

7. 児玉喜明、中野美満子、伊藤正博、大瀧一夫、楠洋一郎、平井裕子、京泉誠之、中村典、原爆被爆者に観察されるクローン性染色体異常の起源、放射線生物研究 34 巻、213-222 頁、1999 年。
8. D. J. Brenner and R. K. Sachs, Commentary: Chromosomal "fingerprints" of prior exposure to densely ionizing radiation. *Radiation Research* 140, 134-142, 1994.
9. D. J. Brenner, Commentary: Direct biological evidence for a significant neutron dose to survivors of the Hiroshima atomic bomb. *Radiation Research* 145, 501-507, 1996.
10. N. Nakamura, J. D. Tucker, M. Bauchinger, L. G. Littlefield, D. C. Lloyd, R. J. Preston, M. S. Sasaki, A. A. Awa and S. Wolff, F value as cytogenetic fingerprints of prior exposure to different radiation qualities: prediction, reality and future. *Radiation Research* 150, 492-494, 1998.
11. J. L. Schwartz and A. W. Hsie, Genetic and cytogenetic markers of exposure to high-linear energy transfer radiation. *Radiation Research* 148 (Suppl.), S87-S92, 1997.
12. M. S. Sasaki, T. Takatsuji and Y. Ejima, Commentary: The F value cannot be ruled out as a chromosomal fingerprint of radiation quality. *Radiation Research* 150, 253-258, 1998.
13. E. Schmid and M. Bauchinger, Comments on "Direct evidence for a significant neutron dose to survivors of the Hiroshima atomic bomb" by D. J. Brenner. *Radiation Research* 146, 479-481, 1996.
14. M. Bauchinger and E. Schmid, Commentary: Is there reliable experimental evidence for a chromosomal "fingerprints" of exposure to densely ionizing radiation? *Radiation Research* 147, 506-510, 1997.
15. E. Schmid, H. Baselmann and M. Bauchinger, Commentary: Does the limiting F value at very low doses depend systematically on linear energy transfer? *Radiation Research* 152, 563-566, 1999.
16. J. N. Lucas, W. Deng, S. W. Oram, F. S. Hill, M. Durante, K. George, H. Wu, C. L. Owens and T. Yang, Theoretical and experimental tests of a chromosomal fingerprint for densely ionizing radiation based on F ratios calculated from stable and unstable chromosome aberrations. *Radiation research* 151, 85-91, 1999.
17. D. J. Brenner and R. K. Sachs, Responses to "Comments on 'Direct biological evidence for a significant neutron dose to survivors of the atomic bomb'" by E. Schmid and M. Bauchinger. *Radiation Research* 146, 481-482, 1996.
18. Y. Kodama, K. Ohtaki, A. A. Awa,

- M. Nakano, M. Itoh and N. Nakamura, The F value for chromosome aberrations in atomic bomb survivors does not provide evidence for a primary contribution of neutrons to the dose in Hiroshima, *Radiation Research* 152, 558-562, 1999.
19. 児玉喜明、阿波章夫、中村典、高 LET 放射線の生物学的フィンガープリント—Brenner 仮説について—放射線生物研究 32 巻 257-266 頁、1997 年
 20. J. N. Lucas, Cytogenetic signature for ionizing radiation. *International Journal of radiation Biology* 73, 15-20, 1998.
 21. M. Nakano, Y. Kodama, K. Ohtaki, M. Itoh and N. Nakamura, S values are not a signature for a significant contribution of neutrons to the radiation dose received by atomic-bomb survivors. *International Journal of Radiation Biology* 75, 47-49, 1999.
 22. Y. Kodama, M. Nakano, K. Ohtaki, R. Delongchamp, A. A. Awa and N. Nakamura, Estimation of minimal size of translocated chromosome segments detectable by fluorescence in situ hybridization. *International Journal of Radiation Biology* 71, 35-39, 1997.
 23. J. J. Boei and A. T. Natarajan, Combined use of chromosome painting and telomere detection to analyse radiation-induced chromosome aberrations in mouse splenocytes. *International Journal of Radiation Biology* 73, 125-133, 1998.
 24. H. Wu, K. George and T. C. Yang, Estimation of true incomplete exchanges using fluorescence in situ hybridization with telomere probes. *International Journal of Radiation Biology* 73, 521-527, 1998.
 25. H. Wu, K. George and T. C. yang, Estimation of the frequency of true incomplete exchanges in human lymphocytes exposed to 1 GeV/u Fe ions in vitro. *International Journal of Radiation Biology* 75, 593-599, 1999.
 26. D. Pinkel, J. Landegent, C. Collins, J. Fuscoe, R. Segraves, J. Lucas and J. Gray, Fluorescence in situ hybridization with human chromosome-specific libraries: detection of trisomy 21 and translocations of chromosome 4, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 85, 9138-9142, 1988.
 27. J. N. Lucas, A. Awa, T. Straume, M. Poggensee, Y. Kodama, M. Nakano, K. Ohtaki, H.-U. Weier, D. Pinkel, J. Gray and G. Littlefield, Rapid translocation frequency analysis in humans decades after exposure to ionizing radiation, *International Journal of Radiation Biology* 62, 53-63,

