



Title	骨髓幹細胞の放射線感受性 第1報
Author(s)	田中, 敬正; 吐師, 正知; 高橋, 正治
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 26(8), p. 979-987
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15034
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

骨髓幹細胞の放射線感受性 (第1報)

天理病院放射線科

田 中 敬 正

京都大学医学部放射線医学教室 (主任 福田正教授)

吐 師 正 知 高 橋 正 治

(昭和41年9月16日受付)

Radiosensitivity of Bone Marrow Stem Cells (1st Report)

by

Yoshimasa Tanaka

Department of Radiology, Tenri Hospital

Masatomo Hashi and Masaji Takahashi

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

(Director: Prof. M. Fukuda)

The radiosensitivity of the colony forming cell appearing as a colony in the spleen of the mice which have received lethally X-irradiation and isologous bone marrow transplantation was studied by using d-d N male mice.

Experimental methods were essentially the same with those reported originally by Till and McCulloch in 1961, but spleen weight and uptake of ^{59}Fe and $^{125}\text{IUdR}$ by spleen were measured instead of calculation of number of colonies. Experimental results were as follows:

1) Spleen weight and ^{59}Fe uptake by spleen were increased markedly after transplantation of bone marrow cells.

2) The 24-hr uptake of ^{59}Fe by spleens of irradiated (880R) mice was a function of bone marrow cell dose. Linearity of response was achieved over the range 0.2 to 1.6×10^6 cells when the ^{59}Fe citrate was given on day 6 after bone marrow injection.

3) When the transplanted bone marrow (in vivo) were irradiated, ^{59}Fe uptake by spleens exponentially decreased, but the decrease of spleen weight was not so remarkable and not consistent among different experiments.

4) Uptake of $^{125}\text{IUdR}$ by spleens was almost the same results with ^{59}Fe .

5) The R.B.E. (Relative Biological Effectiveness) of ^{60}Co γ -Rays compared with 200 Kvp X-rays was 0.77 determined from uptake of ^{59}Fe by spleens.

6) Slight protective effect to the bone marrow stem cells was found by the ligation of femoral vessels.

7) Radiosensitization was not so remarkable by the irradiation under 3 atmosphere oxygen compared with air but in the non-irradiated groups, spleen weight and ^{59}Fe uptake were reduced markedly under 3 atmosphere oxygen.

1. 緒言

哺乳動物に 700～900Rads の致死量を照射すると多くは照射後約 2 週間位で出血，敗血症で死亡するが，之は骨髓死といはれている。

このとき isologous の骨髓細胞を静脈注射すると放射線致死より回復することは古くより知られ放射線事故や白血病等の治療に応用されている。この時骨髓細胞注入後或一定期間して脾に増殖性の肉眼的に見られるコロニーとして発見出来ることが Till, McCulloch⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾ により確められ注入細胞数と脾に現われるコロニー数の間の関係が決定された。

そして Becker⁽⁵⁾ 等によると之等のコロニーは単一の細胞即ち赤血球系の幹細胞 (Stem Cell) に由来しており，高度の増殖能力を有して何百万という細胞を含んだ肉眼で見える細胞となることを細胞学的に証明している。

この脾に生ずるコロニー形成法は，非常にすぐれたアイデアをもった画期的な研究であつて，放射線生物学，遺伝学，免疫学のみならず，造血組織とくに幹細胞の研究に有力な方法といえよう。幹細胞は血液細胞を補給するためにたえず分化が行われているわけであるが，分化と同時に分化によつて生じた Stem Cell Pool の減少を成熟を伴わない分裂によつて補うという特殊な機構を有することが考えられる。かかる分化を伴う複雑な系をもつ骨髓に対する放射線の影響を調べるには単なる組織学的検索や single culture technique では十分な説明は不可能であり，かかる意味で Till 等の方法は最近大いに注目されるに至つた。注入する骨髓細胞数を増加すると之に比例してコロニー数が増すばかりでなく，脾に造血組織が生じているのであるから，脾重量，脾の鉄摂取率⁽⁶⁾⁽⁸⁾⁽²²⁾ や，ヌクレオチド摂取率も増加する筈である。造血器の機能の測定に，⁵⁹Fe が種々用いられていることはいう迄もない⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾。

我々は骨髓細胞注入後種々の日数の脾の鉄摂取率を調べ，之と放射線量，骨髓細胞数との関係を検討し更に脾コロニー数，脾重量，¹²⁵IUdR (5-Jodo-2'-deoxyuridine-¹²⁵I) 摂取率との関係を追求

