The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	放射線細胞死
Author(s)	粟冠, 正利
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1979, 39(1), p. 70-77
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18825
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

宿題報告

放射線細胞死

東北大学医学部放射線基礎医学教室
粟　冠　正　利

Radiation-induced cell disintegrations in cultured rat hepatoma cells JTC 2

Masatoshi Sakka
Tohoku University School of Medicine, Sendai 980, Japan

Research Code No.: *400*
Key Words: *Cell disintegration, Pedigree analysis, Age distribution of cell loss, Cellular radiobiology*

Disintegration of hepatoma cells of rat were recorded by time lapse cinemicrography for more than 5 days and about 1000 pedigrees were analyzed. Five generations were followed up in control and 2 or 3 generations in irradiated cells. Cells were attatched on vessel wall spreading themselves in intermitotic phase while they stood up from the wall in mitotic phase taking a roun form. When a cell disintegrates in interphase the disintegration is called D_S and one in mitotic period D_R. The frequency of D_Ss′ is about 3 times as much as D_Rs′. An age of a distintegrated cell in generation 1 and 2 was measured as the previous mitosis was age O. Generation times of the comparable generations of surviving sister branches of the same pedigrees were used as controls. Most disinteration took place at the same age with surviving sisters indicating a determined, not at random, age of cell death. A cell in an initial state flowed to any one of the followins states with or without irradiation; surviving, disintegrated, end cell or escaping out of observation field. A single exposure of 400 to 900 R induced a typical reproductive death but effective extinction of clones was observed only in small pedigrees. Temporary hypothermia and hyperthermia immediately after exposure had no remarkable lethal effects on several early generations.

研究の目的

現代の放射線生物学は3つの流れを持つている．1つはDNA鎖切断と修復，2つはコロニー形成能力の損失，3つはオートラジオグラフによる集団動態論で，多くの実験報告はこの組合わせから成立つている．照射直後のがん細胞が1個の独立生物として取る挙動をこの方法で説明できるかと言えばノーである．照射直後の早期病態について多くの仲間と研究を重ね報告を逐次公表して来たがここではその一部，即ち細胞培養と顕微鏡映画の専門家である勝田・高岡（東大医科研）のフィルムを粟冠が分析した結果を述べる．

材料と方法

培養細胞はJTC 2（大黒鼠の腹水肝がんAH-130由来）で瓶の床に着いてからガンマ線1回照射しその後1時間以内で撮影を開始し2分に1コマの割で4,000コマ以上（5日半に達する）連続記録した．フイルムはnac社製のモーションア

Table 1. Number of cell disintegration in mitotic perion (D_R) and in interphase (D_S)

	Control	400R			600R		
		NT	HT	LT	NT	HT	LT
D_R	49	69	15	15	106	64	108
D_S	35	25	11	4	29	31	33

NT: Cultured at normal temperature
HT: Kept for 1 hr at 40—43℃ after irradiation followed by NT
LT: Kept for 5 hr at 20—23℃ after irradiation followed by NT

ナライザで分析し第1コマに記録されている細胞全部について増殖系図を造つた．途中で視野外に去つたものはその時刻までで記録を止め，又途中から視野に入つたものは無視した．詳細は前報[1)~6)]にのべた．