- 1992.
28. M. Ikéya, J. Miyajima and S. Okajima, ESR dosimetry for atomic bomb survivors using shell buttons and tooth enamel, Japanese Journal of Applied Physics 23, L697-L699, 1984.
 29. 巽純子、島崎達也、奥村寛、三根真理子、貞森直樹、小林清吾、森弘行、近藤久義、市丸道人、高木興氏、岡島俊三、原爆被爆者の抜歯資料からの被曝線量推定、その2. ESRによる線量推定。広島医学 41 巻 382 - 385 頁、1988 年。
 30. N. Nakamura, J. F. Katanic and C. Miyazawa, Contamination from possible solar light exposures in ESR dosimetry using human tooth enamel. Journal of Radiation Research 39, 185-191, 1998.
 31. N. Nakamura, C. Miyazawa, S. Sawada, M. Akiyama and A. A. Awa, A close correlation between electron spin resonance (ESR) dosimetry from tooth enamel and cytogenetic dosimetry from lymphocytes of Hiroshima atomic-bomb survivors. International Journal of Radiation Biology 73, 619-627, 1998.
 32. A. A. Romanyukha, E. A. Ignatiev, E. K. Vasilenko, E. G. Drozhko, A. Wieser, P. Jacob, I. B. Keirim-Markus, E. D. Kleschenko, N. Nakamura and C. Miyazawa, EPR dose reconstruction for Russian nuclear workers, Health Physics, 78, 15-20, 2000.
 33. 巽純子、電子スピン共鳴 (ESR) 法による被ばく者の線量測定、フィルムバッジニュース、125 巻 1-9 ページ、1986 年。

原子爆弾放射線の遺伝的影響：ミニサテライト遺伝子座における突然変異

研究協力者 小 平 美江子（放射線影響研究所遺伝学部副主任研究員）
中 村 典（放射線影響研究所遺伝学部長）

研究要旨

放射線影響研究所においては、原爆放射線による遺伝的影響調査の一環として種々の方法による小規模の試行調査を行っている。これは線量の高い被曝群50家族（平均線量1.9Gy）と、対照群50家族（平均線量0 Gy）を調査対象とするものである。こうした試行調査のひとつにミニサテライト遺伝子座における突然変異の検索がある。単一遺伝子座検出用ミニサテライトプローブ（半数体生殖細胞当たりひとつのミニサテライト遺伝子座を検査するもの）を9種類用いて検索した結果、平均突然変異率は被曝した配偶子では1.6%（9/565）、被曝していない配偶子では2.2%（36/1612）となり、親の被曝の影響は見出されなかった。また、DNAフィンガープリントプローブ（多数のミニサテライト遺伝子座を同時に検査するもの）による検索の結果得られた突然変異率は、被曝群1.3%（14/1080）に対して対照群1.4%（14/1024）であり、この場合も放射線の影響は検出されなかった。チェルノブイリ事故により低線量放射線に被曝した両親から生まれたF1、および放射線を照射した雄マウスから生まれたF1について行われたミニサテライト遺伝子座における研究結果について考察する。

はじめに

放射線影響研究所においては原爆放射線の遺伝的影響調査としてこれまでに、出生時異常調査^(1, 2)、死亡率調査⁽³⁾、染色体異常調査⁽⁴⁾、血清・赤血球蛋白質の生化学的な解析⁽⁵⁾などを行ってきた。いずれの調査においても、これまでのところ親の放射線被曝の影響は検出されていない。

1985年に開催された遺伝学会議において、将来の遺伝子解析技術の急速な進展に備えて、被曝者両親とその子供から成る家族の血液試料を収集するよう勧告がなされた。その後約10年の間

におよそ1,000家族からの協力が得られ、それぞれについてB細胞株が作成され液体窒素下に保存されている。また同時に突然変異を検出する技術の開発及びそれらの方法を用いた試行調査も行なわれている⁽⁶⁻¹⁰⁾。

試行調査の中で考えられたひとつのテーマは繰り返し塩基配列に関するものである。生物のDNAには、種々の繰り返し塩基配列が存在している。中でもマイクロサテライト^(11, 12)やミニサテライトと呼ばれる領域^(13, 14)は、一般的な遺伝子とは異なり、タンパク質の情報をコードすることはまれであるが、コ

アになる配列の繰り返し数に大きな個人差の存在することが知られている。DNA指紋とも呼ばれるゆえんである。個人差が大きいということは、生殖細胞における自然突然変異率が高いということである。突然変異率が高ければ放射線被曝に対しても感受性が高い可能性があり、少人数を対象とした試行調査にふさわしいと考えられたわけである。なお、今回の原爆被爆者調査結果の詳細は文献15, 16を、考察で述べたチェルノブイリやマウスの報告は文献17-23を参照のこと。

試料と方法

1. DNA試料

本研究では、線量の最も高い50家族（被曝群）と線量の最も少ない50家族（対照群）を調査対象とした。被曝群の平均線量は1.9 Sv（子供数1名の1家族以外はすべて片親被曝）で子供数は64人、対照群の平均線量は0 Gyで子供数は60人である。この調査では、被曝した親に由来する65個の生殖細胞と、非被曝の親に由来する183個の生殖細胞を検査したことになる。DNAサンプルは、Epstein-Barr virus で永久細胞株化されたB細胞から得た。以下に述べる単一遺伝子座検出用プローブを用いた実験において変異が検出された場合には、無処理のまま保存されている、リンパ球または顆粒球から得たDNAを用いて再検査を行い、B細胞株樹立の過程で生じた突然変異ではない事を確認した。

