

CHROMOSOME ABERRATIONS IN LEUKOCYTES OF OLDER
SURVIVORS OF THE ATOMIC BOMBS
HIROSHIMA AND NAGASAKI

高齢原爆被爆者白血球にみられる染色体異常
広島・長崎

ARTHUR D. BLOOM, M.D.

SHOTARO NERIISHI, M.D. 鎌石昇太郎

AKIO A. AWA, Sc.D. 阿波章夫

TAKEO HONDA, Sc.D. 本田武郎

PHILIP G. ARCHER, Sc.D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所－原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

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。

CHROMOSOME ABERRATIONS IN LEUKOCYTES OF OLDER
SURVIVORS OF THE ATOMIC BOMBS
HIROSHIMA AND NAGASAKI

高齢原爆被爆者白血球にみられる染色体異常
広島・長崎

ARTHUR D. BLOOM, M.D.^{1†}

SHOTARO NERIISHI, M.D.¹ 鎌石昇太郎

AKIO A. AWA, Sc.D.¹ 阿波章夫

TAKEO HONDA, Sc.D.¹ 本田武郎

PHILIP G. ARCHER, Sc.D.²

Approved 承認 1 September 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

Departments of Clinical Laboratories¹ and Statistics²

臨床検査部¹ および統計部²

†Senior 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

CONTENTS

目次

Introduction	緒論	1
Subjects and Methods	調査対象および方法	1
Results	結果	2
Discussion	考察	5
Summary	要約	8
References	参考文献	9

Table 1.	Cytogenetic findings in older survivors	
表	高齢原爆被爆者における細胞遺伝学的調査結果	3
2.	Possible clones of cells with translocations	
	転座染色体を有する細胞クローン	4
Figure 1.	Possible clone of D-group translocations in five leukocyte metaphases from a 53-year-old atomic bomb survivor, estimated dose 642 rad	
図	D群染色体の転座を示すクローンの5個の細胞例, 53歳男子, 推定線量 642 rad	5

ACKNOWLEDGMENT

感謝のことば

We wish to thank Professor Sajiro Makino of Hokkaido University for his support and encouragement in this work. We also thank Dr. Nanao Kamada of Hiroshima University, and Dr. Tetsuya Iseki of Nagasaki University for their collaboration in this work.

本調査を行なうにあたり、ご支援とご激励を賜った北海道大学牧野佐二郎教授に謝意を表す。また広島大学鎌田七男博士および長崎大学井石哲哉博士のご協力を深謝する。

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

本報告に基づく論文は下記の雑誌に発表した

Lancet 2:802-5, 1967

CHROMOSOME ABERRATIONS IN LEUKOCYTES OF OLDER SURVIVORS OF THE ATOMIC BOMBS HIROSHIMA AND NAGASAKI

高齢原爆被爆者白血球にみられる染色体異常

広島・長崎

INTRODUCTION

In our first cytogenetic study of the survivors of the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki,¹ complex chromosomal rearrangements were detected in 34% of the heavily exposed persons studied. Cells with these aberrations comprised from 1% to 4% of the examined peripheral leukocyte metaphases in affected persons. The 94 exposed survivors and 94 matched controls included in that study were all under 30 years of age at the time of the bombs (ATB). Complex abnormalities were found in 0.6% of the cells of the exposed, and in 0.01% of the cells of the controls.

The present report gives our findings in a group of survivors and controls who were over 30 years of age in 1945. Both the frequencies and the predominant types of aberrations differ from those found in the younger group. Furthermore, the presence of what may be clones of cells with stable aberrations supports the idea of in vivo cell division of at least some cells of the pool of immunologically competent lymphocytes.²

SUBJECTS AND METHODS

Selection of exposed survivors and controls was performed at ABCC from the group of nearly 20,000 persons who make up the ABCC-JNIH Adult Health Study.³ These persons are examined biennially in the ABCC clinics in Hiroshima and Nagasaki. Exposed survivors were chosen from among those who are estimated to have received 200 rad or more of mixed gamma and neutron radiation from the atomic bombs.⁴ These dose estimates take individual shielding into account. Controls were all more than 3000 m from the hypocenters ATB, and are estimated to have had less than 1 rad exposure. Both controls and exposed were 30 years of age or more ATB. Whenever possible, for each exposed survivor, a control was selected who was of the same sex and within 5 years of the same age.

