

Title	吉田肉腫の核分裂時間並に分裂週期の推定
Author(s)	岡田, 重文; 牟田, 信義
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1954, 14(1), p. 79-88
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/18986">https://hdl.handle.net/11094/18986</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 吉田肉腫の核分裂時間並に分裂週期の推定

東京大學醫學部放射線醫學教室 (主任 中泉正徳教授)

岡田重文

札幌醫科大學放射線醫學教室

教授 牟田信義

The Estimation of the Mitotic time and the Cycle of the Yoshida Sarcoma Cells

By Sigebumi Okada

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Tokyo University

(Director: Professor Masanori Nakaidzumi)

and Nobuyoshi Muta

Professor of the Department of Radiology, Sapporo University of Medicine

(昭和28年9月30日受付)

核分裂に要する時間は、それを直接観察すれば最も確であるが、之も細胞を体外に取出して観察する場合には、果して体内でも同じ速度で分裂するかどうかわからない。放射線を照射して核分裂像の消失する迄の時間から、分裂時間を知ることが出来るであろう。

分裂週期は或2つの時間に於ける細胞の数を知れば、それから求めることが出来る。又分裂時間と、核分裂数とから求めることも出来る。

## 分裂時間の推定

細胞に放射線を照射すると、細胞は新しく分裂にはいる事は阻止されるが、既に分裂にはいつている細胞は滞りなく分裂を完了する。この滞りなくが少し問題である。

Carlson<sup>2)</sup>はばつたの幼体の神経芽細胞にエックス線を照射して、in vivo で観察し、late prophaseを過ぎた細胞は普通に、或はやゝゆつくりと分裂を終えるのを見ている。8000rを照射しても分裂を終える。Carlsonは、前期を更にearly, middle, late, very lateの4期にわけ、late prophaseとは螺旋糸が充分短くなって染色體が一つづゝどうやら見分けられる、所謂「核膜の消失する」前の状態である。late prophase以前に照射されたものは進行速度がおそくなり、middleかlate prophase

で停つてしまふか、又はearly prophaseにもどつてしまふ。

それで吉田肉腫の場合も、照射後分裂像が段々少くなるのは、静止期の細胞は分裂には入るのを止められ、既に分裂にはいつている細胞はそのまゝ進行して逐次分裂を終えていく爲であると考えられる。ばつたはこの境がlate prophaseにあつたが、他の細胞ではほとんど、目に見える前期の直前である。何故直前かと言うと、もし前期よりかなり前に境界があるとすると、それを越した細胞は照射にかゝらず進行するわけだから、照射後一定時間分裂像は補給され、数が變らない筈だが、多くのものでは直ぐに減少していること、又前期に境界があるとすると、其處に分裂像が溜つて來なければならぬわけだが、そう言うこともない。さて、こう考えて來ると、分裂像が減り始めてからなくなる迄の時間は、その細胞分裂に要する時間か、それより長いことになる。

今静止期の細胞の数をx、分裂中の細胞の数をyとすると、静止期の細胞のふえる速度は

$$\frac{dx}{dt} = 2ay - bx \dots \dots \dots (1)$$

a, bは常數、分裂中の細胞の一定比率のものが2つにわけてふえていくから2ay、又静止期の細胞の一定比率のものが分裂にはいつて減つていく

から  $-bx$

又、分裂中の細胞のふえる速度は、同様な考から

$$\frac{dy}{dt} = -ay + bx \dots\dots\dots (2)$$

今エックス線を照射して分裂にはいる細胞がなくなつたとすると、(2)式で  $bx=0$

又既に分裂にはいつている細胞は同じ速度で分裂を続けるとすると

$$\frac{dy}{dt} = -ay \dots\dots\dots \text{一定}$$

この分裂像の減少する一定な速度とは、エックス線を照射する直前と同じ速度と言うことだから其時の分裂中の細胞の数を  $y_0$  とすれば、

$$\frac{dy}{dt} = -ay_0 \quad y = -ay_0t + y_0$$

両邊を照射直前の腫瘍細胞数  $n_0$  で割れば

$$\frac{y}{n_0} = -a \frac{y_0}{n_0} t + \frac{y_0}{n_0}$$

核分裂数が餘り大きくない場合には(吉田肉腫の場合には2.58%)、現在分裂中の細胞が全部分裂を完了しても其増加は無視出来る。それで左邊の  $n_0$  の代に  $n$  を持つて来る。  $n$  は任意の時間の腫瘍細胞数

$$\frac{y}{n} = -a \frac{y_0}{n_0} t + \frac{y_0}{n_0}$$

$\frac{y}{n}$  は核分裂数であるから  $m$  とおき、  $\frac{y_0}{n_0}$  は照射直前の核分裂数であるから  $M$  とおき、

