



Title	放射線障害に対するInosineの防禦効果とその作用機序に関する研究
Author(s)	上田, 博
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1970, 29(12), p. 1465-1473
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/14927
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

特別掲載

放射線障害に対する Inosine の防禦効果と
その作用機序に関する研究

神戸大学医学部放射線医学教室（主任 楢林和之教授）

上 田 博

（昭和45年1月31日受付）

The studies of protective effect of INOSINE against radiation injury

By

Hiroshi Ueda

Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. Kazuyuki Narabayashi)

The mechanism of the protective action of inosine against the stem cell injury by the irradiation, especially reference with the site of the action, was investigated from the standpoint of cell kinetics, and the following results was obtained.

1) When the injury of the function of bone marrow by the irradiation was analysed as cell group in vivo, the inhibition of the thrombocyte account and the increase of 5-hydroxytryptamine content was observed in peripheral blood in megacaryocyte system.

2) It was suggested that when the interval of irradiation is selected properly, the action of inosine comprises from the two action of the recovery and the protective agent.

3) Inosine was used clinically for the protection of the side effect by fractionated irradiation with cobalt 60 for lung cancer, especially the function of bone marrow, and the remarkable effect was obtained.

緒 言

in vitro に於て培養されたマウス皮下脂肪組織由来の無限増殖能をもつL株細胞集団に $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線を照射する際 Nucleoside の1つである Hypoxanthine riboside: Inosine を照射中または照射後に添加してL株細胞の生存率を指標とした線量効果曲線を作製したところ、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度に於て約300Rに相当する障害抑制能がみられ、細胞集団の生存率を高めたという青山¹⁾らの報告がある。また in vivo においては菅原²⁾らの隔日分割照射（365R/w）を受けた非 Inosine 処理マウスの平均生存日数が50 $\pm$ 1.0日であるのに反して、Inosine 併用マウスは76.3 $\pm$ 3.3日に延長さ

れたという報告や、高橋らの全身1回照射を受けたマウスに Inosine を毎日皮下注射したところ、Inosine 投与マウスの生存日数が著しく延長されたという報告がある。

以上のことから考えて著者は Inosine のもつ in vitro でみられた約300R程度のこの障害抑制能は in vivo に於ては大線量（数KR以上）で起る脳死や腸死に対しては生存率の延長という程度にまでその効果を期待できないが600Rの線量で起る骨髓死やそれ以下の線量で起る骨髓機能障害に対してはこの程度の障害抑制能でも充分その効果を発揮できて、critical organ（決定器官）である骨髓細胞の生存率を高め末梢血球の減少を軽減

して個体の生存率も高め得るであろうと考え、その防禦効果の作用機序および作用点の解明に関し細胞集団の解析を加えたところ見るべき成績を収めまた臨床的応用を試みたところ効果を得たので報告する。

実験方法

A. 使用動物並びにX線照射方法

使用動物

ICR/JCL 系雄マウス

週令、体重は9週令、40gm のものを使用した
が実験により一部異つたものも使用した。

X線照射条件

東芝製深部治療用装置使用

190kVp, 25mA, Cu 0.5mm+Al 1.0mm, 焦点
動物間距離40cm, 線量率60R/min, 線量測定には
Victoreen 積算線量計を使用した。

B. Inosine の体内分布

1. 実験方法

9週令、40gm 体重のマウスにエールリッヒ腹
水癌細胞約 10^6 個を背部皮下に移植して固形腫瘍
を作らせる。移植11日目のこの担癌マウス(計18
匹)の腹腔内に Inosine-T (G) : Inosine-tritiat-

ed, general labeled (specific activity 1.05 Ci/mM) を $20\mu\text{Ci}/\text{mouse}$ 注射し1時間、3時間、24時間、3日、6日、12日後に汚血して殺し、その骨髓、脾、肝、筋、固形腫瘍を摘出、これら組織内への Inosine-T (G) の分布を液体シンチレーション・カウンタにて測定した。

使用カウンタはTEN製GSL-163・153, EA-118, シンチレーターの処方内容²⁴⁾はPPO 100mg, POPOP 2.5mg, Naphthalene 1,000mg, Dioxane 10ml, Hyamine 0.2ml である。

