The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	放射線影響研究における胎児障害の指標としての解剖学的変異に関する研究
Author(s)	上田, 慶子
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1977, 37(1), p. 15-26
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16167
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線影響研究における胎児障害の指標としての解剖学的変異に関する研究

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）
上　田　慶　子

（昭和51年8月2日受付）
（昭和51年9月16日最終原稿受付）

The Usefulness of Anatomical Variations on Mouse Fetus as a Biological Indicator of Radiation Effect

Keiko Ueda
Department of Radiological Health, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Hongo, Tokyo, Japan
(Director: Prof. Yasuo Yoshizawa)

Research Code No.: *405*
Key Words: *Anatomical variation, Biological indicator, Fetus, Dose dependency*

The incidence of anatomical variations of vertebrae in fetus irradiated with gamma rays from a cesium-137 source was investigated. The appearance rate of the cervical rib and lumbar rib, and the absence rate of the 13th rib, were used as biological indicators of radiation effects.

A total number of 494 pregnant mice of ddY strain and their 4203 fetuses were used. The day, when vaginal plugs were found, was considered to be day 0 in gestation ages. Pregnant mice were exposed to gamma rays at the 11th day of gestation except the experiments where mice of several gestation ages were irradiated with gamma rays for comparison of radiosensitivity at different gestation ages. On the 18th day, they were sacrificed, the fetuses were removed from them and their bones stained were to observe the exsistence of three kinds of variations.

The incidences of cervical rib, the 13th rib and the lumbar rib were 34.1%, 0.4% and 1.1% respectively in controls. The incidences of the cervical rib were significantly higher in the groups treated on day 7 and 8 and were significantly lower in the groups treated on day 11 to 14 and the 16th day, the significant deficiency of the 13th rib was only observed in the fetuses irradiated on the 11th day and high appearance rate of the lumbar rib was suggested in the group exposed on day 7 and 8. The appearance rate of cervical rib and the absence rate of the 13th rib were enhanced with increasing radiation dose. However, no significant dose rate dependency were proved in all cases treated on day 11. The result of combined treatment of radiation with cadmium is seemed to imply some potentiating effect in incidences of the cervical rib and the 13th rib.

The data obtained in this study suggest that these three types of variations on ribs, especially the cervical rib and the 13th rib in case of exposure on the 11th day, are useful biological indicators of radiation effects.

緒　言

近年，原子力関連施設の増加や，医療上の放射性物質の利用増加に伴い，放射線の人体への影響はより低線量レベルでの影響に関心が移つてきた[58)59)]．加えて，環境要因の複雑化と相俟つて，放射線影響研究における生物学的指標はさらに敏感なものが望まれるようになつた．著者は，過去に，感受性の高い胎児を研究対象として，放射線の個体レベルでの影響を定量化し，表現するための指標として，質的変化としての奇形 Malformation（指趾異常など），および量的変化としての体重や化骨 Ossification の変化に注目して，一連の研究を行つてきた[91)94)102)]．

本論文では，平常に認められることもある変化が，ときに外界の影響によつてその頻度（程度）を異にするような“変異 Variation”について検討した．

変異についての過去の研究は，広範かつその報告はきわめて多い[26)29)30)49)~52)]．すなわち，これらは，形態学，比較解剖学および遺伝学の観点から，動物の身体各所部位の計測値，体重からある種の奇形，障害率まで広く Variation という用語を用いている．このような広い意味での変異とは，通常，起源を同じくする個体間に見られる相違（変動）を称しているが，本論文でいう解剖学的変異とは，狭い意味の形態学的小変異のことであり，従来の，いわゆる奇形や成長に関する指標とは区別して用いている．

観察対象とした変異は，マウス胎児の頚肋骨 the cervical rib. 第13肋骨 the 13th rib. および腰肋骨 the lumbar rib の3種類である．これらを指標として，放射線の線量および線量率について，また，放射線と環境中の他の物質との影響の評価に関する1つの試みとして，放射線とカドミウムを併用した場合についても検討を加えた．これらの結果と，本研究に関する過去の一連の研究結果から，指標としての“変異”の意義や有用性について，また，指標としての“催奇形性”や“発育遅延”との関連も考察した．

実験方法

生後11週齢の成熟未経産 ddY 系マウスを交配させ，腟栓の認められた日を妊娠0日として胎齢を起算した．照射は，東京大学生物用照射装置（^{137}Cs 線源，4000Ci）[88)]を用いた．

本研究は次の5つの実験よりなり，それぞれの照射条件は以下のごとくである．なお，本研究での照射条件内では，^{137}Cs の散乱線などによる線質の変化がないことが確かめられており，文中及び図中で用いられている単位Rは，conversion factor を一律に乗じて rad で表示した場合と相対的な比較では何ら問題はない．

Ⅰ．変異の観察時期の検討：非照射群と照射群を設け，照射群は全て胎齢11日の午後2時から，200R（3.3R/min）照射した．観察は両群ともに胎齢16日から19日まで行つた．

Ⅱ．胎齢の違いによる放射線感受性の比較：胎齢7日から17日の各胎齢の午後2時から，いずれも 200R（3.3R/min）照射した．

Ⅲ．照射線量と変異の出現頻度または欠損頻度との関係：胎齢11日に75，100，150，200，250および 300Rの各線量について検討した．なお，線量率は1.25ないし5.00R/min である．

Ⅳ．照射線量率と変異の出現頻度または欠損頻度との関係：胎齢11日に照射総線量 200Rで，1.0，3.3，6.7，20，40および 100R/min の各線量率について検討した．

Ⅴ．放射線とその他の物質との組合せによる影響：胎齢11日目の午後2時より 200R照射した．カドミウム（$CdCl \cdot 2^1/_2H_2O$，以下 Cd と略）は生理食塩液に溶解し，照射1時間前に，30μg/mouse を腹腔内注射により母獣に投与した．なお，基礎実験として，投与方法（経口，皮下，腹腔）投与量（1，10，50，100μg/mouse），Cd 単独による投与時期の影響（胎齢7日から13日の各時期）が

