

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24249039

研究課題名(和文)若齢期放射線被曝による晩発障害に関する社会医学的研究

研究課題名(英文)Social medical study of late effect of radiation exposure on young persons

研究代表者

大瀧 慈(Ohtaki, Megu)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授

研究者番号：20110463

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 27,200,000円

研究成果の概要(和文)：広島原爆被爆者の固形がん死亡危険度について、広島原爆被爆者コホートデータベースに基づき、発がん数理モデルの適用による解析を行った。広島原爆に被曝し、遮蔽や入市状況が把握でき初期線量が推定可能であった被爆者で、1970年1月1日時点で生存が確認され、2010年12月31日までの期間中での死亡か広島県外転出をエンドポイントとして追跡できた被爆者を対象として、初期放射線量や被曝距離(放射性粉塵の吸引量の代替変数)を説明変数としたCoxの重回帰分析を行った。この解析の結果、固形がん死亡に対する影響は、男女とも被曝時年齢にかかわらず初期放射線よりも被曝距離の寄与の方が大きいことが強く示唆された。

研究成果の概要(英文)：Using a cohort database, we analyzed the cancer mortality among Hiroshima A-bomb survivors being alive at July 1 1970 for whom exposure status such as initial radiation dose and entrance date through Cox regression analysis with a function of exposure-distance as well as initial radiation dose as the explanatory variables. As a result, it was strongly suggested that many A-bomb survivors were likely to be exposed to residual radiation (rather than initial radiation) by inhaling radioactive particle matters which caused the increase of their cancer mortality thereafter.

研究分野：計量生物学

キーワード：原爆被爆者 放射線後障害 コホート研究 死亡危険度 固形がん 数理モデル 間接被曝 放射線感受性

1. 研究開始当初の背景

原爆被爆者の放射線後障害に関しては、放射線影響研究所によるコホート調査 (LSS) が世界的に知られている。LSS で対象となっている被爆者は、直接被爆者のみに限定されており、入市被爆者などの間接被爆者は調査や研究の対象になっていない。放射線の線量も初期線や中性子線による者に限定されており残留放射線や放射性降下物による影響は無視されている。LSS によると、白血病をはじめ多くの固形がんにおいて、罹患や死亡危険度が若齢時被曝の場合に感受性が高いこと、それらの超過相対危険度は到達年齢のほぼ逆数に比例し減少するが、被曝線量とともにほぼ線形的に増大することが報告されている。一方、入市被爆者に関して、我々は白血病罹患危険度と入市日との関連性を分析し、広島に原爆が投下された 8 月 6 日に広島市内に入市した者は非被爆者に比べて 1970 年から 1990 年の期間において 3 倍強の頻度で白血病に罹患していることを示した。なお間接被爆者における固形がんやその他の疾患による罹患・死亡危険度に関して、論文として報告された研究は見あたらない。

2. 研究の目的

本研究は、直接被曝線量と健康状態の関連性の評価を偏重してきた従来の原爆被爆者研究を見直し、これまで軽視されていた間接被曝 (曝) や内部被曝によるものを含めて、被曝時年齢依存性に焦点を当て、様々な数理モデルを用いて被爆者の晩発障害発生危険度について疫学および臨床科学的に分析し、研究することを目的とする。放射線被曝による晩発障害の機序に関する知見を得るだけでなく、原爆被爆者やチェルノブイリ発電所事故被災者、さらには福島原子力発電所事故被災者における晩発性障害の発生危険度やその発症時点に関する時間分布を基礎的情報が得られるものであり、予防医学的観点から、これらの被災者の健康や QOL の維持・向上に貢献できる事を目指す。

