枝子、杉野圭三、安藤隆雄、宇佐俊郎、川上 純、赤星正純、飛田あゆみ。小

児期に被曝した広島、長崎原爆被爆者における甲状腺調査：甲状腺機能と自己免疫性甲状腺疾患について。第 57 回日本甲状腺学会学術集会、2014 年 11 月 13-15 日。大阪（「成人健康調査」にも関連。）

❖ 柳 昌秀、高橋郁乃、鎌石和男、大石和佳、木内良明。原爆被爆者における緑内障と眼圧、血管径。第 68 回日本臨床眼科学会、2014 年 11 月 13-16 日。神戸

❖ Shore RE。放射線白内障リスクの疫学的調査：線量および線量率。NAS BEIR VIII 企画委員会、2014 年 11 月 17 日。米国ワシントン D.C.

❖ Cologne JB、和泉志津恵、坂田 律、山田美智子。コホートを基盤としたリスクモデルにおける被曝と年齢の交互作用：影響修飾か、あるいは過剰率の年齢依存か？応用統計学会 2015 年度年会、2015 年 3 月 14 日。京都

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

RP 1-12 原爆被爆者のがん手術試料保管システム構築に関する研究

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

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

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

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

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

結果と結論 まだ得られていない。

RP 5-89 広島・長崎における病理学的調査、改訂研究計画

小笹晃太郎 (疫)、定金敦子 (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 6,700 件の剖検および 6,500 件の外科手術から得られた。今年は長崎で 7 件の新たな剖検例を収集した。

結果と結論 病理試料を収集し保存する基本的方法を確立した。

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

中島正洋、早田みどり (長疫)、歌田真依 (疫)、定金敦子 (疫)、古川恭治 (統)、関根一郎、山下俊一、柴田義貞、小笹晃太郎 (疫)

目的 原爆被爆者における多重原発がん (MPC) と放射線被曝との関係を評価する第一段階として、最新の病理組織学的方法により、真の MPC 診断を同定することが本研究計画の目的である。

背景と意義 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科原爆後障害医療研究施設が同様の病理組織学的方法により最近実施した解析では、特に若年被爆について MPC 罹患率と爆心地からの距離の間に強い関連性が観察された。本研究は LSS 集団において実施しているので、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。検討結果が病理学者によって解析中である。

結果と結論 まだ得られていない。

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

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

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

目的 本研究では、*EML4-ALK* 融合遺伝子が甲状腺乳頭癌の発生に重要な役割を果たし、この融合遺伝子の生成は放射線被曝の結果であるという仮説に基づき、コンディショナル・トランスジェニックマウスを用いて放射線関連甲状腺乳頭癌発生における *EML4-ALK* 融合遺伝子の生物学的役割を明らかにすることを目的とする。

背景と意義 5 mGy 以上に被曝した甲状腺乳頭癌症例において *EML4-ALK* 融合遺伝子が観察されたが、放射線量 5 mGy 未満の症例では観察されなかった。この融合遺伝子は *RET*、*NTRK1*、*BRAF* あるいは *RAS* 遺伝子変異のいずれとも基本的には排他的に起こっていた。この融合遺伝子陽性の甲状腺乳頭癌症例では、特徴的な充実／索状構造ががん部位で高頻度に観察された。甲状腺乳頭癌発生において *EML4-ALK* 融合遺伝子が果たす生物学的役割を明らかにすることにより、放射線関連甲状腺乳頭癌発生の分子機序を解明する。

研究方法 腫瘍発生前の甲状腺組織の形態学的変化およびドキシサイクリン誘導による *EML4-ALK* 発現後のトランスジェニックマウスに発生した甲状腺乳頭癌の組織学的特徴を調べる。甲状腺乳頭癌発生までに要する時間およびがんの悪性度を含む組織学的特徴という点から、コンディショナル・トランスジェニックマウスの照射群および非照射群を比較する。

進捗状況 甲状腺組織特異的・時期特異的なコンディショナル・トランスジェニックマウスを作製するため、*EML4-ALK* 融合遺伝子の cDNA を有する単一ドキシサイクリン誘導型遺伝子発現ベクターを構築した。放影研ではトランスジェニックマウスを作製できないため、コンディショナル・トランスジェニックマウス (F0 および F1 マウス) の作製は民間企業であるユニテック株式会社 (千葉県柏市) に外注した。C57BL/6 受精卵に標的 DNA をマイクロインジェクションし、ファウンダー (F0) マウス 6 株を作製した。F0 マウス 4 株から F1 トランスジェニックマウスを作製した。これらの F1 マウスをドキシサイクリン処理し、甲状腺特異性が高く高レベルの *EML4-ALK* 発現を示した

F1 マウス 1 株を選ぶ。

結果と結論 結果はまだ得られていない。トランスジェニックマウスに発生した甲状腺乳頭癌に関する組織学的検討結果は 2015 年に得られる予定である。

RP 1-13 原爆被爆者に発生した肺がんの分子的特徴の解析

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

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

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

研究方法 LSS 集団から得られた手術由来と剖検由来の肺がん組織標本を用いて、肺発がんに関連する遺伝的およびエピジェネティックな変化を、放射線量と喫煙歴を含む病理・疫学的因子と関連付けて解析する。例えば、*p53*、*p16*、*RASSF1A* 遺伝子のヘテロ接合性消失 (LOH)、*p53*、*EGFR*、*K-ras* 遺伝子の点突然変異、そして *p16*、*RASSF1A* 遺伝子のメチル化と LINE1 および Alu レトロトランスポゾン (ゲノム DNA 全体のメチル化の度合いを示すマーカーのひとつ) を調べる。更に、散発性の肺腺癌で報告されてきている特定の遺伝子再配列 (例えば、*ALK* 遺伝子再配列) を LSS 肺腺癌標本で調べる。

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

結果と結論 LSS の肺腺癌症例においても *ALK* 遺伝子再配列と *RET* 遺伝子再配列の解析は可能であり、これらの

解析は 2015 年までに終了する予定である。

RP 1-11 動物モデルを使った放射線により誘発される循環器疾患の研究

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

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

目的 本研究の目的は、放射線被曝と循環器疾患 (CD) との関連を評価することである。病理学的解析と血液バイオマーカー測定から得られるデータは、放射線被曝と CD の進展に関する機序についての知見をもたらすかもしれない。

背景と意義 LSS および AHS 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いう仮説を立てる。この仮説を検証するために、適度な放射線を照射した高血圧自然発症 (SHR) ラットおよび易脳卒中発症性高血圧自然発症 (SHRSP) ラットを用いた動物実験を行っている。本研究により放射線関連 CD の機序に関する知見も得られる見込みである。

研究方法 本研究では、SHRSP オスラットに 0.25、0.5、0.75 および 1 Gy のガンマ線照射を行い、0 Gy の対照群も用いる。また、本研究は次の二つの方法で行う。1) ラットが脳卒中様症状を呈するまでの時間を測定する。2) 症状を呈する前の新鮮試料を用いた病理学的解析および血液バイオマーカー測定を行う。0、1、2、4 Gy を照射した SHR ラット (高血圧症は呈するが脳卒中にはならない) の研究では、照射後 30 週目まで毎週血圧および体重を測定した。

進捗状況 SHRSP ラットを用いた研究では、脳卒中発症および寿命に関する実験ならびに統計解析は完了し、バイオマーカー測定および病理学的解析を実施中である。0、1、2、4 Gy を照射した SHR ラットを用いた研究では 1) 血圧、2) 病理学的表現型、3) 体重、4) 血液バイオマーカーという 4 つのエンドポイントを調べ、サイトカインを含む血液バイオマーカーの測定以外は完了した。

結果と結論 照射 SHRSP の脳卒中様症状は 0.25 Gy 照射の場合でさえ対照群に比べ有意に早く生じ、線量増加に伴い寿命の短縮が示された。照射 SHR の収縮期血圧のレベルは非照射群よりも高かった。照射 SHR の体重は非照射群に比べ有意に低かった。病理学的解析では、照射ラットだけが肝臓の脂肪変化を示した。全研究の結論は 2015 年に得られる予定である。

RP 5-10 原爆被爆者に発生した大腸がんの分子的特徴の解析

伊藤玲子 (放)、濱谷清裕 (放)、多賀正尊 (放)、今井一枝、小笹晃太郎 (疫)、片山博昭 (情)、Cologne JB (統)、三角宗近 (統)、和泉志津恵、大上直秀、安井 弥、中地敬、楠 洋一郎 (放)

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

背景と意義 放射線被曝は、結腸がん発症リスクの上昇に関与しているが、直腸がんへの関与は明らかではない。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。我々の仮説は、MSI 発がん経路は原爆被爆者の結腸がんでは優先的に起こっているかもしれないということである。MSI と CIN は必ずしも排他的ではなく、放射線被曝が CIN 陽性の結腸がんあるいは直腸がんのように関連しているかは、明らかになっていない。本研究は、原爆被爆者で結腸がんのリスク上昇は見られるが、直腸がんでは確認されないことのメカニズムの解明にも一翼を担うことになるだろう。

研究方法 材料は、外科的に切除あるいは剖検により保存された LSS 対象者の大腸がん組織で、放影研内に保存されていた症例および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 状態に関連する遺伝子異常について調べる。

進捗状況 LSS 対象者の大腸がん症例 77 例について解析した。MSI-high 症例は 14 例見つかったが、放射線被曝との関連はなかった。加えて、*MLH1* の変異と放射線被曝との間にも関連は見られなかった。しかし、MSI-high 症例における *MLH1* の点突然変異、メチル化、ヘテロ欠失状態は、被爆からの経過年数と性別によって異なっていた。我々は、33 例について新しいマーカーを用いたバイサルファイト処理法を用いて、CpG island methylator phenotype (CIMP) についても解析した。

