



Title	近交系マウスの放射線感受性の検討
Author(s)	尾上, 正明
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 19(11), p. 2366-2379
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15389
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

近交系マウスの放射線感受性の検討

京都大学医学部放射線医学教室（指導 福田正教授）

尾 上 正 明

（昭和34年11月5日受付）

目 次

- I 緒 言
- II 実験材料及び実験方法
- III 実験結果
 - 1. 致死効果よりの観察
 - a 一時全身照射による $LD_{50/30}$ 値
 - b 生存日数，死亡度数の分布
 - c 小括並びに考按
 - 2. 体重の変化よりの観察
 - a 一時全身照射による体重の経日変化
 - b 照射時体重の大小と感受性
 - c 小括並びに考按
 - 3. 雌雄別よりの観察
 - a 一時全身照射による致死効果
 - b 体重変化による比較
 - c 小括並びに考按
 - 4. 年齢よりの観察
 - a 実験方法
 - b 一時全身照射による致死効果
 - c 小括並びに考按
- IV 考 察
- V 結 論
- VI 文 献

I 緒 言

放射線生物学の研究にはあらゆる種類の生物が使われているが、医学実験動物としては最終的に人類への推定資料を得るを目的とするため、一般に哺乳動物が用いられ、実験目的に応じて多種多様の動物が撰択されている。哺乳動物の種属の間で放射線感受性に差異のあることはすでに明らかにされて、その LD_{50} の値も多く報告されている。

放射線医学実験動物として使用の便宜上から現

在マウスが最も多数用いられているが、マウスを実験動物として使うときは、系統内では遺伝子組成の均一性、生物学的個性の均一性、感受性の均一性をもち、系統間では夫々遺伝的に固定した生理解剖的特徴をもつところの近交系マウスを撰ぶことが、正確な実験結果を得て又他と比較考察するために必要欠く可らざることゝなっている。

実験に当ってまず如何なる系統を撰ぶかを考え、その系統の生物学的特性を確め感受性の高低や反応の均一性等の基礎資料を整えた上で実験目的に最も適した系統を採用することが重要である。

外国の諸報告では既に殆ど全部が近交系マウス又は近交系間の F_1 , F_2 を使い系統名を明示している。又研究所により或は研究目的により、使用に便宜な特有の系統を作り出しているところもある。

我国では未だ放射線実験マウスとして近交系を使つた報告は少く、均一系の dd 系マウスが主として用いられており、その他雑系や系統名の記載のない報告もある現状である。

近時更に系統間の感受性の差異と、もに同一系統内でも飼育保持の場所が異り、長い間の交配の結果から感受性の差異を示すものが生れて、系統内でのバラツキが問題となりつゝある。均一系の dd 系もその保有又は供給場所により感受性に幾分の差異を示すことが明らかにされている。

系統内のバラツキによる差異をなくすためにも近交系のマウスを使うことがより正確な実験結果を得るために必要となつてくる。

しかし乍ら近交系マウスの系統間の放射線感受性の差異についての報告はあまりなくて、その結果も未だ必ずしも確定していないことが多い。我

国では均一系のdd系が主で少数のSM系, Swiss albino 系についての報告があるが我国で保有している近交系のマウスについて放射線感受性を調べた結果は極めて少くその知見も僅かである。よつて著者は国立遺伝学研究所で系統保存中の近交系マウスのうち放射線実験にしばしば使われている4系統を撰んで, 系統間の放射線感受性の差異を比較検討し, 併せて動物の体重差, 雌雄別, 年齢差による感受性を比較検討して, 近交系マウスの放射線感受性についての基礎的資料を追加する目的で, この実験を行った。

II 実験材料及び実験方法

1. 使用動物:

国立遺伝学研究所で系統保存中の近交系マウス C₅₇BL/6 A/He C₃H C₅₈ の4系統を撰び照射各群につき雌雄ほぼ同数約10匹づつ総計 284匹を用い, 年齢による感受性差をなくするため, 生後日令 80±5日に揃えた。実験は約一年に亘つたので季節の影響をさけるため同一線量照射に対しては, 4系統を同時に照射し, 照射時の室温も一定に保つた。

マウスは同腹のものを離乳後雌雄別に金属製ケージに入れて飼育し, 飼育は空気調節装置のある飼育室で, 室温23℃湿度50%内外に保ち, 飼料は遺伝学研究所製固型飼料を用い, 水は給水瓶から自由に与えた。

体重測定死亡観察は毎日1回行つた。使用マウスの特性及び由来は表1で示す。

表1. 系統名と特性及び由来

系統	C ₅₇ BL	A/He	C ₃ H	C ₅₈
毛色	black (aaBBCC)	albino (aabbcc)	agouti (AABBCC)	black (aaBBCC)
特性	眼の異状(10%) 脳水腫 癌の発生少い	乳癌肺腫瘍は経産雌に多い 5~10%の口蓋裂あり	乳癌の経産雌に多い 肝腫瘍多い	白血球高率
由来	武田製薬の研究所を経て遺伝研へ	Hestonより遺伝研へ	全左	HestonからLowの近親を遺伝研へ

2. 照射方法:

X線 160kVp, 25mA, フィルター 0.3mm Cu + 0.5mm Al, HVL. 0.96mm Cu, 焦点皮膚間距離50cm, 線量率71r/min の条件により, 一時全

身照射 560r, 600r, 640r, 680r, の4線量を用いた。

照射に際してはマウスを円柱状プラスチック製固定器に1匹づつ入れ同時に8匹づつ放射状に回転円板上にならべゆつくり回転して均等に照射されるように注意した。

各照射群毎に Siemens Universal Dosimeter で線量を測定した。

III 実験結果

1. 致死効果よりの観察

a 一時全身照射による LD_{50/30} 値:

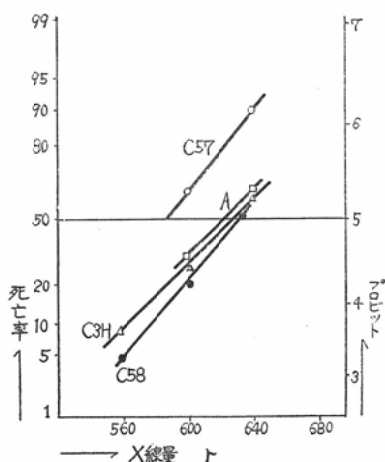
560r, 600r, 640r, 680rの4線量照射による30日間の死亡率を系統別に表示した表2から, 各線量に対する死亡率を求め正規確率紙上にプロットして, 線量~死亡率効果を描くと図1の如くで, 4系統共直線を示しその傾斜はほぼ同一である。この直線が確率紙上の50% (プロビット5) をよぎる点に対応するX線量を夫々各系統の

表2. 系統別による死亡率から見たX線感受性の比較

X線量 r	C ₅₇ BL/6				A/He				C ₃ H				C ₅₈			
	区	生	死	死亡率%	区	生	死	死亡率%	区	生	死	死亡率%	区	生	死	死亡率%
560	14	14	0	0	—	—	—	—	20	18	2	10.0	22	21	1	4.54
600	21	8	13	61.9*	19	13	6	31.6	22	16	6	27.27	22	18	4	18.18
640	20	2	18	90.0*	21	8	13	61.9	20	8	12	60.0	21	9	12	57.1
680	20	0	20	100.0	13	0	13	100.0	20	0	20	100.0	20	0	20	100.0
LD _{50/30}	584 r				623 r				626 r				634 r			