3. 研究の方法

原爆被爆者の死亡リスクの地理分布について、1970 年 1 月 1 日の時点で生存・登録されている広島原爆被爆者を解析対象のコホート集団として設定し、2010 年 12 月 31 日まで追跡を行いデータベース (ABS) の構築を行った。このデータを対象にして、性別、被曝時年齢、到達年齢、被曝時所在地および初期放射線線量 (DS86 に準拠した初期被曝線量評価システムに基づき算出された推定線量) を説明変数とした Cox の部分尤度法に基づく生存時間解析を行い、固形がんに関する死亡リスクの地理分布の推定を行った。また、原爆や原発事故に伴う被曝線量の評価として、核分裂生成物が降下にした放射性物質からの線被曝線量の評価法および被曝線量 (皮膚線量) 評価法を行った。

原爆被爆者、セミパラチンスク核実験場周辺住民、チェルノブイリ原発事故被ばく者の MDS 患者の骨髄から収集した血液試料を用いて、疾患において特異的に変異している遺伝子

の探索を行い、造血器悪性腫瘍や骨髄異形成症候群発症の機序について検討した。

4. 研究成果

広島原爆被爆者における固形がん死亡リスクの時空間分布を推定し可視化することで、初期放射線線量および非初期放射線線量のリスクへの寄与について検討を行った。その結果、放射線被曝による固形がん死亡リスクの超過に関して、若齢期被曝の場合に感受性が高いこと、非初期放射線被曝の影響が成人の被爆者に大きいことが推定された。同リスクの地理分布の特徴として、爆心地近傍の同心円状に分布するリスクと、北西の郊外地域の高リスク領域が検出された。なお、爆心地近傍のリスクもその被曝距離依存性の特徴により初期放射線が主要因ではない可能性が大きいことが判明した。爆心地近傍では放射性物質を含んだ塵などが爆風により同心円状に拡散した放射性降下物の影響が示唆された。

低線量放射線被曝における線量評価方法について検討した。原爆や原発事故に伴う被曝線量の評価として、核分裂生成物が降下にした放射性物質からの線被曝線量の評価法および被曝線量 (皮膚線量) 評価法の開発を行った。その応用として、飯館村村民を対象にインタビュー調査を行い、計画的避難区域に指定されて飯館村村民が避難するまでの初期外部被曝量の見積もりを行った。

低線量被曝者 (広島被爆者のうち 2km 以遠や黒い雨曝露) で増加の見られる造血器悪性腫瘍、骨髄異形成症候群において、放射線被曝により高頻度に変異が生じる RUNX1 遺伝子に注目し、RUNX1 変異による骨髄異形成症候群の発症機序の解析を行った。その結果、様々な遺伝子異常と協調して造血機能破綻をきたすことを解明し、被曝後年月を経て悪性腫瘍を発症する機序が明らかとなった。

従来、放射線の健康影響は外部被曝によるものが注目されていたが、我々の研究結果は、放射性粉塵の吸入を含む内部被曝の発がんなどの後障害への危険度が事前の想定を超えて大きいことが強く示唆された。医療被曝や宇宙放射線被曝による健康リスク管理の観点からは朗報であるが、放射性廃棄物の管理の強化や原発事故などに伴う放射性プルームへの被曝の影響については、今後、速やかに再検討される必要があると思われる。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 89 件)

- 1) [Harada H, Harada Y](#): Recent advances in myelodysplastic syndromes: molecular pathogenesis and its implications for targeted therapies. *Cancer Sci.*, 2015. Epub 2015/01/23. doi:10.1111/cas.12614

