

SEROLOGIC RESPONSE OF ATOMIC BOMB SURVIVORS FOLLOWING
ASIAN INFLUENZA VACCINATION

原爆被爆者におけるアジア型インフルエンザ・ワクチン
接種後の血清学的反応

MASATSUGU KANAMITSU, M.D. 金光正次

KATSUHIKO MORITA, M.D. 森田克彦

STUART C. FINCH, M.D.

HIROO KATO, M.D. 加藤寛夫

SHIGEYUKI ONISHI, M.D. 大西繁幸



TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

SEROLOGIC RESPONSE OF ATOMIC BOMB SURVIVORS FOLLOWING ASIAN INFLUENZA VACCINATION

原爆被爆者におけるアジア型インフルエンザ・ワクチン
接種後の血清学的反応

MASATSUGU KANAMITSU, M.D.¹ 金光正次
KATSUHIKO MORITA, M.D.¹ 森田克彦
STUART C. FINCH, M.D.²
HIROO KATO, M.D.^{3,4} 加藤寛夫
SHIGEYUKI ONISHI, M.D.^{3,4} 大西繁幸

Approved 承認 24 March 1966



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES · NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE
with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

米 国 原 子 力 委 員 会, 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所 お よ び 米 国 公 衆 衛 生 局 の 研 究 費 に よ る

*Department of Hygiene, Sapporo Medical College,¹ ABCC Departments of Medicine,² and Statistics,³ and
Japanese National Institute of Health⁴*

札幌医科大学衛生学教室,¹ ABCC臨床部,² ABCC統計部,³ および国立予防衛生研究所⁴

ACKNOWLEDGMENT

感謝のことは

The authors are deeply indebted to Dr. Ogonuki, Director of the Chiba Prefecture Serum Institute and Dr. Fukumi, Chief of the Department of Bacteriology, National Institute of Health for preparation and potency test of the Asian influenza vaccine used for the present study.

この研究に使用したアジア型インフルエンザ・ワクチンの準備と効力検査にご助力をいただいた千葉県立血清研究所長越後貫博士ならびに国立予防衛生研究所細菌部長福見博士に深く感謝する。

A paper based on this report was published in the following journal

本報告に基づく論文は次の雑誌に発表した

Japanese Journal of Medical Science and Biology 19:73-84, 1966

CONTENTS

目次

Introduction 緒言	1
Materials and Methods 調査対象と調査方法	2
Results 研究成績	4
Discussion 考察	10
Summary 要約	12
References 参考文献	12

TABLES 表

1. Composition of study groups by distance from hypocenter 調査対象群の構成：爆心地からの距離別	3
2. Pre- and postvaccination antibody levels in control subjects 対照者のワクチン接種前後の抗体価	4
3. Heterotypic antibody response in the in utero subjects by exposure distance following Asian influenza vaccination 胎内被爆者におけるアジア型インフルエンザ・ワクチン接種後の異種抗体反応：被爆距離別	7

FIGURES 図

1. Antibody levels in the in utero subjects by exposure distance, Nagasaki 胎内被爆者の距離別抗体価，長崎	5
2. Homo- and heterotypic antibody response in relation to prevaccination levels of the antibody and magnitude of increase in Asian antibody, control group ワクチン接種前の抗体価と同種および異種抗体反応との関係，ならびにアジア型抗体上昇率，対照群	6
3. Heterotypic antibody response by exposure distance following Asian influenza vaccination 被爆距離別に見たアジア型インフルエンザ・ワクチン接種後の異種抗体反応	8
4. Relationship between exposure distance and homotypic response of Asian antibody following vaccination 被爆距離とワクチン接種後のアジア型同種抗体反応との関係	9

SEROLOGIC RESPONSE OF ATOMIC BOMB SURVIVORS FOLLOWING ASIAN INFLUENZA VACCINATION

原爆被爆者におけるアジア型インフルエンザ・ワクチン
接種後の血清学的反応

INTRODUCTION

A number of studies have been conducted in animals to determine the effect of X-ray exposure on antibody production.¹⁻³ These studies have demonstrated that a maximum suppression of antibody production occurs when animals are irradiated shortly before administration of antigen, and that this suppression of antibody production persists for several weeks up to several months following irradiation.

In an analogous fashion, it is likely that antibody production in those persons exposed to excessive amounts of ionizing radiation from the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki might have been transiently suppressed.

Studies have been conducted to determine the effects of radiation exposure on blood group antibody,⁴ blood bactericidal activity⁵ and serum agglutinin titers following typhoid-paratyphoid vaccination in the atomic bomb survivors of Hiroshima.⁶ No appreciable difference between serum antibody titers of the survivors and controls were found. It should be emphasized, however, that these studies were conducted more than 10 years after the atomic bombs. These recent failures to demonstrate residual impairment of antibody production in the heavily exposed are not in conflict with the current thought about immune suppression by radiation. It is likely that following these years antibody production mechanisms have been restored. It is also likely that the method usually employed for immunologic studies of this type may not detect previously damaged antibody production mechanisms.

Davenport and his collaborators have reported that the serum antibody levels which appeared in response to influenza virus infection in a specific age group were the highest against the strain of virus of the initial infection.⁷⁻⁹ On the basis of the age specific patterns of antibody response to influenza viruses they established the doctrine of original antigenic sin.¹⁰ This phenomenon has been understood as being due to immunologic memory of type specific antigen of the virus of primary infection.

緒言

抗体産生に及ぼすX線照射の影響について若干の動物実験が実施されている。¹⁻³ これらの研究では、動物に抗原を投与する直前に放射線照射を行なった時に抗体産生が最も抑制され、この抗体産生の抑制は放射線照射後数週間から数か月間持続することが認められている。

同様に、広島および長崎で原子爆弾による大量の電離放射線に被爆した人々の抗体産生が一時的に抑制されたであろうと考えられる。

広島原爆被爆者における血液型抗体、⁴ 血液殺菌作用、⁵ および腸チフス・パラチフス・ワクチン接種後の血清凝集素価⁶ に及ぼす放射線照射の影響についての研究が実施されているが、被爆者および対照者の血清抗体価の間にほとんど相違は認められていない。しかし、これらの研究は原子爆弾被爆から10年以上も経過した後で実施されたことを特に指摘しなければならない。被爆後何年も経過した現在では、抗体産生機序は恐らくすでに回復したと思われるから最近のこれらの研究で、強度の被爆者に抗体産生の阻害が証明できなかったことは、放射線による免疫の抑制に関する現在の考え方と矛盾するものではない。また一般にこの種の免疫学的研究に利用されている方法では、過去に生じた抗体産生機序の傷害は恐らく探知できないと思われる。

Davenport および共同研究者らは、ある特定の年齢群におけるインフルエンザ・ウイルス感染に対する血清抗体反応は、初感染ウイルス株に対して最も顕著であると報告した。⁷⁻⁹ インフルエンザ・ウイルスに対する年齢別抗体価分布の傾向に基づいて、かれらは抗原原罪説を提唱した。¹⁰ この現象は、初感染ウイルスの抗原型が免疫学的に記憶されていることに起因すると解釈されている。

The principles of immunologic memory suggested a possible method for detecting the effects of previous radiation exposure on antibody production. The method is based on the assumption that immunologic memory of the virus of primary infection was more poorly established in the heavily exposed than in the unexposed subjects. Thus, following inoculation with influenza virus vaccine antigenically related to the virus of primary infection, lower levels of serum antibody against the primary virus should develop in the heavily exposed subjects in comparison to the non-exposed controls. This concept forms the basis for this study.

