

## 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、放射線被曝に関連した死亡や固形がんおよび血液がん発生の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対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。現在そして今後、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、そして生物情報学／オミックス解析である。

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。

統計部の使命は、大きく分けて以下の4つの具体的な目標で示すことができる。

- **目標 1：放影研の使命に関連した質の高い調査プロジェクトの構想、デザイン、解析および報告において放影研研究員と協力すること。**
- **目標 2：放影研の使命に不可欠な新しい統計手法の開発、または既存の統計手法の拡張と応用に関する調査を行うこと。**
- **目標 3：放影研の線量推定システムの完全性を維持・確保すること。**
- **目標 4：認知度を高め、外部共同研究の機会を増やし、研究機関としての放影研の組織に貢献するために、教育、アウトリーチ、運営活動に参加すること。**

これら4つの分野それぞれの最近の活動と今後の計画を以下に示す。

### 2020年度業績

**目標 1：放影研の使命に関連した質の高い調査プロジェクトの構想、デザイン、解析および報告において放影研研究員と協力すること。**

2020年度、統計部員は<sup>1</sup>、放影研の研究員との共同研究において重要な役割を果たした。その活動は、発表論文や作成中の論文、進行中の解析、および新しい研究計画書策定の取り組みに反映される。

#### 出版済みまたは印刷中の論文

統計部員は、出版済みまたは印刷中の20本の査読付き論文の著者であり、そのうち14本は主に疫学部、臨床研究部、または分子生物学部との共同で発表した (Bockwolfdt、杉山、Tsai 2020； Brenner、杉山、Preston 2020； Grant、山村、Brenner 2020； 馬淵、Preston、Brenner 2020； 佐藤、浅川、西村 2020； 杉山、三角、Brenner 2020； 杉山、三角、坂田 2020； 高橋、三角、村上 2020； 高橋、三角、丹羽 2020； 植田、大石、Cullings 2020； 歌田、Brenner、Preston 2020； 山田、古川、立川 2020； 山田、加藤、喜多村 2020； 吉田、三角、楠 2020)。

これら全ての論文において、統計部員は、調査の焦点、デザイン、解析計画、論文での結果の示し方について積極的に議論に参加し、意見を提供した。統計部員が貢献したもののうち、一部を以下に紹介する。

---

<sup>1</sup> 統計部にかつて所属していたHarry Cullings博士、Benjamin French博士、古川 恭治博士およびYoung-Min Kim博士は、統計部員であった時に開始した研究を引き続き実施しているため、引用した。

原爆被爆者の消化管がん生存率 (Bockwoldt, 杉山, Tsai 2020)

この出版物は、放影研とワシントン大学のパートナーシップから生まれた。French博士は、本調査を実施した疫学・公衆衛生学修士 (MPH) の学生に対し放影研統計部の指導者を務めた。

LSSにおける大腸がん罹患率 (杉山, 三角, Brenner 2020)

三角研究員が中心となり、表や記述統計を含む本プロジェクトの統計解析を行った。LSSコホートの追跡期間を更新し、喫煙など生活習慣因子を考慮して解析した。結腸内視鏡検査によるスクリーニングの影響が示唆され、そのための代替として暦年が従来の時間的パターンに加えられ、またその代用としても用いられた。また、結腸がん症例を腫瘍部位別に別々に、または合わせて解析し、がんの部位間の放射線リスクを比較した。放射線リスクの増加は結腸がんでは見られたが、直腸がんでは見られなかった。解析の結果、推定放射線ERRは上部結腸から直腸にかけて部位ごとに徐々に減少したが、部位間の差は統計的に有意ではなかった。

胎内被爆児の死亡率調査 (杉山, 三角, 坂田 2020)

三角研究員は、このプロジェクトの統計解析を主導し、使用方法や結果の発表について統計的アドバイスを提供した。本プロジェクトは、放影研の胎内被爆者集団におけるがんおよび非がん疾患の死亡リスクを包括的に調査した。放射線リスクは、前回のがん死亡率報告書と同様に推定された。しかし、胎内被ばくによるがん以外の死亡リスクに関連して、出生時の体重や小頭囲など、他で報告されている因子がいくつかあり、それらの因子はほとんどが被ばく後の変数であった。そこで、これらの変数を調整せずに非がん死亡リスクを報告し、それらの変数を調整した後の情報を結果の解釈に関する説明と共に加えた。

ラットモデルにおける放射線と脳卒中の発症 (高橋, 三角, 村上 2020)

三角研究員は、実験に関する統計的助言を提供し、様々な放射線量 (対コントロール) を用いた複数の実験の脳卒中発症までの時間のデータを解析した。解析は実験ごとに別々に実施したほか、全ての実験を合わせても実施した一すなわち、複数の実験結果をフレイルモデルで組み合わせ、実験間の不均一性を考慮して低線量被ばく時の相対リスクを推定した。

ラットモデルにおける放射線と高血圧 (高橋, 三角, 丹羽 2020)

三角研究員は、実験に関する統計的助言を提供し、ラットの体重と血圧の縦断的追跡結果、死亡時のラットの臓器重量、および死亡時の肝臓の病理学的測定値に関するデータを解析した。

原爆被爆者における卵巣がんの放射線リスク (歌田, Brenner, Preston 2020)

Cologne研究員は、負のERR推定値に起因する収束の問題を回避する方法など、Epicureソフトウェアを用いたリスクモデルの当てはめについて助言を提供したり、共同解析における複数の腫瘍部位を扱う方法について助言し、卵巣がんの解析において歌田研究員を支援した。同研究員は、歌田研究員の解析スクリプトをチェックし、一部の解析を再実行して結果を独自に確認した。またCologne研究員は、腫瘍部位間の放射線ERRの差を評価するために並べ替え検定を提案し、当該検定を実施した加藤研究員と協力した。

原爆被爆者の老年期の認知機能 (山田、加藤、喜多村 2020)

加藤研究員は、性別、都市、年齢、教育および妊娠年齢を調整し、放射線量に関し対数変換したCASIスコアの線形回帰解析を行った。

原爆被爆者の子どもに関する妊娠終結異常 (山田、古川、立川 2020)

古川博士は、原爆被爆者の子どもの先天性奇形および周産期死亡の発生に対する母親と父親の線量影響について解析を計画し実施した。船本課長が、解析で使用されたデータセットを検証し、その結果を過去の研究と比較した。Sposto部長が、統計解析を反復し、報告された結果を検証すると共に、最終版の一つ前のバージョンの論文に対し実質的なコメントを提供した。

AHSにおける放射線と赤血球分布幅 (吉田、三角、楠 2020)

本調査は、AHS参加者の赤血球分布幅 (RDW) の縦断的軌跡と放射線被ばくとの関係を調べた。この研究は吉田研究員と三角研究員により始められた。三角研究員は、死亡による情報のある打ち切りを考慮した縦断的過程と生存過程のジョイントモデルを用いて統計解析を行った。すなわち、過去の放射線被ばくの影響をより強く受ける可能性がある参加者の脱落によるバイアスの可能性を回避する方法を用いてRDWと放射線との関連を評価した。放射線被ばくに関連したRDWの増加の生物学的機序は不明であった。しかし、50年以上前の放射線被ばくの影響を解釈することは困難ではあったものの、複雑な統計的手法を適切に応用することで、この結果は支持された。