緒 論

われわれが最初に行なった広島・長崎における原爆被爆生存者に対する細胞遺伝学的調査の結果¹によると、強度被爆者中の34%に複雑な染色体再配列が認められている。このような染色体異常を有する細胞は異常保有者から得られた末梢白血球中期細胞中の1%—4%を占めた。この研究の対象となった被爆生存者94名およびその対照群94名は被爆時いずれも30歳以下であった。複雑な染色体異常は被爆者観察細胞中の0.6%、および対照群細胞中の0.01%を占めた。

本報告は、1945年当時30歳以上の被爆者および対照集団における調査結果について述べる。染色体異常の出現頻度も、また、多数を占める異常の型も若年群の場合とは異なった結果が得られた。さらに、同一の安定型染色体異常を有する細胞集団 (clone) が出現した事実から、免疫的な機能を有するリンパ球集団の少なくともある種の細胞群が生体内で細胞分裂を行なう可能性があるものと考えられた。

調査対象および方法

本調査の原爆被爆群および対照群は、ABCC—予研共同研究の成人健康調査集団³に属する約20,000名から選択された。この集団に属する対象者は広島および長崎のABCCにおいて2年に1度診察を受けている。被爆生存者は、原爆被爆により推定線量200 rad以上のガンマ線および中性子線の混合照射を受けた人たち⁴を対象とした。この線量推定は個別の遮蔽効果について考慮が払われている。対照者はすべて被爆時爆心地から3000 m以上離れており、線量も1 rad以下と推定されている人たちである。被爆群も対照群も原爆被爆当時30歳以上であった。各被爆者に対し、それぞれ同性および年齢差が5年以内の対照者をできうる限り選択した。

After establishment of eligibility by age and exposure classification, subjects were interviewed and a medical history was taken. Subjects with a history of malignant disease, of radiation therapy, or of radioisotope exposure at any time were not included in the present study. Similarly, subjects with a history of diagnostic X-irradiation in the preceding 12 months were excluded. On physical examination, evidence of a viral exanthem was also grounds for exclusion.

In all instances, peripheral blood leukocytes were cultured for 66 to 70 hours. Cultures were established, and slides were prepared and interpreted without knowledge of the exposure status of the subjects. Cells were selected under low power (100 \times) magnification, on the basis of the apparent intactness of the cell and of the quality of chromosome spreading. All cells thus deemed suitable were included in the study.

An attempt was made to examine 100 cells per subject. The number of centric chromosomes per cell was used to determine the chromosome number. The chromosomes were then grouped directly under the microscope. A formal karyotype was prepared on all cells with a definite or suspected structural aberration, exclusive of single chromatid or isochromatid gaps and breaks.

Aberrations were scored, and confirmed, by at least two of the examiners. Single chromatid or isochromatid gaps were scored separately from breaks. Dicentric and rings were scored as such. Fragments, whether minute or large acentrics, were scored as separate aberrations, except when they accompanied dicentrics or rings, in which case only the dicentric or ring was recorded. Translocations were generally detected as elongated chromosomes. Pericentric inversions were those chromosomes in which the normal position of the centromere was obviously shifted. Other abnormalities scored were deletions, chromatid exchanges, and centromere breaks.

RESULTS

As seen in Table 1, a total of 157 persons were examined cytogenetically, with 22 matched pairs studied in Nagasaki, and 55 pairs in Hiroshima. Data on three additional controls have been included, even though the exposed cases to whom they were matched subsequently proved to be ineligible. An average of 88 cells per person was examined, and, as in the previous study,¹ no differences in chromosome number were detected between control and exposed persons. In addition, the frequency of polyploid cells was well below 1% in both groups. Thus neither

年齢および被爆状況の分類ののちに、調査対象者に対する会見ならびに既往症についての確認が行われた。過去に悪性疾患既往症のあるもの、放射線治療歴あるいは放射性同位元素照射歴のあるものは本調査から除外した。同様に、調査時からさかのぼって過去12か月以内に診断用X線照射を受けたものも除外した。全身検査の際にウイルス性疾患の徴候を示すものもまた除外の対象となった。

すべての例において、末梢白血球を66時間から70時間にわたり培養した。培養後、顕微鏡標本を作製し、調査対象者の被爆状況に関する予備知識を持たずに検査を行った。低倍率(100 \times)で細胞の選択を行なったが、適度の染色体の広がりや染色体の輪郭が明確な細胞が選択の基準となった。その結果、適当と判定された細胞はすべて分析の対象とした。

各例につき100個の細胞を分析した。動原体を有する染色体の数を細胞1個当たりの染色体数とした。染色体のグループ別の分析は顕微鏡下で直接行われた。単一あるいは等位の染色分体ギャップや切断を除いて、明瞭または不明瞭を問わず、構造的異常を有する細胞はすべて核型分析ののちに確認した。