2. ミニサテライトプローブ

ミニサテライト⁽¹³⁾（またはVNTR⁽²⁴⁾）領域は、5bpから100bpの塩基配列を1単位として、これらが多数繰り返す反復配列で、ゲノム中に広く分布し

ている。同じ繰り返し配列（コア配列）のものが複数の部位に存在することも珍しくない。ミニサテライト遺伝子座のコア配列の繰り返し数を検出するプローブとしては、単一遺伝子座検出用プローブ⁽²⁵⁾と、DNAフィンガープリントプローブ（多座位検出用プローブ）⁽¹³⁾がある。単一遺伝子座検出用プローブは、ミニサテライト遺伝子座の繰り返し配列の外側に存在するユニーク塩基配列により構成されるもので、それぞれの遺伝子座を個別に検出するものである。一度の検査でひとつの遺伝子座しか調べられないという短所はあるが、子供に見られた異常が両親のどちらから由来したものであるかを同定できるという長所を持つ。他方のDNAフィンガープリントプローブは、コア配列をプローブとして用いるので、コア配列に相同性を示す複数の遺伝子座を同時に検出することができるという利点がある反面で、一度に多くのバンドを生じるため、子供に見られた異常がどちらの親に由来するものか同定が困難であるという短所がある。

本研究では9種類の単一遺伝子座検出用プローブ、即ちPc-1^(26,27)、λ TM-18⁽²⁸⁾、ChdTC-15⁽²⁹⁾、pYNH24^(24,30)、pλ g3⁽³¹⁾、λ MS-1⁽¹⁴⁾、CEB-1⁽³²⁾、CEB15⁽³³⁾、B6.7⁽³⁴⁾、および1種類のDNAフィンガープリントプローブ15.1.11.4⁽¹³⁾を用いた。

3. サザンブロット解析

ミニサテライト遺伝子座における突然変異は繰り返し配列の反復回数の変異である。こうした変異を検出するために、反復配列内を切断しない酵素（本研究では、*Hinf*I）によってDNAを消化し、電気泳動を行った。単一遺伝

子座検出用プローブによる解析の場合には20cmの長さの水平式電気泳動装置を用いた。同時に検出できるバンド数が多いDNAフィンガープリントプローブによる解析の場合はバンドの分離を良くするために、55cmのガラス板に1.3%のアガロースゲルを作成し、垂直式の電気泳動装置を用いた。電気泳動後、DNAをニトロセルロースフィルターに移し、それぞれのプローブを用いてサザンブロット解析を行い突然変異の検索を行った。子供に見られるバンドの中でどちらの親にも相当する同一サイズのバンドがない場合を突然変異とした。

研究結果

表1には9種類の単一領域検出用ミニサテライトプローブによる検索の結果をまとめた。なお、プローブとしてpYNH24, CEB-15, B6.7を用いた場合には個人間のバンドサイズの分布（即ち、繰り返し回数の分布）が大きく、今回のサザンブロット解析の条件では検出できない場合（サイズが0.3 kb以下）があった。こういう例があるために、調査した遺伝子座の合計数は調査人数×9よりもやや少ない（65被曝配偶子上

の565個と183非被曝配偶子上の1612個）。突然変異は、被曝した配偶子に9例検出され、非被曝の配偶子に36例検出された。従って、9ヶ所のミニサテライト遺伝子座における平均突然変異率は、被曝した配偶子については1.6%、非被曝の配偶子については2.2%であり、親の放射線被曝の影響は検出されなかった。

表2にDNAフィンガープリント解析による突然変異検索の結果をまとめた。DNAフィンガープリントプローブの場合は、先に述べたように変異が見出されてもそれが両親のどちらから由来したものであるかを判定できない。従ってこの場合には、「放射線被曝した配偶子における突然変異頻度」という表現が出来ず、「被曝線量の高い家族とそうでない家族の間の比較」とならざるをえない。3.5kb以上の領域に検出されたバンド数は1人平均、被曝群では16.9本、対照群では17.1本であり、突然変異数は共に14本であった。即ち、生殖細胞突然変異率は各遺伝子座当たり被曝群1.3%、対照群1.4%となり、この場合も親の放射線被曝の影響は検出されなかった。

表1. 9種類のミニサテライト遺伝子座における突然変異率

遺伝子座	異形接合頻度 (%) *	突然変異数/調査配偶子数	
		被曝配偶子	非被曝配偶子
<i>Pc-1</i>	70	0 / 65	0 / 183
<i>λTM-18</i>	77	0 / 65	0 / 183
<i>ChdTC-15</i>	95	0 / 65	0 / 183
<i>pYNH24</i>	92	0 / 56	1 / 172 (0.6%)
<i>pλg3</i>	92	1 / 65 (1.5%)	0 / 183
<i>λMS-1</i>	97	1 / 65 (1.5%)	11 / 183 (6.0%)
<i>CEB-1</i>	97	4 / 65 (6.2%)	11 / 183 (6.0%)
<i>CEB-15</i>	98	0 / 63	7 / 182 (3.8%)
<i>B6.7</i>	93	3 / 56 (5.4%)	6 / 160 (3.8%)
合計		9 / 565 (1.6%)	36 / 1612 (2.2%)

*100家族の両親200人についての結果。

表2. DNAフィンガープリント解析で検出された突然変異

	子供数合計	検査バンド数合計	突然変異数	突然変異率
被曝群	64	1,080	14	1.3%
対照群	60	1,024	14	1.4%

考察

Dubrovaらはチェルノブイリ原子力発電所事故により放射能汚染された地域に居住する両親から生まれた子供を調査し、DNAフィンガープリントプローブや単一遺伝子座検出用プローブを用いて生殖細胞における突然変異率が上昇していると報告した^(15,16)。しかし、原爆被爆者の子供に関する我々の調査では、Dubrovaらが有意な変異率の上昇を検出したというミニサテライト領域、即ちDNAフィンガープリントプローブや単一遺伝子座検出用プローブ（CEB-1, CEB-15, B6.7）によって検出される遺伝子座において、放射線被曝による突然変異率の上昇を検出できなかった（B6.7の場合には被曝群の方で頻度が高くなっているが、例数が少ないため統計的に有意な差ではない）（表1）。今回の解析で用いた電気泳動によるDNA断片の分離条件やハイブリダイゼーションの条件は、Dubrovaらが用いた条件とほぼ同じであるので、異なる結果が実験方法の違いに起因するとは考えにくい。

