

CYTOGENETICS OF IN UTERO EXPOSED SUBJECTS
HIROSHIMA AND NAGASAKI

胎 内 被 爆 者 の 細 胞 遺 伝 学 的 研 究
広 島 ・ 長 崎

ARTHUR D. BLOOM, M.D.
SHOTARO NERIISHI, M.D. 鎌石昇太郎
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 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。

CYTOGENETICS OF IN UTERO EXPOSED SUBJECTS
HIROSHIMA AND NAGASAKI

胎内被爆者の細胞遺伝学的研究
広島・長崎

ARTHUR D. BLOOM, M.D.^{1†}

SHOTARO NERIISHI, M.D.¹ 鍊石昇太郎

PHILIP G. ARCHER, Sc.D.²

Approved 承認 19 April 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

ABCC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
Method	方法	1
Results	結果	2
Summary	要約	5
References	参考文献	6

TABLE 1.	Cytogenetic findings among the in utero exposed, Hiroshima and Nagasaki	3
表	広島および長崎の胎内被爆者の細胞遺伝学的所見	

ACKNOWLEDGMENTS

感謝のことは

We thank Mr. S. Iida, Mrs. S. Murata, and Mr. K. Ohki for their excellent technical assistance. We are also indebted to the Public Health Nurses of the Medical Sociology Department of ABCC for their tenacity in contacting the subjects.

飯田昭三氏、村田澄江氏および大木圭一氏の優れた技術的援助に対して感謝の意を表す。また、ABCC 医科社会学部の保健婦のかたがたが忍耐強く調査対象者との連絡にあたって下さったことに対しても感謝の意を表す。

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

本報告に基づく論文は下記に発表した

Lancet 2:10-12, 1968

CYTOGENETICS OF IN UTERO EXPOSED SUBJECTS, HIROSHIMA AND NAGASAKI

胎内被爆者の細胞遺伝学的研究，広島・長崎

INTRODUCTION

The recent demonstrations of complex chromosomal rearrangements in the peripheral blood lymphocytes of heavily exposed atomic bomb survivors^{1,2} suggested that those who were in utero at the time of maternal exposure might also harbor radiation-induced aberrations. The detection of complex aberrations in first trimester exposed persons would depend on the presence in the embryo of lymphocyte precursors which could transmit the aberrations to mature lymphocytes. The detection of aberrations in persons exposed in the second or third trimesters would depend on the presence in the fetus of long-lived lymphocytes which would be capable of responding to antigenic stimulation *in vitro*.³

In an earlier report on cytogenetic findings among a group of survivors who were in the first trimester of gestation at the time of the atomic bomb (ATB),⁴ no meaningful differences were noted between exposed and nonexposed persons. However, that group of in utero exposed were selected on the basis of distance from the hypocenter and not on the basis of an estimated maternal radiation dose. When dose estimates became available for this group,⁵ it became apparent that the mothers of those studied were all estimated to have been exposed to well under 100 rad. Thus the fetal doses could have been, and probably were, very low.

It was, therefore, concluded that the in utero exposed should be reexamined with cases selected on the basis of the newly available estimates of maternal exposure, and to include those who were in the second and third trimester of gestation ATB. Both the higher fetal dose and the presence of a larger pool of fetal lymphocytes later in gestation could reasonably be expected to increase the likelihood of detecting residual chromosome damage, if any had been induced.

