

使命および具体的な目標

臨床研究部は、原爆被爆者の成人健康調査（AHS）や被爆者の子どもを対象とする被爆二世臨床調査（FOCS）など、種々の健診および研究プログラムを実施している。当部の使命は臨床医学研究を主導し、AHSおよび FOCS 参加者から提供されたデータとバイオサンプルを用いた学際的研究を促進することである。

AHS の具体的な目標は以下の通り：

- 1) 研究参加者の臨床追跡調査に基づき多因子疾患の発症を観察すること
- 2) 放射線と疾患の間の線量反応関係を評価すること
- 3) 放射線被ばくに関連する疾患を特定すること
- 4) 研究参加者から入手したバイオサンプルを用いて、これらの疾患のリスク増加の潜在的なメカニズムを明らかにすること

AHSは、2年に1度の健診を通じて蓄積された膨大な臨床および疫学データにより、その重要性はますます増大している。AHSは、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、白内障などの非がん疾患における低線量から中線量の放射線被ばくに関連した罹患率の増加を解析するための最も強力なデータを提供し、さらに炎症やインスリン抵抗性などの潜在的なリスク指標の解析にも寄与している。

FOCS の具体的な目標は以下の通り：

- 1) 臨床追跡調査に基づき多因子疾患の発症を観察すること
- 2) 親の放射線被ばくとその子どもの疾患発症との関連を明らかにすること
- 3) 放影研の他の研究部門と協力して、放射線被ばくの遺伝的影響とその基本メカニズムを特定する学際的研究を推進すること

FOCSは、放射線に直接被ばくした人の子どもの成人発症多因子疾患の潜在的リスクに関するヒトデータが世界的に不足している中で、前述の目標を達成するための世界で最初に利用可能となる情報を提供している。

臨床研究部の資源

成人健康調査 (AHS)

AHS コホートは寿命調査 (LSS) 集団の副次集団であり、1958年に、爆心地から2,000m以内で被ばくし急性放射線症状を呈した約5,000人の被爆者から成る基本コホートと、急性放射線症状がないことおよび爆心地からの距離に基づき選ばれた対照コホートから成る、約2万人 (ME200) で設立された。1978年には、より高線量の被爆者約2,400人 (ME200-1) と、調査可能な (約1,000人の) 胎内被爆者 (ME200-2) を追加し、AHS コホートを拡大した。2008年には、被爆時年齢が10歳未満の1,900人以上の若年被爆者 (ME200-3) を追加し、再びコホートを拡大した。AHSの2年に1度の健診は1958年に開始され、現在も継続中である。AHS参加者から健診の都度新たにインフォームド・コンセントを取得した上で、バイオサンプル (1969年から血清、1990年から血球、1999年から尿) を収集・保管している。

F₁ 臨床調査 (FOCS)

FOCSは、F₁死亡調査コホートの副次集団であり、多因子疾患の発症が一般的に増える高齢期まで研究参加者を追跡する質の高い臨床研究を継続すれば、ヒトに関する確定的なデータを最も良く入手できるという根拠に基づき、開始された。

76,814人のF₁死亡調査コホートから親の被ばく線量で層別化した24,673人が、2000年から2006年にかけて実施した郵便調査の対象として選ばれた。当時、質問票が郵送された24,673人のF₁対象者のうち、14,145人が健診を希望し、11,951人が2002年から2006年の健診期間中に受診した。FOCSの初回健診（「第1サイクル」）では、親の放射線被ばくに起因する成人発症の多因子疾患の有病率が増加しているという証拠は得られなかった。しかし、当時のF₁集団の平均年齢は比較的若年（約49歳）であったため、ほとんどの疾病が発症するのはこれからであると考え、放影研は有病率調査を前向き追跡調査のための罹患率調査に変更し、2010年11月に4年サイクルで実施するFOCS健診プログラムを開始した（「第2サイクル」）。この前向き研究コホートは、2000年から2008年の期間に健診参加の意向を示した13,100人のF₁対象者で構成されている。2018年11月に開始した「第4サイクル」の健診は2025年内に完了する予定であり、「第5サイクル」を2022年11月に開始した。2002年より、FOCS参加者からインフォームド・コンセントを得た後、これらの健診で得られた血清、血球、血漿、尿を収集・保存している。