* 他の3系統に対して有意差あり(5%水準)

図1. 死亡率と線量との関係

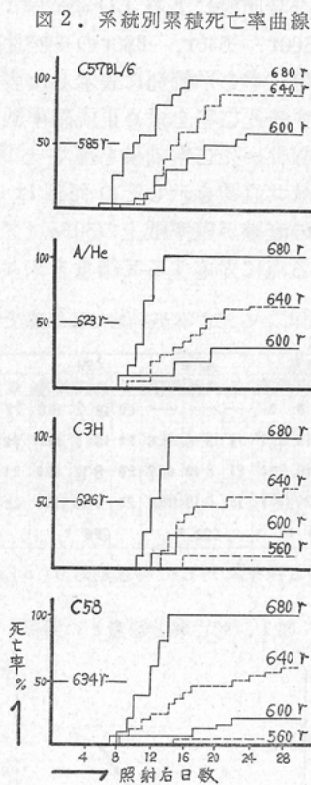


LD_{50/30} 値とし系統間の感受性を LD_{50/30} 値と比較すると, C₅₇BL/6 584r, A/He 623r, C₃H 626 r, C₅₈ 634r, の順となり C₅₇BL/6 が最も少く他の3系統の間には大きい差は見られない。

C₅₇BL/6 系は LD_{50/30} に近い 600r 640r, 照射での死亡率で, 他の3系統との間に夫々有意の差(5%水準)を示し, 他の3系統の間には互いに有意の差は認められなかった。

b 生存日数, 死亡度数の分布

系統別に30日間の累積死亡率を図2に示す。



これより最終死亡率, 死亡の開始日, 終了日, 死亡の継続期間, 半数死亡日(中間値)平均生存日数, 死亡度数の分布等を系統毎に比較検討することができる。680r, (LD₁₀₀) 照射群で生存期間を比較すると表3の如く, 死亡の継続期間は C₅₇BLが特に長く, 半数死亡迄の日数はLD_{50/30}の値に大体同一順序を示し, 平均生存日数は C₃Hが他の3系との間に有意の差を示して長くなって

表3. 680r (LD₁₀₀) 照射後の系統別水生存日数

系統	C57BL	A	C3H	C58
死亡継続期間(開始日-終了日)	6-16	7-12	9-13	7-14
生存期間の中間値	9	10	12	11
平均生存日数	9.95±0.67	7.73±0.58	12.20±0.92*	10.70±0.42

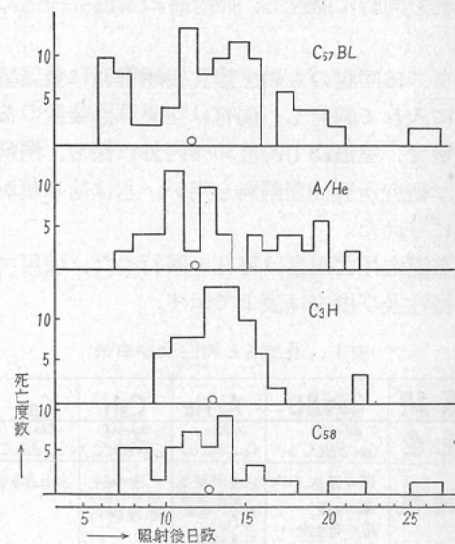
* 他の3系統との間に有意差あり(5%)

いる。

死亡度数の時間的分布で C₅₇BL は第7日と第14日を中心とする2つの峰を示し, 他の3系統はより短い死亡継続期間に1峰の分布を示して死亡した。

次に4線量による全死亡数を系統別に Pool してみると, 死亡継続期間は C₃H が短く, A/Heが之に次ぎ, C₅₇BL と C₅₈ とは比較的長い期間に亘って死亡している。系統別の半数死亡日は, C₅₇BL 11日, A/He 12日, C₃H 13日, C₅₈ 13日を示し LD_{50/30} の値と同じ順序を示し全死亡数の半数死亡日は第13日であった。

図3. 4線量全死亡度数の分布(Pool)



死亡の度数分布では C₃H が整一な1峰を示し C₅₇BL は2峰を, A/He, C₅₈ はやゝ不規則な分布を示している。

図3に全線量 Pool時の死亡度数分布, 中間値, 死亡継続期間, を図示した。

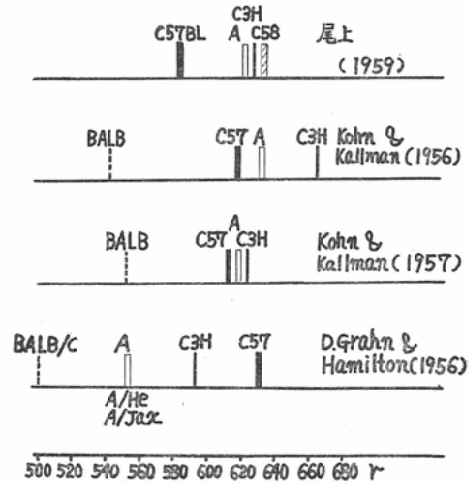
c 小括並びに考按

一時全身X線照射にて4系統のマウスのLD_{50/30}値は C₅₇BL/6 584r, A/He 623r, C₃H 626r C₅₈ 634r で, C₅₇BL/6 が有意の差を示して感受性が高く他の3系統の間には著しい差はなかった。

近交系マウス間の放射線感受性の差の有無については、今迄主として LD₅₀ 値を用いて報告され M.C. Reinhard¹⁾ は8~15週の dba, Marsh C₅₇BL, C₃H, の LD₅₀ 値は平均 528r で系統間に差は無かった。R.D. Boche and F.W. Bishop²⁾ は C₃H, LF, について LD₅₀ 値は 400~600r で, 差を認めなかった。大橋³⁾等は ddN 系と SM系マウスについて LD₅₀ 値を求め ddN 系, 1010r (631r~1616r) SM系, 865r (445r~1687r) の値を得たが両系統マウスにおける差は有意でないと報告している。系統間の差を認めるものとして, D. Grahn⁴⁾ は BALB/c, RI, Z,S,E, LGW の6系統について, BALB/c は他の5系統に比べ遺伝的に特に感受性が高いと認め, 又同人等は別の報告⁵⁾⁶⁾で BALB/c, C₅₇BL, A/He, C₃H, CAF₁, ACF₁, の間に系統差を認め特に BALB/c は LD₅₀ の値が26~12%他系より低いと述べている。H.I. Kohn and R.F. Kallman⁷⁾⁸⁾ は BALB/c, C₅₇BL, C₃H, A/He, について LD_{50/30}: Slope Function: Death rate: の点から比較して BALB/c 544r, C₅₇BL 618r, A/He 632r, C₃H 655r, と云う LD_{50/30} 値を定め, BALB/c と A/He 間の F₁ である CAF₁ の LD_{50/30} 値が 650r であることから BALB/c 系の低い LD₅₀ 値は劣性遺伝因子に関係したものであると推測している。Lorenz⁹⁾ 等は3カ月の A, C₃H, 系で LD₅₀ の値を 560r, 600r, とし, Kaplan¹⁰⁾ 等は33日令の C₅₇BL で 486r, と報告している。石山¹¹⁾は雑系マウスと Swiss albino/M.S. の2系統で, 雑系 533r, S.A 系 593r と報告し, 百瀬, 渡辺¹²⁾ は ddN 系と S.M 系について系統別, 性別, 体重変化等, の面から詳細に差異を検討し S.M 系は ddN 系より抵抗性が強く LD_{50/30} 値は, S.M 系雌 527r 雄 423r: ddN 系雌 454r, 雄 459r と報告している。この実験で得た LD_{50/30} の値は

