

ともながまさおの原爆講話

2023年1月19日

第5回 原爆被爆者2世研究を振り返って

放影研：被爆2世の白血病に関する研究一覧

研究タイトル	研究者と時期	研究デザイン	結果	解釈	Remarks
No1. 原爆被爆者子孫における白血病 (広島・長崎) RERF TR 1967	星野他 46-63 (18年)	登録白血病症例1100例中 原爆以後受胎(46年5月以降生まれ)の症例:広島119例、長崎83例 F1死亡率標本における2世の総数 35591人	広島:両親<2km 1例、両親2-10km 5例、父のみ<2km 1例、両親NIC79例 長崎:両親<2km 0例 父<2km 2例 両親2-10km 12例、両親NIC 61例	放射線の影響が認められなかったが、影響がなかったとは言えない。 (観察できた範囲内では)	2世白血病(両親・片親)総数は 28例 特に親が2km以内の被爆者である2世の白血病は 3例 (両親1例、片親2例) 白血病が多いという証拠はない。
No.2 被爆者の子供における白血病 (広島・長崎) RERF TR 1972	岡田他 46-69 (23年)	F1死亡対象者集団(星野研究)定期的戸籍照合作業が基本各医療機関で診断された白血病 腫瘍登録からの白血病 2世の総数 35470人	診断確実な子供の白血病22例、ほぼ確実1例 男性 :両親・片親8218人中3例の白血病(10万当たり2.21人・年・R=0.48) 対象(1rad未満orNIC)では17264人中13例(10万人当たり4.58人・年 RR=1.0)	女性 :1Rad以上7849人中4例(10万当たり3.06, RR=1.40) 母親20歳未満の被爆2世では3例(RR=3.64) いずれも統計的有意差なし	被爆2世に白血病が多いという証拠はない。
No.3 体内被曝・被爆者の子供における白血病 (広島・長崎) RERF TR 1982	石丸他 45-79 (34年)	両親の生殖腺線量が判明している 50689人 (うち 17112人 はNIC)、したがって真の2世の数は 33577人 両親・片親が1Rad以上群で白血病は 5例 、対象の1rad未満(NIC含む)からは31例	両親・片親1rad以上群で有意の白血病の増加は見られない。	最大の発生率は母親50+Rad、父親1-49Rad群で1例(10万人当たり 29.5 と高いが有意差なし	初めてDS65による生殖腺線量で親の被ばく線量を分けてみたが、白血病の増加の証拠はない 両親被曝(>1Rad)群では白血病ゼロ
No.4 Cancer incidence in children and young adults did not increase relative to parental exposure to Atomic Bombs RERF2003	Izumi 46-84	対象:40487人(2世:14765人) この研究から両親の生殖腺線量の合計で、0-4、5-49、50-149、150-499、500-4000の5区分を用いている。対照群としてNIC集団 25722例	Solid tumor 575例 Leukemia34例 Lymphoma 34例 Leukemia/Lymphomaを合わせて解析	Solid tumor: 線量区分で有意差なし Leukemia/Lymphoma 有意差なし	Conclusion: we can not exclude an increase in cancer incidence

