



Title	放射線の脳組織水分に及ぼす影響に関する実験的研究
Author(s)	鈴木, 俊彦
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1972, 32(1), p. 63-72
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16332
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線の脳組織水分に及ぼす影響に関する実験的研究

岩手医科大学医学部放射線医学講座（主任：足沢三之介教授）

鈴木 俊彦

（昭和47年1月12日受付）

An experimental study on the effect of ionizing radiation on the water content of the brain

Toshihiko Suzuki

Department of Radiology, Iwate Medical University, School of Medicine, Morioka, Japan

(Director: Prof. Dr. Sannosuke Tarusawa)

Research Code No.: 499

Key Words: Bound water, Free water, Brain, Edema

The heads of mice (ddN strain) were irradiated with a single dose of X-ray in dosages of 1000R, 3000R and 5000R while protecting the rest of the body with an adequate shield. Changes in the water content of the brain tissues were examined by the cobaltus chloride method from 1/2 to 72 hours after irradiation, and the histological changes were also examined microscopically.

Measurements of the bound water indicated an immediate decrease after irradiation in each group, and no recovery was apparent during the initial 72 hours. Free water showed a temporary increase 24 hours after irradiation in the groups irradiated with 1000R and 3000R. But the group irradiated with 5000R did not show this tendency. Changes observed in bound water represented a physicochemical change due to the ionizing radiation and the free water was interpreted as being due to edema caused by a biological reaction.

Microscopic studies on the histological changes revealed dilatation of the perivascular space and vacuolar changes of the ground substance. The severity of these reactions were directly proportional to the dosage given. Changes were very slight in the group irradiated with 1000R. Changes were noted in the other groups three hours after irradiation, while immediately after irradiation no apparent changes were observed.

Decrease in bound water preceded the histological changes upon X-ray irradiation of the brain tissue.

I. 緒 論

生体を構成する物質の中で水は半ば以上を占め、その中のある部分は結合水として、いわゆる自由水とは生理的に異なつて、生命活動に重要な

意義を有すると言われている⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾²²⁾。

水溶液に放射線が作用して、溶質の変化をきたす場合の作用機序は、間接作用で説明されてい

る⁵⁾²³⁾³⁵⁾³⁶⁾。すなわち比較的弱いエネルギーで結合されている生体高分子の結合水は、放射線の作用によって変動することが予想される¹⁾⁵⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁶⁾。

従来、中枢神経組織は他臓器に比べて放射線感受性が低いと言われていたが、最近は今まで考えられていたよりも遙かにその感受性の高いことが注目され始めた⁵⁾²⁰⁾²⁸⁾³¹⁾³²⁾³⁷⁾。また近年、脳腫瘍に対して大線量を照射する際、正常脳組織への影響も問題になってきた。

そこで著者は脳照射の影響を組織水分の変動から究明し、形態学的変化と対比し、脳の放射線感受性を検討した。

II. 実験方法

1. 使用動物

ddN 系雄性マウスの体重20g前後のものを使用した。

2. 照射方法

マウスの体部を鉛の箱(厚さ2mm)に入れ、さらに鉛板(厚さ2mm)で遮蔽し、頭部だけが照射されるようにした。

照射条件は、X線深部治療装置(東芝製 KXC-18型)で、管電圧160kVp、管電流20mA、濾過板0.5mmCu + 0.5mmAl、焦点頭部間距離20cm、線量率298.4R/min. で照射を行なった。

照射線量は、1,000R 1回照射群、3,000R 1回照射群、5,000R 1回照射群および非照射対照群とし、各群75匹づつのマウスを用いた。

3. 組織水分測定および組織学的検索の時期

照射後30分、3時間、24時間、48時間および72時間において組織水分測定および組織学的検索を行なった。

4. 結合水および自由水測定方法

結合水測定方法には種々あるが²⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾²¹⁾²²⁾、比較的均等な組織である脳組織測定に都合のよい Hatschek 考案の塩化コバルト法¹³⁾の大八木氏変法²⁾³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾²¹⁾²⁴⁾²⁷⁾をもちいた。すなわち、照射後、断頭し型のごとく脳を摘出し、10%ホルマリン溶液へ24時間固定した後、大脳矢状面で厚さ約1mmの薄片とし、10%塩化コバルト溶液へ12時間浸漬する。この間に塩化コバルトが組織に浸み

こみ赤く着色するが、この薄片を液からとりだし、表面の水分を濾紙で拭い、あらかじめ重量をはかつておいたカバーガラスに載せ、電気秤量計で秤量し、この時の重量を P_0 とする。これを30℃恒温器に入れておくと4~5時間で薄片は赤色より青色に変化する。この時の重量を P_1 とする。次いで105℃の乾燥器で完全に乾燥させた時の重量を P_2 とする。このようにして得た測定値から、組織水分は次のようにして算出される。

$$\text{自由水} = P_0 - P_1$$

$$\text{結合水} = P_1 - P_2$$

これを P_0 に対する百分率で表わすと、

$$\text{自由水} = \frac{P_0 - P_1}{P_0} \times 100 (\%),$$

$$\text{結合水} = \frac{P_1 - P_2}{P_0} \times 100 (\%),$$

となり、

$$\text{全水} = \text{自由水} + \text{結合水}$$

として求められる。

5. 組織学的検索

組織水分の測定時期に一致させ、脳幹部を通る大脳矢状断の大切片からパラフィンおよび凍結切片を作製し、それぞれヘマトキシリン・エオジン染色およびズダンⅢ染色を行ない検索した。

