

RELATIONSHIP BETWEEN DOSE AND CHROMOSOME ABERRATIONS
IN ATOMIC BOMB SURVIVORS, HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島・長崎原爆被爆者における放射線量と染色体異常との関連性

AKIO A. AWA, Sc.D. 阿波章夫

TOSHIO SOFUNI, Sc.D. 祖父尼俊雄

TAKEO HONDA, Sc.D. 本田武郎

MASAHIRO ITOH, B.A. 伊藤正博

SHOTARO NERIISHI, M.D. 鍊石昇太郎

MASANORI OTAKE, Ph.D. 大竹正徳



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION
財団法人 放射線影響研究所

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

The authors express their cordial thanks to Dr. Howard B. Hamilton, Chief of Department of Clinical Laboratories, RERF, for his invaluable help and advice in the present study. They also thank Mr. Kazumi Tanabe, Mrs. Yoko Urakawa and their colleagues in the Section of Cytogenetics for the microscopy and their technical assistance throughout this study.

著者らは、本研究を行うに当たって、終始ご援助と助言を頂いた放射線影響研究所臨床検査部長 Howard B. Hamilton 博士に対し、心から感謝の意を表する。また、本研究を通して顕微鏡観察その他、技術上のご支援を絶えず頂いた田辺和美氏、浦川陽子氏ならびに細胞遺伝学研究室の皆様へ心から感謝する。

Supported in part by a Grant-in-aid for Cancer Research from the
Ministry of Health and Welfare.

本研究の一部は厚生省がん研究助成金による補助を受けた。

A paper based on this report was accepted for publication by:

本報告に基づく論文は下記の医学雑誌に受理された。

Journal of Radiation Research

RERF TECHNICAL REPORT SERIES

放影研業績報告書集

The RERF Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, and advisory groups. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

放影研業績報告書は、日米専門職員、顧問、諮問機関の要求に応えるための日英両語による公式報告記録である。業績報告書は決して通例の誌上発表論文に代わるものではない。

The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese Foundation, supported equally by the Government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Department of Energy.

放射線影響研究所(元ABCC)は、昭和50年4月1日に公益法人として発足した。その経費は日米両政府の平等分担とし、日本は厚生省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって充てる。

RELATIONSHIP BETWEEN DOSE AND CHROMOSOME ABERRATIONS IN ATOMIC BOMB SURVIVORS, HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島・長崎原爆被爆者における放射線量と染色体異常との関連性

AKIO A. AWA, Sc.D. (阿波章夫)¹; TOSHIO SOFUNI, Sc.D. (祖父尼後雄)¹;
 TAKEO HONDA, Sc.D. (本田武郎)¹; MASAHIRO ITOH, B.A. (伊藤正博)¹;
 SHOTARO NERIISHI, M.D. (鍊石昇太郎)²; MASANORI OTAKE, Ph.D. (大竹正徳)³

Departments of Clinical Laboratories¹, Medicine², and Epidemiology and Statistics³

臨床検査部¹, 臨床部², および疫学統計部³

SUMMARY

Radiation-induced chromosome aberrations were found to persist in cultured peripheral blood lymphocytes derived from Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors long after their radiation exposure. Earlier observations that the frequency of cells with chromosome aberrations increased in proportion with increasing dose in both cities were reconfirmed. However, in every dose group, the frequency of aberrant cells was consistently higher in Hiroshima than in Nagasaki. Results suggested that a higher neutron dose in Hiroshima than in Nagasaki may have been a major component contributing to the difference in dose response between the two cities.

Among the types of chromosome aberrations so far identified, reciprocal translocations were observed to predominate, and they played an important role in determining the dose-aberration relationship. Furthermore, it was recognized that symmetric chromosome exchanges seem to be a useful index of late radiation effects on somatic cells in vivo.

INTRODUCTION

In our preliminary data reported previously, we indicated that among A-bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki, radiation-induced chromosome aberrations have persisted many years in circulating lymphocytes, and that the frequency of such cells is proportional to the estimated dose received by each individual.¹ The results showed that scoring cells with radiation-induced chromosome aberrations is a useful indicator for the evaluation of late somatic effects of irradiation upon humans.

要約

広島・長崎原爆被爆者より得た培養末梢血リンパ球中には被爆後長期間にわたって、放射線誘発性の染色体異常が残存していることが認められた。両市ともに、染色体異常を示す細胞の頻度が線量に比例して増加するという初期の観察結果が本研究において確認された。しかし、異常細胞の頻度は長崎よりも広島の方がどの線量域においても常に高かった。この線量反応関係の差異は、広島における中性子線量が長崎よりも大であることに基づく可能性が示唆された。

染色体異常の種類では識別可能な限りにおいて、相互転座が圧倒的多数を占めるとともに、線量-異常関係を決定する上で重要な役割を果たしていた。さらに、相称性染色体交換異常が、生体細胞に及ぼす放射線の後障害について検討する上で、きわめて有効な尺度であることが知られた。

緒言

すでに報告した我々の予備的資料から、広島・長崎原爆被爆者の末梢血リンパ球中には、放射線によって誘発された染色体異常が何十年にもわたって残存していること、ならびに、染色体異常細胞の頻度は、各被爆者の推定被曝線量におおむね比例することを示唆した。¹ このような結果から、人類に対する放射線の後障害を評価する上で、放射線誘発性染色体異常を用いることが有効であることを示した。

The present report describes the results of a detailed chromosome analysis of cultured lymphocytes from A-bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki to obtain further information about the late somatic effects of atomic radiation. Special reference is made to clarifying the dose-response relationship of chromosome aberrations together with factors including age when exposed, radiation components of the A-bombs and others, all of which may have some effect on the results observed.

MATERIALS AND METHODS

Selection of Sample

The sample was selected from among A-bomb survivors who were resident in Hiroshima and Nagasaki, for whom tentative dose estimates were available, and who were participants in the RERF Adult Health Study.²⁻⁴ Subjects who reported receiving any radiotherapy or radioisotope exposure were excluded. Also excluded were cases whose cultures were unsuccessful, or produced poor mitosis of less than 30 scorable cells per case. With the above limitations, cytogenetic examinations of 649 Hiroshima and 403 Nagasaki cases were performed (see Appendix).

The controls consisted of those who were not in the cities at the time of the bombs (nonexposed), and those who were distally exposed to the bombs, but whose estimated doses were less than 1 rad. The remainder received estimated doses of more than 1 rad, and are hereafter referred to as the exposed group. Exposed individuals were further divided into the following six groups according to their estimated doses in rad: 1-99, 100-199, 200-299, 300-399, 400-499, and 500 or more. Further breakdown in the number of cases and number of cells scored by city is shown in Table 1. The present study covered the period from January 1968 to November 1969 in Hiroshima and from January 1968 to March 1971 in Nagasaki.

Methods

Peripheral blood was cultured using the method of Moorhead et al,⁵ with minor modifications; the whole blood culture method of Hungerford⁶ was also used in our laboratory.

Heparinized blood was allowed to stand for a few hours at room temperature to separate plasma containing white blood cells. To 1 ml

本研究において、広島・長崎原爆被爆者から得た末梢血リンパ球を培養し、原爆放射線による後障害についての情報をさらに得るべく、詳細にわたる染色体分析を行った結果を記述する。特に染色体異常と線量-反応関係を明らかにするとともに、被爆時年齢など観察結果に影響を与える可能性のある諸要因について留意した。

材料および方法

対象の選定

推定線量^{2,3}が与えられており、かつ、広島・長崎に居住している放影研成人健康調査⁴対象者の原爆被爆者の中から、本研究の対象者を選定した。対象者のうち、過去に放射線治療や放射性アイソトープ被曝歴をもつ者は解析から除外した。採血しても、血液培養の失敗例や、観察細胞数が30個に満たない場合も除外した。このような条件下で、広島では649例、長崎では403例に対する染色体調査が行われた(付録参照)。

対照は2群からなる。第1群は被爆時に市内にいなかった人々(あるいは非被爆)であり、第2群は遠距離被爆で、その推定線量が1 radに満たない被爆者である。対照群以外はすべて1 rad以上の線量を受けており、被爆群とした。被爆群は推定線量に基づいて、1-99 rad, 100-199 rad, 200-299 rad, 300-399 rad, 400-499 rad, 500 rad以上の6群に分類した。これをさらに市別に分けて観察例数と細胞数を示したのが表1である。本研究は広島では1968年1月以降1969年11月まで、長崎では1968年1月以降1971年3月までに採血を行った対象者についての観察結果に基づくものである。

