

平成24年度

原子力災害影響調査等事業
(放射線の健康影響に係る調査手法等に関する
研究調査事業)

報告書

平成25年3月

一般社団法人 環境情報科学センター

目次

1. 業務概要	1
1.1 業務目的.....	1
1.2 業務内容.....	1
2. 被ばく線量推計に関する調査	3
2.1 放射線被ばくの種類.....	3
2.1.1 線源による分類.....	3
2.1.2 被ばく形態による分類.....	3
2.2 東京電力福島第一原子力発電所から放出された放射性物質.....	4
2.2.1 放出量の推定結果.....	4
2.2.2 放出された放射性核種の特徴.....	4
2.3 被ばく線量の推計方法.....	6
2.3.1 防護量としての実効線量の考え方.....	6
2.3.2 外部被ばく線量推計の考え方.....	7
2.3.3 内部被ばく線量推計の考え方.....	8
2.4 既往調査等における線量推計.....	10
2.4.1 自然線源.....	10
2.4.2 人工線源.....	14
2.4.3 まとめ.....	16
2.5 福島県内各地の空間線量.....	17
2.5.1 空間線量率の推移.....	17
2.5.2 空間線量率の分布と線量率低減の程度.....	17
2.6 原発事故による放射線被ばくの種類.....	19
2.6.1 県民健康管理調査における外部被ばく線量の推計手法.....	19
2.6.2 外部被ばく線量の推計状況.....	22
2.7 本調査における線量推計方針.....	24
2.7.1 本調査における個人の日常生活での被ばく線量.....	24
2.7.2 原発事故による追加的な外部被ばく線量.....	24
2.7.3 原発事故による追加的な内部被ばく線量.....	26
2.7.4 医療被ばく線量.....	26
2.7.5 航空機被ばく線量.....	27
3. 放射線の遺伝的影響に関する疫学的方法論に関する検討について	29
3.1 遺伝性影響と遺伝的影響.....	29
3.2 基本設計.....	29
3.3 対象者の特性.....	30
3.4 健康影響評価手法.....	31
3.5 曝露評価手法.....	31
3.6 交絡因子.....	32
3.7 対象者数.....	32
4. 研究に関する倫理的検討	35
4.1 倫理指針等の遵守.....	35
4.2 説明文書.....	35
4.2.1 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針における説明文書の記載に関する細則 ..	35
4.2.2 疫学研究に関する倫理指針におけるインフォームド・コンセントの受領に関する細則 ..	36
4.3 遺伝情報の開示.....	37
4.3.1 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針における遺伝情報の開示の原則 ..	37
4.3.2 本研究における遺伝情報の開示に関する方針.....	38

5. 放射線の遺伝影響に関する調査のプロトコル案の作成について	39
5.1 概要.....	39
5.2 プロトコル案.....	40
6. 遺伝子塩基配列に新たに生じる変異の特定手法に係る調査	59
6.1 遺伝子塩基配列に新たに生じる変異を特定するプログラムに関する仕様.....	59
6.1.1 プログラムの目的.....	59
6.1.2 用語の定義.....	59
6.1.3 ソフトウェアの概要.....	59
6.1.4 機能要件.....	60
6.1.5 非機能要件.....	60
6.1.6 解析の流れと解析結果のイメージ.....	61
6.2 遺伝子塩基配列に新たに生じる変異特定解析のためのデータベースに関する仕様.....	63
6.2.1 データベースの目的.....	63
6.2.2 概要.....	63
6.2.3 機能要件.....	63
6.3 遺伝子塩基配列に新たに生じる変異特定解析用サーバ機器に関する仕様.....	64
6.3.1 100トリオ (300ゲノム)、30カバレッジの場合.....	65
6.3.2 500トリオ (1500ゲノム)、200カバレッジの場合.....	70
7. 本研究のプロトコルを作成するために、情報収集した資料	75
7.1 情報収集した資料の一覧.....	75
7.2 情報収集した資料の概要.....	78
7.2.1 突然変異率に関する文献.....	78
7.2.2 1000ゲノムプロジェクトに関する文献.....	82
7.2.3 国際がんゲノムプロジェクトに関する文献.....	83
7.2.4 全ゲノムDNA塩基配列解読に関連する文献.....	84
7.2.5 エクソーム解析に関する文献.....	86
7.2.6 胎児の遺伝子に関する文献.....	90
7.2.7 放射線の生物学的な調査に関する文献.....	92
7.2.8 その他に関する文献.....	96

1. 業務概要

1.1 業務目的

東京電力福島第一原子力発電所の事故時に放出された放射性物質による健康影響に関する国民の関心は高く、被災者の健康不安に対する適切な情報提供に資するため、より一層の放射線による健康影響に関する科学的知見を集積することが必要である。

放射線による健康影響を解明する上で、遺伝子レベルでの分析についても有効な手法の1つとして考えられ、遺伝子の解析技術を向上させることにより、被災者への健康影響に関する情報提供の一助となる。

今般は、広島・長崎の原爆被害者に関する疫学調査や、動物実験等による放射線生物学的な研究に加えて、遺伝学的な解析技術について信頼性の高い手法の確立に向けて、ゲノム学的な手法を基盤とする放射線の健康影響解明の研究調査に必要な様々な知見等の収集・整理を行い、実施可能性の検討に資することを目的とする。

1.2 業務内容

放射線による遺伝学的な影響に関する調査を企画立案するに当たり、被ばく線量推計、母集団設定、ゲノム・塩基配列解析手法、バイアス・交絡要因等の疫学的方法論、研究倫理に関する情報収集・整理を行い、調査プロトコル案を作成した。

2. 被ばく線量推計に関する調査

2.1 放射線被ばくの種類

放射線による被ばくは、線源の違いと被ばく形態の違いにより、以下のように分類することができる。

2.1.1 線源による分類

自然に存在するものと人工的な活動によるものなど、放射線被ばくは線源の違いにより以下のように分類できる。

表 2.1 放射線被ばくの種類による分類

自然線源	宇宙線	地上での被ばく	
		航空機中での被ばく	
地上の天然放射性核種			
人工線源	平和利用	医療被ばく	診断医療
			核医学
			放射線治療
			インターベンション手技
原子力発電に関連した核燃料サイクル事業			
軍事利用		核実験によるフォールアウト	
事故		原子力関連施設の事故	

独立行政法人放射線医学総合研究所(2011).「原子放射線の影響に関する国連科学委員会(UNSCEAR) 2008年報告書第1巻」より作成

2.1.2 被ばく形態による分類

放射線被ばくは、放射線源の所在によって分類され、放射線を身体の外側から受けることを「外部被ばく」、身体の内部から放射線を受けることを「内部被ばく」と呼ぶ。また、内部被ばくは、身体に取り込まれる経路により、「経口」「吸入」「経皮」に分類される。

2.2 東京電力福島第一原子力発電所から放出された放射性物質

2.2.1 放出量の推定結果

2011年3月11日の東日本大震災及びこれに伴う津波によって損傷した東京電力福島第一原子力発電所で発生した事故（以下「原発事故」という。）により、環境中に放射性物質が放出された。放出された核種は主にヨウ素 131 (^{131}I) とセシウム 137 (^{137}Cs) であり、放出先は主に大気と海域である。以下に大気中に放出された総量の推計結果を整理した。

各機関の推定結果には、2 倍程度のバラつきがあるが、保安院が原子炉の状態を解析するプログラムを用いて解析したのに対し、東京電力は空間線量率などのモニタリングデータや気象データ等から放出量を逆推計しているという推計方法の違いがある。

表 2.2 大気中への放射性物質の総放出量の推定結果

推定機関	核種別放出量	ヨウ素換算値
旧原子力安全・保安院	^{131}I : 15 万 T(テラ)Bq ^{137}Cs : 0.82 万 TBq	48 万 TBq
旧原子力安全委員会	^{131}I : 13 万 TBq ^{137}Cs : 1.1 万 TBq	57 万 TBq
東京電力	^{131}I : 50 万 TBq ^{137}Cs : 1 万 TBq	90 万 TBq

東京電力福島第一原子力発電所における事故調査・検証委員会(2011/11/26)、「中間報告」
東京電力福島第一原子力発電所における事故調査・検証委員会(2012/07/23)、「最終報告」より作成

2.2.2 放出された放射性核種の特性

ヨウ素 131 (^{131}I) とセシウム 137 (^{137}Cs) の物理的な特性を整理した。 ^{131}I の物理学的半減期は 8 日、 ^{137}Cs は 30 年である。壊変時には、両核種ともに β 線と γ 線を放出するが、 β 線は透過力が弱く、内部被ばくでは問題となるものの、外部被ばくの対象となる組織は皮フなどに限られる。一方、 γ 線の透過力は比較的強く、外部被ばく・内部被ばくともに問題となる。

表 2.3 ^{131}I と ^{137}Cs の物理的な特性

核種	物理学的半減期	壊変時の放射線	壊変後の核種
^{131}I	8 日	β 線、 γ 線	キセノン (^{131}Xe)
^{137}Cs	30 年	β 線、 γ 線	バリウム (^{137}Ba)

文部科学省 放射線による副読本作成委員会(2011)、「放射線の基礎知識」より作成

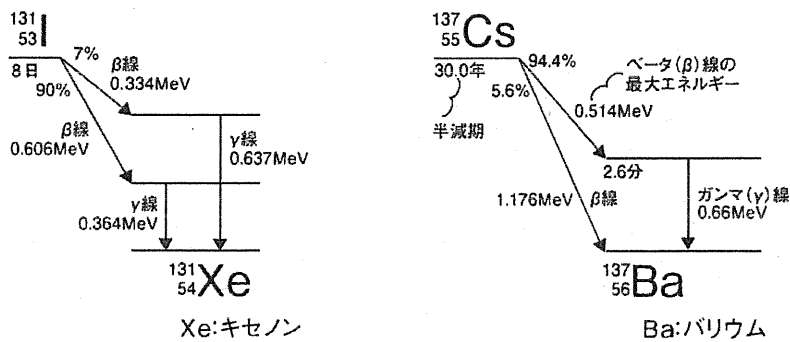


図 2.1 ^{131}I と ^{137}Cs の壊変過程

出典：文部科学省 放射線による副読本作成委員会(2011).「放射線の基礎知識」

また、内部被ばくを検討する場合、体内に取り込まれた放射性物質が代謝・排泄によって体外に排出され、取り込んだ量が半分になるまでの時間を表すには、生物学的半減期が用いられる。物理学的半減期 (T_p) と生物学的半減期 (T_b) の両方が関与し、体内の実際の放射性物質の量が半分になるまでに要する時間を実効半減期 (T_e) といい、以下の関係式から求めることができる。

$$\frac{1}{T_e} = \frac{1}{T_p} + \frac{1}{T_b}$$

例えば、 ^{131}I は物理学的半減期は 8 日で、体内に取り込まれた量の 70% は直ちに尿から排出されるが、残りの 30% は甲状腺に取り込まれ、その生物学的半減期は 80 日となるため、実効半減期は約 7 日程度となる。また、 ^{137}Cs の物理学的半減期は 30 年で、生物学的半減期は約 100 日 (全身の筋肉に分布) となるため、実効半減期も同様に約 100 日である。ただし、これらの生物学的半減期は、成人の値であり、乳児や子どもは、代謝が早いので成人の値より短くなる[4]。

2.3 被ばく線量の推計方法

放射線の線量計測の単位には、人体内の臓器・組織の吸収線量等の物理量から計算する実測不可能な「防護量」と、線量を測定して「防護量」を安全側で評価するための「実用量」がある

2.3.1 防護量としての実効線量の考え方

実効線量は確率的影響のリスクを評価するための線量である。放射線防護の観点から各臓器・組織の吸収線量の合計で評価する。

国際放射線防護委員会 (ICRP) が線量評価に用いている実効線量は、各臓器の等価線量に組織加重係数を掛けたものの総和として定義されている。また、等価線量は各臓器で吸収された単位質量当たりエネルギー (吸収線量: 1 J/kg=1 グレイ (Gy)) に放射線の種類による影響の効果 (放射線加重係数) を掛けたもので、単位はシーベルト (Sv) であらわす。以下に、ICRP 1990 で示された実効線量 (E) の定義を示す。

$$E = \sum_T W_T H_T = \sum_T W_T \sum_R W_R D_{T,R}$$

ここで、 H_T : 等価線量、 W_T : 組織 T における組織加重係数、 $D_{T,R}$: 組織 T・放射線種類 R における吸収線量、 W_R : 放射線加重係数である。

組織加重係数については、ICRP2007 に以下のように示されており、遺伝性影響として問題となる生殖腺については $W_T = 0.08$ となっている [5]。

表 2.4 組織加重係数

組織	w_T	Σw_T
骨髄 (赤色), 結腸, 肺, 胃, 乳房, 残りの組織*	0.12	0.72
生殖腺	0.08	0.08
膀胱, 食道, 肝臓, 甲状腺	0.04	0.16
骨表面, 脳, 唾液腺, 皮膚	0.01	0.04
合計		1.00

* 残りの組織: 副腎, 胸郭外 (ET) 領域, 胆嚢, 心臓, 腎臓, リンパ節, 筋肉, 口腔粘膜, 脾臓, 前立腺 (♂), 小腸, 脾臓, 胸腺, 子宮/頸部 (♀)。

出典: ICRP (2007) 「The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection」. Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4). (社団法人日本アイソトープ協会 (訳) (2009). 「国際放射線防護委員会の 2007 年勧告」丸善出版株式会社)

また、放射線加重係数については、同じく ICRP2007 に以下のように示されており、 β 線 (電子) や γ 線 (光子) については $W_R = 1$ である [5]。

表 2.5 放射線加重係数

放射線のタイプ	放射線加重係数, w_R
光子	1
電子 ^{a)} とミュー粒子	1
陽子と荷電パイ中間子	2
アルファ粒子, 核分裂片, 重イオン	20
中性子	中性子エネルギーの連続関数 (図 1 と式(4.3) 参照)

すべての数値は、人体へ入射する放射線、又は、内部放射線源に関しては取り込まれた放射性核種から放出される放射線に関係する。

^{a)} 116 項と付属書 B の B.3.3 節に論じられているオージェ電子の特別な問題に注意。

出典：ICRP (2007) 「The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection」. Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4). (社団法人日本アイソトープ協会 (訳) (2009). 「国際放射線防護委員会の 2007 年勧告」丸善出版株式会社)

2.3.2 外部被ばく線量推計の考え方

放射線測定によって防護量を評価するため、放射線モニター等から得られた線量測定値に適切な換算係数を掛けることで、実効線量を求めることができる。

β 線のように透過力の強い放射線による全身の被ばくが想定される場合には、空間線量として 1cm 周辺線量当量 ($H^*(10)$) が用いられる。これは、国際放射線単位測定委員会 (ICRU) が定めた物理量で、直径が 30cm の球形状の人体等価ファントム (人体の軟組織 [骨、肺を除く組織] に近い元素組成を持つ物質) に放射線が平行に一様に入射したときの 1cm 深さの吸収線量 (Gy) である。1cm 周辺線量当量は、放射線モニター等により実際に測定可能で、かつ、実効線量を下回ることなく常に安全側に評価できる線量である。

実効線量 ($E(Sv)$) は、この 1cm 周辺線量当量に換算係数 ($C(Sv/Gy)$) を乗じることで求めることができる。

$$E = C \cdot H^*(10)$$

換算係数は、放射線の照射形状やエネルギー強度、放射線を受ける人の年齢等によって異なる。例えば、県民健康管理調査において用いられている独立行政法人放射線医学総合研究所が開発した外部被ばく線量の評価システムにおいては、「0.6」が採用されている。

また、各個人の放射線の積算実効線量は、時刻ごとの実効線量を求めて、これを時間積算することで推計することができる。この際、家屋内等では屋外に比べて空間線量が低減していることを考慮して、時刻ごとの実効線量を求める必要がある。表にガンマ線による被ばくの低減係数の例を示した。

表 2.6 沈着した放射性物質のガンマ線による被ばくの低減係数

場所	低減係数
理想的な平滑な面上 1 m (無限の広さ)	1.00
通常土地の条件下で地面から 1 m の高さ	0.70
平屋あるいは 2 階だての木造家屋	0.40
平屋あるいは 2 階だてのブロックあるいは煉瓦造りの家屋	0.20
その地下室	0.10 以下
各階が約 450~900 m ² の面積の 3~4 階だて建物 1・2 階	0.05
その地下室	0.01
各階の面積が約 900 m ² 以上の多層建築物上層	0.01
その地下室	0.005

旧原子力安全委員会「屋内退避等の有効性について」より作成

2.3.3 内部被ばく線量推計の考え方

体内に摂取した放射線核種は、血液またはリンパ液とともに体内を移動するが、臓器や組織は特定の種類の放射性物質を沈着させやすい特質を有している。例えば、¹³¹I は甲状腺に、¹³⁷Cs は体全体に分布する。外部被ばくと異なり、内部被ばくの場合は透過力の小さいβ線についても沈着した臓器及びその周辺に影響を与える。

また、既に述べたとおり、内部被ばくの場合、物理学的半減期と生物学的半減期を考慮した実効半減期が問題となるが、¹³¹I の実効半減期は約 7 日、¹³⁷Cs は約 100 日である。

次式により各臓器・組織が受ける等価線量を時間積分することで、預託等価線量 $HT(\tau)$ を求める。

$$H_T(\tau) = \int_{t_0}^{t_0+\tau} \dot{H}_T(t) dt$$

ここで、 τ は時間 t_0 において摂取した後の積分時間である。

次に、内部被ばく線量としての預託実効線量 $E(\tau)$ を、次のように求める。

$$E(\tau) = \sum_T W_T H_T(\tau)$$

内部被ばくの実用量は、食品と飲料水中の放射能濃度から、摂取量を推定し、これに預託実効線量係数を乗じて預託実効線量を評価する方法と、ホールボディカウンターによる体内放射能の測定値から摂取量と預託実効線量を評価する方法がある。

ただし、ホールボディカウンターによる計測は、ホールボディカウンターの検出限界や実効半減期を考慮すると、原発事故の発生後に速やかに実施する必要があり、これから実施する調査において活用することの有効性は高くない。

また、食品と飲料水中の放射能濃度に預託実効線量係数 (Cd(Sv/Bq)) を乗じて求める方法では、以下のように求める。

$$E(\tau) = C_a \cdot Roman1$$

ここで、Roman1 は、吸入摂取又は経口摂取した放射性同位元素の摂取量 (kg) である。

なお、預託実効線量係数については、放射性核種、身体への摂取経路及び摂取時の年齢によって異なり、以下に例を示す。

表 2.7 吸入及び経口摂取の場合の実効線量係数

放射性同位元素の種類		吸入摂取した場合の 実効線量係数(mSv/Bq)	経口摂取した場合の 実効線量係数(mSv/Bq)
核種	化学形等		
¹³¹ I	蒸気	2.0×10^{-5}	—
¹³¹ I	ヨウ化メチル	1.5×10^{-5}	—
¹³¹ I	ヨウ化メチル 以外の化合物	1.1×10^{-5}	2.2×10^{-5}
¹³⁷ Cs	すべての化合物	6.7×10^{-6}	1.3×10^{-5}

平成 12 年科学技術庁告示第 5 号 (放射線を放出する同位元素の数量等) 別表第 1 より抜粋

2.4 既往調査等における線量推計

ここでは、1.1 で示した線源による分類に従い、事故による被ばくを除き、既往調査等で推計されている被ばく線量値を収集・整理した。

2.4.1 自然線源

① 宇宙線

宇宙線の起源は、銀河系や他の銀河から飛来する銀河宇宙線と陽子を主とする太陽からの粒子に大別される。放射線被ばくとして問題となるのは、エネルギーの高い中性子を主とした銀河宇宙線であるが、緯度が高いほど、高度が高いほど線量率が大きくなる。

なお、宇宙線による被ばくは外部被ばくが対象になる。

1) 地上での被ばく

地上での被ばく線量率は、地域（緯度、高度）によって異なり、 $0.03\sim 0.04\ \mu\text{Gy/h}$ 程度である。

国民一人当たりの実効線量としては、 0.3mSv/y と推計されている[10]。

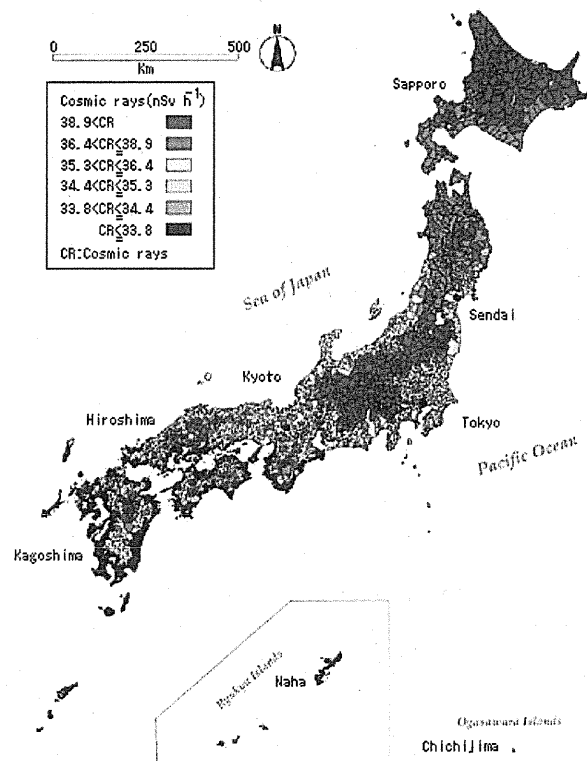


図 2.2 日本の地表における宇宙線量率の分布

出典：放射線医学総合研究所ホームページ

2) 航空機中での被ばく

航空機が航行する高度 (10~12km) では、地上の 100 倍程度の線量率になり、航路中に緯度の高い地域が含まれると、往復で実効線量が 0.1mSv を超える場合がある。

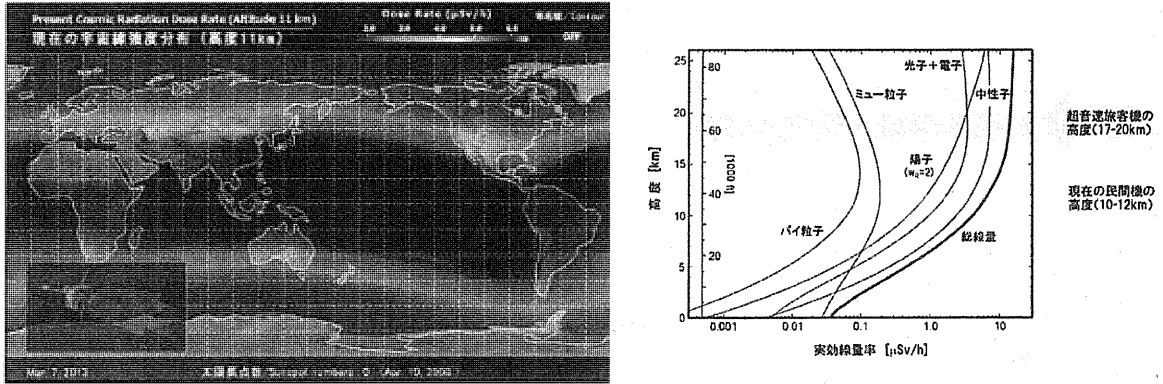


図 2.3 宇宙放射線の世界分布と高度による違い

出典：放射線医学総合研究所ホームページ

表 2.8 航空機に搭乗した場合の実効線量の計算例

航路	時間 (往路)	実効線量 (往路)
東京ーシドニー	約 9 時間 30 分	8~18 μ Sv
東京ーニューヨーク	約 13 時間	26~68 μ Sv
東京ーロンドン	約 13 時間	26~67 μ Sv
東京ーヨハネスブルグ	約 18 時間	14~32 μ Sv

計算方法) 放射線医学総合研究所の航路線量計算システム JISCARD を用いた。

国民一人当たりの実効線量としては、0.004mSv/y と推計されている[10]。

② 地上の天然放射性核種

地上の天然放射性核種による被ばくについては、土壌中の核種から放出される放射線による外部被ばくと、空気や水、食品等に含まれる核種を体内に取り込むことで生じる内部被ばくがある。

1) 外部被ばく

岩石や土壌中に存在するウラン系列 (^{238}U)、トリウム系列 (^{232}Th)、カリウム40などの核種の壊変によって放射される γ 線による被ばくを受ける。主に地表下30cm程度までに分布する核種によるものである。地域によって核種の土壌中濃度が異なることから、地上1mでの空気吸収線量の地域偏差があらわれる。

