

## Radiation and the Sex Ratio in Man

Sex ratio among children of survivors of atomic bombings suggests

Induced sex-linked lethal mutations.

### 放射能と人間における性比

被爆生存者の子供の性比は誘発伴性致死突然変異のあることを示唆する

WILLIAM J. SCHULL, Ph. D. and JAMES V. NEEL, M. D., Ph. D. \*

In species with an XX-XY type of chromosomal sex determination, such as man, the distribution to the offspring of radiation-induced, sex-linked mutations will differ according to the sex of the radiated parent. Furthermore, in the human species the nonhomologous nature of the X- and Y-chromosomes, coupled with the genetic inertness of the Y, permits the more frequent manifestation of sex-linked recessive genes in the heterogametic sex—namely, the male. This difference in manifestation and distribution of sex-linked genes would lead us to expect a significant change in the sex ratio if human populations were sufficiently exposed to mutagenic factors such as x-rays, or the fallout from weapon testing. Specifically, if fathers alone were exposed, an increase in the frequency of male births would be expected because sex-linked lethal mutants induced by the exposure would be transmitted only to the exposed fathers' daughters. If mothers alone were exposed, a decrease in the frequency of male births would be expected because sex-linked recessive mutants would more frequently find expression in the sons rather than in the daughters of the exposed females. If both parents were exposed, and if the effects of parental exposure were additive although not necessarily equal, we would expect a decrease in the frequency of male

人間のように X X-X Y 型の染色体性性別決定の種族においては、放射能誘発伴性突然変異の子孫への分布は、被曝した親の性によって異なる。更に人類においては、X および Y 染色体の非同源性ならびに Y の遺伝的不活性のために、異形配偶性—すなわち男子において伴性劣性遺伝子が現われる場合がより多くなる。伴性遺伝子の現われ方および分布において、差異があるために、若し人間の人口集団が X 線または核実験の降下物のような変異誘発性因子に十分曝らされるような場合には、性比において有意な変化の起こることが期待される。特定の場合についていえば、父親のみが被曝した場合は、男子出生の頻度の増加が期待される。何故ならば照射によって誘発された伴性致死突然変異体は被曝した父親の娘にのみ伝達されるからである。また母親のみが被曝した場合には、男子出生の頻度の減少が期待される。何故ならば伴性劣性突然変異体は、被曝した母親の娘よりは寧ろ息子に現われる場合がより多いからである。両親が被曝し、両親の被曝の影響が必ずしも等しくないとしても、付加的なものである場合には、男子出生頻度の減少が期待される。然しながら、母親のみが被曝した場合と同様な顕著な変化は期待出来ない。

Reprinted by permission from Science, August 15, 1958, Vol. 128, No. 3320, pages 343-348.

The authors are on the staff of the Department of Human Genetics at the University of Michigan Medical School, Ann Arbor.

\* Ann Arbor にある Michigan 大学医学部人類遺伝学教室

births; the change, however, would not be expected to be as pronounced as when mothers alone were exposed.

### Assumptions

Several assumptions are implicit in postulating the changes just mentioned, and it seems important to state explicitly, at the outset, these assumptions, with a brief justification for each. Firstly, it is assumed that although autosomal lethal or semilethal mutations which are sex-limited may occur, their net effect is not such as to obscure the different effects on the sex ratio of paternal versus maternal radiation. Clearly, were this not so, the deviations postulated could be altered in degree or direction depending upon the relative frequencies of male-limited or female-limited mutants, or both. In view of the current state of knowledge of radiation genetics, it seems appropriate to assume that the predominant change in the sex ratio will stem from sex-linked rather than sex-limited effects.

Secondly, it has been assumed that the effect on the sex ratio of genes in the Y-chromosome is negligible, and that there exist no homologous portions of the X- and Y-chromosomes. The reasonableness of the former is supported by the knowledge that there is known, at present, no single, well-documented case of holandric inheritance, although this form of genetic transmission should be easy to recognize [for a discussion of Y-borne inheritance, see Stern<sup>1</sup>]. The legitimacy of the assumption that there is no homology between the X- and Y-chromosomes rests on the cytological work of Mathey<sup>2</sup> and Sachs.<sup>3</sup>

Thirdly, and with reference to the exposure of both parents, it is assumed that sex-linked recessive mutants would outnumber sex-linked dominant mutations. The only animal for which data exist relevant to this assumption is *Drosophila melanogaster*, and here sex-linked recessives are estimated to be several times more common than sex-linked dominant mutants. In this connection, however, attention must be called to the evidence which suggests that sex-linked spontaneous mutation occurs more frequently in the human male than in the female.<sup>4,5</sup> The possibility must be entertained

### 種々の仮定

前述の変化を仮定するためには若干の仮説が考えられる。そこで先ず第一に、これらの仮説とそれぞれに対する簡単な理由とをはっきりと説明することが重要であると思われる。先ず第1の仮説は限性の常染色体致死突然変異または半致死突然変異が起ることが考えられるが、その真の影響は、父親被曝対母親被曝の性比に及ぼす異なった影響を不明確にする程ではない。若しこれがそうでないと仮定すれば、仮定せられる偏差の程度や方向は限男子突然変異体または限女子突然変異体またはその両者の相対的頻度によって変更しうる。放射線遺伝学の知識の現状からみて、性比における優勢変化は限性影響よりは寧ろ伴性影響から生ずると仮定するのが適当であると思われる。

第2の仮説は、Y染色体における遺伝子の性比に及ぼす影響は無視し得る程度であるということ、およびX染色体およびY染色体には相同性の部分は存在しないということである。このうち、前者の合理的であることは次の知見によって裏書きされる。すなわち、限男子遺伝という遺伝の形式は認識するには容易である筈であるけれども、現在十分実証された限男子遺伝の例は1つもないのである（Y染色体遺伝の考案については Stern<sup>1</sup> を参照）。X染色体とY染色体との間に相同性がないという仮説の合理的であるということは Mathey<sup>2</sup> および Sachs<sup>3</sup> の細胞学的研究にもとづいて云える。

第3の仮説は両親の被曝に関するものであるが、伴性劣性突然変異体の数は伴性優性突然変異体の数よりも多いと思われるということである。この仮説に関連した資料のある唯一の動物は、キイロシロウジウバエであって、この動物においては、伴性劣性突然変異体は伴性優性突然変異体の数倍もたくさんあると見積られている。然しながら、これに関連して、人間の男子に起る伴性自発突然変異の頻度は女子におけるよりも大であるということを示唆する証拠に注意を払わなければならない<sup>4,5</sup>。同じことが伴性誘発突然変異においても云いうるという可能性があることを念頭にお

that the same may hold true for sex-linked induced mutations. If this is, in fact, true, then maternal exposure may not lead to a relatively greater effect on the sex ratio than paternal exposure. The directions of deviation of the sex ratio would not of course be altered even if induced sex-linked mutations occurred more frequently in the male than in the female. One other assumption which has been made in the analysis of the data presented below is that the increase in gene mutations with increasing radiation is linear over the measurable range of exposures. The linearity of the response in gene mutations to dose of radiation is one of the cornerstones of radiation genetics, and rests on a literature far too extensive to review here. Suffice it to say that since linearity obtains in all organisms thus far studied, it seems improbable that a different situation would obtain in man.