III. 実験結果

A. 組織水分の変動

1. 非照射対照群

非照射対照群(以下対照群と述べる)の脳組織水分すなわち、自由水、結合水および全水は上記の方法で測定した結果、次のようであつた。

$$\text{自由水} \quad 69.0 \pm 0.50\%$$

$$\text{結合水} \quad 7.6 \pm 0.48\%$$

$$\text{全水} \quad 76.6 \pm 0.40\%$$

2. 照射群

1) 1,000R 照射群

1,000R 頭部1回照射群の組織水分を示すと、表1、図1のようになる。

a) 自由水の変動

照射30分および3時間後においては、対照群と比較して著明な変動はなく、24時間後において、 $70.9 \pm 0.58\%$ ($P < 0.01$) と、推計学的に有意の

Table 1. Change in the water content of the brain after 1000R head X-ray irradiation.
(M. $\pm$ S.E., * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$)

Water Content Time After Irradiation	0.5 hrs.	3 hrs.	24 hrs.	48 hrs.	72 hrs.
Free Water (%)	68.3 $\pm$ 0.42	68.7 $\pm$ 0.32	70.9 $\pm$ 0.58**	68.2 $\pm$ 0.28*	68.7 $\pm$ 0.56
Bound Water (%)	7.2 $\pm$ 0.40	7.2 $\pm$ 0.42	7.1 $\pm$ 0.46	7.5 $\pm$ 0.22	6.3 $\pm$ 0.30**
Total Water (%)	75.5 $\pm$ 0.72*	75.9 $\pm$ 0.54	78.0 $\pm$ 0.50**	75.7 $\pm$ 0.26**	75.0 $\pm$ 0.50**

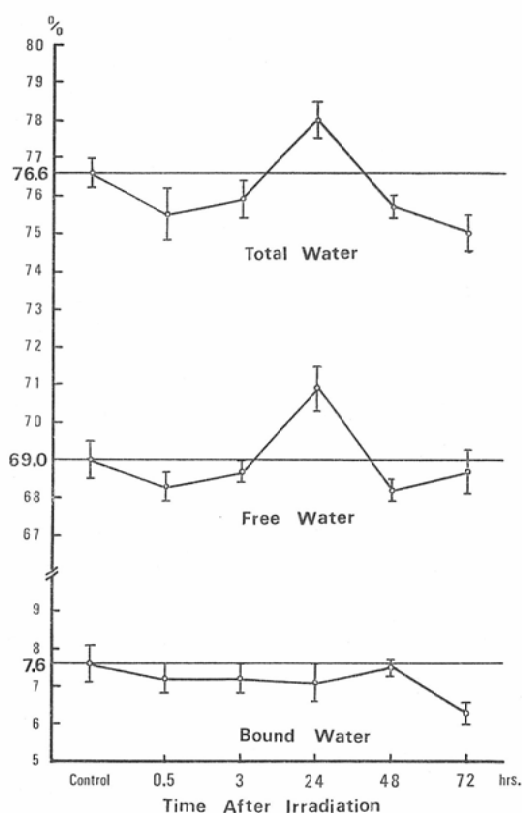


Fig. 1. Change in the water content of the brain after 1000R head X-ray irradiation.

増加を認める。48時間後においては、68.2 $\pm$ 0.28% ($P < 0.05$)と有意の減少を認め、72時間後においては、対照群値へ近づく傾向を示している。

b) 結合水の変動

照射30分、3時間および24時間後においては、減少する傾向がみられ、48時間後に対照群値へ近づく傾向を示しているが、それよりも増加するこ

となく、72時間後においては、6.3 $\pm$ 0.30% ($P < 0.01$)と有意の減少を認める。

c) 全水の変動

照射30分後においては、75.5 $\pm$ 0.72% ($P < 0.05$)と有意の減少を認め、3時間後においては対照群値へ近づき、24時間後においては、主として自由水の増加により、78.0 $\pm$ 0.50% ($P < 0.01$)と有