鎌田研究のサマリーと今後の課題

タイトル	母集団と白血病例数	データ(1)	データ(2)	Remarks
<p>原爆被爆者の子供における白血病の発生(広島・長崎) 原爆後障害研究会(長崎、2012)発表</p>	<p>2世総数119331人 '46-'55年:49例 両親被爆 26例 母のみ17例 父のみ 6例 '56-'65:29例 '65- :16例 Total 94例 注意) 1. 対照群(NIC群がない) 2. 早期入市者が親の約3分の1を占めている点は、RERF研究とだいぶ異なる</p>	<p>1) 年代別 第一10年 6例 第二10年17例 第三10年34例ピーク 第四10年22例 第五10年15例 2) 発症時年齢 0-5歳 17例 6-10 17例 11-15 14例 16-20 11例 21-25 15例 26-30 8例 31-35 6例 36- 6例 3) 親の被爆と出生年 46-55 両親18/10,000 父 5.5/10,000 母 3.1/10,000 56-65 差がない、 66-73 差がない(父多い) 4) 0-10歳は全て急性白血病</p>	<p>5) 第一子が占める% 46-49 90% 50-53 25% 54-57 40% 62- 30% (対照の非被爆者の白血病では10-12%) 6) 第一10年に集中(46-55)生まれの集団から35年間で49例の白血病が発症 6) 親の被爆様式で大差 両親26例:OE=2.28 父のみ6例:OE=0.42 母のみ17例:OE=0.71 (P=0.000001) 7) CMLが多い可能性 全国死亡統計におけるCMLの年齢別頻度と比べ11-20歳でCMLの頻度が高い傾向(25例中6例) OE : observed/expected</p>	<p>1. 両親被爆に偏って白血病が多い。 2. 第一10年では、第1子に集中している。 3. 小児白血病あるいは若年白血病として第一10年に集中 4. CMLが11-20歳グループで多いのではないか? 5. Crude incidence まだ計算できていない。 6. 対照グループがない。 親の被爆距離が遠いグループを設定すると良いのか? 放影研のNICグループを対象とするのはどうか? 7. 2世の広島からの転出のファクターが考慮されていない。 NIC: not in city</p>

