

原爆被爆者の体細胞突然変異に関する研究

研究協力者 京 泉 誠 之（放射線影響研究所放射線生物学部室長）

楠 洋一郎（放射線影響研究所放射線生物学部副主任研究員）

研究要旨

90 年代前半までにヒト血液細胞を用いた様々の生体内体細胞突然変異体頻度の測定法が確立された。それらの測定法の中で赤血球グリコフォリン A (GPA) 遺伝子突然変異体頻度のみが原爆被爆者において明確な線量効果関係を示した。これは、長寿命の血液幹細胞に放射線により誘導された GPA 突然変異が記録され、現在も突然変異赤血球が産生され続けていることを意味している。1988 年より開始された原爆被爆者約 1,200 名の GPA 体細胞突然変異調査によりその詳細が判明し、倍加線量は 1.20Sv、最低検出線量は 0.24Sv であることが推定された。しかしながら、被爆者個人間のばらつきが大きく、個人の被曝線量推定への応用は難しいことがわかった。一方、GPA 突然変異体頻度は癌リスクと挙動がよく似ていた。さらに、測定前後に悪性固型腫瘍と診断された被爆者の GPA 突然変異体頻度の線量効果はそれ以外の被爆者よりも有意に大きいことがわかり、GPA 突然変異の発癌リスクマーカーとしての意義が示唆された。

1. はじめに

近年の発癌機構の分子生物学的研究の著しい発展は、癌抑制遺伝子や癌原遺伝子の突然変異が発癌のイニシエーション及びその後の進展過程に必須であることを示してきた。これらの突然変異は放射線やその他の環境変異原がその主な要因と考えられる。従って、ヒトの生体内体細胞突然変異を検出し、定量することは、変異原への曝露歴を知ることになり発癌リスクを推定する上で重要なデータを提供するのである。また、体細胞突然変異を定量することにより、変異原への曝露量を知ることができるかもしれない。

このような発想の基に我々の研究室では 1984 年よりヒトの血液細胞を用いた

体細胞突然変異体測定法の開発、改良が開始され、原爆被爆者の調査に応用してきた。『原爆放射線の人体影響 1992』では赤血球グリコフォリン A (GPA) 遺伝子⁽¹⁾、T リンパ球ヒポキサンチンフォスフォリボシルトランスフェラーゼ (HPRT) 遺伝子⁽³⁾、および T リンパ球抗原レセプター (TCR) 遺伝子^(4,5)の各突然変異測定法の性格づけと測定法間の比較を行なった。その後我々は T, B リンパ球ならびに顆粒球の HLA-A 遺伝子⁽⁶⁾及び顆粒球 Fc レセプター γ (FcR γ) III 遺伝子⁽⁷⁾の体細胞突然変異体検出法を開発した。しかし、これらの測定法の中で原爆被爆者で明確な線量効果関係を示したのは GPA 突然変異のみであった。本報告書ではこれらの体細胞突然変異測定法の性質を簡単

にまとめるとともに、主に原爆被爆者の GPA 突然変異体の大規模調査について詳細に論ずる。特に、GPA 突然変異の発癌リスク推定における意義について述べたい。

2. リンパ球および顆粒球体細胞突然変異

T リンパ球体細胞突然変異として我々はまず HPRT および TCR 遺伝子についてその測定法を確立し、被爆者調査を行なった。1988 年までに行なった原爆被爆者約 130 名の HPRT 突然変異調査では非常にゆるやかな線量効果曲線しか示さなかったが⁽³⁾、その後改良法を用いた約 250 名の調査においてもその点が確認された⁽⁸⁾。一方、きわめて稀ではあるが、非常に高い HPRT 変異体頻度を示す被爆者が見出された⁽⁹⁾。これは突然変異を生じた1個の血液幹細胞がクローナルに増殖したことが原因と考えられた。TCR 遺伝子突然変異は放射線被曝後数ヶ月で線量依存的にその頻度が上昇するが、その後約2年の半減期で減衰することが放射線治療を受けた子宮頸癌の患者の解析でわかった^(10,11)。そのため放射線被曝後 50 年以上経過した原爆被爆者ではほとんど有意な線量効果関係を示さなかった⁽¹²⁾。この減衰に関してはマウスの放射線誘発 TCR 突然変異体の解析においても確認された（マウスの半減期は約 2 週間）⁽¹³⁾。従って、TCR 突然変異体測定法は放射線被曝後数年以内であれば、線量計として用いることができるだろう。一方、トロトラスト症患者のような慢性体内被曝においては、突然変異体頻度が長期にわたって上昇している^(12,14)。なお、TCR 遺伝子突然変異は被曝後数ヶ月経過しないと生体内に検出されない

が、我々はリンパ球を PHA で刺激後培養することにより、TCR 突然変異体を被曝後 1 週間で検出し、被曝線量を求めることができる改良法を開発した⁽¹⁵⁾。

もう1つの T リンパ球突然変異測定法として我々はフローサイトメトリーを用いた主要組織適合性複合体 (MHC) クラス I 遺伝子特に HLA-A 遺伝子の突然変異検出法を開発したが、やはり原爆被爆者では有意な線量効果を示さなかった⁽⁶⁾。最近行なったマウスのモデル実験でも、放射線被曝後 2 週間で MHC クラス I 遺伝子 (H-2) 突然変異は線量依存的に上昇するが、半減期 2~4 週間でやはり減衰することが示された⁽¹⁶⁾。さらに我々はフローサイトメトリーを用いて B リンパ球や顆粒球の HLA-A 遺伝子突然変異および顆粒球の FcγR III 遺伝子突然変異測定法⁽⁷⁾を開発したが、いずれも原爆被爆者では明確な線量効果は示さなかった。

このように、リンパ球および顆粒球の突然変異は放射線により生体内で生成されても、様々の理由により時間経過とともに消失する。例えば TCR 突然変異はたとえ血液幹細胞で誘導されても、TCR の発現が必須である胸腺での成熟過程で生き残れず、結果として末梢で誘導された突然変異 T 細胞のみが検出されると考えられる。この末梢で誘導された TCR 突然変異体はおそらく T 細胞の生体内寿命により徐々に消失していくと思われる。また、MHC クラス I 突然変異体は NK 細胞に障害されやすいことが最近判明した⁽¹⁶⁾。

3. 原爆被爆者の赤血球 GPA 遺伝子突然変異体頻度調査

1988 年にはじまった GPA 体細胞突然変異の大規模調査は、広島及び長崎の放

影研成人健康調査(AHS)の対象者について行われた⁽¹⁷⁾。GPAは赤血球膜に存在する糖タンパク質の中で最も発現量が多く、MN式血液型の抗原決定基でもある。M型GPAとN型GPAのそれぞれに特異的なモノクローナル抗体を用いて、ヘテロ接合MN型の人ではそれぞれの対立遺伝子が欠失したと考えられるMφおよびNφのヘミ接合型変異体と、対立遺伝子同士が相同組換えしたと考えられるMMおよびNNのホモ接合型変異体が検出できる(図1)。ホモ接合MMあるいはNN型の人では理論的にはMφあるいはNφ変異体がMN型の人と比べて2倍存在すると考えられるが、方法論的にフローサイト

メトリーでは検出不可能である。従って、本法の対象者はMN型の人となり、この型は日本人の約50%に存在し、原爆被爆者においても約50%が対象者となる。なお、詳細な方法については、他の文献を参照していただきたい^(2, 18)。1993年までに約1,200名(表1)についての欠失型MφおよびNφ変異体の調査を行なった。表1に対象者を示すが、これらの線量および性、市の構成分布は広島・長崎の全AHS対象者集団のそれにほぼ一致する。被曝線量はDS86骨髄線量(Sv)を用い、中性子のRBEを10として計算した。約4割は被曝線量0.005Sv未満の対照群で、女性の対象者は男性の約2倍である。

