

**A REAPPRAISAL OF THE GENETIC EFFECTS OF THE ATOMIC BOMBS
SUMMARY OF A 34-YEAR STUDY**

原爆の遺伝的影響に関する再評価
34年間の調査の総括

WILLIAM J. SCHULL, Ph.D.

MASANORI OTAKE, Ph.D. 大竹正徳

JAMES V. NEEL, M.D.



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION

財団法人 放射線影響研究所

A cooperative Japan - United States Research Organization

日米共同研究機関

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掲載された。

Science 213:1220-7, 1981

In the continued interest of accurately defining the late effects of the atomic bombs, the qualitative and quantitative characteristics of the A-bomb radiation exposure doses are periodically refined. If warranted by future dose assessments, the data reported here will be reanalyzed and subsequently reported.

原爆の後影響を引き続いて正確に究明する目的をもって、原爆放射線被曝線量の質的・量的特質について定期的に改良を加えている。今後線量評価によって、その必要性が起これば、本報の資料を再解析の上、改めて報告する。

RERF TECHNICAL REPORT SERIES

放射線影響研究所報告書集

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 not intended to supplant regular journal publication.

放射線影響研究所報告書は、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。業績報告書は通例の誌上发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。その経費は日米両国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。


**A REAPPRAISAL OF THE GENETIC EFFECTS OF THE ATOMIC BOMBS
 SUMMARY OF A 34-YEAR STUDY**

原爆の遺伝的影響に関する再評価
 34年間の調査の総括

WILLIAM J. SCHULL, Ph.D.^{1,2}; MASANORI OTAKE, Ph.D. (大竹正徳)¹;
 JAMES V. NEEL, M.D.³

RERF Department of Epidemiology and Statistics;¹ Center for Demographic and Population Genetics, University of Texas Health Science Center;² Department of Human Genetics, University of Michigan Medical School³

放射研疫学統計部¹; Texas 大学保健科学センター、人口動態・集団遺伝学センター²; 及び Michigan 大学医学部人類遺伝学教室³

SUMMARY

Data are presented from studies of children born to survivors of the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki on four indicators of genetic effects: 1) frequency of untoward pregnancy outcomes (stillbirth and/or major congenital defect and/or death during first postnatal week), 2) occurrence of death in live-born children, through an average life expectancy of 17 years, 3) frequency of children with sex chromosome aneuploidy, and 4) frequency of children with mutation resulting in an electrophoretic variant. In no instance is there a statistically significant effect of parental exposure but for all indicators the observed effect is in the direction suggested by the hypothesis that genetic damage resulted from the exposure. On the basis of assumptions concerning the contribution which spontaneous mutation in the preceding generation makes to the indicators in question, it is possible to estimate the genetic doubling dose for radiation for the first three indicators (data base is still too small for the fourth). The average of these estimates is 156 rem. This is some four times higher than the results from experimental studies on the mouse using comparable radiation sources, results which have been the principal guide to the presumed human sensitivities. The relevance of these data in setting permissible limits for human exposure is discussed briefly.

要約

広島・長崎の原爆被爆者の子供を対象に行った遺伝的影響の四つの指標に関する調査に基づく資料を提示する。1) 妊娠終結異常頻度(死産あるいは主要な先天性障害、あるいは生後1週間以内の死亡)。2) 平均寿命17歳までの出生児の死亡頻度。3) 性染色体異数性を有する子供の頻度。4) 電気泳動上変異体として現れる突然変異を有する子供の頻度。いずれの指標にも、親の被爆による有意な影響は統計学的に認められないが、上記すべての指標について観察した影響は、遺伝的障害が放射線被曝によって起こるといふ仮説を示唆する方向と一致していた。親の自然突然変異が当該指標に寄与するという仮定に基づき、最初の三つの指標に関して放射線の遺伝的倍加線量を推定することができる(第4指標については資料基盤がまだ十分でない)。これらの推定値の平均は156 remである。これは、同様の放射線量を用いて行ったマウスの実験調査の結果よりも約4倍高い(これは人間の感受性の推定への主要な指針である)。人間の被曝に関する許容限界を設定する際にこれらの資料との関連性を簡単に検討した。

INTRODUCTION

Concern over the somatic and genetic effects of ionizing radiation, which had apparently peaked during the period of atmospheric testing of nuclear weapons in the 1950s, has recently experienced a recrudescence, as the United States and other nations debate the role of future nuclear power, and as allegations of the late effects of low-level radiation exposure accumulate. With respect to the genetic risks, extensive experimental studies have provided a solid framework within which to view the problem.¹ These same studies have also demonstrated the enormous complexities inherent in estimating the impact of an exposure to radiation on populations of organisms (as contrasted to the measurement of an effect in a specific locus test system), as well as the many ways in which the apparent genetic responses of diverse species to radiation may vary. In consequence there is an urgent need for properly controlled human data.

Ever since mid-1946, the birth cohorts of Hiroshima and Nagasaki have been serving as the basis for a number of studies on the potential genetic effects of the A-bombs. It is the purpose of this report to present a coherent picture of the findings to date. We will first examine the effect of parental exposure on a number of indicators of genetic damage in their children; then, using recently developed estimates of gonadal dose, we will attempt to develop a preliminary estimate of that amount of ionizing radiation which under the conditions of these exposures, with these indicators, in this population, will produce a 100% increase over the spontaneous mutation rate (i.e., the doubling dose). Insofar as the current popular concerns are directed primarily at the effects of low-level exposure, it is important at the outset of this presentation to point out that of the persons receiving 1 or more rad of radiation (kerma), some 50% are estimated to fall within the 1-9 rad dose range, with roughly half of the surface exposure reaching the gonad.

HISTORICAL REVIEW OF GENETIC STUDIES

The genetic studies to be described were initially undertaken by the Atomic Bomb Casualty Commission, and subsequently, in 1975, by RERF. Beebe² has presented an excellent review of the more recent activities of these organizations. The first steps towards a genetic program

緒言

1950年代に核兵器の大気圏内実験が行われた時期に頂点に達したと思われた電離放射線の身体的及び遺伝的影響への関心は、米国その他の国が将来核の動力源としての役割を検討し、また低線量被曝の後影響に関する関心が集まるにつれて、最近再燃してきた。遺伝的危険度については、広範囲の実験調査によって、この問題を調べるための強力な研究体制が整えられている。¹ これらの調査はまた、放射線被曝の生物集団に及ぼす影響を推定する場合、特定の座位検定方式の影響を測定することに比べて、生物集団固有の複雑さを伴うこと、更に各種の生物の放射線に対する遺伝的反応が色々と異なることを記述している。したがって、適切に管理された人間の資料が緊急に必要なとなっている。

1946年半ば以来、広島及び長崎で出生した子供は、原爆の遺伝的影響に関する幾つかの調査の基盤をなしている。本報の目的は、今日までの所見をまとめて提示することである。まず、両親の被曝がその子供における遺伝的障害の幾つかの指標に及ぼす影響を調べ、次いで、最近得られた生殖腺線量推定値を用いて、この人口集団にこの被曝条件のもとで、この指標を使って自然突然変異率の100%増加(すなわち、倍加)をもたらす電離放射線量に関する予備的推定を試みる。現在多くの関心が主として低線量被曝の影響に向けられているので、本報の冒頭で、1 rad以上の放射線(kerma)を受けた者のうち、50%強は1~9 radの線量区分内に属しており、その受けた表皮被曝線量の約半分は生殖腺に達していると指摘することは重要なことである。

遺伝学的調査の歴史的考察

これから述べる遺伝学的調査は、最初は原爆傷害調査委員会、その後(1975年より)放射線影響研究所によって実施されたものである。Beebe²は、これら両機関の最近の活動に関して優れた考察を発表して

were taken in 1946 and a full-scale program was initiated in 1948, primarily, as necessitated by the times and circumstances, morphological in nature. The Japanese postwar rationing system included a special provision for pregnant women after the fifth lunar month of pregnancy. A preliminary study revealed that the vast majority of pregnant women availed themselves of this opportunity. It was therefore possible to identify practically all pregnant women in Hiroshima and Nagasaki at about the fifth month of gestation. These women were requested at the time of ration registration to complete a questionnaire concerning previous reproductive history and the exposure of themselves and their spouses to the A-bomb. The consanguinity of the marriage was also determined since, given the untoward effects of consanguinity on pregnancy outcome, which we have documented for this very population,³ an uneven distribution in the frequency of consanguineous marriage in relation to radiation exposure could introduce a significant bias into the study. When the pregnancy terminated, the attendant at birth (usually a midwife) submitted a brief report on the outcome. As soon as possible after each birth, an effort was made to have a physician examine the infant, regardless of the attendant's report. Where permission could be obtained, autopsies were performed on stillborn infants or those dying during the neonatal period. Finally, on a randomized basis about half of all infants examined shortly after birth were reexamined at age 8-10 months. If no termination had been reported for a registered pregnancy by one month after the expected date of confinement, a follow-up was initiated. The program thus met the requirements of a prospective study. Limited data on socioeconomic status were collected on a randomized 10% subsample, as well as on all untoward pregnancy terminations. Further details of the study are provided by Neel and Schull.^{4,5}

The indicators of possible genetic effects which could be extracted from this program (all of them of course confounded by a variety of extraneous factors) were sex, birth weight, viability at birth, presence of gross malformation, occurrence of death during the neonatal period, and physical development at age 8-10 months. A comprehensive analysis of the accumulated data through 1953, undertaken in 1954 and 1955, suggested that this extensive clinical program (GE3 study) had reached its logical

いる。遺伝学的研究は1946年に発足し、本格的な調査研究は1948年に開始され、その時期と状況下では主として形態学的な面が対象であった。日本における戦後の食糧配給制度のもとでは、妊娠5か月になると妊婦に対して特別配給が行われた。予備調査では、妊婦の大半がこれを受けていることが明らかにされた。したがって、妊娠5か月ごろから広島・長崎における妊婦のほとんど全員を確認することができた。これらの婦人に対して配給登録時に、以前の妊娠歴並びに本人やその配偶者の原爆被爆について質問票に記入するよう求めた。近親婚が妊娠結果に悪影響を与えることから、近親婚についても調査した。この集団についての結果は既に報告済みである。³ 近親婚の頻度と放射線被曝との間に不均衡な分布があれば、調査結果に有意な偏りがもたらされる。妊娠最終時には、出産介添人(通常は助産婦)は簡単な出産結果報告を提出した。出産後は、介添人の報告とは関係なく、できる限り早く医師が新生児を診察するようにした。死産児又は新生児期における死亡者については、承諾が得られた場合は剖検が行われた。最後に、出生後間もなく診察を受けた全乳児の約半数について、無作為抽出の形で、生後8~10か月で再診察を行った。届けられた妊娠で出産予定日を1か月経過しても妊娠最終の報告がなかった場合は、追跡調査を行った。したがって、この研究調査は、追跡調査としての必要条件を満たすものであった。無作為抽出した10%の副次標本並びに妊娠最終異常例のすべてについて、社会経済的狀態に限定して資料を収集した。この調査の詳細については Neel 及び Schull が報告している。^{4,5}

この研究計画から抽出できる遺伝的影響の指標は、もちろん、それらはすべて様々な外的因子によって複雑に影響されているが、性、出生時体重、出生時の生死、肉眼的奇形の有無、新生児期における死亡、及び生後8~10か月期における発育状態であった。1953年までに収集した資料について1954年及び1955年に広範な解析が実施され、この大規模な臨床研究計画(GE 3調査)が論理的な結論に達したことが

conclusion.⁴ Because of borderline findings with respect to sex ratio and survival of live-born infants, however, the collection of data on sex ratio and survival in relation to parental radiation history was continued. The study on sex ratio was extended to embrace essentially all births occurring in Hiroshima and Nagasaki through 1962.⁶ However, the ongoing study on survival, termed the F₁ Mortality Study, was based on a more restricted sample, composed of three cohorts: 1) all infants live-born in the two cities between May 1946 and December 1958 one or both of whose parents were proximally exposed to the A-bomb (<2,000m from the hypocenter), 2) an age- and sex-matched cohort randomly drawn from the remaining births during this same period in the two cities, for which one parent was distally exposed (2,500+m from the hypocenter) and the other either distally exposed or not in either city at the time of the bomb (ATB), and 3) a second age- and sex-matched cohort randomly drawn from the remaining births where neither parent was present in either city ATB. Children born to parents one or both of whom were 2,000-2,499m from the hypocenter were excluded from the study because of difficulty in the accurate evaluation of the very low doses received at this distance. A full description of the study has been published.⁷⁻⁹

As the field of human cytogenetics developed in the late 1950s and early 1960s it became apparent that cytological studies on the survivors and cytogenetic studies on their offspring were highly desirable. Accordingly, on the basis of a pilot study conducted in 1967, a full-scale investigation of the children of exposed parents was initiated in 1968, the subjects being drawn initially from the cohorts established for the F₁ Mortality Study. Awa et al^{10,11} have described this study on several occasions. Ten metaphase preparations are routinely examined for each child included in the study. Since the minimum age at study (obtaining a blood sample) is 13, and the oldest "children" in the series (born in 1946) are now 34, the survey will not yield adequate data on the frequency of cytogenetic abnormalities associated with increased mortality rates, such as unbalanced autosomal structural arrangements and autosomal trisomies. On the other hand, the data on sex chromosome abnormalities and balanced autosomal structural rearrangements should be relatively unbiased even now.