都道府県別の平均実効線量[10]を見ると、最低が神奈川県のお.12mSv/y、最高が岐阜県の0.52mSv/yと4倍程度の開きがある。福島県は0.35mSv/yとなっている。国民一人当たりの実効線量としては、0.33mSv/yと推計されている。

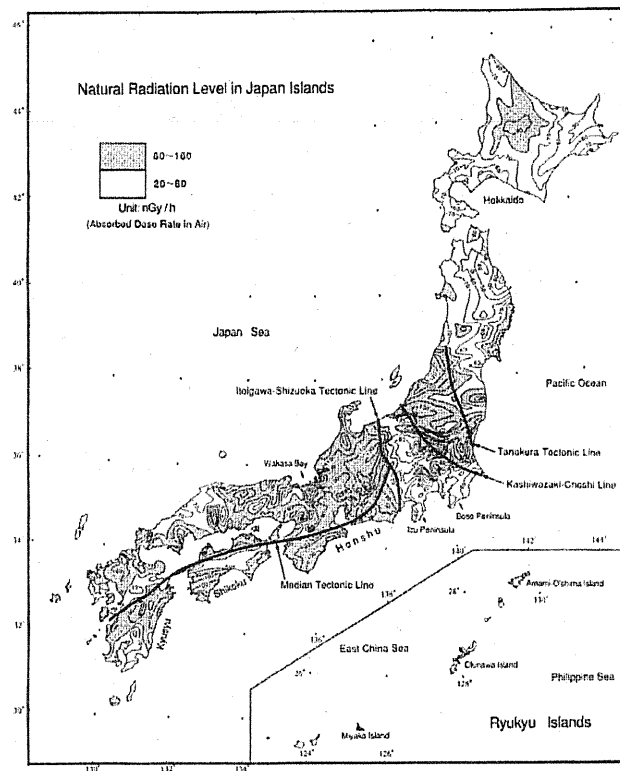


図 2.4 日本における地表の自然放射線レベル

出典：古川雅英(1993)。「日本列島の自然放射線レベル」地学雑誌 v. 102, 868-877

2) 内部被ばく

内部被ばくでは、大気中のラドンの吸入、飲料水や食品に含まれるポロニウムや鉛、カリウムなどの経口摂取が被ばくの主な要因となっている。

吸入による体内摂取は、ラドンやトロン、また喫煙による鉛等の摂取による被ばくがある。ラドンによる内部被ばくの実効線量は、滞在時間の長い住居内での被ばく量が大きくなる。住居内のラドンは、建物の床下や室内の建材中から散逸して居室中に侵入することで、特に換気率の低い部屋のラドンによる放射能が数百 Bq/m³になる場合があることが知られている。

表 2.9 国民一人あたりのラドン吸入による平均実効線量

存在場所 行動	存在時間 ^{注)} 時間/年 (時間/日)	平均 ラドン濃度 Bq/m ³	平衡ファクタ	実効線量 mSv/年
住居内 睡眠、身の回りの用事、食事、家事、 介護・看護、育児、学習・研究 (40%)、 テレビラジオ新聞、休養、趣味・娯 楽 (40%)、その他 (40%)	6,059 (16.6)	11	0.4	0.24
屋外 通勤通学、仕事 (20%)、買い物 (20%)、移動、学習・研究 (20%)、 趣味・娯楽 (20%)、スポーツ (80%)、 ボランティア・社会活動 (20%)、交 際 (20%)、その他 (30%)	913 (2.5)	5.5	0.6	0.027
職場、公共施設の屋内 仕事 (80%)、学業、買い物 (80%)、 学習・研究 (40%)、趣味・娯楽 (20%)、 スポーツ (20%)、ボランティア・社 会活動 (80%)、交際 (80%)、受診・ 療養、その他 (30%)	1,788 (4.9)	15.3	0.4	0.098

注) 存在時間は、総務省統計局「平成18年社会生活基本調査」⁷⁾で、「第1表 曜日、男女、年齢、行動の種類別総平均時間」より、男女、曜日、年齢を含めた集団での平均値から求めた。

出典：公益財団法人原子力安全研究協会(2011)。「新版生活環境放射線(国民線量の算定)」

経口による被ばくは、主に魚介類に含まれる鉛 210 やポロニウム 210 の寄与が大きく、日本人の魚介類の摂取量が多いことが経口による実効線量を高くしている。UNSCEAR 2000 では、食品摂取による実効線量が世界平均で 0.12mSv/y としているが、日本人では 0.80 mSv/y と報告されている[10]。内部被ばくの実効線量は 1.46 mSv/y と推定されている。

表 2.10 自然放射線による国民一人あたりの内部被ばくの年間実効線量

	内訳	実効線量 (mSv/y)
吸入摂取	ラドン (屋内、屋外)	0.37
	トロン (屋内、屋外)	0.09
	喫煙 (鉛 210、ポロニウム 210)	0.01
	その他 (ウランなど)	0.006
経口摂取	鉛 210、ポロニウム 210	0.80
	トリチウム	0.0000082
	炭素 14	0.0025
	カリウム 40	0.18
計		1.46

公益財団法人原子力安全研究協会(2011)。「新版生活環境放射線(国民線量の算定)」より作成

2.4.2 人工線源

① 平和利用

1) 医療被ばく

医療被ばくは、一般的な人工放射線被ばくの最も大きな部分を占める。放射線を用いる診断としては、胸部などの X 線診断、X 線 CT 検査、歯科 X 線撮影、放射性核種を体内に投与して体内での動態を調べる核医学診断などがある。また、治療については放射線を疾患部位に照射する放射線治療や、X 線の透視を行いつつ疾患部位の治療を行うインターベンション手技などがある。

近年の医学の発達に伴い、診断医療放射線検査による実効線量は増加傾向にある。

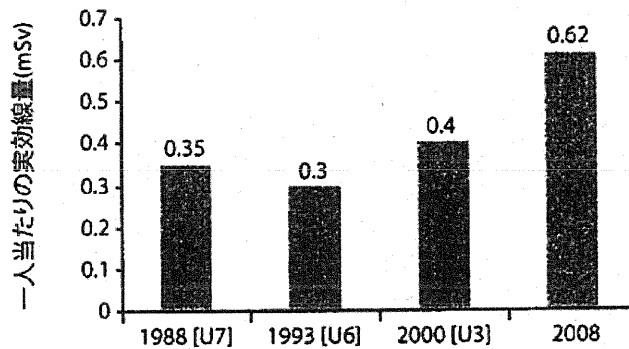


図 2.5 診断医療放射線検査からの一人当たりの年間実効線量における動向

出典：独立行政法人放射線医学総合研究所(2011).「原子放射線の影響に関する国連科学委員会(UNSCEAR) 2008 年報告書第 1 巻」

実効線量では、胸部撮影 (PA) の場合で 0.1mSv 程度、胸部・腹部・骨盤の CT 検査で 10mSv 程度と評価されている。

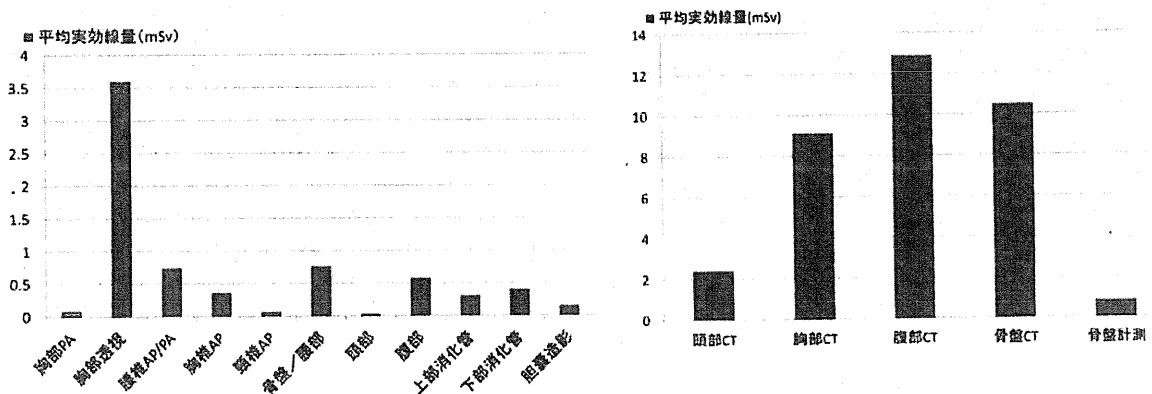


図 2.6 ヘルスケアレベル I における放射線診断の実効線量

注) ヘルスケアレベル I : 医師一人当たりの人口数が 1,000 人未満

出典：公益財団法人原子力安全研究協会(2011).「新版生活環境放射線(国民線量の算定)」

また、核医学診断や放射線治療などでは、長時間の放射線の照射により、数十mSv以上の被ばく線量となる場合があるが、個々の施術による被ばく量は施術の状況に応じて異なる。

医療被ばく（診断）による国民一人当たりの年間実効線量は、合計で3.87mSv/yと推定されている。

表 2.11 医療被ばく（診断）による国民一人当たりの年間実効線量

項目	実効線量(mSv/年)
一般X線診断	1.47
X線CT検査	2.3
集団検診(胃)	0.038
集団検診(胸部)	0.0097
歯科X線診断	0.023
核医学診断	0.034
合計	3.8747

出典：公益財団法人原子力安全研究協会(2011)。「新版生活環境放射線(国民線量の算定)」

これらの医療被ばくの実態は、放射線医学総合研究所が長年にわたり実態調査を行っている。しかし最近では、調査票の回収率の低下が著しく、医療被ばくの実態の正確な把握は難しく、データの精度には不確かさが含まれるとの指摘がある[10]。

2) 原子力発電に関連した核燃料サイクル事業

放射線の発生を伴う機器を使用する施設で、敷地外まで放射線被ばくの可能性が考えられるものとしては、原子力発電所や核燃料再処理施設などがあり、国民一人あたりの年間実効線量は0.0001mSvと推定されている。

表 2.12 原子力関連施設による国民一人当たりの年間実効線量

線 源	実効線量 (mSv/年)
原子力発電所	7.7×10^{-7}
研究炉施設	2.2×10^{-11}
加速器施設	2.3×10^{-9}
地球規模クリプトン85	0.0001
合計	0.0001

出典：公益財団法人原子力安全研究協会(2011)。「新版生活環境放射線(国民線量の算定)」

② 軍事利用

軍事利用による被ばくは、核実験による放射性物質のフォールアウトが考えられる。

大気圏内核実験は 1945 年から 1980 年まで続けられ、その後は地下核実験へと移り、被ばく量は減少している。現在でも重要な線源核種としては、半減期の長いストロンチウム 90 やセシウム 137 などである。

日本における国民一人当たりの年間実効線量は、合計で 0.0025mSv/y と推定されている。

表 2.13 核実験フォールアウトによる国民一人当たりの年間実効線量

線 源	実効線量 (mSv/年)
ストロンチウム90	0.0017
セシウム137	0.00078
プルトニウム239+240	0.0000097
合 計	0.0025

出典：公益財団法人原子力安全研究協会(2011)。「新版生活環境放射線(国民線量の算定)」

2.4.3 まとめ

上記の推定値を合計すると、国民一人あたりの年間実効線量は 5.97mSv/y となる。そのうち、約 65%は医療被ばくが占め、残りの約 35%は自然線源が寄与している。

ただし、これはあくまで国民の平均的な被ばく線量の数値であり、個別には特に医療被ばくなどの状況によって大きく被ばく線量が異なる。

表 2.14 国民一人あたりの放射線被ばくの年間実効線量

放射線線源の種別			実効線量 (mSv/y)
自然線源	宇宙線	地上での被ばく	0.3
		航空機中での被ばく	0.004
	地上の天然放射性核種	外部被ばく	0.33
		内部被ばく	1.46
人工線源	平和利用	医療被ばく	3.87
		原子力発電に関連した核燃料 サイクル事業	0.0001
	軍事利用	核実験によるフォールアウト	0.0025
合計			5.97

2.5 福島県内各地の空間線量

2.5.1 空間線量率の推移

原発事故の発生から現在までの福島県内の代表的な線量率モニタリング結果を示す。日平均の空間線量率としては事故直後の数日間に最大線量を記録し、相双で $11.6 \mu\text{Sv/h}$ (2011/3/12)、県北で $18.8 \mu\text{Sv/h}$ (2011/3/16)となっている。その後、急速に低下し、2012 年後半から 2013 年初頭にかけては県北や県中で $0.5 \mu\text{Sv/h}$ 程度、南会津では $0.06 \mu\text{Sv/h}$ 程度となっている。

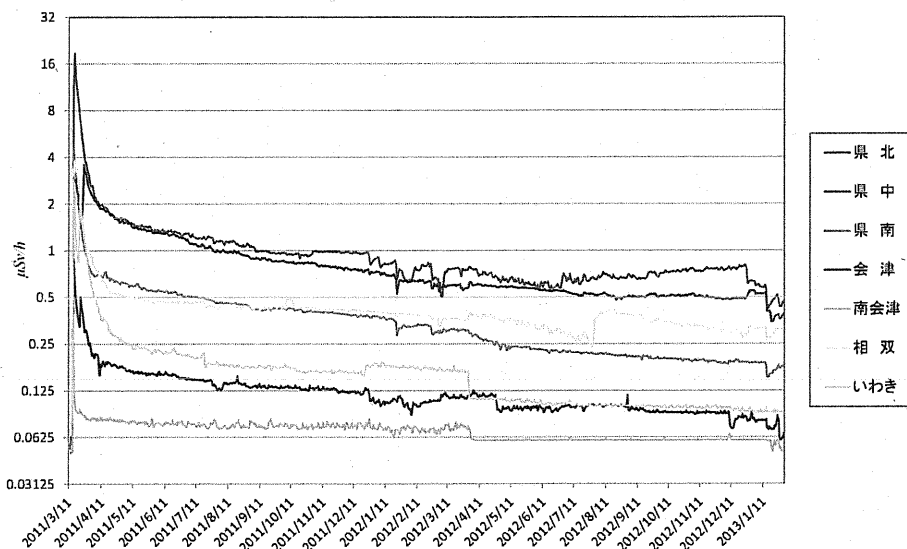


図 2.7 県内 7 方部の空間放射線量率の推移

福島県、「県内 7 方部 環境放射能測定結果」福島県ホームページより作成

2.5.2 空間線量率の分布と線量率低減の程度

文部科学省が実施した第 6 次航空機モニタリングの測定結果 (2012 年 11 月 16 日時点、2013 年 3 月 1 日発表) を参照 (図 2.8) すると、避難指示区域等を除き、福島県の南部では概ね $0.5 \mu\text{Sv/h}$ 未満となっている一方、福島市や伊達市、本宮市などの一部では、 $1.0 \sim 1.9 \mu\text{Sv/h}$ 程度の空間線量率となっている地域も見られる。

第 4 次航空機モニタリングの測定結果 (2011 年 11 月 5 日時点) と第 6 次航空機モニタリングの測定結果を比較したところ、約 1 年間で空間線量率が約 40% 減少している傾向にあることが確認され、この期間における放射性セシウムの物理的減衰に伴う空間線量率の減少は約 21% であることから、セシウムの物理的減衰以外に、降雨等の自然環境の影響等が考えられるとしている[12][13]。

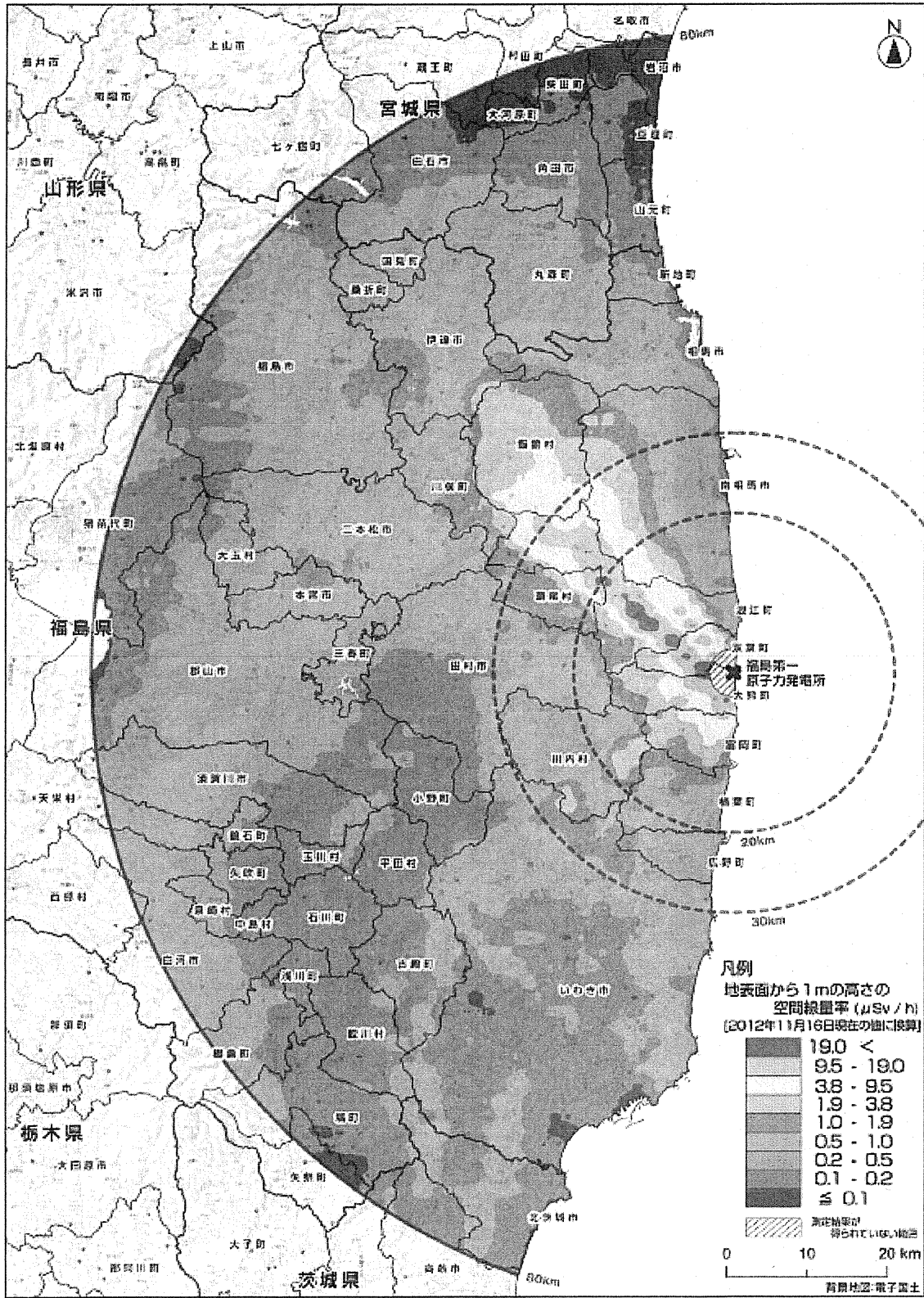


図 2.8 空間線量率マップ

(福島第一原子力発電所から 80km 圏内の地表面から 1m 高さの空間線量率)

出典：文部科学省、「第 6 次航空機モニタリング測定結果、2012 年 11 月 16 日時点」

2.6 原発事故による放射線被ばくの推計

2.6.1 県民健康管理調査における外部被ばく線量の推計手法

福島県が実施している県民健康管理調査において、外部被ばく線量を放射線医学総合研究所が開発した外部被ばく線量の推計システムを用いて推計している。システムの概要[14]を以下に示す。

1) 推計の基本的な考え方

全県民を対象に福島県が調査した、原発事故発生直後からの各個人の行動パターンと、測定された空間線量から推計された時系列の線量分布から、個人の外部被ばく線量が評価される。

推計対象期間は、2011年3月12日～7月11日までの4ヶ月間である。

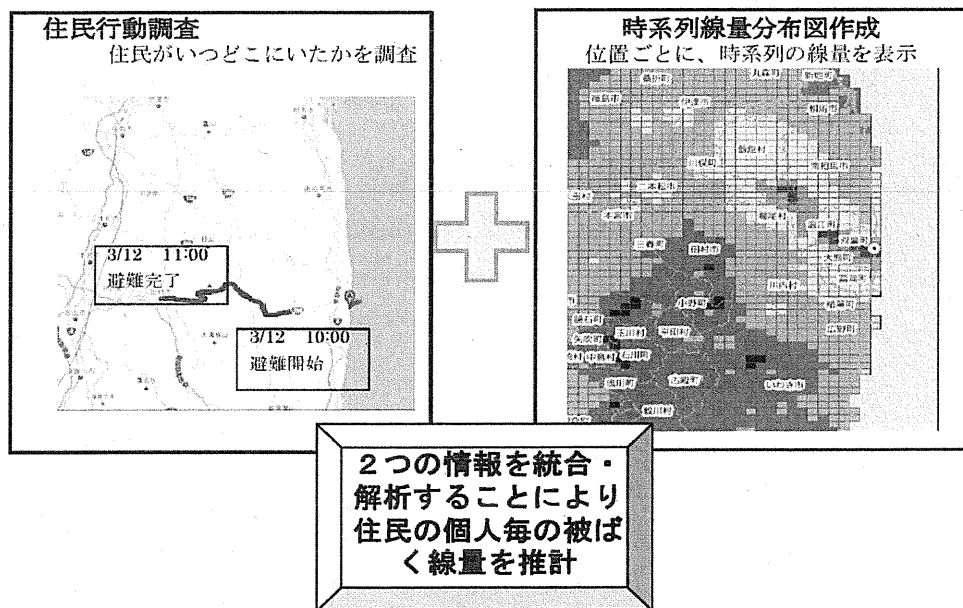


図 2.9 外部被ばく線量推計の基本的な考え方

出典：独立行政法人放射線医学総合研究所(2011/12/13).「外部被ばく線量の推計について」

2) 個人の行動パターン調査

県民健康管理調査の基本調査の問診票により、3月11日～3月25日までの詳細な行動調査と3月26日以降の定期的な行動パターンの調査に分かれる。

以下では、3月26日以降の調査方法について整理した。

問診票を以下に示す。基本は、居住地と通勤・通学の状況を把握するものである。

期 間	滞 在 地 等
3月26日 ↓ __月__日	居住地 都・道 市・区 区・町 府・県 郡 村 居住地周辺での買い物・作業などでの屋外滞在時間： 1日あたり [] 時間 定期的な外出先①（勤務先または通学先等）： 施設名： _____ 所在地： 都・道 市・区 区・町 府・県 郡 村 外出先での屋内滞在時間：1日あたり [] 時間 外出先での屋外滞在時間：1日あたり [] 時間 該当する曜日（○で選択）：月・火・水・木・金・土・日 定期的な外出先②：施設名： _____ 所在地： 都・道 市・区 区・町 府・県 郡 村 外出先での屋内滞在時間：1日あたり [] 時間 外出先での屋外滞在時間：1日あたり [] 時間 該当する曜日（○で選択）：月・火・水・木・金・土・日

図 2.10 県民健康管理調査の問診票

出典：福島県保健福祉部、「県民健康管理調査『基本調査』について」

3) メッシュごとの実効線量の推計

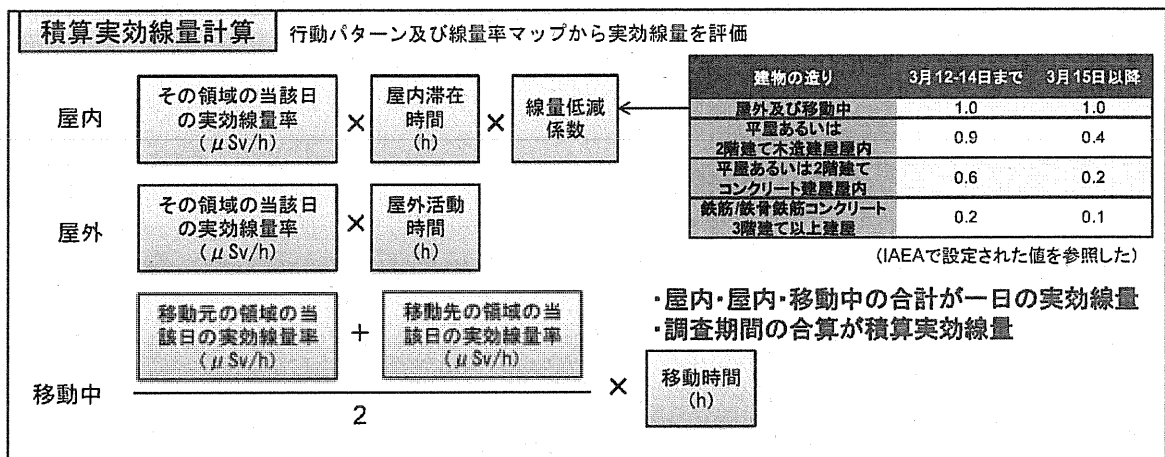
3月12日～14日はSPEEDIの評価結果、3月15日以降は文科省公表のモニタリングデータを用いている。