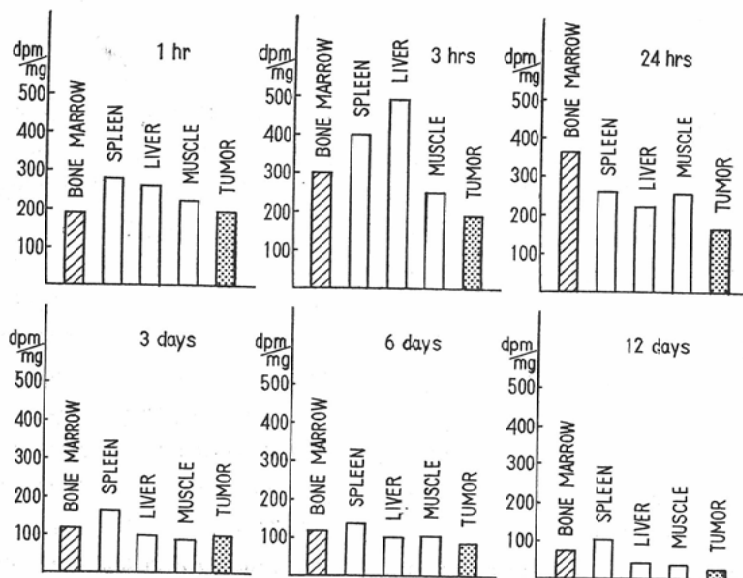
2. 実験成績

骨髓や脾など造血系組織への Inosine-T (G) の分布は一般的に他の組織より大である。Inosine-T (G) は投与24時間後に骨髓への分布が最高となり、しかも固形腫瘍への分布との差が最も大きくなる (Fig. 1), いずれにしても Inosine は容易に骨髓に分布し、固形腫瘍への分布は少いことが判つた。

C. 骨髓細胞中の Inosine の分布

Inosine の体内分布に関する実験B. の成績から Inosine は骨髓に多く分布することが判明したが、

Fig. 1. Distribution of INOSINE-T(G) in the bone marrow, spleen, liver, muscle and solid tumor: Observed with time after intraperitoneal administration of INOSINE.



骨髓中の如何なる種類の細胞に分布するかを知る為に次の実験を行った。

1. 実験方法

200R X線全身照射をうけた9週令、40gm 体重のマウスに Inosine-T (G) を20 μ Ci/mouse 腹腔内注射し、24時間後に浮血して殺し、骨髓細胞(大腿骨部)のオートラジオグラフ標本を作製した。

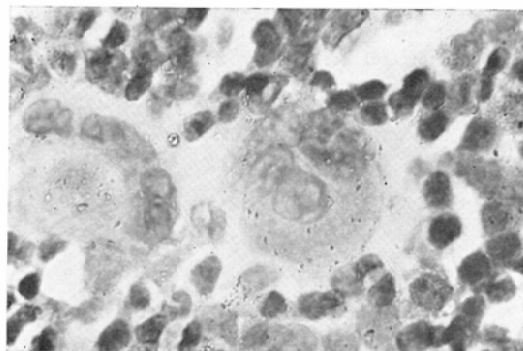
その際、骨髓の塗抹標本にはさくらオートラジオグラフ法乳剤を使用してのコート法によるフィルム被覆を行ない、乾燥暗箱にて6日間露光させた。

Inosine-T (G) の β 線で感光した標本は Koni-dol X, Konifix で現象、定着し乾燥後 Hematoxylin Eosin 染色を施して検鏡した。

2. 実験成績

銀粒子数によつて Inosine の分布状況を観察すると Fig. 2 にみられる如く Inosine は主として細胞質に分布し、核への分布はみられぬ。細胞腫別では巨核球系以外の骨髓細胞にも分布して特にその分布が選択的という細胞はないが、全般的に言つて巨核球への分布が目立っている。

Fig. 2. Microautoradiogram of bone marrow-cells: Showing megakaryocyte labeled with INOSINE-T(G). (X 2,000, H.E. stain)