$$m = -aMt + M \dots\dots\dots (3)$$

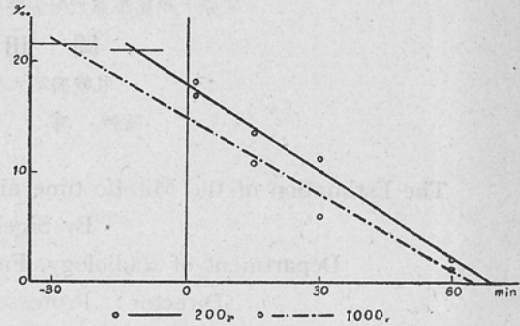
エックス線照射後の核分裂数は近似的に時間と直線関係にあることを示す。

200r 或は 1000r 照射後は核分裂数はほとんど直線的に減少する(第1圖)(牟田<sup>9)</sup>。

核分裂数が正規分布をなすとして検定すると、之は直線と言つて差支えないことが證明出来るが、實はポアツソン分布をなす(牟田<sup>10)</sup>)ので證明は嚴密ではないが、之を直線と認めるならば、上の數式的取扱は大凡妥當であると考えられる。

それで核分裂数がポアツソン分布であることを考慮に入れて各測定値に重さをかけて、最小二乗法により直線を求め、照射直前の核分裂数を示す  $x$  軸に平行な直線との交點をスタートとして  $x$  軸に交る迄の時間を求めると、200r の際が80.1分、1000r の際が92.6分となる。之が大體吉田肉腫の分裂に要する時間と考えられる。200r と 1000r と

第1圖 200r 及び 1000r 照射後の核分裂数の減少  
Fig. 1 Decay of the mitotic count after the irradiation of 200 r and 1000r



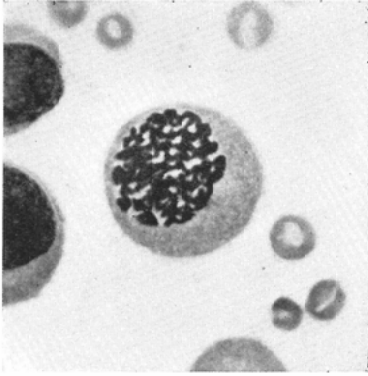
の相違は勿論實驗誤差もあるが、Widner 等<sup>14)</sup> は此様な違がある場合には最も短い時間をとるべきだと言つている。それは線量が少い場合には、細胞が分裂にはいるのを完全におさえきれない爲に核分裂数の減り方がゆつくりなるし、線量が多過ぎる場合には、核分裂時間がのびる爲にやはり核分裂数の減少の仕方がゆつくりなるから、最短の時間を與える線量が其細胞にとって適當な線量であると言う。

此際、私達は分裂時間として前期から再建期、即ち細胞が完全に2つにわかれて、核がすっかり静止期の核にもどる迄を入れて居る。各期の区分については牧野<sup>7)</sup>、貴家<sup>8)</sup>の寫眞もあるし、特に改まつてことわる必要もないようでもあるが、人によつて各期の百分率や、生體觀察における分裂時間等が大變違ふところを見ると、私のとつている標準(ギムザ染色にて)を一應此處に説明しておいた方がよいかと思う。

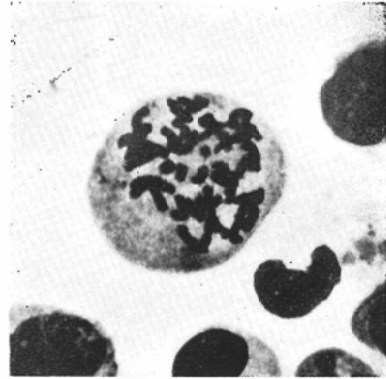
前期は始めと終りとにわかる。始めの前期とは染色質の構造が粗く見え出してから、所謂「核膜が消失する」迄で、核の形は多くは綺麗な圓形、橢圓形、又は腎臟形をしており、染色體は未だ細く、長く、染色體同志の間は染らないで白く見える(第2圖, a)。終りの前期とは、所謂「核膜が消失」してから染色體が赤道面に並ぶ迄で、染色體は太く短くなり、それ等の集合した形はやゝ不整形で、染色體同志の間は青く染る(第2圖, b)。中期とは染色體が赤道面に並んで居る状態(第2