各モニタリングスポットのモニタリングデータから、空間補間計算 (Natural Neighbor) により空間線量率の面的分布を作成する。面的な情報を約 2km×約 2km のメッシュ情報に集計する。

線量率メッシュデータから実効線量を推定するが、空間線量率に周辺線量当量率 (0.6) を乗じて実効線量に換算している。

また、行動パターンは、屋内、屋外、移動の3種類に分けられるが、実効線量率にそれぞれの行動時間を乗じ、屋内については建物の種類ごとの線量低減係数を乗じる。移動中の実効線量率は、移動元と移動先の平均値を用いる。

バックグラウンドの線量率を除くため、 $0.03 \mu\text{Sv/h}$ ($0.04 \mu\text{Sv/h} \times 0.75$) を差し引く。



出典：独立行政法人放射線医学総合研究所(2011/12/13).「外部被ばく線量の推計について」

2.6.2 外部被ばく線量の推計状況

県民健康管理調査の推計状況を示す。以下に第10回福島県「県民健康管理調査」検討委員会（平成25年2月13日開催）資料を抜粋する。

平成25年1月31日現在、全県ベースでは対象者2,056,994人のうち、477,121人から回答が寄せられ、回答率は23.2%となっている。

先行調査地区（川俣町山木屋地区、浪江町、飯舘村）では、回答率が半数を超える56.7%に達しているのに対し、先行地区を除く全県民調査においては、22.7%に留まっている。相双地区では40%に達している一方、会津・南会津地区においては13~15%台であるなど、地域による偏りがみられる。

表 2.15 基本調査問診票回答・線量推計・結果通知（平成25.1.31現在）

調査区分	調査対象者数 a	回答数 b	回答率 c=b/a	線量推計済数 d	推計率 e=d/b	結果通知済数 f	通知率 g=f/b	
先行調査	川俣町(山木屋) 浪江町、飯舘村	29,044	16,473	56.7%	15,934	96.7%	15,844	96.2%
全県民調査 (先行地区を除く)	県北	504,291	132,249	26.2%	112,731	85.2%	103,151	78.0%
	県中	560,116	115,177	20.6%	96,364	83.7%	88,873	77.2%
	県南	152,776	26,680	17.5%	22,195	83.2%	20,826	78.1%
	会津	267,696	40,215	15.0%	31,642	78.7%	26,185	65.1%
	南会津	30,831	4,126	13.4%	3,143	76.2%	3,044	73.8%
	相双	168,409	68,879	40.9%	51,054	74.1%	47,900	69.5%
	いわき	343,831	73,322	21.3%	61,306	83.6%	55,929	76.3%
計	2,027,950	460,648	22.7%	378,435	82.2%	345,908	75.1%	
合計	2,056,994	477,121	23.2%	394,369	82.7%	361,752	75.8%	

出典：第10回福島県「県民健康管理調査」検討委員会（平成25年2月13日開催）資料

累計394,369人の推計を行い、そのうち放射線業務従事経験者を除く386,572人の推計結果は、県北・県中地区では90%以上の方が2mSv未満、県南地区では約91%の方が、会津・南会津地区では99%以上の方が1mSv未満となり、相双地区は約78%の方が、いわき地区でも99%以上の方が1mSv未満となっている。5mSv以上は、約1,000人であった。

表 2.16 全県調査(先行調査+全県民調査)外部被ばく実効線量推計状況(平成25.1.31現在)

実効線量 (mSv)	全データ	放射線業務従事経験者を除く		「放射線業務従事経験者を除く」の地域別内訳(%は地域ごとの線量割合)														
				県北 (注1)	県中	県南	会津	南会津	相双 (注2)	いわき								
~1未満	261,352	256,281	66.3%	95.0%	36,550	32.6%	56,899	59.7%	20,073	91.4%	31,217	99.7%	3,097	99.4%	48,734	77.9%	59,711	99.3%
~2未満	112,831	110,894	28.7%	99.0%	65,061	58.0%	33,306	34.9%	1,882	8.6%	94	0.3%	19	0.6%	10,125	16.2%	417	0.7%
~3未満	17,019	16,726	4.3%	4.6%	10,096	9.0%	4,926	5.2%	8	0.0%	0	0	0	0	1,677	2.7%	19	0.0%
~4未満	1,239	1,181	0.3%	0.2%	346	0.3%	218	0.2%	0	0	1	0.0%	0	0	613	1.0%	3	0.0%
~5未満	564	532	0.1%	0.2%	34	0.0%	3	0.0%	0	0	0	0	0	0	495	0.8%	0	0
~6未満	438	394	0.1%	0.1%	18	0.0%	1	0.0%	0	0	0	0	0	0	375	0.6%	0	0
~7未満	246	220	0.1%	0.1%	5	0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	215	0.3%	0	0
~8未満	136	111	0.0%	0.2%	1	0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	110	0.2%	0	0
~9未満	102	76	0.0%	0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76	0.1%	0	0
~10未満	57	39	0.0%	0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	39	0.1%	0	0
~11未満	62	40	0.0%	0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40	0.1%	0	0
~12未満	40	29	0.0%	0.0%	1	0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	28	0.0%	0	0
~13未満	34	16	0.0%	0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	0.0%	0	0
~14未満	29	11	0.0%	0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0.0%	0	0
~15未満	26	10	0.0%	0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0.0%	0	0
15以上~	194	12	0.0%	0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0.0%	0	0
計	394,369	386,572	100.0%	100.0%	112,112	100%	95,353	100%	21,963	100%	31,302	100%	3,116	100%	62,576	100%	60,150	100%
最高値	55mSv	25mSv			11mSv		53mSv		25mSv		36mSv		16mSv		25mSv		3.9mSv	

(注1) 先行地区（川俣町山木屋地区）を含む。

(注2) 先行地区（浪江町、飯舘村）を含む。

※割合(%)は総量別に端数処理を行っている

出典：第10回福島県「県民健康管理調査」検討委員会（平成25年2月13日開催）資料

6.3 内部被ばく線量の測定・推計状況

1) 福島県

福島県で実施しているホールボディカウンターによる内部被ばく検査の実施結果を見ると、事故直後も含め実施者の99.9%以上が1mSv未満となっている。

表 2.17 ホールボディカウンターによる内部被ばく線量の測定結果

平成 25 年 1 月分 検査人数 6,220 人			
検査結果	預託実効線量	人数	割合
		1mSv 未満	6,220 人
平成 23 年 6 月～平成 25 年 1 月 検査人数 112,316 人			
検査結果	預託実効線量	人数	割合
	1mSv 未満	112,290 人	99.98%
	1mSv 以上 2mSv 未満	14 人	0.01%
	2mSv 以上 3mSv 未満	10 人	0.01%
	3mSv 以上	2 人	0.00%

福島県(2013/3/1)。「ホールボディカウンターによる内部被ばく検査の実施結果について」より作成

2) 厚生労働省

事故直後から8月末までの期間に出荷された食品のモニタリングデータをもとに内部被ばく量を推計した結果では、高濃度側での推計で全年齢平均0.244mSv/年と報告されている。中央値は90%タイル濃度のおおよそ半分程度であった。

表 2.18 内部被ばく量を推計結果

B. 90パーセントタイル濃度の食品を継続して摂取していた場合^(注)

摂取期間	全年齢	集団の特性			
		妊婦	小児	胎児	乳児(母乳摂取のみ)
3月	0.041	0.035	0.076	0.092	0.082
4月	0.026	0.022	0.049	0.036	0.029
5月	0.026	0.022	0.021	0.012	0.007
6月	0.023	0.020	0.022	0.013	0.007
7月	0.016	0.014	0.011	0.006	0.003
8月	0.016	0.013	0.013	0.006	0.002
3～8月の合計	0.148	0.126	0.192	0.165	0.130
年間合計	0.244	0.165	0.270	0.183	0.142

注) 90パーセントタイル濃度の食品を継続して摂取するという状況は、通常の生活をしていたら想定しにくい安全側の推計である。

出典：厚生労働省 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 放射性物質対策部会 作業グループ「食品摂取による被ばく量の推計結果」

2.7 本調査における線量推計方針

2.7.1 本調査における個人の日常生活での被ばく線量

本調査では、日本人の日常生活における被ばく線量に対し、今般の原発事故による追加的な被ばく線量による影響を検討することを目的としている。日常生活での被ばく線量は以下のように検討した。

国民一人あたりの年間実効線量は約 6mSv/y と推計されたが、このうち医療被ばくと航空機被ばくは個人の生活の状況等によって大きく異なると考えられる。よって、個人の日常生活での基礎的な放射線被ばく線量を、国民一人あたりの実効線量から医療被ばくと航空機被ばくを除いた約 2.1mSv/y とする。

表 2.19 個人の日常生活での放射線被ばく線量

放射線線源の種別			実効線量 (mSv/y)
自然線源	宇宙線	地上での被ばく	0.3
	地上の天然放射性核種	外部被ばく	0.33
		内部被ばく	1.46
人工線源	平和利用	原子力発電に関連した核燃料 サイクル事業	0.0001
	軍事利用	核実験によるフォールアウト	0.0025
合計			2.09

本調査では、調査対象者の被ばく線量を、上記の個人の日常生活での被ばく線量に、以下の線量を加えたものとして考える。

- ・ 原発事故による追加的な外部被ばく線量
- ・ 原発事故による追加的な内部被ばく線量
- ・ 医療被ばく線量
- ・ 航空機被ばく線量

以下に、それぞれの線量推計の方針を示す。

2.7.2 原発事故による追加的な外部被ばく線量

【推計される被ばく線量のレベル】

追加的な被ばく線量としては、外部被ばくとして県民健康管理調査の結果（事故後4ヶ月間）では 2mSv 未満が大半を占め、 5mSv 以上と推計されたのは 0.3% 程度（約 1,000 名）であった。また、現在の空間線量率を見ると、 $1\mu\text{Sv/h}$ 程度の地域が見られ、このような地域での実効線量を仮定の上で試算すると、 2.4mSv/y 程度となる。空間線量率 $0.5\mu\text{Sv/h}$ の地域ではその半分の 1.2mSv/y 程度となる。

表 2.20 空間線量率 $1\mu\text{Sv/h}$ における年間実効線量の試算

	屋外における 空間線量率	実効線量率 空間線量率×換算係数×低減係数 ($\mu\text{Sv/h}$)	滞在時間 (時間)	年間実効線量 (mSv/y)	
屋外	$1.0\mu\text{Sv/h}$	0.6	2	0.438	2.4
屋内		0.24	22	1.927	

(仮定) 実効線量換算係数 : 0.6、室内低減係数 0.4、屋外滞在時間 2hr/day

【推計値の寄与】

事故による追加的な被ばく線量（空間線量率 $1.0\mu\text{Sv/h}$ の場合で、実効線量 2.4mSv/y ）は、上記の個人の日常生活における基礎的な被ばく線量（ 2.1mSv/y ）とほぼ同等かそれ以上であり、適切に評価する必要がある。

【推計方針】

事故による追加的な被ばく線量は、線量率が漸減するものの、地域によっては原発事故による長期的な累積被ばく線量が 10mSv レベルになる可能性がある。

そのため、低線量放射線の長期的影響を検討する本調査としては、こうした追加的な被ばく線量による影響を適切に評価するため、原発事故後からの累積被ばく線量を推計することとする。

【推計方法】

原発事故後 4 ヶ月間については県民健康管理調査の基本調査で推計されている被ばく線量値を用い、2011 年 7 月 12 日以降については県民健康管理調査で実施している手法と同様な方法で推計する。そのため、対象者に行動パターンに関する問診を実施する。

【推計値の信頼性・妥当性】

推計値は、空間線量率分布を作成する過程でのデータ内挿や、対象者が記録する個人の行動パターンなどに関する不確実性を伴うものの、「個人の被ばく線量のレベル（オーダー）を知る」という目的においては、合理性を持った推計方法であると考えられる。

また、個人の被ばく線量を直接測って推計値の信頼性を評価する方法も考えられるが、個人線量計は、ヒトの前方から入射する放射線による個人線量当量を計測するが、実効線量で評価するには換算する必要がある、ここにも不確実性が存在する。

2.7.3 原発事故による追加的な内部被ばく線量

【推計される被ばく線量のレベル】

内部被ばくとしては、ホールボディカウンターによる測定結果では、検査結果のほぼ 100%が 1mSv 未満であった。

また、食品等の経口摂取による追加的な被ばく量としては、高濃度側の推計値で 0.244mSv/y と推計されている。

【推計の困難性】

内部被ばく線量については、摂取した食品に含まれる核種の放射能を測定するか、ホールボディカウンターで測定する方法がある。しかし、各個人が摂取するすべての食品の放射能を測定することは困難である。また、ホールボディカウンターで測定する際に放射性物質の摂取のシナリオ（一度摂取 or 継続摂取）をどのように設定するかによっても実効線量が異なり、原発事故後の個人の内部被ばく線量を定量的に評価することは難しい。

【推計値の寄与】

また、現在の市場に流通している食品の放射能は下がる傾向にあり、内部被ばく線量として事故直後の数か月間の状況から推計された 0.244 mSv/y を十分に下回っていると考えられる。個人の日常生活における食品摂取による内部被ばく線量が 1.46mSv/y と推計されていることから、事故による追加的な被ばく線量の寄与はそれほど大きくない。

【推計方針】

よって、内部被ばく線量については、実施が難しく、仮に実施したとしてもその寄与は大きくないことから、本調査では推計しないこととする。

2.7.4 医療被ばく線量

【推計される被ばく線量のレベル】

医療被ばくについては、CT 検査 1 回で 10mSv 程度の実効線量となり、放射線治療では数十 Gy に達する可能性がある。そのため、低線量の影響を明らかにする本調査においては、これらの医療被ばくを考慮することは必須である。

【推計の困難性】

しかし、医療被ばく線量については代表的なデータとしての報告がなされているものの、データの信頼性については不確実性が含まれているとの指摘があり、また調査対象者が過去に受けた医療行為ごとの被ばく線量を定量的に把握することは困難である。

【推計方針】

医療被ばくは被ばく線量が大きいものの、定量的な評価は難しい。また本調査の目的は、低線量の長期的な影響を検討することであり、医療被ばくによる比較的高い被ばく線量による影響を評価することではない。

そこで、本調査では医療被ばく線量は推計しないこととする。

【問診による確認】

医療被ばくの特徴としては、被ばく線量が大きいものの、放射線診断、放射線治療のいずれにせよ、放射線照射は特定の部位に限られる。そのため、世代間の遺伝性影響を検討する本調査では、生殖細胞への被ばく線量に重きを置き、問診により被ばくの有無やそのおおまかな程度を把握し、調査対象からの除外や解析対象からの除外等を検討する情報として活用する。

問診票で確認する放射線診断・治療は以下の通りとする。

表 2.21 除外基準とする放射線診断・治療の案

過去に全身 CT 検査を受診したことがあるか
過去に骨盤周辺の X 線検査を受診したことがあるか

2.7.5 航空機被ばく線量

【推計される被ばく線量のレベル】

国民一人当たりの航空機被ばく線量は 0.004mSv/y と見積もられているものの、個々人の被ばく線量は、渡航の頻度等によって大きく異なる。例えば年間に 10 回程度、欧米などに行く場合には 1mSv/y 程度の被ばく線量となる可能性がある。

【推計方針】

そのため、問診票により航空機による国外への移動の状況を把握し、線量を定量的に把握することとする。

【推計方法】

線量の推計には、放射線医学総合研究所の航路線量計算システム JISCARD を用いることとする。

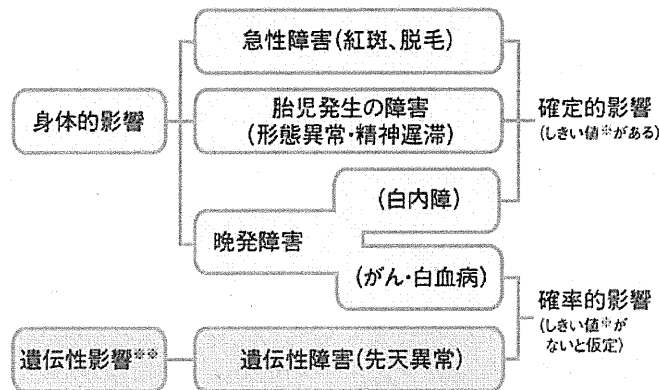
参考資料

- [1] 独立行政法人放射線医学総合研究所(2011)「原子放射線の影響に関する国連科学委員会(UNSCEAR) 2008年報告書第1巻」
- [2] 東京電力福島第一原子力発電所における事故調査・検証委員会(2011/11/26).「中間報告」
- [3] 東京電力福島第一原子力発電所における事故調査・検証委員会(2012/07/23).「最終報告」
- [4] 文部科学省 放射線による副読本作成委員会(2011).「放射線の基礎知識」
- [5] ICRP(2007)「The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection」.Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4). (社団法人日本アイソトープ協会(訳)(2009).「国際放射線防護委員会の2007年勧告」丸善出版株式会社)
- [6] 旧原子力安全委員会「屋内退避等の有効性について」
- [7] 平成12年科学技術庁告示第5号(放射線を放出する同位元素の数量等)別表第1
- [8] 放射医学総合研究所ホームページ
- [9] 古川雅英(1993).「日本列島の自然放射線レベル」地学雑誌 v.102,868-877
- [10] 公益財団法人原子力安全研究協会(2011).「新版生活環境放射線(国民線量の算定)」
- [11] 福島県.「県内7方部 環境放射能測定結果」
- [12] 文部科学省原子力災害対策支援本部(2013/03/01).「第6次航空機モニタリングの測定結果」
- [13] 文部科学省原子力災害対策支援本部(2013/03/01).「福島第一原子力発電所から80km圏外の航空機モニタリングの測定結果について」
- [14] 独立行政法人放射線医学総合研究所(2011/12/13).「外部被ばく線量の推計について」
- [15] 福島県保健福祉部.「県民健康管理調査『基本調査』について」
- [16] 第10回福島県「県民健康管理調査」検討委員会(平成25年2月13日開催)資料
- [17] 福島県(2013/3/1).「ホールボディカウンターによる内部被ばく検査の実施結果について」
- [18] 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 放射性物質対策部会作業グループ.「食品摂取による被ばく量の推計結果」

3. 放射線の遺伝的影響に関する疫学的方法論に関する検討について

3.1 遺伝性影響と遺伝的影響

放射線による影響は、生殖細胞の DNA 上の遺伝子領域などの突然変異により、被ばく者の子孫に生じる『遺伝性影響 (hereditary effects)』と、体細胞の突然変異により、遺伝性は全くないものの、被ばく者本人が白血病やがんなどの疾患になる『遺伝的影響 (genetic effects)』とがある。



※しきい値:ある作用が反応を起こすか起こさないかの境の値のこと
※※遺伝性影響(hereditary effects)とは、子孫に伝わる遺伝的な影響のことで、遺伝的影響(genetic effects)が細胞の遺伝的な影響までを含むことと区別している。

図 3.1 放射線による人体への影響

出典：文部科学省放射線による副読本作成委員会(2011) 放射線等に関する副読本
高等学校教師用解説書

本調査では、国民の不安は、被ばく者本人の健康影響よりも、子孫に生じる遺伝性影響への心配が根強いことから、白血病やがんなどを引き起こす“体細胞”の突然変異を対象とするのではなく、子孫に生じる『遺伝性影響 (hereditary effects)』を引き起こす“生殖細胞” DNA の突然変異を評価することとする。

なお、“体細胞”の突然変異を観察しようとする場合、人体の部位ごとに存在する無数の体細胞から確率的に放射線の影響が生じること、体細胞 DNA の突然変異は様々な要因で生じることが明らかとなっていることから、体細胞の突然変異への影響を評価することは非常に困難である。

3.2 基本設計

本調査研究は、東京電力福島第一原発事故による追加的な放射線被ばく量と世代間に新たに生じる生殖細胞 DNA の突然変異との関係について実態を調べる断面研究を行う。

放射線の被ばく線量については、原発事故後から試料採取までの期間について、累積曝露量を推計する。

3.3 対象者の特性

世代間に新たに生じた生殖細胞 DNA の突然変異を遺伝学的に識別するため、調査対象候補者は、父-母-子のいわゆる「トリオ」を1つの調査対象グループとする。

遺伝的背景ができるだけ同じグループ間で比較することが必要であるため、父-母-子のトリオの曝露群に対して、祖父-祖母-父(母)のトリオを非曝露群として選定する。

したがって、調査対象者は、祖父、祖母、父、母、子からなる3世代集団となる。

インフォームド・コンセントは、母親が妊娠中に行うものとする。なお、原発事故前に生まれた父母の子(兄または姉)がいる場合、子(兄または姉)も調査対象者とする。

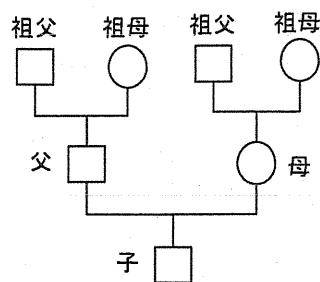


図 3.2 調査対象候補者 (3世代集団を1つの調査対象グループ) の模式図

3.4 健康影響評価手法

3.4.1 健康影響評価項目

生殖細胞 DNA の突然変異の数を、主要評価項目とする。突然変異の把握は、「父母の遺伝情報には存在せず、子どもに新規に生じた変異」とし、表 3.1 に示した生体試料を用いる。

また、変異の種類及び箇所についても評価項目とする。

変異とは、一塩基置換、欠失、挿入、逆位、コピー数変化、転座・逆位などの塩基配列の変化を指す。

表 3.1 生体試料

調査対象者	生体試料
祖父、祖母	末梢血
父	末梢血
母	子宮内膜または末梢血（※注1）
子ども	臍帯血または胎盤

注1：母親の末梢血を採取する場合、出産後、一定期間経過後に採取する。妊娠中は母親の血液中に胎児組織に由来するゲノム DNA が混入しているが、その胎児由来 DNA は分娩後急速に消失するためである。

3.5 曝露評価手法

本調査では、日常生活における被ばく線量に対し、東京電力福島第一原発事故による追加的な被ばく線量による影響を検討することを目的とするため、以下の被ばく線量の総計を、曝露指標として、調査対象者毎に推計すべきである。

- ①原発事故による追加的な外部被ばく線量
- ②原発事故による追加的な内部被ばく線量
- ③医療被ばく線量
- ④航空機被ばく線量

但し、①原発事故による追加的な外部被ばく線量については、原発事故後4ヶ月間は県民健康管理調査の基本調査で推計されている被ばく線量値を用い、2011年7月12日以降については県民健康管理調査で実施している手法と同様な方法で推計する。そのため、対象者に行動パターンに関する問診を実施する。

②原発事故による追加的な内部被ばく線量については、摂取した食品に含まれる核種の放射能を測定するか、ホールボディカウンターで測定する方法がある。しかし、各個人が摂取するすべての食品の放射能を測定することは困難であり、また、体内での実効半減期を踏まえると、事故後からこれまでに受けた内部被ばく線量をホールボディカウンターで測定することは、機器の性能上の限界を含め、定量的な評価が難しい。以上のことから内部被ばく線量については、定量的に評

価することが非常に難しく、また仮に実施したとしてもその寄与は大きくないことから、本調査では推計しないこととする。

③医療被ばくについては、被ばく線量が大きく、定量的な評価も困難である。また、本調査の目的は、低線量の長期的な影響を検討することであり、医療被ばくによる比較的高い被ばく線量による影響を評価することではない。そのため、本調査では医療被ばく線量は推計しないこととするが、問診により生殖細胞への被ばくの有無やそのおおまかな程度を把握して、調査対象や解析対象からの除外等を検討する情報として活用する。

④航空機被ばく線量については、問診票により航空機による国外への移動の状況を把握して、線量を定量的に把握する。

以上を総括すると、①原発事故による追加的な外部被ばく線量、④航空機被ばく線量の合計を、調査対象者毎に推計するとともに、③医療被ばく線量については、別途、解析等にて考慮する。