もしも両調査の結果が正しいとしたら、どういう説明が可能であろうか？

対照群の問題； Dubrovaらの論文⁽¹⁵⁻¹⁷⁾は、我々の調査よりも調べた子供数はやや多いが、よく知られているように、対照群として英国の105家族を用いている。英国とベラルーシ住民間の民族差、ウイルスや農薬、工業廃棄物

などの汚染による環境因子の差による影響の可能性を考えると英国住民を対照群に選ぶのは適当とは思われない⁽²³⁾。

被曝様式の違い； ベラルーシ住民は両親とも汚染地域に住んでおり、慢性的な放射線被曝である。被曝群の両親が体内及び体外から受けた被曝線量は合計 27.6 ± 3.3 mSvと報告されている⁽¹⁶⁾。一方、原爆被爆者の場合は、高線量急性被曝であるが、ほとんどは片親のみの被曝（今回の調査対象者は父親被曝31例、母親被曝32例、両親被曝1例）であるが、平均被曝線量は1.9 Svと遥かに高い⁽²²⁾。被曝線量が遥かに大きい原爆被爆者の生殖細胞においてミニサテライト遺伝子座の突然変異率の影響が検出されず、約80分の1の線量でしかも低線量率被曝の場合に突然変異率の有意な上昇が検出されるとするならば、逆線量率効果、即ちRussellらの特定遺伝子座における突然変異における現象⁽³⁵⁾とは反対に、ミニサテライト遺伝子座における突然変異誘発には急性被曝よりも低線量率慢性被曝の方が効果が大きいという可能性があるのかも知れない。

Sadamotoらはマウスの雄・生殖細胞におけるミニサテライト突然変異率が1 Gy照射によりパーセントオーダーで上昇することから、放射線がこのミニサテライト領域に直接傷害を与えて突然変異を生じるとはとても考えられず、

ゲノム全体に不安定性を誘導する結果として突然変異率が上昇する仮説（間接ヒットモデル）を提唱している⁽¹⁸⁾。Dubrovaらもこの点に関しては同じ考えである。しかしながら、同じマウスの実験（系統は異なるが）でありながら、Dubrovaらは雄の減数分裂前の細胞（精原細胞）にしか突然変異率の上昇が見られない一方、Sadamotoらは減数分裂以降のステージ（精細胞、精子）で影響が強いという全く逆のステージ感受性を示す結果になっている。もしもマウスの系統によってこういう大きな差が生じるものであるならば、単純にマウスの結果をヒトのモデルと見なすわけにはいかなくなる。もしヒトのモデルとしてSadamotoらの用いた系統のマウスを採用するならば、今回調査した原爆被爆者の子供はすべて被曝後10年以上して生まれている（即ち減数分裂以前のステージである精原細胞の被曝）ので⁽²²⁾、影響が観察されなかった説明になるかも知れない。

最近、ヒトのミニサテライト領域における突然変異は減数分裂期の遺伝的組換えを反映したものではないかという報告がなされた^(36, 37)。もしも放射線による遺伝的不安定性は関係がなく（あるいは不安定性の持続期間が短くて）、放射線が減数分裂中（あるいはその直前）の細胞に当たった場合にのみ変異頻度が上昇するというのであれば、今回調査した原爆被爆者の子供に影響が観察されなかったのも理解できる（理由は上述）。他方、チェルノブイリ事故後に生まれた子供の場合には、放射線量は少ないが慢性被曝であるため、常に減数分裂期の細胞が放射線に被曝しているので影響が出やすいとい

う説明が可能である。更には、動物実験は全て雄の照射であり、卵子における感受性については全く情報がない。従って、被曝様式、配偶子形成過程と被曝時期、両親被曝か片親だけの被曝であるか、などの違いがミニサテライト領域における繰り返し配列の遺伝的安定性に影響を与えている可能性があり、今後の課題として残されている。

今回の解析は、少数のサンプルについて放射線の影響を観察するため、自然突然変異頻度の高いミニサテライト領域に着目した。このような繰り返し配列をもつ領域は、機能をもった遺伝子とは異なり高度の多様性を示しており、突然変異といってもどの対立遺伝子が正常か異常かといった区別が出来ない。従って、そもそも細胞機能に本質的な役割を果たしていない可能性もある。もしもそうだとすると、こうした遺伝子座の変異は、個体が負の淘汰を受けにくいと考えられるので、原爆放射線の遺伝的影響の評価という意味ではよい指標ではないかと思われる。他方、機能をもつ遺伝子やその発現を調節する領域は、突然変異を生じると個体が負の淘汰を受ける可能性があり、放射線の影響が検出されにくいかもしれない。原爆放射線の遺伝的影響の評価という意味では、こうした繰り返し配列も、機能をもった遺伝子もどちらも評価の対象とする必要があるだろう。遺伝子の突然変異に関しては、現在DNAの2次元電気泳動法やDNAチップの技法を導入して調査を計画している。更には近い将来、被爆者二世の健康調査を行う計画もある。これらの情報を総合的に評価することが重要と思われる。