作成中の論文

さらに7本の共同論文を作成中である。

Brenner、Preston、坂田、Cologne、杉山、歌田、Cahoon、Grant、馬淵、小笹  
原爆被爆者の寿命調査における全固形がんの死亡と罹患の線量反応の比較 1958-2009年 [投稿予定学術誌：Radiation Research] 2020; 作成中 [Lss]

Cologne研究員は、本調査の過程でBrenner研究員と定期的に話し合い、解析の様々な側面について議論し、助言を提供した。

Cologne、杉山、濱崎、立川、French、坂田、三角 胎内被爆者の染色体異常：改正放射線量と喫煙を考慮した最新の解析 [投稿予定学術誌：Radiation and Environmental Biophysics] 2020; 作成中 [Lss]

Cologne研究員は、胎内被爆者の染色体異常 (転座) のDS86線量反応に関する前回の出版物 (大滝、児玉、中野、伊藤、阿波、Cologneら：Radiation Research 2004; 161(4):373-379) の解析を実施しており、また一部のICRPメンバーと丹羽放影研理事長との間で行われた議論の中で喫煙を調整すべきであるとの意見があり、それを受けて、更新したDS02R1線量推定値を用いて再解析を実施することを2019年度に提案した。(大滝らの最初の研究では喫煙は調整されていない)。Cologne研究員が主催する一連の会議において、論文の全著者を含むワーキンググループが補助データの出所と利用について議論し、船本課長がデータの調整を行った。その後、Cologne研究員は、他のワーキンググループメンバーから意見を受けつつ、French博士および三角研究員と協力して解析を行った。解析は、ワーキンググループとの結果の共有を容易にするためにCologne研究員が作成したRStudioのRmarkdonwマークアップ言語に基づく再現可能な研究文書に記録された。ワーキンググループの他のメンバーからの意見を受けつつ、Cologne研究員とFrench博士が中心となって論文を作成した。

Hu, French, 坂田, Bhatt, Bockwoldt, Grant, Phipps 女性の肺がんの放射線関連リスク推定値に対する受動喫煙ばく露の潜在的影響：原爆被爆者の寿命調査 [投稿予定学術誌：Radiation Research] 2020; **作成中** [Lss]

この出版物は、放影研とワシントン大学のパートナーシップから生まれた。French博士は、本調査を実施した疫学・公衆衛生学修士（MPH）の学生に対し放影研統計部の指導者を務めた。

飛田, 今泉, French, 春田, 江口, 中村, 川上 ヒトT細胞白血病ウイルス1型と関節リウマチ有病率との関連 [投稿予定学術誌：Medicine] 2020; **作成中** [Ahs]

French博士は、HTLV-1陽性とRAのオッズとの関連についてFirthバイアス低減罰則付き尤度調整断面ロジスティック回帰解析を行った。同博士は、本論文の複数にわたる修正にも貢献した。

Little, French, Borrego, Zablotska, Adams, Allodji, Vathaire, Lee, Brenner, Miller, Campbell, Pearce, Doody, Holmberg, Berrington, Lundell, Sadetzki, Wakeford, Linet 小児期に低・中線量の電離放射線に外部被ばくした集団におけるリンパ腫および形質細胞の悪性腫瘍 [投稿予定学術誌：未定] 2020; **作成中** [Lss]

French博士は、放影研がこの統合解析に参加することを可能にした研究計画の研究責任者を務めた。

中溝, Cologne, Cordova, 山田, 高橋, 三角, 藤原, 松本, 木原, 飛田, 大石 原爆被爆者における放射線線量と動脈硬化への影響：構造方程式モデリング [投稿予定学術誌：European Journal of Epidemiology] 2020; **投稿済み** [Ci]

Cordova研究員とCologne研究員は、臨床研究部の中溝研究員らとの共同研究を継続し、多重指標多重原因（MIMIC）モデルを用いて、AHS参加者の横断的サンプルにおいて、相関する14の臨床マーカーで測定された3つの異なる潜在的なアテローム性動脈硬化性病態（動脈壁の硬化、石灰化、プラーク）に対する放射線の影響を評価した。2020年初め、中溝研究員は適格性と測定に関して一貫性のある正当な基準を用いてデータセットを再構築した。この再構築を受けて、Cordova研究員とCologne研究員は共同して完全解析を再実行し、結果の提示に変更点を反映させて論文を修正した。この解析では、アテローム性動脈硬化に対する放射線影響を評価するために、潜在的因子のMIMICモデルと構造方程式モデリング法を学び、新たに放影研データに適用した。この解析のユニークな点は、潜在因子の数値よりも臨床測定値に精通している臨床研究員のために、誘導型MIMICモデルを用いて、潜在因子（アテローム性動脈硬化症のカテゴリー）の指標（臨床測定値）に対する共変量（放射線量）の媒介効果を計算したことである。潜在因子の指標に対する共変量の間接的または誘導型の影響は、一般的にMIMICモデルの応用では主要な関心事ではない。そこで、臨床研究者を対象とした論文を今後作成する計画について話し合った。現在、論文はEuropean Journal of Epidemiologyの第2次査読を受けている。Cordova、Cologne両研究員は、査読の過程で、論文の修正、補足的解析や感度解析の実施、コメントへの回答において、統計的サポートを頻繁に提供した。

林, 古川, 森下, 林, 加藤, 吉田, 楠, 京泉, 大石 原爆被爆者の血液細胞中の細胞内活性酸素種レベルは加齢および放射線被ばくにより増加した [投稿予定学術誌：Free Radical Biology and Medicine] 2021; **作成中** [Ahs]

古川博士は、2,495人の原爆被爆者の免疫細胞中 $O_2^-$ および $H_2O_2$ の放射線量に対する一次多重線形回帰を実施し、加藤研究員は補助的解析を実施した。

#### 構築中の調査提案 / デザイン活動

##### 若年被爆者における甲状腺疾患罹患の縦断的解析 (研究責任者: 今泉)

これまでの調査では、放射線量と甲状腺がんの関係が示された。しかし、放射線量とその他の甲状腺疾患との関係については、横断的な研究しか評価されていない。本RPでは、若年被爆者の各AHS参加者に対し、甲状腺疾患（特に甲状腺の充実性結節と嚢胞）を評価するために3回の検査を行う。サイズの増大と発生の放射線量との関係を、それぞれコックス比例ハザード回帰とロジスティック回帰により調べる予定である。臨床研究部の今泉研究員がRPを提案した。加藤研究員は、Sposto部長の指導の下、様々な解析の検出力の推定など、RPの統計手法の部分を担当している。

##### CML剖検症例における融合遺伝子とゲノム変異のスクリーニング (研究責任者: 吉田)

白血病は放射線量の影響を受け発生する疾患の一つである。特に、慢性骨髄性白血病（CML）は最も頻度の高い病型であり、原爆投下後まもなくして発生したCMLには特徴的なゲノム変化が生じているかもしれない。本RPでは、CML患者の剖検試料からDNAを抽出し、ハイスループットシーケンシング解析をFFPE組織に適用して融合遺伝子やゲノム変異を検出できるかどうかを確認する。臨床研究部の吉田研究員がRPを提案し、加藤研究員はSposto部長の指導の下、統計的検出力を計算した。

