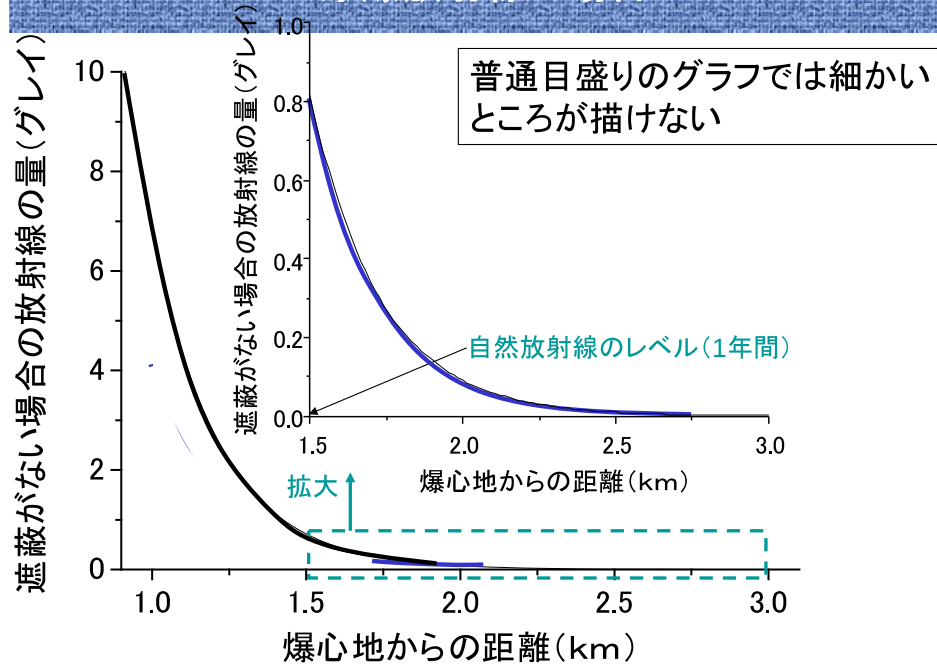


これまでに行なわれてきた 被爆者の子どもの調査

中村典

市民公開講座
2010年11月17日

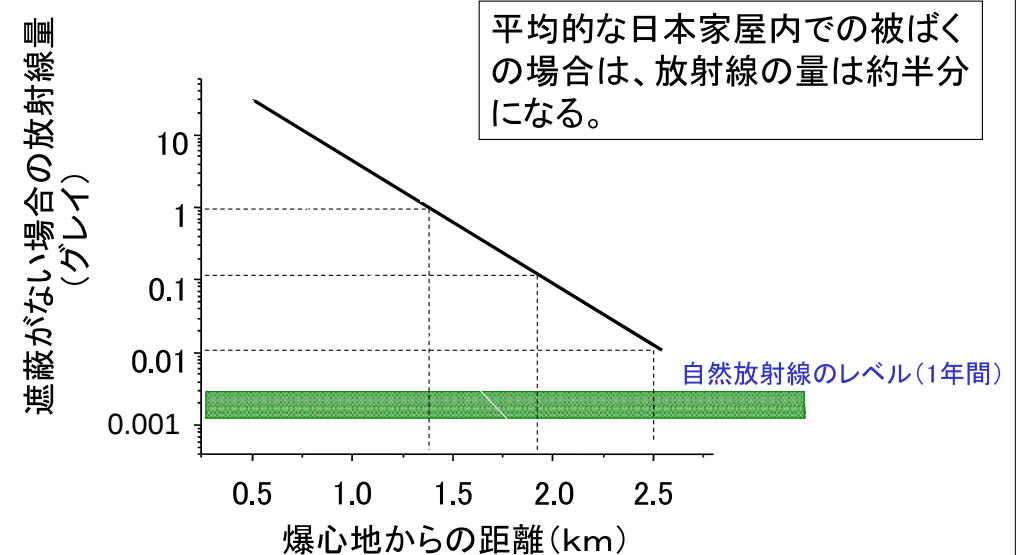
原爆放射線の場合



放射線の量(線量)について

放射線の量	影響
10 グレイ以上	現代の最新医学でも助からない
約 3 グレイ	原爆で約半数の人が亡くなった
0.2~0.3 グレイ以上	血液リンパ球の数が減少し始める
0.01~0.05 グレイ (10-50ミリグレイ)	胃の透視
0.002 グレイ (2ミリグレイ)	1年間に受ける自然放射線の量
0.0001 グレイ (0.1ミリグレイ)	一回の胸のレントゲン撮影