- (査読有)(2015年1月)
- 2) 冨田哲治, 佐藤健一, 大谷敬子, 佐藤裕哉, 原憲行, 川上秀史, 田代聡, 星正治, 大瀧慈: 広島原爆被爆者における死亡危険度地図の推定範囲拡大の試み, 長崎医学会雑誌, 89, 222-226, 2014. (査読有)(2014年9月)
 - 3) 大谷敬子, 大瀧慈, 冨田哲治, 原憲行, 佐藤裕哉, 星正治, 佐藤健一: 広島原爆被爆者における原爆投下直後から5年間での死亡危険度の解明, 長崎医学会雑誌, 89, 227-233, 2014. (査読有)(2014年9月)
 - 4) 佐藤健一, 冨田哲治, 大谷敬子, 佐藤裕哉, 原憲行, 川上秀史, 田代聡, 星正治, 大瀧慈: 広島原爆被爆者コホートデータにおける壮年期近距離被爆者の死亡危険度について, 長崎医学会雑誌, 89, 234-239, 2014. (査読有)(2014年9月)
 - 5) 大瀧慈, 大谷敬子, 冨田哲治, 佐藤裕哉, 原憲行, 伊森晋平, 川上秀史, 田代聡, 合原一幸, 星正治, 佐藤健一: 発がん死亡危険度に対する初期放射線被曝による線量反応関係は過大評価されている - 初期放射線の影響強度に被爆時年齢依存性は検出されず -, 長崎医学会雑誌, 89, 244-248, 2014. (査読有)(2014年9月)
 - 6) S. Endo, K. Tanaka, T. Kajimoto, N. T. Thanh, J. M. Otaki, T. Imanaka: Estimation of β -ray dose in air and soil from Fukushima Daiichi Power Plant accident, *J. Radiat. Res.*, 55, 476-483, 2014. doi: 10.1093/jrr/rrt209. (査読有)(2014年5月)
 - 7) 大瀧慈, 冨田哲治, 大谷敬子, 佐藤裕哉, 原憲行, 川上秀史, 田代聡, 合原一幸, 星正治, 佐藤健一: 広島大学原爆被爆者コホートデータにおける固形がん死亡危険度の初期放射線量依存性および特異的な被爆時年齢・被爆距離依存性について - 放射性PM2.5の影響か?, 広島医学, 67(4), 311-315, 2014. (査読有)(2014年4月)
 - 8) 大谷敬子, 大瀧慈, 原憲行, 平林今日子, 佐藤健一: 広島原爆被爆者動態調査に基づく全死因を事象とする生存解析, 広島医学, 67(4), 306-310, 2014. (査読有)(2014年4月)
 - 9) 大瀧慈, 大谷敬子, 今中哲二, 遠藤暁, 星正治: 東京電力福島第一発電所近隣地域における空間放射線量率と直下土壌の放射能汚染度との関連について, 統計数理, 61, 247-256, 2013. (査読有)(2013年12月)
 - 10) GD. Kerr, SD. Egbert, I. Al-Nabulsi, HL. Beck, HM. Cullings, S. Endo, M. Hoshi, T. Imanaka, DC. Kaul, S. Maruyama, GI. Reeves, W. Ruehm, A. Sakaguchi, SL. Simon, GD. Spriggs, DO. Stram, T. Tonda, JF. Weiss, RL. Weitz, RW. Young: Workshop report on atomic bomb dosimetry - residual radiation exposure: recent research and suggestions for future studies, *Health Phys*, 105(2), 140-149, 2013. (査読有)(2013年12月)
 - 11) Lin Shi, Fujioka K, Jiying Sun, Kinomura A, Inaba T, Ikura T, Ohtaki M, Yoshida M, Kodama Y, Livingston KG, Kamiya K, Tashiro S: A modified system for analyzing ionizing radiation-induced chromosome abnormalities, *Radiation Research*, 177, 533-538 2012. (査読有)(2013年2月)
 - 12) K. Tanaka, A. Kohda and K. Satoh: Dose-rate-effects and dose and dose-rate effectiveness factor (DDREF) on frequencies of chromosome aberrations in splenic lymphocytes from mice continuously exposed to low-dose-rate gamma-radiation, *Journal of Radiological Protection*, 33, 61-70, 2012. (査読有)(2012年12月)
 - 13) T. Imanaka, S. Endo, N. Kawano and K. Tanaka, Radiation exposure and disease questionnaires of early entrants after the Hiroshima bombing, *Radiat. Prot. Dos.* 149, 91-96, 2012. (査読有)(2012年11月)