##### F1家族トリオに基づく放射線の遺伝的影響調査 (研究責任者: 野田)

Sposto部長は、船本課長の協力を得て、分子生物学部の野田部長および内村研究員と共同して、両親と子のトリオに基づく親の放射線被ばくと遺伝性突然変異との関係について提案された研究のデザインおよび解析計画を評価した。本調査では、まず、DS02R1推定被ばく線量が分かっている完全な家族トリオの存在を調べ、子どもと両親の配列決定に必要な種類の生体試料のインベントリと関連付け、本研究の対象となる完全な家族トリオを特定した。第二に、本研究の主要エンドポイント（多点突然変異、一塩基変異、および挿入/欠失）の分布特徴を、予測される超ポアソン分散に特に注目して既存の文献から導き出した結果、放射線量に対する突然変異率の負の二項式に基づく線形回帰モデルを採用した。これにより、対象となるトリオおよび彼らのDS02R1線量に基づきシミュレーションを実施し、各エンドポイントについて実施される主な解析の検出力を計算した。これには、全てのトリオのアッセイがコスト的に不可能な場合に実施するサブサンプリングや感度解析を含む。この作業をまとめた詳細な統計解析計画を作成した。

##### 保存血液試料塗抹標本およびペーパーディスクから抽出したDNAを用いたゲノム解析の実行可能性 (研究責任者: 林)

これは、過去数十年間にAHSで収集されたギムザ染色やライト染色されたスライドおよび血液を浸透させたペーパーディスクをゲノム解析に適用できるかどうかを、同じ試料から抽出されたDNAのSNPアッセイと同じ人たちから最近収集した新鮮な血液から抽出されたDNAのアッセイとの一致度を比較することによって、評価することを目的とする構築中の新しい独立した提案である（林、大石、Brenne、加藤、Cologneら：過去に保存されたDNA抽出可能な血液試料のGWASへの適用性を確認するための予備研究）。Cologne研究員は、Brenner研究員や加藤研究員と協力して、特に盲検化の必要性、バッチバイアスの回避、適切な再現性を組み入れることに注目し、研究デザインの初期計画を支援した。加藤研究員は、ボランティアの保存試料を利用した過去の試行調査から得られた情報に基づき

参加者数を計算した。この重要な研究は、特に過去に保存された試料が使用可能であるかという点で、保存試料の利用に関する重要な情報を提供し、これによってAHSにおけるゲノム研究の対象となる集団の大きさが決まる。

#### 脳卒中発症に対する放射線影響（研究責任者：中溝）

脳卒中発症に対する放射線影響を調べるこの新たに提案されたRPは、2020年に非がんリサーチクラスターの審査過程を経て9月末に承認され、現在、外部の専門家による審査が行われている。Cordova研究員は、RPの修正や審査者のコメントへの回答において積極的に協力し、研究デザイン、検出力計算、解析計画など、本研究の統計的な側面について頻繁に意見を提供した。Sposto部長は、RPを詳細に検討し、提案のいくつかの側面についてより正確に定義するよう修正を提案した。

#### クローン性造血プロジェクト1：原爆被爆者における放射線に関連したクローン性造血の評価（研究責任者：吉田）

原爆被爆者における放射線関連のクローン性造血を評価するこのプロジェクトは、2019年に非がんリサーチクラスターと外部審査者によって承認された。2020年の様々な所内委員会による審査では、Cordova研究員とCologne研究員が審査者のコメントに対応するためにRPの修正を支援した。Cologne研究員は、検出力を計算し、提案された参加者数が適切であることを確認した。

#### クローン性造血プロジェクト2：原爆被爆者におけるクローン性造血、炎症およびアテローム性動脈硬化の指標における放射線に関連した変化の評価（共同研究責任者：中溝、吉田）

このプロジェクトは、潜在的なアテローム性動脈硬化性病態に対して観察された放射線影響が生じる潜在的機序としての中間因子（炎症、T細胞の老化、クローン性造血）を調べるもので、2020年に非がんリサーチクラスターや外部審査者および倫理審査委員会などの委員会による審査が行われた。審査の過程で、Cordova研究員は、共同研究者と頻繁に連絡を取りながら審査者のコメントへの対応や改定版RPへの提案の反映に関して支援した。Cologne研究員は、Cordova研究員と協力して、最も重要な共変量について類似性マッチングした傾向スコアマッチングを使用することなど、サンプリングデザインについて検討を開始した。

#### クローン性造血プロジェクト3：放射線被ばく後のクローン性造血、血液学的指標の変化、および炎症性表現型の評価を可能にするマウスモデル（研究責任者：楠）

本プロジェクトでは、放射線照射マウスにおいてクローン性造血がアテローム性動脈硬化の形成を促進する炎症性表現型に関与しているという仮説を検証できる一つ以上のマウスモデルを確立することを目的に、放射線被ばく後のクローン性造血が炎症性単球の末梢集積をどれだけ引き起こしたかを評価する。本研究は、まだ候補マウスモデルを予備的に考察している段階であり、RPを作成するための予備データを得るためにいくつかの予備的な研究が実施された。三角研究員は、RPに関する発表のために結果のグラフをいくつか提供した。候補マウスが決定し、この研究が放射線影響を評価する段階まで進んだら、三角研究員は実験デザインについて統計的な助言を提供する。

#### T細胞の老化（研究責任者：吉田）

これは、様々な年齢の健康なボランティアグループにおけるT細胞老化の指標としての

Lamin B1とLINE-1の発現と年齢の関係について、これら二つの遺伝子が潜在的なマーカーとして特定された過去の研究の結果を確認する研究である。Sposto部長は、この研究の統計的考察のセクションを執筆し、提案されたサンプルサイズには、RT-PCRで測定される遺伝子発現と年齢の間に微妙かつ生物学的に妥当な関連性を検出するのに十分な検出力があることを確認した。

### 進行中の解析

#### 原爆被爆者における白内障有病と放射線の関係

山村研究員は、飛田部長をはじめとする臨床研究部の研究員と協力して、新しいDS02R1線量推定および新しい眼撮影装置を用いる厳格に標準化された白内障評価に基づいて放射線と白内障の関係を再調査した。山村研究員は、放射線被ばくと白内障の有病との関係に関する統計的解析をデザインし実施した。解析では、左右の眼の白内障評価に相関があることを考慮に入れるため一般化推定方程式を用いた。このプロジェクトは現在、論文作成の段階まで進んでいる。

#### 原爆被爆者における糖尿病発症と放射線の関係

Cordova研究員は、Sposto部長の支援を受け、立川研究員をはじめとする臨床研究部のメンバーとの成人健康調査参加者の糖尿病発症に対する放射線の影響を評価する共同研究において筆頭統計研究員として貢献した。当初、解析の目的は、糖尿病発症に対する検出可能な放射線の影響があるかどうか、また、その影響が性別、都市、被爆時年齢などの放射線以外の因子によって修飾されるかどうかを調べることであった。データの準備・管理・品質評価に焦点を当てた予備会議の後、Cordova研究員は最終的な統計解析計画を立案し提示して全ての共同研究者の意見を聞いた。2020年にCordova研究員は、共同研究者からのフィードバックを頻繁に受けながら、段階的に解析を実施し、発症までの時間のデータにCox回帰モデルを適用し、糖尿病発症に対する放射線影響と都市や被爆時年齢による影響修飾の可能性を評価した。Cordova研究員は、結果をまとめ共同研究者に報告した後、当該研究に関する部門間の発表の際に放射線研の研究員からフィードバックを求めた。共同研究者は現在、論文作成の段階にあり、Cordova研究員は、主要な結果の解釈を明確にするために補足的な解析や感度解析を実施して引き続き統計的支援を提供している。一方、2021年に向けて次の段階の解析が計画されており、糖尿病に対し観察された放射線影響が肥満度指数によって媒介される可能性について調査される予定である。