MATERIALS AND METHODS

Subjects Persons living in 1961 who had been exposed to the atomic bomb in either Hiroshima or Nagasaki while in utero within 2000 m from the hypocenter constituted the experimental group. The control group was of a similar age and sex distribution but each person was located beyond 3000 m at the time of the bombs (ATB). It is believed that these people received negligible amounts of ionizing radiation.¹¹

The in utero subjects were chosen from participants in the Study of Children Exposed In Utero (PE 86). In Hiroshima, the subjects were selected from those receiving a regularly scheduled medical examination at ABCC, while in Nagasaki the studies were performed on junior and senior high school students at their schools. The number of subjects included in this study is shown in Table 1. Four of the Nagasaki subjects in the proximal group were found to have been in an air-raid shelter and completely protected from the atomic radiation.¹² Therefore, these persons were excluded from the study.

Vaccine An essential component of the experimental design of this study is the knowledge of the prevalence of the various influenza virus strains in Japan. This information first became available around 1945 and now is quite complete. Since all subjects included in the present study were born between August 1945 and May 1946 the periods of exposure to the various strains of influenza virus were very similar.

Inactivated monovalent Asian influenza virus vaccine prepared from Adachi/2/57 strain was used in the study. Its potency was 322 CCA/ml. All the Nagasaki subjects were inoculated subcutaneously with 1 ml of the vaccine during January and February 1962. The Hiroshima subjects were vaccinated between December 1961 - April 1962. Serum samples were collected twice; just before the vaccination and 4 weeks thereafter.

この免疫学的記憶の原理（抗原原罪説）を応用すれば、過去における放射線照射の抗体産生に及ぼす影響を探知できるのではないかと考えられる。すなわち、非被爆群と比較して強度の被爆群では初感染ウイルスに対する免疫学的記憶が十分に確立されなかったであろうという仮定に基づいて、初感染ウイルスと抗原的に関連のあるインフルエンザ・ワクチンを接種すれば、強度の被爆群では初感染ウイルスに対する血清抗体価は非被爆群より低いであろう。この考え方が本研究の基盤となっている。

調査対象と調査方法

調査対象 広島または長崎において原爆時に爆心地から2000 m未満の距離で胎内被爆し、1961年に生存していた者を実験群とした。これに対する対照群は、原爆時に3000 m以上離れた者で年齢および性が実験群と等しい者で構成され、これらの人々が受けた電離放射線量は無視できる程度であると考えられる。¹¹

この胎内被爆者は、ABCCの胎内被爆者調査(PE 86)の対象者の中から選んだ。広島では、ABCCで定期的に健康調査を受けた者から調査対象者を選んだが、長崎では、PE-86調査の対象の中で中学生および高校生について各学校において調査を行なった。この研究の対象となった者の数を表1に示した。長崎の近距離被爆者4名は、防空壕内において原爆放射線から完全に防護されていたことが判明した¹²ので、この調査から除外した。

ワクチン この研究の調査計画を立てる場合、日本における各種インフルエンザ・ウイルス株の流行についての知識が重要である。1945年頃にこの種の資料が初めて得られ、今では完全に判明している。この研究の対象者は、1945年8月から1946年5月までに出生しているため、各種のインフルエンザ・ウイルス株に感染した期間はほとんど同じである。

本研究に使用したワクチンは不活性化アジア型インフルエンザ・ウイルス(足立/2/57株)の単味ワクチンでその力価は322 CCA/mlであった。長崎の対象者全員に1962年1月から2月までの間にワクチンを1 ml皮下接種した。広島の対象者には1961年12月から1962年4月までの間にワクチン接種を行なった。ワクチン接種前および4週間後の2回血清を採取した。

TABLE 1 COMPOSITION OF STUDY GROUPS BY DISTANCE FROM HYPOCENTER

表1 調査対象群の構成：爆心地からの距離別

City 市	<2000 m	3000+ m
Hiroshima 広島	116	128
Nagasaki 長崎	35	40
Total 計	151	168

Antibody titration On the basis of a previous finding that the Davenport's doctrine reflects more clearly on complement-fixing antibody than hemagglutination-inhibition antibody,¹³ serum antibody levels were determined by means of complement-fixation. The antigens consisted of five strains of influenza A virus. Those chosen were PR 8 and Weiss strains of Type A virus, FM 1 and Gotoh strains of Type A 1 virus, and the Adachi/2/57 strain of Asian type virus. The Gotoh virus is a variant strain of the A 1 type which was isolated during an influenza epidemic at the beginning of 1957. It subsequently was identified as the virus antigenically homologous to the A1/Dutch/56 strain.

The allantoic fluids of embryonated eggs inoculated with each virus strain were centrifuged for 30 minutes at 3000 rpm. The supernatants then were centrifuged for 50 minutes at 28000 rpm. The pellets thus obtained were resuspended in a phosphatesaline buffer and the suspensions were used as antigens.

The small volume complement-fixation method described by Lépine¹⁴ was used for the determination of serum antibody levels. The only modification consisted of an overnight period of incubation at 4C. Antibody titration of both pre- and postvaccination sera from each subject was performed always at the same time. Tubes showing complete inhibition of hemolysis were read as positive. Antibody titers were expressed as the reciprocal of the initial dilution of serum showing inhibition. As expected, except for the Asian type, the postvaccination levels of serum antibody were low. Therefore, a full shift of the reaction pattern to higher titers in the postvaccination serum was read as a significant rise in serum antibody. Serum from the Hiroshima subjects was titrated for antibody to all five viruses. The titration to Gotoh virus, however, was omitted from the Nagasaki study because of the small size of the serum samples. Occasional serum samples from subjects of both cities were too small to permit antibody titration to all the viruses. Serological examinations were performed at the virus laboratory of the Department of Hygiene, Sapporo Medical College.

抗体価の測定 Davenportの学説は、赤血球凝集抑制抗体よりも補体結合抗体に明確に表われると認められているので、¹³ 補体結合反応によって血清抗体価を測定した。抗原として5種類のA型インフルエンザ・ウイルス株を用いた。すなわち、選ばれた抗原は次のとおりである：A型のPR 8およびWeiss株、A1型のFM 1および後藤株、およびアジア型の足立/2/57株である。後藤株は、1957年初めのインフルエンザ流行時に分離されたA1型株の変異種で、その後、抗原的にはA1/Dutch/56株と一致すると認められた。

各ウイルス株を接種した孵化鶏卵の尿膜腔液を1分間3000回転で30分間遠心し、その上澄を28,000回転で50分間遠沈した。この沈殿を燐酸食塩水緩衝液に再懸濁し、その浮遊液を抗原として使用した。

Lépine¹⁴が報告した少量補体結合法で血清抗体価の測定を行なった。この方法に加えられた唯一の変更は、4Cで一晩培養を行なったことである。各被検者のワクチン接種前と接種後の血清の抗体価測定は常に同時に行なつた。完全な溶血抑制を示す試験管は陽性と判定した。抑制を示す最初の血清の希釈倍数を抗体価とした。予想したとおり、アジア型以外は、ワクチン接種後の血清抗体価は低い値を示した。したがって、ワクチン接種後の血清反応パターンが値の高い方へ試験管で1本ほど移動しておれば、血清抗体価の有意な上昇があると判断した。広島における被検者の血清について、5種のウイルス全部に対する抗体価を測定したが、長崎では血清量が不十分であったため、後藤ウイルスに対する抗体価測定は行なわなかった。両市における対象者の中には血清の量が不足してすべてのウイルスに対する抗体価の測定ができなかったことが時々あった。血清学的検査は札幌医科大学衛生学教室のウイルス研究室で実施した。

RESULTS

Antigenic Type of Influenza Virus of Initial Infection

The first strain of influenza A virus to which the subjects were exposed was inferred from a comparison of serum antibody levels to each virus strain in the control population. This group was composed of persons beyond 3000 m from the hypocenter ATB in both cities. The results are shown in Table 2. Before vaccination, antibody levels to the type A1 viruses were markedly higher than to those of any other virus type. After vaccination, except for the expected high levels of Asian antibody, levels to type A1 viruses were the highest. The next highest levels were those to the PR8 virus strain, and the lowest levels were to Weiss virus, although the levels of PR8 antibody were almost identical to those of FM1 antibody in the Nagasaki group. These results suggest that the influenza virus of primary infection in these subjects was type A1.