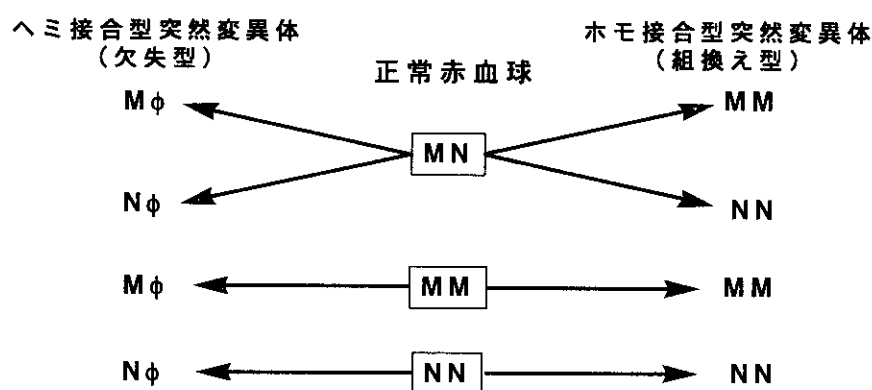


図1. MN式血液型の遺伝子型とGPA体細胞突然変異測定法で検出される突然変異体

表1. 原爆被爆者GPA体細胞突然変異調査の対象者

市	性	対象者数	DS86 骨髄線量 (Sv) (RBE = 10)				
			<0.005	0.005-0.499	0.500-0.999	1.000-1.999	2.000+
広島 (n = 713)	男性	254	87	68	37	44	18
	女性	459	160	151	71	46	31
	計	713	247	219	108	90	49
長崎 (n = 513)	男性	190	75	46	26	32	11
	女性	323	105	93	73	40	12
	計	513	180	139	99	72	23
計 (n = 1226)	男性	444	162	114	63	76	29
	女性	782	265	244	144	86	43
	計	1226	427	358	207	162	72

突然変異体頻度の長期安定性

約5年間の調査期間中168名について2回以上の測定を行った。図2は欠失型のMφとNφ突然変異体頻度(Mf)の平均値(欠失型平均Mf)の高い例(約 500×10^6)から低い例(10×10^6)まで代表的な10名について、測定期間中の変化を示したものであるが、5年間でほぼ一定値を示している。全168名についての測定間(全測定数422)の相関係数は0.99で非常に

高い再現性が得られた。これは対象者間に見られるMfの大きなばらつきは、測定の際のばらつきが原因ではないことを示している。ヒトの赤血球の寿命は末梢で約100日であることを考えると、この長期にわたる再現性は50年前の原爆放射線によって生じた突然変異が骨髓の血液幹細胞に安定的に記録され、現在もほぼ一定の割合で突然変異赤血球を産出し続けていることを示している。つまり、

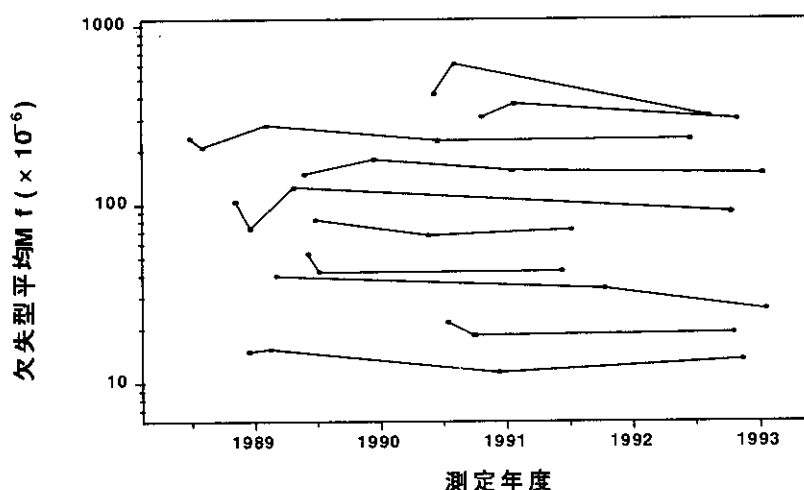


図2. GPA突然変異体頻度の再現性 (文献17より改変)

10名の被爆者についてMφとNφ変異体頻度の平均値を測定年度に対してプロットした。

表2. 対照群におけるGPA突然変異体頻度 (文献17改変)

市	性	対象者	Mf ($\times 10^6$) (mean $\pm$ standard error)		
			Mφ	Nφ	欠失型平均*
広島	男性	87	29.8 ± 2.8	28.2 ± 2.5	29.0 ± 2.0
	女性	160	20.3 ± 1.3	23.7 ± 2.5	22.0 ± 1.5
	計	247	23.6 ± 1.3	25.3 ± 1.8	24.5 ± 1.2
長崎	男性	75	25.9 ± 5.4	21.0 ± 2.1	23.4 ± 3.0
	女性	105	18.0 ± 1.7	20.2 ± 2.2	19.1 ± 1.5
	計	180	21.3 ± 2.5	20.5 ± 1.6	20.9 ± 1.5
計	男性	162	28.0 ± 2.9	24.9 ± 1.7	26.4 ± 1.8
	女性	265	19.4 ± 1.0	22.3 ± 1.7	20.8 ± 1.1
	計	427	22.6 ± 1.3	23.3 ± 1.2	22.9 ± 1.0

*MφとNφMfの平均値

他の血液細胞の突然変異と異なり、生体内で淘汰されないことを示している。

市間差、性、年齢、および喫煙の影響

表 2 に広島・長崎の対照群 (0.005Sv 未満) のデータをまとめた。Mφ および Nφ Mf とともに広島の方が長崎よりも高い ($p < 0.001$)。また、広島・長崎ともに男性の方が女性よりも有意に高い ($p < 0.001$)。これは Mφ、Nφ の両 Mf について成り立つとともに喫煙の影響を補正してもやはり男性の Mf が女性よりも高い。喫煙については、欠失型平均 Mf は現喫煙者の 1 日当たりの喫煙本数に比例して有意な上昇を示した ($p < 0.05$)。1 日 20 本吸うと、吸わない人に比べて約 12% 程 Mf が高くなる。また、年齢についても有意な上昇が観察された ($p = 0.0011$)。しかしながら、この年齢による上昇は 1 才当たり約 0.7% で放射線の影響に比べわずかであった。これら市間差、性差、年齢、喫煙、線量の各パラメーターそれぞれの Mf に対する影響は、多変量解析により求めた。以上の対照群でみられた各因子の影響は、放射線被曝線量の影響を補正すれば被曝群 (0.005Sv 以上) を含めた全対象者集団において成り立つ。興味深いことに、これら GPA Mf の性質は対照群の癌死亡率の性質とよく似ている。つまり、癌死亡率は長崎より広島の方が高く、また男性の方が女性よりも高いことがわかっている。この市間差については、ライフスタイルや環境変異原曝露の違い、あるいは遺伝的背景の違いの可能性が考えられるが原因は不明である。また、何故、体細胞突然変異に性差が生じるのかは興味深い問題であるが、理由は不明である。

