

AGING IN HIROSHIMA ATOMIC BOMB SURVIVORS

広島の原爆被爆者における加齢現象

ROBERT E. ANDERSON, M.D.



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。

AGING IN HIROSHIMA ATOMIC BOMB SURVIVORS

広島の原爆被爆者における加齢現象

ROBERT E. ANDERSON, M.D.

Department of Pathology

病理部



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)

CONTENTS

目 次

Introduction	緒 言	1
Methods and Materials	方法および材料	2
Results	成 績	3
Discussion	考 案	5
Summary	要 約	8
References	参考文献	8

TABLE 表

1. Hexosamine:collagen ratios in exposed and nonexposed persons paired by age at death	
死亡時年齢別に対応させた被爆者および非被爆者における hexosamine 対膠原質比	4

FIGURE 図

1. Proposed relationship between spontaneous aging, radiation and decreased longevity	
自然的加齢, 放射線および寿命短縮の関係	6

AGING IN HIROSHIMA ATOMIC BOMB SURVIVORS

広島 の 原 爆 被 爆 者 に お け る 加 齢 現 象

INTRODUCTION

There is present agreement that exposure of animals to whole-body irradiation, even in amounts insufficient to produce early mortality, results in a decreased life span.¹⁻³ An analysis of autopsy data reveals that such animals die earlier than non-irradiated contemporaries from a variety of causes other than those overtly related to acute radiation injury.²⁻⁴ The increased incidence or accelerated appearance of neoplasia in irradiated animals has long been recognized but the tumorigenic action of radiation does not completely explain the observed increase in death rate which follows exposure to ionizing radiation.⁵ More recently it has been noted that irradiation induces the premature appearance of a variety of degenerative changes commonly associated with aging. Thus, irradiated mice dying prematurely show generalized atrophy of parenchymatous organs, weight loss, debilitation, thinning of fur, diminished alertness, decreased physical activity, untidiness and loss of inquisitiveness.³ The premature appearance of degenerative change(s) associated with senility has been referred to as accelerated aging.

Quantitative study of accelerated aging following irradiation in humans has been extremely limited. The validity of the comparisons in Warren's report⁶ concerning American radiologists has been questioned;⁷ furthermore, decreased longevity has not been found among British radiologists.⁸ Previous studies done among survivors of the Hiroshima atomic bomb of 6 August 1945 have been entirely limited to fairly gross determinations, e.g., age estimation, skin retractibility and looseness, hair greying, hearing loss and the elasticity of isolated aorta.⁹⁻¹¹ These studies have not demonstrated any significant difference between the survivors and those not in the city at the time of the bomb (ATB). Moreover, as has

緒 言

動物が全身照射を受けると、たとい早期の死亡を引き起すに足りない線量であっても、その結果寿命が短縮するとの見解が現在一般に行なわれている。剖検資料の解析によれば、このような動物は明らかに急性放射線傷害と関係があると認められる原因以外の各種の原因によって、放射線照射を受けない同年齢の動物よりも早く死亡している。²⁻⁴ 放射線照射を受けた動物に新生物の発現が増加ないし促進されることは早くから認められてきたが、放射線の発腫瘍作用だけでは、電離放射線照射後に認められる死亡率の増加を完全に説明し得ない。⁵ ごく最近になって、放射線照射は通常加齢に伴って現われる各種の退行性変化を早期に誘発するということが認められた。したがって放射線照射を受けて早期に死亡するマウスには実質性臓器の広範性萎縮、体重減少、衰弱、体毛菲薄化、注意力減退、体力減退、乱雑性および好奇心減退が認められる。³ 老衰に伴う退行性変化の早期発現は加齢の促進と称されてきた。

人間における放射線照射後の加齢促進の量的調査には極度の制限があった。Warren の報告書⁶ に述べられた米国の放射線医師に関する比較についてはその妥当性が問題とされている。⁷ さらに、英国の放射線医の間には寿命の短縮は認められなかった。⁸ 1945年8月6日の広島 の 原 爆 被 爆 生 存 者 について行なわれた従来の研究はすべてかなり大まかな測定、たとえば年齢推定、皮膚の退縮性ならびに弛緩、白髪、聴力減退および摘出大動脈の弾性のみに限られていた。⁹⁻¹¹ これらの調査では原爆被爆生存者と原爆時に市内にいなかった者との間に有意

been pointed out by Sobel,¹² to adequately study 'physiologic' aging and to implicate radiation in accelerated aging it is necessary to: Define a quantifiable biochemical or physiological phenomenon which is age dependent; and, demonstrate that this age-associated phenomenon is accelerated following irradiation. Theoretically, such a phenomenon should reflect minimal, early, natural and experimental alterations and occur independently, or at least precede, any histologic event. The only study among survivors of the atomic bomb which satisfies the first of these criteria concerns age-related changes in erythrocyte antigens; no relationship was found between this parameter and radiation exposure.¹³

In a wide variety of tissues the ratio of the mucopolysaccharide ground substance, including hexosamine, to collagen has been shown to be an age-dependent phenomenon in rats, guinea pigs, rabbits and man.^{14,15} This ratio has been generally accepted as a measure of biochemical age.^{12,14-19} The present study employs this age index in a consideration of accelerated aging in survivors of the atomic bomb in Hiroshima, Japan.