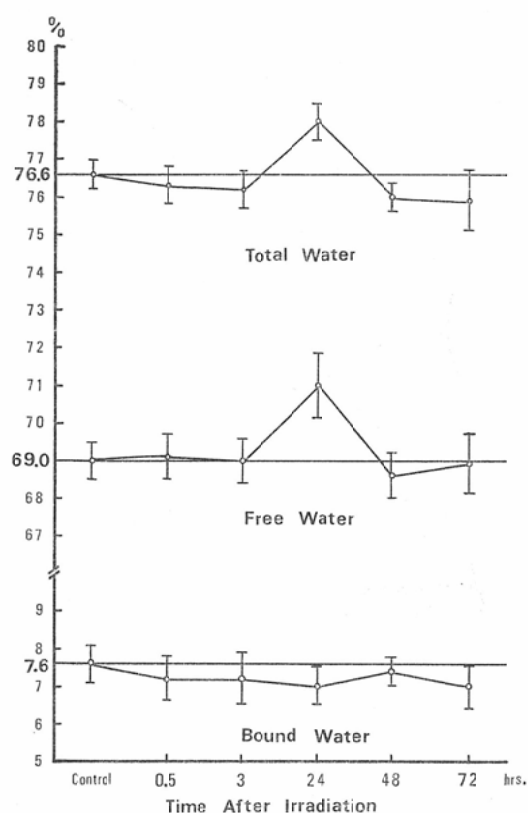


Fig. 2. Change in the water content of the brain after 3000R head X-ray irradiation.

Table 2. Change in the water content of the brain after 3000R head X-ray irradiation.
(M. $\pm$ S.E., *P<0.05, **P<0.01)

Water Content \ Time After Irradiation	0.5 hrs.	3 hrs.	24 hrs.	48 hrs.	72 hrs.
Free Water (%)	69.1 $\pm$ 0.56	69.0 $\pm$ 0.62	71.0 $\pm$ 0.90**	68.6 $\pm$ 0.62	68.9 $\pm$ 0.84
Bound Water (%)	7.2 $\pm$ 0.56	7.2 $\pm$ 0.70	7.0 $\pm$ 0.50	7.4 $\pm$ 0.38	7.0 $\pm$ 0.58
Total Water (%)	76.3 $\pm$ 0.54	76.2 $\pm$ 0.50	78.0 $\pm$ 0.48**	76.0 $\pm$ 0.36	75.9 $\pm$ 0.80

意の増加を認める. 48時間後においては, 75.7 $\pm$ 0.26% (P<0.01), 72時間後においては, 75.0 $\pm$ 0.50% (P<0.01) と有意の減少を認める.

2) 3,000R照射群

3,000R 頭部 1 回照射群の組織水分を示すと, 表 2, 図 2 のようになる.

a) 自由水の変動

照射30分および3時間後においては, 対照群値と比較して変動はなく, 24時間後においては, 71.0 $\pm$ 0.90% (P<0.01) と有意の増加を認める. 48時間後においては, 減少の傾向を示すが, 72時間後においては, 再び対照群値へ近づく.

b) 結合水の変動

照射30分, 3時間および24時間後においては, 減少する傾向にあり, 48時間後においては, 対照群値へ近づき, 72時間後においては, 再び減少の傾向を示しているが, いずれの測定時期においても有意差は認められない.

c) 全水の変動

照射30分および3時間後においては, 減少の傾向を示しているが, 24時間後においては, 1,000R 群と同様主として自由水の増加によつて, 78.0

$\pm$ 0.48% (P<0.01) と有意の増加を認め, 48時間および72時間後においては, 減少の傾向がみられる.

3) 5,000R照射群

5,000R 頭部 1 回照射群の組織水分を示すと, 表 3, 図 3 のようになる.

a) 自由水の変動

照射30分, 3時間, 24時間, 48時間および72時間後のいずれの測定時期においても, 対照群値と比較して, 有意の増減は認められない. 24時間後の一時的増加が認められないことは, 前二群と異なる点である.

b) 結合水の変動

照射30分後において, 6.8 $\pm$ 0.34% (P<0.05) と, 有意の減少を認め, 3時間後においてもなお減少の傾向が続き, 24時間後においては, 6.5 $\pm$ 0.34% (P<0.01) とさらに有意の減少を認める. 48時間後においては, 対照群値へ近づく傾向を示すが, 72時間後においては, 6.6 $\pm$ 0.32% (P<0.01) と有意の減少を認める.

c) 全水の変動

照射30分および3時間後においては, 減少する

Table 3. Change in the water content of the brain after 5000R head X-ray irradiation.
(M. $\pm$ S.E., *P<0.05, **P<0.01)

Water Content \ Time After Irradiation	0.5 hrs.	3 hrs.	24 hrs.	48 hrs.	72 hrs.
Free Water (%)	69.2 $\pm$ 0.76	68.9 $\pm$ 0.72	69.1 $\pm$ 0.32	68.9 $\pm$ 0.60	68.8 $\pm$ 0.46
Bound Water (%)	6.8 $\pm$ 0.34*	7.1 $\pm$ 0.20	6.5 $\pm$ 0.34**	7.3 $\pm$ 0.28	6.6 $\pm$ 0.32**
Total Water (%)	76.0 $\pm$ 0.58	76.0 $\pm$ 0.62	75.6 $\pm$ 0.34**	76.2 $\pm$ 0.62	75.4 $\pm$ 0.52**