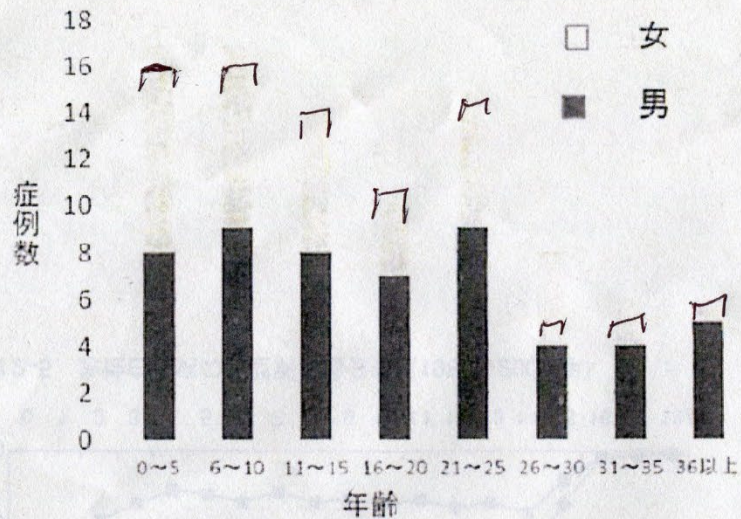


図3：発症時年齢別・男女別白血病症例数
→0~5才から21~25才まで発症が継続

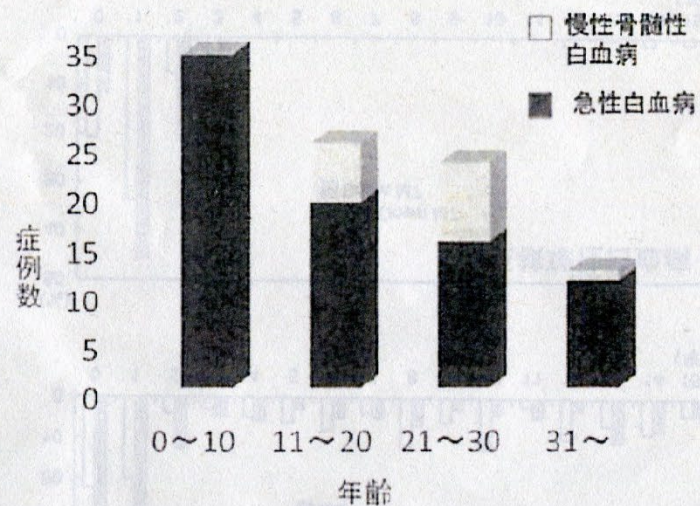


図4：発症時年齢別・病型別症例数

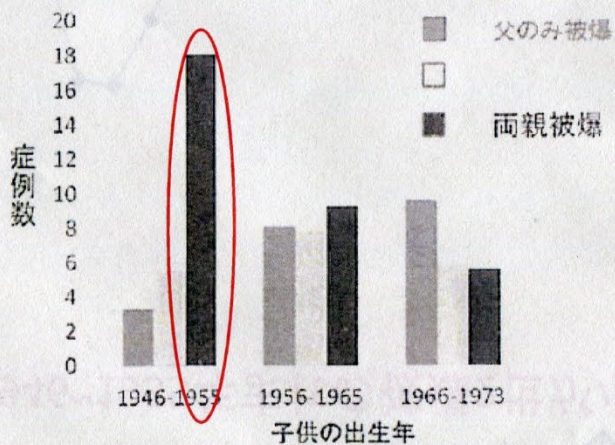


図5：親の被爆状況別・年代別白血病症例数
(子供1万人当たりの白血病症例数)
→1946~1955年まれて両親被爆症例↑

表1：親の被爆状況別にみた観察数/期待値

	父のみ被爆	母のみ被爆	両親被爆	計
子供数 ¹⁾	18087	30577	14453	63117
35年P・Y	633045	1070195	505855	2209095
観察数	5	17	27	49
期待値	14.0	23.7	11.2	
観察数/期待値	0.35	0.71	2.40 ²⁾	

1) 1946~1955の出生数

2) 二重検定(両側検定) P=0.0000003

白血病の年齢分布についての考察:

一般人口における白血病は、乳幼児に多く、小・青年期に減少する。



1946~1955年まれの被爆2世が小・青年期に白血病を発症

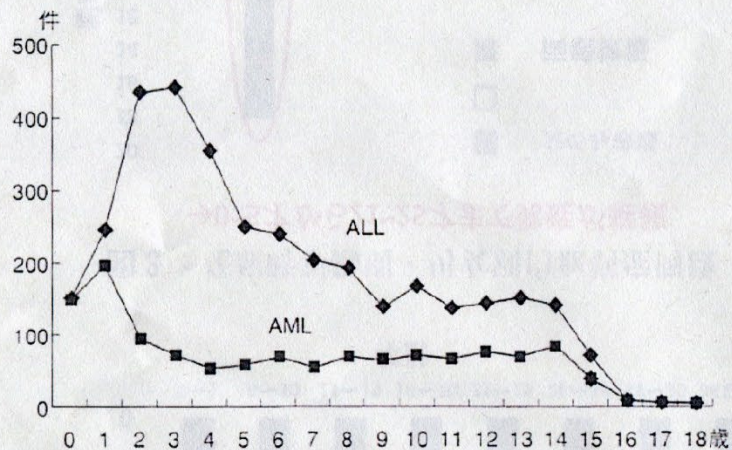
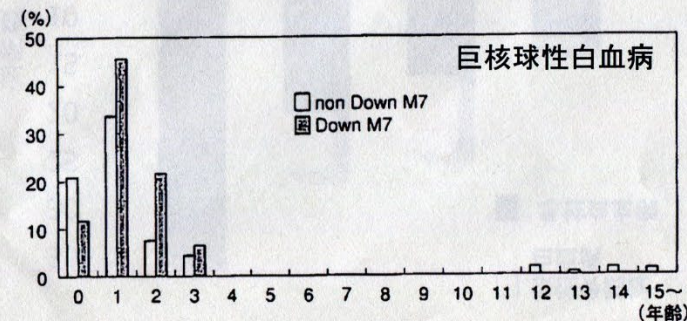
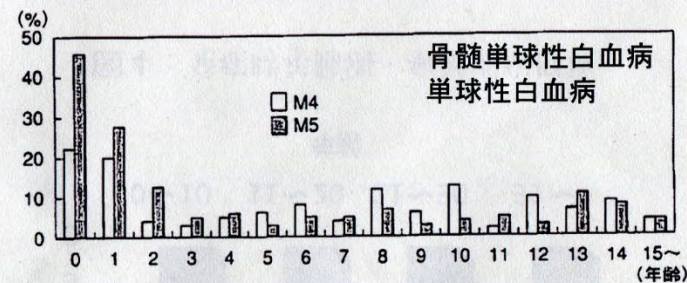
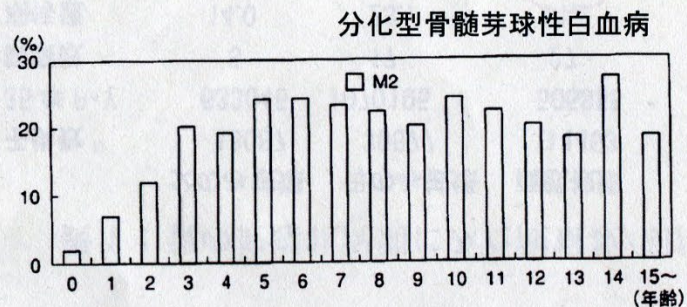