参考文献

- 1) Neel JV, Schull WJ. The effect of exposure to the atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki. In: *The Children of Atomic Bomb Survivors. A Genetic Study.* Pub 461. National Academy of Sciences—National Research Council, Washington, DC. 1956
- 2) Otake M, Schull WJ, Neel JV. Congenital malformations, stillbirths and early mortality among their children of Atomic Bomb Survivors: A reanalysis. *Radiat. Res.* 1990; 122: 1-11.
- 3) Yoshimoto Y, Neel JV, Schull WJ, Kato H, Soda M, Eto R, Mabuchi K. Malignant tumors during the first two decades of life in the offspring of atomic bomb survivors. *Am. J. Hum. Genet.* 1990; 46: 1041-1052.
- 4) Awa AA, Honda T, Neriishi S, Sofuni T, Shimba H, Ohtaki K, Nakano M, Kodama Y, Itoh M, Hamilton HB. Cytogenetic studies of the offspring of atomic bomb survivors. In: *Cytogenetics: Basic and applied aspects* (Obe G, Basler A, eds). Berlin: Springer, 1987; 166-183
- 5) Neel JV, Satoh C, Goriki K, Asakawa J, Fujita M, Takahashi N, Kageoka T, Hazama R. Search for mutations altering protein charge and/or function in children of atomic bomb survivors: Final report. *Am. J. Hum. Genet.* 1988; 42: 663-76.
- 6) Satoh C, Hiyama K, Takahashi N, Kodaira M, Neel JV. Approaches to DNA methods for the detection of heritable mutations in humans. In: *Mutation and the Environment, Part C* (Mendelsohn ML, Albertini RJ, eds.), New York: Wiley-Liss, 1990, 197-206.
- 7) Hiyama K, Kodaira M, Satoh C. Detection of deletions, insertions and single nucleotide substitutions in cloned β -globin genes and new polymorphic nucleotide substitutions in β -globin genes in a Japanese population using ribonuclease cleavage at mismatches in RNA:DNA duplexes. *Mutat. Res.* 1990; 231: 219-31.
- 8) Takahashi N, Hiyama K, Kodaira M, Satoh C. An improved method for the detection of genetic variations in DNA with denaturing gradient gel electrophoresis. *Mutat. Res.* 1990; 234: 61-70.
- 9) Asakawa J, Kuick R, Neel JV, Kodaira M, Satoh C, Hanash SM. Genetic variation detected by quantitative analysis of end-labeled genomic DNA fragments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 9052-6.

- 10) Asakawa J, Kuick R, Neel JV, Kodaira M, Satoh C, Hanash SM: Quantitative and qualitative genetic variation in two-dimensional DNA gels of human lymphocytoid cell lines. *Electrophoresis* 1995; 16: 241-52.
- 11) Brinkmann B, Klintschar M, Neuhuber F, Hühne J, Rolf B. Mutation rate in human microsatellites: Influence of the structure and length of the tandem repeat. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62: 1408-15.
- 12) Henke J, Henke L. Mutation rate in human microsatellites. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64: 1473.
- 13) Jeffreys AJ, Wilson V, Thein SL. Hypervariable 'minisatellite' regions in human DNA. *Nature* 1985; 314: 67-73.
- 14) Jeffreys AJ, Royle NJ, Wilson V, Wong Z. Spontaneous mutation rates to new length alleles at tandem-repetitive hypervariable loci in human DNA. *Nature* 1988; 332: 278-81.
- 15) Kodaira M, Satoh C, Hiyama K, Toyama K. Lack of effects of atomic bomb radiation on genetic instability of tandem-repetitive elements in human germ cells. *Am. J. Hum. Genet.* 1995; 57: 1275-83.
- 16) Satoh C, Kodaira M. Effects of radiation on children. *Nature* 1996; 383: 226.
- 17) Dubrova YE, Nesterov VN, Krouchinsky NG, Ostapenko VA, Neumann R, Neil DL, Jeffreys AJ. Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident. *Nature* 1996; 380: 683-6.
- 18) Dubrova YE, Nesterov VN, Krouchinsky NG, Ostapenko VA, Vergnaud G, Giraudeau F, Buard J, Jeffreys AJ. Further evidence for elevated human minisatellite mutation rate in Belarus eight years after the Chernobyl accident. *Mutat. Res.* 1997; 381: 267-78.
- 19) Dubrova YE, Plumb M, Brown J, Jeffreys AJ. Radiation-induced germline instability at minisatellite loci. *Int. J. Radiat. Biol.* 1998; 74: 689-96.
- 20) Sadamoto S, Suzuki S, Kamiya K, Kominami R, Dohi K, Niwa O. Radiation induction of germline mutation at a hypervariable mouse minisatellite locus. *Int. J. Radiat. Biol.* 1994; 65: 549-57.
- 21) Dubrova YE, Jeffreys AJ, Malashenko AM. Mouse minisatellite mutations induced by ionizing radiation. *Nat. Genet.* 1993; 5: 92-4.
- 22) Fan Y-J, Wang Z, Sadamoto S, Kamiya K, Kominami R, Niwa O. Germline mutation of a hypervariable mouse minisatellite locus induced by