結果と結論 被曝 MSI-high 症例の特徴に関する結果は 2015 年度に得られる予定である。

RP 5-02 小児期に原爆放射線被曝をした広島および長崎在住者における甲状腺乳頭癌：これらの腫瘍の起源および発生あるいはそのいずれかの原因と考えられる *RET* 遺伝子再配列およびその他の DNA 変化に関する研究

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

目的 原爆被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} を有する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/PTC* および *NTRK1* 再配列を持つ甲状腺乳頭癌症例に加えて、我々はこれまでに被曝甲状腺乳頭癌 10 症例に *EML4-ALK* 融合遺伝子を見いだした。この融合は、*RET*、*NTRK1*、*BRAF* あるいは *RAS* 遺伝子変異のいずれとも基本的には排他的に起こっていた。また被曝甲状腺乳頭癌における遺伝子変異を評価するために、チェルノブイリ事故後の小児甲状腺腫瘍において最近報告されたアシルグリセロールキナーゼ (*AGK*) /*BRAF* および transcription factor ETS variant 6 (*ETV6*)/*NTRK3* 再配列について既知の遺伝子変異を持たない甲状腺乳頭癌 15 症例を調べたが、これら症例にはそのような再配列は見られなかった。欠失によって生成する *STRN-ALK* 融合遺伝子が悪性度の高い甲状腺がんについて報告されており、我々はこの融合遺伝子の検出にも着手した。融合遺伝子について未知のパートナー遺伝子を検出するため、特異度および感度を向上させた逆 PCR 法を開発した。

結果と結論 *RET*、*NTRK1* および *ALK* 再配列のような染色体再配列が放射線関連成人甲状腺発がんにおいて重要な役割を果たすようである。

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

濱谷清裕（放）、丹羽保晴（放）、楠 洋一郎（放）

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

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

細胞生物学調査 発表論文

放影研報告書（RR）

◆ Hamatani K, Eguchi H, Koyama K, Mukai M, Nakachi K, Kusunoki Y: A novel *RET* rearrangement (*ACBD5/RET*) by pericentric inversion, inv(10)(p12.1;q11.2), in papillary thyroid cancer from an atomic bomb survivor exposed to high-dose radiation. *Oncol Rep* 2014 (November); 32(5):1809–14. (RR 4-14)

高線量放射線に被曝した原爆被爆者の甲状腺乳頭癌における挟動原体逆位 inv(10)(p12.1;q11.2) による新規 *RET* 再配列 (*ACBD5/RET*)（濱谷清裕、江口英孝、小山和章、向井真弓、中地 敬、楠 洋一郎）

【今回の調査で明らかになったこと】 原爆被爆者に発生した甲状腺乳頭癌において同定された新しい型の *RET* 再配列 (*ACBD5-RET* 融合遺伝子) は、他の型の *RET* 融合遺伝子と同様に、MAPK シグナル伝達経路を恒常的に活性化させ、腫瘍形成能を持つことが示された。

【解説】 放射線に関連した甲状腺乳頭癌（例えば、原爆被爆者に発生した成人甲状腺乳頭癌やチェルノブイリ原発事故後に発生した小児甲状腺乳頭癌など）の多くの症例で、逆位あるいは転座により、*RET* 遺伝子の再配列、すなわち *RET* 遺伝子のチロシンキナーゼ領域が別の遺伝子の一部分と結合した融合遺伝子 (*CCDC6-RET* や *NCOA4-RET* など) が頻繁に見られる。そして、このような融合遺伝子は甲状腺乳頭癌に深く関与していると考えられている。高線量放射線に被曝した原爆被爆者の甲状腺乳頭癌で発見された新しい型の *RET* 再配列 (*ACBD5-RET* 融合遺伝子) の構造とその機能の解析を行った。調査の目的 原爆被爆者の甲状腺乳頭癌において検出された *ACBD5-RET* 融合遺伝子は、MAPK シグナル伝達経路の活性化を引き起こすのか、また腫瘍形成能を有しているのかどうかを *in vitro* および *in vivo* の実験により明らかにすることである。調査の方法 (1) *ACBD5-RET* 融合遺伝子の cDNA (RNA を鋳型にして逆転写酵素により合成された mRNA に相補的な DNA) を有す

る発現ベクター（遺伝子発現に必要なプロモーター配列を持つプラスミド DNA）をマウスの NIH3T3 細胞（マウスの皮膚から樹立された不死化線維芽細胞）に導入し、MAPK シグナル伝達経路におけるタンパク質キナーゼのリン酸化が亢進されるかどうかをウェスタンブロットにより解析した。（2）*ACBD5-RET* 融合遺伝子の cDNA を NIH3T3 細胞に導入した後、この cDNA を有する NIH3T3 細胞をヌードマウスの皮下に注入し、腫瘍形成を調べることで、*ACBD5-RET* 融合遺伝子の腫瘍形成能を評価した。**調査の結果**（1）*ACBD5-RET* 融合遺伝子は、10 番染色体の長腕にある *RET* 遺伝子のチロシンキナーゼ領域を含む部分と、同染色体の短腕に位置する *ACBD5* 遺伝子の 5' 側部分が逆転して結合（挟動原体逆位）することによって形成された融合遺伝子であることが判明した。（2）*ACBD5-RET* 融合遺伝子が導入された NIH3T3 細胞では、MAPK シグナル伝達経路におけるタンパク質キナーゼのリン酸化の亢進が観察された。（3）*ACBD5-RET* 融合遺伝子を有する NIH3T3 細胞は、ヌードマウスの皮下に注入された後、細胞増殖を続け腫瘍を形成した。今回の調査において、原爆被爆者の甲状腺乳頭癌で発見された *ACBD5-RET* 融合遺伝子は、他の *RET* 融合遺伝子（*CCDC6-RET* や *NCOA4-RET* など）と同様に甲状腺乳頭癌の発生に深く関わることを示唆された。比較的高い放射線量に被曝した患者から発生した甲状腺乳頭癌では、放射線によって直接的あるいは間接的に誘発される *RET* 遺伝子の再配列が甲状腺乳頭癌の発生に大きく関与するものと考えられる。

その他の雑誌発表論文

- ◆ 濱谷清裕：原爆被爆者の保存固形がん組織試料を用いた分子腫瘍学的研究—甲状腺乳頭癌を中心に。長崎医学会雑誌 2014 (September); 89(特集号):195-201. (第 55 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 26 年)
- ◆ 伊藤玲子、濱谷清裕、矢野志保、篠原智子、高橋恵子、安井 弥、中地 敬、楠 洋一郎：原爆被爆者の大腸がんにおけるマイクロサテライト不安定性と MLH1 の変化。広島医学 2014 (April); 67(4):356-60. (第 54 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 25 年)
- ◆ 多賀正尊、向井真弓、小山和章、伊藤玲子、三角宗近、中地 敬、楠 洋一郎、安井 弥、濱谷清裕：予備的研究：原爆被爆者肺腺がんにおける *ALK* 遺伝子再配列の解析。広島医学 2014 (April); 67(4):361-4. (第 54 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 25 年)

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高マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) 症例の特徴。第 103 回日本病理学会総会、2014 年 4 月 24-26 日。広島
- ❖ 濱谷清裕。原爆被爆者の保存固形がん組織試料を用いた分子腫瘍学的研究：甲状腺乳頭癌を中心に。第 55 回原子爆弾後障害研究会、2014 年 6 月 1 日。長崎
- ❖ 高橋規郎、村上秀子、大石和佳、三角宗近、楠 洋一郎、長町安希子、稲葉俊哉、小木曾洋一、田中 聡、田中イグナシヤ、丹羽保晴。モデル動物を用いた放射線に関する循環器疾患の研究：モデル動物として高血圧自然発症ラット (SHR) および脳卒中易発症性 SHR (SHRSP) を導入。第 60 回放射線影響学会、2014 年 9 月 21-24 日。米国ネバダ州ラスベガス
- ❖ 濱谷清裕、多賀正尊、楠 洋一郎。*In vitro* X 線照射後の不死化ヒト甲状腺上皮細胞における *EML4-ALK* 融合遺伝子誘発。第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 9 月 25-27 日。横浜
- ❖ 多賀正尊、濱谷清裕、伊藤玲子、三角宗近、楠 洋一郎。原爆被爆者肺腺がんにおける *ALK* 融合遺伝子の解析。日本放射線影響学会第 57 回大会、2014 年 10 月 1-3 日。鹿児島
- ❖ 高橋規郎、村上秀子、大石和佳、三角宗近、楠 洋一郎、長町安希子、稲葉俊哉、小木曾洋一、田中 聡、田中イグナシヤ、丹羽保晴。モデル動物を用いた放射線に係る循環器疾患の研究：高血圧自然発症ラット (SHR) 系統のモデル動物としての有効性。日本放射線影響学会第 57 回大会、2014 年 10 月 1-3 日。鹿児島
- ❖ 丹羽保晴、村上秀子、大石和佳、三角宗近、楠 洋一郎、稲葉俊哉、長町安希子、田中 聡、田中イグナシヤ、高橋規郎。モデル動物を用いた放射線に係る循環器疾患の研究、第 2 報：モデル動物としての高血圧自然発症ラット (SHR) の可能性の検証。第 6 回 MELODI (学際的欧州低線量イニシアティブ) 国際ワークショップ、2014 年 10 月 7-9 日。スペイン、バルセロナ
- ❖ 濱谷清裕、小山和章、矢野志保、多賀正尊、楠 洋一郎。*In vitro* X 線照射はヒト甲状腺上皮細胞に *ALK* 遺伝子再配列を誘発する。第 84 回米国甲状腺学会、2014 年 10 月 29 日-11 月 2 日。米国カリフォルニア州コ罗纳ド
- ❖ 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高マイクロサテライト不安定性 (MSI-H)