- 14) S. Endo, K. Tanaka, K. Shizuma, M. Hoshi and T. Imanaka: Estimation of beta-ray skin dose from exposure to fission fallout from the Hiroshima atomic bomb, *Radiat. Prot. Dos.* 149, 84-90, 2012. (査読有) (2012年11月)
- 15) 大瀧 慈, 大谷敬子, 富田哲治, 佐藤健二: 福島第一原子力発電所事故後の東日本での空間放射線量率の時空間分布, *日本統計学会誌*, **42**, 91-102, 2012. (査読有) (2012年7月)
- 16) Tetsuji Imanaka, Satoru Endo, Noriyuki Kawano, Kenichi Tanaka: Radiation exposure and disease questionnaires of early entrants after the Hiroshima Bombing, *Radiation Protection Dosimetry*, 149, No.1, 91-96, 2012. (査読有) (2012年6月)
- 17) 富田哲治, 佐藤健一, 大谷敬子, 佐藤裕哉, 丸山博文, 川上秀史, 田代 聡, 星正治, 大瀧 慈: 広島原爆被爆者コホート1970~2010年におけるリスク地図の推定, *広島医学*, **65**, 255-258, 2012. (査読有) (2012年4月)
- 18) 大谷敬子, 富田哲治, 佐藤健一, 佐藤裕哉, 原 憲行, 丸山博文, 川上秀史, 田代 聡, 星正治, 大瀧 慈: 広島入市被爆者の死亡リスクに関する統計解析, *長崎医学会雑誌*, **87**, 261-264, 2012. (査読有) (2012年4月)
- 19) 大瀧 慈, 富田哲治, 大谷敬子, 原 憲行, 松葉潤治, 佐藤裕哉, 合原一幸, 佐藤健一: 多段階発がん仮説に基づく放射線発がん危険度の曝露・時間依存性に関する数理的考察, *長崎医学会誌*, **87**, 170-175, 2012. (査読有) (2012年4月)
- 20) 佐藤健一, 富田哲治, 大谷敬子, 佐藤裕哉, 原 憲行, 丸山博文, 川上秀史, 田代 聡, 星正治, 大瀧 慈: 広島原爆被爆者における黒い雨降雨地域の死亡危険度について, *長崎医学会雑誌*, **87**, 186-190, 2012. (査読有) (2012年4月)

他 69 件

〔学会発表〕(計 105 件)

- 1) 大谷敬子, 大瀧 慈, 富田哲治, 原 憲行, 星正治, 佐藤健一: 間接被爆による固形がん死亡リスクの上昇の実態およびその背景 - 広島原爆入市者データを用いて -, シンポジウム「バイオ統計学の挑戦と貢献」, 福岡. (2015年2月2日~4日)
- 2) K. Otani, T. Tonda, K. Satoh, N. Hara, H. Kawakami, T. Takihara, M. Hoshi, M. Ohtaki: Source and effects of residual radiation: excess mortality risk from solid cancers based on Hiroshima A-bomb early entrants cohort data, 1970-2010. International Workshop for the Residual Radiation from the Hiroshima and Nagasaki A-bombs, Hiroshima. (2015年1月26日)
- 3) Harada H, Harada Y, Inoue D, Sashida G, Iwama A, Nakajima H, Komatsu N, Kitamura T: C-terminal truncation type of RUNX1 mutants induce MDS/AML via gain-of-function mechanisms. ISEH 43rd Annual Scientific Meeting, Montreal, Canada. (2014年8月21日~24日)
- 4) T. Tonda, K. Satoh, K. Kamo: Detecting a cohort effect for cancer mortality data using varying coefficient model, the 20th IEA World Congress of Epidemiology (WCE2014), Anchorage, Alaska, (USA). (2014年8月17日~21日)
- 5) Ohtaki M, Otani K, Tonda T, Sato Y, Hara N, Imori S, Kawakami H, Tashiro S, Aihara K, Hoshi M, Satoh K: Effect of Age at Exposure on Excess Risk of Solid Cancer Mortality In Hiroshima Atomic Bomb Survivors. The 59th Annual Meeting of the Health Physics Society, Baltimore, MD(USA). (2014年7月13日~17日)
- 6) Ohtaki M, Otani K, Tonda T, Sato Y, Hara N, Imori S, Kawakami H, Tashiro S, Aihara K, Hoshi M, Satoh K: Excess risk of

