The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	胎児期における低線量放射線被曝の影響に関する研究-マウス胎児肝組織の細胞分裂指数に対する影響を中心として-
Author(s)	草間, 朋子
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1977, 37(11), p. 1076-1085
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16091
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

胎児期における低線量放射線被曝の影響に関する研究

—— マウス胎児肝組織の細胞分裂指数に対する影響を中心として ——

東京大学医学部放射線健康管理学教室（主任：吉沢康雄教授）
草　間　朋　子

（昭和52年5月18日受付）
（昭和52年6月23日最終原稿受付）

The Effects of Low-Dose Radiation Exposure on Mitotic Index in Mouse Fetus Liver

Tomoko Kusama
Department of Radiological Health, Faculty of Medicine University of Tokyo
(Director: Yasuo Yoshizawa)

Research Code No.: *409*
Key Words: *Low-dose radiation, Mitotic index, Fetus, Biological indicator*

This study was carried out in order to know whether the mitotic index in mouse fetus liver tissue can be practically used for a biological indicator of radiation effects. The pregnant mice (ddY strain) which were 14th, 16th, and 18th day of gestation age were given 5, 10, 25, 50, and 100 rads of whole body γ-ray irradiation. Every 30 minutes after irradiation, the pregnant mice were sacrificed to remove the fetus. Smear specimens were prepared from minced fetus liver. The mitotic index and frequency of prophase cells were determined from counts of 10,000 cells in every fetus. The change of mitotic index and frequency of prophase cells as a function of fetus age, dose, and dose-rate were observed. The following results were obtained: (1) The threshold dose in regard to the decrease of mitotic index and frequency of prophase cells were between 5 and 10 rads. (2) The linear relationship between the depression of mitotic index at 1 hr. after exposure and irradiation dose was recognized in the dose range of 10 to 100 rads. (3) The dose-rate dependence of the depression of mitotic index and frequency of prophase cells was found. (4) A difference in radiosensitivity with regard to mitotic index was not recognized between hematopoietic cells and hepatic cells.

緒　言

原子力および放射線の利用の進展に伴い，放射線防護・管理の観点から放射線の低線量被曝による生物学的危険度（Risk）の評価が重要な課題[1)~5)]となつた．

Risk 評価に関する研究結果は，放射線の許容レベルの設定に関連する重要な情報を提供する．

本研究では，胎児に対する放射線影響に注目した．その理由は，胎児および小児は，成人に比べて放射線感受性が高い[1)2)]と言われており，胎児

および小児に対する放射線影響に関する研究は，放射線防護・管理の観点から重要であると考えたからである．

放射線防護・管理の観点から重視される低線量被曝の放射線影響の研究にあたつては，影響の生物学的指標として何に注目するかということが重要な課題となる．本研究では，組織・細胞レベルでの放射線影響の生物学的指標として，低線量被曝の場合のマウス胎児肝組織における被曝直後の mitotic index（分裂指数：分裂細胞数／観察細胞数）の変化に注目し，指標としての有用性について検討を加えた．

なお，本研究の一部は，中間報告として既に報告[6]したが，本報はその後の研究成果を含めたものである．

胎生期では，ヒトと実験動物との差が成人期ほど大きくないと考えられており，実験動物より得られた胎児に関する放射線影響の情報は，ヒトの胎児に対する Risk 評価に有用な情報を提供すると考えられる．

本研究では，胎生期のうちの胎児期[7)8)]に注目した．その主な理由は，① 胎児期の放射線影響に関する研究が，他の胎生期に比べて比較的少ない[9)~21)]こと，② ヒトにおいては胎児期がもつとも長い[7)]こと，③ 胎児期は，その他の胎生期に比べて医療被曝等による放射線被曝の機会が多い[22)~25)]ことなどの諸点である．

mitotic index 等に注目した細胞分裂・細胞周期に関する放射線影響の研究[26)~53)]の多くは，作用機構の解明に焦点がおかれた in vitro 実験であるが，本研究では，結果の解釈に種々の難しい点が伴う in vivo 実験をとりあげた．これは，ヒトへの放射線影響の Risk 評価に寄与する何等かの知見を得るためである．

本研究で肝臓を研究対象とした主な理由は，① 小さい胎児から比較的摘出しやすい臓器である[7)]こと，および② 胎児の肝臓では，造血機能が営まれており[7)8)]，放射線影響の観点から重要な造血臓器に対する影響を把握することができることの2点である．

本研究では，マウス胎児肝組織の mitotic index 等に対する放射線影響を指標として，① 線量依存性，② 放射線照射後の経時的変化，③ 胎齢による相異および④ 線量率依存性を中心に検討した．