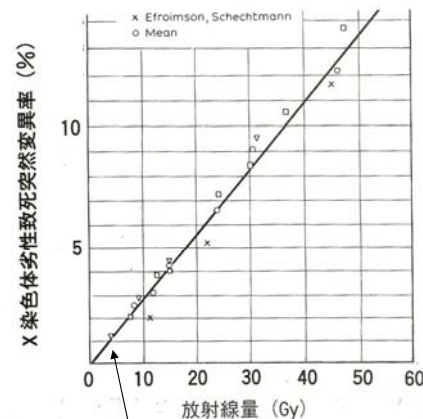
対数目盛りにすると便利(しかし難しい)



放射線が当たると突然変異が増える

1927年 マラー博士はX線により初めてショウジョウバエに人工的に突然変異を作った。

しかしマウスを使った遺伝実験が行なわれるのは1950～60年代だし、原爆放射線の量も長い間はつきりしなかったもので、実際にどれくらいの影響があるのか(量の問題)は不明であった。
→多くの人に不安を与えてきた



最も少ない放射線量は5グレイ！
ショウジョウバエは哺乳動物より遥かに放射線に強い生き物です

過去に行なわれた遺伝調査の概要

① 出生時の障害	77,000人(1948－1954)
② 性比	140,000人(1948－1966)
③ 染色体異常	16,000人(1967－1985)
④ 生化学的タンパク質調査	23,000人(1975－1984)
⑤ 死亡率調査	80,000人(1946－継続中)
⑥ DNA調査	1,000家族(1995－継続中)
⑦ 臨床健康調査	10,000人(2002－2006:継続中)

いずれの調査でも親の放射線被ばくの影響は観察されていない。
以下、順番に説明しよう。

① 出生時の調査(1948～1954)

- ・ 医師による新生児の診断(約8万人)
- ・ どうやって市民の出産予定を調べたか？
→ 特別食料配給の制度を用いた(妊娠5ヶ月以降に申請)。
- ・ 申請の際に被ばく状況などの聞き取りを行なった。
- ・ 当時の出産は大半が自宅で行なわれたので、助産婦さんに協力を仰いだ。
- ・ 体重、生まれたときの障害(死産、形態異常、早期死亡)、男女比などについて調べた。

形態の異常に関する結果

65,431人のうち594人に障害が見られた(0.91%)。これは1922-1940年にかけて東京赤十字病院で行なわれた約5万人の調査結果とよく合っている(0.92%)。

父親の被ばく状況*	母親の被ばく状況*			
	非被ばく	低線量	中線量	高線量
非被ばく	294/31,904 (0.92%)	121/14,684 (0.82%)	23/2,932 (0.78%)	19/1,676 (1.1%)
低線量	28/3,670 (0.76%)	62/5,994 (1.0%)	7/703 (1%)	3/318 (0.9%)
中線量	12/839 (1.4%)	4/658 (0.6%)	6/615 (1%)	3/145 (2%)
高線量	6/534 (1%)	4/422 (0.9%)	1/192 (0.5%)	1/145 (0.7%)

* 低線量 = 3km以遠の被ばく、2.0-2.9kmの被ばくなら遮蔽を問わない、1.5-1.9kmの被ばくであれば中度、重度の遮蔽、1.4km以内の被ばくであれば重度遮蔽。 中線量 = 2.0-2.9kmの被ばくなら無遮蔽、1.5-1.9kmなら軽遮蔽、1.0-1.4kmなら中軽度遮蔽、1.0km以内なら軽度遮蔽。 高線量 = 1.0-1.9km被ばくなら無遮蔽、1.0km以内の被ばくであれば軽度あるいは無遮蔽、3km以内の被ばくで急性放射線症状あり。

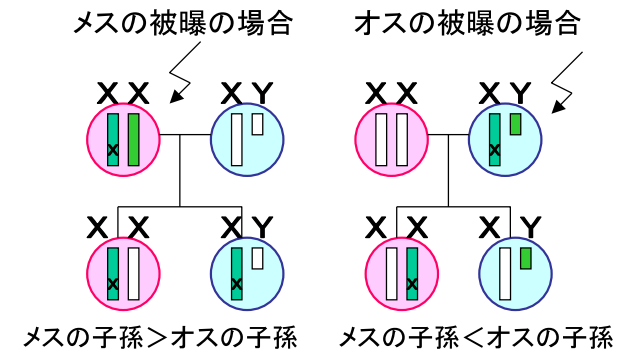
個人の推定線量による解析(DS86)