- mortality of solid cancers due to initial radiation exposure in Hiroshima atomic bomb survivors has been over-estimated. Workshop of Health Physics Conference 2014, Baltimore, (USA). (2014年7月15日).
- 7) Keiko Otani, Megu Ohtaki, Tetsuji Tonda, Yuya Sato, Noriyuki Hara, Hideshi Kawakami, Satoshi Tashiro, Masaharu Hoshi, Kenichi Satoh: Excess Risk of Solid Cancer Mortality among Early Entrants in Hiroshima City after A-bombing- Using half-life of radionuclides, Workshop of Health Physics Conference 2014, Baltimore, (USA). (2014年7月15日).
- 8) Ohtaki M, Otani K, Tonda T, Sato Y, Hara N, Imori S, Kawakami H, Tashiro S, Aihara K, Hoshi M, Satoh K: Multistage carcinogenesis model and its application to analysis of solid cancer mortality among atomic bomb survivors in Hiroshima. International Biometrics Conference 2014, Florence, (Italy)(2014年7月6日~11日)
- 9) Izumi, S., Ohtaki, M., and Aihara, K.: Innovative mathematical modeling for the effects of chronic exposure to radiation on cancer risk. The 27th International Biometric Conference, Florence, Italy. (2014年7月6日~11日)
- 10) 大瀧 慈, 大谷敬子, 富田哲治, 佐藤裕哉, 原 憲行, 伊森晋平, 川上秀史, 田代 聡, 合原一幸, 星 正治, 佐藤健一: 広島原爆被爆者における発がん死亡危険度に対する被爆時年齢依存性について, 2014年度日本計量生物学会年会, 立川(東京) (2014/5/23日~24日)
- 11) 大瀧 慈: 福島放射能汚染の現状と広島原爆被爆者に関する最近の知見, 「植物遺伝資源・ストレス科学研究拠点」シンポジウム植物による東日本大震災被災農地の修復, 倉敷(岡山). (2014年4月11日)
- 12) Ohtaki M, Tonda T, and Aihara K: Mathematical Implication of Single-point Low-dose Radiation Exposure Effect for Excess Relative Risk of Cancer, The 3rd International Symposium on Innovative Mathematical Modelling, Tokyo. (2013年11月12日~15日)
- 13) Harada H, Harada Y, Inoue D, Ding Y, Matsui H, Sashida G, Iwama A, Kitamura T: RUNX1 mutant collaborates with BMI1 overexpression in the development of human and murine MDS/AML. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Sapporo, Japan. (2013年10月11日~13日)
- 14) 大瀧 慈, 大谷敬子, 富田哲治, 佐藤裕哉, 原 憲行, 川上秀史, 田代 聡, 星 正治, 佐藤健一: 広島原爆被爆者における固形がん超過相対死亡危険度の初期放射線量依存性および非初期依存性の解析, 2013年度統計関連学会連合大会, 大阪. (2013年9月8日~11日)
- 15) 大谷敬子, 大瀧 慈, 富田哲治, 佐藤裕哉, 原 憲行, 川上秀史, 田代 聡, 星 正治, 佐藤健一: 広島原爆入市被爆者の固形がん死亡危険度解析 主要因としての残留放射能核種の探索, 第38回中国地区放射線影響研究会, 広島. (2013年7月26日)
- 16) Harada H, Harada Y, Inoue D, Kitamura T: RUNX1/AML1 mutants collaborate with BMI1 in the development of myelodysplastic syndromes. EMBO Workshop RUNX transcription factors in development & disease (19th International RUNX Workshop), Wilsede, Germany. (2013年6月16日~19日)
- 17) 大瀧 慈, 富田哲治, 大谷敬子, 佐藤裕哉, 原 憲行, 川上秀史, 田代 聡, 星 正治, 合原一幸, 佐藤健一: 広島大学原爆被爆者コホートデータにおける固形がん死亡危険度の初期放射線量依存性および特異的な被爆時年齢・被爆距離依存性について - 放射性PM2.5の影響か? -, 第54回原子爆弾後障害研究会, 広島. (2013年6月2日)
- 18) Tetsuji Tonda, Kenichi Satoh, Keiko Otani, Yuya Sato, Hirofumi Maruyama, Hideshi