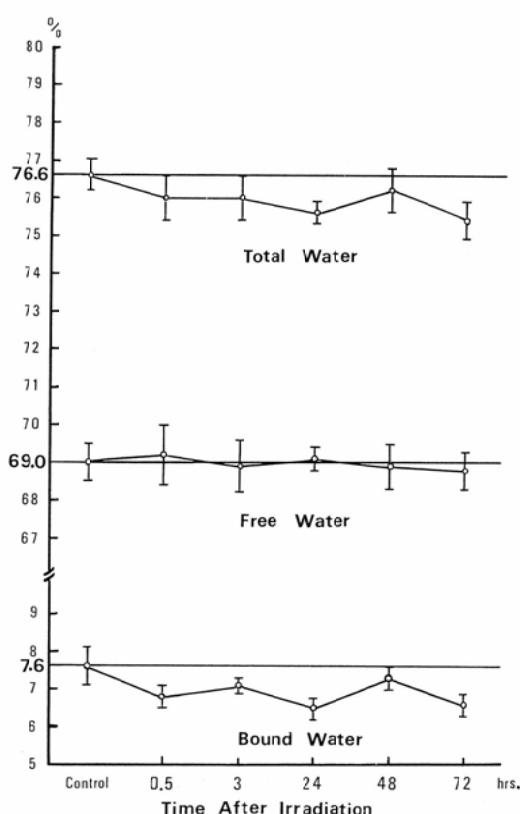


Fig. 3. Change in the water content of the brain after 5000R head X-ray irradiation.

傾向がみられ、24時間後においては、 $75.6 \pm 0.34\%$ ($P < 0.01$)と有意の減少を認めるが、48時間後においては、対照群値へ近づき、72時間後においては、 $75.4 \pm 0.52\%$ ($P < 0.01$)と有意の減少を認める。

B. 組織学的検索

1. 変化と出現部位

ヘマトキシリン・エオジンおよびズダンⅢ染色では特別の細胞学的変化を認め得ない。主要所見は、血管周囲腔の拡張と、基質の空胞状形成を伴った浮腫状変化である。かかる所見は脳の皮質、髄質、脳幹部のいずれの部分にも認められる。

2. 線量との関係

1,000 R照射群では、その程度が軽く、3,000 Rおよび5,000 R照射群では、いずれも1,000 R照射群よりも著明である。しかし3,000 Rと5,000 Rの間にはそれ程顕著な差はない(表4, 図4)。

Table 4. Histologic findings (dilatation of the perivascular space and vacuolar changes of the ground substance) of the brain after head X-ray irradiation.

Time After Irradiation \ Radiation Dose	1000 R	3000 R	5000 R
0.5 hrs.	—	—	—
3 hrs.	±	+	+
24 hrs.	+	++	++
48 hrs.	+	++	++
72 hrs.	+	++	++