図 2-5 急性白血病の病型別年齢分布 (1986~2000年)



I. 鎌田研究のデザイン

- 1) 先行する研究で広島の被爆2世の総数が119,331名であることを確立(広大原研)。
- 2) 1946年から1995年までの50年間に、この2世集団(オープン集団)から発生したと考えられる白血病の症例を、広大原研(および関連病院)の努力で**94例**を集積した。
- 3) その結果、**両親共被爆者の2世が26例**、父親が被爆者の2世が6例、母親が被爆者の2世が17例で、それぞれの集団を分母としたとき期待される症例数と観察された症例数を計算して3群の比較を行ったところ、両親共被爆者群が高度に有意に多かった($P=0.000001$)。
- 4) まとめると、鎌田研究は、デザインとしては後方視的研究である。

II. 放影研のデザイン

- 1) 親の被ばく線量が判明している一定数の2世集団(**50689人[うち34512人は対象のNIC集団であり真の2世は16177人]**)を追跡して、白血病を集積する、前方視的方法。広島と長崎の2世を対象。白血病患者数は**Izumi 論文で34名(2世数14765人)**。

III. 両者の比較

- 1) 疫学研究としては、放影研の方法が科学的に優れていると一般に考えられるが、白血病が比較的稀な悪性腫瘍であるため、2世集団の総数が少ないと、十分な症例数を得て、統計学的に分析できるかどうか問題となってくる。
- 2) 放影研のデータを見てみると両親共被爆者(1Rad以上群)である集団からの白血病はゼロ(石丸論文)であり、鎌田研究の結果と大きな違いが存在する。
- 3) なぜこのような違いが生じたかは、それぞれの研究が全被爆2世の集団から発生した白血病を、それぞれどの程度補足し得たか、両親の被爆の3組み合わせ群間で、偏りなく集積できたかなど、今後細かく検証しなければならない。

- 4) 鎌田研究の症例と放影研の症例がどのように重なるのかも重要なポイントとなる。
- 5) 放影研のこれまでの4次の報告では、2世において白血病が有意に多く発生しているデータは得られなかったとしている。しかし、白血病は出なかったという結論は出せないと述べている。その理由はやはり症例数が少ないことによると述べている。
- 6) ここに白血病のような稀な悪性腫瘍の発生率についての研究の難しさがある。
- 7) 一方、固形癌が白血病より発生数が10倍以上多いため、研究がやりやすいと考えられる。しかしこれまでの数次の研究では2世の集団がまだ平均年齢が若いために、固形癌も少ない(Izumi 論文で160例ことから、白血病と同様、2世に癌が多いというデータは得られていないが、出ないと言う結論はまだ出せないと述べられている。
- 8) 2世の集団はこれから癌が多くなる60～70歳台になって来るため、放影研では現在約2万人の2世集団を前方視的に追跡する研究をスタートさせている。日本の現状から言えば、2～3人に一人癌を発症するので、約7千～1万人の癌が出うる。