しかし T リンパ球の TCR 遺伝子⁽¹²⁾や、顆粒球 FcγR III 遺伝子でも男性の方が女性よりも高く、普遍的な現象かもしれない。

線量効果

図 3 に約 1,200 名の原爆被爆者の DS86 骨髓線量と欠失型平均 Mf の関係を示した。点線は欠失型平均 Mf が 400×10^{-6} 以上、骨髓線量 5Sv 以上の outlier (はずれ値) を除いた際の回帰直線である。outlier は個体数は少ないがそれぞれが大きな値を持つため、回帰曲線を求める際に大きな影響を与える。しかし、どの値までを outlier として解析から除外するのかを決める妥当な方法論はない。また、図 3 を見てわかるように、outlier を除いた後も、Mf および骨髓線量共にその分布にばらつきが大きく、しかも低値に偏っている。このようなばらつきと偏りを解消する方法として、Mf、骨髓線量とともに対数値に変換することにより、データの分布を均一化した (図 3-B)。この対数化した線量効果に適合するモデルとして 3 次関数が最も適合した。このモデルでは対数化された Mf が対数化された線量の 3 乗に比例する。このモデルはあくまでデータ分布に最も適合する曲線を選ぶために用いた記述的モデルである。様々の生物学的メカニズムを考慮した良いモデルは現在のところ考案されていない。従って、3 次関数モデルは生物学的意味を一応棚上げにし、純粹に統計学的要請に従った暫定的なモデルである。面白いことに、得られた回帰曲線をもう一度通常のスケールに変換し直すと、図 3-A の実線のように直線に近くなる。

このモデルに従うと、MφとNφMfの両線量効果曲線の間には有意差は検出されなかった。M型GPAとN型GPAの違いは第2エクソンの3番目の塩基だけであることを考えれば当然である。また、このモデルから求めた倍加線量は1.20Sv(95%信頼区間は0.95~1.56Sv)であった。さらに、多変量解析により、線

量効果に対しては性差、被爆時年齢および喫煙の有意な影響は見いだされなかった。また市間差に関しては、回帰曲線は広島の方が長崎よりも常に高いが、これはバックグラウンドのMfが広島の方が高いためで、線量効果曲線の傾きについては両市間で有意差は見いだせなかった。

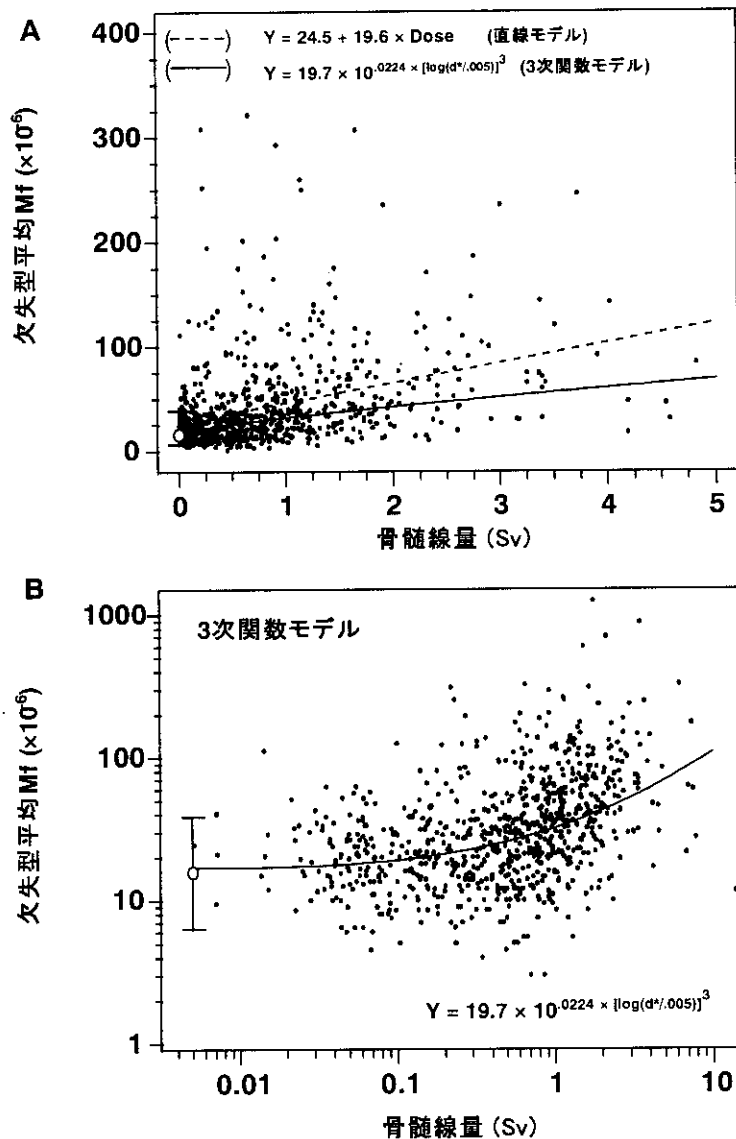


図 3. 原爆被爆者の GPA 突然変異体頻度の線量効果 (文献 17 より改変)

A. (点線)直線モデルによる回帰曲線

(実線) B で求めた 3 次関数モデルによる回帰曲線を直線スケール上にプロットした。

B. Mf と骨髄線量を対数変換し 3 次関数モデルを適合させた。

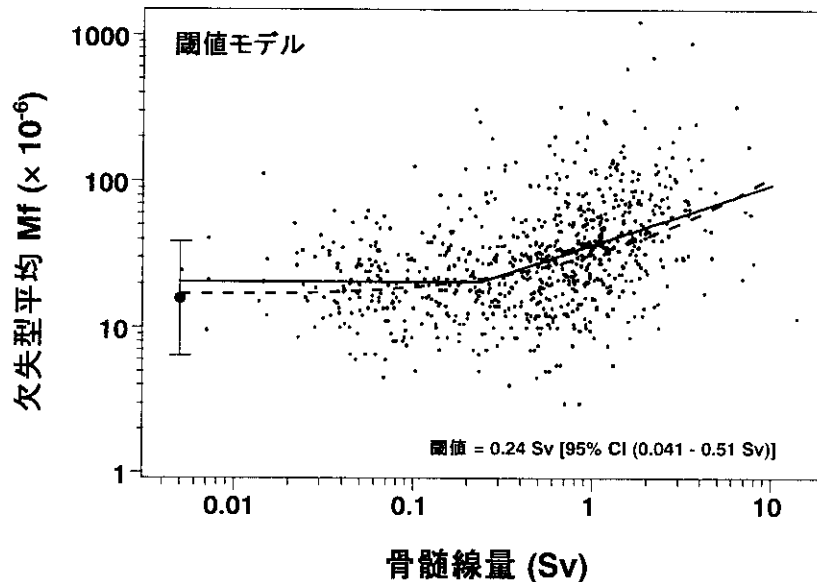


図 4. 閾値モデルによる最低検出線量の推定 (文献 17 より改変)
 (点線) 3 次関数モデル (図 3-B) と同じ
 (実線) 閾値モデル

最低検出線量

対照群と比べて Mf が有意に上昇する被曝線量を求めることは、GPA 突然変異測定法の感度を知る上で重要である。そのために閾値モデルを対数変換したデータに適用した (図 4)。体細胞突然変異の線量効果に閾値があるか否かは明確ではないが、この方法が最低検出線量を求めるには最も適していると考えた。このモデルで最も線量効果曲線に適合する閾値の値を求めると 0.24Sv (95%信頼区間は 0.041-0.51Sv) であり、この値が最低検出線量となる。

癌リスクと GPA 突然変異体頻度

原爆被爆者の GPA Mf の線量効果関係は癌リスクのそれとよく似ている。つまり GPA Mf の線量効果における倍加線量 1.20Sv は固形腫瘍発症率の倍加線量である 1.59Sv と近い値である⁽¹⁹⁾。また、

最低検出限界 0.24Sv は、清水らの固形腫瘍の死亡率の低線量域でのデータと矛盾しない⁽²⁰⁾。つまり、固形腫瘍死亡率は低線量領域においても直線モデルが適用できるが、0.20Sv 以下の群では相対リスク "1" と有意差がなく、0.20-0.499Sv 群ではじめて有意に "1" より高くなる。