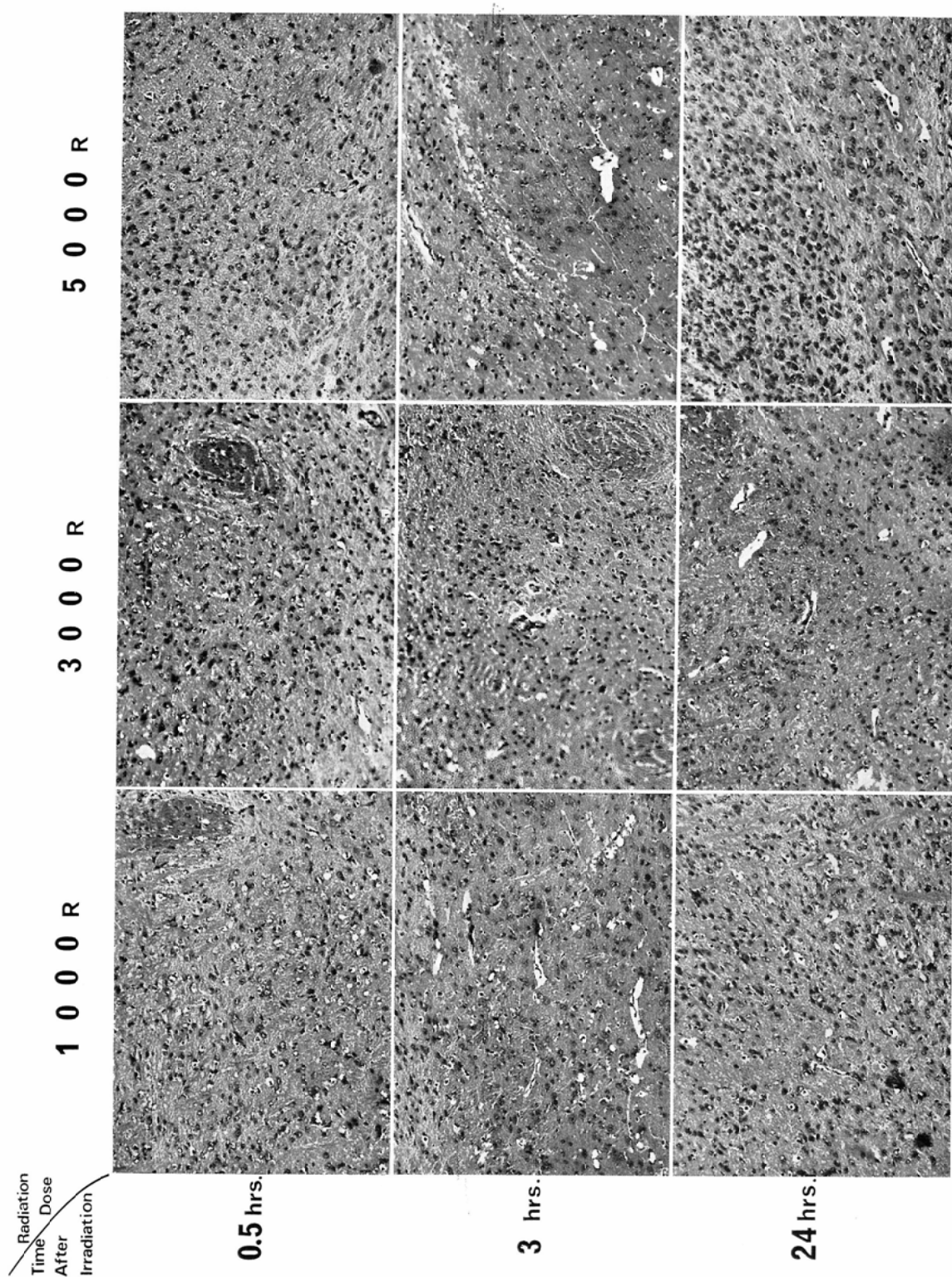
3. 照射後の時間との関係

各群ともそれぞれ同じ傾向を示している。すなわち、照射30分後では、各群とも対照群と比較してほとんど変化はないが、3時間後では、上記所見がみられ、24時間後において、この所見が著明となる。48時間後では、24時間後と比べほとんど差がないか、むしろ軽度となっている。72時間後では、上記所見が再びかなり高度に認められる。ただし、1,000 R照射群では前記のごとく、いずれの時期においても、その所見は軽度であり、経時的傾向は3,000 Rおよび5,000 R照射群ほど明らかでなく、特に72時間後ではほとんど対照と差が認められない(表4, 図4)。

以上、血管周囲腔の拡張を主要所見とした変化が、1,000 R照射群では軽度に、3,000 Rおよび5,000 R照射群では、1,000 R照射群に比べかなり著明にみられ、また照射3時間後の群において出現し、24時間後のものでは著明に認められ、48時間後においてはむしろ24時間後よりも軽度となる。しかし72時間後においては再び上記所見が目立つてくる。ただし、1,000 R照射群ではそれを認めない。

IV. 考 察

生体において組織水分が重要な組成であることはよく知られているが、その水の一部は結合水として存在し、自由水とは生理的に差を有するものと考えられている⁽⁴⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽²²⁾。すなわち、結合水は生物学的現象から導出された概念であつ