Kohn and Kallman の値とよく一致し, 感受性の順位も平行したが, Grahn の値とは C₅₇BL について異つた結果が出た。Grahn は C₅₇BL を radioresistant Strain と見なし BALB 系を radiosensitive Strain と見なして, 両系の比較をしている。諸報告に現われた LD_{50/30} 値と, この実験で得た値とを比較すると図14のようになる。

図4. 本実験の LD_{50/30} 値と報告に現われた値との比較



系統間の感受性の順位および LD₅₀ の値に相当の開きがあるが, 諸報告によつて夫々の実験の方法手続きの間に広範な開きがあるので, 諸報告間の比較は困難である。

LD₅₀ 値は感受性を数値的に定め比較するには便利であるが, LD₅₀ 附近の死亡率曲線の傾斜は急で LD₅₀ 値の僅かな変化で死亡率が大巾に動くので, LD₅₀ 値以外にも感受性を示す指標となるものを撰んで系統間の差異について比較した。即ち LD₁₀₀ を示した線量 680r 照射群では生存期間について感受性を比較してみるとやはり LD₅₀ の値と平行した結果が出て C₅₇BL が感受性が高く生存期間が短く, 平均生存日数で C₃H 系のみ他の3系統との間に有意の差を示して長くなっている。死亡の度数分布で C₅₇BL が2峰性の分布を示したのは Kohn and Kallman の death rate の研究と一致している。

C₅₇BL系が本実験で最も高い致死効果を示したことはこの第7日を中心とする第1峰の早期死亡が強く響いており、造血系以外に消化器系、内分泌系等に何か不明の系統に依る差異があることが想像される。

C₃H系が短い死亡継続期間中に整一に死亡し、平均生存日数が有意差で長かつたことは造血機構の周期差か何か系統的特徴によるものと考えられる。

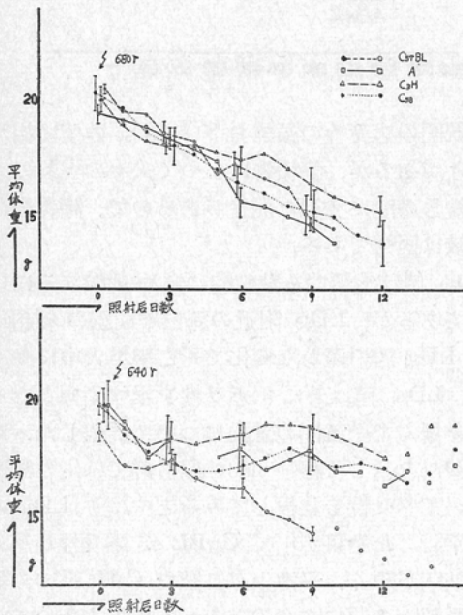
2 体重の変化よりの観察

X線照射後の体重の変化は線量と一定の関係があり放射線の生物学的効果を量的に示す手段として役立つとの報告もあるので、これが又系統間の感受性の差異を示す量的指標となるのではないかと考えて体重の変化より感受性を検討した。

a 一時全身照射による体重の経日変化:

照射後の体重の変化を表わすため各系統、各線量毎に平均体重を以て経日変化を追ってみると図5の結果を得た。

図5. 照射後マウスの系統別平均体重の変化



各系統に共通して見られることは、照射後3日間は、線量にあまり関係なく急傾斜に減少している。第5～6日頃一時回復又は緩傾斜となるが、

第9～14日頃になると再び急傾斜となつてその前後に多くの死亡群が出てくる。

半数死亡日以後は、体重が著しく減少したのから順次死亡して去つたことと、動物が減少して行く為に平均体重は連続した曲線の傾向をとらず、日毎に鋸歯状に動揺した不連続線となつてしまうことである。

よつて半数死亡を示す第9～14日頃迄の変化が重要である。

この実験では照射日の年齢を各系統共80日内外に揃えたが系統間に体重の相違が可成みられる。照射後第3日、第6日、第9日、および第12日における平均体重とその分散と標準偏差を図5に示した。標準偏差は、照射後第6～9日頃最も大きくなつている。

次に体重減少の割合を示す標準として照射当日の平均体重を100%で表わし照射後の毎日の平均体重の減少した割合を%で表わすと経日変化を追求めるのに便利である。

途中死亡したものが出たときは、当日生き残っているもの平均体重が、それらが照射当日もつていた平均体重から減少した割合を%で表わして当日の体重減少率とした。

$$\text{体重減少率}\% = \frac{\text{照射前平均体重} - \text{当日平均体重}}{\text{照射前平均体重}} \times 100 \text{と 定めて}$$

図6. に各系統別による体重減少率を示した。

本図より第1に異つた照射線量に対する減少率の開きが系統により異なり C₅₇BL が最も開きが大きであつて系統による感受性の順序に平行して、その開きが少なくなつていくことがみられる。第2に体重減少率の傾向は平均体重と同じ関係を示して最初3日間や急傾斜で減少し第5～6日で傾斜が緩んだのち第9～13日頃再び急傾斜になる二相性の曲線を示し第3に系統間の開きは第6日頃から離れて夫々の半数死亡日附近で最も差異が大きくなつている。

たとえば線量別に体重減少率を比較した図7のうち LD₁₀₀を示した 680r 照射の場合について、

図6. 系統別による照射後体重減少率の比率

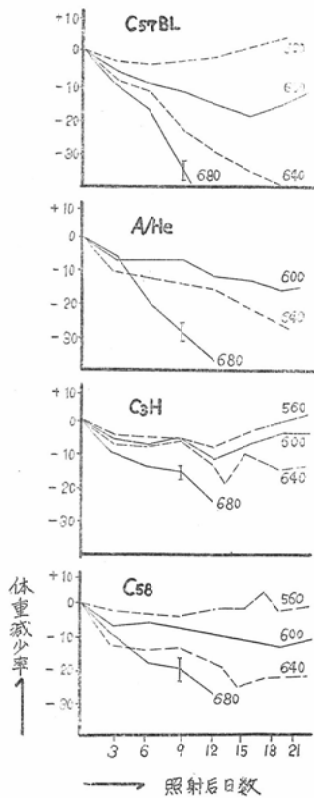
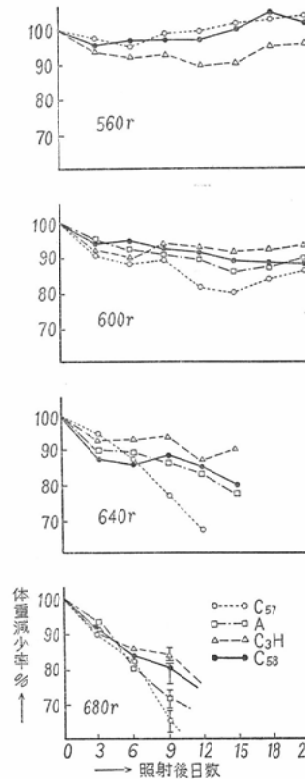


