



Title	致死効果より見たS・M系d・d・N系マウスエツクス線感受性の差の有無について
Author(s)	百瀬, 郁光; 渡邊, 哲敏
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1958, 18(6), p. 854-860
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16352
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

致死効果より見た S·M 系 d·d·N 系マウス エックス線感受性の差の有無について

東京大学医学部放射線医学教室（主任 宮川正教授）

百瀬郁光，渡邊哲敏

（昭和33年3月20日受付）

本研究は文部省科学研究費（各種マウスの生理的特徴に関する研究一班員宮川正）によつた。

I 緒言

近時動物実験に於て種類のみならず系の差による実験結果の相違が問題になりつゝある。この事は放射線を対象とする場合も今後大切な問題である。即ち同一種類の動物でも系により放射線感受性が異なることは当然考えられることであり、実験結果を正確に判断する上、又他の研究結果と比較する場合も系依存性を常に念頭におく必要がある。既にかゝる見解にもとづく報告もあるが、今回はわが国において使い易いマウスの二系統につき系による放射線感受性の差の有無を検討し、今後の放射線を対象とした動物実験の基礎となしたい。尙同一系に於ても性別による差も併せて検討したい。又飼育法による差も考慮されるべきで今回はこの点も特に考慮して飼育法についても2, 3の検討を加えた。

II 研究方法

(1) 使用動物

中央実験動物研究所より購入した系の異なるS·M·系d·d·N·系マウスを使用した。飼育は縦18cm、横16cm、高さ20cmの金網製の飼育箱に各雌雄別に一箱4～5匹宛を入れたが、他のものに噛みつき又危害を加えるものは之れを1匹宛隔離し、各動物は平等に食餌をとり得ると共に常に自己保全の警戒を強いられる様な精神的緊張を必要としない様に注意した。又噛傷に発生し易い敗血症に起因する死亡を照射による死亡に加える危険をさけた。室温は大体20°C、少くも1週1回は飼育箱内の清掃と室内の掃除を行い、飼育箱内の藁、飼料の残渣が湿氣をあび尿分解物がマウスに及ぼす

影響をさけ通風換気に留めし室内の汚染をさけるために必要者以外の出入は之れを厳重に禁止し、生物学的条件の厳正を期した。飼料は中央実験動物研究所製の固型飼料を使用、水は給水ビペットにより十分にあたえた。照射前2週間の観察期間をおき出来る限り健康と思われるものだけを使用した。対照群と照射群との識別は任意にマウスを擱み出して區分した。尙全例共に照射時年令は生後6週間であつた。実験に使用したマウスの分類は第1図に示す通りである。

(2) 照射方法（第2図参照）

(a) 照射箱

厚さ約2mmの紙製、高さ2.5cm、直径20cmの箱を作り箱の中心より放射状に走る12の隔壁をもうけ、蓋は透明セルロイドとし箱には多数の換気孔をあけ照射中マウスは充分に呼吸出来る様にした。この照射箱を厚さ2cm、巾5cmの板で作つた高さ110cm、縦横各60cmのヤグラの上面中央に紐で固定し、背後散乱線の影響をさける様にした。

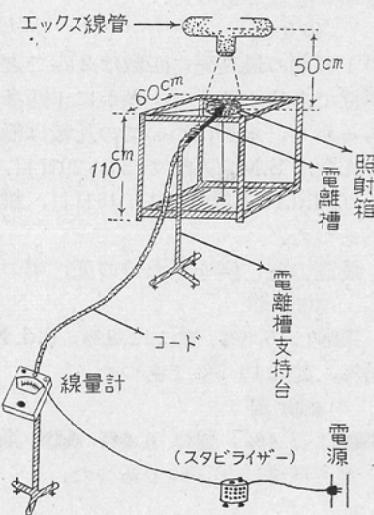
(b) 照射条件

東芝製 K.X.C. 18型、200kVp., フィルター1.0mmCu + 0.5mmAl, 管電流25mA, 半価層1.73mmCu 線量率62r/min. 焦点動物間距離50cm, 照射線量は400r, 600r, (便宜上空中線量を基準とした)。照射線量の決定は電源電圧の変動による出力の変動が相当大きく、正確な致死効果を問題とする場合の照射線量の決定は線量率と曝射時間との間の計算からでは望めないので¹、我々はSiemeus 製の Universal 線量計を使用し、照射

