

## 2019 年度部の概要

放影研統計部の使命は、電離放射線の健康影響に関する研究を進めるために統計部員の専門知識を提供することである。このため、統計部員は放影研の研究に関連する統計手法を開発・拡張・適用するとともに、より一般的には放影研の研究に既存の手法を適用・採用し、放影研研究員と共同でまたは彼らを支援するため放影研の調査研究をデザインし、データを分析し、報告している。統計部の専門知識は、最新の疫学研究および生物医学的研究にとって不可欠な要素である。また統計部は放影研線量推定方式の完全性を管理・確保している。統計部員は、放影研に役立つ外部との共同研究の機会を培う啓発活動やアウトリーチ活動も行っている。

統計部員はこれまでに、死亡や固形がん発生の放射線リスクを推定するための放影研調査プログラムの主要な側面に対する解析手法を開発し、これらの方法は他のコホートにおける多数の放射線研究にも適用されてきた。これには、放射線関連の過剰相対リスクおよび過剰相加リスクを柔軟に推定するためのツールおよび方法、放射線量推定値の誤差を考慮する方法、がん腫瘍登録連絡区域からの記録のない転出によるがん発症例の過少報告を考慮する方法の開発などが含まれる。当部は現在、新分野の研究とともに、これらの分野における継続的な開発のための方法論に焦点を当てている。現在主に重視しているのは、放射線量推定、線量推定誤差／測定誤差、線量反応モデルの構築、縦断的解析、因果推論／媒介分析、生物学に基づくモデル、空間統計である。

これらの方法論分野での取り組みに加えて、研究の概念化とデザイン、厳密な統計解析計画の策定、解析計画の実行、査読論文や学会発表を通じより広範な科学界、利害関係者、被爆者団体に研究成果を伝えるといった放影研研究プロジェクトのすべての段階において、統計部員は放影研研究員と緊密に協力する。この共同作業は、統計部による上記の適用可能な統計手法に関する研究から情報を得ている。また、放影研研究プロジェクトの策定に密接に関わることにより、提案された研究が研究上の目的を達成できるかどうかを評価するために必要な重要な情報を放影研研究員や指導陣に提供している。統計部員の活動の大部分はこれらの共同研究に充てられており、放影研リサーチクラスター活動に参画することで円滑な活動が可能となっている。

また統計部は、放影研線量推定方式の実施、管理、完全性の確保を行っている。統計部員は放影研コホート対象者の臓器線量を、被爆位置における未加工の中性子およびガンマ線フルエンスを対象者毎に適切な減衰値に変換する DS02 ソフトウェアシステムに個人の被曝位置、遮蔽、向き、性別、年齢データを入力し算出する。また統計部は、特定の臓器・組織の線量推定値の改善につながる人体の新しい計算モデルや最新の輸送計算を開発・評価している外部研究者による日米ワーキンググループへの関与を継続している。

このような様々な活動や関与を通して、統計部員は放影研の研究使命に中心的な役割を果たし、重要な貢献を行っている。

## 2019 年度業績

2019 年度は放影研研究員との共同研究において不可欠な役割を果たし、重点を置いている 7 つの分野の各々において重要な貢献をした。

## 論文

2019 年中に、統計部員は発表済みまたは印刷中の査読論文 30 本において著者を務めた。そのうち 14 本(Cologne、古川、Grant 2019 年、Cologne、Kim、杉山 2019 年、Cologne、高橋、French 2019 年、Cordova、Cullings 2019 年、Griffin、Paulbeck、Bolch 2019 年、Jazic、Haneuse、French 2019 年、Karmakar、French、Small 2019 年、Paulbeck、Griffin、Lee 2019 年、Cologne、杉山、French 2020 年、French、定金、Cologne 2020 年、Kaiser、三角、古川 2020 年、Kim、Cologne、Jang 2020 年、Little、Pawel、三角 2020 年、佐藤、船本、Paulbeck 2020 年)は統計部の研究に基づく論文であり、6 本(Cologne、古川、Grant 2019 年、Cologne、Kim、杉山 2019 年、Cologne、高橋、French 2019 年、Cordova、Cullings 2019 年、Cologne、杉山、French 2020 年、French、定金、Cologne 2020 年)では統計部員が筆頭著者を務めた。残りの 16 本(Castelletti、Kaiser、Shimonetto 2019 年、平井、Cordova、児玉 2019 年、木内、柳、板倉 2019 年、大久保、明石、大石 2019 年、小笹、Cullings、大石 2019 年、定金、French、Brenner 2019 年、定金、Landes、坂田 2019 年、坂田、Preston、Brenner 2019 年、山田、Landes、飛田 2019 年、吉田、French、吉田 2019 年、Brenner、杉山、Preston 2020 年、佐藤、浅川、西村 2020 年、杉山、三角、Brenner 2020 年、高橋、三角、村上 2020 年、高橋、三角、丹羽 2020 年、上田、大石、Cullings 2020 年)は疫学部、臨床研究部または分子生物科学部と共同で作成した。