形態異常、死産、早期死亡をまとめたもの(1990)

父親の受けた放射線の量 (グレイ)	母親の受けた放射線の量 (グレイ)			
	0.01未満	0.01-0.5	0.5-1.0	1.0以上
0.01未満	2,257/45,234 (5%)	260/5,445 (4.8%)	44/651 (6.8%)	19/388 (4.9%)
0.01-0.5	81/1,614 (5%)	54/1,171 (4.6%)	1/43 (2.3%)	2/30 (7%)
0.5-1.0	12/238 (5%)	4/68 (6%)	4/47 (9%)	1/9 (11%)
1.0以上	17/268 (6.8%)	2/65 (3%)	1/17 (6%)	1/15 (7%)

② 男女比(性比)に関する調査(1948～1966)

ショウジョウバエの研究では、親が放射線に被ばくすると卵子・精子のX染色体に劣性(優性)突然変異が生じる。そのため、メス親が被ばくした場合には劣性致死突然変異によってオスの子孫の割合が減少し、オス親が被ばくした場合には優性致死突然変異によってメスの子孫の割合が低下する。



しかし・・・後になって分かったこと

- 哺乳類でもメスはXXなので、ショウジョウバエと同じかと思っていたら、実は違っていたことが後になって分かった。
- 哺乳類では、メスのもつ二本のX染色体の一方は発生の早い時期に働かなくなる(不活性化)。
- 従って、これでは発生の段階で、X染色体が二本あるメスでも、一本しかないオスでも余り違いがないことになる。
- これでは性比に差が見られなくても無理もない。

→ショウジョウバエでは可能でも哺乳類では無理。

性比の調査結果

母親が被曝の場合 (1948年から1962までのデータ)

母の放射線量	子どもの合計数	男の子の数	性比(男児数/女児数)
0	66,548	34,559	108.0
8 rep	29,857	15,447	107.2
75 rep	6,045	3,096	105.0
200 rep	3,459	1,799	108.4

父親が被曝の場合

父の放射線量	子どもの合計数	男の子の数	性比(男児数/女児数)
0	66,548	34,559	108.0
8 rep	10,304	5,323	106.9
75 rep	2,956	1,545	109.5
200 rep	1,952	1,009	107.0

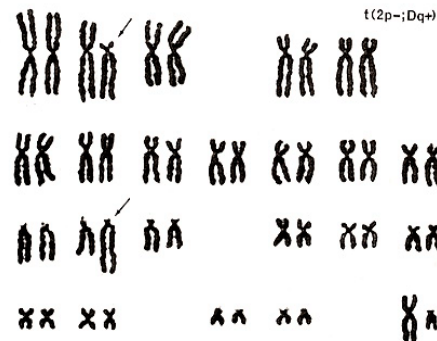
rep = roentgen equivalent physical (X線ガンマ線の1レントゲン相当)

③ 染色体異常に関する調査(1967～1985)

13

- 血液のリンパ球という細胞を培養すると染色体が観察できる。
- 染色体というのは、DNAが太い糸のように折りたたまれたものです。
- 被爆者の子ども8,000人と、遠距離で被ばくしたか市内に不在であった親から生まれた子ども8,000について調査が行なわれました。

- しかし見つかった染色体異常のほとんどは親にも見つかったので、遺伝性のものでした。
- 新しく生じた異常は、被ばく群も対照群も1例ずつで差は見られなかった。



常染色体の構造異常(均衡型のみ)

15

	被ばく群	対照群
子どもにみつかった異常総数	18 (0.2%)	25 (0.3%)
内訳 親にも同じ異常があったもの	10	15
両親とも正常であったもの	1	1
両親の検査ができなかったもの	7	9
検査した子どもの総数	8,322	7,976

染色体異常調査のまとめ

14

	被ばく群	対照群
調査人数 男性	3,914	3,682
女性	4,408	4,294
合計	8,322	7,976
性染色体の数の異常	19	24
常染色体の構造異常 (均衡型異常: 転座、逆位)	23 (18)	27 (25)
常染色体の数の異常	1	0
異常総数	43 (0.52%)*	51 (0.64%)*