図7. 線量別による体重減少率の比較

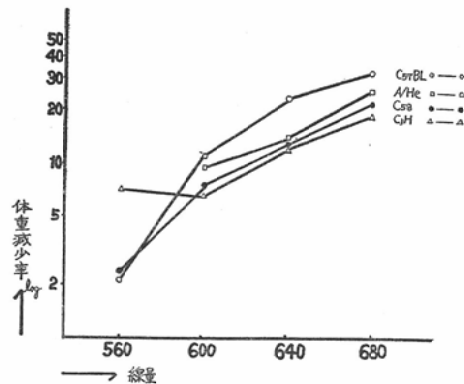


系統間の減少率を比較すると図7に示す如く第6日目頃から曲線が離れ第9～第12日間で最も開きが大きくなり C₅₇BL/6 31.3±2.9%, A/He 26.84±1.7%, C₃H 18.15±1.8% C₅₈ 22.9±2.1%の減少率を示して系統間に差が現われた。

体重減少率と線量との間に LD₅₀ 附近の線量では、直線関係があるか如何かを調べるため減少率の対数値と線量との関係曲線を作ってみたところ図8のごとく C₅₇BL, A, C₅₈ 系では直線に近い関係を得たが C₃H のみは、かなり外れた線を示した。なお 560r 照射群は減少率が少く、系統間の順序が他の3線量の場合と交錯している。これは 560r 照射群の実験が冬季に行われたため幾分季節的影響があつたかも知れない。

各系統別に死亡群と生存群とを比較観察してみると死亡群の死亡時減少率の平均は C₅₇BL 25.52% A/He 25.52% C₃H 29.22% C₅₈ 29.3% を示

図8. 第9日目に於ける線量と体重減少率との関係



し、照射時の体重の25%～30%を失つて死亡している。

なお死亡群の系統間の比較の便宜上 LD₁₀₀ を示した 680r 照射群で最大体重減少率および平均生存日数は C₅₇BL 31.3% : 9.35日, A/He 30.6% : 9.73日, C₃H 26.5% : 12.20日 C₅₈ 28.4% : 10.70

日では逆の相関々係を示しており、最高減少率は、各系統の感受性の高低の順序と平行している。

次に系統別に生残つた動物を Pool して体重の減少率を観察すると、最低平均体重および最低日は C₅₇BL-20%：第13日、A/He-20%：第12日、C₃H-15%：第16日、C₅₈-12%：第16日を示しその後回復に向っている。即ち前2者は体重減少率が大きで早く最低となり、後2者は体重減少度が少く最低になる日も遅くなっている。

生存群の原体重への復帰は何れも20日以後で系統間に差異を認めなかつた。

b 照射時体重の大小と感受性：

各系統毎に照射直前の平均体重を比較すると系統により大小の差があり系統内でも個体間で、かなり大きいバラツキを示している。

たとえば表4に示すような状況である。

表4. 各線量照射群の系統別平均体重と偏差

系統 線量	C ₅₇ BL		A		C ₃ H		C ₅₈	
	平均体重	S	平均体重	S	平均体重	S	平均体重	S
680r	204	1.85	173	1.29	179	240	203	321
640r	186	1.61	195	4.74	187	199	193	300
600r	176	1.17	216	2.52	211	289	216	322
560r	218	1.58	—	—	224	3.98	213	305

表5. 照射時体重の大小と死亡率との関係

線量 + 大小	C ₅₇ BL		A/He		C ₃ H		C ₅₈		Pool	
	体重	死亡率	体重	死亡率	体重	死亡率	体重	死亡率	体重	死亡率
680	大	199 50	232 182	233 273	233 0	44 223	227			
	小	156 73	193 50	187 364	170 40	40 176	59.0			
640	大	198 90	231 25	216 455	234 50	37 217	56.5			
	小	173 94	165 64	181 178	177 615	45 175	77.0			

*** 有意差あり (1%水準)
** 有意差あり (5%水準)

同一日令で比較して系統間の平均体重の差は系統の遺伝的性質と考えられるが、この実験では一定の差異を認めなかつた。

系統内での偏差は形質的性質の差異と考えられ栄養状態、健康状態に最も密接な関係があると考えられる。

そこで各系統毎に照射時の体重を平均より大と小の2群に分けて、LD₅₀に近い線量、600r、640r照射による死亡率と照射時の体重との関係を

調べると表5の如くなり各系統について、体重の大なる群の方が死亡率が少いことが判つた。

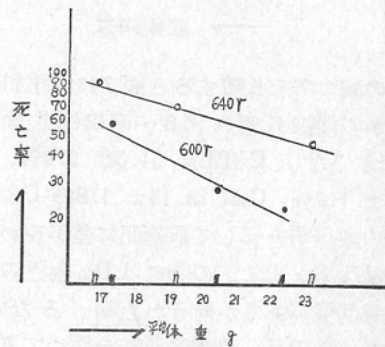
全体を Pool しても、有意の差で体重の大なるものが抵抗性の大であることを示している。

そこでさらに LD₅₀ 附近の線量で、死亡率と体重とが直接関係を示すか何うかを調べるため、体重の平均値より上下1gr 中の体重をもつものを中とし、それより上を大、それより下を小と、3つに分けると動物の数も各群ほぼ均一になるので、大中小群でその群の平均体重における死亡率を比較したものが表6と図9で、死亡率をlog値で表わすと、直線上によく乗る。

表6. 照射時体重の大中小と死亡率との関係

線量 + 大小	C ₅₇ BL		A/He		C ₃ H		C ₅₈		Pool	
	平均体重	死亡率	平均体重	死亡率	平均体重	死亡率	平均体重	死亡率	平均体重	死亡率
600	大	201 445	6 242	167 8	214 25	9 241	0	32 223	218	
	中	171 80	6 220	167 7	210 143	4 207	0	22 293	272	
	小	148 714	7 191	371 7	178 371	9 173	445	30 173	566	
640	大	206 100	6 257	166 7	216 285	7 228	571	24 271	458	
	中	187 818	5 182	60 7	197 37	3 201	667	26 192	692	
	小	166 100	6 159	90 6	175 100	11 178	818	32 169	706	

