

Frequency of Malignant Tumors During the First Two Decades of Life in the Offspring (F₁) of Atomic Bomb Survivors

Yasuhiko Yoshimoto, Ph.D.; James V. Neel, Ph.D., M.D., Sc.D.;
William J. Schull, Ph.D.; Hiroo Kato, M.D.; Midori Soda, M.D.;
Ryozo Eto, M.D.; Kiyohiko Mabuchi, M.D., Dr.P.H.



Radiation Effects Research Foundation

A Cooperative Japan-United States Research Organization

RERF Technical Report Series

Technical reports are the basic medium for reporting of original research carried out at the Radiation Effects Research Foundation. Reports in this series receive both internal and external peer review and may serve as the basis for publication in the open scientific literature, in part or in toto. Although they may be quoted and cited, these reports are considered to be internal publications of the Foundation. Copies are available upon request from: Editorial Office, RERF, 5-2 Hijiyama Park, Minami-ku, Hiroshima, 732 Japan.

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.

原爆被爆者の子供 F₁における生後20年までの悪性腫瘍頻度[§] Frequency of Malignant Tumors During the First Two Decades of Life in the Offspring (F₁) of Atomic Bomb Survivors

吉本泰彦¹, James V. Neel², William J. Schull³, 加藤寛夫¹, 早田みどり⁴,
江藤良三⁴, 馬淵清彦^{1,4}

¹ 放影研疫学部及び² 病理疫学部; ³ Michigan 大学医学部人類遺伝学教室; ⁴ Texas 大学
人口統計・集団遺伝学センター

要 約

原爆被爆者の子供及び適切な比較対照集団について、20歳時までの発癌リスク（発生率）を決定した。腫瘍の確認は、死亡診断書及び広島・長崎で実施されている腫瘍登録事業に基づいて行った。本研究を行った理由は、網膜芽細胞腫、Wilms' 腫瘍、神経芽細胞腫などの小児期の腫瘍の多くのものは、両親のいずれかから継承した突然変異遺伝子に加えて、その対立遺伝子に体細胞突然変異がその後加わった場合に起こるからである。新しく導入されたDS86線量体系に基づいて生殖腺線量を計算した。また、片親あるいは両親のDS86線量が計算できなかった子供たちについては、種々の情報に基づいて暫定的な線量計算により補足した。両親の一方又は両方が原爆時に0.01 Sv以上の放射線に被曝（合計生殖腺線量の平均値0.435 Sv）し、その後生まれた子供の固定集団31,150人、及び合計41,066人で構成される二つの適切な比較対照集団のデータを用いた。20歳未満の癌患者は合計で92症例確認され、0 Sv群及び0.01 Sv以上の被曝群でみると各々49例及び43例であった。多重線形回帰解析の結果、被爆者の子供に悪性腫瘍の増加は認められなかった。しかし、比較対照集団では、観察された小児期腫瘍のわずかに3.0%～5.0%程度が、親の突然変異率増加によって腫瘍発生頻度に変化の期待される遺伝的素因と関連した腫瘍であることがデータから示唆された。このようにマウス系統について野村が得た陽性的な知見は、これまでのところ確認できなかった。

[§]全文の日本語訳は別に発行する。

Frequency of Malignant Tumors During the First Two Decades of Life in the Offspring (F₁) of Atomic Bomb Survivors[§]

Yasuhiko Yoshimoto, Ph.D.¹; James V. Neel, Ph.D., M.D., Sc.D.²;
William J. Schull, Ph.D.³; Hiroo Kato, M.D.¹; Midori Soda, M.D.⁴;
Ryozo Eto, M.D.⁴; Kiyohiko Mabuchi, M.D., Dr.P.H.^{1,4}

RERF Departments of ¹Epidemiology and ⁴Epidemiologic Pathology; ²Department of Human Genetics, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan; ³Center for Demographic and Population Genetics, University of Texas, Houston, Texas

Summary

The incidence of cancer prior to age 20 has been determined in children born to atomic bomb survivors and to a suitable comparison group. Tumor ascertainment was through death certificates and the tumor registries maintained in Hiroshima and Nagasaki. The rationale for the study stemmed from the evidence that a significant proportion of childhood tumors such as retinoblastoma and Wilms' tumor arise on the basis of a mutant gene inherited from one parent plus a second somatic cell mutation involving the allele of this gene. Gonadal radiation doses were calculated using the recently established DS86 system, supplemented by an ad hoc system for those children whose parents' (one or both) DS86 dose could not be computed but for whom a dose could be developed on the basis of the available information. The total data set consisted of: 1) a cohort of 31,150 liveborn children, one or both of whose parents received ≥ 0.01 Sv of radiation at the time of the A-bombings (an average conjoint gonad exposure of 0.435 Sv), and 2) two suitable comparison groups, totaling 41,066 children. A total of 92 cancer cases at age less than 20 years was confirmed; 49 and 43 cases, respectively, in the 0 Sv and ≥ 0.01 Sv groups. A multiple linear regression analysis revealed no increase in malignancy in the children of exposed parents. However, examination of the data suggested that only 3.0% to 5.0% of the tumors of childhood observed in the comparison groups are associated with an inherited genetic predisposition that would be expected to exhibit an altered frequency if the parental mutation rate were increased. There is thus far no confirmation of the positive findings of Nomura in a mouse system.

§ Full Japanese text will be available separately.

Introduction

This paper will report on the occurrence of malignant tumors prior to age 20 in the children born between the years 1946 and 1982 to survivors of the A-bombings and a suitable control group. The justifications for having investigated the appropriateness of this trait as an indicator of the potential genetic effects of the A-bombs are as follows: For many years certain of the tumors of childhood, for which retinoblastoma will serve as the prototype, have been known to be occasionally familial, and when familial, usually in the pattern of dominant inheritance.¹ These tumors are important contributors to the observation that the relationship between age and cancer incidence is not monotonic, there being a small (in proportion to total cancer deaths) but statistically very significant mode in the first decade of life.

In 1971, Knudson² suggested that children with retinoblastoma result from either of two mechanisms. On the one hand, the child may inherit from one of its parents an altered gene or a deletion at the retinoblastoma locus. A second somatic cell event in the child results in a change in, or loss of, the normal allele of this gene in a retinoblast, in consequence of which this cell is now homozygous (or hemizygous) for an abnormality at this locus, and a clonally derived retinoblastoma results (and, as was suggested later, sometimes, by the same mechanism, osteosarcoma^{3,4} and other mesenchymal tumors⁵). Multiple such somatic cell events result in multiple foci of retinoblastoma or sarcoma. Cytological and molecular evidence for the nature of both the first and second events has been forthcoming from several laboratories.⁶⁻⁹ Technically, then, inherited retinoblastoma is a recessive trait. On the other hand, in some affected children (in fact, in the majority), both of the necessary events occur in a somatic cell (retinoblast or osteoblast), as a consequence of which the child is now homozygous for an abnormality at this locus in this cell. But although the child develops a malignant tumor, he or she does not transmit an altered allele to the next generation because the germ-line is not affected. Parental radiation would not be expected to increase the frequency of this type of retinoblastoma.

Wilms' tumor also rather clearly meets the specifications of this model.^{10,11} Although the evidence is less extensive, neuroblastoma, childhood gonadal dysgerminoma, pheochromocytoma, hepatoblastoma, and, more problematically, rhabdomyosarcoma and central nervous system tumors also appear to have a similar, but a less pronounced genetic basis.^{4,12-16} A characteristic cytogenetic abnormality is often observed in the tumor tissue of children with retinoblastoma and Wilms' tumor, as well as in neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, and testicular (germ cell) tumors.^{17,18} The classification of some of the latter-mentioned tumors as "genetic" rests as much on such a finding as on pedigree data. A further argument for this genetic basis is the reported, more frequent occurrence of *other* malignancies in the parents of affected children.^{19,20}

The leukemias and the malignant lymphomas of childhood, principal contributors to the previously mentioned mode of cancer in childhood, have not yet been shown to exhibit a pattern comparable to retinoblastoma or Wilms' tumor,^{21,22} but because of the poor survival of affected children in the past, the appropriate

systematic genetic data are not yet available to support an opinion concerning the proportion of leukemias consistent with the above-described model. There are, however, anecdotal data concerning familial clusterings of childhood leukemia,²³ and the risk of leukemia in siblings of children with leukemia is increased about two- to fourfold.²⁴⁻²⁶ Furthermore, concordance rates in identical twins are about 20%.^{27,28} In more than half the concordant twin pairs described in the literature leukemia was diagnosed during the first year of life; whereas overall a peak incidence between three and five years of age²⁹ is consistent with (but does not demand) the hypothesis that the very early onset cases reflect a mutational event in one of the parents.

We will apply the term "heritable" to those tumors which appear to follow the retinoblastoma model most closely (i.e., to those tumors in whose etiology an inherited allele is most often crucial), although only a decided minority of such tumors (see below) in fact have an inherited basis. The genes concerned are sometimes referred to as tumor-suppressor genes. Some tumors with onset after age 20 may of course also correspond to this model.³⁰⁻³³ In addition, certain dominantly inherited diseases are well known to be associated with increased cancer risk in adulthood (e.g., multiple polyposis of the colon, familial dysplastic nevus syndrome, multiple neurofibromatosis). Even so, the current data suggested that the heritable tumors, in theory responsive to parental radiation, are relatively much more prominent before than after age 20. Otherwise stated, while the absolute incidence of "heritable" malignancies might be about the same in children and adults, the greater frequency of the nonheritable tumors in adults renders the genetic component less prominent.

In recent years, a variety of approaches has led to the recognition of a second class of genes concerned with carcinogenesis, generically termed proto-oncogenes, which as a result of a mutational event in a somatic cell becomes the basis for a clonally derived malignancy. A related phenomenon is the implication of precise chromosomal regions, including fragile sites, in the chromosomal breakpoint associated with various clonally derived leukemias, lymphomas, and other malignancies. The number of such proto-oncogenes is thought to be of the order of 50,^{34,35} and the list continues to grow, although hard data relating many of those proto-oncogenes to the malignant transformation are still lacking, and there is evidence that with respect to childhood malignancies, the number could be relatively limited.¹⁵ We are not aware of any clear evidence that a transmitted (germ-line) mutation in a proto-oncogene can be the basis for a childhood malignancy; but if there are such mutations, in principle they should be no less responsive to radiation than mutations in tumor-suppressor genes.

Finally, Batra and Sridharan³⁶ reported an increase in leukemia persisting over four generations in the offspring of radiated mice, but Kohn et al³⁷ saw no increase in leukemia or other tumors under comparable experimental circumstances. More recently, Nomura³⁸⁻⁴⁰ has reported an increase in the frequency of a variety of adult-onset-type tumors in the offspring of irradiated male mice, an increased frequency which persisted for the several subsequent generations during which the strain was observed. This latter observation created

an experimental precedent which in part motivated the present study. Moreover, Shiono et al⁴¹ have reported a relative risk of childhood malignancy of 2.61 in the offspring of women who received preconception diagnostic X-ray exposures to the ovaries, the risk computed from a comparison with matched controls ($p = 0.021$). An estimated mean ovarian exposure was not given for these women, but it may be presumed to be well under 0.01 Gy.

Our hypothesis in investigating the possibility of an increase in malignancy in the children of A-bomb survivors was that the proto-oncogenes and tumor-suppressor genes collectively constitute a sufficient target that the frequency of cancer of relatively early onset might be a suitable indicator of the genetic effects of the A-bombs, a thesis reinforced by the experimental findings just cited. The data to be presented will demonstrate that, given our present understanding of the etiology of childhood malignancies and the findings of this study, only a small minority of these early-onset malignancies appear to have the genetic basis that would make their frequency responsive to parental radiation, and there was no suggestion that the frequency of these has been altered in the children of A-bomb survivors.

Materials and Methods

Definition of sample and sources of data

RERF maintains two sources of information concerning malignant disease in childhood. The first is a study of the survival of the children liveborn to the survivors of the bombings and to suitable control groups, the F₁ Mortality Study.^{42,43} For the purposes of this study, three cohorts were identified in 1959, viz., 1) all children liveborn between May 1946 and December 1958 to survivors residing in Hiroshima or Nagasaki, one or both of whom were < 2,000 m from the hypocenter at the time of the bombing (ATB), i.e., proximally exposed; 2) an equal number of age-, sex-, and city-matched children born to survivors in either city but both > 2,500 m from the hypocenter, or born to one parent > 2,500 m (i.e., distally exposed) and the other not in the city (NIC); and 3) an equal number of age-, sex-, and city-matched children born in either city to parents who ATB were NIC. Children born before 1 May 1946 and born in May 1946 who were registered in the in utero ATB sample⁴⁴ were excluded from the cohorts. The radiation received by the more distally exposed ATB is generally assumed, given the current data on the A-bomb explosions, to have been negligible. Children born to parents whose exposures occurred within the 2,001–2,500 m radius from hypocenter have not been followed up because, although the gonadal doses are thought to be quite small at this distance, they are difficult to estimate, and the considerable number of children born to such parents would not be very informative with respect to the genetic effects of radiation. The original cohorts have been periodically enlarged by including all additional children born to proximally exposed parents between 1959 and 1984 with, again, suitably matched controls.

The three cohorts combined consisted of 76,817 entries. However, for the purposes of this analysis, it was necessary to exclude 799 individuals either because they did not have Japanese citizenship (and so were not entered in the Japanese family record (*koseki*) which was the basis for follow-up) or, if

Japanese, their survival was uncertain. An additional 3,790 individuals were excluded because of inadequate data on parental exposure; and 12 individuals were excluded because they were born after the cutoff date of 1982 (see below). For this extended sample totaling 72,216, the mean age of the members of the sample if alive was 26.1 years; 79.7% of the children in the sample had completed their 19th year, the diagnostic cutoff point. These deletions plus the repositioning of the hypocenter in Nagasaki, the introduction of new data on radiation exposure, and various other technical factors have considerably altered the originally envisioned 1:1:1 ratio of the three cohorts. The viability of the children in the cohorts is determined on an approximately three-year cycle by a search of the *koseki* record to determine if an individual is alive or dead; if dead, the cause of death was transcribed from schedules based on death certificates kept in the health centers throughout Japan. At the writing of this paper, verification of death certificates was complete through 1985.

The second source of information is the tumor registries maintained by the medical associations of Hiroshima and Nagasaki (with assistance from RERF), dating from 1957 and 1958, respectively.^{45,46} These registries overlap with the F₁ Mortality Study with respect to children who die of cancer, but the tumor registries are the only source of information on living children with malignancies. It is difficult to estimate the completeness of the tumor registries with respect to cancer incidence, but given the low percentages of cancer identified from death certificates only for these registries (less than 3% for ages 0–34 years), the ascertainment of childhood malignant tumor cases in the Hiroshima and Nagasaki areas is believed to be nearly complete.⁴⁷ Because of the cycle on which data collection for the registries is maintained, the data on morbidity are thought to be as complete as possible only through 1982. Accordingly, in order to bring the data from death certificates and the tumor registry into temporal concurrence, we have included in this analysis only the registry cases ascertained through 1982 that occurred before age 20.

It is obvious that neither of these sources of information will document deaths due to cancer in which the diagnosis was not reached. Whereas we assume that the cancers of childhood have a higher probability of correct diagnosis than those of adult life, we are unable to estimate the frequency of “missed diagnosis.” As long, however, as these are random with respect to the radiation history of the parents—which we believe is the case—missed diagnoses should not introduce bias into the analyses.

Relatively few of the children born in Hiroshima or Nagasaki will have left the city before age 20. The operation of the Japanese *koseki* system is such that all deaths (and their causes as stated on death certificates) in the cohorts followed for survival should become known to the F₁ Mortality Study, wherever the child has migrated. However, the tumor registries are limited to malignancies occurring in Hiroshima and Nagasaki and the immediate vicinity. Malignancies occurring among the F₁ who have left either city usually will not become known to the study unless and until they are fatal. Cohort members who have moved from the city and have subsequently developed malignancies but are still alive will not be

represented in the registries. Given these facts, plus possible underreporting in the immediate postwar years, the data we are reporting should not be used for normative purposes.

Diagnostic standards

In both the F₁ Mortality Study and the tumor registries, diagnoses have been coded in keeping with successive publications of the World Health Organization's International Classification of Diseases (revisions 7, 8, and 9) plus the International Classification of Diseases for Oncology of 1976. These coded entries were reviewed independently by two of the authors, and for all possible or probable diagnoses of malignant tumor, the death certificates and the verifying medical information contained in the files were reexamined. Diagnoses of benign tumors, such as meningiomas, papillomas, lipomas, skeletal exostoses, polyps, or neurofibromas, were specifically excluded from consideration. For 73 (79%) of 92 individuals, there was histological verification of the diagnosis; but eight (9%) of the diagnoses in individuals still alive rested on clinical/operative findings without tissue studies, and another 11 (12%) diagnoses in deceased individuals rested only on clinical evidence/death certificates.