示唆された。⁴ ただし、出生児の性比及び生存に関する所見の結果がボーダーラインではっきりしないために、性比及び生存状態を両親の放射線被曝歴との関係をもとに継続して資料収集を続けた。性比の調査では、1962年までに広島・長崎の出生児のほとんどすべてを含めて範囲を拡大した。⁶ しかし、生存状態に関する進行中の調査、すなわち原爆被爆者の子供の死亡調査は、次の三つのコホートで構成されるより限定した集団を基盤にしたものである。すなわち、1) 1946年5月から1958年12月までに両市に生まれた出生児で、両親の一方又は双方が原爆に近距離(爆心地から2,000m未満)で被爆した者の全員、2) 両市で同一期間中の残りの出生児から年齢及び性を一致させて無作為に抽出した者で、両親の一方が遠距離(爆心地から2,500m以遠)で被爆し、他方が遠距離被爆か原爆時いずれの市にもいなかった者、及び3) 両親が原爆時にいずれの市にもいなかった残りの出生児から年齢及び性を一致させて無作為に抽出した者、で構成されている。両親の一方又は双方が爆心地から2,000~2,499mで被爆した者から生まれた子供はこの距離で受けた極めて低い線量を正確に評価することは困難であるため、この調査から除外した。この調査の全容は既に発表されている。⁷⁻⁹

人類細胞遺伝学の分野が1950年代後期から1960年代前期にかけて開発され、被爆者の細胞学的調査及びその子孫の細胞遺伝学的調査を実施することが極めて望ましいと考えられるようになった。したがって、1967年に実施された試験調査に基づき、1968年には被爆者の子供の本格的調査が開始された。その対象者は最初原爆被爆者の子供の死亡調査のために設けられた集団から抽出されたものである。阿波ら^{10,11}は、何度かこの調査について記述している。調査対象である子供について分裂中期にある標本が10個通常検査で調べられた。調査時の最低年齢(採血による血液標本入手)は13歳であり、調査対象者中の最年長の"子供"(1946年生まれ)は現在34歳であるから、この調査によって、不平衡常染色体構造配列及び常染色体トリソミーのような、死亡率の高い細胞遺伝学的異常頻度に関する十分な資料は得られない。反面、性染色体異常及び平衡常染色体構造再配列に関する資料は、現在においても比較的偏りが無い。

The advent of convenient and inexpensive electrophoretic techniques for the identification of abnormal protein molecules in the 1950s and 1960s created a new potential approach to the genetic effects of the A-bomb which, like the cytogenetic one, was free of many of the ambiguities of the past. By the early 1970s electrophoretic techniques had been developed for a sufficiently large battery of proteins of the erythrocyte and blood plasma to render a meaningful study feasible, and in 1976, after a pilot study extending from 1972 to 1975, a full-scale investigation employing this technique (the Biochemical Genetics Study - BGS) was undertaken.^{12,13} The subjects are being drawn from the cohorts of children born to proximally and distally exposed parents identified for the F₁ Mortality Study, as these were described earlier. The same blood sample serves the needs both of this program and the Cytogenetic Study although, because the latter was initiated first, and cannot process as many samples as the BGS, there is no complete overlap between the two samples of children thus far studied. To increase the number of children available for these two studies, the two cohorts are currently being extended (the F₁ Mortality extended sample) to include births from 1959 through 1975.

Each child is examined for rare electrophoretic variants of 28 proteins of the blood plasma and erythrocytes, and for activity variants of a subset of 8 erythrocytic enzymes. 'Rare' is defined in this context as a variant with a phenotype frequency of less than 2% in the population. When such a variant is encountered, its occurrence is first verified and then blood samples from both parents are examined for the presence of a similar variant. If the variant is not encountered in either parent, the two principal possible explanations are mutation or a discrepancy between legal and biological parentage. The latter contingency is explored with studies of alleles at 11 different loci, a battery of determinations that should detect some 80% of such discrepancies. Given the many speculations in the scientific and lay literature about a possibly large recessive component to the genetic effects of the A-bomb, a component to find manifestation over many generations, it is important to emphasize that the electrophoretic approach should provide insights into the possible magnitude of any induced recessive genetic effects.

1950年代及び1960年代に、異常な蛋白分子を確認するための便利で費用のかからない電気泳動技法が出現したことは、原爆の遺伝的影響究明への新しい検査技法をもたらした。この技法は、細胞遺伝学の技法と同じく、過去における多くの不明確な点が除かれている。1970年代初期までには、赤血球及び血漿中に含まれる相当数の蛋白に対して電気泳動の技法が開発され、有意義な調査が可能になり、また、1972年から1975年までの試験調査後の1976年には、この技法を用いた本格的な調査(遺伝生化学調査—BGS)^{12,13}が開始された。対象者は、先に述べたように、原爆被爆者の子供の死亡調査のために確認された近距離及び遠距離被爆者から生まれた子供の集団から抽出された。本調査のための血液標本と細胞遺伝学的調査の標本とは同一のものである。細胞遺伝学的調査がまず開始されたが、BGSほど多くの標本を処理することができないので、現在までのところ子供の両調査集団には完全な重複はない。これら両調査対象の子供の数を増加させるために、現在この両調査集団に1959年から1975年までの出生児を加えて拡大しつつある(被爆者の子供の死亡調査拡大集団)。

各人について、血漿及び赤血球に対する28種の蛋白中にまれな電気泳動変異体の有無、及びその部分集合である8種の赤血球酵素における活性変異体について、調べている。ここでいう“まれな変異体”とは、通常人口集団において表現型の頻度が2%未満であるものと定義している。この変異体が認められる場合は、まず確認を行い、次いで両親の血液標本を検査して同様の変異体の有無を調べる。両親のいずれにも変異体が認められない場合は、大きく二つの解釈が考えられる。一つは突然変異であり、もう一つは戸籍上の親と生物学上の親とが別人であることである。後者の場合の可能性については11種の座位における対立遺伝子を調べる。この一連の測定検査により、このような差異の約80%が確定できる。学術論文や一般大衆を対象とする書籍に原爆の遺伝的影響として大きな劣性要素があり、それが数世代にもわたって出現するとの推測が行われているので、誘発されたどのような劣性な遺伝的影響もその大きさが電気泳動法によって洞察できると強調することは重要なことである。

EVALUATING THE GENETICALLY EFFECTIVE RADIATION EXPOSURE

The significance of this extensive (and expensive) program is of course directly proportional to the amount of gonadal radiation received by the exposed parents of the children under investigation ATB. For a variety of reasons, some immediately obvious, some not, the dosage assessment has proven difficult. In our first analysis of the morphological data,³ it was not possible to do more than assign the parents of the children under study to five categories, ranging from those exhibiting symptoms of radiation sickness following the bomb to those not in either city ATB. Ever since the 1950s, ABCC, the Atomic Energy Commission, and the Japanese National Institute of Radiological Sciences have devoted a major effort to the estimation of the surface (whole-body) dose for each survivor within 1,600m from the hypocenter in Hiroshima and 2,000m in Nagasaki.¹⁴⁻¹⁶ At these distances, the sum of the gamma and neutron exposures (kerma) is approximately the same in each city, slightly more than 10rad. These individual exposure estimates, known as the T65D estimates, were based on the distance-dose relationships of the two explosions and an effort to reconstruct the precise position and shielding of each person in the zone of appreciable direct radiation. Because of the much greater neutron component in the radiation emitted by the Hiroshima bomb, these relationships are not the same for the two cities. Separate gamma ray and neutron doses have been assigned to each survivor. It has been estimated that the errors of the individual surface dose assigned to survivors in the two cities may amount to as much as $\pm 30\%$.¹⁷ However, no systematic biases in the assignment of dose have been recognized. The exact position of the hypocenter in Nagasaki was not resolved until late 1978, and thus only recently has it been possible to make a final assignment of dose in that city. This has necessitated a revision (T65DR) of the dose estimates; these revised estimates are the basis of the present analysis. It should be noted that discussions of the amount and type of radiation received by those exposed to the A-bomb continue,¹⁸ and it is possible there will be further revisions of the dose estimates.

The assignment of individual doses greatly increases the power of the possible statistical analyses of these data. Not unexpectedly in view

放射線被曝の遺伝的効果の評価

この大規模な(経費のかかる)研究計画の意義は、もちろん、原爆時に対象者の両親が受けた生殖腺の放射線量に比例する。この線量の評価も困難である。その理由は色々であり、一部は明白であり、一部はそうでない。形態学的資料についての最初の解析³では、対象者の両親を、原爆後に放射線疾患の症状を呈した者から、原爆時いずれの市にもいなかった者までの5群に分類することしかできなかった。1950年代以来、ABCC、米国原子力委員会、及び放射線医学総合研究所は、広島では爆心地から1,600m未満、長崎では2,000m未満で被爆した者一人一人の表皮線量(全身)の推定に大きな力を傾注してきた。¹⁴⁻¹⁶ これらの距離では、被曝したガンマ線量及び中性子線量の合計(kerma)は、両市ともほぼ同じで、10radよりやや多かった。個々人の推定被曝線量はT65D推定値として知られており、両市の原爆の距離—線量関係、及びかなりの直接放射線量を受ける区域内にいた被爆者の正確な位置及び遮蔽状態を再現する努力によって得たものである。広島の前爆の放射線量は長崎のものより中性子線量のはるかに多かったために、両市のこれらの関係は同一ではない。各被爆者に対しては別々のガンマ線及び中性子線量が推定されている。両市の被爆者個人の推定表皮線量の誤差は、多くて $\pm 30\%$ である。¹⁷ しかし、推定線量に系統的な偏りは認められていない。長崎の爆心地の正確な位置は1978年後期までは解明されなかったため、ごく最近になって同市の線量を最終的に推定することが可能になった。これによる線量推定値の改訂(T65DR)が必要になった。今回の解析はこれらの改訂推定値を基盤とするものである。原爆被爆者が受けた放射線の量及び種類に関する考察は依然として続けられており、¹⁸ 今後も線量推定値の改訂があり得ることを付記する。

個人の線量推定値が得られたことにより、これらの資料の統計学的解析の検定力が大きく増加した。

of the complexity of the situation, however, there are some residual problems in the assignment of individual doses, problems which will probably never be resolved. For roughly 3% of the persons exposed in Hiroshima or Nagasaki (many now dead), the history of position ATB is either incomplete, or the shielding data so complex, that even an approximate dose cannot be computed. In most of the analyses to be described, children born to parents whose dose is unknown have been excluded from consideration, for the time being, but in the BGS, these parents have been assigned the mean dose of all survivors within this area in that study.

In assigning a genetically effective (gonadal) dose, two further problems arise, namely, how to evaluate the attenuation of the surface dose by the intervening tissues, and how to meet the question of the relative biological effectiveness (RBE) of the neutron component in the assigned doses. With respect to the first of these problems, the matter is complicated by the differential attenuation of the gamma ray and neutron components of the dose, as determined from models of the human body. In computing gonadal dose, we shall employ the tables only recently developed by Kerr¹⁹ specifically for the type of radiation emitted by the A-bombs, which provide separate attenuation factors for gonadal exposure to adult males and females, and for neutron and gamma radiation. Uncertainty about precise posture ATB complicates the calculation of organ dose and introduces a further source of error into the estimation of the genetically effective dose. Using Kerr's adult-based tables is a conservative practice, since some parents were still children ATB (with lesser attenuation of dose). No allowance has been made for the much discussed possibility of exposure to small amounts of residual radiation following the A-bombs.²⁰ All analyses to be presented are now based on the estimated gonadal dose of the parents.

With respect to the assignment of an RBE to the neutron component of the dose, under the best of circumstances that assignment would follow from the results of the study. Unfortunately, in the absence of statistically significant findings, this is difficult; we must also be guided by the results of experimental data. Studies of the genetic effects of acute neutron dose of the order of 50-100rad on mouse spermatogonia and mature oocytes in a specific locus test

しかし、この複雑な問題から考えると予期できないわけではないが、個人の線量推定には恐らく解消できないと思われるような問題が幾つか残る。広島又は長崎の被爆者のほぼ3%（現在その多くは死亡）については、原爆時の位置の資料が不完全であるか、遮蔽資料が複雑過ぎて、おおよその線量値さえ算定できない。これから述べる解析のほとんどは、線量不明の親から生まれた子供はとりあえず検討の対象から除外されているが、BGSでは、これらの親と同じ地域内の全被爆者の平均線量が与えられている。

遺伝効果（生殖腺）の線量推定には、更に二つの問題がある。すなわち、表皮と生殖腺との間に介在する組織による表皮線量の減弱をいかに評価するか、また推定された線量中の中性子の相対的生物学的効果比（RBE）の問題をいかに対処するかである。これらの問題の第1は、人体モデルから確認されるように、線量中のガンマ線と中性子線の減弱度の差によって問題が複雑となる。生殖腺線量を算定するのに、著者らは、ごく最近 Kerr¹⁹ が特に原爆から放出される放射線型をもとに発表した表を用いる。この表は中性子及びガンマ線の成人男女別生殖腺線量の減弱因子を示している。原爆時の正確な体位が明確でないため臓器線量の算定が複雑となり、遺伝効果の線量推定に更に誤差をもたらす。Kerr の成人を基盤にした表を用いることは一部の親たちが原爆時にはまだ子供であった（線量減弱が少ない）ことから、控え目なやり方である。原爆後における少量の残留放射線被曝の可能性について多くの討議が行われているが、これについては何ら考慮がなされていない。²⁰ここに発表される解析はすべて親の推定生殖腺線量に基づくものである。

中性子線の RBE の推定は、最良の場合は調査結果から得られるものであるが、不幸にして統計学的に有意な所見がない場合は難しく、実験資料の結果をも合わせて指針としなければならない。特定の座位検定方式でマウスの精原細胞及び成熟した卵母細胞に及ぼす 50~100 rad の急性中性子線量の遺伝的影響

system have yielded RBE of about 5,²¹ and earlier⁹ we adopted that figure. Although there are no data at very low neutron doses from the mouse-specific locus test system, the recent work of Grahn et al²² with other, softer genetic end points in the mouse suggests that at acute neutron doses below 5 rad the RBE is as high as 20. Under certain assumptions, similar or even higher RBE at low neutron doses can be invoked from the A-bomb experience for several end points which may be viewed as the result of somatic cell "mutations", such as acute leukemia²³ and chromosome aberrations in leukocytes.²⁴ The neutron dose in the exposed parents was generally low. Thus, for example, among the proximally exposed parents of children incorporated into the F₁ Mortality Study, and who are estimated to have received 1 rad or more of neutron exposure, the estimated neutron surface dose in rad is: 1-4 rad, 8,357 persons; 5-9 rad, 2,463 persons; 10-19 rad, 1,378 persons; 20-49 rad, 1,150 persons; 50-99 rad, 501 persons; and 100+ rad, 410 persons. Despite these recent genetic developments and the data just presented on the generally low neutron exposure, we will continue to assign neutrons an RBE of 5 for genetic effects, a conservative position when we turn to the calculation of the genetic doubling dose. The assignment of an RBE to the neutron component permits us to express dose in rem and so facilitates the comparison of these results with experimental studies in which doubling doses have been developed for low liner energy transfer (LET) radiation.