少なくとも2名以上の研究者により染色体異常の確認ならびに算定が行われた。単一または等位染色分体ギャップは染色体断片とは切り離して算定した。二動原体染色体や環状染色体を染色体損傷として数えた。二動原体染色体や環状染色体とともに出現する場合を除いては、染色体断片は独立した異常として判定した。なお前記異常染色体とともに染色体断片が出現するときは、前二者のみを記録した。染色体転座は一般的には異常に長い染色体として出現することから確認できる。染色体逆位は、同一染色体上の動原体の位置に変化を生じている。その他の染色体異常としては、欠損、染色分体交換、あるいは動原体切断があげられる。

結 果

表1に示すごとく、157名につき細胞遺伝学的調査を行なった。その内訳は長崎では被爆群ならびに対照群22組、広島では55組からなる。対照者3名が余分に追加されているが、これはこの3名に対応する3名の被爆者がいずれも細胞遺伝学的調査上非該当者と判断されたためである。1例につき平均88個の細胞の分析を行なったが、前調査¹の場合と同様に、染色体数の分布に関しては、被爆群と対照群の間に有意の差は認められなかった。さらに、両群とも高倍性細胞の出現頻度は1%をはるかに下

TABLE 1 CYTOGENETIC FINDINGS IN OLDER SURVIVORS OF THE ATOMIC BOMBS

表1 高齢原爆被爆者における細胞遺伝学的調査結果

Item 項目	Hiroshima 広島		Nagasaki 長崎		Total 計	
	Controls 対照群	Exposed 被爆群	Controls 対照群	Exposed 被爆群	Controls 対照群	Exposed 被爆群
Survivors 被爆者数	58	55	22	22	80	77
Total cells examined 観察細胞数	5374	4742	1814	2036	7188	6778
% cells with 46 chromosomes 46染色体細胞の%	96.5	95.3	95.4	94.8	96.2	95.1
Survivors with one or more chromosome-type aberration 染色体型異常を示す被爆者数	10	35	3	12	13	47
Cells with : Single chromatid gaps and breaks 細胞数 : 単一染色分体ギャップならびに切断	145	168	66	44	211	212
Isochromatid gaps and breaks 等一染色分体ギャップならびに切断	44	29	31	10	75	39
Rings 環状染色体	0	2	0	1	0	3
Dicentric 二動原体染色体	1	6	0	2	1	8
Fragments 染色体断片	8*	7	1	5	9	12
Translocations 転座	3	54**	2	18	5	72
Pericentric inversions 逆位	3	7	0	4	3	11
Others (Includes deletions, chromatid ex- changes, and centromere breaks.) その他 (その他は、欠損、染色分体交換、動原 体部位の切断を含む.)	7	18	3	4	10	22

*Includes 10 fragments in 8 cells. 細胞8個に10個の染色体断片を含む。

**Includes 55 translocations in 54 cells. 細胞54個に55個の転座を含む。

aneuploidy nor polyploidy appeared to be of value as a measure of residual radiation damage in peripheral leukocytes.

Since the proportion of abnormal cells and abnormal individuals did not differ significantly either between sexes or between cities, the following results are presented in terms of the combined data.

Of the 77 heavily exposed persons, 47 (61%) had one or more complex chromosomal abnormality (dicentric, ring, fragment, translocation, or inversion). In contrast, 13 (16.3%) of the 80 controls had similar aberrations. The frequency of the aberrations in the 6778 cells of exposed persons was 1.5%; in the 7188 cells of controls, 0.3%. Whether viewed in terms of the proportion of affected persons or the proportion of abnormal cells, the differences between heavily exposed and control groups are statistically highly significant.

Deletions were also detected occasionally in the cells of the exposed (15 were found in 14 cells). None was seen in the controls, though some of the minute fragments seen in both the control and exposed groups might be interpreted as interstitial deletions.

回った。したがって、末梢白血球を用いて残留性放射線損傷を判定する上で、異数性細胞や高倍性細胞の出現は意味あるものとは思われなかった。

異常細胞または個体の出現比は、性別あるいは両市間で差を示さないことから、以下の記述は、すべて総合した結果について行なう。

強度被曝者77名中、47名(61%)について1個以上の複雑な染色体異常(二動原体染色体、環状染色体、染色体断片、転座ならびに逆位)が観察された。これに対して、対照群83名中13名(16.3%)に同様の異常が認められた。異常の頻度は被曝群の観察細胞総数6778個のうち1.5%を占め、対照群では7188個中0.3%を示した。異常細胞の出現の面からも、また、異常個体の比率からも強度被曝群と対照群の間には統計的に明瞭な有意差を認めることができる。

染色体欠損は時おり被曝群の細胞に観察された(14個の細胞中に15個)。これに反して、対照群には1個も観察されていない。しかし、小さな染色体断片のあるものは、染色体欠損の際に副次的に生ずる可能性が考えられる。

The type of abnormality most frequently found in this study was overwhelmingly the translocation. This finding contrasts with the results of the earlier study in which the so-called "unstable" abnormalities (dicentric, rings, fragments) predominated.