Fig. 1 Materials

Strain	Sex	Dose (r) in air	No. of animals exposed	average weight (gr)	No. of animals control (no x ray)	average weight (gr)
S.M.	♀	600	30	19.9	}	17.5
S.M.	♀	400	39	18.5		
S.M.	♂	600	30	20.6	}	20.6
S.M.	♂	400	30	20.0		
d.d.N	♀	600	35	21.0	}	17.5
d.d.N	♀	400	30	19.9		
d.d.N	♂	600	30	20.6	}	20.1
d.d.N	♂	400	30	21.3		
total			234		39	

Fig. 2 照射方法



箱の12隔壁の1つに電離槽を入れ、積算線量計装置で照射線量の決定を行いながら、1回11匹照射を行った。尙照射野は予め、螢光板を用いて照射箱が充分にエックス線線束の内部にはいる様に位置を定めた。

III 実験成績

A) 死亡に至るまでのマウスの状態

各照射群共に死亡するマウスの大部分はその1～2日前頃より下痢が始まり、食欲不振、運動不活潑となり毛並が亂れて地肌が透けて見え、外界の刺激に対しての反応が鈍く、箱の隅にうずくまり、この状態から一両日後頃に死亡する例が多く見られ急性放射線障害による死亡の原因に胃腸管系の障害が大きな位置を占める事を思わせるが中

Fig. 3 エックス線 600r 全身一時照射後の S.M. 系 d.d.N. 系マウスの雌雄別死亡経過(日別死亡数)

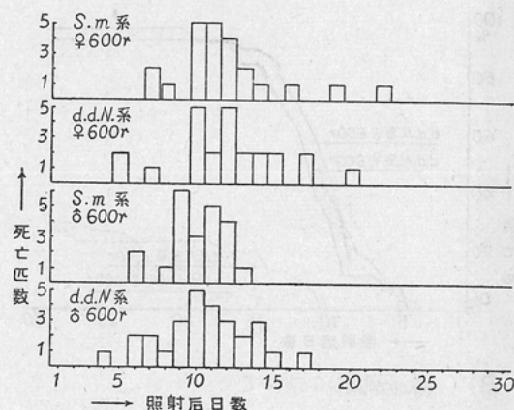
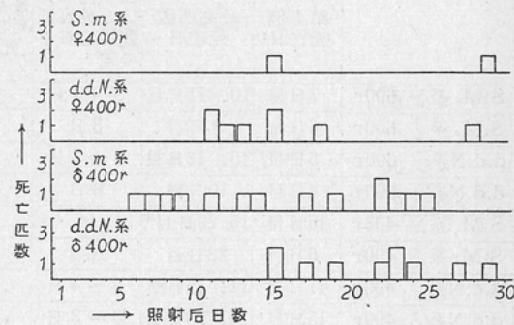


Fig. 4 エックス線 400r 全身(一時)照射後の S.M. 系 d.d.N. 系マウスの雌雄別死亡経過(日別死亡数)



には全くこの様な状態を示さず突然死亡したかのごとく考えられる例もあり、死亡原因の複雑性を思わせる。

Fig. 5 エックス線 600r, 400r 全身一時照射後のS.M. 系マウスの累積死亡率

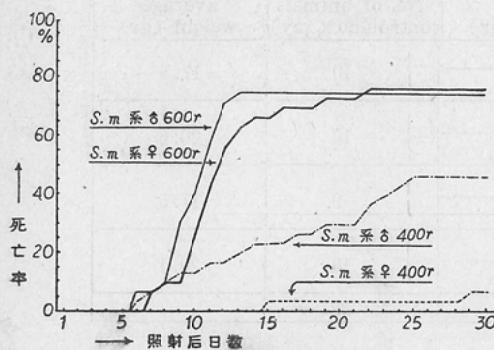
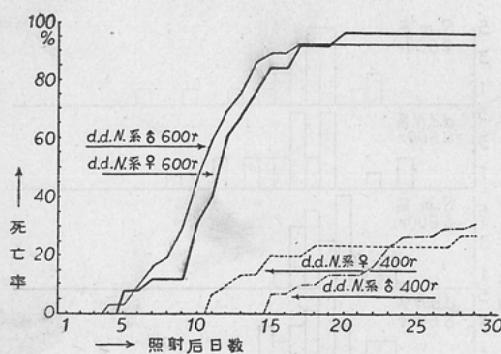