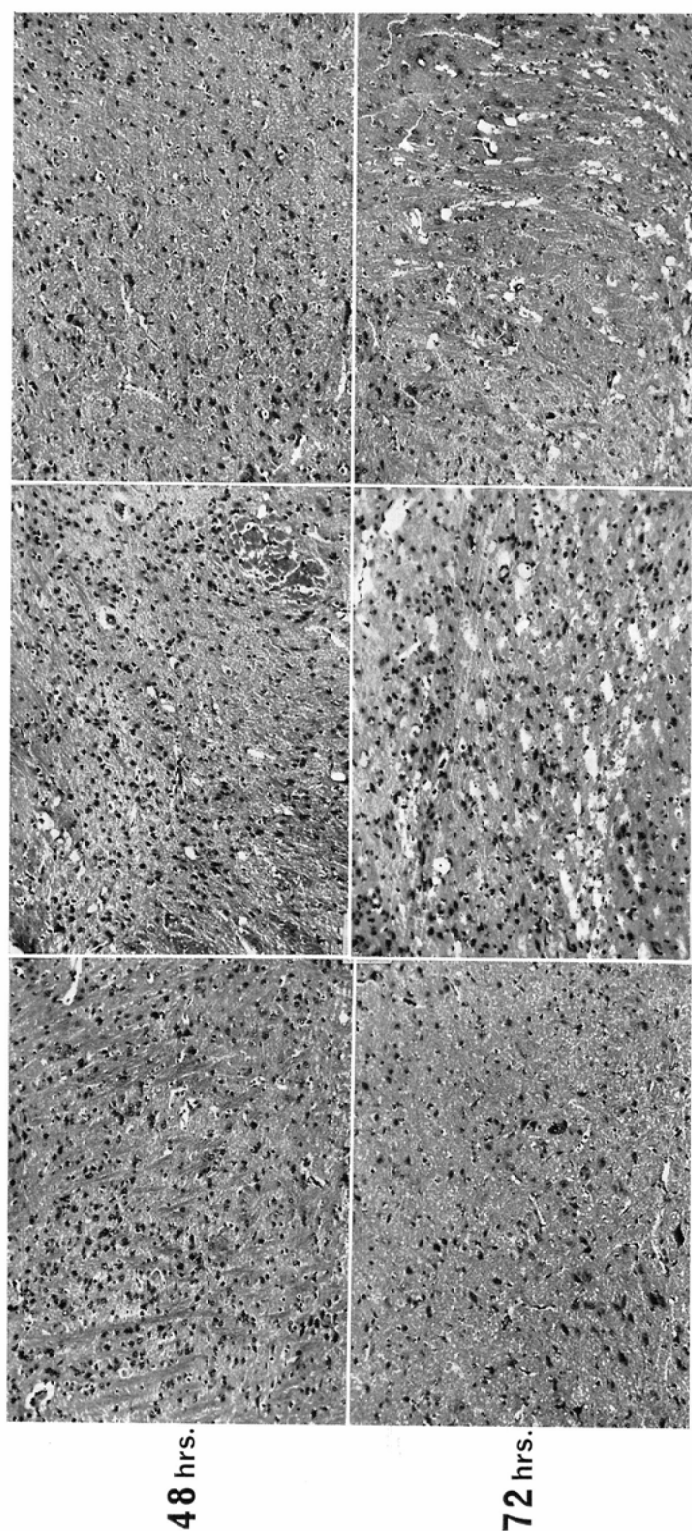


Fig. 4. Histologic findings of the brain after head X-ray irradiation. (Hematoxylin and eosin stain.)

No changes were observed in the three groups thirty minutes after irradiation. Three hours after irradiation revealed dilatation of the perivascular space and vacuolar changes of the ground substance, and the changes gradually increased in intensity when observed 24 hours later. Observation at 48 hours indicated little or no appreciable difference from the 24-hour results. Changes at 72 hours were the maximum. The group irradiated with 1000R demonstrated a very mild reaction. Both the 3000R and 5000R groups showed more distinct changes than the 1000R group. However, very little differences were observed between the 3000R and 5000R groups.

て理論的定義がない。したがって結合水を定量的に論ずる場合には、いかなる観点にたち、いかなる測定法を使用したかの問題が前提となる¹⁵⁾²²⁾。

Lloyd らは、各種の蛋白質に含まれる結合水を研究した結果、生理的に活発な細胞に存在する蛋白質例えばザルミン、筋肉の蛋白質、コラーゲン等は結合水を多量に有すると言っている。このことから結合水は蛋白質の機能を支配する最も大切な要素であると考えられることもできる¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。

結合水測定方法の塩化コバルト法²⁾³⁾¹⁵⁾²¹⁾²⁴⁾²⁷⁾は操作が簡単である反面、測定して得られた結果が種々の因子により誤差を生ずることは、諸家の報告²⁾¹⁵⁾²¹⁾²⁴⁾にみられる。また摘出した新鮮な脳を本法において測定することは技術的に困難であるため、小谷等²⁴⁾²⁷⁾にならい、10%ホルマリン固定後に塩化コバルト法を行なつた。したがって新鮮時の真の水分量を表わすものではないが、常に非照射群と照射群の試料を同一条件下で測定したので、比較検討は可能である。

上記方法で行なつた非照射対照群マウス大脳組織水分は、他の塩化コバルト法で測定した値とはほぼ同様であつた⁸⁾²⁷⁾。

各群とも照射30分後で結合水の減少する傾向を示しているがこの機序について考察する。

結合水は分子論的立場からみると、水分子と蛋白質との結合は主として水素結合に基づくものと考えられている¹⁵⁾。蛋白質分子のうち、いわゆる水素結合をつくり得る極性基 ($-OH$, $-C=O$, $-COOH$, $=NH$, $-NH_2$) だけが水分子と結合し得るものである。この水素結合の強さは、一般の共有結合に比べて弱いエネルギーで結合されている。またこのような水分子の影響は、いわゆる反応性ラジカルによる間接作用の考えと関連して重要な問題を提示しといる。すなわち電離放射線照射により水溶液において、溶媒である水分子は、 H , OH のラジカル、 H_2 , H_2O_2 の分子および励起状態の水分子を作る。このようにしてできたラジカル (H , OH), H_2O_2 および励起状態の水が他分子に作用するものと考えられる⁵⁾²³⁾²⁸⁾³⁵⁾³⁶⁾。したがって、弱いエネルギーで結合されている水

素結合は、当然切断されることが予想される¹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²³⁾。かかる見地から赤津¹⁾は *in vitro* において、X線照射によりDNA結合水の変化を蒸気圧法によつて測定して、照射1時間後に著明な減少を認めている。本実験でも照射30分後で減少する傾向を示し、中でも5,000 R照射30分後において、 $6.8 \pm 0.34\%$ ($P < 0.05$) と有意の減少を認めている。これは照射による物理化学的な機転による一次的な作用と解釈される。

このように照射30分および3時間後における結合水の減少は、照射による物理化学的な一次的な作用と解釈されるが、24時間、48時間および72時間後における減少は、実験結果からは水素結合の回復であるとは考えられない。これに反し、照射24時間後における自由水の増加は、物理化学的な一次的作用にひきつづき起こる生物学的反応すなわち二次的反應と解釈される。