方法

末梢血培養はMoorheadら⁵の方法にやや改良を加えて行った。最近ではHungerford⁶による全血培養法を当研究室で採用していることを付記する。

ヘパリン処理した血液を室温で数時間放置し、白血球を含む血漿を分離する。この血漿1 mlに8 mlの

TABLE 1 DISTRIBUTION OF CELLS WITH CHROMOSOME ABERRATIONS BY DOSE - HIROSHIMA AND NAGASAKI

表1 染色体異常をもつ細胞の線量別分布 - 広島・長崎

Dose group (rad)	Mean total dose	Gamma	Neutron	Cases	Cells examined	Cells with all aberrations (%)	Cells with exchanges* (%)
Hiroshima							
Control	-	-	-	263	24414	294 (1.20)	210 (0.86)
1-99	37.3	30.0	7.2	70	6459	175 (2.71)	141 (2.18)
100-199	142.9	112.1	30.7	137	12634	626 (4.95)	528 (4.18)
200-299	243.2	185.7	57.5	72	6484	615 (9.48)	544 (8.39)
300-399	348.4	261.7	86.8	43	3896	489 (12.55)	433 (11.11)
400-499	441.1	334.9	106.2	30	2869	407 (14.19)	371 (12.93)
500+	1062.5	728.9	333.7	34	3222	532 (16.51)	489 (15.18)
Nagasaki							
Control	-	-	-	156	14748	199 (1.35)	128 (0.87)
1-99	48.5	48.4	0.1	57	5472	103 (1.88)	77 (1.41)
100-199	147.0	145.6	1.4	62	5727	96 (1.68)	73 (1.27)
200-299	249.9	245.9	3.9	58	5443	150 (2.76)	117 (2.15)
300-399	336.1	330.3	5.8	30	2753	94 (3.41)	83 (3.01)
400-499	437.2	430.0	7.1	24	2312	164 (7.09)	147 (6.36)
500+	765.4	746.1	19.3	16	1566	206 (13.15)	196 (12.52)

*Exchanges include dicentrics, rings, reciprocal translocations, and pericentric inversions (see text).

of the plasma thus separated was added 8 ml of culture medium (TC199, Difco), 1 ml of fetal bovine serum (Microbiological Association), and antibiotics. Just before incubation, 0.1 ml of phytohemagglutinin (PHA, Wellcome) was added to the culture. After 50 hours of incubation, the culture was treated with colchicine (Ciba) at a concentration of 0.4 g/ml for 2 hours, followed by hypotonic treatment with 1% sodium citrate solution. The cells were fixed with a mixture of methanol and acetic acid (3:1), and were then flame dried on slides for spreading. The slides were stained with ordinary Giemsa solution. Culture time in this study was 52 hours including the last 2 hours of colchicine treatment, so that most of the observed metaphases appeared to be in their first in vitro cell division.

All slides were coded and microscopic examinations were carried out without knowledge of individual exposure status. In each case, an attempt was made to analyze 100 metaphases. However, there were a few instances with poor mitoses, in which 30 metaphases were the minimum accepted number.

The chromosomes were grouped into A to G groups directly under the microscope. All of the cells with either definite or suspected structural

培養液 (TC 199, Difco 社製), 1 ml の牛胎児血清 (Microbiological 社製), と抗生物質を適量加える。恒温培養開始直前に, 0.1 ml のファイトヘマグルチニン (PHA, Wellcome 社製) を上記の培養液に加える。50時間培養ののちに, 0.4 g/ml のコルヒチン (Ciba 社製) を培養液に加えて2時間処理し, 1%クエン酸ソーダ溶液による低張処理を引き続いて行う。ついで, メタノールと酢酸の混合液 (3:1) により細胞を固定したのちに, スライドガラス上に滴下し, 焰により乾燥して中期分裂像を拡げる。スライドは通常のギムザ液で染色する。本研究の培養時間は52時間で, 最後の2時間をコルヒチン処理に費やした。したがって, 観察される中期分裂像は培養開始後第1回目の細胞分裂中のものと想定される。

すべてのスライドをコード化し, 個々の対象者の被爆状況を知ることなしに顕微鏡観察を行った。各例につき100個の中期細胞の分析を行うべく努力したが, 中には分裂像の乏しいものがあつたので, その場合には観察細胞数の最低限を30個とした。

染色体分析に際し, 染色体を直接顕微鏡下でAからGまでのグループに分類した。顕微鏡直接観察によって識別される明白な, あるいは, 疑いの余地のある

rearrangements detected by direct microscopy were photographed for further detailed karyotype analysis. Chromosome aberrations were confirmed in the final analysis by at least two senior cytogeneticists.

Chromatid-type aberrations were considered of little importance in the evaluation of late radiation effects on somatic chromosomes *in vivo*. Thus only chromosome-type aberrations were subjected to the present analysis. However, attention was paid to the fact that the chromatid aberrations in their first mitosis often reappeared as "derived" chromosome-type aberrations in the second or subsequent cell divisions.^{7,8}

The classification of chromosome aberrations used here was essentially the same as that described in the UNSCEAR report,⁷ and by Lea.⁹ Asymmetric exchanges included dicentrics (interchanges) and rings (intrachanges), while symmetric exchanges were reciprocal translocations (interchanges) and pericentric inversions (intrachanges). The aberration defined here as "deletion" was characterized by a loss of acentric material from the complement, perhaps due to a result of interstitial or terminal deletion. Interstitial deletions, including minute fragments and possible acentric rings, were designated as acentrics.

Paracentric inversions, which are the counterpart of acentric rings, could not be detected by the conventional Giemsa staining method. These aberrations undoubtedly must have been included in the normal cells. Thus, the observed aberrations were classified as following six types: dicentrics, rings, reciprocal translocations, pericentric inversions, acentrics, and deletions. The first four types were referred to here as the exchange aberrations, while acentrics and deletions were excluded from the exchanges, and were scored separately in the total aberrations.

RESULTS

Frequency of Cells with Chromosome Aberrations in Relation to Dose

Approximately one-fifth of the total cases examined (139 of 649 in Hiroshima, and 72 of 403 in Nagasaki) had received diagnostic gastrointestinal fluoroscopy in addition to routine

染色体構造異常を示す細胞をすべて写真撮影し、詳細にわたる核型分析に供した。染色体異常の最終判定は少なくとも2名の染色体研究責任者によってなされた。

染色体型異常は生体内の体細胞染色体に及ぼす放射線の後障害を検討する上で重要性はないと考えられる。したがって、本研究では染色体型異常のみを分析の対象とした。ここで十分に注意しなければならないのは、第1回目の中期像で染色体型異常をもつ細胞が第2回目以降の分裂に入ると染色体型異常に「派生」して現われることである。^{7,8}

本研究の染色体異常の分類法は国連科学報告,⁷ および Lea⁹ のものと基本的には合致している。非相称性交換異常は二動原体染色体(染色体間交換)と環状染色体(染色体内交換)であり、相称性交換異常は相互転座(染色体間交換)と挟動原体逆位(染色体内交換)である。本研究において「欠失」と記述した異常は動原体を含まない染色体の部分全体の染色体構成から失われた状態のものを指す。これはおそらく中間部または端部欠失の結果生じたものと推定される。微小断片あるいは環状断片などを含む中間部欠失は染色体断片として分類した。

環状断片に対応する偏動原体逆位は通常ギムザ染色法では決して識別されない異常であり、正常細胞と判定されることは間違いないところである。かくして、観察された異常を以下の6種類、二動原体染色体、環状染色体、相互転座、挟動原体逆位、断片、および欠失、に分類した。最初の異常4種類を交換型異常とし、断片と欠失は交換型から除外したが、全異常数の中に加えた。

結 果

染色体異常細胞の頻度と線量の関係

全観察例中の約5分の1(広島649例中の139例、長崎403例中の72例)は通常の胸部X線診断の外に採血時から1年以内に、胃腸の透視診断を受けてい

chest radiography within a year of their cytogenetic examinations. A preliminary statistical analysis compared frequencies of cells with induced chromosome aberrations among those who received diagnostic fluoroscopy vs those who had no such radiation exposure history. This failed to demonstrate any statistical difference between the two groups, and the data from both groups were therefore combined in the present analysis.

In both cities, the frequencies of cells with radiation-induced chromosome aberrations, mostly exchange types, increased with increasing A-bomb doses (Table 1). In Hiroshima, an increased frequency of aberrant cells was noted in the 1-99 rad group. In Nagasaki, this was not as marked as in Hiroshima, but gradual in the low dose range, increasing sharply above 300 rad.

There was no difference in the control values between the two cities, but in every dose group among the exposed, the frequency of aberrant cells was higher in Hiroshima than in Nagasaki. The shapes of the curves, which show the dose-aberration response relationship, also differ by city. The curve is nearly linear for Hiroshima, but apparently exponential or dose-squared for Nagasaki. This trend was the same in terms of both exchange and total aberrations. Analysis of the relative biological effectiveness (RBE) values is in progress, and the results will be published later.

The subjects were categorized by age as less than 30 years and 30 years and over at the time of the A-bombs (ATB) to detect any age-related differences in exchange aberration frequencies. These two age groups were compared by dose group (Table 2). The frequency of cells with aberrations in controls appeared to be slightly higher in the older people than in the younger ones in both cities, but the difference was not statistically significant. For the exposed, there was no difference between the two age groups. Though this comparison may at first appear rather crude, but further breakdown into more numerous age groups would lead to an insufficient numbers of cases, preventing detailed analysis of chromosomal radiosensitivity relative to age.