METHODS AND MATERIALS

Chemical determinations were performed on skin and aorta removed from men autopsied at the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) in Hiroshima during 1962-64.

Skin was obtained from the anterior abdomen. Only grossly normal tissue was sampled; regions of scar tissue, inflammation, etc. were avoided. Aorta was derived from the thoracic region. Again, in an effort to obtain homogeneous material, atheromatous areas were avoided and samples obtained from grossly normal regions.

Cases were grouped as follows: Tissues from 14 individuals located between 900-1295m from the hypocenter ATB were paired with tissues from 14 individuals not in the city ATB. In each pair, ages were matched to within 12 months. Pairing was done without knowledge of the clinical histories or pathologic diagnoses.

Of the persons in this study who were in Hiroshima ATB, the great majority, and possibly all, absorbed a biologically significant amount of radiation from the atomic explosion. Theoretically it is possible to calculate the dose in rad for an exposed person. However, uncertainties exist concerning air dose estimates at various exposure gradients and the degree of attenuation provided by natural and man-made objects.²⁰ Therefore, the cases comprising this report were categorized only by the individual's distance from the hypocenter of the explosion.

差は認められなかった。なお、Sobel¹²が指摘した通り「生理的」加齢を適当に調査し、放射線と加齢の関係を明らかにするためには下記の事項が必要である。すなわち、年齢に伴う測定可能な生化学的または生理的現象を定義すること、この年齢に伴う現象は放射線照射後に促進されることを証明することである。理論上、このような現象はきわめて軽度の、早期の、自然的、実験的变化を表わすもので、単独にまたは少なくともすべての組織学的変化に先行して現われるべきものである。このうち、第1の条件を満たす原爆被爆生存者に関する唯一の調査は年齢に関係して起る赤血球抗原の変化を調べたものであるが、このパラメーターには放射線被照射との関係は認められなかった。¹³

多種多様の組織において、hexosamine を初めとするムコ多糖類の膠原質に対する比率はラット、モルモット、家兎および人間における加齢に伴う変化を示す現象であることが示されている。^{14,15} この比率は生化学的年齢を測る尺度として一般に認められている。^{12,14-19} 本研究では広島原爆被爆生存者における加齢促進の考察に、この年齢指数を用いる。

方法および材料

1962-64年の間に広島原爆傷害調査委員会 (ABCC) において剖検を行なった男子から得た皮膚および大動脈について化学的測定を行なった。

皮膚は前腹部から得た。肉眼的に正常な組織だけを標本とし、瘢痕組織部、炎症部等は避けた。大動脈は胸部から得た。さらに、均質の材料を入手しようと努めて、アテローム様部を避け、肉眼的に正常な部分から標本を得た。

検査例は次の通り群別した。すなわち、原爆時に爆心地から 900 - 1295m にいた14人から採取した組織を原爆時に市内にいなかった14人から採取した組織と対応させた。年齢は各組とも12か月の範囲内で対応させた。病歴または病理学的診断を伏せて組み合わせを行なった。

本調査対象者のうち原爆時に広島にいた者はその大部分、あるいは全部が生物学的に有意量の原爆放射線を吸収している。理論上、被爆者の吸収放射線量は rad 単位で算出することができる。しかし、各被爆距離における空中線量推定値および自然物ならびに人工物が与えた減弱度は明らかでない。²⁰ したがって、本報告書の検査例はもっぱら被爆距離によって分類した。

Analytic Method The subcutaneous fat was removed by dissection from previously shaved skin specimens. The adventitial tissue was removed from the aortas in a similar fashion. The tissues then were allowed to remain in acetone overnight at room temperature. After air drying for 15 minutes, 50 mg aliquots of defatted dried skin and aorta were placed in screw cap test tubes with 5.0 ml of 4N HCl and autoclaved at 15 pounds pressure (120°C) for 2½ hours. Following acid hydrolysis, the specimens were centrifuged, the sediment discarded and the supernatant stored at 20°C until needed.

The hexosamine content was determined by Blix's modification²¹ of the Elson and Morgan method²² following adsorption and elution from amberlite IRC-50 resin as suggested by Exley.²³ The hydroxyproline content was determined by the Neuman and Logan method²⁴ as modified by Martin and Axelrod.²⁵ The determinations were performed on each experimental pair at the same time and all tests were done in duplicate. The results were averaged and expressed as the amount of hexosamine or hydroxyproline per mg of defatted dry tissue. Calculation of collagen content was based upon the knowledge that this substance contains 13.2% hydroxyproline. The final results were expressed as the ratio of hexosamine to collagen.

