

CYTOGENETIC STUDY
OF THE OFFSPRING OF ATOMIC BOMB SURVIVORS
HIROSHIMA AND NAGASAKI

原爆被爆者の子供の細胞遺伝学的研究
広島・長崎

AKIO A. AWA, Sc.D. 阿波章夫

ARTHUR D. BLOOM, M.D.

MICHIHIRO C. YOSHIDA, Sc.D. 吉田迪弘

SHOTARO NERIISHI, M.D. 鍊石昇太郎

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 groups, 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 の日米専門職員、顧問、諮問機関ならびに政府および民間の関係諸団体の要求に応ずるための日英両語による公式報告記録であって、業績報告書集は決して通例の誌上発表論文に代わるものではない。

CYTOGENETIC STUDY
OF THE OFFSPRING OF ATOMIC BOMB SURVIVORS
HIROSHIMA AND NAGASAKI

原爆被爆者の子供の細胞遺伝学的研究
広島・長崎

AKIO A. AWA, Sc.D.¹ 阿波章夫
ARTHUR D. BLOOM, M.D.^{1†}
MICHIHIRO C. YOSHIDA, Sc.D.¹ 吉田迪弘
SHOTARO NERIISHI, M.D.¹ 鍊石昇太郎
PHILIP G. ARCHER, Sc.D.²

Approved 承認 29 February 1968



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 緒言	1
Methods and Results 方法および成績	1
Summary 要約	4
References 参考文献	4
List of Study Subjects 調査対象一覧表	5
TABLE 1. Cytogenetically examined children 表 細胞遺伝学的検査を行なった子供の数	2
FIGURE 1. Partial karyotypes 図 核型分析の一部	3

ACKNOWLEDGMENT

感謝のことば

We thank Mr. Shozo Iida, Mr. Keiichi Ohki, Mrs. Sumie Murata, and Mrs. Yoko Urakawa for their excellent technical assistance. We also thank Dr. Howard B. Hamilton for his advice during the study.

飯田昭三, 大木圭一, 村田澄江および浦川陽子の諸氏の優れた技術的援助に対して感謝の意を表す。また, Dr. Howard B. Hamilton から本研究に賜った助言に対して感謝する。

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

本報告に基づく論文は下記の雑誌に発表した

Nature 218:367-8, 1968

CYTOGENETIC STUDY OF THE OFFSPRING OF ATOMIC BOMB SURVIVORS

HIROSHIMA AND NAGASAKI

原爆被爆者の子供の細胞遺伝学的研究

広島・長崎

INTRODUCTION

Extensive earlier studies of offspring conceived after parental atomic bomb exposure have revealed no increased frequency of still-births, neonatal deaths, or gross malformations.¹ Further, there has been no overall increase in the mortality rate in the F₁ generation,² and the initial impressions of an alteration in the sex-ratio have not been substantiated.³ These essentially negative findings suggest that no effects were produced, that the sample size was too small to allow detection of genetic effects, or that the indicators used were insufficiently sensitive.

The present cytogenetic study was designed to evaluate the radiation sensitivity of human germ cell chromosomes, on the assumption that subtle but detectable chromosomal rearrangements induced in the meiotic chromosomes of an exposed parent would be reflected in the somatic cells of the progeny, even if the offspring were phenotypically normal. It has been well established, for example, that heterozygous carriers of balanced translocations may be clinically unremarkable.^{4,5}

METHODS AND RESULTS

The selection of a relatively small number of children of heavily exposed survivors was planned as a preliminary approach to an anticipated larger-scale effort. Families were selected from the Fertility Study sample of Sawada et al,⁶ the criteria being that at least one parent had to have a minimum exposure dose of over 100 rad,⁷ and that there were children born both before and after parental exposure.

Peripheral blood leukocytes were cultured for 46-50 hours.⁸ Slides were coded and analyzed without knowledge of the age of the patients. Twenty-five well spread metaphases were examined microscopically, and an additional five cells were independently selected and photographed for karyotype analysis.