もし、GPA Mf が原爆被爆者の発癌リスクと相関すると考えるならば、同じ線量でも GPA Mf の高い人の方が癌になるリスクが高いだろうと予想される。そこで、広島の対象者について GPA Mf の測定の前後で悪性固形腫瘍と診断された人 (癌グループ) と悪性および良性腫瘍ともに罹患しなかった人 (非癌グループ) の線量効果を比べた (図 5)。前述の 3 次関数モデルを用いると、癌グループの線量効果の方が非癌グループよりも有意に高いことがわかった ($p = 0.0087$)。一方、同じ比較を良性腫瘍グループと非癌グル

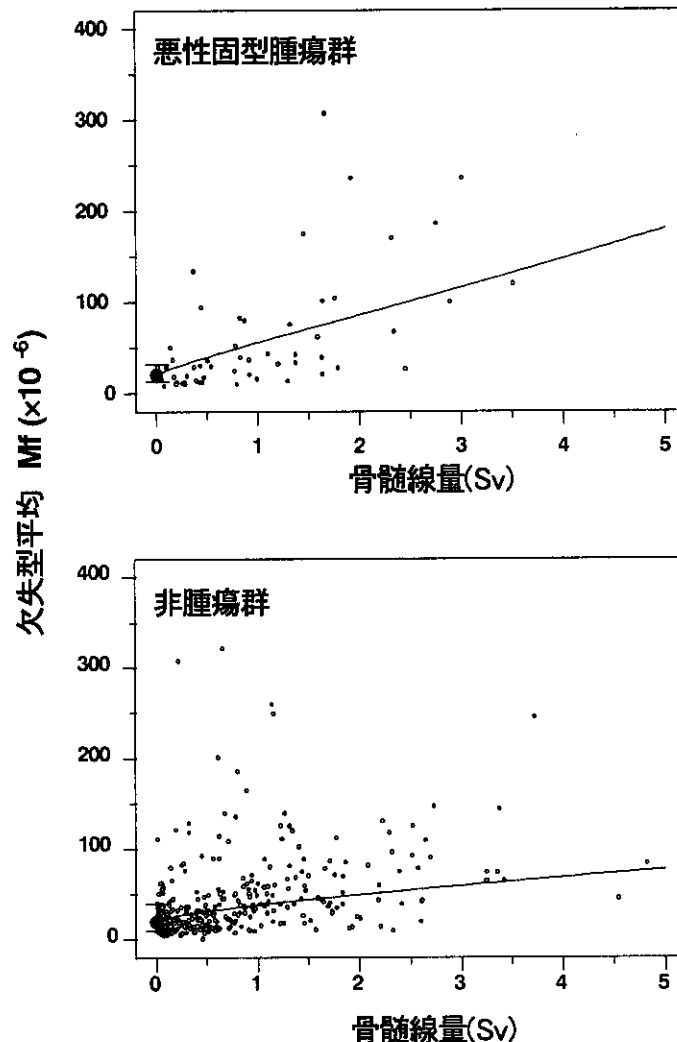


図 5. 癌既往歴の有無と GPA 突然変異頻度の線量効果関係 (文献 17 より改変)

ープとの間で行うと有意差は見出されなかった。この知見は GPA Mf の高い被爆者の方が早く癌になったことを示唆しているか、あるいは癌になった人の方が GPA 遺伝子の放射線に対する感受性が高いということを示唆している。

しかし、この推論にはいくつかの問題点が考えられた。1つは癌患者の放射線治療や化学療法の影響である。我々はカルテ情報などによって、癌患者でこれらの治療を行なったことが明確である場合をすべて除いて統計解析を行ったが、

見落している可能性もある。しかし、局所放射線療法や化学療法で GPA Mf は短期的には上昇するが再びバックグラウンドレベルに低下するという報告があり^(21,22)、影響は少ないだろう。もう1つの問題点として、DS86 推定線量の誤差の問題がある。つまり、癌グループの線量推定が過少評価されている可能性である。DS86 には理論的には約 30%前後の確率的な誤差があると言われている。これは重度脱毛を経験した被爆者の方がそうでない人より染色体異常の線量効果

が高いことから示唆されている⁽²³⁾。もし、放射線感受性の個人差がないとすれば、重度脱毛を経験した人の DS86 線量が過少評価されていることになる。そこで、GPA Mf についても同様に重度脱毛の経験者とそうでない者に分けて、その線量効果を比較してみた。その結果、重度脱毛経験者の方がやはり有意に高い線量効果を示した ($p = 0.001$)。しかし、その比は小さく 5Sv でも約 1.18 であり、この値は癌と非癌グループの比 (5Sv で 2.3) よりもかなり小さく、癌既往歴の有無による GPA Mf の差は線量推定の誤差だけでは説明がつかない。

4. 体細胞突然変異モニタリングの意義 発癌リスクパラメーターとしての体細胞突然変異

以上、GPA Mf と被爆者の発癌リスクは様々の側面で類似していることがわかった。つまり、バックグラウンドについて言えば、GPA Mf および発癌リスク (癌死亡率、発生率) 共に年齢とともに上昇し、男性の方が女性よりも高く、広島の方が長崎より高い。また、喫煙により上昇する。これらの因子の Mf および癌リスクへの影響の度合いは異なるが、定性的には両者はよく似た挙動を示すと言える。線量効果に関しても倍加線量は両者で近い値を示し、最低検出線量もお互いに矛盾しない結果が得られている。これらの一致は、ヒトの放射線発癌は体細胞突然変異により誘導されるという仮説を支持するが、さらに言えば、GPA Mf は発癌リスク推定のパラメーターとして有用であることを示唆しているのかもしれない。特に、癌グループの線量効果が有意に高いという知見は、線量推定の誤差の可能性は残されてはいるものの大

変示唆的である。GPA Mf が発癌リスクのパラメーターに使えるもう1つの根拠は、染色体の不安定性を示す遺伝病である毛細管拡張性運動失調症⁽²⁴⁾、ブルーム症候群^(25, 26)やファンコニー貧血⁽²⁷⁾で異常に高い値を示すことである。これらの遺伝病では発癌リスクも異常に高いことがよく知られている。最近、我々は早老症の1つワーナー症候群でも GPA Mf が上昇していることを見出した⁽²⁸⁾。

このように GPA Mf は放射線被爆者の発癌リスク評価の生物学的パラメーターとして用いることができるかもしれない。既に述べたように、原爆被爆者の GPA Mf の分布はばらつきが大きく、個々人の発癌リスクの推定には困難な点も残されているが、集団としての放射線被爆者の発癌リスクの推定は可能であろう。

生物線量計としての体細胞突然変異

体細胞突然変異モニタリングのもう1つの意義として放射線被曝の線量推定への応用が考えられる。T リンパ球突然変異の項で述べたが、TCR 突然変異体測定法により被曝後長期を経っていない場合には線量推定は可能であろう。培養による改良 TCR 法によって、被曝後1週間でその線量が求められ、最低検出線量は約 0.25~0.4Sv である。しかしながら、線量推定はできるだけ早い方がその後の治療計画を立てる上で望ましい。今後さらに迅速な線量推定法の開発が望まれる。GPA 測定法については原爆被爆者で有意な線量効果を示したものの、図 3-A でわかるように個人間のバラツキが大きすぎ、正確な線量推定はむずかしい。また、突然変異体の出現に数ヶ月以上かかることも難点の1つである。従って、