Kawakami, Satoshi Tashiro, Masaharu Hoshi, Megu Ohtaki: Investigation on circular asymmetry of geographical distribution of mortality risk in Hiroshima atomic bomb survivors, The 57th Annual Meeting of the Health Physics Society, Sacramento, CA (USA). (2012年7月22日~26日)

他 87 件

〔図書〕(計 4 件)

- 2) S. Endo, Y. Taguchi, T. Imanaka, S. Fukutani, E. Granovskaya, M. Hoshi, K. Shiraishi, T. Kajimoto, K. Shizuma, “Neutron activation analysis for soils of Hiroshima City and Plaster under roof-tiles of Old Hiroshima House”, Revisit the Hiroshima A-bomb with a Database Vol.2, Hiroshima City (2013年3月), ISBN: 978-4-9905935-1-3,9-14, 2013.
- 3) M. Yamamoto, M. Hoshi, K. Zhumadilov, S. Endo, A. Sakaguchi, T. Imanaka, Y. Miyamoto, “Estimation of close-in fallout ¹³⁷Cs deposition level due to the Hiroshima atomic bomb from soil samples under houses built 1-4 years after the explosion”, Revisit the Hiroshima A-bomb with a Database Vol. 2, Hiroshima City (2013年3月), ISBN: 978-4-9905935-1-3, 35-43, 2013.

他 2 件

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 該当無し

6. 研究組織

- (1) 研究代表者 大瀧 慈(OHTAKI MEGU)
広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授
研究者番号：20110463

(2) 研究分担者 富田 哲治

(TONDA TETSUJI)

県立広島大学・経営情報学部・准教授
研究者番号：60346533

研究分担者 川野 徳幸

(KAWANO NORIYUKI)

広島大学・平和科学研究センター・教授
研究者番号：30304463

研究分担者 川上 秀史

(KAWAKAMI HIDEJI)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授
研究者番号：70253060

研究分担者 佐藤 裕哉(SATO YUYA)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教
研究者番号：30452626

研究分担者 星 正治

(HOSHI MASAHARU)

広島大学・平和科学研究センター・
名誉教授
研究者番号：50099090

研究分担者 遠藤 暁(ENDO SATORU)

広島大学・大学院工学研究院・教授
研究者番号：90243609

研究分担者 今中 哲二

(IMANAKA TETSUJI)

京都大学・原子炉実験所・助教
研究者番号：90109083

研究分担者 和泉 志津恵

(IZUMI SHIZUE)

大分大学・工学部・准教授
研究者番号：70344413

研究分担者 原田 浩徳

(HARADA HIRONORI)

順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：10314775

研究分担者 原田 結花(HARADA YUKA)

順天堂大学・医学部・助教
研究者番号：50379848

(3) 連携研究者 佐藤 健一

(SATO H KENICHI)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・准教授
研究者番号：30284219

連携研究者 大谷 敬子

(OTANI KEIKO)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教
研究者番号：20243587