資 料

バイオドシメトリ

Ⅲ. 全身被曝におけるバイオドシメトリ

4. 染色体異常によるバイオドシメトリ[†]

生島隆治

京都教育大学生物学教室
612 京都市伏見区深草藤森町 1

Key Words : radiation, chromosome aberration, biodosimetry, human lymphocyte, unstable aberration

1. 序 論

染色体異常は、現状では最も優れたバイオドシメトリの指標である。その基礎は、放射線が染色体に構造的異常を誘発するという厳然たる事実にある。染色体異常は、末梢血リンパ球の分裂中期で正確に観察・同定し、定量化することができる。その誘発頻度は、線量、LET (線エネルギー付与)、線量の時間的分布の関数として変動する。現在では、リンパ球の試験管内照射実験により、幅広いエネルギーの放射線について線量-効果曲線が得られており、これらを、被曝線量推定の標準曲線として用いることができる。また、過去の放射線事故のほとんどの場合に、染色体異常によるバイオドシメトリが実施されてきた実績がある。

染色体異常によるバイオドシメトリは、末梢血リンパ球を用いて行われるが、それは、次のような優れた点があるからである。

(1) バイオドシメトリとして要求される条件 (感度、精度、客観性、再現性、簡便性、迅速性、無侵襲性、経済性) のすべてを十分に満た

すものである。

(2) リンパ球は全身に分布・循環しており、不特定部位の被曝でも検出が可能である。

(3) 末梢血リンパ球は G_0 期にあるため、放射線によって誘発される染色体異常はすべて染色体型となる。これは、放射線にきわめて特異性の高い現象である。

(4) リンパ球は、比較的均一な放射線感受性をもつ細胞集団であり、半減期が約 3.5-5 年という長い寿命をもつ。また、細胞分裂に伴って遺伝的不均衡を生じないかぎり、形成された染色体異常はリンパ球には致死性的とはならず、長期間にわたり蓄積される。

(5) 実験条件による変動が少なく、自然発生率がきわめて低い。

(6) 放射線に対して鋭敏な反応であり、かつ、線量-効果関係がはっきりしている。

(7) 推定された線量は、単純な物理的線量ではなく傷害量を反映したもので、個人の感受性の差が加味されたものである。ちなみに、アタキシアテランジェクタシア (ataxia telangiectasia) 患者のように放射線に高感受性なヒトの割合は全人口の 1% 程度であるといわれる。

(8) 被曝の形態、すなわち、全身均一被曝か局所被曝であるかに関する情報をも提供し得る。

(9) 分析のためのサンプリングが比較的簡単である。

[†] Biodosimetry. Ⅲ. Biodosimetry for Whole Body Exposure. 4. Biodosimetry by chromosome aberrations. Takaji IKUSHIMA: Biology Division, Kyoto University of Education, 1, Fukakusa-Fujinomori-cho, Fushimi-ku, Kyoto-shi 612, Japan.

2. 方法論

2・1 染色体異常の種類

染色体の数と形態は、生物の種に固有のものである。染色体異常は、正常核型のすべての変化を含み、大きくは、数の異常と構造上の異常に分別される。バイオシメトリの指標となるのは構造異常であり、その形成単位からは染色体型と染色分体型に、また、分裂障害の点からは、安定型 (Cs) と不安定型 (Cu) に分けられる (表 1, 図 1)。転座や逆位は、細胞分裂障害による分裂死の原因とはならないので細胞分裂後も保持される。それゆえ、安定型異常という。他の異常は細胞分裂時に正常な挙動がとれず細胞死を起こし、短期間に除去されるので不安定型異常と呼ばれる。

2・2 放射線による染色体異常の誘発

放射線により核内の染色体 DNA に生じた損傷 (鎖切断) は、大部分は元

図 1 染色体異常 (染色体型) の種類

表 1 染色体異常の種類

1. 数的異常			
倍数性 (polyploidy)		異数性 (aneuploidy)	
3 倍性 (triploidy)		一染色体性 (monosomy) : $2n-1$	
4 倍性 (tetraploidy)		零染色体性 (nullisomy) : $2n-2$	
⋮		三染色体性 (trisomy) : $2n+1$	
		四染色体性 (tetrasomy) : $2n+2$	
		⋮	
2. 構造的異常			
切断		端部欠失 (terminal deletion) [Cu]	
交換型異常	染色体内交換	腕内交換	相 称 的…偏動原体逆位 (paracentric inversion) [Cs]
			非相称的…無動原体性環状染色体 (acentric ring) [Cu]
		腕間交換	相 称 的…挟動原体逆位 (pericentric inversion) [Cs]
			非相称的…動原体性環状染色体 (centric ring) [Cu]
	染色体間交換		相 称 的…転座 (translocation) [Cs]
			非相称的…二動原体染色体 (dicentric) [Cu]