緒言

親の原爆被爆後の妊娠から生まれた子供について以前に行なわれた広範囲な調査では、死産、新生児死亡、または肉眼的奇形の頻度の増加は認められていない。¹ さらに、この第1世代児に、死亡率の全般的な増加もみられず、² また最初の調査で示唆された性比の変化は、その後の調査では認められていない。³ このように所見が本質的に陰性であることから、放射線の影響は全くなかったか、調査集団があまりに小さいために遺伝的影響を探知できなかったか、または用いた調査のための指標が必ずしも適確ではなかったのではないかとと思われる。

今回の細胞遺伝学的研究では、子供の表現型が正常であっても、被爆した親の生殖細胞の染色体に、わずかではあるが検出可能な染色体再配列が生じておれば、それは子供の体細胞に反映されるであろうとの仮定に基づいて、人間の生殖細胞染色体の放射線感受性の評価を試みた。たとえば、平衡状態にある転座の異形接合性保因者は、臨床的に正常でありうる事が認められている。^{4,5}

方法および成績

予定されている大規模な調査のための予備調査として、比較的少数例の強度被爆者の子供を選択した。沢田らの行なった妊孕力調査の標本⁶ から家族を選択した。選択基準は、(1) 両親の少なくとも一方が最低 100 rad 以上の被曝線量を有すること、⁷ および(2) 親の被曝以前と以後に子供が生まれていることであった。

血液培養法に従い末梢白血球を46-50時間培養した。⁸ 対象の年齢がわからないようにして、スライドの検査と分析を行なった。よく広がった分裂中期細胞25個について顕微鏡観察を行ない、核型分析のために別に5個を任意に選択して写真撮影を行なった。

As seen in Table 1, leukocytes were successfully cultured from 185 children from 98 families with one or more exposed parent. One hundred twenty-eight individuals (62 male, 66 female) of the 185 were conceived after parental exposure; and 57 children (26 male, 31 female) were conceived before exposure. Of the 128 children, 103 came from families in which the maternal dose exceeded 150 rad, the father having been not in the city at the time of the bomb (87 cases) or exposed to less than 150 rad (16 cases). The remaining 25 of the 128 children were born to parents exposed to lower doses, but in all instances, at least one parent received more than 100 rad.

表1に示すとおり、両親の一方あるいは双方が被爆した98家族から求められた子供185人について白血球培養標本が得られた。この185人のうち128人(男性62人、女性66人)は、親の被爆後の妊娠で生まれ、57人(男性26人、女性31人)は、被爆前の妊娠から生まれていた。この128人のうち103人は、母親の被曝線量が150 rad以上で、その父親は原爆時に市内にいなかったか(87例)、または線量が150 rad以下であった(16例)。この128人のうちの残りの25人は、親の線量がより少ないが、両親の少なくとも一方は100 rad以上の線量を受けていた。

TABLE 1 CYTOGENETICALLY EXAMINED CHILDREN OF ATOMIC BOMB SURVIVORS, BY BIRTH PERIOD, CITY, AND SEX

表1 細胞遺伝学的検査を行なった原爆被爆者の子供の数:
出生時期・都市・および性別

Birth Period 出生時期	Hiroshima 広島			Nagasaki 長崎			Total 両市		
	Male 男	Female 女	Total 合計	Male 男	Female 女	Total 合計	Male 男	Female 女	Total 合計
1940-46	21	24	45	5	7	12	26	31	57
1946-50	37	40	77	11	15	26	48	55	103
1951-63	-	-	-	14	11	25	14	11	25
1946-63	-	-	-	25	26	51	62	66	128
Total 合計	58	64	122	30	33	63	88	97	185
Families 家族数			69			29			98

Although all families included children born both before and after parental exposure, in only one-third of the families contacted were we able to obtain blood samples from children born prior to August 1945.

