

CYTOGENETICS SYMPOSIUM AT ABCC

ABCC の細胞遺伝学的研究に関するシンポジウム

19-20 June 1967

1967年 6 月19-20日

AKIO A. AWA, D. Sc. 阿波 章夫

ARTHUR D. BLOOM, M.D.



CYTOGENETICS SYMPOSIUM AT ABCC

ABCC の細胞遺伝学的研究に関するシンポジウム

19-20 June 1967

1967年6月19-20日

AKIO A. AWA, D. Sc. 阿波 章夫

ARTHUR D. BLOOM, M.D.†

Department of Clinical Laboratories

臨床検査部

Approved 承認 10 July 1967



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

(米原子力委員会, 厚生省国立予防衛生研究所および米公衆衛生局の研究費による)

† Surgeon, US Public Health Service, The National Center for Radiological Health,
Population Studies Program, assigned to ABCC

米 国 公 衆 衛 生 局 放 射 線 保 健 セ ン タ ー 人 口 調 査 計 画 部 門 所 属 医 師 で ABCC へ 派 遣

A paper based on this report was accepted for publication by the following journal
本報告に基づく論文は下記の雑誌に受理された

Jinrui Idengaku Zasshi—Japanese Journal of Human Genetics

CYTOGENETICS SYMPOSIUM AT ABCC, 19-20 June 1967

ABCC の細胞遺伝学的研究に関するシンポジウム, 1967年 6 月19-20日

INTRODUCTION

A Cytogenetics Symposium was held at ABCC in Hiroshima on 19-20 June 1967 to review past and present studies related to the cytogenetics of atomic bomb survivors. A group of human geneticists from within Japan were invited to participate in the Symposium, and an attempt was made to elicit the opinions of those participating as to the most important future cytogenetic studies at ABCC.

Among the participating guests were (in alphabetical order): Dr. Takaaki Ishihara, National Institute of Radiological Sciences; Dr. Sajiro Makino, Hokkaido University; Dr. Ei Matsunaga, National Genetics Institute; Dr. Noboru Ozono, Hiroshima University; Dr. Masao S. Sasaki, Tokyo Medical and Dental University; Dr. Motomichi Sasaki, Hokkaido University. Invited observers were: Dr. Noriaki Ida, Toyo Kogyo Hospital; Dr. Tetsuji Kadotani, Hiroshima University; Dr. Toshihiro Kawamura, Hiroshima University (President); Dr. Tetsu Sakamura, Hokkaido University (Professor Emeritus); Dr. Masanobu Tomonaga, Nagasaki University; Dr. Takeshi Wajima, Yamaguchi University; Dr. Kenjiro Yokoro, Hiroshima University. From ABCC, Dr. Howard B. Hamilton, Chief of Clinical Laboratories, and Dr. Hiroshi Maki, Associate Director, as well as the Cytogenetics Laboratory staff, participated.

The Symposium was divided into three main parts: 1) Presentations of data and methodology from ABCC; 2) Presentations of material from other studies related to the work of ABCC; and 3) Formulation of recommendations for future research.

SYMPOSIUM

1. Data and Methodology from ABCC

The three main populations explored thus far cytogenetically were outlined by Dr. Shotaro Neriishi. These, include the ABCC-JNIH Adult Health Study sample, which is composed of approximately 20,000 persons, who are seen biennially in the ABCC clinics;

緒 言

原爆被爆者に関する現在までの細胞遺伝学的調査について検討を行なうため, 1967年 6 月19日および20日の両日, 広島 ABCC において細胞遺伝学に関するシンポジウムが開かれた。このシンポジウムには日本の人類遺伝学者が招待され, ABCCにおける今後の細胞遺伝学的調査の中で最も重要な研究について意見が求められた。

招待された発言者は次のとおりであった(アルファベット順): 国立放射線医学総合研究所石原隆昭博士; 北海道大学牧野佐二郎博士; 国立遺伝学研究所松永英博士; 広島大学小園昇博士; 東京医科歯科大学佐々木正夫博士; 北海道大学佐佐木道博士。オブザーバーは次のとおり: 東洋工業病院井田憲明博士; 広島大学角谷哲司博士; 広島大学学長川村智治郎博士; 北海道大学名誉教授坂村徹博士; 長崎大学朝永正允博士; 山口大学和嶋毅博士; 広島大学横路謙次郎博士。ABCCからは, 臨床検査部長 Howard B. Hamilton およびアシエント・ディレクター横弘ならびに細胞遺伝学研究室の全員が参加した。

このシンポジウムは次の3つの主要部分に分けて行なわれた: 1) ABCCにおける資料と研究方法の報告。2) ABCCの研究と関連した他の研究から得た資料の報告。3) 将来の研究に関する勧告。