RESULTS

The hexosamine:collagen ratios for skin and aorta in the 14 experimental pairs in this study are shown in Table 1; also included is the primary autopsy diagnosis, exposure data and each person's age at death. In 11 of the pairs, the hexosamine:collagen ratio of the skin was less in the exposed member than the nonexposed one; conversely, in the remaining 3 pairs the ratio of the nonexposed member was less. The probability that the 14 pairs are biochemically similar and that the described differences are attributable to sampling is small ($P < .05$). The results were similar with determinations performed on aorta; the same 11 pairs showed a lower ratio with aorta obtained from the exposed member.

The hexosamine:collagen ratio has been shown to decrease with advancing age.^{15,18} Although a suggestion of a similar correlation was evident in the present study, no exact relationship between this ratio and age was demonstrated. This is not surprising since, as shown in Table 1, the individuals included in this report died with a variety of diseases associated with varying degrees of chronicity and the hexosamine:collagen ratio apparently reflects general protein metabolism.²⁶ Previous studies of a similar type which showed this parameter to be an

解析方法 皮下脂肪はあらかじめ剃毛した皮膚標本から断断して採取した。血管外膜組織は同様にして大動脈から採った。次にこの組織を室温で1夜アセトン中に放置した。15分間空気乾燥したのちに、脱脂乾燥した皮膚および大動脈の部分標本50mgに4N塩酸5.0mlを加え、ねじ蓋付きの試験管に入れて15lbの加圧下(120°C)に2時間半滅菌した。酸の加水分解後に、標本を遠心分離機にかけ、沈渣を捨て、上澄液は必要があるまで20°Cで貯蔵した。

Hexosamine 含有量は Exley²³ が示唆した通り amberlite IRC-50 樹脂による吸着、溶出を行なったのち Elson - Morgan 法²² の Blix 変法²¹ によって測定した。また hydroxyproline 含有量は Neuman - Logan 法²⁴ の Martin - Axelrod 変法²⁵ によって測定した。これらの測定は各実験対応例について同時に行ない、検査はすべて二重に実施した。その検査成績を平均して、脱脂、乾燥した組織1mg当りの hexosamine 量または hydroxyproline 量を示した。膠原質含有量の算出はこの物質が13.2%の hydroxyproline を含んでいるとの知見に基づいて行なった。最終成績は hexosamine の膠原質に対する比率の形で示した。

成績

本研究における14の実験対応例の皮膚および大動脈における hexosamine 対膠原質比は表1に示した。なお、この表には主要剖検診断、被爆資料および死亡時年齢も示してある。これら対応例中11組においては、皮膚の hexosamine 対膠原質比は非被爆者よりも被爆者が小さかった。逆に、残りの3組では、この比は被爆者よりも非被爆者が小さかった。これら14組の対応例が生化学的に類似し、比率の差は標本抽出に起因するという確率は低い($P < .05$)。大動脈について行なった測定の結果も同様であった。前記11組の対応例において被爆者から得た大動脈の比の方が非被爆者よりも低かった。

Hexosamine 対膠原質比は加齢とともに減少することが認められている。^{15,18} 本研究においては、同様の相関を示唆するものが明らかに認められたが、この比と年齢との正確な関係は証明されなかった。表1に示す通り、本報告書で取り扱った例は慢性度の異なる各種疾患で死亡しており、hexosamine 対膠原質比は明らかに蛋白代謝状態を一般的に表わすものであるから、これは驚くべきことではない。²⁶ このパラメーターが年齢に伴う現象であることを示した以前のこの種の研究では、本質的に