これらの家族には、親の被爆以前と以後に生まれた子供があったが、1945年8月以前に生まれた子供からの血液標本は、連絡した家族の3分の1から入手できた。

Of the 185 children studied, 182 were karyotypically normal. Among the other three, one female was found to have a deleted short-arm of one of the G group chromosomes in all cells analyzed (Figure 1). This girl, born in 1948, was clinically normal. Her sister, born in 1941, and sampled as a family control for the proband, also carried the same chromosomal abnormality. A fuller description of this family with the deleted G will be given elsewhere.⁹ The third karyotypically abnormal patient was a female, born in 1949. She showed a sex chromosomal mosaicism of 45, X/47, XXX. Of her 100 examined leukocyte metaphases 95 had 45 chromosomes and were XO. Four cells had 47 chromosomes and were XXX. In addition to being well below the Japanese average in height, the proband had irregular menses, raising the possible diagnosis of gonadal dysgenesis. Two female sibs, one born before parental exposure and one born after, were karyotypically and clinically normal.

調査を行なった子供185人のうち、182人の核型分析の結果は正常であった。その他の3人のうち女性1人には、検査したすべての細胞にG群染色体の1つに短腕欠失が認められた(図1)。この女性(1948年生まれ)は、臨床的に正常であった。発端者に対する家族員対照者として選んだ1941年生まれの姉にも同じ染色体異常があった。G群染色体異常を有するこの家族については、別の報告に詳述する。⁹ 第3の核型異常者は、1949年生まれの女性で、45, X/47, XXXの性染色体モザイクが認められた。分裂中期白血球100個について検査を行なったところ、95個は染色体数45で、XOであった。細胞4個は染色体数47で、XXXであった。身長が日本人の平均値よりもかなり低いことに加えて、発端者には月経不順があり、生殖腺形成不全の可能性が考えられた。同胞2人(1人は親の被爆前に生まれ、他の1人は親の被爆後に生まれた)は、

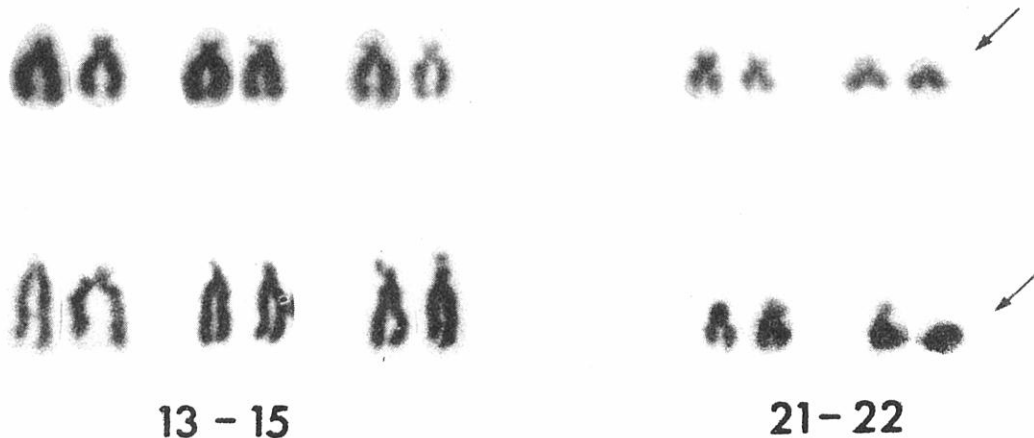


Figure 1 Partial karyotypes showing the short-arm deletion of a G-group chromosome in a female born in 1948 (upper row) and in her sister born in 1941 (lower row). This abnormality was also found in the mother, and was, therefore, familial.

図1 G群染色体の短腕欠失を示した1948年生まれの女性(上列), および1941年生まれのその姉(下列)の核型分析の一部. この異常は, その母親にも発見されたので, 家族性のものであった.

It is presumed that the mosaicism in the affected child arose as a result of a non-disjunctional error during an early mitotic division, soon after zygote formation.

In this study, we were particularly interested in the 103 children born in the first 5 years after parental A-bomb exposure. Data on the mutation rates in the offspring of irradiated mice had suggested that irradiation of the female resulted in specific-locus, gene mutations only when conception took place within 7 weeks of oocyte irradiation.¹⁰ Irradiation of the male, however, resulted in a relatively constant mutation rate regardless of when conception occurred.¹¹ Thus, the absence of a radiation effect in the 103 children born in the first years after parental exposure was felt to be especially meaningful.

