

疫学部

概要

放影研の調査研究は、被爆者のデータに基づき放射線の健康への後影響を特徴付け、定量化することを目的としている。この目的の遂行には、疫学部が実施している寿命調査（LSS）による原爆被爆者の追跡および胎内被爆者と被爆者の子ども（F₁ [両親が原爆に被爆した後に受胎した子ども]）の各コホートの追跡が必要不可欠である。追跡調査の解析対象には、日本国内で生じる被爆者の死亡と死因、およびかなりの割合の被爆者が現在も居住する広島県と長崎県内のがん罹患が含まれる。がん症例の組織学的試料は、地元の病理学者の協力する組織登録によって収集されている。2012 年末現在、LSS 対象者の約 31%が生存しており、被爆時年齢が 10 歳未満の人は 81%が生存している。また、胎内被爆者の 81%と F₁ 集団の 90%が生存している。従って、これら若年群の追跡を更に 20 年以上継続する必要があることは明らかである。放射線影響について疫学的証拠と生物学的機序との整合性を調査し、放射線リスクの交絡因子や修飾因子について放射線以外のリスク因子を疫学的に評価し、小児期被爆者や胎内被爆者などの放射線感受性の高い集団におけるリスクの程度をより正確に決定することが重要な目的である。

国際的なリスク評価機関は、これらのコホートから得られた結果を放射線リスク推定の主たる基盤として用いているが、それは、これらのデータは詳細に特徴が定義され、広範囲にわたる線量を持ったあらゆる年齢層の対象者から成る大規模コホートにおいて質の高い方法で疾患を長期間追跡したものであるという点で、他に類を見ないからである。これらのコホートについて LSS 死亡率および罹患率のデータは定期的に解析を行っている。放影研の研究から得られた多くの成果は、原子放射線の影響に関する国連科学委員会（UNSCEAR）（2006、2013 年）、国際放射線防護委員会（ICRP）（2007、2012 年）、米国学士院の電離放射線の生物影響に関する委員会（BEIR）VII（2005 年）をはじめ、多くの放射線リスク報告書における主な情報源として用いられている。放射線防護およびリスク評価の世界にとって特に重要とされている疫学部による近年の研究成果は、白血病、総固形がん、様々な固形がん部位の単位放射線量あたりのリスクの大きさ、線量反応曲線の形状や、性、被爆時年齢、被爆後経過時間、リスク時の年齢によるがんリスクの違い、影響修飾（放射線影響は喫煙など他のリスク因子による疾患リスクを相乗的に増加させるのか、あるいは相加的な増加にすぎないのか）、放射線に起因する心血管および呼吸器疾患による死亡リスク、胎内被爆者の疾患リスク、被爆二世の疾患リスクに関するものである。

広島と長崎の質の高いがん罹患率データは、世界中のがん罹患データをまとめた「五大大陸におけるがん罹患」（国際がん研究機関 [IARC] / 国際がん登録協議会 [IACR]）に定期的に発表されており、最も高い評価を受けている。小児がんに関するデータも「国