Dosimetry

The procedures for assigning organ radiation doses to the individual survivors who are the parents of the children in this study have recently been revised,⁴⁸ resulting in the Dosimetry System 1986 (DS86). This replaces the previous tentative dosimetry system, known as T65D⁴⁹ (and revised T65DR⁵⁰). In estimating an organ dose, this system integrates the recently revised estimates of the radiation spectrum of the appropriate A-bomb with the individual's distance from the hypocenter, the physical shielding (if any) between the individual and the exploding bomb, and the individual's body position, orientation, and age ATB as well as the resulting attenuation of the organ dose by the intervening tissues.

For a significant minority of the parents of the children in this and other RERF genetic studies, the recently developed DS86 system cannot be used to assign gonadal doses, either because in the early years of the study the radiation histories were not sufficiently detailed to supply all the parameters necessary for the assignment of a DS86 dose, or because of the present inability of the DS86 system to cope with the complex shielding ATB of some of the survivors. The symptomatology of the parents of this group of children suggests that they sustained greater average radiation exposures than the parents to whom DS86 doses have been assigned.⁵¹ Accordingly, these individuals have been assigned gonadal doses on the basis of an empirical conversion from the previously assigned T65DR doses, the conversion factor being derived from persons for whom both T65DR and DS86 doses were available.⁵¹ Individuals not in city ATB have, of course, been assigned zero doses. Resorting to this procedure added to the sample 4,265 children whose parents were estimated to have received ≥ 0.01 Sv (a 15.9% increase in the sample of proximally exposed), but only 377 (0.9%) whose parents sustained exposures less than this. The discrepancy is of course due to the greater ease in determining dose for distally exposed parents.

The unit of ionizing radiation is the gray (1 Gy = 100 rad) but because of the mixed gamma-neutron exposure, gonadal doses will be expressed in sieverts (1 Sv = 100 rem). In calculating sieverts, the relatively small neutron component of the radiation exposure has been assigned an RBE of 20. In accordance with past RERF policy, surface doses (kerma) estimated to be greater than 6 Gy were truncated at that value.

Statistical procedures

The data were analyzed on the basis of a linear multiple regression model. We treated cancer in an individual as a binary observation, so $Y = 1$ if we observed a cancer in an individual and 0 otherwise. We assumed that Y had an expected function of the following form:

$$E(Y_{ij} \text{ given } x, d) = P_{ij}(x, d) = g_{ij}(x) + b_4 d \quad ,$$

where $P_{ij}(x, d)$ is the probability ($0 < P < 1$) of Y_{ij} in an individual with parental dose d having background characteristics city i ATB, sex j , and x years between the bombing and the birth of the subject.

The simple linear model is a first approximation to an exponential curve of the kind described as a "one-hit" model.⁵² Our previous reports^{43,53} on mortality in these cohorts give us estimates based on the above model, but the results of the analyses cannot be directly compared because of the change in the database mentioned above.

It is assumed that the three background characteristics (city, sex, and years between bombing and birth) act additively on the background rate $g_{ij}(x)$. The background rate can then be expressed by the function,

$$g_{ij}(b_0, b_1, b_2, b_3, x) = b_0 + b_1 I(i) + b_2 I(j) + b_3 (x - \bar{x}) \quad ,$$

where $I(i) = 1$ if i is Hiroshima and $I(j) = 1$ if j is male but both are 0 otherwise, and x is equal to the number of years between bombing and birth (\bar{x} is the sample mean of x , 10.5 years). The parameters of the model have been calculated by two different methods, viz., 1) the method of least squares and 2) the method of maximum likelihood based on dose d of 7 Sv truncated to achieve a convergence for binary observations, where P ranges from 1 to 0.

We will present first the result of analyzing the sample of children whose parents have been assigned a DS86 gonadal dose, and then the results of the analysis of the extended sample (full sample), i.e., the sample to which the children one of whose parents at least have ad hoc gonadal doses that have been added. As will be seen, the results of the two analyses are quite similar, suggesting that the ad hoc system of assigning DS86 doses is in reasonable agreement with the results of the DS86 system proper. (See also Otake et al.⁵¹)

We have also calculated the cancer incidence rate based on the person-years at risk. The adjusted rates for city, sex, and years between bombing and birth were estimated by the indirect method⁵⁴ using the rates in the total sample as standard.

Results

The estimated gonadal radiation exposures of the parents of the 67,574 children, for whom parental DS86 doses are available, are shown in Table 1. Among the children of those parents receiving increased amounts of radiation (≥ 0.01 Sv), the conjoint parental gonad exposure averaged 0.405 Sv (averaged 0.002 Gy [0.047 Sv] of neutron and 0.358 Gy [0.358 Sv] of gamma); but there was marked skewing of the dose curve to the right. There was a total of 83 cases of malignant tumors in the children. The possibility of bias in reporting of tumors in relation to radiation dose of the parents was examined in Table 2, where we contrasted the radiation exposure levels of 49 parents of the deceased children (all of whom should become known through death certificates) with the histories of the parents of 34 children known only through the tumor registries. The possibility of bias in reporting of cases exists, inasmuch as the tumor registries cover only the cities of Hiroshima and Nagasaki. The numbers available to test for a bias are minimal. Be that as it may, when the two highest radiation exposure categories were grouped, the homogeneity χ^2 is 2.481, $df = 4$, $p = 0.648$. There is thus no evidence that out-migration of members of the samples from the two cities was correlated with radiation doses received by their parents. Table 2 also presents the adjusted incidence rates of total cancers per 100,000 person-years by conjoint parental exposure categories. Among the children of the control (0 dose) parents, the total incidence of all types of childhood cancer was 1.2/1000 persons (6.6 per 100,000 person-years).

Table 1. Distribution of conjoint parental gonadal doses for the subset of children both of whose parents have been assigned DS86 doses. Neutron and gamma doses are expressed in gray, but total mean dose is expressed in sievert with the neutron component assigned an RBE of 20.

An explanation of the distinction between this sample and the full sample can be found in the text.

City		Conjoint parent dose (Sv, RBE = 20)							
		Total	0*	0.01– 0.09	0.10– 0.49	0.50– 0.99	1.00– 2.49	≥ 2.50	≥ 0.01
Hiroshima	Number	43181	25920	6597	7143	1847	1273	401	17261
	Mean neutron	0.001	0.0	0.000	0.001	0.004	0.013	0.049	0.003
	Mean gamma	0.132	0.0	0.041	0.214	0.604	1.283	2.847	0.329
	Total mean dose	0.155	0.0	0.041	0.233	0.690	1.546	3.824	0.389
Nagasaki	Number	24393	14769	4045	2719	1645	1022	193	9624
	Mean neutron	0.001	0.0	0.000	0.000	0.002	0.005	0.018	0.001
	Mean gamma	0.161	0.0	0.030	0.243	0.691	1.327	3.425	0.409
	Total mean dose	0.172	0.0	0.030	0.250	0.729	1.423	3.793	0.435
Combined	Number	67574	40689	10642	9862	3492	2295	594	26885
	Mean neutron	0.001	0.0	0.000	0.001	0.003	0.009	0.039	0.002
	Mean gamma	0.142	0.0	0.037	0.222	0.645	1.303	3.035	0.358
	Total mean dose	0.161	0.0	0.037	0.238	0.708	1.491	3.814	0.405

*We have assigned zero value as a parental dose for those parents who were not in city at the time of the bombing. Parents whose joint gonadal exposure was estimated to be less than 4 mSv have been assigned to the zero dose group.

Table 2. A comparison of the parental exposure histories (DS86 doses only) of the children who have died of malignancy with the histories of children with malignancies known only through the tumor registry. Details can be found in the text.

Classification	Conjoint parental dose categories (Sv, RBE = 20)							Total
	0	0.01-0.09	0.10-0.49	0.50-0.99	1.00-2.49	≥ 2.50	≥ 0.01	
Deceased**	30(4)*	10(0)	5(1)	3(1)	1(1)	0(0)	19(3)	49(7)
Registry notification only**	18(1)	6(0)	4(0)	3(0)	3(0)	0(0)	16(0)	34(1)
Total	48	16	9	6	4	0	35	83
No. at risk	40689	10642	9862	3492	2295	594	26885	67574
PY at risk***	743177 [18.3]†	179257 [16.8]	167867 [17.0]	61168 [17.5]	40704 [17.7]	10241 [17.2]	459238 [17.1]	1202415 [17.8]
Adjusted rate#	6.6	8.5	5.3	9.7	9.7	0.0	7.4	6.9

*Numbers in parentheses indicate those whose last address was outside of Hiroshima or Nagasaki prefectures.

**Difference in distribution of cancer cases between "Deceased" and "Registry Notification Only" is not statistically significant ($\chi^2 = 2.481$, $df = 4$, $p = 0.648$).

***PY is person-years.

† [] is average number of person-years.

Adjusted rates calculated per 10^5 PY by the indirect standardization method of Rothman,⁵⁴ using the total as a standard.

Table 3 lists the 83 tumors accepted as malignant, categorized by the exposure status of the parents and their city of birth. Those malignancies that seemed to conform most strongly to the retinoblastoma-Wilms' tumor model are indicated by two asterisks; a single asterisk indicates those for which the evidence is less convincing. There is probably a continuum in the role to be assigned to inherited factors in the etiology of these tumors; arbitrarily, however, for the purposes of certain analyses to come, we will, following the earlier discussion, apply the rubric "heritable" only to those indicated with two asterisks, a conservative procedure.

Tables 4a and 4b present the findings on the basis of applying the multiple regression model to the 67,574 children, both of whose parents have been assigned DS86 gonadal exposures. The parameters given in Table 4a were estimated by the method of least squares and in Table 4b by the method of maximum likelihood. The data were analyzed as a whole and also after subdivision into three categories, namely, leukemia, "heritable" (as defined earlier), and others. There are no significant findings with either procedure with respect to radiation dose in either the total or subdivided data. The result of the analyses of the three convenient subsets (leukemia, "heritable," and other) are consistent. As Table 2 shows, the negative regressions on dose were due primarily to the disproportionate clustering of tumors in children whose parents, although exposed, received less than the average amount of radiation experienced by all exposed parents.

Table 3. Number of malignant tumors before age 20 in Hiroshima and Nagasaki in the children born in 1946–82, in relation to gonadal dose (DS86) received by parents (Sv, RBE = 20)

Site	Hiroshima				Nagasaki				Total
	0	0.01– 0.09	0.10– 0.49	≥ 0.50	0	0.01– 0.09	0.10– 0.49	≥ 0.50	
Lip, oral cavity, pharynx, skin									
*sarcoma, sublingual					1				1
carcinoma, lip					1				1
basal cell carcinoma, skin	1								1
Digestive organs									
adenocarcinoma, stomach					1				1
*leiomyosarcoma, stomach		1							1
Bone, connective tissue									
**osteosarcoma	1		1						2
*fibrosarcoma	1			1					2
hemangiopericytoma	1								1
Genitourinary organs									
**Wilms' tumor		1		1	1	1	1		5
**sarcoma, kidney			1						1
**embryonal carcinoma, testis			1		1				2
Lymphatic and hematopoietic tissue									
leukemias	13	6	3		4	1		4	31
malignant lymphomas	5	1	1		3	2		1	13
Endocrine organs									
adenocarcinoma, thyroid	1								1
Nervous system									
**retinoblastoma	1				3			1	5
**neuroblastoma	2				1				3
Brain									
*unspecified	1								1
*ependymoma	1								1
*meningioma	1								1
*germinoma						2			2
*medulloblastoma				1			1		2
*astrocytoma	2								2
*glioma		1							1
*glioblastoma multiforme				1					1
Miscellaneous									
*round cell sarcomatosis									
metastatic malignancy [#]					1				1
Total	31	10	7	4	17	6	2	6	83
**Strong evidence for heritability	4	1	3	1	6	1	1	1	18
*Lesser evidence for heritability	6	2	0	3	1	2	1	0	15

[#] Histopathological type and primary site unknown

Table 4. Results of a linear multiple regression analysis of the incidence of cancer below the age of 20, by conjoint parental dose (DS86, Sv, RBE = 20), city, sex, and birth year

a. Based on the method of least squares [67,574 subjects]

Category	Conjoint dose	Hiroshima	Maleness	Years since birth	Intercept [†]
All cancers [83 cases]	-0.000081 (0.000278)	-0.000079 (0.000282)	0.000558* (0.000270)	-0.000003 (0.000017)	0.001006 (0.000267)
Leukemia [31 cases]	-0.000033 (0.000170)	0.000126 (0.000172)	0.000301 (0.000165)	-0.000007 (0.000011)	0.000229 (0.000163)
"Heritable" [18 cases]	-0.000053 (0.000130)	-0.000153 (0.000131)	-0.000013 (0.000126)	0.000005 (0.000008)	0.000380 (0.000124)
Other [34 cases]	0.000005 (0.000178)	-0.000052 (0.000180)	0.000270 (0.000173)	-0.000002 (0.000011)	0.000397 (0.000171)

b. Based on the method of maximum likelihood within the range from 1 to 0 of P, the probability of cancer incidence (dose is 7 Sv truncated for convergence) [67,574 subjects]

Category	Conjoint dose	Hiroshima	Maleness	Years since birth	Intercept [†]
All cancers [83 cases]	-0.000098 (0.000230)	-0.000004 (0.000276)	0.000538* (0.000268)	-0.000001 (0.000017)	0.000971 (0.000251)
Leukemia [31 cases]	no convergence [#]				
"Heritable" [18 cases]	no convergence				
Other [34 cases]	0.000049 (0.000174)	-0.000021 (0.000176)	0.000266 (0.000171)	-0.000002 (0.000010)	0.000372 (0.000160)

[†] Adjusted for the average years between bombing and birth

[#] Convergence cannot be obtained with this model by the method of maximum likelihood.

*0.01 < p < 0.05

Values in parentheses are standard errors for the estimated parameter.
"Heritable" is used as defined in the text.

The results of the analyses of the extended data set are given in Tables 5–8. Note that, although the number of children born to parents receiving no increased radiation remained almost unchanged, the extended set includes 4,265 additional children whose parents received significant amounts of radiation (≥ 0.01 Sv), an increase of 15.9% in the database. There are nine additional tumors in the extended data set. Now, the conjoint parental exposure was 0.435 Sv, again with marked skewing of the dose to the right. The results of the two analyses are so similar that no specific discussion seems indicated except for the reversal of the sign of the regressions on dose of leukemia and "other." This reflects how very close the regression coefficients are to zero. We note only the slightly greater precision of the analysis of the extended sample.

Table 5. Distribution of conjoint parental DS86 gonadal doses for the full sample of children followed in this study. Neutron and gamma doses are expressed in gray, but total mean dose is expressed in sievert with the neutron component assigned an RBE of 20. Further explanation can be found in the text.

City		Conjoint parent dose (Sv, RBE = 20)							
		Total	0*	0.01- 0.09	0.10- 0.49	0.50- 0.99	1.00- 2.49	≥ 2.50	≥ 0.01
Hiroshima	Number	44845	26005	6997	7835	2001	1467	540	18840
	Mean neutron	0.001	0.0	0.000	0.001	0.004	0.013	0.050	0.003
	Mean gamma	0.147	0.0	0.041	0.212	0.605	1.288	2.871	0.350
	Total mean dose	0.175	0.0	0.041	0.231	0.692	1.554	3.866	0.417
Nagasaki	Number	27371	15061	4639	3700	2361	1300	310	12310
	Mean neutron	0.001	0.0	0.000	0.000	0.002	0.005	0.016	0.001
	Mean gamma	0.196	0.0	0.031	0.249	0.678	1.320	3.181	0.436
	Total mean dose	0.209	0.0	0.031	0.257	0.714	1.416	3.510	0.464
Combined	Number	72216	41066	11636	11535	4362	2767	850	31150
	Mean neutron	0.001	0.0	0.000	0.001	0.003	0.009	0.038	0.003
	Mean gamma	0.166	0.0	0.037	0.224	0.644	1.303	2.984	0.384
	Total mean dose	0.188	0.0	0.037	0.240	0.704	1.489	3.736	0.435

*We have assigned zero value as a parental dose for those parents who were not in city at the time of the bombing. Parents whose joint gonadal exposure was estimated to be less than 4 mSv have been assigned to the zero dose group.

Table 6. A comparison of the parental exposure histories of the children who have died of malignancy with the histories of children with malignancies known only through the tumor registry, based on the full sample. Details can be found in the text.