Hebert 等⁹⁾は、家兎頭部に9,000 Rの照射を行ない、脳比重を測定したが、照射2~3時間後で増加し、以後減少をみており、本実験でも照射30分、3時間後で含水量の低下をみたが、これはHebertの実験とは類似の成績といえるであろう。

従来、中枢神経系に対する放射線の影響は、病理組織学的指標によれば低感受性といわれてきたが、最近電子顕微鏡的研究等により一概に低感受性であると断定できなくなつた⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾²⁰⁾²⁸⁾²⁹⁾³¹⁾³²⁾³⁴⁾³⁷⁾。

光学顕微鏡的にいわゆる脳浮腫なる所見は、本実験でも組織学的所見としてとらえ得た血管周囲腔の拡張と基質の空胞状変化に一致するのであるが³⁾²⁰⁾²⁵⁾、電子顕微鏡的にみると、かかる変化は星状膠細胞のend-footの膨化と各種のグリア細胞の形質neuropileなどの膨化ということになる³⁰⁾³⁷⁾。したがって光顕と電顕とのレベルの違いはあるが上記所見は脳浮腫をとらえているものと解釈される。

組織水分特に結合水の減少を認める照射30分後において、全群とも特記すべき組織所見を認め得なかつた。しかし山野³⁷⁾によれば、500 R照射30分後において、電顕では形態学的変化を認めてい

るが、これは光顕と電顕のレベルの違いもあると解釈される。

1,000R照射群では、組織所見はいずれの時期においても極く軽度であるが、組織水分特に自由水に由来する変動が著明に認められた。

3,000R照射群では、組織所見は浮腫の状態を呈し、組織水分も変動するが、組織所見は組織水分の変動ほど各時期間の差は認められなかった。

5,000R照射群では、組織所見は浮腫の状態を呈しているにもかかわらず、水分の変動は、いずれの時期にも認められなかった。

組織水分を指標とすれば、1,000Rおよび3,000R照射群はほぼ同様の経過をたどり、照射24時間後においては一過性の増加をきたしたが、5,000R照射群では、かかる変化は認められなかった。

病理組織学的所見を指標とすれば、1,000R照射群ではほとんど変化を認めないが、3,000Rおよび5,000R照射群では明らかな脳浮腫の所見を呈していた。

前記のごとく、従来神経系は放射線に対して形態学的指標によれば低感受性であるとされてきたが、最近では研究の進歩とともに、感受性を容易に云々することができなくなつてきた³¹⁾³²⁾。すなわち用いる指標によつて線量域が光感覚を生ずるmRオーダーから中枢神経死のみられる $10^5 \sim 10^6$ Rオーダーと広いことが特徴である。

照射に由来する脳浮腫を形態面よりみた報告は多いが、物理化学的な面からみた報告は少ない³¹⁾³²⁾。そこで本実験では、組織水分の変動を通じて、脳に対する放射線の影響を検索したが、組織所見が変化しないときでも、組織水分に変動を認めるという興味ある所見を得たのである。

V. 結 論

脳に1,000R、3,000Rおよび5,000RのX線をそれぞれ1回照射し、その後に表示される組織水分の変動と組織像の変化を対比して次の結論を得た。

1. 結合水は各群とも照射直後より低下するが、その程度は照射線量により異なる。

2. 自由水は1,000Rおよび3,000R照射群では一時的増加をきたすが、5,000R照射群ではかかる現象はみられない。

3. 全水は1,000Rおよび3,000R照射群では自由水の増加により一時的に増加するが、5,000R照射群では結合水の低下に由来する減少をきたす。

4. 1,000R照射群では組織像の変化は軽微であるのに、組織水分の著明な変動がみられる。

5. 3,000Rおよび5,000R照射群では組織像で変化の表われる前に既に組織水分の変動をみる。したがって脳に対する放射線照射の影響は、脳組織水分、特に結合水を指標に選べば、必ずしも感受性の低い組織であるとは言い得ぬであらう。

(稿を終るに際し、御指導と御校閲をいただきました恩師足沢三之介教授、大竹久助教授、松岡昭治講師ならびに本学第一病理学教室矢川寛一教授に心から感謝いたします。なお本論文の要旨は第30回日本医学放射線学会総会において発表した。)

(本研究は昭和42年度文部省科学研究費の援助を受けた。感謝の意を表する。松岡昭治)

文 献

- 1) 赤津修二：放射線間接作用の研究(第12報)、DNA結合水についての実験、日医放誌、18(1958)、318—323。
- 2) 秋場 稔、広田鋼蔵：塩化コバルト法による結合水の定量について、科学、20(1950)、572—573。
- 3) Ambo, H.: Experimental Swelling of the Brain and its Bound Water Content. Acta Path. Jap., 1(1951), 63—71。
- 4) 坂東玲芳：生物学的液体の結合水に関する研究、生化学、27(1956)、620—631, 735—741。
- 5) 江藤秀雄他：放射線医学(第2版)、医学書院、東京、1967。
- 6) 藤井恭一、竹下健児：大線量照射によるマウスの致死効果(第2報)、日医放誌、23(1963)、300—307。
- 7) 藤井恭一：マウスの急性死について、日医放誌、25(1965)、30—46。
- 8) Gerstner, H.B. et al.: Effect of Head X-Irradiation in Rabbits on Aortic Blood Pressure, Brain Water Content, and Cerebral Histology. Radiation Res., 5(1956), 318—331。
- 9) Gerstner, H.B. and Kent, S.P.: Early Effects