研究成績

初感染インフルエンザ・ウイルスの抗原型 被検者が最初に感染したA型インフルエンザ・ウイルス株は、各ウイルス株に対する対照群の血清抗体価を比較考察して推測した。この群は、両市で原爆時に爆心地から3000m以遠にいた者である。その結果を表2に示した。ワクチン接種前は、A1型ウイルスに対する抗体価がその他のいずれのウイルス型よりも著しく高かった。ワクチン接種後は、予想されたようにアジア型抗体の上昇が認められたことを除けば、A1型ウイルスに対する値が最高で、次いでPR8株で、Weiss株が最低値を示した。ただし、長崎では、PR8抗体価はFM1抗体価とほぼ等しかった。この結果は、この群における初感染インフルエンザ・ウイルスはA1型であったことを示す。

TABLE 2 PRE- AND POSTVACCINATION ANTIBODY LEVELS IN CONTROL SUBJECTS, HIROSHIMA AND NAGASAKI

表2 広島および長崎における対照者のワクチン接種前後の抗体価

Antibody 抗体	Hiroshima 広島			Nagasaki 長崎		
	Number 被検者数	Mode モード	Mean titer* 平均抗体価	Number 被検者数	Mode モード	Mean titer 平均抗体価
Prevaccination ワクチン接種前						
Adachi, Asian 足立, アジア型	127	8	8.1	39	8	5.0
Gotoh, A1 後藤	120	8	12.8	-	-	-
FM1, A1	126	16	12.7	40	16	11.4
Weiss, A	127	8	7.0	36	8	4.2
PR8, A	126	8	6.4	39	8	9.6
Postvaccination ワクチン接種後						
Adachi, Asian 足立, アジア型	127	32	43.6	39	64	50.1
Gotoh, A1 後藤	120	16	14.9	-	-	-
FM1, A1	126	16	13.0	40	16	15.0
Weiss, A	127	8	8.8	36	8	8.0
PR8, A	126	8	10.1	39	16	15.3

*Geometric mean 幾何平均

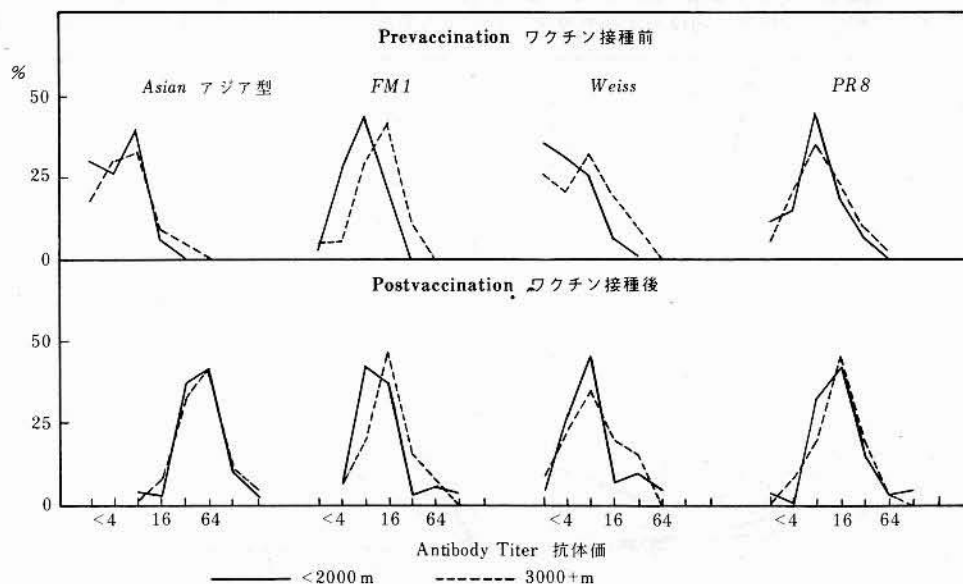
The Effect of Previous Radiation Exposure on Serum Antibody Levels The serum antibody levels to individual virus strains in the subjects exposed within 2000m were compared to the serum antibody levels of those beyond 3000m. In the Hiroshima subjects there was no apparent relationship between the exposure distance and the serum antibody levels to any virus strain. The only possible exception was that the postvaccination levels to Asian virus were higher in the group within 2000m. In contrast, a relationship between the distance and serum antibody levels in both

放射線照射の血清抗体価に及ぼす影響 各ウイルス株に対する血清抗体価について、2000m未満の被爆者と対照群の比較を行なった。広島では、いずれのウイルス株に対しても血清抗体価と被爆距離との関係は認められなかった。唯一の例外として、ワクチン接種後のアジア型ウイルスに対する抗体価が2000m未満群に高かった。これに対して長崎では、ワクチン接種前後のいずれの血清にお

pre- and postvaccination serum samples from the Nagasaki subjects was observed. The results are shown in Figure 1. The pre- and postvaccination serum levels of FM1 antibody were markedly lower in the group within 2000 m than in the controls. The differences in antibody distribution between the groups are statistically significant at the 5% level by χ^2 test in each instance. Prevacination levels of Weiss antibody also were lower in the group within 2000 m though the differences in antibody distribution between the groups were not statistically significant. No such relationship was noted with the serum antibody levels to PR8 virus.

いても距離と血清抗体価との関係を認めた。その結果を図1に示した。ワクチン接種前後のFM1抗体は、対照群より2000m未満群が著しく低く、いずれの場合も抗体分布の両群間の差は、 χ^2 検定で5%の水準で統計学的に有意である。ワクチン接種前のWeiss抗体も2000m未満群において低かったが、両群間の抗体分布の差は統計学的に有意でなかった。PR8ウイルスに対する血清抗体価には、このような関係は認められなかった。

FIGURE 1 ANTIBODY LEVELS IN THE INUTERO SUBJECTS BY EXPOSURE DISTANCE, NAGASAKI
図1 胎内被爆者の距離別抗体価，長崎



Factors Which Influence Antibody Response Other Than Previous Radiation Exposure

Factors which may influence antibody response following vaccination besides the previous radiation exposure are: initial antibody levels of subjects for whom elevation of antibody is to be studied; and magnitude of rise in Asian antibody homologous in type to the vaccine chosen for inoculation. Subjects of the groups beyond 3000m of both cities were pooled and used for the study. The relationship between the initial levels of serum antibody and subsequent responses is shown in Figure 2. At least a 2-fold rise in Asian antibody titer invariably occurred in those subjects with initial levels of 1:8 or lower. Appreciable rise in serum level of antibody to other viruses occurred less frequently even if the initial serum antibody level for a particular virus was low.

If the initial Asian type serum antibody level was 1:128 or greater there invariably was no significant response in Asian type serum antibody level following vaccination.