成　績

1．死細胞の形：照射後のがん細胞の死亡は映画法によらなくても判断できる．病理組織学で言う壊死，核濃縮，コロニー法で言うアボーチブ・コロニー，色素排除法で言う可染性など実験法によつて様様である．特に近年コロニー法が実験上愛用される為に放射線細胞死と言うと照射後2週間培養しても50コ以上の細胞集団から成るコロニーを造り得ない細胞（実はこの細胞を実測しているのではない！）を死細胞と言う．この死細胞とエオシンで染まる死細胞は同じ物ではない．映画で見ると生細胞は活動している．死細胞は自ら活動はしない．死細胞は活動しない細胞であると定義する．映画で見て細胞が活動を停止する時刻は明瞭に判定できる場合が多い．最も簡単に起こる死亡は照射後まだ1回のミトーゼも経験せずにミトーゼに入らないうちに死ぬ物である．細胞はミトーゼに入ると培養瓶の底から立ち上つて球になるのでその形から間期とは区別できることが多い．もう少し進むと第1回ミトーゼ前の球形細胞となりミトーゼを終了してもしばらく球形を保つた後に瓶の底に拡がる．従つて細胞が死ぬ時の形によつて D_R（Rはラウンドを言う）と D_S（Sはスプレッドを言う）に分ける．D_R には2つあつてミトーゼ直前では1コの球形だがミトーゼ直後では同時に2コ又は引き続いて2コの球形の細胞死が起こる．RとS以外の形の死亡もあるが少数である．第1及び第2世代における死亡の過半数は D_R である（Table 1）．死亡をRとSとに区別することにどのような意味があるか？それは死亡が世代中のいつ起こるかを示すことができる点にある．照射の有無に拘らず世代中で球形（ミトーゼの時間）をとる時間は短かい．我我の細胞では約20分の1である．ところが過半数の細胞死の形は D_R にいてこれらの細胞はS状態を通過してR状態に入つてから死ぬことを示した．照射後の死亡のエージ分布は今まで実験的証明がなかつた[7)]が我々の細胞ではポアソン型ではない事を示しているように見える．

2．死亡時間：自然増殖で生まれた娘細胞の5～10%は次のミトーゼ前に死ぬ．これを自然死と言う．自然死の起こり方は総ての枝に平等に割振られると期待できるが実際は姉妹枝か近縁の枝が同時的に死ぬ率が有意に高い．また自然死は総ての系図に均等に分布すると期待すると実際はそうでなくて特別の系図に集中して起こつている．自然死の発生は枝又は系図に関してランダムネスが無く特定の枝又は系図がハイ・リスク・グループをなしている[5)]．第1世代中に起こつた自然死時間（単位はフイルムのコマ数，但し1コマは2分，以下同様）は同じ系図中の生存第1世代の長さに比して有意に長い（Table 2及び Table 2—2）．この死亡は D_R と D_S をプールしている．両形の間には差がない．死んだ枝は同一系図中同一世代の生存細胞がミトーゼを終了した後で死亡が起こつたことを示している．第2世代に進むとこの世代で死んだ細胞は同一系図第2世代の生存細

Table 2. Comparison of the length of viable and lethal branches of pedigrees in generations 1 and 2

Generation	Control		400 R				600 R					
			NT		HT		NT		HT		LT	
	V	L	V	L	V	L	V	L	V	L	V	L
1		S		S		S	NS			S	NS	
2	S		NS		NS		NS		NS		NS	

V : Viable branches
L : Lethal branches
S : Significantly langer than matched pair
NS: Not significant between matched pairs

Table 2-2. Examples of significance test of the length of viable and lethal branches in generations 1 and 2

Generation		Control	
		Viable	Lethal
1	$\bar{x}$	1,259	949
	V	187,395	373,732
	t_0	−2.11	
	Difference	Yes	
2	$\bar{x}$	920	1,379
	V	199,107	318,160
	t_0	2.30	
	Difference	Yes	

胞が第2回ミトーゼを開始するのを待たずに死んだ．ここにも有意差がある．第1と第2世代をプールして全死亡時間を生存枝の長さと比較すると生存枝と死亡枝との同に統計上の差は無くなつてしまう．実態は第1世代が長ければ第2世代は短かく全体としての世代時間は長短の均合いを取つて進行している[8]．それで時間に関して指数的な細胞増殖又は死亡が観察できるのである．