シンポジウム

1. ABCC における資料と研究方法

これまで細胞遺伝学的調査を行なってきた3つの主要な集団について, 鎌石昇太郎博士から大要が述べられた。すなわち, ABCCで2年ごとに検査を受けている約2万人の成人健康調査標本, 胎内被爆者, および被爆者の第1世代調査標本

the in utero exposed; and the F1 sample. The survivors in the Adult Health Study have detailed clinical records on file at ABCC, and offer the advantage of long-term clinical follow-up. The first two major cytogenetic studies completed at ABCC to date^{1,2} have involved this sample which consists of proximally exposed persons, distally exposed persons, as well as a not-in-city group. Those who were in utero at the time of the bombs (ATB) are similarly made up of individuals whose mothers were proximally, distally, or nonexposed, and extensive clinical data is also available on this population. F1 generation subjects are available from a variety of sources, including the Child Health Survey.³

In initiation of the cytogenetic studies, the Department of Statistics first selects groups of survivors on the basis of the desired exposure dose categories, and nonexposed comparison subjects (controls) are also selected, matched for age and sex with exposed. The Department of Medical Sociology solicits the cooperation of those individuals who have been selected for cytogenetic study. Normally, each person is requested to visit ABCC for a medical history and physical examination. At that time, a blood sample is drawn for multiple laboratory studies, among which is the chromosome study. Occasionally, blood may be obtained on a home visit, if the subject is not regularly scheduled for a complete examination at ABCC, though he can obtain this examination at any time he desires.

The problems in contacting were outlined by Mrs. Chie Yanagawa, a Public Health Nurse of the Department of Medical Sociology. In general, good cooperation with the citizens of Hiroshima and Nagasaki has been maintained in the contacting for cytogenetic studies. A small proportion of refusals is felt to be unavoidable. In addition, movement of subjects out of the two cities, together with death and illness within the samples tend to diminish the number of available persons. Perhaps the most often encountered problem from the contacting point of view is that of the lack of understanding of subjects as to the need for repeated clinical and laboratory examinations so long after the bombs. It was felt that in the future more time might be spent informing the subjects of the reasons for follow-up examinations.

などである。成人健康調査群中の被爆者については、詳細な臨床記録がABCCに保管されており、長期的な臨床経過観察が行なわれている。今日までにABCCで完了した最初の2つの主要な細胞遺伝学的調査^{1,2}は、近距離被爆者、遠距離被爆者ならびに原爆時に市内にいなかった群から成るこの成人健康調査群を対象としたものである。胎内被爆者調査群も、母親が近距離被爆、遠距離被爆および非被爆の者から成っており、この集団について広範な臨床資料が得られている。第1世代については児童健康調査³などから対象者を選定している。

細胞遺伝学的調査の開始にあたっては、統計部で、まず必要とする被曝線量区別に被爆者の標本抽出を行ない、次いで被爆者群と年齢・性別構成が一致するように非被爆者の比較群(対照群)を選ぶ。医科社会学部は、細胞遺伝学的調査対象として選定された人々の協力を求める。通常、各対象者には、ABCCに来所を依頼し、病歴聴取と診察を行なう。受診時には染色体検査などの各種臨床検査のために採血を行なう。対象者がABCCで定期診察を受けられない場合は、時々家庭訪問を行なって採血することがある。対象者から要請があればいつでも受診できるようになっている。

対象者との連絡業務における諸問題については、医科社会学部保健婦柳川千恵氏から大要が述べられた。概して、細胞遺伝学的調査の連絡業務では、広島および長崎の市民との協力はうまく保たれているが、ある程度の受診拒否は避けられないように思われる。その上、広島・長崎両市からの対象者の転出ならびに死亡や疾病によって、受診可能な例数が減少する傾向がある。連絡業務の面でしばしば遭遇する問題は、原爆後長期間を経た今日、診察および臨床検査をくり返し行なう必要性に対する対象者の不審の念であろう。将来はもっと多くの時間を費して、対象者に経過観察を行なう理由を説明する必要があると考えられた。

Techniques of cell culture and chromosome analysis differ from laboratory to laboratory, and for this reason, the methods currently in use at ABCC were described in detail by Dr. Takeo Honda. Both the Hiroshima and Nagasaki laboratories use the same method of culture and of scoring so that the results may be easily compared. This is felt to be especially important since the proportion of gamma radiation to which the Nagasaki survivors were exposed is considerably higher than the gamma doses to which the Hiroshima survivors were exposed. In Hiroshima, the radiation exposure was more nearly an equal mixture of gamma and neutron radiations.

Dr. Honda indicated that while the recent studies at ABCC have utilized a 3-day culture time, the laboratories have now changed to a 2-day method, using Burroughs Wellcome phytohemagglutinin.⁴ It was suggested that, theoretically at least, the frequency of the more unstable aberrations, such as dicentrics, rings, and fragments, would be more representative of the in vivo situation if only first division products were analyzed. This is essentially the case in the 2-day culture.

It was, further, emphasized that culturing and microscopy are done without knowledge of the exposure status of the examinees.