放射線照射以外に抗体反応に影響を及ぼす要因 放射線照射以外に接種後の抗体反応に影響を及ぼすと考えられる要因は：上昇率を調査しようとしている抗体のワクチン接種前の抗体価，およびワクチンに用いられたアジア型ウイルスに対する抗体の上昇の程度である。これを調べるため両市の対照群を合計した。接種前の血清抗体価とその後の上昇率との関係を図2に示した。最初の値が1：8またはそれ以下の者では、全例にアジア型抗体価は少なくとも2倍に上昇した。その他のウイルスに対しては、初めの血清抗体価が低い場合でも、血清抗体価が上昇した例は少ない。

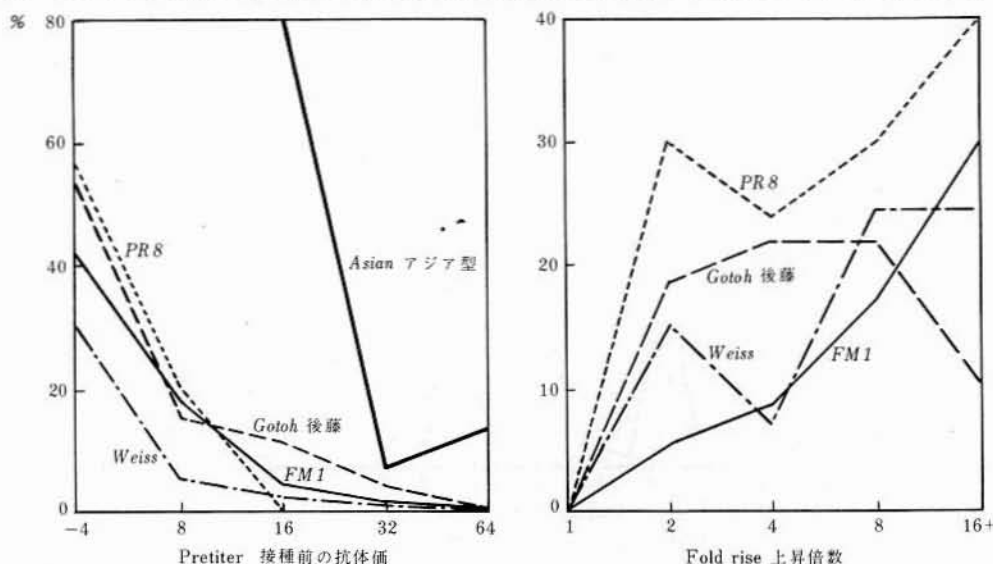
アジア型抗体価が初めに1：128以上であった場合は、ワクチン接種後のアジア型血清抗体に有意な上昇は認め

The critical level was 1:32 for the other four viruses. This indicates that those with initial serum antibody levels higher than these critical titers are of no value for the study of antibody response to the virus. The relationship between the magnitude of Asian antibody increase and the elevation of other types of serum antibodies is shown in Figure 2. All of the subjects without increases in Asian antibody titers failed to demonstrate a rise in the serum level of other types of antibodies. Except for the Gotoh antibody, the frequency with which these heterotypic antibody levels increase was related to the magnitude of the rise in Asian antibody titer. It became apparent, therefore, that ele-

られなかった。その他の4種類のウイルスの場合の限界値は1:32であった。このことは、初めの血清抗体価がこれらの限界値よりも高い者をウイルスに対する抗体反応の研究に利用できないことを意味している。アジア型抗体上昇率とその他の型の血清抗体上昇との関係を図2に示した。アジア型抗体が上昇を示さなかった被検者全員は、その他の型の抗体も上昇しなかった。後藤抗体以外の異種抗体の上昇率は、アジア型抗体の増加と相関を示した。このように、アジア型インフルエンザ・ワクチ

FIGURE 2 HOMO- AND HETEROTYPIC ANTIBODY RESPONSE IN RELATION TO PREVACINATION LEVELS OF THE ANTIBODY AND MAGNITUDE OF INCREASE IN ASIAN ANTIBODY, CONTROL GROUP

図2 ワクチン接種前の抗体価と同種および異種抗体反応との関係、ならびにアジア型抗体上昇率、対照群



vation of A and A1 type antibodies induced by Asian influenza vaccination was greatly influenced by these various seroimmunologic conditions. The results further indicate that subjects for the study on the effect of radiation on antibody response should be comparable in respect to seroimmunologic conditions.

The Effect of Previous Radiation Exposure on Heterotypic Antibody Response The In Utero Study subjects of each city were divided according to the distance from the hypocenters ATB into three groups: one composed of those exposed within 1600 m, the second included those exposed between 1600-1999 m, and the third group consisted of those located beyond 3000 m. Subjects with initial serum antibody levels higher than the critical titer to which no antibody response occurred previously and those without any rise in Asian antibody were excluded. The frequency with which the subjects in each group showed a significant rise in serum antibody to A and A1

ン接種によって生ずるAおよびA1型抗体の上昇は、被検者における各種の血清免疫学的状態により大いに左右されることが明らかになった。このことは、抗体反応に及ぼす放射線の影響の調査に使用される被検者の血清免疫学的状態も同じでなければならないことを示している。

異種抗体反応に及ぼす放射線の影響 両市における胎内被爆者調査(PE-86調査)の対象者を爆心地からの距離によって3群に分類した:(1)1600m未満の被爆者,(2)1600mから1999mまでの被爆者,(3)3000m以上にいた者である。初めの血清抗体価が抗体の上昇が起らなくなる限界値より高い者およびアジア型抗体の上昇を示さない者を除外した。各群の対象者がAおよびA1型ウイルスに対して血清抗体に有意な上昇を示した頻度を比

TABLE 3 HETEROTYPIC ANTIBODY RESPONSE IN THE IN UTERO SUBJECTS BY EXPOSURE DISTANCE FOLLOWING ASIAN INFLUENZA VACCINATION

表3 胎内被爆者におけるアジア型インフルエンザ・ワクチン接種後の異種抗体反応：被爆距離別

Antibody 抗体	Distance 距離	Hiroshima 広島				Nagasaki 長崎			
		Number 数	%	Fold rise of Asian antibody* アジア型抗体 の上昇倍数	Initial titer of antibody* ワクチン接種前 の抗体価	Number 数	%	Fold rise of Asian antibody アジア型抗体 の上昇倍数	Initial titer of antibody ワクチン接種前 の抗体価
Gotoh 後藤	0-1599m	5/35	14.3	6.4	9.5				
	1600-1999	6/45	13.3	8.0	8.4				
	3000+	19/91	20.8	5.7	9.2				
F M 1	0-1599	1/41**	2.4	6.4	10.5	1/12	8.3	7.1	8.0
	1600-1999	5/51	9.8	8.3	9.7	9/23	39.1	10.4	6.8
	3000+	11/97	11.3	5.7	9.6	9/32	28.1	8.1	8.8
Weiss	0-1599	5/45	11.1	6.2	6.9	5/12	41.6	7.1	4.2
	1600-1999	13/58	22.4	8.0	5.6	12/23	52.1	10.4	2.9
	3000+	15/107	14.0	5.6	6.1	11/31	35.5	8.0	3.4
P R 8	0-1599	12/45	26.6	6.2	5.7	3/10	30.0	7.4	8.0
	1600-1999	21/58	36.2	7.8	5.4	12/22	54.5	10.9	5.8
	3000+	33/106	31.1	5.6	5.7	10/31	32.2	8.1	7.4

The denominator indicates the number of subjects and the numerator subjects with at least a 2-fold rise in the antibody.
分母は被検者数を示し、分子は抗体が少なくとも2倍上昇した被検者数を示す。

*Geometric means.
幾可平均。

**Includes subject with elevated antibody without rise in Asian titer.
アジア型抗体の上昇がなかった群で、抗体価の上昇を示した1例を含む。

type viruses was compared. The results are shown in Table 3. In the Hiroshima subjects, initial serum antibody levels to the same viruses are comparable among all groups while the magnitude of rise in Asian antibody is greatest in the middle distance group. Therefore, both the first group (<1600 m) and the third group (3000+m) are suitable for the study of antibody responses to A and A1 type viruses. In the first group there was a moderate reduction in the frequency of serum antibody rise of the Gotoh type. A much more marked reduction of frequency of rise in FM1 type serum antibody, however, was noted in the subjects in this group. The frequency of rise in serum antibody levels to A type viruses was approximately the same in both the groups.