第2圖 吉田肉腫の核分裂

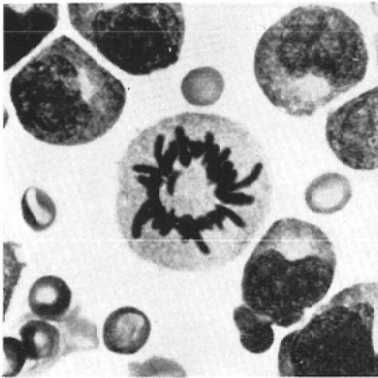
Fig. 2 Mitosis of Yoshida Sarcoma ×1000 (N. Muta photo.)



a. early prophase



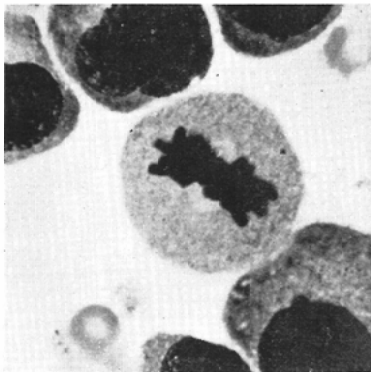
b. 1 late prophase, a SAT-chromosome is seen in the center.



c. metaphase



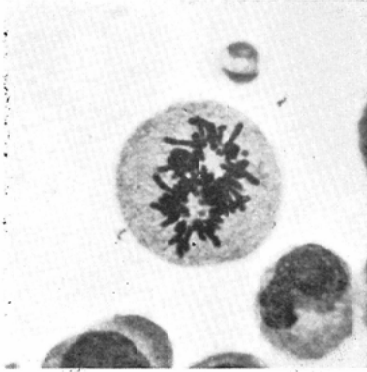
b. 2 late prophase, the SAT-chromosome is indicated as white one in the center.



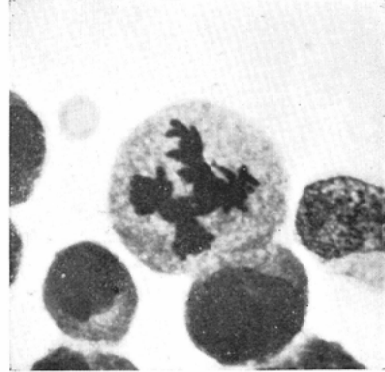
d. side-view of metaphase, spindle fibers are seen.



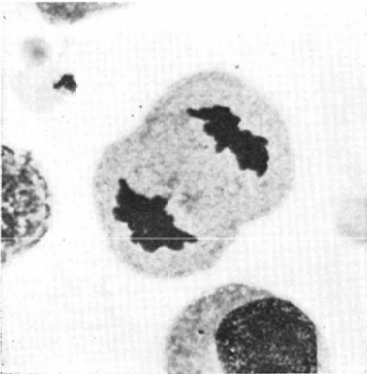
## 第2圖 吉田肉腫の核分裂

Fig. 2 Mitosis of Yoshida Sarcoma  $\times 1000$  (N. Muta photo.)