図9. LD₅₀ 附近照射による照射時体重と死亡率との関係



600r 640r何れの直線も傾斜がほぼ同じで体重の大小に対する死亡率の変動が判る。

680r: LD₁₀₀ 照射の場合について照射時体重と平均生存日数の関係を調べたが、体重大なる群の生存日数が僅かに長かつたが死亡率の場合のようなはつきりした関係はみられなかつた。

d 小括ならびに考按

照射後の体重の変化から系統間の感受性の差を調べた報告は D. Grahn¹³⁾ 等多くあり、系統間

に差異を認めて体重減少率の大小は感受性の高低と平行関係を示し、感受性の高い BALB/c 系は体重減少率も最大であると報告している。著者のこの実験では C₅₇BL/6 系が感受性が高く体重減少率が最大の関係を得た。W.H. Chapman¹⁴⁾ は Swiss albino :系 NMR I 系の60~80日令のマウスについて、体重の減少率は LD₅₀ よりやゝ低い (350~650r) 線量で第1~3日は急降下し、第5~6日に漸増又は平衡し9日以後死亡群は緩降下する。LD₅₀ 附近の (740r) 照射では2相の曲線を作り、第1~4日急降下、第5~8日一時増加又は平均、第9~14日に急激に下降して死亡し、LD₁₀₀ 附近の (890r) 照射でも同様2相の傾向を認めた。尚雌雄間に感受性の差を認めて LD₅₀ 値は 720r, ♀ 770r : であり、また生残りの最低体重日は第14日、体重の13%~20%を失ってから再び回復に向うと報告している。

この実験では平均体重減少曲線を半数死亡の第12日前後迄作つて見て、同様の減少傾向を見た。日令を一定に揃えた各系統間にも照射前平均体重に差異を認め、更に同一系統でも実験群によつて平均体重が異り近交系マウスでも体重の変異はかなり大きくその平均値のバラツキもかなり大であることがわかつた。照射後日数の経過と共にバラツキの割合も大きくなり第6~9日間に最も大となる傾向がみられた。体重の変化の観察には平均体重によるもの、体重減少率による方法等あるが後者の方が系統間の比較等に便利である。各線量照射に対する体重減少率の開きは C₅₇BL が最大で A, C₃H, C₅₈ 系とその感受性と平行して開きが小になつた。同一線量に対する減少率の変化は照射後3~4日は系統間に開きがないが照射後6日目頃より開きが出て来て第9日~12日頃にその差が最大となつて半数死亡日附近では、系統間の差異が明らかになつて減少率の大小で感受性の高低を比較出来ることがわかつた。

尚体重の減少の度合と線量との間にも C₅₇BL, A, C₅₈ 系について直線関係を認めたが C₃H 系では直線関係が得られなかつた。

照射時体重の大小による感受性の差については

従来の報告では体重の大なるものが抵抗性が大であると云われている。この実験では、同一日令の動物の体重について各系の内部でかなりの偏差を認めたので平均の上下1grの中と、それより大、小、の三群に分けて各群の平均体重と死亡率とを、各系統別に、又全動物を Pool して比較すると、体重の大、中、小の順序に抵抗性が直線関係を示している。体重の大小による感受性の相違があることの説明は体重と体容積の比例、一定容積の受ける放射線エネルギー、体容積による骨髓線量の相違、体重と体水分含有量、その他いろいろのことが考えられるが本質的なことはわからない。むしろ一般に体重の大なるものは形質的により健康で、他の種々の侵襲に対しても同様の関係にあるので、遺伝的の関係による差異というよりも系統内の形質的な性質の差異で、栄養の良否や健康状況などによつて感受性が左右されているらしいと考えられる。

3 雌雄別よりの観察

a 一時全身照射による致死効果：

見方を変えて雌雄別の面から LD₅₀ 値、生存日数、死亡度数およびその分布、照射後体重の変化、照射時体重の大小と感受性の差異等の諸項目について観察した。

表7. 系統別性別による死亡率

線量 r	性別	C57BL	A/He	C3H	C58	Pool
		死亡率	死亡率	死亡率	死亡率	死亡率
600	♀	17 58.23	11 18.18	11 27.27	5 40.0	44 98.63
	♂	4 75.0	11 50.0	11 27.27	17 11.77	40 90.0*
640	♀	9 88.89	10 72.73	10 70.0	7 57.14	37 72.97
	♂	11 90.91	10 50.0	10 50.0	14 53.56	45 62.22°

*有意差なし ($\chi^2=0.67<1$)
°有意差なし ($\chi^2=1.06$)

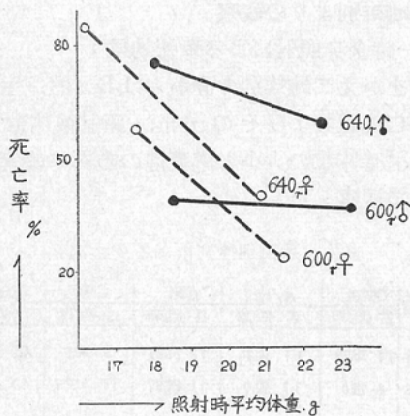
表7の如く性別による死亡率から放射線感受性を見たが LD₅₀ 附近の線量で死亡率について性別による有意の差を見なかつた。かりに4系統全数を Pool して雌雄に分けて雌雄別に LD_{50/30} を出すと、その値は大体雌 612r, 雄 626r, となつて有意差が認められない。次に LD₁₀₀ を示した 680r 照射で各系統毎に雌雄について生存日数を調査し

たが各系統間について雌雄間に一定の関係がなく、4系統を Pool して比較すると雌 10.69日雄 10.84日で、有意差を見ない。死亡の継続期間、死亡度数の分布、半数死亡までの期間を系統毎に雌雄別に比較すると死亡継続の期間、死亡の度数分布、半数死亡日等を総合して C₅₇BL は雌が弱く、他の3系統は雌がやゝ強い傾向を見せているが、それぞれ系統間で雌雄の関係が不定である。雌雄別に全体数を Pool しても、性別による差異は認められず又半数死亡迄の期間も雌13日、雄12日で有意の差を見なかつた。

b 体重変化による比較：

又照射後体重変化より観察しても体重減少率については性による差を認めない。照射時体重の大小による感受性を雌雄別に見ると両性共体重の大きなものが抵抗性が大きであつたが、雌は照射時体

図10. LD₅₀ 附近照射において照射前体重と死亡率の関係を雌雄別比較



重の大小差による死亡率の変化が雄に比べて著しく大で平均値附近の範囲で体重1gの差で LD₅₀ 値附近での死亡率が約10%変化しこれに反して雄では照射時体重1gの増減に対して死亡率が約1.5%の変化を示すにすぎない。

雄の方が照射時体重差による死亡率への影響が少く、雌の方が著しいことが判つた。

図10で示すごとく雌雄別に照射時の体重を大、小の2群に分けて各群の平均体重に應ずる死亡率を縦軸にとつて比較すると、LD₅₀ 附近の線量で

は体重の大小と死亡率の変化は直線関係を示し、雌の直線関係は傾斜が著しく急になつていて、雄の直線は平坦に近く、体重の差による死亡率の差が少いことを示している。

c 小括ならびに考按：

雌雄別による感受性の差異については H.L. Abrams¹⁵⁾は C₅₇BLにて性差なし、H.M. Patt¹⁶⁾等は雌が僅かに抵抗性、M.C. Reinhard¹⁷⁾は dba, Marsh, C₅₇BL, C₃H,にて差なし、H.I. Kohn¹⁸⁾は BALB, C₅₇BL, A/He, C₃H, CAF,にて雌の LD₅₀ 値は雄に比べて大きい、4%以下の範囲であるので、系統差の観察に当り性の差を考慮していない。Grahn¹⁹⁾の報告も性による差異を考慮していない。