In attempting to explain the absence of a detectable cytogenetic effect on the progeny of A-bomb exposed survivors, we cannot rule out the possibility of selection against chromosomally or genetically damaged germ cells in either oogenesis or spermatogenesis. Nor can we eliminate the possibility of very early, and undetected, death of the zygote. In addition, the radiation dose received by the germinal tissue may well have been considerably less than the total dose to which the parent was exposed.

核型分析も臨床的にも正常であった. この子供における染色体モザイクは, 接合体形成直後の初期有糸分裂中に生じた不分離に基づく異常と推定される.

本調査では, 親の原爆被爆後5年間に生まれた子供103人に特に関心が持たれた. 放射線照射を受けたマウスの子孫における突然変異率に関する資料では, 卵母細胞に対する放射線照射から7週間以内に懐胎した場合に限り, 雌の放射線被曝によって特定座位の遺伝子に突然変異が生ずることが示唆されている.¹⁰ しかし, 雄の放射線被曝の場合には, 懐胎の時期にかかわらず, 突然変異率は比較的一定していた.¹¹ したがって, 親の被爆後の初期に生まれた子供103人に放射線の影響がなかったことは, 特に意義があると思われる.

原爆被爆者の子供に対する発見可能な細胞遺伝学的影響がないことを説明する際に, 卵子発生または精子発生の過程で, 染色体障害または遺伝的損傷を有する生殖細胞が淘汰される可能性を無視できない. また, 接合体の死がごく初期に生じて, しかもそれは発見不可能である場合も無視できない. さらに, 生殖組織が受けた放射線量は, 親が受けた総線量よりもかなり少ないことも考えられる.

It is likely that if, in fact, any radiation-induced karyotypic abnormalities are present in the F₁ generation, they occur at such a low frequency that a very large sample will be required to detect them. On the basis of the absence of a radiation effect in the 128 children born between 1946-63, we may say with 95% confidence that if there are affected offspring, their frequency is less than 2.5%. A larger study is now being established to determine more definitively whether damage was induced and transmitted from parental germ cell chromosomes.

SUMMARY

A cytogenetic examination was done on cultured leukocytes of 185 children born to heavily exposed atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. Of 128 children conceived subsequent to parental A-bomb exposure, one showed a short-arm deletion of one of the G chromosomes, while a second was a 45, X/47, XXX mosaic. The short-arm deletion was found to be familial, and the mosaicism presumably arose during a post-zygotic cell division. There was, therefore, no evidence of a radiation effect on the meiotic chromosomes of survivors.

放射線誘発性核型異常が、第1世代児に実際に存在するとすれば、その頻度はおそらく非常に低く、その発見にはきわめて大きな標本が必要であろう。1946年から1963年までの間に生まれた子供128人に放射線の影響がなかったことから考えて、放射線の影響を受けた子供があるとすれば、その頻度は95%の信頼限界内では2.5%以下であるといえるであろう。親の生殖細胞に誘発された染色体異常が遺伝されているか否かをより明確に決定するために、より広範囲にわたる研究が現在計画されている。

要約

広島および長崎の原爆強度被爆者に生まれた子供185人の培養白血球について細胞遺伝学的検査を行なった。親の原爆被爆後の妊娠から生まれた子供128人のうちにG群染色体の1つに短腕欠失が1例認められ、45, X/47, XXXの性染色体モザイクが1例に認められた。短腕欠失は家族性のもものと認められ、モザイクはおそらく、接合体形成後の細胞分裂中に生じたものでであろう。したがって、原爆被爆者の生殖細胞染色体に対する放射線の影響の根拠は認められなかった。

