

部の概要

臨床研究部は、健康診断と原爆被爆者の成人健康調査（AHS）や被爆二世（被爆者の子ども）臨床調査（FOCS）などの調査を実施している。当部の使命は臨床医学研究を主導し、AHSおよびFOCS対象者から提供されたデータと生体試料を使った学際的研究を促進することである。AHSは、1) 臨床追跡調査に基づき多因子疾患の発症についてモニターすること、2) 放射線被曝に関連する疾患を特定すること、3) 放影研の他の研究部および所外の研究者と協力し、生体試料を使って疾患のリスク増加の原因となる機序の検討を進めることを目的とする。FOCSは、1) 臨床追跡調査に基づき多因子疾患の発症についてモニターすること、2) 親の放射線被曝とその子どもに発症した疾患との関連を明らかにすること、3) 疫学部、統計部および分子生物科学部と共に影響や原因機序を明らかにすべく学際的な研究を促進することを目的とする。これらの調査によって、種々の健康転帰について調べ、機序を解明するために、多くの特定の調査を放影研内ならびに外部研究者との共同研究により行う機会が提供されている。

2年に1度のAHS健診は1958年に開始され、現在に至っている。AHS集団は寿命調査（LSS）集団の副次集団であり、この集団は、胎内被爆者を含むあらゆる被爆時年齢の原爆被爆者で構成される。AHS健診は被爆者との唯一の定期的かつ直接的な接点であり、疾患の早期発見により被爆者の健康維持に役立っている。主に健診を通じて提供された生体試料によって、放影研の様々な研究部や外部研究者らによる多様かつ貴重な研究が可能となっている。新たに取得したインフォームド・コンセントに基づき、1969年から血清が、1990年から血液細胞と血漿が、また1999年からは尿がAHS対象者から長期にわたり収集され保存されている。AHSは、1) 非がん疾患の放射線リスクを評価する、2) 生理学的または生化学的な異常における放射線の影響を究明し、この情報と生活上の他の事象（生活習慣）および疾患の病態や形態との関連性を究明する、また、3) 健診を通じて得られた保存試料ならびに臨床的、生理学的および疫学的情報を用いて、がんおよび非がん疾患における放射線の影響の機序を解明する、という放影研の使命に大きく貢献している。

現在までに30周期行われた2年に1度の健診から得られた膨大な臨床・疫学データが蓄積された結果、AHSの重要性はますます増大している。心血管疾患、副甲状腺機能亢進症、甲状腺疾患、慢性B型肝炎ウイルス感染、白内障などに加え、炎症やインスリン抵抗性などの不顕性のリスク指標や状態など、非がん疾患の罹患率における低線量から中等度の放射線量に関連した増加について解析するための最も有力なデータがAHSによって提供されている。

臨床研究部は2002年にFOCSを開始した。FOCSでは、2002年から2006年にかけて約12,000人を対象として健診を実施し、得られた有病率データに基づき多遺伝子・多因子疾患（糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、狭心症、心筋梗塞、脳卒中など）に対する原爆放射線被曝の遺伝的影響について解析を行った。しかし、被爆二世集団の年齢が若く（当時の平均年齢は約49歳）、疾患の好発年齢に達していなかったため、前向き追跡調査を行うコホートに転換させ、2010年11月に4年を1周期とした第2健診サイクルを開始した。我々は第3健診サイクルをほぼ完了し、2018年11月に第4サイクルに着手した。

2014年には、東電福島第一原発緊急作業従事者に対する疫学的研究（原発緊急作業従事者に対する研究：NEWS）を開始した。2015年にNEWS担当部署が広島臨床研究部内に設置され、NEWSの第1期研究が2014～2018年度に行われた。NEWSの第2期研究では、2019年6月に労働安全衛生総合研究所（安衛研）が統括研究機関として放影研から研究業務を引き継いだ。放影研は主要な分担研究機関としてNEWSに参画しており、臨床研究部は臨床調査に協力している。AHSやFOCSの健診プログラムで培われた経験がNEWSの縦断的健康調査に活用されている。