3.6 交絡因子

生殖細胞の突然変異数については、Kong らが、78 名の親子トリオを対象に、全ゲノム解析を行った報告が 1 件ある。突然変異数の平均は、63.2 であり、父親の年齢が 1 歳高くなるに従い、突然変異数は、2.01 増加していた。母親の年齢については、父親の年齢と相関（相関係数 $r=0.83$ ）していたが、突然変異数と母親の年齢には、統計的に有意な関連がみられた（ $p=1.9 \times 10^{-12}$ ）。しかしながら、父親の年齢と母親の年齢の両方を統計モデルに入れたところ、父親の年齢は、強い関連が見られたが（ $p=3.3 \times 10^{-8}$ ）、母親の年齢は、関連が認められなかった（ $p=0.49$ ）。

以上のように、生殖細胞の突然変異数に影響する要因としては、父親の年齢または母親の年齢が認められているが、それ以外の要因については、明らかとなっていない。

そのため、本研究では、生殖細胞 DNA の突然変異に対する交絡因子として、年齢、性別を解析で考慮するとともに、その他に影響する可能性が高い要因として、喫煙歴などを考慮する。

3.7 対象者数

低線量被ばくによる「発がんリスク」を推定するためには、ICRP Publication 99 [2005] によると、10 mGy のリスクを検出するには 60 万人近くの調査対象が必要であるとの指摘がある。そのため、統計的検出力を向上させるため、複数の疫学研究のデータを 1 つにまとめ、サンプル数を増やしたプール解析なども行なわれている。

一方、本研究は、「発がん」ではなく「生殖細胞の遺伝子突然変異」に着目している。生殖細胞の遺伝子突然変異に関しては、上述したように、最新の知見で、

父親の年齢が1歳高くなると生殖細胞の遺伝子突然変異数は2.01増加するとの報告がある。

放射線被ばくによる突然変異への影響を評価する1つの基準として、父親の年齢による影響と比較することが考えられる。そこで、対象者数は、最新の知見と同程度の $n=100$ トリオ程度とする。

4. 研究に関する倫理的検討

4.1 倫理指針等の遵守

本研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省及び経済産業省、平成 25 年 2 月 8 日全部改正）、及び「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省、平成 20 年 12 月 1 日一部改正）を遵守する。

4.2 説明文書

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」には、説明文書の記載に関する細則があり、「疫学研究に関する倫理指針」には、インフォームド・コンセントの受領に関する細則がある。

これらの指針の細則を遵守して、調査対象者への説明文書(案)及び同意書(案)を作成した。説明文書(案)及び同意書(案)は「5.2 プロトコール案」に示した。

4.2.1 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針における説明文書の記載に関する細則

1. 試料・情報の提供は任意であり、提供の依頼を受けた人は、提供に同意しないことにより不利益な対応を受けないこと
2. 提供者又は代諾者等は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく文書により撤回することができること（必要に応じて撤回の求めを受け付ける方法を含む。）
3. 提供者として選ばれた理由
4. 研究責任者の氏名及び職名
5. 研究の意義、目的及び方法、期間
6. 試料・情報の提供を受ける時点では特定されない将来のヒトゲノム・遺伝子解析研究に試料・情報が利用される可能性がある場合にはその旨
7. 試料・情報を他の研究を行う機関に提供し、提供者から試料・情報の提供を受ける時点では特定されない将来のヒトゲノム・遺伝子解析研究に試料・情報が利用される可能性がある場合にはその旨
8. 共同研究において個人情報了他機関と共同して用いる場合は、その旨並びに共同して利用される個人情報の項目、利用する者の利用目的及び当該個人情報の管理。
9. 予測される研究結果及び提供者等に対して予測される危険や不利益
10. 提供者及び代諾者等の希望により、他の提供者等の個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で研究計画及び研究方法についての資料を入手又は閲覧することができること
11. 試料・情報についての連結可能匿名化又は連結不可能匿名化の別及び匿名化の具体的方法。匿名化できない場合にあっては、その旨及び理由

12. 試料・情報を外部の機関へ提供する可能性又は研究の一部を委託する可能性がある場合にはその旨及び当該試料・情報の取扱い等
13. 遺伝情報の開示に関する事項
14. 個人情報の開示に関する事項
15. 将来、研究の成果が特許権等の知的財産権を生み出す可能性がある場合はその旨及び想定される帰属先
16. 試料・情報の保存及び使用方法
17. 試料・情報の廃棄の方法
18. 遺伝カウンセリングの利用に係る情報
19. 研究資金の調達方法、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
20. 試料・情報の提供は無償であること
21. 問合せ（個人情報の訂正、同意の撤回等）、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報

4.2.2 疫学研究に関する倫理指針におけるインフォームド・コンセントの受領に関する細則

研究対象者に対する説明の内容は、一般的に以下の事項を含むものとする。

1. 研究機関名、研究者等の氏名
2. 研究対象者として選定された理由
3. 当該研究の目的、意義及び方法、期間
4. 研究への参加が任意であること
5. 当該研究の実施に同意しない場合であっても何ら不利益を受けることはないこと。
6. 研究対象者が当該研究の実施に同意した場合であっても随時これを撤回できること。
7. 当該研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態
8. 危険又は必然的に伴う不快な状態が起こりうる場合の、当該研究に伴う補償等の対応
9. 当該研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
10. 個人情報の取扱い
11. 研究対象者等からの開示の求めに対し開示ができないことがあらかじめ想定される事項がある場合は、当該事項及び理由
12. 研究対象者を特定できないようにした上で、研究の成果が公表される可能性があること。
13. 代諾者から同意を受ける場合は、研究の重要性、必要不可欠性
14. 個人情報を第三者（代諾者を除く。）へ提供する可能性がある場合、当該内容

15. 共同研究を行う場合は、[1] 共同研究であること、[2] 共同して利用される個人情報項目、[3] 共同して利用する者の範囲、[4] 利用する者の利用目的及び[5] 当該個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
16. 個人情報に関する問合せに応じる手続
17. 個人情報等の取扱に関する苦情の申出先
18. 資料の保存及び使用方法並びに保存期間
19. 研究終了後の資料の保存、利用又は廃棄の方法

4.3 遺伝情報の開示

4.3.1 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針における遺伝情報の開示の原則

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」において、遺伝情報の開示について、以下の原則を示している。

- 1) 研究責任者は、個々の提供者の遺伝情報が明らかとなるヒトゲノム・遺伝子解析研究に関して、提供者が自らの遺伝情報の開示を希望している場合には、原則として開示しなければならない。ただし、遺伝情報を提供することにより、提供者若しくは第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれ又は当該研究を行う機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがあり、かつ、開示しないことについて提供者のインフォームド・コンセントを受けている場合には、その全部又は一部を開示しないことができる。なお、開示しない場合には、当該提供者に遺伝情報を開示しない理由を説明しなければならない。
- 2) 研究責任者は、実施しようとするヒトゲノム・遺伝子解析研究及び当該研究により得られる遺伝情報の特性を踏まえ、当該研究によって得られる遺伝情報の提供者への開示に関する方針を定め、提供者又は代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける際には、その方針を説明し、理解を得なければならない。方針の決定に際しては、以下の事項に配慮しなければならない。ア当該遺伝情報が提供者の健康状態等を評価するための情報としての精度や確実性を有しているかどうかイ当該遺伝情報が提供者の健康等にとって重要な事実を示すものであるかどうかウ当該遺伝情報の開示が研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがないかどうか
- 3) 研究責任者は、遺伝情報を開示する場合には、当該遺伝情報が提供者の健康状態等を評価するための情報としての精度や確実性を有しているか等についても可能な範囲で説明に努めることとし、提供者や血縁者の誤解を招くことがないように努めることとする。
- 4) 研究責任者は、個々の提供者の遺伝情報が明らかとなるヒトゲノム・遺伝子解析研究に関して、提供者が自らの遺伝情報の開示を希望していない場合には、開示してはならない。
- 5) 研究責任者は、提供者の同意がない場合には、提供者の遺伝情報を、提供

者以外の人に対し、原則として開示してはならない。

- 6) 研究責任者は、単一遺伝子疾患等（関連遺伝子が明確な多因子疾患を含む）に関する遺伝情報を、開示しようとする場合には、医学的又は精神的な影響等を十分考慮し、診療を担当する医師との緊密な連携の下に開示するほか、必要に応じ、遺伝カウンセリングの機会を提供しなければならない。

4.3.2 本研究における遺伝情報の開示に関する方針

本研究の参加者が遺伝情報の開示を希望する場合には、以下の事項について十分な配慮を行い、研究代表者及び倫理審査委員会で審議した上で、遺伝情報の開示を行うこととする。

- 1) 当該遺伝情報が提供者の健康状態等を評価するための情報としての精度や確実性を有しているかどうか
- 2) 当該遺伝情報が提供者の健康等にとって重要な事実を示すものであるかどうか
- 3) 当該遺伝情報の開示が研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがないかどうか

本研究の過程において、当初は想定していなかった研究参加者及び血縁者の生命に重大な影響を与える偶発的所見が発見された場合にも、研究代表者及び倫理審査委員会で審議した上で、開示する。

5. 放射線の遺伝影響に関する調査のプロトコル案の作成について

5.1 概要

「2. 被ばく線量推計に関する調査」、「3. 放射線の遺伝影響に関する疫学的方法論に関する検討」及び「4. 研究に関する倫理的検討」での検討結果を踏まえ、放射線の遺伝影響に関する調査のプロトコル案を、検討した。

なお、プロトコル案は一例であり、更なる検討が必要である。

5.2 プロトコル案

低線量被ばくによる遺伝性影響調査 研究計画骨子（案）

平成 25 年 3 月 24 日版

1. はじめに.....	2
2. 研究目的.....	4
3. 基本設計.....	4
4. 調査対象者.....	4
5. 研究方法.....	5
6. 倫理的事項.....	8
7. 解析手法.....	11
8. 測定・分析、データ・試料収集、精度保証・管理.....	11
9. 調査研究成果の公表.....	12
10. 実施体制.....	12
11. 調査研究期間.....	12
12. 知的財産権.....	12
13. 参考文献.....	12

1. はじめに

1.1 背景

東京電力福島第一原発事故に伴う放射線被ばくの状況から、福島県民の関係する住民だけでなく国民の多くが健康被害に関する不安を抱き、遺伝的な障害に対する客観的情報を渴望している。

これまでの科学的知見からは、東京電力福島第一原発事故に伴う放射線被ばくにより、周辺住民も含めた一般国民に健康影響が生じるとは考えにくいと評価されているが、未だ明らかとなっていない低線量放射線の長期被ばくによる健康影響があるのではないかと国民の不安が抜本的に払拭されていない。

低線量被ばくによる健康影響に関する現在の科学的な知見は、主として広島・長崎の原爆被爆者の半世紀以上にわたる精緻なデータに基づくものであり、国際的にも信頼性は高く、UNSCEAR（原子放射線の影響に関する国連科学委員会）の報告書の中核を成している。

広島・長崎の原爆被爆者の疫学調査の結果からは、被ばく線量が100mSvを超えるあたりから、被ばく線量に依存して発がんのリスクが増加していることが示されている。国際的な合意では、放射線による発がんのリスクは、100mSv以下の被ばく線量では、他の要因による発がんの影響によって隠れてしまうほど小さいため、放射線による発がんリスクの明らかな増加を証明することは難しいとされている。[1]

しかしながら、放射線によりDNAが損傷し、突然変異が起こり、さらに多段階の変異が加わり正常細胞ががん化するメカニズムがある。その一方で、DNA損傷が修復されるなど、生体には防御機能が備わっており、この発がんの過程を抑制する仕組みも存在する。たとえ低線量被ばくであっても、DNAが損傷する可能性があるが、線量が低ければDNA損傷の量も少なくなり、さらに修復の正確さと同時に生体防御機能が十分に機能すると考えられ、発がんに至るリスクは増加しないという指摘もある。[1]

このような未だ明らかとなっていない低線量被ばくによる健康影響に対する国民の不安に究極的に応えるには、全ゲノム解析により、放射線被ばくによるゲノムDNAの突然変異の実態を明らかにすることが必要である。

また、近年のDNAシーケンシング解析技術の著しい発展に伴い、DNA損傷の場所や修復箇所を推定することができるようになった。UNSCEARのレポート（Biological Mechanisms of Radiation Actions at Low Doses, 2012）によると、このような次世代解析技術により、低線量被ばくによる生殖細胞や体細胞の突然変異への影響が分析できるようになり、放射線被ばくによって生じる、DNA損傷、修復機能、突然変異への影響についてのゲノムレベルでの解明が大いに期待できるとの指摘もある[2]。

実際、最新の研究報告 [3] によると、父、母とその子供を対象として子供のゲノム塩基対に新たに生じた変異数を調べたところ、変異数が父親の年齢に応じて増加することが統計的な有意性をもって定量的に示されており、ゲノム塩基対の変異数が精度よく確認されていることからシーケンシング解析技術のこの分野での発展が著しいことが理解できる。

本研究事業は、低線量被ばくによる健康影響に対する国民の不安に応えるために、遺伝学、放射線学、疫学の最先端の科学技術を結集させて、ゲノムレベルにおける調査を実施するものである。

1.2 遺伝性影響 (hereditary effects) について

放射線による影響には、生殖細胞の DNA 上の遺伝子領域などの突然変異により、被ばく者の子孫に生じる『遺伝性影響 (hereditary effects)』と、体細胞の突然変異により、遺伝性は全くないものの、被ばく者本人が白血病やがんなどの疾患になる『遺伝的影響 (genetic effects)』とがある。



※しきい値:ある作用が反応を起こすか起こさないかの境の値のこと
 ※※遺伝性影響(hereditary effects)とは、子孫に伝わる遺伝的な影響のことで、遺伝的影響(genetic effects)が細胞の遺伝的な影響までを含むことと区別している。

図1 放射線による人体への影響

(出典：文部科学省 放射線等に関する副読本 高等学校教師用解説書)

本調査では、国民の不安は、被ばく者本人の健康影響よりも、子孫に生じる遺伝性影響への心配が根強いことから、白血病やがんなどを引き起こす“体細胞”の突然変異を対象とするのではなく、子孫に生じる遺伝性影響 (hereditary effects) を引き起こす“生殖細胞” DNA の突然変異を評価することとする。

なお、“体細胞”の突然変異を観察しようとする場合、人体の部位ごとに存在する無数の体細胞から確率的に放射線の影響が生じること、体細胞 DNA の突然変異は、様々な要因で生じることが明らかとなっていることから、体細胞の突然変異への影響を評価することは非常に困難である。

2. 研究目的

低線量被ばくによる人体への影響に対する国民の不安に応えるため、低線量被ばくによる生殖細胞 DNA の突然変異への影響を、全ゲノム比較解析により明らかにすることを目的とする。

3. 基本設計

本調査研究は、東京電力福島第一原発事故による追加的な放射線被ばく量と世代間に新たに生じる生殖細胞 DNA の突然変異との関係について実態を調べる断面研究を行う。

放射線の被ばく線量については、原発事故後から試料採取までの期間について、個人ごとに累積曝露量を推計する。

4. 調査対象者

4.1 調査対象者の選定

世代間に新たに生じた生殖細胞 DNA の突然変異を遺伝学的に識別するため、調査対象候補者は、父-母-子のいわゆる「トリオ」を1つの調査対象グループとする。

遺伝的背景ができるだけ同じグループ間で比較することが必要であるため、父-母-子のトリオの曝露群に対して、祖父-祖母-父(母)のトリオを非曝露群として選定する。

したがって、調査対象者は、祖父、祖母、父、母、子からなる3世代集団(図2参照)となる。

インフォームド・コンセントは、母親が妊娠中に行うものとする。なお、原発事故前に生まれた父母の子(兄または姉)がいる場合、子(兄または姉)も調査対象者とする。

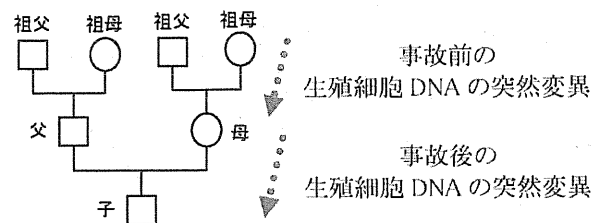


図2 調査対象候補者(3世代集団を1つの調査対象グループ)の模式図

4.2 適格基準と除外基準

適格基準

- 1) 母親が妊娠中の者。
- 2) 父-母-子（新生児含む）の全員が協力いただける者。
- 3) 父方の祖父-祖母、母方の祖父-祖母のうち、どちらか一方または両方の祖父-祖母が協力いただける者。
- 4) 福島県民健康管理調査に協力しており、被ばく推計値の提供に同意いただける者。

除外基準

- 1) 低線量被ばくによる影響の有無を評価するため、ある一定以上の医療被曝のある者
- 2) 遺伝性疾患のある者

4.3 対象者数

低線量被ばくによる「発がんリスク」を推定するためには、ICRP Publication 99 [4] によると、10 mGy のリスクを検出するには60万人近くの調査対象が必要であるとの指摘がある。そのため、統計的検出力を向上させるため、複数の疫学研究のデータを1つにまとめ、サンプル数を増やしたプール解析なども行なわれている。

一方、本研究は、「発がん」ではなく「生殖細胞 DNA の突然変異」に着目している。生殖細胞 DNA の突然変異に関しては、最新の知見で、父親の年齢が1歳高くなると生殖細胞 DNA の突然変異数は2.01増加するとの報告 [3] がある。

放射線被ばくによる生殖細胞 DNA の突然変異への影響を評価する1つの基準として、父親の年齢による影響と比較することが考えられる。そこで、対象者数は、最新の知見と同程度のn=100トリオ程度とする。

5. 研究方法

5.1 影響評価手法

5.1.1 影響評価項目

生殖細胞 DNA の突然変異の数を、主要評価項目とする。突然変異の把握は、「父母の遺伝情報には存在せず、子どもに新規に生じた変異」とし、表1に示した生体試料を用いる。

また、変異の種類及び箇所についても評価項目とする。

変異とは、一塩基置換、欠失、挿入、逆位、コピー数変化、転座などの塩基配列の変化を指す。

表1 生体試料

調査対象者	生体試料
祖父、祖母	末梢血（2ml程度）
父	末梢血（2ml程度）
母	子宮内膜または末梢血（2ml程度）（※注1）
子ども（新生児）	臍帯血または胎盤
子ども（兄または姉）	末梢血（2ml程度）

注1：母親の末梢血を採取する場合、出産後、一定期間経過後に採取する。妊娠中は母親の血液中に胎児組織に由来するゲノムDNAが混入しているが、その胎児由来DNAは分娩後急速に消失するためである。

5.1.2 分析方法

(1) ゲノムDNA塩基配列に新たに生じる変異の特定

次世代シーケンサーから得られたDNA配列データから、参照（レファレンス）配列であるヒトゲノムに対してマッピング等の処理を行い、参照配列とは異なる変異の一覧を抽出する。

父-母-子のトリオの3人分のデータから、今のゲノムDNA塩基配列が一意に決定することができることから、それぞれヒトゲノムの参照配列とは異なる変異の一覧を抽出し、父母には存在せず子どもでのみ存在する新規の変異（英語では「new-arisen mutations」という）を同定するためのフィルタリングを行う。

(2) 突然変異特定の解析精度

シーケンサーの実験的なエラーを除去し、突然変異の状況を精度高く把握するためには、シーケンサーのカバレッジ（読み取り深度）を厚くする必要がある。ただし、カバレッジを厚くすることで解析コストが増加するだけでなく、既往の研究に比較してより多くの変異が抽出される可能性があり、既往研究結果との比較を困難にしてしまうことも考えられる。

そこで、最新の研究報告 [3] に準じて、カバレッジ 30× を下限とし、必要なサンプル数や実施期間、予算等の情報を総合的に考慮しつつ、事業調査実施時におけるカバレッジを設定する。

5.2 曝露評価手法

本調査では、日常生活における被ばく線量に対し、東京電力福島第一原発事故による追加的な被ばく線量による影響を検討することを目的とするため、以下の被ばく線量の総計を、曝露指標として、調査対象者毎に推計すべきである。

- ①原発事故による追加的な外部被ばく線量
- ②原発事故による追加的な内部被ばく線量
- ③医療被ばく線量
- ④航空被ばく線量

但し、①原発事故による追加的な外部被ばく線量については、原発事故後4ヶ月間は県民健康管理調査の基本調査で推計されている被ばく線量値を用い、2011年7月12日以降については県民健康管理調査で実施している手法と同様な方法で推計する。そのため、対象者に行動パターンに関する問診を実施する。

②原発事故による追加的な内部被ばく線量については、摂取した食品に含まれる核種の放射能を測定するか、ホールボディカウンターで測定する方法がある。しかし、各個人が摂取するすべての食品の放射能を測定することは困難であり、また、体内での実効半減期を踏まえると、事故後からこれまでに受けた内部被ばく線量をホールボディカウンターで測定することは、機器の性能上の限界を含め、定量的な評価が難しい。以上のことから内部被ばく線量については、定量的に評価することが非常に難しく、また仮に実施したとしてもその寄与は大きくないことから、本調査では推計しないこととする。

③医療被ばくについては、被ばく線量が大きく、定量的な評価も困難である。また、本調査の目的は、低線量の長期的な影響を検討することであり、医療被ばくによる比較的高い被ばく線量による影響を評価することではない。そのため、本調査では医療被ばく線量は推計しないこととするが、問診により生殖細胞への被ばくの有無やそのおおまかな程度を把握して、調査対象や解析対象からの除外等を検討する情報として活用する。

④航空被ばく線量については、問診票により航空機による国外への移動の状況を把握して、線量を定量的に把握する。

以上を総括すると、①原発事故による追加的な外部被ばく線量、④航空被ばく線量の合計を、調査対象者毎に推計するとともに、③医療被ばく線量については、別途、解析等にて考慮する。

5.3 その他の要因（交絡要因等）

生殖細胞 DNA の突然変異の要因についての研究は、Kong らが、78名の親子トリオを対象に、全ゲノム解析を行った報告が1件ある。突然変異数の平均は、63.2であり、父親の年齢が1歳高くなるに従い、突然変異数は、2.01増加していた。母親の年齢については、父親の年齢と相関（相関係数 $r=0.83$ ）していたが、突然変異数と母親の年齢には、統計的に有意な関連がみられた（ $p=1.9 \times 10^{-12}$ ）。しかしながら、父親の年齢と母親の年齢の両方を統計モデルに入れたところ、父親の年齢は、強い関連が見られたが（ $p=3.3 \times 10^{-8}$ ）、

母親の年齢は、関連が認められなかった ($p=0.49$)。以上のように、生殖細胞の突然変異数に影響する要因としては、父親の年齢または母親の年齢が認められているが、それ以外の要因については、明らかとなっていない。

そのため本研究では、生殖細胞 DNA の突然変異に対する交絡因子として、年齢、性別を解析で考慮するとともに、その他に影響する可能性が高い要因として喫煙歴などを考慮する。

5.4 調査項目

5.4.1 生体試料の収集

生体試料の収集は、統一した手順により実施する。生体試料の収集の詳細は、手順書に別途定める。

5.4.2 質問票調査

年齢、性別、原発事故による追加的な外部被ばく線量、航空被ばく線量及び医療被ばく線量の程度、喫煙歴等を把握するため、質問票調査を実施する。質問票調査の実施手順の詳細は、手順書に別途定める。

6. 倫理的事項

6.1 関係指針・法令等の遵守、倫理委員会の承認

本研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省及び経済産業省)、及び「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省)を遵守する。

6.2 本研究における倫理審査

本研究は、環境省環境保健部が実施する調査研究事業であり、環境省に設置された「疫学研究に関する審査検討会」(環境省倫理委員会)及び研究代表者が所属する研究機関・団体等の倫理審査委員会に諮り、承認を受けて実施する。

6.3 個人情報管理

個人情報については、7.1 に示した各種指針等に基づいて、調査参加者の個人情報の安全管理が図られるよう、必要かつ適切な措置を講じる。

<具体的な個人情報保護対策や措置については、今後、検討する。>

6.4 インフォームド・コンセント

6.4.1 インフォームド・コンセントを受けるための手続き

インフォームド・コンセントを受けるために必要な業務を担当する者は、医師・看護師又は GMRC (日本人類遺伝学会ゲノムメディカルリサーチコーデ

イナーター)の資格を有する者とし、一定の研修を終了した者とする。

説明にあたって、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の「説明文書の記載に関する細則」に準拠して、以下の項目について、文書により、説明する。平易な言葉を用いて丁寧に説明し、理解を得た上で、ひとつずつ同意を得て、最終的に調査への参加の同意を得る。