- ionizing radiation. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* 1994; 35: 285.
- 23) Dubrova YE, Plumb M, Brown J, Fennelly J, Bois P, Goodhead D, Jeffreys AJ. Stage specificity, dose response, and doubling dose for mouse minisatellite germ-line mutation induced by acute radiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 6251-5.
- 24) Nakamura Y, Leppert M, O'Connell P, Wolff R, Holm T, Culver M, Martin C, Fujimoto E, Hoff M, Kumlin E, White R. Variable number of tandem repeat (VNTR) markers for human gene mapping. *Science* 1987; 235: 1616-22.
- 25) Wong Z, Wilson V, Jeffreys AJ, Thein SL. Cloning a selected fragment from a human DNA 'fingerprint': isolation of an extremely polymorphic minisatellite. *Nucleic Acids Res.* 1986; 14: 4605-16.
- 26) Mitani K, Takahashi Y, Kominami R. A GGCAGG motif in minisatellites affecting their germline instability. *J. Biol. Chem.* 1990; 265: 15203-10.
- 27) Kelly R, Bulfield G, Collick A, Gibbs M, Jeffreys AJ. Characterization of a highly unstable mouse minisatellite locus: evidence for somatic mutation during early development. *Genomics* 1989; 5: 844-56.
- 28) Honma M, Mitani K, Mizusawa H, Sofuni T, Muramatsu M, Kominami R. A new VNTR-type RFLP probe (λ TM-18) on chromosome 1 (D1S157). *Hum. Mol. Genet.* 1992; 1: 554.
- 29) Honma M, Mitani K, Mizusawa H, Sofuni T, Muramatsu M, Kominami R. A new VNTR-type RFLP probe (ChdTC-15) on chromosome 12 (D12S65). *Hum. Mol. Genet.* 1992; 1: 555.
- 30) Nakamura Y, Gillilan S, O'Connell P, Leppert M, Lathrop GM, Lalouel J-M, White R. Isolation and mapping of a polymorphic DNA sequence pYNH24 on chromosome 2 (D2S44). *Nucleic Acids Res.* 1987; 15: 10073.
- 31) Jeffreys AJ, Wilson V, Neumann R, Keyte J. Amplification of human minisatellites by the polymerase chain reaction: towards DNA fingerprinting of single cells. *Nucleic Acids Res.* 1988; 16: 10953-71.
- 32) Vergnaud G, Mariat D, Apiou F, Aurias A, Lathrop M, Lauthier V. The use of synthetic tandem repeats to isolate new VNTR loci: cloning of a human hypermutable sequence. *Genomics* 1991; 11: 135-44.
- 33) Lauthier V, Mariat D, Vergnaud G. CEB 15 detects a VNTR locus (Het: 92%) on chromosome 1p. *Hum. Mol. Genet.* 1992; 1: 63.

- 34) Kimpton CP, Hopgood R, Watson SK, Gill P, Sullivan K.
Cloning and characterisation of novel single locus probes for forensic purposes. In "Advances in Forensic Haemogenetics 4" (Rittner C, Schneider PM, eds.), Berlin, Springer-Verlag, 1992; 129-31,.
- 35) Russell WL, Kelly EM.
Mutation frequencies in male mice and the estimation of genetic hazards of radiation in men. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1982; 79: 542-4.
- 36) Jeffreys AJ, Neil DL, Neumann R. Repeat instability at human minisatellites arising from meiotic recombination. EMBO J. 1998; 17: 4147-57.
- 37) Jeffreys AJ, Murray J, Neumann R. High-resolution mapping of crossovers in human sperm defines a minisatellite-associated recombination hotspot. Mol. Cell 1998; 2: 267-73.

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）
分担研究報告書

海外の被爆者の現状

分担研究者 土 肥 博 雄（広島赤十字原爆病院副院長）

I. はじめに

本邦には現在、原爆被爆者手帳を有する被爆者は約 31 万人存在するが、海外にも広島、長崎で被爆した被爆者が存在する。その内訳は表-1 の如くで、北米 1,076 名、南米 189 名、韓国 2,348 名、中華人民共和国 24 名、朝鮮民主主義人民共和国 1,301 名、その他（ブルネイ、マレーシア、インドネシア）5 名、台湾は不明である。

II. 北米在住の被爆者

北米の被爆者に対しては 1977 年より被爆者検診が行われてきた。2 年に一回行われる検診の度に北米在住被爆者の調査が行われ、新たな被爆者登録が追加されてきた^{1)~6)}。

1) 北米検診の歴史的経由

1967 年から始まった岡井 巴さんの在北米被爆者に対する検診要請運動を受けて、1974 年には ABCC の調査員が実態調査のため渡米した。しかし多くの越えなければならない壁もあり、実施に至らないまま時間が過ぎた。一方、広島県医師会でも人道的立場から北米被爆者の健康診断の必要性を感じ、その実施方法を検討していた。その方法として考えられたのが、米国の医師免許証を持たない日本の医師が被爆者の検診をするに際して、広島県医師会と検診地区の医師会が姉妹縁組を結び、各地医師会の了解を得、検診期間中米国医師の監督立会の下に検診を実施する方法である。この方

法により日本の医師による米国での検診が可能となった。

1977 年に第 1 回目の検診が行われた。岡井さんの運動開始から実に 10 年を経たのちであった。1986 年には California 州医師法の付帯事項として、法的にも認められるようになった。本事業は厚生省の援助のもとに広島県医師会と放射線影響研究所の共同事業として始まり、第 4 回からは広島県、広島市、原爆障害対策協議会の財政的援助も加わっている。第 2 回目からは厚生省の職員 1 名が検診団に参加し、第 8 回目からは広島県、広島市の職員の参加も得て現在に至っている。

2) 在北米被爆者の実態

1. 被曝状況および被曝時年齢

1999 年 6 月末現在、確認された在北米被爆者は 1,076 名であり、1997 年に比較して 16 名増加した。これら確認された被爆者について被曝状況別に比較したのが表-2 である。このうち 14 名は

表-1 海外在住被爆者の人数

北米	南米	韓国	中国	北朝鮮	台湾	その他
1,076	189	2,348	24	1,301	不明	5

被曝状況が未調査である。全被爆者のうち爆心地から 2,000 m未満で被爆した人は 236 名、21.9%を占めていた。胎内被爆者は 26 名確認されている。(表-2)