研究方法

1. 研究材料

本研究で用いた動物は ddY 系マウスである．ddY 系マウスは，比較的入手しやすく，特異な疾病もなく，また妊娠率が高く，産仔数が多いという特徴[54)~65)]をもつている．生後8週齢の成熟未経産の ddY 系マウスを購入し，室温22℃，湿度50％の飼育条件下で2週間予備飼育したのち，実験に供した．生後10週齢の雄マウス1匹に，発情期の雌マウス1匹を配し，腟栓の認められた日を妊娠0日として胎齢を起算した．

本研究で使用した妊娠マウスは131匹であり，これから得られ観察対象とした胎児は，1,207匹であつた．

2. γ線照射

γ線照射は，東大原子力研究総合センターの生物照射装置（^{137}Cs）を用いて妊娠マウスの全身照射を行なつた．照射した線量は，5，10，25，50および100rads であり，5rads の場合を除いて照射時間は10分である．5rads の場合の照射時間は5分である．また，50rads を5，10，25および50分の照射時間で照射し，線量率効果について検討を行なつた．照射時のマウス胎児の胎齢は，14，16および18日である．線量率効果の検討は胎齢16日のマウス胎児を用いて行なつた．

3. 塗抹標本の作成

γ線照射後3時間30分まで，30分間隔で妊娠マウスを頚椎脱臼法により屠殺し，胎児を取り出し，胎児より肝臓を摘出した．摘出した肝臓をハサミで細かく切り刻み，組織をできるだけバラバラにしたのち，卵白グリセリンを滴下し，塗抹標本を作成した．以下，mince 法と称する．この方法は，mince により free cell の形態で遊離してきた細胞を観察することになる．mince 法により作成した塗抹標本は，メタノール固定し，ヘ

マトキシリン・エオジン重染色を行い，観察用標本とした．また，胎児肝組織の薄切標本[66]を作成し，mince 法標本の観察結果の解釈に際して参考にした．胎児肝組織の増殖・分化の程度を知る手がかりとして，mince 標本についてペルオキシダーゼ反応[67]，ヘモグロビン染色等[68]を行なつた．

4．分裂細胞の観察およびその結果の表わし方

mince 法により作成した塗抹標本は，光学顕微鏡により観察した．1匹の胎児につき，10,000個あるいは5,000個の細胞を観察し，分裂細胞数（頻度）の計数および分裂期細胞の時期の分類を行なつた．分裂細胞数の観察の結果は，mitotic index（細胞分裂指数：分裂細胞／観察細胞数）として表わし，分裂期の分類の結果は，frequency of prophase cells（分裂前期細胞頻度：前期細胞数／観察細胞数）として表わした．とくに前期細胞に注目した理由は，前期細胞が他の分裂期の細胞に比べて数が多いこと，および従来の細胞分裂に対する放射線の影響に関する知見から判断して影響をもつとも敏感に反映する対象であると考えたからである．

なお本研究での mitotic index および frequency of prophase cells を求める際に全観察細胞から死細胞を除いてない．エリスロシンB染色による細胞の染色性を同定した結果，染色される細胞数が極めて少なく誤差範囲に入るものと考えてさしつかえないと思われる．

結果と考察

1．非照射群の mitotic index と frequency of prophase cells の胎齢による差

非照射群の mitotic index と frequency of prophase cells の胎齢（14，16，18，19日）による差を Fig. 1に示す．Fig. 1に示すように mitotic index および frequency of prophase cells は胎齢14日と胎齢16日との間には有意な差が認められないが，胎齢16日と胎齢18日，および胎齢18日と胎齢19日との間には有意な差があり，胎齢がすすむにしたがつて，mitotic index および frequency of prophase cells が減少する．

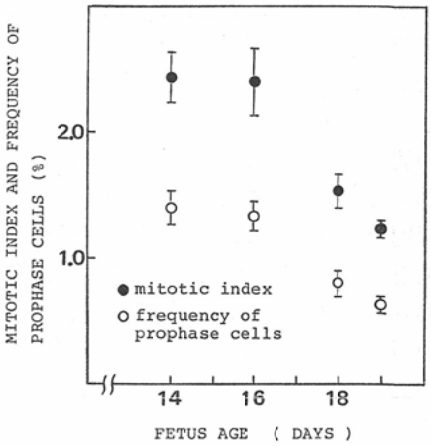

Fig. 1. Changes of Mitotic Index and Frequency of Prophase Cells in Mouse Fetus Liver as a Function of Fetus Age

Table 1. Mitosis Time and Cycle Time of Mouse Fetus Liver Cells

Fetus Age	Mitosis Time	Cycle Time
14 th day	45 min	10.7 hr.
16 th day	60 min	14.5 hr.
18 th day	60 min	22.8 hr.

