The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	放射線感受性の異なる近交系の交雑により得られたヘテロなマウス群における放射線感受性について
Author(s)	山田, 淳三; 早川, 純一郎; 村松, 晉 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1964, 24(7), p. 930-934
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18513
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線感受性の異なる近交系の交雑により得られたヘテロなマウス群における放射線感受性について

放射線医学総合研究所障害基礎研究部（部長 江藤秀雄博士）
山田淳三 早川純一郎
村松晉 土屋武彦

（昭和39年8月3日受付）

Radiosensitivity of the Heterogeneous Mice Group Obtained From the Crosses Between Radiosensitive and Radioresistant Inbred Strains of Mice.

By

Junzo Yamada, Jun-ichiro Hayakawa, Susumu Muramatsu
and Takehiko Tsuchiya
(Division of Radiation Hazards, National Institute of Radiological Sciences)

Heterogeneous mice group was obtained from the crosses between radiosensitive inbred mice strains (CF#1 and RF) and radioresistant one (C57BL/6), in order to study the difference of radiosensitivity between the albino and coloured progenies within this group.

When irradiated by 650 r of X-rays, the heterogeneous mice group showed to be more resistant than the mice of C57BL strain, which was the most radioresistant strain among parental ones; the mortality of this group at 30 days was 44.1%, while that of C57BL was 60–90%. From the comparison of the mortality in the albino progeny with that in coloured one within the heterogeneous group, it was found that there was no statistically significant difference between them.

Another observation concerned with the testis weight loss for a week after X-ray-irradiation of the various doses (400–900 r) was performed with the same group. The differences between the albino and coloured progenies were not significant in the following items: (1) testis weight loss in each dose, (2) regression coefficients of testis weight loss on dose, (3) values of LD_{50}, and (4) survival days in each dose.

There was, however, some tendency in each of the above items that the albino progeny was slightly radiosensitive by comparing with the coloured one, in spite of no statistical difference.

Therefore, the above results might suggest that albino gene has some influence in the expression of radiosensitivity under the condition of more uniform genetic back-ground, but that the influence may not be intensive.

1. 緒 言

放射線感受性がマウス近交系間で異なることは多くの研究者達によつて報告されている[1~4]. このように近交系間に差があることは放射線感受性が相当遺伝性の強い形質であることを示しているといえよう. Grahn[5] は放射線感受性の異なる系統を交配し, その F_1, F_2, F_3 世代を分析し, LD_{50}で+0.58の遺伝力を算出し, Roderick[6] は100r/day の連続照射による生存日数についての選抜実験の結果+ 0.22の realized heritability を得ている.

このような放射線感受性に関しては当然多くの遺伝子の関与が考えられるわけであるが, 一方において既知の単一の遺伝子によつても放射線に対する反応に差が生ずることが2, 3報告されている. 古く Hance[7] は albino 遺伝子座における hetero 個体(Cc)と着色因子 homo 個体(CC)との區別をX線による毛色の灰白化によつて判定できることを報告している. 他の遺伝子については se, a_t, hr, c^{ch} 遺伝子について, Doolittle[8]が, W遺伝子について Bernstein[9] が報告し, このうち se, a_t, 及びWの各遺伝子が放射線感受性を有意に高めたという結果を得ている. 又 Grahn[5] は F_1 ♀とA系♂の交配で分離した albino マウスはその同腹の着色マウスより感受性が高かつたことを報告している. このような単一の既知の遺伝子と放射線感受性との関連の強さを知ることによつて, 放射線感受性の個体差, 或いは放射線障害を解明する手がかりとすることができるかも知れない.

著者ら[10]は CF#1, RF, C57BL/6 のマウス3系統につき放射線感受性を比較し, 系統差を認め, 更にこの感受性と甲状腺機能などの生理的形質との相関が予測されることを示した. そこでこれら3系統間の交雑をおこない, 放射線感受性につき, 主として着色個体と albino 個体について比較をおこなつた.