The genetically effective dose represented by each child is the sum of the parental doses. It will be seen that by the standards of experimental radiation genetics, these individual doses are for the most part modest. This fact was recognized with the first decision to undertake genetic studies in the two cities.²⁵ Small though the dose is, and limited as is the number of children born to proximally exposed parents, however, this situation is unquestionably the most significant experience of normal (well) human beings with the genetic effects of radiation on record, especially since the total exposure was instantaneous rather than chronic in nature; the greater genetic effectiveness of a given amount of radiation when delivered in a limited rather than in a prolonged period of time has been documented for a variety of organisms, including the mouse.²⁶⁻²⁸ Because of the relatively small doses involved, it has been a cardinal principle

に関する調査では、RBE 値として約 5²¹ が得られており、著者らは先の報告書⁹ でこれを用いた。マウス特有の座位検定方式から極めて低い中性子線量についての資料はないが、Grahn ら²² のマウスにおけるより一般の遺伝的形質発現に関する他の最近の研究は、5 rad 未満の急性中性子線量では、RBE は 20 にもなることを示唆している。特定の仮定のもとでは、急性白血病²³ 並びに白血球における染色体異常²⁴ などの体細胞“突然変異”の結果とも見られる幾つかの遺伝的形質に関する原爆体験から、低い中性子線量と同様な、又はより高い RBE 値さえも得られる。被爆した親の中性子線量は大体低い。したがって、例えば、被爆者の子供の死亡調査に属する子供の親が近距離で被爆し、1 rad 以上の中性子を受けたと推定される者の間では、推定中性子表皮線量は、1~4 rad の者 8,357 人、5~9 rad 2,463 人、10~19 rad 1,378 人、20~49 rad 1,150 人、50~99 rad 501 人、100 rad 以上 410 人である。これら最近の遺伝学的な状況及び一般的に低い中性子被曝線量についての資料にもかかわらず、著者らは引き続き中性子の遺伝的影響については RBE 5 を与える。これは遺伝的倍加線量の算定に着手する段階では、控え目な値となる。中性子線量の RBE 推定は、線量を rem で表すことを可能にするので、低い線形エネルギー付与 (LET) 放射線に関する倍加線量を得られている実験的調査との比較ができる。

子供一人一人の遺伝効果線量は、親の線量の合計である。実験的な放射線遺伝学の基準からすれば、これらの個人線量は大部分控え目であることが分かる。この事実は、両市で遺伝学的調査を行うことが最初に決定されたときに認識されていた。²⁵ 線量は小さく、近距離被爆の両親から生まれた子供の数は限られてはいるが、特に総被曝線量が慢性的なものでなくむしろ瞬間的なものであったので、このことは、正常(健康)な人間について記録されている放射線の遺伝的影響に関して最も有意な体験であることは明らかである。マウスを含めた種々の生物については、一定の放射線量を長期間にわたって照射するよりも限られた期間に照射する場合の方が、遺伝的効果度の大きいことが記述されている。²⁶⁻²⁸ 比較的小さい線量であるために、原爆の遺伝的影響を評価するこの調査では、できる

of the genetics program from the outset to pursue as many objective endpoints as feasible in this attempt to evaluate the genetic effects of the A-bomb.

STRATEGY OF THIS PRESENTATION

Genetic Considerations

We will limit this treatment to those aspects of the rather voluminous data which should best lend themselves to the derivation of a genetic doubling dose of radiation. For this reason we will not further consider data on continuously distributed traits such as height and weight, as studied at birth or at age 8-10 months³ or in middle or high school children.²⁹⁻³¹ We note in passing that at no time was there persuasive evidence of a growth depression in the children of the exposed clearly attributable to the induction of dominant deleterious mutations. The remaining data will be presented under five headings, in the order of collection:

Untoward Outcomes. These include major congenital defect and/or stillbirth and/or death during the first week of life, in the children included in the GE3 study. The results of the autopsy examinations, and diagnoses of congenital defect reached at the 9-month examination, have been incorporated into the analysis. Genetic expectation is that the untoward outcomes will increase in the children in proportion to radiation dose of the parents, because of the induction of mutations with deleterious effects.

Survival of Live-born Infants. The analysis of survival will be based upon the children mentioned earlier as comprising the F₁ Mortality Study. Expectation is an increase in mortality in the children, in proportion to the radiation received by the parents. Deaths were followed through 1971; the mean age of the surviving children at that time was 17 years. The study should thus embrace the bulk of pre-reproductive mortality.

Sex Ratio in Relation to Maternal Exposure. In the early years of these genetic studies, the expectation for sex ratio effects was set by the simple theory of sex-linked inheritance. Exposed males transmit their single X chromosome and a set of autosomes to their daughters, but their sons, while they also receive a set of irradiated autosomes, receive the genetically largely inert

限り多くの客観的な遺伝的形質を追求することがこの遺伝学的研究計画の開始時以来の基本的原則であった。

調査の方法

遺伝学的考察

この課題は、相当膨大な量の資料の中で放射線の遺伝的倍加線量を誘導するのに最も役立つと思われるものに限定した。このような理由から、出生時や生後8～10か月時³の乳児や中学生や高校生²⁹⁻³¹についての身長や体重などのような継続的特徴の分布に関する資料については、これ以上考えないことにする。ついでながら、被爆者の子供には、明白な優性有害突然変異の誘発による成長抑制があったと認められる形跡は一度もなかったことを指摘する。その他の資料については、5項目に分けて収集順に示す。

妊娠終結異常。 これは、GE3調査の対象児における先天性障害や死産、あるいは生後1週間以内における死亡などである。剖検の結果及び9か月目の診察で認められた先天性障害の診断は、解析資料の中を含めた。有害な影響を伴う突然変異が誘発されることから、両親の放射線量に比例してその子供に妊娠終結異常が増加することが遺伝的に予想される。

出生児の生存。 生存率の解析は、被爆者の子供の死亡調査集団を構成している先述の子供集団をもとにして行われる。両親が被曝した放射線量に比例して、子供の死亡率が増加すると期待される。死亡の追跡調査は1971年まで行われ、当時の生存児の平均年齢は17歳であった。したがって、この調査には生殖年齢前死亡のほとんどが含まれているはずである。

性比と母親被曝の関係。 遺伝学的調査の初期には、性比の影響として期待された結果は伴性遺伝の単純な理論によって定められた。被曝した男はその娘に1個のX染色体と一組の常染色体を伝え、息子も同様に、被曝した一組の常染色体を受けると同時に、遺伝学的に非常に不活発なY染色体を受ける。誘発

Y chromosome from the father. The expectation would be for the sex ratio to increase because of the increased death rate of female fetuses receiving any induced sex-linked dominant lethals. Exposed females transmit an X chromosome to their sons and daughters (plus a set of autosomes), but since the X is hemizygous in males, induced sex-linked recessive as well as dominant mutations will find expression in the males. The sex ratio should decrease. Given that the X comprises approximately 6% of the haploid genome in DNA content, and given the much greater theoretical and experimentally based expectation of phenotypically recessive than dominant mutations, the effect of maternal exposure on the sex ratio should for a given dose greatly exceed the effect of paternal exposure.

These simple projections are now greatly complicated by two genetic developments of the past 20 years. On the one hand, given the phenomenon of X chromosome inactivation in mammalian females (Lyonization), it seems probable that sex-linked "point" mutations which are dominant lethal in females are extremely rare. On the other hand, the demonstration of sex chromosome aneuploidy, characterized by XO, XXY, XXX and other more complicated abnormal combinations of sex chromosomes, introduces a further complication into the study of sex ratio changes. Again expectation depends on the sex of the irradiated parent, as well as the events at the first and second meiotic divisions. Male irradiation should in theory increase the proportion of XY and O gametes, which should result in XXY and XO zygotes; the impact on the phenotypic sex ratio of this will depend primarily on how much greater the intrauterine mortality is for XO than XXY fetuses (plus the ratio of the two types at conception). Female radiation should increase the proportion of XX and O gametes. Four types of zygotes are expected: XXX, XO, XXY, and OY (inviable). Assuming equal viability of XXX and XXY zygotes, again the impact on the phenotypic sex ratio depends primarily on the (greatly reduced) viability of XO zygotes (as well as the proportions of XX and O eggs at fertilization). YY gametes, resulting from secondary nondisjunction, should not further alter the sex ratio. Thus, the a priori expectations regarding the effects of parental radiation on the frequency at birth of the different types of sex chromosome aneuploidy are not entirely clear.

性の伴性優性致死遺伝子を受ける女の胎児の死亡率が増加するので、男女比は増加すると期待される。被曝した女は息子や娘にX染色体(及び娘に一組の常染色体)を伝えるが、X染色体は男では半接合体であるから、男に誘発伴性の劣性突然変異及び優性突然変異が現れる。男女比は低下するはずである。X染色体はDNA量において一倍体ゲノムの約6%を占め、また表現型の上で優性突然変異よりも劣性突然変異に対する理論的及び実験的根拠に基づく期待がはるかに大きいものとするれば、一定の線量に対する母親被曝の影響の方が父親被曝の場合よりも男女比に及ぼす影響ははるかに大きいはずである。

これらの単純な推定は、過去20年間における二つの遺伝学的進歩によって、現在は極めて複雑化している。一方では、哺乳類の雌にX染色体の不活性化の現象(Lyonization)があるものとするれば、女において優性致死因子である伴性"点"突然変異は恐らく極めてまれであると思われる。他方、XO, XXY, XXX及びより複雑化した性染色体の異常な組み合わせを特徴とする性染色体異常性の存在は、男女比の変化の調査を更に複雑なものとする。また、被曝した親の性別、並びに第1分裂及び第2分裂における事象に期待値が左右される。理論的には、男の被曝はXY及びO配偶子の割合を増加させ、これはXXY及びXO接合体をもたらすはずである。これにより表現型の男女比に及ぼす影響は、主として、XO胎児の子宮内死亡率がXXY胎児(及び、受胎時におけるこの2種類の比率)よりもどれだけ大きいか依存する。女の放射線被曝はXX及びO配偶子の割合を増加させるはずである。接合体として期待されるのは、XXX, XO, XXY, 及びOY(生存不能)の4種類である。XXX及びXXYの接合体の生存能力が同じであると仮定すると、またしても表現型の男女比に及ぼす影響は、主としてXO接合体の(激減した)生存能力(並びに受精時におけるXX及びO卵子の割合)に依存する。二次的不分離の結果生じるYY配偶子によって男女比はそれ以上変わらないはずである。したがって、親の放射線被曝が種々の性染色体異数性の出生時頻度に及ぼす影響についての先験的期待は、全体として明確ではない。

In the light of these developments, we now feel that the effects of female radiation on the sex ratio should lend themselves to manipulation with reference to estimates of doubling dose much better than the results of male radiation, and we will limit this treatment of sex ratio to the consequences of maternal radiation. However, any analysis must be coupled with studies of the same material for sex chromosome aneuploids. The data to be analyzed will be drawn from the study on sex ratio described earlier,⁶ covering all births in Hiroshima and Nagasaki between 1948 and 1962, but now the analysis can be based on gonadal dose and adjusted for neutron RBE.

Chromosomal Abnormalities. The cytogenetic data to be analyzed have most recently been presented by Awa et al.³² The subjects for this investigation are being drawn from the F₁ Mortality Study described earlier, as well as its extension. Expectation is of course for an increase in cytogenetic abnormalities in the offspring of exposed. Since, however, blood samples are not obtained until the children have reached 13 years of age, most children with autosomal aneuploidy will have died prior to the age of examination, with the possible exception of those with trisomy 21. The findings are thus valid only with respect to balanced translocations and the sex chromosome aneuploids.

Alterations of Specific Proteins. The RERF BGS was described earlier. Like the Cytogenetic Study, subjects are being drawn from the F₁ Mortality Study and its extension. Expectation is that electrophoretic variants which can be attributed to a mutational event in one or the other parent will be more frequent in the children of exposed survivors than among the children of controls. A description of the findings of the study at its approximate halfway point has recently been published, containing references to the precise biochemical techniques employed.¹³

As is apparent, all five of the bodies of data which will be under consideration have been described in extenso elsewhere; the reader interested in the details of the various studies should consult these publications. What is unique to this presentation is the newly gained ability to relate the findings to individually assigned gonadal doses, a development which

これらの経緯にかんがみて、現在のところ、女の放射線被曝の男女比への影響は、男の放射線被曝の結果よりもはるかによく倍加線量推定の算定に操作でき、利用すべきであると考えるので、この男女比の問題は母親の放射線被曝の結果にとどめる。しかし、どのような解析を行うにしても、同じ資料を用いて性染色体異数性についても調査を行わなければならない。解析する資料は、1948年から1962年までの広島・長崎における出生のすべてを網羅する前記の男女比に関する調査⁶から抽出する予定であるが、現在の解析では生殖腺線量をもとにして実施でき、中性子線のRBEについての調整も可能である。

染色体異常. 解析される細胞遺伝学的資料は、ごく最近、阿波ら³²によって発表されたものである。本調査の対象者は、前述の被爆者の子供の死亡調査及びその拡大集団から抽出したものである。期待される所見は、もちろん被爆者の子供における細胞遺伝学的異常の増加である。しかし、子供が13歳に達するまでは採血しないので、常染色体異数性のある子供のほとんどは、トリソミー21を有する者を除けば、診察年齢に達するまでに死亡しているであろう。したがって得られた所見は、平衡転座及び性染色体異数体のみに関して有効である。

特定蛋白の変化. 放影研の遺伝生化学的調査(BGS)については先に述べた。細胞遺伝学的調査と同じく、対象者は被爆者の子供の死亡調査及びその拡大集団から抽出されている。両親のいずれか一方が有する突然変異によると考えられる電気泳動上の変異体は、対照群の子供よりも被爆者の子供の方に多いことが期待される。ほぼ中間時点におけるこの調査の所見は最近発表され、調査に用いられた詳細な生化学的技法に関する記述も含まれている。¹³

検討の対象になる五つの資料は、別に詳述されている。各調査の詳細に興味をもつ読者はこれらの報告書を参考にされたい。本報の特徴は、所見と個人別の推定生殖腺線量とを結び付けることが可能になったことであり、この開発は放射線の遺伝的倍加線量の算定を

greatly facilitates the calculation of the genetic doubling dose of radiation.