Fig. 1で求めた mitotic index の変化から，胎児肝組織における増殖細胞の細胞周期時間を求めると Table 1のようになる．胎児の肝組織では，増殖を続けている細胞と，増殖を停止している細胞の両者が存在する[69)~71)]ので，本研究では，胎児肝組織における増殖細胞と非増殖細胞の割合を1：1と仮定して細胞周期時間を求めた[72)~77)]．胎齢により細胞周期時間がかなり異なる．

胎児期の肝組織は，分化の過程にあり，細胞分裂をくりかえし増殖を続けている細胞と，細胞分裂を停止またはそれに近い状態にある細胞とが混在し，増殖・分化という観点から複雑な像を呈している．さらに，肝組織中には主に，肝細胞系細胞と，造血臓器系細胞との2つの機能をもつた細胞系が混在しており，組織・機能という観点からも複雑であることが分かる．また，組織標本により，胎児の肝組織を観察した結果からも，胎齢

14，16，18日の間では組織所見がかなり異なることが分かつた．さらに，胎齢による胎児肝組織の造血系細胞と肝細胞系細胞の割合についての同じような所見がペルオキシダーゼ反応，ヘモグロビン染色を行なつて観察した結果から得られている．

2．mitotic index と frequency of prophase cells の経時的変化

胎齢16日マウスについて，50rads 全身照射後の肝組織における mitotic index および frequency of prophase cells の経時的変化を，照射30分後から30分間隔で3時間30分後まで観察した結果を Fig. 2に示す．

mitotic index と frequency of prophase cells の経時変化は，まず減少し，続いて増加し，さらに over-shoot するというほぼ同様な経過をたどるが，frequency of prophase cells は，極小値および極大値に達する時間が mitotic index に比べ約30分先行している．このことからマウス胎児の肝組織における mitotic delay の現象が G_2-block に起因していると考えることができる．

3．mitotic index の線量依存性

胎齢16日マウス胎児肝組織における mitotic index は Fig. 2に示した通り照射1時間後に最低値となる．

胎齢16日のマウスに異なつた線量の γ 線を照射した場合の，照射1時間後の mitotic index と線量との関係は，Fig. 3に示すとうり，10rads から100rads の範囲で mitotic index の減少と線量との間には直線関係が成り立つている．

放射線照射による mitotic index の減少が，10rads から100rads の間で直線関係にあるということは，放射線影響の量的指標として mitotic index が有用であることを示していると考えられる．

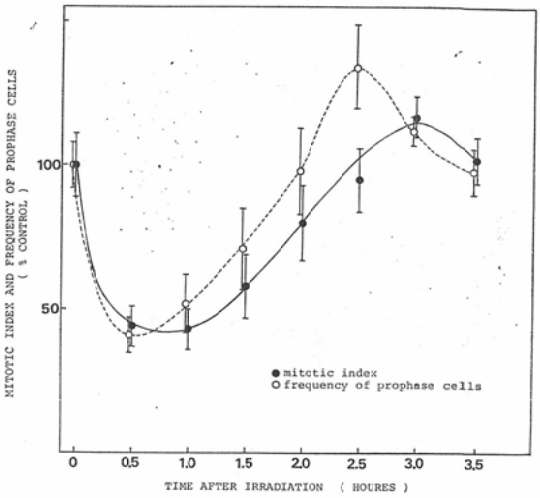

Fig. 2. Changes of Mitotsc Index and Frequency of Prophase Cells in 16th Day Mouse Fetus Liver after 50 Rads γ-Irradiation

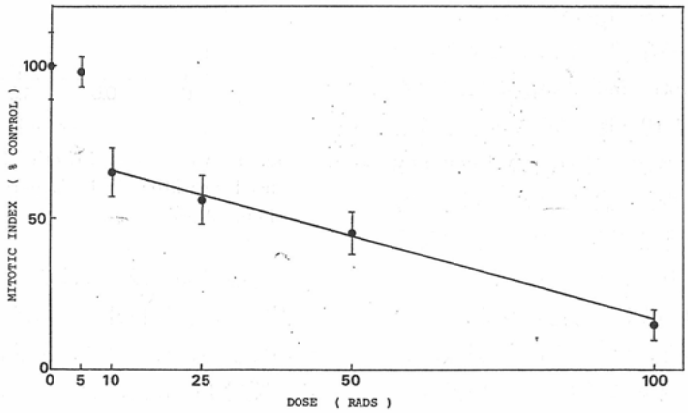

Fig. 3. Changes of Mitotic Index in 16th Day Mouse Fetus Liver at One Hour after Irradiation as a Function of Absorbed Dose

