疫 学 部

部の概要

放影研は、原爆被爆者とその子どもにおける放射線の健康への後影響を特徴付け定量化し、被爆者とその子どもの健康と福祉の維持、および全人類の健康増進に貢献することを目的とする。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調査、および胎内被爆者（胎児の時に被爆した方々）と被爆者の子ども（F_1［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調査が必要不可欠である。2016年末時点で、LSSの対象となられた方の約26%が生存しており、その内、被爆時年齢が10歳未満であった人の74%が生存している。さらに、胎内被爆者集団の76%、F_1集団の88%が生存している。従って、これら集団の追跡調査を更に 20 年以上継続する必要があることは明らかである。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、および多く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。これらの結果に対する放射線リスクの解析は、統計部と共同で行われており、放射線リスクの線量反応形状、放射線リスクの交絡または修飾に関する他のリスク因子の疫学的評価、および幼児期または胎内で被ばくした人など放射線感受性が高いサブグループに対するリスクの大きさをより正確に推定することなどが含まれる。

また、放射線影響の生物学的機序と疫学的証拠との整合性を調べることも重要である。がん症例の組織学的試料は、これらの試料を保持する地元の病理学者および米国国立がん研究所と協力して病理・疫学的研究で利用されている。放射線発がんにおける遺伝的感受性、遺伝子 - 環境相互作用および体細胞突然変異を調べるための保存生体試料を用いた分子疫学的解析は、国内外の研究機関を視野に入れ、臨床研究部および分子生物科学部と共同で準備を進めている。

F_1研究に関して、遺伝リサーチクラスターで統合プログラムを構築しているところである。このプログラムでは、疫学部が、F_1調査の対象となられた方の細胞で観察されたゲノム変化の頻度に関する結果と、F_1コホートにおける親の放射線被ばくに起因するがんおよび非がん疾患で観察された表現型リスクに関する結果との整合性を評価する役割を担う。

これらのコホートから得られたデータおよび成果の情報は、国内外の研究グループによる放射線リスクおよびその他のリスク因子の統合解析に用いられている。広島・長崎の住民を対象としたがん登録に関する活動は、国際がん研究機関［IARC］/国際がん登録協議会［IACR］などの国内外の機関に貢献している。

国際的な放射線リスク評価機関は、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要な根拠としている。その理由は、このデータが他に類を見ないものであり、広範囲に渡る十分に特徴付けられた線量が分かっていて被爆時のあらゆる年齢を網羅する大規模コホートに関するものであり、長期に渡る質の高い疾患追跡調査に基づくからである。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大いに用いられている。

2020 年度業績

積極的な解析を行っている基盤プロジェクト（LSS、胎内被爆者、F_1コホートの追跡調査）を最優先課題としている。次に優先度が高いのは、維持管理の段階にあるプロジェクトや病理組織学的診断の一次情報を用いた部位別がん研究など、オリジナル情報を用いた放射線リスク解析である。その他のものは、ほとんどがデータ共有プロジェクトであり、優先順位はそれほど高くない。疫学部の各研究員は、これら全ての種類のプロジェクトについてバランスよく取り組んでいる。

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最優先事項である。米国国立がん研究所（NCI）および統計部と共同で、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包括的な解析が完了した。2018年と2019年に全固形がん、肺がん、乳がん、子宮がん、胃・結腸・直腸を含む上部消化器系がんおよび肝がんに関する論文が発表され、さらに、大腸がん（杉山ら、Int J Cancer 2020;146:635-645）、中枢神経系腫瘍（Brennerら、Eur J Epidemiol 2020;35:591-600）、前立腺がん（馬淵ら、Radiat Res 2021;195:66-76）、卵巣がん（歌田ら、Radiat Res 2021;195:60-65）、および腎臓・尿路がん（Grantら、Radiat Res 2021、オンライン先行発表）に関する論文が発表された。がん罹患と死亡の比較に関する論文（Brennerら）および部位別解析の要約論文（Brennerら）を作成中である。最近の一連の論文で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、低線量でのリスク、および若年被爆者のリスクに焦点が置かれている。リスク推定の信頼性については、統計部のFrench研究員が、肝がん情報の誤分類の影響を調査した論文を発表した。

  生活習慣因子を調整した部位別がん罹患のリスク推定値が更新され、いくつかの差異がみられたものの、以前に報告されたものとほぼ同じであった。放射線感受性期間、すなわち放射線リスクが高い被爆時年齢と、組織幹細胞の高活動性が関連しているように思われ、例として乳がんおよび子宮体がんの放射線リスクと、二次性徴の発現との関連があった。多くの研究結果において線量反応関係に非線形性が観察されたことについて、放射線学界は高い関心を寄せているが、その理由はまだ調査中である。若年で被ばくした、調査の対象となられた方の大多数はまだ生存しており、リスク推定値はこの段階では不明確であるため、さらなる追跡調査により放射線リスクの特徴に関するより多くの情報が得られるだろう。