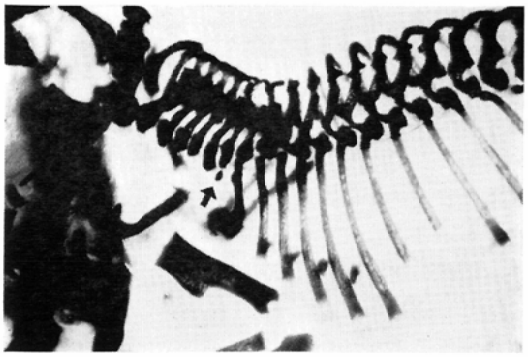

Fig. 1. Bone stained specimen with the cervical rib on the left treated with 200R γ-ray irradiation on day 11 of gestation.

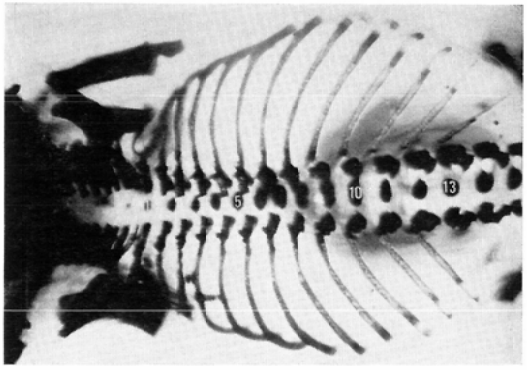

Fig. 2. Bone stained specimen with the 13th rib on the unilateral side treated with 200R γ-ray irradiation on day 11 of gestation.

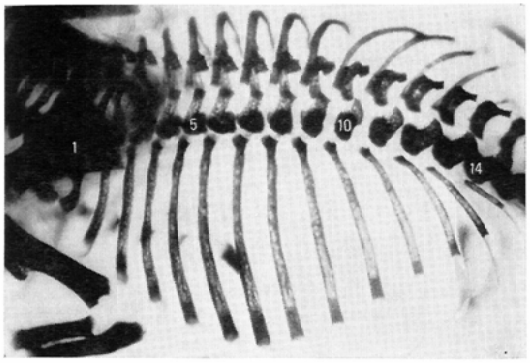

Fig. 3. Bone stained specimen with the lumbar rib on the bilateral sides treated with 200R γ-ray irradiation on day 11 of gestation.

検討された．対照群としては，無処理群，生理食塩液投与群，200R照射群，および，生理食塩液投与と200R照射の併用群の4群を設けた．

胎児は，実験Iでは目的とする胎齢，他は出産予定日前日の午前10時に母獣を開腹して取り出した．胎児数の確認，外表奇形の有無を観察し，続いて体重測定後，Dawson 法[14)42)]による骨染色を行つた．

正常な ddY 系マウスの椎骨数を，頚椎7，胸椎13，腰椎15，仙椎4とし，第7番目の頚椎に見られた横突起を頚肋骨（Fig. 1），第13番目の胸椎に接する肋骨を第13肋骨（Fig. 2）とした．さらに，第1腰椎（第21椎骨）に隣接した肋骨を腰肋骨（Fig. 3）と呼んだ．いずれも，骨染色による化骨点の有無を観察し，頚肋骨と腰肋骨所見についてはその出現率をもつて表わし，第13肋骨所見については欠損率をもつて示した．出現率および欠損率とは，いずれも，観察総胎児数当りのそれぞれの有所見胎児数で表わしたものである．なお，これら以外の肋骨にも種々の形態異常が観察されたが，これらの異常については統計処理の対象としなかつた．

実験成績

本研究で用いた ddY 系マウスは494匹，観察総胎児数は4203匹である（litter size 9.41±2.30）上記，実験IからVの結果は以下のごとくである．

I．変異の観察時期の検討

本研究では変異の観察を骨染色による化骨点の有無で行つているので，観察対象の骨が化骨不十分な時期であれば見逃すことになり[20)39)]，したがつて各骨の化骨時期を知る必要がある．

その結果，化骨点の観察が安定して可能になる時期は，それぞれ，頚肋骨で胎齢18日，第13肋骨で胎齢16日，腰肋骨で胎齢17日であつた．なお，放射線によつて化骨が遅れる場合があるが[102)]，第13肋骨および腰肋骨は，胎齢18日で軟骨として検出可能であつた．しかし，頚肋骨の場合は骨が小さく，aplasia であるか，hypoplasia であるのかという疑問が残るので，胎齢18日で骨染色による

化骨点が認められたもののみ観察した．これらの結果より，以下の実験は総べて胎齢18日目の胎児標本について観察を行つた．

Ⅱ．胎齢の違いによる放射線感受性の比較

各種胎齢における 200R照射によつて生じた，頚肋骨，第13肋骨および腰肋骨の出現率または欠損率を Fig. 4に示した．対照群の出現率および欠損率はそれぞれ，34.1%，0.4%，1.1%，であつた．

200R照射によつて，頚肋骨の出現頻度は，胎齢7日および8日照射群で増加し，胎齢11日から14日までと，胎齢16日の照射群で減少した．これらは，いずれも5%の危険率で有意差が認められた．頚肋骨の出現様相は，両側か片側かに限らず認められる症例と，両側性にのみ観察される症例のいずれの表わし方の場合であつても，それぞれの対照群の示す値に対する関係は，両者で大きな違いがない．第13肋骨については，胎齢11日照射群においてのみ有意な欠損を示し，両側性に欠損する場合と，片側性に欠損する場合とはほぼ等しかつた．