AHSおよびFOCSの健診は、被爆者およびその子どもと定期的に直接接触する唯一の機会であり、疾患の早期発見等を通じてこれらの人々の健康維持に役立っている。このような健診は、臨床および疫学情報とバイオサンプルの主な供給源として機能し、放影研の研究部門や外部の共同研究者による多様で貴重な研究の実施を可能にしている。

所内および所外の共同研究

所内の共同研究

これらの目標を達成するための研究は、放影研の全ての研究部門、すなわち疫学部、統計部、分子生物科学部、情報技術部、バイオサンプル研究センターと協力して行われる。

所外の共同研究

国内外の大学や研究機関と協力し、高度に専門化された研究の実施を推進してきた。

国内：

- ・ 広島大学：「眼科調査」「心血管疾患研究」「心血管疾患リスク因子研究」「肝がん研究」
- ・ 長崎大学：「眼科調査」「心血管疾患研究」「甲状腺研究」「造血器悪性腫瘍研究」「心血管疾患リスク因子研究」「放射線作業員への健康影響に関する疫学研究」
- ・ 金沢医科大学：「眼科調査」
- ・ 京都大学：「造血器悪性腫瘍研究」
- ・ 東京大学：「造血器悪性腫瘍研究」
- ・ 久留米大学：「造血器悪性腫瘍研究」
- ・ 川崎医科大学：「心血管疾患リスク因子研究」
- ・ 東邦大学：「心血管疾患など生活習慣病」
- ・ 産業医科大学：「放射線業務従事者の健康影響に関する疫学研究」
- ・ 広島国際大学：「動脈硬化研究」
- ・ 安田女子大学：「動脈硬化研究」
- ・ 土谷総合病院：「甲状腺研究」
- ・ 広島西医療センター：「心血管疾患研究」
- ・ 広島赤十字・原爆病院：「造血器悪性腫瘍研究」
- ・ 長崎県立大学：「心血管疾患リスク因子研究」

海外：

- ・ ベルン大学（スイス）：甲状腺疾患に関する多施設共同プロジェクト

2024年度 臨床研究部の業績

放射線とがん

[放射線と造血器悪性腫瘍：骨髄異形成症候群 (MDS)]

原爆被爆者は、放射線被ばくから50年以上経過した現在でも、造血器悪性腫瘍のリスクが高い。最近のゲノム解析により、臨床診断前の血液試料に観察可能ないくつかの遺伝子変異が含まれていることが明らかになった。我々は、次世代ゲノム解析技術を用いて、MDSを発症したAHS参加者の保存血液サンプルで変異を探索している。

[放射線と造血器悪性腫瘍：白血病]

原爆被爆者は、被ばく後早期に造血器悪性腫瘍のリスクが高かった。これらの白血病症例におけるゲノム変異についてはほとんど知られていないが、その変異は放射線誘発性白血病発生において重要な役割を果たしている可能性がある。白血病症例のゲノムの全体像を明らかにするため、我々は、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 試料から抽出したDNAおよびRNAを用いてターゲットシーケンシング解析を行う予備研究を開始した。アンプリコンサイズが予想よりも小さかったため、特にDNAシーケンシングに関していくつかの修正が必要である。しかし、融合遺伝子のスクリーニングにはRNAシーケンシング解析が利用可能であり、ホットスポット変異にはDNAシーケンシングが利用可能であることが確認された。

[放射線と肝がん]

放射線被ばくと慢性B型肝炎ウイルス (HBV) 感染との関連性が立証されており、放射線とHBVの両方が肝細胞癌 (HCC) のリスク要因であることが知られているため、HBVは本質的に媒介因子であることが示唆される。しかし、その媒介の程度についてはこれまで明らかにされていなかった。我々は、4,345人の原爆被爆者を対象とする前向き臨床コホート研究において、HBVとC型肝炎ウイルス (HCV) の感染がHCCの放射線関連リスクに及ぼす媒介割合を推定した。当該結果について報告する論文を国際的学術誌に投稿した。

放射線と非がん影響

[基盤研究計画書：成人健康調査 (AHS)]

我々の主要な使命の一つは、放射線被ばくに関連する非がん疾患を同定することである。非がん疾患の罹患率に関するAHS報告書の更新は、新たな放射線関連疾患を同定するだけでなく、これまでの調査結果を再評価し、強化することにも役立つ。DS86ファントムに基づく臓器線量を用いた非がん疾患の罹患率の予備解析 (第9報、1958-2020年) が実施され、バックグラウンドモデルの設定に対する結果の感度および線量反応関係の評価が行われた。