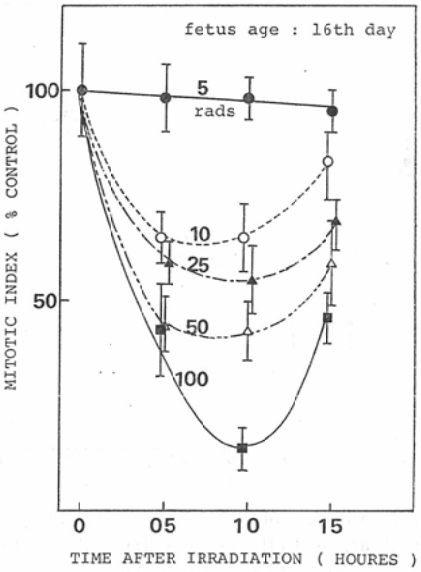

Fig. 4. Changes of Mitotic Index in Mouse Fetus Liver after γ-Irradiation

4. mitotic index と frequency of prophase cells の減少に関する「しきい線量」

胎齢16日マウス胎児に，5，10，25，50および100rads γ 線全身照射した場合の frequency of prophase cells 照射30分後から1時間30分後までの mitotic index の経時的変化を Fig. 4に示す．もFig. 4に示した mitotic index とほぼ同様な変化を示す．さらに，胎齢14日および18日の mitotic index および frequency of prophase cells についても胎齢16日と同様な結果が得られた．

本研究の結果から，放射線照射によるマウス胎児肝組織における mitotic index の減少に関するしきい線量は，5rads と10rads の間にあると考えられる．胎齢14日マウス胎児肝組織の frequency of prophase cells の減少に関しては，5rads 照射の場合でも，照射群と非照射群との間に有意な差 ($p>0.005$) が認められる．したがつて，この場合のしきい線量は5rads 以下と考えられる．

以上の点を考慮すると，マウス胎児肝組織における mitotic index の減少に関するしきい線量は5rads と10rads の間に存在し，その値は5rads に近いところに存在すると判断するのが妥当であろう．

低線量放射線照射による mitotic delay に関しては，Puck[39] らが HeLa 細胞について9rads で起こることを観察している．また胎児組織については星野[78)79)] らが10R照射後に G_2 期延長が起こることを観察している．

本研究によつて求めたマウス胎児肝組織における mitotic index の減少に関するしきい線量はこれらの報告と比較すると低い値となつている．

5. mitotic index と frequency of prophase cells の減少と胎齢との関係

胎齢14日，16日および18日のマウス胎児に25 rads γ 線照射した場合の，照射直後から照射1時間30分後までの mitotic index の変化を Fig. 5 に示す．

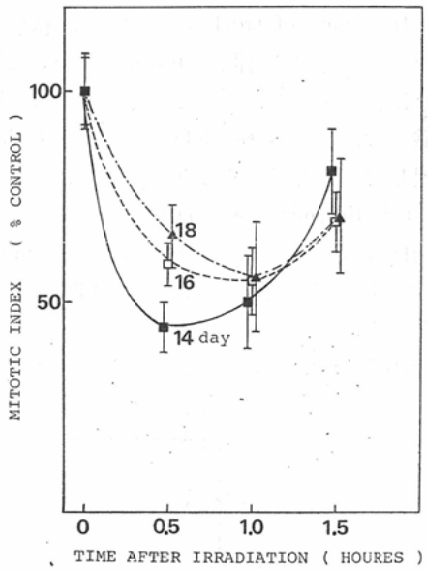

Fig. 5. Changes of Mitotic Index in Mouse Fetus Liver after 25 Rads γ-Irradiation at Various Fetus Ages

γ 線照射30分後における mitotic index の減少の程度は，胎齢14日マウスがもつとも著しく，つづいて胎齢16日マウス，胎齢18日マウスの順である．照射1時間後においては，胎齢14日マウスは減少からの回復が始まつている．しかし，胎齢16日および胎齢18日マウスは減少したままの状態で

ある．照射1時間30分後には，胎齢14，16，18日マウスすべてに減少からの回復が認められ，回復の程度は胎齢14日マウスがもつとも大きく，胎齢16日と胎齢18日マウスはほぼ同程度である．

frequency of prophase cells も mitotic index と同様の経時的変化を示す．

胎齢14日マウス胎児の mitotic index 等の減少の傾向がもつとも著しいということは，胎齢14日マウス胎児の肝組織細胞が，胎齢16日あるいは胎齢18日マウス胎児のそれに比べて放射線感受性が高いことを示している．

また，mitotic index 等の減少からの回復の傾向が，胎齢14日マウス胎児がもつとも著しいということについては，G_2-block からの回復が胎齢14日マウス胎児では，胎齢16，18日マウス胎児よりも速いと解釈するのが妥当であると考えられる．

以上の本研究の結果は，mitotic index の減少に関する放射線感受性が，胎齢の若いマウス胎児ほど高く，さらに減少からの回復は，胎齢の若いマウス胎児ほど速いことを示している．