METHOD

For the present study, in utero exposed subjects were selected from the In Utero Mortality Sample.⁶ Only exposed subjects for whom the maternal dose estimate exceeded 100 rad were selected. No control subjects

緒言

強度原爆被爆者の末梢白血球に複雑な染色体再配列が最近証明されたので、^{1,2} 母親が被爆した時に胎内にいた子供にも放射線誘発性染色体異常が存在するかもしれないと考えられた。妊娠前期に胎内被爆した者に複雑な染色体異常を検出するためには、成熟リンパ球に異常を伝達できるリンパ球前駆細胞が胎児に存在していたことが必要である。妊娠の中期および後期で胎内被爆した者に異常を検出するためには、試験管内で抗原刺激に反応できるような寿命の長いリンパ球が胎児に存在していた必要がある。³

原爆時に妊娠前期にあった胎内被爆者⁴に関する以前の報告では、被爆者と非被爆者との間に有意な差は認められなかった。しかしながら、その胎内被爆者群の選択は、爆心地からの距離に基づいて行なわれ、母親の被曝推定線量に基づくものではなかった。この群について線量推定値⁵が入手されてみると、検査を受けた子供の母親は、いずれも推定被曝線量が100 radよりはるかに少ないことが明らかになった。したがって、胎児の被曝線量はおそらく非常に低かったと思われる。

そこで、このたび新たに入手した母親の推定線量値に基づいて対象者を選択して胎内被爆者の再検査を行なうとともに、原爆時に妊娠の中期および後期にあった胎内被爆者も含める必要があるという結論に達した。これによって、胎児の被曝線量をもっと多くなり、また妊娠のより遅い時期には胎児にもっと多数のリンパ球が存在するので、もし異常が誘発されたとすれば、残留性染色体異常を検出する可能性が増加すると考えられた。

方法

今回の調査の胎内被爆対象者は、胎内被爆者の死亡率調査対象群⁶から選択した。母親の推定線量が100 rad以上である胎内被爆者のみを選択した。対照群に関しては、

were selected specifically for this group, since a large amount of control data had already been obtained in the previous study. In addition, all slides in our laboratories are routinely prepared and read without our knowledge of exposure status, and in this case, the microscopists were unaware of the absence of controls in the series.

Subjects were ruled ineligible if they had a history of malignant disease, of radiation therapy, or of radioisotope exposure at any time. Subjects with a history of diagnostic X-irradiation in the preceding 12 months were also rejected, as were those with evidence of a viral exanthem on physical examination.

Peripheral blood leukocytes from the in utero exposed were cultured for 46-50 hours prior to addition of colchicine.⁷ Once selected under low-power magnification (100×), on the basis of the intactness of the cell and the quality of spreading, a cell was by definition included in the analysis.

Up to 100 cells per subject were examined and karyotyped directly under the microscope. Cells with definite or suspected structural aberrations, exclusive of single- or iso-chromatid lesions, were photographed and karyotyped.

All aberrations scored were confirmed by at least two examiners. Single chromatid and isochromatid breaks were distinguished from gaps on the basis of displacement of the distal chromatid (s). Dicentrics and rings were scored as such, whether the rings were centric or acentric. Translocations were usually detectable as elongated chromosomes, while pericentric inversions showed an obvious shift in centromere position. Acentric or centric fragments were scored simply as fragments, except when they accompanied rings or dicentrics in which case only the dicentric or ring was recorded. Detectable deletions were generally terminal, and centromere breaks represented splitting at the centromere.

RESULTS

As seen in Table 1, 38 in utero exposed were studied for the presence of chromosomal aberrations. Table 1 also shows the results of the former study for comparison purposes. Of the 38 in the present series 4 were in the first trimester of gestation ATB; 23 were in the second trimester; and 11 were in the third trimester. Twelve of the subjects were exposed in Nagasaki and 26 in Hiroshima. Since the proportion of detected chromosomal abnormalities did not differ significantly by either city, sex, or trimester, only the combined data are given.