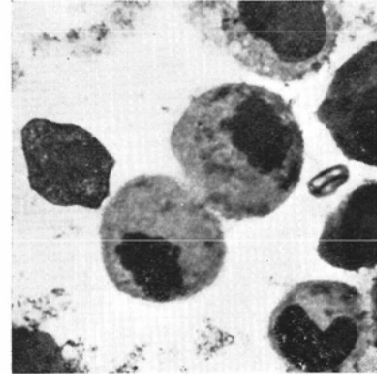
e. anaphase



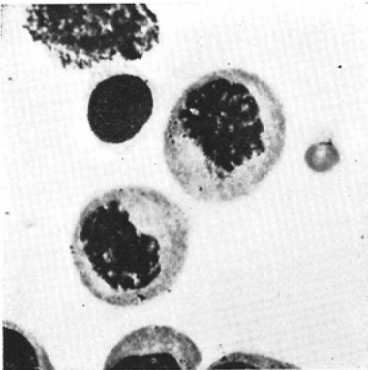
f. side-view of anaphase



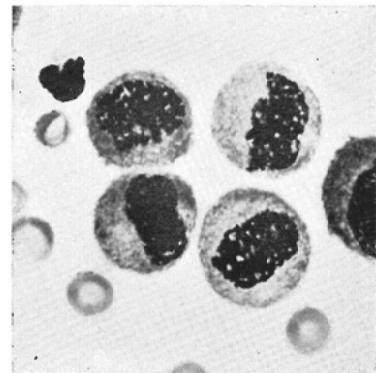
g. telophase



h. telophase



i. stadium of reconstruction

j. stadium of reconstruction  
in quadripolar division

圖, c, d). 第2圖, d の中期の側面像では紡錘體が白く見える. 之は, 1949年9月, 東大理學部の和田教授にテイラーの變法で染めて載てから, ギムザ染色でも, 染らない像として, それとわかるようになった. 後期とは染色分體が兩極に移動する時期(第2圖, e, f). 終期とは染色體が兩極に達してから細胞體が完全に2つに分れて「見える」迄. この時期には, 染色體には最早や1本1本の繊細な感じはなくなり, 一つのかたまりのように見える(第2圖, g, h). 再建期とは, 所謂「核膜は出来た」が, 染色質の構造は未だ粗く, 細胞體は完全に2分して見えても尙其間が細い糸で結ばれて居る状態(第2圖, i, j). 此糸は見える場合は少いが, 見えなくとも, 塗抹標本を作つた際, 今分れたばかりで核も未だ完全に静止核になりきつていない細胞が隣合つて並んで居ると言うことは, 其間に何か連絡がなければならぬ筈である. 第2圖, jは4標分裂の再建期であるが, 娘核が互

に向い合%と比例する. 貴家<sup>9)</sup>は前期21.2%, 中期30.5%, 後期6.0%, 末期42.3%とあげている(調べた例數不明). 私が27例の塗抹標本を調べて求めた各期の%の平均値は第1表, 第1行に示す通りである. 貴家の末期の範囲がよくわからないが, 終期(或は末期)+再建期と即断するわけにもいかなければ, もしそうなら私の數値も貴家の値に近いことになる.

一方牧野等<sup>8)</sup>の實驗値は第1表, 第2, 3行に示すように温度により違ふが, 體温に近い35°の方をとる. しかし之には再建期が含まれていないので, この値から全分裂時間を推定しなければならぬ. 前期の初は生體觀察では見にくいであろうから, 比較的はつきりと時期のつかめる中期から終期迄の時間をとると56分となる. 第1表, 第1行目の百分率によると, この時間は全分裂時間の61.58%に當るから, 前期から再建期迄に要する時間は91間となる. 因に之を再び各期に要する時間にわけて見ると(第1表, 第4行), 牧野の觀測

第1表 生體觀察による吉田肉腫の核分裂時間

	前 期	中 期	後 期	終 期	再 建 期	合 計	
塗抹標本より求めた百分率	23.14	35.24	3.65	22.69	15.28		
牧野, 中原	30°	20'	80'	5'	50'		
	35°	14'	31'	4'	21'		
	上欄の値をもととした推定時間	21'	32'	3'	21'	14'	91'
廣 野	37°~38.5°	30'~60'	8'~12'	2'	4.5'~5'	30'~60'	75'~140'
佐藤春郎, 熱海明, 佐藤博, 中村久也	約37°	8.4'+x	6.5'	3.9'	28.6'		
	上欄の値をもととした推定時間	15'	22'	2'	14'	10'	63'

つている. 再建期は總て分裂像1個として勘定する.

一應以上のようにわかるが, 尙お互の境界は區別困難であり, 娘細胞は未だ, やゝ幅廣いつながりを持ちながらも, 娘核は最早や單なる染色體の集合でなく, 所謂「核膜が出来て」静止期の核に近いようなものもあるが, 此様な時には屢々再建期に入れた.

推定した分裂時間と in vitro の觀察との比較

今得た分裂時間を, 廣野<sup>8)</sup>, 牧野等<sup>8)</sup> 及び佐藤等<sup>13)</sup> の in vitro の觀察と比較して見る. 分裂各期に要する時間は, 塗抹標本に見られる分裂各期の

値(第1表, 第3行)とよく一致する. 前期の不一致は, 静止期から前期への移り變りが in vitro では見難い點が大いに關係しているのであろう.

廣野<sup>8)</sup>は37°~38.5°で生體觀察しているが, 其各期に要する時間(第1表, 第5行)は牧野の値と大部相違している. しかし分裂時間は75分から140分で一致する.

佐藤等<sup>13)</sup>は約37°で觀察して居るが, 其結果のうち, 前期より終期迄觀察し得た5例をとつて平均した値は第1表, 第6行に示す通りである. 前期の8.4分+xとは, 前期の始はしつかりわからないから觀測にかゝつた時間にxを加えると言う

意味である。前と同様にして中期から終期迄に要する時間から分裂時間を推定すると63分となる。之を再び各期に要する時間にわけて見たのが第1表、第7行であるが、観測値と大部相違している。

以上生體觀察の結果は、佐藤等の値はかなり短い、其他の値と私達の推定値 80.1分、92.6分とはよく一致する。

なお、佐藤等は細胞のふえ方から分裂時間を計算して、34分から120分、平均65分と言う値を出している。この方法についてはあとで再び觸れることにするが、實際の値はまだ之より短くなる筈である。又之に再建期が含まれていないとすれば全分裂時間は  $65 \div 0.8472 = 77$  分となる。