した。又 ⁶⁰Co γ 線と 200kVp X 線の RBE，大腿静脈結紮を行い無酸素状態に於ける骨髓細胞の感受性等にも論及した。又高圧酸素に於ける幹細胞の放射線感受性の差を検索した。

2. 研究方法

1) 使用動物としては雄 d-d 系マウス (生後 10—13 週) 体重 28—35 g であつた。

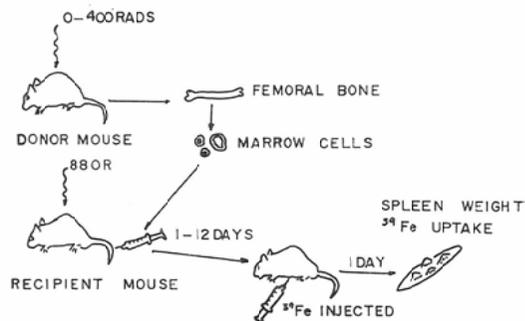


Fig. 1. Experimental method.

2) 実験方法は Fig. 1 に示す様な順序で行つた。即ち Recipient mouse に 880R 全身照射を行い 24 時間後に Donor mouse から骨髓細胞を取り出し之を Recipient mouse の尾静脈より注入した。その後経時的に (主に 6 日後) ⁵⁹Fe citrate 又は ¹²⁵IUdR を 1 匹あたり 0.2 μ c を腹腔内に注入し 24 時間後に殺し脾を摘出し，その重量及びコロニー数を算定し，脾の ⁵⁹Fe 又は ¹²⁵IUdR 摂取率を調べた。脾はブアン固定を行うとコロニーが判然とし数え易い。⁵⁹Fe, ¹²⁵IUdR 摂取率は (脾全体の放射能/腹腔内注入放射能) \times 100 (%) で求めた。

3) 骨髓細胞の準備

注入骨髓細胞の照射はすべてこの実験では in vivo の状態で行い，照射後 10～15 分以内に殺して骨髓細胞を取り出した。即ち Donor mouse の大腿骨を摘出し，之の両端を切断し注射器で骨髓を時計皿の中に洗い出し，之を Tyroid 液に浮遊させた。之を白血球計算板を用いて算定し一定細胞数を 0.3cc の量として尾静脈から注入した。この際出来る限り操作は無菌的に迅速に行つた。細胞集塊をなくするために注射器でパンピングを行つた。

4) 照射条件としては 200kVp X線, 0.5mm Cu のフィルターを使用し, 20mA, 半価層は 0.5 mmCu を用いた. 線量率は40R/min 焦点動物間距離は60cmであった. ^{60}Co 照射には焦点動物間距離75cm, 線量率39R/min. で照射し 250kVp X線を標準の放射線とした時の ^{60}Co の R.B.E を求めた. 線量測定にはVictoreen Chamberを用いた.

5) 左大腿静脈結紮後10分以内で全身照射を行いその直後左右の大腿骨を取り出し各々の骨髓細胞を準備して之を照射マウスに注入して無酸素状態にある骨髓細胞の感受性を調べた.

6) 高圧酸素加圧下の骨髓幹細胞の放射線感受性を見るために次の如き実験を行った.

即ち, 高圧タンクの中にマウスを入れ3気圧酸素のもとに約20分放置後全身照射を行いその直後骨髓細胞をとり出して対照群と比較検討を加えた.

3. 実験結果

1) 880R 全身照射マウスに骨髓細胞を注入して7~10日後に脾に円形の少し高まった結節が見られるようになる. 之を Boin 固定すると之が黄色味を帯びて浮び上るのではつきりする (Fig. 2).

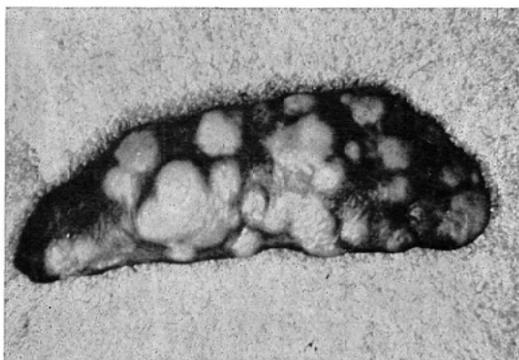


Fig. 2. Spleen colonies following fixation in Boin's solution.