2. 材料及び方法

マウス：本研究所で繁殖をおこなつている CF#1, RF, C57BL/6 の3系統間で交雑をおこない,

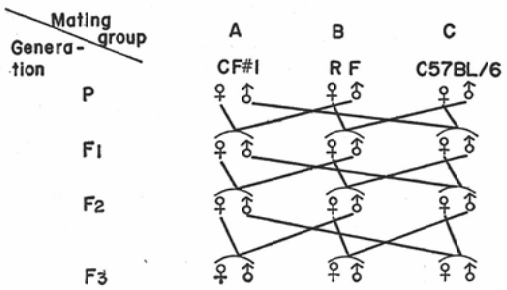

Fig. 1. Mating system of mice. Each mating group contains ten pairs of female and male, and each pair contributes one female and one male progenies to the next generation.

その F_2 及び F_3 世代を実験に供した. 交配方法は図1に示した. 各交配群はそれぞれ10対の雌雄よりなり, 各代においてできる限り各対より雌雄1匹づつ取り次代の親とし, 意識的に近交を避けるようにした. 実験に使用したのは60～80日令雄マウスで, 平均体重は29.8gであつた. 各動物は離乳後同腹毎に同一ケージに収容し, 同腹仔数の制限はおこなわなかつた. 飼料は固型飼料(船橋農場製)を用い, 水と共に十分与えた.

X線照射：深部治療用X線発性装置を使用し, 照射条件は, 200KVp, 20ma, 0.5mm Cu + 0.5mmAl フィルター, 線源よりの距離50cmで, 線量率は92r/min である.

3. 結 果

(1) 死亡率

F_2 世代のマウスを用いた. 親の近交系の $LD_{50/30}$ から推定して, このマウス群の $LD_{50/30}$に近いと思われる線量 650r を1回照射し, 30日間の

Table 1. Death rates under the 650 r single X-irradiation in coloured and albino progenies.

Mating group	Coloured progeny		Albino progeny		χ^2
	death/tested	%	death/tested	%	
A	4/8	50.0	2/3	66.7	0.24
B	7/17	41.2	10/20	50.0	0.04
C	14/36	38.9	8/18	44.4	0.01
Total	25/61	41.0	20/41	48.8	0.30

Table 2. Mean testis weight losses, death rates and mean survival days under the various doses of X-irradiation.

Dose (r)	Fur colour	No. of mice	Mean testis weight loss mg. ± S.E.	No. of death	Death percentage	Mean survival days ± S.E.
400	Alb.	5	12.56±1.65	1	20.0	8.00
	Col.	6	12.28±1.43	1	16.7	17.00
500	Alb.	10	15.31±1.37	4	40.0	11.25±1.07
	Col.	13	14.01±1.42	1	7.7	10.00
600	Alb.	10	16.28±3.48	6	60.0	10.17±0.91
	Col.	12	16.33±1.42	10	83.3	10.50±0.50
700	Alb.	12	16.76±1.80	11	91.7	9.64±0.53
	Col.	10	20.92±2.23	10	100.0	9.80±0.42
800	Alb.	8	23.93±3.16	8	100.0	8.88±0.55
	Col.	13	23.04±3.14	12	92.3	9.08±0.31
900	Alb.	3	30.51±4.50	3	100.0	7.67±0.67
	Col.	8	27.11±2.97	8	100.0	9.00±0.17

死亡率を測定した．結果は表1に示した．全体の死亡率45/102＝44.1%は，前報[10]で最高の $LD_{50/30}$ 値を示した C57BL/6 の 650r 照射時の結果（60～90%）と比べると相当低く，明らかに heterosis の効果があらわれているように思われる．

着色毛個体と albino 個体の差は全体では x^2＝0.30（d.f.＝1）と有意でなく，各交配群別でも何れも有意とは程遠い値を示しているが，各群共一致して albino が高い値を示しているのは，albino がわづかに感受性が高いことを示しているのかも知れない．

（2） 睾丸重量の減少

睾丸の放射線感受性の量的な一指標として，睾丸重量の減少量を測定した．方法は山田[11]の方法により，照射前に右側睾丸を摘出秤量し，7日後に照射をおこない，照射後7日目に左側睾丸重量を測定し（右－左）の値でもつて睾丸減少量の指標とした．マウスは F_3 世代のみを用いた．線量は 400r, 500r, 600r, 700r, 800r, 900r の6線量で，今回は死亡率との関係もみるため左側睾丸も摘出手術をおこない，照射後30日迄観察をおこなつた．