このことについては Inosine が幹細胞レベルに働くことを示唆している。

D. 骨髓における Inosine の作用点

Inosine は骨髓の幹細胞に作用するのではないかとの示唆を得た(実験C)のでそれを確認するために Till および Mc Culloch によつて開発さ

れた内因性脾コロニー形成法²⁵⁾²⁶⁾並びに Gurney および Wachman, Hodgson の用いた ^{59}Fe 摂取率法¹⁰⁾¹³⁾によつて Inosine 投与の幹細胞生存率におよぼす効果を検討した。

1. 実験方法

a. 内因性脾コロニー形成法で検索するため、6週令、40gm 体重のマウスにX線を700R 1回全身照射すると全身(主として骨髓)にある⁴⁾²⁷⁾ colony forming cell により7~12日後に内因的に脾にコロニーを形成する。

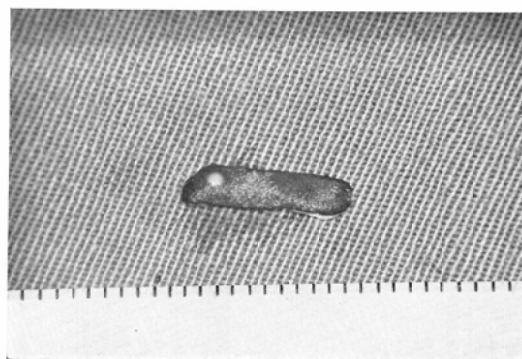
このコロニーは組織学的には Erythroid, Neutrophilic, Megakaryotic, Undifferentiated, mixed types 等に分類⁶⁾でき、1個のコロニーは1個の colony forming cell より増殖した $10^5 \sim 10^6$ 個の造血系細胞から成つている。したがつてここで脾1個当りに形成されたコロニー数を以て CFU (Colony Forming Unit) と呼べば内因性脾コロニー形成法はこの CFU を測定することであり、それは骨髓の幹細胞量を測定、すなわち幹細胞の生存率を検索する法であると言える。

さて照射12日目のこのマウスを浮血して殺し、その脾を Bouin 液で固定し、黄白色に染つた結節状コロニー (Fig. 3) の数をかぞえて上記の CFU を算出する。

この CFU を指標として照射後 Inosine を連日 1 mg/mouse 皮下注射した Inosine 投与群 (11匹) と Placebo を連日等容量皮下注射した対照群 (13匹) とを比較検討した。

b. 次に ^{59}Fe 摂取率法²⁾³⁾で検索するために a

Fig. 3. Spleen colony following fixation in Bouin's solution.



と同様にX線の 700 R全身照射を受けた11日目のマウスに ^{59}Fe Ferric citrate (specific activity 0.1 mCi/ml) を $2\mu\text{Ci}/\text{mouse}$ 腹腔内注射し24時間後に汚血して殺し、内因性コロニーを形成した脾と片側下肢骨を摘出、それぞれ Well 型シンチレーション・カウンターにより ^{59}Fe の γ -線放射活性を測定して次による ^{59}Fe 摂取率を算出した。

この ^{59}Fe 摂取率につき Inosine 投与群 (11匹) と対照群 (13匹) とを比較検討した。

$$^{59}\text{Fe} \text{ 摂取率} = \frac{\text{下肢骨 (又は脾) 全体の放射活性}}{\text{注射した } ^{59}\text{Fe ferric citrate の全放射活性}} \times 100$$

2. 実験成績

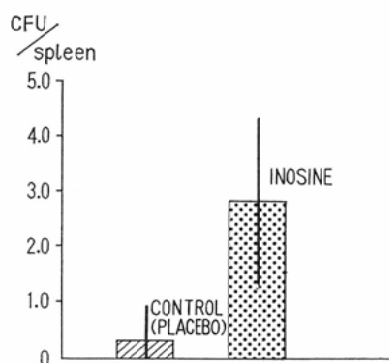
a. Inosine 投与群の CFU は 2.8 で、対照群のそれは 0.3 であった。したがって Inosine 投与群の CFU は対照群のそれに比して有意に大であることが判った (Fig. 4)。

b. Inosine 投与群の骨髓および脾への ^{59}Fe 摂取率も対照群のそれに比して大であった (Fig. 5)。

以上 a および b の 2 法による幹細胞動態検索法によつて観察した結果、Inosine は幹細胞レベルに働いて放射線照射を受けた骨髓幹細胞の生存率を高めていることが証明された。