他方 W.H. Chapman¹⁴⁾は NMR I系で雌は7%高い LD₅₀ 値を示し、R. Rough, H. Clugston¹⁷⁾は CF₁ で雌は8%高い LD₅₀ 値を示し尚発情期中の雌は最も抵抗性が高いことを認め、H. Langendorff and R. Koch¹⁸⁾も性に依る差を認め生殖ホルモンの相違によると述べている。渡辺、百瀬¹²⁾も dd 系, SM系で雌雄の差を認めている。

雌雄の差異の説明としては、Patt¹⁹⁾等、Ellinger²⁰⁾はエストロゲンが造血組織の再生力を強くし放射線侵襲からの回復を助けることを、Kopec: Adamska²¹⁾は発情期中は雌の体重が著しく減少し、組織の含水量が最低となるといふ、Rough¹⁷⁾は全身照射は体組織の水分含量に変化を与えるが雌には本質的に内在的な体内水分の周期的変化があると推定し感受性との相関関係を示している。尚 Reinecke and Soliman²²⁾は内分泌機能の性周期に伴う周期的変化発情期中は酸素消費が高いことをあげている。

この実験は雌雄間に感受性の差を認めなかつたが予め性周期を考慮して動物を揃えて実験することは、日令および性別を揃えることを主眼としたため、それだけの動物を入手することが困難だったので出来なかつた。逆に性周期の変化が実験に及ぼす影響を考えると雌雄各1/2宛として性周期5~6日の内に1日間の発情期があるので約1/12だ

け発情期の影響があるものと考えられるが、年齢による影響、体重による影響、放射線の線質、線量率、その他実験に当つて考えられる内的、外的の修飾因子に比べてそう大きくないと考えられる。

但し照射前の体重の大小の差による死亡率の変化の割合は雌が著しく大であるので、体重を感受性の量的指標として用うときや、防護剤その他死亡率の変化を比較するのに体重との関係を利用するときは注意を要し、性周期の影響が実験結果に疑を生ずるようなときは雄のみを使うことなども、正確な実験結果を得るために必要と考えられる。

4 年齢よりの観察

X線の致死効果と年齢との関係についての報告も割に少く、(Abrams 1951)²³⁾は未成熟マウスでは、日令60日のものは成熟マウスに比べ死亡率はるかに高く、日令30日で最高であつたと報告している。

成熟マウスについては (Boche and Bishop 1954, Xrays)²⁾: (Curtis, 1946, r rays)²⁴⁾が年齢2カ月と7.5カ月のラット、及び1.5月から12カ月の間を6分した年齢のマウスで行つた

実験で、LD₅₀ 値に変化がなかつたと報告している。ラットについてはその他 J.B. Hursh²⁵⁾ の16カ月と6カ月のラット間のLD₅₀ 値による比較があり前者のLD₅₀ 値は600r、後者は715r、と報告している。

a 実験方法

近交系マウスの放射線感受性を観察する本実験を行うに当つて、年齢を一定に揃える必要を認め、予備実験としてA/He系とC₃H系とについて年齢と感受性との関係を観察した。マウスはA/He系の日令20日、25日、40日、60日、80日、120日、計64匹およびC₃H系の40日、60日、80日、100日の計38匹、合計101匹を使用した。

X線は160KVp, 25mA, フィルター1mm Al, F,S,D, 50cm, 119.5r/minの条件で全身一時照射600rおよび680rにした。

b 一時全身照射による致死効果

日令別に生存率曲線を表わすと、

図11に示す如く、日令20日、25日、600rで生存率0%、日令40日以後は680rで、A系の40日は0%、60日は10%、80日は60%、120日は70%の生存率を示し、C₃H系の40日は0%、60日は37.37%、80日は40%、100日は75%の生存率を

図11. 年齢(生後日令)による生存率の比較

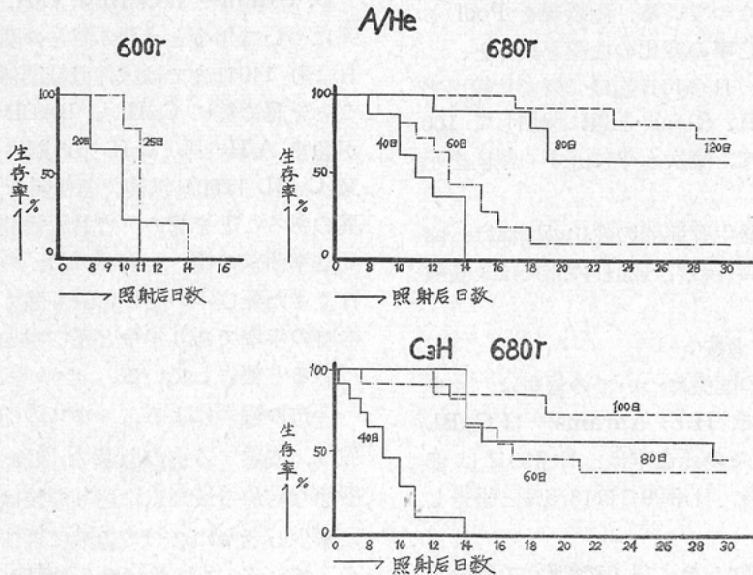


図12. a マウスの日令による生存率の変化

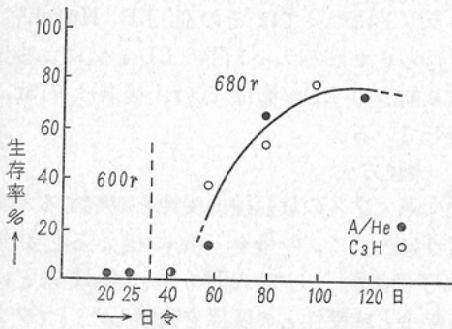
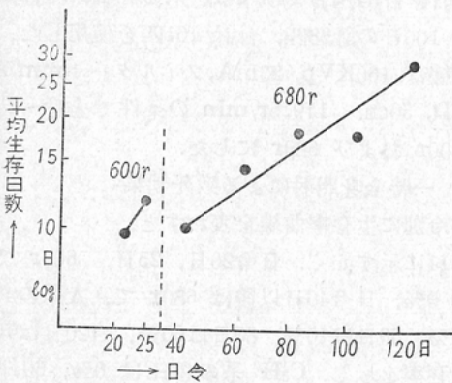


図12. b マウスの日令による生存期間の変化



示した。日令別に死亡度数の時間的分布を見ると、日令の進むに平行して生存期間が大となり、死亡の度数も少くなっている。両系統を Pool して、年令による死亡率の変化の曲線を描くと、