400R 照射第1世代で死んだ細胞の死亡時間を第1回ミトーゼを起点として測定し同一系図同世代生存細胞の世代を対照にしてノンパラメトリク分析を行うと死亡細胞は同一系図中の生存細胞が第1世代を通過した後に死ぬ．400R 照射第2世代で死んだ時間（第2回ミトーゼを起点として測定）と同系図中の第2世代の生存枝の長さとを比較してみると2つの事実にぶつかる．第1は時刻ゼロ（ミトーゼに相当する）における沢山の死亡（すべて D_R），第2は約3分の2の死亡枝の長さは同一系図第2世代の生存枝の長さと全く重なり合う事である．第2世代の細胞死は第2回ミトーゼ終了直後又はその近くで起こつたものともしこの時期に死ななかつたならば同じ系図中の同世代の生存細胞と同じエージ迄達してから死ぬものとに区別された．後者には D_R と D_S とを含んでいた．第1及び第2世代をプールとする死亡の起こる時間と生存者の平均エージ（第2世代迄）とは同じ分布を示した．

600R 照射第1世代の死亡は第1回ミトーゼ終了直後の D_R が400R の場合より多いがこれを免れたものは生存枝と同じ長さに達して死ぬ．600R 照射後第2世代の死亡枝の長さも第1世代の場合と大差は無い．ミトーゼ直後の D_R と，これを免れたものは対照と同じ長さの D_R 及び D_S の混合集団にはつきり区別された．

照射後，細胞はミトーゼを経て2つの娘を生むと同時に両娘が共に死ぬか又は生まれた娘は生きている同世代の娘と同じ寿命を全うして次のミトーゼに入る前にS形で死ぬか又はミトーゼに入りR形になつて死ぬかの何れかであつて世代の途中にランダムに死ぬのでは無い様である．

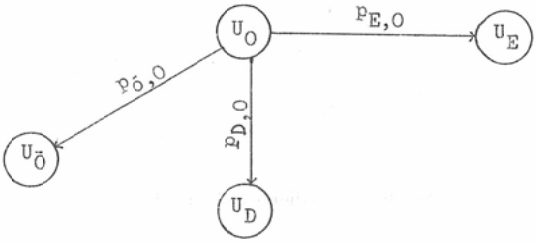
照射直後1時間40℃～43℃の空気中においた後常温で培養（Table 2 には HT と書いてある）及び20℃～23℃の空気中に数時間おいた後常温に移した培養（Table 2 の LT が該当）では著しい伸

長又は短縮は検出できなかつた．

3．細胞の状態とフロー：映画の第1コマで総ての細胞は独立していて1コと数えこれを第0世代とする．之を状態 U_0 と言う．この細胞が生きてはいるが分裂は行わないで観察を終わればそれは終末細胞でこれを状態 U_E と言う．その世代のうちに死亡すれば状態 U_D に流れて終了する．視野から去れば状態 $U\bar{O}$（$\bar{o}$ はアウトを示す）となつて終わる．上に挙げた状態以外は再生回路に入る．正常の増殖条件下では世代Tから T+n の間に定常的に状態間の流れ（フロー[9]と呼ぶ）が起こつている．ところがもし状態 U_0 で放射線を受けると再生のフローが変わる．コロニー法では第 o 世代と第 n 世代との間に生じた再生細胞と終末細胞との和が50コ以上なら（U_0 の細胞数を1コと数えて）生存とするが毎世代のフローの大きさは考えていない．