E. 末梢血中における血小板および Serotonin Inosine が放射線照射を受けた骨髓幹細胞に有効

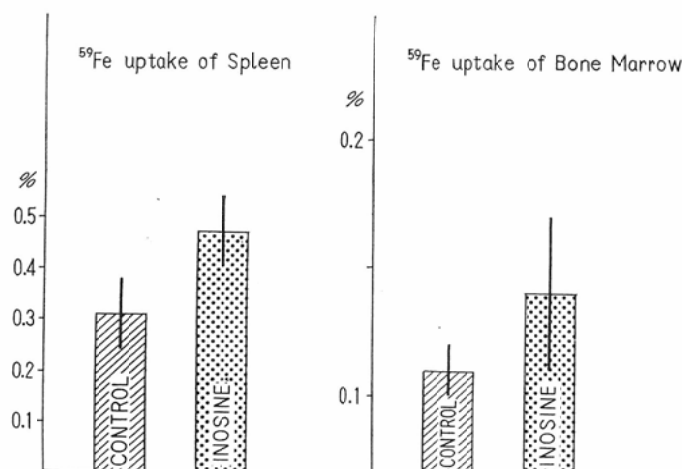
Fig. 4. Effect of INOSINE on Colony Forming Unit of spleen. Vertical bar represents standard error.



に働くとするれば当然その効果は末梢血における血球すなわち赤血球、白血球、血小板等に顕われ、血球数減少を抑制する筈である。しかしながら赤血球、好中球では骨髓中における成熟期間、貯蔵プール、末梢血中における寿命、感染の問題など各種の要因が作用し合つて、その解析が複雑であり幹細胞レベルでの放射線障害抑制の効果をみるに適當でない。したがつてその細胞集団の動態解析の比較的簡単と思われる血小板系を選んで末梢における障害抑制の効果を観察することにした。

なおこの系では血小板数および血中では血小板に局在¹⁹⁾していると言われる 5-HT (5-Hydroxy tryptamine: Serotonin) 量という 2 つの指標を

Fig. 5. Effect of INOSINE on ^{59}Fe uptake of spleen and bone marrow. Vertical bar represents standard error.



使用できることもこの巨核球→血小板系を選んだ理由の一部である。

血中 5-HT の定量には Turner 蛍光光度計を使用し, Udenfriend 変法に従った。

1. 実験方法

a. 200 R X線全身照射を受けたマウスを日を追って経時的に 7 匹づつ殺して, その頸動脈から採った血液について血小板数および血中 5-HT 量を測定してそれぞれの変動パターンを作整した。

X線照射後連日 Inosine を 1 mg/mouse 皮下注射した Inosine 投与群と Placebo を等容量皮下注射の対照群とをこのパターンについて比較検討した。

b. a と同じマウスに 3 段階 (200 R, 400 R, 600 R) の線量の X 線を全身照射し, 10 日目の血小板数および血中 5-HT 量を測定して a と同様に照射後 Inosine を連日 1 mg/mouse 皮下注射の Inosine 投与群と Placebo を連日等容量皮下注射の対照群につき比較検討した。

2. 実験成績

a. Fig.—6 (left) にみる如く対照群の血小板数は照射 2～3 日目より減少しはじめ, 5 日目頃より急減, 10 日目に最低値を示した。その後回復に向って増加して照射 20 日後には非照射時の値

近くまで回復した。

このパターンについて Inosine 投与の効果を観察すると照射 5 日目以後では血小板数減少を抑制 (増加) してパターン全体を押し上げていることが判る。

血中 5-HT 量は Fig.—7 (left) にみる如く照射 3 日目までは非照射時の値あるいはそれよりやや高い値を示すがその後は急減して 10 日目に最低値を示す。それ以後再び増加して照射 20 日目には血小板数と同様に非照射時の値近くまで復した。