#### FISHによる染色体異常のスコアリング

Cordova研究員は、FISH法で測定した安定型染色体異常頻度とDS02R1推定線量との関係を、全体として、また性別・都市・被爆時年齢・遮蔽の種類の間数として評価する進行中の解析において引き続き分子生物学部の児玉非常勤研究員と共同研究をしている。論文作成の一環として、遮蔽の種類が固形がん罹患リスク推定値に与える影響を調べるために補足的な解析が依頼された（過去のギムザ染色による染色体異常に関する論文と同様。児玉ら、2001年、表5）。この目的のためにデータを使用する承認を得た後、Cordova研究員は必要なデータ管理と統計解析を行った。つまり、FISH研究データを使い、染色体異常頻度の線量反応がDS02の遮蔽タイプ（9-パラメータ構造内、グローブ地形の外、長崎の工場労働者など）に応じてどの程度異なるかを特徴付けた。次に、これら遮蔽別推定値に基づき、全ての固形がん罹患の放射線リスク推定値に対する影響を究明するために全LSSの対象となられた方の放射線量を推定した（Grantら2017年から入手可能な最新

の集計データを使用)。近日発表予定の論文に使用するため、この結果を児玉非常勤研究員に報告した。

#### 縦断的体重変動とその後の死亡リスクの研究

これは、現在は終了している研究計画書の下で前年度に発表した研究 (Cologne、高橋、French、南里、三角ら：日本人の成人における体重変動と死亡率との関係 JAMA Network Open 2019; 2(3):e190731. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.0731) の継続研究である。新たな研究計画書 (小笹、Cologneら：日本人原爆被爆者における縦断的体重変動とがんおよび循環器疾患死亡との関連) は、この複数の研究部や機関が係わる共同研究を継続するために作成された。主目的は、体重の変動とその後の疾患の発症や死亡との関連を評価する最善の方法を研究することであり、体重の変化が疾患の発症や死亡の放射線リスクにどのように影響するかを研究するための新しい解析 (新RP) を最終的に提案することを視野に入れている。今回の研究は二部で構成されている。第一部は体重変動の実質的なリスク解析であり、Cologne研究員は三角研究員と協力して潜在クラス分析 (主に成長混合モデリングによる) を行い、Cox回帰でリスク因子として使用するための体重 (BMI) の軌跡のクラスを特定する。この解析のために、Cologne研究員はデータに関する潜在クラス法の検証を開始した。プロジェクトの研究責任者である小笹部長と放影研臨床研究部のメンバーが、第一部の主な共同研究者であり、Cordova研究員はMplusソフトウェアを使った潜在クラス分析と構造方程式について支援する。第二部は、罹患や死亡の追跡に先立つ別の20年間のベースライン期間を含むこのやや特殊なデザイン (ジョイントモデリングの典型的な適用ではない) において、潜在クラスと事象 (疾病または死亡) までの時間のジョイントモデリングと様々な統計手法 (関数およびパラメトリック) を比較する手法の研究である。第二部については、以下の目標2で詳しく説明する。

#### AHSにおける肝がんリスク

この研究は、HBVによる放射線リスクの媒介と、肥満とHCVの放射線リスクへの同時効果に焦点を当てる。AHSコホートを対象とする肝炎研究 (大石、Cologneら：成人健康調査集団における肝疾患の研究：放射線線量とB型およびC型肝炎ウイルス感染の関係) を実施して以来20年近く肝がんの追跡調査が実施されている。Cologne研究員は、Sposto部長と共同で、大石臨床研究部長の指導の下、二つの機序的目的を達成するための方法を実施するために予備的研究をしている。主な目的は、肝細胞癌の放射線関連リスク全体の中で、B型肝炎ウイルスの慢性感染 (その有病率自体が放射線量と因果関係にある) が媒介している割合を推定することである。これについては、Mplusソフトウェアを用いた離散生存モデルにおける間接影響の推定法により調査中である。二次的な目的は、肥満とC型肝炎ウイルスの慢性感染との相互作用を評価し、それが放射線リスクに影響するかどうかを調べることである。これについては、縦断的な変動をがん罹患追跡調査が開始する (肝炎ウイルス測定時) 前まで遡ることを可能にする左打ち切りをした事象が発生するまでの時間のデータと縦断的データのジョイントモデリング法を使用することで調査中である。

#### 免疫ゲノムSNPと大腸がんの関係

この研究では、分子生物学部の林研究員が免疫機能・炎症・DNA修復機序・代謝に関係する候補遺伝子における約370個の一塩基多型 (SNP) の遺伝子型を決定した、現在は終了しているある研究計画書 (林、吉田、楠、京泉、大石、飛田、今泉、Cologne、三角ら：原爆被爆者のがん発症と遺伝子多型との関係—免疫関連遺伝子を中心として)

で収集されたデータを引き続き解析している。Cologne研究員と加藤研究員は、大腸がん、乳がんおよび全固形がんについて、(PLINKを使って)個々のSNPの関連性を解析し、(RのSKATパッケージを使用して)遺伝子セット解析とパスウェイ解析を実施した。また、放射線量と(i)個々のSNP、(ii)遺伝子群、(iii)パスウェイとの相互作用を解析し、遺伝子-環境(GxE)の相互作用解析に関してはGxEScanR Rパッケージを、パスウェイ-環境の相互作用解析に関してはiSKAT Rパッケージを使って評価した。高次元のゲノム情報が得られるようになれば、放影研コホートのCox回帰によるリスク推定に特に役立つと考えられるので、GxE相互作用を検証するためにglmnet Rパッケージを使用することについて評価を開始した。Cologne研究員は、LaTeXを搭載したRStudioを使い、この研究のアーカイブとして利用できる再現性のある研究文書を作成した。

**目標 2：放影研の使命に不可欠な新しい統計手法の開発、または既存の統計手法の拡張と応用に関する調査を行うこと。**

#### 研究提案

以下は、2020年に進行中の統計部に由来するRPである：最後の4つは2021年中に終了する。最新情報は、添付のRP進捗報告書を参照。

#### 出版済みまたは印刷中の論文

統計部のメンバーが著者である査読付き論文20本のうち、4本が新しい統計的手法・技術の開発・応用について報告している(French、定金、Cologne 2020; Kaiser、三角、古川 2020; Kim、Cologne、Jang 2020; Little、Pawel、三角 2020)。過去の統計部の論文に関する書簡に対応する論説もあった(Cologne、杉山、French 2020)。

#### 原発性肝がんの誤分類 (French、定金、Cologne 2020)

French博士は、原発性肝がんの誤分類評価に関する論文を出版し、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に左右され、誤分類を補正すると平均して13-30%減衰すると結論付けた。Cologne研究員は、数十年前に死亡記録にのみ基づく診断に起因する腫瘍登録の肝がん診断の誤分類について研究しており、今回の研究実施および論文執筆において、French博士と緊密に協力した。

#### 甲状腺がんの生物学的モデル (Kaiser、三角、古川 2020)

三角研究員は、ヘルムホルツセンター・ミュンヘンのKaiser博士および久留米大学の古川博士と甲状腺がんの機序モデルについて議論し、LSSの甲状腺がんデータの解析に基づき論文を作成した。Kaiser博士とのデータ共有の当初の目的は単に、Kaiserらが2016年に開発したモデルをLSSデータに適用することだった。その結果は、古川ら(2013年)の記述的モデルに基づく結果と非常に良く似ていた。当初、このプロジェクトにおいて論文作成は進んでいなかった。三角研究員は、甲状腺乳頭がんに関係する可能性のあるバイオマーカーを考慮して様々な視点を盛り込むことをKaiser博士と議論した。その後、この研究は、*International Journal of Radiation Biology*に掲載された。