#### Studies of the Sex Ratio

To date, four studies on man have reported information on the sex ratio among infants born subsequent to parental exposure to ionizing radiations. These are the observations of Macht and Lawrence<sup>6</sup> on the offspring of American radiologists; of Kaplan<sup>7</sup> on the pregnancies occurring to women following the use of x-ray therapy to correct an apparent sterility; of Turpin, Lejeune, and Rethore<sup>8</sup> on the sex of children born to French men and

くべきである。これが実状であるならば、母親被曝が性比に及ぼす影響は、父親被曝の場合に比較して大きくはならないと思われる。男子における誘発性突然変異の発生頻度が女子におけるよりも大であるとしても、性比偏差の方向は勿論変らないであろう。下記の資料の解析において下されたもう1つの仮説は、放射能の増加にともなう遺伝子突然変異の増加は、測定し得る範囲の放射能に対して直線的であるということである。放射線量に対して遺伝子突然変異における反応が直線的であるということは、放射能遺伝学の礎石の1つであって、ここでは検討することが出来ない程膨大な文献にもとづくものである。今迄研究した凡ての生物において直線的関係が得られているのであるから、人間において異なった状態がおこるとは考えられないと云うことにとどめておく。

#### 性比の研究

人間において両親が電離放射能に曝された後に生まれた子供の性比に関する資料については、今日までに4つの研究が報告されている。これらは次の通りである。すなわち

米国放射線科医の子孫に関する Macht および Lawrence<sup>6)</sup> の観察；

不妊症と思われる状態を矯正するためにX線療法を行なった後に発生した婦人の妊娠に関する Kaplan<sup>7)</sup> の観察；

Table 1. Summary of the findings of Kaplan<sup>7</sup> and of Macht and Lawrence<sup>6</sup> with regard to the frequency of male births following parental exposure to ionizing radiations.

表 1 親が電離放射能に曝された後の男子出生頻度に関する Kaplan<sup>7)</sup> および Macht と Lawrence<sup>6)</sup> の所見の総括

Exposed parent 照射を受けた親	Estimated dose (r) 推定線量	Total offspring of known sex born after radiation 照射後生まれた性の 分っている子供の 総数	Male 男	Female 女	p
Kaplan (1956)					
Mother 母親	50~200	407	200	207	0.4914
Macht, Lawrence (1955)					
Father 父親	Unknown 不明	4277	2198	2079	0.5139
None 非被曝	Control 対照	3491	1830	1661	0.5242



women receiving x-ray therapy for sciatic neuralgia and a variety of other complaints; and, lastly, of Neel and Schull<sup>9</sup> on pregnancy terminations to survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. We present in Table 1 a summary of the findings of Kaplan and of Macht and Lawrence; in Table 2, the findings of Turpin, Lejeune, and Rethore; and in Tables 3 and 4, the findings of Neel and Schull. In the presentation of these data, we give, when it has been published, the author's estimate of the average exposure (or the range) sustained by the various groups of individuals. Let us be the first to recognize the tenuous nature of these estimates; however, since we shall be principally concerned with the direction of deviation of the sex ratio rather than the magnitude of the change, precise specification of the dose is less important, in a sense, than the proper ranking of the various exposure groups.

In a discussion of the data presented in Tables 1 to 4, one can deal rather briefly with the findings of Kaplan and of Macht and Lawrence (Table 1). In Kaplan's case, there does not exist a satisfactory unexposed control for his observations, nor have the data been presented in a fashion such that the proportion of male births could be regressed on different maternal exposures (generally Kaplan's cases received 200 roentgens, but some appear to have received less). In Macht and Lawrence's data, it is impossible to estimate the average exposure of radiologists in the United States as contrasted with physicians who are not radiologists. It is worth noting, however, that the direction of deviation in Kaplan's data would appear to be in keeping with genetic theory, for the frequency of male births is less than in the general population; this may not, however, be a meaningful comparison. The direction of deviation in Macht and Lawrence's data, on the other hand, is contrary to genetic theory; there are proportionately fewer, rather than more, males when the fathers were exposed.

Turpin, Lejeune, and Rethore's observations (Table 2) warrant somewhat more extended discussion. These authors selected for study, from the radiotherapy files of all the hospitals in and around Paris, 4428 individuals who had received radiotherapy between 1925 and 1952, a substantial

坐骨神経痛およびその他色々な訴えのためにレントゲン療法を受けたフランスの男子と婦人の間に生まれた子供の性別に関する Turpin, Lejeune および Rethore<sup>9</sup> の観察;

そして広島および長崎の被爆生存者における妊娠終結に関する Neel および Schull<sup>9</sup> の観察

表1は Kaplan および Macht と Lawrence の所見の総括を示し、表2は Turpin, Lejeune および Rethore の所見を、表3および4は Neel および Schull の所見を示す。これらの資料を表示するに当り、記載のある場合は、著者の推定した各群の対象が受けた平均被曝線量（またはその値域）を掲げる。これら見積りの薄弱であることは著者自ら認めるものである。然しながら、我々は変化の大きさよりは寧ろ性比の偏差の方向に主として関心をもっているので、正確な線量は、各被爆群の適切な分類よりは、或る意味においては、重要性は少ない。

表1から4までに示した資料の考案において Kaplan および Macht と Lawrence の所見（表1）は余り深く検討する必要はない。Kaplan の場合には、満足な非被曝対照がなく、また男子出生の割合が色々異なった母親被曝（一般に Kaplan の例は200レントゲンを受けたが、中にはそれ以下の線量を受けたと思われるものもある）に対して回帰し得るような方法で資料が示されていない。Macht および Lawrence の資料においては、放射線科医でない医師と対照して米国の放射線科医の平均被曝を推定することは不可能である。然しながら、Kaplan の資料における偏差の方向は遺伝学的理論に一致しているように見えることは注目する価値がある。何故ならば男子出生の頻度は一般人口におけるよりも少ないからである。然しながら、これは意味ある比較ではないかも知れない。他方、Macht と Lawrence の資料における偏差の方向は遺伝学的理論に反している。すなわち、父親が被曝した場合、男子出生は多くなく寧ろ少ないからである。

