

部の概要

統計部は、これまで放影研の放射線リスク推定に関する研究プログラムの主要な調査において、解析方法の開発を主導してきた。これらの解析方法は、外部研究者たちによって他のコホートを対象とする数多くの放射線調査にも利用されている。この活動には、がんおよびその他有害な健康アウトカムに関する放射線関連の過剰相対リスクや相加リスクを柔軟に推定し、様々な共変量に関する欠測データや被曝確認の誤り、がん・腫瘍登録対象地域からの転出が確認できていないために新規がん症例が登録されていないことが不明など、放影研の主要コホートから収集したデータにおける様々な問題に対処するためのツールや手法の開発が含まれている。統計部は、成人健康調査および最近の被曝二世臨床調査から得られた縦断的データを解析するための統計学的手法を開発・応用する業務も行っている。

コホート全体について必要な共変量を測定できない場合に統計的検出力を最大にし、単位線量当たりの放射線リスクを修飾する変数や放射線被曝から研究対象の健康状態につながる因果経路上の中間変数に関連する特別な問題に対処するため、また長期追跡調査の中で生じた相関し競合する健康アウトカムに対応するため、新しい部分集団抽出方法の評価や開発を行ってきた。また遺伝学、免疫学、放射線生物学、分子疫学などの放影研の基礎研究における要求を満たすべく特殊な方法も数多く開発しており、特に高次元データを解析するために新たな方法を適用している。

他の研究部とは異なり、統計部は研究の遂行に加えて他部への専門的助言も行っており、部職員の労力の大半を共同研究者としての役割に充てている。調査のデザイン、解析および報告において適切な統計的助言が非常に重要であることに鑑み、統計部は調査デザインに初期段階で関与し、将来実施するかもしれない調査の統計的検出力を推定するなど、専門的な助言の提供を積極的に行っている。研究プロジェクト策定に関連するリサーチクラスターの活動はこの積極的な取り組みを大いに支援するものであった。これにより、「そのプロジェクトは提案されている研究課題をどの程度の確に検討できるのか」を評価する上での重要な情報が得られ、そのような情報は放影研の使命に対するそのプロジェクトの価値を左右する。統計部の二つ目の主な責務は、すべての研究部の研究員が収集したデータについて妥当な統計解析を行うことである。

線量不確実性に関する検討など、線量推定における取り組みは本質的に、電離放射線が人体に及ぼす影響を評価するという放影研の使命の中核を成している。統計部は、放影研内外の研究者から成る研究ワーキンググループにより構築された DS02 線量推定方式を現在は用いて、放影研の線量推定方式を実行し、被曝者線量推定値のデータベースを維持しているが、必要となるのが、線量推定方式の大雑把で距離が限定されたアウトカムから得られた線量推定値を内挿・外挿するためや遮蔽データが不完全な被曝者の線量を推定するため、また線量推定値の不確実性を補正するためなどに大切な手法の開発である。また統計部は、生物線量測定において放影研のプロジェクトに対し重要な統計および線量推定に関する支援を行っている。統計部職員は、新たな人体計算モデルや輸送計算により実現可能な特定の臓器・組織の線量推定値が、現在 DS02 で用いてい

る 35 年前の計算と比較してどれだけ改良されるかを調べている外部研究者から成る日米ワーキンググループの会議を引き続き開いている。来年度は新たな計算が開始するので、統計部は同プロジェクトに積極的に関与する。

2017 年度業績

この 1 年間、統計部研究員は統計手法や放射線推定に関する様々なテーマについて共同または独自の研究を実施した。その成果は、査読学術誌に掲載され(少なくとも 1 名の統計部研究員が著者の 1 人として含まれている論文が 20 本、その内 11 本は統計部が発表した論文)、学会で発表されている(13 件が統計部による発表)。さらに統計部研究員は、放影研の研究の全段階(リサーチクラスターでの実験デザインや対象者抽出などに関する提案の作成からデータ解析や論文作成に至るまで)において積極的に協力している。以下に、手法に関する研究および共同研究プロジェクトの一部を詳述する。さらに詳細な説明に関しては学会発表および論文発表のリストを提供する。

長期追跡調査

寿命調査(LSS)、成人健康調査(AHS)、胎内被爆者および被爆者の子ども(F1)の集団追跡調査は、放射線の被曝影響を定量化することを目的とする放影研の使命の中核を成す。統計部は、疫学部や臨床研究部および米国国立がん研究所の研究者と緊密に協力し、当該集団の死亡および罹病について調査している。この 1 年間統計部研究員は、乳がん(Brenner・French)、下部消化管がん(杉山・三角)、肝がん(定金・French)、子宮がん(歌田・Cologne)、尿路上皮がん(JY Kim・Cologne)などの部位別固形がんの罹患調査および白血病に関する統合調査(Little・French)について共同研究をした。当該共同研究が動機となり、統計デザインやコホート研究の解析などの手法について、放射線の線量反応の形状に焦点を当てた以下のような研究が始まった。