Classification	Conjoint parental dose categories (Sv, RBE = 20)							Total
	0	0.01-0.09	0.10-0.49	0.50-0.99	1.00-2.49	≥ 2.50	≥ 0.01	
Deceased**	30(4)**	10(0)	8(2)	3(1)	2(1)	0(0)	23(4)	53(8)
Registry notification only*	19(1)	6(0)	6(0)	5(0)	3(0)	0(0)	20(0)	39(1)
Total	49	16	14	8	5	0	43	92
No. at risk	41066	11636	11535	4362	2767	850	31150	72216
PY at risk***	749471	196939	198612	77041	49522	14985	537100	1286570
	[18.3]†	[16.9]	[17.2]	[17.7]	[17.9]	[17.6]	[17.2]	[17.8]
Adjusted rate #	6.7	7.6	7.1	10.0	9.9	0.0	7.8	7.2

*Difference in distribution of cancer cases between "Deceased" and "Registry notification only" is not statistically significant ($\chi^2 = 2.380$, $df = 4$, $p = 0.666$).

**Numbers in parentheses indicate those whose last address was outside of Hiroshima or Nagasaki prefectures.

***PY is person-years.

† [] is average number of person-years.

Adjusted rates calculated per 10⁵ PY by the indirect standardization method of Rothman,⁵⁴ using the total as a standard.

Table 7. Number of malignant tumors before age 20 in Hiroshima and Nagasaki in the children born in 1946–82, in relation to gonadal dose received by parents (Sv, RBE = 20, full sample)

Site	Hiroshima				Nagasaki				Total
	0	0.01– 0.09	0.10– 0.49	≥ 0.50	0	0.01– 0.09	0.10– 0.49	≥ 0.50	
Lip, oral cavity, pharynx, skin									
*sarcoma, sublingual					1				1
carcinoma, lip					1				1
basal cell carcinoma, skin	1								1
Digestive organs									
adenocarcinoma, stomach					1				1
*leiomyosarcoma, stomach		1							1
Bone, connective tissue									
**osteosarcoma	1		1						2
*fibrosarcoma	1			1					2
hemangiopericytoma	1								1
Genitourinary organs									
**Wilms' tumor		1		1	1	1	1		5
*sarcoma, kidney			1						1
**embryonal carcinoma, testis			1		1				2
Lymphatic and hematopoietic tissue									
leukemias	13	6	3		4	1	1	5	33
malignant lymphomas	5	1	1		3	2	1	1	14
Endocrine organs									
adenocarcinoma, thyroid	1								1
Nervous system									
**retinoblastoma	1				3			1	5
**neuroblastoma	2				1		1		4
Brain									
*unspecified	1						1		2
*ependymoma	1								1
*meningioma	1								1
*germinoma						2		1	3
*medulloblastoma				1			1	1	3
*astrocytoma	2								2
*glioma		1							1
*glioblastoma multiforme	1			1					2
Miscellaneous									
*round cell sarcomatosis							1		1
metastatic malignancy [#]					1				1
Total	32	10	7	4	17	6	7	9	92
**Strong evidence for heritability	4	1	3	1	6	1	2	1	19
*Lesser evidence for heritability	7	2	0	3	1	2	3	2	20

[#] Histopathological type and primary site unknown

Table 8. Results of a linear multiple regression analysis on the full sample of the incidence of cancer below the age of 20, by conjoint parental dose (Sv, RBE = 20), city, sex, and birth years

a. Based on the method of least squares [72,216 subjects]					
Category	Conjoint dose	Hiroshima	Maleness	Years since birth	Intercept [†]
All cancers [92 cases]	-0.000081 (0.000252)	-0.000247 (0.000275)	0.000602* (0.000266)	0.000004 (0.000017)	0.001134 (0.000260)
Leukemia [33 cases]	0.0000003 (0.000151)	0.000075 (0.000165)	0.000281 (0.000159)	-0.000007 (0.000010)	0.000266 (0.000156)
"Heritable" [19 cases]	-0.000073 (0.000114)	-0.000156 (0.000125)	-0.000040 (0.000121)	0.000007 (0.000008)	0.000395 (0.000118)
Other [40 cases]	-0.000009 (0.000166)	-0.000165 (0.000181)	0.000361* (0.000175)	0.000004 (0.000011)	0.000473 (0.000171)

b. Based on the method of maximum likelihood within the range from 1 to 0 of P, the probability of cancer incidence (dose is 7 Sv truncated for convergence) [72,216 subjects]					
Category	Conjoint dose	Hiroshima	Maleness	Years since birth	Intercept [†]
All cancers [92 cases]	-0.000113 (0.000208)	-0.000162 (0.000274)	0.000570* (0.000263)	0.000006 (0.000017)	0.001104 (0.000251)
Leukemia [33 cases]	0.000032 (0.000140)	0.000056 (0.000150)	0.000257 (0.000156)	-0.000002 (0.000009)	0.000284 (0.000128)
"Heritable" [19 cases]	no convergence [#]				
Other [40 cases]	0.000022 (0.000149)	-0.000113 (0.000179)	0.000339* (0.000171)	0.000003 (0.000011)	0.000446 (0.000165)

[†] Adjusted for the average years between bombing and birth

[#] Convergence cannot be obtained with this model by the method of maximum likelihood.

*0.01 < p < 0.05

Values in parentheses are standard errors for the estimated parameter.

"Heritable" is used as defined in the text.

We should note that the regression and the cancer incidence (based on person-years) approaches yield about the same description of the observed data. For example (full sample), the background rate of all cancer cases in females in Nagasaki, was (95% range) 1.2 to 8.6×10^{-5} per person-years (5 cancer cases per 135,929 person-years of 7,488 individuals) which was not significantly different from the value 6.2×10^{-5} per person-years (adjusted for the averaged years between bombing and birth, i.e., intercept per average person-years = 0.001134/18.3), based on the results of the multiple regression model (cf. Table 8a). [Other methods of analysis (such as a Poisson regression model for grouped data) (results not shown) have yielded essentially the same results as those presented.]

With regard to the other variables, the regression on city was negative, in keeping with the slightly greater frequency of childhood tumors encountered in Nagasaki. The regression on sex was significantly positive (more males were involved), in keeping with other Japanese data.⁵⁵ None of the analyses of subsets with respect to city, sex, or years between bombing and birth was noteworthy with the possible exception of the reversal of sign for the regression on maleness of "heritable" tumors and a similar reversal for the regression of years between bombing and birth for leukemias (leukemias of earlier onset).

De novo origin of the potentially inherited malignancies in the study

Because of the extensive literature on inherited forms of retinoblastoma and Wilms' tumor, we have conducted studies of the occurrence of cancer in the 19 nuclear families of individuals with these tumors, as well as with osteosarcoma, renal sarcoma, embryonal carcinoma of the testes, and neuroblastoma ("heritable" cancer indicated with two asterisks in Table 7). Data are available on 38 parents, 57 siblings, and 8 children. There have been seven diagnoses of cancer (one each of the urinary bladder, maxillary sinus, thyroid, pancreas, esophagus, colon, and liver) among these parents. No cancer cases were reported among siblings and children. The possibility of cancer occurring in the living members of these nuclear families was also explored through inquiries to the tumor registries of Hiroshima and Nagasaki, the Japanese National Retinoblastoma Registry (JNRR), and the Japanese Childhood Malignancy Registry (JCMR), with no additional reports of malignancies encountered from the latter two registries. Thus, all the children in this series with the above-enumerated malignancies can be considered to result either from mutation in the germ line of the preceding generation plus a somatic cell mutation or a double somatic cell mutation in their generation.

Discussion

This failure to demonstrate a statistically significant increase in malignant tumors before age 20 in children born to the survivors of the atomic bombings confirmed an earlier, less detailed report by Schull et al,⁵³ as well as a still earlier report restricted to leukemia by Ishimaru et al.⁵⁶ The mechanism to follow these children into their adult years is now in place, and we anticipate in due time a follow-up to this report, directed at determining whether the pattern of adult-onset tumors is altered among the children of exposed parents.

Inasmuch as ionizing radiation has produced mutations in every properly studied plant and animal species, we accept the premise that there was genetic damage in the parents who were proximally exposed to the A-bomb explosions. In our various studies of the children of survivors, our ultimate objective has been to take the observed results, statistically significant or not, at face value, and to develop an estimate of the sensitivity of the human genome to radiation. An insignificant negative regression of indicator on dose, as in this study, is viewed as a random deviation from some small positive effect. In order to refine the present analysis, we must next deal with the fact that the frequency of only a fraction of the malignancies indicated as "heritable" should, according to current

concepts, be altered by an increased mutation rate in the parents. This fraction provides an improved baseline against which to view the observed regressions.

Since no significant increase of tumors was observed, we will not discuss whether the gonadal dose of one parent may influence the cancer risk in children more than that of the other. However, the summary data are provided in the Appendix for readers who are interested in examining the data. For the same reason, no discussion concerning the relationship between age of the parents and cancer risk of children is given. But based on the available data, we note that the average maternal age at delivery is 28.2 years (15–53) and the average paternal age at childbirth is 32.6 years (17–71). The averages of age ATB are 18.1 years (0–65) for the father and 15.8 years (0–46) for the mother if he or she received 0.01 Sv or more gonadal dose.

To return to the retinoblastoma paradigm, we note that on a worldwide basis about 60% of such tumors are now thought to result from somatic cell events only (cf. Vogel¹ and Knudson¹⁶); Matsunaga and Minoda⁵⁷ have recently endorsed this figure with reference to the Japanese population. The frequency in children of tumors due only to somatic cell mutations would not be altered by parental radiation. Furthermore, in as many as 5%–10% of the carriers of the appropriate germinal mutation, the tumor is not diagnosed. For Wilms' tumor, the original estimate of the percent associated with a germ-line mutation was 38%.⁵⁸ Based on an ethnically mixed series compiled from the literature, that estimate was subsequently reduced to 10% or less by Matsunaga and Minoda.⁵⁷ However, Li et al⁵⁹ found no cases of Wilms' tumor or other cancer among the 155 offspring surviving the neonatal period born to 99 patients who had been successfully treated for Wilms' tumor, most having received abdominal radiotherapy in addition to surgery. Since these patients had unilateral disease, it may be presumed that in the great preponderance, the malignancy was not associated with a germ-line mutation. The median age of the children was 6 years. Recently it has been suggested that two or three different genetic loci are involved in the Wilms' tumor phenotype.^{60,61} Data on genetic transmission are still quite scanty for the other "heritable" tumors. Familial cases of neuroblastoma are very rare and only two are known to have occurred in the Japanese population.⁶² Then, although some 20% of the tumors in this series may conform in the most general sense to the retinoblastoma model (our double asterisk tumors in Table 3), only a minority of those conforming to this model have a genetic basis that should reflect in the next generation any change in the parental mutation rate. The transmissibility of the tumors indicated by a single asterisk in Table 3 is probably even less.

That the "transmitting minority" for the remaining tumors listed in Table 3 may actually be much less than the above figures on retinoblastoma and Wilms' tumor suggest is indicated by a number of studies. Summarizing most if not all of the relevant literature up to that time, Mulvihill and Byrne⁶³ reported only two malignancies among 1,194 offspring of about 700 survivors of childhood and adult cancers, drawn from 13 previously published series, in which Hodgkin's disease and the gestational trophoblastic diseases were prominent. One of

these malignancies was clearly inherited and the other may have been. The androgenetic origin of most gestational trophoblastic disease⁶⁴ suggests that this is not an appropriate tumor for testing this genetic hypothesis. In a later report, Mulvihill and colleagues,⁶⁵ in a multicenter study which appears not to overlap with any of the preceding, identified 7 cases of cancer among 2,308 offspring (0.30%) of 2,283 case-survivors and 11 cases among 4,719 offspring (0.23%) of 3,604 controls. The average age of the offspring of cancer survivors was 10.9 years. Again, the results are complicated by the fact that most of the parents as children had received radiotherapy or chemotherapy. The series was somewhat atypical of childhood cancer, with brain tumors, soft-tissue sarcomas, and Hodgkin's disease contributing heavily to the diagnoses among survivors. Thus, in these children of survivors of childhood tumors, most of the survivors also having received mutagenic radiotherapy or chemotherapy, the frequency of children developing malignant disease is at present well below 1%.

Any attempt to generalize from these studies must, however, consider that these survivors may not be typical of the spectrum of the childhood malignancies. For instance, familial retinoblastoma and Wilms' tumor are much more often bilateral (i.e., multifocal) than are sporadic cases and confer a greater risk of death (or failure to marry and reproduce) than their nonfamilial counterparts. Nevertheless, although many of the children in these various series were still quite young at the time of the reports, so that the ultimate estimate of cancer incidence below the age of 20 will undoubtedly be greater, these empirical data suggest that a transmissible germinal mutation is involved in a much smaller fraction of the childhood tumors than the figures mentioned above for retinoblastoma and Wilms' tumor. The sib recurrence risks lead to a similar conclusion.⁶⁶

Among the children of unexposed parents, the representation of tumors designated as "heritable" and indicated by two asterisks in Table 3 is 21.7%. An additional 18.1% (indicated by a single asterisk) may ultimately be shown to conform to this model, but, as noted, the fraction of these associated with a germ-line mutation does not appear to be nearly as high as for retinoblastoma and Wilms' tumor. This is admittedly a small sample on which to base such a breakdown, but it is the only Japanese sample of "early-onset" cancers known to us, based on both the morbidity and mortality data of defined cohorts. Based on the foregoing review, we conclude that approximately 20% of the tumors in this series conform to the retinoblastoma models, of which only 10% to 20% are associated with a germ-line mutation in the parents. The corresponding percentage for the "less heritable" tumors cannot be more than 5%. This suggests that in the control series, between 3% and 5% of all tumors are associated with a germ-line mutation. The approximate nature of this calculation is clear, but it provides a rough perspective.

Returning now to the previous analysis, we can express the findings somewhat more concretely. The estimate of 3% to 5% developed in the preceding paragraph suggests that, of the cancers observed in the control series in this study, roughly one or two are heritable in the sense of involving a germ-line mutation in a "tumor suppressor" gene, and in the children of the exposed, the expectation

in the absence of a radiation effect is very similar. Even if the additional 18.1% of tumors indicated by a single asterisk in Table 3 were clearly shown to conform to the retinoblastoma model, this demonstration would add only one or two tumors to the germ-line-associated baseline. Only two or three additional "heritable" tumors of the germ-line type in the children of proximally exposed would constitute a doubling. Given the role of the stochastic processes in such small expectations, where the chance occurrence (placement) of one or two malignancies can alter the sign of the regression in either direction, the closeness of the regression to zero is noteworthy. As noted earlier, the importance of germ-line mutations in proto-oncogenes in childhood cancer remains unclear; but whatever that role is, the impact on liveborn children of oncogene response to radiation was also implicitly examined in the foregoing analyses.

In view of these findings, it seems appropriate to return to a more detailed consideration of the murine data, that were one of the compelling factors in this examination of tumor mortality and morbidity in these children. From Nomura's data,³⁸ derived from acutely administered X-ray exposures ranging from 36–504 rad,* it can be estimated that the frequency of *all* tumors was approximately twofold greater than "normal" in the offspring of male mice receiving 150–200 rad to germ cells in the spermatogonial stage. From the results of enhancing the frequency of tumors with postnatal treatment of the F₁ with urethane, Nomura³⁹ has suggested that for this endpoint, the "genetic doubling dose" of spermatogonial radiation—to be compared with the doubling dose estimates for other genetic endpoints in the mouse—should be placed at 50 rad. Different tumors appear to exhibit different doubling doses. These tumors occurred over a period of eight months, a correspondingly somewhat longer portion of the mouse life cycle than the restricted age in this study is to the human cycle. A precise comparison of the results of the two studies is therefore inappropriate, but it does appear that if the totality of the human tumors encompassed by this study responded as the totality of the mouse tumors, we might already expect a greater effect than that observed, since the average conjoint gonadal exposure in the proximally exposed parents can be estimated to be 0.435 Sv. Given, however, that most of the tumors reported by Nomura are adult-onset tumors in humans, a definitive comparison of the present findings with the murine data will not be possible for some years to come.

There are, however, aspects of the Nomura data which render their relevance to the human situation moot. In his experiments with the ICR strain of mice, 87% of the tumors in the offspring of treated mice were scored as papillary adenomas of the lung. In the experiments with LT and NS mice, 16.0% and 21.0% of tumors were pulmonary, 25.3% and 22.8% were ovarian tumors, and 5.3% and 3.9% were leukemias. These endpoints had a relatively high frequency in the controls. Transplantation experiments involving 26 tumors suggested that 88% of the tumors were malignant.⁴⁰ As Nomura points out, the predominance of a single or several tumor types in his data leads to the suspicion of a strain-specific effect which, given our previous analysis of the genetic basis of human childhood

*Traditional radiation units are retained if they appear in the work being cited. In all current RERF reports, the International System of Units is employed.

malignancies, in our opinion necessitates great caution in extrapolation from the mouse paradigm to the human situation.