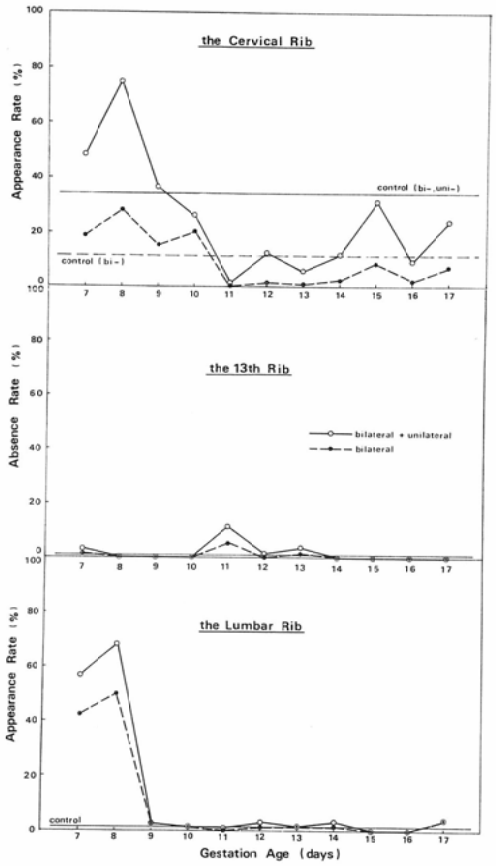

Fig. 4. Changes in appearance or absence of the three variations on the ribs caused by 200R γ-ray irradiation on each day of pregnancy.

放射線による腰肋骨の出現は，胎齢8日照射群で著しく認められた．また，この場合，両側性に出現することが多い．

Ⅲ．照射線量と変異の出現頻度，または欠損頻度との関係

胎齢11日目の照射による頚肋骨の出現頻度の線量—効果関係をFig. 5に示した．照射線量の増加につれて出現率は減少し，250R以上では頚肋骨の出現は全く認められなかつた．

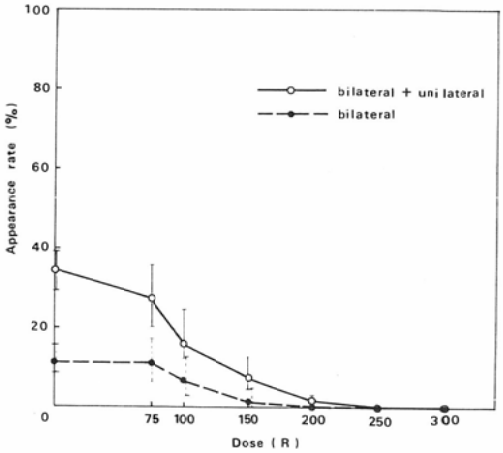

Fig. 5. Influence of exposure on appearance of the cervical rib irradiated on the 11 th day of pregnancy. Vertical lines show 95 per cent confidence limits of appearance rate.

第13肋骨の欠損頻度と照射線量との関係をFig. 6に示した．対照群では，欠損することはきわめて稀であるが，照射線量に依存して，線量が大なるほど欠損頻度は増加する．さらに，両側性に欠損する割合が多い．

腰肋骨については，上述のような線量—効果関係は胎齢11日目の検討では認められなかつた．

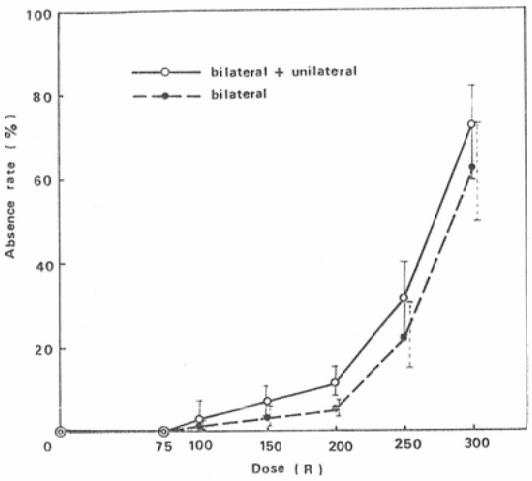

Fig. 6. Influence of exposure on absence of the 13th rib irradiated on the 11th day of pregnancy. Vertical lines show 95 per cent confidence limits of absence rate.

Ⅳ．照射線量率と変異の出現頻度，または欠損頻度との関係

胎齢11日目，200R照射による，6種の線量率の効果について検討した結果，頚肋骨，第13肋骨および腰肋骨のいずれを指標とした場合も，1.0から100R/minの間で線量率による効果に有意差は認められなかつた．

Ⅴ．放射線とCdとの組合せによる影響

基礎実験として，第1に，投与方法による比較検討の結果，第13肋骨の欠損頻度や腰肋骨の出現頻度では差は認められなかつた．頚肋骨の出現頻度では，腹腔内投与群と対照群との間には有意差は認められなかつた．

第2に，Cd投与量の検討の結果，100μgと50μg投与群では母獣の死や流産率，胎児の死亡率が高く，変異の観察は不可能であつた．

以上の結果より，以下の実験では30μg/mouseの投与量で，腹腔内投与方法にて実施した．

第3の基礎実験として，Cdによる胎児の感受性の時期の差を放射線と比較した結果をFig. 7に示した．対照群として，放射線照射群では未処理群（untreated）を，Cd投与群では生理食塩液投与群（vehicle）を比較対照とした．Cdが胎児に