*これらの頻度は諸外国の新生児調査の結果とよく合っている。

④ 生化学的な調査(1975～1984)

16

- 血液中のタンパク質30種類を調べた。
- タンパク質を構成しているアミノ酸が置き換わったことにより電荷が変わるのを見つけるという方法。
- しかしこれは塩基(ATGC)が変化する突然変異。
- 放射線はこのような突然変異よりも、遺伝子の欠失(一部あるいは全体がなくなる)を生じ易い。
- 当時の最新技術ではあったが、放射線の影響を調査するという点では、正しい調査ということにはならなかった。
- 赤血球の酵素活性の調査(半分に減少)も行なわれた。放射線による突然変異のマーカーとしてはよかったのだが、頻度が低く途中で継続を断念した。

血液タンパク質の電気泳動検査結果

17

	被ばく群	対照群
調査した子どもの数	11,364	12,297
調査した遺伝子の数	544,779	589,506
突然変異数	2	4
1世代当たりの突然変異率	0.2 細胞	0.4 細胞

⑤ 死亡率・がん発生率の調査(1946～継続中)

18

- まだ平均年齢は50歳代でがん年齢に達していない。だから答えは出ない(死亡は4%)。
- そもそも親の被ばくにより子どもにがんが増えると決まっているわけではない。

マウスを用いた研究

- 野村(元大阪大学:ICR、LT、N5系統マウス)
vs. カタナックCattanach(英国:BALB/cJ、C3H/HeH系統)
- 結果が違う。マウスの系統が異なるためか？それとも？
- 理論は弱い。生殖細胞に生じる突然変異は頻度が低いので、特定の遺伝子にがんになり易い突然変異が生じるためとは考えられない。精子・卵子の放射線被ばくにより、子どもの細胞に遺伝的不安定性(突然変異を起こしやすくなる)を生じるという議論もあるが、しかし確定していない。

被爆者の子どもの死亡率調査の結果(1946-1999)

19

被ばく状況		(カッコ内は95%信頼区間)	
父	母	がん以外の病気	がん
対照群	対照群	1.00	1.00
対照群	被ばく群	0.99 (0.74-1.31)	1.20 (0.70-2.01)
被ばく群	対照群	0.98 (0.74-1.28)	1.18 (0.68-1.96)
被ばく群	被ばく群	1.16 (0.92-1.46)	0.96 (0.59-1.55)

調査集団＝77000人、しかしこの論文では市内不在者を除いた41,010人を対象とした。1999年までの死亡者合計1,439人(約4%)。平均死亡年齢は21.1歳。
親が受けた平均の放射線量(中央値)は、父親143ミリグレイ、母親133ミリグレイ。
親の放射線被ばくの影響は観察されない。

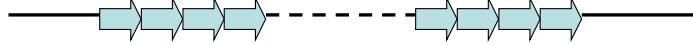
⑥ DNAの調査(1995～継続中)

20

- 被爆者の家族の方から血液を提供してもらって、一部を冷凍保存、一部は人工的にウィルスを感染させて永久に分裂できるようにして保存している。
- DNAの中のいろいろな部分について小規模な調査が行なわれている。
- ミニサテライト、マイクロサテライト(塩基配列が反復している部分の反復回数が人によって違う:多型)。
- DNAの一部の欠失あるいは重複。
- 調べた限り、親の被ばくによる影響は見られない。