Statistical Considerations

Since our earlier analyses of these data were undertaken at a time when individual exposure estimates were unavailable, we were forced to assign individuals to dose categories based upon symptomatology and distance, to treat the attribute data as if multiply classified, and to examine "main effects" and "interactions" through a generalization of the analysis of a $2 \times 2 \times 2$ system of classification due to Roy and Kastenbaum³³ and Bertlett.³⁴ The details are to be found in Neel and Schull.⁴ Recent advances in the analysis of categorical data³⁵⁻³⁸ and the availability of individual exposure estimates offer new analytic opportunities. We shall limit ourselves here to only one analysis, namely, one which treats the indicators, untoward outcomes, mortality, and male births, described above as binomial variables and regresses the observed values on a series of independent variates — parental exposures and extraneous but nonnegligible factors which influence pregnancy outcome, so-called concomitant variables.

We assume that mutations follow a "one-hit" radiobiological model and thus that

$$P_{ij} = 1 - \exp [-\alpha_H(\alpha_N) - \sum_{k=1}^c \beta_k X_{ijk} - \sum_{k=c+1}^v \beta_k X_{ijk}]$$

where P_{ij} is the expected proportion in the ij -th exposure cell; $\alpha_H(\alpha_N)$ is a constant associated with Hiroshima (Nagasaki); β_k is the regression coefficient associated with the k -th ($=1, 2, \dots, v$) independent variate having mean value X_{ijk} in the ij -th cell, and c and $(v-c)$ are, respectively, the number of concomitant and exposure variables. But we note that if one replaces the equation by the power series of which it is the limit, and further assumes that the powers higher than the first are negligible, as is frequently true, then the following approximation to the basic "one-hit" model seems justifiable:

$$P_{ij} = \alpha_H(\alpha_N) + \sum_{k=1}^c \beta_k X_{ijk} + \sum_{k=c+1}^v \beta_k X_{ijk}$$

The frequencies of the variables previously described (untoward outcomes, mortality, and male births) have been regressed on some 25 exposure categories characterizable by the mean maternal and paternal gamma and neutron

非常に容易にする。

統計学的考察

これらの資料に関する著者らの以前の解析は、個人の被曝線量推定値がまだ得られていなかったところに行われたものであり、やむなく対象者を症状及び距離に基づく線量範疇に分類して、属性資料をあたかも多様に分類されたもののように扱い、Roy及びKastenbaum,³³並びにBertlett³⁴による分類の $2 \times 2 \times 2$ 方式を普遍化することによって、"主要影響"及び"相互作用"を調べる必要に迫られた。詳細はNeel及びSchull⁴を参照されたい。範疇資料の解析³⁵⁻³⁸における最近の進歩、並びに個人の被曝線量推定値の入手は、新しい解析の機会を提供する。本調査では、そのうちの一つの解析に限定したい。すなわち、上記の指標である妊娠終結異常、死亡、及び男の出生を2項変数として扱い、一連の独立変数、すなわち親の被曝、並びに妊娠結果に影響を及ぼす無縁ながらも無視できない因子、いわゆる随伴変数に関する観察値の回帰を行う。

著者らは突然変異は"1-ヒット"放射線生物学的モデルに従うと考えている。したがって

ただし、 P_{ij} は ij 番目の被曝細胞における期待率、 $\alpha_H(\alpha_N)$ は広島(長崎)に対応する定数、 β_k は ij 番目の細胞における平均値が X_{ijk} である k 番目($=1, 2, \dots, v$)の独立変数と関連した回帰係数であり、 c 及び $(v-c)$ はそれぞれの随伴変数及び被曝変数の数である。上の式をその極限のべき級数で置き換え、第一項より高いべき級数は、しばしば真であるように無視可能と仮定すれば、この基本的な"1-ヒット"モデルは次の近似式になることを特記する:

前記した変数(妊娠終結異常、死亡、及び男子出生)の頻度は25の被曝区分との回帰が得られた。この線量区分の特徴としては、対象者の両親のガンマ線及び中性子の平均被曝線量が含まれており、更に妊娠

exposure of individuals within that category and by a number of concomitant variables known to influence pregnancy outcome and early infant survival. Different arrays of concomitant and exposure variables have been examined. Among the former, we have assessed the effects of year of birth, multiple births, inbreeding, maternal age (and its square), paternal age (and its square), and birth order. All have been shown to influence pregnancy outcome in other studies and can be shown to do so here as well.⁴ Insofar as exposure variables are concerned, we have examined the effects of total parental exposure (the sum of the mean gamma and neutron parental exposures), parental gamma and neutron exposures (the mean gamma and neutron doses separately summed over the two parents), total individual parental exposures (the simple sum of the mean maternal (paternal) gamma and neutron exposures), a weighted sum of the mean parental gamma and neutron exposures (neutron exposure was given five times the value of 1 rad of gamma exposure, that is, neutrons are viewed as having an RBE of 5), and the weighted total parental exposure. Both kerma and tissue doses have been analyzed. We present here only the results of the weighted conjoint tissue dose analyses unless otherwise stated. We have selected this analysis for the following reasons: Gamma and neutron exposures are so highly correlated within individuals and between spouses that their individual effects are difficult to disentangle. Indeed, the only seemingly successful strategy thus far has been to utilize the differences in the radiation spectra in the two cities to estimate the neutron effect and hence RBE. But this approach has its problems too; it requires the cities to be analyzed separately and the numbers available for analysis are sharply different, less in Nagasaki. If, however, an RBE is assumed, the cities and gamma and neutron exposure can be pooled, and the greatest amount of information can be brought to bear on the estimation of the doubling dose. Finally, all of the analyses are weighted, i.e., in the determination of the regression coefficients the observed frequencies have been weighted by the inverse of the variance of the frequency predicted for that cell by the model.

For the other indicators (chromosomal abnormalities and alterations of specific proteins), where we are concerned with such low frequency events that a regression analysis is impractical, we propose to employ simple chi-square contrasts.

終結及び初期の乳児生存に影響を及ぼすことが知られている多くの随伴変数を含めたことである。随伴変数及び被曝変数については色々と異なる配列で検討している。前者では、出生年度、多胎児の有無、近親婚の有無、母親の年齢(及びその二乗)、父親の年齢(及びその二乗)、並びに出生順位の影響について評価した。これらのすべての変数は妊娠結果に影響を及ぼすことが他の調査で認められているが、本調査でも影響のあることが認められる。⁴ 被曝変数に関する限りでは、両親の総合計被曝線量(両親の平均ガンマ線及び中性子線量の合計)、ガンマ線及び中性子別合計被曝線量(両親それぞれの平均ガンマ線量及び中性子線量別の合計)、片親の合計被曝線量(母親又は父親の平均ガンマ線量と中性子線量の和)、両親の合計加重平均ガンマ線量及び合計加重中性子線量(中性子被曝線量にはガンマ線被曝線量の5倍の値を与えた。すなわち、中性子のRBEの値は5とされている)、並びに両親の総合計加重被曝線量値などの影響についても調べている。Kerma及び組織線量の双方について解析が行われている。本報では、特記しない限り、合計加重組織線量の解析結果のみについて述べている。この解析は次の理由で選定した。すなわち、ガンマ線被曝と中性子被曝とは、個人間及び配偶者間で非常に高い相関があるので、個人の影響を切り離すことは難しい。実際これまでのところでは、唯一の有望な方法は、両市における放射線スペクトルの差を利用して中性子の影響を推定し、それに基づくRBEの推定を行うことであった。しかしこの方法にも問題がある。各都市を別々に解析する必要があり、解析に利用できる数は長崎が少なく両市で著しい差がある。しかし、もしRBEを仮定すれば、各都市並びにガンマ線及び中性子の被曝線量をプールすることができ、膨大な資料を倍加線量の推定に利用することができる。最後に、試みた模型のすべての回帰解析に対する係数の決定に当たっては、その区分ごとに予測される頻度の逆分散を重み付けすることによって求められている。

その他の指標(染色体異常及び特定蛋白の変化)では、回帰解析が実施できないほど頻度の低いものを扱っているため、単純カイ二乗比較法を使用する。事実、“特定蛋白の変化”では、興味ある事象の探知は極め

In fact, for "alterations of specific proteins" the events of interest have thus far been so uncommon that no statistical analysis seems justified.

The indicators untoward outcomes and mortality are influenced by socioeconomic status. In an earlier analysis,⁸ we found that the unexposed control parents (who came to Hiroshima and Nagasaki following the bombs) were slightly younger and had a little more education and slightly higher occupational ratings than the exposed. The differences as tested by contingency chi-square were of borderline statistical significance. In general, these differences in the extraneous socioeconomic status variables are such as might result in a higher mortality in the children of the proximally exposed, but the data do not permit a rigorous treatment of this possible bias. We note, however, that to the extent these facts inflate the apparent radiation effects, they bias downwards the estimate of doubling dose.

DESCRIPTION OF FINDINGS

The findings are presented in the order in which the data have been gathered.

Untoward Outcomes

Table 1 sets forth the number of observations, among all observations, considered in the analysis of untoward pregnancy outcomes. Several of the exclusions require explanation.⁴ First, it will be noted that the largest number involves unregistered pregnancies. Many of these are illegitimate conceptions or terminated prior to the stage in gestation at which registration was legal. Ascertainment of these events is known to be very incomplete, and those cases ascertained are markedly biased exposure-wise and in the frequency of untoward outcomes. Second, 1,825 pregnancies were rejected because the distance of an exposed parent was unknown (397), or the exposure information was inadequate in other ways to estimate the amount of radiation which may have been received (1,219), or the individuals were exposed in one city but were residing in the other and an appropriate comparison group is unclear (209). Finally, 1,233 terminations were excluded either because the termination was induced and presumably prematurely from the infant's birth weight, or the birth weight was unknown, and the gestational age and hence legitimacy of registration was uncertain. The 70,082 pregnancies considered for analysis here

てまれてあったので、統計学的解析をする理由がないようである。

妊娠終結異常及び死亡に対する指標は、社会経済的状態に影響される。初期の解析⁸では、非被爆対照者である親たち(原爆後に広島・長崎に転入)は、被爆した親たちよりも年齢はやや若く、学歴及び職業的地位はやや高かった。カイ二乗検定による両群の差は、統計学的に有意なボーダーライン上にあった。一般に外的な社会経済的状態の変数に関するこれらの差は、近距離被爆者の子供に高い死亡率をもたらす可能性のあるものであるが、この資料ではこの偏りを厳格に処理することはできない。しかし、これらの事実によっては放射線の影響を誇張する程度だけ倍加線量の推定値は低下する方へ偏る。

所見の説明

所見は、資料の収集された順に示す。

妊娠終結異常

表1は、全観測件数のうち、妊娠終結異常の解析に考慮された観測数を示す。除外例の幾つかについては説明を加える必要がある。⁴ まず、最も多かったのは未登録の妊娠例であった。これらの多くは、私生児懐妊、又は登録が法的に認められる妊娠時期より前に終結したものである。これらの事象の確認は極めて不完全であることが知られており、確認された例も被爆状態、また妊娠終結異常の頻度の面で、著しい偏りがある。第2に、被爆した親の爆心地からの距離が不明であるもの(397例)、受けた放射線量を推定するには被爆資料が不十分であるもの(1,219例)、一方の都市で被爆した者が他の都市に居住して適当な比較対照者が不明であるもの(209例)などの理由で、1,825例を除外した。最後に、妊娠終結が誘発性であったもので、出生時体重からすれば恐らく早産であったとか、出生時体重が不明で妊娠月齢及び正規の登録がなされたか否かが不明であったなどの理由により、1,233例を除外した。今回の解析の対象となった70,082件の妊娠は、以前の65,431件とは次の

TABLE 1 ACCOUNTING OF THE NUMBER OF OBSERVATIONS CONSIDERED
IN THE ANALYSIS OF UNTOWARD PREGNANCY OUTCOMES

表1 妊娠終結異常の解析で検討した観測数

Total infants seen	76617
Rejected because:	
Unregistered birth	3264
Induced termination, birthweight <2500g	520
Unknown birthweight	713
Gestation <21 weeks or unknown, birthweight <2500g	144
Unknown sex	16
Unknown distance from hypocenter	397
Unknown parental age	39
Exposed in one city, now residing in the other city	209
Unknown parental exposure	1219
Unknown multiple birth	14
Considered for analysis of untoward pregnancy outcomes	70082

differ from the 65,431 considered previously in two important respects; the inclusion of inbred infants and multiple births if they satisfied the other criteria (registration, known parental age, etc.) for acceptance.