Finally, we point out that the base for Nomura's doubling dose calculations appears to be *all* the tumors of any specific type in the control animals. To the extent that some of the tumors in the mouse model are due to somatic mutation only, this biases the estimate of the doubling dose, i.e., if, as seems likely, some of the spontaneous tumors in the F₁ mice are entirely due to somatic cell events, their inclusion in a doubling dose estimate tends to bias it to a higher absolute value. The correct calculation of the mouse doubling dose should yield a lower figure than that quoted above, thus further intensifying the discrepancy at this point between the mouse and the human data.

Our results are also incompatible with previously mentioned findings of Shiono et al⁴¹ on 40 malignant tumors of childhood, especially when we consider that their relative risk of 2.61 applied to *all* tumors and not just the fraction presumed to be related to a germ-line mutation in the mother. A correct treatment of their data would imply a genetic doubling dose for this indicator of well under 0.01 Gy, far below any other genetic doubling dose estimate based on either human or murine data.

Acknowledgments

We are grateful for the cooperation of Dr. Kensei Minoda of the Japanese National Retinoblastoma Registry and Dr. Noboru Kobayashi of the Japanese Childhood Malignancy Registry for assistance in these family studies. Also the contribution of diagnostic material by the Tumor and Tissue Registries of the Hiroshima and Nagasaki Medical Associations is sincerely appreciated.

Appendix. Distribution of cancer cases and subjects by parental gonadal dose (Sv) based on an assumed neutron RBE 20, using the full sample.

Mother's gonadal dose in sievert	Father's gonadal dose in sievert														
	< 0.01 (0.000)		0.01-0.09 (0.035)		0.10-0.49 (0.241)		0.50-0.99 (0.704)		≥ 1.00 (2.112)						
	Subject	Cancer [#] cases	Subject	Cancer cases	Subject	Cancer cases	Subject	Cancer cases	Subject	Cancer cases	Subject	Cancer cases			
< 0.01 (0.000)*	41096	17	32	4183	2	1	3833	2	7	1482	0	0	1405	1	0
	[40719]**	[17	31]	[3820]	[2	1]	[3229]	[1	4]	[1206]	[0	0]	[1125]	[0	0]
0.01-0.09 (0.037)	6732	4	8	1010	1	0	446	0	0	117	0	0	163	0	1
	[6165]	[4	8]	[901]	[1	0]	[344]	[0	0]	[66]	[0	0]	[122]	[0	1]
0.10-0.49 (0.238)	6290	2	3	384	0	0	500	0	0	111	0	1	64	0	0
	[5468]	[2	2]	[320]	[0	0]	[441]	[0	0]	[88]	[0	1]	[46]	[0	0]
0.50-0.99 (0.701)	2352	2	5	83	1	0	60	0	0	106	0	0	44	0	0
	[1872]	[2	3]	[62]	[1	0]	[51]	[0	0]	[94]	[0	0]	[33]	[0	0]
≥ 1.00 (1.897)	1566	1	1	75	0	0	33	0	0	29	0	0	52	0	0
	[1268]	[1	1]	[45]	[0	0]	[26]	[0	0]	[19]	[0	0]	[44]	[0	0]

[#] L = Leukemia NL = Nonleukemia

*Mean dose is shown in parentheses.

**DS66 dose only is shown in square brackets.

References

1. Vogel F: Genetics of retinoblastoma. *Hum Genet* 52:1-54, 1979
2. Knudson AG: Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:820-3, 1971
3. Kitchin FD, Ellsworth RM: Pleiotropic effects of the gene for retinoblastoma. *J Med Genet* 11:244-6, 1974
4. Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD, Tung G: Second nonocular tumors in retinoblastoma survivors. Are they radiation-induced? *Ophthalmology* 91:1351-5, 1984
5. Friend SH, Horowitz JM, Gerber MR, Wang X-F, Bogenmann E, Li FP, Weinberg RA: Deletions of a DNA sequence in retino-blastoma and mesenchymal tumors: Organization of the sequence and its encoded protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:9059-63, 1987
6. Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA, Benedict WF, Godbout R, Gallie BL, Murphree AL, Strong LC, White RL: Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 305:779-84, 1983
7. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinberg RA, Rapaport M, Albert DM, Dryja TP: A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 323:643-6, 1986
8. Lee W-H, Bookstein R, Hong F, Young L-J, Shew J-Y, Lee EY-HP: Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification, and sequence. *Science* 235:1394-9, 1987
9. Bookstein R, Lee EY-HP, Hoang To, Young L-J, Sery TW, Hayes RC, Friedmann T, Lee W-H: Human retinoblastoma susceptibility gene: Genomic organization and analysis of heterozygous intragenic deletion mutants. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:2210-4, 1988
10. Matsunaga E: Genetics of Wilms' tumor. *Hum Genet* 57:231-46, 1981
11. Dao DD, Schroeder WT, Chao L-Y, Kikuchi H, Strong LC, Riccardi VM, Pathak S, Nichols WH, Lewis WA, Saunders GF: Genetic mechanisms of tumor-specific loss of 11p DNA sequences in Wilms' tumor. *Am J Hum Genet* 41:202-17, 1987
12. Knudson AG, Meadows AT: Developmental genetics of neural tumors in man. In *Cell Differentiation and Neoplasia*. Ed by G.F. Saunders. New York, Raven Press, 1978. pp 83-92
13. Bunday S, Evans K: Survivors of neuroblastoma and ganglioneuroma and their families. *J Med Genet* 19:16-21, 1982
14. Schimke RN: Dominant inheritance in human cancer. In *Genetics in Clinical Oncology*. Ed by R.S.K. Chaganti, J.L. German. New York, Oxford University Press, 1985. pp 103-21
15. Koufos A, Hansen MF, Copeland NG, Jenkins NA, Lampkin BC, Cavenee WK: Loss of heterozygosity in three embryonal tumors suggests a common pathogenetic mechanism. *Nature* 316:330-4, 1985
16. Knudson AG: Genetics of human cancer. *Ann Rev Gen* 20:231-51, 1986
17. Sandberg AA, Turc-Carel C: The cytogenetics of solid tumors. *Cancer* 59:387-95, 1987

18. Griffen CA, Hawkins AL, Packer RJ, Rorke LB, Emanuel BS: Chromosome abnormalities in pediatric brain tumors. *Cancer Res* 48:175-80, 1988
19. Hartley AL, Birch JM, Marsden HB, Harris M: Breast cancer in mothers of children with osteosarcoma and chondrosarcoma. *Br J Cancer* 54: 819-23, 1986
20. Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, Miller RW: A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 48:5358-62, 1988
21. Videbaek A: Heredity in human leukemia and its relation to cancer. In *Opera ex Domo Biologiae Hereditariae Humanae Universitatis Hafniensis, Vol. 13*. Copenhagen, Nyt Nordisk Forlag, Arnold Busck, 1947. pp 277
22. Steinberg A: The genetics of acute leukemia in children. *Cancer* 13: 985-99, 1960
23. Gunz FW, Gunz JP, Vincent PC, Bergin M, Johnson FL, Bashir H, Kirk RL: Thirteen cases of leukemia in a family. *J Natl Cancer Inst* 60:1243-50, 1978
24. Miller RW: Deaths from childhood leukemia and solid tumors among twins and other sibs in the United States, 1960-1967. *J Natl Cancer Inst* 46:203-9, 1971
25. Draper GJ, Heaf MM, Kinnier Wilson LM: Occurrence of childhood cancers among sibs and estimation of familial risks. *J Med Genet* 14:81-90, 1977
26. Schmitt TA, Degos L: Leucemies familiales. *Bull Cancer* 65:83-8, 1978
27. MacMahon B, Levy MA: Parental origin of childhood leukemia: evidence from twins. *N Engl J Med* 270:1082-5, 1964
28. Jackson EW, Norris FD, Klauber MR: Childhood leukemia in California-born twins. *Cancer* 23:913-9, 1969
29. Zuelzer WW, Cox DE: Genetic aspects of leukemia. *Semin Hematol* 6:228-49, 1969
30. Moolgavkar SH, Knudson AG: Mutation and cancer: A model for human carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 66:1037-52, 1981
31. Lundberg C, Skoog L, Cavenee WK, Nordenskjold M: Loss of heterozygosity in human ductal breast tumors indicates a recessive mutation on chromosome 13. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:2372-6, 1987
32. Kovacs G, Erlandsson R, Boldog F, Ingvarsson S, Muller-Brechlin R, Klein G, Sumegi J: Consistent chromosome 3p deletion and loss of heterozygosity in renal cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 1571-5, 1988
33. Newman B, Austin MA, Lee M, King M-C: Inheritance of human breast cancer: Evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:3044-8, 1988
34. Bishop JM: The molecular genetics of cancer. *Science* 235:305-11, 1987
35. Human Gene Mapping 9: Cytogenetics and Cell Genetics 46, Nos. 1-4, 1987. pp 357
36. Batra BK, Sridharan BN: A study of the progeny of mice descended from x-irradiated females with special reference to the gonads. *Acta Unio Intern Contra Cancrum* 20:1181-6, 1964
37. Kohn HL, Epling ML, Guttman PH, Bailey DW: Effect of paternal (spermatogonial) X-ray exposure in the mouse: Lifespan, X-ray tolerance, and tumor incidence of the progeny. *Radiat Res* 25:423-34, 1965

38. Nomura T: Parental exposure to X-rays and chemicals induces heritable tumors and anomalies in mice. *Nature* 296:575-7, 1982
39. Nomura T: X-ray-induced germ-line mutation leading to tumours. Its manifestation in mice given urethane post-natally. *Mutat Res* 121:59-65, 1983
40. Nomura T: Further studies on X-ray and chemically induced germ-line alterations causing tumors and malformations in mice. In *Genetic Toxicology of Environmental Chemicals. Part B: Genetic Effects and Applied Mutagenesis*. Ed by C. Ramel, B. Lambert, J. Magnusson. New York, Alan R. Liss, Inc., 1986. pp 13-20
41. Shiono PH, Chung CS, Myriantopoulos NC: Preconception radiation, intrauterine diagnostic radiation, and childhood neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 65:681-6, 1980
42. Kato H, Schull WJ, Neel JV: A cohort-type study of survival in the children of parents exposed to atomic bombings. *Am J Hum Genet* 18: 339-73, 1966 (ABCC TR 4-65)
43. Neel JV, Kato H, Schull WJ: Mortality in the children of atomic bomb survivors and controls. *Genetics* 76:311-26, 1974 (ABCC TR 9-73)
44. Yoshimoto Y, Kato H, Schull WJ: Risk of cancer among children exposed in utero to A-bomb radiations, 1950-84. *Lancet* 2: 665-9, 1988 (RERF TR 4-88)
45. Monzen T, Wakabayashi T: Tumor and tissue registries in Hiroshima and Nagasaki. In *Cancer in Atomic Bomb Survivors*. Ed by I. Shigematsu and A. Kagan. Gann Monograph on Cancer Research No. 32. New York, Plenum Press, 1986. pp 29-40
46. Ikeda T, Hayashi I, Matsuo T, Maeda H, Shimokawa I: The cancer registry in Nagasaki City, with atomic bomb survivor data, 1973-1977. In *Cancer in Atomic Bomb Survivors*. Ed by I. Shigematsu and A. Kagan. Gann Monograph on Cancer Research No. 32. New York, Plenum Press, 1986. pp 41-52
47. Muir C, Waterhouse J, Mark T, Powell J, Whelan S (eds): *Cancer Incidence in Five Continents. Volume V*. IARC Scientific Publication No.88. Lyon, France, IARC, 1987
48. Roesch WC, ed: *US-Japan Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. Vol. I*. Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 1987. pp 434
49. Milton RC, Shohoji T: Tentative 1965 radiation dose estimate for A-bomb survivors. ABCC TR 1-68
50. Kato H, Schull WJ: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 7. Mortality, 1950-1978: Part I. Cancer mortality. *Radiat Res* 90:395-432, 1982 (RERF TR 12-80)
51. Otake M, Schull WJ, Neel JV: The effects of exposure to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki on congenital malformations, stillbirths, and early mortality among the children of atomic bomb survivors: A reanalysis. *Radiation Research*, in press. (RERF TR 13-89)
52. Mole RH: Irradiation of the embryo and fetus. *Br J Radiol* 60:17-31, 1987
53. Schull WJ, Neel JV, Otake M, Awa AA, Satoh C, Hamilton HB: Hiroshima and Nagasaki: Three and a half decades of genetic screening. In *Environmental mutagens and carcinogens*. (Proc. 3rd Int Conf. Env. Mutagens) Ed by T. Sugimura, S. Kondo, H. Takebe. New York, Alan R. Liss, 1982. pp 687-700
54. Rothman KJ: *Modern Epidemiology*. Boston, Little, Brown, and Co., 1986. pp xvi, 358
55. Children's Cancer Association of Japan: *Japan Children's Cancer Registry, Vol. III (1979-1983)*. Tokyo, Children's Cancer Association of Japan, 1987 (in Japanese)

56. Ishimaru T, Ichimaru M, Mikami M: Leukemia incidence among individuals exposed in utero, children of atomic bomb survivors, and their controls: Hiroshima and Nagasaki, 1945-79. RERF TR 11-81. pp 10
57. Matsunaga E, Minoda K: Use of retinoblastoma and Wilms' tumor as sentinel phenotypes for population surveillance. In *Genetics of Human Tumors in Japan*. Ed by H. Takabe and J. Utsunomiya. Gann Monograph on Cancer Research No. 35. Tokyo, Japan Scientific Societies Press, 1988. pp 127-33
58. Knudson AG, Strong LC: Mutation and cancer: A model for Wilms' tumor of the kidney. *J Natl Cancer Inst* 48:313-24, 1972
59. Li FP, Gimbriere K, Gelber RD, Sallam SE, Flamant F, Green DM, Heyn RM, Meadows AT: Outcome of pregnancy in survivors of Wilms' tumor. *JAMA* 257:216-9, 1987
60. Grundy P, Koufos A, Morgan K, Li FP, Meadows AT, Cavenee WK: Familial predisposition to Wilms' tumour does not map to the short arm of chromosome 11. *Nature* 336:374-6, 1988
61. Huff V, Compton DA, Chao LY, Strong LC, Geiser CF, Saunders GF: Lack of linkage of familial Wilms' tumour to chromosomal based 11p13. *Nature* 336:377-8, 1988
62. Kaneko M, Sawaguchi S: Genetic aspect of neuroblastoma: Epidemiology, familial neuroblastoma, and cytogenetic studies. In *Genetics of Human Tumors in Japan*. Ed by H. Takabe and J. Utsunomiya. Gann Monograph in Cancer Research No. 35. Tokyo, Japan Scientific Societies Press, 1988. pp 63-69
63. Mulvihill JJ, Byrne J: Offspring of long-time survivors of childhood cancer. *Clin Oncol* 4:333-43, 1985
64. Kajii T, Ohama K: Androgenetic origin of hydatidic form mole. *Nature* 268:633-4, 1977
65. Mulvihill JJ, Connelly RR, Austin DF, Cook JW, Holmes FF, Krauss MR, Meigs JW, Steinhorn SC, Teta MJ, Myers MA, Byrne J, Bragg K, Hassinger DD, Holmes GF, Latourette HB, Naughton MD, Strong LC, Weyer PJ: Cancer in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Lancet* 2:813-7, 1987
66. Leck I: Congenital malformations and childhood neoplasms. *J Med Genet* 14:321-6, 1977

原爆被爆者の子供(F_1)における生後20年までの
悪性腫瘍頻度

Frequency of Malignant Tumors During the First Two
Decades of Life in the Offspring (F_1) of Atomic
Bomb Survivors

吉本泰彦, James V. Neel, William J. Schull, 加藤寛夫, 早田みどり,
江藤良三, 馬淵清彦

放射線影響研究所業績報告書シリーズ RERF Technical Report Series

業績報告書は、放射線影響研究所で行われたオリジナルな研究を報告するためのものである。このシリーズに含まれる報告書は、研究所内外の専門家による検討を受けたものであり、その一部又は全文は学術雑誌への投稿原稿としても用いられる。本報告書を引用したり、参考文献として言及しても差し支えないが、本報告書自体は当研究所の内部出版物である。報告書の入手を希望される場合は、〒732 広島市南区比治山公園5-2 放射線影響研究所出版・資料センターあてにお申し込み下さい。

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。

原爆被爆者の子供(F_1)における生後20年までの
悪性腫瘍頻度[§]Frequency of Malignant Tumors During the First Two
Decades of Life in the Offspring (F_1) of Atomic
Bomb Survivors

吉本泰彦¹, James V. Neel², William J. Schull³, 加藤寛夫¹, 早田みどり⁴,
江藤良三⁴, 馬淵清彦^{1,4}

¹放射線疫学部及び⁴病理疫学部;

³米国 Michigan 州 Ann Arbor, Michigan 大学医学部人類遺伝学教室;