この血中 5-HT 量のパターンについても Inosine 投与の効果は照射 3～5 日目以後に於て顕われている。

血中 5-HT 量の変動は Fig.—6 (left) および Fig.—7 (left) から判るように血小板数にほとんど平行的に推移したパターンを示しているがこれは 5-HT が血中では血小板に局在しているから血中 5-HT 量の変化は血小板数変動の 2 次的結果と見做すことができる。

b. a の変動パターンにおいて照射 10 日目に血小板数, 血中 5-HT 量ともに最低値を示したのでこの最低値を指標として各線量 (200 R, 400 R, 600 R) における Inosine 投与の効果を観察したのが Fig.—6 (right) および Fig.—7 (right)

Fig. 6. (Left) Effect of INOSINE on the number of platelets in blood of mice. Administrated INOSINE daily after irradiation with 200R. (Right) Effect of INOSINE on the number of platelets in blood. Determinated on the 10th day after irradiation with 200R, 400R and 600R.

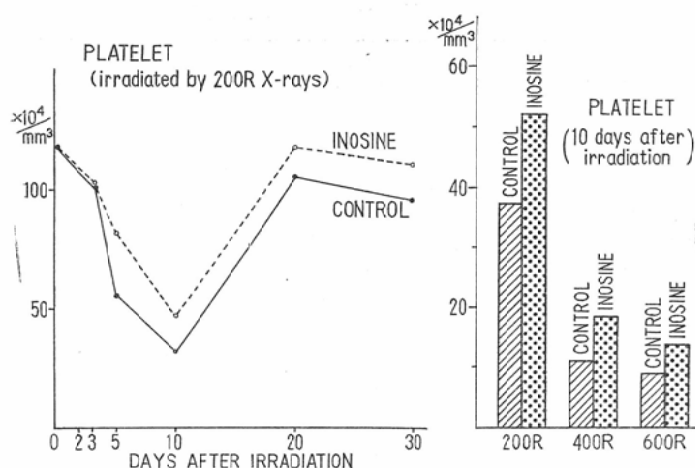


Fig. 7. (Left) Effect of INOSINE on the amount of 5-hydroxytryptamine in blood of mice administrated INOSINE daily after irradiation with 200 R. (Right) Effect of INOSINE on the amount of 5-hydroxytryptamine in blood determined on the 10th day after irradiation with 200R, 400R and 600R.

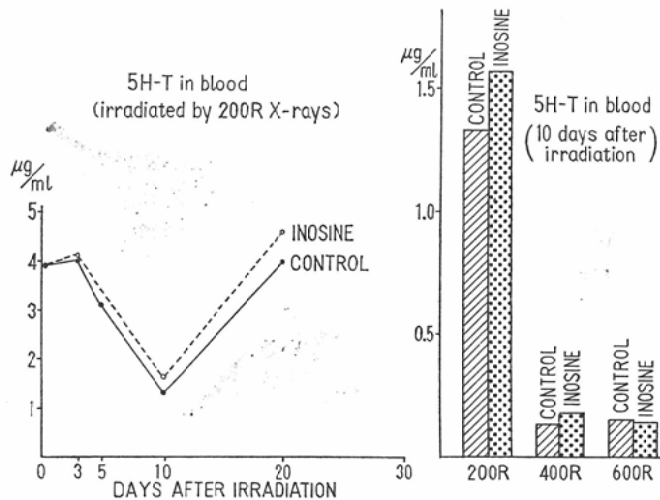
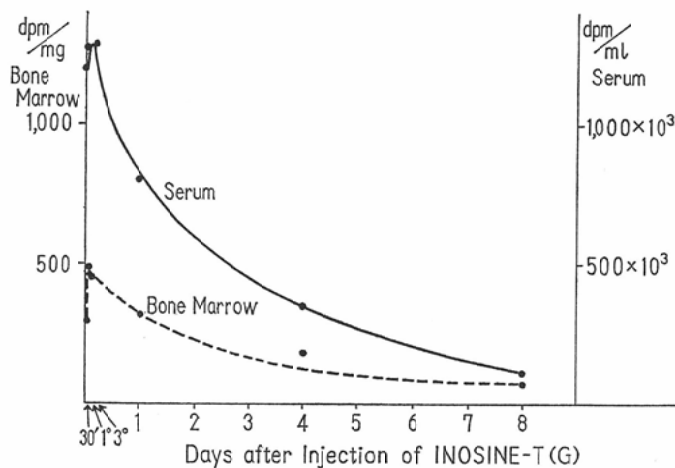


Fig. 8. Difference of uptake of INOSINE-T(G) into bone marrow and serum.