The frequency of complex aberrations was similar in exposed persons in both Hiroshima and Nagasaki. In Hiroshima, there were 77 aberrations among 4742 cells (1.6%); in Nagasaki, 29 aberrations among 2036 cells (1.4%). And Nagasaki survivors, like those in Hiroshima, showed a predominance of translocations and inversions.

It should be noted that translocations, inversions, and fragments occurred much more frequently in control persons in this study, than in the study of younger persons. Most of these aberrations were seen in people over 65 years of age. Also, the only dicentric seen among the cells of the controls was found in an 80-year-old male.

本調査において高頻度に出現した染色体異常は例外なく転座である。これは既報の前回の調査結果、つまり不安定型の染色体異常（二動原体染色体、環状染色体、染色体断片）が優位を占めていた事実ときわめて対照的である。

被爆群にみられる染色体異常の出現頻度は、広島・長崎両市で同様の傾向を示した。広島例では観察細胞4742個中77個（1.6%）、長崎例では2036個中29個（1.4%）の異常がみられた。長崎の被爆生存者群においても、広島の場合と同様に、転座と逆位の出現が優位を占めた。

ここで留意すべきことは、本調査における対照群に、転座や逆位あるいは断片が前回の若年被爆群の調査結果に比べてはるかに高頻度に出現していることである。かかる異常の多くは65歳以上の例にみられている。また、対照群に観察された唯一の二動原体染色体は80歳の男性に発見されている。

TABLE 2 POSSIBLE CLONES OF CELLS WITH TRANSLOCATIONS

表2 転座染色体を有する細胞クローン

Age 年齢	Sex 性	Estimated Dose (rad) 推定線量	Translocated Chromosome 転座染色体	Cells		
				Examined 分析細胞数	Affected 異常細胞数	% Affected 異常細胞の%
76	F 女	207	B	56	5	8.9
54	M 男	296	B	126	4	3.2
71	F 女	300	A ₁ ; A ₂ *	39	3;3	7.7; 7.7
53	M 男	642	D	319	5	1.6

*This subject had two possible clones, one involving an A₁, the other an A₂. In each instance three cells with the same translocation were seen, among the 39 examined metaphases.

この対象者には多分2つのクローンが存在する。一つはA₁染色体、他はA₂染色体に異常が認められる。観察細胞数39個のうち、それぞれのクローンに同一の転座を持つ3個の細胞が認められた。

Of particular interest were the cells in four heavily irradiated survivors which might represent clones of cells with translocations. As seen in Table 2, groups of three or more cells in each of four subjects carried what appeared to be the same translocated chromosome. For example, Figure 1 shows the cells of an exposed person in which one D-group chromosome is, in each instance, consistently longer than any of the other D's. The ratios of the length of the long arm of the affected chromosome to the length of the long arm of the presumed homolog ranged in these five cells from 1.8 to 2.2:1. In the first cell, the source of the translocated material seemed to be an A₂ chromosome, while in the other four cells, the A₂ chromosomes appeared to be intact.

For most of the translocations found in this study, the origin of the translocated material could not be determined. This has also been the case in the studies of the Bikini

特に興味あることは、強度被曝者4名に染色体転座を持つと推定される細胞集団（clone）が認められたことである。表2に示したように、上記の4例それぞれに、同一の転座染色体からなると思われる3個以上の細胞集団が存在した。たとえば、第1図に示すように、被曝者1例から得られた5個の細胞はいずれもD群染色体の1個が常に他よりも長い。これらの細胞にみられる異常染色体の長腕を、相同対と推定される染色体の長腕を1として比較してみると、1.8から2.2という値を得た。1個の細胞では、転座に関与する染色体はA₂のように思われたが、他の4個では、A₂染色体に異常が認められなかった。