#### 症例対照研究における因果媒介解析 (Kim、Cologne、Jang 2020)

Kim博士は、放影研の統計部に在籍していた時に、Cologne研究員の指導の下、この研究の大部分を行った。放影研における媒介解析の構想は、現在は終了している研究計画書(Cologne、Kimら：コホート内症例対照調査における放射線と中間リスク因子の同時効果に関する評価方法)に端を発しており、この論文の一部はこの研究に基づいている。Cologne研究員は、文献レビューを助け、シミュレーション結果を確認し、論文作成や学

術誌の査読者への対応にも参加した。

#### 生涯死亡リスクと線量誤差 (Little, Pawel, 三角 2020)

この論文の第一稿は、米国国立がん研究所 (NCI) のMark Little博士によって書かれた。同博士は、LSS第14報のグループ化されたデータを利用し線量誤差の補正にベイズ法を適用した。三角研究員は、調査の対象となられた方のうち、推定被ばく線量が4Gyを超える方が放射線量反応の形状に与える影響の可能性を指摘し、LSSデータ解析のベイズMCMCの結果について助言と提案を行い、線量誤差を調整されず切り捨てられてもいないDS02R1結腸線量推定値を提供した。その後、Little博士は、ヘルムホルツセンター・ミュンヘンのWerner Ruhm博士が率いるICRPタスクグループの情報について、LSS解析結果に基づきリスクを予測した。また、三角研究員は積極的に議論に参加し、Little博士らと共に論文を執筆した。論文は、*Radiation Research*に掲載された。

#### バックグラウンド不均一性 (Cologne, 杉山, French 2020)

*Radiation Research*に掲載されたこの書簡は、2019年に出版されたLSSがん罹患解析における曲率に関する放影研の論文 (Cologneら: 原爆被爆者の固形がんの放射線量反応に関する推論におけるバックグラウンド罹患率の不均一性の影響 *Radiation Research* 2019; 192(4):388-398. DOI: 10.1667/RR15127.1) にコメントするためにWalshとSchneiderが投稿した書簡に応じて書かれた。Cologne研究員は他の著者と協議して対応書簡を作成した。また、2019年12月12日にCologne研究員は、隔月で開催される放影研の疫学部と統計部の研究会議において、Walsh-Schneider書簡とそれに対する放影研の対応、および一般的な問題としては、放影研の調査使命と相対させた放射線防護団体のニーズについての討論を主導した。

#### 作成中の論文

さらに1本の論文を作成中である。

#### 三角、古川 日本人のがんリスクに対する放射線影響の年齢傾向の多次元平滑化 [投稿予定学術誌 - 未定] 2020; 作成中 [Drm, lss]

三角研究員は、放射線リスクの経年的傾向を柔軟にモデル化するためにLSSがん罹患データに一般化加法モデルを適用した。従来のパラメトリックモデルとの比較によるモデルの適合性の評価方法を検討中である。論文の草稿では、モデルに基づいて予想される症例と観察された症例との比によって評価される。三角研究員は、多次元平滑化の年齢傾向と放射線リスクへの適用について、2021年度末までに論文を完成させる予定である。

#### 進行中の解析

#### F1臨床研究 (FOCS) における疾患と死亡の多段階モデル

Cologne研究員と山村研究員は、Spoto部長および船本課長も参加するワーキンググループを率いて、F1/FOCS解析に適用可能な方法 (疾患-死亡モデル、多段階モデル (MSM)、区間打ち切りの問題など) を評価した。このグループは、2020年に定期的に会合を持ち、これらの統計的手法と適用可能なソフトウェアを検討し、これらを原爆被爆者の子どもの臨床追跡調査から得られた予備的データに適用した。Cologne研究員は、死亡を最終状態とし、まず糖尿病、高血圧および脂質異常症を中間状態とする探索的な解析を行い、臨床研究部の共同研究者に提示するワーキンググループの結果の要約を作成する上で、主導的な役割を果たした。このワーキンググループは、当該解析のためにMSMを適用することについて検討し、立川研究員、大石部長、飛田部長をはじめとする臨床研究部の共

同研究者にその手法を提示して作業を完了した。解析方法に関するワーキンググループの提言が受け入れられ、プロジェクトは確定的な解析計画を策定する段階に進んでいる。

#### LSS大腸がんの機序モデル

三角研究員は、2019年にミュンヘンを訪れた際に、機序モデルのためのRプログラミングに関して助言した。その後2020年にKaiser博士のグループは、彼らの機序モデルのためにRパッケージmsceを構築した。三角研究員は、Kaiserらが構築したモデル（2013）を最新のLSSがん罹患データに応用することについてメールで議論した。本プロジェクトで主導的な役割を果たしていたCasteletti博士が、新型コロナウイルスの世界的な流行のためにKaiser博士のグループを去りプロジェクトは中断しているが、三角研究員は、Kaiser博士が実施したバイエルンの結腸腺腫データの解析に関する議論に参加している。Kaiser博士は、異なるコホート間で結腸がん発症を比較することが検討できるよう、三角研究員に参加するよう提案した。三角研究員は、LSSの結腸腺腫データの解析も始めている。

#### クローン性造血に対する放射線被ばくの影響を調べるための数学・計算モデルの構築 [作成中のクローン性造血のRPに関連]

三角研究員は、クローン性造血の発生に関する研究に計算生物学的なアプローチを適用するためにこのプロジェクトを提案した。放射線の影響を含めたシミュレーションを実施した。幹細胞に対する放射線の影響として考え得るシナリオの一つは、放射線被ばくによる幹細胞数の減少とそれからの回復である。三角研究員は、東京大学の波江野博士の協力と助言を得て、被爆時の異なる年齢を想定してシミュレーションを行った。放射線被ばくによる突然変異の付加を考慮しない場合は、被爆時年齢が高いほどクローン性造血の頻度が高くなった。より若い年齢での放射線被ばくによるDNA突然変異を付加すると、クローン性造血の頻度が高くなった。

#### 血液悪性腫瘍発症の検出

三角研究員は、長崎大学の宮崎博士と京都大学の南谷・小川両博士が得たDNA配列データを解析するための方法論について調査を開始した。三角研究員は、赤血球分布幅（RDW）やヘモグロビンなどの臨床測定値と特定のクローンとの関係を調べるために統計的データ解析を行う。三角研究員は、AHSのRDW研究（吉田、三角ら *British Journal of Hematology* 2021）の解析では因果ダイアグラムを得るためにRDWのAHSデータに因果関係発見法を適用しており、この方法を縦断的データにも適用することを検討している。

#### 複数のがん部位に対する放射線リスクの経験的ベイズ解析（共同解析）

数年前に David Pawel博士が、複数のがん部位のERR推定値の経験的ベイズ（EB）解析（Pawel、Preston、Pierce、Cologne：原爆被爆者の部位別がんリスク推定値の精度向上 *Radiation Research* 2008; 169(1):87-98）を行って以来、放影研では、LSSがん罹患データの複数部位解析にEB法をさらに活用することに関心が高まっている。Cologne研究員は、放影研疫学部のメンバーと協力して、従来のポアソン回帰解析に積上げ年データを利用することによって複数のがん部位リスクの共同解析を行った。この方法では、積上げたデータの次元が大きいためがんの部位が多いと計算が困難であることが分かったため、Powel博士（米国環境保護庁）と共同で、年データの各層について一つの記録のみを必要とするEB法の導入を開始した。Cologne研究員は、放影研-NCI契約ワーキンググループにこの手法について発表し説明した。その中で、この手法に関する同研究員の予備的な経験について述べた。同研究員とBrenner研究員（放影研疫学部）は、個々の部位別解析では網羅されていない6つのがんグループの共同解析において放射線リスクの