ミニサテライト遺伝子における突然変異調査のまとめ

DNA上の縦列型反復配列のひとつ。DNA指紋。

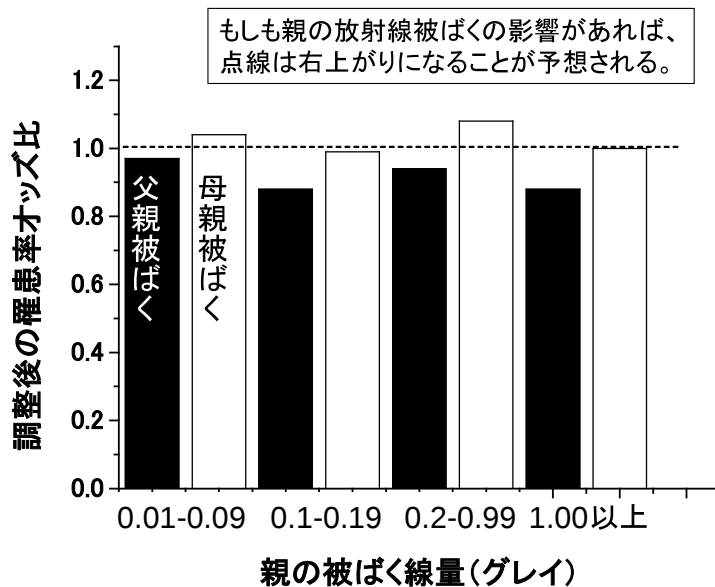


遺伝子	突然変異数 / 調べた配偶子の数	
	被ばく群	対照群
λTM-18	0/65	0/183
ChdTC-15	0/65	0/183
Pλg3	1/65	0/183
λMS-1	1/65	11/183
CEB-1	4/65	11/183
Pc-1	0/65	0/183
B6.7	3/56	6/160
CEB-15	0/63	7/182
合計	9/509 (1.8%)	35/1,440 (2.4%)

⑦ 臨床健康調査(2002～2006: 継続中)

- 特定の遺伝子の突然変異による遺伝病は、通常10万人当たり数人という頻度なので、1万人の調査では人数が足りない。
→そこで生活習慣病を中心に調査。
- 糖尿病、高血圧、高コレステロール血症。
- 父親、母親どちらの被ばくの場合でも、子どもに病気が多いということとはなかった。
- これらの病気の単独でも合計でも、結論は同じ。

生活習慣病の調査結果



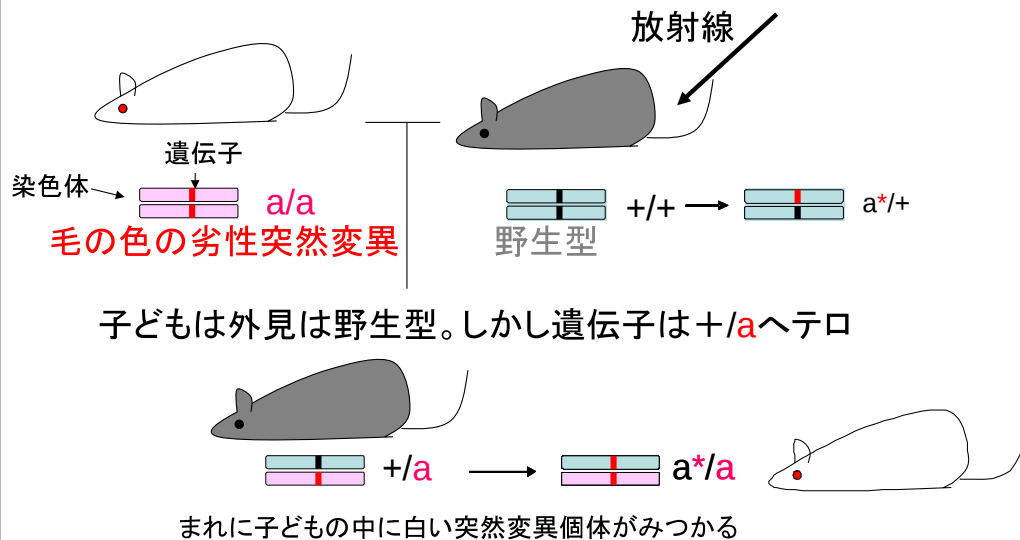
現在でも調査は続けられている

1. 死亡とがんについての調査(約8万人)
2. 臨床健康調査(約1万人、4年ごと)
3. DNA調査(両親と子供から成る1000家族の血液細胞)