我々はGPA体細胞突然変異を実用的な線量計として用いることは困難であると考えている。

5. おわりに

原爆被爆後 50 年以上経過した現在でも、被爆者の癌死亡率は対照群に比べて有意に高く、被曝線量に依存して直線的に増加している。原爆被爆者に発生する癌は放射線により誘発された突然変異が原因であることが容易に推論できるが、被爆者の癌組織を用いた実験的証明は未だになされていない。報告されている癌関連遺伝子は数百を越え、今後ヒトゲノムプロジェクトの進展とともに増え続けるであろう。その膨大な遺伝子の中から放射線によって誘導された特異的な変異(フィンガープリント)を見出すのは至難の業である。今後 DNA チップなどの新技術の開発によってゲノムワイドな解析が可能となろう。しかし、癌の示すゲノム不安定性により検出される変異の数が多すぎてフィンガープリントを見出せない恐れもある。このような状況を考えると、GPA 遺伝子は発癌に直接関与する遺伝子ではないが、原爆被爆者の調査で得られた知見は放射線による発癌メカニズムを考える上で重要な示唆を与えてくれる。その後 1997 年までに約 800 名の被爆者の測定を加え、計約 2,000 名の GPA 突然変異体頻度のデータが得られた。今後、この約 2,000 名の被爆者の癌発生をフォローアップすることにより、GPA 突然変異の発癌リスクマーカーとしての意義が明確になるであろう。

参考文献

1. Langlois R.G., Bigbee W.L.,

Kyoizumi S., Nakamura N., Bean M. A., Akiyama M., Jensen R. H. Evidence for increased somatic cell mutations at the glycophorin A locus in atomic bomb survivors. *Science*. 236:445-8, 1987.

2. Kyoizumi S., Nakamura N., Hakoda M., Awa A.A., Bean M.A., Jensen R.H., Akiyama M. Detection of somatic mutations at the glycophorin A locus in erythrocytes of atomic bomb survivors using a single beam flow sorter. *Cancer Research* 49:581-8, 1989.

3. Hakoda M., Akiyama M., Kyoizumi S., Awa A. A., Yamakido M., Otake M. Increased somatic cell mutant frequency in atomic bomb survivors. *Mutation Research* 201:39-48, 1988.

4. Kyoizumi S., Akiyama M., Hirai Y., Kusunoki Y., Tanabe K., Umeki S. Spontaneous loss and alteration of antigen receptor expression in mature CD4+ T cells. *Journal of Experimental Medicine* 171:1981-99, 1990.

5. 京泉誠之, 抗原レセプターを欠損する突然変異T細胞の性質と動態、(特集:体細胞遺伝子とその変異)、炎症と免疫、4:33-41, 1996.

6. Kushiro J., Hirai Y., Kusunoki Y., Kyoizumi S., Kodama Y., Wakisaka A., Jeffreys A., Cologne J.B., Dohi K., Nakamura N. Development of a flow-cytometric HLA-A locus mutation assay for human peripheral blood lymphocytes.

- Mutation Research* 272:17-29, 1992.
7. Kusunoki Y., Kyoizumi S., Hirai Y., Fujita S., Akiyama M.,
Development of assay for somatic mutation at the locus of the neutrophil Fc γ receptor III gene and preliminary study of atomic-bomb survivors. *RERF Research Protocol* 2-93
 8. Hirai Y., Kusunoki Y., Kyoizumi S., Awa A.A., Pawel D.J., Nakamura N., Akiyama M. Mutant frequency at the HPRT locus in peripheral blood T-lymphocytes of atomic bomb survivors. *Mutation Research* 329:183-96, 1995.
 9. Hakoda M., Hirai Y., Shimba H., Kusunoki Y., Kyoizumi S., Kodama Y., Akiyama M. Cloning of phenotypically different human lymphocytes originating from a single stem cell. *Journal of Experimental Medicine* 169: 1265-1276, 1989.
 10. Iwamoto K.S., Hirai Y., Umeki S., Kusunoki Y., Kyoizumi S., Kodama T., Ohama K., Nakamura N., Akiyama M. A positive correlation between T-cell-receptor mutant frequencies and dicentric chromosome frequencies in lymphocytes from radiotherapy patients. *Journal of Radiation Research* 35:92-103, 1994.
 11. Umeki S., Kusunoki Y., Cologne J. B., Iwamoto K. S., Hirai Y., Seyama T., Ohama K., Kyoizumi S. Lifespan of human memory T-cells in the absence of T-cell receptor expression. *Immunology Letters* 62:99-104, 1998.
 12. Kyoizumi S., Umeki S., Akiyama M., Hirai Y., Kusunoki Y., Nakamura N., Endoh K., Konishi J., Sasaki M.S., Mori T. Frequency of mutant T lymphocytes defective in the expression of the T-cell antigen receptor gene among radiation-exposed people. *Mutation Research* 265:173-80, 1992.
 13. Umeki S., Suzuki T., Kusunoki Y., Seyama T., Fujita S., Kyoizumi S. Development of a mouse model for studying in vivo T-cell receptor mutations. *Mutation Research* 393:37-46, 1997.
 14. Umeki S., Kyoizumi S., Kusunoki Y., Nakamura N., Sasaki M., Mori T., Ishikawa Y., Cologne J.B., Akiyama M. Flow cytometric measurements of somatic cell mutations in Thorotrast patients. *Japanese Journal of Cancer Research* 82:1349-53, 1991.
 15. Ishioka N., Umeki S., Hirai Y., Akiyama M., Kodama T., Ohama K., Kyoizumi S. Stimulated rapid expression in vitro for early detection of in vivo T-cell receptor mutations induced by radiation exposure. *Mutation Research* 390:269-282, 1997.
 16. Kusunoki Y., Kyoizumi S., Honma M., Kubo Y., Onishi H., Hayashi T., Seyama T. NK-mediated elimination of mutant lymphocytes that have

- lost expression of MHC class I molecules. RERF MS 10-99 (Submitted for journal publication)
17. Kyoizumi S., Akiyama M., Cologne J.B., Tanabe K., Nakamura N., Awa A.A., Hirai Y., Kusunoki Y., Umeki S. Somatic cell mutations at the glycophorin A locus in erythrocytes of atomic bomb survivors: implications for radiation carcinogenesis. *Radiation Research* 146:43-52, 1996.
 18. 京泉誠之、田辺和美、楠洋一郎、平井裕子、鈴木隆子、フローサイトメトリーによる in vivo 体細胞突然変異の検出と定量 *Cytometry Research* 7:9-18, 1997.
 19. Thompson D.E., Mabuchi K., Soda M., Ron E., Tokunaga M., Ochikubo S., Sugimoto S., Sugimoto, S., Izumi S., Preston D. L. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiation Research* 137: (Suppl.), 17-67, 1994.
 20. Shimizu Y., Kato M., Schull W. J., Mabuchi K. Dose response analysis among atomin-bomb survivors exposed to low level radiation. In: Sugawara T., Sagan L. A., Aoyama T. (eds), *Low Dose Irradiation and Biological Defence Mechanisms*, pp.71-74, Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1992.
 21. Bigbee W.L., Wyrobek A.W., Langlois R.G., Jensen R.H., Everson R.B. The effect of chemotherapy on the in vivo frequency of glycophorin-A "null" variant erythrocytes. *Mutation Research* 240, 165-175, 1990.
 22. Hirota H., Kubota M., Adachi S., Okuda A., Lin Y.W., Bessho R., Wakazono Y., Matsubara K., Kuwakado K., Akiyama Y., Tsutsui T. Somatic mutations at T-cell antigen receptor and glycophorin A loci in pediatric leukemia patients following chemotherapy: Comparison with HPRT locus mutation. *Mutation Research* 315, 95-103, 1994.
 23. Spoto R., Stram D.O., Awa A. A. An investigation of random errors in the DS86 dosimetry using data on chromosome aberrations and severe epilation. *Radiation Research* 126:157-169, 1991
 24. Bigbee W.L., Langlois R.G., Swift M., Jensen R.H. Evidence for an elevated frequency of in vivo somatic cell mutations in ataxia telangiectasia. *American Journal of Human. Genetics* 44, 402-408, 1989.
 25. Kyoizumi S., Nakamura N., Takebe H., Tatsumi K., German J., Akiyama M. Frequency of variant erythrocytes at the glycophorin-A locus in two Bloom's syndrome patients. *Mutation Research*. 214, 215-222, 1989.
 26. Langlois R.G., Bigbee W.L., Jensen R.H., German J. Evidence for increased in vivo mutation and