TABLE 1 HEXOSAMINE:COLLAGEN RATIOS IN EXPOSED AND NONEXPOSED PERSONS PAIRED BY AGE AT DEATH

表1 死亡時年齢別に対応させた被爆者および非被爆者における hexosamine 対膠原質比

Experiment 実験番号	Autopsy Number 剖検番号	Age 年齢	Distance from Hypocenter(m) 爆心地からの距離	Primary Pathologic Diagnosis 主要病理学的診断	Hexosamine:Collagen Ratio Hexosamine 対膠原質比	
					Skin 皮膚	Aorta 大動脈
1		61	1100	Bronchogenic carcinoma 気管支癌	0.00064	0.00947
		61	Nonexposed 非被爆者	Pulmonary emphysema 肺気腫	0.00073	0.01098
2		62	1200	Carcinoma of stomach 胃癌	0.00153	0.00536
		62	Nonexposed 非被爆者	Suicide 自殺	0.00556	0.00711
3		65	1270	Cerebral hemorrhage 脳出血	0.00157	0.00352
		65	Nonexposed 非被爆者	Carcinoma of stomach 胃癌	0.00196	0.03146
4		72	1220	Generalized arteriosclerosis 全身性動脈硬化症	0.00287	0.00607
		72	Nonexposed 非被爆者	Carcinoma of bile duct 胆管癌	0.00373	0.00893
5		72	1250	Cerebral infarct 脳梗塞	0.00137	0.01039
		72	Nonexposed 非被爆者	Pulmonary tuberculosis 肺結核	0.00093	0.00325
6		73	900	Pulmonary emphysema 肺気腫	0.00056	0.00643
		73	Nonexposed 非被爆者	Pulmonary tuberculosis 肺結核	0.00221	0.01282
7		74	920	Carcinoma of stomach 胃癌	0.00080	0.00756
		74	Nonexposed 非被爆者	Rheumatic heart disease リウマチ性心臓疾患	0.00119	0.01474
8		76	1220	Generalized arteriosclerosis 全身性動脈硬化症	0.00087	0.00379
		76	Nonexposed 非被爆者	Generalized arteriosclerosis 全身性動脈硬化症	0.00219	0.00768
9		77	1260	Generalized arteriosclerosis 全身性動脈硬化症	0.00061	0.00307
		77	Nonexposed 非被爆者	Generalized arteriosclerosis 全身性動脈硬化症	0.00080	0.00575
10		80	1240	Carcinoma of stomach 胃癌	0.00259	0.00299
		80	Nonexposed 非被爆者	Carcinoma of stomach 胃癌	0.00132	0.00232
11		80	1240	Pulmonary emphysema 肺気腫	0.00104	0.00226
		80	Nonexposed 非被爆者	Hypertensive heart disease 高血圧性心臓疾患	0.00174	0.00380
12		81	1283	Lobar pneumonia 大葉性肺炎	0.00099	0.00697
		81	Nonexposed 非被爆者	Generalized arteriosclerosis, Cerebral infarcts 全身性動脈硬化症, 脳梗塞	0.00077	0.00370
13		83	1295	Cirrhosis 硬変症	0.00100	0.00532
		82	Nonexposed 非被爆者	Bronchial asthma 気管支喘息	0.00113	0.00650
14		90	1220	Bronchopneumonia 気管支肺炎	0.00130	0.00291
		90	Nonexposed 非被爆者	Arteriosclerotic heart disease 動脈硬化性心臓疾患	0.00151	0.00334

age-associated phenomenon employed skin biopsies from essentially healthy men¹⁵ or from persons who died from acute causes.¹⁸ Also many of the present experiments were performed individually often with freshly prepared standards and with no attempt to correct for experimental variations in hexosamine destruction by means of an internal control as suggested by Exley.²³ Therefore, the only valid comparisons in Table 1 are between the exposed and nonexposed components of an individual experiment.

The hexosamine: collagen ratios for skin, as shown in Table 1, were smaller than the comparable figures given by Sobel et al¹⁵ who used skin obtained from American men. These discrepancies are attributed to variations in methodology as well as the discrepancies in general health mentioned previously although racial differences may be of some importance.

As noted above, individual diseases apparently influence the hexosamine: collagen ratio in a nonspecific fashion probably in relation to protein metabolism. Therefore, it might be suspected that the present results reflect this relationship rather than previous exposure to ionizing radiation. However, the pairs were matched only according to age without any other knowledge of the cases. Also, the primary pathologic diagnoses, as shown in Table 1, appear to have fairly even distribution with respect to exposure status.

Finally, with the possible exception of leukemia, no known bias existed in autopsy procurement during the period encompassed by this study. Therefore, the relationship between the hexosamine: collagen ratio and exposure status shown in Table 1 is not felt to be artifactual but rather to be a reflection of a basic alteration in the general population exposed to a significant amount of radiation.

DISCUSSION

The present study demonstrates an alteration in the hexosamine: collagen ratio in a statistically significant proportion of a small group of individuals exposed to a significant amount of ionizing radiation. The hexosamine: collagen ratio is generally accepted as a biochemical parameter of aging, and if this concept is valid, it would seem to imply that ionizing radiation from the atomic bomb of 6 August 1945 produced accelerated aging in proximally located survivors. Although such a conclusion may be warranted from these data, additional factors merit consideration.