Table 2 gives the distribution of untoward pregnancy outcomes by parental gonadal dose. We have pooled sexes and cities for brevity, since neither cities nor sexes are significantly different.³⁹ Recall that an untoward outcome is one which terminated in an infant who was grossly abnormal, was stillborn, or died prematurely. Inspection discloses no persuasive trends with maternal or paternal exposure or both. Table 3 sets forth the results of an analysis of these data. Although only the relationship of untoward outcomes to two concomitants are recorded (i.e., inbreeding and the occurrence of a multiple birth) the effects of year of birth and parental age were also estimated. Note that the weighted conjoint gonadal dose is not significantly related to pregnancy outcome. Moreover, when taken at face value, the risk which accompanies exposure is substantially less than that associated with multiple births or inbreeding.

Survival of Live-born Infants

As previously stated, this analysis is based on the experience of the cohort which comprises the F₁ Mortality Study. Briefly, these are singletons born alive in one or the other of the two cities in the years May 1946 through December 1958. Their survival status is routinely ascertained from the household registers (koseki)

二つの重要な点で異なる。すなわち、他の採扱基準（登録、親の年齢が明らかであることなど）を満たしている場合は近親交配児及び多胎児をも含めたことである。

表2は、妊娠終結異常の分布を親の生殖腺線量別に示す。都市間にも性別にも有意な差はないので、簡略化のために性も都市も合計した。³⁹ 妊娠終結異常は、妊娠終結のうち出生児が肉眼的に異常であった場合、死産の場合、又は未熟児死亡であった場合であることを想起されたい。表からは両親の一方又は双方の被曝と関連があると説得させるような傾向は認められない。表3は、これらの資料の解析結果を示す。妊娠終結異常と二つの随伴因子、すなわち、近親交配児及び多胎児との関係を示しているだけであるが、出生年度及び親の年齢の影響についても推定した。総合計加重生殖腺線量と妊娠終結異常との間には有意な関係がないことに注目されたい。更に、被曝に伴う危険率は顔面通りに考えれば、多胎児又は近親交配に伴う危険率よりも本質的に低い。

出生児の生存率

既述のように、本解析は被爆者の子供についての死亡調査対象集団における資料に基づいている。簡単に述べれば、これらは1946年5月から1958年12月までの期間に両市のいずれかで生まれた単生児である。

TABLE 2 DISTRIBUTION OF UNTOWARD PREGNANCY OUTCOMES BY PARENTAL GONADAL DOSE (CITIES AND SEXES COMBINED)
表2 妊娠終結異常の分布，親の生殖腺線量別（都市及び性合計）

Mother's exposure in rad (T65DR)	Father's gonadal dose in rad (T65DR)																	
	Total			NIC			0			1-9			10-99			100+		
	Cases	UPO*	%	Cases	UPO	%	Cases	UPO	%	Cases	UPO	%	Cases	UPO	%	Cases	UPO	%
100+	452	20	4.42	348	14	4.02	44	5	11.36	25	1	4.00	14	0	0.00	21	0	0.00
10-99	2776	152	5.48	1964	113	5.75	324	14	4.32	136	9	6.62	285	14	4.91	67	2	2.99
1-9	5309	236	4.45	3538	168	4.75	770	25	3.25	667	21	3.15	270	16	5.93	64	6	9.38
0	22088	1078	4.88	14862	709	4.77	5540	284	5.13	999	49	4.90	467	26	5.57	220	10	4.55
NIC	39457	1846	4.68	34117	1580	4.63	3389	173	5.10	1102	49	4.45	596	28	4.70	253	16	6.32
Total	70082	3332	4.75	54829	2584	4.71	10067	501	4.98	2929	129	4.40	1632	84	5.15	625	34	5.55

*An untoward pregnancy outcome (UPO) is one which terminated in a child with a major congenital defect, was stillborn, or died in the neonatal period. 妊娠終結異常とは出産の結果主要な先天性障害を有するか、死産であるか、新生児死亡者をいう。

TABLE 4 DISTRIBUTION BY GONADAL DOSE GROUP OF THE PARENTS OF THE INDIVIDUALS WHO COMPRISE THE F₁ MORTALITY COHORT (CITIES AND SEXES COMBINED)

表4 被爆者の子供の死亡調査集団中の対象例に関する両親の生殖腺線量群別分布（都市及び性合計）

Mother's exposure in rad (T65DR)	Father's gonadal dose in rad (T65DR)																	
	Total			NIC			0			1-9			10-99			100+		
	Cases	Deaths	%	Cases	Deaths	%	Cases	Deaths	%	Cases	Deaths	%	Cases	Deaths	%	Cases	Deaths	%
100+	856	61	7.1	642	44	6.9	101	4	4.0	41	5	12.2	29	4	13.8	43	4	9.3
10-99	5111	313	6.1	3580	216	6.0	642	38	5.9	239	19	8.0	523	33	6.3	127	7	5.5
1-9	5769	363	6.3	3530	204	5.8	831	47	5.7	819	63	7.7	472	36	7.6	117	13	11.1
0	16189	1096	6.8	9648	623	6.5	4264	310	7.5	897	67	7.5	932	65	7.0	448	22	4.9
NIC	22764	1398	6.1	17112	1060	6.2	2952	189	6.4	1021	59	5.8	1156	60	5.2	523	30	5.7
Total	50689	3231	6.4	34512	2147	6.2	8790	597	6.8	3017	213	7.1	3112	198	6.4	1258	76	6.0

Excludes unknown exposure: 2,036 cases, 137 deaths, 6.7%. 被爆不明者2,036例，死亡者137例，計6.7%は除外。

TABLE 3 INCREMENTS OR DECREMENTS IN THE FREQUENCY OF
UNTOWARD PREGNANCY OUTCOMES PER 100 rem OF GONADAL
EXPOSURE BASED UPON AN ASSUMED NEUTRON RBE OF 5

表3 中性子 RBE を 5 とした場合の生殖腺被曝線量100rem
当たりの妊娠終結異常頻度の増減

Variable	Regression Coefficient	Standard Error
Joint parental exposure	0.001824	0.003232
Inbreeding*	0.009826	0.039437
Multiple births**	0.2875	0.4071

*Change per percent inbreeding 近親交配 1% 当たりの変化

**Increased risk to twins as opposed to singleton births
単胎児分娩に対する双胎児の危険率の増加。

TABLE 5 INCREMENTS OR DECREMENTS IN THE FREQUENCY OF
DEATH IN THE F₁ MORTALITY COHORT PER 100 rem OF
GONADAL EXPOSURE BASED UPON AN ASSUMED
NEUTRON RBE OF 5

表5 中性子 RBE を 5 とした場合の生殖腺被曝線量100rem
当たりにおける被爆者の子供の死亡調査集団中の
死亡頻度の増減

Variable	Regression Coefficient	Standard Error
Joint parental exposure	0.000852	0.002131
Year of birth*	-0.002170	0.004617
Mother's age**	0.009130	0.008171
Father's age**	-0.005156	0.005534

*Change per year in year of birth 出生歴年における 1 年当たりの変化。

**Change per year of parental age 親の年齢の 1 年当たりの変化。

of which they are part. Table 4 shows deaths in this group prior to 1 January 1972; sexes and cities have been combined. Patently, since the oldest of these individuals was then only 25 years of age, the force of mortality is still relatively small. Again, as in the case of untoward pregnancy outcomes, there is no compelling evidence of an increasing mortality with increasing parental gonadal dose. This impression is reinforced by the analysis of these data (Table 5). A small but not significant increase in mortality occurs with increasing conjoint exposure. Only

その生存状態は、彼らの名前が登録されている戸籍の定期的照合によって確認される。表4は、1972年1月1日以前のこの集団内における死亡数を性及び市を合計して示す。この死亡集団の最年長者は当時はわずか25歳であったので、明らかに全体の死亡率はまだ比較的に低い。ここでも、妊娠終結異常の場合のように、親の生殖腺線量の増加に伴って死亡率が増加する明確な徴候は認められない。この印象は、これらの資料解析によってより一層明確になる(表5)。両親別合計被曝線量の増加に伴って死亡率はわずかの

one concomitant has been included (year of birth) and we note that mortality has declined with time as is to be expected with the falling infant mortality rate in Japan. Data on consanguinity exist for only a portion of the F₁ cohort; thus it has not been possible to remove the effects of inbreeding. It should be noted that this could lead to an underestimation of the effects of radiation, because consanguineous marriages are relatively more common in the not-in-city (NIC) group and the 0 rad group.

Sex Ratio

Table 6 gives the distribution of male births by parental gonadal dose for the years 1948-53 and 1954-62 (i.e., for the period coincident with the GE3 program and the subsequent special effort to collect sex ratio data). No clear trends with either maternal or paternal exposure or both are disclosed by these data. Table 7 reveals the results of the regression of the frequency of male births on maternal exposure in those instances where the father was either NIC ATB or received less than 1 rad. The analysis has been so restricted for the reasons previously stated (the effect of paternal exposure is not now easily predicted) and to include such unpredictable effects could confound any trend associated with maternal exposure. Again, in the estimation of maternal exposure, neutrons have been assigned an RBE of 5. We have compared the frequency of male births to mothers whose husbands were not exposed with that to mothers whose husbands, though exposed, were exposed to less than 1 rad for evidence of internal inconsistency in the data within time periods. No such inconsistency emerges. It seems appropriate, therefore, to combine the groups within these periods. Observe too that only one significant effect is disclosed. Male births increase in frequency with maternal exposure in the years 1954-62 if the father was unexposed. This change is, however, inconsistent with the argument that the sex ratio should decline with maternal exposure because of the induction of sex-linked lethal mutations. When the data for all of the years are analyzed (Table 7), no significant effect of maternal exposure is to be seen. It should be noted though that the regression coefficients associated with the years 1948-53 and 1954-62 differ significantly one from the other. We are not aware of any change in these cities of a demographic, socioeconomic, or other nature of sufficient magnitude to account for this difference. It is true that the ascertainment procedures were different, but

増加を示すが有意ではない。随伴因子(出生年度)を一つだけ含めた。死亡率は年々低下しているが、これは日本における乳児死亡の低下の状況からあらかじめ予想されることである。近親婚の資料は被爆者の子供の調査集団の一部についてしか得られていないので、近親交配の影響を除去することはできなかった。市内にいなかった群及び0 rad 群に近親婚が相対的に多かったので、これによって放射線の影響が過少評価される可能性があることに注目すべきである。

性比

表6では、1948～53年及び1954～62年の期間、すなわち、GE 3研究計画と時を同じくする期間の男子出生分布、及びそれ以降の性比の特別調査資料の男子出生分布を親の生殖腺線量別に示した。これらの資料から、両親の一方又は双方の被曝に伴う明白な傾向は認められない。表7は、母親被曝の男子出生頻度に関する回帰の結果を示している。ただし、父親は原爆時市内にいなかった非被爆者又は被曝線量が1 rad未滿の被爆者のいずれかである。この解析は、先に述べた理由から、父親の被曝の影響は現在のところ容易に推定されないために制限した。このような予測できない影響を含めれば、母親の被曝と関係のある傾向に混乱をきたす。また、母親被曝の推定では、中性子のRBEを5とした。夫が非被曝であった母親の男子出生頻度と、夫が1 rad未滿の被爆者であった場合の母親の男子出生頻度を、特定期間内の資料の内在的矛盾関係について比較検討したが、このような内在的矛盾を明らかにすることはできなかった。したがって、これらの期間内で各群を合計することは妥当であると思われる。唯一の有意な影響が認められることにも注目したい。父親が非被曝の場合、1954～62年の期間中に母親被曝の男子出生頻度が増加していることである。しかし、この変化は伴性致死突然変異の誘発によって、男女比は母親の被曝によって低下するという見解と一致しない。全期間の資料を解析した場合(表7)、母親被曝の有意な影響は認められない。1948～53年及び1954～62年の期間に関連のある回帰係数は、一つ一つ有意に異なることに注目すべきである。両市においてこの差の原因となるほど有意に大きい人口学的、社会経済的及びその他の特徴は認められない。両調査の確認方法が異なっていたことは事実であるが、

TABLE 6 DISTRIBUTION BY SEX OF CHILD AND GONADAL DOSE GROUP OF PARENTS FOR INFANTS BORN IN THE YEARS 1948-53 AND 1954-62 (CITIES COMBINED)

表6 1948~53年及び1954~62年に生まれた子供の性別分布及びその親の生殖腺線量群別分布(両市合計)

Mother's exposure in rad (T65DR)	Father's gonadal dose in rad (T65DR)																	
	Total			NIC			0			1-9			10-99			100+		
	Births	Male	%	Births	Male	%	Births	Male	%	Births	Male	%	Births	Male	%	Births	Male	%
Infants Born During 1948-53																		
100+	452	232	51.3	348	180	51.7	44	19	43.2	25	14	56.0	14	6	42.9	21	13	61.9
10-99	2776	1390	50.1	1964	984	50.1	324	171	52.8	136	72	52.9	285	130	45.6	67	33	49.3
1-9	5309	2681	50.5	3538	1795	50.7	770	392	50.9	667	321	48.1	270	141	52.2	64	32	50.0
0	22088	11447	51.8	14862	7747	52.1	5540	2816	50.8	999	525	52.6	467	249	53.3	220	110	50.0
NIC	39457	20563	52.2	34117	17785	52.1	3389	1736	51.2	1102	597	54.2	596	310	52.0	253	135	53.4
Total	70082	36313	51.8	54829	28491	52.0	10067	5134	51.0	2929	1529	52.2	1632	836	51.2	625	323	51.7
Infants Born During 1954-62																		
100+	414	248	59.9	299	185	61.9	69	36	52.2	16	10	62.5	12	7	58.3	18	10	55.6
10-99	2471	1304	52.8	1842	963	52.3	357	199	55.7	119	63	52.9	115	55	47.8	38	24	63.2
1-9	4625	2461	53.2	3182	1691	53.1	774	418	54.0	460	239	52.0	158	82	51.9	51	31	60.8
0	21404	11289	52.7	14049	7338	52.2	5220	2805	53.7	1291	706	54.7	589	312	53.0	255	128	50.2
NIC	43988	22893	52.0	32907	16959	51.5	6763	3677	54.4	2727	1429	52.4	1148	599	52.2	443	229	51.7
Total	72902	38195	52.4	52279	27136	51.9	13183	7135	54.1	4613	2447	53.0	2022	1055	52.2	805	422	52.4

TABLE 7 INCREMENTS OR DECREMENTS IN THE PROPORTION OF MALE BIRTHS PER 100 rem OF GONADAL EXPOSURE BASED UPON AN ASSUMED NEUTRON RBE OF 5

表7 中性子 RBE を 5 とした場合の生殖腺線量100 rem 当たりの男子出生率の増減

Variable	Year of birth of child					
	1948-53		1954-62		1948-62	
	Regression Coefficient	Standard Error	Regression Coefficient	Standard Error	Regression Coefficient	Standard Error
Father NIC; mother exposed*	-0.009892	0.014042	0.044613**	0.018276	0.013814	0.010648
Father 0 rad; mother exposed	-0.018742	0.020070	0.000102	0.015250	-0.007922	0.022928
Combined groups	-0.010539	0.011155	0.035260**	0.014589	0.010263	0.006650

*Includes mothers not-in-city ATB 原爆時市内にいなかった母親を含む。

**Significant at the 1% level 1%の水準で有意。

there are no inherent reasons we can see to believe that either should be biased.