通り修復される。修復されないとそのまま端部欠失として、また、誤って修復（非正統的な再結合）されると交換型の染色体異常として固定される。損傷の修復自体が異常の固定の過程であり、DNAの複製は直接には関係しない。現在では、DNA 2本鎖切断こそが染色体異常の直接の生成因であると考えられている。

紫外線や一般の化学物質の場合には、DNA損傷それ自体が、そのまま、あるいは、その修復過程で直接的に染色体異常に固定されることはきわめて稀であり、たいていの場合、DNA損傷が修復されないままDNA複製を経てはじめて染色体異常が形成される。それゆえ、DNA修復能などの多くの生物学的要因の影響を受けやすく、線量の単純な反映とはならない。放射線の場合は、損傷が直接染色体異常として固定され、修復自体が固定の過程でもあるから、染色体異常頻度は、線量を忠実に反映することになる。

DNA複製前の G_0 、 G_1 期に放射線照射を受けると、染色体は1本のDNA二重螺旋として放射線と反応し、染色体型の異常を生じる。染色体は二重鎖DNAとそれに結合する蛋白質とから成っているが、放射線に対してはあたかも単一分子のように振る舞う。また、DNA複製を終えた G_2 期に照射されたときには、染色体型の異常が形成される。これは、放射線（ブレオマイシンなどの数種の放射線類似化学物質を除き）にきわめて特異的なことである（図2）。

リンパ球やリンパ球幹細胞は、DNA合成前の G_0 期にある。その近接した2本のDNA二重鎖、または、1本のDNA二重鎖に沿って2個の切断が生じると非相称的な交換型異常（二動原体染色体、環状染色体）や相称的な交換型異常（転座、逆位）が形成される。非相称的異常は、相称的異常より検出・同定が容易である。試験管内での放射線による染色体異常の誘発実験や被曝後短時間内の線量推定には、不安定型の非相称的交換型異常の分析が行われる。相

称的交換型異常は安定型異常であるため、被曝後長年月を経た場合の線量推定に役に立つ。

2.3 染色体異常の誘発に対する物理的変更要因

染色体異常の誘発頻度は、線量の増加に伴って上昇し、はっきりした線量依存性を示すが、放射線エネルギー付与の時間的（線量率）および空間的（線質）分布によって影響され、それぞれに特有な線量-効果関係を示す。

2.3.1 線量

バイオドシメトリの指標としては、二動原体染色体や環状染色体の不安定型染色体異常を用いる。二動原体染色体、環状染色体は、それぞれ安定型の相互転座、逆位と形成率に1対1の対応があると考えられている。二動原体染色体などの交換型異常（2ヒット型）の誘発頻度は、低LET放射線（X線、 γ 線）では直線二次曲線モデル、 $Y = \alpha D + \beta D^2$ によく適合する（ Y ：誘発頻度、 D ：線量、 α 、 β ：1ヒット事象、2ヒット事象に関わる係数）。高LET放射線（中性子、陽子、 α 粒子）では直線的な線量-反応関係 $Y = \alpha D$ に近くなる（図3）。

染色体異常（二動原体染色体や環状染色体）の細胞間分布はポアソン分布によく合致する。

図2 染色体異常型と細胞周期の関係

染色体異常収率の平均値を m とすると、異常を r 個もつ細胞の割合は、 $P(r) = e^{-m} m^r / r!$ で与えられる。欠失型異常の平均頻度を m_1 、二動原体染色体および環状染色体の平均頻度を m_2 とすると、不安定型染色体異常をもつ細胞 (Cu) の頻度は、 $Pu = 1 - \exp(-m_1 - m_2)$ で表される。 m_1 、 m_2 は線量-効果関係であり、一般式 $\alpha D + \beta D^2$ で表されるので、染色体異常をもつ細胞の頻度も線量の関数で表現できることになる。