症例の特徴。第 60 回日本病理学会秋期特別総会、2014 年 11 月 20–21 日。浦添

❖ 楠 洋一郎。原爆被爆者の生物試料を用いた放射線生物研究—免疫学的解析と分子腫瘍学研究。東電福島第一原発緊急作業従事者に対する疫学的研究カンファレンス、2015 年 3 月 11 日。北九州（「免疫学的調査」にも関連。）

研究計画書 2-13、4-11、1-10、5-85 および 1-01、P2-14

遺伝生化学調査

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

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

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

背景と意義 遺伝学部でこれまで使用してきた技術に比べ、全ゲノムシーケンシングではゲノムに関するより詳細な情報が得られる。今回、4 Gy の放射線を照射された成熟卵母細胞に由来するマウスとその親について、次世代シーケンサーを用いた全ゲノムシーケンシングを実施している。これまでの技術では検出できなかった小さな欠失および挿入（Indel）の変異頻度とスペクトラムを調べている。また、この方法を用いたヒト研究の実行可能性についても評価する。

研究方法 計 8 匹（雌雄の親と雌親の照射前・後に生まれた F₁ マウス 3 匹ずつ）のゲノム DNA を、次世代シーケンサーを用いて全ゲノムシーケンシングを行った。国立遺伝学研究所のスーパーコンピュータを用いて、産業技術総合研究所の瀬々博士と共同でデータを解析した。

進捗状況 マウス 1 匹当たり約 600 万個の SNP や Indel を同定した。突然変異検出のための厳格なフィルタリング条件を用いて、新規塩基置換変異の候補を計 72 個検出した。サンガーシーケンス法による検証で、放射線照射後に生まれた F₁ マウス 3 匹で検出された 31 個、照射前に生まれた F₁ マウス 3 匹で検出された 16 個の突然変異が真の突然変異であることを確認した。

結果と結論 まだ得られていない。

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

浅川順一（遺）、小平美江子（遺）、佐藤康成（遺）、古川恭治（統）、中村 典

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誘発頻度が低いので、いまだ十分に解明されていない。我々は、再現

性・解像度・精度・効率を向上させることにより信頼性の高い突然変異のスクリーニング法として比較ゲノムハイブリダイゼーション (CGH) 法を確立した。我々が改良した CGH 法では、小さな欠失 (3–5 kb) から大きな欠失 (約 10 Mb) まで高い精度で検出することが可能である。放射線により誘発される突然変異は主に DNA の 2 本鎖切断に起因する遺伝子欠失であるため、高密度マイクロアレイを用いた CGH 調査を実施中である。

研究方法 両親のどちらかが被爆者である 184 家族の親と 320 人の子ども (父親が被爆者である家族と母親が被爆者である家族から 160 人ずつ) の合計 688 個の DNA 試料について、140 万個のプロブを配置した高密度マイクロアレイを用いて突然変異誘発率を推定した。また、CGH 実験を 2 回行った (同じ DNA 試料を Cy3 と Cy5 の蛍光色素で順番を変えて標識を付けた)。

進捗状況 DNA 試料 688 個の CGH 実験を終了した。CGH データのほとんどを終了し、日本人 300 人 (親のみ) について多型を示すコピー数変異 (CNV) のデータベースを構築した。約 40 件の突然変異候補を同定し、PCR による分子レベルでの検証を行っている。これまでに 220 人の子どもにおいて欠失型突然変異 10 件と増幅型突然変異 4 件を同定した。

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。動物モデルで使わ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 を調べるためにこの研究方法を用いることは、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 100 匹と非照射オスに由来する対照群 F₁ マウス 100 匹の DNA サンプルについて、高密度アレイ

CGH 実験を行い、突然変異誘発率を推定した。

進捗状況 合計 20 個の突然変異のうち、10 個が照射群で (7 匹のマウスに 8 個の欠失、2 匹のマウスに 2 個の増幅)、10 個が非照射の対照群で (6 匹のマウスに 6 個の欠失、3 匹のマウスに 4 個の増幅、すなわち 1 匹のマウスが 2 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、すべての突然変異について分子レベルで明らかにした。照射群の 8 個の欠失型突然変異のうち、6 個は照射した父系対立遺伝子の中で生じた父系由来突然変異であった。その一方、対照群の 6 個の欠失型突然変異のうち、1 個のみ父系由来であったが、残りの 5 個は母系由来突然変異であった。

結果と結論 マウスでの放射線継世代効果のゲノム平均応答は、特定の遺伝子座 (ラッセル 7 遺伝子座データ) での平均応答と比べて予想したよりもはるかに低いことが本調査の結果により示唆された。

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

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

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

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

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 102 人から新たに血液試料を収集した。

結果と結論 本プロジェクト中に 4,374 人から同意書を得て細胞株を樹立した。同意書入手し細胞株を樹立した子どもは合計 1,971 人であり、前項に親の線量との関連を要

表. 同意書を得て細胞株を樹立した子どもの総数

親の線量 (Gy)	母親の線量 (Gy)							計
	>2.00 ^a	1.50–1.99	1.00–1.49	0.50–0.99	0.01–0.49	0または「無し」 ^c	不明	
>2.00	2(2 ^b)	3		1	4(3)	67(22)	1	78(27)
1.50–1.99					3	44(15)	2	49(15)
1.00–1.49		1	7	5(5)	17(1)	96(34)	3	129(40)
0.50–0.99		2(1)	1(1)	13(4)	8(1)	132(50)	4	160(57)
0.01–0.49	4(1)	2	2	11	40(10)	115(44)	5(5)	179(60)
0または「無し」 ^c	27(5)	44(10)	117(36)	294(85)	137(57)	654(134)	51	1,324(327)
不明 ^d	2			7(3)	4(2)	39(2)		52(7)
計	35(8)	52(11)	127(37)	331(97)	213(74)	1,147(301)	66(5)	1,971(533)

^a 表中の線量は小数点第二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。

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

^d 爆心地からの距離は分かっているが、遮蔽状況が不明の人を示す。

約する (表)。新たな F₁ 臨床調査では 533 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。

RP-P2-14 次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析に基づく原爆放射線の遺伝的影響予備調査：マウスを用いた小規模調査による実験法と解析法の確立

浅川順一 (遺)、Cullings HM (統)、藤本明洋、三角宗近 (統)

遺伝生化学調査 発表論文

放影研報告書 (RR)

◆ Asakawa J, Kamiguchi Y, Kamiya K, Nakamura N: Mutagenic effects of ionizing radiation on immature rat oocytes. *Radiat Res* 2014 (October); 182(4):430–4. (RR 6-14)

電離放射線のラット未熟卵細胞に及ぼす突然変異影響 (浅川順一、上口勇次郎、神谷研二、中村 典)

【今回の調査で明らかになったこと】放射線の遺伝的影響評価の指標となる欠失型突然変異についてラットを用いて調査した。非照射あるいは 2.5 Gy 照射された未熟卵細胞に由来する次世代 (F₁) の DNA 断片 (各々 100 万個以上) を検索したが、照射されたメスに由来すると断定できた欠失型突然変異はなかった。この結果は、未熟卵細胞では成熟卵細胞よりも突然変異が生じにくいことを示唆している。

【解説】放射線がヒトの遺伝に及ぼすリスク推定は、その多くをマウス実験の研究成果に依存している。オスマウスの場合は標的となるのは精原細胞であり、多くの情報が集積されている。メスマウスの場合は、標的となる未熟卵細胞が

放射線に感受性が高くアポトーシス (細胞死) により死ぬと同時に、生き残った卵細胞から生まれた F₁ には突然変異を生じていないという特徴がある。他方ヒト女性の場合は、未熟卵細胞の放射線によるアポトーシス感受性は低い。もしもマウスでは傷ついた卵細胞をアポトーシスにより排除しているために突然変異を生じないのであれば、そのような排除機構が作用しない場合 (例えばヒト) は突然変異を高い頻度で生じる可能性がある。放射線影響研究所における原爆被爆者と被爆二世 (F₁) における遺伝調査結果を説明する上では、メス動物の実験データが不可欠なので、ヒト女性被ばくのモデルとなる動物を模索してきた。調査の結果、ラットの未熟卵細胞はマウスほどアポトーシス感受性が高くなくモデルになることが分かったので、放射線を照射したメスラット及び非照射メスラットの未熟卵細胞に由来する F₁ について DNA 2 次元電気泳動法を用いた遺伝的影響調査を行った。調査の目的 2.5 Gy の放射線を照射したラット未熟卵細胞における放射線の突然変異誘発率を明らかにし、生じた突然変異の特徴付けを行う。調査の方法 (1) 材料：メス SD ラットに 2.5 Gy のガンマ線を照射した。照射時にすでに成熟していた、あるいは成熟途上にあった卵細胞に由来する F₁ を除くため、80 日以上経過したところで非照射オス BN ラットと交配した。こうして生まれた F₁ ラットを照射群とした。オス、メス両方非照射の親より生まれた F₁ を対照群とした。3 週齢で脾臓、腎臓、肝臓を摘出し、液体窒素で急速冷凍した後、-80℃に保存した。(2) 二次元電気泳動：F₁ ラットの脾臓 DNA を 2 種類の制限酵素 *NotI* と *EcoRV* で切断し、その切断点をアイソトープ標識した。*NotI-EcoRV* 断片の大きさが 1–4 kb と 4–10 kb の 2 種類のゲルを作製した。二次元電気泳動後