6．肝細胞系および造血細胞系細胞の放射線感受性

胎児肝組織には，肝細胞系の細胞と，造血細胞系の細胞とが混在している．

それぞれの細胞系の細胞の占める割合は，胎児の胎齢により異なり，胎齢がすすむにつれて肝細胞系の占める割合が多くなる．

造血細胞系の細胞と肝細胞系の細胞との放射線感受性を比較するために，胎齢16日マウスに25 rads γ 線照射した場合の照射1時間後の mitotic index がもつとも減少した時の，分裂期にある細胞の肝細胞系と造血細胞系の細胞との割合，および，照射前について分裂期にある細胞の肝細胞系と造血細胞系細胞との割合について検討した．その結果を表2に示す．分裂期細胞中に占める肝細胞系の細胞と造血細胞系の細胞の割合については，照射前と放射線照射により mitotic index がもつとも減少した時期との間に有意な差はない．このことから，マウス胎児の肝組織中に存在する肝細胞系の細胞と造血細胞系の細胞との間には，

Table 2. Radiosensitivity of Hepatic Cell and Hematopoietic Cell

Subject \ Cell	Hepatic Cell	Hematopoietic Cell
Non-exposure	48.5±11.5	51.5± 7.8
Exposure*	48.0± 6.6	52.0± 6.6

* at 1hr. after 25 rads irradiation

mitotic index の減少に関する放射線感受性には差がないと考えられる．

放射線感受性は，臓器に存在する細胞の分裂能あるいは増殖能に依存しており，胎児期においては，すべての臓器が活発な細胞分裂と増殖を営なんでいるので，各臓器の放射線感受性が高く，成人にみられるような著しい臓器間の差，すなわち臓器依存性[30)~82)]が存在しないのではないかと考えられる．

7．mitotic index と frequency of prophase cells の減少の線量率依存性

mitotic index および frequency of prophase cells の減少の線量率依存性を調べるために，胎齢16日マウスを用い50rads を，5，10，25，50分間で照射し，照射終了後1時間の mitotic index および frequency of prophase cells を観察した．その結果を Fig. 6に示す．

本研究の実験条件においては，マウス胎児肝組

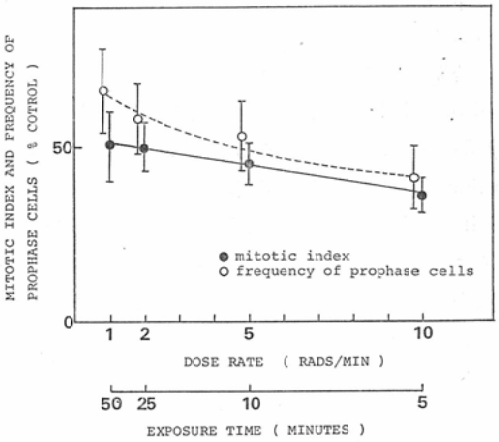

Fig. 6. Dose-Rate Effects on Mitotic Index and Frequency of Prophase Cells in Mouse Fetus Liver

織における mitotic index および frequency of prophase cells の減少に関して線量率依存性が認められる．しかし，前述したとおり，胎児肝組織における mitotic index の減少からの回復時間は速いので，照射後の胎児の肝臓の摘出時間を，照射開始時点あるいは照射中の中間時点から起算することによつて，実験結果はある程度異なる可能性がある．このことは，細胞の分化・増殖が複雑な形で進行している系を実験対象とする場合には必ず伴う問題点であり，胎生期の生体に対する放射線影響の線量率依存性に関する実験手法の選択と，その結果の解釈の難しさを示すものである．

8. mitotic index の放射線影響の生物学的指標としての有用性

本研究では，放射線生物学の領域で古くから研究の対象とされてきた mitotic index について，組織・細胞レベルでの放射線影響の生物学的指標としての有用性という観点から改めて注目して検討を加えた．

放射線防護・管理の観点からの Risk 評価のための何等かの情報を得ることを目的とした放射線影響の生物学的指標は，原則として次の5つの要件を充足している必要がある．まず第1は，感度が高いこと，第2は精度がよいこと，第3は指標となる影響が検出しやすいこと，第4は取り扱い操作が容易であること，および第5は線量依存性があることである．

胎児の放射線影響の指標として本研究で用いた mitotic index は，その減少に関するしきい線量が5～10rads の間にあること，本研究で用いた mince 法による標本作成は容易であり，さらに，mitotic index の観察は簡単であり，再現性のあること，および mitotic index の減少が，10rads 以上で線量との間に直線関係があることなどから，前述した生物学的指標としての要件をそなえているものと判断される．

9. 放射線被曝による胎児肝組織の mitotic index 減少の意義

本研究で観察した胎児肝組織における低線量被曝による mitotic index の減少が，その後の胎生期および出生後の発育等に，いかなる具体的影響をもたらすかについては明らかでない．しかし，胎生期の肝臓は造血機能を営む主要な臓器であり[7)8)]，肝組織中の造血細胞に対する影響は，胎生期全体の造血組織に対する影響と解することができる．