Turpin, Lejeune および Rethore の観察（表2）は多少範囲の広い検討を行なう価値がある。これら著者は、Paris 市内およびその近郊の凡ての病院の放射線療法受療患者名簿から、1925年から1952年までの間に放射線療法を受けたことのある4,428名の対象を選ん

majority having been treated between 1940 and 1952, and where the estimated skin dose was in excess of 300 roentgens. Two other restrictions were placed upon the cases to be selected—namely, the radiotherapy had to be for complaints of a noncancerous nature, and the exposed persons were to be adults less than 35 years of age, if female, and less than 40, if male. Repeated questionnaires were then sent to these individuals. In all, questionnaires were sent to 3579 males, of whom 37.4 percent (1334) responded, and 849 females, of whom 33.5 percent (284) responded. Turpin *et al.* do not present data which would afford some indication of how representative the respondents were of the whole group queried. This is, of course, a problem of real concern in all questionnaire surveys, and especially in those surveys where only a minority of those queried bother to respond.

で研究したが、その大多数のものは1940年から1952年の間に治療を受けた。そしてこの場合推定皮膚線量は300レントゲンを超えていた。症例を選択する場合2つの他の制限が加えられた—すなわち、この放射線療法は非癌性の訴えに対するものでなければならなかったということ、照射対象は女子であれば35才以下、男子であれば40才以下の成人ということになっていた。これらの対象に対してくり返し質問票が送られた。全部で男子3,579名に質問票を送り、その中37.4% (1,334名) が回答し、女子849名に質問票を送り、その中33.5% (284名) が回答を寄せた。Turpin 等は質問票を送った全部の対象の中で回答者がどの程度代表的なものであったかを表わすような資料を示していない。勿論、之は凡ての質問票調査、特に被質問者の中のほんの少数だけが回答を寄せた場合のような調査においては、関心事となる問題である。

**Table 2.** Summary of the findings of Turpin, Lejeune, and Rethore<sup>a</sup> with regard to the frequency of male births following parental exposure to ionizing radiations.

表 2 親が電離放射能に曝された後の男子出生頻度に関する Turpin, Lejeune および Rethore<sup>a)</sup> の所見の総括

Exposed parent * 被曝した親	Esti- mated dose (r) 推定線量	Reproductive performance before exposure 照射前の生殖状態					Reproductive performance after exposure 照射後の生殖状態				
		Total matings 親の数	Total children of known sex 性の分つ ている子 供の総数	Male 男	Female 女	p	Total matings 親の数	Total children of known sex 性の分つ ている子 供の総数	Male 男	Female 女	p
All cases 全例数											
Father 父親 (b)	Unknown 不明	66	112	62	50	0.5536	52	96	42	54	0.4375
Father 父親 (c <sub>1</sub> )	1295	284	465	242	223	0.5204	194	275	157	118	0.5709
Father 父親 (c <sub>2</sub> )	1461	137	231	116	115	0.5022	95	130	68	62	0.5231
Mother 母親	1360	154	236	130	106	0.5508	97	136	63	73	0.4632
Only cases having children before and after exposure 照射前および後に子供をもった例数											
Father 父親 (c <sub>1</sub> )	1295	92	150	79	71	0.5267	92	119	66	53	0.5546
Father 父親 (c <sub>2</sub> )	1461	42	67	30	37	0.4478	42	51	27	24	0.5294
Mother 母親	1360	45	61	37	24	0.6066	45	51	26	25	0.5098

\* An explanation of the subdivisions of paternal exposure will be found in the text.  
親の被曝の再分類に関する説明は本文にある。

Be this as it may, the irradiated males were divided by these authors into three groups (a) 368 cases where the x-ray was delivered high up on the lumbar region, or to the thigh, (b) 180 cases where irradiation was to the pelvic area but with the gonads probably shielded, and (c) 786 cases where the subjects were irradiated in the pelvic area under conditions making protection of the gonads impossible. Turpin *et al.* present data on reproductive performance for groups (b) and (c), but not for group (a). In the analysis of their data, group (b) is rejected because of the uncertainty regarding the amount of radiation received by the group. The third group, (c), was further subdivided into individuals treated for "sciatic neuralgia" [517 cases (group c<sub>1</sub>)], and for various other complaints [269 cases (group c<sub>2</sub>)].

それはそれとして、この著者らは被曝男子を次の3つの群に分けた。すなわち、(a)腰から上の部分または大腿部までX線を受けた368例、(b)骨盤部に照射を受けたが、生殖腺は遮蔽されていたと思われる180例、(c)生殖腺の保護を不可能ならしめるような条件のもとにおいて骨盤部に照射を受けた786例。Turpin等は(b)および(c)群における生殖状態に関する資料を示しているが、(a)群については示していない。彼等の資料の解析に当って、(b)群は、その受けた線量が不明確であるから除外した。第3の(c)群は更に、「坐骨神経痛」に対する治療を受けたもの〔517例(c<sub>1</sub>)〕とその他色々な訴えに対して治療を受けたもの〔269例(c<sub>2</sub>)〕とに分類した。

**Table 3.** Summary of the findings in Japan with regard to the association of the frequency of male births and parental exposure. Only one parent exposed.