8 本の論文を作成中であり、3 本は統計部の研究に基づく:

・Little MP、French B、Borrego D ら「小児期に低中線量の外部電離放射線に被曝したコホートにおけるリンパ腫および形質細胞悪性腫瘍」[RP-A1-16]

・三角 宗近、古川 恭治。「日本人のがんリスクに及ぼされる放射線影響の年齢による傾向に対する多次元平滑化」.[RP1-75]

・Paulbeck CJ、佐藤 達彦、船本 幸代、Lee C、Griffins K、カリング HM ら「妊婦ファントムの J45 シリーズを用いた胎児及び母親の原爆放射線量推定: 第 1 部 DS02 被爆状況を用いた解析」[RP18-59]

これらの論文の一部について以下にさらに詳しく述べる。

### **放射線量推定**

統計部は、改良した新しい計算ファントムを用いて算出した新しい応用関数テーブルを DS02 により計算した既存の遮蔽放射線場を用いて臓器線量推定を改良する方法の開発を任務とする日米ワーキンググループの研究を調整し、協力した。この研究は、全ての中性子とガンマ線が同じ方向(例えば前後から)または全ての方向から無作為(等方性)に到達するという理想化した照射幾何学を用いて、「J45」と命名された新しいファントムセットを DS86/02 ファントムと比較する一連の論文をもたらした。最初の論文(Griffin、Paulbeck、Bolch 2019 年)では、年齢を細かく設定した最新の J45 ファントムシリーズを用いた場合の線量推定の差について評価した。2 番目の論文(Paulbeck、Griffin、Lee 2019 年)は、成人妊婦に対する原爆からの光子と中性子の入射場を調べることにより、この研究を展開した。現在審査中の 3 番目の論文(佐藤、船本、Paulbeck 2019 年)では、J45 シリーズだけでなく最新の放射線物理学的方法論を線量推定方式に導入する場合に考えられる影響について調査した。現在作成中の 4 番目の論文(Paulbeck、佐藤、船本、作成中)では、両市お

よび 5 つの局所的遮蔽被曝状況について粒子の種類、エネルギー、および方向に関して DS02 固有の粒子フルエンスを用いて J45PF ファントムシリーズにより被曝線量を再構築することにより、最初の研究 (Paulbeck、Griffin、Lee 2019 年) をさらに展開させている。Cullings 博士が、DS02 線量推定方式で使用する人体の新しい計算モデル (ファントム) セットを用いるための計画を提案する白書を作成中であり、現在使用されているモデル、開発された新しいファントムセットの利点、新しいファントムの実装方法、現在のファントムセットを新しいセットに置き換えるために予想される費用と理由、および提案する実装スケジュールについて検討している。

Cordova 研究員と Cullings 博士は、中性子線量とガンマ線線量を別々にした寿命調査固形がん発生率データを用いて、深度の異なる臓器における中性子の生物学的効果比 (RBE) に関する情報を評価した研究を完了した (Cordova、Cullings 2019 年)。本研究により、結腸を全ての固形がんに関する臓器の代表として使用するには深度が大きすぎる可能性があり、放影研研究で現在使用されている中性子 RBE を 10 とする加重線量は中性子の影響を過小評価する可能性があることが示唆されている。