2019 年度業績

放射線と固形がん

感染性因子または生活習慣関連因子などのリスク因子がそれぞれ放射線リスクを修飾するかどうかを調べるためにAHS 対象者の保存血清や血球を使って2つのコホート内症例対照研究を実施した。当部は、統計部および疫学部のみならず外部研究者と共同で胃がんおよび肝がんについて研究した。

[胃がん研究]

- ・放影研の最近の調査結果により、慢性萎縮性胃炎、現在の喫煙およびヘリコバクター・ピロリ感染が非噴門部胃がんの有意なリスク因子であることが示されたが、放射線リスクは喫煙状況および病理型による修飾を受けていた。AHS 対象者に実施したコホート内症例対照研究データを再解析し、組織型別に非噴門部胃がんの放射線リスクに対する慢性胃炎の修飾影響について評価した。その結果、放射線被曝が慢性萎縮性胃炎を伴わないびまん型非噴門部胃がんのリスク増加と関連していることが示唆され、ヘリコバクター・ピロリ感染および喫煙について調整した後もこの関連性が観察された。この結果に関する論文が出版に向けて受理された (Radiat Res, 2020; 194(2):180-7)。

[肝がん研究]

- ・B型肝炎ウイルス (HBV) とC型肝炎ウイルス (HCV) の感染および放射線被曝がそれぞれ独立して肝細胞がん (HCC) のリスク増加と関連していること、放射線被曝がアルコール摂取、喫煙やBMIと明らかに交絡せずに非B非C型HCCの有意なリスク因子であること、が最近の放影研の調査結果により示された。放射線被曝に起因する慢性炎症が、HBV/HCV感染や生活習慣関連因子に関係なく、インスリン抵抗性や肝線維化を介してHCCの発症に関与しているかどうかを調べることを目的に現在調査を実施している。バイオマーカー値を基に潜在因子(炎症、インスリン抵抗性、肝線維化など)を推測する構造回帰モデルの当てはめに成功した。このモデルを用いて潜在因子とHCCの関連性のオッズ比を推定した。また方法論研究により標準的な媒介解析を修飾のないカウンターマッチさせたコホート内症例対照データに適用できることを証明した。この課題に関する論文は出版に向けて受理された (Biometrical Journal、印刷中)。
- ・放射線関連肝がんの免疫学的および代謝性の機序を解明するためのがんリサーチクラスターにおいて、肝がんに関する学際的な研究プログラムを策定中である。この研究プログラムに含まれるプロジェクトは、1) 被曝者のHCCの検出、機序および放射線感受性に関する新規バイオマーカーの同定、2) ウイルス性・非ウイルス性肝炎のHCCへの進行を予測する免疫細胞変化、3) 放射線照射マウスの肝発がん発生過程における肝星細胞とマクロファージの役割、4) 放影研腫瘍登録と調査コホートにおける原発性肝がんの誤分類等である。この研究プログラムには、放影研のみならず福島県立医科大学、長崎大学、および広島大学の研究者との共同研究も含まれている。上記3)のプロジェクトについて研究計画書を作成した。

放射線と造血器悪性腫瘍

AHSの骨髄異形成症候群症例の保存血液試料、およびLSSの慢性骨髄性白血病症例の剖検試料を使った研究2件が進行中である。これら2件の研究により、放射線誘発の骨髄性悪性腫瘍の発症機序に関する新しい知識を得ることできるだろう。当部は、統計部および疫学部のみならず外部研究者と共同で造血器悪性腫瘍研究を行った。

[骨髄異形成症候群 (MDS) の発症機序]