Types and Frequency of Chromosome Aberrations

As described in the preceding section, since the majority of chromosome aberrations observed

ることが判明した。本格的な分析に先立ち、透視診断受診者と非受診者に分けて、統計的予備解析を行ったところ、これら2群の間には染色体異常細胞の出現頻度について差が認められなかった。したがって、これら2群を一括して解析を行った。

両市ともに、放射線誘発性染色体異常、大部分は交換型異常、を有する細胞の頻度は線量の増加に比例して増加していることが示された(表1)。広島では、異常細胞頻度の増加は1-99 rad域においてすでに著明であった。長崎における異常細胞頻度の増加は広島ほど顕著ではなく、低線量域で微増を示し、300 radを超えるとともに急激に増加した。

対照群の値は両市間に差は認められないが、被爆群のどの線量域においても、異常細胞の頻度は広島が長崎よりも高かった。線量と異常頻度の反応関係を表わす線型についても両市の間で差異を示した。広島ではほぼ直線型の増加を示すのに対して、長崎では指数型または線量の二乗に比例する型を示した。この傾向は、交換型異常頻度でも、また全異常頻度でも同様にみられた。生物学的効果比(RBE)に関する分析は現在進行中であり、近い将来に発表する予定である。

検査対象者を被爆時年齢30歳以上と未満の2群に分類し、交換型異常頻度に年齢依存性の差異があるか否かについて検討を行った。これら2群を各線量域に区分して比較した(表2)。対照群における異常細胞の頻度は、両市ともに、高齢群が若齢群よりもわずかに高かったが、統計的有意差は証明されなかった。被爆群に関しては年齢別にみた2群の間に差はなかった。この比較はまだ大まかなものであるが、この年齢群をさらに細分化すると各年齢群中の対象例数が少なくなり、その結果、年齢に関与する染色体の放射線感受性を評価するための詳細な分析そのものが不可能になることは明らかであった。

染色体異常の型と頻度

前章ですでに述べたが、観察される染色体異常の大多数は交換型である。したがって、被爆群において

TABLE 2 DISTRIBUTION OF CELLS WITH CHROMOSOME ABERRATIONS BY AGE AND DOSE - HIROSHIMA AND NAGASAKI

表2 異常細胞の年齢別および線量別分布 — 広島・長崎

Dose group (rad)	Age group (ATB)	Cases	Cells examined	Cells with all aberrations (%)	Cells with exchanges (%)
Hiroshima					
Control	<30	120	10971	118 (1.08)	85 (0.77)
	30+	143	13443	176 (1.31)	125 (0.93)
1-99	<30	29	2571	56 (2.18)	44 (1.71)
	30+	41	3888	119 (3.06)	97 (2.49)
100-199	<30	58	5492	272 (4.95)	235 (4.28)
	30+	79	7142	354 (4.96)	293 (4.10)
200-299	<30	39	3442	308 (8.95)	267 (7.76)
	30+	33	3042	307 (10.09)	277 (9.11)
300-399	<30	28	2509	319 (12.71)	280 (11.16)
	30+	15	1387	170 (12.26)	153 (11.03)
400-499	<30	18	1749	259 (14.81)	237 (13.55)
	30+	12	1120	148 (13.21)	134 (11.96)
500+	<30	18	1683	252 (14.97)	235 (13.96)
	30+	16	1539	280 (18.19)	254 (16.50)
Nagasaki					
Control	<30	103	9946	130 (1.31)	82 (0.82)
	30+	53	4802	69 (1.44)	46 (0.96)
1-99	<30	34	3309	61 (1.84)	46 (1.39)
	30+	23	2163	42 (1.94)	31 (1.43)
100-199	<30	36	3405	57 (1.67)	45 (1.32)
	30+	26	2322	39 (1.68)	28 (1.21)
200-299	<30	34	3219	95 (2.95)	73 (2.27)
	30+	24	2224	55 (2.47)	44 (1.98)
300-399	<30	17	1561	54 (3.46)	47 (3.01)
	30+	13	1192	40 (3.36)	36 (3.02)
400-499	<30	14	1400	112 (8.00)	103 (7.36)
	30+	10	912	52 (5.70)	44 (4.82)
500+	<30	13	1266	158 (12.48)	149 (11.77)
	30+	3	300	48 (16.00)	47 (15.67)

were of the exchange type, it was necessary to determine the kind of aberrations predominating in the aberrant cells of the exposed, and these are described here. Since the data from both cities were similar, only the results for Hiroshima are given here.

All identifiable chromosome aberrations were classified by the six types. The frequencies of aberrations per cell were determined for each aberration category by dose. Cells containing more than 5 exchange aberrations of unidentifiable nature were observed in both the controls

大勢を占めている染色体異常の型とその頻度について検討を加えることは意義あるものと思われる。本章では原爆被爆者に残存する染色体異常の型と頻度について記述する。両市から得られた資料は一般的にはきわめて共通性が高いので、ここでは広島の資料の解析結果について述べる。

すべての識別可能な染色体異常を6種類の型に分類し、それぞれの型に属する異常の1細胞当たりの頻度を各線量域ごとに算出決定した。細胞当たり5個以上の交換型異常を示すとともに個々の染色体の識別が不可能な複雑な異常を有する細胞が対照群、被

TABLE 3 TYPE AND FREQUENCY OF CHROMOSOME ABERRATIONS BY DOSE - HIROSHIMA

表3 線量別の染色体異常の種類と頻度 - 広島

Dose group (rad)	Cells examined*	Aberrations scored (per cell)					
		Dicentric	Ring	Acentric	Translocation	Pericentric inversion	Deletion
Control	24409	58** (.0024)	5 (.0002)	59 (.0024)	137 (.0056)	18 (.0007)	35 (.0014)
1-99	6458	26 (.0040)	5 (.0008)	17 (.0026)	97 (.0150)	26 (.0040)	29 (.0045)
100-199	12632	52 (.0041)	12 (.0009)	59 (.0047)	445 (.0352)	64 (.0051)	76 (.0060)
200-299	6482	38 (.0059)	11 (.0017)	29 (.0045)	501 (.0773)	76 (.0117)	77 (.0119)
300-399	3896	31 (.0080)	10 (.0026)	14 (.0036)	428 (.1099)	67 (.0172)	76 (.0195)
400-499	2866	12 (.0042)	5 (.0017)	15 (.0052)	377 (.1315)	49 (.0171)	51 (.0178)
500+	3219	32*** (.0099)	8 (.0025)	21 (.0065)	521 (.1619)	66 (.0205)	80 (.0249)
Exposed Total	35553	191 (.0054)	51 (.0014)	155 (.0044)	2369 (.0666)	348 (.0098)	389 (.0109)

*Cells with multiple aberrations of unidentifiable nature are excluded.

**Includes 1 tricentric with 2 acentrics.

***Includes 2 dicentric rings in 2 cells.

and the exposed: 5 in the 24414 control cells (0.02%), and 11 in 35564 exposed cells (0.03%) examined. These were designated as "cells with multiple aberrations," and were excluded from any of the aberration categories, and from the total examined cells.

The frequency of aberrations per cell clearly increased with increasing dose in every aberration group (Table 3). Of the six types of aberrations, reciprocal translocations predominated in all dose groups, and constituted the major contribution to the dose-aberration relationship.

In contrast to the predominant symmetric aberrations, asymmetric exchanges were far less frequent, though a dose-aberration relationship was nonetheless apparent. In order to demonstrate more clearly the strong predominance of symmetric over asymmetric aberrations, the ratios of these two aberration types were calculated, as shown in Table 4. Approximately 80% of exchanges in the low dose groups (1-99 rad) were of the symmetric type, gradually increasing directly proportional to dose, reaching a maximum of about 95% in the 400 rad or more groups.

爆群ともに観察された。対照群では24414細胞中に5細胞(0.02%)、被爆群では35564細胞中に11細胞(0.03%)であった。これらの異常は「多異常細胞」とし、いずれの異常型からも、また観察細胞総数からも除外した。

細胞当たりの異常頻度はどの異常型においても、線量に比例して増加した(表3)。6種類の異常型の中で、相互転座がどの線量群においても圧倒的優位を占めており、線量-異常の相関関係の主体をなしている。

相称性異常の優位に比べて、非相称性交換型は線量-異常の相関関係が明白であるにもかかわらずその頻度は低い。相称性異常が非相称性異常よりも圧倒的優位を示していることを証明する目的で、双方の異常の比を算出して表4に示した。低線量域(1-99 rad)では交換型の約80%が相称性であるが、この比率が線量とともにしだいに増加し、400 rad以上では最高値の95%前後にまで達した。

TABLE 4 NUMBER OF ASYMMETRIC AND SYMMETRIC EXCHANGES BY DOSE - HIROSHIMA

表4 線量別の非相称性および相称性交換型異常数 — 広島

Dose Group (rad)	Exchanges			Symmetric/Total
	Asymmetric	Symmetric	Total	
Control	63	155	218	0.711
1-99	31	123	154	0.799
100-199	64	509	573	0.888
200-299	49	577	626	0.922
300-399	41	495	536	0.924
400-499	17	426	443	0.962
500+	40	587	627	0.936

Asymmetric: dicentrics and rings

Symmetric: translocations and inversions

TABLE 5 NUMBER OF ABERRATIONS PER ABERRANT CELL BY DOSE - HIROSHIMA

表5 線量別の1異常細胞当たり異常数 — 広島

Dose Group (rad)	Cells with aberrations*	Aberrations	Aberrations/ aberrant cells
Control	289	312	1.08
1-99	174	200	1.15
100-199	624	708	1.13
200-299	613	732	1.19
300-399	489	626	1.28
400-499	404	509	1.26
500+	529	728	1.38
Exposed Total	2833	3503	1.24

*Cells with more than 5 unidentifiable exchange aberrations are excluded.