Cordova 研究員と Cullings 博士は分子生物学部の平井研究員らと協力し、長崎の原爆被爆者の試料を対象に、歯エナメル質の電子スピン共鳴 (ESR) と FISH 法を用いて評価した染色体異常 (CA) 頻度から得られた放射線被曝に関する 2 つの生物学的推定値を DS02R1 線量と比較する解析を行った (平井、Cordova、児玉 2019 年)。同博士らは、DS02R1 推定線量とこれらの生物学的線量計により推定した線量との間に系統的な差異の証拠を認めなかった。

Cordova 研究員は分子生物学部の児玉顧問と共同で、DS02R1 推定放射線量と FISH 法を用いて測定した安定型 CA 頻度との関連性について、総合的に、および性別、都市、被爆時年齢、遮蔽の種類の間数として評価するための解析を完了した。これは CA 頻度を古いギムザ染色法によって評価した以前の研究 (児玉ら、Radiat Res.2001; 156(4):337-46) を更新したものである。

### 線量推定誤差／測定誤差

測定誤差、特に線量推定値における無作為誤差は、これまでも、そして今後も統計部が焦点を当てる重要な課題である。

French 博士と三角副部長は、2020 年 3 月に広島で開催される測定誤差／線量推定誤差に関するシンポジウムを組織した。この 2 日間のシンポジウムでは、Paul Albert 博士 (米国国立がん研究所)、Veronica Deffner 博士 (ミュンヘン大学)、五所正彦博士 (筑波大学)、Mark Little 博士 (米国国立がん研究所)、Victor Kipnis 博士 (米国国立がん研究所)、Dale Preston 博士 (ヒロソフト社)、Pamela Shaw 博士 (ペンシルベニア大学)、田中紀子博士 (東京都健康長寿医療センター研究所)、Carmen Tekwe 博士 (インディアナ大学)、Daniel Stram 博士 (南カリフォルニア大学) など、測定誤差の国際的な専門家を集め、彼らの最新の研究を発表するとともに、放影研データの解析で生じる放射線量推定や他の測定の誤差に関する問題との関連性を議論し、これらの分野における共同研究の可能性を探る。

Cordova 研究員は、Cologne 主任研究員と三角副部長とともに、Carmen Tekwe 博士と Randy Carter 博士の協力支援を得て、測定誤差を補正する方法として MIMIC ME モデルの利用を評価す

る新たな研究プロジェクトについて初期作業を開始し、これまでの共同作業を発展させた(Stat Model.2016; 16 (2): 140-59; Stat Med 2014; 33(10):4469-81)。

三角副部長は、低線量放射線推定に焦点を当て線量推定誤差が放射線線量反応の形状に及ぼす影響の検討を目的とする文部科学省の科学研究費助成金による研究を継続している。

French 博士と Cologne 主任研究員は、原発性肝がんの誤分類に関する論文を投稿した(現在 2 度目の査読中)(French、 定金、 Cologne 2019 年)。同博士らは、原発性肝がんの放射線リスク推定値は死亡診断書の不正確さの影響を受けており、誤分類を補正すると平均で 13~30%減少すると結論付けた。

三角副部長と Cullings 博士は、特に線量推定誤差が線量反応の形状に及ぼす影響に注目し、線量推定誤差を考慮するベイズ法を用いた死亡リスク予測に関する投稿論文(Little、 Pawel、 三角 2019 年)について協力した。

### **線量反応モデルの構築**

放影研の長期追跡研究における死亡および疾患罹患の解析は、主にこれらのエンドポイントに関するポアソン回帰による過剰相対リスク(ERR)および過剰絶対リスク(EAR)モデル構築に依存している。この分野の統計部研究は、これらのモデルの使用から予想される結果の一部に関する理解や解析の代替方法の検討に焦点を当てている。

Cologne 主任研究員、French 博士および Cullings 博士は疫学部らと共同で、バックグラウンド罹患率の不均一性に関する論文(Cologne、 Kim、 杉山 2019 年)を発表し、この不均一性が固形がん発生に関する放射線リスクの線量反応の形状に関する推論にバイアスをもたらす可能性があること、また、寿命調査における固形がんの放射線リスクの評価において、全ての固形がんを単一アウトカムとする解析よりも、部位間のバックグラウンド率の不均一性を考慮するがんグループを適切に選択した同時解析の方が望ましいと結論づけた。