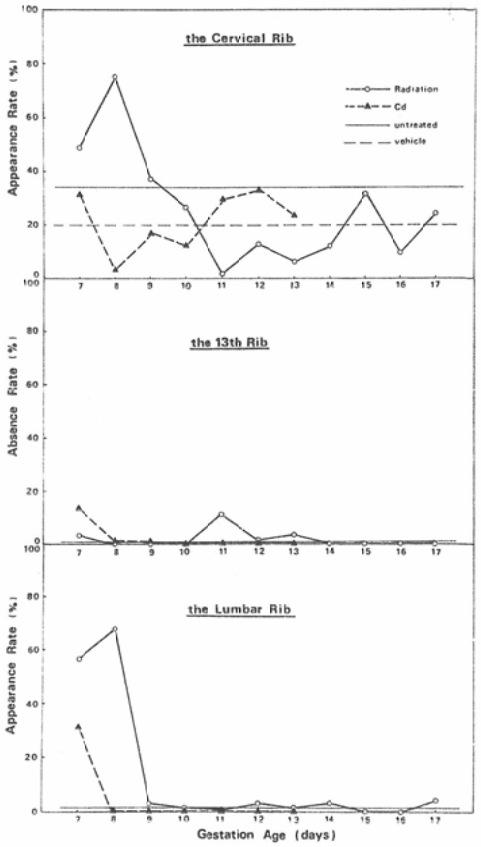

Fig. 7. Changes in appearance or absence of the three variations on the ribs of fetuses from dams intraperitoneally injected with cadmium on each day of pregnancy in comparison with radiation.

影響を及ぼす時期は，放射線の場合と異なる結果が得られた．

3つの基礎実験を踏まえて，胎齢11日目における放射線とCdの併用の結果をFig. 8に示した．腰肋骨については，検討を行つた胎齢11日目処理ではほとんど出現が認められなかつたので，図には示していない．なお，縦軸を出現率としてあるが，第13肋骨の場合，正常マウスではほぼ100%存在するので，100%出現率を基準として，これを基線に欠損率をプロットしてある．すなわち，生理食塩液投与群，Cd投与群でも，第13肋骨は100%存在し，放射線200Rで11.2%欠損する．さらに，生理食塩液と併用すると，27.2%の欠損

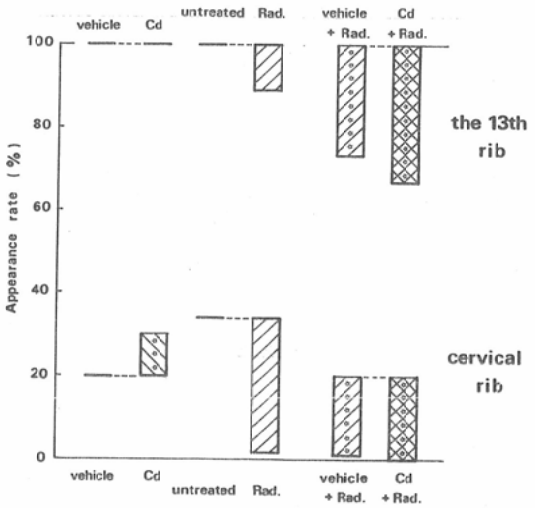

Fig. 8. Combined effects of radiation and cadmium as to incidence of appearance of the cervical rib and the 13th rib. 11-day-old mouse fetuses were exposed to 200R (3.3R/min) of γ-ray after administration of 30μg/mouse of CdCl.

が認められ，これに Cd が加わつて34.4%欠損した．

頚肋骨の出現率を指標とした場合，Cd 30μg による効果は，その対照群の19.8%に比べて29.6%となつた．これに反し，放射線 200R照射による効果は，その対照群 34.1%に対し 1.4%であつた．そして，両者の併用によつて，頚肋骨は全く観察されなかつた．

考　察

1)　実験成績に関する考察

頚肋骨，第13肋骨，腰肋骨の定義および観察基準について：脊柱を構成する椎骨は，頚椎，胸椎，腰椎，仙椎，尾椎の5群に分類されるが，寺田[86]によれば，上下に隣接する椎骨はかなり類似の形態をとり，どちらの分類にすべきか厳密には断定できない場合があり，5群の分類は決して厳密なものではないという．マウスの場合は，頚椎7，胸椎13，腰椎6～7，仙椎3～4，尾椎27±Xであり，頚椎に関しては系統間および動物種間でも変化なく7個であるので，頭側から数えて7番目の椎骨にみられる肋骨を頚肋骨とした．もし頚肋骨が存在したとしても，頚肋骨が存在する椎骨を第7頚椎と考えれば以下の胸椎数には影響を及ぼさないから，第13番目の胸椎に存在する肋骨を第13肋骨，第21番目の椎骨に存在する肋骨を腰肋骨とした．対照群以外では少数であるが，仙椎前の椎骨数に増加がみられることがあつたが，この場合も第21番目の椎骨に存在する肋骨を腰肋骨とみなした．

なお，この腰肋骨を第14肋骨と称する報告[27]，また，組織学的観点から両者を厳密に区別した報告もある[66)99]．

結果の解析方法について：本研究の変異発生率については，著者らの過去の研究との比較のために引き続いて胎児単位 fetal units を用いたが，母獣単位 litter units[79)87] による解析を行つた場合と，その解析結果の意味において大差はないと認められた．すなわち，litter effect[7)38] に関連して，胎児体重のように litter sixe の影響を強く受ける場合（Fig. 9）は別として，奇形発生率や変異の発現率のように影響が出るか出ないかといつた不連続量の変化は，litter size と直接関連付けられなかつた．litter size が大きいことの誘因で生じた未熟児であつても，かならずしも奇形があ

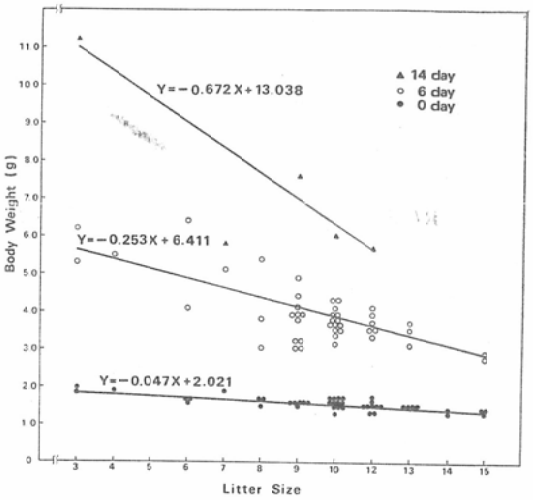

Fig. 9. Postnatal body weight changes of neonatal mice as a function of litter size. (postnatal age in days: ●……0 day, ○……6 day, ▲……14 day)