不均一性を推論するためのEB法の有用性について研究を開始した。

#### 潜在クラス分析に対する関数的アプローチとパラメトリックアプローチの方法論的比較、および縦断的分析と事象・時間分析のジョイントモデリングへの応用

これは、ある研究計画書に関連する方法論の研究である。Cologne研究員は、機能的データ解析の専門家である静岡大学の荒木博士（以前は久留米大学バイオ統計センターに所属）と共同で、BMIの軌跡の機能的推定値を極端な体重変動による死亡リスクのCox回帰モデルに組み込む方法を検討した。Cologne研究員は、徹底的な文献検索を行い、探索的な目的で標準的な潜在クラスモデルのデータへの当てはめを開始した。また同研究員は、三角研究員と協力して左打ち切り（事象の追跡を開始する前の過去の縦断的な軌跡を推定できる）をしたジョイントモデリングにパラメトリックモデルを導入することを検討し、荒木博士と連絡を取り合い、ジョイントモデリングのために機能的アプローチを構築する計画を立て始めた。

#### 測定誤差を組み込んだMIMICモデル

Cordova研究員は、Cologne研究員と三角研究員の協力を得て、放射線量の測定誤差を調整する方法としてMIMIC ME (multiple-indicators-multiple-causes-measurement-error) の使用を評価することを目的とする独立したプロジェクトを進めた。横断的に抽出された成人健康調査参加者におけるアテローム性動脈硬化の病態に対する放射線影響を検出するために以前に確立されたMIMICモデルを用いて、放射線量誤差の想定値を導入し観察された関係とグローバルモデルの適合性における変化を評価した。Cordova研究員は、MIMIC ME法を様々なモデル仮定で、単純な未調整線量と比較して検証し、このプロジェクトの予備的な結果を記した要約を、スペインのシッチェスで開催される第1回国際放射線疫学・計測学会（ISORED）に提出した。要約は口頭発表として受理されたが、残念ながら当該学会は中止となった。

#### 残存時間加速

放影研とワシントン大学とのパートナーシップに関連するこのプロジェクトでは、統計部の元研究員で現在は同部の専門委員を務めるFrench博士が、「原爆被爆者における残存時間加速の定量化」と題するRPに基づく学位論文について、生物統計学博士課程のEric Morenz氏を引き続き指導している。この研究は継続中であり、3本の論文（パラメトリックとセミパラメトリック法、ノンパラメトリック法、応用）が作成される予定である。

#### 線量誤差・測定誤差に関するシンポジウム

French博士と三角研究員は、測定誤差・線量誤差に関するシンポジウムを2020年3月に広島で開催することを計画していた。この二日間のシンポジウムには、ヨーロッパ、日本、米国から測定誤差に関する国際的な専門家10人が集まり、最新の研究を発表し、放影研のデータ解析で生じる放射線量誤差や他の測定誤差の問題との関連性について討論し、当該分野での共同研究の可能性を探る予定であった。残念ながら、このシンポジウムは中止せざるを得なかったが、当該シンポジウムを開くために資金を再申請する予定である。

#### 低線量域における測定誤差の影響

三角研究員は、文科省科研費による研究を継続し、低線量推定に焦点を当て、放射線の線量反応の形状に対する線量推定誤差の影響を調べている。

### 空間統計

これまであまり検討されてこなかった放影研の長期追跡調査集団の特徴は、現在のモデリング手法では考慮されていない可能性が高い人口統計学的または地形学的な影響の空間的差異によって誘発される罹患、死亡、または放射線リスクの不均一性に関係する。山村研究員は、「Fused-lassoによる広島・長崎の被爆の時空間リスク推定モデルの構築」という研究に対して5年間の文科省科研費（B）を獲得した。また山村研究員は、この科研費研究の一環として、広島大学との共同プロジェクトである時空間統計解析についてデータを共有するRPを作成中である。その目的は、地域の影響を含む放射線被ばくの統計モデルを構築するために、地域の影響を伴う死亡やがん罹患を詳しく調べ、被爆位置の緯度・経度などの座標データを得ることである。このRPが作成され、放影研の審査を受けている間、山村研究員は放影研の研究に関連する解析上の問題に共通する解析上の特徴を有する犯罪統計のデータセットを使って時空間統計解析の初期的な手法を開発している。

### 線量反応モデル

線量反応モデルに関しては、調査が開始されたいくつかの問題がある。

**ERRモデルとEARモデル：**放射線リスク解析の分野での過去の放影研の出版物やその他の出版物では、過剰相対リスク（ERR）と過剰絶対リスク（EAR）の両方のモデルを同じデータに当てはめてきた。これらのモデルは、特にバックグラウンドモデルや影響修飾に関して益々複雑になってきており、一つの尺度あるいはもう一方の尺度が、明らかにデータをより良く記述しているとかより節減した記述になっているという場合もあれば、そうでない場合もある。さらに、特定の形式のモデル内であっても、一つの最適な、あるいは少なくとも許容できるパラメトリックモデルを当てはめ、そこから直接的に集計値を導き出すのではなく、集計推定値（「男女平均」影響など）を導き出すために既知の有意な共変量を省くかもしれない複数のバージョンのモデルから得られた結果を報告する傾向がある。その結果は、同じ報告の中の複数のモデルから得られた結果の当てはめと報告であった。このアプローチでは種々のモデルがデータを等しく記述していない、または一部は必ずしも十分に記述していないという点で、一貫しておらず、結果を過度に複雑に提示することになる点で、Sposto部長は、このアプローチを支持していない。加えて、例えば「最小有意線量」を得るために制限された線量範囲で複数の解析を実施するということが行われてきたが、これは完全にデータ駆動的であり、生物学的には意味のない量である。Sposto部長は、これらについて、またこれ以外の同様な概念的な問題について考察する立場表明文書を作成する予定である。

**罹患と死亡の線量反応：**がんの罹患と死亡の解析についての考察では、どのような条件であればがん罹患とがん死亡の線量反応が同じような形状になるかという疑問が生まれた。Sposto部長は、罹患後の生存が放射線量に依存しない場合でも、特に直ちに命に関わるがんでない場合は、がん罹患のLNT線量反応が死亡の非線形線量反応につながる可能性があることを解析に基づき示した。その結果、Brenner研究員とSposto部長は、がん罹患と罹患後生存の統合モデルに基づいてがん死亡をモデル化する可能性について検討した。これはまた、放影研の罹患放射線リスクモデルに現代のがん生存推定値を適用して、現代の集団に適した方法でがん死亡を予測する可能性を示唆している。

**二変数線量モデリング：**F1コホートの解析（F1死亡率、F1妊娠終結異常（UP0）、F1トリオ研究など）において、母親と父親の線量の同時効果のモデル化に最適な方法は何かという疑問が生じた。妊娠終結異常に関する論文（山田、古川、立川 2020）では、母親と父