之の組織学的検索を行うと各々が急速に増殖する造血組織から成っていることがわかる. 細胞の多くはあまり分化していないので区別することはむづかしいが, 大部分は未分化から比較的分化した Erythroblasts からなっており, その他 Myelocyte, metamyelocyte, megakaryocyte が見られ, granulopoiesis も erythropoiesis も共によく発達して

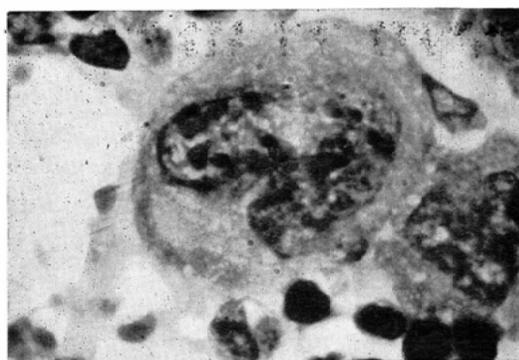


Fig. 3. Histology of colonies. Megakaryocyte is seen.

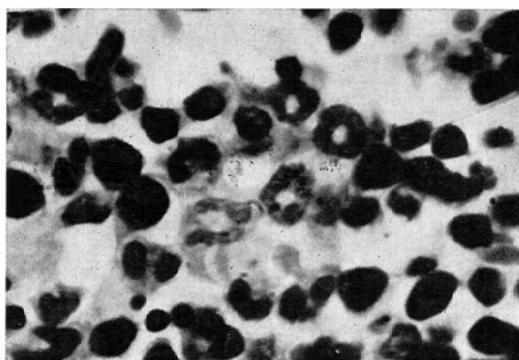


Fig. 4. Histology of colonies. Erythroblasts and Neutroblasts are seen.

いることがわかる (Fig.3, Fig.4.). Erythroblasten は, しばしば結節の中心部によく見られ, Myeloid cell は末梢部に多い. 移植後の日数がたつにつれて分化は進む様である. 注入細胞数が一定以上になると11日以後では各々のコロニーが癒合して区別が困難となる. 900R 前後全身照射されたマウスに骨髓細胞を注入しない時には脾にコロニーは出現しない.

2) 注入骨髓細胞数を 0.1×10^6 より 3.2×10^6 迄色々変えて注入7日後の脾重, 脾への鉄摂取率を見ると Fig.5. の如くなる. 即ち脾重, 鉄摂取率共に 0.8×10^6 ケ迄は急速に増加するが, 之以上の細胞数ではプラトーをなし増加しなくなる.

脾重の増加は図の如く鉄摂取率に比べ不規則であり又実験により差があることがわかった.

次に骨髓細胞注入後の日数と脾重, 鉄摂取率との関係を調べたのが Fig.6. である. 之は $1.6 \times$

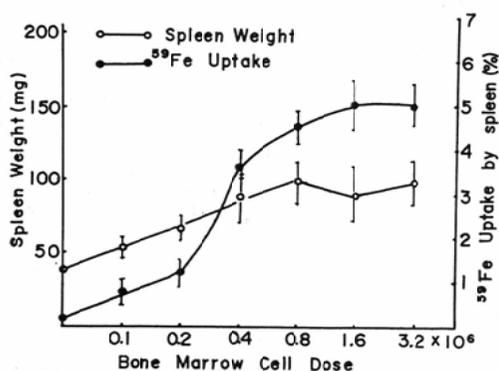


Fig. 5. Spleen weight and ^{59}Fe uptake by spleen as a function of bone marrow cell dose. Assay performed on day 6 after marrow injection.

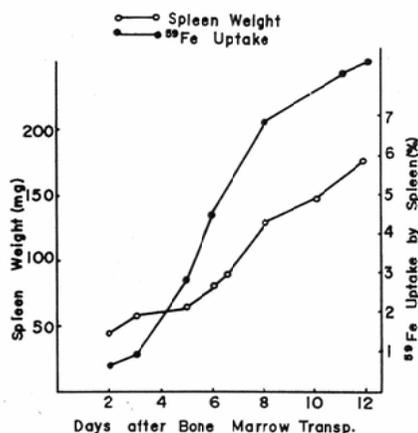


Fig. 6. Spleen weight and twenty four hour uptake of ^{59}Fe by spleens of irradiated mice (880R) as a function of days after bone marrow transplantation.