REFERENCES

参考文献

1. NEEL JV: Changing Perspective on the Genetic Effects of Radiation. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1963
(放射線の遺伝的影響に対する見通しの変化)
2. KATO H, SCHULL WJ, NEEL JV: Survival in children of parents exposed to atomic bomb. A cohort-type study. Amer J Hum Genet 18:339-73, 1966
(原爆被爆者の子供の死亡に関するコーホート型の研究)
3. SCHULL WJ, NEEL JV, HASHIZUME A: Some further observation on the sex ratio among infants born to survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. Amer J Hum Genet 18:328-38, 1966
(広島・長崎の原爆被爆生存者の子供の性比に関する若干の追加観察)
4. LINDSTEN J, FRACCARO M, et al: Meiotic and mitotic studies of a familial reciprocal translocation between two autosomes of group 6-12 1,2,3. Cytogenetics 4:45-64, 1965
(第6-12^{1,2,3}群における2つの常染色体間にもみられた家族性交換型転座についての減数分裂および有糸分裂の研究)
5. TRUJILLO JM, ZELLER RS, et al: Translocation heterozygosis in man. Amer J Hum Genet 18:215-25, 1966
(人間における転座を有する異種接合体の形成)
6. SAWADA H, FINCH SC: Fertility study, Hiroshima and Nagasaki. Provisional research plan. ABCC TR 18-62
(広島・長崎における妊孕力調査、暫定研究計画書)
7. 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・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)
8. BLOOM AD, IIDA S: Two-day leukocyte cultures 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)
9. HONDA T, YOSHIDA MD: Manuscript in preparation
(準備中)
10. RUSSELL WL: Effect of the interval between irradiation and conception on mutation frequency in female mice. Proc Nat Acad Sci USA 54:1552-7, 1965
(雌マウスにおける放射線被曝と受胎までの間隔の突然変異発生頻度に及ぼす影響)
11. RUSSELL WL, RUSSELL LB, KELLY M: Radiation dose rate and mutation frequency. Science 128:1546-50, 1958
(放射線量率と突然変異発生頻度)

LIST OF STUDY SUBJECTS
調査対象一覧表

Master File Number 基本名簿番号		Offspring 子供		Master File Number 基本名簿番号		Offspring 子供	
Mother 母親	Father 父親	Sex 性	Date of Birth 生年月日 Day:日 Month月 Year年	Mother 母親	Father 父親	Sex 性	Date of Birth 生年月日 Day日 Month月 Year年
HIROSHIMA 広島						F 女	21- 2-40
		M 男	30-12-48			M 男	4- 8-43
		F 女	19- 5-50			F 女	12-10-48
		M 男	26- 4-43			M 男	22- 2-40
		F 女	16- 5-47			M 男	22- 2-43
		F 女	11-11-42			F 女	19-10-41
		M 男	26- 1-46			F 女	12- 3-44
		F 女	1- 5-48			F 女	5-10-45
		F 女	30- 9-46			M 男	7-12-47
		F 女	1- 7-48			F 女	6- 4-40
		M 男	20- 5-49			M 男	20- 8-42
		F 女	7- 5-47			M 男	23-12-44
		M 男	13- 8-49			F 女	6- 9-44
		F 女	6- 8-42			F 女	20- 8-43
		F 女	25-10-44			F 女	10- 6-47
		F 女	20- 9-47			M 男	15- 8-50
		M 男	15-10-50			M 男	28- 1-48
		F 女	3-11-40			F 女	30-10-42
		M 男	25- 9-46			M 男	8- 3-46
		M 男	29-10-47			M 男	14- 6-45
		F 女	16- 1-42			F 女	9- 7-48
		F 女	20- 5-49			F 女	11- 7-48
		F 女	13- 9-47			F 女	15-12-50
		M 男	18- 5-50			M 男	10- 8-48
		F 女	24-12-41			M 男	5- 1-41
		F 女	16- 8-46			F 女	30- 8-48
		F 女	14- 5-49			M 男	13- 6-40
		M 男	26-10-44			M 男	13-10-48
		M 男	11-07-49			F 女	29-10-48
		M 男	21- 9-46			F 女	22- 5-47
		M 男	21- 9-46			F 女	20- 2-47
		M 男	28- 2-41			F 女	28-12-48
		M 男	17-10-43			F 女	13- 3-47
		F 女	6- 1-46			F 女	20- 1-49
		M 男	8- 9-47			M 男	4- 1-49
		M 男	10-11-47			F 女	15- 6-42
		M 男	18-12-45			F 女	4- 2-40
		F 女	25- 7-46			F 女	5- 1-48
		M 男	18-10-40			M 男	16- 4-50
		F 女	29- 5-47			F 女	17- 2-49
		F 女	13- 8-42			F 女	29- 1-49
		M 男	7-12-47			F 女	23- 7-40
		M 男	5- 5-50			F 女	23- 3-48
		F 女	26- 6-41			M 男	26- 2-47
		F 女	25- 6-46				