²米国 Texas 州 Houston, Texas 大学人口統計・集団遺伝学センター

要 約

原爆被爆者の子供及び適切な比較対照集団について、20歳時までの癌リスク発生率を決定した。腫瘍の確認は、死亡診断書及び広島・長崎で実施されている腫瘍登録事業に基づいて行った。本研究を行った理由は、網膜芽細胞腫、Wilms 腫瘍などの小児期の腫瘍の多くのものは、両親のいずれかから継承した突然変異遺伝子に加えて、その対立遺伝子に体細胞突然変異がその後加わった場合に起こるからである。新しく導入された DS86 線量体系に基づいて生殖腺線量を計算した。また、片親あるいは両親の DS86 線量が計算できなかった子供たちについては、種々の情報に基づいて暫定的な線量計算により補足した。調査は、1)両親の一方又は両方が原爆時に 0.01 Sv 以上の放射線に被曝し(合計生殖腺線量の平均値 0.435 Sv)、その後生まれた子供 31,150 人、及び 2)合計 41,066 人で構成される二つの適切な比較対照集団のデータを用いた。20歳未満の癌患者は合計で 92 症例確認され、0 Sv 群及び 0.01 Sv 以上の被曝群でみると各々 49 例及び 43 例であった。多重線形回帰解析の結果、被爆者の子供に悪性腫瘍の増加は認められなかった。

[§] 本報告の英語版は別に発行した。

しかし、比較対照集団では観察された小児期の腫瘍のわずかに3.0%~5.0%程度が、親の突然変異率増加によって腫瘍発生頻度に変化の期待される遺伝学的素因と関連した腫瘍であることがデータから示唆された。このように、マウス系統について Nomura が得た陽性的な知見はこれまでのところ確認できなかった。

緒 言

本報告は、1946年から1982年までの間に原爆被爆者に生まれた子供及び適切な比較対照集団における20歳未満の悪性腫瘍頻度について述べる。原爆による潜在的な遺伝学的影響の一つの指標として20歳未満の悪性腫瘍頻度を用いた理由は以下のとおりである。ある種の小児期の腫瘍は、たとえば典型的な網膜芽細胞腫などのように、家族的集積性を示すことがあり、家族性である場合は優性遺伝の形を取ることが多いと長い間知られている。¹ 年齢と癌発生率との関係が単調でなく、生後10歳までの時期に(総癌死亡者数に比べて)小さいながらも統計学的に極めて有意な最頻値が認められているのは、この種の腫瘍が重要な寄与をしているためである。

1971年にKnudson² は、小児における網膜芽細胞腫が次の二つの機序のいずれかにより発生すると示唆した。第1は、子供が両親の一方から網膜芽細胞腫遺伝子座位における遺伝子の変異又は欠失を継承した場合である。この子供に第2の体細胞変異によって網膜芽細胞における上記の遺伝子の正常な対立遺伝子に変化又は欠損が起こり、この細胞では遺伝子座位の変異がホモ接合(又はヘミ接合)となる結果、一つのクローン形成由来の網膜芽細胞腫が生じる(その後の報告で示唆されたように、骨肉腫^{3,4} やその他の間葉腫瘍⁵ も同様な機序により発生することがある)。この種の体細胞変異が多発すれば、網膜芽細胞腫又は肉腫の病巣が多数生じる。上記第1、第2の事象の性質に関しては、細胞学的及び分子学的所見が幾つかの研究所から発表されている。⁶⁻⁹ 遺伝性の網膜芽細胞腫は劣性形質である。他方、網膜芽細胞腫を有する子供の一部(実際はその大多数)では、一つの体細胞(網膜芽細胞又は骨芽細胞)で、必要とされるこの2種類の変異が重複して発生した結果、この細胞の遺伝子座位の異常がホモ接合になる。この子供では悪性腫瘍が発生しても、生殖細胞系には異常はないので、対立遺伝子の異常は次世代に継承されない。この種の網膜芽細胞腫は、親の放射線被曝によってその頻度が増加するとは考えられない。

Wilms腫瘍もこの発生モデルの条件にかなりよく適合する。^{10,11} 知見はもっと少

ないが、神経芽細胞腫、小児生殖腺未分化胚細胞腫、褐色細胞腫、肝芽細胞腫、また、一層不確実ではあるが、横紋筋肉腫及び中枢神経系腫瘍も、あまり顕著ではないながらも同様の遺伝学的根拠をもつと考えられる。^{4,12-16} 網膜芽細胞腫や Wilms 腫瘍、また、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫及び睾丸(生殖細胞)腫瘍を有する子供の腫瘍組織に特徴的な細胞遺伝学的異常がしばしば観察される。^{17,18} この後者の腫瘍の一部を「遺伝性」とみなす根拠は、上記所見以外に家系データに基づくところが大きい。また、発病した子供の両親には、その他の種類の悪性腫瘍の多発が報告されていることも、この遺伝学的根拠を更に裏付けるものである。^{19,20}

小児期に見られる前記の最頻値に寄与している主な因子は小児白血病と悪性リンパ腫であるが、これらは網膜芽細胞腫や Wilms 腫瘍と同様のパターンを示すとはまだ認められていない。^{21,22} しかし、従来は患者の生存率が低かったため、白血病例の中で上記のモデルに適合するものの割合についての見解を裏付けるだけの妥当かつ系統的な遺伝学データはまだそろっていない。ただし、小児白血病の家族集積性に関する症例報告のデータがあり、²³ また、白血病を発病した子供の同胞では、白血病のリスクは約2~4倍も高い。²⁴⁻²⁶ 更に、一卵性双生児がともに白血病を発病する割合は約20%である。^{27,28} 文献に報告されている双生児白血病発病例の半数以上では、生後1年以内に診断されている。しかし、全体として3~5歳時に発生率がピークに達しており、²⁹ このことは、極めて早期の発病は両親の一方における突然変異事象を反映するという仮説と一致する(ただし、この仮説は絶対必要ではない)。

網膜芽細胞腫発生モデルに最も適合すると思われる腫瘍を「遺伝性」と呼ぶことにする(すなわち、受け継がれた対立遺伝子の存在がしばしば最も重要な発病因子となる腫瘍)。ただし、このような腫瘍のうち、実際には遺伝学的根拠を有する例は極めて少数であると認められている(下記参照)。ここで関与する遺伝子は腫瘍抑制遺伝子と呼ばれることがある。20歳以後に発生する腫瘍でも、この発生モデルに合致するものも当然存在する。³⁰⁻³³ また、ある種の優性遺伝性疾患は、成人期における発癌のリスク増加と関連があることがよく知られている(多発性大腸ポリープ、家族性形成異常母斑症候群、多発性神経線維腫症など)。とはいえ、理論的に親の放射線被曝と反応関係を示すと考えられる遺伝性腫瘍については、20歳以後よりも20歳以前に相対的にはるかに顕著に現れることを今回のデータは示唆している。換言すれば、「遺伝性」悪性腫瘍の絶対的発生率が子供と成人でほぼ同一であっても、成

人期において非遺伝性腫瘍の頻度が高いため、遺伝学的要素はそれほど顕著でなくなる。

近年は、各種の方法を用いた研究が行われた結果、発癌に関与する二つ目の包括的に癌原遺伝子と言われる遺伝子群の存在が確認されている。癌原遺伝子は一体細胞における一つの突然変異の結果として、一つのクローン形成由来の悪性腫瘍の原因になると理解されている。これに関連した現象として、クローン形成由来の各種の白血病、リンパ腫及びその他の悪性腫瘍と関係する正確な染色体領域が脆弱部位を含めた染色体切断点によって示唆されている。この種の癌原遺伝子数はほぼ50前後であると考えられているが、^{34,35} その数は引き続き増加している。ただし、癌原遺伝子の大部分に関しては、悪性形質転換と関連づける確実なデータはまだ不十分であり、また、小児期の悪性腫瘍に関しては、癌原遺伝子の数は比較的少ないであろうとの知見もある。¹⁵ 癌原遺伝子の(生殖細胞系)突然変異の継承が小児期の悪性腫瘍の原因であるという明瞭な証拠があると聞いたことはないが、この種の突然変異が癌原遺伝子で起こるとすれば、原則として、腫瘍抑制遺伝子の突然変異の場合に比べて、これらの放射線に対する感受性が特に劣るはずはない。

最後に、Batra及びSridharan³⁶ は、放射線被曝マウスの子孫4世代にわたって白血病の増加を認めたと報告したが、Kohnら³⁷ は、同様の条件の下で実験を行い、白血病やその他の腫瘍の増加は認めなかったと報告している。更に最近に至ってNomura³⁸⁻⁴⁰ は、放射線を照射したマウスの子孫を観察し、各種の成人期発症型腫瘍の頻度の増加が、数世代にわたって認められたと報告している。この観察結果が、部分的には本研究を行う契機を与える実験的先例となった。Shionoら⁴¹ は、妊娠以前に卵巣X線診断を受けた女性の子供を調査し、対照者との比較検討から、小児期の悪性腫瘍の相対的リスクとして2.61という値を得た($p = 0.021$)。これらの女性の推定平均卵巣被曝線量は示されていないが、0.01 Gy よりかなり低かったと考えられる。

原爆被爆者の子供に悪性腫瘍の増加があるか否かを検討する際の我々の仮説としては、癌原遺伝子及び腫瘍抑制遺伝子を合わせてみれば、比較的早期に発生した癌の頻度は、原爆の遺伝学的影響の指標として適当であり、追跡に値する十分な目標であると考えた。上記で引用した実験所見は、この仮説を支持するものである。小

児期の悪性腫瘍の病因に関する現在の知識及び本研究で得られた所見によれば、これら早期に発生する悪性腫瘍のうち、親の放射線量に応じた発生頻度を示し得る遺伝学的根拠があると考えられるものは極めて少く、また、原爆被爆者の子供においてこれら悪性腫瘍の発生頻度の変化を示唆するものはないということを以下のデータにより証明する。

調査対象者及び方法

調査集団の定義及びデータの出所

放影研では、小児期の悪性疾患に関する情報源が二つある。第一は、原爆被爆者と適切な対照集団の子供の生存率に関する調査であり、これは被爆者の子供(F₁)の死亡率調査とよばれている。^{42,43} 本調査のために、1959年に次の三つの集団が設定された。すなわち、1)両親又はその一方が爆心地から 2,000 m 以内で被爆したいわゆる近距離被爆者であり、1946年5月から1958年12月の間に広島又は長崎で出生したすべての子供、2)両親が爆心地から 2,500 m 以遠の被爆者(遠距離被爆者)又は両親の一方が 2,500 m 以遠で被爆し、他の一方が市内にいなかった者(市内不在者)で、前記の1)と年齢、性及び都市別構成が一致するように選んだ同数の子供、並びに、3)両親が原爆時に市内にいなかった者で、同じく前記の1)と年齢、性及び都市別構成が一致するように選んだ同数の子供。このコホートでは、1946年5月1日以前に生まれた子供と、5月中に生まれて胎内被爆者集団⁴⁴ に登録された子供は除外されている。原爆の爆発に関する現在までのデータによれば、遠距離で被爆した者の放射線量は一般に僅少であったと推定されている。爆心地から半径 2,001~2,500 m 以内で被爆した者の子供は、追跡調査の対象になっていない。なぜなら、この距離では生殖腺線量は極めて小さいと考えられるとともに、その線量推定も困難であり、また、この距離の被爆者の子供はかなり多数であるが、放射線の遺伝学的影響について重要なデータが得られるとは考えられなかったからである。1959年から1984年の間に近距離被爆者に生まれた子供、並びにそれと構成が一致するように選んだ対照者が適宜この当初の調査集団に追加されてきた。

上記3集団に総計76,817人が登録されているが、今回の解析では799人を除外した。というのは、日本国籍がなかったり(したがって、追跡調査の基盤である日本の戸籍がない)、日本人であっても、生死が不明であったりしたためである。それ以外に親の被爆に関する情報が不十分であった3,790人、また、調査締め切りの年で

ある1982年(下記参照)以後に出生していた12人をそれぞれ除外した。合計72,216人で構成されるこの拡大集団における構成者の平均年齢は、もし生存していれば26.1歳であり、本集団中の子供の79.7%は、今回の診断の打ち切り年齢である19歳を越えていた。このような除外例、長崎の爆心地の変更、放射線量に関する新しいデータの導入及びその他種々の技術的要因のために、この3集団の対象者数について最初に考えられた1:1:1の比率は大きく変わってきた。この集団に属している子供の生存率については、約3年周期で戸籍調査を行い、その生死の別を確認している。死亡者については、全国の保健所に死亡診断書に基づく死亡票が保管されており、それから死因を転記している。この死亡診断書の確認作業は、本報告作成当時は1985年まで完了していた。

第二の情報源としては、放影研の支援によって、広島・長崎両市の医師会が1957年と1958年にそれぞれ開始した腫瘍登録事業がある。^{45,46} 癌死亡者については、登録と被爆者の子供(F₁)の死亡率調査の情報は重複するが、悪性腫瘍を発病し、生存している者に関しては、腫瘍登録が唯一の情報源である。癌発生率について腫瘍登録の完全性を推定することは困難であるが、登録例中に死亡診断書のみに基づいて発見された癌の割合は低いので(0~34歳で3%以下)、広島・長崎における小児期の悪性腫瘍例の確認はほぼ完全と考えられる。⁴⁷ 登録のためのデータ収集の周期を考えると、罹病率データが可能な限り完全であると思われるのは1982年までである。したがって、死亡診断書データと腫瘍登録データとを時期的に一致させるため、今回の解析では、1982年までに確認され、20歳までに発症した登録例のみを対象とした。

上記いずれの情報源においても、診断が癌と判定されていない死亡者が記録されることはあり得ない。他方、小児期の癌は成人期の癌よりも正確に診断される確率が高いと考えられるが、「診断が脱落した例」の頻度を推定することはできない。しかし、診断脱落例については、その分布が親の放射線被曝歴に関して無作為であるならば、多分そうであると考えが、そのために解析に偏りが生ずることはないはずである。

広島・長崎両市で生まれた子供の中で20歳以前に市外へ転居した者は比較的少ない。被爆者の子供(F₁)の死亡率調査では、子供の転出先がどこであろうとも、生

死の追跡調査の対象となっている各コーホートの全員について、日本の戸籍制度を通じて死亡の情報(及び死亡診断書に記載された死因)が入手されている。他方、腫瘍登録は広島・長崎及び隣接地域で発生する悪性腫瘍に限定されている。したがって、両市から転居した被爆者の子供の場合、悪性腫瘍の発生については、それが死因となって本人が死亡しないかぎり、死亡率調査で確認することはできない。また、コーホートの中で両市から転居後に発癌し、生存している者についても腫瘍登録では確認できない。このような事実と、戦後間もない時期にはおそらく過小報告されていたであろうことを考えると、ここに示すデータを基準設定のために使用すべきではない。

診断基準

被爆者の子供(F₁)の死亡率調査及び腫瘍登録では、世界保健機関の国際疾病分類の各版(第7、第8及び第9回改訂版)と、1976年の国際腫瘍分類に準拠して診断がコード化されている。このコード化された記録事項を著者2人が互いに独立して再検討し、診断が「不確実」又は「ほぼ確実」と分類されていた悪性腫瘍全例について死亡診断書及びファイル中の医学情報を再検討した。髄膜腫、乳頭腫、脂肪腫、外骨腫、ポリープ、神経線維腫などの良性腫瘍の診断は特に除外した。この結果、92例中73例(79%)について診断の組織学的確認ができた。しかし、生存者8人(9%)の診断は臨床又は手術所見に基づくもので、組織学的検索は行われていない。また、死亡11例(12%)の診断は臨床所見又は死亡診断書のみに基づいていた。

線量推定

今回の調査の対象である子供の両親である被爆者については、臓器放射線量の計算方法が最近改訂され、⁴⁸ 1986年線量体系(DS86)が導入されている。これは、T65D⁴⁹(及び改訂T65DR⁵⁰)として知られている以前の暫定線量体系に代わるものである。この新しい線量体系では、原爆の放射線スペクトルについて最近得られた改訂推定値、被爆者の爆心地からの距離、被爆者と爆央との間の物理的遮蔽物(遮蔽物があった場合)、また、被爆者の体位、方向及び原爆時年齢、並びに体組織による臓器線量の減弱などを統合して臓器線量を推定する。

