

## 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明らかにし定量化して、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（胎児の時に被ばくした方々）と被爆者の子ども（F<sub>1</sub> [両親が原爆に被ばくした後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。2017年末時点で、LSSの対象となられた方の約23%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71%が生存している。さらに、胎内被爆者集団の75%、F<sub>1</sub>集団の87%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。追跡調査の結果指標には、全国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。これらの結果指標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、交絡または放射線リスク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おけるリスクの大きさのより正確な推定などが含まれる。

F<sub>1</sub>研究に関して、継代的な遺伝研究分野の全所的な統合プログラムを構築している。このプログラムで疫学部は、F<sub>1</sub>調査の対象となられた方の生殖系列変異の頻度に関する結果と、F<sub>1</sub>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関連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。それは、このデータが広範囲に渡る十分に特徴付けられた線量を伴う、あらゆる被爆時年齢を網羅する大規模コホートの長期に渡る質の高い追跡調査に基づいた他に類を見ないものだからである。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活用されている。

また、疫学的な結果に基づきメカニズムを調べることも重要である。この点に関し、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行っている病理・疫学的研究で利用されてきた。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変異を調べるため、保存バイオサンプルを用いた全所的で学際的な分子疫学的取り組みを、現在策定中である。このようなプログラムは放影研の全研究部による学際的研究であり、国内外の協働を促進するだろう。

## 2022 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<sub>1</sub>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。2021年までに全固形がん、および予定されていた部位別がん（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、肝がん、結腸がん、直腸がん、および中枢神経系腫瘍、前立腺がん、卵巣がん、および腎臓・尿路がん）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、*Radiat Res* 2022;197:491-508) が発表された。これらの部位別解析の要約論文 (Brennerら) が作成中である。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。生活習慣因子についての調整を伴い更新された個々の部位のがん罹患リスク推定値は、それぞれ状況の違いはあるが、以前に報告されたものとはほぼ同じであった。放射線感受性が高い期間、すなわち放射線リスクが高い被爆時年齢は、組織幹細胞の高い活性と関連しているように思われる。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Brennerらの最新論文にも示されているように非常に複雑である。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と見込まれる。
- **LSS死亡率報告の更新**: 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について収集しているが、一方、がん罹患率に関しては、広島県と長崎県に住む対象となられた方について収集した情報である。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、2017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たLSS死亡第15報の準備を始めている。これらの解析には、地理空間因子、生活習慣因子（喫煙、飲酒、肥満度指数）、社会経済的状況を表すいくつかの指標などによる潜在的交絡やバックグラウンド率の違いを考慮した線量反応の形状および低線量の放射線リスクの調査が含まれる。LSS第14報で使われたものと同じモデルでの解析が2017年までのデータについて行われており、前報告書の結果に実質的に類似した結果が得られた。2008年郵便調査から得られた情報を含む生活習慣に関する統合データセットを作成した。現在、我々のがん罹患研究に用いられているパラメトリックバックグラウンドモデルを用いて解析を継続している (坂田ら)。
- **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手術で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、以下の研究が継続中である。

- 
- 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。論文を執筆中である（Brenner、米原ら）。
  - 子宮体がん：女性の子宮体がん約300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、西阪ら）。
  - 悪性リンパ腫：病理学者が検討したリンパ腫症例に関する論文に続き、多発性骨髄腫に関する論文を国際的学術誌に投稿した（吉田稚、坂田ら）。
  - 軟部組織および骨腫瘍：上肢または下肢、胴体などの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：米国NCIと共同で、2013年にHsuらが発表し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：前立腺がんについて、AHS 健診の前立腺特異抗原（PSA）検査によるバイアスはほとんどなく、正の線量反応が見られたことを報告する論文を、米国NCIと共同で*Radiation Research*誌に投稿した（歌田、馬淵、杉山ら）。
    - 皮膚がんと二次原発がん：日光曝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のためのデータセットを、米国NCIと共同で完成した（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た（統計部によるRP）。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）。
  - がんリサーチクラスター内の共同作業
    - 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変異を調べるために、保存バイオサンプルを用いた全所的な分子疫学的取り組みを準備中である。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。現在、放影研所内の標本の整理を行っている。地元病院からの標本の入手はさらに困難である。放影研に保存されている標本の評価と利用を促進するため、分子生物科学部の鶴山研究員を兼任とした（Brenner、杉山）。
    - 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
  - 臨床研究部の立川副部長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）。
  - 臨床研究部の栗栖研究員が主導する放射線と心筋梗塞発生率：研究デザイン段階で疫学的助言を提供（坂田、門脇）。

**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発表された（杉山ら、*Eur J Epidemiol* 2021;35:415-428）。現在、このプロジェクトは維持管理の段階にあり、中程度の優先順位となる。
- 染色体異常（統計部によるRP）：胎内被爆者における放射線量と染色体異常の保有率との関連性に関する研究が、統計部のCologne研究員により発表された。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<sub>1</sub>コホート（遺伝的影響）**