親の線量は線形過剰相対リスク（ERR）モデルで別々にモデリングされ、ボンフェローニ補正を行わずに二変数モデルの中で母親と父親の傾きの尤度比検定で有意性を判断した。この論文の査読者は、この方法は放射線の影響を調べるには最適ではないとコメントし、代わりに、母親と父親の線量を一つの線量変数で等しく重み付けする（すなわち、線量を合計する）方が、放射線の影響を検出するテストとして感度が高いと提案した。Sposto部長がこの提案について当初調べてみたところ、この見解を支持する傾向にあったが、トリオ研究の二変数線量分布という観点からさらに調べたところ、この推測方法が一樣に最適ではないことが明らかになった。これは、等しく重み付けすることは、両親の線量影響がほぼ同じである場合には効率や検出力の点で、ボンフェローニ補正した検定や二変数検定よりもはるかに優れているかもしれないが、一方の親の線量影響が他方の親よりも勝っている場合には、はるかに劣る可能性があることを示唆している。この問題は、(Freidlin Bら *Biometrics*. 1999; 55(3):883-6) で考察されている最大効率ロバスト検定 (MERT) や最大最適 (MX) 検定の手順の概念に関連している。この問題は、来年に向けてさらに調査する予定である。

**柔軟な線量反応モデリング:** 古川博士と三角研究員は、従来の高度に構造化されたパラメトリックモデルよりも低線量放射線リスク推定の精度をより正確に反映させるために、自己回帰構造を有する事前分布を持つ連結区分的線形線量反応関数を用いたベイズセミパラメトリックモデルを、線量反応を柔軟にモデル化する方法として構築した（古川、三角ら *Risk Anal.* 2016; 36(6):1211-23）。彼らのアプローチは統計的には良い特性を持っているが、計算量が多く、簡単なデータ解析には適さない。Sposto部長は、三角研究員やCologne研究員と相談しながら、Bスプライン、分数多項式、等張回帰、ランダム効果を含む区分的線形モデル、単調三次スプラインなど、他の様々な手法の使用について検討し、計算的に実現性の高い同様のアプローチを見つけようとした。残念なことに、これら初期の検討において、これらの手法はすべてエッジ効果に直面し、非現実的な低線量線量反応やその他の望ましくない特性がもたらされた。放影研の解析のために計算的に簡易かつ柔軟な手法を構築できるかどうかは、今後の研究課題である。

### **目標 3: 放影研の線量推定システムの完全性を維持・確保すること。**

この分野における現在の活動は、主に臓器線量再評価プロジェクトへの当部の関与に関連している。

#### 出版済みまたは印刷中の論文

##### 新しい計算ファントムが線量推定に及ぼす影響 (佐藤、船本、Paulbeck 2020)

この論文は、Cullings博士（統計部の元部長、現専門委員）と船本課長が直接かつ重要な役割を果たした臓器線量再評価プロジェクトから生まれ出版された、または作成段階にある一連の論文の中の一つである。Cullings 博士は、放射線物理学と線量推定の専門家として貢献し続けている。船本課長は、遮蔽状況を考慮した上でPHITSソフトウェアの計算と結合したフルエンスを提供し、カーマ近似値、ガンマ・中性子グループ、各遮蔽タイプの計算、臓器漏洩ファイルと一致させた角度フルエンスシステムなど、DS02線量推定システムの技術的な詳細をワーキンググループに提供した。また船本課長は、ファントムの回転に対応して角度フルエンスを回転させるコンピュータプログラムを提供し、PHITSによる各方位の臓器線量の計算を回避した。また船本課長は、全般的なLSSコホートの特徴について相談を受けた。Cullings博士と船本課長は、論文作成の際に当該論文を厳密に審査した。

#### 作成中の論文

Paulbeck, 佐藤, 船本, Lee, Griffin, Cullings, Egbert, 遠藤, Hertel, Bolch J45妊婦ファントムシリーズを使用した、胎児と妊婦における原爆被爆者線量推定 パート1: DS02被ばく状況を使用した解析 [投稿済み - Radiation Environmental Biophysics] 2020; 作成中 [Dos]

この論文では、過去の研究 [Radiat Res 192, 538-561 (2019)] を、最大9つの放射線量成分と5つの遮蔽条件に関してDS02システムの現実的な角度フルエンスを用いて拡大した。Cullings博士と船本課長の貢献は上記論文と同様である。

Paulbeck, 佐藤, 船本, Lee, Griffin, Cullings, Egbert, 遠藤, Hertel, Bolch J45妊婦ファントムシリーズを使用した、胎児と妊婦における原爆被爆者線量推定 パート2: 胎児の子宮内姿勢の変化の考察 [投稿予定学術誌 - Radiation Environmental Biophysics] 2020; 作成中 [Dos]

この論文では、パート1 (上記) の研究を拡大し、妊娠15週目と25週目の逆子と横向きの子どもの両方のモデルを追加した。Cullings博士と船本課長の貢献は上記論文と同様である。

Griffin, 佐藤, 船本, Chizhov, Domal, Paulbeck, Bolch, Cullings, Egbert, 遠藤, Hertel, Lee J45ファントムシリーズを使用した、小児と成人の原爆被爆者線量推定: 包括的なソースタームモデリング [投稿予定学術誌 -未定] 2021; 作成中 [Dos]

この論文では、放影研の線量推定システム (DS) に新しいファントムを使用することによりもたらされると考えられる線量推定の改善について評価するために、現行のDSから直接抽出した20の一般化された被爆状況に関して環境フルエンスデータを用いて、J45シリーズの臓器線量を計算した。Cullings博士と船本課長の貢献は上記論文と同様である。

完了または進行中の活動

統計部は、改良された新たな計算ファントムを基に計算された新しい応答関数テーブルを用いて既存のDS02で計算した遮蔽放射線場を使用することにより臓器線量の改善された計算方法を構築することを目的とする二か国間ワーキンググループにおいて、調整活動や協力をしてきた。元統計部長のCullings博士と放影研における線量推定システムの技術的導入を主に担当している統計部船本課長は、この活動に対して継続的に貢献しており、その結果として上記の論文が生まれた。

この取り組みの一環として、Cullings博士は、線量推定システム (DS02) で使用するために新しい人体計算モデル (ファントム) の導入計画をまとめた白書を作成し、現在使用されているモデル、新たに構築されたファントムの利点、新しいファントムの導入方法、現在のファントムを新しいファントムに置き換えるために予想される費用とその正当性、導入までのスケジュール案を説明した。

改訂された臓器線量推定の導入準備の一環として、船本課長が、現在のDS02 FORTRANコードを旧式のLahey FORTRANコンパイラから最新のIntel FORTRANコンパイラに変換している。このコードは、計算ファントムモデルから生成された応答関数テーブルを、輸送モデルおよび遮蔽モデルから生成されたソースタームと漏洩ファイルに統合するために使用され、位置、遮蔽、および方向に関する個々の生存データに適用される。この変換が必要なのは、新しい線量推定を実施するためには、計算モデルからのデータ量ははるかに多いためであり、設定されたFORTRANコードに大幅な構造的変更を加えなければ、Laheyコンパイラでは容易に対応できないからである。既存のコードをIntel FORTRANに変換する場合、コードの変更は少なく済むが、その主な内容はネイティブ関数呼び出しの修正である。

コード改訂およびテストが2021年初頭に完了する予定である。応答関数テーブルを適用するには、追加のモジュールが必要になるが、これも2021年中に完了するであろう。