るわけではない．その他，litter 間の変動の要因として，母獣側から，胎齢の時間的ズレが考えられるが[65]，具体的には交尾時間の変動から生じるものがもつとも大きいと考えられる．しかし，通常の overnight の交配でも排卵のおこる時刻はほぼ2～3時間程の限られた時間であり，実際には交配の時間はかなり狭くなつているという[70)78]．著者も，胎齢11日の9時，14時，19時に照射を行い，変異の出現率に及ぼす影響の違いを検討した結果，差は認められず，交配時間のズレから生じた胎児の発生段階の違いによる感受性の差は，本実験では誤差要因としては無視しうるものであることが分つた．

なお，使用した動物数は，著者ら[2]の催奇実験のシミュレイションを用いた検討結果から，統計的変動を考慮した必要数以上である．

変異の放射線感受性，その出現および欠損機構について：頚肋骨，第13肋骨および腰肋骨の欠損機構は，現在，いわゆる“Malformation”の場合の減形成機構[33)67)71]と同様に，放射線照射を受けた時に，感受性の高い相にある細胞が cell loss あるいは cell death をおこすためと考えられている．しかし，出現の機構については分つていないが，想像される機構について述べる．

頚肋骨の出現については2つの考え方があろう．第1は放射線による撹乱 disturbance に基ずくものであるという考え方である．すなわち，発生学的に椎骨および肋骨の発生分化の旺盛な時期を放射線が撹乱するために出現率が増加すると推測される．まず，胎生初期に過剰形成が認められ，つぎに減形成がある事実とも矛盾しない．第2は，頚肋骨が本来存在するものであるという考え方である．すなわち，第7頚椎における肋骨の痕跡の存在から，一種の先祖返りであるという比較解剖学的な観点に立つた考え方である[85]．

腰肋骨の出現については，本研究で用いた ddY 系マウスの場合のように，対照群の腰肋骨の出現頻度が 1.1％と非常に低いことから，本来ないものが出現してきたという現象のみを考えると，“奇形”であるともいえる．しかし，対照群でもかなり高い出現率を示す系統もあり[25)66)98]，動物種全体からみて，“変異”の範疇に入れておいたほうがよいと思われる．同様の観点から，第13肋骨も“変異”として扱うことのほうが一般的である[56)66]．

照射線量および線量率について：過去の報告は，いずれも放射線を変異誘発の手段としているため，種々の線量について検討されていない．

胎齢11日目における頚肋骨の観察では，照射線量の増加と共に出現が抑えられたが，もし，出現頻度の高い胎齢8日目に同様の検討を行つた場合に，逆に，対照群よりも頚肋骨の出現頻度が線量の増加によつて増えるか否か，発生学的な作用機転の観点からもきわめて興味深い．

第13肋骨の場合は線量との定量的な関係がさらに明確であり，放射線の影響の指標として有用である．

腰肋骨に対する放射線の効果は，今後，胎齢8日目について検討する必要があろう．

本研究結果から，頚肋骨の出現の閾値線量は75R以下に，また，第13肋骨では75Rと 100Rの間に欠損の閾値線量があると推測される．

ゲッ歯類の胎生期に及ぼす，とくに50R以下の低線量照射の影響についての検討は，いわゆる催奇形性を指標としたものが大部分であり[34)43)68)69]，骨格系の広い意味の変異を指標としたものとしては，Russell, L.B.[72]および村上ら[57]の報告がある．前者は対照群との間に差を認め，後者は有意差がなかつたという報告である．Background radiation がヒトの奇形（変異）頻度を増加させるという報告もいくつかあるが[21)74)96]，これらに反対する論文もある[23]．

放射線の線量率と，いわゆる奇形発生率との関係を検討した報告はあるが[10)77)82]，変異との関係を検討した報告は他に見あたらなかつた．

放射線とその他の物質との組合せによる影響について：放射線以外の作因物質として Cd を取り上げたが，ヒトの Cd 慢性中毒によるものと思われる8症例について，全員に肋骨異常を認めたという報告[22]があり，また，実験動物による Cd の

胎児致死作用，骨格異常および発育遅延の報告も多い[8)11)12)93)]．経口投与による方法がもつとも影響が少ないのは，消化管からの吸収がきわめて少ないという報告[76)88)100)]と矛盾しない．胎盤がbarrierとなるため，Cdの母体から胎児への移行はきわめて少ない[9)]．

放射線とCdの各々が胎児に及ぼす影響の著しい時期は，一見，異なる結果が得られた（Fig. 7）．しかし，観察された胎齢期間に亘り，放射線とCdの各々の対照群を図上で一致させて基準化してみると，両者の変異出現パターンはよく類似しており，Cdの影響が放射線の影響より1日遅れて現われていることが分つた．これは，放射線の作用が照射した時点での直接的な効果であるのに対し，Cdの場合は母体投与から，胎児へ移行し，作用までにある程度の時間的推移があるためと推測される．すなわち，放射線とCdの頚肋骨に対する効果は，それぞれのagentにspecificであり，同一胎齢であつても逆の効果を示すと理解するよりも，胎児側からみて発生分化の段階が同じであれば，その時期が頚肋骨の過剰形成時期か，減形成時期のどちらかであり，放射線とCdの作用の違いは作用時点での強度の違いであると考えた方が理解し易いと思われる．第13肋骨および腰肋骨の場合も同様に説明される．