したがつて，本研究で明らかにした放射線被曝による胎児肝組織における mitotic index の減少は，胎児期放射線被曝による小児期白血病発生の増加[83)~87)]と何等かの関係があるかも知れない．

結　語

mitotic index の放射線影響の生物学的指標としての有用性について検討することを主な目的として，マウス胎児の肝組織における mitotic index 等の放射線照射による変化について検討し，つぎの結果を得た．

1. mitotic index の減少は，10rads と100rads の範囲で，線量との間に直線関係がある．

2. mitotic index と frequency of prophase cells の減少に関するしきい線量は，5rads と10 rads の間で，5rads に近い部分に存在する．

3. mitotic index と frequency of prophase cells は，低線量域における生物学的指標として有用である．

4. mitotic index と frequency of prophase cells の減少の程度は，胎齢の違いにより異なり，胎齢が若いほど減少の程度すなわち放射線感受性が高く，また減少からの回復も速い．

5. 肝組織細胞中の肝細胞系の細胞と，造血細胞系の細胞との間には，mitotic index の減少に関して放射線感受性に有意な差はない．

本稿を終わるにあたり，ご指導頂いた吉沢康雄教授に厚く感謝の意を表します．

引用文献

1) Recommendation of Internatinal Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 9. 1965, Pergamon Press, London
2) The evaluation of risk from radiation, A report prepared for Committee 1 of the International Commission on Radiological Protection,ICRP Publication 8, 1965, Pergamon Press, London
3) Report of the United Nations Scientific Com-

mittee on the Effects of Atomic Radiation, 1964, United Nations
4) The effects on the populations of exposure to low levels of ionising radiation, Report of Advisoly Committee on the biological effects of ionising radiation, (BEIR Report) 1972, NAS-NRC, United Nations
5) Ionising radiation: Levels and effects, A report of the United Nations Scientific Committee of the Effects of Atomic Radiation to the General Assenbly, 1972, United Nations
6) 草間朋子，吉沢康雄：放射線影響の生物学的指標としてのマウス胎児組織の細胞分裂指数．日本医放会誌，35：908—912，1975
7) 村上氏広，馬場一雄，鈴木雅洲：出生前の医—先天異常の基礎と臨床，pp. 101—295，1976，医学書院，東京
8) Rugh, R.: The Mouse; Its reproduction and development. pp. 102—204, pp. 262—265 1968, Burgess Publishing Company, London
9) Wilson, J.G. and Karr, J.W.: Effects of irradiation on embryonic development. Am. J. Anat. 88: 1—34, 1951
10) Rugh, R.: Histological effects on the embryo following X-radiation. J. Morph. 85: 483—501, 1949
11) Russell, L.B. and Russell, W.L.: An analysis of the changing radiation response of the developing mouse embryo. J. Cell comp. Physiol. 43: 103—149, 1954
12) Russell, L.B.: The effects radiation mammalian prenatal development. Rad. Biol. vol. 1. 1954, McGrraw-Hill, London.
13) Murakami, U.: Studies on maschenism manifesting congenital anomalies. 人類遺伝学雑誌，8: 202—226, 1963
14) Hicks, S.P.: Regeneration and malformation in the nervous, eye and mesenchyme of the mammalian embryo after radiation injury. Am. J. Pathol. 33: 459—481, 1957
15) Murakami, U., Kameyama, Y. and Nogami, H.: Malformation of the extremity in the mouse foetus caused by X-radiation of the mother during pregnancy. J. Embry. exp. Morphol. 11: 549—569, 1963
16) Rugh, R.: Prenatal X-irradiation and postmortality. Rad. Res. 26: 439—506, 1965
17) Smithberg, M.: Teratogenesis in inbred strains of mice. Advances in Teratology Vol. 2, 1967, Academic Press, London
18) Murakami, U.: Effects of X-irradiation with relation to abnormal morphogenesis. Congenital Anomalies 8: 147—162, 1968
19) Rugh, R.: Radiobiology. Annual Report on Research Project Radiation Physics, Biophysics and Biology, 1, 1969
20) Rugh, R.: X-ray-induced teratogenesis in the mouse and its possible significance to man. Radiol. 99: 433—443, 1971
21) Ohzu, E.: Effects of low-dose X-irradiation on early mouse embryos. Rad. Res. 26: 107—113, 1965
22) 橋詰　雅，丸山隆司，限元芳一：診断用X線による国民線量の推定（1974），第一報：撮影照射回数，透視件数および診断件数について，日本医放会誌，36：47—55，1976
23) 北畠　隆，佐藤俊郎，黒川茂樹，竹内正七，大竹四郎，新妻伸二，斉藤達雄，高橋信次，古賀佑彦，松浦啓一：本邦における妊婦X線検査頻度と放射線危険度．日本放医会誌，36：351—356，1976
24) Kitabatake, T., Sato, T. and Takeuchi, S.: Frequency of prenatal X-ray examination and radiation risk in Japan. J. Radiat. Res. 17: 204—210, 1976
25) 北畠　隆：骨盤X線撮影による障害の有無，日本医事新報，2721，134，1976
26) Strangeways, T.S.P. and Oakley, H.E.H.: The immedaited changes observed in tissue cells after exposure to soft X-rays while growing in vitro. Proc. Roy. Soc. 95: 373—381, 1924
27) Canti, R.C. and Donaldson, M.: The effect of radium on mitosis in vitro. Proc. Roy. Soc. London. 100: 413—419, 1926
28) Conger, A.D.: Radiation effects on ascites tumor chromosome. Ann. N.Y. Acad. Sci. 63: 929—939, 1956
29) Bacq, Z.M. and Alexander, P.: Effects at the cellural level. (In) Fundamentals of Radiobiology. pp. 239—262, 1966, The English Language Book Society and Pergamon Press, London
30) Lebendinsky, A.V., Mastrynkova, V.M. and Strzhizhovsky, A.D.: On the mechanzm of inhibition of cell division induced by ionising radiation. (In) Harris, R.J.C., ed.: The initial effects of ionising radiations on cell. pp. 211—222, 1961, Academic Press, London
31) 渡辺郁雄：細胞周期（cell cycle）について．放医研ニュース，10：37—45，1967
32) Stanners, C.P. and Till, J.E.: DNA synthesis in individual L-strain mouse cells. Biochim. Biophys. Acta 37: 406—419, 1960
33) Till, J.E.: Radiation effects on division cycle of mammalian cells in vitro. Ann N.Y.