長崎大学および京都大学と協力し、このプロジェクトを策定した。放射線は造血器悪性腫瘍の発症原因の一つである。被爆後 50 年が経過しても、原爆被爆者では急性骨髄性白血病 (AML) やMDS などの造血器悪性腫瘍のリスクが高い。このような疾患について最近実施されたゲノム解析から、ほとんどの試料には幾つかの遺伝子変異が含まれており、こうした変異を臨床診断以前に発見できる可能性が示された。少数の遺伝子突然変異のある造血前駆細胞または造血幹細胞は、時間 (数年以上) の経過とともに更なる遺伝子変異を獲得し造血器悪性腫瘍を発生する、また電離放射線がこのような遺伝子変異発生の機会を増やすと仮定する。MDS を発症したAHS 対象者から連続的に収集した保存血液試料中の変異を、次世代ゲノム解析技術を使って検出する研究を開始した。MDSの臨床診断以前に変異クローンの動態を同定し、それが被曝放射線量によってどのように異なるかを調べることを目的とする。本調査は、放射線誘発による骨髄系造血器腫瘍がいかにかに発症するかという、これまで検証されたことのない非常に重要な課題に対する答えを出すであろう。

[慢性骨髄性白血病 (CML) の研究]

白血病は原爆投下後早期に発症した唯一の悪性腫瘍であり、放射線被曝が白血病を誘発しうることが広く認識されている。1950-1980年の原爆被爆者における白血病の形態学的分類 (FAB 分類: French-American-British Classification) の研究により、慢性骨髄性白血病 (CML) がこの期間に最も高い頻度で発生していることが明らかになった。CMLは現在、融合遺伝子BCR-ABL1の存在に基づいて診断されている。本調査では剖検症例のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 試料を用いて、CMLに罹患した原爆被爆者がBCR - ABL1を保有するかどうかを評価する予備調査を行っている。さらに、CMLによくみられる変異であるABL1変異について解析を実施する。このデータを基に、今後の本格調査では、より多くの剖検症例のFFPE試料を用いて、CMLおよび急性骨髄性白血病を含む他の白血病症例におけるゲノム変化を調べる予定である。

放射線と非がん疾患：白内障

後囊下混濁への放射線影響に関しては、原爆被爆者およびその他の被曝集団において十分に裏付けされている。しかし皮質混濁および核混濁への放射線影響については、証拠は不十分であり研究結果に一貫性がない。そのため新たな眼科調査を実施し、標準化された方法に基づき細隙灯顕微鏡、徹照カメラ、シャインプルーフカメラの3つの装置による水晶体画像を収集している。

2016年4月に、広島大学および長崎大学の眼科医と協力し白内障調査のため上記装置を使った眼科検査を広島と長崎で開始した。本調査は金沢医科大学の白内障専門家による指導を受けている。被爆時年齢が15歳未満のAHS 対象者1,045人 (胎内被爆者115人を含む) の眼科検査が

広島と長崎で2020年3月に終了した。撮影画像を使った眼科医による白内障の重症度判定が終了後、統計部と共同で統計解析を開始する。

放射線と非がん疾患：心血管疾患（CVD）

1960年代以降、ホジキンリンパ腫のマントル放射線治療中に使用された程度の相当量の放射線量（>30 Gy）は心臓を傷害する可能性が認識されてきた。低線量放射線に関し、微小血管系への影響、酸化、炎症および突然変異説など低線量被曝に適用可能な理論がいくつか存在するが、疫学的データは不十分であり生物学的に説得力のある機序は見つかっていない。LSS およびAHS のこれまでの調査結果は、放射線被曝と心血管疾患の死亡や罹患との間に関連があることを示唆しているが、多様な亜型と心血管疾患リスクに関連する交絡リスク因子が放射線影響の推定を複雑にしている。アテローム性動脈硬化、心疾患、慢性腎臓病および心房細動と放射線被曝との関係を詳細に検討することを目的とする調査を実施している。