**表 3** 男子出生頻度と親の被曝の関係に関する日本における所見の総括。片親のみ被曝の場合

Father only exposed 父親のみ被曝				Mother only exposed 母親のみ被曝			
Total births 出生総数	Male births 男子出生	p	Estimated mean exposure (rep) 推定平均 被曝線量	Total births 出生総数	Male births 男子出生	p	Estimated mean exposure (rep) 推定平均 被曝線量
Neel and Schull, 1956 (1948-1953) <sup>a</sup> , parents unrelated 両親は近親関係にない							
31,904	16,613	0.5207	0	31,904	16,613	0.5207	0
3,670	1,892	0.5155	8	14,684	7,681	0.5231	8
839	442	0.5268	75	2,932	1,474	0.5027	75
534	284	0.5318	200	1,676	850	0.5072	200
Neel and Schull, 1956 (1954-1955) <sup>a</sup> , parents unrelated 両親は近親関係にない							
11,640	6,067	0.5212	0	11,640	6,067	0.5212	0
1,498	774	0.5167	8	4,926	2,512	0.5099	8
387	211	0.5452	75	1,026	562	0.5478	75
219	113	0.5160	200	592	311	0.5253	200
This article (1948-1953), parents related 本報告書 (1948-1953) 両親は近親関係にある							
2,622	1,396	0.5324	0	2,622	1,396	0.5324	0
295	152	0.5153	8	963	466	0.4839	8
83	46	0.5542	100	258	134	0.5194	100

Turpin *et al.* use, as is apparent from Table 2, the reproductive performance of the exposed individuals prior to their exposure as the base of reference with which to compare reproductive performance after exposure. This procedure leads to a confounding of age and parity effects with those due to radiation. The importance of this confounding is difficult to assess. We know (i) that firstborn children are more frequently males than children in subsequent birth ranks<sup>10</sup>, and (ii) that the frequency of male births tends to decrease with advancing maternal or paternal age<sup>11</sup>. It is not clear

表2から明らかなように、Turpin 等は照射前の対象の生殖状態と照射後の生殖状態とを比較の参考基準として用いている。この方法は年齢と出産順位の影響と、照射による影響とを混同する結果となるが、この混同の重要性は評価することが困難である。

次の2つのことは知られている。すなわち

(i) 最初に生まれる子供は、それ以後の出生順序の子供よりも男子の頻度がより大である<sup>10</sup>。

(ii) 男子出生の頻度は母親または父親の年齢の増加と共に減少する傾向がある<sup>11</sup>。出生順序と男子出生

**Table 4.** Summary of the findings in Japan with regard to the association of the frequency of male births and parental exposure. Both parents exposed.

表 4 男子出生頻度と親の被曝の関係についての日本における所見の総括。両親が被曝の場合

Total births 出生総数	Male births 男子出生	p	Estimated mean exposure (rep) 推定平均被曝線量	
			Mother 母親	Father 父親
Neel and Schull, 1656 (1948-1953) <sup>a</sup> , parents unrelated 両親は近親関係にない				
5994	3053	0.5093	8	8
658	337	0.5122	8	75
422	225	0.5332	8	200
703	354	0.5036	75	8
615	319	0.5187	75	75
192	94	0.4896	75	200
318	165	0.5189	200	8
145	72	0.4966	200	75
145	71	0.4896	200	200
Neel and Schull, 1956 (1954-1955) <sup>a</sup> , parents unrelated 両親は近親関係にない				
1474	806	0.5468	8	8
220	129	0.5864	8	75
174	101	0.5805	8	200
212	111	0.5236	75	8
107	53	0.4953	75	75
66	35	0.5303	75	200
89	48	0.5393	200	8
43	20	0.4651	200	75
33	18	0.5455	200	200
This article (1948-1953), parents related 本報告書 (1948-1953) 両親は近親関係にある				
394	208	0.5279	8	8
69	38	0.5507	8	100
54	29	0.5370	100	8
43	21	0.4884	100	100



whether the correlation between birth rank and frequency of male births is due wholly or in part to the correlation between birth rank and parental age. Conceivably this confounding could, then, lead to an overestimation of maternal exposure effects and an under estimation of paternal effects.

The extent of this over- or underestimation is in part a matter of speculation; however, Ciocco<sup>10</sup> has found that the sex ratio among first born is 0.5153 and that the sex ratio among fifth or higher order births is 0.5124. This change would be the equivalent of approximately 50 rep of maternal exposure, judging from the Japanese data (see below). It is not our purpose to present a critique of the data of Turpin *et al.*, but merely to indicate that this study, like all of the others, including our own, suffers from several deficiencies. One must, therefore, exercise considerable caution in any interpretation of the data on the sex ratio. Be this as it may, it is interesting to observe that of the four comparisons afforded by all of the data presented by Turpin *et al.*, three are in the direction which one would expect on genetic grounds.

#### Japanese Data

Before we turn to a description of the Japanese data, it is important that one rather important fundamental difference between the study in Japan and those previously mentioned be pointed out. The data of Kaplan, Macht and Lawrence, and Turpin *et al.* involve observations on individuals whose exposure was distributed over some interval in time. Thus Macht and Lawrence's observations are on persons whose total dose may be appreciable, but this dose was incurred at relatively low levels and over a considerable period of time. Kaplan's individuals received three exposures of 50, 75, and 75 roentgens, and the interval intervening between successive exposures was 7 days. Turpin *et al.* do not state that the individuals in their study received repeated exposures; however, if the practice of radiotherapy in France is similar to that in the United States, this is undoubtedly so. The observations from Hiroshima and Nagasaki, on the other hand, are on individuals who received but a single exposure.

頻度との間の相関関係は、出生順序と父親の年齢との間の相関関係に全面的にまたは部分的に依存するかどうかは明らかでない。そこで前述の混同によって母親照射の影響の過大評価および父親照射の影響の過小評価という結果となることが考えられる。

この過大評価または過小評価の範囲は或る程度推測の問題である。然しながら、Ciocco<sup>10</sup>は、最初に生まれた子供の性比は0.5153であることおよび5番目またはそれ以後の出生順の子供の性比は0.5124であることを発見した。この変化は日本の資料から判断すると、(別記参照)、母親照射の約 50 rep に相当するであろう。Turpin 等の資料を批判することは我々の目的ではない。我々の目的は、この研究には、我々自身の研究をも含めて、他の凡ての研究のように若干の欠点があることを指摘するにある。従って、性比に関する資料のいかなる解釈においても慎重な注意を払わなければならない。それはともかくとして、Turpin 等の発表した資料に基づいて得られた4つの比較の中、3つは遺伝学的分野において期待される方向にあるということがまとめられたのは興味あることである。

#### 日本の資料

日本の資料について説明する前に、日本における研究と前述の研究との間の1つのかなり重要な基本的な差異を指摘することが大切である。Kaplan, Macht および Lawrence の資料、ならびに Turpin 等の資料は、照射が或る期間に亘って分布された対象についての観察に関するものである。かくて、Macht および Lawrence の観察した対象では、総線量はかなりの量に達するかも知れないが、この線量は比較的少量のものを相当長期間に亘って与えられたものであった。Kaplan の対象は、50, 75 および 75 レントゲンの3回の照射を受けた。そして各照射の間の期間は7日であった。Turpin 等はその研究における対象が繰返し照射を受けたとは述べていない。然しながらフランスにおけるレントゲン療法 of のやり方が米国におけるそれと同様であるならば、対象は繰返し照射を受けたと考えられる。他方、広島および長崎における観察は唯一回の照射を受けた対象についてのものである。



In the past, this distinction would perhaps not have been considered important since the data from *Drosophila*, for example, suggest that the critical factor is the total dose and not the period of time over which this dose occurred. Recently, however, Russell<sup>12</sup> has presented data on the mouse which suggest that the effect of chronic irradiation for a given dose and in terms of the frequency of the induction of specific locus mutations is less than the effect of acute irradiation. Russell states "Results obtained from an accumulated dose of 600 r given to spermatogonia at approximately 100 r/wk continuous irradiation show a much lower mutation rate than that obtained earlier with a 600 r acute dose of x-rays." The same also appears to be true at a total dose of 100 roentgens. If this finding is confirmed, and if the same phenomenon holds true in man, then there are reasons for believing that the Japanese data are not comparable to the studies in the United States and France.