In the Nagasaki subjects, the magnitude of rise in Asian serum antibody levels was remarkably greater in the middle distance group (1600-1999 m) in comparison to the other two groups which showed a similar change. Therefore, the middle distance group should be excluded from the study. The most striking finding was the reduced frequency with which subjects in the group within 1600 m developed a rise in serum antibody to FM1 virus. The response for the other virus strains was comparable for all groups.

較した結果を表3に示した。広島の対象者では同一ウイルスに対する初めの血清抗体価は各群においてほとんど同じであるが、アジア型抗体の上昇率は中間距離群において最大である。したがって、第1群(<1600 m)と第3群(3000+m)はともにA型およびA1型ウイルスに対する抗体反応の調査に適している。第1群では、後藤株の血清抗体上昇の頻度が中等度に低下していた。しかし、この群ではFM1型の血清抗体上昇の頻度はさらに著しく減少していた。A型ウイルスに対する血清抗体価上昇の頻度は両群においてだいたい同一であった。

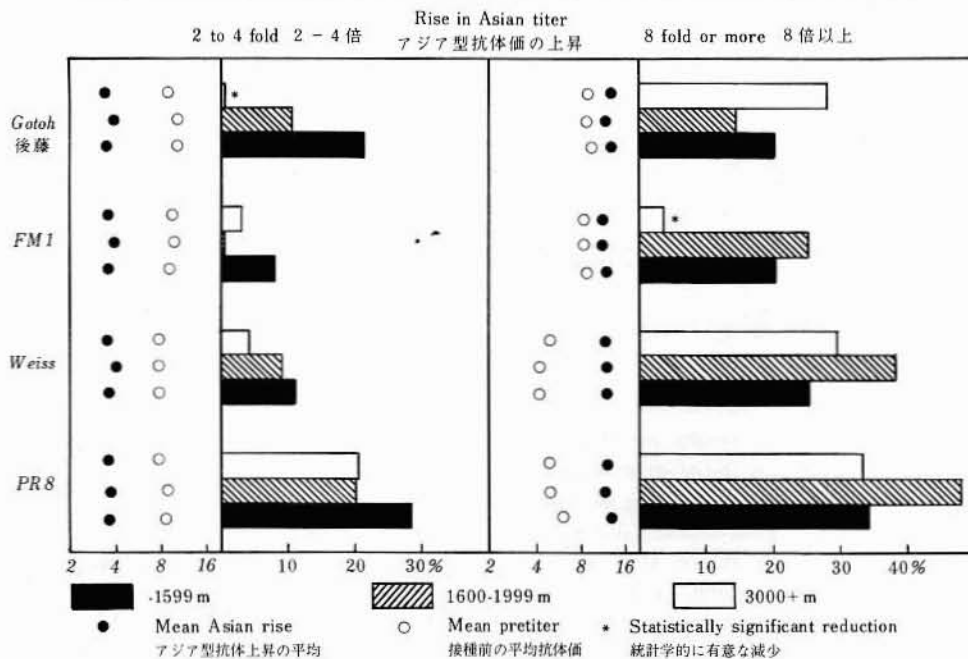
長崎の対象者では、アジア型血清抗体の上昇率は中間距離群(1600-1999 m)において著しく大きく、その他の2群ではそれぞれ同程度であった。したがって、中間距離群は調査から除外する必要がある。最も顕著な所見は、1600 m未満群の対象者においてFM1ウイルスに対する血清抗体上昇の頻度が減少していることであった。その他のウイルス株に対する反応はすべての群において同じであった。

Since the antibody response patterns for the subjects of both cities were similar, the results for each group were pooled. Each group then was subdivided into a group of persons who showed a 2- to 4-fold rise in serum antibody to Asian virus and a second group composed of subjects with an 8-fold or greater response to this virus. The number of subjects in each distance group ranged from 14 to 80. The frequency with which the subjects in each group demonstrated an elevation of serum antibody levels to A and A1 type viruses is shown in Figure 3. Pre-vaccination serum antibody levels to the same virus in the

両市における対象者の抗体反応のパターンは類似しているため、両市の各群を合計し、次いで、各群をアジア型ウイルスに対する血清抗体が2-4倍の上昇を示した者と8倍以上の上昇を示した者に区分した。各距離群における対象者の数は14ないし80名である。各群の対象者がAおよびA1型ウイルスに対して血清抗体の上昇を示した頻度を図3に示した。3つの距離群の中で同じ程度のアジア型抗体の上昇を示した者においてはワクチン接種前の同じウイルスに対する血清抗体価も同じであった。

FIGURE 3 HETEROTYPIC ANTIBODY RESPONSE BY EXPOSURE DISTANCE FOLLOWING ASIAN INFLUENZA VACCINATION

図3 被爆距離別に見たアジア型インフルエンザ・ワクチン接種後の異種抗体反応



three distance groups with same magnitude of Asian antibody increase are comparable. None of the 23 subjects in the group within 1600 m with lower increases in Asian serum antibody showed a significant rise in Gotoh serum antibody. One of the 14 subjects in the group between 1600-1999 m and 10 of 47 subjects in the group beyond 3000 m developed significantly elevated Gotoh serum antibody levels. The results of the most proximal group in comparison to the more distal group were statistically significant at the 5% level by the one-tailed test. Elevation of FM1 serum antibody levels was markedly reduced in the group within 1600 m with the greater elevation of Asian serum antibody, that is, only one of 29 subjects in the most proximal group showed a rise in FM1 serum antibody, while 14 of 56 subjects in the middle distance group and 16 of 77 subjects in the group beyond 3000 m developed

1600 m未満群中、アジア型抗体の増加が少ないと認められた者23名はいずれも後藤抗体は有意な増加を示さなかった。これに対して1600-1999 m群における14名の対象者中の1名と3000 m以上の群における47名の対象者中10名は後藤抗体が有意に上昇を示した。近距離群と遠距離群の比較は、片側検定により5%の水準で統計学的に有意であった。アジア型抗体の上昇が大きいと認められた1600未満群の中でFM1抗体の上昇を示した者は著しく少なかった。すなわち、近距離群における29名の対象者のうちわずか1名だけにFM1血清抗体の上昇が見られたのに対して、中間距離群における56名の対象者中14名と3000 m以上の群における77名の対象者中16名にこ

an elevation of the antibody levels. The reduction of frequency of FM1 serum antibody response in the group within 1600 m was statistically significant at the 5% level by the one-tailed test. The frequency of serum antibody elevation to the Weiss virus also appeared to be reduced in the group within 1600 m with lower increases in Asian serum antibody although the reduction was not statistically significant. No such relationship was noted with PR8 antibody. It is noted, however, that the frequency of serum antibody response to PR8 virus is generally greater than that to the other virus strains.