[放射線と非がん疾患：白内障調査]

原爆被爆者やその他の被ばく者集団において、後囊下白内障 (PSC) に対する放射線の影響が報告されている。しかし、皮質白内障 (COR) および核白内障 (NUC) に対する放射線影響に関する過去の報告は一貫性を欠いており、これは白内障の診断精度および対象集団の特性による可能性が考えられる。本研究では、より正確な診断を行うために適切な機器と診断基準を用いた。放射線と白内障のサブタイプ (COR、NUC、PSC) ならびにその他のサブタイプ (vacuoles、retrodots、waterclefts) との関連性を評価した。また、白内障手術対症例も解析した。論文が所内審査中である。

[放射線と非がん疾患：甲状腺調査]

2007-2011年に実施した前回のAHS調査（第1サイクル）では、甲状腺結節について放射線に関連するリスクの増加が報告されたが、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報告されなかった。2024年、第2検査サイクル（2018 - 2022年）における甲状腺疾患の診断はほぼ完了した。第3検査サイクルおよび診断を2022年8月から実施している。

放射線と疾患の分子機序（ヒト研究）

[放射線と非がん疾患：アテローム性動脈硬化の研究]

放射線とアテローム性動脈硬化または循環炎症マーカーとの関連が、原爆被爆者において観察されている。放射線誘発性動脈硬化の潜在的なメカニズムを評価するために、我々は1) クローン造血/T細胞老化/炎症、2) 血管修復異常による媒介の可能性に注目している。サイトカイン測定値の品質評価（中溝ら、*Eur J Med Res*、2024）により、VEGF-Aやオステオプロテゲリンおよびオステオポンチンには許容範囲内の変動があることが確認された。AHSデータの統計解析が現在進行中である。

[放射線と非がん疾患：糖尿病の研究]

最近のAHSの研究では、放射線量と糖尿病罹患率との間に統計的に有意な関連性が示唆されたが、その結果は被爆地や被爆時年齢によって一貫していなかった。そこで、放射線関連糖尿病が膵β細胞からのインスリン分泌障害またはインスリン抵抗性のいずれかに関連しているか、また、その関連性が被爆都市による修飾を受けるか否かを調査するために、我々はAHS参加者を対象とした横断的研究を実施した。本研究では、被爆時年齢が15歳未満の3,152人の被爆者を対象とした。膵β細胞機能の指標としてHOMA-βを、インスリン抵抗性の指標としてHOMA-IRを使用した。その結果、広島と長崎の両都市において、放射線量はHOMA-βとHOMA-IRの値と有意な正の関連を示した。また、HOMA-IRのほか、内臓脂肪およびインスリン抵抗性に関連する他の指標の解析では、放射線量はトリグリセリドと有意な正の関連を示し、アディポネクチンやHDLコレステロール値と有意な負の関連を示した。しかし、被爆都市は内臓脂肪やインスリン抵抗性（HOMA-IRを含む）の指標に対する放射線反応の線量修飾因子ではなかった。インスリン抵抗性が原爆被爆者における放射線に関連した糖尿病罹患率増加の寄与因子の一つであった可能性はあるが、糖尿病罹患率に関する線量反応の都市間の差異の原因は依然として不明である。本研究の論文は2025年に発表された（立川ら、*J Clin Endocrinol Metab*, 2025）。

継世代的影響

[基盤研究計画書：F₁ 臨床調査 (FOCS)]

2002年から2006年にかけて実施されたFOCSの初回調査では、親の放射線被ばくによる成人発症多因子疾患（高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、狭心症、心筋梗塞、脳卒中）の有病率増加を示す証拠は得られなかった。しかし、多くの多因子疾患が発症する高齢期まで質の高い臨床研究を継続すれば、縦断的な罹患率データの方が有病率データよりもバイアスの可能性は低くなる。縦断的研究データ（2002–2020年）の解析計画は、複数の研究部門が関与するFOCS解析ワーキンググループ内で策定され、最初のリスク解析が実施された。DS02R1線量が不明であるF₁の親の多くについて、NIC（市内不在）の状況が確認された。NICであることが新たに確認されたFOCSの親全員について、線量を欠測値からゼロに変更することにより、親の線量データを更新した。疾患 - 死亡リスクデータを更新した後、再解析を開始した。