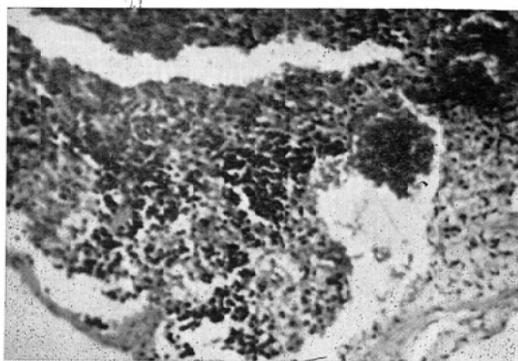


Fig. 7. Histology of colonies. (4 days after bone marrow transplantation). A few erythroblasts are seen.

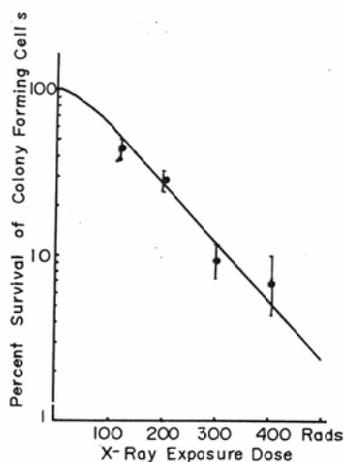


Fig. 8. Survival curve for colony-forming cells in mouse bone marrow transplants irradiated in vivo with a single dose of X-rays.

10^6 ケの細胞を注入した場合であるが注入後2—4日迄は脾重、鉄摂取率共にごく低値をとるが、4～8日になると両者共急速に増加する。このことは脾の組織像を見ればよくわかる。即ち注入3—4日では Fig. 7. の如く脾とくに赤色脾の部分にわづかの骨髓細胞を見るにすぎない。しかし5～6日以後には歴然と急速に骨髓細胞の増加を認め 1.6×10^6 ケ注入の場合には移植11日以後各々のコロニーが癒合する様になるのがわかる。

3) Fig. 8. には脾のコロニーを数えた時、骨髓幹細胞の放射線感受性を示している。400Rads (in vivo) 全身照射迄は図の如く対数的に生存率

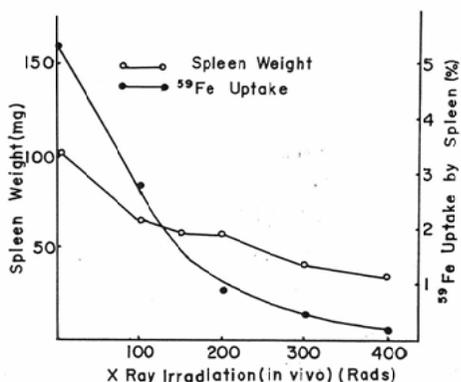


Fig. 9. Spleen weight and ^{59}Fe uptake by spleen as a function of exposure dose of X-rays.

の減少を認め、LD₅₀ は 120Rであつた。

Donor mouse の照射線量 (in vivo) と脾重、鉄摂取率との関係を現わしたものが Fig. 9. である。

⁵⁹Fe 摂取率は線量増加につれて exponential に減少するが (Fig.9, Fig.10, 12) 脾重は ⁵⁹Fe 摂取率に比べて減少状態が不規則であつた。

4) 200kVp X線に対する ⁶⁰Co の R.B.E. を見たのが Fig.10である。Fig. 9 の関係を Semilog にプロットすると、200kVp X線、⁶⁰Co γ線の場合共に extrapolation No. は共に 1.45であつた。之で⁵⁹Fe 摂取率を50%に減少さす吸収線量で各比較して見ると、200kVp X線では 100Rads、⁶⁰Co では 130Rads であるので、R.B.E. は 0.77

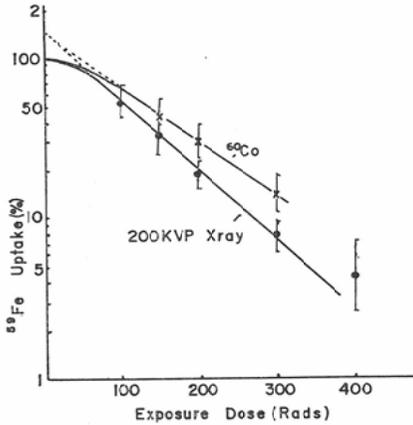


Fig. 10. Uptake of ⁵⁹Fe by spleens as a function of dose of 200-kvp X-rays and ⁶⁰Co γ-rays.

