

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
放射線影響研究所
主席研究員

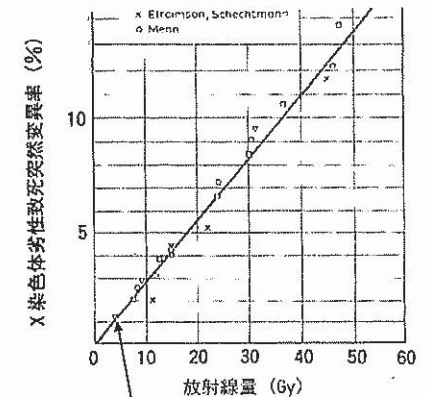
長崎市民公開講座
2011年7月16日

はじめに

「放射線には突然変異を生じる能力がある」

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
はっきりしなかったので、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4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

原爆被爆者の子どもについての調査

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、順番に説明します。

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。

重度の奇形に関する結果

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。

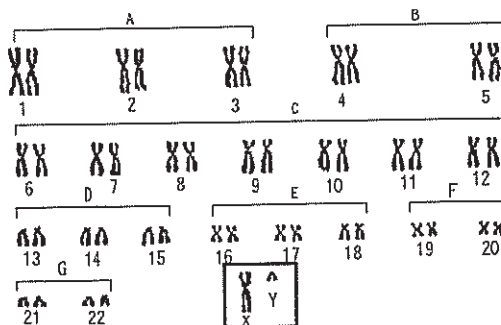
個人の推定線量による再解析(DS86)

形態異常、死産、早期死亡をまとめたもの(1990)

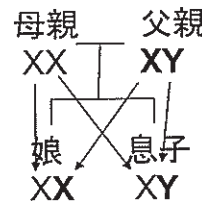
父親の受けた放射線の量(グレイ)	母親の受けた放射線の量(グレイ)			
	0.01未満	0.01-0.5	0.5-1.0	1.0以上
0.01未満	2,257/45,234 (5%)	260/5,445 (4.8%)	44/651 (6.8%)	19/388 (4.9%)
0.01-0.5	81/1,614 (5%)	54/1,171 (4.6%)	1/43 (2.3%)	2/30 (7%)
0.5-1.0	12/238 (5%)	4/68 (6%)	4/47 (9%)	1/9 (11%)
1.0以上	17/268 (6.8%)	2/65 (3%)	1/17 (6%)	1/15 (7%)

② 男女比(性比)に関する調査(1948~1966)

人間の染色体=46本(22対常染色体+1対の性染色体)

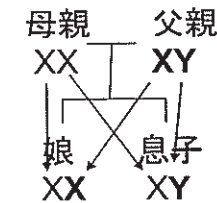


常染色体は、子どもの性別に関係なく、どちらかひとつが子どもに伝えられる。しかし性染色体は別(XまたはY染色体)。



性染色体の伝達

男児のXは必ず母親に由来する。Yは父親由来。



ショウジョウバエの研究
母親被曝=メスの子ども>オスの子ども
父親被曝=上とは反対

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。
- 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

母親が被爆の場合 (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

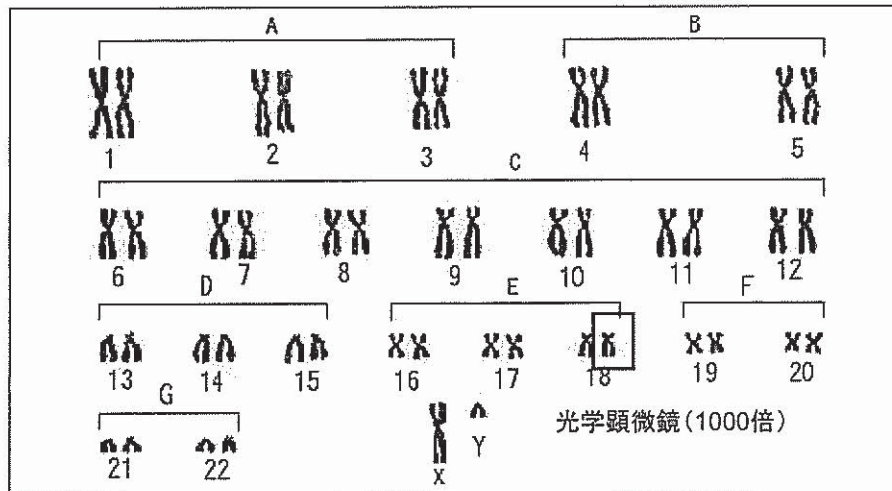
父親が被爆の場合

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

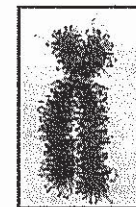
rep = X線やガンマ線の1レントゲンに相当する線量(古い単位)