IV. 鎌田研究で注目される知見

- 1) 2世の白血病は、**1946～55の初期に集中**しており、また**第1子に集中**しているデータとなっている。
- 2) 両親の被爆距離と線量で見た場合、白血病はやや距離が遠い(線量は低い)グループ(早期入市者も多く含まれている。)が多い。
- 3) 鎌田研究のデータも放影研のデータも**線量の高い群からは白血病がほとんど出ていない**ことが何を意味するのか、今のところ分からないが、子供ができなかった可能性、遺伝を恐れて子供を作らなかった可能性など、慎重な検討が必要である(放影研の2世集団中共に50+ラド以上の両親から生まれた子供は73名と少ない。片親のみ50+ラドでは1708名と比較的多い)。

2世の白血病で今後必要となる検討事項

A: 鎌田研究のさらなる検証

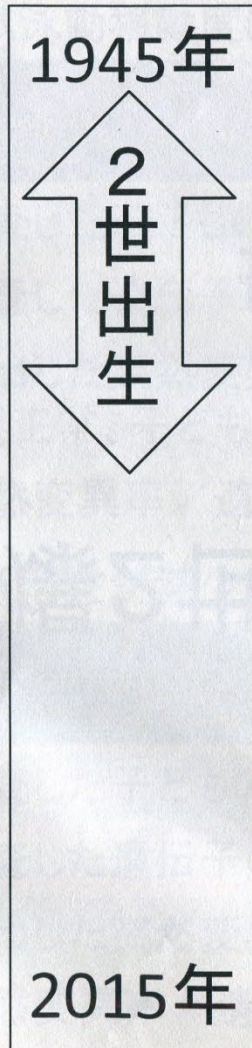
1. 50年にわたる119,331人の2世集団におけるAnnual incidence(対10万人年)の算定および〈両親とも/父のみ/母のみ〉の被爆2世集団のAnnual incidenceの算定
2. 親には早期入市者が4分の1含まれており、RERFの親とだいぶ異なるところがある。
3. 対照群として、放影研の2世研究の親がNICである集団と遠距離(5mSv未満)群を使えないか？
4. NICは当時の広島在住非被爆住民と言うことになる。
5. 放影研の症例との照合作業(どの程度重なっているのか)

B: 長崎の2世白血病研究のスタートと鎌田研究との対比、かつ統合

1. 国および長崎市の住民死亡調査原本に当たって、被爆者集団とその2世集団の死因調査と白血病、癌の抽出を行い、Annual incidenceを同様に出す試み。
2. 放影研の症例との照合作業(どの程度重なるか)
3. 原研内科と関連病院の後方視的白血病調査、小児科、昭和20年代～30年代の白血病調査(第1内科、第2内科、小児科)
4. 鎌田研究のデータと照合し、可能ならば統合

被爆2世の遺伝的影響調査

被ばくにより生殖細胞のDNA障害→子孫へ継承？→疾患発症？



出生時障害(1948-1954年)

染色体異常(1967-1985年)

血液蛋白質の突然変異(1975-1985年)

DNA調査(1985年-現在)

生活習慣病有病率(2002年-2006年)

死亡率及び罹患率(-現在)

血液蛋白質の突然変異(1975-1985年)

- (1)電気泳動による塩基対置換型突然変異によるアミノ酸変化で生じた「まれな変異型」検出
- (2)塩基対欠失型突然変異に起因する「酵素活性現症型変異」検出

電気泳動移動度に変化を生じた突然変異(4種類の血漿蛋白+26種類の赤血球蛋白)

	対照群 (<0.01 Gy)	被爆群 (>0.01 Gy)
調査した子どもの数	12,297	11,364
調査した遺伝子の数	589,506	544,779
検出した突然変異数 (親正常、子どものみ異常)	3	2
突然変異率／遺伝子数／世代	0.5×10^{-5}	0.4×10^{-5}

酵素活性が減少した突然変異(赤血球酵素9種類)

	対照群 (<0.01 Gy)	被爆群 (>0.01 Gy)
調査した子どもの数	5,026	4,989
調査した遺伝子の数	61,741	60,529
検出した突然変異数	0	1
突然変異率／遺伝子数／世代	0	2×10^{-5}