- 1) 試料・情報の提供は任意であり、提供の依頼を受けた人は、提供に同意しないことにより不利益な対応を受けないこと
- 2) 提供者又は代諾者等は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく文書により撤回することができること
- 3) 提供者として選ばれた理由
- 4) 研究責任者の氏名及び職名
- 5) 研究の意義、目的及び方法、期間
- 6) 予測される研究結果及び提供者等に対して予測される危険や不利益
- 7) 提供者及び代諾者等の希望により、他の提供者等の個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で研究計画及び研究方法についての資料を入手又は閲覧することができること
- 8) 試料・情報についての連結可能匿名化又は連結不可能匿名化の別及び匿名化の具体的方法。
- 9) 試料・情報を外部の機関へ提供する可能性又は研究の一部を委託する可能性がある場合にはその旨及び当該試料・情報の取扱い等
- 10) 遺伝情報の開示に関する事項
- 11) 個人情報の開示に関する事項
- 12) 将来、研究の成果が特許権等の知的財産権を生み出す可能性がある場合はその旨及び想定される帰属先
- 13) 試料・情報の保存及び使用方法
- 14) 試料・情報の廃棄の方法
- 15) 遺伝カウンセリングの利用に係る情報
- 16) 研究資金の調達方法、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- 17) 試料・情報の提供は無償であること
- 18) 問合せ（個人情報の訂正、同意の撤回等）、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報

同意書は二通作成し、一通を調査対象者に渡し、一通を調査実施機関において調査終了時まで保管する。

6.4.2 同意の取り消し

調査対象者から同意撤回もしくは協力の中止の申し出があった場合には、調査対象者（若しくは代諾者）本人からの申し出であることを確認した上で、書面をもって行う。

データ・生体試料の取り扱いに関する調査対象者（又は代諾者）の意思に基づいて、該当するデータ・生体試料の廃棄等の処置を行い、その結果を調査対象者（又は代諾者）に文書により通知する。

6.5 結果の返却

影響評価（生殖細胞 DNA の突然変異）や曝露評価の結果等については、インフォームド・コンセントを受ける際に確認した研究参加者の意思に基づいて、情報提供を行う。

なお、本研究は、生殖細胞 DNA の突然変異を特定するため、調査対象者である 3 世代の親子間に血縁関係があることが前提となっている。もし血縁関係が無かった場合には、新規の変異は特定されず、血縁関係のない個人間でみられる差異（遺伝的多型）が多数みつかることになる。したがって、突然変異の数を研究参加者に開示することは、3 世代親子間の血縁関係を開示することに等しく、インフォームド・コンセントを受ける際には、血縁関係の有無が分かることを十分に説明するとともに、結果の返却の意思を確認する。

6.6 遺伝情報の開示に関する考え方

本研究の参加者が遺伝情報の開示を希望する場合には、以下の事項について十分な配慮を行い、研究代表者及び倫理審査委員会で審議した上で、遺伝情報の開示を行うこととする。

- 1) 当該遺伝情報が提供者の健康状態等を評価するための情報としての精度や確実性を有しているかどうか
- 2) 当該遺伝情報が提供者の健康等にとって重要な事実を示すものであるかどうか
- 3) 当該遺伝情報の開示が研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがないかどうか

本研究の過程において、当初は想定していなかった研究参加者及び血縁者の生命に重大な影響を与える偶発的所見が発見された場合にも、研究代表者及び倫理審査委員会で審議した上で、開示する。

6.7 遺伝カウンセリング

調査対象者、その家族又は血縁者が遺伝カウンセリングを受けられるよう、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーなどの資格を持った担当者が対応する体制を作る。

6.8 外部の有識者による実地調査

外部の有識者による実地調査を1年に1回以上実施する。実地調査により、インフォームド・コンセントの手続きの実施状況及び個人情報保護の状況等について、研究計画書に従って、適正に実施されているか、研究の実施状況について把握する。

7. 解析手法

主要評価項目は、生殖細胞 DNA の突然変異数とし、曝露指標は、「5.2 曝露評価手法」により調査対象者ごとの被ばく線量推計値を用いる。生殖細胞 DNA の突然変異数の潜在的交絡因子として、性、年齢、喫煙歴などを考慮する。

統計解析は、父親の単位年齢あたりの突然変異増加率を推定する。また、上記の各変数を調整し、放射線被ばく線量の単位濃度あたりの突然変異増加率を推定する。

$$Y \sim \text{Po}(\mu)$$

$$\mu = \text{EXP}(\beta_0 + \beta_1 \cdot \text{dose} + \beta_2 \cdot \text{age} + \dots)$$

μ : 生殖細胞 DNA の突然変異数 (ポワソン分布)

β_0 : 定数項

$\beta_1 \cdot \text{dose}$: 線量の項、

$\beta_2 \cdot \text{age}$: 年齢の項

① $\mu = \text{EXP}(\beta_0)$ 、

② $\mu = \text{EXP}(\beta_0 + \beta_2 \cdot \text{age})$ (←年齢をモデルに入れた場合)

③ $\mu = \text{EXP}(\beta_0 + \beta_1 \cdot \text{dose} + \beta_2 \cdot \text{age})$

(←被ばく線量をモデルに追加した場合)

8. 測定・分析、データ・試料収集、精度保証・管理

健康影響評価、ならびに曝露評価に関する各種測定・分析、データ収集、精度保証・管理の詳細については別途標準実施手順書に定める。

標準実施手順書では、データコーディング、入力、誤り点検、データ管理ソフトウェア、ハードウェアについて記述する。

9. 調査研究成果の公表

本調査研究に係る成果は、専門家による審査システムのある学術誌に公表するとともに、調査対象者の関係者に対してフィードバックするほか、ホームページ等を通じて広く公表する。

研究成果の公表方法については別途その詳細を定める。

10. 実施体制

本調査研究は、環境省総合環境政策局環境保健部放射線健康管理担当参事官室の調査研究事業として実施するものである。実施にあたっては、研究代表者を選定し、産婦人科医、遺伝学、放射線学、疫学、統計学、バイオインフォマティクス専門家、臨床検査技師、遺伝カウンセラー等を配置する。

また、必要に応じて、運営面、倫理面及び科学的妥当性などの観点から各種専門委員会を設置する。

11. 調査研究期間

●年●月●日～●年●月●日

12. 知的財産権

(1) 特許の帰属

特許の帰属に関しては、原則として国に帰属する。ただし、関係する研究機関や研究従事者が、権利の譲渡を申し入れた場合は、協議の上、権利を譲渡されることもある。

(2) 特許申請

本研究に基づく発明を特許として申請する場合、当該知的財産に関する研究を行った研究機関、研究者や研究従事者が共同で行う。

13. 参考文献

- 1) 低線量被ばくのリスク管理に関するワーキンググループ報告書、平成 23 年 12 月 22 日。
- 2) UNSCEAR, Biological Mechanisms of Radiation Actions at Low Doses, a white paper to guide the Scientific Committee's future programme of work, 2012.
- 3) Augustine Kong et al., Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. Nature 488: 471-475, 2012.
- 4) ICRP, Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk, ICRP Publication 99, 2005.

低線量被ばくによる遺伝性影響調査

説明文書（案）

環境省では、低線量の放射線を被ばくすることによって、子孫にその影響が出ないかどうかを調べるため、全ゲノム解析という遺伝子レベルでの調査を行います。1家族3世代にご協力いただいて実施する調査です。

本調査はプライバシーの尊重、個人情報の保護に注意を払って行われます。調査結果により、放射線による未知の健康影響がないかを解明することができます。

皆様には、本説明文書をお読みいただき、趣旨をご理解いただいた上で、調査にご協力いただけますようお願い申し上げます。

研究代表者 ○○○○

1. この調査の概要

【調査の意義と目的】

東京電力福島第一原発事故に伴う放射線被ばくの状況から、福島県民の関係する住民だけでなく国民の多くが健康被害に関する不安を抱き、遺伝的な障害に対する客観的情報を渴望しています。

そのような低線量被ばくによる国民の不安に応えるため、子孫に生じる遺伝性影響の程度を、全ゲノム比較解析により明らかにすることを目的として実施します。

【調査の対象となる方】

世代間に新たに生じた生殖細胞 DNA の突然変異を分析するため、調査対象者は、祖父、祖母、父、母、子からなる3世代（図1参照）を対象に実施します。調査の目的を達成するために、以下①～④の条件をすべて満足する方にご協力をお願いしています。

- ① 母親が妊娠中の方。
- ② 父-母-子（新生児含む）の全員が協力いただける方。
- ③ 父方の祖父-祖母、母方の祖父-祖母のうち、どちらか一方または両方の祖父-祖母が協力いただける方。
- ④ 福島県県民健康管理調査に協力しており、被ばく推計値の提供に同意いただける方。

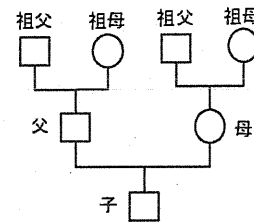


図1 調査の対象となる方

【ご協力いただく内容】

- ① 試料を採取させていただきます。

生殖細胞 DNA の突然変異を分析するため、表1に示した試料を採取させていただきます。

表1 試料の採取

調査対象者	生体試料
祖父、祖母	末梢血（2 ml 程度）
父	末梢血（2 ml 程度）
母	子宮内膜または末梢血（2 ml 程度）（※注1）
子ども（新生児）	臍帯血または胎盤
子ども（兄または姉）	末梢血（2 ml 程度）

②質問票にご協力をお願いいたします。

放射線による被ばく線量、性別、年齢、喫煙歴等を把握するため、質問票調査にご協力をお願いいたします。

③福島県県民健康管理調査で推計される外部放射線被ばく線量のデータを利用することに同意をお願いします。

【研究期間】

20〇〇年から20〇〇年までの〇年間を予定しています。

2. 個人情報の保護

研究にあたっては研究協力者の皆様に不利益が生じないように個人情報の保護、プライバシーの尊重に努力し最大限の注意を払います。

皆様からいただいた情報や資料は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」および「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し、厳重に管理いたします。

皆様の試料（資料）を分析する際には、氏名・住所などの個人情報を取り除き、代わりに新しく符号をつけ、どなたのものか分からないようにした上で（連結可能匿名化）、厳重に保管します。また試料（資料）の分析から得られる遺伝子の情報（遺伝情報）についても、個人識別が可能にならないよう厳重な管理とセキュリティ体制の整備を徹底します。

個人情報に関するお問い合わせは、末尾に記載の問合先までご連絡ください。

3. 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究にご協力いただくかどうかは、研究協力者の皆様の自由意思に委ねられています。一旦ご同意いただいた後で、もし同意を撤回される場合は、同意撤回書に署名してご提出ください。なお、研究にご協力いただけないことで、皆様の不利益に繋がることは一切ありません。

同意を撤回された場合、試料及び研究結果は破棄されます。しかし、後にご説明するデータベースへの登録が始まった後での撤回は、その意向に完全に沿うことが困難になることもあります。解析結果として既に公開されたデータにつきましては、同意を撤回された場合においても破棄することができませんのでご理解下さい。

4. 試料（資料）等の研究協力者にもたらされる利益及び不利益

突然変異数や被ばく線量の分析結果の返却を希望される方には、結果をお返しいたします。

なお、本研究では、3世代の親子間に血縁関係があることが前提となっています。もし、親子間に血縁関係が無い場合、突然変異の数が求められません。したがって、突然変異数の分析結果は、親子間の血縁関係の結果が付随することをご了承ください。

また本研究では血液を約2mL程度採血します。新生児は臍帯血または胎盤を採取します。実施する採血は、診療行為としている手技であって、一般的な日常診療行為における場合と同等の配慮を持って行います。従ってこの採血に伴う危険性はほとんどありません。

尚、皆様や皆様の血縁者の方に対して、子孫に生じる病気への不安など、様々な倫理的・法的・社会的問題が生じる可能性も考えられます。不安や懸念をお持ちになった場合に備えて、遺伝カウンセリングの担当スタッフをご紹介しますなどの体制を整えています。

5. 遺伝子解析結果の開示

本研究の参加者が遺伝情報の開示を希望する場合には、以下の事項について十分な配慮を行い、研究代表者及び倫理審査委員会で審議した上で、遺伝情報の開示を行うことといたします。

- 1) 当該遺伝情報が提供者の健康状態等を評価するための情報としての精度や確実性を有しているかどうか
- 2) 当該遺伝情報が提供者の健康等にとって重要な事実を示すものであるかどうか
- 3) 当該遺伝情報の開示が研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがないかどうか

本研究の過程において、当初は想定していなかった研究参加者及び血縁者の生命に重大な影響を与える偶発的所見が発見された場合にも、研究代表者及び倫理審査委員会で審議した上で、開示いたします。

6. 研究結果の公表

研究の成果は、氏名など個人情報が特定できないように匿名化した上で、環境省による記者発表、学会や学術雑誌等で公表します。

7. 試料（資料）やデータの保管および事業終了後の取扱

皆様からいただいた抹消血、子宮内膜、臍帯血、胎盤の試料は、遺伝情報の分析後、廃棄します。

遺伝情報のデータについては、情報の解析が終了するまで、厳重に管理されたサーバーにて保管します。研究終了後は、連結不可能匿名化して廃棄します。

8. 研究期間の延長及び新たな研究を行う場合

研究期間を終了した後も研究を継続する場合には、再度、研究倫理委員会に継続の是非を諮り、その承認のもとに継続します。また新たな研究を行う場合も、その研究計画について研究倫理委員会の審査を受け、その承認のもとに行われます。

9. 費用負担・謝礼

今回の遺伝子解析に必要な費用について、負担を求めることはありません。その一方で、交通費・謝礼金などをお渡しすることはありません。

10. 研究から生じる知的財産権の帰属

遺伝子解析研究の結果として知的財産権が生じる可能性があります。その権利は国、研究機関や研究従事者に帰属することをご了承ください。

11. 遺伝カウンセリングについて

遺伝子解析研究についてご相談したい方には、カウンセリングを担当する専門スタッフをご紹介します。

また、本研究の研究計画書及び研究方法についての資料もご希望に応じて提供することが可能です。

12. その他

本調査研究は、環境省の調査研究事業として実施するものです。

【問合先】

研究責任者：〇〇〇〇

連絡担当者：〇〇〇〇

〒000-0000 〇〇県〇〇市〇〇 x-x-x

Tel: 00-0000-0000 Fax: 00-000-0000

同意書

殿

「低線量被ばくによる遺伝性影響調査」について

私は、上記研究への参加にあたり、説明文書の記載事項について説明を受け、これを十分理解しましたので本研究の研究参加者となることに同意いたします。

以下の項目について、説明を受け理解しました。

- この研究の概要について
- 個人情報の保護について
- 研究協力の任意性と撤回の自由について
- 試料（資料）等の提供者にもたらされる利益及び不利益について
- 遺伝子解析結果の開示について
- 研究結果の公表について
- 試料（資料）やデータの保管および事業終了後の取扱
- 研究期間の延長及び新たな研究を行う場合
- 費用負担・謝礼について
- 研究から生じる知的財産権の帰属について
- 遺伝カウンセリングについて
- その他について

私に関わる試料（資料）等が、低線量被ばくによる遺伝性影響調査に使用されることに、

- 同意します。
- 同意しません。

生殖細胞 DNA の突然変異（親子間の血縁関係）に関する結果の返却を

- 希望します。
- 希望しません。

被ばく線量推計に関する結果の返却を

- 希望します。
- 希望しません。

平成 年 月 日

氏名（研究参加者本人または代諾者）（自署） _____

（代諾者の場合は、本人との関係） _____

同意撤回書

殿

「低線量被ばくによる遺伝性影響調査」について

私は、上記調査への参加にあたり、説明文書の記載事項について説明を受け同意しましたが、同意の是非について再度検討した結果、同意を撤回いたします。

平成 年 月 日

氏名（研究参加者本人または代諾者）（自署） _____

（代諾者の場合は、本人との関係） _____

6. 遺伝子塩基配列に新たに生じる変異の特定手法に係る調査

6.1 遺伝子塩基配列に新たに生じる変異を特定するプログラムに関する仕様

父母子の遺伝子塩基配列の比較により子に新たに生じる変異（一塩基置換、欠失、挿入、逆位、コピー数変化、転座など）の特定に必要な情報処理プログラムの仕様を以下の通りとりまとめた。

6.1.1 プログラムの目的

父母子の遺伝子塩基配列の比較により子に新たに生じる変異を特定するため、塩基配列解読装置から出力されるデータを解析する情報処理プログラムを作成する。

6.1.2 用語の定義

表 6.1 用語の定義

DNA	A, C, G, T のデオキシリボ核酸という物質からなるヒトの遺伝情報の実態
ゲノム	ヒトの遺伝情報の全体
次世代シーケンサー	大量に DNA を読むことができる装置。Life Technology 社の IonProton であれば 100 億塩基、Illumina 社の HiSeq2500 であれば 6000 億塩基のデータを一度に出力する。
マッピング	相同性検索によって、断片化された DNA 配列が元のヒトゲノムのどの位置の情報であったか対応付ける手法

6.1.3 ソフトウェアの概要

被ばくの影響で、ヒトの遺伝情報に変化が生じるか調べるには、事故後に新規に生じた変異を特定することが必要である。そこで、近年普及した次世代シーケンサーと呼ばれる塩基配列解読装置から出力される大量のデータを入力として、各個人に存在する変異を抽出し、新規に生じた変異個所を特定するプログラムを作成する。

ただし、人集団内には元から個人特有の変異があり、DNA 鑑定による個人判別に用いられてきた。そのように本来存在する個人特有の変異と、被ばくの影響により新規に生じた変異を区別するため、親子 3 人を一度に調べ、父母の遺伝情報には存在せず、子供で新規に生じた変異を抽出し、その数を原発事故前、原発事故後に産まれた親子で比較することで、事故の影響を評価する。

具体的に変異とは、一塩基置換、欠失、挿入、逆位、コピー数変化、転座などのゲノム変化を指す。次世代シーケンサーの基本機能として特定できる一塩基置換に対し、本プログラムでは特に、コピー数変化や転座などのゲノム変化を特定

するための機能を装備する。

6.1.4 機能要件

下記の解析が行えるプログラムであること。

1. 次世代シーケンサーから得られた DNA 配列データから、参照配列であるヒトゲノムに対してマッピングなどの処理を行い、参照配列とは異なる変異の一覧を抽出することができる。
2. 親子 3 人分のデータから、それぞれ参照配列とは異なる変異の一覧を抽出し、父母には存在せず、子供でのみ存在する新規の変異にフィルタリングを行う。その際、可能な限り擬陽性率を低く抑える工夫がされていること。
3. 祖父母—父母間、および父母—子間の変異数と、被ばくした放射線量について、グラフ化もしくは一覧表示が行えること。
4. 解析結果をデータベースに保存できること。
5. データベースに保存された結果を、ブラウザで見ることができるようなビューアを持つこと。

6.1.5 非機能要件

1. データサイズについては、1 個人あたりヒトゲノムの 30x (90 G バイト) ~ 200x (600 G バイト)のデータとなるが、その規模のデータを処理できること。

カバレッジの設定については、読み取り深度を増すことで、突然変異の特定精度が向上するが、カバレッジを増すことで解析コストが比例的に増加するだけでなく、一定以上のカバレッジでは、カバレッジを増すことで期待できる解析精度の向上の程度は漸減する。そのため、本研究では、カバレッジの下限を、父親の年齢と子における突然変異数との統計学的有意な関係を示した研究[Augustine Kong et al. Nature. August 2012, Vol.488: 471-475]に準じて 30x とし、上限については明確な基準が存在しないものの、実施可能性を考慮して 200x とし、必要な解析数や予算規模等を勘案しつつ、設定することとする。

6.1.6 解析の流れと解析結果のイメージ

解析の大まかな流れは、図 6.1 を参照。主な解析ステップを解説する。

1. 次世代シーケンサーから出力された断片化されたリードを、参照ゲノムに対してマッピングという相同性検索を行い、各リードがゲノムのどの部位の情報に相当するかを検索する。
2. マッピングされたリードの配列が、参照ゲノムの配列と異なる箇所を探し、シーケンサーのエラーによるミスマッチなのか、個人差によるゲノム配列の違いなのかを統計的に検定し、個人差によるゲノム配列の違い(変異)を抽出する。
3. 父母では存在せず、子でのみ存在する変異をフィルタリングによって絞り込む。絞り込まれた結果のイメージ図は図 6.2 を参照。

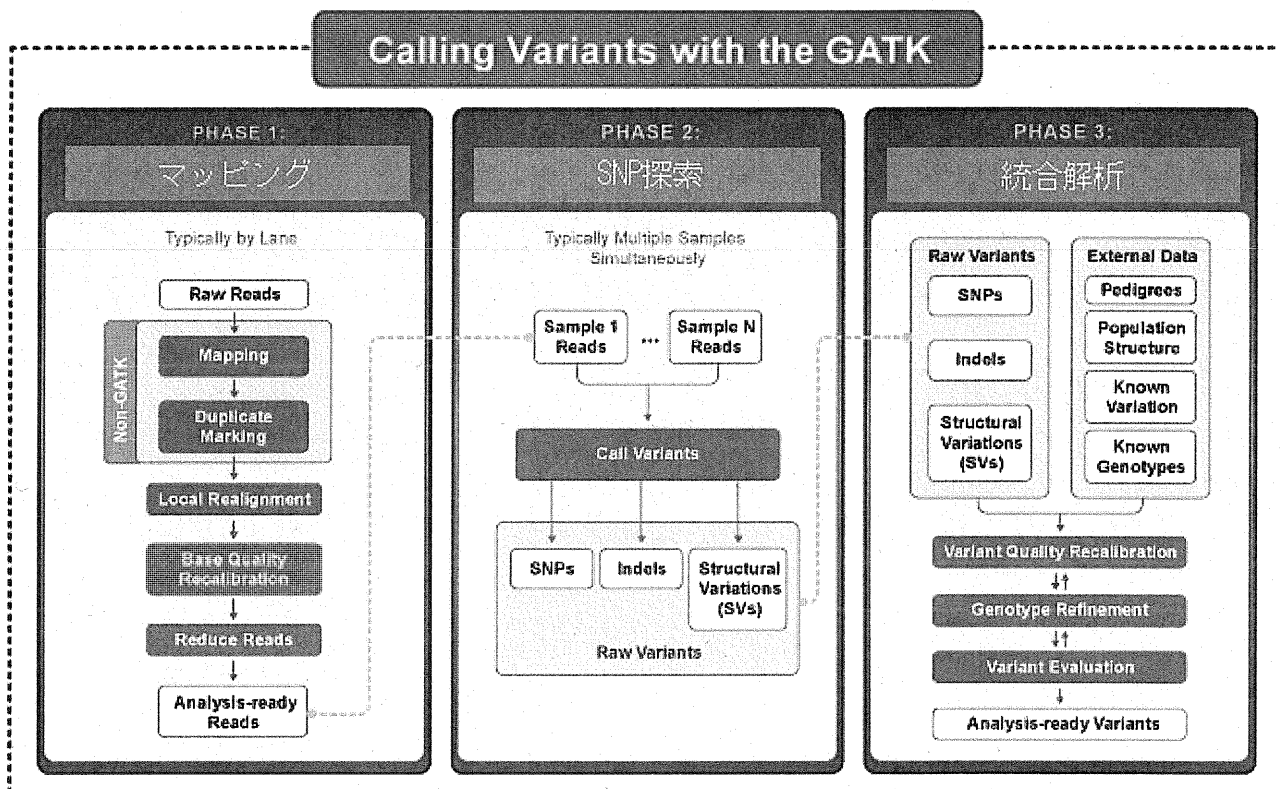


図 6.1 基本的な解析のワークフロー図

(上図は、Genome Analysis Toolkit (GATK)が推奨する解析手順で、国際的なプロジェクトである 1000 ゲノムプロジェクトでも採用されているワークフローである)