本調査において観察された転座例の大部分は、転座に関与する染色体の部分の同定は不可能であった。同様のことはビキニ被曝者例についても知られている。⁵さらに、

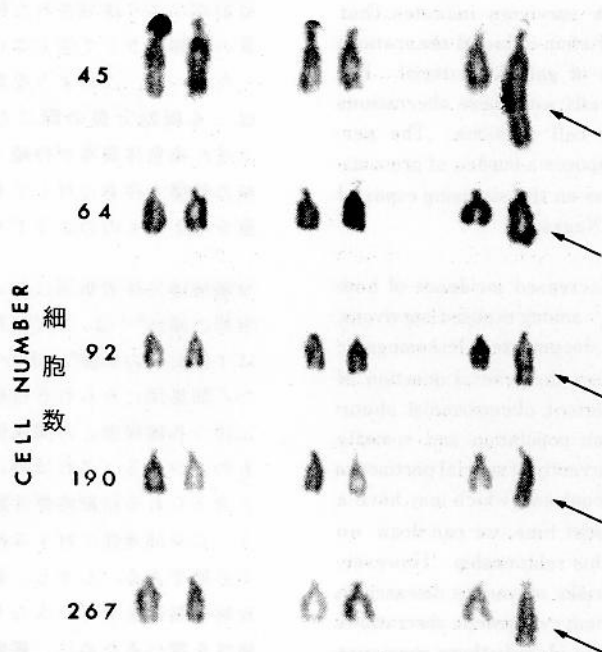


Figure 1 Possible clone of D-group (13-15) translocations in five leukocyte metaphases from a 53 year old atomic bomb survivor whose estimated dose was 642 rad. In cell 45, the extra material on the affected D chromosome presumably originated from one of the A group (1-3) chromosomes; in the other four cells, the origin of the translocated material was not apparent.

図1 D群染色体の転座を示すクローンの5個の細胞例, 53歳男子, 推定線量642 rad. 第45番目の細胞にみられる異常D染色体の転座に関与している染色体はたぶんA群染色体のいずれか1個であると推定されるが, 他の4個においてはその起原が明らかではない。

fishermen.⁵ Further, of the three rings and nine dicentrics found, seven were not accompanied by fragments, indicating that the cells containing these aberrations were in at least a second cell division since aberration induction.

Estimates of received dose among exposed persons range from 204 rad to 991 rad of mixed gamma and neutron radiation. A preliminary evaluation of the present data suggests that the average frequency of cells with complex abnormalities increases approximately linearly over the dose range observed. The frequency of these aberrations is about 1% at 200 rad, and the average increase is nearly 0.5% per 100 rad.

DISCUSSION

It is now clear that many survivors, of all ages, exposed to the gamma and neutron radiations of the atomic bombs still have complex chromosome aberrations in their peripheral blood cells. Moreover, it seems likely that they will continue to have these aberrations throughout their lives.

The predominance of relatively stable aberrations, such as translocations and pericentric inversions, in the 61% of

観察された環状染色体3個ならびに二動原体染色体9個のうち, 7個は染色体断片を伴っていない。このことは, これら異常細胞が, 染色体異常の誘発後少なくとも第2回目の細胞分裂にはいつていることを示すものである。

被爆群のガンマ線および中性子線混合照射による推定線量は204から991 radの範囲であった。本調査結果の予備的解析から, 染色体異常を有する細胞の出現頻度は線量の増加に伴いほぼ直線的に増加していることが知られた。異常の頻度は200 rad当たり約1%で, 線量が100 rad増加するごとに約0.5%ずつ増加している。

考 察

原爆によりガンマ線および中性子線混合照射を受けたあらゆる年齢層の多数の被爆者末梢血球に, 複雑な染色体異常が明らかに存在している。さらに, 被爆者が生存する限りは, この染色体異常が存在し続けることはじゅうぶん考えられることである。

高齢強度被曝者中の61%に比較的安定型の染色体異常, たとえば転座や逆位, が多く出現するということは,

affected, heavily exposed older survivors indicates that the majority of persisting radiation-induced aberrations resulted in no significant loss of genetic material. For this reason, it is felt that the cells with these aberrations are capable of surviving many cell divisions. The persistence of these aberrations imposes a burden of presumably deleterious somatic mutations on the surviving exposed populations of Hiroshima and Nagasaki.

The recent suggestion of an increased incidence of both lung cancer and breast cancer^{6,7} among exposed survivors, together with the previously documented leukemogenic effect of ionizing radiation⁸ raises the general question of the relationship between persistent chromosomal abnormalities in an irradiated human population and somatic cell disease. This question is currently of special pertinence in relation to solid malignant neoplasms which may have a long latent period. At the present time, we can draw no conclusion as to the nature of this relationship. However, in order to study the relative risks of various diseases in irradiated persons with and without cytogenetic aberrations, it seems necessary to continue to identify those survivors who have chromosomal aberrations in their leukocytes, as well as in cells of other tissues.

The evidence of Buckton et al⁹ that the yield of cells with dicentrics, rings, and acentric fragments is higher in 2-day cultures than in 3-day cultures has not been confirmed by Ishihara and Kumatori⁵ in their study of the Bikini fishermen. Our occasional finding of rings and dicentrics without fragments supports the idea that the 3-day culture consists of some cells which have divided more than once, though it is not clear whether cell division has occurred only in vitro, or both in vitro and in vivo. However, in order to reduce the likelihood of loss of cells with these aberrations during in vitro divisions, our future studies will employ a 2-day, 44 to 48 hour culture time.¹⁰

It has been shown that leukocytes may undergo one, two, or even three in vitro divisions during 3 days of culture.¹¹ This means that single leukocytes from a peripheral blood sample may be represented by one, two, or four metaphase cells at the time of cell fixation. Thus a leukocyte with a stable chromosomal rearrangement may have up to four identical copies present at three days of culture.