放射線とCdの併用による影響は，本研究の過去の一連の研究結果から，いわゆる奇形発生率や化骨率では相加的な効果として認められたが[93)]，変異を指標としては相乗的とも思える効果として観察されたことは注目すべきことであると思われる．すなわち，頚肋骨の場合，Cd投与群はその対照群（生理食塩液投与群）より出現率が高く[93)]，放射線照射群はその対照群（未処理群）より低い．したがつて，もし，両者の併用効果を数学的に単純な相加効果であるとすれば，Cdの効果（29.6—19.8）%と放射線の効果（1.4—34.1）%は，併用によつて相殺されて|9.8− 32.7|＝22.9%が期待値である．しかし，実際には，頚肋骨は全く観察されなかつた．この場合も，一種の相乗効果とみることもできるであろう．今後，照射線量を下げることにより，また，Cdの投与を照射の1日前に行うことにより，さらに明瞭な効果が期待される．

放射線と他の環境因子との間に相乗効果が認められるということは，放射線の危険度の評価を難しくすることになる．しかし，ヒトについての報告[3)]には限りがあるから，複合因子による影響は今後の課題であり，現時点では，実験動物についての成果の積み重ねから，ある程度の安全度を見込んで類推するしかないであろう．

2）ヒトでの症例報告について

ヒトにおける肋骨異常の症例は，cervical rib[1)13)]，cervical pedicle[31)64)80)]，cervical spine[4)97)]，lumbar pedicle[5)63)]など，古くから数多く報告されている．

頚肋骨の出現率については，Fried, K.H.（1.1%）[19)]，Martin, E.J.（Samoans 0.6%，Cincinnatians 0.7%）[48)]，遠山（0.1%）[89)]，吉田（1.79%）[101)]等の報告がある．

Neuhauser, E.B.D.[61)]は，放射線治療を受けた小児34人の調査で，椎骨の成長阻害が照射線量および治療を受けた時の年齢に関係していると報告している．すなわち，1000R以下では患者の年齢にかかわりなく椎骨異常は検出されず，2000R以上で重篤であるという．また，治療を受けた時の年齢が2歳以下の時，変化が著しいという．

3）指標としての“Malformation”との関連

本研究の過去の一連の成果において，Malformationの指標としての指趾異常発生率および広い意味のVariationである胎児体重や尾椎骨の化骨程度において，線量依存性等で関連が認められた．頚肋骨，第13肋骨の場合も，これらと類似した線量—効果関係を示しており，相互の関連は否定できない．ただし，観察する胎齢が異なれば，両者の関係は類推の域を出ない．変異の変動が，ときに薬剤をより大量投与した場合に現われる催奇形性の前駆的徴候であることを示唆した報告[44)99)]と，逆に，骨格の変位Variantsのいずれも Malformationとみなされる範疇に入れるべきではないという報告[46)]がある．

一般通念からすると，Malformation は人間的な社会生活をする上で，何らかの不都合をもたらすものを指している．ヒトでは，頚肋骨，腰肋骨の出現がこの論文で定義した Variation である場合と，臨床医学で注目する何らかの症状を伴なつた場合とが考えられる．しかし，本研究では実験動物であるので，後者の場合は考慮できない．したがつて，形態学上の変化だけを考えると，Malformation も Variation の範疇に含まれるものであるともいえるし，また，両者は同一線上に位置するものと考えてもよいであろう．両者の関連は否定できない．

指標としての変異は，動物の種[30)45)73)]や系統[26)35)50)81)95)]によつて，また，外界からの刺激（放射線[41)54)]，各種化合物[18)36)40)84)96)]，食餌[15)28)75)]，絶食[32)90)]など）や環境（胎内環境[6)17)24)53)]，温度[62)]，圧力[16)37)55)]など）によつても変動するとすれば，放射線の影響を定量化する指標としては不適当であるとも考えられるが，これは，ある意味では敏感な指標であるということと表裏一体であり，綿密な実験計画の下では有用な指標となりうる．

放射線影響の検出感度が高いことは指標としての有用な条件の1つであるが，この点では，著者が検討した過去の催奇形性および発育遅延に関する指標の方が優れていた．しかし，低線量では，胎児への直接の侵襲が弱いため実験結果が相対的に環境要因によつて影響される面が大きく，また，その動物の遺伝的背景によつて左右されるので，低線量の影響を捕える指標としては，いわゆる奇形発生率よりは遺伝的背景をも包含し，しかも連続量の変化として観察できる変異のほうが因果関係を論じ易いともいえる．

1961年，サリドマイド禍に端を発して，わが国でも医薬品の安全確保のために，新薬製造承認申請には胎児試験に関する資料を添付しなければならなくなつた[47)60)]．変異に関する報告が，この通達の出された1965年以降に，目立つて増えている．しかし，数値が記載されているのみで，結果的には，その化合物の安全性は，いわゆる催奇形性や胎児死亡を指標として判断されている．すなわち，変異の出現は，とくに実害が少ないと判断されているためと思われる．確かに，観察した変異に有意差が認められたとしても，それをどのように扱うかは，現時点では問題がある．しかし，“Malformation” との関連が否定できないものとすれば，指標としての“変異”の有用性もある程度見直すべきであろう．

総　括

放射線影響研究における胎児障害の指標としての解剖学的変異，とくに，ddY 系マウスの頚肋骨，第13肋骨および腰肋骨を観察対象として，その意義を検討した．

(1)　対照群の変異成立頻度は，頚肋骨で34.1%，第13肋骨で 0.4%，腰肋骨で 1.1%であつた．

(2)　放射線による変異成立の著しい時期は，頚肋骨では，胎齢7日および8日照射群が出現頻度の増加，胎齢11日から14日，および16日照射群が出現頻度の減少として観察された．第13肋骨では，胎齢11日照射群のみ有意な欠損を示した．また，腰肋骨では，胎齢7日および8日照射群で有意な出現頻度の増加が観られた．