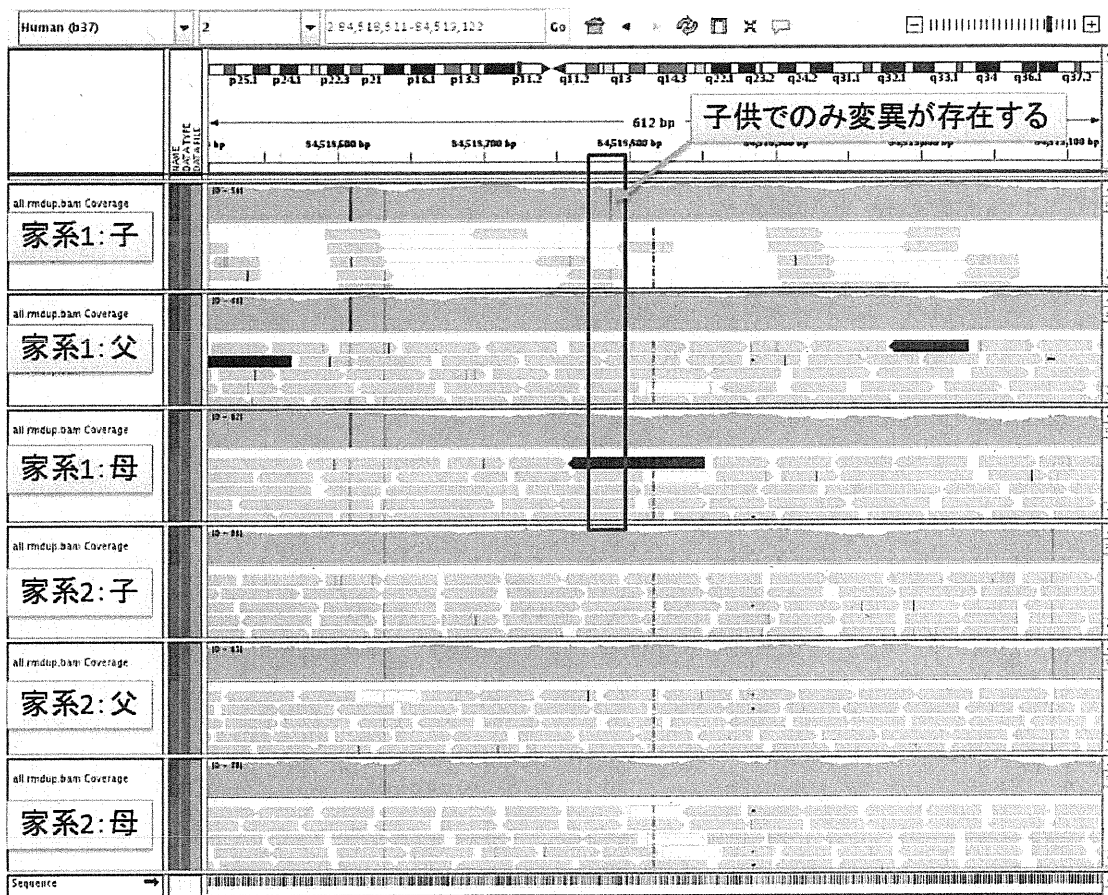


図 6.2 解析結果のイメージ図

次世代シーケンサーから得られたリードを、参照配列にマッピングした結果を可視化した図。子供でのみ存在する SNV を探索した結果、得られた候補 SNV の中の 1 箇所を拡大している。

6.2 遺伝子塩基配列に新たに生じる変異特定解析のためのデータベースに関する仕様

6.2.1 データベースの目的

遺伝子塩基配列に新たに生じる変異の特定において、解析結果の検索・閲覧を可能にすることで以下に示す検討や集計等が容易になる。そのために、データを一元的に管理するデータベースとその関連プログラムを整備する。

- ① 変異を特定するプログラムの精度向上のための検討
- ② 放射線による健康影響に関する研究・調査等における遺伝子の変異情報の収集・集計

6.2.2 概要

遺伝子塩基配列に生じた新規変異情報をデータベースに格納するために、変異の特定に必要な入力パラメータ・解析情報を調査し、解析データの収集・保存を可能にする。そして、利用者が特別なソフトウェアを準備せずにデータベースを使用できるようにするため、解析結果の検索・閲覧を実現するためのウェブアプリケーションを開発する。

6.2.3 機能要件

1. 遺伝子塩基配列に新たに生じる変異の特定に必要な入力パラメータ・解析情報を調査し、最適なデータベース管理システムを決定する。その際、個人あたりのヒトゲノムのサイズ(30x [90GB] ~ 200x [600GB])を考慮すること。
2. 変異を特定するプログラムから出力されるデータを、データベースに収集・保存するための仕組みを整備する。
3. 遺伝子塩基配列の解析に用いた条件や結果の検索・閲覧を実現するための機能を備える。またこれらの情報を集計する機能を備える。
4. データベースに保存された遺伝子塩基配列情報には、認証を受けた利用者のみアクセスできるようにする。利用者情報・アクセス権限は、アプリケーション上で管理できるようにする。

6.3 遺伝子塩基配列に新たに生じる変異特定解析用サーバ機器に関する仕様

遺伝子塩基配列に新たに生じる変異特定解析用サーバ機器に関して

1) 100 トリオ (300 ゲノム)、30 カバレッジの場合：約 1.2 億円

2) 500 トリオ (1500 ゲノム)、200 カバレッジの場合：約 10 億円以上

の 2 種類の仕様を示す。

なお、カバレッジの設定については、読み取り深度を増すことで、突然変異の特定精度が向上するが、カバレッジを増すことで解析コストが比例的に増加するだけでなく、一定以上のカバレッジでは、カバレッジを増すことで期待できる解析精度の向上の程度は漸減する。そのため、カバレッジの下限を、父親の年齢と子における突然変異数との統計学的有意な関係を示した研究[Augustine Kong et al. Nature. August 2012, Vol.488: 471-475]に準じて 30 カバレッジとし、上限については明確な基準が存在しないものの、実施可能性を考慮して 200 カバレッジとし、必要な解析数や予算規模等を勘案しつつ、設定することとする。

6.3.1 100 トリオ (300 ゲノム)、30 カバレッジの場合

第1章 システムの概要

1-1 本仕様書の背景および目的

当プロジェクトの解析に必要な解析サーバ機器一式を導入する。

1-2 調達物品名

品名 NGS 解析サーバ 1 式

1-3 要求要件の概要

本システムの NGS 解析に必要なサーバ機器一式の構成について以下に示す。

(1) 本システムは、以下の機器を構成要素とする。

2-1	アプリケーションサーバ	2 台
2-2	NGS 解析サーバ計算ノード	20 台
2-3	ストレージ	20 台
2-4	InfiniBand 基幹ネットワークスイッチ	1 台
2-5	InfiniBand ネットワークスイッチ	4 台
2-6	Unified Threat Management	1 台
2-7	10Gbps ネットワークスイッチ	1 台
2-8	1Gbps ネットワークスイッチ	5 台
2-9	Red Hat Enterprise Linux Server	2 本
2-10	無停電電源装置	13 台
2-11	PowerChute Network Shutdown	41 本
2-12	Network Management Card2 EX	41 枚
3-1	外付けテープ・バックアップ装置	2 台

第2章 要求要件の詳細

2-1 アプリケーションサーバに関する要求要件

- (1) 動作周波数 2.6 GHz 以上であり、キャッシュが 1MB 以上の CPU を 2 個以上有すること。また、個々の CPU は 8 コア、16 スレッドであること。
- (2) 600MHz 以上のシステムバスを有すること。
- (3) 主記憶装置として ECC 付きの 300GB 以上のメモリを有すること。
- (4) 内蔵ハードディスク装置として、ハードウェア RAID5 構成で 16TB 以上の HDD を搭載すること。HDD は 7200rpm 以上の回転数であること。
- (5) 内臓ハードディスクがホットスワップに対応していること。
- (6) PCI Express2.0 以上の空き拡張スロットを 2 つ以上有すること (40Gbps InfiniBand ネットワークカードの動作が保証される事が望ましい)。
- (7) 内蔵 DVD-ROM ドライブを有すること。
- (8) EIA 規格の 19 インチラックに固定搭載が可能であること。
- (9) 筐体の占有スペースは 2 U 以下であること。

- (10) 電源ユニットがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (11) 冷却ファンがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (12) CPU、メモリ、ハードディスク、ファン、電圧管理モジュール、電源の障害予知機能がエージェント・ソフトウェア無しで実現できること。

2-2 NGS 解析サーバ計算ノードに関する要求要件

- (1) 動作周波数 2.0GHz 以上であり、キャッシュが 1MB 以上の CPU を 2 個以上有すること。また、個々の CPU は 6 コア、6 スレッド（ハイパースレッディング時は 12 スレッド）であること。
- (2) 1333MHz 以上のシステムバスを有すること。
- (3) 主記憶装置として ECC 付きの 256 ギガバイト以上のメモリを有すること。
- (4) 内蔵ハードディスク装置として、ハードウェア RAID5 構成で 16TB 以上の HDD を搭載すること。HDD は 7200rpm 以上の回転数であること。
- (5) 内蔵ハードディスクがホットスワップに対応していること。
- (6) PCI Express2.0 以上の空き拡張スロットを 2 つ以上有すること（40Gbps InfiniBand ネットワークカードの動作が保証される事が望ましい）。
- (6) 内蔵 DVD-ROM ドライブを有すること。
- (7) EIA 規格の 19 インチラックに固定搭載が可能であること。
- (8) 筐体の占有スペースは 2 U 以下であること。
- (9) 電源ユニットがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (10) 冷却ファンがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (11) CPU、メモリ、ハードディスク、ファン、電圧管理モジュール、電源の障害予知機能がエージェント・ソフトウェア無しで実現できること。

2-3 ストレージに関する要求要件

- (1) 内蔵ハードディスク装置として、ハードウェア RAID5 構成で 36T バイト以上の HDD を搭載すること。HDD は 7200rpm 以上の回転数であること。
- (2) PCI Express2.0 以上の空き拡張スロットを 2 つ以上有すること（40Gbps InfiniBand ネットワークカードの動作が保証される事が望ましい）。
- (3) ドライブインターフェイスで 3Gbps 以上を有すること。
- (4) EIA 規格の 19 インチラックに固定搭載が可能であること。
- (5) 電源ユニットがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (6) アンチウイルス機能を標準搭載すること。

2-4 InfiniBand 基幹ネットワークスイッチに関する要求要件

- (1) 40Gbps InfiniBand のネットワーク接続ポートを 36 ポート以上有すること。
- (2) 2.8T ビット/秒以上のスイッチング能力（BPS）を有すること。
- (3) ポート間のレイテンシ（遅延時間）は 100ns 秒以下であること。
- (4) EIA 規格の 19 インチラックに固定搭載が可能であること。
- (5) 電源ユニットがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。

- (6) ポート毎にアクティビティ/障害状態がエージェント・ソフトウェア無しで実現できること。

2-5 InfiniBand ネットワークスイッチに関する要求要件

- (1) 40Gbps InfiniBand のネットワーク接続ポートを 18 ポート以上有すること。
- (2) 1.4T ビット/秒以上のスイッチング能力 (BPS) を有すること。
- (3) ポート間のレイテンシ (遅延時間) は 100ns 秒以下であること。
- (4) EIA 規格の 19 インチラックに固定搭載が可能であること。
- (5) 電源ユニットがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (6) ポート毎にアクティビティ/障害状態がエージェント・ソフトウェア無しで実現できること。

2-6 Unified Threat Management

- (1) 10/100/1000BASE-T ポート(自動認識)を 6 ポート以上装備していること。
- (2) 1Gbps 以上のスイッチング能力 (ファイアウォール稼働) を有すること。
- (3) 1Gbps 以上のスイッチング能力 (VPN 稼働) を有すること。
- (4) 統合脅威管理機能 (Unified Threat Management、以下 UTM) を有すること。UTM には以下の性能が含まれる。
 - ・ファイアウォール
 - ・DPI (パケット再構築不要でファイルサイズに制限が無い事)
 - ・VPN
 - ・アンチウイルス
 - ・不正侵入検知/防御 (IDS/IPS)
 - ・Web ブラウザ上で動作する管理機能
- (5) 筐体の占有スペースは 2U 以下であること。
- (6) 電源ユニットがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (7) 冷却ファンがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (8) ポート毎にアクティビティ/障害状態がエージェント・ソフトウェア無しで実現できること。

2-7 10Gbps ネットワークスイッチに関する要求要件

- (1) 10/100/1000BASE-T ポート(自動認識)を 24 ポート以上装備していること。
- (2) 10Gbps Ethernet のポートを 2 ポート以上サポートしていること。
- (3) 95Mbps 以上のスイッチング能力 (PPS) を有すること。
- (4) 136G ビット/秒以上のスイッチング容量 (BPS) を有すること。
- (5) 筐体の占有スペースは 1U であること。
- (6) 電源ユニットがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (7) ポート毎にアクティビティ/障害状態がエージェント・ソフトウェア無しで実現できること。
- (8) 環境監視のため温度センサーを内蔵していること。

2-8 1Gbps ネットワークスイッチに関する要求要件

- (1) 10/100/1000BASE-T ポート(自動認識)を 24 ポート以上装備していること。
- (2) 23Mbps 以上のスイッチング能力 (PPS) を有すること。
- (3) 32G ビット/秒以上のスイッチング容量 (BPS) を有すること。
- (4) 筐体の占有スペースは 1U であること。
- (5) 電源ユニットがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (6) ポート毎にアクティビティ/障害状態がエージェント・ソフトウェア無しで実現できること。

2-9 Red Hat Enterprise Linux Server に関する要求要件

- (1) アプリケーションサーバ、データベースサーバ (メイン)、アプリケーションサーバ兼データベースサーバ (スタンバイ) の OS として、Red Hat Enterprise Linux Server スタンダード (1-2 ソケット)とすること。最大仮想化ゲスト数は 1 以上とすること。

2-10 無停電電源装置に関する要求要件

- (1) 定格入力電圧が AC 200-240V、32A 単相であること。定格入力周波数 50/60Hz であり、自動検出すること。入力プラグの形状は DPI32A ケーブル (IEC309 P+N+G) 又は、DPI30A ケーブル (NEMA L6-30P) であること。交換効率はオンライン作動時 95%以上であること。
- (2) 出力コンセント形状(数量)は、IEC 320-C13(8)以上有すること。定格出力は 5,000VA/4,500W 以上であること。
- (3) 製造初期における満充電状態におけるバックアップ時間は、100%の負荷率で5分以上であること。
- (4) 筐体の占有スペースは 3U 以下であること。

2-11 PowerChute Network Shutdown に関する要求要件

- (1) PowerChute Network Shutdown Standard Edition とすること。

2-12 Network Management Card2 EX に関する要求要件

- (1) UPS 500VA HV に追加するネットワークインターフェースカードとすること。暗号化キーが 2048bit 以上であること。

第3章 データのバックアップ要件

3-1 テープ・バックアップ装置に関する要求事項

- (1) LTO6 以上のテープメディアに対応できること。
- (2) 3 台以上のドライブを有すること。
- (3) 最大 300TB (圧縮時) の容量をバックアップすることができること。
- (4) 最大 400MB/s 以上のデータ転送速度を有すること。

- (5) 8Gbps のホスト接続ポートを 1 つ以上有すること。
- (6) テープ・バックアップ装置管理機能を有すること。
- (7) 電源ユニットがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (8) テープ・バックアップ装置のアクティビティ/障害状態がエージェント・ソフトウェア無しで実現できること。

3-2 バックアップデータ保管体制

- (1) バックアップデータを保管する事業者は個人情報保護取り扱いの資格を有すること (P マークなど)。
- (2) バックアップデータの保管状態 (解錠・保管履歴等) を記録・参照する機能を有すること。
- (3) バックアップデータ紛失時の追跡機能を有すること。
- (4) バックアップデータの保管場所は耐震構造 (震度 6 以上) のを有すること。また、自然災害 (火災・台風等) や停電についての備えも行われていること。

第4章 その他の要件

4-1 保守体制

- (1) 本システム導入後、1 年間はハードウェア、およびソフトウェアに関するオンサイトの保守を行うこと。
- (2) 保守時間は年末年始土日祝祭日を除く、9 時から 17 時までとすること。
- (3) 障害発生時には、48 時間以内に保守要員を派遣し、迅速な保守体制ができるようにすること。
- (4) 障害に関する報告は、発生後速やかに行うこと。また、その後の経過説明は、障害完了まで適宜行うこと。

4-2 提案に際しての留意事項

- (1) 提案書は、日本語で作成し、特に次の事項について、各 3 部提出すること
 - a) システム全体構成
 - b) バックアップデータ保管体制
 - c) 保守体制
 - d) マニュアル・カタログ等
- (2) 提案された内容等について、問い合わせやヒアリングをおこなうことがある。
- (3) 提出資料に関する照会先を明記すること
- (4) 提案書を提出する際に本仕様と提案書の比較一覧表を同じに提出するものとする。

4-3 納入期限

本調達物品の納入は、平成 yy 年 mm 月 dd 日までとする

4-4 納入場所

〇〇〇〇

6.3.2 500 トリオ (1500 ゲノム)、200 カバレッジの場合

第1章 システムの概要

1-1 本仕様書の背景および目的

当プロジェクトの解析に必要な解析サーバ機器一式を導入する。

1-2 調達物品名

品名 NGS 解析サーバ 1式

1-3 要求要件の概要

本システムの NGS 解析に必要なサーバ機器一式の構成について以下に示す。

(1) 本システムは、以下の機器を構成要素とする。

2-1	アプリケーションサーバ	4台
2-2	NGS 解析サーバ計算ノード	170台
2-3	ストレージ	84台
2-4	InfiniBand 基幹ネットワークスイッチ	9台
2-5	InfiniBand ネットワークスイッチ	34台
2-6	Unified Threat Management	1台
2-7	10Gbps ネットワークスイッチ	9台
2-8	1Gbps ネットワークスイッチ	43台
2-9	Red Hat Enterprise Linux Server	4本
2-10	無停電電源装置	111台
2-11	PowerChute Network Shutdown	255本
2-12	Network Management Card2 EX	255枚
3-1	外付けテープ・バックアップ装置	50台

第2章 要求要件の詳細

2-1 アプリケーションサーバに関する要求要件

- (1) 動作周波数 2.6 GHz 以上であり、キャッシュが 1MB 以上の CPU を 2 個以上有すること。また、個々の CPU は 8 コア、16 スレッドであること。
- (2) 600MHz 以上のシステムバスを有すること。
- (3) 主記憶装置として ECC 付きの 300GB 以上のメモリを有すること。
- (4) 内蔵ハードディスク装置として、ハードウェア RAID5 構成で 16TB 以上の HDD を搭載すること。HDD は 7200rpm 以上の回転数であること。
- (5) 内蔵ハードディスクがホットスワップに対応していること。
- (6) PCI Express2.0 以上の空き拡張スロットを 2 つ以上有すること (40Gbps InfiniBand ネットワークカードの動作が保証される事が望ましい)。
- (7) 内蔵 DVD-ROM ドライブを有すること。
- (8) EIA 規格の 19 インチラックに固定搭載が可能であること。
- (9) 筐体の占有スペースは 2 U 以下であること。

- (10) 電源ユニットがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (11) 冷却ファンがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (12) CPU、メモリ、ハードディスク、ファン、電圧管理モジュール、電源の障害予知機能がエージェント・ソフトウェア無しで実現できること。

2-2 NGS 解析サーバ計算ノードに関する要求要件

- (1) 動作周波数 2.0GHz 以上であり、キャッシュが 1MB 以上の CPU を 2 個以上有すること。また、個々の CPU は 6 コア、6 スレッド（ハイパースレッディング時は 12 スレッド）であること。
- (2) 1333MHz 以上のシステムバスを有すること。
- (3) 主記憶装置として ECC 付きの 256 ギガバイト以上のメモリを有すること。
- (4) 内蔵ハードディスク装置として、ハードウェア RAID5 構成で 16TB 以上の HDD を搭載すること。HDD は 7200rpm 以上の回転数であること。
- (5) 内蔵ハードディスクがホットスワップに対応していること。
- (6) PCI Express2.0 以上の空き拡張スロットを 2 つ以上有すること（40Gbps InfiniBand ネットワークカードの動作が保証される事が望ましい）。
- (6) 内蔵 DVD-ROM ドライブを有すること。
- (7) EIA 規格の 19 インチラックに固定搭載が可能であること。
- (8) 筐体の占有スペースは 2 U 以下であること。
- (9) 電源ユニットがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (10) 冷却ファンがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (11) CPU、メモリ、ハードディスク、ファン、電圧管理モジュール、電源の障害予知機能がエージェント・ソフトウェア無しで実現できること。

2-3 ストレージに関する要求要件

- (1) 内蔵ハードディスク装置として、ハードウェア RAID5 構成で 36T バイト以上の HDD を搭載すること。HDD は 7200rpm 以上の回転数であること。
- (2) PCI Express2.0 以上の空き拡張スロットを 2 つ以上有すること（40Gbps InfiniBand ネットワークカードの動作が保証される事が望ましい）。
- (3) ドライブインターフェイスで 3Gbps 以上を有すること。
- (4) EIA 規格の 19 インチラックに固定搭載が可能であること。
- (5) 電源ユニットがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (6) アンチウイルス機能を標準搭載すること。

2-4 InfiniBand 基幹ネットワークスイッチに関する要求要件

- (1) 40Gbps InfiniBand のネットワーク接続ポートを 36 ポート以上有すること。
- (2) 2.8T ビット/秒以上のスイッチング能力（BPS）を有すること。
- (3) ポート間のレイテンシ（遅延時間）は 100ns 秒以下であること。
- (4) EIA 規格の 19 インチラックに固定搭載が可能であること。
- (5) 電源ユニットがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。

- (6) ポート毎にアクティビティ/障害状態がエージェント・ソフトウェア無しで実現できること。

2-5 InfiniBand ネットワークスイッチに関する要求要件

- (1) 40Gbps InfiniBand のネットワーク接続ポートを 18 ポート以上有すること。
- (2) 1.4T ビット/秒以上のスイッチング能力 (BPS) を有すること。
- (3) ポート間のレイテンシ (遅延時間) は 100ns 秒以下であること。
- (4) EIA 規格の 19 インチラックに固定搭載が可能であること。
- (5) 電源ユニットがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (6) ポート毎にアクティビティ/障害状態がエージェント・ソフトウェア無しで実現できること。

2-6 Unified Threat Management

- (1) 10/100/1000BASE-T ポート(自動認識)を 6 ポート以上装備していること。
- (2) 1Gbps 以上のスイッチング能力 (ファイアウォール稼働) を有すること。
- (3) 1Gbps 以上のスイッチング能力 (VPN 稼働) を有すること。
- (4) 統合脅威管理機能 (Unified Threat Management、以下 UTM) を有すること。UTM には以下の性能が含まれる。
 - ・ファイアウォール
 - ・DPI (パケット再構築不要でファイルサイズに制限が無い事)
 - ・VPN
 - ・アンチウイルス
 - ・不正侵入検知/防御 (IDS/IPS)
 - ・Web ブラウザ上で動作する管理機能
- (5) 筐体の占有スペースは 2U 以下であること。
- (6) 電源ユニットがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (7) 冷却ファンがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (8) ポート毎にアクティビティ/障害状態がエージェント・ソフトウェア無しで実現できること。

2-7 10Gbps ネットワークスイッチに関する要求要件

- (1) 10/100/1000BASE-T ポート(自動認識)を 24 ポート以上装備していること。
- (2) 10Gbps Ethernet のポートを 2 ポート以上サポートしていること。
- (3) 95Mbps 以上のスイッチング能力 (PPS) を有すること。
- (4) 136G ビット/秒以上のスイッチング容量 (BPS) を有すること。
- (5) 筐体の占有スペースは 1U であること。
- (6) 電源ユニットがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (7) ポート毎にアクティビティ/障害状態がエージェント・ソフトウェア無しで実現できること。
- (8) 環境監視のため温度センサーを内蔵していること。

2-8 1Gbps ネットワークスイッチに関する要求要件

- (1) 10/100/1000BASE-T ポート(自動認識)を 24 ポート以上装備していること。
- (2) 23Mbps 以上のスイッチング能力 (PPS) を有すること。
- (3) 32G ビット/秒以上のスイッチング容量 (BPS) を有すること。
- (4) 筐体の占有スペースは 1U であること。
- (5) 電源ユニットがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (6) ポート毎にアクティビティ/障害状態がエージェント・ソフトウェア無しで実現できること。