被曝状況調査が行われていない 14 名を除いた 1,062 名について被爆した都市と被曝時年齢をみたのが表-3 である。広島市の被爆者は、男性 279 名、女性 654 名、長崎市の被爆者は男性 10 名、女性 119 名であった。被曝時年齢のピークは男女ともに 15～19 歳であり、次いで 10～14 歳となっていた。

2. 現在の年齢

生存北米被爆者の年齢は表 4、図-1 に示すように男女とも 60 歳代が最も多く男性 132 名、女性 306 名の計 438 名となっている。メディケアー制度が適用となる 65 歳以上の人は男性 223 名の 76.7%, 女性 574 名の 73.2%であった。平均年齢 $\pm$ S.D. は男性 68.4 ± 8.05 歳, 女性 69.2 ± 8.91 歳, 全体で 69.0 ± 8.69 歳であった。

表-2 被曝状況

被曝状況	男		女		計	
	例数	%	例数	%	例数	%
<2000m	66	22.7	170	21.7	236	21.9
≥ 2000 m	92	31.6	310	39.5	402	37.4
In-utero	11	3.8	15	1.9	26	2.4
Early entrants	120	41.2	278	35.4	398	37.0
Unknown	2	0.7	12	1.5	14	1.3

表-3 年齢別、被曝地別、性別被爆者数

被曝時 年齢	被曝地						計					
	広島			長崎			男		女		計	
	男	女	計	男	女	計	例数	%	例数	%	例数	%
胎内被爆	11	14	25	0	1	1	11	3.8	15	1.9	26	2.4
0-4	23	75	98	1	4	5	24	8.3	79	10.2	103	9.7
5-9	22	72	94	3	18	21	25	8.7	90	11.6	115	10.8
10-14	76	131	207	1	49	50	77	26.6	180	23.3	257	24.2
15-19	106	183	289	3	30	33	109	37.7	213	27.6	322	30.3
20-24	19	107	126	2	11	13	21	7.3	118	15.3	139	13.1
25-29	9	25	34	0	6	6	9	3.1	31	4.0	40	3.8
30-	13	47	60	0	0	0	13	4.5	47	6.1	60	5.6
計	279	654	933	10	119	129	289	100	773	100	1062	100

表-4 平成 11 年 6 月 30 日現在の被爆者年齢

現在年齢	男		女		計	
	例数	%	例数	%	例数	%
50-54	14	4.8	30	3.8	44	4.1
55-59	25	8.6	82	10.4	107	9.9
60-64	29	10.0	99	12.6	128	11.9
65-69	103	35.4	207	26.4	310	28.8
70-74	86	29.6	200	25.5	286	26.6
75-79	13	4.5	101	12.9	114	10.6
80-	21	7.2	66	8.4	87	8.1
計	291	100.0	785	100.0	1076	100.0

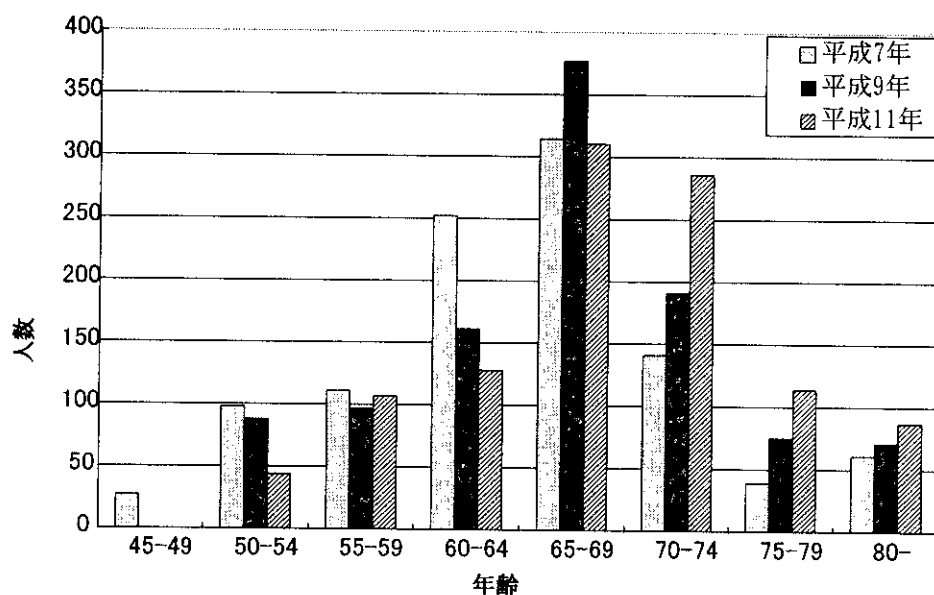


図-1 在北美被爆者の年齢構成

3) 居住地域

生存在北米被爆者 1,076 名の居住地は、図-2 に示すように Canada の 2 州と米国 31 州に散在しているが、最も多いのは California 州の 666 名 (61.%) であり、次いで、Hawaii 州の 198 名 (18.4%)、Washington 州 64 名 (5.9%) の順であった。なお、1,076 名中 15 名が現住所を確認できなかった。

4) 被爆者健康手帳取得率

1999 年 6 月末現在の手帳取得者は表-5 に示すように男性は 152 名で取得率 52.2%、女性は 502 名の 63.9%、全体では 654 名 60.8%の取得率であった。手帳取得率は 654 名 60.8%と前回の 643 名 60.7%と比べ増加している。



図-2 在北米被爆者の住居

表-5 手帳取得状況

被爆地	男			女			計		
	受診者数	手帳取得	%	受診者数	手帳取得	%	受診者数	手帳取得	%
広島	279	146	52.3	654	404	61.8	933	550	58.9
長崎	10	5	50.0	119	97	81.5	129	102	79.1
不明	2	1	50.0	12	1	8.3	14	2	14.3
計	291	152	52.2	785	502	63.9	1076	654	60.8