The Japanese data concerning the effects of radiation on the sex ratio fall into three categories, as follows, two of which (i and ii) have been presented previously<sup>9</sup>, but analyzed differently, one of which (iii) is presented here for the first time: (i) the sex ratio in infants born to *unrelated* parents in the years 1948-1953, these infants all examined by Japanese physicians; (ii) the sex ratio in infants born to *unrelated* parents in the years 1954-1955, sex reported by the parents but not verified by a physician examiner; (iii) the sex ratio in infants born to *related* parents in the years 1948-1953, these infants all examined by physician examiners. [A description of the background of these children will be found in Schull's report<sup>13</sup>].

Detailed presentation of the method of data collection and the bases for the dosage estimates for the parents will not be attempted here, since this material has been described by Neel and Schull,<sup>9</sup> and Schull<sup>13</sup>. The present method of analysis was an outgrowth of an effort to integrate the findings on the offspring of related parents with those previously reported on the pregnancy terminations of unrelated parents. In the analysis to follow, we have treated the data as if they were the results from three separate, but similarly oriented, experiences. The decision to do this was

過去においては、この相異は恐らく重要であると考えられてはいなかったであろう。何故ならば、ショウジョウバエの資料では、重要な要素は総線量であって、この線量が与えられる期間でないということを示唆している。然しながら、最近 Russell<sup>12</sup> は廿日鼠に関する資料について報告しているが、これは一定線量を長期間に亘って照射する場合の影響としての特定座位における突然変異誘発の頻度は短期間に照射する場合の影響よりも小であることを示唆している。Russell は次のように述べている。「精原細胞に対して600 r の蓄積線量を約100 r /週の割合で継続照射した場合の突然変異の発生率は、600 r のレントゲン短期間照射による突然変異の発生率よりも遙かに低い。同じことは100 r の総線量の場合にも云えるようである。若しこの所見が確認せられ、同じ現象が人間にも当はまるならば、日本での資料は米国およびフランスの研究と比べることが出来ないことになる。

性比に及ぼす放射能の影響に関する日本の資料は3つの部類に分けられ、その2つ (i および ii) は以前に報告済みであるが<sup>9</sup>、今回は解析のやり方が異なっている。もう1つ (iii) については初めてここに報告する。すなわち

(i) 1948-1953年に近親関係にない両親に生まれた子供の性比。これらの子供は凡て日本の医師が診察した。

(ii) 1954-1955年に近親関係にない両親に生まれた子供の性比。性別は両親が報告し医師は確認しなかった。

(iii) 1948-1953年に近親関係にある両親に生まれた子供の性比。これらの子供は凡て医師が診察した。

(これらの子供の背景についての説明は、Schull の報告<sup>13</sup>にみられる)

資料収集方法および両親の線量推定値に対する基礎の詳細なる説明は、Neel および Schull<sup>9</sup> ならびに Schull<sup>13</sup> が述べているので、ここでは試みない。現在の解析方法は、近親関係にある両親の子供の所見と、近親関係にない両親の妊娠終結に関する以前の報告所見とを統合しようとする努力の現われであった。次の解析においては、資料が3つの別々のものでありながら同じ様に整えられた研究から得た結果であるものとして取扱った。このようにすることは、次の2つの考え方にもとづいて決定した。第1に、1948年-1953年

based upon two considerations. Firstly, the information collected in the years 1948-1953 involved direct observations by physicians on newly born infants, whereas the information obtained in 1954-1955 was based upon municipal birth records supplemented by a questionnaire to the parents. The two methods of collecting data would seem sufficiently different to justify maintaining a distinction between the two bodies of data which were collected. Secondly, within the years 1948-1953, the division of the data into observations on the offspring of related and unrelated parents seems appropriate in view of the frequently voiced belief that the increased homozygosity of the inbred child may make it a more sensitive indicator of genetic damage, and direct combination of these data was not feasible because of the dissimilarity in the frequency of consanguineous marriages in the various exposure classes. Let us turn now to a brief description of how the data have been analyzed, and a presentation of the results which were obtained.

As we have indicated, we have, in effect, three experiences, and the information with respect to each of these three experiences can be further subdivided into three parts—namely, pregnancies where the mother was exposed but the father was not, where the father was exposed but the mother was not, and where both parents were exposed. Within each of these nine “experience-exposed parent (s)” groups, there exist three or more dosage levels. Thus it is possible to fit nine linear regressions of the frequency of male births on the dose of radiation received by the parent (s). Six of these regressions will be of the form

$$E(p_i) = \bar{P} + b(d_i - \bar{d})$$

where  $E(p_i)$  is the expected proportion of males in the  $i^{\text{th}}$  exposure class,  $\bar{P}$  is the mean proportion of males,  $d_i$  is the dose in the  $i^{\text{th}}$  exposure class,  $\bar{d}$  is the average dose, and  $b$  is the regression coefficient. Three of the regressions will be of the form

$$E(p_{ij}) = \bar{P} + b_1(F_i - \bar{F}) + b_2(M_j - \bar{M})$$

に集めた資料は、新生児について医師が直接診察を行なったが、1954年～1955年に得られた資料は、両親に記入してもらった質問票と市役所の出生記録とを基にした。この資料収集の2つの方法に相当の差があるので収集された2通りの資料を区別する理由になると思われる。第2に1948～1953年において近親関係にある両親の子供の観察と、近親関係にない両親の子供の観察とに資料を分けることは、屢々表明せられた次の理由にもとずいて適当であると思われる。すなわち同系交配の子供の同形接合が増加していることは遺伝学的障害の一層敏感な指標となるかも知れないということであり、これらの資料を直接組合わせることは、各被爆群における近親結婚の頻度が同じでないので、実施不可能であった。さて資料が如何に分析されたかについて簡単に説明し、得られた結果を報告することにする。