2-9 Red Hat Enterprise Linux Server に関する要求要件

- (1) アプリケーションサーバ、データベースサーバ (メイン)、アプリケーションサーバ兼データベースサーバ (スタンバイ) の OS として、Red Hat Enterprise Linux Server スタンダード (1-2 ソケット)とすること。最大仮想化ゲスト数は 1 以上とすること。

2-10 無停電電源装置に関する要求要件

- (1) 定格入力電圧が AC 200-240V、32A 単相であること。定格入力周波数 50/60Hz であり、自動検出すること。入力プラグの形状は DPI32A ケーブル (IEC309 P+N+G) 又は、DPI30A ケーブル (NEMA L6-30P) であること。交換効率はオンライン作動時 95%以上であること。
- (2) 出力コンセント形状(数量)は、IEC 320-C13(8)以上有すること。定格出力は 5,000VA/4,500W 以上であること。
- (3) 製造初期における満充電状態におけるバックアップ時間は、100%の負荷率で 5 分以上であること。
- (4) 筐体の占有スペースは 3U 以下であること。

2-11 PowerChute Network Shutdown に関する要求要件

- (1) PowerChute Network Shutdown Standard Edition とすること。

2-12 Network Management Card2 EX に関する要求要件

- (1) UPS 500VA HV に追加するネットワークインターフェースカードとすること。暗号化キーが 2048bit 以上であること。

第3章 データのバックアップ要件

3-1 テープ・バックアップ装置に関する要求事項

- (1) LTO6 以上のテープメディアに対応できること。
- (2) 3 台以上のドライブを有すること。
- (3) 最大 300TB (圧縮時) の容量をバックアップすることができること。
- (4) 最大 400MB/s 以上のデータ転送速度を有すること。

- (5) 8Gbps のホスト接続ポートを 1 つ以上有すること。
- (6) テープ・バックアップ装置管理機能を有すること。
- (7) 電源ユニットがホットスワップに対応し、且つ、冗長化されていること。
- (8) テープ・バックアップ装置のアクティビティ/障害状態がエージェント・ソフトウェア無しで実現できること。

3-2 バックアップデータ保管体制

- (1) バックアップデータを保管する事業者は個人情報保護取り扱いの資格を有すること (P マークなど)。
- (2) バックアップデータの保管状態 (解錠・保管履歴等) を記録・参照する機能を有すること。
- (3) バックアップデータ紛失時の追跡機能を有すること。
- (4) バックアップデータの保管場所は耐震構造 (震度 6 以上) のを有すること。また、自然災害 (火災・台風等) や停電についての備えも行われていること。

第4章 その他の要件

4-1 保守体制

- (1) 本システム導入後、1 年間はハードウェア、およびソフトウェアに関するオンサイトの保守を行うこと。
- (2) 保守時間は年末年始土日祝祭日を除く、9 時から 17 時までとすること。
- (3) 障害発生時には、48 時間以内に保守要員を派遣し、迅速な保守体制ができるようにすること。
- (4) 障害に関する報告は、発生後速やかに行うこと。また、その後の経過説明は、障害完了まで適宜行うこと。

4-2 提案に際しての留意事項

- (1) 提案書は、日本語で作成し、特に次の事項について、各 3 部提出すること
 - e) システム全体構成
 - f) バックアップデータ保管体制
 - g) 保守体制
 - h) マニュアル・カタログ等
- (2) 提案された内容等について、問い合わせやヒアリングをおこなうことがある。
- (3) 提出資料に関する照会先を明記すること
- (4) 提案書を提出する際に本仕様と提案書の比較一覧表を同じに提出するものとする。

4-3 納入期限

本調達物品の納入は、平成 yy 年 mm 月 dd 日までとする

4-4 納入場所

○○○○

7. 本研究のプロトコールを作成するために、情報収集した資料

7.1 情報収集した資料の一覧

① 遺伝子塩基配列の解析手法・遺伝子塩基配列に新たに生じる変異の特定手法に係る調査

(a) 突然変異率に関連する文献 (6 件)

- Augustine Kong et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. August 2012, Vol.488: 471-475
- Alexey Kondrashov. The rate of human mutation. *Nature*. August 2012, Vol.488: 467-468
- Aylwyn Scally and Richard Durbin. Revising the human mutation rate : implications for understanding human evolution. Supplementary information. *Nature Reviews Genetics*. October 2012, Vol.13
- Keightley PD.. Rates and fitness consequences of new mutations in humans. *Genetics*. February 2012;190(2):295-304.
- Beal MA, Glenn TC, Somers CM. Whole genome sequencing for quantifying germline mutation frequency in humans and model species : cautious optimism. *Mutation Research*. 2012 Apr-Jun;750(2):96-106.
- Kang CJ, Marjoram P.. Inference of population mutation rate and detection of segregating sites from next-generation sequence data. *Genetics*. October 2011;189(2):595-605.

(b) 1000 ゲノムプロジェクトに関連する文献 (2 件)

- The 1000 Genomes Project Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. October 2010, Vol.467: 1061-1073
- The 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*. November 2012, Vol.491: 56-65

(c) 国際がんゲノムプロジェクトに関連する文献 (1 件)

- The International Cancer Genome Consortium. International network of cancer genome projects. *Nature*. April 2010, Vol.464: 993-998

(d) 全ゲノム DNA 塩基配列解読に関連する文献 (2 件)

- Brock A. Peters et al. Accurate whole-genome sequencing and haplotyping from 10 to 20 human cells. *Nature*. July 2012, Vol.487:190-195
- Ryan E. Mills et al. & 1000 Genomes Project. Mapping copy number variation by population-scale genome sequencing. *Nature*. February 2011, Vol.470: 59-65

(e) エクソーム解析に関連する文献 (6 件)

- Wenqing Fu et al. Analysis of 6,515 exomes reveals the recent origin of most human protein-coding variants. *Nature*. January 2013, Vol.493: 216-220
- Jacob A. Tennessen. Evolution and Functional Impact of Rare Coding Variation from Deep Sequencing of Human Exomes. *Science*. July 2012, Vol.337: 64-69
- Stephan J. Sanders et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. May 2012, Vol.485: 237-242
- Brian J. O’Roak et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*. May 2012, Vol.485: 246-250
- Yasushi Totoki et al. High-resolution characterization of a hepatocellular carcinoma genome. *Nature Genetics*. May 2011, Vol.43: 464-469
- The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. July 2012, Vol.487: 330-337

(f) 胎児の遺伝子に関連する文献 (2 件)

- Diana W. Bianchi. Fetal genes in mother’s blood. *Nature*. July 2012, Vol.487: 304-305
- H. Christina Fan et al. Non-invasive prenatal measurement of the fetal genome. *Nature*. July 2012, Vol.487: 320-326

(g) その他変異に関連する文献 (2 件)

- Matthew R. Nelson et al. An Abundance of Rare Functional Variants in 202 Drug Target Genes Sequenced in 14,002 People. *Science*. July

2012, Vol.337: 100-104

- Mark S. Pearce et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. August 2012, Vol.380: 499-505

② 放射線の生物学的な調査について

- UNSCEAR. Biological mechanisms of radiation actions at low doses A white paper to guide the Scientific Committee's future programme of work. United Nations. 2012
- 放射線の線源と影響 UNSCEAR 2008 年報告書 (日本語版)
独立行政法人放射線医学総合研究所監訳
- 放射線の影響 UNSCEAR 2006 年報告書 (日本語版)
独立行政法人 放射線医学総合研究所監訳
- Kotaro Ozasa et al. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950-2003 : An Overview of Cancer and Noncancer Diseases. *Radiation Research*. March 2012, 117(3):229-43 (下記に日本語訳あり)
- 小笹晃太郎・清水由紀子・陶山昭彦・笠置文善・早田みどり・Eric J Grant・坂田 律・杉山裕美・児玉和紀「原爆被爆者の死亡率に関する研究. 第14報 1950-2003年:がんおよびがん以外の疾患の概要」放影研報告書 RP4-11
- Kyoji Furukawa et al. Radiation and Smoking Effects on Lung Cancer Incidence among Atomic Bomb Survivors. *Radiation Research*. 174, 72-82. 2010
- Michiko Yamada et al. Adult Health Study Report 8. Noncancer Disease Incidence in Atomic Bomb Survivors, 1958-1998. *Radiation Research*. 161:622-32. 2004
- Mieko Kodaira, Shizue Izumi, Norio Takahashi and Nori Nakamura. No Evidence of Radiation Effect on Mutation Rates at Hypervariable Minisatellite Loci in the Germ Cells of Atomic Bomb Survivors. *Radiation Research*. 162:350-6.2004
- Mieko Kodaira et al. No Evidence of Increased Mutation Rates at Microsatellite Loci in Offspring of A-Bomb Survivors. *Radiation Research* 173:205-13. 2010
- The 2007 Recommendation of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103, Vol37, Nos.2-4(2007)

7.2 情報収集した資料の概要

7.2.1 突然変異率に関する文献

文献	Augustine Kong et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. Nature. August 2012, Vol.488: 471-475		
著者	Kong ら	発行年	2012
表題	De novo の突然変異率と、疾患リスクに対しての父親年齢の重要性		
内容	<p>突然変異(mutation)は配列多様性(sequence diversity)と基質選択(substrate for selection)を発生させる。De novo の突然変異率は、進化の過程において、重要な役割を果たしてきた。今回我々が行うのは、78名の親子のトリオへの、高カバー率の全ゲノム解析による、ゲノム突然変異率(genome-wide mutation rate)の研究である。検体の父親の平均年齢は29.7歳、de novo の突然変異率の平均は、一世代につき、一ヌクレオチドあたり 1.20×10^{-8} であった。中でも注目すべきは、一塩基多型の変異率の多様性は、子どもの受胎時の父親年齢により影響を受けていることである。作用(effect)としては、1年につきふたつの突然変異の増加である。指数モデルでは、父系の突然変異に16.5年ごとの倍増が推定される。ランダムなポアソン変動(random Poisson variation)の計数後では、De novo の突然変異数においてカウントされなかった残りの変異のほとんどが、父親の年齢で説明されると考えられる。これらの観察は、統合失調症や自閉症のような疾患のリスクにとっての父親年齢の重要性を明らかにするものである。</p>		

文献	Alexey Kondrashov. The rate of human mutation. Nature. August 2012, Vol.488: 467-468		
著者	Kondrashov	発行年	2012
表題	ヒト遺伝子の突然変異率		
内容	<p>ヒト遺伝子の自然突然変異の総合的分析は、父親の年齢が大きく影響していることを明らかにし、高齢の父親の増加と、自閉症のような障害の増加との関連を示唆するものである。</p>		

文献	Keightley PD.. Rates and fitness consequences of new mutations in humans. Genetics. February 2012;190(2):295-304.		
著者	Keightley	発行年	2012
表題	ヒトにおける新たな突然変異の比率と適合結果		
内容	<p>一世代につき、ヌクレオチド部位あたりのヒトの突然変異率 (μ) は、メンデル遺伝子病により引き起こされた遺伝子座の変異率データから、またはヒトとチンパンジーの中立に進化したと思われるヌクレオチド配列の差異を比較すること、もしくは血縁者間のゲノム配列を比較することで、推定される。血縁者間のゲノム配列から直接の推定だと、μ は 1.1×10^{-8} となり、ヒトとチンパンジーの相違を基に推定したものより、二重に低い。このことは、ヒトの二倍体ゲノム (diploid genome) において一世代ごとに、平均して~ 70の新たな突然変異が起きていることを意味している。これらの突然変異のうち、多くは父親由来だが、男女の突然変異率 (male:female mutation rate) の割合は、現在のところよくわかっておらず、集団内の個人により異なるのかもしれない。コンドラショフとクロウの提唱したメソッドをベースにすると、ゲノム規模での有害突然変異率 (U) は、ゲノムにおけるヌクレオチド部位数の生成物 (product)、μ、および部位ごとの平均的な選択条件により推定される。ヒトのノンコーディング DNA における、多くの弱い選択的変異 (weakly selected mutations) の存在が、このアプローチをいくらか難しくしてはいるが、推定は、一世代につき、全二倍体ゲノムで $U \approx 2.2$、タンパク質コード遺伝子のアミノ酸に変化をもたらす変異で ~ 0.35 であった。ヒトより高いゲノム規模での有害突然変異率 2.2 は、自然淘汰が“ハード”であれば、許容可能だが、個体間での相対的な適合性の差異 (relative fitness difference) または相乗的エピスタシスに淘汰が作用するなら、容認されるものであろう。近い将来、あらたな有害突然変異の集積により、ヒト集団において適合性の減少が検出されることはなさそうである。</p>		

文献	Beal MA, Glenn TC, Somers CM. Whole genome sequencing for quantifying germline mutation frequency in humans and model species : cautious optimism. Mutation Research. 2012 Apr-Jun;750(2):96-106.		
著者	Beal ら	発行年	2012
表題	ヒトとモデル種における生殖細胞突然変異頻度定量化のための全ゲノム塩基配列解析：慎重な楽観論		
内容	<p>動物の生殖細胞突然変異のタイプと頻度に作用する因子は、健康という観点、またトキシコロジーの観点から大変な関心を集めている。しかし、この分野の研究は、検出力が低いか、表現型との関連性が不確実なままのマーカーの使用に限られていた。全ゲノム塩基配列解析 (WGS) はいまや、ある家族集団のすべての座位において、生殖細胞突然変異のタイプと頻度を直接調べることのできる、潜在的なオプションである。医学研究においては、WGS はすでに導入され、臨床目的でヒトの集団の新規な突然変異を同定する (identify) ため、例えば遺伝的状況に寄与する候補遺伝子の同定に利用されている。しかし、WGS は、環境因子の結果としての生殖細胞突然変異の変化を定量化するための、脊椎動物の研究には、いまだに用いられていない。WGS は突然変異誘発 (mutation induction) の検出には有望なツールであるが、現状いくつかの技術的な課題により制限されている。もっとも差し迫った問題点は、世代間の突然変異頻度を比較する際の、配列解析エラー率 (sequencing error rate) の高さである。異なるプラットフォームと読み取り深度 (depth of coverage) のため、実際に起きている突然変異 (true mutation) ごとに、10^{-10} の誤検出がなされており、加えて WGS のコストは比較的高く、特に中規模のサンプルの治療群 (treatment group) 間で突然変異頻度の比較を行う際は高コストである。このような課題はあるが、WGS は生殖細胞突然変異のプロセスの内部を洞察できるという、かつて類のない可能性を提供しているのである。利用可能なツールの改善とあらたなテクノロジーの出現は、精度の改善をもたらし、近い将来には、WGS が生殖細胞突然変異の研究のために使用可能となるのに必須な低コスト化もなされるであろう。研究の効率化のためには、研究者は治療群ごとに複数の集団の triads を使用し、ゲノムのターゲットポジションごとに、高い読み取り深度 (20-40×) で読み取っていくことが求められる。生殖細胞突然変異の定量化のための WGS のアプリケーションについて、我々は楽観的であるが、リソースを多く必要とする (resource-intensive)、現存のテクノロジーを使用する仕事の性質には注意を払っていくものである。</p>		

文献	Kang CJ, Marjoram P. Inference of population mutation rate and detection of segregating sites from next-generation sequence data. <i>Genetics</i> . October 2011;189(2):595-605.		
著者	Kang ら	発行年	2011
表題	次世代配列解析データからの集団突然変異率の推定と多型サイト (segregating site) の検出		
内容	<p>我々は全ゲノムの遺伝的変異に関する大量のデータを収集することが可能な時代に生きており、それらのデータは遺伝性の病気を理解し、治療するカギが提供されることを約束するものである。今後数年間で、この試みも、いわゆる“次世代”配列解析技術により、さらに進展するであろう。この技術が比較的低コストで、膨大な short-read の解析データを提供してくれるからである。この技術は、特定の病気や表現型と関連した領域での、未知の変異の検出にも使用される。しかし、エラー率が高く、データを解釈 (interpreting) する際に重大な問題を引き起こすことがある。本論文では、幅広い関心からの疑問に対処するメソッドを取り上げる。変異のコーリング (calling variants) と集団突然変異率 (population mutation rate) の推定 (estimating) である。</p> <p>我々は、1000 ゲノムプロジェクトのデータ分析へのアプローチの適用に先立ち、シミュレーション研究を用いてこのメソッドの性能 (performance) を提示する。</p>		

7.2.2 1000 ゲノムプロジェクトに関する文献

文献	The 1000 Genomes Project Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. Nature. October 2010, Vol.467: 1061-1073		
著者	The 1000 Genomes Project Consortium	発行年	2010
表題	集団規模の塩基配列解読から作製されたヒトゲノム多様性の地図		
内容	<p>1000 ゲノムプロジェクトでは、遺伝子型と表現型との関係を調べるための基盤として、ヒトゲノム配列の多様性の特徴を詳細に明らかにすることを目標としている。本論文では、ハイスループットな基盤技術を用いた全ゲノム塩基配列解読のための異なる戦略を開発および比較することを目的としたこのプロジェクトの、予備段階の結果を示す。我々は3つのプロジェクトに取り組んだ。つまり、4つの集団の179人についての低カバー率の全ゲノム塩基配列解読、母・父・子3人からなる2組についての高カバー率の塩基配列解読、および、7つの集団の697人についてのエクソンを対象とする塩基配列解読である。その結果得られたおよそ1,500万個の一塩基多型、100万個の短い挿入や欠失、および2万個の構造的異型の、位置、対立遺伝子頻度および局所のハプロタイプ構造をここに記載する。これらのほとんどがこれまで報告されていなかったものである。ありふれた遺伝的変動の大多数をカタログ化したため、現在の技術で検出可能で個人すべてにみられる異型の95%以上が、このデータセットに存在する。平均すると、各個人につき、注釈付き遺伝子におよそ250~300個の機能喪失型異型と、これまでに遺伝性疾患への関与が示されている50~100個の異型が存在することがわかった。また、これらの結果を関連性や機能の研究にどのように生かせるかも示す。親子3人の2組から、生殖細胞系列のde novoの塩基置換変異率は、1世代あたり1塩基対につきおよそ10^{-8}であることが直接算定される。自然選択の痕跡についてこのデータを検討すると、連鎖部位での選択のため、遺伝子の近傍で遺伝的多様性が著しく低下していることが明らかになった。これらの方法と公開データはヒト遺伝学研究の次の段階を支援するものとなるだろう。</p>		

文献	The 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. Nature. November 2012, Vol.491: 56-65		
著者	The 1000 Genomes Project Consortium	発行年	2012
表題	1,092例のヒトゲノムから得た遺伝的多様性の包括的マップ		
内容	<p>「1000 ゲノムプロジェクト」は、ヒトの遺伝的多様性の地理的および機能的な分布状況を解析することにより、遺伝と病気とのかかわりを解明するのに役立つ情報資源の構築を目指している。今回我々は、低カバー率の全ゲノム塩基配列解読とエキソーム塩基配列解読とを組み合わせることで構築した、14 集団由来の 1,092 人から得たゲノムについて述べる。いくつかのアルゴリズムと多様なデータソースから得た情報を統合する方法を開発することにより、3,800 万の一塩基多型、140 万の短い挿入や欠失、14,000 を超える大規模な欠失の検証済みハプロタイプマップを作成した。その結果、異なった集団に属する個体は、希少変異と一般的変異のプロファイルが異なること、低頻度の変異にはかなりの地理的分化が見られ、それが純化選択の作用によってさらに増強されていることが明らかになった。また、進化的保存と coding consequence が、純化選択の強度を決定する重要な要因であること、希少変異の負荷量が生物学的経路によってかなり異なること、それぞれの個体には、保存された部位に数百の希少な非コード領域変異（転写因子結合部位のモチーフを破壊する変化など）が含まれることも明らかになった。この情報資源は、関連する集団で1%の頻度で見られる解析可能な一塩基多型のうち最大 98%を捕捉したもので、これにより、混合集団を含む多様な集団に属する人々での一般的変異と低頻度変異の解析が可能になる。</p>		

7.2.3 国際がんゲノムプロジェクトに関する文献

文献	The International Cancer Genome Consortium .International network of cancer genome projects. Nature. April 2010, Vol.464: 993-998		
著者	The International Cancer Genome Consortium	発行年	2010
表題	国際がんゲノムプロジェクト		
内容	<p>ICGCは世界中で臨床的かつ社会的に深刻な問題となっている50種のタイプの、もしくはサブタイプがん腫瘍のがんゲノムの大規模な研究を目的として発足された。genomic、epigenomic および transcriptomic なレベルにおける、25,000 例以上のがんゲノムのシステムティックな研究は、発がん突然変異(oncogenic mutation)の種類を明らかにし、変異性影響(mutagenic influence)の痕跡を見出し、予後と治療の管理にとって、臨床的に関連のあるサブタイプを示すことで、あらたながん治療の進展を可能にすることであろう。</p>		

7.2.4 全ゲノム DNA 塩基配列解読に関連する文献

文献	Brock A. Peters et al. Accurate whole-genome sequencing and haplotyping from 10 to 20 human cells. <i>Nature</i> . July 2012, Vol.487:190-195		
著者	Peters ら	発行年	2012
表題	10～20 個のヒト細胞からの正確な全ゲノム塩基配列解読とハプロタイプ分析		
内容	<p>全ゲノム塩基配列決定の最近の進歩によって、個人ゲノミクスやゲノム医療という構想が実現に近づいた。しかし、現在の手法は臨床的な正確さに欠け、ゲノムの変異が同時に出現する状況（ハプロタイプ）を費用効率よく調べることもできない。本論文では、低コストで DNA 塩基配列解読とハプロタイプ分析が可能なロング・フラグメント・リード（long fragment read; LFR）技術について述べる。この方法は、長い単一の DNA 分子の塩基配列を、クローニングや中期染色体の分離を行わずに解読するのに似ている。この研究では、ヒト DNA を 1 試料当たりほぼ 100 ピコグラム以下という量で、10 の LFR ライブラリーを作成した。ヘテロ接合の単一ヌクレオチド変異の最大 97% までが、長いハプロタイプコンティグに構築された。複数の LFR ハプロタイプによって相が特定できない擬陽性の単一ヌクレオチド変異を除外した結果、最終的なゲノムの過誤率は 10 メガ塩基当たり 1 個程度になった。10～20 個のヒト細胞からのゲノム塩基配列解読とハプロタイプ分析を正確で費用効率よく行える方法は、ここで実証されたように、包括的な遺伝学的研究とさまざまな臨床応用とを可能にするだろう。</p>		

文献	Ryan E. Mills et al. & 1000 Genomes Project. Mapping copy number variation by population-scale genome sequencing. <i>Nature</i> . February 2011, Vol.470: 59-65		
著者	Mills らと 1000 Genomes Project	発行年	2011
表題	集団規模の塩基配列解読によるコピー数多型マッピング		
内容	<p>ゲノム構造変動(genomic structural variants)はヒトに多く見られ、範囲、起点、機能的影響において、変動の他の形とは異なるものである。SV(copy number variants)解明の進展にもかかわらず、ほとんどの SV のヌクレオチド分解構造(nucleotide resolution architecture)は未知のままである。我々は、広範囲におよぶ実験的検証によって近づいた相補的 SV discovery の証拠と合わせて、158名の全ゲノム DNA 塩基配列解読データに基づく unbalanced SVs(copy number variants)の地図を作製した。我々の地図は、挿入(insertions)と縦列重複(tandem duplications)を含む、22,025 の欠失(deletions)とさらに 6,000 の SV を包括している。多くの SVs(53%)は起点と機能的影響分析をさらに促進させたヌクレオチド分解(nucleotide resolution)と解読された。我々は、genotyping approach を用いて数多くの全遺伝子欠失あるいは部分欠失について調査し、高頻度で起きる欠失のうちの、遺伝子破壊の減少を観察した。さらに、特徴のある formation mechanisms からなる SVs 粒径スペクトル(size spectra)の違いも観察し、common mechanisms により形成された SV ホットスポットを作図した。我々の分析フレームワークと SV マップは、塩基配列解読をベースとした関連研究に対してのリソースとして役立つことであろう。</p>		