Dr. Akio A. Awa outlined the approach being used in the recently begun chromosome survey of the offspring of heavily irradiated survivors. He indicated that the microscopy and analysis of cells in this F₁ study would be different from that used in the studies of the survivors themselves, because chromosome aberrations, if present, would reflect parental germ cell damage and as such should be seen in all cells of the affected offspring. This study is seen as an important new approach in the ABCC effort to detect genetic effects.

Several points were raised in discussing this new work:

- 1) The changes which might be found in the genetic make-up of the somatic cells of individuals in a subsequent generation could reasonably be assumed to be the results of subtle but definite chromosomal rearrangements in the meiotic chromosomes of an

白血球の培養法および染色体分析の技術は、研究室によって異なるので、ABCCで現在使用中の方法について、本田武郎博士が細部にわたって説明した。広島・長崎両市の研究室では、結果の比較が容易にできるように、同じ方法によって培養ならびに結果の分類を行なっている。長崎の被爆者が受けたガンマ線の割合は、広島の被爆者が受けたガンマ線量よりも相当高いので、このことは特に重要であるように思われる。広島での放射線被曝は、ガンマ線と中性子線がそれぞれほとんど等量ずつ混合していた。

本田博士は、ABCCにおける最近までの研究では3日間培養法を用いていたが、現在はBurroughs Wellcome製PHAを用いる2日間培養法に変更していることを指摘した。⁴ 少なくとも理論的には、二動原体染色体、環状染色体および染色体切断などの不安定な異常の出現頻度は、培養後最初の分裂時にある細胞を観察することによって、生体内の状態をよりよく反映する結果が得られるものと思われる。これが2日間培養の目的である。

なお、培養と顕微鏡検査は、被検者の被爆状態に関する知識なしに行なわれていることが強調された。

阿波章夫博士は、最近始まった強度被爆者の子供の染色体調査についての概要を述べた。かれは、この群にもし染色体異常があれば、それは親の生殖細胞に対する障害を反映するもので、影響を受けた子供のすべての細胞に認められるはずであるから、子供の調査における細胞の顕微鏡検査および分析は、被爆者自身の調査に用いられたものと異なることを指摘した。この研究は、遺伝的影響を探知しようとしているABCC調査の重要な新しい手がかりと考えられている。

この新しい研究に関する討議の際に次のようないくつかの点があげられた。

- 1) 被爆者の子孫に体細胞の染色体構造に変化が認められるならば、それは被爆した親の生殖細胞の染色体に、わずかなではあるが明確な染色体再配列の結果生ずるものであると仮定する。もし、これが確証されると、配偶子形成におけるヒ

exposed parent. As such they would provide useful information about the radiation sensitivity of human cells in gametogenesis;

2) The chromosomal alterations would have to be genetically stable, without significant loss of chromosomal material, and might include primarily balanced translocations of a reciprocal type, as well as pericentric inversions. The possibility of mosaicism occurring is certainly present, but seems somewhat remote;

3) The study will include children born subsequent to maternal and/or paternal exposure. It will also include children born prior to parental exposure, in an effort to determine the rate at which individuals with these abnormalities naturally occur in a non-exposed human population.

Dr. Shotaro Neriishi presented the results of leukocyte chromosome studies on 68 individuals who were in the first trimester in utero ATB. Twenty of these individuals were born to mothers who were within 1400 m of the hypocenters. No increase in the two-hit type of chromosome aberrations was detected in this group, when compared to the 48 individuals whose mothers were distally exposed and had less than a 1 rad exposure. It was pointed out, however, that differentiation of lymphoid cells in human embryos is not extensive until perhaps the second trimester of gestation, so that individuals who were in the second (or third) trimester in utero need to be studied before a definitive statement can be made about the sensitivity of differentiating lymphocytes to ionizing radiation. Further, while the estimated maternal doses may have been sizeable, it is unclear what the fetal exposure doses were, since shielding of the fetus by maternal tissues undoubtedly played an important role in dose attenuation.

Drs. Nanao Kamada and Arthur D. Bloom reviewed the cytogenetic findings in the Adult Health Study dividing those studied into the younger exposed (<30 years ATB) and older exposed (≥ 30 years ATB). For these initial studies, patients with a history of malignant disease, radiation therapy, radioisotope study, or of diagnostic X-irradiation within the preceding 12 months were not included. Evidence of a

ト細胞の放射線感受性に関する有用な資料が得られることになる。

2) この種の染色体異常は遺伝的に安定しており、染色体物質の有意な損失のないものでなければならず、染色体逆位 (Pericentric inversion) あるいは平衡状態にある交換型転座が考えられる。組織モザイクが生ずる可能性は確かにあるが、その可能性はあまり強くないように思われる。

3) この調査では、母親、または父親の被爆後に生まれた子供を対象とし、また、非被爆者人口におけるこれらの異常の自然発生頻度を判定するため、親の被爆以前に生まれた者をも含める。