にゲルを乾燥し、オートラジオグラフィーで DNA 断片を X 線フィルム上に可視化した。得られた電気泳動像についてコンピュータ画像解析を行った。**調査の結果** (1) どの DNA 断片を検査対象にするか：上に述べた 2 種類のオートラジオグラムで、合計約 3,000 個の DNA 断片を検出できる。このうちメス親 SD ラット由来の断片 162 個、オス親 BN ラット由来の断片 179 個、両者に共通の断片 1,387 個が突然変異の検索に適していた (SD は 1,549 個、BN は 1,566 個の遺伝子座テストに相当する)。2.5 Gy のガンマ線を照射したメス親ラットから生まれた照射群 F_1 と対照群 F_1 各々 750 匹から作成した画像合計 3,000 枚についてコンピュータ画像解析で DNA 断片を検索した。DNA 断片に含まれるアイソトープから生じた放射線がフィルムの銀粒子を黒くするが、その度合いが半減したもの、ならびに SD あるいは BN に固有の DNA 断片が消失したものを突然変異候補とした。(2) 検出された突然変異：照射群と対照群それぞれについて約 1,130,000 個の DNA 断片を検索した。その結果、照射群で 18 個、対照群で 32 個、合計 50 個の生殖細胞突然変異を検出した。50 個の突然変異のほとんどはマイクロサテライトと呼ばれる遺伝的に不安定な遺伝子座を構成する 2-8 塩基対の短い単純反復配列の繰り返し配列数が変化した突然変異で、これまでの研究から放射線の影響とは考えられていない。対照群の 2 個、照射群の 1 個、合計 3 個は制限酵素認識部位に生じた塩基置換型突然変異であった。これらも放射線によっては生じにくいタイプであるため、被ばくの影響とは考えられない。

放射線の遺伝的影響評価の指標となる欠失型突然変異は対照群に 1 個、2.5 Gy 照射群に 3 個検出されたが、照射されたメス由来と判定できたものはなかった (照射群に生じた 3 個のうち 2 個はオス由来、1 個は親の由来を決定できず)。以上の結果は、マウスの未熟卵子において突然変異を生じにくいのは放射線で傷ついた細胞をアポトーシスにより排除しているためではなく、もともと未熟卵子は突然変異誘発に抵抗性の性質を持っている可能性を示唆している。ただし得られた突然変異数が少ないので、今後はゲノムのもっと多くの部位について検索が可能な方法を用いて研究を行う予定である。

遺伝生化学調査 学会発表

- ❖ 浅川順一、上口勇次郎、神谷研二、中村 典。イオン化放射線のラット未熟卵細胞に及ぼす突然変異影響。第 39 回中国地区放射線影響研究会、2014 年 7 月 18 日。広島
- ❖ 佐藤康成。放射線照射された雌マウス由来の F_1 マウスの全ゲノムシーケンス法による解析。新学術領域「ゲノム

支援」2014 年度拡大班会議、2014 年 8 月 20-21 日。神戸

❖ 三浦昭子、辻 隆弘、今中正明、北村 淳、金子順子、中本芳子、錦織栄子、佐藤康成、古川恭治、小平美江子、中村 典、浅川順一。高密度マイクロアレイ CGH 法を用いた原爆放射線の遺伝的影響調査。日本放射線影響学会第 57 回大会、2014 年 10 月 1-3 日。鹿児島

❖ 佐藤康成、瀬々 潤、西村まゆみ、島田義也、中村 典、浅川順一。全ゲノムシーケンス法による放射線がマウス成熟卵母細胞に及ぼす遺伝的影響の評価。日本放射線影響学会第 57 回大会、2014 年 10 月 1-3 日。鹿児島

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、Landes RD（統）、児玉喜明（セ・遺）

目的 本調査の目的は、胎児期の放射線照射後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転座頻度は組織の種類によって異なるかもしれないことを以前報告した。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ている。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、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、甲状腺細胞の転座頻度を調べている。また、胎児期における転座頻度の変化を評価するため、雌マウスを妊娠 6.5 日目（器官形成前）または 15.5 日目（器官形成後）に放射線照射している。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 2 色蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）法により評価する。各グループそれぞれ 500 以上の分裂中期細胞を分析する。

進捗状況 甲状腺細胞における放射線誘発転座の頻度を胎児期の経過時間の関数として得た。妊娠 6.5 日目での放射線照射後の頻度は非常に低く（3/502、0.6%）、15.5 日目では照射されたマウスでは転座が有意に上昇していた（30/1155、2.6%）。しかし、脾臓リンパ球では、これまでの調査と同様に、6.5 日目では照射されたマウスも 15.5 日目では照射されたマウスとともに転座はごく少数観察されたのみであった。

結果と結論 観察結果では、幹細胞の放射線感受性は胎児期により、つまり器官形成の前後で異なるかもしれないことが示唆されている。言い換えれば、今回の観察では胎児

期被曝後の成体マウスにおける転座頻度の組織ごとの明らかな差は、放射線照射時に組織幹細胞がニッチに定着していたかどうかによって依存しているかもしれないことを示唆している。

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

平井裕子（遺）、中村 典、野田朝男（遺）、Cullings HM（統）、小笹晃太郎（疫）、米原修治、藤原 恵、森脇真一、錦織千佳子、馬淵清彦、Kraemer KH、Land CE、児玉喜明（セ・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 遺伝子のひと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、日本人の突然変異ヘテロ接合体は比較的頻度が高い（日本の人口の約 1%）。この頻度の高さは、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している。

進捗状況 追加の 150 例の非黒色腫皮膚がん試料から抽出した DNA をスクリーニングした。その中から 4 例の追加 XPA ヘテロ接合体が見つかった。

結果と結論 これまでに、682 例の染色体スライド標本から 5 例の XPA ヘテロ接合体が見つかり、1,007 例の非黒色腫皮膚がん試料から 16 例の XPA ヘテロ接合体が見つかった。

RP 1-08 低線量被曝の遺伝的影響測定モデルマウスの作製

野田朝男（遺）、日高征幸（遺）、関原和正（遺）、平井裕子（遺）、濱崎幹也（遺）、児玉喜明（セ・遺）、Cullings HM（統）、Landes RD（統）、中村 典

目的 本研究の目的は、低線量放射線の遺伝リスク（突然変異リスク）の推定を可能にする新たな動物モデル系を作

製することである。放射線に被曝した人と被曝した親を持つ子どもの集団において、種々の組織における体細胞突然変異とゲノム不安定性のリスクについても検証する。

背景と意義 低線量放射線による遺伝リスクを評価することは難しいので、低線量被曝で生殖細胞と種々の体細胞に発生する放射線誘発の変異を検出し変異頻度を測定することを目的に、*in vivo* モデルマウスを新たに作製する計画である。この遺伝子改変マウスでは、その組織内で自然発生または放射線誘発の変異細胞が生きたまま蛍光を発する。これは、何百万匹もの 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、組織の構造を破壊することなく原位置で検証できる。

研究方法 トランスジェニック技術やノックイン技術をマウス胚性幹 (ES) 細胞に応用して組換えマウスを作製する。マウス系を 2 種類作製するつもりである。ひとつは遺伝子の復帰変異にかかわる系 (第一世代のノックインマウス系)、すなわち重複の 3' 末端に *GFP* 遺伝子を持つと同時に *HPRT* 遺伝子の部分重複を有するマウス (*HPRT^{dup}GFP* マウス) である。この場合、重複からの相同組換えによる復帰変異により *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。もうひとつは遺伝子の正突然変異系 (第二世代のノックインマウス系) である。この系では、がん遺伝子を活性化させる突然変異またはがん抑制遺伝子を不活性化させる突然変異により細胞が *GFP* 陽性になる。複数の研究者によるこれまでの調査に基づき、これにより腫瘍が発生するという仮説を立てている。*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 第一世代のノックインマウスである *HPRT^{dup}GFP* マウスは現在第 14 世代目である。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。最初の論文を投稿したが、非照射マウスも照射マウスともに突然変異頻度が個体および組織により大きく異なることが明らかになった。バックグラウンド突然変異頻度を低下させることが次の課題である。第二世代のノックインマウスに関しては、*p53-GFP* ノックインマウスまたはトランスジェニックマウスの作製を計画した。キメラマウスとトランスジェニックマウスの両方が誕生したが、導入遺伝子の生殖細胞系伝達は未だ確認されていない。

結果と結論 *HPRT^{dup}GFP* マウスを評価し、将来的な大規模調査や共同研究にはバックグラウンド率の低下が重要で

あることが分かった。*p53-GFP* ノックインマウス作製に成功するかもしれない。

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

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

目的 本調査の目的は、原爆被爆者集団で早発性乳がんの罹患率が高い理由として、遺伝的に乳がん感受性遺伝子突然変異のヘテロ接合体の女性において、原爆放射線により正常対立遺伝子に障害が生じたことに起因するのかもしれないという仮説を検証することである。

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

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

進捗状況 最初の調査で明確に定義できるような結果を得ることができなかったため、25 症例について TP53 コドン 72 の多型を再度調べた。

結果と結論 まだ得られていない。結果は 2015 年にまとめる予定である。

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 (セ・遺)、濱崎幹也 (遺)、野田朝男 (遺)、小平美江子 (遺)、楠 洋一郎 (放)、清水由紀子、Cullings HM (統)、三角宗近 (統)、中村 典