染色体異常のうちの転座と逆位のまとめ

	被爆群	対照群
異常が見つかった人の合計	18	25
内訳		
親にも同じ異常	10	15
両親とも正常	1	1
両親の調査ができなかった	7	9
検査した子どもの総数	8,322	7,976
両親の調査ができなかった例での異常率の推定	$7 \times 1/11$	$9 \times 1/16$
推定される新規の異常数	$1 + 7/11 = 1.64$	$1 + 9/16 = 1.56$
推定発生頻度	$1.64 / 8,322 \times 100 = 0.0197\%$	$1.56 / 7,976 \times 100 = 0.0196\%$

世界の他の調査結果に基づいて推定されている新規の構造変異頻度(0.018%)とほぼ同じ

出生時障害(1948-1954年)

出生後2週間以内の新生児76,626人(うち血縁関係などのないもの65,431人)
新生児調査:出生時体重、未熟度、性比、新生児期の死亡、主要な出生時障害、
妊娠終結異常、死産、奇形

新生児期に発見し難い異常のため、生後8~10ヶ月に再検査

奇形に関する調査(計594人に異常あり)

母親 \ 父親	両市に不在	低・中線量被爆	高線量被爆
両市に不在	294/31,904 (0.92%)	40/4,509 (0.89%)	6/534 (1.1%)
低・中線量被爆	144/17,616 (0.82%)	79/7,970 (0.99%)	5/614 (0.81%)
高線量被爆	19/1,676 (1.1%)	6/463 (1.3%)	1/145 (0.7%)

奇形:無脳症、口蓋裂、内反足、口唇裂(±口蓋裂)、多指症、合指症など

全体で、594/65,431 (0.91%):東京赤十字産科病院での調査(1920~40年)と一致

死産に関する調査

母親 \ 父親	両市に不在	低・中線量被爆	高線量被爆
両市に不在	408/31,559 (1.3%)	72/4,455 (1.6%)	9/528 (1.7%)
低・中線量被爆	279/17,452 (1.6%)	139/7,881 (1.8%)	13/608 (2.1%)
高線量被爆	26/1,658 (1.6%)	6/457 (1.3%)	2/144 (1.4%)

妊娠終結異常に関する調査(奇形、死産、2週間以内の死亡)

母親 \ 父親	<0.01 Gy	0.01~0.49	>0.5
<0.01 Gy	2,257/45,234 (5.0%)	81/1,614 (5.0%)	29/506 (5.7%)
0.01~0.49	260/5,445 (4.8%)	54/1,171 (4.6%)	6/133 (4.5%)
>0.5	63/1,039 (6.1%)	3/73 (4.1%)	7/88 (8.0%)

(他の研究) 小児がん放射線治療治癒患者の子供: 早産、死産、低体重など報告有り
→非常に線量が高い、遺伝的影響というより子宮への障害による?

染色体異常(1967-1985年)

ギムサ染色法或いは各種バンド法

被爆群8,322人(両親の少なくとも一方が被曝量>0.01Gy)

vs. 対照群7,976人(両親とも被ばく線量が0.01Gy以下) 平均年齢24歳

染色体異常のまとめ

	被爆群	対照群
調査例数 男性	3,914	3,682
女性	4,408	4,294
合計	8,322	7,976
性染色体の数的異常	19	24
常染色体の構造異常 (転座、逆位、由来不明の微小染色体)	23	27
常染色体の数的異常	1 (21-trisomy (ダウン症))	0
異常総数	43 (0.52%)	51 (0.64%)

世界各地での新生児染色体異常頻度:0.67% (エジンバラ)、0.61% (ボストン)等

DNA調査(1985年-現在)

ミニサテライト遺伝子座(6~100塩基反復構造) 8か所における突然変異(EBウイルス形質転換B細胞)

	対照群 (<0.01 Gy)	被爆群 (>0.01 Gy、平均被爆量1.47)
調査した子どもの数	58	61
調査したミニサテライトの数	1,403	496
検出した突然変異数	39	13
突然変異率	2.8%	2.6%