- LSS死亡報告の更新：被爆者の原爆放射線による死亡リスク解析は、原爆放射線被ばくによる健康への後影響の評価において最も重要である。疫学において健康上のアウトカム評価のために、生存状況やがん・がん以外の疾患の死因を調査することが最も肝心だからである。また、生存状況や死因などの情報は、日本全国に住むLSSの対象となられた方から収集しているが、一方で、がん罹患率に関する情報は、広島県と長崎県に住む対象となられた方から収集している。国際的なリスク評価機関は、死亡リスクの結果を放射線リスク推定の主たる基盤としている。LSS報告書の第1報が1962年に発表されて以来、研究結果は定期的に発表され、最新のLSS第14報は1950～2003年の追跡データについて2012年に発表された。統計部と共同で、2016年までのデータ、更新された線量推定値、生活習慣と居住因子に関する新たに得られた情報を利用してLSS死亡第15報の準備を始めている（坂田、小笹）。

- 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NCI

と共同研究を行っている。これらの研究では、地元の病院から借りたLSSの対象となられた方から外科的に採取された試料を用いて、病理学者の研究班により詳細な組織学的診断が行われる。これらの研究をサポートする研究契約は2019年7月に終了したが、以下の研究は継続中である。

- 乳がん：女性の乳がん約1,600例の組織学的診断を評価した。そのうち、約1,400例について、エストロゲン、プロゲステロンおよびHER2の受容体発現によって「内因性サブタイプ」を決定することができた。放射線リスク解析を実施中である（Brenner、米原ら）。
- 子宮体がん：女性の子宮体がん約350例の組織学的診断を評価した。放射線リスク解析を実施中である（歌田、西坂ら）。
- 悪性リンパ腫：免疫組織化学染色を使用した組織学的検討により、詳細な分類の基準を使用して、約500例のリンパ腫症例を特定した。論文はBloodによる査読中である（坂田、藤原ら）。
- 軟部組織および骨腫瘍：様々な部位に由来する異なる組織型の腫瘍が組織学的に検討されたが、症例数は約120と比較的少なかった。放射線リスク解析を実施中である（Cahoon、米原ら）。

● 2019年から2021年までの米国NCIとの研究契約に関する研究

- LSSの血液学的調査：2019年から2021年の新しい研究契約に基づいて米国NCIと共同で、2013年に発表された包括的論文の更新を準備中である（坂田、馬淵ら）。
- 前立腺がんとPSA検査：前立腺特異抗原（PSA）検査の結果発見された前立腺がんの特性解析、および放射線量とPSA値の関連性の評価を新しい研究契約に基づいて米国NCIと共同で進めている（歌田、馬淵、杉山ら）。
- 皮膚がんと二次原発がん：日光ばく露やその他のリスク因子を考慮した皮膚がん罹患リスクおよび二次原発がんリスクの解析が、新しい研究契約に基づいて米国NCIと共同で準備中である（杉山、Cahoon、馬淵ら）。

● 機序モデル解析：病理・分子機序と疫学的知見を橋渡しする方法の一つに「機序モデル解析」がある。放影研の統計部とヘルムホルツセンター・ミュンヘンは、LSSの結腸がんデータを用いて解析を行っており、疫学部ががん罹患情報と疫学的知見を提供している（杉山）。

● <u>がんリサーチクラスター内の共同作業</u>

- Brenner研究員がクラスターのチェアを務めている。
- 放射線発がんにおける遺伝的感受性、遺伝子-環境相互作用および体細胞突然変異を調べるために、保存生体試料を用いた分子疫学的解析を、国内外の研究機関との共同研究を視野に入れ、臨床研究部および分子生物科学部と共同で準備中である。これには、成人健康調査　（AHS）の参加者から入手可能な試料や放影研および地元の病院に保存されている病理標本が含まれる。しかし、参加者および利害関係者との倫理的問題を解決することは極めて重要である（Brenner、杉山、小笹）。
- 臨床研究部の吉田研究員が主導する慢性骨髄性白血病研究に病理標本の入手可能性およびがんに関する情報を提供する（杉山、Brenner）。
- 対象となられた方の生存状況、死因、がん罹患、リスク因子などの情報を全ての部に提供する。