③ 染色体異常に関する調査(1967～1985)

ヒト男性の染色体構成(常染色体22対+性染色体XY)

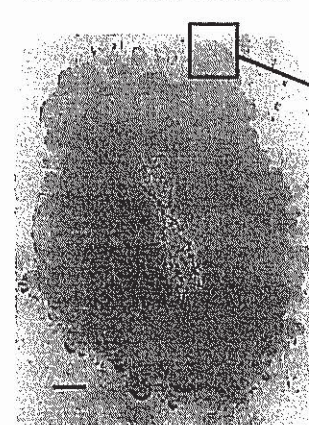


染色体は棒のように見えるけど、実はDNAが折りたたまれている



電子顕微鏡
(40,000倍)

染色体からタンパク質を除くと、DNAが飛び出してくる



糸のように見えるのがDNA

2ミクロン

細胞の直径=10ミクロン(1/100ミリメートル)

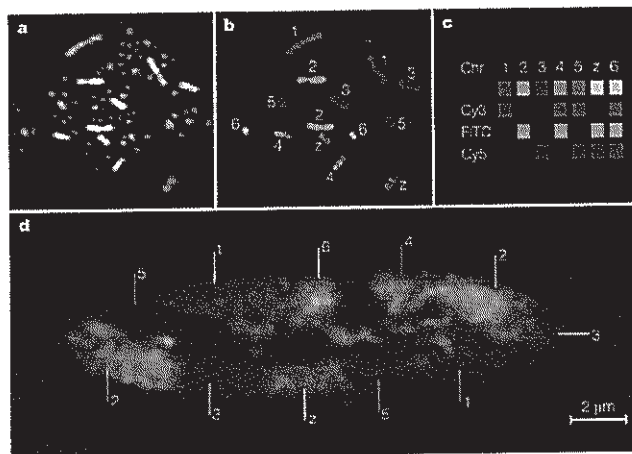
その核には長さ1.5メートルのDNAが収まっている。



染色体は普段から混ざり合わないよう工夫されている

13

例) ニワトリの細胞



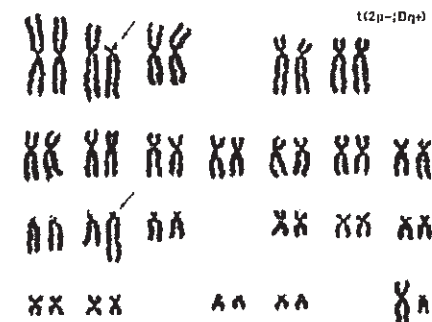
特定の染色体のDNAは核内で1カ所に集中している。しかし隣の染色体と接触している部分もある。

Nature Reviews | Genetics

常染色体の構造異常(均衡型のみ)

14

	被ばく群	対照群
検査した子どもの総数	8,322	7,976
子どもにみつかった異常総数	18 (0.2%)	25 (0.3%)
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
両親の検査が出来なかったもの	7	9



染色体異常調査のまとめ

15

	被ばく群	対照群
調査した子どもの数	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、頻度が低く途中で調査を断念した。

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

⑤ 死亡率・がん発生率の調査(1946～継続中)

18

- 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は決まっていない。

マウスを用いた研究

- 野村(元大阪大学:ICR、LT、N5マウス)→がんが増える派
vs.
カタナック(英国:BALB/cJ、C3H/HeH系統)
コスグローブ(米国:C3Hf系統) →がんは増えない派
コーン(米国:CAF1系統)
- 結果が違う。マウスの系統が異なるためか？
- がんが増えることへの理論はない。

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)

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冷凍保存している。
- 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」

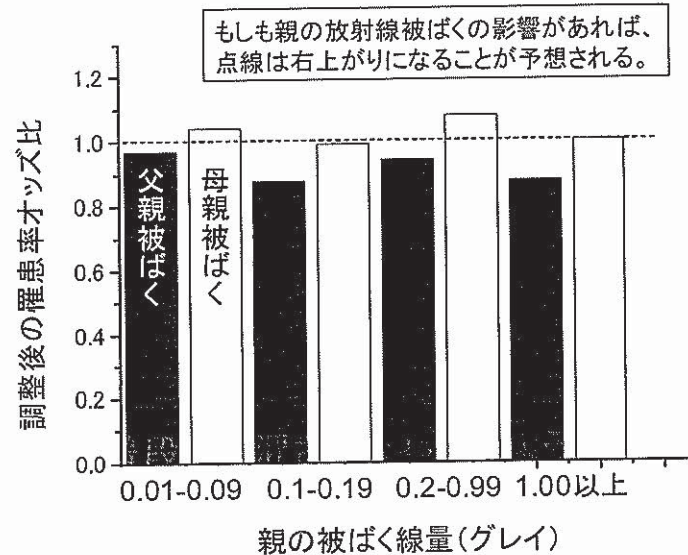


遺伝子	突然変異数 / 調べた配偶子の数	
	被ばく群	対照群
λTM-18	0/65	0/183
ChdTC-15	0/65	0/183
Pλg3	1/65	0/183
λMS-1	1/65	11/183
CEB-1	4/65	11/183
Pc-1	0/65	0/183
B6.7	3/56	6/160
CEB-15	0/63	7/182
合計	9/509 (1.8%)	35/1,440 (2.4%)