- **F<sub>1</sub>コホート調査**：F<sub>1</sub>コホートの長期調査は、放射線被ばくの生殖細胞系列への影響を調べるための枠組みを提供し、このような研究の中で最大規模の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、定期的な症例情報の収集を継続している。当該コホートの親の個人線量を、2023年3月までにDS02R1線量に更新し、被ばく状況が不明な親の被爆時の位置を基本調査資料で調査し更新した（坂田）。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収集しており、レコードリンケージを行う予定である（杉山、門脇）。
- 遺伝リサーチクラスター内の共同作業：
  - トリオ研究の対象となられた方の情報の同定と利用可能性を含む、F<sub>1</sub>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した。このプログラムで疫学部は、遺伝子型／表現型解析において主導的な役割を果たす。分子生物科学部の野田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<sub>1</sub>、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。2017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。研究資源センター設立に向けた作業の一環として、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ついての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、全国がん登録の広島・長崎地域システム、および、広島・長崎の地域がん登録および組織登録のシステムを、地域社会との交流、年報の発表、および各地方自治体のがん対策基本計画を策定する関係委員会への寄与も含めて、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。2016年以降に診断されたがん症例に対しては、全国がん登録の法制度が効力を発するため、疫学部職員はその情報を放影研の研究に活用するために多大な努力をしている。現実には施設の厳格な安全管理基準、解析データセットの連結不能匿名化、研究完了後のデータセット廃棄等の法的規制に起因する問題があるが、放影研のがん情報利用者に関しては、組織的、物理的、技術的、教育的な面での安全管理が整っている。例えば、オフィスのドアロックの設置、解析用PCを限定、がん罹患データを研究に利用する方法に関する情報を提供する所内ウェブページ、データディクショナリ

一、がん罹患データとリンクさせたデータセットの作成依頼書など、放影研の利用者のためのインフラも整備されている。ウェビナーでは、利用者が遵守すべき関連法規と放影研の新しいインフラが紹介された。しかし、全国がん登録データとリンクしたデータを外国に転送することはできない。放影研のがん罹患データを共同研究のために共有するには、疫学部研究員および放影研外の研究者と協力してこれら諸課題を克服する努力が必要である。広島組織登録は2021年に終了したため、LSS対象者の組織試料に関する情報を収集するための代替方法を、広島の地元病理学者と協力して計画している。長崎組織登録は継続しており、情報は継続的に入手可能である。2019年までのLSSのがん罹患情報は、広島、長崎ともに、2023年3月までに全国がん登録より収集される（杉山）。地域がん登録情報は、放射線リスク解析の基底をなすという明確な目的のために解析されており、国際がん研究機関（IARC）／国際がん登録協議会（IACR）による世界中のデータをまとめたプログラムである「五大洲におけるがん罹患XII」に提出された。また、ロンドン大学衛生熱帯医学大学院（London School of Hygiene and Tropical Medicine）によるCONCORD-4（地域別がん生存率の国際比較）研究にがん情報を提供する予定である（杉山）。

- **病理学的調査**：放影研バイオサンプル研究センターでの今後の保存および活用に備え、試料を確認しつつ放影研ホルマリン固定パラフィン包埋組織試料目録データベースを構築中である。広島および長崎の原爆被爆者から得られた病理標本の保存および利用は、地元の病院および大学と協力して続けられる（坂田）。
- **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DS02R1線量に更新されており、統計部と協力して2023年3月までに、F<sub>1</sub>コホートメンバーの親の個人線量を更新する（坂田）。
- **研究資源センター（RRC）およびバイオサンプル研究センター（BRC）**：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バイオサンプルは上記のセンターとの関連で索引化、デジタル化される（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（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（1頁）、部位別がん調査および研究契約に基づくプロジェクト（2頁）、研究者の研修、および脳腫瘍の放射線リスク統合解析（坂田）など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。2021年のプロジェクトは以下の通りである。
    - ・ 原爆被爆者における残存時間加速の推定（統計部によるRP、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癌における女性特有の因子（Brenner）。論文が*Radiation Research*誌によって査読中。
  - **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（統計部によるRP、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。「五大陸におけるがん罹患XII（CI5-XII）」への人口集団に基づくデータの提供（杉山）。IACRアジア代表（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を行っている。
  - 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）。コホート研究と全国がん登録システムのがん登録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）。日本の住民ベースのがん登録に基づく希少がん罹患率（杉山）。
  - 日本がん登録協議会：CI5-XIIにどのようにデータを提供しているか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（統計部、門脇）
- **国内・海外での放射線関連分野での貢献：**
  - 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）および日本国内対応委員（坂田）。
  - 福島県民健康調査：検討委員会の委員（坂田）
  - 国際放射線防護委員会（ICRP）：がんのデトリメント計算方法を更新するタスクグループ122のメンバー（Brenner）

### 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（2021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（2022年はズーム形式で実施）。
  - 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（2021年は新型コロナウイルスにより制限）。

---

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、および研究計画について、疫学部・統計部の研究員、また、テーマによっては参加する必要がある他の放影研の研究員を交えて報告・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
- 2022年はまだ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ているが、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。