各世代始めにいた細胞数を単位にとりその世代中に細胞がどの状態に流れて行つたかを測定しその値をフロー・レートと言い当該世代当初の百分率で示したものが Table 3，3—2，3—3である．但し $p_{\bar{o},o}$ は状態 U_0 から状態 $U_{\bar{o}}$ に向うフローの確率を意味するがこの確率を100倍したものが表に示してある．再生状態へのフロー・レート q は簡単の為に示してないが $p_{\bar{o},o}$，$p_{D,o}$ 及び $p_{E,o}$ の和を100から減ずれば求めることができる．第0世代で細胞数は最小であつて細胞は自由に活動できる．アウト状態及び死亡へのフローは各数%ある．終末細胞は2%ある．従つて80%以上が再生状態へのフローである．第5世代になると視野は細胞で溢れ身動きできないのでアウト状態は減る．生活細胞の大部分は終末状態にあるが之は分裂時間の延長及び観察時間の不足の両方の効果による．第0から5世代を通して死亡状態へのフローは世代当たり数%でほぼ一定である．培養開始直後室温に数時間放置し（Table 3—3 の LT に相当）するとその間に細胞は毬状になつて自発活動を停止する．室温から37℃に戻すと約1時間かかつて普通の細胞に戻る，低温は世代内の特別な相に細胞を集める力を持たなかつた[6]．アウト及び死亡状態へのフローは初めの3世代間増すように見えるが世代初めの細胞数が50コ以下なので検定しなかつた．この程度の低温処理はフローを大きく変える力を示さなかつた．培養当初40℃～43℃に約1時間おいてから37℃に戻すとアウト状態へのフローが有意に増した．比喩的に言えば高温（Table 3—2の HT に相当）は転移を起こす力を持つている．ここに挙げた高温処理はそれ自体は死亡細胞へのフローは増さない．細胞再生へのフローはどの処理によつても特別な影響を受けていない．

Table 3. Changes in flow rate in consecutive generations after a single exposure



Exposure	Generation	%			N*
		$P_{\bar{o},o}$	$P_{D,o}$	$P_{E,o}$	
Control	0	8.2	6.0	2.1	233
	1	8.9	9.7	5.1	395
	2	13.5	9.6	21.8	615
	3	8.8	7.7	51.4	664
	4	6.3	6.1	68.8	479
	5	2.2	5.9	91.8	135
400 R	0	4.2	11.0	1.7	118
	1	19.2	25.1	9.6	187
	2	14.8	30.8	16.6	162
	3	8.6	24.8	50.5	105
	4	3	28	63	32
600 R	0	23.6	6.1	5.5	183
	1	27.6	25.4	1.9	212
	2	25.5	37.5	10.1	209
	3	22	28	28	97
	4	19	16	56	43
900 R	0	14.5	19.4	1.9	103
	1	17.5	52.5	7.5	120
	2	14	66	8	50
	3	9	5	4	11

* Number of pedigrees observed

Table 3-2. Changes in flow rate in consecutive generations after a single exposure followed by a temporal high temperature (40—43°C) for 1 hr

Exposure	Generation	%			N*
		$P\bar{o},o$	P_{D},o	P_{E},o	
Control	0	25	3	0	68
	1	20	10	1	98
	2	17.5	9.9	2.3	131
	3	21.9	7.3	26.4	178
	4	15.4	3.4	100.0	117
	5	8	0	33	12
400R	0	17.1	4.8	6.6	105
	1	14.3	19.7	8.1	147
	2	15.2	22.5	24.1	151
	3	6	35	50	91
	4	0	25	75	20
600R	0	25.7	7.2	2.1	140
	1	19.6	22.8	5.1	158
	2	16.4	40.4	16.4	146
	3	22	29	49	69
	4	17	8	0	12

* Number of pedigrees observed

Table 3-3. Changes in flow rate in consecutive generations after a single exposure followed by a temporal low temperature (20—23°C) for 5 hr

Exposure	Generation	%			N*
		P,o	P_{D},o	P_{E},o	
Control	0	17	13	0	23
	1	13	13	0	31
	2	11	18	14	44
	3	6	0	43	72
	4	0	3	92	77
400R	0	10	0	3	29
	1	17	23	6	47
	2	12	22	18	50
	3	6	6	50	49
	4	0	0	0	34
600R	0	15.3	9.2	1.2	163
	1	19.2	40.8	3.8	213
	2	8.1	63.5	12.1	148
	3	6	65	10	31
900R	0	35	8	3	64
	1	29	45	0	62
	2	21	42	13	24