既に述べたように、我々は過去3回の経験をもっている。そしてこれら3回の経験の各々に関する資料は更に3つの部分に再分類することが出来る—すなわち母親が被爆し父親が被爆しなかった場合の妊娠、父親が被爆し母親が被爆しなかった場合の妊娠、両親が被爆した場合の妊娠である。これら9つの「経験と被爆(阿)親」との組合わせによる群の各々には3つまたはそれ以上の被爆線量区分がある。かくて、男子出生の頻度の9つの回帰直線を(阿)親の受けた放射線量に当はめることが可能である。これら回帰線の6つは次の様な公式で得られる。

但し  $E(p_i)$  は  $i$  番目被爆群における男子出生の期待される割合

$\bar{P}$  は男子出生の平均割合

$d_i$  は  $i$  番目の被爆群における線量

$\bar{d}$  は平均線量

$b$  は回帰係数

残りの3つの回帰線は次のような公式で得られる。

where  $b_1$  and  $b_2$  are now partial regression coefficients,  $F_i$  and  $M_j$  are, respectively the doses in the  $i$ th paternal and  $j$ th maternal exposure groups,  $\bar{F}$  and  $\bar{M}$  are the mean paternal and maternal exposures, and  $\bar{P}$  is, again, the mean proportion of male births. The regressions which were, in fact, fitted were weighted to allow for the differences in the numbers of observations at the various exposure levels. The weights which were used were the reciprocals of the variances (the information) of the proportions of males at the different dosage levels. The final weights were obtained by iteration, starting with the observed proportions as trial values. The intercepts and regression coefficients which were obtained are presented in Table 5. Several comments on these values are in order.

1) It should be noted that no less than 11 of the 12 regression coefficients are of the sign anticipated by genetic theory—that is to say, the deviation is in the direction anticipated if sex-linked mutations have been induced by the exposure. The one nonconforming coefficient is that for mothers unrelated, 1954–1955. The prior probability that 11 or more of 12 regression coefficients will have signs in keeping with genetic theory, if the signs of these regression coefficients are, in fact, equiprobable, is approximately 1 in 341. Clearly the array of signs is significant.

2) Only one of the regression coefficients can be shown to be significantly different from zero, at the 5-percent level of significance, and, unfortunately none of the common regression coefficients for mothers only exposed, fathers only exposed, or both parents exposed differs significantly from zero. It should be mentioned here that substantially the same results are obtained if the arc sin transformation is used.

3) It will be noted from Table 3 that certain observations—namely, those where both parents were unexposed—occur more than once. This, of course, implies that the regression coefficient for “fathers only exposed, 1954–1955,” say, is not wholly independent of the regression coefficient for “mothers only exposed, 1954–1955.” It may, therefore, be argued that we are not, in fact, dealing with 12 independent regression coefficients since some data are scored twice. This difficulty

但し  $b_1$  および  $b_2$  はここでは部分回帰係数

$F_i$  および  $M_j$  はそれぞれ  $i$  番目の父親被爆群および  $j$  番目の母親被爆群における線量

$\bar{F}$  および  $\bar{M}$  は平均の父親および母親の被爆線量

$\bar{P}$  は男子出生の平均割合

実際に当はめられた回帰線は、各種照射程度における観察数の差を斟酌するために、おもみを加えた。使用せられたおもみは各種線量における男子の割合の変数（資料）の逆数であった。最終的のおもみは、観察せられた割合を試験的値として、その値から出発して反覆することによって得られた。求められた切片および回帰係数は表 5 に示す。これらの値に関して若干の注釈を加える。

1) 12 の回帰係数の中で 11 も遺伝学理論によって予想されたものであることに留意すべきである—すなわち偏差は、伴性突然変異が照射によって誘発される場合に予想される方向のものである。これに適合しない 1 つの係数は 1945–1955 年の近親関係にない母親に関する係数である。12 の回帰係数の中の 11 又はそれ以上が、遺伝学的理論に一致する記号を有するという前述の確率は、これらの回帰係数の記号が実際に等しい確率であるならば、341 中約 1 である。明らかに記号の配列は有意である。

2) 回帰係数の中の 1 つだけが 5% の水準で 0 と有意な差があるということが出来る。遺憾ながら、母親のみ被爆の群、父親のみ被爆の群および両親被爆の群に対する共通回帰線のいずれも 0 と有意なる差を示さない。弧 Sin 変換を用いた場合、大体同じ結果が得られるということをここに述べなければならない。

3) 表 3 から、或る特定の観察—すなわち両親が非被爆の場合—は 1 度以上なされたことがわかる。勿論これは次のことを意味する。すなわち、例えば「1954–1955 年の父親のみ被爆」の群に対する回帰係数は、「1954–1955 年の母親のみ被爆」の群に対する回帰係数とは、必ずしも別個のものではないということである。従って、次のことが云われる。すなわち、或る資料は 2 回記録されているので、実際には 12 の別々の回帰係数を取扱っているのではないと云える。この困難



can be avoided, at the expense of some observations, by omitting entirely the observations on both parents unexposed, and basing the regression coefficients on only those data where the "exposed" parent experienced some irradiation. When this is done, we find that 10 of these 12 estimates have the signs one would expect from genetic theory under these circumstances. A simple sign test reveals that approximately 2 times in 100 we would expect this distribution of signs, or one favoring genetic theory even more if, in fact, the null hypothesis were true.

は次のようにして若干の観察を犠牲にすることによって避けることが出来る。すなわち両親非被爆の群の観察は全然省略し、「被爆」の親が或る程度の照射を受けた場合のみにもとずいて回帰係数を求めることによってである。これを行なう時、これら12の推定値の中10は、これら条件のもとにおいて遺伝学的理論から予想されるような記号を示していることが分る。簡単な記号についての検査の結果、100回の中約2回においてはこの記号分布が予想されるが、もしこの帰無仮説が真実であるとすれば、遺伝学的理論を支持する者はこれ以上の分布を予想するであろう。

**Table 5.** Means and regression coefficients obtained by fitting a weighted linear regression of the proportion of male births to average group exposure in the Japanese data. The values in parentheses are those obtained when unexposed parents are rejected.