健康な男子¹⁵または急性疾患で死亡した者¹⁸から採取した皮膚組織標本を用いた。今回の実験の多くは個々について、しばしば新たに作った規準を用いて実施しており、Exley²³が示唆したように実験上生ずる hexosamine 破壊における差を内部的対照によって補正するという試みは行なわなかった。したがって、表1における唯一の確実な比較は個々の実験例の被爆者と非被爆者の間で行ないうるにとどまる。

表1に示す通り皮膚における hexosamine 対膠原質比は米国人男子の皮膚を用いた Sobel ら¹⁵によって与えられたこの種の数値よりも低かった。人種的差異も若干の重要性をもつであろうが、これらの相違は以前に述べた全般的健康上の相違によるはもちろん、方法上の差にも起因している。

前述の通り、個々の疾患は蛋白代謝との関係からと思われるが非特異性に hexosamine 対膠原質比に影響を及ぼしているように思われる。したがって、今回得た成績は電離放射線の照射より、むしろこの方との関係を表わすものではないかと思われる。しかし、対応例はその他の事情を一切伏せて、ただ年齢別に対応させただけのものである。なお、表1に示す通り主要病理学的診断にも被爆状況に関するかなり一様な分布が認められるように思われる。

最後に、白血病は別として、本研究を行なった期間の剖検資料の入手にはかたよりは存在しなかった。したがって、表1に示してある hexosamine 対膠原質比と被爆状況との関係は人工的産物ではなくて、むしろ有意な放射線照射を受けた集団における基本的変化を表わすものであるように思われる。

考 案

本研究は電離放射線の有意線量を受けた小群の統計的有意数において hexosamine 対膠原質比の変化を立証するものである。Hexosamine 対膠原質比は加齢の生化学的パラメーターとして一般に認められているので、この概念が妥当であれば、1945年8月6日の原爆から生じた電離放射線のために近距離被爆生存者の加齢が促進されていることになろう。このような結論はこれらの資料によって、裏付けられるであろうが、これ以外の要因も考慮する価値がある。

The late effects of ionizing radiation are complex and as yet poorly understood. However, it is certainly not inconceivable that the described changes in mucopolysaccharide and collagen could reflect an abnormality not related to spontaneous aging or that such changes might be the single common feature of otherwise diverse disease processes. One such denominator common to radiation injury and 'physiologic' aging is an increased proportion of interstitial fibrous tissue in a variety of organs. Indeed one current theory relates aging to intracellular starvation secondary to interstitial sclerosis.^{12, 14, 26}

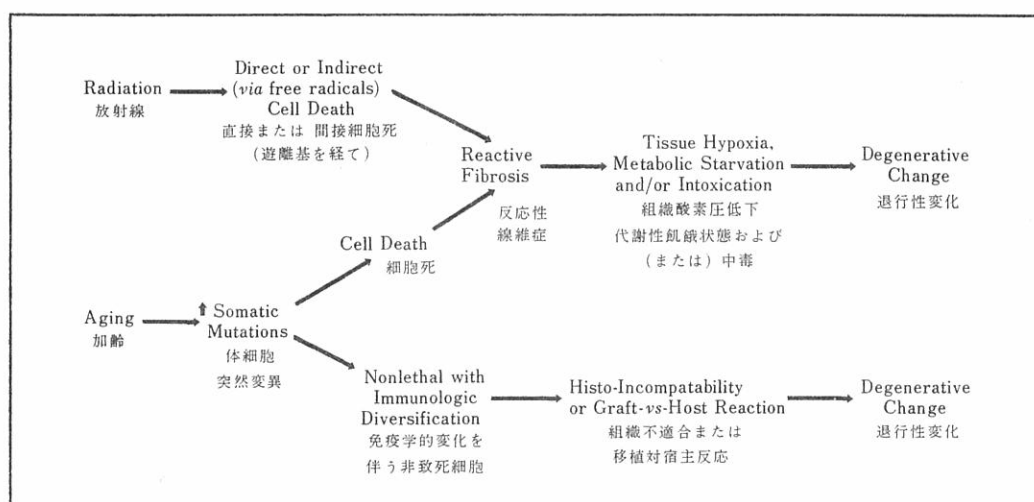
Figure 1 shows a possible relationship between radiation, aging and interstitial fibrosis that does not necessitate an implication of accelerated aging to explain the early mortality that follows whole body irradiation. Figure 1 represents an overly simplified amalgamation of other investigator's hypotheses,^{12, 27} but, even though alterations similar to those associated with spontaneous aging are apparently accelerated post irradiation this does not necessarily mean that irradiation causes an acceleration of true 'physiologic' aging. Part of the problem, therefore, relates to the specificity of hexosamine: collagen ratio as an index of aging. Unfortunately, the ratio reflects general protein metabolism, which has been shown experimentally to be influenced by steroid administration and starvation - two situations not generally associated *per se* with accelerated aging.^{26, 28}

電離放射線の後影響は複雑であるので、現在までのところじゅうぶんに理解されていない。しかし、前述のムコ多糖類および膠原質の変化は自然的加齢と関係のない異常も表わすであろうということ、またこのような変化はその他種々の疾病経過の中で唯一の共通の特徴をなすものかもしれないということは確かに考えられないことではない。放射線傷害および「生理的」加齢に共通の1つのこのような分母は、各種臓器における間質線維組織の割合の増加である。実際、現在行なわれている1つの学説は加齢現象と間質硬化症に続発する細胞内飢餓状態の間に関係があることを認めている。^{12, 14, 26}