* Number of pedigrees observed

4．照射効果：照射後の世代別フロー・レート（Table3，3—2，3—3）の共通点は培養の最後世代で細胞数が視野に50コ以下に減少すること，第1～3世代でアウト状態へのフローが増すこと，同じ世代における死亡状態へのフローが増した事である．一方この線量では再生状態へのフローをゼロにすることができず且つ終末細胞へのフローは照射しない場合と大差ないことは注目に値しよう．死亡状態へのフローは照射後2～3世代に山のある典型的な再生後の死（リプロダクチブ・デス）であつて最終世代では死へのフローが10％近くまで低下した例は半分に近い．仮令観察時間をこれ以上延ばしても死亡状態へのフローが再び上昇する可能性は乏しい．分割照射で毎日200～300R でおこる死亡も恐らくこの表と似た値を示すだろう．照射によつてアウト状態へのフローが増すのは驚くべき事である．放射線は細胞を殺すことができる（恐らく遺伝物質，分裂装置，修復物質に対する作用）と同時に細胞にロコモーション能力（恐らく細胞質ないし細胞表面物質）を与え視野外に去るものを増加させたのである．視野外に去つた細胞が視野内の細胞と同じ再生フロー・レートを持つているとすれば低線量照射は転移率を上昇させる恐れがあるかも知れない．照射後の温度処理が各状態へのフロー・レートを変える様には見えない．実験の範囲内では温度処理が放射線治療効果を大きく修飾する可能性は少いように見える．

5．株の消滅：映画の第1コマで観察された1コの細胞は増殖して系図の枝を拡げて行くが何かの原因で全部の枝が切り取られると生存細胞は1コも残らなくなる．これを株の消滅と言う．放射線細胞死のうち治療上もつとも有効なものは株の消滅である．普通の培養条件下でも約10％の枝消滅がある．照射後におこる株の消滅はコロニー法ではコロニー形成能力の損失に相当して線量と共にふえるが我々の実験では900R で60％弱にすぎなかつたの（Table 4）．株が消滅する為には系図上の全部の枝が無くならねばならないので初めに与えられた1回照射で起こつた致死効果が細胞分

Table 4. Frequency (%) of pedigrees in which all branches were expired

Exposure	NT	HT	LT
Control	13	17	7*
400R	28	28	19*
600R	27	46†	21
900R	57†		

* Significantly lower than matched pairs
† Significantly higher

裂を何回も繰り返す間効果を表わすに潜伏していて大きな系図になつて初めて発現する事は困難であろうと予想されるが実験は消滅株の85%は小型系図であることを示している．小型系図とは当初1コであつた細胞が株消滅までに出した枝の数が0ないし3本であるものをさす．Table 4には線量階級4，温度階級3で合計11の実験が示してあるがこのうち8では消滅した枝の85%又はそれ以上が小型であつた．放射線細胞死の多くは再生後の死亡であるが照射後n世代たつて2^{n-1}コに増殖した細胞を全部殺す事は困難（実験的には n>5では観察できなかつた）なので治療上有効な致死は照射後1～2世代に起こるものに限ると考えてよいであろう．

6．転移と細胞癒合：観察期間中に視野外に逃げたアウト枝数を当該観察期間中に起こつた全系図上の全枝数で除してアウト枝パーセントと言うことにする（Table 5）．照射しない組では低温，正常，高温の順にアウトのパーセントが高くなつた．短時間の温度処理が細胞の活動力に影響を与え視野外に逃げる割合を変えることは合理的

Table 5. Frexuency (%) of branches which where lost out of field

Exposure	NT	HT	LT
Control	9.1	22.6	5.1
400R	12.4	13.0	9.6
600R	24.7	20.6	14.3
900R	15.5	0	31.6

に見える．照射後普通に培養すると視野外（この場合は照射野は全視野より大きい）に逃げるものの率が照射量と共に高くなる．照射後一時低温におくと温度処理解放後のアウト枝パーセントは照射量と共に上昇している．但し照射しない一時的低温処理はアウト効果抑制的である．がんが悪性病と言われる理由の1つはその転移性にあるが照射後照射野から逃げる率が上昇するという事実は転移問題の立場から見てある種のがん細胞（固形がんでないもの）については多少注意すべきかも知れない．但し長期間の観察を続けていると視野外に去る細胞とほぼ同数の細胞が視野外から転入してくるので視野内の全細胞数は収支相償つている．一時的な高温処理は放射線を照射しない場合はアウト枝パーセントを著しく上昇させたが照射後は普通培養の場合と同じであつて放射線に誘導されたアウト率上昇と高温によつて引き起こされたアウト率上昇とが相加的にはならなかつた．