Acad. Sci. 95: 911—919, 1961
34) Harrington, H.: The effect of X-irradiation on the progress of strain U-12 fibroblasts through the mitotic cycle. Ann. N.Y. Acad. Sci. 95: 901—910, 1961
35) Yamada, M. and Puck, T.T.: Action of radiation on mammalian cells. Proc. Natl. Acad. Sci. 47: 1181—1191, 1961
36) Dewey, W.C. and Humphrey, R.M.: Relative radiosensitivity of different phases in the life cycle of L-59 mouse fibroblasts and ascites tumor cells. Rad. Res. 16: 503—530, 1962
37) Terashima, T. and Tolmach, L.J.: Variations in several responses of HeLa cells to X-irradiation during the division cycle. Biophy. J. 3: 1—33, 1963
38) Schneider, D.O. and Whitmore, G.F.: Comparative effects of nutron and X-ray on mammalian cells. Rad. Res. 18: 286—306, 1963
39) Puck, T.T. and Steffen, J.: Life cycle analysis of mammalian cells. Bioph. J. 3: 379—397, 1963
40) Kim, J. and Evans, C.: Effects of X-irradiation on the mitotic cycle of Ehrlich ascites tumor cells. Rad. Res. 21: 129—143, 1964
41) Schneider, D.O. and John, R.M.: Enhancement of Radiation-induced mitotic inhibition by BUdR incorporation in L-cells. Rad. Res. 28: 657—667, 1966
42) Whitmore, G.F., Till, J.E. and Gulyas, S: Radiation-induced mototic delay in L cells. Rad. Res. 30: 155—171, 1967
43) Thompson, L.H.: Proliferation kinetics of X-irradiated mouse L cells using time-lapde photography. (In) Abstracts of papers presented at the 11th Annual Meeting of the Biophysical Society. p. 126, 1967
44) Bootsman, D.: Mitotic delay of human cells in tissue culture irradiated at different phases of the generation cycle. (In) Progress in Radiology (preceeding of the XI Internatinal Congress of Radiology, Rome 1965). pp. 1404—1409, 1967, Excepta Medica Foundation, Amsterdam
45) Sinclair, W.K.: Radiation effects on mammalian cell populations in vitro. (In) Proceedings of the Third Internatinal Congress of Radiation Research, Cortina, 1966, pp. 607—631, 1967, North-Holland Publishing, Amsterdam
46) Yu, C.K. and Sinclair, W.K.: Mitotic delay and chromosomal aberrations induced by X-rays in synchronized Chinese hamster cells in vitro. J. Natl. Cancer Inst. 39: 619—629, 1967
47) Sinclair, W.K.: Cycle X-ray responses in mammalian cells in vitro. Rad. Res. 33: 620—643, 1968
48) Doida, Y. and Okada, S.: Radiation-induced mitotic delay in cultured mammalian cell (L5178y). Rad. Res. 38: 620—643, 1968
49) Leeper, D.B., Schneider, M.H. and Dewey, W.C.: Radiation-induced cycle delay in synchronized hamster cells. Rad. Res. 53: 326—337, 1973
50) 渡辺郁雄：細胞分裂周期（cell cycle）について（その2）．放医研ニュース，10：89—107，1967
51) 渡辺郁雄：細胞分裂周期（cell cycle）について（その3）．放医研ニュース，10：169—184，1967
52) 岡田重文：動物細胞の細胞分裂調整機構—特に細胞周期からのアプローチ，科学，41：58—67，1971
53) Phillips, H.J. and Terryberry, J.E.: Countig actively metabolizing tissue cultured cells. Exp. Cell Res. 13: 341—347, 1957.
54) 竹脇　潔：増殖基礎資料としての白鼠及び二十日鼠の性現象概説．日本学術会議編，生物学総報，pp. 1—51，1949，丸善，東京
55) 田嶋嘉雄：実験動物—総論．1970，朝倉書店，東京．
56) 田嶋嘉雄：実験動物—各論．pp. 3—65，1973，朝倉書店，東京
57) Crispens, C.G.: Handbook on the Laboratory Mouse 1975, Charles C. Thomas Publisher, Springfield
58) 小山良修：動物実験手技．1958，協同書院，東京
59) 奥木　実：実験動物．1968，南山堂，東京
60) 亀山義郎：マウスを使つた実験．遺伝，22：66—71，1968
61) 平岩　馨，福田政次，井上幹造：しろねずみ．1942，丸善，東京
62) 上田慶子，吉沢康雄：妊娠マウスのガンマ線照射による胎児の指趾異常の発生—とくにその線量率依存性．日本医放会誌，30：107—115，1971
63) 上田慶子，吉沢康雄：妊娠マウスのガンマ線照射による胎児の指趾異常の発生—とくにその指趾異常成立の臨界期について．日本医放会誌，31：964—970，1971
64) 上田慶子，吉沢康雄：放射線によるマウス胎児の指趾異常発生および発育遅延．医学のあゆみ，84：760—770，1973