- 最小有意線量に対する追跡期間の影響(Cologne)
- 固形がんの線量反応における非線形の原因(Cologne)
- 適切な非被爆者対照集団の選択(French)
- 放射線と共変量の同時効果に関するセミパラメトリック平滑化(三角)
- 低線量における線量反応のセミパラメトリック推定(古川)
- 原爆投下前人口密度の調整による影響(French)
- 大規模調査における効率的な多重代入法(古川)

高齢化が進む放影研の集団における相関し競合する健康アウトカムに対応する方法を新たに開発し実行した。この 1 年間、さらに詳細な放射線リスク推定を促進し、近位と遠位の結腸がん(杉山・三角)、肝がんと肝内胆管がん(定金・French)および全固形がんの種々のグループ(Cologne)などの間に見られる放射線影響の差を推測する統合解析を実施した。赤血球分布幅(吉田・三角)、リンパ球数と単球数(吉田・French)、血圧(高橋(郁)・古川)について、AHS の縦断的アウトカムおよび生存アウトカムの同時回帰モデルを実施した。観察期間がアウトカムに依存する縦断的データに関する同時回帰モデル(French)について引き続き調査し、AHS における心血管疾患発生に関する競合リスク生存解析をデザインした(高橋(郁)・French)。

また、これら長期追跡調査の中で研究デザインの方法を構築した。その目的は、カウンター・マッ

チングによるコホート内症例対照研究や層化症例コホート研究のように統計的効率を著しく損なうことなく、貴重な生物試料に係る支援業務や使用による試料の減失を減らすことである。分子的エンドポイントの統合解析や因果モデル構築を目的とする研究における横断的サンプリングのために暴露群を多く含む症例対照研究を用いることを検討し始めた。このようなデザインの下で収集されたデータを解析する手法は、コホート内症例対照デザインおよび症例コホートデザインの二相解析などによって常時更新される。当該手法の進化に遅れを取らないようにしており、統計部研究員 (Cologne) が当該分野の外部研究者と共同研究をしている。

因果推論

LSS のような観察研究において、割り付けられた治療は、測定された共変量に有効に無作為に左右されると通常想定される。しかし、標準解析法が治療効果の推定にバイアスをもたらす可能性があるように、未測定の交絡因子の存在が無作為ではない割り付けられた治療をもたらす可能性がある。測定および未測定の交絡因子の可能性があるため、無作為ではない割り付けられた治療に起因するバイアスがどのくらいであれば結論が変わるのかを評価するために感度解析を実施することを検討している。エビデンス因子に基づく感度解析を実施する方法を新たに構築するために共同研究を開始した (French, D Small との共同研究)。家族性誤り率を制御しつつ、複数のエビデンス因子からのエビデンスを一つの観察研究に組み入れる方法を構築した。複数のエビデンス因子からエビデンスを結合する方が、それぞれの因子を個別に検討するよりも効率的であることを示した。

放射線影響の機序に関する問題は、臨床または生物学の情報を捉える共変量が放射線とアウトカムの関連をどれだけ媒介するのかを定量化することによって対応できる。媒介の研究において、媒介の割合に関する推論を生み出すためのサンプルサイズ要件および統計検出力を評価した (Cologne・Cullings, YM Kim との共同研究)。これは、ブートストラップ法のようなコンピュータを利用した方法による媒介を評価するこれまでの検出力の評価の中で最も包括的な評価の一つである。カウンター・マッチングによるコホート内症例対照研究デザインの下で収集されたデータを用いた媒介割合の推定を始めた (Cologne・Cullings, YM Kim との共同研究)。これは、コホート内症例対照研究デザインにおいて媒介の推論法を初めて検討した研究であり、カウンター・マッチングによる対照者選択は媒介の推論に影響しないことを示した。臨床指標により推定したアテローム性動脈硬化の潜在的臨床症状に係るアテローム性動脈硬化リスクの解析を完了した (高橋 (郁)・Cologne)。個々の臨床指標との間に有意な関連はなかったが、放射線が動脈の石灰化とプラークの潜在因子と関連することが分かり、潜在因子による構造回帰や因果モデルの方が、多くの個々のエンドポイントに応用される通常の回帰解析よりも検出力が高いことを示した。