本調査及び放影研における他の遺伝調査の対象となっている子供の親のうち、少ないながらも有意な人数については、このDS86体系を用いて生殖腺線量を計算で

きない。それは、初期の調査段階に行われた被曝歴調査が不十分で、DS86 線量計算に必要なすべてのパラメータがそろっていないためか、又は、一部の被爆者については、原爆時の複雑な遮蔽に対して現行のDS86体系が対応できないためである。このグループに属している者の親の放射線症状から判断すれば、DS86 線量が計算可能であった者に比べてその平均被曝線量は高いと思われる。⁵¹ したがって、これらの被爆者については、以前に計算されていた T65DR 線量に経験的変換式を適用して生殖腺線量を計算した。なお、この変換係数は T65DR と DS86 線量がともに計算されている人から求めたものである。⁵¹ 原爆時に市内にいなかった者については、0線量としたことは当然である。上記の方法を用いることによって親の被曝線量が0.01 Sv 以上の子供4,265人を調査集団に追加できた(近距離被爆者15.9%増)。しかし、0.01 Sv 未満の者は377人追加されただけである(0.9%増)。このような相違があるのは、遠距離被爆者の線量の方が元来はるかに計算しやすいためである。

電離放射線の単位はグレイ(1 Gy = 100 rad)であるが、ガンマ線と中性子線の混合被曝であるために、生殖腺線量はシーベルト(1 Sv = 100 rem)で表す。シーベルトを計算するに当たり、放射線量の中での割合が比較的小さかった中性子については、そのRBEを20とした。放影研での従来の方針に従って、表面線量(カーマ)が6 Gy 以上と推定されている者については6 Gy で線量を打ち切った。

統計学的方法

データは、多重線形回帰モデルに基づいて解析した。各個人における癌を二値変数として扱い、癌が探知された場合は $Y = 1$ 、そうでない場合は0とした。 Y は、以下の式で表される期待値に従うと仮定した。

$$E(Y_{ij} \text{ 既知の } x, d) = P_{ij}(x, d) = g_{ij}(x) + b_4 d \quad ,$$

ここで $P_{ij}(x, d)$ は、親の被曝線量が d 、親の背景因子として原爆時の都市 i 、性別 j 、そして原爆時から出生時までが x 年である子供における Y_{ij} の確率($0 < P < 1$)である。

この単純な線形モデルは、「1ヒット」モデル⁵²と呼ばれる指数曲線を求め

る第一近似である。当該集団の死亡率に関する我々の以前の報告書^{43,53}では、上記のモデルに基づいて推定値を求めたが、前記のようなデータベースの変更があるので解析結果について直接比較できない。

この三つの背景因子(都市、性別及び原爆時から出生時までの年数)が、バックグラウンド率 $g_{ij}(x)$ として相加的に働くと仮定すると、バックグラウンド率は次の関数で表される。

$$g_{ij}(b_0, b_1, b_2, b_3, x) = b_0 + b_1 I(i) + b_2 I(j) + b_3 (x - \bar{x}) \quad ,$$

ここで、 i が広島ならば $I(i) = 1$ であり、 j が男性であれば $I(j) = 1$ であるが、そうでなければ両方とも0である。また、 x は原爆時から出生時までの年数である (\bar{x} は x の標本平均10.5年)。このモデルのパラメータは二つの異なる方法により算出した。すなわち、1)最小自乗法、及び 2)二値変数の確率関数として P が1から0までに収束するように 7 Sv で打ち切った線量 d に基づく最大尤度法である。

まず、親の DS86 生殖腺線量が計算されている子供について解析結果を報告し、次に、拡大集団、すなわち、少なくとも両親の一方に暫定生殖腺線量が与えられる子供を加えた場合の解析結果を報告する。後述のように、二つの解析結果は酷似しており、暫定 DS86 線量を計算するシステムは本来の DS86 体系の結果とおおむね一致することを示唆している(大竹ら⁵¹の報告書も参照)。

観察人年に基づいて癌発生率の計算も行った。都市、性別及び原爆時から出生時までの年数を訂正した癌発生率は、調査集団全体の率を標準として間接法⁵⁴により推定した。

結 果

親の DS86 線量が計算されている子供67,574人について、親の推定生殖腺被曝線量を表1に示した。有意な線量(0.01 Sv 以上)に被曝した親の合計生殖腺線量の平均値は 0.405 Sv であった(中性子は平均 0.002 Gy [0.047 Sv]、ガンマ線は平均0.358 Gy [0.358 Sv])。しかし、線量曲線は右へ顕著なずれを示した。子供に悪性腫瘍が合計83例確認された。腫瘍の届出に親の放射線量に関連した偏りが

表1. 子供の集団の中で両親のDS86線量が計算されている副集団の親の合計生殖腺線量の分布. 中性子及びガンマ線量はグレイで示したが, 合計平均線量については, 中性子線成分のRBEを20としてシーベルトで表した. この副集団と集団全体との違いについては本文で説明した.

都市別	両親の合計線量 (Sv, RBE = 20)							
	合計	0*	0.01-0.09	0.10-0.49	0.50-0.99	1.00-2.49	≥ 2.50	≥ 0.01
広島 人数	43181	25920	6597	7143	1847	1273	401	17261
中性子線平均値	0.001	0.0	0.000	0.001	0.004	0.013	0.049	0.003
ガンマ線平均値	0.132	0.0	0.041	0.214	0.604	1.283	2.847	0.329
総線量平均値	0.155	0.0	0.041	0.233	0.690	1.546	3.824	0.389
長崎 人数	24393	14769	4045	2719	1645	1022	193	9624
中性子線平均値	0.001	0.0	0.000	0.000	0.002	0.005	0.018	0.001
ガンマ線平均値	0.161	0.0	0.030	0.243	0.691	1.327	3.425	0.409
総線量平均値	0.172	0.0	0.030	0.250	0.729	1.423	3.793	0.435
両市 人数	67574	40689	10642	9862	3492	2295	594	26885
中性子線平均値	0.001	0.0	0.000	0.001	0.003	0.009	0.039	0.002
ガンマ線平均値	0.142	0.0	0.037	0.222	0.645	1.303	3.035	0.358
総線量平均値	0.161	0.0	0.037	0.238	0.708	1.491	3.814	0.405

*原爆時に市内にいなかった親の線量は0とした. 合計生殖腺線量推定値が4 mSv未満の親は0線量群に含めた.

表2. 悪性腫瘍で死亡した子供と腫瘍登録のみにより悪性腫瘍と判明した子供の親の被曝歴 (DS86線量のみ)の比較. 詳細については本文を参照.

分類	両親の合計線量区分 (Sv, RBE = 20)							合計
	0	0.01-0.09	0.10-0.49	0.50-0.99	1.00-2.49	≥ 2.50	≥ 0.01	
死亡**	30(4)*	10(0)	5(1)	3(1)	1(1)	0(0)	19(3)	49(7)
登録情報のみ**	18(1)	6(0)	4(0)	3(0)	3(0)	0(0)	16(0)	34(1)
合計	48	16	9	6	4	0	35	83
観察人数	40689	10642	9862	3492	2295	594	26885	67574
観察人年***	743177	179257	167867	61168	40704	10241	459238	1202415
訂正発生率#	[18.3] [†]	[16.8]	[17.0]	[17.5]	[17.7]	[17.2]	[17.1]	[17.8]
	6.6	8.5	5.3	9.7	9.7	0.0	7.4	6.9

*括弧内の数は最終住所が広島県外又は長崎県外であった者を示す.

**「死亡」と「登録情報のみ」との間で癌の分布に統計的に有意な差はない ($\chi^2 = 2.481, df = 4, p = 0.648$)

***PYは人年を示す.

[†][]は人年の平均値を示す.

#Rothman⁶⁴の間接的標準化法に基づき, 総数を標準として計算した10⁵人年当たりの訂正発生率

あるか否かについて検討し、表2に示した。ここでは、死亡した子供(全員死亡診断書より判明)の49人の親の放射線被曝レベルと腫瘍登録のみを通じて判明した子供34人の親の被曝歴とを比較した。腫瘍登録は広島・長崎両市のみを対象としているので、症例報告上の偏りの可能性は存在する。偏りの検定に利用できる例数は極めて少ない。それはともかく、二つの最も高い線量区分をまとめると、等質性の χ^2 値は2.481で、df = 4, p = 0.648となる。したがって、調査対象者の両市からの転出と親の被曝線量との相関関係を示す証拠はない。また、表2では、100,000観察人年当たりのすべての癌の訂正発生率を親の合計被曝線量区分別に示した。対照群(0線量)の子供において、すべての小児期の癌の合計発生率は1,000人当たり1.2であった(100,000人年当たり6.6)。

表3では、悪性と確認された腫瘍83例を、親の被曝状況及び出生都市別に示した。網膜芽細胞腫・Wilms 腫瘍モデルに最もよく適合すると思われる悪性腫瘍は星印二つで示した。星印一つは、適合度がそれほど確実でないものである。これらの腫瘍の病因における遺伝学的要因の役割にはおそらく連続性があるであろうが、以下の解析では、前述の考察の主旨に従い、「遺伝性」という用語を星印二つで示したもののだけに任意に用いるという控え目な方法を採用する。

両親のDS86生殖腺線量が計算されている子供67,574人に多重回帰モデルを当てはめて得られた結果を表4a及び4bに示した。表4aに示したパラメータは最小自乗法で推定し、表4bのパラメータは最大尤度法で推定した。データ全体をまず解析し、次いで白血病、「遺伝性」(定義は前述のとおり)及びその他の三つに区分して解析を行った。上記の二つの方法でデータ全体をみた場合も区分けしてみた場合も、放射線量に関係した有意な所見は得られなかった。便宜上三つの区分(白血病、「遺伝性」及びその他)に分けた各データ・サブセットの解析結果は一致している。表2から分かるように、線量に対する回帰係数が負になる主な原因は、被曝してはいるが被曝線量が被曝者全員の平均以下であった者の子供において腫瘍の不均衡な集中発生が見られるためである。

拡大データ・セットの解析結果を表5～8に示した。低線量被曝者の子供の数はほとんど変わらないが、有意な線量(0.01 Sv 以上)に被曝した者の子供の数が4,265人増え、データベースでは15.9%の増加となったことに注意すべきである。

表3. 1946~82年の期間に広島・長崎で生まれた子供において20歳までに発生した悪性腫瘍の数と親の生殖腺被曝線量(DS86)との関係(Sv, RBE = 20)

部 位	広 島				長 崎				合 計
	0	0.01- 0.09	0.10- 0.49	≥0.50	0	0.01- 0.09	0.10- 0.49	≥0.50	
口唇, 口腔, 咽頭, 皮膚									
*肉腫, 舌下					1				1
癌, 口唇					1				1
基底細胞癌, 皮膚	1								1
消化器									
腺癌, 胃					1				1
*平滑筋肉腫, 胃	1								1
骨, 結合組織									
**骨肉腫	1		1						2
*線維肉腫	1			1					2
血管周皮細胞腫	1								1
性尿器									
**Wilms 腫瘍	1			1	1	1	1		5
**肉腫, 腎臓			1						1
**胎児性癌, 睾丸			1		1				2
リンパ系及び増血組織									
白血病	13	6	3		4	1	4		31
悪性リンパ腫	5	1	1		3	2	1		13
内分泌器官									
腺癌, 甲状腺	1								1
神経系									
**網膜芽細胞腫	1				3		1		5
**神経芽細胞腫	2				1				3
脳									
*詳細不明	1								1
*上衣腫	1								1
*髄膜肉腫	1								1
*胚細胞腫						2			2
*髄芽腫				1			1		2
*星状膠細胞腫	2								2
*神経膠腫	1								1
*多形性膠芽腫				1					1
その他									
*円形細胞肉腫症									
転移性悪性腫瘍 [#]					1				1
合 計	31	10	7	4	17	6	2	6	83
**遺伝性の著しい証拠あり	4	1	3	1	6	1	1	1	18
*遺伝性の証拠がやや少ない	6	2	0	3	1	2	1	0	15

[#] 病理組織型及び原発部位不明

表 4. 20 歳までの癌発生率の多重線形回帰分析の結果；親の合計線量
(DS86, Sv, RBE = 20), 都市, 性及び出生年

a. 最小自乗法に基づく場合 [67,574名]

分類	合計線量	広島	男性	出生までの経過年数	定数項 [†]
全 癌 [83 例]	-0.000081 (0.000278)	-0.000079 (0.000282)	0.000558* (0.000270)	-0.000003 (0.000017)	0.001006 (0.000267)
白血病 [31 例]	-0.000033 (0.000170)	0.000126 (0.000172)	0.000301 (0.000165)	-0.000007 (0.000011)	0.000229 (0.000163)
「遺伝性」 [18 例]	-0.000053 (0.000130)	-0.000153 (0.000131)	-0.000013 (0.000126)	0.000005 (0.000008)	0.000380 (0.000124)
その他 [34 例]	0.000005 (0.000178)	-0.000052 (0.000180)	0.000270 (0.000173)	-0.000002 (0.000011)	0.000397 (0.000171)

b. 最大尤度法に基づく場合, ここでは p は 1 から 0 の範囲での癌発生の確率 (収束のために線量は 7 Sv で打ち切った) [67,574名]

分類	合計線量	広島	男性	出生までの経過年数	定数項 [†]
全 癌 [83 例]	-0.000098 (0.000230)	-0.000004 (0.000276)	0.000538 [†] (0.000268)	-0.000001 (0.000017)	0.000971 (0.000251)
白血病 [31 例]	収束なし [#]				
「遺伝性」 [18 例]	収束なし				
その他 [34 例]	0.000049 (0.000174)	-0.000021 (0.000176)	0.000266 (0.000171)	-0.000002 (0.000010)	0.000372 (0.000160)

[†]原爆時から出生時までの平均年数について補正

[#]最大尤度法を用いたこのモデルでは収束は見られなかった。

* 0.01 < p < 0.05

括弧内の値は推定パラメータの標準誤差である。
「遺伝性」は本文中に定義した。

表5. 今回の調査の対象となった子供全員の親のDS86合計生殖腺線量の分布。中性子及びガンマ線量はグレイで示したが、合計平均線量では中性子線成分のRBEは20としてシーベルトで表した。詳細な説明については本文を参照。

都 市	両親の合計線量 (Sv, RBE = 20)								
	合 計	0*	0.01- 0.09	0.10- 0.49	0.50- 0.99	1.00- 2.49	≥ 2.50	≥ 0.01	
広 島	人数	44845	26005	6997	7835	2001	1467	540	18840
	中性子線平均値	0.001	0.0	0.000	0.001	0.004	0.013	0.050	0.003
	ガンマ線平均値	0.147	0.0	0.041	0.212	0.605	1.288	2.871	0.350
	総線量平均値	0.175	0.0	0.041	0.231	0.692	1.554	3.866	0.417
長 崎	人数	27371	15061	4639	3700	2361	1300	310	12310
	中性子線平均値	0.001	0.0	0.000	0.000	0.002	0.005	0.016	0.001
	ガンマ線平均値	0.196	0.0	0.031	0.249	0.678	1.320	3.181	0.436
	総線量平均値	0.209	0.0	0.031	0.257	0.714	1.416	3.510	0.464
岡 市	人数	72216	41066	11636	11535	4362	2767	850	31150
	中性子線平均値	0.001	0.0	0.000	0.001	0.003	0.009	0.038	0.003
	ガンマ線平均値	0.166	0.0	0.037	0.224	0.644	1.303	2.984	0.384
	総線量平均値	0.188	0.0	0.037	0.240	0.704	1.489	3.736	0.435

*原爆時に市内にいなかった親の線量は0とした。合計生殖腺線量推定値が4 mSv未満の親は0線量群に含めた。

表6. 悪性腫瘍で死亡した子供と腫瘍登録のみにより悪性腫瘍が判明した子供の親の被曝歴の比較。全集団に基づく。詳細については本文を参照。

分 類	両親の合計線量区分 (Sv, RBE = 20)							Total
	0	0.01-0.09	0.10-0.49	0.50-0.99	1.00-2.49	≥ 2.50	≥ 0.01	
死 亡	30(4)**	10(0)	8(2)	3(1)	2(1)	0(0)	23(4)	53(8)
登録情報のみ*	19(1)	6(0)	6(0)	5(0)	3(0)	0(0)	20(0)	39(1)
合 計	49	16	14	8	5	0	43	92
観察人数	41066	11636	11535	4362	2767	850	31150	72216
観察人年	749471 [18.3]†	196939 [16.9]	198612 [17.2]	77041 [17.7]	49522 [17.9]	14985 [17.6]	537100 [17.2]	1286570 [17.8]
訂正発生率#	6.7	7.6	7.1	10.0	9.9	0.0	7.8	7.2

*「死亡」と「登録情報のみ」との間で癌症例の分布に統計学的に有意な差はない ($\chi^2 = 2.380$, $df = 4$, $p = 0.666$)

**括弧内の数は最終住所が広島県外又は長崎県外であった者を示す。

† [] は人年の平均値を示す。

#Rothman⁵⁴の間接的標準化法に基づき、合計を標準として計算した 10^5 人年当たりの訂正発生率

表7. 1946~82年に広島・長崎で生まれた子供に20歳までに発生した悪性腫瘍の数と親の生殖腺被曝線量との関係(Sv, RBE = 20, 全集団)