In each of the four cases cited in Table 2, the absolute number of cells with apparently the same structural aberration is small (3 to 5), but the percentages are somewhat higher (2% to 9%). This suggests that, had more cells been available in these cultures, more cells with similar aberrations would have been found. We can simply indicate that in each of the cases, the aberrations

放射線により誘発された持続性染色体異常には遺伝的物質の欠如がさして生じないことを意味するといえよう。したがって、このような異常を包含する細胞は反覆して起こる細胞分裂の際にも生き続けるものと思われる。上述の染色体異常が持続していることは、広島および長崎の被爆生存者に対して多分有害な体細胞突然変異の荷重を与えるもののようである。

原爆被爆生存者集団において、肺癌ならびに乳癌発生の増加の傾向^{6,7}は、すでに報告されている白血病発生に及ぼす放射線の影響⁸とあわせて考えると、放射線を受けた人類集団にみられる持続性の染色体異常と体細胞変異に伴う各種疾患との関連性に基本的な疑問を投げかけるものといえる。これは特に長い潜伏期ののちに発生すると考えられる結節性悪性腫瘍に対して適切な疑問であろう。この関連性に対する結論を下すことは現在のところ不可能である。しかし、染色体異常保有の有無を問わず、放射線照射を受けた人たちに生ずる各種の疾病発生の危険性を調べるために、被爆生存者の白血球または他の組織に由来する細胞に染色体異常が存在するか否かについて調査を続ける必要性が考えられる。

末梢血の3日間培養よりも2日間培養の標本に、より高頻度の二動原体染色体や環状染色体あるいは染色体断片の発生がみられるというBucktonらの報告⁹があるが、ビキニ被爆者を対象とする石原と熊取⁵の調査からはその事実が確認されていない。本調査において時おり観察された染色体断片を伴わない二動原体染色体や環状染色体の出現から、3日間培養後の細胞集団には1度以上の細胞分裂を経過した細胞が混在しているものと推察される。しかし、細胞分裂が培養中にのみ生じたのか、あるいは培養中または生体内で生じたものかについては断定できない。培養中に生ずる細胞分裂により異常を有する細胞が消失する可能性を減ずるためにも、将来の調査は培養時間を44から48時間にすべきと考えている。¹⁰

3日間の培養期間に白血球が1度か2度、さらには3度の細胞分裂を行なうという報告がある。¹¹これは末梢血の白血球から、固定時には、1個か2個さらには4個の中期細胞を観察しうることを意味する。したがって、3日間培養により安定型の染色体異常を示す1個の細胞から4個の娘細胞が発現する可能性がある訳である。

表2に引用してある4例それぞれについては、同型の染色体異常を示す細胞の絶対数は少ない(3-5個)が、比率は高い(2-9%)。このことは、これら4例から得られた培養からより多くの細胞が分析可能であれば、より多くの同型異常細胞を発見しうることを意味する。ここでは単に、それぞれの例について、染色体異常が、

are morphologically identical in the three, four, or five affected cells. The arm ratios are the same, and the length of the translocated chromosome bears a constant ratio, from cell to cell, to the length of the presumed homologous chromosome. When repeat blood samples are obtained, the labeling patterns obtainable with tritiated thymidine will be compared, assuming the possible translocation clones can be detected in a second sampling. In any event, the two subjects with five morphologically similar translocations are strongly suggestive of true clone formation.

The appearance of clones of cytogenetically abnormal lymphocytes after exposure to an exogenous agent would have clinical implications, particularly in terms of the immune response. For example, Dameshek¹² has suggested that the continued production of red blood cell antibodies in drug-induced hemolytic anemia, even after drug withdrawal, might possibly be explained by the formation of competent but aberrant immunocytes. Such genetically altered cells might continue to function even in the absence of the drug which induced their existence.