Cytogenetic Studies

The cytogenetic studies through 1979 have yielded 12 individuals with sex chromosome abnormalities and 9 with balanced autosomal structural rearrangements in 5,058 children of the distally exposed, and 16 sex chromosome abnormalities and 11 balanced rearrangements in 5,762 children of parents one or both of whom were proximally exposed.³² The difference in frequency in the two groups is in the direction of hypothesis but far from significance. On the basis of the attenuation tables of Kerr,¹⁹ the average gonadal dose for the parents one or both of whom were proximally exposed can be estimated as follows:

			Gamma ガンマ線	Neutron 中性子
Hiroshima 広島	Father 父親		26.0	5.6
	Mother 母親		25.4	2.4
Nagasaki 長崎	Father 父親		42.3	0.5
	Mother 母親		36.7	0.2

The mean joint parental gonadal exposure to radiation for the parents in the proximally exposed panel whose children were examined is 87.0 rem at a neutron RBE of 5.

Studies on Protein Phenotypes

Thus far, through 1979, the equivalent of 289,868

そのいずれかに偏りがあると考えられる本質的理由も見当たらない。

細胞遺伝学的調査

1979年までの細胞遺伝学的調査では、遠距離被爆者の子供5,058例のうち、性染色体異常を有する者12例、平衡常染色体構造再配列を有する者9例を認め、また両親の一方又は双方が近距離で被爆している者5,762例のうち、性染色体異常16例、平衡再配列11例を認めている。³² この両群間における頻度の差は、仮説を採択する方向に沿っているが、有意性からは程遠い。Kerr¹⁹の減弱表によれば、一方又は双方が近距離被爆している両親の平均生殖腺線量は次のように推定できる。

子供が調査対象として診察を受けた近距離被爆群に属する親の平均合計生殖腺被曝線量は、中性子 RBE 5で87.0 remである。

蛋白の表現型調査

1979年までは、近距離被爆者の子供については

locus tests have been performed on the children of the proximally exposed, and 208,196 on the children of the distally exposed. Again using Kerr's tables, average gonadal dose can be estimated as follows:

		Gamma ガンマ線	Neutron 中性子線
Hiroshima 広島	Father 父親	20.0	4.2
	Mother 母親	16.6	1.6
Nagasaki 長崎	Father 父親	29.0	0.3
	Mother 母親	23.1	0.1

The mean joint parental gonadal exposure per locus studied in their children thus becomes 59 rem for a neutron RBE of 5. (The higher average gonadal dose for the cytogenetic studies is because, lacking the facilities to process as many samples as the biochemical program, these studies have concentrated on children of the more heavily exposed.) Thus, the biochemical experience to date corresponds in the children of exposed to 17,363,093 locus-rem, given an RBE of 5. There has been observed one probable mutation among the children of the proximally exposed, and none among the children of the distally exposed. At this stage, no rigorous statistical test of the difference between the two series is possible.

IMPLICATIONS FOR THE HUMAN GENETIC DOUBLING DOSE OF RADIATION

In previous publications, and up to this point in the present report, we have employed null hypothesis strategy (i.e., no genetic effect existed unless a finding was statistically significant). When numerous tests of hypothesis are performed, however, this approach carries with it the possibility that one or more of these tests will by chance emerge as significant, and in such cases the magnitude of the effect will generally be overestimated by the results of the significance tests.⁴⁰ There is an alternative approach. Extensive experimental evidence attests to the genetic effects of radiation; thus, there can be no doubt that some mutations were induced in the survivors of the bombs. The chromosomal damage seen in the survivors⁴¹ also suggests this to be the case, as, given the correlation between carcinogenic and mutagenic exposures, do the data on the increase in leukemia and other malignant neoplasms in the survivors.⁴² Under

289,868件、遠距離被爆者の子供については208,196件の遺伝子座位検定が行われている。再びKerrの表を用いれば、次のように平均生殖腺線量を推定できる。

したがって、彼らの子供について調べた座位当たりの親の平均合計生殖腺被曝線量は、中性子 RBE 5 で 59 rem となる(細胞遺伝学的調査の平均生殖腺線量が高いのは、遺伝生化学調査の場合ほど多くの標本を処理する設備がないために、より高い線量を受けた被爆者の子供に集中しているからである)。したがって、被爆者の子供に関する今日までの遺伝生化学調査で実施した検査は、RBE 5 で 17,363,093 座位・rem に相当する。近距離被爆者の子供にほぼ確実な突然変異が 1 例観察されているが、遠距離被爆者の子供では 1 例も認められていない。現段階では、この両群間の差について厳密な統計学的解析を行うことは不可能である。

ヒトの遺伝的倍加放射線量の意義

以前の報告書並びに本報告時点では、統計的帰無仮説を採択してきた。すなわち、所見が統計学的に有意でなければ、遺伝的影響は存在しないとする。しかし、仮説について多くの検定が行われると、これらの検定のうち一つ又はそれ以上が偶然に有意な結果を示す可能性がこの方法ではあるので、このような場合、影響の大きさはおおむね有意性検定の結果によって過大評価されることになる。⁴⁰ これに代わる一つの対立法がある。広範囲な実験の結果は放射線の遺伝的影響の存在を裏付けているので、原爆被爆者に何らかの突然変異が誘発されたことに疑いの余地はない。これは被爆者に認められる染色体損傷⁴¹ によっても示唆される。また、発癌性物質や突然変異原物質への被曝と被爆者における白血病その他の悪性腫瘍の増加との相関に関する資料⁴² も同じくそれを示唆する。これらの状態のもとでは、仮説の

these circumstances, it seems permissible to shift our stance, from the testing of a hypothesis to that of generating an estimate of an effect which may be presumed to exist. The most convenient way to phrase this estimate is in terms of the genetic doubling dose of radiation.

Any effort to estimate the doubling dose of radiation for mutation in man must of necessity involve a series of debatable and sometimes tenuous assumptions. We will attempt to state these assumptions with clarity and exquisite care, so that if their basis changes, others (or ourselves) will have a clear track to revise the calculations. In experimental genetics, estimates of the doubling dose vary with the end point, stage of germ cell at time of treatment, interval between treatment and observations, etc. Here we are denied such precision, but, on the other hand, derive a figure not available from experimental observations on mice; an integrated estimate based on the children born over a 21-year period following the radiation of a highly heterogeneous population.

The Doubling Dose for Untoward Pregnancy Outcomes

Table 3, where the effects of as many of the extraneous variables as possible are factored out, suggests an increase of 0.00182 in untoward outcomes per 100 gonadal rem. In an earlier publication we have suggested that for Japan, during the interval covered by this study, characterized by an infant and childhood mortality rate of about 7%, we could assume that approximately 1 in each 200 live-born infants died before reaching maturity because of mutation (point or chromosomal) in the preceding generation.⁹ This estimate was based not only on the established frequency of newborns exhibiting the results of "point" and chromosomal mutation, but also on the frequency of a variety of still poorly defined, nonfamilial pediatric syndromes characterized by failure to thrive, mental retardation, and/or an unusual physiognomy which appear genetic in nature but for which rigorous information is lacking.⁴³⁻⁴⁶ We still believe this estimate will ultimately be shown to have been valid, but to err on the conservative side we shall reduce this figure to 1 in 400, and apply this estimate not only to the survival data to be treated below but also to the data on untoward pregnancy outcomes under consideration here. Since 1 rem would increase untoward events by 0.0000182, the zygotic

検定から、存在すると推測される影響の推定へと考えを変換しても差し支えないように思われる。この推定を表す最も便利な方法は放射線の遺伝的倍加線量によることである。

ヒトにおける突然変異を調べるために放射線の倍加線量を推定するには当然、一連の異論のある、時には根拠の弱い、仮定をすることが必要となる。これらの仮定は、明確かつ周到な注意をもって表現し、もしその根拠となるものに変更が起こった場合、他の者(又は我々自身)が計算値を改訂できるように明確にしておきたい。実験遺伝学においては、倍加線量の推定値は最終段階で変化したり、処理時の生殖細胞の段階、処理から観察までの期間などにわたって変動する。そこで我々の場合、そのような精度の高い推定値は得られないが、その代わり、マウスの実験観察からは人手されない数値、すなわち、極めて異質な人口集団について放射線被曝後21年間に生まれた子供に基づいた統合的推定値を得る。

妊娠終結異常の倍加線量

無関係な変数の影響をできる限り多く除去した表3では、生殖腺線量100rem当たりの妊娠終結異常例数が0.00182増加することを示唆する。以前の発表では、この調査対象期間当時の日本の乳幼児死亡率は約7%という特徴的なもので、前世代に点又は染色体突然変異⁹があるために、出生児200人当たり約1人が成熟期に達するまでに死亡したと推定できると示唆している。この推定は、“点”又は染色体突然変異の結果を示す新生児の確立された頻度ばかりでなく、発育を抑制するか、知能遅滞を有するか、あるいは遺伝性と考えられるが明確な資料のない外親的異常等⁴³⁻⁴⁶ まだ十分確立されていない種々の非家族性小児性症候群の頻度をも基盤としたものである。この推定は最終的には有効であると認められるものと考えるが、誤差を控え目にするために、この値を400中1に減らし、この推定値を次に扱う生存率資料にだけでなく、ここに検討している妊娠終結異常の資料にも適用する。1remの線量で妊娠終結異常を0.0000182ほど増加させるので、接合子の倍加線量は単に0.0025/0.0000182、すなわち137remと

doubling dose is simply $0.0025/0.0000182$, or 137 rem. Doubling dose is usually expressed as gametic dose. On the assumption of equal mutational contributions by both sexes, the gametic doubling dose would be 69 rem. The data exclude, at the 5% level (one-tailed test), a regression coefficient greater than $0.00712/100$ rem, which places a lower limit of 18 rem on the estimate of the gametic doubling dose.

The Doubling Dose for Death During Infancy and Childhood Among Live-born Infants

The data (Table 5) indicate an increase of 0.00085 in death during infancy and childhood per 100 rem of parental gonadal exposure. We suggest, as discussed previously, that in Japan during the period covered by this study, 1 in 400 live-born children died in infancy or childhood because of spontaneous mutation in the preceding generation. The zygotic doubling dose is then $0.0025/0.0000085$, or 294 rem, and the gametic, 147 rem, if we assume equal maternal and paternal contributions. The data exclude, at the 5% level (one-tailed test), a regression coefficient greater than $0.00435/100$ rem which places a lower limit of 29 rem on the estimate of the gametic doubling dose.

The Implications for Doubling Dose Estimates of the Sex Ratio Data

As noted earlier, the sex ratio data, taken at face value, are contrary to any orthodox hypothesis based solely on the induction of sex-linked lethals in females, since this requires a negative regression of sex ratio on maternal exposure. Under these circumstances, we may inquire into the probability that sampling error has obscured an effect consistent with genetic expectation. Applying a one-tailed test (necessary because direction of expectation is specified) we find that the data exclude with 95% probability a regression term lower than -0.00064 . Thus, even with allowance for sampling error, these data fail to suggest compellingly a genetic effect of maternal radiation on the sex ratio expected if sex-linked lethals had been induced. We will delay further discussion of this point until after the data on sex chromosome aneuploids have been discussed.