**分裂時間の推定法の矛盾**

しかし又以上の推定結果と言うか、方法の矛盾したように見える點もある。

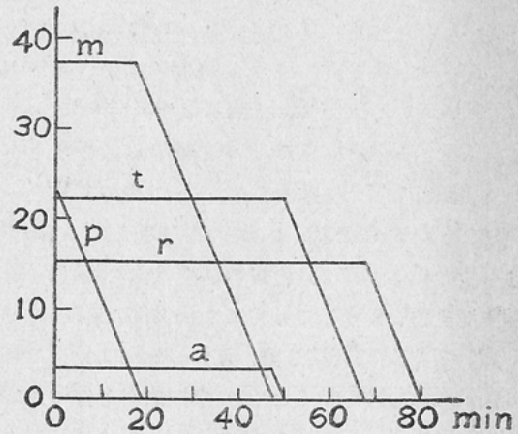
その一つは、核分裂数の減少し始めるスタートが、照射終了時から計つて 200r の場合は 11.8 分前、1000r の場合は 28.4 分前となる(第1圖)。ところで實際の照射時間はそれぞれ 10分及び13分であつたので、何れも照射前から減り始めていると言うことになる。200r の場合はともかくとして、1000r の場合は余にもその違が甚しい。1000r の場合は照射により分裂時間がのびて、直線の傾斜が緩かになつたのであろうか。

第2にエックス線を照射した爲に新に分裂にはいる細胞がなくなり、既に分裂を始めている細胞は順次に分裂を完了していくとすると、先ず前期が減り始め、前期がなくなると共に中期が減り始め、中期がなくなると共に後期が減り始めると言つた具合に順次に消えていく筈である(第3圖)。もつとも個々の細胞により分裂各期に要する時間はかなり違ふであろうから、そう正確にはいかにしても、傾向なりと見られていゝのではないかと思う。

其模様を調べようと思つて、200r 及び1000r 照射の際の観測値を整理したのだが(第2、3表、第4、5圖)、観測した分裂像が少いので\*結論を下すのは差控えるが、後期及び再建期は大凡30分迄はプラトーを畫くようであるが、中期及び終期

第3圖 エックス線照射の各期核分裂像の消失過程の模型圖

Fig. 3 Model of the course in which each phase of mitosis disappears after the irradiation.



p 前期, m 中期, a 後期, t 終期,  
r 再建期, 横軸は分, 縦軸は或單位  
p: prophase, m: metaphase, a: anaphase,  
t: telophase, r: stadium of reconstruction.  
The unit of the abscissa is a minute and the one of the ordinate is arbitrary.

第2表 200r 照射後の分裂各期の變動  
數字は全腫瘍細胞に對する千分率

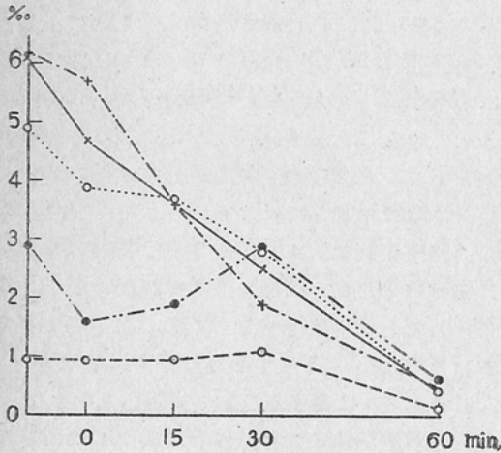
	前期	中期	後期	終期	再建期
照射直前	6.1	6.2	0.9	4.9	2.9
0(直後)	4.7	5.7	0.9	3.9	1.6
15'	3.6	3.6	0.9	3.7	1.9
30'	2.5	1.9	1.1	2.8	2.9
60'	0.4	0.5	0.1	0.4	0.6

第3表 1000r 照射後の分裂各期の變動  
數字は全腫瘍細胞に對する千分率

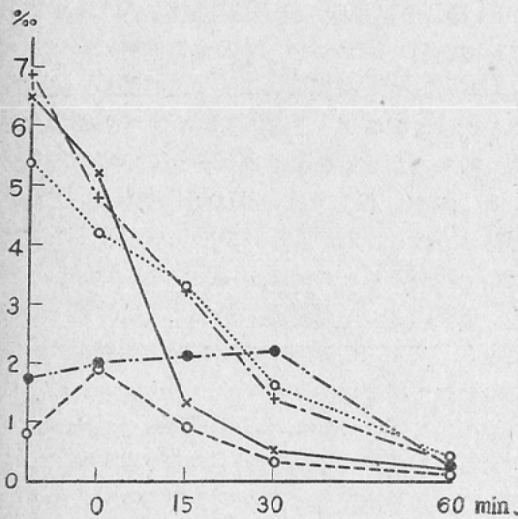
	前期	中期	後期	終期	再建期
照射直前	6.5	6.9	0.8	5.4	1.8
0(直後)	5.2	4.8	1.9	4.2	2.0
15'	1.3	3.2	0.9	3.3	2.1
30'	0.5	1.4	0.3	1.6	2.2
60'	0.2	0.3	0.1	0.4	0.2