放射線被ばくの影響への理解するためには、これら3種類の影響についての総合的な理解が必要。

影響が検出されない理由について考えてみる

途方もなく多数のマウスを使った実験(数100万匹！)
1950~1960年代

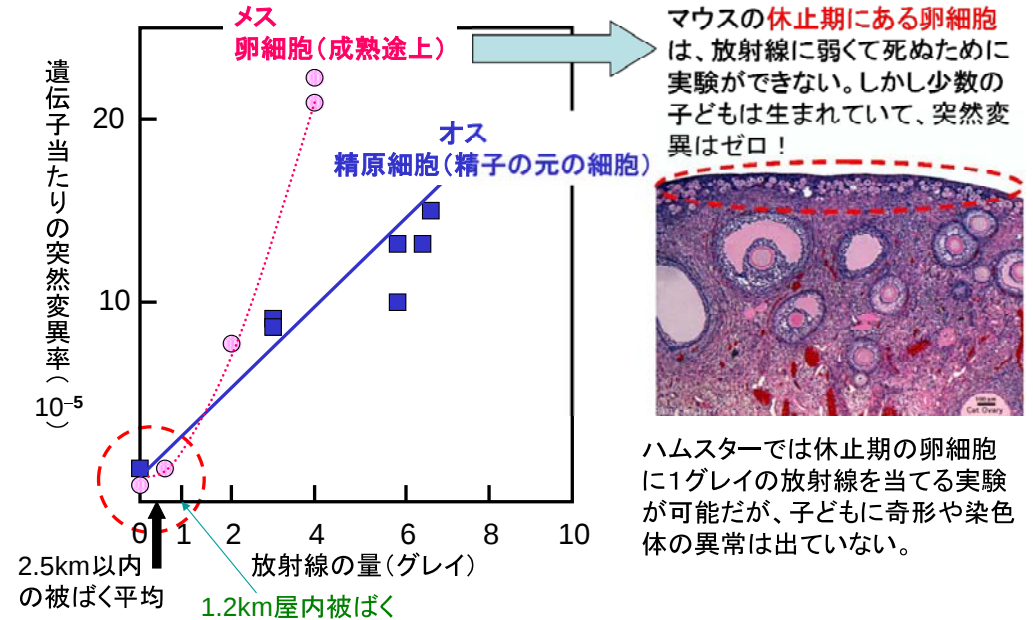


つまり...

1. 突然変異の頻度は低い。
2. ヒトには、マウスで使われたような便利なマーカーがない。
3. マウスがヒトの万能モデルではなさそう。
4. 未熟卵細胞の動物実験データがない。
5. 動物実験で使われる放射線の量は相当多い。
6. 他方、2グレイ以上の被爆者は1%くらいと少ない。

→だから影響の検出がむづかしいのではないかな。

放射線の量と突然変異頻度の関係



原爆被爆者以外の情報

放射線治療を受けたがんの生存者の子ども

例えばGreenらの2009年の論文(J Clin Oncol 27, 2374-2381)
米国の「小児がん生存者調査(CCSS)」
平均線量 = 1.26グレイ(女性卵巣) 0.46グレイ(男性精巣)

疾患	小児がん患者の子ども (6,129人)	患者の兄弟姉妹の子ども (3,101人)
	例数 (%)	例数 (%)
染色体異常	7 (0.1%)	6 (0.2%)
メンデル性遺伝病	14 (0.2%)	8 (0.3%)
形態の異常	136 (2.2%)	97 (3.1%)
合計	157 (2.6%)	111 (3.6%)

→放射線被ばくの影響は見られない

ウィルムス腫瘍患者の子ども

29

- 腎臓にできるがん(腎芽腫)なので下腹部照射になる
女性患者では、高血圧妊娠、胎児の姿勢異常、早産の危険が増す。しかし奇形は増えてない(子宮への影響らしい)。男性患者では、「奇形が増える」という結果だが、でも **25グレイ以上** だ。

放射線被ばく量	出産数	正常出産	奇形	子宮への影響 の可能性が大きい
母親(卵巣) 0	187	171	16 (8.6%)	
0.01 - 15グレイ	49	46	3 (6%)	
15 - 25グレイ	111	100	11 (9.9%)	
25 - 35グレイ	84	78	6 (7%)	
35グレイ以上	50	43	7 (14%)	
腹部全体照射	18	17	1 (5%)	
父親(睾丸) 0	55	54	1 (2%)	
0.01-15グレイ	11	11	0 (0%)	
15 - 25グレイ	36	36	0 (0%)	
25 - 35グレイ	41	38	3 (7%)	
35グレイ以上	22	18	4 (18%)	
腹部全体照射	13	12	1 (8%)	