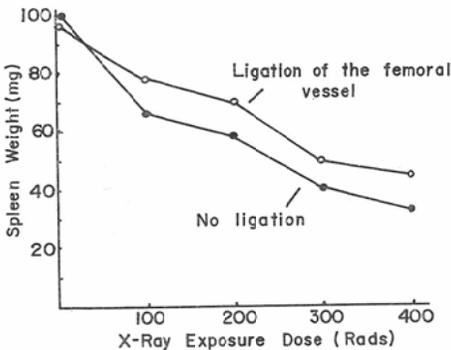


Fig. 11. Spleen weight in X-irradiated mice (880 R) injected with normal bone marrow or bone marrow after ligation of the femoral vessels.

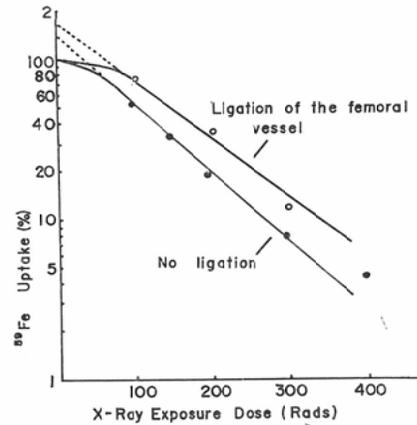


Fig. 12. Uptake of ⁵⁹Fe by spleens of irradiated mice injected with normal or bone marrow after ligation of the femoral vessels.

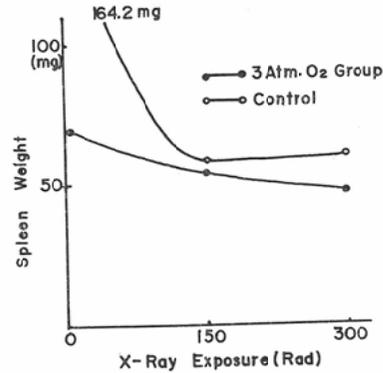


Fig. 13. Spleen weight in X-irradiated mice (880 R) injected with bone marrow of mice irradiated at 3 atm. O₂ or air.

の値を得た。

5) 大腿動静脈結紮直後X線照射を非結紮群と比較したのが Fig.11, Fig.12である。結紮した場合は幹細胞が無酸素状態になるために放射線感受性の低下を示したものである。脾の⁵⁹Fe 摂取率を50%にする照射線量で比較すると 100R/ 140R = 0.71で、感受性は正常の場合の0.71倍となる。

6) 3気圧の酸素加圧下で全身照射した場合の幹細胞の放射線感受性の変化を調べた。(Fig. 13, Fig.14). 図に見る如く、150, 300R全身照射の場合には殆んど対照群 (空中照射) と差はないが、非照射群には酸素加圧の場合に著明に脾重、

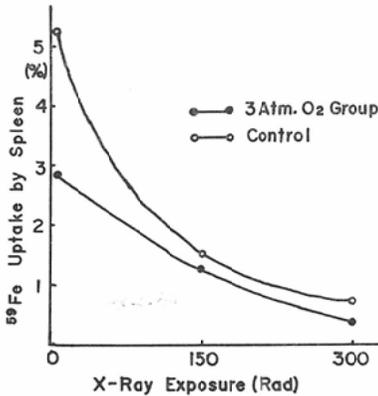


Fig. 14. Uptake of ^{59}Fe by spleen in X-irradiated mice (880R) injected with bone marrow of mice irradiated at 3 atm. O_2 or air.

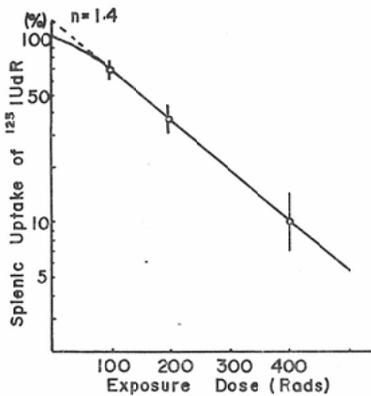


Fig. 15. Twenty four hour splenic uptake of $^{125}\text{IUdR}$ in X (830R) irradiated mice injected with normal bone marrow or bone marrow irradiated (O-400 Rads) in vivo.