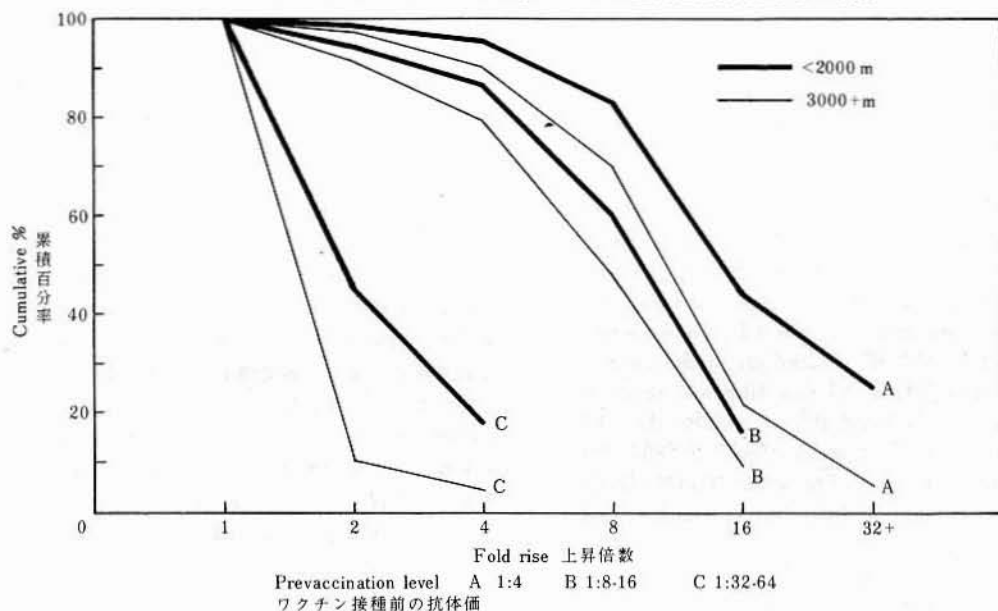
The Effect of Previous Radiation Exposure on Homotypic Antibody Response Homotypic response of Asian serum antibody following vaccination was remarkable. Therefore, the distance from hypocenter ATB was related

の抗体の上昇が見られた。1600 m未満群におけるFM1血清抗体上昇の頻度の減少は、片側検査により5%の水準で統計学的に有意であった。アジア型抗体の上昇が少なかった1600 m未満群の者では、Weiss株に対する血清抗体上昇の頻度も、統計学的に有意ではないとはいえ、低下している。PR8抗体については、このような関係は認められなかった。しかし、PR8株に対する血清抗体反応は、その他のウイルス株に対するものよりも一般に大きいことが認められた。

同種抗体反応に及ぼす放射線の影響 ワクチン接種後のアジア型同種抗体反応は顕著であったので、爆心地からの距離と抗体の上昇率との相関を求めた。爆心地から同一

FIGURE 4 RELATIONSHIP BETWEEN EXPOSURE DISTANCE AND HOMOTYPIC RESPONSE OF ASIAN ANTIBODY FOLLOWING VACCINATION

図4 被爆距離とワクチン接種後のアジア型同種抗体反応との関係



to the magnitude of rise in the antibody for the subjects. The subjects located at comparable distances from the hypocenter ATB in both cities were pooled, then subclassified into three groups depending upon the initial Asian serum antibody level. The first group had serum levels of 1:4 or lower, levels in the second group were 1:8 to 1:16, and those with the levels of 1:32 to 1:64 made up the third group. The number of subjects in each subgroup was 100, 184, and 29, respectively. The number of subjects within 2000 m and those beyond 3000 m in each subgroup was roughly the same. The relationship between exposure distance and the magnitude of rise in Asian serum antibody levels is shown in Figure 4. The tendency

距離にいた両市の被爆者を合計し、ワクチン接種前のアジア型血清抗体価に基づいて3つの群に細区分した。第1群は抗体価が1:4以下の者で、第2群は1:8から1:16までであり、第3群は1:32から1:64までの者である。各細区分群における対象者数はそれぞれ100、184、および29名になった。各細区分群の中で2000 m未満の被爆者数と3000 m以上の者の数はほぼ等しかった。被爆距離とアジア型血清抗体価の上昇率との関係を図4に示した。最初の血清抗体価が低いほど上昇率が大きい

that the lower the initial level of the serum antibody the greater the magnitude of the increase, is apparent in the figure. Surprisingly, elevation of Asian serum antibody was considerably higher in the subjects of the group within 2000 m, irrespective of initial antibody level. The general results were unchanged even when the data for each city were considered separately.

Study was further conducted for the In Utero Study subjects to determine the effect of month of gestation ATB on antibody production, but no appreciable result was obtained.

DISCUSSION

The highest prevaccination serum antibody levels in the subjects beyond 3000 m were against the A1 type viruses. This was an unexpected finding since type A influenza virus, especially the Weiss strain, first appeared in 1943 and possibly remained through 1948.¹⁵

Although the in utero subjects may have been exposed to the Weiss type virus from 3 to 4 years, there is evidence that the first virus of importance to the antibody forming mechanisms was of the A1 type. The reasons for this assumption are as follows: Type A1 virus was identified as early as 1946 in Australia and it probably was brought to Japan in that same year by Australian troops; During the first 3 to 6 months of life there is little or no antibody response to antigenic stimulation; Several years may pass before a newborn population is infected with a specific virus and saturated with serum antibody to the virus.¹⁶ The total contact period for A1 type virus was about 10 years. Therefore, it is reasonable to assume that A1 type virus probably was the virus of primary infection for virtually all of those studied. The serum antibody levels in the subjects beyond 3000 m were consistent with this assumption.

The reduced serum antibody levels to FM1 virus in the Nagasaki subjects possibly may have been the result of previous radiation exposure. A similar result was not obtained in Hiroshima, however. Perhaps differences in each city in the amounts of energy released as neutrons and gamma rays from the atomic bombs may have been a factor.¹¹ Variations in topography and other unknown factors also may have influenced irradiation dose. If previous radiation exposure had damaged antibody producing mechanisms, however, it was thought that evidence of this damage might still be detectable in a more convincing fashion.

The heterotypic antibody response to Asian influenza vaccination among those within 2000 m more clearly

という傾向は明白である。意外なことは2000 m未満群の対象者では、アジア型血清抗体の上昇が、接種前の抗体価にかかわらず、かなり高いことであった。両市のデータを別々に検討した場合でも全般的な傾向に変わりはなかった。

胎内被爆者調査の対象者について、抗体産生に及ぼす原爆時の妊娠月数の影響も調査したが、特記すべき結果は得られなかった。

考 察

3000 m以遠群のワクチン接種前の血清抗体価は、A1型ウイルスが最高を示した。しかし、A型インフルエンザウイルス、特に Weiss 株が最初に現われたのは1943年で、1948年まで存続していたと考えられるので、これは予期しない所見であった。¹⁵

胎内被爆者調査対象者は Weiss 型ウイルスに曝された期間が3年から4年間もあったかもしれないが、抗体産生機構に重要な役割を果たす最初のウイルスはA1型であったと考えられる。その理由は次のとおりである。A1型ウイルスは、1946年にすでにオーストラリアで確認されていた。オーストラリア兵により同年日本に移入されたであろう。出生後の最初の3-6か月間は、抗原の刺激に対する抗体反応はほとんどあるいは全くない。新生児集団が、特定のウイルスに感染し、そのウイルスに対する血清抗体によって飽和されるまでに数年間も要するかもしれない。¹⁶ A1型ウイルスとの接触のあった総期間は約10年であった。したがって、調査の対象者のほとんど全員における初感染ウイルスは恐らくA1型ウイルスであったと仮定することは合理的であろう。3000 m以遠群における被検者の血清抗体価はこの推定と一致した。