である。

この範囲 (200R ~ 600R) の線量に於ては Inosine 投与は血小板数減少を抑制すなわち血小板数を増加させ、二次的效果として血中 5-HT 量も増加させていることが観察された (但し 600R における血中 5-HT 量を除く)。

以上実験成績 B ~ E を総括すれば投与された Inosine は骨髓に分布し、幹細胞レベルに働いて放射線による障害を受けた幹細胞の生存率を高め、

末梢への影響として巨核球系では明らかに血小板数の減少抑制すなわち血小板数増加、これを介しての血中 5-HT 量の増加となつてその効果を示していることが判明した。

考 案

末梢血中における血小板数および Serotonin の変動パターンから観察されるように Inosine 投与は血小板数減少の抑制効果を介して二次的に血中 5-HT 量を増加させている。したがって分割照射

ではこの 5-HT が 2 回目の照射に際して放射線防護剤として働く可能性がある。このことは Gray 以来多数の 5-HT の放射線防護作用に⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁴⁻¹⁷⁾²¹⁾²⁹⁾³⁰⁾関する研究や Deanovic⁷⁾らの内因性 5-HT の Turnover に関する報告からも充分に考察することができる。

5-HT の放射線防護機序に関しては Vasoconstriction による tissue hypoxia (Gray et al 1952), HO₂ 基の競合 (Alexander et al 1955), 中枢神経系に対する放射線作用の antagonism (Langerdorff et al 1957) など種々考えられ、有効投与時期については Cysteine¹⁸⁾や Glutathione¹²⁾などと異り、照射後投与でも有効に働き 45 分以内投与であれば放射線防護作用を示すことが Rixon²⁰⁾らによつて記述されている。今、照射後に投与すると放射線障害を抑制する、すなわち回復を促進するような作用を示す物質を回復剤と規定するならば、分割照射による放射線障害に対する Inosine の防禦作用は回復作用と防護作用の両作用より成ると推論し得る。この両作用を最大限に利用する為には照射間隔を適切に選ばねばならない。すなわち血小板系を指標とした場合、回復剤として働く Inosine の骨髓中濃度と、防護剤として働く血中 5-HT 濃度がともに有効濃度を示す時期を選ばねばならない。

まず Inosine の骨髓濃度は Fig.—8 の減衰曲線から推論して Inosine を連日投与すれば有効濃度を毎日維持できる。また Inosine 投与により血小板数増加の効果が顕われてくる実験成績からは Fig.—6 (left) にみる如く照射 3～5 日目以後にその効果を認める。

この実験成績は、巨核球から血小板 Compartment に入つた血小板は末梢に放出されるまでの骨髓中の transit time 1～2 日⁸⁾、末梢血中に放出された血小板の life span 2～3 日 (Mustard, Rowsell and Murphy 1966) という文献的検索からすれば放射線障害を受けた骨髓幹細胞に Inosine が働いてその効果が末梢に完全に出るには 3～5 日を要するという理論の日数と完全に一致している。

Inosine 投与による血中 5-HT の増加は Fig.—

6 (left) および Fig.—7 (left) を観察すれば判るように血小板数と平行した変動をみ、照射 10 日目に最低値を示す。その後回復して照射 20 日目には非照射の値近くまで血小板数とともに血中 5-HT 量も戻り、しかもその間 Inosine 投与の効果が顕われているのであるから照射間隔を 20 日間あるいはそれ以上の期間おけば回復剤としての作用と防護剤としての作用の両作用を期待できるわけである。

すなわち 200 R X 線をマウスに分割照射する場合、照射開始 24 時間前に Inosine を投与して第 1 回目の照射時には骨髓濃度を最高有効濃度に高めて回復剤としての作用をもたせるとともに以後、連日 Inosine を投与し続け、その有効濃度を維持させ、照射 20 日目に非照射時の値近くまで血中 5-HT 量が戻つた時点で第 2 回目の照射を受けると、この増量した状態での内因性 5-HT が放射線防護的に働くものと考えられる。但しこの 20 日間という照射間隔の設定は放射線障害の軽減、詳細には血小板減少の抑制を計る意味でのことで、腫瘍に対する放射線効果との関連は無視している。