**目標 4：認知度を高め、外部共同研究の機会を増やし、研究機関としての放影研の組織に貢献するために、教育、アウトリーチ、運営活動に参加すること。**

#### 国内のパートナーシップ

統計部は、放影研の研究使命に関連する手法を専門とする日本人統計研究者の人数と質に影響を与えるために、日本の大学と協力するプログラムを進める承認と予算を放影研から得た。強力な統計学または生物統計学の部門を有する日本の機関と提携し、関心のある博士課程の学生に当該学生の指導教員および統計部員など放影研の研究者と協力して方法論または解析研究のプロジェクトを展開してもらうことを計画している。このプログラムは、米国エネルギー省の支援を受けて現在ワシントン大学と実施している米国パートナーシップを補完する。提案するプログラムの詳細は以下の通りである。

- プログラムは、博士課程の学生およびその指導教員を対象とする。
- 学生に対するプログラム期間は最長2年間とする。
- 毎年、学生と指導教員は最長で1週間、放影研に来所する。
- 一年目の来所では、放影研の研究と使用されている統計手法を説明する授業に加え、統計部員や放影研研究者と話し合い研究プロジェクトを決定する。
- 二年目の来所では、進捗状況を確認し、詳細を決定する。
- 当該研究が質の高い学術誌に掲載されることが期待される。
- このプログラムは、最初は学生一人に限定される。

放影研は、大学の授業料および学生と指導教員が一年に一度放影研に来所する際の交通費と宿泊費を毎年支給する。2年目の資金は、十分な進捗が見られたことを条件に支給する。

放影研統計部が長年にわたって正式な関係を築いており、放影研統計部の元研究員であった古川博士が所長を務める久留米大学バイオ統計センターに最初に働きかけた。古川博士は、このプログラムに参加することに関心はあるが、現時点ではこのプログラムの候補となる博士課程の学生がおらず、将来的にはそのような学生が現れるかもしれない。最近、古川博士と、将来の候補者を見つける方法として、同センターの博士課程に進む予定の修士課程の学生の何人かを当該プログラム以外の放影研のプロジェクトに参加させる可能性について話し合った。

次に働きかけたのは、大阪大学医学系研究科の生物医学統計学の服部 聡 教授である。服部博士が、このプログラムの候補となる学生を見つけ、正式な同意書を交わすべく進めたが、残念ながら大阪大学側の事務上の問題のため、服部博士は当該プログラムに参加することができなくなった。

現在、このプログラムの存在を日本の主要大学に周知し、関心のある学生や教員を募ることを計画している。

#### 国際パートナーシップ

統計部は、日本学術振興会の「外国人研究者招へい事業（外国人特別研究員）」([https://www.jsps.go.jp/english/e-inv\\_researchers/index.html](https://www.jsps.go.jp/english/e-inv_researchers/index.html).)を利用して国際

交流プログラムを展開することを承認された。このプログラムでは、博士号取得直後の若手研究員については12カ月から24カ月間、既に地位を確立している招へい研究者については2か月から10カ月間、資金が提供される。まず、博士号取得直後の若手研究員のフェローシップから始めるが、その締め切りは2021年の5月と6月である。統計ゲノミクス、遺伝疫学、バイオインフォマティクスに関心があり経験を有する研究者を優先する。学術振興会から資金は提供され、放影研は受け入れ研究機関として、申請する研究者と協力して申請書を作成・提出し申請状況を確認する事務的支援を提供し、申請が受理された場合には、当該研究者と共に必要な労働許可証の申請や住居の手配など、広島で住むための手続きを進める。放影研の事務部門と統計部は、当該プログラムについて検討し、日本学術振興会からの資金が利用可能であることから実現可能であると考え。現在、当該プログラムは、放影研のホームページ (<https://www.rerf.or.jp/en/information/9803-2/>) に掲載されている。

#### ワシントン大学とのパートナーシップ

統計部は、引き続きワシントン大学と放影研との研究・研修パートナーシップに積極的に参加している。その目的は放影研とワシントン大学間の疫学・生物統計学の学術交流と共同研究を奨励・促進し、研修の機会を作り提供することにより有能な若手研究者を放射線科学の分野に引きつけ、放影研とワシントン大学の若手研究者の研修を充実・拡大することである。このプログラムの結果として作成された論文は、上記の目的1に記載されている。

#### その他のアウトリーチと教育活動

三角研究員は、日本計量生物学会が定期的に発行するニュースレターに「放射線疫学と日米研究機関の紹介」という記事を投稿した。この記事の目的は、日本の生物統計学界において放影研と放影研統計部の認知度を高めることであった。

2020年、疫学部と合同で疫統セミナーを月に2回開催した。セミナーでは、研究員が進行中の研究に対するフィードバックを得ることができ、部間および部内の連携を円滑に行うことができる。このセミナーでの統計部員の発表は以下の通りである。

演者	日にち	演題
山村	2020/1/23	白内障研究の進捗状況
Sposto	2020/3/19	F1トリオ研究のデザイン
French	2020/3/26	LSSにおける自殺リスク解析の更新
加藤	2020/4/16	IMGコホートにおける乳がんの候補SNP研究
Cologne	2020/6/4	AHS肝炎コホートにおける肝細胞癌（HCC）のフォローアップ解析
Sposto	2020/7/30	低線量リスク推定
Morenz	2020/9/18	原爆被爆者の残存寿命の解析
三角	2020/10/22	放影研調査におけるデータ駆動型因果関係調査
Cordova	2020/11/19	糖尿病罹患に対する放射線影響の評価：予備結果

また、全所的な放影研コロキウムにも参加している。コロキウムでの統計部員の発表は以下の通りである。

演者	日にち	演題
Cologne	2020/8/21	胎内被爆者の染色体異常データの再解析
Sposto	2020/12/8	放射線リスク解析に対する現在の放影研のアプローチに関する考察

また、以下のように、統計部員は、放影研の研究に適用可能な高度な統計手法の研究やセミナーなどに出席した。

部員	コース/シンポジウム	日にち	場所
Cordova	構造方程式モデリングによる縦断的データ解析（講師：Paul Allison）	2020/11/30-12/18	Statistical Horizons LLC（Zoom会議）
加藤	データサイエンス特別講義II	2020/8/27 -9/1	大阪大学数理・データ科学教育センター
三角	短期コース「臨床管理と公衆衛生における絶対リスク手法と応用」（Ruth Pfeiffer、Mitchell Gail）	2020/8 23-27 2020/8/23	第41回国際臨床生物統計学会、ポーランドクラクフ（Zoom会議）
三角	メタ解析とネットワークメタ解析	2020/12/19	日本計量生物学会（Zoom会議）
三角	因果推論と媒介分析（篠崎 智大、田栗 正隆）	2021/1/27	日本疫学会（Zoom会議）
山村	空間・時空間データ解析の最近の進歩	2020/10/20	東北大学サービス・データ科学研究センター
部全体	第3回Beebe ウェビナー：原爆投下75周年を記念して	2020/11/10	米国学士院
部全体	原爆被爆者とその子どもに関する今後の放影研のゲノム解析に向けた倫理的・法的・社会的課題に関するワークショップ	2020/12/10-11	放射線影響研究所

統計部は、昨年はほとんど、国内および国際会議に例年のように参加することができなかった。このような会議に参加することで、統計部と放影研の認知度を高め、放影研にとって有益な共同研究の機会を開拓している。しかし、2020年、統計部員は、国際会議での2つの学術発表と国内会議での6つの発表に関する著者であり、大学などの機関で2つの招待口頭発表を行った。