細胞活動の表われの1つとして細胞癒合にごく簡単に触れておく．巨細胞化は照射効果の1つであるがその原因の半分は細胞癒合によると思われる．第1～5世代間に起こつた癒合は対照系図ではこの期間中の観察全枝の約0.1%だが照射によつてこの値は4～7%まで上昇した．一時的低温処理を併用してもこの値は変わらなかつた．癒合後のその細胞の運命は生死半々であつた．一時的高温処理だけで放射線を照射しない場合に約1%の枝に癒合が起こり照射後高温処理を併用するとこの値は4～8%まで上昇したので照射後の高温と低温の効果はこの点では差がなかつた．細胞の移動や癒合は染色体からの指令という遺伝信号の直接伝達以外に細胞の衝突や表面の接着性等研究すべき因子が多い．放射線照射なしの高温処理がアウト枝出現率だけを上昇させ癒合率は上昇させないという事実は輻射エネルギーのうちイオン化放射線と熱（高いものと低いもの）の生物学的標的が別であることを示唆している．

考　察

1．死細胞の形：系図上の細胞破壊の形について D_r と D_s とを区別したのは Hurwitz と Tol-

mach[10] である．彼等は HeLa S3 を観察して曰く“ミトーゼに入ると細胞は次第に屈折性を増しほとんど丸い輪廓を呈する．これはその細胞が分裂するか又は破壊するまで続く．

Dr の起こるのは激しいブレブ又は細胞質のコラプス又は断片化を伴う過程によるか，又はブレブを伴わないでコラプス又は断片化を起こしてデブリに陥るかの何れかによる”．“D_s は D_r の3分の1しか起こらない．R形成から破壊までの時間を比較すると D_s と D_r は違うものである．D_s は D_r よりもひどいダメジの表われである”．“分裂を止めた細胞はたかだか1日以内で破壊し分裂できる細胞の率は500R 照射後0～3世代で直線的に減少する”．“姉妹細胞の一方の死は確率的死の頻度より高い”．佐々木ら[11]も D_s と D_r 分類を用いた．ところが同じ HeLa S3 を用いた佐々木[12]の報告によると照射後の D_r と D_s との比率は生存細胞では9：1，非生存細胞では44：10でこの値は Hurwitz と Tolmach の報告値と全く逆転している．我々の細胞 JTC 2は大黒鼠腹水肝がん由来であつて人子宮がん由来の HeLa S3 とは違うが D_s は D_r の約3分の1であるから Hurwitz と Tolmach の報告値に近い．

2．死細胞のエージ：Steel [7] は指数的増殖細胞集団を5つの型に分けそのうち細胞損失を伴うものに3つの型を与えている．非増殖細胞がある固定エージ T_L で損失するものをC型，ある一定の確率で非増殖細胞を生じミトーゼに当たつて之が損失するものをD型，ある一定の確率で非増殖細胞を生じ増殖及び非増殖の両カテゴリーからランダム細胞損失が起こるものをE型と言つている．我々の実験では死亡による集団からの損失は明らかにD型であつて，C及びE型は自然死の場合も放射線死の場合も見ることはできなかつた．

3．フロー・レートと分割照射：細胞コホートは第1回照射時に第0世代にいる．照射の結果第0世代の生存状態に向うフローは q_0 となる．コホートは次の世代に向つて進行しており生存状態に向うフローは第1世代は q_1，第2世代では q_2，…第 n 世代では q_n となるとしよう．治療の対象となる細胞集団はコホートのうち再生しているものに限られる．コホートが世代進行して次の世代に入つたとき第2回照射を受けるとする．このときコホートの生存状態に向うフローは q_1 で，かつこの値は第2回照射によつて追加的効果を受ける．その結果は $q_1 \times q_0$ である．次の世代に入つて第3回目の照射を受けるとその結果は $q_2 \times q_1 \times q_0$ である．毎回同じ線量を n 回続けて受けた結果各世代の生存状態に向うフロー・レートは Table 6に示す様になるであろう．我々