- これまでの調査から放射線被曝と心血管疾患の死亡や罹患との関連について報告されている。その機序を明らかにするため、2010~2014年の期間にAHS対象者3,775名について、アテローム性動脈硬化の包括的な一連の指標について調べた。具体的には足関節上腕血圧比（ABI）、頸動脈内膜中膜複合体厚（IMT）、脈波増幅指標（AI）、中心収縮期血圧、上腕一足首脈波伝播速度（baPWV）、脈波立ち上がり時間（UT）、胸部・腰椎X線写真で評価した大動脈石灰化等である。この研究結果を国際的な学術誌に投稿中である。
LSS や放影研以外で行われた調査が、虚血性心疾患に加え、心不全や弁膜症が放射線被曝に関連していることを示唆している。被曝時年齢 15 歳以下の AHS 対象者において心疾患の亜型の 1 つである拡張期心不全に対する放射線影響について調べる目的で調査を実施している。約 2,889 人の AHS 対象者について、これら疾患のリスクを決定するため、心エコーおよび関連するバイオマーカーを用いた調査によりこれらのタイプの疾患の早期指標を得た。
- 放影研のこれまでの報告により、長崎の AHS 対象者について推定糸球体濾過量（eGFR）のみに基づき診断した慢性腎臓病と放射線量との有意な関連性が示された。尿中アルブミンと eGFR の両方を用いて、広島および長崎の AHS 対象者における慢性腎臓病およびアルブミン尿と放射線量の関連について解析を継続した。
- 将来的な解析のためアウトカムの評価向上を目指して、広島と長崎両市の心臓疾患および脳卒中を選別するための詳細な問診票の内容を更新した。

放射線と非がん疾患：その他

非がん疾患と低・中線量被曝が関連している可能性に焦点を当てた他の研究も実施している。LSS データは、循環器疾患や消化器疾患などの非がん疾患による死亡リスクが放射線に関連して増加することを示唆した。AHS データも甲状腺疾患、糖尿病、慢性肝疾患などの非がん疾患の罹患リスクが放射線の影響によって増加（または正の線量反応）を示すことを示唆した。このような非がん疾患が放射線被曝と関連しているか否かを究明するために、非がん疾患あるいは病態に関する線量反応関係について検討し、探求的なアプローチによって起こり得る機序を特定する。これらの調査は、臨床・疫学データと縦断的に収集保存されている生体試料

に基づき非がんリサーチクラスター内で策定される。

- これまでの AHS 甲状腺調査（第 1 サイクル、2007-2011 年に実施）では甲状腺結節のリスク増加が見られたが、甲状腺機能異常および自己免疫関連のリスクについては観察されなかった。しかし横断調査から得られるデータは限られているため、慎重に解釈する必要がある。また胎内被爆者における甲状腺疾患の解析にはコホートの規模が小さいため限界がある。しかし縦断的調査により解析の統計的検出力を改善できるかもしれない。我々は胎内被爆者を含む若年被爆 AHS 対象者について 4 年に 1 度の甲状腺検査を計画し、2018 年から血液検査および超音波検査を含む甲状腺検査の第 2 サイクルを実施している。
- ABCC と放影研は、AHS 対象者の糖尿病と放射線との関係について、線量反応に関する研究を複数実施してきたが、その所見は一貫性に欠ける。放射線被曝が広島と長崎の糖尿病発生に関係しているか否かを特定し、そのような関係があるとすれば、それは被爆地や被爆時年齢によって異なるのか否かを調べるために、AHS 対象者における糖尿病を検出すべく標準化された基準に基づきカルテを再検討した。胎内被爆者を含む AHS 集団 15,113 人の対象者中、合計で 2,521 件の糖尿病症例を検出した。放射線量と糖尿病罹患率の関連についての統計解析を開始した。
- LSS および AHS データにより、慢性肝疾患および肝硬変は放射線量に関連することが示された。B 型または C 型慢性肝疾患および非アルコール性脂肪性肝炎に罹患した人では、慢性肝疾患から肝硬変や HCC に進行する場合がある。原爆放射線が肝弾性度（肝線維化の程度を示す指標）を増大させるのかを究明するために、そして肝線維化がインスリン抵抗性を誘発することにより動脈硬化性疾患の発症に関与しているのかを調べるために、エラストメーターを用いた肝弾性度の測定値とそれ以外の血中線維化マーカーの関連を調べた。今後の研究において、放射線が肝弾性度の上昇に関連するか否かについて調べる予定である。新しく担当となった統計研究員と検討を開始した。
- AHS やいくつかの小児期放射線治療に関する研究は、胎内期および幼少期において脳は放射線による損傷を受けやすいことを示している。ABCC-放影研などによる研究は、胎内被曝および幼少期被曝と若年期の認知障害との関係を示している。我々は、認知機能評価テスト (CASI) および神経認知能問診票 (NCQ) を用いて、被曝後 65 年以上を経て見られる認知機能に対する胎内期および幼少期の放射線被曝の影響を調べることを目的とする研究を行っている。NCQ では、非被曝の対象者における探索的因子解析により主観的神経認知機能に関する症状に係る潜在因子を同定した。主観的神経認知機能に関する症状に対する人口統計学因子の影響を検討した論文が発表された (Int J Environ Res Public Health, 2019; 16(3): 421-30)。この結果は、年齢が高いほど、また学歴が低いほど、主観的神経認知機能に関する症状の頻度が高いことを示した。また NCQ を用いて、主観的神経認知機能に関する症状における放射線影響について解析中である。