- somatic recombination in Bloom's syndrome. *Proceedings of National Academy of Science, USA* 86, 670-674, 1989.
27. Sola-Trepat M., Boyse J., Richard P., Papadopoulo D., Moustacchi E. Frequencies of HPRT-lymphocytes and glycophorin A variants erythrocytes in Fanconi anemia patients, their parents and control donors. *Mutation Research* 289, 115-126, 1993.
28. Kyoizumi S., Kusunoki Y., Seyama T., Hatamochi A., Goto M. In vivo somatic mutations in Werner's syndrome. *Human Genetics* 103: 405-410, 1998.

生物学的線量評価

研究協力者 中 村 典（放射線影響研究所遺伝学部長）
児 玉 喜 明（放射線影響研究所遺伝学部室長）

研究要旨

生物学的な被曝線量の評価には、末梢血中のリンパ球における染色体異常頻度と歯エナメル質における電子スピン共鳴（ESR）信号とが用いられている。染色体異常に関しては、長崎の工場内被爆者の調査結果の解析によりこれらの人はDS86線量が過大に与えられている可能性が強く示唆された。また従来より知られていたクローン性異常は、骨髓幹細胞ばかりではなく末梢血中の成熟リンパ球にも由来する事が明らかになった。更には染色体異常の型を分類すると異なる種類の放射線被曝の証拠になる可能性が提唱され広島原爆の放射線にはもっと中性子線の寄与が大きかったのではないかと議論されたが、被爆者の調査結果を吟味したところそのような示唆は得られなかった。他方、歯エナメル質を用いた ESR 調査からは、染色体異常頻度との良い相関が認められたと同時に前歯には太陽紫外線の影響が大きく線量評価には用いるべきでない事が明らかとなった。

はじめに

生物学的線量評価に関する情報として、ここでは染色体異常と電子スピン共鳴（ESR）について、1990 年以降の情報をまとめた。

染色体は長い DNA 分子とさまざまなタンパク質から構成されているもので、細胞が放射線や突然変異誘発物質に暴露すると異常を生じることが知られている。血液リンパ球を試験管内で培養すると 48 時間以内に分裂を開始するので、その分裂像を顕微鏡観察すれば染色体に生じた異常の頻度、あるいは異常を持った細胞の頻度を求めることができる。異常の検出法としては従来はギムザ染色による方法が用いられてきた。この方

法による 1992 年までの研究成果については文献（1）を参照されたい。最近になって、これに代わる方法として、染色体着色法（FISH）が用いられるようになってきた。FISH 法は、いわゆる安定型の染色体異常を検出するには最も客観的であると信じられているものである。しかし、こまかな点においては従来のギムザ染色による分析と同様に依然として研究室間に差異が存在するように思われる。

一方の ESR は、歯エナメル質における放射線の被曝線量を測定することができ。しかし方法が確立されてまだ日が浅く、手技が統一されるには至っていないのが実情である。

1. 広島・長崎における染色体異常頻度の線量反応の違い

以前から、広島と長崎の被爆者における染色体異常頻度（ギムザ染色による従来法）の平均は、どの推定線量レベルにおいても広島の方が高いことが知られていた⁽²⁾。しかしその後のデータ解析から、長崎においては遮蔽状況によって平均異常頻度が異なることが明らかになってきた⁽³⁾。即ち、“長屋”や“その他（工場内被爆者が多く含まれる）”の被爆歴をもつ人は“日本家屋内”で被爆した人よりも同じ DS86 推定線量でも平均異常頻度が低いのである。（広島の場合には、“日本家屋”“長屋”“その他”の間で平均頻度に差はないが、“屋外”被爆群は少し低い）。この長崎被爆者の遮蔽状況の違いによる平均頻度の差は、市間差の原因として考えられるかも知れない染色体異常検出の技術的な偏り（後述）によっては説明できない。即ち、同じ長崎研究室で観察を行ってきたのであるから異常検出力の問題とは関係がないからである。考えられる説明としては、工場内被爆者の DS86 推定線量が過大に与えられている可能性である。（工場内被爆者の線量評価が難しいことは以前からある程度知られていた）。最近の疫学調査によると長崎の方が癌リスクが低い傾向が観察されてきており、この場合も工場内被爆者の寄与が示唆されている⁽⁴⁾。長崎では工場内被爆者が高線量被曝群の中で重要な部分を占めており、線量と人数を考慮すると長屋で被曝した人よりも全体に与える影響が大きいのである。現在工場内被爆者の染色体異常に関する新しいデータを得て、どの程度 DS86 線量が過大評価になっていると考えられるか検討し

ている。

他方、日本家屋内で被爆した人に関して異常頻度を比較すると、依然として広島の方が長崎よりも統計的に有意に高いがその差はかなり小さくなることが明らかになった⁽³⁾。広島被爆者は広島研究室で、長崎被爆者は長崎研究室でそれぞれ調査していたので、こうした違いは必ずしも DS86 推定線量の系統的な誤差とは限らず、例えば染色体異常の検出力が両市の研究室において若干異なっていたという説明も可能と思われる。現在はこの点を明らかにするため、FISH 法を用いて広島・長崎両市の被爆者を広島研究室において調査している。

2. クローン性染色体異常の起源

原爆被爆者のリンパ球を検査していると、ある血液試料においてまったく同じ染色体異常が複数の細胞に観察されることがある。こういう場合をクローン性染色体異常と定義する（試験管内の細胞分裂による人工産物の可能性を排除するため、同一試料あたり 3 個以上の同じ異常を生じた場合とする）。ここで観察しているのは血液中の T リンパ球と呼ばれるものであり、発生学的には骨髓幹細胞に由来し、胸腺において成熟分化して末梢に出てくると考えられている。こうしたクローン性染色体異常の起源に関しては、骨髓幹細胞が放射線を受けた結果と解釈するのが一般的であり、実際血液細胞の培養と骨髓細胞の培養とにおいて共通の染色体異常が観察されたという報告もある⁽⁵⁾。

また 1 例の原爆被爆者については、クローン性染色体異常をもつ T リンパ球を多数クローニングしその性状を調べたところ、T 細胞の表面マーカーは細胞に

より $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、および $CD4^+8^-$ と色々であった。また個々の T 細胞の抗原特異性を決定する T 細胞遺伝子の再構成パターンも細胞によりすべて異なっていた。更には同一のクローン性染色体異常が B 細胞においても、血液中の $CD34^+$ 細胞（幹細胞の性質を持つ）においても検出された。これらの結果はまぎれもなくこのクローン性染色体異常が骨髓幹細胞に由来しており、一方では胸腺において異なる機能をもった種々の T 細胞へと分化し、他方では骨髓中で B 細胞へと分化したことを意味している⁽⁶⁾。