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

背景と意義 電離放射線に被曝した後の細胞遺伝学的調査は、最も信頼性が高い生物学的線量推定法であると考えられている。血液リンパ球は、放射線に被曝した人が生まれてから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 二色 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、ひとつの試料につき 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解析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 2014 年度は 18 人の被爆者（広島 7 人および長崎 11 人）の血液試料を調べた。現在までに、広島の 1,197 人、長崎の 728 人の被爆者について FISH 法を用いて調べた。血液試料の収集は、ほぼ完了した。

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）、日高征幸（遺）、関原和正（遺）、Landes RD（統）、中村 典、児玉喜明（セ・遺）

目的 放射線被曝後、長時間が経過したヒトの細胞やマウスの組織で持続性の γ H2AX/53BP1 が観察されるので、放射線に誘発された修復不能な DNA 二本鎖切断（DSB）は、非アポトーシス性の非分裂静止細胞に永久的に留まるといふ仮説を立てた。そのような修復不能な DSB を *in vitro* と *in vivo* で検出する感度の高い方法を見つけ、適及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れらの方法を適用しようと取り組んでいる。

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

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

進捗状況 電離放射線被曝後に長い時間が経過しても（1 年まで）、静止期状態を維持した正常なヒト線維芽細胞において、修復不能な DSB フォーカスを線量依存的に検出することができた。このようなフォーカスの形成はファルネシル阻害剤による処理によって減少し、高張処理や SIRT1 活性化で亢進したことから、核の構造およびクロマチンの凝縮が関与していることを示唆している。トランスクリプトームおよびプロテオームの解析により、細胞中に特異的と思われる候補遺伝子（蛋白質）が幾つか見つかった。このような蛋白質に対しマウスのモノクローナル抗体を発生させる実験を行った。

結果と結論 我々の調査結果から、核構造の変化が DSB（特に、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。今後、修復不能な DSB に明らかに局在する遺伝子（蛋白質）を同定するための包括的スクリーニングを行う必要がある。

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

本間正充、鶴飼明子、濱崎幹也（遺）、児玉喜明（セ・遺）、楠 洋一郎（放）

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

背景と意義 電離放射線はゲノムに様々な大規模構造変化を誘発するが、それらのゲノム変化の中には細胞の形質転換をもたらす可能性のあるものもある。しかしながら、特定の線量の電離放射線照射で、正常細胞がどの程度の染色体領域で影響を受け、どのタイプの遺伝子損傷が優先的に残存していくのかほとんど分かっていない。本研究で用いる方法は放射線発がんの原因となる体細胞突然変異が生じるメカニズムを探る新しい手段を提供する可能性がある。

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

進捗状況 解析はすべて完了し、論文を作成している。

結果と結論 試験管内で 1 Gy の X 線照射を受けた末梢血単核細胞由来の T 細胞クローン 33 クローン中、11 クローン (33%) に 14 kb–130 Mb の欠失を含むゲノム構造変化が観察された。また、1 クローンに少なくとも 1 本の染色体上の増幅 (28 kb) が、別の 1 クローンにトリソミーが観察された。分子解析ならびに染色体解析の結果、照射クローンで観察された欠失の多くは介在型の単純欠失であったが、末端までの 130 Mb の欠失クローンのひとつは、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、非同型結合により修復され、単純な介在型の遺伝子欠失を引き起こすことが示された。同様の測定系を用いて、放射線量および線量率効果や他の DNA 損傷誘発物の影響の評価が可能であろう。

細胞遺伝学調査 学会発表

- ❖ 野田朝男、平井裕子、濱崎幹也、児玉喜明、Landes RD、中村 典。CAG-HPRT^{dup}GFP マウスで観察される体細胞突然変異。第 39 回中国地区放射線影響研究会、2014 年 7 月 18 日。広島
- ❖ 野田朝男。マウス個体レベルでの *in vivo*、*in situ* 体細胞突然変異検出系の開発。日本進化学会第 16 回大会、2014 年 8 月 21–24 日。大阪
- ❖ 野田朝男、末盛博文、平井裕子、濱崎幹也、児玉喜明、三谷啓志、Landes RD、中村 典。HPRT^{dup}GFP マウスを用いた個体レベルでの体細胞突然変異研究。第 45 回環境変異原学会年会、2014 年 9 月 13–17 日。米国フロリダ州オーランド
- ❖ 濱崎幹也、野田朝男、中村 典、児玉喜明。マウス胎仔被ばくにより脾臓リンパ球や甲状腺に生じる染色体異常頻度と被ばく時期との関係。日本放射線影響学会第 57 回大会、2014 年 10 月 1–3 日。鹿児島
- ❖ 日高征幸、野田朝男、児玉喜明。ヒト SIRT1 の活性化は放射線誘発の修復不能な DSB を増幅する。日本放射線影響学会第 57 回大会、2014 年 10 月 1–3 日。鹿児島
- ❖ 野田朝男、平井裕子、濱崎幹也、中村 典、児玉喜明。いつまで経っても修復されない DSB の生物学。日本放射線影響学会第 57 回大会、2014 年 10 月 1–3 日。鹿児島
- ❖ 野田朝男、末盛博文、平井裕子、濱崎幹也、児玉喜明、三谷啓志、Landes RD、中村 典。*In vivo* 突然変異検出系作製の試み。日本放射線影響学会第 57 回大会、2014 年 10 月 1–3 日。鹿児島

- ❖ 関原和正、佐久間哲史、山本 卓、野田朝男。p53-GFP ノックインマウス作製の試み。日本放射線影響学会第 57 回大会、2014 年 10 月 1–3 日。鹿児島
- ❖ 関原和正、佐久間哲史、山本 卓、野田朝男。p53-GFP ノックインマウス作製の試み。京都大学放射線生物研究センター「学生と海外 PI との交流会」、2015 年 2 月 18–19 日。京都

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

RP 4-75 原爆放射線によって発生し得る遺伝学的影響の調査に関する研究計画、広島・長崎。第1部 原爆被爆者の子どもの死亡率およびがん罹患率調査

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

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

背景と意義 遺伝学的仮説に従い、 F_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成人期にかけての遺伝リスクを調べる機会を提供する世界でも非常に限られた集団のひとつである。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、様々な被曝線量の親から 1946 年 5 月から 1984 年 12 月までの期間に生まれた子どもの中から選ばれた。この集団の 2008 年時点での平均年齢は 53 歳であり、集団の 91% が 2009 年の時点で生存していた。

進捗状況 追加解析を以前の論文原稿に含めて再構成し、放影研の内部審査に再度提出する。

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 発表論文

雑誌発表論文

◆ 立川佳美、Cologne JB、山田美智子、大石和佳、飛田あゆみ、古川恭治、高橋規郎、中村 典、小笹晃太郎、赤星正純、藤原佐枝子、Shore RE：親の放射線被ばくと多因子疾患有病率との関連：被爆二世健康診断調査 (第2報)。広島医学 2014 (April); 67(4):375–8. (第 54 回原子爆弾後障害研究会講演集、平成 25 年) (「被爆二世健康診断調査 (FOCS)」にも関連。)

被爆者の子供 (F_1) の調査 学会発表

❖ 児玉和紀。放影研の生物試料資源：将来の利用に際して

解決すべき課題。第 60 回放射線影響学会、2014 年 9 月 21–24 日。米国ネバダ州ラスベガス (「寿命調査」および「成人健康調査」にも関連。)

❖ 小笹晃太郎。原爆放射線の健康への長期的な影響。東電福島第一原発緊急作業従事者に対する疫学的研究カンファレンス、2015 年 3 月 11 日。北九州 (「寿命調査」にも関連。)

研究計画書 7-11、2-09、1-09、5-08 および 6-10、
4-07、1-06、2-04、1-04、6-02、3-94、9-88、
29-60、A2-14、A5-12、A5-10、A3-10、A12-08
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、飛田あゆみ (長臨)、山田美智子 (臨)、濱谷清裕 (放)、小笹晃太郎 (疫)、赤星正純

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

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

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

進捗状況 試料収集を継続している。現時点で我々は計 32 の甲状腺腫瘍症例の新鮮試料を入手している (RP 2-86 に基づいて収集された試料を含む)。

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

RP 2-09 原爆被爆者における放射線治療後の二次がんリスクに関する研究

吉永信治、早田みどり (長疫)、赤羽恵一、土居主尚、森脇宏子 (疫)、飛田あゆみ (長臨)、山田美智子 (臨)、片山博昭 (情)、島田義也、藤原佐枝子、笠置文善、杉山裕美 (疫)、定金敦子 (疫)、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 (放医研) にて解析を実施中である。放医研の研究者に定期的に放影研を訪問してもらい、解析や中間結果について議論している。

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)、光井富貴子 (臨)、飛田あゆみ (長臨)、丹羽保晴 (放)、坂田 律 (臨)、小笹晃太郎 (疫)、柘植雅貴、茶山一彰

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

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

研究方法 RP 1-04 に基づくコホート内症例対照研究の対象者の HCC 診断前の保存血清を用いて、HCC への進展促進に寄与する重要な因子と考えられている慢性炎症および

インスリン抵抗性に関連した血中のサイトカインレベルを測定し、それらサイトカインの HCC リスクへの寄与について調べてきた。

進捗状況 CRP、TNF- α 、IL-6、アディポネクチン、レプチン、レジスチン、4 型コラーゲン、血小板数などの慢性炎症、インスリン抵抗性、肝線維化のバイオマーカーに対する統計モデルに取り掛かった。