Another interesting feature relative to dose was that the number of aberrations per aberrant cell increased with increasing dose (Table 5). This suggests that the higher the dose, the more complex aberrations induced in an aberrant cell.

Radiation-induced chromosome breaks and subsequent rejoining to form exchange aberrations seemed to occur randomly. We can assume that the probability of a given chromosome being involved in an exchange aberration is proportional to its relative length. With this assumption, we made the following analysis: all identifiable chromosomes involved in the aberrations were classified according to the seven chromosome groups, A to G. The values observed in each chromosome group were thus determined by the frequency of chromosomes involved in each type of aberrations. Expected values were derived from the relative lengths of the metaphase

線量に関連して興味のあるもう一つの事実は、異常細胞1個当たりの異常数が線量とともに増加することである(表5)。これは、線量が多ければ多いほど、細胞中に誘発される異常もまた複雑化することを示唆している。

放射線によって誘発される染色体の切断とそれに引き続く再癒合による交換型異常の発生は無作為的に生じると考えられる。したがって、個々の染色体が交換型異常に関与する確率は、個々の染色体の相対的な長さに比例するものと推定される。この推測に基づいて、以下のごとき解析を行った。まず、異常形成に関与した識別可能なすべての染色体をAからGまでの染色体群に分類した。それぞれの染色体群における観察値は、それぞれの異常型に関与する染色体の頻度で決定される。それに対応する期待値は

TABLE 6 FREQUENCY OF CHROMOSOMES INVOLVED IN THE FORMATION OF EXCHANGE ABERRATIONS. EXPECTED VALUES ARE BASED ON THE RELATIVE LENGTH OF THE METAPHASE CHROMOSOMES (CHICAGO CONFERENCE 1966)¹⁰

表6 交換型異常形成に關与する染色体の頻度. 期待値は中期染色体の相対的長さ¹⁰による

Abberation	Chromosome group							Total	χ^2 (df=6)	
	A	B	C	D	E	F	G			
Male										
Translocations	Obs	496	290	602	291	217	61	82	2039	86.569
	Exp	482.6	248.6	737.6	207.2	179.4	95.2	88.1	2039.0	P<.01
Dicentrics	Obs	27	27	60	13	18	3	8	156	10.885
	Exp	36.9	19.0	56.4	15.8	13.7	7.3	6.7	155.8	.05<P<.10
Inversions	Obs	95	25	22	2	2	1	1	148	155.855
	Exp	35.0	18.1	53.5	15.0	13.0	6.9	6.4	147.9	P<.01
Rings	Obs	4	3	8	1	1	0	0	17	2.863
	Exp	4.0	2.1	6.2	1.7	1.5	0.8	0.7	17.0	.80<P<.90
Female										
Translocations	Obs	611	369	823	392	272	97	102	2666	120.562
	Exp	619.6	319.5	1020.0	265.8	230.3	122.2	88.5	2665.9	P<.01
Dicentrics	Obs	49	24	97	22	22	7	3	224	5.993
	Exp	52.1	26.8	85.7	22.3	19.4	10.3	7.4	224.0	.30<P<.50
Inversions	Obs	124	29	38	6	1	2	0	200	186.887
	Exp	46.5	24.0	76.5	19.9	17.3	9.2	6.6	200.0	P<.01
Rings	Obs	9	2	17	5	0	0	0	33	9.132
	Exp	7.7	4.0	12.6	3.3	2.9	1.5	1.1	33.1	.10<P<.20

chromosomes as described in the Chicago Conference report (1966).¹⁰ A chi-square test (df=6) was then performed by comparing the observed vs expected values for each type of chromosome aberration. Only the exposed subjects were used in this analysis, and the data were further analyzed by sex. As shown in Table 6, the observed frequency in the yield of dicentrics was not statistically different from the expected; there was no significant difference at the 30% level in females, and the difference was suggestive at the 5% level in males. For reciprocal translocations, the counterpart of dicentrics, there was a statistical difference for both sexes between the observed and expected values. The difference was due to the increase in the observed frequencies of chromosomes in B, D, and E groups, and to the decrease in those in C and F.

Since the number of rings were extremely few, no definite conclusion was reached. In the case of pericentric inversions, the counterpart of

シカゴ会議報告(1966)¹⁰に記載されている個々の染色体の相対的な長さから算定した. それぞれの異常型に対する観察値と期待値の比較をカイ2乗法(自由度=6)に基づいて検定した. この解析では, 対象を被爆群に限定するとともに, 性別に分けて行った. 表6に示すように, 二動原体染色体形成の観察値と期待値の間には統計的な差は認められず, 女性では30%の信頼限界で有意差はないが, 男性の場合は5%の信頼限界で示唆的な差を認めた. 二動原体染色体に対応する交換型異常である相互転座については, 男女とも観察値と期待値の間に統計的有意差を示した. この有意差は観察値におけるB, D, E群染色体数の頻度の増加, およびCとF群染色体頻度の減少に基づくものと思われた.

環状染色体の頻度がきわめて低いので, 決定的な結論には達しなかった. 環状染色体に対応する挟動原

TABLE 7 FREQUENCY OF X₁ AND X₂ CELLS BY DOSE - HIROSHIMA表7 X₁とX₂細胞の線量別頻度 - 広島

Dose group (rad)	Cells with dicentrics and rings			Total
	X ₁	X ₂		
	With 1 acentric	With 2 identical acentrics	Without acentric	
1-99	24 (82.8 ± 7.0)	3	2	29
100-199	50 (92.6 ± 3.6)	1	3	54
200-299	37 (90.2 ± 4.6)	0	4	41
300-399	24 (75.0 ± 7.6)	2	6	32
400-499	9 (75.0 ± 12.5)	1	2	12
500+	23 (85.2 ± 6.8)	0	4	27
Total	167 (85.6 ± 2.5)	7	21	195

centric rings, observed values of the longer chromosomes, such as in the A and B groups, were markedly higher than expected, while values in the median or smaller chromosomes, such as in the C to G groups, were extremely low. This suggests that the longer the chromosome, the higher the probability of its being induced to form an inter-arm intrachange.

Cell Divisions and Chromosome Aberrations

Asymmetric chromosome aberrations were considered to cause mitotic disturbances because structural defects at the anaphase and telophase, in turn, would lead to eventual cell death.^{7,11} Therefore, scoring the cells that carry an unbalanced chromosome constitution as a result of unequal segregation of chromosomal material through mitosis can be regarded a good index for determining the frequency of cells which have undergone at least one or more *in vivo* mitoses after the induction of exchange aberrations.

Buckton and Pike¹¹ classified cells with dicentric and/or rings into two groups; 1) those with an accompanying acentric, were designated as X₁ cells, and 2) those either without an acentric or with two identical acentrics, probably of common origin, were designated as X₂ cells. The former (X₁) were considered to have undergone no cell division after aberration induction, while the latter (X₂) passed through at least one or more postirradiation mitoses, resulting in an unequal segregation of acentrics. A comparison of the distribution of X₁ and X₂ cells among cells with asymmetric exchanges (Table 7) showed that for every dose group 75% to 90% of the observed cells were identified as X₁ cells.

体染色体の場合では、AやB群などの長い染色体の頻度が期待値よりも観察値が圧倒的に高く、CからG群に属する中位から短い染色体の観察値は逆にきわめて低くなっていた。これは、染色体内交換が誘発される確率は染色体が長ければ長いほど高いということを示唆している。

細胞分裂と染色体異常

非相称性染色体異常はその構造的欠陥のために後期あるいは終期において分裂阻害をおこし、そのために細胞死を招くと考えられる。^{7,11}したがって、細胞分裂の過程において染色体の不均等分離の結果生じる不均衡な染色体構成を示す細胞を識別することが、交換型異常形成後に1回ないしそれ以上の生体内分裂を経過した細胞の頻度を決定する上で有効な尺度であるとみなすことができる。

Buckton と Pike¹¹ は二動原体染色体および環状染色体(いずれか一方または両方)を有する細胞を2群に分類した。(1)は付属する染色体断片が1個の場合で、X₁細胞と称する。(2)は染色体断片を全くもたないか、または起原が共通する2個の同一形態の染色体断片をもつ場合で、X₂細胞と呼んだ。前者のX₁細胞は異常誘発後一度も分裂していないものと考えられ、後者のX₂は1回またはそれ以上の照射後の分裂を経過し、その結果、染色体断片の不均等分離を生じたものと判定される。非相称性交換型異常細胞についてX₁とX₂細胞に分類し、その分布状態の比較を行った(表7)。その結果、どの線量域においても観察細胞中の75%から90%はX₁細胞であった。

DISCUSSION

It has been well established by many *in vitro* and *in vivo* experiments of human and mammalian materials that the yield of chromosome aberrations induced in somatic as well as germ cells by ionizing radiation is closely related to the dose administered.^{7,12} A-bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki are unique as large human populations exposed to acute whole-body ionizing radiation in large doses from a mixture of neutron and gamma rays. Ample recent evidence has shown that exchange chromosome aberrations have persisted for more than 20 years in their somatic cells.^{1,13-15} Moreover, these data suggest the existence of a radiation dose-chromosome aberration relationship.^{1,13} This relationship has been confirmed in the present study for all of the known types of radiation-induced chromosome aberrations, and as the dose increased, more complex aberrations were observed in an aberrant cell.