マイクロサテライト遺伝子座(1~6塩基反復構造) 40か所における突然変異

	対照群 (<0.01 Gy)	被爆群 (>0.01 Gy、平均被爆量1.56)
調査した子どもの数	63	66
調査したミニサテライトの数	7,465	2,789
検出した突然変異数	26	11
突然変異率	0.35%	0.39%

DNA二次元電気泳動法を用いた調査:制限酵素切断後、スポットの強度からコピー数推定

マイクロアレイを用いた調査:マイクロアレイによるコピー数推定

生活習慣病有病率(2002年-2006年)

平均年齢:48.6歳

高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、心筋梗塞、狭心症、脳卒中

親の被爆量と子どもの多因子疾患有病率との関連

	オッズ比と95%信頼区間		
	受診者全体の解析	男性	女性
父親線量(1 Gy)	0.91 (0.81, 1.01)	0.76 (0.65, 0.89)	1.04 (0.90, 1.16)
母親線量(1 Gy)	0.98 (0.86, 1.10)	0.97 (0.81, 1.17)	0.98 (0.83, 1.16)

放影研、2014年地元連絡協議会、被爆2世臨床調査:
4年ごとの健診を計画、9,000人以上の受診を予想

**Detection of *de novo* single nucleotide variants
in offspring of atomic-bomb survivors close
to the hypocenter by whole-genome sequencing**

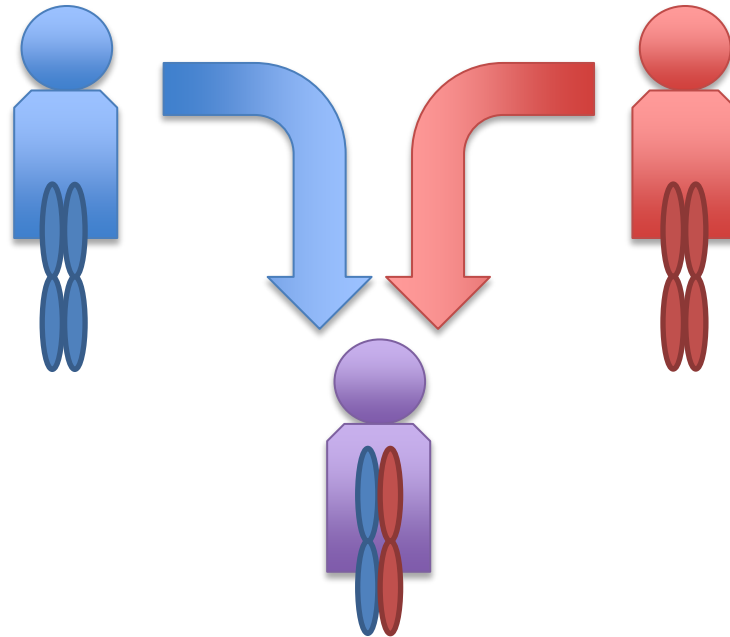
Introduction

- Ionizing radiation has been demonstrated to have genetic effects in animal models, leading to concerns over the potential hereditary effects of atomic bomb-related radiation.
- Numerous studies have addressed this question by examining various potentially heritable phenotypes among children of atomic bomb survivors.
- There is so far no clear evidence for any hereditary effects of atomic bomb radiation.

Studies for heritable effects for A-bomb radiation among children of survivors (RERF study)

Studies	Population size	Surveillance period	Result
Birth defects (stillbirth, malformation, etc.)	77000	1948~1954	Not significant
Weight	72000	1948~1954	Not significant
Sex ratio	141000	1948~1962	Not significant
Chromosome aberrations	16000	1967~1985	Not significant
Protein electrophoresis	24000	1975~1985	Not significant
Mortality, cancer incidence	77000	1946~	Not significant
Clinical examination program	12000	1946~	Not significant
DNA studies (ongoing)	1000 families	1985~	Not significant

Next-generation sequencing (NGS) makes it possible to detect single nucleotide variation (SNV) in the genome.