またこの照射間隔には線量依存性が関係するのは当然で、もし線量が小さくなれば障害の回復も早まり、照射間隔は短くなる。したがつて臨床上、放射線治療を行う際は当然 200 R より遙かに少線量になるはずで照射間隔もまた 20 日よりはずつと短くなるものと考えられる。

Inosine の放射線障害抑制作用の第 1 の応用が上述の通常、臨床的に行われている分割照射に対してであるならば応用の第 2 は少線量の頻回被曝にさらされている放射線作業従事者への常用薬としての Inosine の投与である。この際通常少線量被曝であるから Inosine の示す放射線障害抑制作用で充分その障害発果の防止に役立つものと考えられる。

なお参考までに述べると 5-HT は腸粘膜にある entero chromaffin 細胞で産生され²²⁾、門脈に入つて血小板に取り込まれて循環血となる。

したがつて骨髓と同じく細胞再生系である腸上皮が放射線を受けると腸の根幹細胞が障害を受け、絨毛上皮が失われ粘膜下組織を露出するとと

もに Chromaffin 細胞も障害を受けて 5-HT の産生が減るものと考えられる。ここで放射線照射後の Inosine の投与は、前述のように骨髓幹細胞に有効に働いて 5-HT を血中で取り込む能力をもつ血小板数を増加させる一方、同じ細胞再生系である腸の Chromaffin 細胞にも臨床上で問題となる程度の少線量による障害ならば当然有効に働くことが予想される 5-HT 産生も増加する。すなわち Inosine 投与による血中 5-HT 増加は骨髓機能障害（血小板数減少）および腸粘膜障害（5-HT 産生の低下）に対する Inosine の効果が集約された結果であり、その意味からも内因性 5-HT 増量による放射線防護作用（分割照射のみ）はこのような有機的に関連し合った背景をもつ機序の上に成り立っていることが推察される。

さて実験成績 D および E から Inosine は幹細胞に作用して末梢における血小板系では明らかに放射線障害に対する抑制効果を示したのであるから当然、好中球、赤血球系にもその効果は顕われる筈でありこの点に関する著者や、渡辺、山下、高橋らの報告より Inosine が放射線による骨髓機能障害を抑制していることは臨床的にも諸家の一致するところである。なお Inosine のもつ放射線障害に対する分子、細胞、組織、器官等各レベルへの反応の集約された結果が緒言でふれた菅原らの隔日分割照射におけるマウス生存日数の延長とか、高橋らの 1 回照射における生存率の上昇とか言う報告となつて顕われているのである。

最後に著者らは上記のように Inosine が放射線障害に対し有効に働くことを認めたのでこれを臨床に応用すべく、最も通常行われている悪性腫瘍の放射線治療（分割照射で照射間隔 3～4 日）の副作用とくに骨髓機能障害防止の目的で Inosine を使用した。すなわち神戸大学医学部放射線科に入院して肺癌のコバルト照射による放射線治療を受ける患者に、入院時より連日 Inosine を 200 mg、静脈注射し照射開始後 1～2 週に 1 度その患者の白血球数、血小板数を測定して対照群と比較したところ注目すべき成績²⁸⁾を収めた。

結 論

(1) in vivo において放射線による 骨髓機能

障害を細胞集団として解析した場合、Inosine は障害を受けた幹細胞に作用してその生存率を高め、末梢血球への効果として巨核球では明らかに血小板数減少の抑制および血中 5-HT の量の増加となつて顕われている。

すなわち Inosine は骨髓細胞の放射線障害を抑制していることが判明した。

(2) 分割照射による障害に対しては照射間隔を適切に選べば Inosine のもつ放射線障害防禦機構は回復剤および防護剤としての両作用よりなるものと推察できる。なおこの両作用を最大限に発揮させるには Inosine は照射 24 時間前から投与しはじめ、照射時には最高有効濃度を骨髓に与えるとともに、以後 Inosine を毎日投与しつづけてこの有効濃度を維持し、照射間隔を 20 日以上とする計画がマウス血小板数減少の抑制効果という面からは望ましい。