鎌石昇太郎博士は、原爆時に妊娠3か月以内であった者68人について白血球染色体の調査を行なった結果を報告した。これらのうち、20例は爆心地から1400m未満にいた母親から生まれていた。この群には、母親が遠距離で被爆して1 rad以下の線量を受けている48例の子供と比較した場合、two-hit typeの染色体異常の増加は発見されなかった。しかし、人間の胎児におけるリンパ系細胞は、おそらく妊娠中期までは分化の度合いが低いと考えられるので、電離放射線に対する分化中のリンパ球の感受性について結論を下す前に、妊娠中期あるいは後期にあった者についてさらに調査する必要がある。その上、母親の推定被曝線量が相当多量であった場合でも、母体の組織による胎児の遮蔽は線量減弱に重大な役割を果たしていることは明らかであるので、胎児の被曝線量がいくらであったかは明白でない。

鎌田七男博士および Dr. Arthur D. Bloom は成人健康調査における細胞遺伝学的所見について、調査対象者を若年被爆群 (被爆時30歳未満) と高齢被爆群 (被爆時30歳以上) とに分けて発表した。この最初の調査では悪性腫瘍の病歴、放射線治療、ラジオアイソトープ検査、または過去1年間に診断用X線照射を受けた病歴のある例は除外した。診察でビ

viral exanthem on physical examination was also grounds for exclusion.

Among the 94 survivors who were less than 30 years of age ATB, and who had estimated exposure doses of 200 rad or more, 34% had exchange-type aberrations in 1%-4% of their cultured leukocyte metaphases. In contrast, one of the 94 matched controls had a single minute fragment, and no other structural aberrations such as rings, dicentrics, or translocations were seen in the cells of the controls. There was no significant difference in the frequencies of either single or isochromatid gaps or breaks between the exposed and controls. No direct relationship to dose or clinical symptoms of radiation sickness at the time of exposure was detected.

Among the 73 older persons who were exposed to more than 200 rad, the frequency of cells with so-called unstable aberrations (Cu cells*) was about the same as in the younger group (0.7%), but there was a marked increase in the proportion of Cs cells, reflected primarily in translocations. Thus, the combined frequency of Cu + Cs cells in the older survivors was 1.5%. The 68 older controls also showed an increased spontaneous aberration rate with Cu and Cs cells occurring in 0.06% of their examined cells. This is in contrast to the 0.01% in the younger controls. Of the older exposed individuals 59% had these rearrangements while 10% of the controls were affected.

The presence of what appeared to be clones of aberrations in four heavily exposed older survivors suggests that at least some lymphocytes from the pool of immunologically competent lymphocytes are capable of cell division in vivo. Furthermore, the high proportion of irradiated persons with multiple aberrations raises the possibility of future assessment of the risks of somatic cell disease in subjects who harbor such abnormalities.

ウイルス性疾患が認められた例も除外した。

被爆時30歳未満で、推定被曝線量が200 rad以上である者94例のうち、34%は分裂中期白血球の1%~4%に交換型の異常が認められた。これに対して94例の対照者の1例に染色体小断片が1個あった。対照群の細胞には環状染色体、二動原体染色体または転座などの構造異常は認められなかった。被爆者と対照者とは、単一または同位染色体のgapまたは切断の頻度に有意な差はなかった。被爆時の線量または放射線疾患の臨床的症状との直接的な関係は認められなかった。

被曝線量200 rad以上の高齢者73例では、いわゆる不安定型の異常を有する細胞(Cu細胞*)の頻度は若年齢群とほぼ同じ(0.7%)であったが、転座を主とするCs細胞の割合が著しく増加していた。高齢者におけるCuとCs細胞の合計頻度は1.5%であった。また、高齢対照群68例においても、検査した細胞の0.06%にCuとCs細胞が認められ、異常の自然発生率の増加がみられた。これは若年齢対照群の0.01%と比べて対照的である。高齢被爆者の59%にこれらの再配列が認められたが、対照群では10%であった。

高齢の強度被爆者4例に異常細胞群、すなわち、cloneと思われるものが認められたことは、免疫能を有するリンパ球プール中の若干のリンパ球が、生体内で細胞分裂を起こしうることを示唆している。さらに、各種の異常をもつ被爆者の割合が高いことは、このような異常を有する対象者における体細胞疾患の発生の危険性について予見しうる可能性を示すものと考えられる。

*Cu cells include cells with dicentrics, rings, or fragments; Cs cells include those with the more stable translocations and inversions.⁵

Cu細胞は、不安定な異常つまり二動原体染色体、環状染色体、または断片を有する細胞である。Cs細胞は、安定な異常すなわち転座および逆位を有するものをいう。⁵

Dr. Philip G. Archer reviewed some of the statistical problems relative to large scale chromosome studies in which the expected proportions of abnormalities are relatively low. He felt that a mixed binomial model best explained the finding that the heavily exposed group consists of: a) those with a small, probably constant fraction of cells with chromosomal abnormalities, and of b) those without such detectable aberrations. With this model, there is good correlation between the expected and observed proportions of aberrant cells. The very real question of how many cells should be examined per subject, since our capacity is limited, was raised. It was Dr. Archer's view that if we simply wish to identify individuals with aberrations, we ought to stop microscopy on each subject's slides when either the first aberration is detected or when some maximum number of cells is screened. This would reduce the amount of information obtained from the cells of any one subject, but would increase our ability to detect cytogenetically abnormal persons.