One of the most important features of the present study was the difference between Hiroshima and Nagasaki in the frequency of aberrant cells. While the frequency of aberrant cells in the controls was similar in both cities, the values in every dose group were markedly higher in Hiroshima than in Nagasaki (Table 1). The shape of the curve derived from the observed frequencies against the exposure dose appeared to be linear for Hiroshima, but tended to be dose-squared for Nagasaki. This difference may be ascribable to the difference in the radiation spectra between the two cities. The neutron component was significantly larger in Hiroshima than in Nagasaki (Table 1): in the latter the gamma component was the major constituent of the total air dose. A large body of experimental evidence indicates that the dose-aberration response curve for neutrons is linear, while for gamma rays the relationship approximates a dose-square curve.^{7,8} Furthermore, the rate of chromosome aberration induction is higher for neutrons than for gamma or X-rays.⁷

In cells exposed to ionizing radiation just before initiation of culture, asymmetric exchange aberrations are considered a sensitive indicator for evaluating the dose-aberration response.⁷ This is also true for persons exposed to whole-body ionizing radiation if the blood samples for culture are taken immediately after radiation exposure. Buckton et al¹⁶ reported that in human volunteers who received whole-body

考 察

ヒトや哺乳類を対象とする数多くの生体あるいは培養実験から、電離放射線によって体細胞や生殖細胞の染色体に誘発される異常の形成量は照射線量に密接に関連するという事実が確立されている。^{7,12} 広島・長崎における原爆被爆者は、中性子とガンマ線の混合からなる大量の放射線量を急性全身的に被曝した大きな人類集団に属するという点で世界に例をみない存在である。近年の研究成果によれば、体細胞中に観察される交換型染色体異常が20年以上も体内に残存することが十分に証明されている。^{1,13-15} それのみならず、これらの資料は放射線量と染色体異常との間には相関関係が存在することを示唆している。^{1,13} 本研究において、この相関が、識別しうるすべての誘発性染色体異常の型についても存在しうること、および、線量の増加に伴って異常細胞中に観察される異常もまた複雑化することを確認した。

本研究で明らかにされた諸事実の中で最も重要な特徴は、異常細胞の頻度が広島と長崎の間で異なることである。対照群における異常細胞の頻度は両市間で差を見いだせなかったが、被爆群では、すべての線量域で広島の方が長崎よりもきわめて高かった(表1)。放射線量に対する観察頻度から求められる線量は、広島では直線型であるのに対し、長崎では線量の2乗の形を示した。この差異は両市間の原爆の線質の差異に帰せられるものと思われる。中性子の成分は長崎に比較して広島の方がはるかに多い(表1)。長崎の場合は空気線量の大部分がガンマ線である。数多くの実験の結果から、線量-異常反応曲線は中性子では直線的である一方、ガンマ線では線量の2乗型を示している。^{7,8} さらに単位線量当たりの染色体異常誘発率では中性子の方がガンマ線やX線よりも高いことが知られている。⁷

培養開始直前に電離放射線照射を行った細胞においては、非相称性交換型異常が線量-異常反応を評価する上で、きわめて敏感な指標であると考えられている。⁷ このことは、生体照射を受けた人を対象としても、照射直後に採血して培養した場合にもあてはまる。Bucktonら¹⁶は志願者に対する2 MeV X線

exposures from 2 MeV X-rays at relatively low doses of 17-50rad, there was fairly good correlation between dose and yield of asymmetric exchanges, although there were individual differences. They further showed that there was generally good agreement between in vivo and in vitro irradiation data, even at low dose levels. Ishihara et al¹⁷ obtained similar results from their study of persons accidentally irradiated by iridium-192 gamma rays, on estimating individual absorbed doses by scoring cells with dicentric and rings, according to the formula proposed by Sasaki.¹⁸

In contrast to the usefulness of asymmetric exchanges, symmetric aberrations such as reciprocal translocations and pericentric inversions are considered rather unreliable for evaluating dose-aberration response, because such aberrations are not easily detected, and varying criteria for the aberrations as well as the experience of the microscopist may influence results. However, the strong predominance of cells with symmetric rather than asymmetric exchanges in survivors more than 20 years after A-bomb exposure suggests that cells with asymmetric exchanges have been eliminated from the in vivo lymphocyte population by mitotic events after irradiation, assuming that both symmetric and asymmetric aberrations had an equal probability of being induced by irradiation, and that lymphocytes with symmetric exchanges have a greater opportunity to undergo normal mitoses than do asymmetric ones.¹⁹ Although we have no direct evidence that cells with asymmetric exchanges are eliminated from the in vivo lymphocyte population with time, some experimental evidence supports this in man, and in swine.^{20,21}

Thus, it appears that radiation-induced symmetric aberrations are more sensitive indicators of dose-response relationship than are asymmetric exchanges, particularly in those exposed to ionizing radiation many years before cytogenetic examination. It is imperative that standard criteria be established for identifying symmetric chromosome aberrations.

In spite of the difficulty in scoring cells with symmetric aberrations, and the decrease in the proportion of cells with asymmetric exchanges long after radiation exposure, Sasaki and Miyata,¹³ and Sasaki¹⁸ showed that both types of radiation-induced chromosome aberrations

による17から50 radの低線量生体全身照射実験の結果、個体差は認められたものの、非相称性交換の形成量と照射線量の間にはかなり符合した相関関係が観察されたことを報告している。さらに彼らは低線量域においても、生体照射と実験照射との間に一致した結果を得た。Ishiharaら¹⁷はイリジウム-192ガンマ線による事故被曝例に対する観察でも同様の結果を得ており、Sasaki¹⁸が発表した二動原体染色体および環状染色体による吸収線量推定のための計算式を用いて、個々の吸収線量の推定を試みている。

非相称性交換型異常の有用性に対比して、相称性異常、つまり相互転座や挟動原体逆位などは識別上の困難さのために、線量と異常の関連性を評価する上で信頼度は低いものと考えられている。とくに、この種の異常の識別のための基準の相違や、顕微鏡観察の経験の違いなどの理由が、実際に観察を進める上でさらに大きく影響する。しかし、被曝後20年以上も経過した原爆被曝者の場合には、相称性交換型異常が非相称性よりもはるかに上まわっていることから、次のようなことが推定される。つまり、放射線照射によって相称性と非相称性異常誘発の確率が等しく、かつ相称性異常をもつリンパ球が非相称性異常をもつものよりも正常な分裂を行う上で優位にあると仮定すれば、被曝後長期間を経過した被曝者のリンパ球に相称性異常が多数を占めている現象を説明するには、放射線照射後の細胞分裂の際に非相称性異常をもつ細胞が生体内のリンパ球集団から淘汰されていったものと考えうる。¹⁹ 本研究からは時間の経過とともに非相称性異常をもつ細胞がリンパ球集団から失われてゆくという推定を証明する直接的な根拠はないが、これを証明するようなヒト²⁰ または豚²¹ を用いた実験の報告例が知られている。

このように、放射線照射後、染色体研究を行うまでに長年月を経過したような被曝例を対象とする場合には、線量-反応関係を知る上で相称性異常の方が非相称性異常よりも鋭敏な指針になるものといえよう。この場合、相称性異常識別のために一定の基準を置き、それに基づいて研究を行うという条件が付帯することが強調される。

相称性異常識別上の困難さに加えて、被曝後の時間の経過に伴う非相称性異常細胞の減少などの制約があっても、SasakiとMiyata,¹³ およびSasaki¹⁸ は

were sensitive indicators in evaluating the absorbed doses of Hiroshima A-bomb survivors. They estimated individual doses by extrapolating the observed chromosome aberration values by using a formula derived from *in vitro* radiation experiments using high energy X-rays.

Age difference is another important factor influencing the radiosensitivity of cells in the induction of exchange chromosome aberrations. In *in vivo* radiation studies of regenerating mouse liver cells, Curtis^{22,23} observed that the frequencies of induced chromosome aberrations were higher in older than in younger mice. Using human lymphocytes irradiated *in vitro*, Sasaki and Tonomura²⁴ found that chromosomal radiosensitivity in terms of exchange aberration inductions was elevated in neonates and fell with age, to a stabilized level within 1 or 2 years.