Cologne 主任研究員と古川博士は、Grant 主席研究員と共同で、除外した共変量が ERR モデルによるリスク推定値のバイアスと精度に及ぼす影響を検討した論文を発表した(Cologne、 古川、 Grant 2019 年)。この論文では、他の状況におけるバイアスの存在に関する以前の研究を適用できるが、ERR モデルではさらにバイアスが存在するかもしれないと結論づけている。

French 博士は、ワシントン大学と放影研のパートナーシップの一環としてワシントン大学の研究者と協力して、被曝線量と被曝時年齢の関数としての残留寿命の加速についてモデル独立関数サマリを構築することに焦点を当てた方法論的研究を目的にワシントン大学の研究者に個人レベルのデータを提供するためのデータ共有に関する研究計画書 RP-S1-19 の承認を受けた。これらのデータは 2019 年 4 月 18 日に送付され、2020 年度に最初の論文の発表を目標としている。

最近統計部に加わった山村研究員は、「説明変数を最適にカテゴリー分割したポアソン回帰 モデルのスパース推定法の開発」と題した研究について、文部科学省科学研究費助成金申請書を提出した。この研究では、スパース推定における統計手法を寿命調査および成人健康調査コホートか

ら得られた放影研の放射線リスクデータの解析の主要な手法であるポアソン回帰分析に拡張する予定である。

三角副部長は、がんの年齢傾向および放射線リスクの観点からの多次元平滑化に関し、古川博士と共同研究を継続している。

### **縦断的解析**

放影研成人健康調査(AHS)および F1 臨床調査(FOCS)は、初期段階の特徴(被爆時の被爆者と放射線被曝に関するデータなど)とエンドポイントの発生(死亡、疾患発生)に関するデータが、臨床的特徴を含む被爆者の特徴に関し 2 年ごとまたは 4 年ごとに収集した連続データによって補完されているという点で、稀有な資源である。この豊かな資源を最大限に活用するためには、効率的な縦断的解析手法の理解と適用が重要である。

Cologne 主任研究員、French 博士、三角副部長、および Cullings 博士は臨床研究部の高橋研究員らと共同で、極端な体重変動が非線形の体重変動を補正後の死亡と関連するかどうかについて評価した縦断的解析について発表し、体重変動と心疾患死亡との間に関連性が存在すると結論づけた(Cologne、高橋、French 2019 年)。

French 博士は分子生物学部の吉田健吾研究員らと、縦断的および生存に関するアウトカムの同時モデリングの適用に関する共同研究を行い、末梢血単球の分化経路は性別、年齢、放射線量によって異なり、単球の割合と数の増加は全死因による死亡の高リスクと関連すると結論づけた(吉田健吾、French、吉田稚明 2019 年)。

三角副部長は現在吉田健吾研究員らと共同で、赤血球分布幅の分化経路と全死因死亡との関連に関する補完的な解析を行い、論文を作成中である(吉田、三角、楠、作成中)。

French 博士はハーバード大学の Ina Jazic 博士と共同で、放影研で実施された研究に直接的に関連する研究である、再発事象および終了事象が存在する場合のコホート内症例対照研究のデザインのための全般的枠組みを開発する方法論的研究を実施した(Jazic、Haneuse、French 2019 年)。

### **因果推論・媒介分析**

統計部は、放影研が実施している放射線疫学研究に因果推論の手法を取り入れる取り組みを継続している。

Cologne 主任研究員、Cordova 研究員、および三角副部長は、臨床研究部の中溝研究員と共同で、相関する臨床マーカーで測定した潜在性アテローム性動脈硬化の病態に対する放射線の影響を評価するために MIMIC モデルを利用した解析について報告する論文原稿を作成中である(中溝、高橋、Cologne、作成中)。

Cologne 主任研究員と Cordova 研究員は、臨床研究部の中溝研究員および分子生物学部研究員と共同で、前述の潜在性アテローム性動脈硬化の病態に観察された放射線影響を増大させる

潜在的機序として、中間因子(炎症、T 細胞老化、クローン性造血)を検討するプログラムプロジェクトの研究提案に含まれるプロジェクトを策定している。

French 博士は、ペンシルベニア大学の Karmakar、Small 両博士と共同で、測定されていない交絡の多重比較による感度分析を行う方法として、エビデンス因子の使用を検討した(Karmakar、French、Small 2019 年)。同博士らは、エビデンス因子を組み合わせた場合の Bahadur 効率、いずれかのエビデンス因子単独の場合よりも大きいことを示した。放射線被曝とがんリスクに関するデータを用い、この方法を説明した。