LSS における放射線とがん以外の疾患

- 現在準備中の新しいLSS第15報には、がん以外の疾患の放射線リスク解析が含まれている（坂田、小笹ら）。
- 非がんリサーチクラスター内の共同作業
  - 臨床研究部の立川研究員が主導する放射線と代謝疾患：喫煙などの生活習慣因子の情報提供（坂田）。
  - 臨床研究部の中溝研究員が主導する放射線と血管疾患に関する研究の計画：潜在的なバイアスや交絡の評価・調整に関する意見提供（小笹）。

胎内被爆者コホート

- 胎内被爆者コホート調査：胎内被ばく後の中年－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、胎内被爆者集団は小規模ながら重要かつ他に例のないコホートであり、最も優先順位の高い調査である。死亡リスクに関する論文がEuropean Journal of Epidemiologyに受理された（杉山ら）。女性で固形がんによる死亡率に関連する放射線リスクの増加が見られたが、男性では見られなかった。小頭症、出生時低体重、および父親の不在は、がん以外の疾患および外因による死亡に関して、原爆放射線被ばくの媒介因子であることが示唆された。これらの要因の媒介影響を考慮することは重要である。このプロジェクトは、維持管理の段階にあっては中程度の優先順位となる。
- 染色体異常：胎内被爆者における放射線量と染色体異常の有病率との関連性に関する研究が、統計部のCologne研究員により放影研の内部審査に提出された。結果は前報とほぼ同様であった。疫学部のメンバーは、生活習慣因子情報および疫学的知見を提供した（坂田、杉山）。

F_1コホート（遺伝的影響）

- F_1コホート調査：F_1コホートの長期調査は、放射線被ばくの生殖細胞への影響を調べるための枠組みを提供し、その種の最大規模の調査へ重要なデータを提供している。死亡リスク評価に関する重要な論文を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。当該コホートの個人線量をDS02R1線量に更新しているところである。住所地情報は、全国がん登録システムによるがん罹患率の確認に不可欠であるため、被爆二世健康影響調査（FOCS）の参加者に関する情報を活用するために収集している。
- 遺伝リサーチクラスター内の共同作業：
  - 「トリオ」の対象となられた方の情報の同定と利用可用性を含めて、F_1に関する包括的な調査のために包含型プログラム・プロジェクトを策定。このプログラムでは、疫学部が、F_1調査の対象となられた方の生殖細胞で観察されたゲノム変化の頻度に関する結果と、F_1コホートにおける親の放射線被ばくに起因するがんおよび非がん疾患で観察された表現型リスクに関する結果との整合性を評価する役割を担う。小笹部長がこの包含型プログラム・プロジェクトを主導する。

データ収集・処理

- 死亡調査：これは、疫学部の主要業務である。全コホート（LSS、F_1、胎内被爆者集団）の死亡を3年周期で継続して追跡調査している。2016年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。研究資源センターに備えて、過去に主要コホートおよびその他の対象となられた方に対して行った質問票などの初期の資料をスキャンしてデジタル化し保存している（坂田）。
- 広島および長崎の腫瘍・組織登録：がんの放射線リスク解析には、がんの罹患や組織診断

の正確な情報が不可欠である。疫学部は、全国がん登録、広島・長崎の地域がん登録および組織登録のシステムを、年報の発表も含めて、長年担当してきた。また、疫学部は、それらの登録から全てのコホートメンバーに関する情報を収集している。LSSのがん罹患情報は、広島では2017年まで、長崎では2015年まで、全国・地域がん登録および組織登録より、2021年3月までに収集される（杉山）。人口集団に基づく情報は、放射線リスク解析の基底をなす特定の目的のために解析されている（杉山）。

- 病理学的調査：放影研のバイオサンプル研究センターの今後の保存および活用に備えた試料の目録により放影研のホルマリン固定パラフィン包埋組織試料を検索可能とするための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（小笹）。
- 個人放射線量：LSSコホートおよび胎内被爆者コホートについては、個人線量がすでに更新されている。現在、F_1コホートメンバーの親の個人線量をDS02R1線量に更新するために必要な情報が、統計部と協力して原簿管理課でコンピュータ化されているところである（坂田）。
- 研究資源センター (RRC)、バイオサンプル研究センター(BRC)、データ管理/文書化委員会(DMDC)：原簿管理課、腫瘍組織登録室および病理学研究室にある文書および生体試料は上記のセンターとの関連で索引化、デジタル化され、それらの資試料の利用の原則が上記委員会で検討されている（小笹、坂田、杉山）。
- セキュリティ管理：研究対象となられた方の個人情報を保護するために、疫学部のすべての課で個人情報管理に伴うすべての作業について手順書が作成され審査された。組織的、人的、物理的、および技術的な安全対策が実施されている。個人情報にアクセスできるすべての職員を対象に研修を実施中である（小笹、坂田、杉山）。