Green et al,
J Clin Oncol 28,
2824, 2010

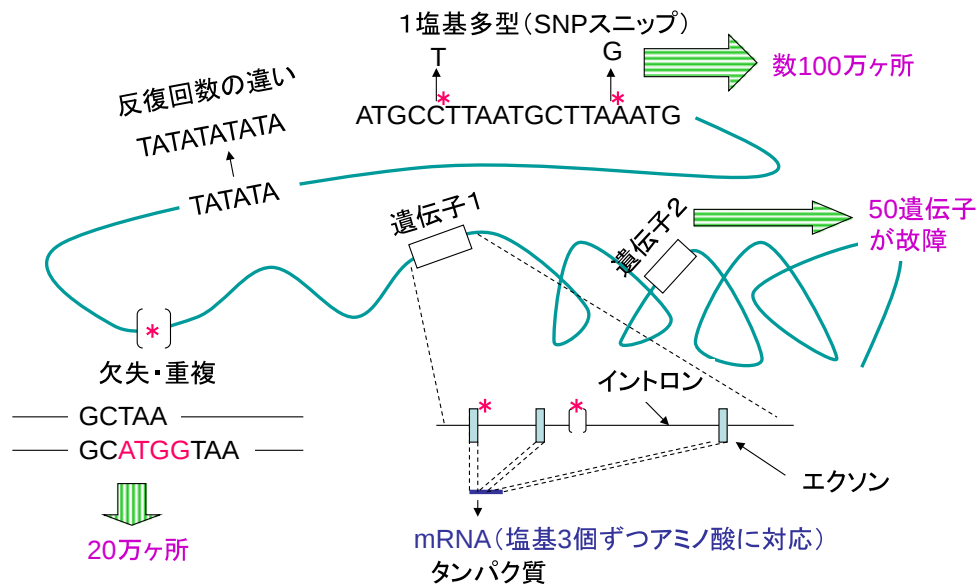
またここ数年で大きく変わってきたことがある

30

- ヒトゲノム解析の終了(2004): **ヒトと類人猿は違う?**
→次は人間の個人差に関心が移った
いまや情報の洪水になりつつある
- SNP: 単一塩基多型
- CNV: ゲノムの一部のコピー数多型
(多型=ABO血液型のように、個人により異なる
遺伝子もしくはDNAの一部)
- 私たちのDNAには思っていたより沢山の突然変異が
すでに蓄積している。
→「**完全なDNAをもっている人は存在しない**」

DNA上の個人差 でもみんな同じように生きている

31

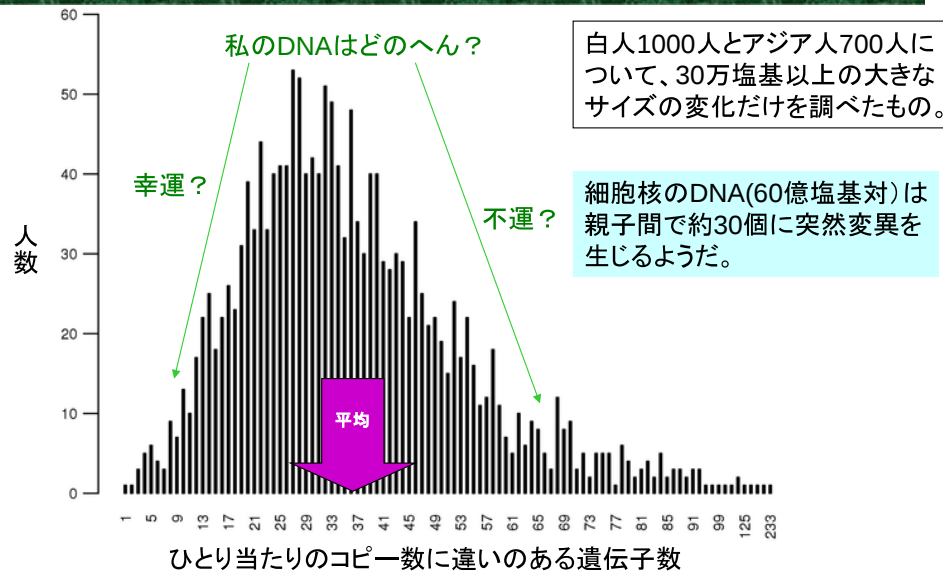


たとえばジェームス・ワトソン博士のDNA (ノーベル賞受賞者)