Fig. 6 エックス線 600r, 400r 全身一時照射後の d.d.N 系マウスの累積死亡率



B) 致死効果について

各群線量別性別による日別死亡数を図3,4に、

累積死亡率を図5,6 各比較を図7に示す。

C) 第一死亡例を見た日の比較

(a) 600r 群

S.M. 系雌では照射後7日目、雄では6日目 d.d.N. 系雌では5日目、雄は4日目であつた。

(b) 400r 群

S.M. 系雌では照射後15日目、雄では6日目 d.d.N. 系雌では11日目、雄は15日目であつた。

D) 最も多数の死亡例を見た日の比較

(a) 600r 群

S.M. 系雌では照射後10, 11日目、雄は9日目 d.d.N. 系雌では10, 12日目、雄は10日目でいずれも照射後10日前後であつた。

(b) 400r 群

本群の1日間の最高死亡匹数は2匹で之れは最少識別単位である1匹よりも僅かに1匹多いだけの事であるから、本群についての比較は無理であるがその日数は S.M. 系雌で15日、29日目、雄は22日目であり、d.d.N. 系雌では11, 15日目、雄は15, 23日目であつた。

E) 最高の死亡例を見た日の死亡率の比較

(a) 600r 群

S.M. 系雌は16.5%，雄は12.8%，d.d.N. 系雌では20.0%，雄は16.5%であつた。

(b) 400r 群

S.M. 系雌は3.4%，雄は6.6% ddN 系雌では6.6%，雄も同様に6.6%であつた。

Fig. 7

	第1例 死亡日	最高匹数 死亡日	第1例死亡 日と最高匹 数死亡日との 差	最高匹数 死亡日と 死亡率	死亡持続 期間	実際に死 亡を見た 日数	最終死亡 期日	最高匹数 死亡日と 最終死亡 日との差	50%死亡 日	最終死亡 率(%)
S.M. 系♀ 600r	7日目	10. 11日目	3~4日	5/30	16日	10日	22日	11~12日	12日	75.9
S.M. 系♂ 600r	6日目	9日目	3日	6/30	8日	7日	13日	4日	11日	74.8
d.d.N. 系♀ 600r	5日目	10. 12日目	5~7日	5/25	16日	10日	20日	10~8日	11日	96.0
d.d.N. 系♂ 600r	4日目	10日目	6日	5/30	14日	12日	17日	7日	10日	92.4
S.M. 系♀ 400r	15日目	15. 29日目*	/	1/29	15日	2日	29日	/	/	6.8
S.M. 系♂ 400r	6日目	22日目	16日	2/30	20日	13日	25日	3日	/	46.2
d.d.N. 系♀ 400r	11日目	11. 15日目	0~4日	2/30	18日	6日	28日	13~17日	/	26.4
d.d.N. 系♂ 400r	15日目	15. 23日目	0~3日	2/30	15日	8日	29日	6~14日	/	33.0
	*	S.M. 系♀ は 15. 29日目に 1日夜死 亡したのみ								

Fig. 8 Temporal distribution

Strain	Sex	Dose (r)	Postirradiation days and the death rate percentage							
			interval	1	2	3	4	5	6	7
			days	0~3	4~7	8~11	12~15	16~19	20~23	24~28
S.M.	♀	600		0	6.6	39.3	41.2	20	12.5	0
S.M.	♂	600		0	6.6	53.6	38.5	0	0	0
d.d.N.	♀	600		0	12.0	31.8	73.3	50	50	0
d.d.N.	♂	600		0	16.5	52	75	33	0	0
S.M.	♀	400		0	0	0	3.4	0	0	0
S.M.	♂	400		0	6.6	10.7	8.0	8.7	14.3	5.6
d.d.N.	♀	400		0	0	6.6	14.3	4.2	0	0
d.d.N.	♂	400		0	0	0	6.6	7.1	11.4	8.7

$$\text{the death rate} = \frac{\text{No. dying during an interval 4 days}}{\text{No. alive at beginning of the interval}} \times 100 (\%)$$