Table 6. Tentative flow rate of fractionated irradiation

Generation	1	2	3……n	Resultant flow rate in the generation
0	q_0			q_0
1	q_1	q_0		$q_1 \cdot q_0$
2	q_2	q_1	q_0	$q_2 \cdot q_1 \cdot q_0$
3	q_3	q_2	q_1	$q_3 \cdot q_2 \cdot q_1$
⋮	⋮	⋮	⋮	
n	q_{n-1}	q_{n-2}	q_{n-3}	$q_0\ q_{n-1} \cdot q_{n-2} \cdots\cdots q_0$

の実験の線量範囲で1世代に1回の割合で分割照射を行い q_0～q_4 に相当する値を用いてフロー・レートを計算（但し $p_{E;0}$ は第0世代の値を第1世代以後にも適用）すると，はじめ数世代の生存フローの値は～10^{-2}になる．q_0～q_4 の値がその後更に数世代維持されると仮定すると全体のフロー・レートは～10^4程度になるかも知れない．このように低下したフロー・レートが再び0.9近くまで戻る為には11世代以上が必要である．人がんの倍化時間は1月以上のものも稀ではないので再発に何カ月又は何年もかかると見てよかろう．分割照射で総ての幹細胞を根絶する事は治療上の理想かも知れないが放射線のような非特異的治療ではこれは中々むつかしいとすれば分割照射を続けてフロー・レートを出来る限り低くし長期間低値を維持しておくことは合理的であると思われる．

文　献

1) 粟冠正利，勝田　甫，高岡聡子：培養細胞 Cu-lb TC の分裂系図とガンマ線作用の映画法によ

る分析．日本医放会誌，31：550—554，1971．
2) Sakka, M., Katsuta, H. and Takaoka, T.: Pedigree analysis of growth inhibition of rat hepatoma cells, Culb TC, after gamma irradiation. Tohoku J. exp. Med., 106: 275—284, 1972
3) 粟冠正利：細胞分裂系図の符号化について．日本医放会誌，34： 704—708，1974．
4) Sakka, M., Katsuta, H. and Takaoka, T.: Kinetics of microcollnies of cultured mammalian cells after gamma irradiation. Tohoku J. exp. Med., 117: 299—309, 1975
5) Sakka, M., Katsuta, H. and Takaoka, T.: Kinetics of microcolonies of cultured mammalian cells after bleomycin treatment. Tohoku J. exp., Med., 120: 201—207, 1976
6) Sakka, M., Katsuta, H. and Takaoka, T.: Pedigree analysis of the hypothermal recovery of the effects of gamma-rays on hepatoma cells. Tohoku J. exp. Med., 125: 205—211, 1978
7) Steel, G.G.: Growth kinetics of tumours. pp. 78—79, 1977, Clarendon Press, Oxford.
8) Sasaki, H., Yoshinaga, O. and Kawano, K.: Correlation of generation times in two successive generations of x-irradiated FM3A cells. Radiat. Res., 72: 364—369, 1977
9) Lewis, E.R.: Network models in population biology. pp. 96—97, 113—114, 130—136, 249—250, 1977, Springer-Verlag, Berlin.
10) Hurwitz, C. and Tolmach, L.J.: Time lapse cinematographic studies of x-irradiated HeLa S3 cells. Biophys. J. 9: 607—633, 1969
11) Sasaki, H. and Yoshinaga, H.: Cinematographic and photographic observations of HeLa S3 cells irradiated with X-rays and fast neutrons. J. Radiat. Res., 12: 117—127, 1971
12) Sasaki, H.: Time-lapse photographic studies of pedigrees of x-irradiated HeLa cells. J. Radiat. Res., 14: 248—257, 1973