2.3.2 線量率

同じ線量を照射しても、その線量を与えるに要した時間によって染色体異常、特に交換型の変換率は変化する。これは染色体異常の形成に関与する初期損傷の修復に関係した現象である。放射線照射により染色体 DNA に 2 個の初期損傷が生じても、両者の生成に時間的なずれがあると、一方がすでに修復されてしまい、もはや相互作用は起こらず、染色体異常は形成されないことになる。その結果は、線量-効果関係 $Y = \alpha D + \beta D^2$ の β の変化として現れる。このことは、直線的な線量-効果関係を示す高 LET 放射線ではあまり重要ではない。

低 LET 放射線では、線量率効果を考慮した式、 $Y = \alpha D + \beta G(X) D^2$ を用いることができる。変動係数である G 関数は、 $G(X) = 2(t/t_0 - 1 + e^{-t/t_0}) / (t_0/t)^2$ で与えられる。ここで、 t は照射時間、 t_0 は損傷 (切断) の平均寿命である。 $G(X)$ は $t=0$ で 1 となり、 t の増加に従い指数関数的に減少する。 t_0 はリンパ球の場合、約 1.8 時間という値が得られている。これは、全線量が十分に大きく、照射時間が数時間-数日の場合に意味がある。

2.3.3 線質

交換型染色体異常が形成されるためには、相互作用を起こす 2 個の損傷が一定距離内 ($1 \mu\text{m}$ 以内) に存在する必要がある。一定距離内

図 3 ヒトリンパ球の試験管内照射による二動原体染色体誘発に対する線量-効果曲線

に形成される損傷の数は、当然、線量に比例して増加するが、荷電粒子の電離密度 (線エネルギー付与: LET) の影響を大きく受ける。LET が高くなるに伴い、1 ヒット事象として形成される交換型異常の収率の割合が増す。すなわち、 $Y = \alpha D + \beta D^2$ 式における α の値が大きくなる。ただし、交換型異常の形成率は LET の増大とともに無限に増すのではなく、 $LET = 50 - 100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ で最大となり、それ以上の LET では逆に形成率は低下する。端部欠失の形成率の場合は、LET 依存性は弱い。

3. 適用

ヒトの放射線被曝による末梢血リンパ球での染色体異常の誘発は、放射線の線量にきわめて鋭敏な反応である。もちろん、リンパ球に限らず生殖細胞や他の組織にも染色体異常が誘発されている可能性があるが、生殖細胞や他の組織で直接的に染色体異常を定量的に調べることは、特にヒトの場合大変困難である。

リンパ球は G_0 期にあるため、形成される染色体異常はすべて染色体型となり、化学物質との区別も高い信頼度で行うことができる。第 1 回目の分裂中期で観察される二動原体染色体な

どの染色体型異常は、放射線に特有のものであり、非被曝者におけるその頻度はきわめて低い（二動原体染色体は 0.55×10^{-3} 、端部欠失は 3.7×10^{-3} 、転座・逆位は 7×10^{-4} ）。なかでも二動原体染色体や環状染色体は識別が容易であり、バイオドシメトリの指標として最も適している。染色体異常分析からは、5 cGy 程度の低線量急性被曝の線量推定が可能である。しかし、生体被曝の場合には、試験管内照射のように単純ではなく、生体に対する放射線線量の時間的分布や空間的分布に加え、対象とするリンパ球の生体内動態が線量-効果関係の大きな変動要因となり、定量的な解析は必ずしも容易ではない。

3・1 原理

被曝者の末梢血を培養し、リンパ球の第1回目の分裂細胞に出現する染色体異常の頻度と、試験管内実験から得られている線量-効果関係式とを対比させることにより被曝線量を割り出す。実際には、このような単純な直接対比法が常に適用できるわけではない。

3・2 末梢血リンパ球の染色体異常分析

リンパ球の染色体分析は、通常の血液培養による染色体検査などで行われているものと同じである。ただし、培養開始後1回目の細胞分裂中期で染色体異常の分析を行わなければならない。そのために、プロモデオキシウリジン (BUdR) を培養開始と同時に添加（最終濃度 $10 - 20 \mu\text{M}$ ）し、約4時間のコルセミド処理の後、培養開始後48 - 50時間で固定し、染色体標本をFPG法により染色し、第2回目の分裂期にある細胞（姉妹染色分体が感染される）を分析から除外する方法がとられる。別法として、培養開始後24時間に低濃度のコルセミド ($0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$) を添加し、50時間目に固定する方法を用いてもよい。