In the present study, we compared the frequency of cells with exchange aberrations among those who were less than 30 years of age and those aged 30 and over ATB. There was no statistically significant difference between the two age groups (Table 2), but we feel it premature to conclude that there is no age effect on chromosomal radiosensitivity in view of the rather crude age categories used. Smaller and more numerous age groups were precluded by the relatively small population sample size. Though there are no data, we must consider whether the elimination of cells with aberrant chromosomes from the *in vivo* lymphocyte population is constant at all ages.

Judging from our culture sampling time, the majority of observable metaphases is believed to have been in the first *in vitro* cell division (X_1 cells). There was, however, a small proportion of cells in the second or subsequent cell division *in vitro*, or X_2 cells. Some of these X_2 cells would have been produced by successive mitoses *in vitro*.²⁵ An unknown proportion of the remaining cells would already have divided *in vivo*.

One explanation for the presence of X_2 cells *in vivo* is that in A-bomb survivors who received acute whole-body irradiation ATB, repopulation of blood cells by active mitoses would have occurred during recovery after acute radiation symptoms. The majority of cells with asymmetric aberrations would thus have undergone mitoses with unequal segregation of chromosomal

広島原発被爆者に対する吸収線量を検討する上で、相称性、非相称性ともに敏感な指標となりうることを示した。そして実際に、高エネルギーX線を用いた体外照射実験から得た計算式に観察異常値を外挿して個々の線量推定を試みている。

年齢の差異もまた、交換型染色体異常誘発上の細胞の放射線感受性に影響を及ぼす可能性のある重要な要因の一つと考えられる。Curtis^{22,23} はハツカネズミ再生肝に対する生体照射実験から、染色体異常頻度が高年齢の方が若年齢よりも高いことを観察している。SasakiとTonomura²⁴ はヒトリンパ球の体外照射実験から、交換型異常誘発について染色体の放射線感受性を調べたところ、新生児群では感受性が高く、年齢の増加とともに低下するが、生後1-2年目で安定した水準に達することを報告している。

本研究において、原爆被爆時年齢が30歳未満と30歳以上の2群に分けて交換型異常細胞の頻度について比較検討を行った。これら二つの年齢群には統計上の有意差は認められなかった(表2)。しかし、今回用いた年齢区分は大まかすぎる欠点があるために、この結果から染色体の放射線感受性に年齢効果が認められないという結論を導くのは尚早である。つまり、年齢区分をもっと小さくすれば区分内の員数も少なくなり、結果の正確性に悪影響を及ぼすことになる。他の要因として考慮に入れておくべきことは、証明する資料はないが、染色体異常をもつ細胞が生体内のリンパ球集団から淘汰される際に、すべての年齢層で一樣に淘汰が生じるか否かという問題がある。

本研究の培養時間から考えて、観察される中期分裂像の大多数は培養内での第1回目の細胞分裂期にある(X_1 細胞)と信じられる。しかし、ごく一部の細胞は第2回目またはそれ以後の分裂期にある(X_2 細胞)ものと判定された。これらのあるものは培養内での連続的な細胞分裂によるものと思われるが、²⁵ 残りのあるものは未知数ながら、採血前に生体内ですでに分裂が終了した結果と思われるものも存在する。

X_2 細胞が生体内に存在することの可能性を解釈すると、次のようになる。原爆被爆者のごとく急性全身照射を受けた場合には、急性放射線症状が現われた後に回復期に入ると、いったん減少した血球が活発な細胞分裂によって増殖し、照射前の正常状態にまでもどると仮定される。この増殖期において非相称性異常をもつ大多数の細胞は分裂期に入るが、染色体

material, leading either to cell death or production of X_2 cells in vivo. The presence of in vivo clones of lymphocytes with induced chromosome aberrations in those heavily exposed to the A-bomb, or to fallout from nuclear tests, seems to be evidence to support the in vivo production of X_2 cells.^{1,13,14,25,26}

The majority of cells with asymmetric exchanges were identified as X_1 cells (Table 7), which have probably been dormant in the lymphocyte population for many years, without undergoing mitoses, as was originally hypothesized by Fitzgerald.²⁷

The present data provide examples of biologically interesting phenomena, being that the number of exchange aberrations produced is proportional to the relative length of the participating chromosome. This applied particularly to dicentrics.²⁸ As stated earlier, the elimination of cells with dicentrics or rings from the in vivo lymphocyte population appears to increase nearly in proportion to increasing dose. Our data indicate that elimination of such cells probably occurred randomly so that there is a random distribution of chromosomes which participate in the formation of dicentrics.

There is also a tendency with respect to reciprocal translocations, that the longer the chromosomes, the more frequent they are involved in the formation of exchanges. In these types of abnormalities, however, there is a considerably lower frequency of C group chromosomes involved in exchange formations when compared with the expected value. This observation underscores the difficulty in identifying individual chromosomes in this group, and it is largely responsible for the statistical difference between the observed and expected values.

Aberrations designated here as "deletions" are considered a result either of an incomplete exchange or a terminal and/or interstitial deletion, where the deleted acentric part is lost. Since there was a positive relationship between dose and the frequency of these aberrations, it seems that the deletions result from an exchange of incomplete form. A deleted part of an acentric is likely to be lost from the cell through subsequent mitosis.

Finally, recently developed techniques such as Q-, G-, and C-band methods for identifying

量の不均等分離を生じ、ついには細胞死または X_2 細胞の形成に至ると考えられる。原爆被爆^{1,13,14}や核実験時の放射性降下物^{25,26}による高線量被曝者において、誘発性染色体異常をもつリンパ球の生体内クローンが存在することは、生体内での X_2 細胞形成を逆説的に証明していることになる。

本研究では、非相称性異常をもつ細胞の大多数は X_1 細胞と判定された(表7)。これらの細胞は、細胞分裂することなしに、リンパ球集団中に休眠状態のまま長年月にわたって生存するという、いわゆる Fitzgerald²⁷の仮説を裏書きするものである。

本資料はこの外にも生物学的に興味あるいくつかの現象を示している。その中の一つは、交換型異常の頻度は交換に関与する染色体の長さに比例するということであり、とくに二動原体染色体の形成の場合にあてはまる。²⁸すでに述べたごとく、二動原体染色体や環状染色体をもつ細胞が生体内リンパ球集団から淘汰される現象は線量の増加に比例しておこるものと思われる。この時に、これらの細胞の淘汰は無作為的におこることを本資料は示唆しており、したがって、結果的には二動原体染色体形成に関与する染色体の分布は無作為的となる。

相互転座についてみると、染色体が長ければ交換形成に関与する頻度は高くなる傾向にある。しかしながら、この種の異常型では、C群染色体が異常形成に関与する比率は期待値に比べてかなり低い。この観察結果はC群染色体が関与する異常を識別することの困難さを反映するものであり、かつ、観察値と期待値の間に統計的有意差を生じる大きな原因となっている。

本研究で「欠失」と命名した異常は、不完全交換の結果生じたか、または端部あるいは中間部欠失の結果欠失した断片が失われたか、のどちらかによるものと考えられる。この種の異常頻度と線量との間には正の相関が認められることから、不完全交換型の一つとみなすことが妥当である。なお動原体をもたない欠失した部分は、形成後の細胞分裂によって失われたという可能性がある。

最後に、近年開発され、大いに発展しているQ-, G-, およびC-分染法は個々の染色体の識別のた

individual chromosomes have enabled us to detect more accurately a variety of radiation-induced structural rearrangements. An abnormality, hitherto undetectable by conventional staining can now be identified by these new methods. For example, in addition to those detectable by the conventional method, the use of a trypsin G-band technique²⁹ in cultured lymphocytes from heavily exposed Hiroshima A-bomb survivors, has made it possible to identify a variety of abnormalities, such as paracentric inversions, with an exchange at the equidistant points from the centromere, and reciprocal exchanges of equal lengths of chromosomal material between the two chromosomes. Furthermore, exchange aberrations identified as simple reciprocal translocations by the current method are in fact more complex in nature involving more than two chromosomes (Ohtaki and Shimba, unpublished). The frequency of cells with symmetric exchanges observed in the present study is likely to have been underestimated, in the light of these observations.

These new techniques, alone or in combination, permit further detailed analysis of structural chromosome aberrations and the determination of the biological and clinical significance of cells with radiation-induced chromosome abnormalities, particularly in relation to the possible etiology of malignant neoplasms in man as a late radiation exposure effect.