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。

生活習慣病の調査結果



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は、卵巣や精巣に多量の放射線を被曝しているが、彼らの子どもに奇形、遺伝病あるいは染色体異常が増えているという事実はない。

例えばGreenらの2009年の論文(J Clin Oncol 27, 2374-2381)
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%)

ウィルムス腫瘍患者の子ども

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

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いない。

男性患者と比べて奇形頻度が高いのは、化学療法による子宮への影響の可能性。

男性患者では、「奇形が増える」という結果だが、例数が少なく未確定。

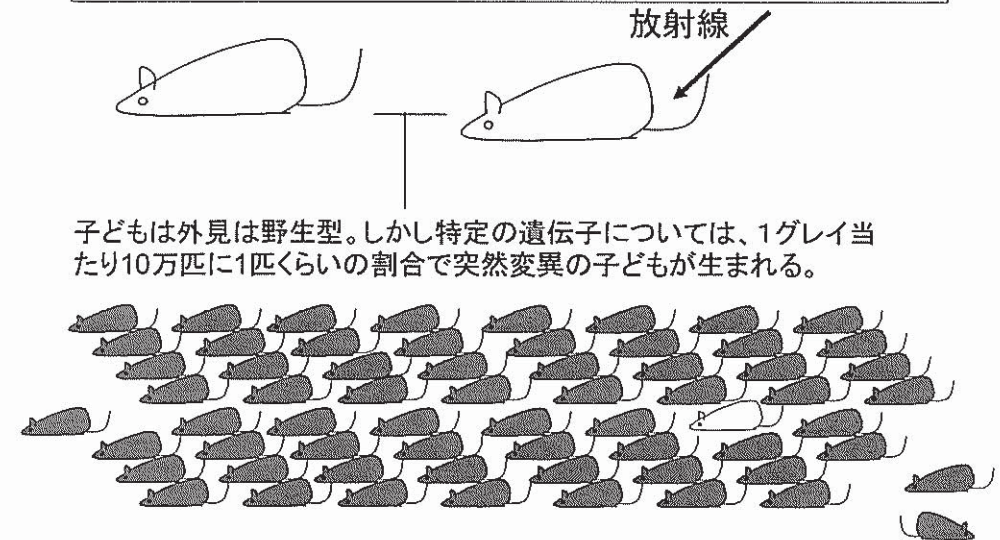
放射線被ばく量	出産数	正常出産	奇形
母親(卵巣) 0	187	171	16 (8.6%)
0.01 - 15グレイ	49	46	3 (6%)
15 - 25グレイ	111	100	11 (9.9%)
25 - 35グレイ	84	78	6 (7%)
35グレイ以上	50	43	7 (14%)
腹部全体の照射	18	17	1 (5%)
父親(嚢丸) 0	55	54	1 (2%)
0.01-15グレイ	11	11	0 (0%)
15 - 25グレイ	36	36	0 (0%)
25 - 35グレイ	41	38	3 (7%)
35グレイ以上	22	18	4 (18%)
腹部全体の照射	13	12	1 (8%)