Fig. 9

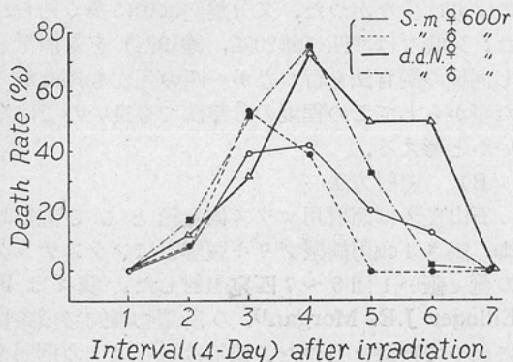
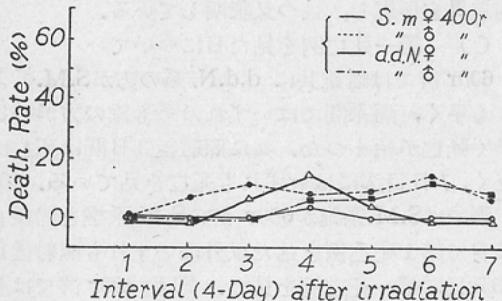


Fig. 10



F) 死亡持続期間の比較

(a) 600r 群

S.M. 系雌は16日間、雄は8日間、d.d.N. 系雌は16日間、雄は14日間であつた。

(b) 400r 群

S.M. 系雌は15日間、雄は20日間、d.d.N. 系雌

では18日間、雄は15日間であつた。

G) 第1死亡日から最高匹数死亡日までについての比較

(a) 600r 群

S.M. 系雌では3~4日、雄は3日間、d.d.N. 系雌では5~7日間、雄は6日間であつた。

(b) 400r 群

1日間の最高死亡は本群では2匹であつた為に(G)についての比較は省略した。

H) 最高匹数死亡日から最終死亡日迄の比較

(a) 600r 群

S.M. 系雌は12~14日間、雄は4日間、d.d.N. 系雌は8~10日間、雄は7日間であつた。

(b) 400r 群

本群については(G)項(b)の理由で省略する。

I) 最終死亡日

(a) 600r 群

S.M. 系雌は照射後22日目、雄は13日目、d.d.N. 系雌は20日目、雄は17日目であつた。

(b) 400r 群

S.M. 系雌は照射後29日目、雄は25日目、d.d.N. 系雌は28日目、雄は29日目であつた。

J) 50%死亡日についての比較

(a) 600r 群

S.M. 系雌は照射後12日目、雄は11日目、d.d.N. 系雌は11日目、雄は10日目であつた。

(b) 400r 群

本群はいずれも50%死亡には至らなかつた。

K) 最終死亡率（照射後30日間観察）

(a) 600r 群

S.M. 系雌は75.9%，雄は74.8%，d.d.N. 系雌では96.0%，雄は92.4%であった。

(b) 400r 群

S.M. 系雌は 6.8%，雄は46.2%，d.d.N. 系雌は26.4%，雄は33.0%であった。

L) 死亡の時間的分布（図8, 9, 10参照）

各系、性別群の死亡率の分布の為めに、照射後の28日間を夫々4日間宛の7つのインターバルに分けた。即ち0~3, 4~7, 8~11, 12~15, 16~19, 20~23, 24~28日の各インターバルである。各インターバルの死亡率はそのインターバルの間（4日間）に死亡したマウスの数を、そのインターバルの始まる日に生存していたマウスの数で除したものと%で表わしたもので、この値を縦軸に、照射後の各インターバルを横軸にとつて死亡の時間的分布を分析した。