(3)　胎齢11日照射による頚肋骨の出現および第13肋骨の欠損頻度において，線量—効果関係が認められた．なお，対照群との間に有意差が認められた最小線量は，頚肋骨で75R，第13肋骨で100Rであつた．

(4)　胎齢11日照射による観察では，いずれの指標を用いた場合も，一定した線量率—効果関係は認められなかつた．

(5)　放射線と Cd の併用による影響は，頚肋骨および第13肋骨を指標として，いずれも，相乗的とも思える効果として観察された．

これらの結果から，指標としての“変異”は，本研究の過去の一連の研究で検討された指標としての“奇形発現率”や“発育遅延率”に比べて，全ての点で必ずしも優れているとはいえない．しかし，平常でもある頻度で観察され，しかも線量—効果関係が認められ，ある程度定量的評価も可能であり，その現われ方のパターンには遺伝的影

響が加味されていることも合せると，“変異”はこれまでに注目されてきたものとは異なつた，有意義な特徴を有する指標といえる．

稿を終るにあたり，御指導，御校閲下さいました，吉沢康雄教授に深甚の謝意を表します．

また，本研究の一連の実験開始にあたり，御指導いただきました，愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所，村上氏広所長，名古屋大学環境医学研究所，亀山義郎教授，ならびに星野清助教授に厚く感謝致します．

最後に，教室同窓の諸兄姉，ならびに本研究に関して貴重な御助言を下さいました方々に，ここにあらためて感謝致します．

文　献

1) Adson, A.W. and Coffey, J.R.: Ann. Surg, 85 (1927), 839—857.
2) Anzai, I. and Ueda, K.: J. Radiat. Res, 15 (1974), 63.
3) Archer, V.E., Wagoner, J.K. and Lundin, F.E.: J. Occup. Med. 15 (1973), 204—211.
4) Ashoub, M.A. El. R.: Nature 181 (1958), 284.
5) Bardsley, J.L. and Hanelin, L.G.: Radiology 101 (1971), 315—317.
6) Barr, M. Jr., Jensh, R.P. and Brent, R.L.: Teratology 2 (1969), 241—246.
7) Barr, M. Jr.: Teratology 4 (1971), 1—6.
8) Barr, M. Jr.: Teratology 7 (1973), 237—242.
9) Berlin, M. and Ullberg, S.: Arch. Emviron. Heal. 7 (1963), 686—693.
10) Brent, R.L.: Rad. Res. 45 (1971), 127—136.
11) Chernoff, N.: Teratology 8 (1973), 29—32.
12) Chiquoine, A.D.: J. Reprod. Fertil. 10 (1965), 263.
13) Davis, D.B. and King, J.C.: Amer. J. Dis. Child. 56 (1938), 744—755.
14) Dawson, A.B.: Stain Technol. 1 (1926), 123—124.
15) Deol, M.S. and Truslove, G.M.: J. Genet. 55 (1957), 288—312.
16) Dixon, B.: Int. J. Radiat. Biol. 13 (1967), 355—368.
17) Eckstein, P. and Mckeown, T.: J. Endocr. 12 (1955), 97—107.
18) 江崎孝三郎：先天異常，5 (1965)，23—30.
19) Fried, K.H.: Deutsch Med. J. 7 (1956), 566—568.
20) Fritz, H. and Hess, R.: Teratology 3 (1970), 331—338.
21) Gentry, J.T., Parkhurst, E.M. and Bulin, G.V.: Amer. J. Pub. Heal. 49 (1959), 497—513.
22) Gervais, J. et Delpech, P.: Arch. Mal. Prof. 24 (1963), 803—816.
23) Grahn, D. and Kratchman, J.: Amer. J. Hum. Genet. 15 (1963), 329—352.
24) Green, E.L. and Green, M.C.: J. Morph. 78 (1946), 105—112.
25) Green, E.L. and Green, M.C.: J. Morph. 78 (1946), 113—120.
26) Green, E.L.: Genetics 47 (1962), 1085—1096.
27) Grüneberg, H.: The Genetics of the Mouse, Martinus Nijhoff, Hague, 1952.
28) Grüneberg, H.: Nature 173 (1954), 674—676.
29) Grüneberg, H.: J. Genet. 53 (1955), 515—535.
30) Grüneberg, H.: The Pathology of Development, A Study of Inherited Skeletal Disorders in Animals, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1963.
31) Hadley, L.A.: Am. J. Roent. 55 (1946), 193—197.
32) Hannah, R.S. and Moore, K.L.: Teratology 4 (1971), 135—139.
33) Hicks, S.P.: Am. J. Roent. 69 (1953), 272—293.
34) Hicks, S.P.: Science 141 (1963), 903—905.
35) Hoshino, K.: Annual Report of Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University 16 (1968), 59—68.
36) Imahori, A.: J. Food Hyg. Soc. Japan 16 (1975), 301—306.
37) Ingalls, T.H. and Curley, F.J.: New England J. Med. 257 (1957), 1121—1127.
38) Jensh, R.P., Brent, R.L. and Barr, M. Jr.: Am. J. Anat. 128 (1970), 185—191.
39) Johnson, M.L.: Amer. J. Anat. 52 (1933), 241—271.
40) 亀山義郎：先天異常. 6 (1966)，118—128.
41) 亀山義郎：第17回日本医学会総会学術講演集 (1967)，934—946.
42) 亀山義郎：遺伝，22 (1968)，66—71.
43) Kameyama, Y. and Hoshino, K.: Annual Report of the Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University 16 (1968), 43—49.
44) Kato, T. and Kitagawa, S.: Cong. Anom. 13 (1973), 17—23.
45) Kawahara, T.: Japan J. Genetics 49 (1974), 1—9.
46) Kimmel, C.A. and Wilson, J.G.: Teratology 8 (1973), 309—316.
47) 厚生省薬務局製薬課通知：薬製第125号，医薬