- of Head X-Irradiation in Rabbits. *Radiation Res.*, 6 (1957), 626—644.
- 10) Gortner, R.A.: The State of Water in Colloidal and Living Systems. *Trans. Farad. Soc.* 26 (1930), 678—686.
 - 11) Gortner, R.A.: The Role of Water in The Structure and Properties of Protoplasm. *Ann. Rev. Biochem.*, 1 (1932), 21—54.
 - 12) Gortner, R.A.: Water in its Biochemical Relationships. *Ann. Rev. Biochem.*, 3 (1934), 1—22.
 - 13) Hatschek, E.: A Direct Demonstration of Bound Water in Gelatin Gel. *Trans. Farad. Soc.*, 32 (1936), 787—789.
 - 14) 東 健一: 結合水の問題, 科学, 17 (1947), 126—132.
 - 15) 東 健一: 蛋白質化学, 4巻, 127—162, 共立出版, 東京, 1956.
 - 16) Hirota, K., Kawamura, F.: A Rapid Method of Determination of Bound Water in Proteins. *Monograph. Res. Inst. Appl. Elec.*, 2 (1951), 11—19.
 - 17) 河村文夫, 広田鋼蔵: セラチンの結合水のX線照射による変化, 科学, 21 (1951), 469—470.
 - 18) Kawamura, F. et al.: Irradiation Effects on the Bound Water of Mammalian Tissues. *J. Radiat. Res.*, 10—2 (1969), 45—51.
 - 19) Kawamura, F. et al.: Effect of Irradiation on Bound Water in Mouse Thymus. *Tokushima J. Exp. Med.*, 16 (1969), 33—37.
 - 20) 木戸長一郎: 中枢神経組織に及ぼす⁶⁰Coγ線照射の影響, 日医放誌, 27 (1967), 68—86.
 - 21) 木本英治他: 組織内吸着水の定量法について, 医学と生物学, 20 (1951), 110—113.
 - 22) 黒田嘉一郎他: 生物学的液体の結合水の微量定量法, 生化学, 27 (1955), 522—529.
 - 23) Lee, D.E.: *Actions of Radiations on Living Cells*, 2nd ed., Cambridge University Press, London, 1955.
 - 24) 小谷武彦: 脳腫脹と脳水腫に於ける所謂結合水の測定と組織学的変化の比較研究, (其1) 水分並びに結合水に関する研究, 北海道医誌, 23 (1948), 1—8.
 - 25) 小谷武彦: 脳腫脹と脳水腫に於ける所謂結合水の測定と組織学的変化の比較研究, (2) 組織学的研究, 北海道医誌, 23 (1948), 65—72.
 - 26) 岡本和男: 生体組織に対するX線照射の影響, 結合水についての実験, 日医放誌, 21 (1962), 1179—1192.
 - 27) 佐藤誠之: 脳浮腫に関する実験的研究, 脳含水量を示標とした治療, 予防の検討, 日外会誌, 67 (1966), 159—173.
 - 28) 菅原 努他: 放射線細胞生物学, 朝倉書店, 東京, 1968.
 - 29) 竹下健児, 藤井恭一: 大線量照射によるマウスの致死効果 (第1報), 日医放誌, 23 (1963), 40—47.
 - 30) 塚田裕三: 脳の生化学, 医学書院, 東京, 1964.
 - 31) 津屋 旭: 神経系と放射線, 総論的なこと, 臨牀放射線, 12 (1967), 981—992.
 - 32) 津屋 旭: 神経系と放射線, 各論を中心として, 臨牀放射線, 15 (1970), 717—726.
 - 33) 上野陽里: マウス生存率および臓器重量におよぼす二分割X線照射の影響, 日医放誌, 26 (1966), 356—361.
 - 34) Vogel, F.S. et al.: The Induction of Acute Morphological Changes in the Central Nervous System and Pituitary Body of Macaque Monkeys by Cobalt 60 (gamma) Radiation. *J. Neuropathol. Exper. Neurol.*, 17 (1958), 138—150.
 - 35) 若林 勝: 放射線間接作用の研究, 日本医事新報, 1579 (1954), 3115—3121.
 - 36) Wakabayashi, M. et al.: Protein Denaturation by Ionizing Radiation and Role of Oxygen, *Jap. Journal of Physiology*, 5 (1955), 382—386.
 - 37) 山野究: 中枢神経組織に対する放射線の影響に関する電子顕微鏡的研究, 日医放誌, 29 (1969), 597—610.