(a) 600r 群

S.M. 系雌は第4，雄は第3インターバルにピークがあり、d.d.N. 系雌は第4，雄も同様第4インターバルにピークがあつた。両系の雌雄共に第3インターバルまでの死亡率の上昇は大体類似の傾向を示し、ピーク後の下降は雌は3，雄は2インターバル後にともに0となつた。

(b) 400r 群

S.M. 系共に第3(8~11日)インターバルまで死亡率は0で、雌は第4，雄は第6インターバルにピールを見た。d.d.N. 系雌は第2インターバルまで死亡率は0で、第4インターバルにピークがあり、雄は第3，第6インターバルに2つのピークが見られた。尙本実験に総計39匹の対照例を使用したが一匹の死亡例をも見なかつた。

IV) 考察並びに結論

A) 飼育

F. Ellinger-Japer, E. Morgan¹⁾ 等の述べる所の条件に適合する様に飼育を行つた。併し彼等の強調する一箱一匹宛の飼育は行わなかつた。彼等はこの飼育法によつて初めて動物は平等且つ充分に食餌を取り得るものであり、特に照射直後の期間は動物の衰弱が大きいために群育の場合は強い動物が弱いものを食餌から遠ざける傾向が強く、又雄の場合には互いに嗜みつきその結果生ずる敗血症に起因する死亡を、照射による死亡に加える

危険があると云う。この事は特に死亡率の低い実験の場合に極めて重大な誤りをおこす事となる。一方反之 H. Langendorff, R. Koch²⁾ は群育の場合よりも一箱一匹宛飼育の方が死亡が大きい事を経験している。この事は自然死の場合も照射による場合にも同様の事を実験的に確めている。

即ち彼等は雌雄間の死亡の差は単に嗜みつく、と云う事のみに原因するのではなく、各動物に存在する所の障害の本質的な差異によるものと考え、その一つとして生殖腺ホルモンによるものと考えている。石山氏³⁾ は同一箱に一腹（6~10匹）を飼育している。我々は既述の如く一箱4~5匹宛飼育したが、各動物を良く観察し嗜みつき易い性質のものは、発見のつどこれを一匹宛分離飼育した。この場合分離例は一般に体重も多く、又元気の良い物であつたが、その死亡は群育のものよりは少なかつた。又分離例は雄に多く見られた。又我々は39匹（雌20匹、雄19匹）を対照群とし同様の飼育法を行つたが一匹の死亡も見なかつた事からしてこの程度の分離法でも良いのではないかと考える。

B) 照射方法

石山氏³⁾ は照射用マウス固定箱として直径10cm、高さ4cm円筒型ブリキ製容器にプラスチックの蓋で蔽い1回6~7匹宛照射した。我々は F. Ellinger J.E. Morgan¹⁾ の所謂物理的必須条件に副つて実験を行つた。彼等は数年以上の週期をもつて、又士2.5%の線量の変化によつて生物学的差異を再現し、且つ又証明している。

C) 第一死亡例を見た日について

600r 群では雌雄共に d.d.N. 系の方が S.M. 系よりも早く、両系間ではいずれの系も雄の方が一日早く死亡が始まつた。共に照射後3日間は死亡はなく、7日目迄にはいずれも死亡を見ている。400r 群では S.M. 系雄が 600r 群の S.M. 系雄と同様6日目で第一死亡例を見た以外はいずれも照射後11~15日目に第一死亡例を見た。即ち 400r 群では照射後10日間は死亡例を見ていないから、この期間中の飼育は特に厳重にやる必要があると考えられる。然かも本群は死亡率が低い事からして、この期間中に事故死を生ずる事は特に避けるべきであろう。

D) 最も多数の死亡を来たした日について

600r 群ではいずれも10日前後（9~12日）で、

死亡持続期間の前半に相当した。石山氏³⁾も同様の報告をしている。又 Henry I. Kohn, Robert. F. Kallman⁴⁾ 等は A/He, BALB/C, CAF₁, C₃H の各系マウスでは照射後(12—15日)であると報告している。