子宮への影響
の可能性が大きい

増えているように見えるのは
25グレイ以上

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



子どもは外見は野生型。しかし特定の遺伝子については、1グレイ当たり10万匹に1匹くらいの割合で突然変異の子どもが生まれる。

オスマウスの突然変異反応

1グレイの放射線で10万匹当たり1匹に突然変異を生じる
=ある遺伝子についての突然変異の確率は10万分の1くらい。



もし細胞に10万個遺伝子があったら、1グレイでどれか1個の
遺伝子に突然変異を生じる計算。

$$\frac{1}{100,000} \times 100,000 = 1 \quad \downarrow$$

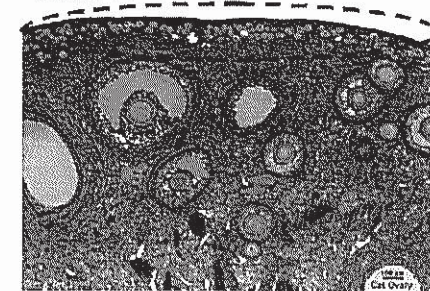
ところが哺乳動物は3万個くらいしか遺伝子を持っていない。

$$\frac{1}{100,000} \times 30,000 = 0.3$$

1グレイ(1000ミリシーベルト)の被曝により突然変異する遺伝子の数は細胞当たり1個に満たない可能性が高い

メスマウスの場合

マウスの休止期にある卵細胞は、放射線に弱くて死ぬために実験ができない。しかし少数の子どもは生まれていて、突然変異はゼロ！



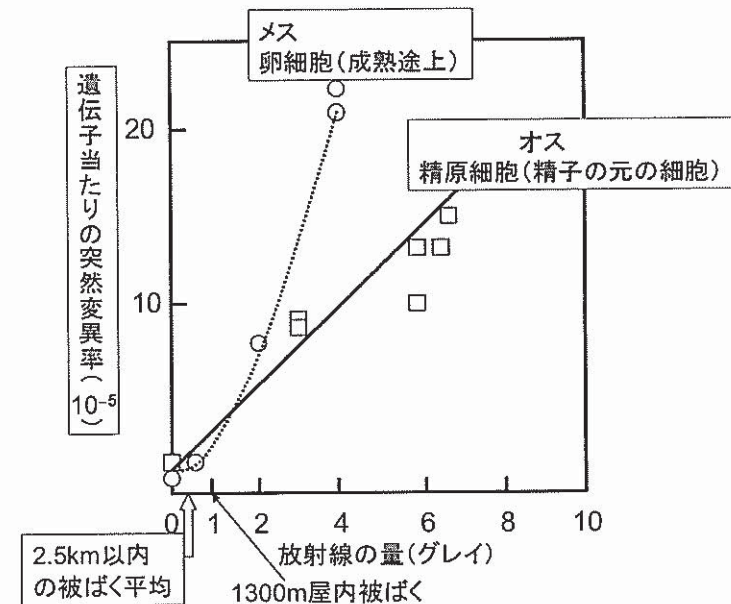
ハムスターでは休止期の卵細胞に1グレイの放射線を照射する実験が可能だが、仔に奇形や染色体の異常は出ていない。

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. マウスはヒトの万能モデルではない。
4. 未熟卵細胞の動物実験データが少ししかない。
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。

マウス実験の放射線量はすごく多い



さらにここ数年で大きく変わってきたことがある

- ・ヒトゲノム解析の終了(2004)→個人差
- ・いまや情報の洪水(途方もなく多くの多型がある)(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)
- ・人間のDNAには多くの突然変異がすでに蓄積している。

→「正常なDNAをもっている人は存在しない」

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)

1塩基多型(SNP)	300万ヶ所
欠失と挿入	20万ヶ所
アミノ酸置換	1万ヶ所
エクソンに挿入や欠失	350 遺伝子
遺伝子障害(アミノ酸置換)	280 遺伝子
遺伝子障害(挿入や欠失)	50 遺伝子
遺伝病となる遺伝子の異常(ただしヘテロ)	
登録されている900個の遺伝子のうち12遺伝子	

これらの異常はほとんど親から伝わったもの。
新しい変異は1世代当たり30個位の塩基変化
と言われている。

つまり

32

- ①人間のDNAには、驚くほど多数の、大きささまざまな間違い(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(1シーベルト)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個に満たない可能性が高い(研究中)。
- ・ もしもこれが事実なら、すでに蓄積されている突然変異の数が、放射線被ばくにより新たに生じる突然変異の数よりもかなり多いことになり、それ故に影響の検出が難しいのかも知れない。

小説やドラマの問題

33

- ・ 「夢千代日記」(吉永小百合主演)はTV内容は正しくない(原作は胎児被曝であったのにTV番組では被爆二世になった)。
「主人公の夢千代は母親の胎内にいたとき、広島で被爆した『被爆二世』で・・・」(ウィキペディア)
- ・ 被爆者の子どもに白血病は増えていない(生じていないのではありません)。
- ・ 科学番組の充実を切実に思う次第です。

「隔世遺伝」(英語ではatavism)

34

- ・ Atavism(atavusず〜と昔)とは、先祖の形に戻る傾向のこと。
- ・ 生物学では、進化におけるゆれ戻しを意味し、例えば昔すでに失われた形質を生じること。
- ・ 先祖の形質に関する遺伝子が残っているから(しかし普通は働いていない)。
- ・ どこにも、「一世代飛ばして生じる特徴」という意味はない。(日本語だけふたつの意味がある)。
- ・ 従って、被爆二世に出なかった異常が次の世代(三世)で初めて生じるという可能性は大変低い。

ご清聴有難うございました