The higher proportion of aberrations of the exchange type found in the older, heavily irradiated survivors was accompanied by a higher proportion of these aberrations in older controls. This finding supports the suggestion of Jacobs et al¹³ that the frequency of chromosome-type aberrations is normally higher in persons above 65 years of age. It is not true, however, for the frequency of chromatid-type abnormalities which, in our data, remained relatively constant for all ages, as did the proportion of aneuploid cells.¹⁴

While the older heavily exposed survivors had a predominance of translocations and inversions, the proportion of cells with dicentrics, rings, and fragments was very similar to that found in the younger group (0.48% in those under 30 years of age ATB, 0.34% in the older group). Thus the major factor in the increased frequency of cytogenetic aberrations in older survivors was the increased load of cells with stable aberrations. The possible clone formers contributed partly to this phenomenon, but the main difference was in the number of older persons with multiple but distinct aberrations. Of the 47 older survivors with complex aberrations, 25 had multiple abnormalities, while 10 of the 33 younger survivors with these aberrations had more than one.

It is difficult to explain the increased proportion of cells with translocations and inversions found in older survivors. If there were initially the same proportions of these cells in the older and younger survivors, then we would have

3 ないし 4 個あるいは 5 個の細胞にみられた異常が形態的に同型であったというに留める。腕比がそれぞれ同じであり、相同対に対する転座染色体の長さが異常細胞間ではほぼ同じ比率を示している。さらに血液標本が得られるならば、サイミジンによる放射性同位元素の標識から、転座染色体の標識パターンを調査することによって、異常細胞集団 (clone) の同定が可能であろうという推定も成立する。いずれにしろ、被爆者 2 例のそれぞれに、5 個の形態的に相似の転座染色体が存在したことは、真の clone 形成があったことを強く支持するものである。

外的要因との接触により細胞遺伝学的に異常なリンパ球集団 (clone) が出現することは、特に免疫反応に関連して、臨床的にも有意義なことである。たとえば、Dameshek¹² は薬物投与により誘発された溶血性貧血において、投与中止後も、連続的に赤血球抗体が産生されることを示し、機能的でありながら異常の免疫細胞が産生されるという推定によって、この現象に対する解釈が成立すると述べている。このように遺伝的に変化した細胞は異常誘発物質が除去されたのちも機能を有するものと考えられる。

高齢強度被曝者には交換型染色体異常が高率に認められたが、この頻度の増加は高齢対照群にも確認された。この結果は Jacobs ら¹³ が報告している 65 歳以上の集団において交換型染色体異常が通常高率に出現する事実と適合する。しかし、本調査の結果によると、染色分体型異常の頻度は、すべての年齢群において比較的に一定であり、異数性細胞の頻度についても同様の傾向がみられる点において異なる。¹⁴

高齢被爆生存者では転座ならびに逆位がより多く出現したが、二動原体染色体、環状染色体および染色体断片の頻度は若年被爆群の場合と同様の値が得られた (被爆時 30 歳以下の集団では 4.8% であり、高齢群では 3.4% である)。したがって、高齢群における染色体異常の増加は安定型の異常に基づくものである。クローン保有者の存在が増加の一因をなしているが、おもな原因は多数のしかも明白な異常を有する高齢被爆者数の増加であろう。複雑な異常を示す 47 名の高齢者中 25 名に多数の異常が認められたのに対し、若年群においては同様の異常保有者 33 名中 10 名に 1 個以上の異常を観察している。

高齢群において転座や逆位を有する細胞の頻度が増加していることに対する解釈はきわめて困難である。もし、高齢群においても若年群においても、同値の染色体異常

to conclude that the aberrant lymphocytes have, for some reason, had a shorter survival time in those exposed at younger ages. Alternatively, it is possible that the older survivors had a higher proportion of cells with stable aberrations formed ATB. If this were so, then the demonstrated difference after 20 years in the proportions of these cells would be due to an increased radiation sensitivity of the chromosomes in cells of older survivors.

The usefulness of chromosome aberrations as a biologic dosimeter after an acute exposure is becoming increasingly clear.¹⁵ However, since we are studying aberrations which were presumably induced over 20 years ago, we did not expect any clear-cut patterns of dose response to emerge. Nevertheless, the apparent increase with increased dose in the frequency of complex aberrations is intriguing and a thorough analysis of all the data accumulated to date is being undertaken in an attempt to describe the relationship in more detail.

SUMMARY

Seventy seven heavily exposed survivors of the atomic bombs, and 80 control individuals, were studied cytogenetically. All were over 30 years of age ATB. Complex aberrations were found in 61% of the heavily exposed survivors, and in 16% of the controls. The percentage of these abnormalities in cells of the exposed was 1.5, and in cells of the control group, 0.3. Translocations and pericentric inversions predominated, unlike the findings in the younger, previously studied survivors. In addition, what may be clones of translocations were noted in four heavily irradiated persons.