3・3 観察細胞数

染色体異常の頻度から精度のよい被曝線量の推定を行うためには、十分な数の細胞を観察す

る必要がある。観察に必要な細胞数は、染色体異常の頻度に依存するのはもちろんである。いま、真の値を p 、 p から δ の間に観察値が存在する確率が95%になるような細胞数を N とすると、 $Z_{0.05} = \delta / \sqrt{p(1-p)/N}$ という関係が成り立つ。 $Z_{0.05}$ は95%信頼水準因子 (=1.96) である。その例を表2に示した。

表2 観察に必要な細胞数

δ \ P	0.1	0.01	0.001
$\pm 10\%$	3 456	38 832	383 776
$\pm 20\%$	864	9 708	95 944
$\pm 50\%$	138	1 553	15 351

3・4 全身急性被曝の線量推定

(1) 全身に1回、 γ 線などの透過率の高い放射線に被曝し、短時間後に採血した場合には、試験管内照射実験で得られた線量-効果関係式から直接対比法により推定が可能である。観察細胞数 N 個のうち、 X 個の二動原体染色体および環状染色体が観察されたとすると、平均被曝線量 D は、次式により求められる。

$$D = \{-\alpha + \sqrt{\alpha^2 + 4\beta(X/N)(1 \pm \epsilon)}\} / 2\beta,$$

$$\epsilon = 1/\sqrt{X}$$

係数 α および β は、試験管内実験から得られた値を用いる。

一例として、500細胞中に25の二動原体染色体が観察された場合の線量推定 (0.85 Gy) の手順を図4に示す。誤差の限界から推定値の上限および下限が求まる。

(2) X線や γ 線の単独被曝でなく中性子との複合被曝であっても、両者の混合比がわかる場合には次式により総線量の推定が可能である。

$$(X/N)(1 \pm \epsilon) = \{\alpha_\gamma a + \alpha_n(1-a)\}D$$

$$+ \{\beta_\gamma a^2 + \beta_n(1-a)^2\}D^2$$

ただし、 a : γ 線の割合、 α_γ , β_γ , α_n , β_n : γ 線、中性子に対する係数である。

3・5 局所被曝の線量推定

事故被曝の場合、全身均一被曝はむしろ稀で、多くの場合、不均一な線量分布となり単純

図 4 被曝線量の推定手順

500細胞中に25個の二動原体染色体が観察された結果から、85 cGyの線量推定をする例を示す。統計表から、25に対する95%信頼限界の下限と上限が、それぞれ、16.18と36.9であることを求める。細胞当たりの二動原体染色体数、 Y_L と Y_U は、0.032と0.074となる。信頼限界曲線(点線)と Y_L 、 Y_U の交点から垂直に下げた点が推定線量値の上限と下限になる。

な線量-効果関係式をそのまま適用することができない。被曝リンパ球の割合、照射野内のリンパ球プールの大きさ、被曝リンパ球の死亡率などが末梢血リンパ球に現れる染色体異常の量に関係してくるためである。そこで、なんらかの染色体異常をもつ細胞は実際に被曝を受けたものであるという考えに基づいて、別の方法が用いられる。

(1) Q_{dr} 法による推定

SasakiとMiyataによって提案された方法である。不安定型染色体異常をもつ細胞は確実に被曝したものであり、また、被曝後1回も分裂していない細胞である。したがって、不安定型染色体異常を少なくとも1個もつ細胞(X_1Cu)のみを対象として染色体分析を行えば被曝部位外にあって被曝していない細胞を除外し

て解析できることになる。

二動原体染色体および環状染色体の線量-効果関係を Y_1 、欠失の線量-効果関係を Y_2 とすると、 X_1Cu 細胞での二動原体染色体および環状染色体の数と線量の関係は、

$$Q_{dr} = Y_1 / (1 - e^{-Y_1 - Y_2})$$

で表され、 Q_{dr} は線量のみ関数になる。低線量被曝や被曝部位が小さい場合には、分析に十分な数の X_1Cu 細胞を集めることが難しく、精度がかなり悪い。 Q_{dr} 法と直接対比法で推定した線量の差が小さいほど、それだけ全身均一被曝に近いことになる。この方法では、不安定型染色体異常をもつ細胞は、被曝時に存在していたものであり、幹細胞に形成された染色体分体型異常から由来する染色体型異常をもつ細胞の参入はないものと仮定している。この方法は、被曝部位のサイズに関する情報は与えない。