及び鉄摂取率の減少を見た。

7) ^{59}Fe citrate の代りに $^{125}\text{IUdR}$ (5-Jodo-2'-deoxy-uridine- ^{125}I) を腹腔内に $0.2\mu\text{c}$ あて注入した場合も、略同様の結果を得た。(Fig. 15). この場合の LD_{50} は 150R であつて、 ^{59}Fe citrate の場合の 100R に比べて大きい値となつた。

考 察

1961年 Till, McCulloch によつて発見された脾の一つのコロニーは Becker⁵⁾ Lajtha¹⁵⁾, Till, 中尾²⁸⁾等により赤血球系の一々の幹細胞 (Stem Cell) より形成されたものと考えられている。そしてコロニーのもとになつた細胞は Colony Forming Cell(CFC)と呼ばれる様になつた⁵⁾。之によ

ると1ケのCFCから由来するコロニーは、赤血球系、白血球系、血小板系の3系統の細胞を有している²³⁾²⁴⁾。そしてCFCは Stem Cell の条件である。1) 分化して成熟した細胞になり得ること。2) 自己と全く同一のものを作つて増殖しうることの2点を満足させることから、コロニーの数を数えることによつて Stem Cell の数の分析を行いうる様になつた。赤血系にこの問題をしばつて考えると形態学的に赤芽球のつとも未熟な段階と考へている前赤芽球が幹細胞といえるかどうかは問題である。兎も角現在幹細胞が形態的に如何なるものであるかは、まだ組織的には決定されず次にのべる様な間接的な方法でのみ行い得る¹⁵⁾。

a) Till 等の行つた脾コロニー形成で見える方法。b) 我々の行つた ^{59}Fe ⁶³⁾, $^{125}\text{IUdR}$ 等のトレーサーを用いて脾の中に新生された造血組織の状態で見える方法。c) 致死量照射マウスに骨髓細胞を注入して30日生存率の増加で見える方法¹⁰⁾¹¹⁾。d) 多血症マウスに Erythropoietin を作用させて幹細胞を赤芽球にまで分化成熟させた段階で ^{59}Fe のとりこみで推定する方法等である。

コロニー形成は注入後4~5日頃より肉眼で見える位になり大体9~10日で直径1~2mmとなり充分数え得る。しかし11日以後になると急に大きくなつてお互いのコロニーが融合して数が算定し難くなる。又1つの脾に5~20コ位では数え易いがそれ以上及び以下では誤差が大きくなる。それでコロニー数算定の方法は出現するコロニーの数をあらかじめ推定して注入する細胞数を決めねばならない。

我々は移殖7日後に主として脾摘出を行つたが、之はコロニーが融合せずしかもマウスの死亡がこの時期ではまだ比較的少いためで大した理由はない。 ^{59}Fe 摂取率は之等のことをあまり考慮しなくともよく大体細胞数を $0.2 \times 10^6 \sim 1.6 \times 10^6$ コの間で注入すれば注入細胞数と、 ^{59}Fe 摂取率の間に関係が見られ誤差も少い。(Fig. 5). Fig. 6で見える如く骨髓細胞注入後4日頃迄は ^{59}Fe 摂取率は非常な低値をとり後急速に増加するが之は脾の組織的検索でも証明しうることは前述

の如くである。脾重は、Fig.5、及び6で見ると如く注入細胞数の増加、注射後の日数により増加するがこの増加には一定の傾向がなく実験により異つた値を得ている。一般に脾摂取率の高いものは、脾重量の大なるものが多いがそうではない場合もかなりある。Smith⁶⁾も50匹のマウスを調べて脾重と⁵⁹Fe 摂取率との間には有意の関係がないことをいつている。之は脾重はMyelopoiesis, thrombopoiesis, lymphopoiesisとも関係するので必ずしも erythropoiesis と比例するとは限らない。

Colonyforming cell の D₃₇には色々報告があるが、47~107Rで extrapolation number は 1.0~2.7といはれている⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。

Hodgson³⁾は⁵⁹Fe でラベルした赤血球を用いて D₃₇は71Rで extrapolation number は1.75であつた。Smith⁶⁾はやはり⁵⁹Fe 摂取率で75R、1.6の値を得、我々のデータよりはやや低い値となつている。一般に⁵⁹Fe 摂取率より見たStem Cell の D₃₇は、30日生存率¹⁰⁾¹¹⁾、脾コロニー形成法¹⁾、脾¹²⁵IUdR 摂取率¹³⁾よりも小さい値となつている。又我々の実験は in vivo での照射であるが in vitro で行われた実験と比べて殆んど差がないといはれている⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

Stem Cell の放射線感受性より見た場合、200 kVp X 線に対する⁶⁰Co の R.B.E は 0.77であつたが、以前我々の行つた骨髓機能の面より鉄摂取率を見た値も0.75であり²⁵⁾非常によく一致しているのがわかる。Paterson¹⁶⁾も骨髓に対する 300 kVp X 線と⁶⁰Co γ 線の R.B.E は 0.74という値を出しており我々の値とよく一致している。