図12a, の如く、日令40日迄は0%で比較出来ないが、40日、60日、80日、と急に増加して100日から120日辺りで、漸次水平に近づく傾向を示している。

日令による照射後生存期間の変化の関係は、図12のbの如く日令40日から120日の間には直線的関係を認めた。

c 小括ならびに考按

年令と感受性との関係についての報告は、マウスについては僅少で、H.L. Abrams²³⁾はC₅₇BL 550r一時全身照射での死亡率は、日令30日は90%、日令60日は19%、日令90日は13.5%と報告した。

この実験では600r、および680r照射で日令40

日以前は100%、日令60日で77.27%、80日で50%、100日で25%、120日で30%を示した。

Curtis²⁴⁾はγ ray で1.5カ月から12カ月のマウスを6段階の年令で観察して、LD₅₀値で顕著な変化がなかったと報告している。ラットについては、(Sikov and Noonan)²⁶⁾は成熟したものに比して日令60日のものがLD₅₀値で著しくSensitiveでマウスの日令30日に相当すると報告している。ラットでは(Boche and Bishop)²⁾はX線で、2カ月と7.5カ月でLD₅₀に著しい差がないと報告し、J.B. Hursh and G.W. Casaret²⁵⁾等は6カ月と16カ月のラットでLD₅₀値を比較して6カ月のLD₅₀は715r、16カ月では600r、と報告している。尚LD₅₀値と期待寿命との間に平行関係を認めている。

この実験では680r照射生存率で日令20日から80日に至る間では急激な増加を見て、日令80日から100日あたりは増加が緩和となり、120日あたりに頂点が近いような傾向を認めた。照射後の平均生存日数も日令の若いもの程少くその対数値と年令の間には直線関係を認めた。尚日令の若いもの程狭い期間に整一に死亡し、日令が多くなると死亡継続期間の中が広がる傾向を認めた。尚雌雄間に差異を認めなかった。

D. Grahn⁵⁶⁾はC₅₇BL/6, C₃H, A/He, BALB/6系について年令とLD₅₀値との関係を図示し、60日より110日までは大体直線関係に増加していることを認め特にC₅₇BL/6, BALB/cは直線の傾斜が急でA/He系, C₃H系の順に傾斜が緩くなり又C₅₇BLは60日以前で急傾斜を示し系統間に差異のあることを認め、なお雌雄間の差異は線量~死亡率曲線の値、およびLD₅₀の値で著しい差はなくまた死亡率の変化に最も強く影響するのは照射時の年令であり年令と死亡率とは逆相関を示していると報告している。

今迄の報告によるとマウスの年令によるLD₅₀値は、成熟する迄の急激な増加と成熟してやゝ緩徐な増加で最高点に達し爾後は年令と共に緩徐に減少し老令になつて急激に再び増加する傾向を示している。本実験は致死効果から系統間の差異

を比較検討するため、使用マウスを一定の日令に揃えることが必要な条件であるので、成熟期に入つて感受性の変化の傾が緩徐になつてきた日令80日±5日を選んだ。

VI 考 察

致死効果から見た感受性の比較を LD₅₀ 値で行うことは数値上で比較出来るので便宜であり広く採用されている。マウスでは LD₅₀ の値はほぼ 400～800r の間にあり、LD₅₀ 附近での線量～死亡率曲線の傾斜は急で線量の5～20%の変動が死亡率を50～80%変化させるほどの影響をもっている。ために LD₅₀ の値のみで判断することは厳密な意味では危険もあり適当でない場合もある。よつて LD₁₀₀に相当する大線量で生存期間の面から観察し、小線量で寿命の短縮の面から観察することも必要である。LD₅₀ 附近の線量でもなお照射後の体重の変化臓器重量の変化、死亡の継続期間、死亡の度数の時間分布等の各方面から併せて比較観察を要する。マウスの一時全身照射による致死効果から得られた LD₅₀ 値の系統間の差異はあまり大きくなくて、精々30%～20%位の中であり、他の生物、例えばバクテリアの如き系統間で数倍以上の差を示すものに比べると著しく少いといえる。

近交系マウス間の系統間の放射線感受性の差異の有無についてはいろいろの報告があるが、ある程度の系統差は認められて BALB/c 系の如く、他の系統より26～12%位とびはなれて感受性の高い系統が認められて、系統に固有の遺伝的特性であり且抵抗性ある系統との F₁ における LD₅₀ の値から BALB/c 系の放射線感受性の高い特性は劣性遺伝を示すことが明らかにされている。

(Kohn and Kallman, 1956, Grahn, 1957)

報告者により LD₅₀ の数値が同一系統でも異なり、感受性の順位も一定していない。之は一方では実験方法、実験条件に広い巾の変動があり、他方実験動物の系統、年令、性別、体重飼育環境等の相違から影響されることで仕方ない。これ等の条件を一定にして実験を行うか又は夫々影響因子の程度を考察して実験結果を補正した上で、諸報

告を比較検討しなければならない。

この実験で得た結果では C₅₇BL/6 系が最も感受性が高く、他の3系統間には著しい差がなかつた。LD_{50/30}の値又系統間の感受性の順位は (Kohn and Kallman 1956)¹⁸⁾によく一致したが、(Grahn 1956)⁵⁾⁶⁾の報告とは C₅₇BL/6 の値について異なる結果を得た。同一系統でも飼育保持しているうち長い間に感受性が変化した系統が出来て固定したこともありうると想像される。わが国での C₅₇BL/6 を用いた報告 (菅原等²⁶⁾、染谷²⁷⁾の多くはこの系統を感受性が高いと認めている。

LD_{50/30} 値と同時に生存期間も感受性と平行関係を示し、平均生存日数、死亡の継続期間および度数分布にて系統間の差異が見られた。LD_{50/30} 附近の線量で2週間を中心に死亡しているので、主に造血器系のは機構、作用の差により系統間の差が現われて来るものと相像されるが詳細はなお将来の研究に待たねばならない。

照射後の体重の変化も線量と一定関係があり、体重の減少率の大小も感受性と平行関係にあるので、放射線の生物学的効果を量的に示す指標として役立つ。なお体重については元来系統間に、又雌雄間に本質的に差異があり、一方同一年令の同一系統内でもかなりのバラツキを示して、単一の因子でなく多くの因子に支配されているので、実験の目的によつては体重を厳密に揃え、又は体重の大小の変化に対して反応の変化する割合の少い雄のみを用うことも必要となることがある。このことと共に雌は性ホルモンに依る感受性の週期的変化を本質的に持っているので、性週期を考慮しその影響を補正しなければならない。

年令の感受性におよぼす影響は最も大で、特に未熟および老令で変動の割合が著しいので、生後年令を揃え又は年令による補正を考慮しなければならない。

近交系マウス間の放射線感受性の差は、系統に特有の遺伝的特質であり LD₅₀ 致死効果から見た系統差は主として造血器系に關与する遺伝子に結びついた性質と考えられ、比較的少数の遺伝子が關与しているものと想像されるが、今後の研究