(2) 染色体異常の数の分布に基づく推定

被曝の不明な細胞を分析から除外するために、異常をもつ細胞における異常数の分布から被曝細胞集団の平均頻度を割り出し、その頻度に基づいて被曝線量を推定する方法である。

観察した細胞の数を N 、観察された二動原体染色体の数を X 、二動原体染色体をもたない細胞の数を n_0 とすると、採血時の被曝細胞の割合(f)と染色体異常の平均頻度(Y)との関係は次式で表せる。

$$Y / (1 - e^{-Y}) = X / (N - n_0),$$

$$Yf = X/N$$

Y を二動原体染色体の線量-効果関係式で与えれば、被曝線量の推定が可能となる。

被曝細胞の割合は、生存率と分裂遅延に対する補正の後、 f から導かれる。分裂中期に達する被曝細胞の割合が p であれば、被曝細胞の割合(F)は、 $F = f / (p - pf + f)$ となる。生体内のTリンパ球の D_0 はX線で2.7 Gy、 $^{60}Co \gamma$ 線で3.5 Gyと推定されている。この方法は、リンパ球が全身に均一に分布しており、被曝部位の線量分布も均一であるという仮定をしている。さらに、この方法では、染色体異常を複数個もつ細胞が存在する必要がある、低線量被曝

に適用するには無理がある。

わが国で起こったイリジウム事故での被曝線量推定の実例を以下に示す。これは、 ^{192}Ir を拾ってポケットに入れていたという、典型的な局所被曝例である。1000個の細胞中99個の細胞に、二動原体染色体が86個、動原体性環状染色体が2個、無動原体断片が60個観察された。二動原体染色体の分布は、次の通りである。

細胞当たりの二動原体染色体数	0	1	2	3	4	5
細胞数	932	56	9	1	1	1

標準に用いた線量-効果関係式は、 $Y(\text{二動原体染色体}) = 1.57 \times 10^{-4} D + 5.0 \times 10^{-6} D^2$, $Y(\text{無動原体断片}) = 2.30 \times 10^{-4} D + 3.9 \times 10^{-6} D^2$ (ただし、 D は cGy 単位) である。

上記の (1) Q_{dr} 法では、環状染色体を除外して、データを式に代入すると、

$$Q_{\text{dr}} = 86/99 = (1.57 \times 10^{-4} D + 5.0 \times 10^{-6} D^2) / (1 - \exp(-3.87 \times 10^{-4} D - 8.9 \times 10^{-6} D^2))$$

となり、これを反復法で D に対して解くと 319 cGy となる。

上記の (2) の方法でも同様に解くと、 Y = 被曝細胞当たり 0.489 二動原体染色体となる。これは、線量-効果曲線から 297 cGy に相当し、 Q_{dr} 法の値、319 cGy とよい一致を示している。

3.6 過去の被曝の線量推定

ヒトの被曝の場合、被曝後かなりの時間が経過してから被曝線量の評価が問題になることがある。リンパ球の染色体異常は、リンパ球の寿命と関係して、被曝後の時間経過とともに減少するので、その頻度はもはや被曝時の線量を正しく反映しなくなっている。不安定型染色体異常の頻度は初めの 20 週間は変化しないが、その後の 4 年間は 43%/年で、その後は 14%/年の割合で消失するといわれる。その減少率からリンパ球の平均寿命は約 1000 日と推定されて

いる (図 5)。

不安定型の染色体異常をもつ細胞は、常に被曝後 1 回も分裂していない細胞 ($X_1\text{Cu}$) として認められ、被曝時に形成された染色体異常をそのまま保持していることになる。したがって、実際には先述の局所被曝の推定法が適用できる。被曝後 20 年の原爆被爆者に対して Q_{dr} 法を適用する試みがなされている。

相互転座や逆位のような安定型異常のみをもつ細胞 (Cs) は、被曝後細胞分裂を繰り返しても染色体異常を失うことはなく長期間一定の頻度を保つ。転座や逆位の線量-効果関係を $Y_t = aD + bD^2$, 正常な核型をもつ細胞の数を N_0 とすると、不安定型異常をもたない細胞のなかで Cs 細胞の占める割合は、 $f(\text{Cs}) = \text{Cs} / (N_0 + \text{Cs}) = 1 - e^{-Y_t}$ で表され、線量の推定が可能である。最近では、分染法や染色体着色法 (FISH) の進歩により、安定型異常の分析がかなり精度よく行えるようになり、正確な線量-効果関係式が得られつつある。