部 位	広 島				長 崎				合 計
	0	0.01- 0.09	0.10- 0.49	≥0.50	0	0.01- 0.09	0.10- 0.49	≥0.50	
口唇, 口腔, 咽頭, 皮膚									
*肉腫, 舌下					1				1
癌, 口唇					1				1
基底細胞癌, 皮膚	1								1
消化器									
腺癌, 胃,					1				1
*平滑筋肉腫, 胃	1								1
骨, 結合組織									
**骨肉腫	1		1						2
*線維肉腫	1			1					2
血管周皮細胞腫	1								1
性尿器									
**Wilms 腫瘍	1			1	1	1	1		5
**肉腫, 腎臓			1						1
**胎児性癌, 睾丸			1		1				2
リンパ系及び増血組織									
白血病	13	6	3		4	1	1	5	33
悪性リンパ腫	5	1	1		3	2	1	1	14
内分泌器官									
腺癌, 甲状腺	1								1
神経系									
**網膜芽細胞腫	1				3			1	5
**神経芽細胞腫	2				1		1		4
脳									
*詳細不明	1						1		2
上衣腫	1								1
髄膜肉腫	1								1
胚細胞腫						2		1	3
髄芽腫				1			1	1	3
星状膠細胞腫	2								2
神経膠腫		1							1
多形性膠芽腫	1			1					2
その他									
円形細胞肉腫症							1		1
転移性悪性腫瘍 [#]					1				1
合 計	32	10	7	4	17	6	7	9	92
遺伝性の著しい証拠あり	4	1	3	1	6	1	2	1	19
遺伝性の著しい証拠がやや少ない	7	2	0	3	1	2	3	2	20

[#]病理組織型及び原発部位不明

表8. 全集団における20歳までの癌発生率について行った多重線形回帰分析の結果；親の合計線量(Sv, RBE = 20), 都市, 性及び出生年

a. 最小自乗法に基づく場合 [72,216 名]

分類	合計線量	広島	男性	出生までの経過年数	定数項 [†]
全 癌 [92 例]	-0.000081 (0.000252)	-0.000247 (0.000275)	0.000602* (0.000266)	0.000004 (0.000017)	0.001134 (0.000260)
白血病 [33 例]	0.0000003 (0.000151)	0.000075 (0.000165)	0.000281 (0.000159)	-0.000007 (0.000010)	0.000266 (0.000156)
「遺伝性」 [19 例]	-0.000073 (0.000114)	-0.000156 (0.000125)	-0.000040 (0.000121)	0.000007 (0.000008)	0.000395 (0.000118)
その他 [40 例]	-0.000309 (0.000166)	-0.000165 (0.000181)	0.000361* (0.000175)	0.000004 (0.000011)	0.000473 (0.000171)

b. 最大尤度法に基づく場合, ここではpは1から0の範囲での癌発生の確率(収束のために線量は7 Sv で打ち切った) [72,216 名]

分類	合計線量	広島	男性	出生までの経過年数	定数項 [†]
全 癌 [92 例]	-0.000113 (0.000208)	-0.000162 (0.000274)	0.000570* (0.000263)	0.000006 (0.000017)	0.001104 (0.000251)
白血病 [33 例]	0.000032 (0.000140)	0.000056 (0.000150)	0.000257 (0.000156)	-0.000002 (0.000009)	0.000284 (0.000128)
「遺伝性」 [19 例]	収束なし [#]				
その他 [40 例]	0.000022 (0.000149)	-0.000113 (0.000179)	0.000339* (0.000171)	0.000003 (0.000011)	0.000446 (0.000165)

[†] 原爆時から出生時までの平均年数について補正

[#] 最大尤度法を用いたこのモデルでは収束は見られなかった。

*0.01 < p < 0.05

括弧内の値は推定パラメータの標準誤差である。

「遺伝性」は本文中に定義した。

また、腫瘍例が9例追加された。親の合計線量は 0.435 Sv であり、線量はやはり右へ大きなずれを示した。この二つの解析の結果は極めて類似しているので、白血病及び「その他」の線量に対する回帰係数の符号が逆になったこと以外は、特に考察を加えるべきことはないようである。これは、回帰係数がいかに0に近いかということの反映である。拡大集団の解析の場合に精度が若干高いと認めたのみである。

回帰分析法も(観察人年に基づく)癌発生率も、観察データについてはほぼ同じ結果を示すことに注目すべきである。例えば(全データ・セットをみた場合)、長崎の女性におけるすべての癌のバックグラウンド率(95%範囲)は観察人年当たり $1.2 \sim 8.6 \times 10^{-5}$ (対象者7,488人で135,929観察人年当たり癌5例)であり、多重回帰モデルに基づく値、人年当たり 6.2×10^{-5} (原爆時から出生時までの平均年数を訂正した場合、すなわち、切片÷平均観察人年=0.001134/18.3)と有意な差はない(表8aを参照)。「その他の解析方法(区分けデータのポアソン回帰分析など)(結果は示していない)でも本質的に同じ結果が得られた。」

その他の変数については、都市の回帰解析では係数が負となり、長崎で小児期の腫瘍頻度が若干高いことと一致している。性別の回帰係数は有意な正の関係がみられ(男性の症例が多い)、国内の他のデータと一致している。⁵⁵ 都市別、性別又は原爆時から出生時までの年数別の各サブセットの解析では、いずれにも特記すべき結果はなかった。ただし、例外と思われるものとして、「遺伝性」腫瘍の男性での回帰係数の逆転、また、同じく(早期発生)白血病の原爆時から出生時までの年数での回帰係数の逆転が認められた。

本調査で潜在的に遺伝性の悪性腫瘍とみなした症例の新発生起源

遺伝性の網膜芽細胞腫及び Wilms 腫瘍に関しては、膨大な文献があるので、この二つの腫瘍、並びにこれ以外に、骨肉腫、腎肉腫、胎児性睾丸癌及び神経芽腫(表7で「遺伝性」として二星印で示した癌)を有する患者が発生した19の核家族における癌の発生について調査を行った。親38人、同胞57人及び子供8人についてデータが得られた。親においては癌の診断が7例に認められた(膀胱、上顎洞、甲状腺、膵臓、食道、結腸並びに肝臓の癌がそれぞれ1例ずつ)。同胞及び子供には癌の報告はなかった。これら核家族の中の生存者に発癌した者がある可能性についても、広島・長崎の腫瘍登録以外に日本網膜芽細胞腫全国登録(JNRR)及び日本小児悪性新生物全国登録(JCMR)に照会して調査を行ったが、後者二つの登録でも新しい悪性腫瘍例は確認されなかった。以上から、今回の調査で子供に認められた上述の悪性腫瘍は、前世代の生殖細胞系における突然変異に体細胞突然変異が加わったため、又は子供に二重の体細胞突然変異が起こったために生じたと考えられる。

考 察

原爆被爆者の子供については、今回の調査で20歳までの悪性腫瘍発生に統計学的に有意な増加は認められなかった。これは、今回ほど詳細ではなかったが、Schull ら⁵³ の前回の報告、また、白血病に限定されていた石丸ら⁵⁶ の以前の報告を再確認するものである。本調査の対象である子供については、今後の成人期を通じての追跡システムが完成されているので、成人期発生の腫瘍のパターンが変化しているか否かを適当な時期に報告する予定である。

適切な研究が行われたすべての動植物では、電離放射線による突然変異の誘発が確認されているので、近距離被爆者に遺伝学的傷害があったと仮定して間違いないと考える。被爆者の子供に関する今までの種々の調査では、統計的に有意か否かにかかわらず、観察結果をそのまま受け入れ、ヒト・ゲノムの放射線感受性を推定することが最終目標であった。今回の調査の場合のように、指標因子が放射線に対して有意ではないにしても負の回帰を示すことは、何らかの小さな正の影響からの無作為的な逸脱であるとみなしてきた。今回の解析を更に細かに論ずるには、現在の考え方に従えば、「遺伝性」として扱った悪性腫瘍の中で、親における突然変異率の増加によって頻度が変わるのは、そのわずか一部にすぎないはずであるという事実を次に考慮すべきである。この値が、観察された回帰結果を検討するための一つのもっとよい比較基準として考えられる。

腫瘍の有意な増加は認められなかったので、一方の親の生殖腺線量が他方の親のものよりも子供の発癌リスクにより大きい影響を及ぼすかどうかについては考察を加えない。しかし、データの検討を行うことに関心のある読者のために、付表にデータを要約して掲載した。上記と同じ理由で、親の年齢と子供の癌リスクとの関係についての検討も行わない。しかし、入手されたデータによれば、出産時の母親の平均年齢は28.2歳(15~53歳)であり、父親の平均年齢は32.6歳(17~71歳)である。生殖腺線量が0.01 Sv以上の父親の原爆時平均年齢は18.1歳(0~65歳)であり、母親の場合は15.8歳(0~46歳)である。

次に網膜芽細胞腫の事例に戻ると、世界的にみてこの腫瘍の約60%は体細胞変異のみによって発生すると現在考えられている(Vogel¹ 及び Knudson¹⁶ 参照)。松永及び箕田⁵⁷ は、日本人集団について最近この値を再確認する成績を得ている。

体細胞突然変異のみに起因する小児期の腫瘍の発生頻度は、親の放射線被曝で変化することはないであろう。更に、適当な生殖細胞の突然変異をもつ保因者の5～10%には本腫瘍は診断されていない。Wilms腫瘍の場合、生殖細胞系の突然変異に関連すると思われる症例の割合は最初38%と推定されていた。⁵⁸その後、松永及び箕田⁵⁷は、文献から集めた多民族に関する調査例に基づき、この割合はもっと低く、10%又はそれ以下であるとした。しかし、Liら⁵⁹は、手術以外に腹部放射線療法を受け、治療が成功したWilms腫瘍患者99人に生まれた子供について調査したが、新生児期以後まで生きた155人にWilms腫瘍又はその他の癌を認めていない。これらの患者では、疾病が片側性であったので、その大多数において腫瘍は生殖細胞系の突然変異に関連していなかったと考えられる。子供の年齢の中央値は6歳であった。最近に至ってWilms腫瘍の表現型には二つないし三つの遺伝子座が関与していると示唆された。^{60,61}その他の「遺伝性」腫瘍についての遺伝学的伝達に関するデータはまだ極めて少ない。神経芽細胞腫の家族性発症は非常にまれであり、日本人集団で2例が認められたのみである。⁶²したがって、今回の調査における腫瘍の約20%が大まかに言って網膜芽細胞腫モデル(表3で星印二つの腫瘍)に一致するとはいえ、このモデルに合致する腫瘍のうち、遺伝学的根拠があって親における突然変異率の変化が次世代に反映されるのは、そのごく一部にすぎない。表3に星印一つで示した腫瘍の遺伝学的伝達度は更に低いであろう。

幾つかの調査が示唆しているところでは、表3に示した残りの腫瘍の中で「遺伝学的伝達を示す少数例」は、網膜芽細胞腫やWilms腫瘍について示した上記の割合よりも実際にははるかに少ないであろう。Mulvihill及びByrne⁶³は、当時発表されていた関連文献のほとんどすべてを検討し、Hodgkin病及び妊娠期のトロホプラスト疾患を主体とする既報の調査13件に基づき、小児期の癌及び成人期の癌の生存患者約700人に生まれた子供1,194人に悪性腫瘍は2例認められたにすぎないと報告している。この2例中1例は明らかに遺伝性で、他の1例も遺伝性の疑いがあった。妊娠期のトロホプラスト疾患の多くはアンドロゲン性起源を有するので、⁶⁴遺伝学的仮説の検定にはこの腫瘍は不適當である。その後の報告でMulvihill及び共同研究者ら⁶⁵は、複数のセンターの調査で前回の調査と重複しないと思われる生存患者2,283人を調べ、その子供2,308人中に癌を7例(0.30%)、対照者3,604人の子供4,719人に11例(0.23%)認めた。癌患者の子供の平均年齢は10.9歳であった。この場合も、親の多くが小児期に放射線療法又は化学療法を受けていたので、

結果は複雑である。その調査例では、脳腫瘍、軟部組織肉腫及び Hodgkin 病が多く、小児期の癌として典型的であるとは言い難い。以上の結果、小児期の腫瘍のために突然変異原性の放射線療法又は化学療法を受けた生存者に生まれた子供では、悪性疾患発生頻度は現在のところ1%よりかなり低い。

しかし、これらの調査結果から一般化を試みる場合に考慮すべきことは、これらの生存患者は小児期の悪性腫瘍として典型的なものではないということである。たとえば、家族性の網膜芽細胞腫及び Wilms 腫瘍は、散発性のものよりも両側性(すなわち、病巣多発性)であることが多く、非家族性のものに比べてその死亡リスク(又は結婚しないために子供ができない確率)が高い。このような事実にもかかわらず、これらの調査における子供の多くは報告の時点で年齢がまだかなり若かったので、20歳時までの癌発生率の最終的な推定値はもっと高くなることは明らかである。とはいえ、これら小児期の腫瘍において遺伝性の生殖細胞突然変異が関与する割合は、前記の網膜芽細胞腫及び Wilms 腫瘍の場合よりもはるかに低いことを上記の経験的データは示唆している。同胞における再発リスクについての調査からも同様の結論が得られる。⁶⁶

非被爆者の子供では、表3で星印二つで示した「遺伝性」とみなされる腫瘍の割合は21.7%である。それ以外に18.1%(星印一つで表示したものは最終的にはこのモデルに適合すると判明するであろうが、前述したように、この中で生殖細胞系突然変異に関連すると思われる割合は、網膜芽細胞腫及び Wilms 腫瘍の場合ほど高くはないであろう。症例をこのように区分するには、例数が少ないことは確かであるが、日本人で特定集団における罹病率及び死亡率データに基づいて得られた「早期発生」癌の症例はこれ以外にない。前述の考察に従って、今回の調査における腫瘍の約20%が網膜芽細胞腫モデルに一致し、その中で親の生殖細胞系の突然変異に関連しているのは10%~20%にすぎないと結論する。「遺伝性のもっと低い」腫瘍の場合、この割合は5%以下である。したがって、対照群では、すべての腫瘍の3%~5%が生殖細胞系突然変異と関連していると示唆される。これが近似的計算であることは明瞭であるが、大まかな概観が得られる。

そこで、前記の解析に戻ると、我々の知見についてより具体的な説明が可能になる。前項で示した3%~5%という推定値によれば、本調査の対照群に認められた

癌のうち、「腫瘍抑制」遺伝子における生殖細胞系突然変異が関与しているという意味で遺伝性であると考えられるのは1~2例程度であり、被爆者の子供の場合も、放射線の影響がなければほぼ同じであると考えられる。その他に表3に星印一つで示した18.1%の腫瘍が網膜芽細胞腫モデルに適合すると明瞭に証明されたとしても、これによって生殖細胞系に関連した腫瘍発生の基礎例数に1~2例程度の追加があるにすぎない。そこで、近距離被爆者の子供では、生殖細胞系の「遺伝性」腫瘍が2~3例追加発生しただけで発生の倍加があったことになる。このように期待値が小さく、悪性腫瘍1~2例の偶発によって回帰係数の符号がいずれかの方向にも変わり得るような場合の確率過程の役割を考えると、回帰係数が0に近いことは注目に値する。前述のように、小児期の癌での癌原遺伝子における生殖細胞系突然変異の重要性はまだ不明であるが、その役割がどのようなものであろうとも、放射線によって癌原遺伝子が生産児に与えた影響についても前述の解析で暗黙のうちに検討を行っている。

以上の結果を考えるならば、子供における腫瘍について死亡率及び罹病率の調査を今回行うことの契機の一つとなったマウスのデータについて更に詳細な考察を行うのが妥当であろう。36~504 rad* のX線を急性照射した Nomura³⁸ のデータによれば、雄マウスの精原細胞期にある生殖細胞が150~200 radを受けた場合、その子供における全腫瘍の頻度は「正常」値の約2倍になると推定される。また、Nomura³⁹ は、第1世代子孫の生後にウレタン処置を行って腫瘍頻度の増加が認められた経験に基づき、腫瘍発生のための精原細胞の「遺伝学的倍加線量」—これはマウスにおけるその他の遺伝学的終末点の倍加線量推定値と比較検討すべきものであるが—それは50 rad とすべきであろうと示唆した。腫瘍の種類が異なれば、倍加線量も異なるようである。腫瘍発生が8か月の期間にわたり認められたが、マウスの寿命を考えた場合のこの期間は、今回の調査で設けた年齢制限のヒトの寿命に占める期間に比べて幾分長い。したがって、この二つの調査結果をそのまま比較することは妥当でないが、今回の調査におけるヒトの腫瘍が全体としてマウスにおける腫瘍全体と対応するならば、近距離被爆者の合計生殖腺線量の平均値は0.435 Sv と推定されているので、観察されたよりはもっと大きな影響があってもよいはずであると期待できる。しかし、Nomuraが報告した腫瘍の大部分は、ヒトの場合は成人期に発症する腫瘍であるので、今回得られたデータとマウスのデータ