以前の調査で多くの資料を入手したので、今回の調査では特に選ばなかった。また、われわれの研究室では、スライドの準備と顕微鏡検査は、被検者の被爆状態がわからないようにして行なわれており、今回の場合は、顕微鏡検査にあたって、対照者が除外されていたことはわからなかった。

過去に悪性疾患の病歴や放射線またはラジオアイソトープによる治療を受けたことのある者は不適格者として除外した。過去12か月間に診断用レントゲン検査を受けた者、および診察でウイルス性発疹の所見が認められた者も除外した。

胎内被爆者の末梢白血球は、46-50時間培養して、コルヒチンを加えた。⁷ 低倍率(100 X)で細胞の状態と広がり具合に基づいて選択した細胞は、あらかじめ決定した定義に従って、すべて分析に含めた。

各対象者につき最高100個の細胞を検査し、直接顕微鏡下で核型分析を行なった。単一または同位染色分体異常以外の明確な構造異常またはその疑いのある細胞は、写真撮影して核型分析を行なった。

発見した異常はいずれも少なくとも2名の検者によって確認を行なった。単一および同位染色分体切断と gap との区別は、末端部染色分体の変位に基づいて行なった。2動原体および環染色体の分類は、環染色体における着糸点の有無とは無関係に行なった。転座では、染色体は通常長くなっており、pericentric 逆位では、着糸点の位置は明らかに変わっていた。断片は、着糸点の有無にかかわらず、単に断片として分類した。ただし、環染色体および2動原体に伴っていた場合は、2動原体または環染色体のみを記録した。欠失は通常末端部にみられ、着糸点切断は着糸点における分割を示すものである。

結果

表1にみられるように、胎内被爆者38例について、染色体異常の有無を検査した。比較のため、さきの調査で得た結果も表1に示した。今回の調査の対象者38例のうち4例は原爆時に妊娠前期; 23例は妊娠中期; 11例は妊娠後期にあった。対象者12例は長崎で、26例は広島で被爆した。検出した染色体異常の割合には、都市、性別あるいは妊娠期による有意な差異はなかったので、ここでは資料を合計して報告する。

TABLE 1 CYTOGENETIC FINDINGS AMONG THE IN UTERO EXPOSED, HIROSHIMA AND NAGASAKI

表1 広島および長崎の胎内被爆者の細胞遺伝学的所見

Item 項目	Controls ⁴ 対照者	Exposed 被爆者	
		Previous Study 前回の調査	Present Study 今回の調査
Estimated exposure dose 推定線量値の範囲		24-85 rad	104-477 rad
Survivors 被検者	48	20	38
Total cells examined 検査細胞総数	4678	2000	3643
% cells with 46 chromosomes 染色体数46の細胞の%	96.2	98.2	97.1
Survivors with one or more complex aberrations* 1個以上の複雑な異常を有する者*	2 (4%)	3 (15%)	15 (39%)
Cells with: 下記の異常を有する細胞			
Single chromatid gaps or breaks 単一染色体 gap または切断	84	28	79
Isochromatid gaps or breaks 同位染色体 gap または切断	9	7	22
Rings 環染色体	0	0	2
Dicentrics 2動原体	0	0	4
Fragments 断片	2	2	11
Translocations 転座	0	1	3
Deletions 欠失	0	0	4
Centromere breaks 着糸点切断	0	0	4

* Complex aberrations include rings, dicentrics, fragments, translocations.
複雑な異常は、環染色体、2動原体、断片および転座を含む。

A total of 3643 cells were examined, of which 19 (0.52%) were found to contain complex aberrations, of the dicentric, ring, fragment, or translocation types. It is noteworthy that only 3 translocations were seen in 3 cells (0.08% of cells), while 19 dicentrics, rings, or fragments were seen in 17 cells (0.47% of cells). Of the 38 subjects, 15 (39%) had at least 1 cell with a complex aberration, and no individual had more than 3 abnormal cells. Of these 15 persons 3 were in the first trimester when exposed in utero.