に待つところ大なるものがある。将来更に広い範囲の線量で各方面から探究し一方厳密に諸条件、実験手続を一定して得た結果を比較検討して、近交系マウスの放射線感受性について基礎的知見を広め、終局において人体に及ぼす放射線の影響を知るための研究の一助となす必要がある。

V 結 論

4 系統の近交系マウスについて、一時全身X線照射により、系統、体重、性および年齢の面から放射線感受性を検討して次の結果を得た。

1. LD_{50/30} 値は C₅₇BL/6 584r, A/He 623r, C₃H 626r, C₅₈ 634r で C₅₇BL/6 が最も高い感受性を示した。

2. LD₁₀₀ を示した 680r 照射で、平均生存日数は C₃H が他系との間に有意の差で長かった。死亡の継続期間と度数分布は C₅₇BL/6 が、比較的長い期間に2峰性の分布を示した。

3. 照射後の体重減少率は照射線量と直線関係を示した。系統間の各線量に対する体重減少率の大小と感受性の高低とは平行関係を示した。

系統間の体重減少率の差異は照射後第3日迄は明らかでなく、第9~10日半数死亡日附近で最大となり死亡率と平行した。

4. 照射前体重の大なる群は、小なる群よりも抵抗性が大きかった。

5. 雌雄間に致死効果について顕著な差異を認めなかった。

6. 年齢が放射線感受性に及ぼす影響は強く生後20日から120日間において致死効果から見た感受性は幼若期に著しく高く成熟期に到るに従って段々低下して行く傾向を示した。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜った福田正教授に深甚の謝意を表すると共に、終始、実験に多大の御援助と御指導とを賜った国立遺伝学研究所変異遺伝部第一研究室長菅原努博士並びに同研究員土川清氏以下御助力を仰いだ同研究所諸氏に厚く感謝の意を表します。

(本論文の要旨は昭和34年4月日本医学放射線学会第18回総会(東京)で発表した)。

文 献

- 1) M.C. Reinhard and E.A. Hirand: Proc. Soc. Exptl. Bio. Med. Vol. 85, pp. 367~370, 1954.
- 2) R.D. Boche and F.W. Bishop: Biological effects of external Radiation, Edited by HENRY A. BLAIR, McGraw-Hill Cook Com. Inc. 1954. — 3) 大橋, 遠藤, 北里: 実験動物 Vol. 6 N. 4, pp. 112~115, 1954. — 4) D. Grahn: J. Exptl. Zool. Vol. 125, pp. 39~62, 1954. — 5) D. Grahn and K. Hamilton: Genetics Vol. 42 pp. 189~198, 1957. — 6) D. Grahn: Genetics Vol. 43, pp. 835~843, 1958. — 7) H.I. Kohn and R.F. Kallman: Rad. Research Vol. 5, pp. 309~317, 1956. — 8) H.I. Kohn and R.F. Kallman: Rad. Research Vol. 6, pp. 329~338, 1957. — 9) E. Lorenz and W.E. Heston: Radiology, Vol. 49, pp. 274~285, 1947. E. Lorenz, C. Congdon and D. Uphoff: Radiology Vol. 58, pp. 863~877, 1952. — 10) H.S. Kaplan and M.B. Brown: J. Natl. Cancer Inst. Vol. 13, pp. 185~208, 1952. — 11) 石山: 日放誌, Vol. 16, pp. 854~860, 1956. — 12) 百瀬, 渡辺: 日放誌, Vol. 18, pp. 1113~1118, 1958. 渡辺: 日放誌, Vol. 19, pp. 461~476, 1959. — 13) D. Grahn and G.A. Sacher: Rad. Research Vol. 4, pp. 228~243, 1956. — 14) W.H. Chapman and E.A. Jerome: Rad. Research Vol. 4, pp. 519~531, 1956. — 15) H.L. Abrams: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. Vol. 76, pp. 729~732, 1951. — 16) H.M. Patt: Pysiol. Rev. Vol. 23, pp. 35~76, 1953. — 17) R. Rugh and H. Clugston: Rad. Research Vol. 2, pp. 227~236, 1955. — 18) H. Langendoff and R. Koch: Strahlentherapie Vol. 94, pp. 250~257, 1954. — 19) H.M. Patt: Am. J. Physiol. Vol. 159, pp. 269, 1949. — 20) F. Ellinger and J.E. Morgan: Radiology Vol. 64, pp. 210~218, 1955. — 21) S. Kopec: Wilhelm Roux Arch Entwicklungs mech. organ Vol. 138, 259, 1938. — 22) H. Adamska: Wilhelm Roux Arch, Entwicklungs mech. organ, Vol. 138, pp. 271, 1938. — 23) H.L. Abrams: Proc. Soc. Exp. Biol. 729, 1951. — 24) J.H. Curtis: MDDC, Vol. 6, pp. 418, 1946. — 25) J.B. Hirsch and G.W. Casarett: Brit. J. Radiology. Vol. 29, pp. 169, 1956. — 26) M.R. Sikow and R. Thomas Noonan: University of Rochester Report UR. 352, 1954. — 27) 菅原, 杉浦, 橋本: 遺伝年報, 7, 1957. — 28) 染谷, 林, 田嶋, 遠藤, 今井, 金子: 実験動物, Vol. 14, No. 5, 1955. Vol. 4 No. 5.

Studies on the radiosensitivities of four inbred strains of mice

By

Masaaki Onoue

From the Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. Masashi Fukuda)

The influence of strain, bodyweight, sex and age on lethal effects of single whole body X-irradiation, as a measure of radiosensitivities, was studied in four inbred strains of mice maintained in the National Institute of Genetics.

Strains used in the present study were C₅₇BL/6, A/He, C₃H and C₅₈. All animals at the age of 80 days were exposed to X-rays with the dose of 560 r, 600 r, 640 r or 680 r (160 kVp, HVL 0.96 mm Cu, dose rate 71 r/min) respectively.

1. The LD_{50/30} values obtained in this experiment for each strain were as follows :

C₅₇BL/6 584 r, A/He 623 r, C₃H 626 r, C₅₈ 634 : C₅₇BL/6 was the most radiosensitive in terms of the LD₅₀ among these strains.

2. Results of irradiation with the dose of 680 r (LD₁₀₀) were as follows : mean survival days of C₃H strains were observed to be statistically significantly different from the other strains. In the case of C₅₇BL/6 strains, the death following irradiation was distributed in longer period than in others, and the frequency distribution was shown to have two peaks but one peak in others.

3. Changes of body weight after irradiation :

It was concluded that the percentages of body weightloss were different in different strains according to their radiosensitivities, but in linear relation with the dose in each case.

Strain difference in the percentage of body weightloss was not apparent until the 3rd day after irradiation, however, on the 9-10th day, the difference became remarkable and showed the parrallel relationship with the mortality.

4. As for the body weight at the irradiation was concerned, the heavier mice seemed to be more radioresistant than the smaller one when the results were pooled for all strains.

5. No significant sex differences were indicated in the lethal effects of acute X-irradiation.

6. According to the results in two strains of A/He and C₃H with doses of 600 r or 680 r the radiosensitivities were high in younger mice, and porgressively decreased from 20 to 120 days of age.