外部との共同研究

- 放射線分野における海外との共同研究：

  米国国立がん研究所：これには、最新のがん罹患解析、部位別がん調査および研究契約に基づくプロジェクト、研究者の研修、脳腫瘍（坂田）および造血器悪性腫瘍（小笹）の放射線リスク統合解析などのその他のデータ共有プロジェクトが含まれる。

  米国ワシントン大学とのパートナーシップ：疫学部と統計部は、ワシントン大学と「放射線パートナーシッププログラム」を立ち上げ、疫学や生物統計学を専攻する大学院生を指導し、共同研究を行っている。その目的は、放射線疫学の研修と生物統計学の共同研究プロジェクトである。このプログラムは2017年に開始された。それ以来、6名の学生がプログラムに参加し、そのうち3名が公衆衛生学修士（MPH）を取得して卒業している。2020年のプロジェクトは以下の通りである。

  - 肺がん放射線リスクへの受動喫煙の影響（坂田）。論文が国際的な学術誌の査読を受けている。
  - 消化管がん生存率（杉山）。ワシントン大学の学生による論文が出版された（Bockwoldtら、Cancer Epidemiol Biomarker Prev 2020、オンライン先行発表）。
  - 原爆被爆者における残存時間加速の推定（坂田）
  - 固形がん罹患に対する煙草と飲酒の媒介効果（歌田）
  - 放射線に関連した肺がんにおける女性特有の因子（歌田）

  ヘルムホルツセンター・ミュンヘン：統計部との共同による放射線関連結腸がんの機序的モデル（杉山）

- その他の海外との共同研究：

  英国がん研究所：閉経前乳がんの統合解析（Brenner）

  アジア人コホート研究コンソーシアム（東京大学および他の国際機関）：アジア人集団における各種がんのリスク因子に関する統合解析（坂田）

  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（Grant）

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

  国際がん研究機関（IARC）・国際がん登録協議会（IACR）：がん登録。「小児がんの国際罹患－3」への人口集団に基づくデータの提供（杉山）

  がん登録開発のためのグローバルイニシアチブ：地域がん登録のための品質管理についての教育への取り組み（杉山）

- 日本国内の共同研究：

  広島と長崎の大学・病院：上記の基本的な共同研究活動（）に加えて、放射線治療（坂田）や二次原発がん（歌田）の影響を調べている。

  国立がんセンター：がんリスク因子のメタ・アナリシス（歌田）。全国がん登録システムのがん登録とコホート研究との間のデータ連携の質を改善するための共同研究（杉山）。

  日本がん登録協議会：地域がん登録のデータ品質に関する講演の実施（杉山）

  静岡大学・福岡女子大学：体重変動とがんおよび心血管疾患による死亡（小笹）

- 国内・海外での放射線関連分野での貢献：

  国際放射線防護委員会（ICRP）：第1専門委員会（放射線の影響）の委員（小笹）

  原子放射線の影響に関する国連科学委員会（UNSCEAR）：がん疫学に関するレポートの主執筆者（Brenner）、および日本代表団、福島フォローアッププロジェクト、影響と機序に関する作業部会のメンバー（小笹）。

  福島県民健康調査：検討委員会の委員（小笹）

放射線疫学の支援と教育

- 放射線学の領域における支援・教育活動が求められている。

  国際セミナー：講義および実習を含む年次セミナーを、海外からの若手研究者を対象に統計部・臨床研究部と共同で実施した（2020年は新型コロナウイルスにより一時中止）。

  高麗大学：研究者間の交流と大学院生を対象とした講義の実施など（上記と同じ）。

  国内のセミナー：生物学者と疫学者の交流を目的とした年次セミナー。

  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」をはじめ大学・大学院生のプログラムに教員を派遣。

  久留米大学：統計手法に関する人的交流および大学院プログラムへの教員の派遣。

  放射線学および疫学に関する国際・国内学会：ABCC・放影研の疫学研究を概観する招待講演および論文（2020年は新型コロナウイルスにより制限）。

第3回Beebe ウェビナー：放影研の原爆研究75周年を記念して

疫学部の活動

- 定例会議が木曜日に開かれ、部のメンバーが自身の成果、進行中のプロジェクト、および疫学部・統計部の研究員や（テーマによっては）他の放影研の研究員が参加する必要がある研究計画について報告・打ち合わせを行っている。
- 国際セミナーやその他研修会への参加

  2020年は新型コロナウイルスの影響で対面式のプログラムが制限されたが、代わりに多くのオンラインプログラムが利用可能であった。