¹²⁵IUdR をトレーサーにした時の脾への摂取率の場合、LD₅₀が150Rで⁵⁹Feの場合に比べ大なる値を得た。Cudkowicz等によると、やはり⁵⁹Fe 摂取率による D₃₇は¹²⁵IUdR 摂取率よりも低い値を得ている。之は恐らく erythropoiesis は他の造血系よりも更に放射線感受性が高いためであるとしている。我々の場合では、動物間の誤差も殆んど同じ位であるので指標としてはいづれを用いても差支えないと考えられる。

大腿血管結紮による感受性の差は正常の場合の

71%であつた。(Fig.12)、無酸素の場合は Gray 等によると飽和酸素の場合の約1/3前後に感受性の低下を示すといはれているが、今回の場合は之よりも大きな値即ち無酸素状態の感受性の低下があまり著明でなかつた。

之は骨髓という所は諸家の報告によると低酸素状態にあるということ、又血管の吻合状態で骨髓がなかなか無酸素状態にならない等のためかと考えられる。

高圧酸素3気圧の場合、高圧酸素においただけで著明に⁵⁹Fe 摂取率、脾重量の低下を見たがこの理由はよくわからない。今後例数を多くして検討の余地があると思うが、放射線治療にも酸素効果が利用されている現況より見て高圧酸素下での色々の生理的因子の研究が大切であると考えられる。Oxygen enhancement ratio は一般に約3といはれているが、骨髓は低酸素状態にあるため所謂 Gray のカーブでいうと骨髓は感受性の増加の立ち上りの部分にあるため、無酸素にしても又高圧酸素下にしても著明な感受性の変動を示さないとされる。

放射線治療の際の骨髓障害や全身照射時の骨髓死の病理的な本質の解明には単に骨髓の病理組織学的検討では不十分であり、造血組織中に如何程再生可能な細胞が照射後残り如何にしてそれが再生増殖していくかということが大切で、この様な分化能をもつと共に自己増殖を行う細胞即ち血液幹細胞の動態の追求が大切である。又放射線障害の判定や化学的防禦剤の研究にも30日生存率が用いられているが、生存率には骨髓障害の他に腸管障害等種々の因子が組み、数学的分析に複雑、困難を来すことが多い。この方面にも幹細胞の動態を指標にした我々の方法や次回に報告予定の内因性脾コロニー法が簡便且つ正確な方法といえよう¹⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

結 語

血液幹細胞の放射線感受性の直接の測定法として Till 等の行つた照射マウスに骨髓細胞移植後脾のコロニー数算定の方法があるが、同時に脾への⁵⁹Fe 摂取率、¹²⁵IUdR 摂取率及び脾重量測定

を行い之等の比較検討を行った。又之等を指標にして 200kVp X 線と ^{60}Co γ 線の R.B.E., 無酸素状態の防禦効果及び、高圧酸素下での増感作用を調べた結果を得た。

1) 移植後の日数の増加に従い、脾重量及び ^{59}Fe 摂取率は急速にその増加を示した。

2) ^{59}Fe 摂取率は注入細胞数 $0.2 \sim 1.6 \times 10^6$ の間では略直線関係が得られた。

3) 移植骨髓細胞照射 (in vivo) により、脾の ^{59}Fe 摂取率は対数的に減少するが脾重量の減少はあまり著明でなく指標としては ^{59}Fe 摂取率の方が一層すぐれている。

4) $^{125}\text{IUdR}$ 摂取率も ^{59}Fe の場合と殆んど同様の傾向を見た。

(5) 200kVp X 線に対する ^{60}Co γ 線の R. B.E. を脾への ^{59}Fe 摂取率で調べると、0.77の値を得た。

(6) 大腿血管結紮による無酸素状態の場合には、軽度の防禦効果が得られた。

(7) 3気圧加圧下のもとでは、増感作用はあまり著明でなかつたが、非照射群にては酸素加圧の場合に著明に脾重、及び鉄摂取率の減少を見た。

(尚本論文の要旨は第7回日本放射線影響学会及び第25回日本医学放射線学会総会に於て発表した。)