長崎の対象者においてFM1に対する血清抗体価が低いのは、放射線照射の結果であったかもしれない。しかし、広島ではこのような結果は得られなかった。広島と長崎では、原爆によって中性子およびガンマ線として放出されたエネルギー量の相違が要因であったかもしれない。¹¹ 地形の差やその他の未知の要因も照射線量に影響を与えたと思われる。しかし、抗体産生機構が放射線によって傷害されたとすれば、今もなおその損傷の証拠がもっと明確な形で探知できるのではないかと考えられる。

2000 m未満群のアジア型インフルエンザ・ワクチン接種に対する異種抗体反応には、放射線の影響と思われる所

demonstrated a possible radiation effect. In comparison to those beyond 3000 m, the subjects within 2000 m in both cities showed considerably poorer type FM1 serum antibody responses. In Hiroshima, subjects in the group within 2000 m also failed to increase their serum antibody levels to Gotoh virus which is a variant strain of type A1 virus. These data suggest that there may have been a residue of radiation damage to the antibody forming mechanisms of the children in the group within 2000 m at the time of their primary A1 virus infections. Years later the poor antibody response of the same type in these subjects may still be evidence of this early radiation effect.

The heterotypic serum antibody responses to the type A influenza viruses is somewhat confusing. Regardless of distance ATB all subjects showed the greatest frequency of response to the PR8 virus. On the other hand, the rise in serum antibody to Weiss type virus was extremely poor. The reason for this apparent discrepancy is unclear but there is evidence that both the Asian and prototype A viruses may have partially common antigens.^{17,18} The overall development of serum antibody to the Asian virus following vaccination was somewhat better in the subjects within 2000 m than it was in those beyond 3000 m. This result may have been spurious and is not easily elucidated. Although there may have been overcompensation of antibody production following radiation-induced depression,¹⁹ it is possible, but unlikely, that overcompensation of such long duration could persist.

The maximum duration of suppression of antibody production in irradiated animals is stated to be in the range of 8 weeks.³ Radiation-induced suppression of an anamnestic antibody response, however, presumably may be of longer duration.²⁰ The poor production of FM1 and Gotoh serum antibodies in the closely exposed subjects suggests that radiation-impaired antibody synthesis of this particular type may have persisted about 10 years. This duration is considerably longer than that noted in animal studies. Two possible explanations are offered. One is that suppression of antibody synthesis actually persisted for this long period of time in the in utero exposed. The fact that the fetus is highly sensitive to ionizing radiation may support this explanation. It is possible that impairment of antibody production was more severe and lasted longer in those exposed to radiation during fetal life than those exposed in postnatal life. Previous experimental studies have almost invariably been conducted in postnatally irradiated animals. Another possible explanation is that the in utero exposed subjects might have become immunologically tolerant to the influenza virus of primary contact. Persistence of antigen in vivo is said to be an indispensable factor for tolerance to develop. Persistence of influenza

見がもっと明白に認められた。3000 m 以遠群と比べて、両市の2000 m未満者における FM1 型血清抗体価の上昇率はかなり低い。広島における2000 m未満群の被検者は、A1 型ウイルスの異型株である後藤ウイルスに対しても血清抗体の上昇を示さなかった。これらの資料は、A1 型ウイルスによる初感染の時に、2000 m未満群の被爆児の抗体産生機構に放射線による損傷が残っていたことを示唆する。何年も経過した後これらの対象者におけるこの抗体反応が弱いのは、やはりこの初期の放射線の影響の証拠であるかも知れないと思われる。

A 型インフルエンザ・ウイルスに対する血清の異種抗体反応の場合は、やや複雑である。爆心地からの距離に関係なくすべての対象者において PR8 ウイルスに対する抗体上昇の頻度が最も高かった。一方、Weiss 型ウイルスに対する血清抗体の上昇はきわめて低い。この明白な相違の原因は不明であるが、アジア型ウイルスおよび A 型原型ウイルスは一部分に共通した抗原をもつかもしれないという知見がある。^{17,18} ワクチン接種後のアジア型ウイルスに対する血清抗体の上昇は全般的に、3000 m 以遠群よりも2000 m未満群対象者においてやや良好であった。この結果は見せかけのものであるかも知れないが、その説明は容易でない。放射線によって誘発された抗体産生低下に続いて過度の代償が生じたかもしれないが、¹⁹ このような長期間にわたって過度の代償が持続しうる可能性はほとんどない。

放射線照射を受けた動物では、抗体産生低下の持続期間は最大で8週間程度である。³ しかし、放射線によって誘発される既往抗体性反応抑制は、おそらく持続期間がもっと長いと思われる。²⁰ 強度の被爆対象者における FM1 および後藤抗体の産生が不良なことから、この特定の型の抗体産生における放射線傷害が約10年も持続したと考えられる。この持続期間は、動物実験で認められたものよりかなり長い。これに対して2つの原因が考えられる。1つは、胎内被爆者において抗体産生の低下が実際にこのように長期間持続したということである。胎児は電離放射線に非常に敏感であるという事実がこの説明を支持するものと思われる。抗体産生の損傷は、生後に被爆した者よりも胎内で被爆した者により強度で、もっと長期間持続したことも考えられる。これまでの実験研究は、生後に放射線照射を受けた動物についてのみ実施されている。今一つの考えられる説明は、胎内被爆者は初感染インフルエンザ・ウイルスに対して免疫学的耐性を生じたかもしれないということである。耐性の発現のためには、生体内に抗原が持続することが絶対必要であるといわれている。放射線により抗体産生の低下したマウスの肺臓にインフルエンザ・ウイルスが持続して存在することが報告されている。²¹⁻²³ この結果は、照射を受

virus in the lungs of mice with radiation-induced depression of antibody synthesis has been reported.²¹⁻²³ The results may support the concept that irradiated animals become partially tolerant to the influenza virus. Since the appearance of type A1 influenza virus in Japan, epidemics due to this type virus frequently occurred. These circumstances may favor a persistent type A1 influenza virus infection in the heavily irradiated in utero subjects. Reasons for the inordinately long duration of impaired antibody production in the heavily irradiated in utero subjects are, however, a subject for future investigation.

SUMMARY

The effect of atomic bomb radiation on antibody production was studied among persons living in 1961 who were exposed while in utero to the atomic bomb in either Hiroshima or Nagasaki. They were inoculated with an Asian influenza virus vaccine. The relationship between the distance from the hypocenter at the time of the bomb and production of complement-fixing antibody to various types of influenza A virus was observed. The doctrine of original antigenic sin was applied to determine the effect. Patterns of the antibody levels in the group beyond 3000 m suggested that the virus of primary infection in the survivors was type A1. Significantly reduced A1 type serum antibody levels were noted in both pre- and postvaccination sera of the subjects within 2000 m from the hypocenter in Nagasaki.

The effect of previous radiation exposure appeared much more clearly in heterotypic antibody response following Asian influenza vaccination, that is, the antibody responses to type A1 viruses were almost completely suppressed in the subjects exposed within 1600 m in both cities despite the fact that the antibody responses to type A viruses were similar to those in the group beyond 3000 m. In contrast, homotypic antibody response to Asian type virus was rather enhanced in the subjects within 1600 m.