3.7 低線量連続・反復被曝の線量推定

連続被曝あるいは反復被曝の場合、被曝中のリンパ球の体内での動態が問題となる。線量に比例して染色体異常が形成されても、同時にリ

図 5 不安定型異常 (Cu) や安定型異常 (Cs) をもつヒトリンパ球の出現頻度の X 線治療後の時間経過にともなう変動

リンパ球はその寿命に従い消失するため、染色体異常の頻度は減少することになる。いま、線量率 d で被曝していると仮定すると、染色体異常あるいは染色体異常をもつ細胞は ad (2乗の項の寄与は無視できる) の割合で増加する一方、リンパ球はその寿命 (平均 $1/\lambda$) に従って消失する ($n/n_0 = e^{-\lambda t}$) とすれば、染色体異常の増加率は $\partial n/\partial t = ad - \lambda n$ であり、被曝開始からの時間 t における染色体異常の頻度 $F(t)$ は、 $F(t) = ad(1 - e^{-\lambda t})/\lambda$ で表される。 t が十分に大きければ、 $F(t) = ad/\lambda$ となる。すなわち、不安定型異常の頻度は、被曝初期には集積線量とともに増加するが、間もなく一定のプラトー値に達する。したがって、長期連続あるいは反復被曝の場合にはリンパ球の染色体異常の頻度は集積線量よりもむしろ線量率を反映することになる。

安定型異常の染色体は、リンパ球の寿命とは無関係に、形成されたものはそのまま保存されるから、蓄積型の異常とみなされる。したがって、集積線量の増加とともに増加し続けることが予想されるが、まだ明確なデータに乏しい。

4. 結 論

末梢血リンパ球の染色体異常を指標としたバイオドシメトリは、生体内での反応に基づくものであり、試験管内とは異なり、種々の要因による修飾を含んでいる。しかし、染色体異常は、現状では放射線に対する最も的確な生物反応であり、実用的に線量推定に用いる唯一の指標である。また、単なる物理的線量を推定するものではなく、個人の感受性をも反映した障害度であり、被曝による生物医学的重篤度に関する情報を与えるものである。

染色体分析は、かなりの経験と時間を要する

作業であり、より簡単で客観性の高い技術や自動化システムなどの開発が進められている。

文 献

- 1) Gledhill, B. L., Manro, F. eds.: "New Horizons in Biological Dosimetry", Wiley-Liss, New York (1991)
- 2) 国連科学委員会: "放射線の線源, 影響及びリスク (UNSCEAR 1988 報告)" 放射線医学総合研究所監訳, pp. 685, 実業公報社, 東京 (1990)
- 3) IAEA: "Biological Dosimetry: Chromosomal Aberration Analysis For Dose Assessment", IAEA Technical report series No. 260, IAEA, Vienna (1986)
- 4) 生島隆治: 放射線生物研究, **12**, 10-30 (1977)
- 5) Lea, D. E.: "Action of Radiation on Living Cells," University Press, Cambridge (1946)
- 6) Littlefield, L. G. and Lushbaugh, C. C.: "The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II", (Ricks, R. C. and Fry, S. A. eds.), pp. 461-478, Elsevier, New York (1990)
- 7) Littlefield, L. G., Joiner, E. E. and Hubner, K. F.: "Medical Management of Radiation Accidents", (Mettler, F. A., Kelsey, C. A. and Ricks, R. C. eds.), pp. 109-126, CR Press, Florida (1990)
- 8) Obe, G. and Natarajan, A. T. eds.: "Chromosomal Aberrations", Springer-Verlag, Berlin (1990)
- 9) Perry, P. and Wolff, S.: *Nature*, **251**, 156-158 (1974)
- 10) Sasaki, M. S. and Miyata, H.: *ibid.*, **220**, 1189-1193 (1968)
- 11) 佐々木正夫: "緊急時の被曝評価と医療", 石原隆昭編, pp. 102-113, 実業公報社, 東京 (1982)
- 12) 佐々木正夫: "放射線・化学物質と染色体異常", 牧野佐二郎, 吉田俊秀, 石原隆昭, 乾直道編, pp. 31-59, 医学書院, 東京 (1982)