図1は放射線、加齢および間質線維症の間にあると思われる関係を示すものであるが、この関係のもとでは全身照射後の早期死亡を説明する上に加齢促進を想定する必要はない。図1は他の研究者の仮説^{12, 27}を総合して、ごく単純化して示したものであるが、自然的加齢に伴う変化と同様の変化が放射線照射後に促進されるようにみえても、これは必ずしも放射線照射により真の「生理的」加齢が促進されることを意味するとはかぎらない。したがって、この問題の一部は加齢の指標としてのhexosamine対膠原質比の特異性と関連がある。この比は全般的蛋白代謝を反映するものであるが、あいにくsteroid投与と絶食の影響を受けることが実験的にも証明されていて、そしてこれら2つの条件はそれ自体としては一般に加齢促進と関係がない。^{26, 28}

FIGURE 1 PROPOSED RELATIONSHIP BETWEEN SPONTANEOUS AGING, RADIATION AND DECREASED LONGEVITY

図1 自然的加齢、放射線および寿命短縮の関係



If, as one currently popular theory hypothesizes, aging is merely the cumulative effect of a life-time of nonspecific insults,²⁹⁻³¹ then a possible denominator between radiation, starvation and steroid administration becomes obvious, and radiation would be expected to produce accelerated aging. However, the problem becomes much more complex if aging is considered as a specific disease entity whose protean manifestations merely reflect the fundamental nature of the metabolic abnormality or incompatibility,²⁷ then the relationship between radiation and accelerated aging, as reflected by the hexosamine: collagen ratio, becomes less clear. Recently it has been suggested that radiation produces decreased longevity by direct tissue damage and that this is not analogous to spontaneous aging.^{5,32} These fundamental questions concerning the etiology and pathogenesis of aging and the relationship between accelerated aging and radiation probably will not be resolved for some time and therefore final interpretation of the results of the present study must, of necessity, be postponed.

Unfortunately, because of the character of the ABCC autopsy population and problems in pairing, all of the cases included herein were over 60 years of age at the time of death. It may seem somewhat incongruous to discuss accelerated aging in what must be considered a senescent population. However, in this connection it is important to distinguish between longevity, aging and the pathologic processes often associated with aging. Aging, as the word is employed in this discussion, is considered to be the apparently irreversible, inevitable, temporally-related changes that result from the normal vital phenomena of an organism and is therefore not necessarily related to other disease entities such as atherosclerosis. If aging is considered in this strict sense, then a study of accelerated aging need not be limited by the chronologic age of the study population.

The foregoing discussion should not be construed as an attempt to minimize the results reported herein but only to indicate caution in the interpretation of the findings. This study demonstrated biochemical alterations in persons with no other presently known clinical, chemical or morphologic indication of previous exposure to significant amounts of ionizing radiation. On the basis of presently accepted concepts, these changes in collagen and/or ground substance strongly suggest that proximally exposed survivors undergo accelerated aging. However, in view of the present lack of knowledge concerning aging, this association should be considered tentative; new information concerning spontaneous and accelerated aging will require reinterpretation of the present results. In addition, as new parameters of aging become available, they should be applied to the present case material.

現在一般に行なわれている1つの学説が仮定している通り、もし加齢が一生を通じて累積した非特異性傷害²⁹⁻³¹の影響にすぎないならば、放射線、絶食およびsteroid投与の間の共通点と思われるものが明白になり、放射線が加齢促進の原因となるということも考えられよう。しかし、加齢を代謝異常または不適合²⁷の基本的性質を多面的に表わすにすぎない特異性疾病と考えるならば、この問題は遥かに複雑になり放射線と加齢促進(hexosamine 対 膠原質比によって表わされる)との関係は一層不明瞭になる。最近、放射線は直接に組織に損傷を与えて寿命を短縮すること、しかもこれは自然的加齢と異なることが示唆された。^{5,32} 加齢の原因ならびに加齢促進と放射線の関係に関するこれら基本的問題はまだしばらくは解決されないであろう。したがって、本研究の成績について最終的解釈を下すことは必然的に延期しなければならない。

あいにく ABCC の剖検対象群の性格と組み合わせ上の問題のため、本報告書に述べた検査例では、すべてその死亡時年齢が60歳を越えていた。老衰者とみなすべき群における加齢促進の問題を論ずることは、いささか不適当と思われるであろう。しかし、この点については、寿命、加齢およびしばしば加齢に伴って現われる病理的变化はそれぞれ区別して考えることが肝要である。本報告書にいう加齢とは、生物の正常な生命現象の結果として生ずる明らかに逆転不可能な、必然的、時間的变化であると考えられる。したがって、必ずしもアテローム性動脈硬化症のような他の疾病と関係があるとはかぎらない。この厳密な意味で加齢を考えるならば、加齢促進の研究を研究対象者の年齢によって制限する必要はない。