Dr. Archer also raised for consideration the problem of the controls, asking whether there need be a control for each index person studied. The desirability of minimizing the number of control persons studied seems counterbalanced by the obvious necessity of establishing "normal" frequencies in these populations.

2. Related Studies

The cytogenetic findings in the 22 Bikini fishermen⁶ were reviewed by Dr. Takaaki Ishihara. Data from three annual examinations (1964-66) have showed: a) no increase in aneuploidy; b) a predominance, as in the older Adult Health Study subjects at ABCC, of cells with stable-type chromosome aberrations; and c) a relative constancy from year to year in the proportion of abnormal cells in any given exposed fisherman. In addition, Dr. Ishihara called attention to the presence of these same types of complex aberrations in bone marrow cells of his patients. In contrast, Dr. Ozono's cytogenetic study of bone marrow cells of atomic bomb survivors⁷ showed no such abnormalities. The implications of Dr. Ishihara's findings are considerable, in that bone marrow preparations may involve cells of the erythrocytic, megakaryocytic, or granulocytic series.

Dr. Philip G. Archer は、発見を予想される異常の割合が比較的低いと考えられるこの大規模な染色体調査における若干の統計学的問題について検討を行なった。かれは強度被爆群が、a) 小数ながら染色体異常のある細胞をおそらく一定の割合で持っている者、および、b) このような異常の認められない者の2群から成るという混合二項モデルによって結果が最もよく説明できると述べた。このモデルによれば、異常細胞の占める割合の期待値と観察値との間にはじゅうぶんな相関がある。染色体調査能力には限度があるので、対象者1人につき何個の細胞を検査するかという非常に現実的な問題が取り上げられた。単に異常のある対象者を確認するだけなら、最初の異常を発見した時か、ある最大数の細胞の検査を完了した時に、各対象者の標本の顕微鏡検査を中止すればよいというのが Dr. Archer の意見であった。この方法によると、対象者1人から得られる資料の量は減少するが、細胞遺伝学的な異常例を探知する能力は増大するであろう。

Dr. Archer は、対照群の問題も取り上げて考察し、検査を受けた各指標例に対して対照が必要であるかどうかの問題を提起した。検査を行なう対照例数を最小限にすることは望ましいが、一方においては、これら対照集団における“正常”頻度を決定することの必要性は明らかである。

2. 関連研究

石原隆昭博士は、ビキニ被爆漁夫22人における細胞遺伝学的所見⁶の検討を行なった。3回にわたる年次検査(1964~66年)による資料では、a) 異数性細胞の増加がない、b) ABCC成人健康調査対象者の高齢層の場合と同様に染色体異常は主として安定型のものである、c) ある特定の被爆漁夫における異常細胞の割合は毎年比較的一定している。さらに石原博士は、培養白血球にみられるような同様の複雑な染色体異常が対象者の骨髓細胞にも認められることを指摘した。それに対して、小園博士による原爆被爆者の骨髓細胞の細胞遺伝学的調査⁷では、この種の異常は認められていない。骨髓標本には赤血球系、巨核球系、または顆粒球系の細胞が含まれているかもしれないという点で、石原博士の所見は注目すべき意義を持つものである。

The occasional finding, in lymphocytes of the Bikini survivors, of long arm deletions of one of the G group chromosomes was difficult to explain. But these have also been noted in a few cells from three Adult Health Study subjects at ABCC, two of whom were controls. The biological significance of these Ph¹-like chromosomes is unclear, especially in hematologically normal individuals.

Dr. Masao S. Sasaki utilized the disappearance rate of cells with so-called stable and unstable aberrations to present estimates of the life span of human lymphocytes. He arrived at the conclusion that lymphocytes are heterogeneous in terms of survival, with one long-lived population surviving for about 540 days. As determined by the estimated survival time of Cs aberrations, the average survival time of cells with these abnormalities is 5550 days. These results are derived from survival curves obtained from leukocytes of patients with cervical cancer receiving X-ray therapy.

In vitro, the average surviving efficiencies of Cu cells in each mitosis was 0.26; of Cs cells, 0.68. Further cytogenetic observations of lymphocytes irradiated in the extra-corporeal system indicated that circulation of these cells was intermittent, with most of their life span being spent in the lymphocyte pool.

The study of induced abortuses was felt to be pertinent to the ABCC population studies, in that the chromosomal findings in induced abortuses would essentially represent those of a normal population. Dr. Motomichi Sasaki presented the data which he and Dr. Makino had collected in their cytogenetic survey of 468 induced abortuses and from 37 cases of spontaneous abortuses. Among the 468 induced abortuses studied, seven or 1.5%, were found to have either abnormalities of structure or number: there were three mosaics (XO/XX, XO/XY, XY/XXY), two monosomics (XO), one trisomic (XXX), and one D/D translocation carrier. Nine karyotypically normal cases showed 10%-36% of their cells with chromosome breakage.