表 5 日本の資料において、ウェイトを加えた男子出生割合の回帰直線を、平均被爆群に当てはめることによって得た平均値および回帰係数、括弧内の数値は非被爆の親を除外した時に得られたものである。

References: 参考資料 Neel and Schull, 1956 <sup>9</sup> ; Schull and Neel, 1958 (this article) (本報告書)	Father only exposed 父親のみ被爆		Mother only exposed 母親のみ被爆		Both parents exposed 両親被爆			
					Father 父親		Mother 母親	
	$\bar{p}$	$b^*$	$\bar{p}$	$b$	$\bar{p}$	$b$	$\bar{p}$	$b$
1948~1953								
Unrelated parents 近親関係にない親	0.5202	0.0058 (0.0094)	0.5213	-0.010† (-0.0111)	0.5102	0.0039	0.5102	-0.0037
Related parents 近親関係にある親	0.5307	0.0188 (0.0423)	0.5204	-0.0116 (0.0386)	0.5310	0.0024	0.5310	-0.0179
1954~1955								
Unrelated parents 近親関係にない親	0.5211	0.0039 (0.0047)	0.5186	0.0090 (0.0141)	0.5464	0.0137	0.5464	-0.0269
Common regression coefficients 共通の回帰係数		0.0056		-0.0080		0.0036		-0.0042

\* Regression coefficients are given as increase or decrease in proportion of male births per 100 rep.  
回帰係数は100 rep 当り男子出生の割合の増減で表わす。

† Significant at the 5-percent level.  
5%の水準において有意

## Analysis

The findings in the Japanese data pose two very interesting and important questions. (i) How much confidence can we place in these findings as evidence of radiation-induced genetic damage? (ii) If the changes in the sex ratio are, in fact, manifestations of genetic damage, why do we not find evidence for a radiation-induced change in the

## 解 析

日本の資料における所見は、2つの極めて興味ある重要な問題を提示する。すなわち

(i) 放射能誘発遺伝障害の徴候としてこれらの所見にどれだけの信用を置くことが出来るか。

(ii) 若し性比における変化が実際に遺伝障害を示すものであるとすれば、先天性奇形または妊娠終結の



frequency of congenital malformations or one of the other attributes of a pregnancy termination? In this connection, it should be stated that an analysis of radiation effects in the consanguineous material with respect to malformation frequency and frequency of stillbirths and neonatal deaths, to be presented in detail elsewhere, fails to yield results comparable to those regarding sex ratio, in their negativity confirming the findings reported earlier for the children born to unrelated parents<sup>9</sup>. Clearly a categorical answer to either of these questions is impossible; however, certain observations seem pertinent to any answer which one may arrive at.

With respect to the first two questions, we have indicated elsewhere<sup>9</sup> the interpretive difficulties which arise when one begins to select, in the Japanese data, specific cells or groups of cells on which to base comparisons. The present approach would, however, seem to avoid many of these difficulties since (i) all of the data are used, and (ii) the division of the data was based upon a priori considerations regarding parental exposure, relationship, and method of data collection alone, and did not involve value judgments regarding the extent to which one portion of data, collected at one time and in one manner, was *in pari materia* with another collected at the same time and in the same manner.

It must be pointed out, however, that the sex ratio, as a variable, leaves much to be desired, the elegant genetic argument which can be advanced for expecting changes in the sex ratio consequent to parental exposure notwithstanding. Any number of factors—for example, maternal age, paternal age, parity, war, and so forth—seem capable of altering the sex ratio, and though these effects are, in general, small, adequate explanation for the peculiar variations which occur due to these factors has not been advanced. Perhaps the greatest recommendation for accepting the observations with regard to the sex ratio as a manifestation of a real effect of parental exposure is the consistency of the findings. It is true, however, that one does not find within the Japanese data other evidence of sex-linked lethal genes which might logically be expected, such as an increase in the difference in frequency between inviable males and inviable females as

他の原因の頻度における放射線誘発変化の徴候を何故見付けられないのであるか。これに関連して次のことを述べたい。すなわち、近親結婚に関する資料の放射線影響を分析した結果、奇形頻度および死産、新生児死亡頻度（これについては別に述べる）については、陰性成績を示し、性比に関する結果に匹敵する成果を得ることが出来ず、近親関係にない両親に生まれた子供について、さきに発表した所見<sup>9</sup>を確認する。明らかに、これらの質問のいずれにも断定的な解答を与えることは不可能である。然し、特定の観察は、如何なる解答が得られたとしても関連性があると思われる。

これら2つの問題の中、最初の質問に関しては、他の処で<sup>9</sup>日本の資料において比較の根拠となるような特定の箱または箱の群を選択しようとする時に起こる解釈上の困難について説明した。然しながら、現在の研究方法ではこれらの困難の多くは避けられると思われる。何故ならば(i)凡ての資料が使われていること(ii)資料は、両親の被曝、近親関係および資料収集方法のみに関する優先的考慮にもとずいて分類せられ、或る時に或る方法で集められた資料の一部分が、同じ時に同じ方法で集められた他の部分と、どの程度に等しいかということに関する価値判断は含まれてないからである。

然しながら次のことを指摘しなければならない。すなわち両親の被曝について起こる性比における変化を予想するための強い遺伝学的主張を提唱することが出来るにもかかわらず、性比は一変数としては不満足な点が多々ある。色々の要素—例えば、母親の年齢、父親の年齢、出生順位、戦争等—は性比を変えることが出来るように思われる。そしてこれらの影響は一般に小さいけれども、これらの影響によって生ずる特殊の変動に対する適当な説明はまだなされていない。性比に関するこの観察を、両親被曝の真の影響の表われとして受取るよう勧める最大の理由は所見に一貫性がないと云うことになるであろう。然しながら、理論的には予測されるような伴性致死遺伝子の他の徴候、例えば母親被曝が増すにつれて、生活力のない男子と生活力のない女子の頻度の差が増加すること等が、日本の資料の中からはみとめられないということは事実である。この「続発性影響」と称せられるものが欠如して

maternal exposure increases. The significance of this absence of what might be termed "secondary effects" is not readily appraised since (i) the direct effect on the sex ratio is itself small and (ii) the sex difference in viability has been measured only for the period from approximately the 21 st week of gestation onward. Thus, sex-linked lethal mutants leading to gametic death or to the early death of the zygote would not come within our ken.