The Doubling Dose for Sex Chromosome Aneuploids

Although reliable data are available for the frequency of both balanced translocations and sex chromosome aneuploids, family studies on

なる。倍加線量は通常、配偶子線量として表される。突然変異への寄与は男女とも同じであると仮定すれば、配偶子の倍加線量は69 remとなる。この資料では、5%水準(片側検定)において $0.00712/100$ remより大きい回帰係数を除外する。この回帰係数は配偶子倍加線量の推定値の下限を18 remとしている。

出生児で乳幼児期の死亡者の倍加線量

資料(表5)では、乳幼児期における死亡の増加は親の生殖腺被曝線量100 rem当たり0.00085であることが認められる。先述したように、本調査期間中の日本では前世代に自然突然変異があったために、出生児400人中1人が乳幼児期に死亡したことを我々は示唆する。両親からの寄与分が同じであると仮定すると、接合子の倍加線量は $0.0025/0.0000085$ 、すなわち294 remとなり、配偶子の倍加線量は147 remとなる。資料では、5%水準(片側検定)において $0.00435/100$ remより大きい回帰係数を除外する。この回帰係数の配偶子倍加線量推定値の下限は29 remである。

性比資料の倍加線量推定値の意義

先に述べたように、性比資料を顔面どおりに受け取った場合は、女性における伴性致死因子の誘発のみを基盤とするいかなる正統な仮説とも相いれない。なぜなら、母親の被曝に関する性比は負の回帰を必要とするからである。このような条件のもとで、抽出上の誤差が遺伝的期待と一致する影響を不明確にしている確率を調べることができる。片側検定(期待される方向が明白なので)を適用すれば、この資料では -0.00064 未満の回帰が95%の確率で除外されていることが分かる。したがって、伴性致死突然変異が誘発されていたとしたなら、たとえ抽出誤差があったとしてもこれらの資料は、期待された性比に及ぼす母親の放射線被曝の遺伝的影響を強く示唆しない。この点については、性染色体異数体の資料を更に検討した後に取り上げる。

性染色体異数体の倍加線量

平衡転座及び性染色体異数体のいずれも頻度について信頼できる資料が入手されているが、該当する子供に関する家族調査はまだ完了しておらず、この

TABLE 8 THE OCCURRENCE OF SEX CHROMOSOME ANEUPLOIDS IN CHILDREN OF EXPOSED AND CONTROL PARENTS IN HIROSHIMA AND NAGASAKI

表8 被爆者及び対照者の子供における性染色体異数体の発生；広島，長崎

Sex Chromosome Abnormality	Control	Exposed			Total
		Father	Mother	Both	
Male XYY	3	2	1	-	3
XXY	2	1	4	1	6
Other	-	-	1	-	1
Female XXX	2	2	-	1	3
Other	2	-	1	1	2
Total examined Male	1863	614	1416	381	4274
Female	2218	717	1642	286	4863
Total	4081	1331	3058	667	9137

After Awa³²

the children concerned are not yet complete, and we shall base this estimate of doubling dose on sex chromosome aneuploids alone, since these are rarely inherited⁴⁷ and so for the great majority can be safely attributed to mutation. The frequency in the children of the distally exposed parents is 12/5058, or 0.00237. The frequency in the children of proximally exposed, resulting from an average gonadal dose of 87.0 rem at an RBE of 5, is 16/5762, or 0.00278. Then the increase per rem is $0.00041/87.0 = 0.0000047$ and the zygote doubling dose becomes $0.00237/0.0000047$, or 504 rem; the gametic doubling dose would be 252.

There is no simple theory which provides a precise expectation for the relative proportion of the sex chromosome phenotypes which would appear in live-born infants following an increase in sex chromosome nondisjunction. Given this fact plus the fact that the observed effect is far from the level of significance, it seems unwise to attempt to adjust the sex ratio study for the occurrence of nondisjunction. On the other hand, a preliminary calculation does suggest that even if the sex chromosome aneuploids occur in the total material with the same frequency as in that fraction thus far studied, the total elimination of these phenotypes from the data would not alter the sign of the regression of sex ratio on maternal radiation. We are thus left with no persuasive evidence for the induction of sex-linked lethals. Accordingly, any effort to factor the sex ratio findings into an average estimate of

倍加線量の推定の根拠を性染色体異数体のみに置くこととする。それは性染色体異数体が遺伝することはまれであり、⁴⁷ その大部分は、突然変異に由来すると考えて差し支えない。遠距離被爆者の子供における頻度は12/5058、すなわち0.00237である。近距離被爆者の子供における頻度は、RBE 5とした場合平均生殖腺線量が87.0 remであるため16/5762、すなわち0.00278となる。したがって、rem当たりの増加は $0.00041/87.0 = 0.0000047$ であり、接合子倍加線量は $0.00237/0.0000047$ 、すなわち504 remとなつて、配偶子倍加線量は252となる。

性染色体非分離の増加の結果出生児に現れる性染色体表現型の相対的割合については、正確な期待を示す単純な理論はみられない。この事実と、観察された影響が有意水準から遠いことから、非分離の発生に関して性比の調査を補正する試みは賢明でないと思われる。他方、予備算定では、たとえ性染色体異数体がこれまで調べた部分と同じ頻度で全材料に現れるとして、その資料からこれらの表現型を完全に除外しても、母親の放射線被曝に関する性比の回帰の符号は変わらないことが示唆される。このように、伴性致死突然変異の誘発について納得させるような資料はない。したがって、性比の資料を倍加線量の

doubling dose could not lead to a lower average estimate of the doubling dose than will be arrived at.

The Doubling Dose for Protein Phenotypes

As stated earlier, the observed mutation rate in the children of distally exposed is zero and in the children of proximally exposed, on the basis of a single probable mutation, 0.34×10^{-5} /locus/generation. Obviously this is not as yet the material from which to generate an estimate of doubling dose. On the other hand, we can at least examine the data for consistency with the other available information. Elsewhere we have reported our failure to demonstrate any electrophoretic mutations in 105,649 locus tests on a US population and 94,796 such tests on Amerindians⁴⁸ and Harris et al⁴⁹ found no mutations in the equivalent of 113,478 locus tests based on an English population. Clearly, however, the mutation rate cannot be zero. The failure to demonstrate any mutations of this type in a total of 522,119 locus tests excludes, at the 95% level of probability, a mutation rate greater than 0.6×10^{-5} /locus/generation in this combination of populations. Let us very arbitrarily set the human rate at 0.2×10^{-5} , the figure emerging from the investigations of Tobar and Kojima,⁵⁰ Mukai and Cockerham,⁵¹ and Voelker et al⁵² on *Drosophila*, on the simple grounds that there is no such other estimate. Then the baseline expectation for the children of proximally exposed is 0.6 mutations. Thus, while the findings taken at face value are in the direction of hypothesis, they do not hint at any greater genetic susceptibility to the effects of radiation than that suggested thus far by the other indicators.

An Average Doubling Dose

Our various estimators of the A-bomb effect are not independent of one another. For instance, there is some overlap between the mortality component in untoward pregnancy outcomes and the F₁ Mortality Study, and, possibly, between the frequency of sex chromosome aneuploids and survival during infancy and childhood. Thus, no combination of the results of the various tests into a single parameter for which statistical significance can be evaluated seems defensible. We may, however, average the results of our three estimates of the doubling dose, if no effort is made to attach an error term to that average. While such averaging may

平均推定値に関係付けるように努力しても、その平均推定値は低くはならない。

蛋白表現型の倍加線量

前述のように、遠距離被爆者の子供において観察される突然変異率は0であり、近距離被爆者では一つの推定突然変異に基づく 0.34×10^{-5} /座位/世代である。明らかにこの資料からはまだ倍加線量の推定値は得られない。その反面、少なくとも入手されているその他の資料との一致について調べることは可能である。別の報告で著者らは、米国人集団及びアメリカインディアンについてそれぞれ105,649件及び94,796件の座位検定⁴⁸を行い、電気泳動では、突然変異は全く認められなかったことを報告した。またHarrisら⁴⁹も英国人集団について同様に113,478件の座位検定を行ったが、突然変異を認めていない。しかし、突然変異率が0であり得ないことは明らかである。合計522,119件の座位検定でこの種の突然変異が全く認められなかったことは、この合計した集団における突然変異率が 0.6×10^{-5} /座位/世代より大きいという所見を95%の確率水準で否定する。任意に、ヒトの突然変異率を 0.2×10^{-5} としよう。この数字は、Tobar及びKojima,⁵⁰ 向井及びCockerham,⁵¹ 並びにVoelkerら⁵²が、ショウジョウバエを対象に行った調査から得たものであるが、ほかにこのような推定値はないとの単純な理由で使用することとした。そこで、近距離被爆者の子供に関する基線期待値は、0.6突然変異である。したがって、顔面どおりに受け取られた所見は仮説の主旨に沿っているけれども、それらは、これまでほかの指標が示唆してきた放射線の影響に対する遺伝的感受性よりも大きいものの存在をほのめかすものではない。

平均倍加線量

原爆の影響に関する色々な推定量は相互に無関係なものではない。例えば、妊娠終結異常における死亡と被爆者の子供の死亡調査との間には幾らかの重複があるし、性染色体異数体の頻度と乳幼児期の生存率との間にも恐らく重複があるであろう。したがって、統計的有意性が評価できる各種の検定の結果をいかに組み合わせると一つのパラメーターにしても容認できないであろう。しかし、平均値に誤差項を設けなければ倍加線量に関する三つの推定値の平均はだせるかもしれない。このような平均値を求めることは、種々の

obscure real differences in the various end points, there is ample precedent, in the reports of various committees, for settling on a single index figure.

Two sorts of errors enter into the doubling doses we have generated thus far. One sort derives from the estimator (regression or frequency), which may well be in error by a factor of two. The other derives from our assumptions, which we believe to be "middle-of-the-genetic-road", but which also could be in error by a factor of two. These errors are undoubtedly to some extent responsible for the differences between the individual estimates of doubling dose. Hopefully, the various biases are as often upwards as downwards. The simple average of the three estimates we have generated for acute exposure of the type generated by A-bombs is 156 rem. In view of the unexpectedly low frequency of mutation resulting in electrophoretic variants, the fourth set of data is still consistent with a wide range of possibilities but certainly does not contravene the above estimate. While an error term cannot be attached to that estimate, we surmise that the true value is very unlikely to be less than 100 rem.

DISCUSSION

Five different measures of the potential genetic effects of the A-bomb have been presented. Reasons are given why one of these, sex ratio, is a complex phenomenon for which a theoretical expectation cannot be readily derived. For the remaining four measures, the difference between the children of proximally and distally exposed survivors is in the direction expected if a genetic effect had resulted from the experience, but none of the findings are statistically significant. Since, however, the hypothesis of the genetic effects of radiation is not at issue but may be regarded as a fact, we have felt justified in using these differences between the two groups of children as the basis for attempts to calculate the doubling dose for radiation of this type.

The results of these new analyses do not differ qualitatively in any important way from the extensive previous analyses of portions of these data. No statistically significant effects of parental exposure were observed earlier, and none are now. The important difference from the earlier analysis is that only now is it possible

遺伝的形質において実在する差異を隠すかもしれないが、各委員会の報告には、一つの指数を定めることについての先例は十分ある。

著者らがこれまでに求めた倍加線量には、2種類の誤差が含まれている。その一つは推定量(回帰又は頻度)で2倍の誤差があり得ることである。もう一つは仮定に基づくもので、“遺伝的に中道”として考えることであるが、これにも2倍ぐらいの誤差があり得る。これらの誤差が明らかにある程度まで個々の倍加線量推定値間の差の原因であることは疑いないであろう。種々の偏りのうち下向きのもと上向きのものがほぼ同数であることが望まれる。原爆による急性被曝に対して著者らが求めた三つの推定値の単純平均は、156 remである。突然変異の結果電気泳動変異体となる頻度が予想に反して低いことからみれば、四つ目の資料は依然として広範な可能性を擁しているが、上記の推定値に矛盾しないことは確かである。その推定値には誤差項は付けられないが、実際の値は100 rem未満である可能性はほとんどない。

考 察

原爆の遺伝的影響については五つの指標が発表されている。そのうちの一つで複雑な事象である性比について、理論的予測が容易に得られない理由は述べた。残りの四つの指標については、遺伝的影響が被曝によるものであれば、近距離被曝者と遠距離被曝者の子供の差は期待される方向に沿っているが、統計的に有意な所見は全く認められない。しかし、放射線の遺伝的影響に関する仮説が問題となっているのではなく、一つの事実として考えられるので、したがって、子供の両集団におけるこれらの差を、この種の放射線の倍加線量に関する算定基礎に用いるのに十分な事由があると考えている。

今回の新たな解析の結果と、これらの資料の一部について行った以前の大規模な解析との間には、重要な質的な差異はない。親の被曝による影響で統計的に有意なものは初期にも認められなかったし、現在も認められていない。初期の解析との重要な差は、現在

with any precision to relate the findings to gonadal dose, in rem.

For certain of the indicators, the design of the analysis permits comparing the magnitude of the radiation effect in the first generation to certain parameters familiar to all epidemiologists and geneticists, such as inbreeding and multiple births. For what we have defined as untoward pregnancy outcomes, we find that 100rem of radiation to either parent or distributed over both parents, taken at face value, produces an effect equivalent to about one-fourth of 1% inbreeding and a very much lesser risk than being one of twins.

A number of assumptions must be made in any calculation of the human doubling dose. Since some of these are somewhat tenuous, we have laid them out in considerable detail, so that those so-minded can make alternative assumptions. By way of justification of such estimates in the present state of our knowledge, we suggest that the errors involved are apt to be no greater than in the current practice of extrapolating to humans from data on the mouse, an animal for which spontaneous and induced mutation rates may both differ from human rates. We believe that in general our assumptions have been on the conservative side (i.e., should bias the estimate of the doubling dose downwards). Furthermore, the data on untoward pregnancy outcomes are limited to the 6-year period, 1948-53. If fewer mutations are recovered in the offspring conceived at some considerable time interval after maternal radiation (as contrasted to those conceived shortly following the radiation), as is the case of the mouse,^{53,54} then our data set would exaggerate the overall genetic effect of maternal radiation and so bias our estimate of doubling dose downwards.