前述の考察は本書に報告した成績を最小限に評価する試みとみなすべきではなく、単に所見の解釈上必要な注意を指摘しようとしたにとどまると考えるべきである。本研究によって、以前有意量の電離放射線を受けたことを示す臨床的、化学的または形態的徴候の認められない者に、生化学的变化が証明された。現在認められている概念によれば、膠原質および基質にこのような変化のあることは近距離被爆生存者に加齢促進現象があることを強く示唆する。しかし、現在では加齢に関する知見が不足しているので、この関係付けは暫定的のものと考えるべきであるし、自然的加齢および加齢促進に関する新資料が得られたならば、現在の成績を解釈し直す必要がある。なお、加齢の新しいパラメーターが入手できるようになるに従って、これを今回の資料に適用すべきである。

SUMMARY

This report concerns the hexosamine : collagen ratio in skin and aorta obtained from men autopsied at ABCC Hiroshima during 1962-64. The study includes 14 proximally exposed individuals paired by age with an equal number of individuals who were not in Hiroshima at the time of the atomic explosion. In a statistically significant number of the pairs (11), tissue from the exposed member was found to have a smaller hexosamine : collagen ratio than the nonexposed member; this suggests the presence of accelerated aging among proximally exposed persons. However, other possible explanations for the experimental observations are offered; in view of these and until a broader knowledge of aging is available, the results of the present study should be interpreted with caution.

要 約

1962-64年に広島ABCCで行なった男子の剖検例より得た皮膚と大動脈に含まれるhexosamine 対膠原質比について報告するものである。研究対象として近距離被爆者14例と、これと年齢が一致する同数の原爆時に広島に在住していなかった者を用いた。統計学的に有意な数(11組)において被爆者のhexosamine 対膠原質比が非被爆者より低いことが判明した。この所見は近距離被爆者に加齢の促進現象が存在することを示唆する。しかし、この種の実験的観察に対して他にも妥当と思われる説明が言及された。この事情を考慮すれば、加齢現象についての幅広い知見が得られるまでは、本研究の結果は慎重に解釈さるべきである。

REFERENCES

参考文献

1. ALEXANDER P: Accelerated aging; a long term effect of exposure to ionizing radiations. *Gerontologia* 1:174-93, 1957
(加齢の促進 - 電離放射線被曝による長期の影響)
2. LAMSON BG, BILLINGS MS, et al: Late effects of total-body roentgen irradiation. 3. Early appearance of neoplasms and life-shortening in female Wistar rats surviving 1000 r hypoxic total-body irradiation. *Arch Path* 66:311-21, 1958
(レントゲンの全身照射に因る後影響 3. 酸素欠乏状態で1000 r の全身照射を受けた雌ウイスターラットにおける新生物の早期出現および寿命短縮)
3. UPTON AC: Ionizing radiation and the aging process: A review. *J Geront* 12:306-13, 1957
(電離放射線と加齢過程)
4. UPTON AC, FURTH J, CHRISTENBERRY KW: Late effects of thermal neutron irradiation in mice. *Cancer Res* 14:682-90, 1954
(マウスにおける熱中性子照射の後影響)
5. ALEXANDER P, CONNELL DI: Shortening of the life span of mice by irradiation with X-rays and treatment with radiomimetic chemicals. *Radiat Res* 12:38-48, 1960
(X線照射および放射線類似薬品による治療を行なったマウスの寿命の短縮)
6. WARREN S: Longevity and causes of death from irradiation in physicians. *JAMA* 162:464-8, 1956
(医師の寿命と放射線照射による死因)
7. SELTNER R, SARTWELL PE: Ionizing radiation and longevity of physicians. *JAMA* 166:585-7, 1958
(電離放射線と医師の寿命)
8. COURT-BROWN WM, DOLL R: Expectation of life and mortality from cancer among British radiologists. *Brit Med J* 2:181-7, 1958
(英国放射線医の寿命と癌による死亡率)
9. HOLLINGSWORTH JW, ISHII G, CONARD RA: Skin aging and hair greying in Hiroshima. *Geriatrics* 16:27-36, 1961
(広島調査対象者における皮膚老化と白髪の発生)
10. HOLLINGSWORTH JW, ISHII G: Audiometric changes with age in Hiroshima: A statistical study. ABCC TR 20-60
(広島でみられた年齢による聴力の変化 統計学的調査)
11. NISHIMURA, ET, MATSUOKA M, et al: Effect of age upon the extensibility of isolated aortic segments of the Japanese. ABCC TR 06-60 (In preparation)
(日本人の摘出大動脈管の弾性に対する年齢の影響)