遺伝的影響

縦断的 F₁ 臨床集団について 2002 年から 2006 年までに実施された第 1 回目の健診（第 1 サ

イクル目) では、親の放射線被曝に起因した成人発症多因子疾患の有病率が増加することを示す証拠は見られなかったが、調査集団の年齢はまだ若かった。多くの多因子疾患が発症する高齢期に達するまで対象者を追跡し質の高い臨床研究を継続しなければ、ヒトに関する最も信頼できるデータを得ることはできない。本調査の目的は、F₁ 対象者に発症する糖尿病、高血圧、脂質異常症、虚血性心疾患および脳卒中などの多遺伝子性、多因子疾患および発症前の臨床徴候に対する親の原爆放射線被曝の影響を解明することである。また、前向きの縦断的データが得られれば疾患の罹患率を推定することができるので、そのようなデータが得られた場合に、自己選択バイアスを最小限に抑えられる傾向がある。これまでに以下を実施した。

- ・ 2014年11月に4年を1健診サイクルとする被爆二世臨床調査(FOCS)の3サイクル目を開始したが、このサイクルをほぼ終了した。9,750人が受診し、当該サイクルの受診率は74.4%であった。3サイクル目の健診を継続し、2018年11月に4サイクル目を開始した。
- ・ 疫学部、分子生物科学部および統計部と共同で統合プログラムプロジェクトを策定する取り組みを始めた。原爆放射線の遺伝的影響調査に関する包括的プログラムプロジェクトを遺伝リサーチクラスターに対してまとめた。

東電福島第一原発緊急作業従事者に対する疫学的研究(NEWS)

東電福島第一原発事故の後、緊急作業従事者の被曝線量限度が100 mSv から 250mSv まで引き上げられた2011年3月14日から12月16日まで緊急作業に従事した約2万人の緊急作業従事者を対象とする研究である。本研究の目的は、放射線による緊急作業従事者の長期健康影響を明らかにすることである。本プロジェクトは、死因・がん罹患調査、一般健診および生体試料保存を含む臨床調査、甲状腺がん・白内障・心理的影響に関する特別臨床調査、放射線生物学研究、および個人放射線量の再構築などで構成されている。2014年には、東電福島第一原発緊急作業従事者に対する疫学的研究(Nuclear Emergency Workers Study : NEWS)を開始した。2015年に緊急作業従事者健康調査室が広島臨床研究部内に設置され、NEWSの第1期研究が2014~2018年度に行われた。NEWSの第2期研究では、2019年6月に労働安全衛生総合研究所(安衛研)が統括研究機関として放影研から研究業務を引き継いだ。放影研は主要な分担研究機関としてNEWSに参画し、臨床研究部の大石部長および喜多村研究員が共同研究者として臨床調査に協力している。2019年度は、引き続きコホートの設定のための研究対象者の募集を行い、安衛研と共同で一般健診を実施した。甲状腺超音波検査、心理的影響に関する質問紙調査、精神障害に関する構造化面接、および白内障のスクリーニング検査を引き続き実施した。個人線量の再評価も継続した。