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

RP 5-08 原爆被爆者における乳がん発生率、1950—2005 年

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

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

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

背景と意義 乳がんは、放射線と最も強い関連が見られるがんのひとつであるが、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。エストロゲンおよびプロゲステロン受容体と Her2 の状態によって定義される乳がんのサブタイプのリスク因子、発症および予後における重要な相違が、近年の研究によって明らかになっている。従って、放射線被曝と乳がんとの関係がサブタイプによって異なるのかを確認することは重要である。免疫組織化学的サブタイプととも新しい組織分類システムに基づく組織検討を行うことにより、乳がんの組織学的あるいは免疫組織化学的サブタイプによって放射線リスクが異なるかどうか分かるであろう。

研究方法 1950—2005 年にかん登録などから収集され診断された乳がんと考えられる症例を病理医が組織学的に検討する (RP 5-08)。更に、組織学的に確認された乳がん症例の中で、適切なサンプルの免疫組織化学的染色を行い、エ

ストロゲンおよびプロゲステロン受容体 (ER/PR) と Her2 の有無に従って乳がんの内因性サブタイプを決定する (RP 6-10)。

進捗状況 病理学の専門家による検討が終了し、乳房腫瘍の WHO 分類第 4 版 (2013 年) に基づき全症例の組織学的診断を確認した。遺伝子発現パターンに部分的に関連すると言われている組織学的悪性度を評価中である。組織学的に確認した乳がん症例の中で、適切な全 1,362 例について、免疫組織化学的染色を完了した。内因性サブタイプの評価は 2015 年初頭までに完了する予定である。

結果と結論 組織学的に確認した女性の乳がん 1,615 例を特定した。このうち、81% が浸潤性乳管がん、2% が浸潤性小葉がん、16% がその他の上皮性腫瘍、1% が非上皮性腫瘍だった。予備解析では、被曝線量の違いによる組織型の分布に差は見られなかった。

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

Brenner A、Berrington de Gonzalez A、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、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 病理学の専門家が、軟部組織と骨に悪性腫瘍がある 91 症例について組織学的な確定診断を行い、また組織学的検査の記載がある医療記録に基づいて組織学的な悪性腫瘍が疑われる 35 症例も含めて診断を行った。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 適格症例全 126 例のうち、89 例が軟部組織腫瘍、37 例が骨腫瘍だった。軟部組織腫瘍の内訳は、線維芽細胞・筋線維芽細胞腫瘍が 20 例、線維組織球腫瘍が 18 例、脂肪細胞腫瘍が 10 例、その他の腫瘍が 41 例である。骨腫瘍の内訳は、骨肉腫が 17 例、軟骨肉腫が 4 例、その他の腫瘍が 16 例である。症例のみの解析では、腫瘍の種類と被曝線量との間に明らかな関連は見られなかった。

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、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、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を中心に重点を置く。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。再び検討方法および研究期間を整理している。

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）、Cullings HM（統）、藤原佐枝子、林 奉権（放）、光井富貴子（臨）、飛田あゆみ（長臨）、小笹晃太郎（疫）、田原榮一

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

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

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

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

結果と結論 *H. pylori* 感染、慢性萎縮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、びまん性胃癌でより高い放射線の相対リスクが観察された（*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1224–8）。*LTA 252* 遺伝子型はびまん性非噴門部胃癌と関連しており、この遺伝子型は放射線量の影響修飾因子であった（*Helicobacter* 2009; 14:571–9）。予備的解析では、放射線被曝は、*H. pylori* 感染および喫煙と独立して、慢性萎縮性胃炎を伴わないびまん性非噴門部胃癌と関連していた。

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）、光井富貴子（臨）、飛田あゆみ（長臨）、小笹晃太郎（疫）、茶山一彰

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

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

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

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

結果と結論 HBV および HCV 感染、肥満、エタノール換算 40g/ 日以上飲酒は、HCC の独立したリスク因子であった（*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:846–54）。飲酒、喫煙、BMI を調整した解析では、放射線被曝が独立して HCC リスクの増加と関連していた。特に、放射線被曝は飲酒、喫煙、BMI による明らかな交絡影響のない非 B

型および非 C 型 HCC の有意なリスク因子であった (*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ィッド症例—対照研究

大石和佳 (臨)、Grant EJ (疫)、Cologne JB (統)、小笹晃太郎 (疫)、Sharp GB、江口英孝、中地 敬、中島栄二 (統)、和泉志津恵、Key TJ、Stevens RG、Berrington de Gonzalez A

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

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

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

進捗状況 放射線被曝とフェリチンレベルに関連した乳がんリスクと、放射線量に関連したホルモンレベルについての論文が出版された。ホルモンレベルを影響修飾因子または媒介変数として扱った乳がんに対する放射線リスクの論文が所内審査に提出された。更なる解析と出版が検討されている。

結果と結論 がんのない閉経後の女性で、エストラジオール (E2) とテストステロンの血清レベルが放射線量とともに増加していた (*Radiat Res* 2011; 176:678–87)。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)。放射線被曝、閉経後のより高い E2、テストステロン、プロゲステロンレベル、そして以前より知られている生殖に関するリスク因子はすべて、閉経後の乳がんリスクと正の関連を示した。放射線と E2 との相互作用の推定値は大きかったが、統計的に有意ではなかった。放射線被曝リスクのいくらかの部分は、閉経後の生物学的効力を有するエストロゲンレベルの上昇によって介在されているかもしれない。

RP 3-94 原爆被爆者におけるリンパ球系悪性腫瘍発生率、1950–90 年

藤原 恵、難波紘二、徳永正義、高原 耕、早田みどり (長疫)、土肥博雄、鎌田七男、朝長万左男、Preston DL、馬淵清彦、坂田 律 (疫)、小笹晃太郎 (疫)、児玉和紀 (主)

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

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

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

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

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

RP 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、唾液腺がん、中枢神経系のがん、卵巣がん、皮膚がん、甲状腺がんおよび肺がんの研究は完了し、他の研究は実施中である。

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

RP 29-60 白血病および関連疾患の探知調査

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

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

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

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

進捗状況 リスク評価に関する主要な論文が2013年に出版された後、通常の症例情報の収集を継続して行っている。

結果と結論 最新データからの結果は得られていない。

RP-A2-14 閉経前乳がんの統合解析への参加の提案

定金敦子 (疫)、Grant EJ (疫)、杉山裕美 (疫)、早田みどり (長疫)、坂田 律 (疫)、大石和佳 (臨)、飛田あゆみ (長臨)、小笹晃太郎 (疫)

目的 最終出産からの経過時間、肥満度 (BMI) および身体活動に着目し、大規模なコホートデータセットを用いて閉経前乳がんの危険因子を調査する。

背景と意義 閉経前と後では乳がんの原因や危険因子は異なる。しかしながら、閉経前乳がんに関するコホート研究は、閉経後乳がんと比較して限られている。英国がん研究所 (ICR) の Swerdlow 教授と米国国立環境衛生科学研究所 (NIEHS) の Nichols 博士により、最終出産からの経過時間、BMI、身体活動の三つの危険因子に着目した閉経前乳がんに関するコホート統合解析が提案されており、放影研はこれら全ての解析に関するデータを提供する。複数のコホート研究における対象者の個別データを統合および調和させる統合解析では、高い統計学的検出力により、相対危険をより強固にかつ統計学的に有意に観察すること、サブグループごとの詳細な解析を実施すること、交絡や作用修飾についての詳細な解析を実施することなどが可能となる。

研究方法 各コホートから提供されたデータは ICR と NIEHS に送られ、統合解析のための調整が行われる。統合解析においては、まず最終出産からの経過時間、BMI、運動による閉経前乳がんのリスクをそれぞれ解析する。放射線被曝によるバイアスを避けるため、被曝線量が 100 mGy 未満の対象者のデータのみを NCI に提供した。

進捗状況 参加した 18 コホートには 55 歳未満の女性が 100 万人以上含まれ、閉経前乳がん症例が 15,000 例以上ある。放影研では、被曝線量 100 mGy 未満の LSS 女性対象者における閉経前乳がんの危険因子と考えられるものおよび新規症例のデータを準備中である。

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

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

目的 食事および膀胱がんの関係に関する統合プロジェクト (DBCPP) は、世界中で実施されてきた膀胱がん調査のデータを用いて食事と膀胱がんの関連性を調査するために計画された共同統合プロジェクトである。本プロジェクトの研究代表者は、オランダ 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。以前の調査では、全膀胱がんの30%が食事の改善で防げた可能性があるとして唆している。しかし、いずれの食品あるいは栄養素が膀胱がんに関与しているか、またこの疾患を予防するためにどのような食事の改善を提案すべきかは依然として不明である。食事に関するアドバイスによる膀胱がん予防への努力は、罹患率や死亡率そして医療費の大幅な削減に直接つながり得る。例えば米国で膀胱がんの発生頻度が30%少なくなれば、年間の合計医療費が12億米ドル削減できる。

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

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

結果と結論 研究代表者からの最終結果を待っている。

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

目的 本調査の目的は、個々の因果経路に起因するリスク量の推定と放射線リスクの有効な推定を可能にするコホート内症例対照研究データに対する介在を評価する回帰法を拡大することである(特に、放射線リスクの介在)。

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介在(例:放射線→B型肝炎ウイルス感染感受性→肝細胞癌、放射線→炎症→心疾患)については、原爆被爆者調査において調査中である。放影研の肝がん調査(RP 1-04)、胃がん調査(RP 2-04)、乳がん調査(RP 6-02)で用いられているコホート内症例対照研究など我々が用いる種々の研究デザインや、放影研のがんと免疫ゲノムの研究(RP 4-04)で用いられている症例コホート研究のデザインに、複雑な原因機序を評価する回帰モデルを直ちに応用することはできない。