\* 此観測値は文獻(9)の實驗の際の観測値を整理したもので、照射條件を略記すれば、1000r の際は 135 kV, 3mA, 1mmAl 濾過, 半價層 0.2mmCu, 77.6 r/min, 照射時間13分, 全身照射, 200r の際は、135 kV, 3mA, 0.3Cu+1mmAl 濾過, 半價層 0.44mm Cu, 20.3r/min, 照射時間10分, 全身照射, 1000r の場合は5匹, 200r の場合は8匹, 各動物, 各時間 2000 の腫瘍細胞を數え千分率を求めて平均した。

第4圖 2000r 照射後の分裂各期の減少  
Fig. 4 Decay of the cells in each phase of mitosis after the irradiation of 200r.



第5圖 1000r 照射後の分裂各期の減少  
Fig. 5 Decay of the cells in each phase of mitosis after the irradiation of 1000r.



×——×前期, +——+中期, ○——○後期,  
○……○終期, ●——●再建期. 横軸は照射後時間,  
縦軸は全腫瘍細胞に対する千分率  
×——×prophase, +——+metaphase, ○——○  
anaphase, ○……○telophase, ●——●stadium  
of reconstruction. The abscissas scales give the  
time after the irradiation in minutes. The ordinates  
scales give the ratio of the tumor cells in each  
phase of mitosis to the all tumor cells as a pro mille.

は前期と共に最初から減少するようである。もつとも 1000r 照射の際の前期の減少は他の期に比べて急激である。即ち定性的に言つても中期, 殊に後期及び再建期との間にはさまれる終期の態度が模型圖と大部異なるようである。更に観測値を増して之等の點を検討したいと思つている。

貴家<sup>6)</sup>も「分裂細胞の各期は放射後何れも一齊に減少する」と言つている。もつとも「最低になる迄の時間に遅速」はあつて、前期, 中期, 終期の順に消失していくし、又各期の比率は照射後時間と共に變り、前期は次第に少くなり終期が増していく。特に彼の 500r 照射の場合、前期の早期消失は著明である。

要するに、照射後、各期の分裂像は順次に消えていくのではあろうが、其経過にはなお納得のつかない點がある。

#### 腫瘍細胞の1サイクルに要する時間

腫瘍細胞全體の増加する速度は

$$(1)+(2) \frac{dn}{dt} = \frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} = ay = aMn$$

nは全體の腫瘍細胞の數, Mは核分裂數, Mが一定なれば

$$n = n_0 e^{aMt} \dots\dots\dots (4)$$

吉田肉腫の場合は、核分裂數の日週期の實驗\* (牟田<sup>9)</sup>, 小野<sup>11)</sup>), 或は全経過に渉る變動の實驗 (牧野<sup>7)</sup>, 牟田<sup>9)</sup>)から移植の初期と動物の死亡する近くとを除けば大體核分裂數は一定である。 \*\*

細胞數が倍にふえた時の時間を T とすれば

$$2n_0 = n_0 e^{aMT} \quad T = \frac{\log_e 2}{aM}$$

第1圖の直線の正切を  $\tan \alpha$  とすれば(3)より

$$\tan \alpha = -aM \quad T = \frac{\log_e 2}{-\tan \alpha}$$

Tは 200r の際の際の値からは44時間4分, 1000rの際の際の値からは 49時間48分と言う値が得られる。之が腫瘍細胞の1サイクルに要する時間である。

#### 1サイクルに要する時間と分裂時間との關係

分裂に要する時間を  $\tau$  とすると、第1圖からわかるように

$$\tan \alpha = -\frac{M}{\tau} \quad T = \frac{\tau}{M} \log_e 2$$

\* 川村<sup>5)</sup>は日週期に變動があると言う。

\*\* 佐藤等<sup>13)</sup>の報告した全経過に渉る核分裂數の變動にはプラトーは見られない。



Widner 等<sup>14)</sup>の引用によると、Hoffman<sup>4)</sup>が同じく  $IT=0.693 MT/MI$  と書いている。此處に  $MT=\tau$ ,  $MI=M$ , しかし  $IT$  は intermitotic time 或は静止期としてある。