ビキニ被曝者のリンパ球において、時にG群染色体の1つに長腕欠失が認められることが報告されたが、この現象に対する解釈は困難である。しかし、この所見はABCCの成人健康調査対象者3人（うち2人は対照例）の細胞数個にも認められている。これらのPh¹様染色体の生物学的意義は明らかでなく、特に血液学的に正常な者においてはなおさらである。

佐々木正夫博士は、いわゆる安定型および不安定型の異常の消失率を利用して、ヒトにおけるリンパ球の寿命の推定について報告した。ある寿命の長い細胞集団は、約540日生存していたと認められ、かれは、リンパ球は生存期間がそれぞれ異なっているという結論に達した。Cs異常の存続期間の推定の結果、これらの異常のある細胞の平均生存期間は5550日である。これらの結果は、X線治療を受けた子宮癌患者の白血球によって得られた生存曲線に基づくものである。

試験管内では各分裂におけるCu細胞の平均生存率は0.26であり、Cs細胞の場合は0.68であった。体外（照射）リンパ球についてさらに細胞遺伝学的観察を行なったところでは、これらの細胞の循環は間欠性であり、その寿命のほとんどはリンパ球プール内で費やされることが認められた。

人工流産胎児における染色体の所見は正常な人口集団を代表すると考えられるので、人口流産胎児の調査はABCC集団の調査に関係があるように思われた。佐々木本道博士は、牧野教授と共同で実施した人口流産胎児468例と自然流産胎児37例の細胞遺伝学的調査から得た資料について発表した。検査を行なった468例の人工流産胎児のうち、7例すなわち、1.5%は染色体の構造または数に異常があることが認められた。すなわち、3例はモザイク(XO/XX, XO/XY, XY/XY), 2例はモノソミー(XO), 1例はトリソミー(XXX), および1例はD/D転座保有者であった。核型分析では正常な9例の細胞に10%-36%の染色体切断が認められた。

Three of the 37 spontaneous abortuses were cytogenetically abnormal: one was a triploid organism with a 69-XXY karyotype; one was a D-trisomy; and one had a partial deletion of a number 17 chromosome. An additional case showed a 22% frequency of cells with chromosome breakage.

The low frequency of karyotypically abnormal organisms found by Drs. Sasaki and Makino among the induced abortuses, closely parallels the Adult Health Study results, in which less than 1% of persons were found to be karyotypically abnormal.

3. Recommendations

Dr. Ei Matsunaga began the discussion of which groups of subjects should be emphasized in future ABCC studies. His feeling was, and it was generally shared, that the F₁ study may well require several thousand individuals before a definitive statement can be made as to the presence or absence of meiotic chromosome effects in heavily irradiated parents. He suggested that this project may take many years, but that it was clearly a necessary piece of work. It was also suggested that cytogenetic studies of the F₂ generation are desirable, and that the ABCC group should begin to plan such study. The conclusion was, therefore, reached that the F₁ (and F₂) study should be a long-term continuing cytogenetic project at ABCC, in both the Hiroshima and Nagasaki laboratories.

In considering the Adult Health Study work, attention was drawn by Dr. Ishihara to the fact that not all cells examined are karyotyped using photomicrographs. Only cells with suspected aberrations are so examined, the remainder being karyotyped directly under the microscope. While it was acknowledged that the detection of, for example, deletions would be enhanced with increased reliance on photomicrographs, most major abnormalities are detectable directly. Furthermore, given the large number of subjects to be seen at ABCC, there is a need to utilize the available microscope time as efficiently as possible. Increased use of photographs would considerably slow the progress of the work, reducing substantially the numbers studied.

自然流産胎児37例中3例は細胞遺伝学的に異常であった。

すなわち、1例は69-XXYの核型を有する3倍体、1例はD-トリソミーであり、1例は17番目の染色体に部分的欠失があった。他の1例では、染色体切断を有する細胞の頻度が22%であった。

佐々木博士および牧野教授が人口流産例中に核型異常を認めた頻度は低い、これは成人健康調査で対象者の1%以下に核型異常が認められた結果と非常に類似している。

3. 勧告

今後のABCC調査でいずれの対象群に重点を置くべきかについてまず松永英博士の意見が求められた。博士の考えでは第1世代調査では、強度に被曝した両親における生殖細胞染色体の影響の有無について明確に決定するためには、数千人の対象者が必要かもしれないということであり、賛成意見が多かった。この研究課題は長年を要するかもしれないが、明らかに必要な調査の1つであることを示唆した。また、第2世代の細胞遺伝学的調査も望ましく、ABCCはその研究の計画にとりかかる必要があるとの示唆もあった。したがって、広島・長崎両市のABCCで行なう第1および第2世代調査は長期継続の細胞遺伝学的研究課題でなければならないという結論に達した。