機序モデル

放射線に関連する発がん機序を解明するために、放射線の健康影響に関する臨床・疫学研究を生物学に基づくモデルによって補完する重要な必要性があると認識している。肺がんと甲状腺がんについて放射線に関連する発がんの生物学に基づく機序モデルを構築するためにドイツの

Helmholtz Zentrum Munchen (HGMU) 放射線防護研究所との共同研究を継続した。肺腺がんの分子経路における喫煙と放射線の役割の機序モデル化に関する論文を作成した(古川、JC Kaiser との共同研究)。リスク因子と分子経路別に層化した肺腺がんの罹患を正確に再現する新たなモデルを同定、二つの経路の存在を確認、ドライバー変異頻度に関する集団間の差異を説明し、二種類の分子レベル分類の肺腺がんリスク因子(喫煙と放射線)を初めて直接疫学的にリンクさせた。2018年3月に放影研にて、生物学に基づくモデル化の国際ワークショップを HGMU と共催する。

高次元データ

今後の放影研の調査では、臨床集団から縦断的に収集された試料の可能性を最新のゲノミクス・プロテオミクス・メタボロミクス技術を応用して最大限に引き出す必要がある。発現(RNA-seq)およびメチル化データの統合解析を実施し、ナイーブ CD4 陽性 T リンパ球におけるそれらアウトカムに対する加齢の影響を共同で解析するために、ハワイ大学がんセンターの生物統計学・情報科学リソース部門と共同研究をした(Cologne・三角、K Yoshida との共同研究)。結果として影響は見られなかったが、ナイーブ CD4 陽性 T 細胞は強い加齢影響を示さないかもしれないということを示す情報がさらに充実した。このプロジェクトには、大きなデータ・マトリクスの処理と予備的要約を実施するために R プログラムを書くことが含まれており、放影研における今後の統合オミクス研究の基礎を成す。

線量推定および線量誤差

本質的に、線量不確実性に関する検討など線量推定における取り組みは、線量反応を評価するための個別線量の情報を提供するので、電離放射線が人体に及ぼす影響を評価するという放影研の使命の中核を成している。この1年にわたり、DS02 および DS02R1 による推定線量に基づく最新の追跡調査の LSS 固形がん罹患データにおける中性子の生物効果比に関する(限られた)情報を検討した。このような検討は、DS86 の導入以来行われていなかった(Cordova・Cullings)。記録が残されていない広島原爆の残留放射能について数人の研究者が主張する論議に対処するために、DS02 報告書のために集められ遺された煉瓦や瓦の熱ルミネセンス線量測定データを使用する可能性について言及した文献で提起された問題について、当該データの空間解析を引き続き実施した(Cullings・Grant)。染色体異常に関する新たな蛍光 in-situ ハイブリダイゼーション(FISH)データと DS02R1 推定線量の関係を調べる解析を開始した。これは、DS86 による推定線量に基づく 2001 年の画期的な論文の中で既に解析されている従来型のギムザ染色法によるデータと部分的に重複している改訂されたデータセットと一緒に解析される(児玉(喜)・中村・Cullings)。

線量の不確実性について2本の主要な論文を発表した。1本目の論文では、線量誤差の回帰校正補正により得られた放射線リスク推定値のバイアスの可能性を定量化し、現在使用中の回帰校正法とは対照的に、観測できない真の線量の分布を推測することを回避する別の方法(SIMEX)を提案した(三角)。2本目の論文では、一部のLSS対象者で利用可能な染色体異常データを操作変数として使い、パラメータを仮定せず線量の不確実性を評価し、線量の不確実性(古典誤差)による

LSSの放射線リスク推定値の減衰は以前考えられていたよりも大きいかもしれないことを結論付けた(Wang・Cullings)。引き続き所内(Cullings・三角)、および所外の研究者(Cullings、Pierceとの共同研究)と協力して関連分野の調査を続ける。

研修と指導

研究に加え、(研修を提供する側と受ける側の両方において)研修という重要な役割を担っている。この1年間、放影研の国際研修プログラムにおいて放射線リスクモデルの講義、久留米大学で2日間の環境統計に関する講義、高麗大学で縦断的データと生存データの同時回帰モデルについて1日講座を行った。広島大学と共同で毎月放影研にて開催される統計談話会に積極的に参加している。定例の統計部内セミナーによって、統計部研究員は現在進行中の研究についてフィードバックを受けることができ、部内の共同体制が促進されている。2018年3月に生物学に基づくモデル化に関するワークショップを開催する。

放影研は、任期付き研究員の厳格な定期的審査を導入した。この審査には、統計部の若手研究員も含まれる。部のレベルでは、統計部内の研究員の公平な業務分担を担保するために、コンサルティング業務と共同研究を電子的に追跡できるシステムを構築した。