際小児がん罹患、第3巻」(IARC/IACR) および地域人口集団に基づくがん生存率を世界規模で比較する CONCORD-3 に使用されている。

疫学部

2016 年度業績

寿命調査 (LSS) 対象集団における放射線とがん

- **がん罹患率の更新**：がん罹患の放射線リスクを定期的に報告することは疫学部にとって重要な仕事である。米国国立がん研究所と共同で、喫煙などの生活習慣因子情報や最新の個人線量に基づき、2009 年までのがん罹患の放射線リスク推定値を更新するための包括的な解析が完了した。全固形がんに関する論文 (Grant EJ ら) および肺がんに関する論文 (Cahoon EK ら) が *Radiation Research* 誌に掲載予定であり、乳がんに関する論文が所内審査に提出され、腫瘍部位別の論文も多数提出される予定である。これら全ての論文においては、関連する生活習慣因子について調整を行うとともに、線量反応曲線の形状、低線量リスク、および若年被爆者のリスクに焦点を置いている。
- **個人被曝線量の更新**：原簿管理課が統計部および線量ワーキンググループと協力し、胎内被曝者および F₁ コホート対象者の個人被曝線量更新に必要な情報の電子化に取り組んでいる。LSS 対象者の線量については 2016 年に作業を完了し、論文を発表した (Cullings HM ら、*Health Physics*)。
- **LSS コホートの組織学的レビューによる部位別がん調査**：疫学部は長年にわたり米国国立がん研究所と共同研究を行い、特定のがんについて詳細な研究を行っている。我々は多数の調査を実施中であり、具体的には：
 - ◇ **甲状腺がんのゲノム調査**：放射線誘発甲状腺がんに対する感受性を高めることと、放射線発がんの理解を深めることを可能にする体細胞突然変異／遺伝子変化への関心は非常に高い。なぜならば、甲状腺がんはチェルノブイリや福島において鍵となる疾患リスクだからである。そのため、米国国立がん研究所および日本の理化学研究所ならびに試料が保存されている地元の病院と共同で、甲状腺乳頭腺癌のゲノム調査を実施中である。試行調査として、ゲノム配列決定に使用する目的で古いホルマリン固定パラフィン包埋組織試料から DNA/RNA を抽出することの実行可能性について検証中であり、最新技術を用いて改良を進めている。
 - ◇ **乳がん**：乳がんは最も放射線感受性が高い腫瘍部位の一つであるため、放射線誘発の発生機序について更に調べようとしている。組織学的に確認できた女性の乳がん約 1,600 例を同定した。そのうち、エストロゲンおよびプロゲステロン受容体と HER2 の状態によって約 1,300 例の「内因性サブタイプ」を決定した。閉経後乳がんに関する別のコホート内症例対照研究において、放射線被曝と内因性ホルモン値

の同時効果について検討する論文を国際的な学術誌に再提出した。さらに、乳がん
と血清ホルモンバイオマーカー値に関する統合解析においてオックスフォード大
学と、また閉経前乳がんと特定の生活習慣因子に関する統合解析において英国がん
研究所 (Institute of Cancer Research) と共同でデータを解析している。

- ◇ **子宮がん**: 子宮がんの可能性のある 380 例について複数の病理学者による組織学的
検討を継続している。追跡期間を 2011 年まで延長することを含む RP の修正が放射
線倫理審査委員会で承認された。
- ◇ **悪性リンパ腫**: 腫瘍罹患データにより女性ではなく男性について悪性リンパ腫と放
射線との関連性が示唆されているが、原因となるサブタイプや他の因子の関与の有
無については不明であるため、詳細な調査を実施中である。組織学的検討により、
1950–1995 年の期間の約 480 件を特定した。サブタイプについて免疫組織化学的に
診断された当該症例の特徴および放射線リスクを検討する論文草稿を作成中であ
る。
- ◇ **軟部組織および骨腫瘍**: 肉腫の放射線リスクに関するデータの大部分は高線量の放
射線治療後のものであり、低–中線量の場合にもリスクが存在するか否かについて
調べている。1957–2003 年の期間の合計約 130 例について、米国国立がん研究所と
共同で解析を進めている。
- **LSS における血液学的調査**: 2013 年にリスク評価に関する主要な論文を発表し、症
例情報について通常の収集を継続している。
- **放射性降下物を含む雨への曝露**: 過去の ABCC 質問票に対し放射性降下物を含む
雨への曝露に関する回答が得られている。特に福島原発事故後は社会的関心が高
いため、当該データを解析した。放射性降下物を含む雨への曝露および報告のあつ
た急性症状 (脱毛など) について解析した論文を発表した (小笹ら、*Radiat Res*
2016;185:604–615)。

LSS における放射線とがん以外の疾患

- **心臓病**: 心血管疾患ワーキンググループおよび臨床研究部と協力し、心臓病のサブ
タイプの死亡リスクと線量反応について 1950 年から 2008 年の異なる観察期間につ
いて詳細に解析した論文が掲載予定である (高橋ら、*Radiat Res*)。
- **併存疾患とがん以外の疾患**: がんとがん以外の種々の疾患との併存が放射線被曝後
の死亡リスクに及ぼす影響について久留米大学と共同で調べた論文が学術誌に掲
載予定である (高森ら、*Radiat Res*)。

胎内被曝者コホートおよびF₁コホート

- *胎内被爆者コホート調査*: 規模は小さいが、胎内被爆者集団は放射線被曝の影響に関し重要なコホートである。胎内被爆後の中年－高齢期の放射線リスクに関する現行の調査は他にないため、そのデータは唯一のものである。当該コホートの個人線量を DS02 改訂版により更新した。
- *F₁ コホート調査*: 長期 F₁ コホート調査は、放射線被曝の生殖細胞への影響を調べるための枠組みを提供し、このようなデータを有する調査研究が他に存在しないため唯一のデータを提供する。死亡リスク評価に関する主要な論文を 2015 年に発表した後も、引き続き症例情報を定期的に収集している。親の個人線量を DS02 改訂版により更新した。F₁ 郵便調査の結果に関する論文を発表した (Milder CM ら、*Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17:1313-23)。