石原博士は、成人健康調査における作業を考慮するとき、検査される細胞のすべてを顕微鏡写真によって核型分析を行なうことは不可能ではあるが、異常の疑いがある細胞について写真による分析を平行して行なう必要性を指摘した。顕微鏡下で直接核型分析を遂行することは可能であるが、顕微鏡写真を多く使用すれば、たとえば欠失などのような異常の発見もふえるが、しかしABCCにおける調査の実態を考慮するとき、多数の患者について検査を行なう必要があるため、顕微鏡検査をできるだけ有効に実施するとともに、写真を多く使用することに伴う作業の遅延、さらには検査対象者数の減少を防ぐことが必要である点に意見の一致をみた。

The possible relationship of the frequency of aberrations to the estimated exposure dose was raised by Dr. Gilbert W. Beebe. It was the general feeling that while there is increasing evidence of the usefulness of chromosome aberrations as a biological dosimeter soon after an acute exposure,⁸ 20 years is probably too long an interval after the exposure to find such an association. However, the findings in the Adult Health Study group are now being examined closely for the possible presence of a dose-effect relationship.

In this regard, cultures of other tissues beside blood cells may be useful. It was recommended that selected tissues obtained soon after death could be frozen, and subsequently thawed and cultured for chromosome analysis. Little data is as yet available on the residual cytogenetic effects of ionizing radiation in non-hematopoietic tissues, and there may be a lasting dose-effect relationship detectable in cells with a slow turnover time.

The final discussion centered on what the subject should be told about the cytogenetic findings. This was of special pertinence since it is not clear that the presence of isolated structural chromosomal aberrations is harmful. Dr. Makino recommended a long-term program of education of the populations of Hiroshima and Nagasaki to increase the level of understanding about genetic and cytogenetic material. From an immediate point of view, however, it was held undesirable to alarm the people by citing the presence of rings or dicentrics in their leukocytes, since these terms have no meaning to the subject. It was the consensus that some information which would be helpful to the subject (such as his hemoglobin or hematocrit level) should be provided; but that there was no need to make reference to the cytogenetic findings. This problem will be further explored in coming months with the contactors and others in the Department of Medical Sociology.

It was suggested that a second Cytogenetics Symposium might be held in 1 or 2 years, or as soon as the steadily increasing evidence raises important new questions for consideration.

異常の頻度と推定被曝線量との間に関係があるのではないかという点について Dr. Gilbert W. Beebe から発言があった。染色体異常は、急性被曝直後においては線量の生物学の指標として有用であることを示す所見が増大しているが、⁸ 一般の意見では、そのような関係を実証するには被曝後20年間経過した現在では無理のように思われた。しかし、線量と影響との間に関係があるか否かについて、現在、成人健康調査対象群の所見を注意深く検討している。

この点については、白血球以外の組織を培養すれば有用かもしれない。死亡直後に特定の組織を入手し、冷凍保存し、後日必要に応じて、それら組織を培養し、染色体分析を行なうことができるのではないかと提案があった。現在までのところでは、造血組織以外における電離放射線による残留性の細胞遺伝学的影響に関する資料はほとんど得られておらず、細胞世代の長い細胞に持続性の線量-影響の関係が発見できるかもしれない。

最後に、細胞遺伝学検査の結果について対象者にいかに説明すべきであるかという問題を中心にして討議が行なわれた。孤立性の染色体構造異常の存在が有害か否かについては臨床的にも、遺伝的にも明らかでないので、この問題は特に重大であった。牧野博士は広島・長崎の市民に対して遺伝学および細胞遺伝学的資料に関する理解を高めるため、長期教育の実施を勧めた。しかし、当面の観点から、白血球に環状染色体や二動原体染色体があるという事実は、対象者に対して何ら臨床的な意義を与えない問題であるから、それを報告して当人に必要以上の動揺を与えるのは望ましくないと考えられた。対象者に有益な若干の資料（血色素量またはヘマトクリット値など）は知らせなければならないが、細胞遺伝学的所見については、その意義が確立されるまで、特に触れる必要はないのではないかという意見が大勢を占めた。この問題については、今後数か月間、医科社会学部の連絡員その他とともにさらに検討を加える。

1, 2年後、または着々と収集されている資料がさらに考慮を要する重要な新しい問題を提起すれば、第2回目の細胞遺伝学的シンポジウムを開催することが提案された。

SUMMARY

With the continued development of the Cytogenetics Laboratory during the past year, considerable interest has been stirred in this particular area of activity at ABCC.

The Cytogenetics Symposium held at Hiroshima ABCC on 19-20 June 1967, reviewed with the invited Japanese geneticists and the ABCC staff the current status of the cytogenetics program. The results of the first study based on the ABCC-JNIH Adult Health Study sample indicated that heavily exposed survivors who were under 30 years of age at the time of the bombs still harbor chromosomal rearrangements in their peripheral leukocyte chromosomes. Data more recently obtained on exposed survivors who were over 30 years of age indicate a still higher proportion of aberrations in their circulating leukocytes, largely of the so-called stable type. The presence of what appear to be distinct clones of cells with a specific chromosomal abnormality in each of four heavily exposed survivors suggests that some lymphocytes, or lymphocyte precursors, from the pool of immunologically competent cells do divide in vivo. The continued identification of subjects with residual aberrations may allow assessment at a future time of the effect of somatic mutations on the survivors in terms of the development of clinical disease, especially neoplastic disease.