結果は表2に示した．睾丸減少量の右側睾丸重（照射前）に対する回帰は，殆んどの線量區に認められたので，各區内の回帰により，全体の右側睾丸平均重量 116.3mg に対して減少量を補正した．表2において睾丸減少量とその変動との間に比例関係がみられるので，減少量の対数をとつて図示すれば図2の如くなり，この範囲の線量では，反応は線量に対し大体直線関係が認められた．各線量における albino と着色毛との差，及び反応の線量に対する回帰係数の差は有意でな

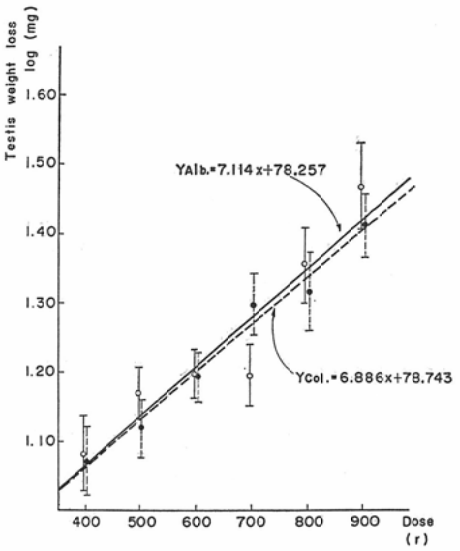

Fig. 2. Regression of testis weight loss in logarithm on dose of X-ray in albino (solid line) and coloured (broken line) progenies. Open circles refer to albino progenies and closed circles to coloured progenies. The cross-bar shows standard error of means.

く，albino と着色毛の睾丸の感受性には有意の差は認められなかつた．

睾丸減少量と同時に測定した死亡率は表2の右欄に示した．Litchfield and Wilcoxon[12] の方法により LD_{50} を算出すると albino では 519r(95%信頼限界： 447r～602r) 着色では 559r (95%信頼限界： 499r～ 626r) となり着色毛の方が高い値を示したが，その信頼巾からして，勿論この程度の差は有意ではなかつた．

死亡した個体の生存日数では 500r 區を除いてすべて albino の生存日数が短かく，何れの線量區においても有意ではなかつたが，全体としてみた場合，幾分 albino の方が感受性が高いように思われる．

4. 考 察

放射線に対する動物の感受性は，一般的な活力，生理的活力と関連があるとの見解がある．Roderick[13]は放射線感受性と同腹仔数及び壽命との関係について，多数の近交系での結果について考察し，それぞれ＋0.66，＋0.47の順位の相関係数を算出している．放射線感受性が一般的な活力と関連があるならば，この形質には当然 heterosis が考えられるところである．本報での hetero な集団における線量 650rの場合の死亡率が，親系統のうち最も抵抗性であるC57BLよりはるかに低かつたことは，Roderick の云うように，放射線感受性は一般的活力と関連するという考えの一つの証拠となるかも知れない．

睾丸は古くから放射線に対し，感受性の高い器管であることが知られ，特にB型の spermatogoniaの感受性の高いことはよく知られた事実である．本報で睾丸の放射線感受性の指標とした重量の減少は，非常に粗くみた形質であるにもかゝわらず，線量依存性が強いことが示されており，この形質を用いてかなりの解析ができるように思われる．この形質と同時に測定した死亡率とを比較してみると，用いた線量の範囲内ではおおよその平行関係がみられるようであるが，個々に調べてみると必ずしも一致していなかつた．即ち同一線量内において睾丸減少量と生死との間には何等の関係も認められなかつた．一つの個体の生理的終末を死と規定した場合，個々の生理的形質での反応の総括が死に結びつくと考えられよう．したがつてこの例のように，個々の生理的形質の反応が必ずしも死とは直接結びつかなくともそう不思議なことではなかろう．