文 献

- 1) Till, J.E., and McCulloch, E.A.: A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Rad. Res.* 14 (1961), 213—222.
- 2) Till, J.E.: Quantitative aspects of radiation lethality at the cellular level. *Am. J. Roentgenol.* 90 (1963), 917—927.
- 3) Siminovitch, L., McCulloch, E.A. and Till, J.E.: The distribution of colony-forming cells among spleen colonies. *J. Cellular Comp. physiol.* 62 (1963), 327—336.
- 4) McCulloch, E.A., and Till, J.E.: Depression of colony-forming ability of C57BL hematopoietic cells transplanted into nonisologous hosts. *J. Cellular Comp. physiol.* 61 (1963), 301—308.
- 5) Becker, A.J., McCulloch, E.A. and Till, J.E.: Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature.* 197 (1963), 452—454.
- 6) Smith, L.H.: Marrow transplantation measured by uptake of ^{59}Fe by spleen. *Am. J. Physiology.* 206 (1964), 1244—1250.
- 7) Celada, F., and Carter, R.R.: The radiosensitive nature of homograft-rejecting and agglutinin-forming capacities of isolated spleen cells. *J. immunol.* 89 (1962), 161—169.
- 8) Hodgson, G.S.: Radiosensitivity of marrow cells responsible for re-establishing erythropoiesis in lethally irradiated mice. *Acta Physiol. Latinoam.* 12 (1962), 363—369.
- 9) Makinodan, T., Kastenbaum, M.A., and Peterson, W.J.: Radiosensitivity of spleen cells from normal and preimmunized mice and its significance to intact animals. *J. Immunol.* 88 (1962), 31—37.
- 10) McCulloch, E.A., and Till, J.E.: The radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells, determined by quantitative marrow transplantation into irradiated mice. *Rad. Res.* 13 (1960), 115—125.
- 11) Smith, L.H., and Vos, O.: Sensitivity and protection of mouse bone marrow cells X-irradiated in vitro. *Intern. J. Rad. Biol.* 5 (1962), 461—470.
- 12) Smith, L.H., and Vos, O.: Radiation sensitivity of mouse lymph node cells relative to their proliferative capacity in vitro. *Rad. Res.* 19 (1963), 485—491.
- 13) Cudkovicz, G., Upton, A.C., Smith, L.H., Gosslee, D.G., and Hughes, W.L.: An approach to the characterization of stem cells in mouse bone marrow. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 114 (1964), 571—585.
- 14) 平嶋邦猛: 血液幹細胞動態より見た放射線障害の研究, 日医放, 25 (昭41), 89.
- 15) Lajtha, L.G.: Response of bone marrow stem cells to ionizing radiations. 143—163.
- 16) Paterson, E., Ashton, M., Shaw, J., and Mayo, J.: *Brit. J. Radiol.* 33 (1960), 736.
- 17) Smith, W., Budd, R.A., and J. Cornfield.: Estimation of radiation dose-reduction factor for β -mercaptoethylamine by endogenous spleen colony formation. *Rad. Res.* 27 (1966), 363—368.
- 18) Smith, W.W., Brecher, G., Budd, R.A., and Fred, S.: Effects of bacterial endotoxin on the occurrence of spleen colonies in irradiated mice. *Rad. Res.* 27 (1966), 369—374.
- 19) Lajtha, L.G.: The use of isotopes in haematology. Springfield, Ill. Thomas, 1961.
- 20) Moore, C.V., and Dubach, R.: Studies on

- iron metabolism, using radio-iron: Modern trends in blood diseases edited by Wilkinson, J.F. New York; Hoeber, 1955, pp 109—133.
- 21) Maisin, H., Dunjic, A., and Maldaqué, P.: Quelques utilisations du ^{59}Fe employé comme traceur en radiobiologie. *Ann. Rech. Médic.* 33 (1957), 455—464.
- 22) Mirand, E.A., Hoffman, J.G., and Prentice, T.C.: Erythropoietic recovery measured by ^{59}Fe uptake in irradiated mice protected with bone marrow. *Pro. Soc. Exptl. Biol. Med.* 104 (1960), 457—461.
- 23) 中尾喜久, 高久史磨, 三浦恭定: 血液幹細胞に関する研究 (I), Colony forming cell の本体について, 日本血液学会雑誌, 29巻, 昭41, p. 1—7.
- 24) Mc. Culloch, E.A.: Les clones de cellules hematopoiétiques in vivo. *Rev. Franc. Etudes Clin. et biol.* 8 (1963), 15.
- 25) 田中敬正, 吐師正知: 骨髓機能に及ぼす放射線の影響— 200kVp X線, ^{60}Co γ 線, 15Mev X線のRFE—, 日本医放, 23巻9号, 1036—1044.
-