65) Yoshizawa, Y. and Ueda, K.: Effects of radiation on growth of caudal vertebrae of mouse fetus. J. Radiat. Res. 14: 1—8, 1973
66) Bloom, W. and Fawcett, D.W.: A textbook of histology, 1968, W.A. Saunders Company, Philadelphia
67) Peroxidase 染色キット：2,7-Fluorenediamine を用いるペルオキシダーゼ染色試薬．武藤化学薬品パンフレット
68) 影山圭三：病理組織標本の作り方，pp. 193—194，1973，医学書院，東京
69) 小川和朗：細胞学大系—増殖と分化，p. 12，1973，朝倉書店，東京
70) 加藤淑裕，中田省二：発生における細胞周期—増殖と分化の接点．科学，44：763—770，1974
71) 大島長造：発生と分化．1973，朝倉書店，東京
72) 団　勝磨：細胞周期．1976，東京大学出版会，東京
73) 酒井彦一：細胞分裂の生化学，1975，東京大学出版会，東京
74) Post, J. and Hoffman, J.: Changes in the replication times patterns of the liver cell during the life of the rat. Exp. Cell Res. 36: 111—123, 1964
75) Lea, D.E.: Actions of Radiations on Living Cells, 2nd ed., 1956, Cambridge University Press, London
76) Brachet, J. and Mirsky, A.E.: The Cell vol. 3, pp. 151—153, 1961, Academic Press, New York
77) 佐藤七郎：細胞．1975，東京大学出版会，東京
78) 星野　清，亀山義郎：X線照射によるマウス胎仔 matrix 細胞の細胞周期の変動．第18回放射線影響学会年令抄録集，p. 70，1975
79) 星野　清，林　靖，亀山義郎：X線照射によるマウス胎仔終脳 matrix 細胞の細胞周期の変動．第19回放射線影響学会抄録集，p. 32，1976
80) 吉沢康雄：放射線の生物・人体への影響，放射薬品学，pp. 283—305，1976，南山堂，東京
81) 村上氏広：Embryopathy と Fetopathy．医学のあゆみ，72：238—245，1970
82) 吉沢康雄：環境因子と催奇形性—放射線の影響を中心として．東京医学，82：254—264，1974
83) Stewart, A., Webb, J. and Hewitt, D.: A study of childhood malignancies. Br. Med. J. 1: 1495—1508, 1958.
84) Stewart, A. and Kneale, G.W.: Changes in the cancer risk associated with obstetric tadiography. Lancet 1: 104—107, 1968
85) Stewart, A. and Kneale, G.W.: Age-distribution of cancers caused by obstetric X-rays and thier relevance to cancer latent period. Lancet 2: 4—8, 1970
86) Stewart, A. and Kneale, G.W.: Radiation dose effects in ralation to obstetric X-rays childhood cancer. Lancet 1: 1185—1188, 1970
87) MacMahon, B.: Pre-natal X-ray exposure and childhood cancer. J. Nat. Cancer Inst. 28: 1173—1191, 1962