ではこうしたクローン性染色体異常はすべて骨髓幹細胞由来なのであるか？この問いに答えるため、12 名の被爆者に発見された 13 種類のクローン性染色体異常について、リンパ球をナイーブ T 細胞（胸腺などで作られた細胞が最初に示す形質で、抗原に出会ったことがない $CD45RA^+$ という表面抗原を持つ）とメモリー T 細胞（ナイーブ T 細胞が抗原と出会って増殖した経験を示す $CD45RO^+$ という表面抗原を持つ）とにあらかじめ分離して、どちらの分画に問題の染色体異常が検出されるかという調査が行われた。合計 13 例についての調査結果は、8 例についてはナイーブ、メモリー両方の分画に多くのクローン性異常が検出された（即ち、骨髓幹細胞に由来すると考えられた）。残り 5 例においては、興味深いことにほとんどメモリーの分画にのみしかクローン性異常が検出されず、ナイーブ分画でわずかに見られたクローンは分離の際のメモリー細胞の混入で説明できた。即ち後者は、分化した一つの成熟メモリー T リンパ球に由来するクローンと考えられる⁽⁷⁾。

免疫反応とは、外来抗原の侵入に対し

て生体がそれを排除しようとする反応で、それには抗原特異的なリンパ球の増殖を伴う。従って、生体内におけるメモリー細胞の増殖自体は普通に生じていることである。しかしひとたび外来抗原が排除されれば、そのために増殖した免疫細胞はごく少数の記憶細胞を残して全て消えゆく運命にある。今回明らかになった 5 例について、こうした免疫記憶細胞にクローンが残存した理由については今後の検討が必要である。

3. 染色体異常には異なる放射線被曝の証拠が隠されているか？

3.1. F 値仮説

1994 年に Brenner と Sachs は、線エネルギー付与（linear energy transfer, LET）の高いアルファ線や中性子線と、LET の低い X 線やガンマ線とでは、染色体異常の出来方に偏りを生じうるといふ仮説（F 値仮説）を提唱した⁽⁸⁾。ここでいう“F 値”とは、“異なる染色体の間に生じた交換型異常頻度”を“同じ染色体の 2 本の腕の間に生じた交換型頻度”で割ったものとして定義される。具体的には、二動原体染色体（あるいは相互転座染色体）と動原体を含む環状染色体（あるいは動原体を含む逆位染色体）の頻度の比である。この仮説の理論的背景は以下の通りである。即ち、LET の高い放射線の場合にはエネルギーが放射線の飛跡に沿って集中して生じる傾向が強い。このような場合、同じ染色体の 2 本の腕は核内で空間的に互いに近接して存在しているので、同じ染色体に 2 カ所の切断を生じる傾向が強くなり、従って環状染色体（あるいは逆位染色体）の生成頻度が相対的に高くなる（即ち F 値は小さくなる）というものである。彼ら

は論文検索を行って、低 LET 放射線の場合には F 値は 15 もしくはそれ以上、高 LET 放射線の場合には 6~7 という値を示した。更に Brenner は、かつて放影研から発表されていた広島被爆者における染色体異常のデータにもとづいて F 値を計算したところ 6 前後となることを根拠に、広島原爆の放射線はその大半が中性子線によるものであると主張して波紋を投げかけた⁽⁹⁾。

しかしその後、この F 値は同じ低 LET 放射線である X 線やガンマ線であっても研究者によって 6 から 20 位まで大きな違いが存在すること⁽¹⁰⁾、試験管内実験の結果は仮説を支持するもの^(11,12)とそうでないもの⁽¹³⁻¹⁶⁾とが存在すること、などが明らかになった。(ただし仮説を支持するという論文の場合でも、100% 高 LET 放射線を照射した場合の結果なので、原爆放射線のように高 LET 放射線が全体の一部を構成するという状況ではとても識別は不可能と思われる。)更に、仮説を支持する場合でも 1 Gy 以上の線量域では放射線の種類の違いによらず F 値はほぼ一定である⁽¹²⁾。これは高い線量では、高 LET 放射線といえども個々の細胞を通過する放射線粒子の数が増えるので、染色体内交換の相対頻度が高くなるという理論と合致している⁽¹⁷⁾。

この仮説を検証するため放影研においてこれまでに収集された全データを解析したところ、広島被爆者に関する F 値(転座頻度と逆位頻度の比)は 6 前後であり、これは X 線やガンマ線、それに 2 種類の中性子線を用いて行った実験結果(二動原体と環状染色体の頻度の比でみると 6 前後)と違いはなかった^(18,19)。また線量別に解析してみても、長崎の被爆者と比較して広島被爆者における F 値

が小さいという事実は得られなかった⁽¹⁸⁾。以上のことから、F 値仮説そのものの妥当性は別として、仮説に基づいて提唱された広島原爆の放射線はその大半が中性子線によるとする考えは否定された。

考えてみれば現行の DS86 が生まれる事になったきっかけは、それまで T65 暫定線量によって推定されていた中性子の線量は多すぎるという発見である。従って、広島原爆の放射線がほとんど中性子線によるという Brenner の考えは、原爆放射線に関する議論の歴史的な流れに逆行するものであった。確かに DS86 による中性子線量と実測値との間の偏り(遠距離において DS86 線量が過小評価になっている可能性)は以前から指摘されているところであるが、その問題に一石を投じるには粗い議論であった。初期の段階で、低 LET 放射線である X 線やガンマ線による F 値が研究者により異なり、その差は異なる LET の放射線による F 値の差に匹敵するかそれ以上である点にもっと注意が払われたならば(同じ研究室から発表された論文に限定して吟味が行われていたならば)こういう誤解は生じなかったと考えられる。

3.2. S 値仮説

F 値問題が終息し始めた頃、Lucas によって新たに S 値仮説が唱えられた⁽²⁰⁾。“S 値”とは、FISH による転座の中で、“完全な相互交換型(2色の染色体が細胞に2個)”と“不完全交換型(2色の染色体が細胞に1個のみ)”の頻度の比で定義される。先にも述べた通り、高 LET 放射線の場合には、放射線のエネルギーが細胞内に局在して放出されるため、DNA の切断が局所に集中する傾向がある。そのため低 LET 放射線による場合よりも

DNA の 2 重鎖切断の修復効率が低いことは以前から知られていた。Lucas は、S 値は高 LET 放射線の場合には 2 前後、これに対して低 LET 放射線の場合には 10 前後という結果を示した。そして以前の原爆被爆者のデータ (S 値が約 6 であった) に基づいて、広島原爆には中性子線が現在考えられているよりも多かったのではないかと主張した。しかし、考えてみれば、原爆被爆後すでに 50 年近い年月を経ているので、単純な切断が今でも残存しているとはとうてい考えられないことである。

そこで、我々はその後の FISH を用いたもっと大規模な広島被爆者のデータをまとめたところ、S 値は 3.3 となった。一方、やはり放影研で行った試験管内の X 線照射実験 (低 LET 放射線の代表) から得られた S 値は 3.2 となり、両者の間に違いは認められなかった⁽²¹⁾。

FISH による染色体調査においては、こうした不完全型の転座が時々観察されることは以前から知られており、これは転座に関係する切断の一方が染色体のごく端に近い部分に生じたため、転移した断片が小さすぎて顕微鏡下では検出できないと考えて矛盾がない⁽²²⁾。実際その後、FISH に際してテロメアを標識できるプローブを併用すると、一見不完全な転座に見えるもののほとんどは実はテロメア構造を持っていることが証明された⁽²³⁻²⁵⁾。以上のことから、この S 値仮説も異なる LET の放射線被曝の証拠とはならないことが明らかになった。