Only three of the four indicators lend themselves, at this stage in the study, to estimates of doubling dose. The average of the three estimates is 156 rem for this complex of indicators. For acute, low LET radiation, the average doubling dose in the mouse for a variety of end points is 30-40 rem,⁵⁵ and for want of estimates on man such a value has been cautiously applied to the human situation by a variety of committees and commissions. Even with all possible allowance for the imprecisions in both estimates, the preliminary estimate developed in this report would seem to be significantly higher. It is

にして初めて所見と生殖腺線量 (rem 単位) との関係 をかなりの正確度で示せるということである。

幾つかの指標については、この解析方法によれば第1世代における放射線影響の大きさと、近親交配や多胎児など、疫学者や遺伝学者なら誰でも知っている特定のパラメーターとの比較が可能である。妊娠終結異常と定義しているものは、両親の一方又は双方が被曝しその放射線量の合計が100remの場合は、近親交配の1%の約1/4に相当する影響をもたらす、これは双胎児となる率よりもはるかに少ない。

ヒトの倍加線量の算定においては、幾つかの仮定をおく必要がある。これらの仮定の幾つかは若干弱いので、代替りの仮定をおきたい者のために、かなり詳細に記述した。我々の現在の知識でこのような推定を行ったことに対する説明として、問題の誤差は、自然発性及び誘発性突然変異率のいずれもがヒトの率と異なるマウスの資料からヒトの資料へ外挿を行うという現行の方法に基づく誤差よりも大きくないであろうということを示唆したい。概して我々の仮定は控え目であった。すなわち、倍加線量の偏りは下向きに推定した。更に、妊娠終結異常に関する資料は1948～53年までの6年間のものに限定した。もし、マウスの場合と同様、^{53,54} 母親の放射線被曝後相当な期間を経て受胎した子孫に突然変異の出現が、被曝後間もなく受胎した者に比べて少ない場合は、本調査の資料は母親の放射線被曝による全体的な遺伝的影響は過大となり、倍加線量の偏りは下向きに推定される。

本調査の現段階においては、四つの指標のうち三つのみが倍加線量の推定に関与している。この三つの指標の推定値の平均は156remである。急性の低LET放射線については、マウスの種々の遺伝的形質の平均倍加線量は30～40rem⁵⁵であり、ヒトに関する推定値がないため、各種の委員会によってこのような値がヒトの場合に慎重に適用されている。両者の推定値における不正確性を全面的に許容するとしても、本報で開発した予備的推定値は有意に高いと思われる。近年、遺伝学界の考えを当然ながら支配している

perhaps important to bear in mind at this juncture that whereas the mouse-based doubling dose estimates that have quite properly dominated genetic thinking in recent years have been based on carefully contrived tests of mutation at specific loci, our present estimates are based more on the vital statistics of comparison populations, and even for the mouse, efforts to demonstrate an impact of large amounts of radiation on such characteristics as litter size, survival, and body weight have yielded conflicting results.⁵⁶

In general, human exposure to radiation will not be acute and of the magnitude experienced by the inhabitants of Hiroshima and Nagasaki, but either interrupted or chronic, and at much lower levels. Under these circumstances, in mice the genetic yield of chronic radiation is approximately one-third that of acute radiation.²⁶⁻²⁸ On the assumption that mice and people are similar in this respect, the doubling dose for human chronic exposures suggested by these data thus becomes 468 rem, in contrast to the estimate of 100 rem for low LET, low dose, and low dose rate exposure recently adopted by a Committee of the International Commission on Radiological Protection.^{27,44}

Data continue to be collected on three of the indicators discussed in this presentation; the survival of children, the frequency of sex chromosome aneuploids, and frequency of electrophoretic and other forms of biochemical variants. We presume that in time these additional data, in conjunction with a better understanding of the human genetic baselines necessary to calculate doubling dose, will lead to improved estimates of the genetic doubling dose for the various genetic end points employed in this study. We suggest, however, in view of the present extreme public concern over the genetic effects of low-level radiation, that an intensive accelerated effort be mounted to determine whether the challenge the data present to 'conventional wisdom' is valid. This effort should involve both the development of better techniques for the study of germinal mutation and the identification of other key populations for study.

マウスに基づく倍加線量推定値は、特定座位の突然変異に関する慎重に考案された検査をもとにして求められているが、我々の現在の推定値は、比較集団の人口動態統計により大きな基盤を置いていること、また、マウスにおいてさえ、一腹仔数、生存率及び体重などの特徴に及ぼす大量の放射線の影響を立証しようとする場合、矛盾する結果⁵⁶が得られていることを、この際考えてみることは重要であると思われる。

一般に、ヒトの放射線被曝は急性のものでなく、広島・長崎の住民が経験した程の量に達しないであろう。その被曝は断続的であるか、慢性的であり、線量はもっと低いであろう。このような状態のもとでは、慢性放射線のマウスにおける遺伝的収量は急性放射線の約 $\frac{1}{3}$ である。²⁶⁻²⁸ マウスとヒトとはこの点で同じであると仮定すれば、これらの資料から示唆されるヒトの慢性被曝における倍加線量は、国際放射線防護委員会^{27,44}が最近採用した低LET、低線量、低線量率被曝に関する推定値100 remに対して468 remとなる。

本報で述べた三つの指標、すなわち、子供の生存率、性染色体異数体の頻度、並びに電気泳動（及びその他の種類の生化学的）変異体については、資料の収集を継続する。倍加線量の算定に必要な人類遺伝学的基線がよりよく理解されるに至るとともに、これらの追加資料によって、早晚、本調査で用いた各種の遺伝的形質に関する遺伝的倍加線量の推定値が改善されるものと思う。しかし、低線量放射線の遺伝的影響に関する一般大衆の非常に高い関心にかんがみ、“従来の見解”に対する今回の資料の挑戦が有効であるかどうかを確かめる努力を強力に促進するよう提言したい。このような検討には、生殖細胞突然変異調査のためのよりよい技法の開発と、ほかの重要な調査集団の発見も含まれるべきである。

REFERENCES

参考文献

1. UNITED NATIONS: Report of the United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation; official records of the General Assembly, Thirteenth Session, Supplement No. 16 (A/3838), New York, United Nations, 1958
2. BEEBE GW: Reflections on the work of the Atomic Bomb Casualty Commission in Japan. *Epidemiol Rev* 1:184-210, 1979
3. SCHULL WJ, NEEL JV: The effects of inbreeding on Japanese children. New York, Harper and Row, 1965
4. NEEL JV, SCHULL WJ: The effect of exposure to the atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki. Washington, D.C. NAS-NRC Publ. No. 461, 1956
5. SCHULL WJ, NEEL JV: Atomic bomb exposure and the pregnancies of biologically related parents. *Am J Public Health* 49:1621-9, 1959
6. SCHULL WJ, NEEL JV, HASHIZUME A: Some further observation on sex ratio among infants born to survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *Am J Hum Genet* 18:328-38, 1966 (ABCC TR 13-65)
7. KATO H, SCHULL WJ: Joint JNH-ABCC Life Span Study of children born to atomic bomb survivors. Research Plan. ABCC TR 4-60
8. KATO H, SCHULL WJ, NEEL JV: Survival in the children of parents exposed to atomic bomb. A cohort-type study. *Am J Hum Genet* 18:339-73, 1966 (ABCC TR 4-65)
9. NEEL JV, KATO H, SCHULL WJ: Mortality in children of atomic bomb survivors and controls. *Genetics* 76:311-26, 1974 (ABCC TR 9-73)
10. AWA AA, BLOOM AD, YOSHIDA MC, NERIISHI S, ARCHER PG: Cytogenetic study of the offspring of atomic bomb survivors. *Nature* 218:367-8, 1968 (ABCC TR 6-68)
11. AWA AA: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. B. Genetics effects. 2. Cytogenetic study. *J Radiat Res (Suppl)* 16:75-81, 1975
12. NEEL JV, MOHRENWEISER HW, SATOH C, HAMILTON HB: A consideration of two biochemical approaches to monitoring human populations for a change in germ cell mutation rates. In *Genetic Damage in Man Caused by Environmental Agents*. ed by K. BERG. New York, Academic Press, 1979. pp29-47 (RERF TR 4-77)
13. NEEL JV, SATOH C, HAMILTON HB, OTAKE M, GORIKI K, KAGEOKA T, FUJITA M, NERIISHI S, ASAKAWA J: Search for mutations affecting protein structure in children of atomic bomb survivors: Preliminary report. *Proc Natl Acad Sci* 77:4221-5, 1980 (RERF TR 5-80)
14. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 1-68
15. AUXIER JA: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. I. Dosimetry. A. Physical dose estimates for A-bomb survivors – Studies at Oak Ridge, U.S.A. *J Radiat Res (Suppl)* 16:1-11, 1975
16. HASHIZUME T, MARUYAMA T: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. I. Dosimetry. B. Physical dose estimates for A-bomb survivors – Studies at Chiba, Japan. *J Radiat Res (Suppl)* 16:12-23, 1975
17. JABLON S: Atomic bomb radiation dose estimation at ABCC. ABCC TR 23-71

18. LOEWE WE, MENDELSON E: Revised estimates of dose at Hiroshima and Nagasaki, and possible consequences for radiation-induced leukemia. Lawrence Livermore National Laboratory Technical Report D-80-14, Livermore, 1980
19. KERR CD: Organ dose estimates for the Japanese atomic bomb survivors. *Health Phys* 37:487-508, 1979
20. TAKESHITA K: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. I. Dosimetry. C. Dose estimation from residual and fallout radioactivity 1. Areal surveys. *J Radiat Res (Suppl)* 16:24-31, 1975
21. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION: The RBE for high-LET radiations with respect to mutagenesis. Oxford, Pergamon Press, 1972 ICRP Publ. No. 18
22. GRAHN D, FRYSTAK BH, LEE CHR: Genetic effects of low dose neutron irradiation. *Environ Mutagen* 1:159, 1979
23. ISHIMARU T, OTAKE M, ICHIMARU M: Dose-response relationship of neutrons and γ rays to leukemia incidence among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki by type of leukemia, 1950-71. *Radiat Res* 77:377-94, 1979 (RERF TR 14-77)
24. OTAKE M: Dose-response relationship of neutron and gamma rays to chromosomally aberrant cells among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. *J Radiat Res* 20:307-21, 1979 (RERF TR 19-78)
25. GENETICS CONFERENCE: Genetic effects of the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. *Science* 106:331-3, 1947
26. RUSSELL WL, RUSSELL LB, KELLY EM: Radiation dose rate and mutation frequency. *Science* 128:1546-50, 1958
27. UNITED NATIONS: Sources and effects of ionizing radiation. In *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*. New York, United Nations, 1977
28. NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS: Influence of dose and its distribution in time on dose-response relationship for low-LET radiation. Scientific Committee 40 on Biological Aspects of Radiation Protection Criteria. NCRP Report No. 64, NCRP, Washington, D.C., 1980
29. FURUSHO T, OTAKE M: A search for genetic effects of atomic bomb radiation on the growth and development of the F₁ generation. 1. Stature of 15- to 17-year-old senior high school students in Hiroshima. RERF TR 4-78
30. FURUSHO T, OTAKE M: A search for genetic effects of atomic bomb radiation on the growth and development of the F₁ generation. 2. Body weight, sitting height, and chest circumferences of 15- to 17-year-old senior high school students in Hiroshima. RERF TR 5-78
31. FURUSHO T, OTAKE M: A search for genetic effects of atomic bomb radiation on the growth and development of the F₁ generation. 3. Stature of 12- to 14-year-old junior high school students in Hiroshima. RERF TR 14-79
32. AWA AA, HONDA T, NERIISHI S, HAMILTON HB: Cytogenetic study of the children of A-bomb survivors - An interim report. *Jpn J Hum Genet*. In press
33. ROY SN, KASTENBAUM MA: A generalization of analysis of variance and multivariate analysis to data on frequencies in qualitative categories or class intervals. *Ann Math Stat* 27:749-57, 1956
34. BERTLETT MS: Contingency table interactions. *J Roy Statis Soc (Suppl)* 2:248-52, 1935
35. COX DR: *Analysis of Binary Data*. New York, Methuen Inc., 1970

36. HABERMAN RL: *The Analysis of Frequency Data*. Chicago, University of Chicago Press, 1974
37. PLACKETT RL: *Analysis of Categorical Data*. London, Griffin, 1974
38. UPTON GJ: *Analysis of cross-tabulated data*. Chichester, John Wiley & Sons, 1978. (Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics-applied)
39. SCHULL WJ, OTAKE M, NEEL JV: Biological and population aspect. In *Human Mutation*, ed by E. Hook. New York, Academic Press. In press.
40. LAND CE: Estimating cancer risks from low doses of ionizing radiation. *Science* 209:1197-203, 1980
41. AWA AA: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. G. Chromosome aberrations in somatic cells. *J Radiat Res (Suppl)* 16:122-31, 1975
42. BEEBE GW, KATO H, LAND CE: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 6. Mortality and radiation dose, 1950-74. *Radiat Res* 75:138-201, 1978 (RERF TR 1-77)
43. ASH P, VENNART J, CARTER CO: The incidence of hereditary disease in man. *J Med Genet* 14:305-6, 1977
44. OFTEDAL P, SEARLE AG: An overall genetic risk assessment for radiological protection purposes. *J Med Genet* 17:15-20, 1980
45. NEEL JV: Mutation and disease in man. *Can J Genet Cytol* 20:295-306, 1978
46. HOLMES L: Biological and population aspects. In *Human Mutation*, ed by E. Hook. New York, Academic Press. In press.
47. EVANS HJ: Chromosome anomalies among livebirths. *J Med Genet* 14:309-12, 1977
48. NEEL JV, MOHRENWEISER HW, MEISLER MH: Rate of spontaneous mutation at human loci encoding protein structure. *Proc Natl Acad Sci* 77:6037-42, 1980
49. HARRIS H, HOPKINSON DA, ROBSON EB: The incidence of rare alleles determining electrophoretic variants; data on 43 enzyme loci in man. *Ann Hum Genet* 37:237-53, 1974
50. TOBARI YN, KOJIMA KI: A study of spontaneous mutation rates at ten loci detectable by starch gel electrophoresis in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 70:397-403, 1972
51. MUKAI T, COCKERHAM CC: Spontaneous mutation rates at enzyme loci in *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci* 74:2514-7, 1977
52. VOELKER RA, SCHAEFER HE, MUKAI T: Spontaneous allozyme mutations in *Drosophila melanogaster*; rate of occurrence and nature of the mutants. *Genetics* 94:961-8, 1980
53. RUSSELL WL: Effect of the interval between irradiation and conception on mutation frequency in female mice. *Proc Natl Acad Sci* 54:1552-6, 1965
54. RUSSELL WL: Mutation frequencies in female mice and estimation of genetic hazards of radiation in women. *Proc Natl Acad Sci* 74:3523-7, 1977
55. LÜNING KG, SEARLE AG: Estimates of the genetic risks from ionizing irradiation. *Mutat Res* 12:291-304, 1971
56. GREEN EL: Genetic effects of radiation on mammalian populations. *Annu Rev Genet* 2:87-120, 1968