The major new study begun in the past year involves a cytogenetic approach to the F₁ generation. As discussed at the Symposium in considerable detail, the effect of ionizing radiation on the meiotic, or germ cell, chromosomes may be the induction of balanced chromosomal rearrangements which would be transmissible to clinically normal offspring. In order to detect an existing effect, several thousand children of exposed parents may need to be studied cytogenetically. It is likely that this study will require several years for completion.

要 約

過去1年間の細胞遺伝学研究室の継続的發展に伴って、ABCCで行なわれているこの分野に関する研究活動にかなりの関心が喚起された。

1967年6月19日、20日の両日、広島ABCCで開催された細胞遺伝学シンポジウムでは、日本の遺伝学者を招へいし、これにABCCの職員が加わって細胞遺伝学的研究の現況について検討を加えた。ABCC-予研成人健康調査対象者に関する最初の調査によれば、原爆当時30歳未満であった強度被爆者には、末梢白血球染色体に染色体再配列が依然あることが認められた。30歳以上であった被爆者について最近入手した資料では、循環血液中の白血球に、主として、いわゆる安定型の異常の割合が依然として高率であることを認めた。4人の強度被爆生存者のおおのちに、ある特定の染色体異常を有する細胞の明確な clone と思われる所見が認められたことは、体内における免疫学的に無傷害の細胞のうち、若干のリンパ球またはリンパ球前駆細胞が体内で分裂を起こすことを示唆する。残留性の異常を有する対象者を引き続き確認することによって、被爆生存者における体細胞突然変異が、将来臨床的疾患、ことに新生物疾患の発現に対していかなる影響を及ぼすかを評価できるかもしれない。

過去1年間に新たに始められた主要調査には、第1世代子孫に対する細胞遺伝学的研究がある。シンポジウムでかなり詳しく討議されたとおり、成熟分裂、すなわち生殖細胞における染色体に及ぼす電離放射線の影響として、平衡状態にある染色体再配列が誘発されると考えられ、これは臨床的に正常な子孫に伝わりうると思われる。影響の存在を探知するため、被爆した両親に生まれた数千人の子供を、細胞遺伝学的に調査する必要があるかもしれない。この調査はおそらく完全に数年かかるであろう。

REFERENCES

参 考 文 献

1. BLOOM AD, NERIISHI S, et al: Cytogenetic investigation of survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *Lancet* 1: 672-4, 1966
(広島および長崎の原爆被爆者における細胞遺伝学的研究)
2. BLOOM AD, NERIISHI S, et al: Cytogenetic studies in older survivors of Hiroshima and Nagasaki. Presented to the Japan Society of Human Genetics, Nagoya, 30-31 March 1967. Manuscript in preparation
(広島および長崎の原爆被爆老年者における細胞遺伝学研究)
3. SCHULL WJ, NEEL JV: The Effects of Inbreeding on Japanese Children. Evanston, Ill., Harper and Row, 1965. pp 1-10
(日本人のこどもに及ぼす血族結婚の影響)
4. BLOOM AD, IIDA S: Two-day leukocyte cultures for human chromosome studies. *Jinrui Idengaku Zasshi-Jap J Human Genetics* 12: 38-42, 1967
(ヒト染色体の研究における白血球2日間培養法)
5. COURT BROWN WM, BUCKTON KE, McLEAN AS: Quantitative studies of chromosome aberrations in man following acute and chronic exposure to X-rays and gamma rays. *Lancet* 1: 1239-41, 1965
(X線およびガンマ線の急性および慢性照射を受けたあとにヒトに発生した染色体異常に関する定量的研究)
6. ISHIHARA T, KUMATORI T: Chromosome studies on Japanese exposed to radiation resulting from nuclear bomb explosion. In *Human Radiation Cytogenetics*, ed by EVANS HJ, COURT BROWN WM, McLEAN AS, Amsterdam, North-Holland, 1967
(核爆発による放射線にさらされた日本人における染色体の研究)
7. OZONO N: Effects of radiation on the chromosomes of the bone marrow cells. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi-Acta Haemat Jap* 28: 308-18, 1965
(骨髄細胞染色体に及ぼす放射線の影響)
8. BUCKTON KE, LANGLANDS AO, SMITH PG: Chromosome aberrations following partial- and whole-body X-irradiation in man. Dose-response relationships. In *Human Radiation Cytogenetics*, ed by EVANS HJ, COURT BROWN WM, McLEAN AS, Amsterdam, North-Holland, 1967
(ヒトにおける部分的および全身X線被曝後の染色体異常。線量-影響の関係)