*引用した文献で使用された放射線単位をそのまま用いた。放影研のすべての報告書では、現在は国際単位系を用いている。

との最終的な比較ができるのは数年先であろう。

しかし、Nomuraのデータをヒトに当てはめてみることに議論の余地がある側面もある。Nomuraが ICR 系マウスを用いて行った実験では、放射線照射マウスの子供に発生した腫瘍の87%が肺の乳頭状腺腫であったとされている。LT 及び NS 系マウスそれぞれの実験では、発生腫瘍の16.0%及び21.0%が肺腫瘍、25.3%及び22.8%が卵巣腫瘍、5.3%及び3.9%が白血病であった。これらの腫瘍は対照群でもかなり高い頻度を示した。腫瘍26例について行った移植実験では、その88%が悪性であると示唆された。⁴⁰ Nomura が指摘しているように、データの中で一種類ないし数種類の腫瘍が大部分を占めることは、マウス系における特異的な影響の疑いがある。したがって、ヒトの小児期の悪性腫瘍の遺伝学的根拠に関する我々の前記の解析を考えるならば、マウスの例をヒトに当てはめる際には細心の注意が必要である。

最後に、Nomura の倍加線量の計算の基礎となったのは、対照マウスにおける不特定の病型による腫瘍すべてであったことを指摘したい。マウスモデルにおける腫瘍の一部は体細胞突然変異のみにより発生するために、すべての腫瘍を対象にすることは倍加線量の推定に偏りが生ずる。すなわち、F₁ マウスにおける自然発生腫瘍の一部はおそらく体細胞変異のみによって起こると思われるので、それらを含めた倍加線量推定値には高めの絶対値が得られるという偏りがあることになる。マウスの倍加線量を正確に計算すれば、上記より低い値が得られるはずであり、マウスデータとヒトデータとの相違は更に大きくなる。

小児期の悪性腫瘍40例について Shiono ら⁴¹ が得た前述のデータも我々の結果と一致しない。特に、相対リスクが2.61で、それが、母親の生殖細胞系突然変異と関連していると思われる一部の症例だけではなく、全部の腫瘍に当てはめられていたことを考えると相入れない。Shiono らのデータの正確な処理により、小児期の悪性腫瘍の遺伝学的倍加線量は0.01 Gy よりかなり低くなり、ヒト又はマウスのデータに基づく今までのどの遺伝学的倍加線量推定値よりもはるかに低くなる。

謝 辞

今回の家族調査にご協力いただいた日本網膜芽細胞腫全国登録の箕田健生博士及び日本小児悪性新生物全国登録の小林登博士に対して謝意を表す。また、診断材料を提供していただいた広島・長崎医師会の腫瘍・組織登録に対しても深謝する。

付表. 癌例数及び対象者数の分布, 親の生殖腺線量別(Sv)中性子の RBE を 20 と仮定, 全集団

母親の生殖腺線量 シーベルト		父親の生殖腺線量, シーベルト											
		< 0.01 (0.000)		0.01-0.09 (0.035)		0.10-0.49 (0.241)		0.50-0.99 (0.704)		> 1.00 (2.112)			
		癌例数 [#]		対象者数		癌例数		対象者数		癌例数		対象者数	
		L	NL	L	NL	L	NL	L	NL	L	NL	L	NL
< 0.01	(0.000) [*]	41096	17	32	4183	2	1	3833	2	7	1482	0	0
		[40719]	[17]	[31]	[3820]	[2]	[1]	[3229]	[1]	[4]	[1206]	[0]	[0]
0.01-0.09	(0.037)	6732	4	8	1010	1	0	446	0	0	117	0	0
		[6165]	[4]	[8]	[901]	[1]	[0]	[344]	[0]	[0]	[66]	[0]	[0]
0.10-0.49	(0.238)	6290	2	3	384	0	0	500	0	0	111	0	1
		[5468]	[2]	[2]	[320]	[0]	[0]	[441]	[0]	[0]	[88]	[0]	[1]
0.50-0.99	(0.701)	2352	2	5	83	1	0	60	0	0	106	0	0
		[1872]	[2]	[3]	[62]	[1]	[0]	[51]	[0]	[0]	[94]	[0]	[0]
≥ 1.00	(1.897)	1566	1	1	75	0	0	33	0	0	29	0	0
		[1268]	[1]	[1]	[45]	[0]	[0]	[26]	[0]	[0]	[19]	[0]	[0]

[#] L = 白血病, NL = 非白血病

^{*} 平均線量を括弧内に示した.

^{**} DS86線量のみが計算されている対象者数をかき括弧内に示した.

参考文献

1. Vogel F: Genetics of retinoblastoma. *Hum Genet* 52:1-54, 1979
2. Knudson AG: Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:820-3, 1971
3. Kitchin FD, Ellsworth RM: Pleiotropic effects of the gene for retinoblastoma. *J Med Genet* 11:244-6, 1974
4. Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD, Tung G: Second nonocular tumors in retinoblastoma survivors. Are they radiation-induced? *Ophthalmology* 91:1351-5, 1984
5. Friend SH, Horowitz JM, Gerber MR, Wang X-F, Bogenmann E, Li FP, Weinberg RA: Deletions of a DNA sequence in retino-blastoma and mesenchymal tumors: Organization of the sequence and its encoded protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:9059-63, 1987
6. Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA, Benedict WF, Godbout R, Gallie BL, Murphree AL, Strong LC, White RL: Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 305:779-84, 1983
7. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinberg RA, Rapaport M, Albert DM, Dryja TP: A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 323:643-6, 1986
8. Lee W-H, Bookstein R, Hong F, Young L-J, Shew J-Y, Lee EY-HP: Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification, and sequence. *Science* 235:1394-9, 1987
9. Bookstein R, Lee EY-HP, Hoang To, Young L-J, Sery TW, Hayes RC, Friedmann T, Lee W-H: Human retinoblastoma susceptibility gene: Genomic organization and analysis of heterozygous intragenic deletion mutants. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:2210-4, 1988
10. Matsunaga E: Genetics of Wilms' tumor. *Hum Genet* 57:231-46, 1981
11. Dao DD, Schroeder WT, Chao L-Y, Kikuchi H, Strong LC, Riccardi VM, Pathak S, Nichols WH, Lewis WA, Saunders GF: Genetic mechanisms of tumor-specific loss of 11p DNA sequences in Wilms' tumor. *Am J Hum Genet* 41:202-17, 1987
12. Knudson AG, Meadows AT: Developmental genetics of neural tumors in man. In: *Cell Differentiation and Neoplasia*. Ed by G.F. Saunders. New York, Raven Press, 1978. pp 83-92
13. Bunday S, Evans K: Survivors of neuroblastoma and ganglioneuroma and their families. *J Med Genet* 19:16-21, 1982
14. Schimke RN: Dominant inheritance in human cancer. In *Genetics in Clinical Oncology*. Ed by R.S.K. Chaganti, J.L. German. New York, Oxford University Press, 1985. pp 103-21
15. Koufos A, Hansen MF, Copeland NG, Jenkins NA, Lampkin BC, Cavenee WK: Loss of heterozygosity in three embryonal tumors suggests a common pathogenetic mechanism. *Nature* 316:330-4, 1985
16. Knudson AG: Genetics of human cancer. *Ann Rev Gen* 20:231-51, 1986
17. Sandberg AA, Turc-Carel C: The cytogenetics of solid tumors. *Cancer* 59:387-95, 1987

18. Griffen CA, Hawkins AL, Packer RJ, Rorke LB, Emanuel BS: Chromosome abnormalities in pediatric brain tumors. *Cancer Res* 48:175-80, 1988
19. Hartley AL, Birch JM, Marsden HB, Harris M: Breast cancer in mothers of children with osteosarcoma and chondrosarcoma. *Br J Cancer* 54: 819-23, 1986
20. Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, Miller RW: A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 48:5358-62, 1988
21. Videbaek A: Heredity in human leukemia and its relation to cancer. In *Opera ex Domo Biologiae Hereditariae Humanae Universitatis Hafniensis, Vol. 13*. Copenhagen, Nyt Nordisk Forlag, Arnold Busck, 1947. pp 277
22. Steinberg A: The genetics of acute leukemia in children. *Cancer* 13: 985-99, 1960
23. Gunz FW, Gunz JP, Vincent PC, Bergin M, Johnson FL, Bashir H, Kirk RL: Thirteen cases of leukemia in a family. *J Natl Cancer Inst* 60:1243-50, 1978
24. Miller RW: Deaths from childhood leukemia and solid tumors among twins and other sibs in the United States, 1960-1967. *J Natl Cancer Inst* 46:203-9, 1971
25. Draper GJ, Heaf MM, Kinnier Wilson LM: Occurrence of childhood cancers among sibs and estimation of familial risks. *J Med Genet* 14:81-90, 1977
26. Schmitt TA, Degos L: Leucemies familiales. *Bull Cancer* 65:83-8, 1978
27. MacMahon B, Levy MA: Parental origin of childhood leukemia: evidence from twins. *N Engl J Med* 270:1082-5, 1964
28. Jackson EW, Norris FD, Klauber MR: Childhood leukemia in California-born twins. *Cancer* 23:913-9, 1969
29. Zuelzer WW, Cox DE: Genetic aspects of leukemia. *Semin Hematol* 6:228-49, 1969
30. Moolgavkar SH, Knudson AG: Mutation and cancer: A model for human carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 66:1037-52, 1981
31. Lundberg C, Skoog L, Cavenee WK, Nordenskjold M: Loss of heterozygosity in human ductal breast tumors indicates a recessive mutation on chromosome 13. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:2372-6, 1987
32. Kovacs G, Erlandsson R, Boldog F, Ingvarsson S, Muller-Brechlin R, Klein G, Sumegi J: Consistent chromosome 3p deletion and loss of heterozygosity in renal cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 1571-5, 1988
33. Newman B, Austin MA, Lee M, King M-C: Inheritance of human breast cancer: Evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:3044-8, 1988
34. Bishop JM: The molecular genetics of cancer. *Science* 235:305-11, 1987
35. Human Gene Mapping 9: Cytogenetics and Cell Genetics 46, Nos. 1-4, 1987. pp 357
36. Batra BK, Sridharan BN: A study of the progeny of mice descended from x-irradiated females with special reference to the gonads. *Acta Unio Intern Contra Cancrum* 20:1181-6, 1964
37. Kohn HL, Epling ML, Guttman PH, Bailey DW: Effect of paternal (spermatogonial) X-ray exposure in the mouse: Lifespan, X-ray tolerance, and tumor incidence of the progeny. *Radiat Res* 25:423-34, 1965

38. Nomura T: Parental exposure to X-rays and chemicals induces heritable tumors and anomalies in mice. *Nature* 296:575-7, 1982
39. Nomura T: X-ray-induced germ-line mutation leading to tumours. Its manifestation in mice given urethane post-natally. *Mutat Res* 121:59-65, 1983
40. Nomura T: Further studies on X-ray and chemically induced germ-line alterations causing tumors and malformations in mice. In *Genetic Toxicology of Environmental Chemicals. Part B: Genetic Effects and Applied Mutagenesis*. Ed by C. Ramel, B. Lambert, J. Magnusson. New York, Alan R. Liss, Inc., 1986. pp 13-20
41. Shiono PH, Chung CS, Myrianthopoulos NC: Preconception radiation, intrauterine diagnostic radiation, and childhood neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 65:681-6, 1980
42. Kato H, Schull WJ, Neel JV: A cohort-type study of survival in the children of parents exposed to atomic bombings. *Am J Hum Genet* 18: 339-73, 1966 (ABCC TR 4-65)
43. Neel JV, Kato H, Schull WJ: Mortality in the children of atomic bomb survivors and controls. *Genetics* 76:311-26, 1974 (ABCC TR 9-73)
44. Yoshimoto Y, Kato H, Schull WJ: Risk of cancer among children exposed in utero to A-bomb radiations, 1950-84. *Lancet* 2: 665-9, 1988 (RERF TR 4-88)
45. Monzen T, Wakabayashi T: Tumor and tissue registries in Hiroshima and Nagasaki. In *Cancer in Atomic Bomb Survivors*. Ed by I. Shigematsu and A. Kagan. Gann Monograph on Cancer Research No. 32. New York, Plenum Press, 1986. pp 29-40
46. Ikeda T, Hayashi I, Matsuo T, Maeda H, Shimokawa I: The cancer registry in Nagasaki City, with atomic bomb survivor data, 1973-1977. In *Cancer in Atomic Bomb Survivors*. Ed by I. Shigematsu and A. Kagan. Gann Monograph on Cancer Research No. 32. New York, Plenum Press, 1986. pp 41-52
47. Muir C, Waterhouse J, Mark T, Powell J, Whelan S (eds): *Cancer Incidence in Five Continents. Volume V*. IARC Scientific Publication No.88. Lyon, France, IARC, 1987
48. Roesch WC, ed: *US-Japan Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. Vol. I*. Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 1987. pp 434
49. Milton RC, Shohoji T: Tentative 1965 radiation dose estimate for A-bomb survivors. ABCC TR 1-68
50. Kato H, Schull WJ: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 7. Mortality, 1950-1978: Part 1. Cancer mortality. *Radiat Res* 90:395-432, 1982 (RERF TR 12-80)
51. Otake M, Schull WJ, Neel JV: The effects of exposure to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki on congenital malformations, stillbirths, and early mortality among the children of atomic bomb survivors: A reanalysis. *Radiation Research*, in press. (RERF TR 13-89)
52. Mole RH: Irradiation of the embryo and fetus. *Br J Radiol* 60:17-31, 1987
53. Schull WJ, Neel JV, Otake M, Awa AA, Satoh C, Hamilton HB: Hiroshima and Nagasaki: Three and a half decades of genetic screening. In *Environmental mutagens and carcinogens*. (Proc. 3rd Int Conf. Env. Mutagens) Ed by T. Sugimura, S. Kondo, H. Takebe. New York, Alan R. Liss, 1982. pp 687-700
54. Rothman KJ: *Modern Epidemiology*. Boston, Little, Brown, and Co., 1986. pp xvi, 358
55. Children's Cancer Association of Japan: *Japan Children's Cancer Registry, Vol. III (1979-1983)*. Tokyo, Children's Cancer Association of Japan, 1987 (in Japanese)

56. Ishimaru T, Ichimaru M, Mikami M: Leukemia incidence among individuals exposed in utero, children of atomic bomb survivors, and their controls: Hiroshima and Nagasaki, 1945-79. RERF TR 11-81. pp 10
57. Matsunaga E, Minoda K: Use of retinoblastoma and Wilms' tumor as sentinel phenotypes for population surveillance. In *Genetics of Human Tumors in Japan*. Ed by H. Takabe and J. Utsunomiya. Gann Monograph on Cancer Research No. 35. Tokyo, Japan Scientific Societies Press, 1988. pp 127-33
58. Knudson AG, Strong LC: Mutation and cancer: A model for Wilms' tumor of the kidney. *J Natl Cancer Inst* 48:313-24, 1972
59. Li FP, Gimbrel K, Gelber RD, Sallam SE, Flamant F, Green DM, Heyn RM, Meadows AT: Outcome of pregnancy in survivors of Wilms' tumor. *JAMA* 257:216-9, 1987
60. Grundy P, Koufos A, Morgan K, Li FP, Meadows AT, Cavenee WK: Familial predisposition to Wilms' tumour does not map to the short arm of chromosome 11. *Nature* 336:374-6, 1988
61. Huff V, Compton DA, Chao LY, Strong LC, Geiser CF, Saunders GF: Lack of linkage of familial Wilms' tumour to chromosomal band 11p13. *Nature* 336:377-8, 1988
62. Kaneko M, Sawaguchi S: Genetic aspect of neuroblastoma: Epidemiology, familial neuroblastoma, and cytogenetic studies. In *Genetics of Human Tumors in Japan*. Ed by H. Takabe and J. Utsunomiya. Gann Monograph in Cancer Research No. 35. Tokyo, Japan Scientific Societies Press, 1988. pp 63-69
63. Mulvihill JJ, Byrne J: Offspring of long-time survivors of childhood cancer. *Clin Oncol* 4:333-43, 1985
64. Kajii T, Ohama K: Androgenetic origin of hydatidic form mole. *Nature* 268:633-4, 1977
65. Mulvihill JJ, Connelly RR, Austin DF, Cook JW, Holmes FF, Krauss MR, Meigs JW, Steinhorn SC, Teta MJ, Myers MA, Byrne J, Bragg K, Hassinger DD, Holmes GF, Latourette HB, Naughton MD, Strong LC, Weyer PJ: Cancer in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Lancet* 2:813-7, 1987
66. Leck I: Congenital malformations and childhood neoplasms. *J Med Genet* 14:321-6, 1977