睾丸減少量と同時に測定した死亡率から算出した LD_{50} の 519r， 559rという値は，死亡率のみを測定した 650r を与えた場合の死亡率44.1%と比べると非常に低いようである．しかし，これは LD_{50} を算出した場合， 生死をみた個体は照射後7日目に左側睾丸摘出手術を受けており，その影響によりこのような違いが生じたとみるべきであろう．事実，手術後1～2日で死亡したマウスの腹腔内に出血がみられたものも幾例か存在した．したがつてここで得られた LD_{50} の値は，無処置の動物で測定した LD_{50} の値よりも相当低く出ている筈で，一般的な LD_{50} の値とは比較されるべきではなく，この実験での albino と着色との比較に止めるべきである．

本報で得られた結果では，遺伝的に hetero にした集団における着色マウスと albino マウスとでは (1) 650r 与えた場合の死亡率，(2) 400r～900r 与えた場合の各線量での睾丸減少量，及び (3)線量一減少量反応直線の傾き， (4) LD_{50} の値， (5)各線量での平均生存日数，の何れにおいても幾分 albino が感受性が高いという傾向は見れらたものの，有意の差は認められなかつた．Roderick[13] が調べた27の近交系のうち放射線感受性の低い系統の順に4系統までが albino であつたことも考えに入れると，albino 遺伝子の放射線感受性に対する影響は，あつたとしてもそう強いものではないことを暗示させるものと思われる．Grahn[5] の結果のように albino 遺伝子の放射線感受性の影響を確かめるには，他の遺伝的背景をもつと均一にし，albino 遺伝子のみの差をはつきりさせるように実験を組立てる必要があるであろう．したがつて本報の結果は決して Grahn の結果を否定するものではない．

現在までに既知の遺伝子について放射線感受性

に対する影響を調べた結果が2，3報告されている．そのうち貧血性遺伝子（W）は，その生理的影響，及び放射線の生理的レベルへの作用から考えて，放射線感受性に対し相当強い影響があると考えられる．しかしその他の毛色に関する遺伝子のように，生理的な影響があまり強くないと考えられる遺伝子については，放射線感受性に対し強い影響を持つとは考えにくいことではあるまいか．生物体が生理的に非常に複雑なバランスによつて保たれていることを考えるならば，むしろこのことは当然のことのように思われる．

本実験について，御指導と御校閲をたまわつた江藤秀雄部長に心から謝意を表します．

引用文献

1) 菅原努，早川純一郎：放射線感受性の系統差，NIRS-HR 9，1961.
2) Gowen, J.W.: Genetic-differences in longevity and disease resistance in animals under irradiation. Proc. lst. Intern. Conf. Peaceful Uses Atomic Energy, Geneva, 1955, 11: 188—193, 1956.
3) Grahn, D. & Hamilton, E.F.: Genetic variation in the acute lethal response of four inbred mouse strains to whole body X-irradiation. Genetics, 42: 189—198, 1957.
4) Kohn, H.I. & Kallman, R.R.: The influence of death rate studies. Rad. Res., 5: 309—317, 1956.
5) Grahn, D.: Acute radiation response of mice from a cross between radiosensitive and radioresistant strains. Genetics, 43: 835—843, 1958.
6) Roderick, T.H.: Selection for radiation resistance in mice. Genetics. 48: 205—216, 1963.
7) Hance, R.T.: Detection of heterozygotes with X-rays. J. Hered., 19: 480—485, 1928.
8) Doolittle, D.P.: The effect of single gene substitutions on resistance to radiation in mice. Genetics, 46: 1501—1509, 1961.
9) Bernstein, S.E.: Acute radiosensitivity in mice of different W genotype. Science, 137: 428—429, 1962.
10) Tsuchiya, T., Hayakawa, J., Muramatsu, S., Eto, H. & Sugahara, T.: Radiosensitivity and thyroid function in mice. Rad. Res., 19: 316—323, 1963.
11) 山田淳三：睾丸の放射線感受性の一指標としての減少量，日本畜産学会報，投稿予定，1964.
12) Litchfield Jr., T.T. & Wilcoxon, F.: A simplified method of evaluation dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Therapy, 96: 99—103, 1949.
13) Roderick, T.H.: The response of twenty-seven inbred strains of mice to daily doses of wholebody X-irradiation. Rad. Res., 20: 631—639, 1963.