E) 最高の死亡例を見た日の死亡率について、600r, 400r群共に系、性別による有意の差は見られず、死亡率はいずれも最終死亡率の1/4程度であった。

F) 死亡持続期間について

600r 群のS.M. 系雌雄間では雄の方が短く、5%の危険率をもつて推計学的に有意の差が認められ、両系の雌は共に16日間で一致し、雄の間では S.M. 系の方が短かつた(危険率20%)。400r 群では S.M. 系では雄の方が、両系間の雄では S.M. 系雌の方が持続期間が長く(危険率20%)雌について両系間に差はなく、d.d.N. 系の雌雄間に有意差は見られなかつた。400r, 600r両群の間では S.M. 系の雄を除いて持続期間に有意の差は見られず両群の S.M. 系雄では、600r 群の方が期間は短(危険率5%)かつた。

G) 第一例死亡日から最高匹数死亡日までの期間については、S.M. 系の方が一度死亡が始まると d.d.N. 系よりも急速に上昇する事を示す。両系共に雌雄間に有意差は見られなかつた。

H) 最高匹数死亡日と最終死亡日について、両系共に雄は最高匹数の死亡を来せばそれ以後死亡は急速に減少する事を示している。

I) 最終死亡日

600r 群では両系共に雄が早く最終死亡日に達し、S.M. 系では5%の危険率をもつて有意差が見られた。600r 群では照射後大体3週間の観察を必要とし、400r 群では30日間を要する事が考えられる。金山氏³⁾によれば照射後15~20日間である(使用動物は Mongrel, Swiss-albino 系マウス照射時年令生後7~8週、X線 400, 600r 照射群)。

J) 50%死亡日

600r 群 S.M. 系は雌雄共に第一死亡例を見た日から5日後 d.d.N. 系は共に6日後であつた。

K) 最終死亡率(照射後30日観察)

600r 群では各系の雌雄間に有意差は見られなかつたが、両系共に雌の方が死亡率が高く、両系の雌雄間では共に d.d.N. 系の方が S.M. 系のもの

よりも死亡率が高く推計学的に5%の危険率で有意の差が認められた。即ち strain の異なる事による死亡率の有意差が認められたが、400r 群においては両系共に雄の方が死亡率が高く d.d.N. 系では雌雄間に有意差はみられなかつたが S.M. 系では雌雄間に推計学的に有意の差が見られた(危険率5%)。又両系の雌同志の間では有意の差が見られたが雄の間には見られなかつた。即ち 400r 群では雌について strain 間に有意差が、又 S.M. 系では性による死亡率に有意差を見た。併し H.L. Abrams⁵⁾ は C₅₇BL マウスでは雌雄間に感受性の差はないと言ひ、又 H.M. patt⁶⁾ は性による差は殆どなく雌は僅かに雄よりも抵抗性があるが之も決して全種属について云える事ではなく、M.C. Reinhard⁷⁾ によれば 8—15週(生後)の aba. Marsh, C₅₇BL C₃H 系のマウスの LD₅₀ 値には差は無かつたと報告している。一方 Henry I. kohn, Robert. F.Kallman⁴⁾ によれば、A/He, C₃H, BALB/C, C₅₇BL, CAF₁, ACF の strain N.M.L.I. を用いた結果すべての strain において雌の LD₅₀ 値は雄のそれよりも高いが、その4%を越えなかつたと述べている。又 W.H. Chapman^{8,9)} は 60~80日(生後)の NMR I 系マウスでは雌の LD₅₀ 値は雄のそれよりも7%高く strain による差の存在を疑つてゐる。又 R. Rough, H. Clugston¹⁰⁾ は CF₁ マウスでも雌の方が雄よりも多く生き残り、この割合は LD₅₀ 値の8%の増加に相当すると述べている。更に Neary G.J J.R. Munson, R.H. Mole, Deuel Jr, H.J. 等も雌のマウスにおいて雄よりも大きい放射線抵抗性の存在を証明している。併しながら彼等はたゞ存在を認めたのみでこの事実に対して特別の意味を与えていないが、H. Langendorff, R. Koch²⁾ のみが系統的な研究を行い、性による放射線感受性の差の存在を証明し、雌は雄よりも放射線に敏感であり、又雄の自然死は雌よりも高いがそれは単に雌同志の特別な嗜み合いの習性に帰せらるべき性質のものではなく、事実一匹宛分離飼育を行つた場合も矢張り雄は雌よりも自然死が多く、この事は又照射された場合にも実験され、その差は推計学的に有意の差をもつ事を実験的に証明している。その本質的な差の原因として生殖腺ホルモンによるものと考えている。