けた動物がインフルエンザ・ウイルスに対し部分的な耐性を生じるという考えを支持するものであるかもしれない。日本にA1型インフルエンザ・ウイルスが出現して以来、この型のウイルスに起因するインフルエンザがしばしば発生している。これらの事情は、強度の胎内被爆者におけるA1型インフルエンザ・ウイルス感染の持続に有利であるかもしれない。しかし、胎内で強度の放射線照射を受けた被爆者に抗体産生損傷が非常に長く持続している原因については、さらに研究を要する課題である。

要約

広島・長崎の胎内被爆者で、1961年に生存していた者について、抗体産生に及ぼす原爆放射線の影響を研究した。アジア型インフルエンザ・ワクチンを接種し、原爆時の爆心地からの距離と各種A型インフルエンザ・ウイルスに対する補体結合抗体産生との関係を調査した。影響の決定に抗原原罪説を応用した。被爆距離3000m以上の群の抗体価のパターンは、初感染ウイルスがA1型であることを示した。長崎における被爆距離2000m未満の群では、ワクチン接種前後ともに血清中のA1型抗体価が有意に低かった。

アジア型インフルエンザ・ワクチン接種後の異種抗体反応に放射線照射の影響が最も明確に見られた。すなわち、両市の1600m未満群と3000m以上の群におけるA型ウイルスに対する抗体価はほぼ同じであるが、1600m未満群のA1型ウイルスに対する抗体反応はほとんど完全に抑制されていた。これに対して、アジア型ウイルスに対する同種抗体反応は、1600m未満群ではむしろ亢進していた。

REFERENCES

参考文献

1. TALMAGE DW: Effect of ionizing radiation on resistance and infection. *Ann Rev Microbiol* 9:335-46, 1955
(抵抗および感染に及ぼす電離放射線の影響)
2. HAŠEK M, LENGEROVÁ A: Immunology. In ERRERA's *Mechanisms in Radiology*. New York, Academic Press, 1960. Vol 2, pp 207-29
(免疫学)
3. TALIAFERRO WH: Modification of the immune response by radiation and cortisone. *Ann NY Acad Sci* 69:745-64, 1958
(放射線およびコルチゾンによる免疫反応の変化)
4. HOLLINGSWORTH JW, HAMILTON HB, et al: Blood group antibody levels in Hiroshima. *Blood* 17:462-73, 1961; *Hiroshima Igaku-J Hiroshima Med Ass* 14:904-13, 1961
(広島における血液型抗体価)

5. HOLLINGSWORTH JW, HAMILTON HB: Blood bactericidal activity in Hiroshima subjects. ABCC TR 14-60
(広島調査対象群における血液殺菌作用)
6. 志水 清, 渡辺嶺男, ほか: 広島原爆被爆者の抗体価および補体価についての統計学的研究第1報. 広島医学 16: 477-483, 1963年
(SHIMIZU K, WATANABE M, et al: Antibody and complement values among A-bomb survivors in Hiroshima. 1. A statistical study. Hiroshima Igaku - J Hiroshima Med Ass)
7. DAVENPORT FM, HENNESY AV, FRANCIS T, Jr: Epidemiologic and immunologic significance of age distribution of antibody to antigenic variants of influenza virus. J Exp Med 98:641-56, 1953
(インフルエンザ・ウイルス抗原変異種に対する抗体の年齢分布の疫学的・免疫学的意義)
8. DAVENPORT FM, HENNESY AV: A serologic recapitulation of past experience with influenza A: antibody response to monovalent vaccines. J Immunol 104:85-97, 1956
(A型インフルエンザに関する過去の経験の血清学的再検討: 単価ワクチンに対する抗体反応)
9. HENNESY AV, DAVENPORT FM: Epidemiologic implications of the distribution by age of antibody response to experimental influenza virus vaccines. J Immunol 80:114-21, 1958
(実験的インフルエンザ・ワクチン接種に対する抗体反応の年齢別分布の疫学的考察)
10. FRANCIS T Jr: Influenza. In River's Viral and Rickettsial Infections of Man, 3rd Ed. Philadelphia, Lippincott, 1959. p 633
(インフルエンザ)
11. ARAKAWA ET: Radiation dosimetry in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. New Eng J Med 263:488-93, 1960
(広島および長崎被爆生存者に関する放射線量測定)
12. ISHIDA M, BEEBE GW: Research plan for joint NIH-ABCC study of life-span of A-bomb survivors. ABCC TR 4-59
(国立予防衛生研究所とABCCが共同で実施する原爆被爆者寿命に関する研究企画書)
13. 金光正次, 後藤 仁, ほか: フランシスの抗原原罪説の検討とそれを応用した原爆放射線の影響調査. ウイルス 13: 68, 1963年
(KANAMITSU M, GOTOH H, et al: Study on the Francis' doctrine of original antigenic sin and its application for examination of the effect of atomic bomb radiation on antibody production. Virus (Tokyo))
14. LEPINE P: Influenza. A review of current research. WHO Monograph Series No. 20, Geneva, World Health Organization, 1954. pp 87-124
(インフルエンザ. 現在行なわれている研究の検討)
15. 福見秀雄, 西川文雄, ほか: わが国におけるインフルエンザ抗原型の変遷について. 日本医事新報 1443: 6-10, 1951年
(FUKUMI H, NISHIKAWA F, et al: Change in antigenic type of influenza virus in Japan. Nippon Iji Shinpo - Jap Med J)
16. LIEF FS, HENLE W: Antigenic analysis of influenza viruses by complement-fixation. 6. Implications of age distribution of antibodies to heterologous strains following infection and vaccination. J Immunol 85:494-510, 1960
(補体結合反応によるインフルエンザ・ウイルス抗原分析. 6. 感染後およびワクチン接種後の異型株に対する抗体の年齢分布の考察)
17. 金光正次: インフルエンザの流行学的考察. 総合医学 19: 219-22, 1962年
(KANAMITSU M: Epidemiological consideration on influenza. Sogo Igaku - Medicine)
18. SCHULMAN JL, KILBOURNE ED: Induction of partial specific heterotypic immunity in mice by a single infection with influenza A virus. J Bacteriol 89:170-4, 1965
(マウスにおけるA型インフルエンザ・ウイルスの一回感染による部分的な特異的異種免疫の誘発)
19. TALIAFERRO WH, TALLIAFERRO LG, JAROSLOW BN: Radiation and Immune Mechanisms. New York, Academic Press, 1964
(放射線と免疫機序)
20. CLAMAN HN: Decline of antibody and impaired anamnesis following X-ray. J Immunol 91:29-38, 1963
(X線照射後の抗体減少および既往抗体反応傷害)
21. BEUTLER E, GEZON HM: The effect of total body X-irradiation on the susceptibility of mice to influenza A virus infection. J Immunol 68:227-42, 1952
(マウスのA型インフルエンザ・ウイルス感染に対する感受性に及ぼすX線全身照射の影響)
22. QUILLIGAN JJ, BOCHE RD, et al: Continuous cobalt-60 irradiation and immunity to influenza virus. J Immunol 90:506-11, 1963
(コバルト60連続照射とインフルエンザ・ウイルスに対する免疫)
23. BERLIN BS: Sparing effect of X-rays for mice inoculated intranasally with egg-adapted influenza virus, CAM strain. Proc Soc Exp Biol Med 117:864-9, 1965
(鶏卵適応CAM株インフルエンザ・ウイルスの鼻腔内接種を受けたマウスに対するX線の防護効果)