Cells from 48 individuals whose mothers were beyond 3000m from the hypocenter, with dose estimates of less than 1 rad, had been previously examined and the results are shown in Table 1. In that group, only two minute fragments were seen, giving an aberration frequency of 0.04%. One fragment was seen in each of two controls, so that 2 of 48, or 4% of the controls had these complex aberrations. Similarly, among 94 control individuals

合計3643個の細胞を検査し、そのうち19個(0.52%)に2動原体、環染色体、断片または転座等の複雑な染色体異常が認められた。細胞17個(全細胞の0.47%)に19個の2動原体、環染色体または断片が認められたのに対して、転座は細胞3個(全細胞の0.08%)に3つ認められたにすぎないことは注目に値する。38例中15例(39%)に複雑な異常を有する細胞が少なくとも1個認められたが、異常細胞を3個よりも多く有する者はいなかった。この15例中3例は妊娠前期の胎内被爆者であった。

母親が爆心地から3000m以上で被爆し、推定線量が1 rad以下である48例の細胞は、さきの調査で検査したが、その結果は表1のとおりである。この群では、微細断片がわずかに2個認められたにすぎず、異常の頻度は0.04%であった。調査対照者2例にそれぞれ断片1個が認められ、48例中2例、すなわち全対照者の4%にこの種の複雑な異常が認められた。同様に、50歳以下の対照者94例

under 50 years of age,¹ only a single fragment had been seen in 8847 cells, for a frequency of 0.01%. In the in utero exposed group of the earlier study, which we subsequently found to have been exposed to less than 100 rad ATB, two fragments and one translocation were seen (Table 1) for an aberration frequency of 0.15% of cells.

It is pointed out that in the first study leukocytes had been cultured for 66-70 hours. This had been the standard culture time in this laboratory. Since then, the 46-50 hour culture time has been used. However, Honda et al⁸ have found no significant difference between the frequency of chromosomal aberrations in 2-day and 3-day cultures prepared in our laboratory. Thus, comparison of the results from the two culture times seems justified.

Estimates of the doses received by the mothers of the present series of 38 in utero exposed subjects ranged from 104 to 477 rad. The dose which the fetus actually received was undoubtedly a small proportion of the maternal dose and the proportion no doubt varied from case to case. Nevertheless, the proportion of abnormal cells was found to increase from 0.37% among those whose mothers were exposed to doses between 100 and 150 rad, to 0.77% among those whose mother's estimated dose was over 300 rad. While the percent increase of aberrations with increased dose was not statistically significant, the results were consistent with a positive dose-response relationship.

It appears from the types of abnormalities seen that some of the examined cells were in their first post-exposure division. Two of the dicentric and one of the rings were found to have associated fragments, indicating that no division had occurred since formation of the ring or dicentric.⁹ This suggests that lymphocytes formed in early fetal life may have the capacity for long-term, perhaps lifelong, survival. That these lymphocytes respond to the antigenic stimulus of phytohemagglutinin (PHA) indicates that they are a part of the immunologically competent small lymphocyte population.¹⁰

It has been shown that in the human fetus, the immunoglobulins Ig G and Ig M are actively synthesized after the 20th week of gestation.¹¹ The production of these globulins is largely confined to the lymphoid cells of the spleen, with the proportion of immunofluorescent cells in the thymus being very small. Thus, the spleen appears to be a major site of activity of fetal, immunologically committed lymphocytes. It is reasonable to assume that at least some of the affected cells seen in those persons exposed in the second or third trimester were in the

の調査¹では、細胞8847個中に断片がわずかに1個認められ、0.01%の頻度であった。さきに行なった胎内被爆者の調査では、原爆時の推定被曝線量が100 rad以下であることがその後明らかになったが、表1に示したように断片2個と転座1個が認められ、異常の頻度は0.15%であった。

しかし、最初の調査では、白血球培養時間は66-70時間であったことを指摘したい。当時は、これがこの研究室で使用されていた標準培養時間であった。その後は、46-50時間培養法が用いられている。しかしながら、本田ら⁸は、われわれの研究室では、2日間培養と3日間培養との間に染色体異常の頻度に有意な差はないと認めている。したがって、この2つの培養法によって得られた結果の比較は可能であると考えられる。