研究方法 因果モデルをコホート内症例対照データに当てはめる種々の方法を評価するため、統計理論やコンピュータ・シミュレーションおよび実際のデータを用いる比較解

析を併用している。肝炎ウイルスと肝疾患に関するAHS追跡調査(RP 9-92)から得られたコホートデータとコンピュータ・シミュレーションによって手法を評価している。

進捗状況 乳がんに関するコホート内症例対照研究において血清性ホルモンと放射線の同時効果をパス解析により記述する論文を、共同研究者からの意見を受けて修正した。介在について推測できるようにパス解析の結果について新たな並べ替え検定を実施しただけでなく、介在の割合について信頼区間を得るためにKim研究員が新たに開発したバイアスを補正したブートストラップ信頼区間を得る方法も実施した。2009年末まで更新した腫瘍登録データを用いてAHSにおける肝がん追跡データの解析を開始し、介在解析のコホート手法をカウンターマッチしたコホート内症例対照研究データにまで拡大することに関して、層化コホート内症例対照サンプリングのシミュレーション研究を実施するために計画を策定した。

結果と結論 並べ替え検定およびブートストラップ信頼区間に基づき、乳がんにおいて内因性性ホルモンによる放射線リスクの介在を示す証拠が見られた。肝がんにおいて、ウイルス性肝炎による放射線リスクの介在があるかどうかについては不明のままである。現在、AHSの肝がん追跡データにおける介在の可能性を検討中であり、大石臨床研究部長による慢性C型肝炎感染状態の再検討により、(慢性B型肝炎の場合に見られたような)放射線影響が慢性C型肝炎感染に見られるかどうかを評価するために当該アウトカムに関するより正確なデータが提供された。

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

目的 本研究により、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した。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。データの調整センターが2014年に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）から東京大学に移った。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 プロジェクトは無事に完了したが、この RP は新しいプロジェクトの基礎を提供するため継続中である。

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 小児期の外部放射線被曝後の甲状腺がん発生に関する統合解析が 12 件の調査に基づくデータを用いて NCI で実施された。

結果と結論 小児期の外部放射線被曝後の甲状腺がん発生リスクに関する統合解析の論文を準備中である。

がんの特別調査 発表論文

放影研報告書（RR）

◆ Furukawa K, Preston DL, Misumi M, Cullings HM: Handling incomplete smoking history data in survival analysis. *Stat Methods Med Res* 2014 (October) doi:10.1177/0962280214556794 [Epub ahead of print]. (RR 4-13)（解説文は「寿命調査」発表論文を参照。）

◆ Sugiyama H, Misumi M, Kishikawa M, Iseki M, Yonehara S, Hayashi T, Soda M, Tokuoka S, Shimizu Y, Sakata R, Grant EJ, Kasagi F, Mabuchi K, Suyama A, Ozasa K: Skin cancer incidence among atomic bomb survivors from 1958 to 1996. *Radiat Res* 2014 (May); 181(5):531–9. (RR 16-12)

原爆被爆者における皮膚がんの放射線リスク、1958–1996 年（杉山裕美、三角宗近、岸川正大、井関充及、米原修治、林 徳眞吉、早田みどり、清水由紀子、坂田 律、Grant EJ、笠置文善、馬淵清彦、陶山昭彦、小笹晃太郎）

【今回の研究で明らかになったこと】皮膚の基底細胞癌発生に対して、閾値（0.63 Gy）を持つ線量反応関係を伴った有意な放射線リスクが認められ、被曝時年齢が若いほどリスクが高かった。

【解説】調査の目的 これまで電離放射線被曝が、皮膚がん、特に基底細胞癌発生リスクを上昇させることは、原爆被爆者や放射線医療従事者、放射線治療経験者を対象とした研究により明らかであるとされてきた。放射線影響研究所（放影研）ではこれまでに寿命調査集団（LSS）を対象として 1958 年から 1987 年までに診断された皮膚がんの放射線リスクを報告している。本研究では、観察期間を 10 年延長し、皮膚がんの放射線リスクを組織型別に検討すること、更に紫外線の放射線リスクに対する影響を検討することを目的とした。調査の方法 LSS 集団 120,321 人のうち、広島および長崎の地域がん登録が開始された 1958 年に生存しており、最新の線量推定システム（DS02）によって被曝放射線量が推定されている 80,158 人を対象とした。1958 年から 1996 年までに診断された皮膚腫瘍について、病理学的検討を行い、組織型別に、初発がんについて放射線リスクを推定した。解析にはポアソン回帰モデルを用いた。

結果 (1) 基底細胞癌の放射線リスク：基底細胞癌（123 例）では、閾値が 0.63 Gy（95%信頼区間 [CI]：0.32, 0.89）と

なる線形閾値モデルが最も適合し、被爆時年齢が30歳の場合、1 Gy 被曝での過剰相対リスク ($ERR_{1\text{Gy}}$) は0.74 (95% CI: 0.26, 1.6) と推定された。被爆時年齢が1歳若くなると、リスクは11%高くなると推定された。一方、到達年齢は放射線リスクに有意な影響を与えなかった。(2) 基底細胞癌における紫外線曝露と放射線リスクの関連：表皮のうち顔面や手などの紫外線に曝露しやすい部位での基底細胞癌発生の $ERR_{1\text{Gy}}$ は0.6 (95% CI: <0, 2.1) であり、体幹や手以外の四肢など紫外線に曝露しにくい部位での $ERR_{1\text{Gy}}$ は2.3 (95% CI: 0.61, 6.7) であると推定された。両者に統計学的有意差はなかったが ($P = 0.15$)、紫外線に曝露しにくい部位の方が放射線によるリスクが高くなる可能性が示唆された。(3) 上皮内扁平上皮癌 (ボウエン病) の放射線リスク：線形モデルを用いた場合、上皮内扁平上皮癌 (64例) の $ERR_{1\text{Gy}}$ は0.71 (95% CI: 0.063, 1.9) であった。しかし、都市別に見ると、広島での上皮内扁平上皮癌 (56例) の $ERR_{1\text{Gy}}$ は0.28 (95% CI: <0, 1.9) と有意ではなかったが、長崎での上皮内扁平上皮癌 (8例) の $ERR_{1\text{Gy}}$ は17.6 (95% CI: 3.0, 149) と非常に大きく、両者に統計学的に有意な差が見られた ($P < 0.001$)。しかしながら、長崎における症例数は少なく、更に広島と長崎における上皮内扁平上皮癌の診断と地域がん登録への報告に差がある可能性もあることから、有意な線量反応関係があるかどうかを結論付けることは難しかった。(4) その他の組織型の放射線リスク：悪性黒色腫 (10例)、扁平上皮癌 (114例)、パジェット病 (10例)、その他の皮膚がん (15例) については、有意な線量反応関係は見られなかった。

本研究の結果から、基底細胞癌と原爆放射線被曝には、閾値が0.63 Gyである線型の線量反応関係があることが示され、被爆時年齢が若いほどその放射線リスクが高くなることが明らかとなった。悪性黒色腫、扁平上皮癌、パジェット病は、放射線被曝と有意な関連は認められなかった。

その他の雑誌発表論文

- ◆ 今泉美彩、古川恭治：広島・長崎原爆被爆者の甲状腺疾患。広島医学 2014 (April); 67(4):284-6. (第54回原子爆弾後障害研究会講演集、平成25年) (「特別臨床調査」にも関連。)
- ◆ Zheng W ほか (放影研：小笹晃太郎、大石和佳、Grant EJ): Burden of total and cause-specific mortality related to tobacco smoking among adults aged ≥ 45 years in Asia: A pooled analysis of 21 cohorts. PLoS Med 2014 (April); 11(4):e1001631.

がんの特別調査 学会発表

- ❖ Shore RE, Grant EJ, Milder C, 定金敦子。放射線関連の乳がんリスクにおいて放射線以外の因子が果たす役割。第105回米国がん学会総会、2014年4月5-9日。米国カリフォルニア州サンディエゴ (「寿命調査」にも関連。)
- ❖ Shore RE。放射線とがん罹患に関する最新のLSS調査。NAS BEIR VIII 企画委員会、2014年11月17日。米国ワシントンD.C. (「寿命調査」にも関連。)
- ❖ Shore RE。原爆被爆者の被爆時年齢は放射線による疾患リスクに影響するか？放医研-WHO協力センターシンポジウム、2014年12月7-9日。東京 (「寿命調査」にも関連。)

研究計画書 18-61

腫瘍登録および組織登録、広島・長崎

RP 18-61 広島と長崎における腫瘍・組織登録調査

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

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

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

研究方法 腫瘍の診断に関する情報は、病院やその他の医療機関からの届出、放影研職員の医療機関訪問による採録、および死亡診断書によって収集される。腫瘍の病理診断に関する情報および資料は組織登録のために病院や地元の病理検査所から収集される。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2012年までほぼ完了している。医療機関での採録は広島市では2011年、長崎県では2013年まで完了した。組織診断および試料は広島県では2012年まで、長崎県では2011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との照合作業を行っている。これは時間と労力を要する作業であるが、2009年までの作業を完了している。

結果と結論 広島・長崎両県で2011年の罹患データに関する年次報告書が2015年3月までに出版される予定である。2009年までと2011年までの広島のがん罹患情報は、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。更新された個人別線量と郵便調査で得られた生活習慣の要因に関する情報を用いて、放射線に関連するERRとEARを推定する新しいがん罹患率の分析がアメリカのNCIと共同で行われている。

腫瘍登録および組織登録 発表論文

雑誌発表論文

◆ Allemani C ほか, the CONCORD Working Group (RERF: Sugiyama H, Utada M): Global surveillance of cancer sur-

vival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet 2015 (March); 385(9972):62038-9.