1 サイクルに要する時間は分裂時間を核分裂数で割るだけでよいように考え易いが、指數曲線に増加するものではそれに  $\log_e 2$  を乗じなければならぬ。

### 1 サイクルに要する時間の推定値と実験値との比較

今1サイクルが44時間として、1個の細胞が15日目にいくらになるか見ると  $n=e^{aMt}$  に  $200r$  の  $aM=0.000262$ ,  $t=60 \times 24 \times 15$  を代入して  $n=287$ , 同様にして25日目には  $n=12,454$  にしかならない。

しかし佐藤の吉田肉腫細胞1個を移植した実験<sup>12)</sup>では、13日から16日目で純培養の状態になり、23日から26日には死亡する。こうなるには今計算した數値は余にも小さ過ぎる。ではどれ位な分裂時間ならばいいか、大雑把な計算をして見る。

普通移植したあとの経過から類推して、25日目末期には腹水が2cc溜つて居り、細胞数が  $1mm^3$  中  $129,080$  とすると、腹水中の腫瘍細胞数は  $2.5816 \times 10^8$  となる。  $1mm^3$  中の細胞数は通常移植後1週間、死期の近づいたしろねすみ25例の平均である。又腫瘍細胞は腹水中のみでなく、大網膜、腸間膜、生殖器周囲脂肪組織等にも澤山浸潤していくので、其數ははつきりわからないが、かりに腹水中の細胞数が全體の細胞数の  $1/10$  とすると、全體の腫瘍細胞数は  $2.5816 \times 10^9$  となる。25日目に之だけの細胞数になる爲には

$$2.5816 \times 10^9 = e^{aM \times 60 \times 24 \times 25}$$

から  $aM=0.000602$ , 此場合核分裂に要する時間は

$$0.02578 \div 0.000602 = 42.8' = 43'$$

となる。0.02578は90例の平均の核分裂數。

1サイクルに要する時間は

$$\frac{\log_e 2}{\tan \alpha} = \frac{0.693}{0.000602 \times 60} = 19.186 \text{時間}$$

又此割で15日目の細胞数を計算すると、 $4.42 \times 10^5$  となり、細胞密度を  $1.290 \times 10^5/mm^3$  とすれば

腫瘍腹水が  $3.4mm^3$  溜つていることになる。

佐藤等<sup>13)</sup>も數式をたて、一方或2つの時間の腹水中の細胞の數を實測し、核分裂時間及び1サイクルに要する時間を求めているが、それによると(核分裂時間は既に記した)1サイクルに要する時間は10時間21分から22時間12分平均約16時間である。しかしこの場合測定したのは腹水中の細胞密度であり、腫瘍細胞の實數は腹水の増加に伴つて更に急激に増加しているであろうし、測定した日が、移植後第2,3,4日であるので腹腔外に出ていく細胞は未だ多くはないかも知れないが、之を考に入れると増殖は尙急激に行われていると見なければならぬ。そうすると計算された分裂時間も、1サイクルに要する時間も尙短いものとなる。

なお佐藤等の求めた數式は私達の出した(4)式の近似である。佐藤等は不連続の形で求めたのに對して、私達の形は連続的である。

### 他の組織の分裂時間との比較

既にWidner等<sup>14)</sup>はしろねすみの空腸の Lieberkühn 腺、骨髓細胞、赤血球芽細胞、Walkerのしろねすみ癌、Jensenのしろねすみ肉腫にエックス線を照射して、分裂像の消失する時間から分裂時間を求めて居るが、上述の組織は何れも25.4分前後、即ち赤血球芽細胞の24.6分から空腸の27.5分の間にある。但し骨髓の外は切片標本なので前期の初の方はよくわからないので、分裂期間としては染色體がそれとわかる迄に長くなつてから、細胞が完全に2つの娘細胞に分れてしまう迄をとつてある。それで、前期の初の部分と再建期は計算にはいつて居ない。

彼等は又 Mottram, Scott, Russ が Jensenのしろねすみ肉腫にRaを照射した際の觀測値に、今述べた方法を應用して38分と言う分裂時間を出して居る。其外彼等は、自分達及び他の著者の、マウス、鶏、猫、しろねすみの種々の組織の分裂時間の觀測値を集めて見るに大差はないと言つて居る。それを見ると15分から70分間に分布して居る。

しかし Bullough<sup>15)</sup>はマウスの耳の表皮細胞は分裂するに2時間半を要すると言つている。

吉田肉腫の分裂時間も以上の範囲にはいる。

結 論

今迄に文献に見られる結果と、私達の推定値とをまとめて見ると、吉田肉腫の平均分裂時間は凡そ40分から80分、平均1サイクルに要する時間は16時間未満から44時間と言うことになる。