L) 死亡の時間的分布について

Henry I. kohn⁴⁾, 等によれば A/He, C₃H, B ALB/C, C₅₇BL, CAF, ACF₁ 系のマウスにおいて照射後その死亡率が 100%に達しない場合には殆ど第4インターバルに单一の死亡率のピークを見ているが、我々の 600r 群では S.M. 系雄が第3インターバルにピークを見た以外はすべて第4インターバルに单一のピークを見た。400r 群は 600r 群に比べてすべて平坦であるが、両系の雌は共に同様第4インターバルに单一のピークを見た。併し S.M. 系雄は第6インターバルであつた。又 d.d.N. 系雄は第3、第6インターバルにおいて2つのピークが見られた。Henry 等は上記の strain 中2つのピークを C₅₇BL においてのみ見ている。又 400r 群の両系の雄は第7インターバルに至るも死亡率は 0にならず従つてこれらを用いての実験は他の物よりも長い観察期間を必要とする様に思われる。

稿を終るにあたり終始御指導御援助を賜わりたる宮川教授に憤みて謝意を表す。

又、御援助下された教室員諸兄に深謝す。

文 献

- 1) Friedrich Ellinger and Japer E. Morgan: Radiology Vol. 64, p. 210-218, 1955. — 2) H. Langendorff and R. Koch: Strahlen therapie Vol. 94, p. 250-257, 1954. — 3) 石山金蔵: 日本医学放射線学会雑誌, Vol. 16, No. 7 p. 7, p. 806-p. 818, 1956. — 4) Henry I. Kohn and Robert F. Kallman: Rad. Research Vol. 5, p. 309-317, 1956. — 5) H.L. Abrams: Proc Soc Exptl Biol Med. Vol. 76, p. 729-732, 1951. — 6) H.M. Path: Physiol. Rev. Vol. 23, p. 35-76, 1953. — 7) M.C. Reinhard and E.A. Hirand: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. Vol. 85, p. 367-370, 1954. — 8) W.H. Chapman: Rad. Research Vol. 2, p. 502-511, 1955. — 9) W.H. Chapman and Edward A. Jerome: Rad. Research Vol. 4, p. 519-531, 1956. — 10) R. Rugh and H. Clugston: Rad. Research Vol. 2, p. 227-236, 1955. — 11) 鳥居, 高橋, 土肥: 医学、生物学のための推計学.

Influence of Strain and Sex to the lethal effects of a single total body x-irradiation in mice.

By

I. Momose and N. Watanabe.

Department of Radiology, School of Medicine, Tokyo University.
(Director, Prof. T. Miyakawa)

For this experiment two different strained mice (S.M. and d.d.N. strain mice were obtained from the central experimental animal institute in Japan) were used, and their temporal distribution of death, LD50/30 days after a single total body x-irradiation (exposed 400r and 600r in air measured by using the Siemens universal dose meter) were studied, under the condition of biological and physical factors which were exaggerated by F. Ellinger and J.E. Morgan.

Results.

Mortality during 30 days observation period,

S.M. strain

Female 600r	75.9%	400r	6.8%.
Male 600r	74.8%	400r	46.2%.

d.d.N. strain

Female 600r	96.0%	400r	26.4%.
Male 600r	92.4%	400r	33.0%.

1. 600r group. Female animals were more radiosensitive than the male animals slightly in both strain.
2. The mortality among d.d.N. strain was suggestively higher than among S.M. strain, and significantly the strain difference of mortality was statistical proved.
3. 400r group. Male animals were more radiosensitive than the female.
4. Even in the case of 400r group, mortality was less than the 600r group, however, we revealed statistically significant differences in the sex and strain difference of mortality.