今回の調査の胎内被爆者38例の母親の推定被曝線量は、104 rad から 477 rad の範囲であった。胎児が実際に受けた線量は母親の線量のごく一部にしかすぎず、その割合も各個体ごとに異なっていることは疑う余地がない。しかしながら、異常細胞の割合は、母親の被曝線量が100-150 radである対象者では0.37%であるが、母親の推定線量が300 rad以上の者では0.77%に増加している。推定被曝線量の増加に伴ってみられる異常の百分率の増加は統計的に有意ではないが、この結果は正の線量-反応関係と一致している。

検出された異常の種類から判断して、検査を行なった細胞のうちには被爆後第1回目の分裂を起こしていたものもあると思われる。2動原体2個および環染色体1個は断片を伴っていると認められ、この環染色体および2動原体が形成されてからは、分裂がまだ起こっていないことを示している。⁹ このことは、胎児期の初期に形成されたリンパ球は、長い期間、あるいは一生持続する能力があるかもしれないということを示唆している。これらのリンパ球がファイトヘマグルチニン (PHA) による抗原刺激に反応することは、それらの細胞が免疫能を有する小リンパ球集団に属していることを示唆している。¹⁰

ヒト胎児では、妊娠20週間後から免疫性グロブリン Ig G および Ig M が活発に合成されると認められている。¹¹ これらのグロブリンの産生は、主として脾臓のリンパ様細胞に限られており、胸腺の免疫蛍光性細胞の割合は非常に小さい。したがって、胎児における免疫能を有するリンパ球活動の主要部位は脾臓であると思われる。妊娠の中期および後期で胎内被爆した者にみられる障害細胞の少なくとも1部は、原爆時に脾臓にあったと仮定して無理はないであろう。一方、このことは放射線被爆者に

spleen ATB. This suggests, in turn, that the spleen is perhaps the primary source of cytogenetically abnormal lymphocytes in irradiated humans.

It is likely that the stem cells for the immunologically competent lymphocytes are present in the first trimester of gestation. The presence of lymphocytes with rings, dicentrics, and fragments in three first-trimester exposed individuals suggests that lymphocyte precursors, in either the thymus or bone marrow,¹² were initially affected. The population resulting from the divisions of these stem cells apparently maintained the chromosomal aberrations through many cell divisions, while retaining the property of responsiveness to PHA.

It is of interest that the data obtained in the present study were very similar to that obtained from the earlier study of young survivors directly exposed to the A-bombs.¹ Among postnatally exposed young survivors, the frequency of exchange-type aberrations was 0.6%, with 35% of studied persons having residual abnormalities. Thus, in that group and in the present one, we were probably looking at lymphocytes of the immunologically competent type, cells which either took origin from affected stem cells or which were themselves directly exposed.

In view of the sensitivity of lymphocyte chromosomes to ionizing radiation, it is likely that many other lymphocytes, not of the immune group, and shorter-lived, were affected but eliminated. Given the significant increase in size of the lymphocyte pool during childhood, and the subsequent reduction of this pool during adolescence,¹³ many affected lymphocytes were probably eliminated in the multiplication-reduction process.

SUMMARY

Among 38 in utero exposed survivors of Hiroshima and Nagasaki whose mothers were exposed to more than 100 rad at the time of the atomic bomb, the frequency of cells with complex chromosomal rearrangements was 0.52%. Among 48 controls, the frequency was 0.04%. Of the in utero exposed survivors 39% had these aberrations, while 4% of the controls had them. These results suggest that both lymphocyte precursors and mature, immunologically competent lymphocytes were affected in utero by the ionizing radiations of the A-bombs.