データ収集・処理

- *死亡調査*: 疫学部の主要業務である。全コホート (LSS、F₁、胎内被爆者集団) における死亡を 3 年周期で継続して追跡している。2012 までの死亡データが揃っており、原死因および関連死因が含まれる。過去に主要コホートおよびその他の対象者に対して行った質問票など過去の資料をスキャンしてデジタル化し保存した。
- *広島および長崎の腫瘍・組織登録*: 長崎での採録を含め、広島および長崎において届出票および死亡票に基づく症例収集を 2013 年分まで完了した。広島では 2011 年まで、長崎では 2012 年までのがん罹患情報を LSS、胎内被爆者集団、F₁ コホートのデータベースと照合してまとめた。各登録の年次報告書を発表した。最近のデータを国際がん研究機関による「5 大陸のがん罹患」第 11 巻および「国際的な小児がん罹患」第 3 巻、ロンドン大学公衆衛生学・熱帯医学大学院による地域人口集団に基づくがん生存率を世界規模で比較する CONCORD-3 に提供した。2016 年 1 月に日本の全国がん登録が始動したため、広島および長崎の地域がん登録をこの新たな登録システムに適合すべく対応した。2015 年までのデータを扱う既存の地域がん登録と全国がん登録との一貫性を高めるため、日本の国立がん研究センターとの共同研究も進行中である。
- *病理学的調査*: 放影研の生物試料センターにおける今後の試料保存および活用に備え、ホルマリン固定パラフィン包埋組織試料にインデックスを付けるデータベースを構築中である。引き続き地元の病院および大学と協力し、広島および長崎の原爆被爆者から得られた病理標本を保存・利用する。本研究に対する協力を拡大しているところである。

リサーチクラスター内ならびに他の研究部および研究機関との共同研究

所内の共同研究：疫学部は LSS コホート、胎内被爆者コホートおよび F₁コホートの対象者について得られた死因、がん罹患およびリスク因子に関する情報を全ての研究部に提供する。放影研の疫学的デザインおよびデータの観点から、疫学部研究員は全てのリサーチクラスター（がん、遺伝、がん以外の疾患）および既存のワーキンググループ（F₁臨床調査および心血管疾患）に参加している。

- 共同研究の詳細は以下の通り：

統計部：研究デザインおよびデータ解析、線量推定方式を含む放射線被曝（特に低線量被曝）の評価

臨床研究部：F₁臨床調査および心血管疾患調査。研究員一名は他の研究部との兼務であり、AHS から得られた疾患リスク因子に関するデータの共有、低線量被曝における心血管疾患のリスク解析に携わっている。

分子生物学部：甲状腺がんゲノム解析。「トリオ」対象者および F₁コホート対象者に関する情報ならびに分子生物学および疫学研究用の病理標本（胸腺および乳がん、甲状腺がん、結腸がん）の同定および利用可能性について

- 日本国内の共同研究：

広島および長崎の大学および病院：部位別がん調査および手術標本の保存などの病理学的調査

福島県立医科大学：原子力発電所事故に係る健康管理および疫学調査

広島大学：「放射線災害復興を推進するフェニックスリーダー育成プログラム」およびその他の大学・大学院プログラムに教員を派遣

久留米大学：統計的方法論に関する人材交流および大学院プログラムに教員を派遣

国立がんセンター：がん登録システムの改善およびがんリスク因子のメタ・アナリシス

- 海外との共同研究：

米国国立がん研究所：がん罹患調査の更新、部位別がん調査、研究者研修、がんリスクに関する統合解析（甲状腺がん、脳腫瘍、胆道がん）

オックスフォード大学：乳がんおよび内因性ホルモンの調査

英国がん研究所：閉経前乳がんの統合解析

アジアコホートコンソーシアム（東京大学および種々の国際機関）：アジア人集団における発症数の少ないがんのリスク因子に関する統合解析

食事および膀胱がんに関する統合プロジェクト（DBCP）（マーストリヒト大学）：食事と膀胱がんに関する統合解析

胆道がんに関する統合プロジェクト（BiTCaPP）：胆道がんに関する統合解析（米国国立がん研究所）

国際がん研究機関（IARC）／国際がん登録協議会（IACR）、ロンドン大学公衆衛生学・熱帯医学大学院（LSHTM）：がん登録