4. FISH 法による染色体異常分析

すでに述べたように、染色体異常、特に安定型染色体異常の分析には、これまでのギムザ染色法に代わり FISH 法が広

く用いられてきている。FISH 法 (染色体着色法) はその名の示すとおり、特定の染色体を例えば黄、他の染色体を赤というように異なった色に着色する方法である⁽²⁶⁾。この方法を用いれば、代表的な安定型異常である転座は 2 色に染まる染色体 (黄の部分と赤の部分から構成される一本の染色体) として明瞭に識別できるので、安定型染色体異常の検出には最も客観性の高い方法と見なされている。しかしこの方法では、着色した染色体同士、着色されない染色体同士の間で生じた転座は検出できないので、そのままではゲノム全体における染色体異常頻度を知ることはできない。つまり FISH 法はゲノムの一部に生じた異常を検出して、その頻度にある係数 (ゲノム全体の何%を着色したかによって理論的に導かれる係数) を掛けてゲノム全体に生じた染色体異常頻度を推定するわけである。従って、もし染色体によって異常の生じ方に偏りがあれば、どの染色体を着色するかによって結果が異なる恐れがあり、調査結果の信頼性が損なわれることになる。

この点を検討し、FISH 法の有用性を調べるため、放影研と米国ローレンスリバモア研究所の間で共同研究が行われた。具体的には、同じ血液試料について、FISH 法とゲノム全体の異常を最も細かく検出できる G バンド法とを用いて転座型異常頻度を比較するというものである。過去において G バンド法で解析した 3000 個以上の転座のデータを解析したところ、転座を形成する染色体切断の頻度は個々の染色体の相対的 DNA 量 (あるいはその長さ) に強く相関することが分かった。つまり、転座型異常の切断は全ゲノムにわたってランダムに生じてい

ることになる。従って、ゲノムの一部について得られる FISH 法のデータから、補正計算をすることでゲノム全体における異常頻度を推定することの理論的根拠に問題はないことが判明した。次いで実際に原爆被爆者の血液試料について調査したところ、FISH 法による異常頻度（補正したゲノムあたりの異常頻度）と G バンド法による異常頻度とは高い一致を示した。以上のことから、FISH 法は染色体異常を指標とする生物学的線量評価に極めて有効な方法であることが立証された⁽²⁷⁾。現在、広島放影研において、同法を用いて広島・長崎両市の原爆被爆者に対する大規模な染色体調査を行っており、先に述べた市間差の原因などを明らかにしたいと考えている。

5. 歯エナメル質を用いた電子スピン共鳴法による被曝線量の評価

放射線被曝線量の生物学的推定には、リンパ球の染色体異常のほかに、最近になって歯のエナメル質も利用できることが明らかになってきた。このためには電子スピン共鳴（electron spin resonance, ESR）という方法が用いられる。その骨子は、歯のエナメル質を構成するハイドロキシアパタイトと呼ばれる分子（カルシウムを含む）中に生じた炭酸ラジカルの量を測定するというものである。ラジカルとは、通常は逆向きのスピンを持つ 1 対の電子のどちらか一方が失われた状態の原子あるいは分子のことで、「不対電子」とも呼ばれる理由はそこにある。固体を水に溶かして生じるイオンは、最も外側を回っている電子の原子間の授受（授受される電子は原子によって決まっており、そうすることにより原子は安定化する）により生じ

るものであるが、放射線によって生じる不対電子の場合には、電子の軌道を選ばない。従ってこうしたラジカルは極めて反応性が高く、水溶液中ではほとんどが極めて短寿命である。しかし固体中に生じた場合には、原子が自由に動けない状態にあるためラジカルは長期にわたって存続する。電子スピン共鳴法は歯や骨、鍾乳石といったカルシウムを含む物質の年代測定にも応用されている。即ち、自然放射線のレベルは年間 1mSv 程度の低いものではあるが、1000 年単位でみると 1000mSv すなわち 1 Sv という量になるので十分測定できるのである。

原爆被爆者についての研究は長崎で最初に行われた^(28, 29)。その後世界各地で行なわれた研究から、いくつかの注意点が明らかになった。最も重要な点は、ESR 信号は X 線やガンマ線のみならず紫外線によっても生じることである。従って、前歯は太陽光を受ける可能性が高く、被曝線量を評価する際に十分注意しないといけない。広島の前爆被爆者から提供された前歯に関する調査によると、前歯の外側は原爆放射線による被曝がなくとも、平均 0.8Gy もの線量に相当する量の信号が生じる⁽³⁰⁾。歯科診療用 X 線による被曝に関しても、原爆放射線と区別ができないので注意が払われた。即ち、個々の歯を頬側と舌側とに分離して ESR 信号が測定された。診断用の X 線はパノラマ撮影を除いてはフィルムが歯茎の内側にあり、X 線は口の外側から照射されるので、もしもこうした X 線の影響が無視できない程度に大きなものであれば、頬側における信号強度の方が舌側における強度よりも大きいと考えられたからである。しかし測定の結果、そうした頬側と舌側の差が存在するのはほと

んどが前歯であった⁽³¹⁾。前述したように、これは太陽光に含まれる紫外線の影響と思われる。

次いで、抜去歯を提供した被爆者のリンパ球における染色体異常頻度との関係について調べたところ、門歯と犬歯（前歯）の場合（特に外側の部分）にはESR推定線量の割りには染色体異常頻度が少ない傾向が明らかとなった。これも同様に紫外線の影響と考えられる（ESR推定線量が過大になっているため）。これに対して臼歯の場合には、頬側、舌側を問わずESRによる推定線量と染色体異常頻度とはよく合っていた⁽³¹⁾。従って歯エナメル質を用いたESR線量評価に際しては前歯の使用は避けるべきである。また、臼歯を提供した被爆者の染色体異常頻度がESRによる推定線量から期待される頻度とよく合致していたという事実は、逆に染色体異常頻度を被曝線量の推定に用いることに信用を与えるものと見なすことができる。なお、旧ソ連のプルトニウム生産工場であったMayakの作業者に関する最近の研究では、歯エナメル質におけるESRによる推定線量とフィルムバッジから得られた推定線量との間に良好な1対1の相関関係が認められている⁽³²⁾ことも付記しておきたい。

こうした様々な注意点に十分な配慮がなされれば、ESRは過去の放射線（X線やガンマ線）被曝線量を相当精度よく推定できると思われる。しかしこの方法は中性子線被曝に対しては全く検出できないか、もしも検出できるとしても感度は極めて低いという短所がある⁽³³⁾。現在、ESR推定線量と原爆被爆者個人に与えられているDS86推定線量との関係について解析を行っている。

参考文献

1. 阿波章夫、直接被爆者—末梢血リンパ球の染色体異常。放射線被曝者医療国際協力推進協議会編、原爆放射線の人体影響 1992、文光堂、1992年
2. D. O. Stram, R. Spoto, D. Preston, S. Abrahamson, T. Honda and A. A. Awa, Stable chromosome aberrations among A-bomb survivors: An update. Radiation Research 136, 29-36, 1993.
3. 児玉喜明, D. J. Pawel, 中野美満子、大瀧一夫、中村典、阿波章夫、原爆被爆者における安定型染色体異常頻度、広島医学 49 巻 319-321 頁、1996 年。
4. D. A. Pierce, Y. Shimizu, D. L. Preston, M. Vaeth and K. Mabuchi, Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part 1. Cancer: 1950-1990. Radiation Research 146, 1-27, 1996.
5. T. Amenomori, T. Honda, M. Ohtake, M. Tomonaga and M. Ichimaru, Growth and differentiation of circulating hemopoietic stem cells with atomic bomb irradiation-induced chromosome abnormalities., Ext Hematol 16, 849-854, 1988.
6. Y. Kusunoki, Y. Kodama, Y. Hirai, S. Kyoizumi, N. Nakamura and M. Akiyama, Cytogenetic and immunologic identification of clonal expansion of stem cells into T and B lymphocytes in one atomic-bomb survivor. Blood 86, 2106-2112, 1995.