III. 在南米被爆者の実態

南米にはブラジル 160 名、アルゼンチン 14 名、パラグアイ 4 人、ボリビア 8 名、ペルー 3 名の計 189 名が確認されている。(表-6) ブラジルでは新たに新規登録が 3 名追加された。しかし 3 名の死亡も確認されている。アルゼンチンでは 1 名の死亡が確認された。在南米被爆者の年齢構成は図-3 に示す如く 70 代後半が 82 名と最も多く、次いで 70 代前半で 70 代は約半数を占める。

手帳を取得しているのはブラジルで 160 名中 78 名、アルゼンチンで 14 名中 12 名、パラグアイで 5 名中 1 名、ボリビアで 8 名中 4 名、ペルーで 3 名中 2 名である。

国籍は国によって差があり、ブラジルでは 14 名がブラジル国籍であった。アルゼンチン、ボリビア、パラグアイにはかの国の国籍を有する者はなく、ペルーでは全員が日本国籍とペルー国籍を有している。

表-6 南米被爆者

	ブラジル		アルゼンチン		パラグアイ		ボリビア		ペルー	
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女
広島	47	54	3	7	4	1	0	0	3	0
長崎	29	30	3	1	0	0	3	5	0	0
計	76	84	6	8	4	1	3	5	3	0

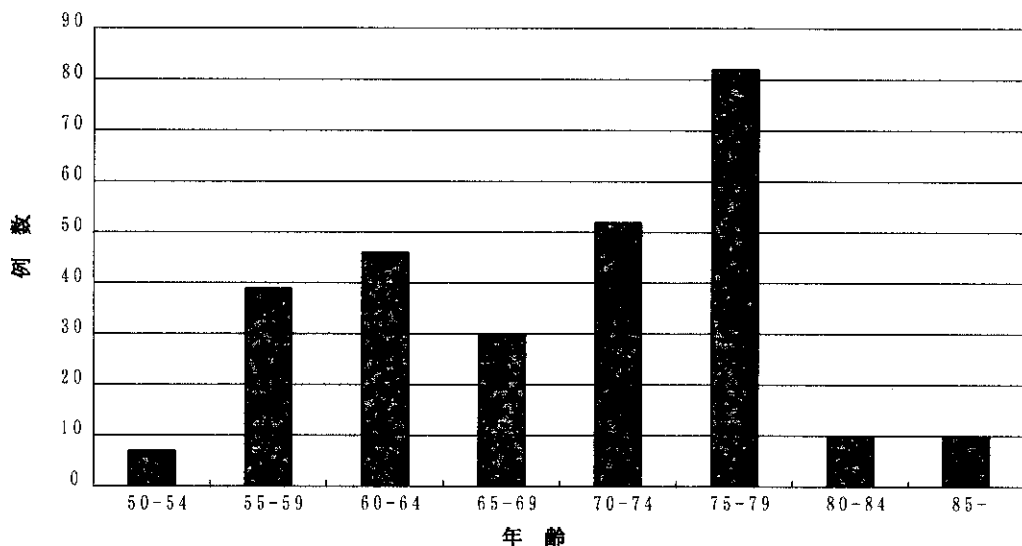


図-3 在南米被爆者年齢構成

IV. 韓国における被爆者

韓国原爆被爆者協会の調査では19,269名であるとのことであるが、平成6年12月31日付けの韓国保険社会部認可の(社)韓国原爆被害者協会の登録数では2,348人とのこと。「在韓国被爆者渡日治療実施に関する合意書」調印に基づき昭和55年11月から昭和61年9月までの間に19回349人の渡日治療を実施している。また民間レベルで核禁会議が昭和46年より医師を派遣し検診を行ったが、平成5年を最後に中止されている。

し手帳を取得している。平成9年5月に他の一人が来日し手帳取得している。このほか昭和20年当時、留学生として来日し、被爆した者の内5名が生存しているといわれている。

VI. 朝鮮民主主義人民共和国

国交がないため確実な情報はないが、平成12年3月3日来日した共和国のKorean Atomic Victims for Anti-Nuke Peace代表のLi Myong Guk氏によると1,301名の被爆者が確認されているという。

V. 中国

戦時中に中国から強制連行され広島刑務所に拘留中被爆したとされる中国人が19名(内2名は死亡)いたとされる。この内3名は平成5年度までに来日

VII. その他

昭和20年当時南方特別留学生として来日し、被爆した者の内生存が確認されているのは、ブルネイ1名、マレーシア1名、インドネシア3名である。

文献

- 1) 伊藤千賀子他：第 7 回在北米被爆者健康診断成績 広島医学 43：175-221、1990
- 2) 伊藤千賀子他：第 8 回在北米被爆者健康診断成績 広島医学 45：545-580、1992
- 3) 伊藤千賀子他：第 9 回在北米被爆者健康診断成績 広島医学 47：157-189、1994
- 4) 柴田 醇他：第 10 回在北米被爆者健康診断成績 広島医学 49：5-41、1996
- 5) 山木戸道郎他：第 11 回在北米被爆者健康診断成績 広島医学 51：5-31、1998
- 6) 第 11 回在北米被爆者健康診断成績 広島医学 準備中

発 行 者 原子爆弾被曝線量評価方法の再評価及び
健康影響に関する研究班
主任研究者 長 瀧 重 信

平成 12 年 3 月 31 日発行

研究班事務局 〒732-0815
広島県広島市南区比治山公園 5 番 2 号
財団法人 放射線影響研究所臨床研究部
連絡担当者 藤 原 佐枝子
TEL:082-261-3131 FAX:082-263-7279