めにきわめて有力な方法であり、これらの技術の導入により、放射線によって誘発された染色体の構造的異常をより精細にわたって分析し、識別することが可能となってきた。従来の染色法では識別不可能な異常を検出することもこれらの方法によって可能となった。たとえば、従来の染色法に加えて、トリプシンG一分染法²⁹を広島の高強度原爆被爆者からの培養リンパ球に対して活用することによって、より多くの異常、たとえば偏動原体逆位や、動原体からの等長部分での交換、あるいは2個の染色体間の等長相互交換などの識別も可能となった訳である。さらに、従来の染色法では、単なる相互転座と識別された交換異常が、実際には2個以上の染色体が関与するかなり複雑な交換様式によることなども明らかにされる(OhtakiとShimba, 未発表)。したがって、本研究で報告されている相称性異常をもつ細胞の頻度は、真の頻度と比較すれば、明らかに低く見積られていることは明らかである。

これらの新しい方法、および従来の方法との組み合わせによって、染色体の構造異常を詳細に分析することが、放射線誘発性染色体異常をもつ細胞の生物学的ならびに臨床的意義を明らかにするためにも、とくに、放射線被曝の体細胞レベルでの後障害として解明がまたれる悪性新生物の成因を究明することも関連して、きわめて重要な問題である。

REFERENCES

参考文献

1. AWA AA, NERIISHI S, HONDA T, YOSHIDA MC, SOFUNI T, MATSUI T: Chromosome-aberration frequency in cultured blood-cells in relation to radiation dose of A-bomb survivors. *Lancet* 2:903-5, 1971
2. AUXIER JA, CHEKA JS, HAYWOOD FF, JONES TD, THORNGATE JH: Free-field radiation-dose distributions from the Hiroshima and Nagasaki bombings. *Health Phys* 12:425-9, 1966
3. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose (T65D) estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 1-68
4. BEEBE GW, USAGAWA M: The major ABCC samples. ABCC TR 12-68
5. MOORHEAD PS, NOWELL PC, MELLMAN WJ, BATTIPS DM, HUNGERFORD DA: Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 20:613-6, 1960
6. HUNGERFORD DA: Leukocytes cultured from small inocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl. *Stain Tech* 40:333-8, 1965
7. UNITED NATIONS: Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly Document, 24th Session, Annex C. Radiation-induced chromosome aberrations in human cells. Suppl. No. 13(A/7613). New York, United Nations, 1969
8. EVANS JH: Effects of ionizing radiation on mammalian chromosomes. In *Chromosomes and Cancer*, Ed by J. German. New York, John Wiley and Sons, 1974. pp191-237
9. LEA DE: Chap. VI. The production of chromosome structural changes by radiation. Chap. VII. The mechanism of induction of chromosome structural changes. In *Actions of Radiations on Living Cells*. 2nd ed. London, Cambridge University Press, 1956. pp189-281
10. CHICAGO CONFERENCE: Standardization in human cytogenetics. In *Birth Defects: Original Article Series*, Vol 2, No. 2. New York, The National Foundation, 1966
11. BUCKTON KE, PIKE MC: Time in culture - an important variable in studying in vivo radiation-induced chromosome damage in man. *Int J Rad Biol* 8:439-52, 1964
12. UNITED NATIONS: Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly Document, 24th Session. Ionizing radiation: Levels and effects. Suppl. No. 25(A/8725). New York, United Nations, 1972
13. SASAKI MS, MIYATA H: Biological dosimetry in atomic bomb survivors. *Nature* 220:1189-93, 1968
14. BLOOM AD, NERIISHI S, AWA AA, HONDA T, ARCHER PG: Chromosome aberrations in leucocytes of older survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *Lancet* 2:802-5, 1967
15. ISHIHARA T, KUMATORI T: Chromosome aberrations in human leukocytes irradiated in vivo and in vitro. *Acta Haematol Jap* 28:291-307, 1965
16. BUCKTON KE, LANGLAND AO, SMITH PG, WOODCOCK GE, LOOBY PC, MCLELLAND J: Further studies on chromosome aberration production after whole-body irradiation in man. *Int J Rad Biol* 19:369-78, 1971
17. ISHIHARA T, KOHNO S, HIRASHIMA K, KUMATORI T, SUGIYAMA H, KURISU A: Chromosome aberrations in persons accidentally exposed to ¹⁹²Ir gamma-rays. *J Radiat Res* 14:328-35, 1973
18. SASAKI MS: Radiation-induced chromosome aberrations in lymphocytes: Possible biological dosimeter in man. In *Biological Aspects of Radiation Protection*, Ed by T. Sugahara & O. Hug. Tokyo, Igaku Shoin, 1971

19. HEDDLE JA: Randomness in the formation of radiation-induced chromosome aberrations. *Genetics* 52:1329-34, 1965
20. NORMAN A, SASAKI MS, OTTOMAN RE, FINGERHUT AG: Elimination of chromosome aberrations from human lymphocytes. *Blood* 27:706-14, 1966
21. MCFEE AF, BANNER MW, SHERRILL MN, HAILHES JB: Disappearance rates of radiation-induced chromosome aberrations from swine leukocytes. *Mutat Res* 15:325-30, 1972
22. CURTIS HJ: Biological mechanisms underlying the aging process. *Science* 141:686-94, 1963
23. CURTIS HJ: Recovery of mammalian chromosomes from radiation injury. In *Recovery and Repair Mechanisms in Radiobiology*. Brookhaven Symp Biol 20:223-40, 1967
24. SASAKI MS, TONOMURA A: Chromosomal radiosensitivity in Down's syndrome. *Jap J Hum Genet* 14:81-92, 1969
25. SOFUNI T, TANABE K, MATSUI T, AWA AA: Proliferation of cultured human leukocytes. *ABCC TR* 1-75
26. ISHIHARA T, KUMATORI T: Cytogenetic studies on fishermen exposed to fallout radiation in 1954. *Jpn J Genet* 44(Suppl 1):242-51, 1969
27. FITZGERALD PH: The immunological role and long lifespan of small lymphocytes. *J Theor Biol* 6:13-25, 1964
28. NORMAN A, SASAKI MS: Chromosome-exchange aberrations in human lymphocytes. *Int J Radiat Biol* 11:321-8, 1966
29. SEABRIGHT M: A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* 2:971-2, 1971

APPENDIX 付 録

MF #	Culture #	Sex	MF #	Culture #	Sex	MF #	Culture #	Sex
Hiroshima								
	H 0149	F		H 0064	F		H 0251	F
	0084	F		0112	F		0393	F
	0748	M		0186	F		0659	M
	0185	F		0195	M		0936	F
	0007	M		0239	F		0974	F
	0211	F		0166	F		0937	F
	1219	F		0986	F		0041	M
	0100	F		0042	F		1210	F
	1166	F		0143	F		0415	M
	1486	F		0138	F		0109	M
	1075	F		0324	F		0053	F
	1433	F		0702	F		0444	F
	0262	F		1122	F		1108	F
	1157	F		0256	F		1106	F
	0027	F		0399	M		0447	M
	0668	M		0351	M		0030	F
	0948	F		0503	M		0400	F
	0183	F		0866	M		0769	M
	0128	F		0572	M		0113	F
	0125	F		0119	M		1035	M
	0435	F		0132	F		1346	F
	0157	M		0124	F		0631	F
	0645	M		0260	F		1018	F
	0023	F		0292	M		1076	F
	0744	F		0321	F		1276	F
	1202	M		0541	F		0116	F
	1304	F		0340	F		0085	F
	1350	F		0136	F		0294	F
	0389	F		1424	M		1302	F
	0427	M		1020	M		0505	M
	0442	F		1229	F		0034	M
	0077	F		0082	F		0635	F
	0512	F		0231	M		0338	M
	0407	M		0079	M		0438	F
	0181	M		0086	M		0163	M
	0938	F		0146	F		0103	F
	0791	M		0190	F		0980	F
	0509	F		1073	F		0135	F
	0051	M		0022	F		0630	F
	0348	F		0625	M		0939	M
	0006	M		0413	M		0446	M
	1255	F		0078	M		0245	F
	0240	F		0088	F		0154	M
	0366	F		0218	F		0068	F
	1363	F		0618	M		0066	M
	0002	F		0169	M		0151	M
	0046	F		0055	M		0961	F
	0233	F		0437	F		0506	F
	1038	F		0150	F		0947	F
	0682	M		0134	M		0515	F
	0776	F		0375	M		0314	F

Continued 続き

MF #	Culture #	Sex	MF #	Culture #	Sex	MF #	Culture #	Sex
	H 0663	M		H 1041	F		H 1072	F
	0957	M		1130	F		0059	F
	0463	M		0925	M		0175	F
	0379	F		0450	F		0530	F
	1014	F		0180	F		1418	M
	1037	F		0120	F		0160	F
	0028	M		1095	F		0238	F
	0990	M		0359	M		0202	F
	0607	F		0049	F		0991	M
	1027	F		1237	F		0419	F
	0306	M		0108	F		0127	F
	0024	F		0441	M		0449	M
	0323	F		0296	M		0953	M
	1186	F		0315	M		0054	M
	0344	F		1312	F		0336	F
	0123	F		0037	F		0035	M
	0153	M		0156	M		1006	F
	0362	F		0232	M		0168	F
	0147	F		1016	M		0114	M
	0200	F		0101	F		0110	F
	1435	M		0043	F		0337	F
	0029	M		0199	F		0250	M
	0508	M		0308	M		0960	M
	0428	M		1044	F		0090	F
	1283	F		0483	F		1366	F
	0923	F		0008	F		0111	M
	0397	F		0263	F		0087	M
	0318	F		0996	M		0759	F
	0246	F		0949	F		0485	F
	0955	F		0142	F		0184	F
	0391	M		0417	F		0376	M
	0073	F		0579	M		0161	F
	0076	F		0126	F		0679	F
	0919	F		0178	F		0372	F
	0891	F		0970	M		0997	M
	0303	F		0390	F		0946	F
	0065	F		0057	F		0038	M
	0219	F		0031	M		0872	M
	1068	F		0373	M		0152	M
	1025	F		0665	F		0063	F
	0009	F		0753	M		1126	F
	1419	F		0167	F		0554	F
	0080	M		0368	F		0431	M
	0131	M		0614	M		0511	M
	0612	M		0115	F		0355	F
	0048	M		0287	F		1005	F
	0069	F		0197	M		0174	M
	0969	M		1159	M		0129	F
	0118	M		1244	M		0176	F
	0471	M		0097	F		0440	F
	1398	F		1048	F			