7.2.5 エクソーム解析に関する文献

文献	Wenqing Fu et al. Analysis of 6,515 exomes reveals the recent origin of most human protein-coding variants. <i>Nature</i> . January 2013, Vol.493: 216-220		
著者	Fu ら	発行年	2013
表題	6,515 のエクソーム分析がヒトのタンパク質コード変異の新たな起源を明らかにする		
内容	<p>ある時代のヒトの集団で、それぞれの変異の分離が起きた時期(age)を確定することは、我々の進化の歴史を深く理解するために重要なことである。また、それが、疾患を引き起こす遺伝子の発見に対するアプローチの発展を促進するであろう。ヒトの遺伝的変異(genetic variation)は、近年の爆発的な人口増加の特徴として報告されており、まれな遺伝的変異の過剰が注目され、多くの変異が近年起きていると示唆されている。変異の起きた時期の分布をより量的に評価するために、我々は、ヨーロッパ系、およびアフリカ系アメリカ人家系の 6,515 人から、15,336 の遺伝子を再分析し、1,146,401 の常染色体 SNV の時期を推定した。すべてのタンパク質コード変異(protein-coding SNV)のうちのおおよそ 73%、また有害と予測される SNV の 86%が、過去 5 千年から 1 万年の間に発生していると推定される。有害な SNV の平均年代は、分子経路によって著しく変化しており、疾患遺伝子(disease gene)は、他の遺伝子より明らかに近年に発生した有害な SNV の占める割合が高かった。さらに、ヨーロッパ系アメリカ人では、基本的に有害な変異の過剰が見られ、メンデルの法則に従った疾患遺伝子を、アフリカ系アメリカ人と比較した場合、アフリカを出て伝播していったことによる弱い純化淘汰と一致する。我々の結果はヒトのタンパク質コード変異の、歴史的な詳細に限ることとし、近年のヒト集団において有害な SNV の分離(deleterious SNV's segregating)の負担を負った大きな影響を示唆し、疾患遺伝子の発見にとって優先されるべき変異の、重要かつ実用的な情報を提供する。</p>		

文献	Jacob A. Tennessen. Evolution and Functional Impact of Rare Coding Variation from Deep Sequencing of Human Exomes. <i>Science</i> . July 2012, Vol.337: 64-69		
著者	Tennessen ら	発行年	2012
表題	ヒトエクソンの大規模解読による、まれなコード変異の進化と機能的影響		
内容	<p>複雑な病気のリスクに、まれな変異がどれほどの役割を果たしているかを理解する第一歩として、我々は、15,585 のヒトのタンパク質コード遺伝子 (protein-coding gene) について、平均 median depth × 111 で、ヨーロッパ (n=1,351) もしくはアフリカ (n=1,088) の家系を持つ 2,440 名の解読を行った。50 万以上の SNV を特定し、その多くがまれであり (86% が 0.5% 以下のマイナー対立遺伝子頻度 86% with minor allele frequency less than 0.5%)、これまでに知られていない (82%)、また集団特有のもの (82%) であった。平均して 1 人の持つ 13,595 の SNV の 2.3% が、1 ゲノムにつき ~313 の遺伝子のタンパク質機能 (protein function) に作用すると予測され、また機能的に重要と推測される SNV の ~95.7% が、まれなものであった。このまれな機能的変異 (functional variation) の過剰傾向は、爆発的な、かつ近年は加速している人口増加と、純化淘汰の影響が合わさったものに起因する。さらに、まれな変異と複雑な形質とを結び付けて考えることが、大規模なサンプルサイズにとっては必要であることが、示唆される。</p>		

文献	Stephan J. Sanders et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. <i>Nature</i> . May 2012, Vol.485: 237-242		
著者	Sanders ら (2012)	発行年	2012
表題	全エクソーム解析によって明らかになった de novo の突然変異と自閉症との強い関連		
内容	<p>希少な de novo のコピー数変異(copy number variation)が自閉症スペクトラム障害のリスクを高めていることは、多角的な研究により確認されている。しかし、de novo の SNV は罹患した個々人に認められるのに対して、これらがリスクへ与える影響はいまだ解明されていない。とりわけ、これらの突然変異(mutation)の頻度と分布は、適合され、かつ罹患していない対照群(matched unaffected control)においては特定されておらず、またそのようなデータは、発端者に観察される de novo のコード変異(coding mutation)の説明に重要である。本論文では、200 人の表現型が不一致の兄弟姉妹のペアを含む 928 人の全エクソーム解析を行い、発現遺伝子(expressed gene)が脳内で大きく分裂した(nonsense and split-site) de novo の突然変異が、自閉症スペクトラム障害と関連があり、大きく影響すると考えられることを示すものである。非罹患者の突然変異率に基づき、血縁関係のない発端者の間で、同じ遺伝子内の多数の非依存性 de novo の SNV が、遺伝子発見につながるような道を開いてくれるリスク対立遺伝子(risk allele)を必ずや特定してくれるであろうことを、我々は示唆するものである。計 279 確認された de novo のコード突然変異のうちには、発端者にのみ見られたものや、ふたつの非依存性ナンセンス突然変異(independent nonsense variants)が遺伝子を分裂させている兄弟姉妹には見られなかったもの、また思いもよらない偶然の結果も見られた。</p>		

文献	Stephan J. Sanders et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. <i>Nature</i> . May 2012, Vol.485: 237-242		
著者	O' Roak ら	発行年	2012
表題	散発性の自閉症エクソームは強く相互接続した de novo の突然変異のタンパク質ネットワークを明らかにする		
内容	<p>自閉症スペクトラム障害(ASD)が遺伝要素を多くもっていることは、よく知られている。しかし、そのようなケースの少なくとも 70%は、内在する遺伝子的原因が解明されていない。De novo の突然変異が、過去に ASD の発症者がいない家族における ASD の発症リスク、もしくは関連のある表現型(sporadic or simplex families)が根底にあるという仮説に基づき、我々は、散発性 ASD が発症している親子のトリオについてゲノム (エクソーム) の全コーディング領域(coding region)を解読した。そのうち 189 組は新たに解読したトリオであり、20 組については過去に解読の報告がなされているトリオである。さらに、これに対応するものとして新規の(n=31)、および過去に解読された(n=19)トリオ 50 組の非罹患の兄弟姉妹も加え、合計 209 家族からなる 677 人のエクソーム解析を行った。</p> <p>本論文では、de novo の点突然変異(point mutation)は、圧倒的に父性的原因によるものが多く(4.1bias)、父親の年齢とのポジティブな相関があり、高齢の父親</p>		

から生まれた子どもが ASD を発症するリスクのわずかな増加があることと一致した。

さらに、相互に結合したベータカテニン/クロマチンが再構成されたタンパク質ネットワークに位置する、もっとも深刻な、もしくは分裂された de novo の突然変異の 39%(126 例中の 49 例) は、自閉症の対象となる遺伝子にとって有意であるとされた。

発端者のエクソームにおいては、再発性の protein altering mutation が、CHD8 と NTNG1 の 2 つの遺伝子で観察された。ASD 発端者 1,703 名の対象となる遺伝子 6 種の突然変異をスクリーニングしたところ、de novo で GRIN2B、LAMC3、SCN11 に protein altering mutation が認められた。CNV データと組み合わせることで、これらの結果は座位異質性(locus heterogeneity)を示すとともに、今後の発見、診断と治療のターゲットを提供している。

文献	Yasushi Totoki et al. High-resolution characterization of a hepatocellular carcinoma genome. <i>Nature Genetics</i> . May 2011, Vol.43: 464-469		
著者	Totoki ら	発行年	2011
表題	細胞がんゲノムの高解像度な特徴付け		
内容	<p>肝細胞がんは、最も一般的なウイルス関連がんの 1 つで、世界中のがんによる死亡原因の第 3 位を占める。C 型肝炎ウイルス陽性の原発性肝細胞がん (カバー率 36 倍) と、同じ患者からの対応するリンパ球 (>カバー率 28 倍) についての大量並列塩基配列決定によって、腫瘍ゲノムに 11,000 個以上の体細胞性塩基置換を同定した。それらの置換においては T>C/A>G 型の塩基置換が多く認められる一方で、非転写鎖と比較して転写鎖で T>C 塩基置換が減少していることから、同時に DNA 修復が選択的に行われていることが示唆された。遺伝子アノテーション・エンリッチメント解析から、検証された 63 個の非同義塩基置換はリン酸化タンパク質遺伝子に多いことが明らかになった。我々はさらに 22 個の体細胞性染色体再編成を同定・検証し、転写調節 (BCORL1-ELF4) あるいはプロモーター活性が変化した 4 個の融合転写産物を明らかにした。配列決定の深度を高めて (>カバー率 76 倍) 全エクソームの塩基配列決定を行うことで、腫瘍細胞の一部に TSC1 のナンセンス置換が起こっていることを明らかにした。このようなウイルス関連がんゲノムの最初の高解像度での特徴づけから、腫瘍内の遺伝学的な異質性ととともに、これまでにはわかっていなかった変異の特徴的なパターン、染色体内再編成および融合遺伝子が明らかにされた。</p>		

文献	The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. <i>Nature</i> . July 2012, Vol.487: 330-337		
著者	The Cancer Genome Atlas Network	発行年	2012
表題	ヒト大腸がんの包括的分子特性		
内容	<p>大腸がんにおける体細胞性変化の特徴を明らかにするために、我々は 276 検体についてゲノム規模の解析を行い、エキソームの塩基配列、DNA コピー数、プロモーターのメチル化、メッセンジャーRNA およびマイクロ RNA の発現を解析した。これらの検体の一部 (97 検体) にはカバー率の低い全ゲノム塩基配列解読を行った。全体として、16%の大腸がんを高頻度の変異が見られた。これらの4分の3には、予想どおり高頻度のマイクロサテライト不安定性が見られ、それには通常、過剰メチル化や MLH1 のサイレンシングが伴っており、残りの4分の1には、ミスマッチ修復遺伝子およびポリメラーゼ ϵ (POLE) の体細胞変異が見られた。結腸および直腸のがんは、高頻度変異の見られるがんを除き、ゲノム変化のパターンにかなりの類似性があることがわかった。24 個の遺伝子に有意な変異が見られ、予想された APC 、 TP53 、 SMAD4 、 PIK3CA および KRAS の変異に加え、ARID1A 、 SOX9 および FAM123B に変異が頻発することがわかった。頻発するコピー数変化には薬剤標的にできる可能性がある ERBB2 の増幅や、新たに発見された IGF2 の増幅が含まれる。頻発する染色体転座には、NAV2 と WNT 経路に属する TCF7L1 の融合が含まれる。統合解析から、悪性度の高い大腸がんの新規マーカーと、MYC が指示する転写の活性化や抑制の重要な役割が示唆される。</p>		

7.2.6 胎児の遺伝子に関する文献

文献	Diana W. Bianchid. Fetal genes in mother's blood. <i>Nature</i> . July 2012, Vol.487: 304-305		
著者	Bianchid	発行年	2012
表題	母親の血液中における胎児の遺伝子		
内容	<p>胎児のゲノム塩基配列解読は、妊婦の血液中の DNA 塩基配列解読の変異相対数 (relative number of variants) から推察することが可能である。非侵襲性診断 (non-invasive diagnostics) の進展はいくらかの問題を伴うものである。</p>		

文献	H. Christina Fan et al. Non-invasive prenatal measurement of the fetal genome. Nature. July 2012, Vol.487: 320-326		
著者	Fan ら	発行年	2012
表題	胎児の遺伝子の非侵襲性出生前測定		
内容	<p>出生前検診の大多数は、侵襲的に得られた試料を用いて行われる。しかし、このことは、胎児にリスクをもたらす。検査プロセスの危険性による有害転帰のリスクがあっても、遺伝情報を得るという決定が、そこではなされているからである。望ましいのは、健康上のリスクをもたらすことなく、胎児の遺伝情報を得られることである。本論文で我々が示すのは、非侵襲性の胎児全ゲノム解読が可能だということである。母体血漿中の DNA のショットガン解析の際、母体血漿中の親のハプロタイプ分子計算をおこなうことで、非侵襲性の遺伝性胎児ゲノム解読が可能になるというのが、今回の結果である。また、我々は、ショットガン解析以前の母体血漿中 DNA をキャプチャーすることによる、胎児のエキソン中にある対立遺伝子(allele)に対するダイレクトな計算原理を応用している。本アプローチは父性的な遺伝性のある、または de novo の生殖細胞変異としてあらわれる、臨床的に関連性のあり、かつ有害な対立遺伝子(allele)の非侵襲性のエクソーム解析を可能にする。また、胎児ゲノムの全体像を提供するような、ハプロタイプの counting approach を補完するものでもある。胎児ゲノムの非侵襲性測定は、すべての遺伝性の、また de novo の遺伝性疾患の診断を容易にするものとなるであろう。</p>		

7.2.7 放射線の生物学的な調査に関する文献

【死亡に関する文献】

文献	小笹晃太郎・清水由紀子・陶山昭彦・笠置文善・早田みどり・Eric J Grant・坂田 律・杉山裕美・児玉和紀「原爆被爆者の死亡率に関する研究. 第 14 報 1950-2003 年：がんおよびがん以外の疾患の概要」放影研報告書 RP4-11		
著者	小笹晃太郎ら	発行年	2012
表題	原爆被爆者の死亡率に関する研究. 第 14 報 1950-2003 年：がんおよびがん以外の疾患の概要.		
内容	<p>小笹ら (2012) の報告は、放射線影響研究所が原爆放射線の健康後影響を明らかにするために原爆被爆者の集団である寿命調査集団 (LSS コホート) での死亡状況に関して定期的に行ってきた総合的報告の第 14 報である。LSS コホート構成者で DS02 での線量推定が行われている 86,611 人のうち 58%が、1950-2003 年の期間に死亡した。追跡期間を前報から 6 年間延長したことにより、放射線被曝後の長期間の死亡状況に関する実質的に多くの情報が得られ (がん死亡の 17%増加)、特に被曝時年齢 10 歳未満の群で増加した (58%増加)。放射線関連リスク、線量反応関係の形、および性、被曝時年齢、到達年齢による効果修飾作用の大きさを明らかにするために、ポアソン回帰を用いた。全死亡のリスクは、放射線量と関連して有意に増加した。重要な点は、固形がんに関する付加的な放射線リスク (すなわち、104 人年/Gy 当たりの過剰がん症例数) は、線形の線量反応関係を示し、生涯を通して増加を続けていることである。全固形がんについて、線形モデルに基づく男女平均の 1 Gy 当たりの過剰相対危険度は、30 歳で被曝した人が 70 歳になった時点で 0.42 (95%信頼区間 [CI] : 0.32, 0.53) であった。そのリスクは、被曝時年齢が 10 歳若くなると約 29%増加した (95% CI : 17%, 41%)。全固形がんについて過剰相対危険度が有意となる最小推定線量範囲は 0-0.2 Gy であり、定型的な線量閾値解析 (線量反応に関する近似直線モデル) では閾値は示されず、ゼロ線量が最良の閾値推定値であった。主要部位のがん死亡リスクは、胃、肺、肝臓、結腸、乳房、胆嚢、食道、膀胱、および卵巣で有意に増加した一方、直腸、膵臓、子宮、前立腺、および腎実質では有意な増加は認められなかった。非腫瘍性疾患では、循環器、呼吸器、および消化器系疾患でリスクの増加が示されたが、因果関係については今後の研究が必要である。感染症および外因死には放射線の影響を示す根拠は見られなかった。</p>		

【煙草による影響修飾に関連する文献】

文献	Kyoji Furukawa et al. Radiation and Smoking Effects on Lung Cancer Incidence among Atomic Bomb Survivors. <i>Radiation Research</i> . 174, 72-82. 2010		
著者	Furukawa ら	発行年	2010
表題	原爆被爆者における肺がん罹患率への放射線と喫煙の影響		
内容	<p>原爆被爆者の寿命調査 (LSS) 集団対象者において、放射線被曝が肺がんのリスクを上昇させることが明らかになっているものの、肺がんの主要因である喫煙と放射線の相互作用の特徴についてはまだよく分かっていない。1958年から1999年の間にLSS対象者105,404人から、1,803例の肺がん原発症例が確認された。個人の喫煙歴情報と最新の放射線量推定値を用いて、グループ化された生存時間に対するポアソン回帰モデルによって、放射線と喫煙の肺がん罹患率への同時影響を調べた。肺がんリスクは、いかなる放射線被曝線量においても、非喫煙者と比較して、喫煙経験者の総喫煙量および期間と共に上昇し、喫煙中止の期間と共に減少した。喫煙と放射線の交互作用については、単純な相加モデルや相乗モデルよりも、一般化された交互作用を仮定したモデルがデータによりよくフィットした。喫煙と放射線の同時効果は、一日当たりの喫煙本数が10本程度までは過剰リスクが急激に上昇するなど、軽度から中度の喫煙者に対しては超相乗的であるが、一日当たり1箱を超える重度喫煙者に対しては、放射線関連の過剰リスクがほとんど見られず、相加的あるいは準相加的であることが分かった。男女で平均した1 Gy当たりの肺がんの過剰相対リスク(30歳で被曝後の70歳時におけるリスク)は、非喫煙者に対し0.59(95%信頼区間: 0.31-1.00)で、男女比は3.1であった。この集団における約3分の1の肺がん症例が喫煙に起因すると推定され、一方、約7%が放射線に関連していた。LSSにおける喫煙と放射線の肺がんへの同時効果は喫煙の強度に依存しており、単純な相加あるいは相乗モデルよりも、一般化した相互作用モデルによって、最もよく記述される。</p>		

【がん以外の疾患に関連する文献】

文献	Michiko Yamada et al. Adult Health Study Report 8. Noncancer Disease Incidence in Atomic Bomb Survivors, 1958-1998. <i>Radiation Research</i> . 161:622-32. 2004		
著者	Yamada ら	発行年	2004
表題	原爆被爆者におけるがん以外の疾患の発生率、1958-1998年		
内容	<p>1958-1998年の成人健康調査受診者から成る約1万人の長期データを用いて、がん以外の疾患の発生率と原爆放射線被曝線量との関係を調査した。今回の報告は、1993年に報告した解析に12年間の追跡期間を追加して更新したものである。以前にも統計的に有意な正の線形線量反応が認められた甲状腺疾患 ($P < 0.0001$)、慢性肝疾患および肝硬変 ($P = 0.001$)、子宮筋腫 ($P < 0.00001$) に加えて、白内障 ($P = 0.026$) に有意な正の線量反応を、緑内障 ($P = 0.025$) に負の線形線量反応を、高血圧症 ($P = 0.028$) と40歳未満で被曝した人の心筋梗塞 ($P = 0.049$) に有意な二次線量反応を認めた。腎・尿管結石での有意な線量効果は男性では認められたが、女性では認められなかった (性差検定 $P = 0.007$)。喫煙や飲酒で調整しても上記の結果は変わらなかった。白内障、緑内障、高血圧症、男性の腎・尿管結石での放射線影響は新しい知見である。これらの結果は、がん以外の疾患の発現における放射線被曝の影響を十分に明らかにするため、高齢化している被爆者の追跡調査を続けることの必要性を立証するものである</p>		

【遺伝子影響に関連する文献における記述】

文献	Mieko Kodaira, Shizue Izumi, Norio Takahashi and Nori Nakamura. No Evidence of Radiation Effect on Mutation Rates at Hypervariable Minisatellite Loci in the Germ Cells of Atomic Bomb Survivors. <i>Radiation Research</i> . 162:350-6.2004		
著者	Kodaira ら	発行年	2004
表題	原爆被爆者生殖細胞の高度多型ミニサテライト座における突然変異頻度には放射線被曝の影響は観察されない。		
内容	<p>ミニサテライトとは、短い反復単位が連続する反復塩基配列の総称で、ヒトでは個人間で特に高い反復回数の多型を示す幾つかのミニサテライト座位が知られている。これらの座位は、遺伝子をコードする領域よりもはるかに高頻度で変異するので、集団をスクリーニングして突然変異誘発因子の遺伝的影響を調べるための都合のよい指標になり得る。ここでは、原爆被爆者の子供 (被曝群家族の子供61人 [そのうち60人は片方の親が被曝])、および対照群家族の子供58人を調べて得られた、8カ所の高度多型ミニサテライト座での突然変異の調査結果を報告する。被曝群の平均被曝線量は1Svを超えている。我々は父親由来の突然変異を44個、母親由来の突然変異を8個検出したが、高線量急性被曝によって有意な遺伝的影響が生じたという兆候は認められなかった。今回の我々の結果は、低線量・低線量率の被曝が突然変異率を有意に上昇させるという他のグループの結果とは、際立った相違を示している。この結果の不一致について考察を行う。</p>		

文献	Mieko Kodaira et al. No Evidence of Increased Mutation Rates at Microsatellite Loci in Offspring of A-Bomb Survivors. <i>Radiation Research</i> 173:205-13. 2010		
著者	Kodaira ら	発行年	2010
表題	原爆被爆者の子どもにおいて、マイクロサテライト遺伝子座での放射線による突然変異率上昇の証拠はない。		
内容	<p>原爆放射線の遺伝的影響を評価するため、原爆被爆者の家族（両親と子ども、ほとんどの家族は片方の親のみが被爆者）を対象として、40 のマイクロサテライト遺伝子座の突然変異を検索した。被曝群家族には、平均被曝線量が 1.87 Gy の父親、1.27 Gy の母親を持つ 66 人の子どもが含まれており、対照群の家族には、低線量 (<0.01 Gy) に被曝したか、または原爆投下時に広島・長崎にいなかった親を持つ子ども 63 人が含まれている。</p> <p>今回の調査で、被曝した親に由来するマイクロサテライトのアリールにおいて 7 例 (7/2,789、突然変異率 $0.25 \times 10^{-2}/\text{locus/generation}$)、被曝線量が低い（または被曝していない）親に由来するアリールにおいて 26 例 (26/7,465、$0.35 \times 10^{-2}/\text{locus/generation}$) の突然変異が観察されたが、この結果は親の被曝による影響を示唆するものではなかった。また、被曝群家族において、どちらの親に由来するのか決められなかった突然変異が 4 例あったが、もしもこの全例が被曝した親に由来すると仮定した場合でも、平均突然変異率は被曝アリールにおいて $0.39 \times 10^{-2} [(7+4)/2,789]$、対照群アリールにおいて 0.35×10^{-2} となり、被曝群における平均突然変異率が若干高くなるものの、その差は統計的に有意ではなく、やはり親の被曝による影響は示唆されなかった。</p>		

文献	中村典、中野美満子、濱崎幹也、大滝一夫、坂田律、杉山裕美、野田朝男、児玉喜明。「胎児は小児よりもリスクが大きい」放射線生物研究. 47(3):272-286, 2012-09 放射線生物研究会		
著者	中村 典ら	発行年	2012
表題	胎児は小児よりもリスクが大きい		
内容	<p>胎児は放射線被ばくによる悪性腫瘍発症の感受性が高いと信じられているが、その要となる事実は Oxford サーベイを始めとする「症例対照調査」である。しかし症例対照調査の意義と限界については放射線生物関係者にはあまり知られていない。奇妙なことには、動物の照射実験では、多くの場合胎仔は新生仔と比べて発がん感受性は低い。この食い違いについて様々な角度から考察した。特に重要なことは、今日では大きな胎児はそれだけで小児白血病（と恐らく小児がんも）のリスクが高いことが分かってきたので、上記の症例対照調査におけるレントゲン撮影と正相関していた可能性が高い。総じて胎児のレントゲン撮影による被曝原因説は生物学的には疑問点が多々あるが、他方、反証となるべき証拠も傍証にとどまっている。今後の研究によって決定打が生まれることを期待したい。</p> <p>キーワード：胎児被曝、症例対照調査、発がんリスク、小児白血病</p>		

7.2.8 その他に関する文献

文献	Matthew R. Nelson et al. An Abundance of Rare Functional Variants in 202 Drug Target Genes Sequenced in 14,002 People. <i>Science</i> . July 2012, Vol.337: 100-104		
著者	Nelson ら	発行年	2012
表題	14,002 人に解読を行ったうちの 202 の創薬ターゲット遺伝子(Drug Target Genes)における、まれな機能的変異の存在量		
内容	まれな遺伝性変異は複雑な病気のリスクを高める。しかし、ヒト集団における、まれな変異の多様性については、知られていない。我々は、この変異の範囲について、14,002 人の創薬ターゲットとコード化された 202 の遺伝子を解読することで調査した。まれな変異は豊富であり(17 塩基につき 1 つ)、多数の検体を用いるために、位置を特定した希少変異の分類は、まだまだ不完全なことを発見した。観察された変異パターンを用いて、人口増加のパラメーター、既知の頻度レベルで有害であると推測される変異の割合、および、遺伝子ごとの変異率を推定した。結論として、急速な人口増加と弱い純化淘汰のために、ヒトの集団は、大半は有害とされ、疾患リスクの理解に関連のあるまれな変異を多く抱えることになったのである。		