(3) 肺癌の分割コバルト照射治療時に副作用とくに骨髓機能障害防止の意味で Inosine を使用したところ、注目すべき成績を得た。

稿を終るに臨み、御指導・御校閲を賜った神戸大学医学部放射線医学講座橋本和之教授並びに同大学医学部放射線基礎医学研究室近藤光雄助教授に深甚なる謝意を表します。

又本研究に対し多大なる御援助・御指導を賜った同大学医学部第二生理学講座須田勇教授、同微生物学講座堀田進教授並びに長崎大学医学部青山喬助教授、天理病院田中敬正博士、放射線医学総合研究所中村弥博士に深く感謝するものであります。

文 献

- 1) Aoyama, T. and Kondo T.: Kobe J. Med. Sci. 11, (1965), 31—37.
- 2) Baum, S.J.: Amer. J. Physiol. 200 (1961), 155—158.
- 3) Baum, S.J.: Rad. Res. 30 (1967), 316—324.
- 4) Cole, L.J.: Amer. J. Physiol. 204 (1963), 265—267.
- 5) Coen, E.D. and Whitehead, R.W.: Fed. Proc. 21 (1962), 423—423.
- 6) Currey, J.L. and Trentin, J.J.: Develop. Biol. 15 (1967), 395—413.
- 7) Deanovl'c, Z. and Supek, Z.: Int. J. Rad. Biol. 10, No. 2 (1966), 199—202.
- 8) Ebbe, S. and Stohlman, F. Jr.: Blood 26 (1965), 20—35.

- 9) Garattini, S. and Velzelli, L.: Elsevier Publishing Comp. (Amsterdam. London, New York), Serotonin 156 (1965).
- 10) Gray, J.L., Tew, J.T. and Jensen, H.: Proc. Soc. Biol. Med. 80 (1952), 604—607.
- 11) Gurney, C.W. and Wachman, N.: Nature 190 (1961), 1017—1018.
- 12) Hernadi, F., Valyi—Nagy, Zs. Nagy and Jeney, A.: Rad. Res. 16 (1962), 464—470.
- 13) Hodgson, G.S.: Blood 19 (1962), 460—467.
- 14) Langendorff, H. und Koch, R.: Strahlentherapie 102 (1957), 58—64.
- 15) Langendorff, H., Melching, H.J. und Landner, H.A.: Strahlentherapie 108 (1959), 251—256.
- 16) Langendorff, H., Melching, H.J. und Landner, H.A.: Strahlentherapie 110 (1959), 34—40.
- 17) Langendorff, H., Melching, H.J. und Landner, H.A.: Strahlentherapie 109 (1959), 554—560.
- 18) Patt, H.M., Blackford, M.E. and Straube, R.L.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 80 (1952), 327.
- 19) Rand, M. and Reid, G.: Nature 168 (1951), 385.
- 20) Rixon, R.H. and Baird, K.M.: Rad. Res. 33 (1968), 395—402.
- 21) Rothe, W.E., Grenan, M.M. and Wilson, S.M.: Nature 198 (1963), 403—403.
- 22) Sjoerdsma, A., Weissbach, H. and Udenfriend, S.: Amer. J. Med. 20 (1956), 520—532.
- 23) 菅原, 永田, 田中: 日放医, 第6回生物部会シンポジウム「放射線の化学的防護」岐阜, (1967).
- 24) Takahashi, T., Hattori, T. and Maruo, B.: Anal. Chem. 35 (1963), 1982—1983.
- 25) Till, J.E. and Mc Culloch, E.A.: Rad. Res. 14 (1961), 213—222.
- 26) Till, J.E. and Mc Culloch, E.A.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 114 (1964), 115—125.
- 27) Till, J.E. and Mc Culloch, E.A.: J. Cellular Comp. Physiol. 61 (1963), 301—308.
- 28) 上田, 木村, 楢林: 臨床と研究, 第45巻第7号 156頁 (昭43).
- 29) Van Den Brenk, H.A.S.: Second Australian Conference on Radiation Biology Chapter 19 (1959), 169.
- 30) Van Den Brenk, H.A.S. and Haas, M.: Int. J. Rad. Biol. 3 (1) (1961), 73—94.