品の安全確保の方策について．薬業時報社，1965.
48) Martin, E.J.: Amer. J. Phys. Anthrop. 18 (1960), 179—187.
49) McLaren, A. and Michie, D.: J. Embryol. exp. Morph. 2 (1954), 149—160.
50) McLaren, A. and Michie, D.: J. Embryol. exp. Morph. 3 (1955), 336—375.
51) McLaren, A. and Michie, D.: J. Embryol. exp. Morph. 4 (1956), 161—166.
52) McLaren, A. and Michie, D.: J. Embryol. exp. Morph. 6 (1958), 645—659.
53) McLaren, A. and Michie, D.: Nature 187 (1960), 363—365.
54) Murakami, U.: Jap. Jour. Human Genet. 8 (1963), 202—226.
55) Murakami, U. and Kameyama, Y.: J. Embryol. exp. Morph. 1 (1963), 107—118.
56) Murakami, U. and Kameyama, Y.: J. Embryol. exp. Morph. 12 (1964), 841—850.
57) 村上氏広：文部省科学研究費報告集録（放射線影響編），(1968)，265—267.
58) National Academy of Sciences: The Effects on Populations of Exposure to Low Level of Ionizing Radiation. Report of the Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, National Research Council, Washington, D.C. 20006, 1972.
59) National Research Council: Research Needs for Estimating the Biological Hazards of Low Doses of Ionizing Radiation. Report of an Ad Hoc Panel of Committee on Nuclear Science, Washington D.C., NAS-NRC, 1973.
60) 日本公定書協会編：医薬品製造指針，胎仔試験，薬業時報社，1972.
61) Neuhauser, E.B.D.: Radiology 59 (1952), 637—650.
62) Noel, J.F. and Wright, E.A.: J. Embryol. exp. Morph. 24 (1970), 405—410.
63) Norman, W.J. and Johnson, C.: British J. Radiol. 46 (1973), 631—633.
64) Oestreich, A.E. and Young, L.V.: Amer. J. Roentgenol. 107 (1969), 505—510.
65) 小川　正：先天異常，7 (1967)，163.
66) Ohmori, K.: Cong. Anom. 7 (1967), 219—238.
67) Ritter, E.J., Scott, W.J. and Wilson, J.G.: Teratology 7 (1973), 219—226.
68) Rugh, R. and Grupp, E.: J. Neuropath. and Exper. Neurol. 18 (1959), 468—481.
69) Rugh, R. and Grupp, E.: Amer. J. Roentgenol. 84 (1960), 125—144.
70) Rugh, R.: Vertebrate Embryology, Harcourt Brace & World, New York, 1964.
71) Rugh, R.: Radiology 99 (1971), 433—443.
72) Russell, L.B.: Proc. Soc. exp. Biol. 95 (1957), 174—178.
73) Sawin, P.B. and Gow, M.: Anat. Rec. 157 (1967), 425—436.
74) Schuman, L.M. and Gullen, W.H.: Ann. New. York. Acad. Sci. 171 (1970), 441—453.
75) Searle, A.G.: J. Genet. 52 (1954), 413—424.
76) 柴田　浩：Radioisotopes 22 (1973)，694—700.
77) Sikov, M.R. and Lofstrom, J.E.: Radiology 79 (1962), 302—309.
78) Snell, G.D., Hummel, K.P. and Abelmann, W.H.: Anat. Res. 90 (1940), 243—253.
79) Staples, R.E. and Haseman, J.K.: Teratology 9 (1974), 257—262.
80) Steinbach, H.L., Boldrey, E.E. and Sooy, F.A.: Radiology 59 (1952), 838—840.
81) Stevens, L.C. and Mackensen, J.A.: J. Hered. 49 (1958), 153—160.
82) Strange, J.R. and Murphree, R.L.: Rad. Res. 51 (1972), 674—684.
83) 鈴木継美，鈴木庄亮：臨床薬理，1 (1970)，86—101.
84) Tanaka, S., Kawashima, K., Nakaura, S., Nagao, S., Kuwamura, T., Takanaka, A. and Omori, Y.: Cong. Anom. 13 (1973), 73—84.
85) 寺田春水，藤田恒夫：骨学実習の手びき，南山堂，1972.
86) 寺田春水：日本医事新報，No. 2626 (1974)，126—127.
87) Tittmar, H.G.: Teratology 12 (1975), 89—90.
88) 東京大学原子力研究総合センター要覧:(1974)，14—16.
89) 遠山富也：新潟医学会雑誌，64 (1950)，17.
90) 土川　清，赤堀　昭：先天異常，5 (1965)，166—174.
91) 上田慶子，吉沢康雄：日本医放会誌，30(1973)，995—1004.
92) 上田慶子，吉沢康雄：日本医放会誌，31(1973)，964—970.
93) 上田慶子，吉沢康雄：医学のあゆみ，84(1973)，760—770.
94) Ueda, K. and Yoshizawa, Y.: J. Radiat. Res. 15 (1974), 63—64.
95) Weber, W.: J. Genet. 50 (1950), 174—178.
96) Wesley, J.P.: Int. J. Rad. Biol. 2 (1960), 97—118.
97) Wilson, C.B. and Norrel, H.A.: Amer. J. Roentgenol. 97 (1966), 639—647.

98) Yasuda, M., Ariyuki, F. and Nishimura, H.: Cong. Anom. 7 (1967), 66—73.
99) 安田峯生，前田広由：先天異常，13 (1973), 25—29.
100) 横橋五郎：文部省科学研究費による特定研究，人間の生存にかかわる自然環境に関する基礎的研究. 1972.
101) 吉田和夫：日本農村医学会雑誌，12 (1965), 181.
102) Yoshizawa, Y. and Ueda, K.: J. Radiat. Res. 14 (1973), 1—8.