### 生物学に基づくモデル

統計部は、放射線の健康影響に関する臨床および疫学研究を補完するため、放射線関連発がんの機序を解明するための生物学に基づくモデルの使用について引き続き検討している。

古川博士は、肺腺がんの分子機構モデルを構築し、原爆被爆者の罹患データに応用するためヘルムホルツ研究センター(ミュンヘン)の Castelletti 博士らと共同研究を行った(Castelletti、Kaiser、Shimonetto 2019 年)。

三角副部長と古川博士はさらに、現在査読中の論文(Kaiser、三角、古川 2019 年)において、この研究を甲状腺がんの場合に拡大するために上記の研究者と共同研究を行った。

三角副部長は、吉田健吾研究員が作成中のクローン造血に関するプログラムプロジェクトの研究提案の一つのプロジェクトにおいて研究代表者を務めており、同副部長はクローン造血に対する放射線影響を調べるために数学的モデルおよび計算モデルの使用を提案している。

### 空間統計

これまであまり調査していない放影研の長期追跡調査コホートの特徴は、現在のモデルでは考慮されていないと思われる人口統計学的または地形学的な影響における空間的差異によって誘発される罹患、死亡、放射線リスクの不均一性に関連する。これは、統計部が開拓中の研究分野である。

French 博士は、放射線リスク推定値に対する人口密度の影響に関する同博士の以前の共同研究(French、船本、杉山 2018 年)を精緻化し、これを他の空間的に関連した対象者の特性に拡大する研究において、居住地を用いてより高解像度で正確な人口統計学的データを取り入れる能力を強化するため、引き続き疫学部と協力した。

山村研究員は、放影研研究に適用可能な空間的統計手法の開発のため文部科学省科学研究費助成金申請(「広島・長崎の放射線被曝に関する Fused-lasso に基づく時空間リスク推定モデルの開発」)を提出した。解像度の高い地理データを古典的なポアソン回帰モデルに組み込む効率的な方法を開発する。

### その他の方法論および適用に関する研究

統計部に最近加わった加藤研究員は、高次元遺伝子-放射線相互作用解析のための R パッケージ(GxEScanR、iSKAT)、さらに PLINK ソフトウェアと R の glmnet パッケージを用いて、免疫遺伝子コホート(1981 年から 2002 年の間に血液試料を収集した成人健康調査のサブコホート)の結腸がん、乳がん、SNP の間の関連性の解析を行っている。

### **長期追跡調査**

寿命調査、成人健康調査、胎内被爆者コホートおよび F1 コホートの追跡調査は、人体に及ぼされる放射線被曝の健康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、当該コホートの死亡および罹病について調査している。これらの共同研究において統計部員は、発表済み、印刷中、投稿済みまたは作成中の論文に貢献した。寿命調査、特に中枢神経系腫瘍(Brenner、杉山、Preston 2019 年)、喫煙および肺がん(Hu、French、坂田、作成中)、前立腺がん(馬淵、Preston、Brenner 2019 年)、肝臓、胆管および前立腺がん(定金、French、Brenner 2019 年)、医用放射線被曝(定金、Landes、坂田 2019 年)、上部消化管がん(坂田、Preston、Brenner 2019 年)、大腸がん(杉山、三角、Brenner 2020 年)の解析において疫学部と協力した。成人健康調査、特に放射線と緑内障(木内、柳、板倉 2019 年)、胃がんに対する影響修飾因子としての慢性萎縮性胃炎(上田、大石、Cullings 2019 年)、高齢者の神経認知機能障害(山田、Landes、飛田 2019 年)の解析に関する臨床研究部との共同研究に貢献した。我々は、特に子どもにおいて誘発された突然変異に関する in vivo 研究(佐藤、浅川、西村 2019 年)、放射線が脳卒中に及ぼす影響(高橋、三角、村上、作成中)、および血圧と体重に関する研究(高橋、三角、丹羽 2019 年)において分子生物学部との共同研究に貢献した。