Continued 続き

MF #	Culture #	Sex	MF #	Culture #	Sex	MF #	Culture #	Sex
	H0445	F		H1264	F		H0782	F
	0453	F		0311	F		0598	M
	0430	M		0145	M		0019	M
	0089	M		0654	M		0254	M
	0569	F		0335	F		0309	F
	0204	F		0983	F		0374	M
	0394	F		0454	F		0003	F
	0846	F		0214	M		0117	F
	0641	M		0252	F		0993	F
	0862	M		1079	F		0531	M
	0383	F		0363	F		0011	M
	0242	M		0243	M		0302	F
	0412	F		0140	M		0388	F
	0297	M		0099	F		0367	F
	0203	F		0165	F		1101	F
	0319	F		1377	M		0343	F
	0988	M		1015	F		1320	M
	0422	F		0334	M		0212	M
	0342	F		0192	F		0247	M
	0922	M		0920	M		0329	F
	0148	M		0433	M		1318	F
	0098	M		0301	F		1021	F
	0130	F		0424	M		1251	F
	0304	M		0017	M		0403	M
	0325	M		0196	F		0345	F
	0010	F		1448	M		0349	M
	0164	F		0377	M		0179	M
	0418	F		0021	M		0096	M
	1278	F		0198	F		0806	M
	0261	F		0401	F		0044	F
	0548	F		0172	F		0976	M
	0573	F		0061	F		0171	F
	0396	F		0013	F		0405	F
	1316	M		0094	F		0320	M
	0106	F		0457	F		0605	F
	0091	F		0606	M		0350	M
	0563	M		0071	M		1221	F
	0689	M		0502	F		0364	F
	1421	M		0613	M		1523	F
	0958	M		0365	F		0300	F
	0173	M		0144	M		1389	F
	0353	F		1053	F		0004	M
	0249	F		1008	F		0234	F
	0330	M		0299	M		0704	F
	0060	F		0466	M		0667	F
	0015	F		1190	M		0402	M
	0241	M		0070	M		1003	M
	0411	F		0443	F		1446	F
	0081	F		1098	F		0935	F
	0189	F		0257	F		0865	M
	0236	M		0657	M		0317	M

Continued 続き

MF #	Culture #	Sex	MF #	Culture #	Sex	MF #	Culture #	Sex
	H 0720	F		H 1191	F		H 0074	M
	0018	M		0187	F		0434	F
	1189	F		0047	M		0787	M
	0310	F		1176	F		0313	F
	0680	F		0794	F		1009	M
	0666	M		0095	M		0201	F
	0341	F		0966	F		0797	M
	0476	F		1010	M		1023	F
	0660	M		0209	F		0429	M
	0930	M		0520	F		0067	M
	1338	M		1400	F		1404	F
	1356	F		0964	M		0062	F
	0107	F		0673	F		0978	F
	0016	F		1286	F		0229	F
	1343	F		0102	M		0952	F
	0188	M		1116	M		0992	F
	0998	F		1261	F		0477	F
	0398	F		0316	M		0191	F
	0058	M		0482	F		0361	F
	0944	F		0307	F		0386	F
	1436	F		0982	M		0032	F
	0813	M		0954	M		0182	M
	0593	F		0295	F		0045	F
	0410	F		0121	F		0005	F
	0451	F		1358	F		0050	F
	0890	M		0977	F		0001	F
	0122	F		0083	F		0542	F
	0327	F		0740	M		0139	M
	0026	F		0475	F		1294	F
	0385	F		0305	F		0507	F
	0033	M		0039	F		0989	F
	0387	F		1017	F		0480	M
	0155	F		1088	M		0258	M
	0358	F		0436	F		0357	M
	0020	M		0414	F		0392	F
	0381	F		0420	F		1281	M
	1426	M		0264	F		0941	M
	0014	F		0644	F		1029	M
	0395	F		0962	F		0425	M
	0360	F		0513	F		0312	F
	0347	M		0956	M		0025	M
	0596	M		0561	M		0928	M
	0408	F		1290	M		0634	M
	0255	M		0707	F		1317	M
	0460	M		1440	M		0141	M
	1427	F		0380	M		0036	F
	1227	F		0416	F		0527	M
	0459	F		0093	F		0105	M
	0332	F		0691	F		0848	F
	1151	F		0621	F		0404	F
	0056	M		0193	M		0406	M

Continued 続き

MF #	Culture #	Sex	MF #	Culture #	Sex	MF #	Culture #	Sex
	N 0645	F		N 0205	F		N 0149	F
	0219	F		0217	F		0051	F
	0036	M		0111	F		0160	M
	0414	F		0248	F		0690	F
	0640	F		0403	M		0214	M
	0625	F		0259	F		0760	F
	0417	M		1305	M		0289	F
	0262	F		0236	F		0140	M
	0077	F		0658	M		1304	F
	1348	F		1300	F		0340	F
	0066	M		1301	F		0293	M
	0283	F		0052	F		0600	F
	0257	M		1343	F		0819	M
	0097	F		0720	M		0301	F
	0103	M		0444	M		0705	F
	0361	F		0154	F		0598	F
	0075	M		0363	M		0603	F
	0203	M		0380	F		0191	F
	0304	M		0375	F		0151	M
	0830	F		0611	F		0536	F
	0808	M		0376	F		0723	F
	0804	F		0749	M		0339	F
	0684	F		0223	M		0232	M
	0144	F		0298	F		0610	M
	0653	F		0722	F		0679	F
	0360	F		0246	M		0101	F
	0195	M		0218	F		0247	M
	1325	F		0303	F		0789	F
	1332	F		0285	M		0142	M
	0702	M		0662	F		0616	F
	0200	M		0095	M		0809	F
	0389	F		1320	F		0814	F
	0224	M		1302	F		0741	F
	1351	F		0397	F		0373	F
	0318	M		0638	F		0668	M
	0496	F		0263	F		0119	F
	0276	F		0427	M		0449	F
	0759	M		0811	F		0342	M
	0004	F		0613	F		0803	F
	0314	M		0689	F		0429	M
	0150	F		0822	F		1355	F
	0190	F		0194	F		0818	M
	0216	M		0597	M		0317	M
	0141	F		0222	M		0211	M
	0220	M		0773	M		0571	M
	0287	F		0632	M		0608	F
	0208	F		0753	F		0087	M
	0669	F		0622	M		0335	F
	0148	F		0315	M		0117	F
	0138	M		0659	F		0700	M
	0241	F		0617	F		0025	F
	0381	F		0724	F		0295	M

Continued 続き

MF #	Culture #	Sex	MF #	Culture #	Sex	MF #	Culture #	Sex
	N 0779	F		N 0829	F		N 0783	M
	0775	F		0736	F		0307	M
	0328	F		0826	F		0815	F
	0274	M		0408	F		0196	F
	0757	M		0544	M		0786	M
	0132	F		0079	M		0082	F
	0198	M		0277	F		0747	M
	0463	F		0745	F		1337	M
	0630	F		0327	M		0694	F
	0816	F		1352	M		0707	M
	0696	F		1338	M		0733	M
	0828	M		1308	M		0460	F
	0297	M		0260	F		0675	F
	0686	F		0812	M		0291	M
	0091	F		0136	M		0683	M
	0167	M		0183	F		0712	F
	0771	M		0071	M		0751	F
	0134	M		0010	M		0704	M
	0235	M		0657	F		0706	F
	0212	F		0118	F		0677	F
	1357	M		0393	M		0480	M
	0396	M		0412	M		0742	F
	0143	F		0642	M		0332	M
	0156	F		0253	M		0107	M
	0057	M		0098	F		0602	F
	0398	M		0357	M		0732	M
	0312	F		0001	F		0321	M
	0089	M		0296	F		0290	F
	0122	F		0178	F		0145	F
	0476	F		0286	F		0663	M
	0153	M		0049	F		0092	F
	0182	M		0805	F		0372	M
	0331	M		0043	M		1345	M
	0643	F		0777	M		1349	M
	0323	M		0709	M		0063	F
	0299	F		0130	F		0306	M
	0582	F		0288	F		0729	F
	0820	F		0202	F		0713	M
	0405	M		0329	M		1322	M
	0054	F		0320	F		0793	F
	0693	M		0728	F			
	0727	M		0093	M			
	H 1031	M		0239	F			
	N 0273	F		0368	F			
							Total 403	