32

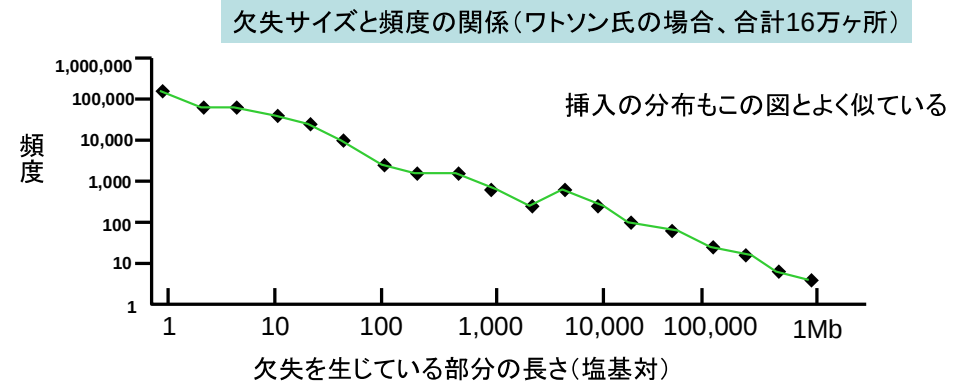
- SNP(塩基一個の個人差)=330万ヶ所
→10,000ヶ所はアミノ酸が変化する型(遺伝子の機能変化?)
→ 280遺伝子には障害が予想される
- 挿入と欠失: 6万ヶ所に挿入、16万ヶ所に欠失
(2~30,000塩基)
→345ヶ所は**エクソン**に生じている。
→ **53個**の遺伝子は恐らく故障している
- ヒト遺伝病データベース(900遺伝子)と照合すると12遺伝子に
突然変異がある(ただしヘテロ接合体)
→全ての遺伝子について考えたら、相当な数になるはず。

ゲノムに存在するCNV数の個人差



Li et al. PLoS One. 2009 Nov 23;4(11):e7958.

小さな(大きな)変化は頻度が高い(低い)



他方マウスの実験では、1グレイの放射線により10万匹当たり2匹の突然変異を生じるという結果だった。つまりもしも細胞に10万個遺伝子があったら、細胞当たり2個の突然変異を生じる可能性がある。しかし哺乳類は2.5万個くらいしか遺伝子を持っていないらしい。丸めて3万個としても、1グレイで細胞当たり0.6個の突然変異という計算になる。この可能性は実験で確かめる必要があり、目下マウスとラットで研究を行なっている。

ゲノム当たりには生じる突然変異の数

- ・他方マウスの実験では、1グレイの放射線により10万匹当たり2匹の突然変異を生じるという結果だった。
- ・つまりもしも細胞に10万個遺伝子があったら、細胞当たり2個の突然変異を生じる可能性がある。
- ・しかし哺乳類は2.5万個くらいしか遺伝子を持っていないらしい。丸めて3万個としても、1グレイで細胞当たり0.6個の突然変異という計算になる。
- ・この可能性は実験で確かめる必要があり、目下マウスとラットで研究を行なっている。

まとめ

- ・ 原爆被爆者の子どもについての調査では、親の被ばくの影響は見つかっていない。その理由は恐らくふたつある。
- ・ ①人間のDNAには、驚くほど多数の、大小さまざまな間違い(突然変異)がすでに蓄積している。それは、アフリカで生まれて以後、人類が繁殖を繰り返してきた証でもある。
- ・ ②他方、放射線の1グレイ被ばくにより新たに生じる突然変異の数は、細胞当たり1個に満たないかも知れない(研究中)。
- ・ もしもこれが事実であるならば、放射線被ばくにより新たに生じる突然変異の数は、すでに蓄積されている突然変異の数と比べて相対的に小さいことになり、それ故に影響の検出が難しいのかも知れない。
- ・ 近年、小児がんの生存者の子どもの調査が報告されるようになった。これらの人が受けた放射線の量はすごく多いが、遺伝的障害の増加は見られていない。

ひさき

中村尚樹著「被爆二世を生きる」(中公新書)から

<根強い不安>

「つい3年前、55歳を迎えた被爆二世の二男は、白血病で亡くなりました。放射線がまだ生きていたのです。先生から『二男の広さんの白血病は、母体からもらったものです』と言われたこの一言が忘れられず、私はいまでも苦しんでいます」(長崎の被爆者の人)

しかし被爆者の子どもに白血病が増えているという事実はないのです。

フィクションでなく科学的な事実がもっと広く知られる事を願ってやみません。