が最初に誘発されるものと仮定するならば、若年群の異常リンパ球の生存期間が何らかの理由で短縮されたものと考えられよう。あるいは、被爆時に、より多くの安定型染色体異常が高齢群に誘発されたものとも考えられよう。もし、これが事実とするならば、被爆20年後にみられる異常細胞出現の比率の差異は、高齢群細胞がより高い放射線感受性を示すことに基づくという推定が成立する。

近年、放射線の急性照射後、染色体異常を指標として生物学的線量の推定を行なおうとする試みがなされつつある。¹⁵ 本調査は被爆20年以上を経過した集団を対象としているために、線量と染色体異常発現との間の明確な関連性を証明することは期待できない。とはいえ、線量の増加に伴う複雑な染色体異常の増加は興味ある事実であり、今日までに得られた資料に基づいて、この関連性についてより詳細にわたって分析を試みつつある。

要 約

原爆被爆当時30歳以上の強度の放射線被曝生存者77名および対照者80名について細胞遺伝学的調査を行なった。複雑な染色体異常は強度被曝生存者の61%に観察され、対照群の16%に同様の異常が認められた。出現頻度は被曝群観察細胞の1.5%を占め、対照群では0.3%であった。すでに報告された若年群の場合とは異なり、染色体の転座と逆位が優位の頻度を示した。さらに、転座による同一異常染色体を有する細胞群(clone)が強度被曝生存者中4名に認められた。

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* 2:672-4, 1966
(広島および長崎の被爆者における細胞遺伝学的研究)
2. NOWELL PC: Unstable chromosome changes in tuberculin-stimulated leukocyte cultures from irradiated patients. Evidence for immunologically committed, long-lived lymphocytes in human blood. *Blood* 26:798-804, 1965
(ツベルクリン誘発による放射線照射患者白血球における不安定型異常染色体の変異：人類血中にみられる免疫的機能を有する長期生存型リンパ球の証明)
3. HOLLINGSWORTH JW, BEEBE GW, et al: Medical findings and methodology of studies by the Atomic Bomb Casualty Commission on atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. The Use of Vital and Health Statistics for Genetic and Radiation Studies: Proceedings of the Seminar sponsored by the United Nations and the World Health Organization held in Geneva 5-9 September 1960. New York, United Nations, 1962. pp 77-100
(ABCCの広島および長崎における調査の医学的所見と方法)
4. AUXIER JA, CHEKA JS, et al: Free-field radiation-dose distributions from the Hiroshima and Nagasaki bombings. *Health Phys* 12:425-9, 1966
(広島および長崎の原爆投下による無遮蔽状態における放射線量分布)
5. ISHIHARA T, KUMATORI T: Chromosome studies on Japanese exposed to radiation resulting from nuclear bomb explosions. In *Human Radiation Cytogenetics*, ed by EVANS HJ, COURT BROWN WM, McLEAN AS. Amsterdam, North Holland, 1967. p 144-66
(核爆発による放射線照射を受けた日本人における染色体研究)
6. WANEBO CK, JOHNSON KG, et al: Lung cancer and exposure to atomic bomb radiation, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 12-67
(肺癌と原爆による放射線被曝。広島・長崎)
7. WANEBO CK, JOHNSON KG, et al: Breast cancer and exposure to atomic bomb radiation, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 13-67
(乳癌と原爆による放射線被曝)
8. BIZZOZERO OJ, JOHNSON KG, CIOCCO A: Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-64. 1. Distribution, incidence and appearance time. *New Eng J Med* 274:1095-102, 1966
(広島および長崎における放射線関連白血病の分布、発病率と発病時期、1946年—64年)
9. BUCKTON KE, PIKE MC: Time in culture. An important variable in studying in vivo radiation-induced chromosome damage in man. *Int J Radiat Biol* 8:439-52, 1964
(培養時間：人類生体における放射線誘発性染色体異常分析のための重要な変異要因)
10. BLOOM AD, IIDA S: Two-day leukocyte culture for human chromosome studies. *Jap J Hum Genet* 12:38-42, 1967
(末梢血の2日間培養による人類染色体観察)
11. SASAKI MS, MORMAN A: Selection against chromosome aberrations in human lymphocytes. *Nature* 214:502-3, 1967
(人類リンパ球における染色体異常の淘汰)
12. DAMESHEK W: Alpha-methyl dopa red-cell antibody. *New Eng J Med* 276:1382, 1967
(Alpha-methyl dopa に対する赤血球抗体)
13. JACOBS AP, BRUNTON M, et al: Change of human chromosome count distributions with age: Evidence for a sex difference. *Nature* 197:1080-1, 1963
(加齢に伴う人類染色体数分布の変異：性差に基づく差について)
14. BLOOM AD, ARCHER PG, AWA AA: Variation in the human chromosome number. *Nature* 211:487-8, 1967
(人類染色体数の変異)
15. 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. pp 122-35
(X線による部分または全身照射後にみられる人類染色体の異常：線量と異常発生との関連性)