12. SOBEL H, GABAY S, BONORRIS G: Studies on hexosamine and collagen in tissues of rats which survived X-irradiation. *J Geront* 15:253-7, 1960
(X線照射を受けて生き残ったラットの組織における hexosamine と膠原質に関する研究)
13. HOLLINGSWORTH JW, HAMILTON HB, ISHII G: Age related changes in erythrocyte A and B antigen strength. *ABCC TR* 06-61
(赤血球のAおよびBの抗原性の年齢変化)
14. SOBEL H, MARMORSTON J: The possible role of the gel-fiber ratio of connective tissue in the aging process. *J Geront* 11:2-7, 1956
(加齢過程における結合組織のゲル 線維比の役割)
15. SOBEL H, GABAY S, *et al*: The influence of age upon the hexosamine-collagen ratio of dermal biopsies from men. *J Geront* 13:128-31, 1958
(人間から採取した皮膚組織の hexosamine 対膠原質比に及ぼす年齢の影響)
16. SOBEL H, MARMORSTON J, MOORE F: Collagen and hexosamine content of femurs of rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 87:346-9, 1954
(ラットの大腿骨の膠原質および hexosamine 含有量)
17. SOBEL H, ZUTRAUEN HA, MARMORSTON J: The collagen and hexosamine content of the skin of normal and experimentally treated rats. *Arch Biochem* 46:221-31, 1953
(健康ラットおよび実験的に治療を行なったラットの皮膚の膠原質および hexosamine 含有量)
18. CLAUSEN B: Influence of age on connective tissue. Hexosamine and hydroxyproline in human aorta, myocardium and skin. *Lab Invest* 11:229-34, 1962
(結合組織に及ぼす年齢の影響. 人間の動脈, 心筋および皮膚における hexosamine および hydroxyproline)
19. KAO KT, HILKER DM, McGAVACK TH: Connective tissue 3. Collagen and hexosamine content of tissues of rats of different ages. *Proc Soc Exp Biol Med* 104:359-61, 1960
(結合組織 3. 年齢の異なるラットの組織の膠原質および hexosamine 含有量)
20. 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)
21. BLIX G: The determination of hexosamines according to Elson and Morgan. *Acta Chem Scand* 2:467-73, 1948
(Elson および Morgan 法による hexosamine 量の測定)
22. ELSON LA, MORGAN WTJ: A colorimetric method for determination of glucosamine and chondrosamine. *Biochem J* 27:1824, 1933
(Glucosamine および chondrosamine の比色定量法)
23. EXLEY D: The determination of 10-100 μ mg. quantities of hexosamine. *Biochem J* 67:52-60, 1957
(Hexosamine 10 - 100 μ mg 量の測定)
24. NEUMAN RE, LOGAN MA: Determination of hydroxyproline. *J Biol Chem* 184:299, 1950
(Hydroxyproline 量の測定)
25. MARTIN CJ, AXELROD AE: Modified method for determination of hydroxyproline. *Proc Soc Exp Biol Med* 83:461-2, 1953
(Hydroxyproline 量の測定に関する変法)
26. SOBEL H, MARMORSTON J: The effect of cortisone on the collagen and hexosamine content of the skin and femurs of one year old rats. *Endocrinology* 55:21-7, 1954
(1歳のラットの皮膚および大腿骨の膠原質および hexosamine 含有量に及ぼす cortisone の影響)
27. WALFORD RL: Auto-immunity and aging. *J Geront* 17:281-5, 1962
(自家免疫と加齢現象)
28. WRIGHT ET, SOBEL H, NELSON NH: Hexosamine-collagen ratio of skin biopsies in patients receiving systemic corticosteroids. *Proc Soc Exp Biol Med* 103:117-8, 1960
(Corticosteroid 療法を受けている患者の皮膚組織片の hexosamine 対膠原質比)
29. SACHER GA: A comparative analysis of radiation lethality in mammals exposed at constant average intensity for the duration of life. *J Nat Cancer Inst* 15:1125-44, 1955
(存命中に一定の平均強度の放射線を受けた哺乳動物における放射線致死率の比較解析)
30. COMFORT A: *The Biology of Senescence*. New York, Rinehart, 1956
(老衰の生物学)
31. JONES HB: A special consideration of the aging process, disease, and life expectancy. *USAEC UCRL-3105*, 1955. Cited by UPTON AC³
(加齢過程, 疾病および余命に関する特別考察)
32. COLE LJ, NOWELL PC, ARNOLD JS: Late effects of X-radiation. The influence of dose fractionation on life span, leukemia, and nephrosclerosis incidence in mice. *Radiat Res* 12:173-85, 1960
(X線照射の後影響. ハツカネズミの寿命, 白血病および腎臓硬化症の発生率に対する放射線分割照射の影響)