Human intergeneration mutation rate
 $0.8 \sim 1.0 \times 10^{-8}$ per position per haploid genome

$$64 \times 10^9 \text{ base} \times 0.8 \times 10^{-8} = 40 \sim 60$$

Next-generation sequencing (NGS) makes it possible to detect single nucleotide variation (SNV) in the genome.

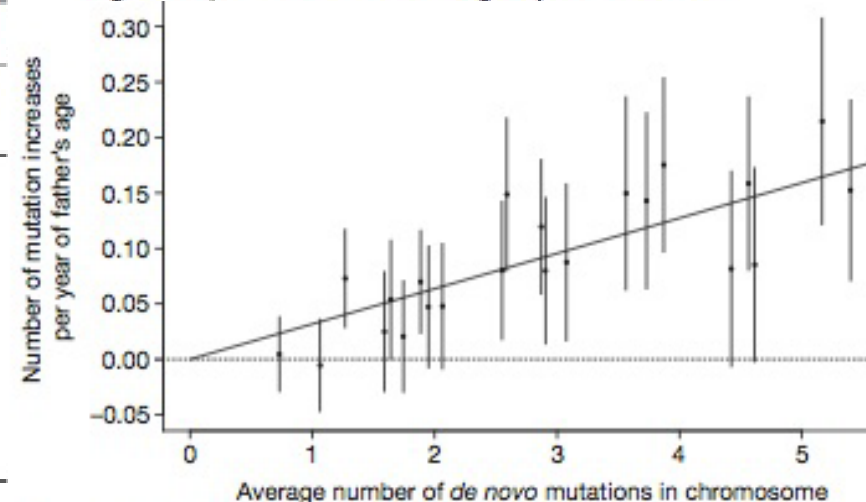
Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk

Kong A, et al. Nature. 2012;488:471–5.

Table 1 | De novo mutations observed with parental origin assigned

	Father's age (yr)	Mother's age (yr)	Number of de novo mutations in proband		
			Paternal chromosome	Maternal chromosome	Combined
Trio 1	21.8	19.3	39	9	48
Trio 2	22.7	19.8	43	10	53
Trio 3	25.0	22.1	51	11	62
Trio 4	36.2	32.2	53	26	79
Trio 5	40.0	39.1	91	15	106
Mean	29.1	26.5	55.4	14.2	69.6
s.d.	8.4	8.8	20.7	7.0	23.5
Variance	70.2	77.0	428.8	48.7	555.3

Figure 3 | Effect of father's age by chromosome



Kong et al. used NGS to address the de novo variant rate in offspring, and pointed out the importance of the father's age.

We used NGS to assess the heritable genetic effects in the children of atomic bomb survivors by examining the number of de novo SNV.

Characteristics of trios

	FPMX01	FPMX03	FPMX06	FCMC10
A-bomb survivor	father	father	father	- (control)
Distance from hypocenter	1.2km	1.0km	1.0km	-
Age of father at bombing	16	9	6	-
Acute radiation syndrome	+	+	+	-
diarrhea	-	+	+	-
hair loss	+	+	+	-
bleeding tendency	+	+	-	-
Age of father at child birth	34	30	31	31
Age of mother at child birth	27	23	26	22

The number of de novo SNV in child of 4 trios

	FPMX01	FPMX03	FPMX06	FCMC10
GQ score ≥ 90	107	159	116	122
TRUE	58	79	41	48
FALSE	41	73	60	61
transmitted	1	0	0	3
undetermined	7	7	15	10
	FPMX01	FPMX03	FPMX06	FCMC10
GQ score < 90, QUAL ≥ 200	117	114	122	118
TRUE	4	2	1	0
FALSE	110	74	90	94
transmitted	19	13	13	8
undetermined	43	25	18	18
De novo SNVs (TRUE)	62	81	42	48

The number of de novo SNVs was not increased, at least evidently, in the three children analyzed in this study.