Master File Number 基本名簿番号		Offspring 子供	
Mother 父親	Father 母親	Sex 性	Date of Birth 生年月日 Day日 Month月 Year年
	-	M 男	4- 2-40
		F 女	1- 3-41
		F 女	12- 6-48
		F 女	31- 8-50
	-	M 男	3-11-46
	-	M 男	18- 1-49
	-	F 女	11- 1-47
	-	F 女	5- 6-47
	-	M 男	10- 4-40
		F 女	23- 8-42
		M 男	29- 9-48
	-	M 男	19-11-46
	-	M 男	5- 4-42
		M 男	16- 5-49
	-	F 女	9- 2-45
	-	M 男	13- 4-49
	-	F 女	10- 1-40
		M 男	2- 4-48
		M 男	6- 3-50
	-	M 男	17-10-46
	-	F 女	25- 6-46
		M 男	18- 4-48
	-	M 男	25- 3-40
		F 女	1- 3-47
	-	F 女	18- 7-47
	-	F 女	14- 5-47
		F 女	1-11-49
	-	M 男	19-10-49
	-	M 男	10- 2-50
	-	M 男	19- 9-46
		F 女	20- 2-50
	-	M 男	27- 4-50
	-	M 男	25-11-50
	-	M 男	14- 3-43
NAGASAKI 長崎			
		M 男	24-11-52
		F 女	19-10-54
		M 男	25-12-53
		F 女	13- 7-56
		F 女	14- 4-57
		M 男	1- 2-47
		M 男	10-10-48
		F 女	19-12-49
		F 女	1- 1-51
		F 女	3-11-56
		M 男	5- 2-59
		F 女	18-12-63

Master File Number 基本名簿番号		Offspring 子供	
Mother 母親	Father 父親	Sex 性	Date of Birth 生年月日 Day日 Month月 Year年
		M 男	3- 9-44
		F 女	26- 2-47
		M 男	3- 8-46
		F 女	7- 5-41
		F 女	9-11-42
		F 女	1- 3-47
		F 女	12-12-48
		M 男	7- 8-54
		M 男	15- 6-52
		F 女	10- 5-54
		F 女	16-11-49
		M 男	11- 7-52
		M 男	6- 6-54
		F 女	21-12-43
		F 女	19- 9-41
		F 女	20-11-50
		F 女	5- 2-47
		F 女	15- 9-40
		M 男	10- 8-50
		M 男	13- 1-40
		M 男	6- 2-42
		F 女	15-10-47
		F 女	28- 5-50
		F 女	30- 8-52
		F 女	16- 8-47
		F 女	22-12-45
		M 男	6- 3-48
		M 男	29-10-47
		M 男	25- 3-48
		M 男	26- 8-50
		M 男	28-11-43
		F 女	11- 7-41
		F 女	18- 9-48
		F 女	8- 5-51
		M 男	15-12-49
		M 男	9- 2-52
		M 男	10-10-54
		M 男	15- 6-46
		M 男	9- 8-50
		M 男	1- 8-52
		F 女	15- 5-48
		F 女	15- 7-46
		F 女	24-10-49
		F 女	23- 2-53
		M 男	25- 2-50
		M 男	16- 5-52
		F 女	14- 7-52
		F 女	4- 2-49
		M 男	12- 1-51
		M 男	28- 2-53
		M 男	9- 9-55