A further possible recommendation for accepting the results as real is the apparent "reasonableness" of the change. The following rather simple calculation illustrates this: The average number of induced sex-linked lethal mutants at any given dose of radiation is equal to the product of the number of genetic loci at risk, the probability of inducing a mutant per unit dose, and the dose received. If we accept 0.0060 as the best estimate of the change in the sex ratio following 100 rep of maternal irradiation, and if we assume that the number of "targets"—that is, sex-linked lethal producing genetic loci on one X-chromosome—lies between 250 and 2500, then we find that the probability of a sex-linked lethal mutation per rep lies in the interval  $2.4 \times 10^{-7}$  and  $2.4 \times 10^{-8}$ . Current genetic thinking would tend to suggest that the number of loci at risk is rather nearer 250 than 2500, and hence that the sensitivity of human genes would be more likely to be of the order of  $2.4 \times 10^{-7}$ , a figure which agrees well with the findings for the only other mammal studied thus far, the mouse<sup>14</sup>, but which suggests a significantly greater sensitivity than that observed in *Drosophila*.

With respect to the second of the two questions raised above, concerning the implications for the validity of the sex ratio findings of the failure to demonstrate parallel changes with regard to the frequency of malformations or stillbirths or neonatal deaths, it should be pointed out that Neel<sup>15</sup> has recently suggested, on the basis of an analysis of certain aspects of the Japanese data and a comparison of the findings with those available for Caucasian populations, that a significant fraction of congenital malformations may be the segregants from complex homeostatic systems. If this viewpoint is correct, then it follows that induced mutations at loci involved in these homeostatic systems, while ultimately

いることの意義は容易には評価されない。何故ならば (i) 性比に及ぼす直接的影響はそれ自身小さく, (ii) 性別による生活力の差は, 妊娠約21週目から測定されたに過ぎないからである。従って, 配偶子の死亡または接合子の早期死亡をひきおこす伴性致死突然変異体は認められない。

これらの結果を真実のものとして受入れることを勧めることの出来るもう1つの理由は, 変化が「合理的である」と思われることである。次の簡単な計算はこれを説明する。或る一定の放射線量における誘発伴性致死突然変異体の平均数は危険のある遺伝学的坐位の数, 単位線量当り突然変異体を誘発する確率および被曝線量の積に等しい。母親が 100 rep の照射を受けた後の性比の変化の最も近い推定値を 0.0060 とし, 「目標」—すなわち, 1つのX染色体における伴性致死発生遺伝坐位—の数を, 250 と 2,500の間とすれば 1 red 当りの伴性致死突然変異の確率は  $2.4 \times 10^{-7}$  と  $2.4 \times 10^{-8}$ の間であることが分る。現在の遺伝学的考え方からすれば, 危険のある坐位数は2,500よりは寧ろ250に近く, 従って, 人間における遺伝子の感度は恐らく  $2.4 \times 10^{-7}$  程度である可能性が多いであろうということが示唆されている。この数字は今迄に研究された他の唯一つの哺乳動物である甘日鼠<sup>16</sup>に関する所見とよく一致するが, ショウジョウバエに観察された感度よりは有意に大であることを示唆する。

前述の2つの質問の中の第2について, 奇形, 死産または新生児死亡の頻度に関し性比が平行的変化を示さなかったという所見の妥当性について Neel<sup>15</sup>は, 日本の資料の或る特定の面を解析し, その所見と白色人種に関する所見とを比較した結果に基づいて, 先天性奇形の有意な部分は, 均衡のとれた複雑な遺伝機構から分離したものかも知れないということを最近示唆した。若しこの見解が正しいとすれば, これら均衡のとれた機構に含まれる坐位における誘発突然変異は, 最後には奇形頻度における増加を来すものであるが, 伴性致死突然変異と性比との関係と同じ様な簡単な直接的な関係が奇形頻度に対して期待せられることはな

resulting in an increase in malformation frequency, would not be expected to bear the same simple and immediate relationship to malformation frequency as sex-linked lethal mutations do to the sex ratio. It may well be, then, that no conflict of evidence is involved in the failure to demonstrate an effect of radiation exposure on malformation frequency in the first postbomb generation.

### Summary

An analysis of new data concerning the sex of children born to the survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki, together with a reanalysis of the data previously presented by Neel and Schull<sup>9</sup>, reveals significant changes in the sex ratio of these children, changes in the direction to be expected if exposure had resulted in the induction of sex-linked lethal mutations.<sup>16</sup>

ということが云われる。そこで、被爆第一世代において放射能被曝が奇形頻度に影響を及ぼすことを証明出来ないことは何等今までの結果との間に矛盾があると云うことにはならない。

### 総 括

広島および長崎の被爆生存者に生まれた子供の性に関する新しい資料の分析、並びに Neel および Schull<sup>9</sup> が以前に発表した資料の再分析の結果、これらの子供の性比における有意なる変化、すなわち若し被爆の結果伴性致死突然変異を誘発した場合、期待された方向において変化がみとめられた<sup>16</sup>。

### REFERENCES

#### 参 考 文 献

1. C. Stern, *Am. J. Human Genet.* 9, 147 (1957).
2. R. Mathey, *Advances in Genet.* 4, 159 (1951).
3. L. Sachs, *Ann. Eugenics* 18, 255 (1954).
4. J. B. S. Haldane, *Ann. Eugenics* 13, 262 (1947).
5. J. B. S. Haldane, *Ann. Human Genet.* 20, 344 (1956).
6. S. H. Macht and P. S. Lawrence, *Am. J. Roentgenol. Radium Therapy Nuclear Med.* 73, 442 (1955).
7. I. I. Kaplan, *Indian J. Radiol., Souvenir No. 1* (1956).
8. R. Turpin, J. Lejeune, M. O. Rethore, *Proc. 1st Intern. Congr. Human Genet.* 1, 204 (1957).
9. J. V. Neel and W. J. Schull, *The Effect of Exposure to the Atomic Bombs on Pregnancy Termination in Hiroshima and Nagasaki* (National Academy of Sciences-National Research Council, Washington, D. C., 1956). pp. xvi and 241.
10. A. Ciocco, *Human Biol.* 10, 36 (1938).
11. E. Novitski, *Science* 117, 531 (1953).
12. W. L. Russell, *Science* 127, 1062 (1958).
13. W. J. Schull, *Am. J. Human Genet.*, in press.
14. W. L. Russell, in *Radiation Biology*, A. Hollaender, Ed. (McGraw-Hill, New York, 1954), vol. 1, p. 825.
15. J. V. Neel, *Am. J. Human Genet.*, in press.
16. The data here presented were collected under the auspices of the Atomic Bomb Casualty Commission, Field Agency of the National Academy of Sciences-National Research Council of the United States and the National Institute of Health of Japan. Analysis of these data was sponsored by the U. S. Atomic Energy Commission under a grant to the University of Michigan [contract AT (11-1)-405].