腫瘍登録および組織登録 学会発表

❖ 金子真弓、杉山裕美、小笹晃太郎、歌田真依、鎌田七男、有田健一、梶原博毅、米原修治、武島幸男、安井 弥。広島県腫瘍登録における食道腫瘍の解析。第23回地域がん登録全国協議会学術集会、2014年6月12-13日。津

研究計画書 3-04、1-92、10-86、18-59、A4-10 原爆線量調査

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

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

目的 長崎の工場内で被爆した人々の放射線量が過剰推定もしくは誤って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える可能性がある。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、放射線量を推定している。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している。

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、両者の結果を比較している。

進捗状況 今年度は 2 本の大白歯の ESR 線量を測定した。これまで、20 人の長崎の AHS 参加者から提供された 22 本の臼歯を測定している。

結果と結論 これまでに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。結果は 2016 年に得られる予定である。

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 (セ・遺)、和田卓郎、Cullings HM (統)、大石和佳 (臨)、Wieser A

目的 本調査の目的は、電子スピン共鳴 (ESR) 法により歯エナメル質を用いて個人線量を推定し、その結果を同じ対象者の DS02 線量およびリンパ球染色体異常頻度と比較することである。

背景と意義 この研究計画では、ESR 法を用いてガンマ線被曝により歯エナメル質に生じた 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、この技術により被爆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。同じ被爆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、8 本の大白歯の ESR 線量を測定した。これまでに、220 人の広島 AHS 対象者から提供された合計 291 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。結果は 2016 年に得られる予定である。

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

平井裕子 (遺)、中村 典、大石和佳 (臨)、飛田あゆみ (長臨)

目的 爆心地から 2 km 以内で被爆した成人健康調査 (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爆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。原爆被爆者からの歯の収集は、ESR 法を用いた被爆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 2014 年度は広島のアHS 対象者から合計 18 本、長崎のアHS 対象者から 13 本の歯を受け取った。

結果と結論 これまでのところ、広島のアHS 対象者から過去 27 年間に 1,650 本、長崎のアHS 対象者からは過去 10 年間に 102 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 20% 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爆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、被爆位置や遮蔽状況に基づき被爆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、被爆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、被爆位置と地形などによる遮蔽に関する入力データを改善する方法を放影研で開発した。

進捗状況 2014 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・工場内被爆者の線量など）を検討するため、大久保理事長によって新しい委員会が設置された。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爆者の地図座標を新たに推定する方法が考案された。また 2007 年から、外部の研究者グループと協力して線量誤差および生物学的線量推定に関する 4 件の統計学的共同研究を新たに開始した。

被爆者の地図座標および地形による遮蔽に関する推定のやり直しについて数年に及ぶ作業が 2014 年に完了した。

個々の被爆者の地形による遮蔽計算に関する入力データを、約 10 メートル間隔の水平線グリッド上で新たなデジタル地形標高データを用いて、被爆者全員について新たな場所で推定し直し改善した。その結果、これまでの入力データは、1960 年代の推定（長崎の「地形遮蔽に関するグループ・データ」事例）に基づくものか、または約 50 メートル間隔のグリッド上で旧来のデジタル標高データを用いて DS02 を実施し、「遠距離地形による遮蔽」と表記される山の陰で被曝した人について推定されたものであったが、大幅な改善が見られた。改良された線量データが、LSS については 2014 年に放影研の所内用データベースで使用可能となった。

2014 年：これらのデータに関する推定のやり直しの全行程を論文にまとめ、詳細については放影研報告書に記述する予定であり、関連する論文が現在、放影研の内部審査中である。生物学的線量測定データの使用など、線量の不確

実性を推定し、リスク推定に対する不確実性の影響を最小限にするための統計法を開発し比較するため、幾人かの外部研究者との共同研究を引き続き行った。共同研究により新たな論文が投稿された。

残留放射線に関する調査を引き続き行っている。Cullings 統計部長および Grant 疫学部副部長は疫学部の坂田研究員と協力し、「放射性降下物を含む雨」への曝露のがんリスクに関する被爆者データについての論文を発表した。また、急性症状に関する小笹疫学部長による同様の論文に関して疫学部と協力している。

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

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

Wang C-Y, Cullings HM（統）、Song X、小笹晃太郎（疫）、早田みどり（長疫）、陶山昭彦、児玉喜明（セ・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的一种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 亜集団が較正集団である。DS02 線量推定値の不確実性を適切に調整す

れば、較正集団のデータを利用することにより LSS 集団全体の放射線の線量反応を推定することができる。ここで重要なのは、データに放射線量の反復する測定値あるいは推定値が含まれていない場合でも、測定誤差の標準偏差は革新的な方法を用いてデータから推定するのであり、これに前提値を用いるのではない、ということである。放射線の線量反応にはロジスティック・コックス・相加ハザード回帰モデルを考え、喫煙情報・被爆時年齢・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 発表論文

放影研報告書（RR）

◆ Cullings HM, Pierce DA, Kellerer AM: Accounting for neutron exposure in the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2014 (December); 182(6):587–98. (RR 9-13)

日本人原爆被爆者における中性子被曝に関する考慮（Cullings HM, Pierce DA, Albrecht KM）

【今回の調査で明らかになったこと】 原爆放射線被曝は主成分であるガンマ線と、それに比べはるかに少量の中性子線から構成されていた。中性子線は単位線量当たりの生物学的な効果がガンマ線や X 線に比べて高いことが知られている。この効果の高さの程度は生物効果比（RBE）として知られる。いくつかの実験的研究により、RBE 値は中性子線とガンマ線が低線量の場合には高線量である場合よりも高い可能性（つまり線量レベルに比例する「可変 RBE」）が示された。今回の調査により、仮想の可変 RBE を適用しても、放影研が追跡中の原爆被爆者について算出した総線量は、線量全体の中性子線部分について仮定した RBE にあまり依存しないことが判明した。この結果は、低線量放射線リスクの推定における「可変 RBE」の重要性を主張してきた研究者の懸念を和らげるかもしれない。また可変 RBE は、原爆被爆者の中性子線およびガンマ線への混合被曝について正確に推定されていない場合もある。

【解説】 放影研が追跡している原爆被爆者はガンマ線および中性子線の両方に直接被曝しており、全対象者において中性

子線による吸収線量はガンマ線に比べはるかに少ない。一般的に放影研研究では線量の大部分を占めるガンマ線成分に関するリスクの推定に関心を寄せているが、リスク推定は被爆者がガンマ線および中性子線の両方から受けた総線量に相当するよう調整したガンマ線量に基づき行う必要がある。この等価線量は、単位線量当たりの生物学的な効果が中性子線の方が大きいことを考慮するための加重係数を中性子線量にかけた数値とガンマ線量の和として算出する。使用する加重係数が中性子線の RBE である。被爆者が受けた中性子線量およびガンマ線量は高度の相関関係にあるため、中性子線の RBE を原爆被爆者データから確実に推定することができず、放射線生物学研究から得られた情報を取り入れる必要がある。放影研では長年にわたり中性子線の RBE として 10 という定数を用いてきたが、放射線生物学研究により低線量域において RBE はそれよりも相当高い値であることが示唆されている。近似値として RBE = 10 という定数を使用する場合、RBE が可変であれば線量の線形関数としてリスクを推定するために最適な総線量の範囲（約 1 Gy）においてはほぼこの値を取ると仮定している。この論文では、線量依存の RBE の正しい使用および影響について説明するためいくつかの考え得る RBE 関数について検討している。しかし、著者らは特定の RBE を提唱してはならず、まして可変 RBE を使用することを提唱しているわけではない。むしろ広範な選択肢の中から想定した中性子線 RBE が、放影研データを用いたリスク評価の結果において一般的に考えられてきたほど重要でないことを示す。このような誤解の一部については、原爆被爆者データの場合、中性子線およびガンマ線が混在する放射線場であることを考慮せねばならないという事実に必要な注意を払わないで可変 RBE 関数を検討したことに関係がある。放射線生物学実験で使用された中性子線のための放射線場に比べ、このように混在した放射線場では中性子線の RBE 値ははるかに低い。

今回の論文によれば、純粋な中性子線場の RBE を混合放射線場の原爆放射線に適用すると、合計線量が 1 Gy という中程度線量レベルの実際の中性子線 RBE が 4 倍以上過大評価される可能性がある。中性子線のための放射線被曝では RBE は中性子線量に依存し、一般的に混合放射線場では被曝した両方の放射線成分に依存する。しかし、本論文は放影研研究の場合、RBE は主として（中性子線に）随伴するガンマ線量に依存することを示す。これは、個人の中性子線量が対応するガンマ線量よりもはるかに少ないことに起因する。

原爆線量調査 学会発表

- ❖ Cullings HM。報告されている原爆被爆者の重度脱毛に関する空間分布およびその他の特徴。広島・長崎の原爆による残留放射線に関するワークショップ、2014年7月15－16日。米国メリーランド州ボルチモア
- ❖ Cullings HM。LSS 集団における放射性降下物中のガンマ線への推定外部被曝に関する線量項を追加した固形がんリスク回帰。広島・長崎の原爆による残留放射線に関するワークショップ、2014年7月15－16日。米国メリーランド州ボルチモア
- ❖ 三角宗近。放影研寿命調査データへの SIMEX 法の適用。第 21 回「放射線と健康」国際会議、2014 年 9 月 21－24 日。米国ネバダ州ラスベガス