おける細胞遺伝学的異常を有するリンパ球の主要出所が脾臓ではないかということを示唆している。

免疫能を有するリンパ球の幹細胞は、おそらく妊娠前期にすでに存在しているのであろう。妊娠前期胎内被爆者3例に環染色体、2動原体および断片を有するリンパ球が認められたことは、胸腺あるいは骨髄¹²のリンパ球前駆細胞が最初に障害を受けたことを示すと考えられる。これらの幹細胞の分裂の結果できた細胞集団は、PHAに対する反応性を保つ一方、何回もの分裂を経過した後も染色体異常を保持しているようである。

今回の調査で得た資料が、さきに調査した若年齢被爆者から得た資料と非常によく類似していたことは興味深い。¹ 出産後に被爆した若年齢被爆者では、交換型異常は0.6%の頻度で認められ、検査を受けた対象者のうち35%に残留性異常が認められた。したがって、その調査および今回の調査で検査していたのは、おそらく、免疫能を有する型のリンパ球で、障害された幹細胞から由来したものが、または直接被曝した細胞であろう。

リンパ球の染色体の電離放射線感受性を考えると、このほかの免疫群に属さない、寿命のより短いリンパ球も多分多数障害を受けていたが、消失してしまったと考えられる。リンパ球集団の大きさは、幼年期に有意に増加し、その後思春期に減少するので、¹³ 障害のあるリンパ球の多くは、この増加を減少の過程でおそらく消失したのであろう。

要約

母親の原爆被曝線量が100 rad以上である胎内被爆者38例の検査で、複雑な染色体再配列を有する細胞は0.52%の頻度で認められたが、対照群の48例ではその頻度が0.04%であった。胎内被爆者の39%にこの種の染色体異常を認めたが、対照群ではその4%に認められた。この結果は、原爆の電離放射線によって胎児のリンパ球前駆細胞と免疫能を有する成熟リンパ球のいずれもが影響を受けたことを示唆している。

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
(広島および長崎の原爆被爆者における細胞遺伝学的研究)
2. BLOOM AD, AWA AA, et al: Chromosome aberrations in leukocytes of older survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *Lancet* 2:802-5, 1967
(広島および長崎の高齢原爆被爆者の白血球における染色体異常)
3. FITZGERALD PH: Immunological role and life-span of small lymphocytes. *J Theor Biol* 6:13-25, 1964
(小リンパ球の免疫学的役割とその寿命)
4. BLOOM AD, NERIISHI S, et al: Leukocyte chromosome studies of adult and in utero exposed survivors of Hiroshima and Nagasaki. In *Human Radiation Cytogenetics*, ed by EVANS HJ, COURT BROWN WM, McLEAN AS. Amsterdam, North-Holland, 1967. pp 136-43
(広島および長崎の成人および胎内被爆者に関する白血球染色体調査)
5. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose (T65D) estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 1-68
(広島・長崎原爆被爆生存者の1965年暫定線量(T65D)の推定)
6. KATO H, KEEHN RJ: Mortality in live-born children who were in utero at the time of the atomic bombs, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 13-66
(広島・長崎の胎内被爆児童の生後の死亡率)
7. BLOOM AD, IIDA S: Two-day leukocyte culture for human chromosome studies. *Jinrui Idengaku Zasshi - Jap J Hum Genet* 12:38-42, 1967
(ヒト染色体研究のための白血球2日間培養法)
8. HONDA T, KAMADA N, BLOOM AD: Chromosome aberrations and culture time, Hiroshima. ABCC TR 8-68
(染色体異常と培養時間, 広島)
9. LEA DE: *Actions of Radiations on Living Cells*. New York, Cambridge University Press, 1955. p 199
(放射線の生きた細胞に及ぼす影響)
10. 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
(照射を受けた患者のツベルクリン刺激白血球培養における不安定な染色体変化。ヒト血液における免疫学的に拘束された長期間生存するリンパ球に対する証拠)
11. VAN FURTH R, SCHUIT HRE, HIJMANS W: The immunological development of the human fetus. *J Exp Med* 122:1173-88, 1965
(ヒト胎児における免疫学的発達)
12. SAINTE-MARIE G, LEBLOND CP: Cytologic features and cellular migration in the cortex and medulla of thymus in the young adult rat. *Blood* 23:275-99, 1964
(若い成熟ラットの胸腺の皮質および髄質における細胞移動と細胞学的特色)
13. NELSON WE: *Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, WB Saunders, 1966. p 35
(小児科学)