こゝに言う分裂時間とは前期から再建期迄を含む。

總 括

理論的に、エツクス線照射後の核分裂数と時間との関係式を求め、それにより実験結果から核分裂時間を求め、諸氏の *in vitro* の観察と比較した。又、細胞増殖の方程式を用いて核分裂時間から1サイクルに要する時間を計算、種々の実験結果と比較した。

(本論文の要旨は1953年4月、第12回日本醫學放射線學會總會に於いて発表した)。

REFERENCES

1) Bullough, W. S.: *J. Endocrinol.* **6**, 350, 1950. cited by himself at *Exp. Cell Res.* **1**, 410-420, 1950. —2) Carlson, J. G.: *Effects of X-Radiation on Grasshopper Chromosomes*, Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology **9**, 104-112, 1941. —3) 廣野巖: 吉田肉腫細胞の分裂知見増補, 癌, **41**, 201-203, 1950. —4) Hoffman, J. G.: *Theory of*

*the Mitotic Index and Its Application to Tissue Growth Measurement*, *Bull. Math. Biophysics* **11**, 139-144., 1949. cited by Widner et al. in (14). —5) 川村健彌: 吉田肉腫細胞の1日中における分裂頻度の調査, 科學, **22**, 217-218, 1952. —6) 貴家貞而: 細胞核分裂に及ぼすレ線の影響, 日醫放, **12**(8), 8-20, 1952. —7) 牧野佐二郎: 吉田肉腫腫瘍細胞の核學的特異性と移植一世代における行動, 遺傳, **5**, 392-401, 1951. —8) Makino, S. and Nakahara H.: *Observation on Cell Division in Living Tumor Cells of Ascites-Sarcomas of Rats*, *Gann* **43**, 302, 1952. —9) 幸田信義: 吉田肉腫に對する放射線の作用(第1報), 日醫放, **10**(1), 30-35, 1950. —10) 幸田信義: 吉田肉腫の核分裂数の分布型, 醫學と生物學, **17**, 147-150, 1950. —11) 小野武敏: 吉田肉腫による放射線生物學的間接作用の研究(1), 日醫放, **12**(5), 6-10, 1952. —12) Sato, H.: *On the Chromosomes of Yoshida Sarcoma. Studies with Tumor Cells Proliferated in the Peritoneal Cavity of the Rat Transplanted with a Single Cell*, *Gann* **43**, 1-16, 1952. —13) Sato, H., Atsumi, A., Satoh, H. and Nakamura, K.: *Time Necessary for the Completion of a Mitosis in the Yoshida Sarcoma Cell (Mathematically Estimated Value and Actually Measured Value)*, *Gann* **43**, 303-306, 1952. —14) Widner, W. R., Storer, J. B. and Lushbaugh C. C.: *The Use of X-Ray and Nitrogen Mustard to Determine the Mitotic and Intermitotic Times in Normal and Malig. Rat. Tissues*, *Canc. Res.* **11**, 877-884, 1951.

SUMMARY

$x$  is the number of cells in resting stage and  $y$  is that in mitotic stage.

Then the rate of increase of the number of resting cells is

$$\frac{dx}{dt} = 2ay - bx \dots \dots \dots (1)$$

and that dividing cells is

$$\frac{dy}{dt} = -ay + bx \dots \dots \dots (2)$$

where  $a$  and  $b$  are constant.

It is thought that, when cells are irradiated, the cells in the resting stage are inhibited from entering mitosis, while the cells already in mitosis complete their division in an apparently normal manner and the time required for the dividing cells to disappear would be the mitotic time.

Then in (2)  $b = 0$  and

$$\frac{dy}{dt} = -ay \dots \dots \dots \text{const}$$

$$y = -ay_0t + y_0 \quad \frac{y_0}{n_0} = -a \frac{y_0}{n_0} t + \frac{y_0}{n_0}$$

where  $n_0$  is the number of cells immediately before the irradiation,

Even after all cells in mitosis at the time of irradiation have completed their process, the increase of the number of cells is negligible, if the mitotic count is not so large (it is 2.58% in the Yoshida Sarcoma), and  $n_0 \doteq n$ , where  $n$  is the number of cells at any time.

Then

$$\frac{y}{n} = -a \frac{y_0}{n_0} t + \frac{y_0}{n_0} \quad m = -aMt + M \dots \dots \dots (3)$$

where  $m$  is the mitotic count at any time after irradiation and  $M$  is that immediately before the irradiation, and the latter is also almost constant throughout the course of implanted Yoshida Sarcoma except the earliest and the latest periods.

This formula is in agreement with our experimental data (Fig. 1, Ref. (9)). And from the experimental equation of the decay line in Fig. 1 the mitotic time can be calculated. It is 80.1 min and 92.6 min corresponding to 200r and 1000r respectively.

These figures are consistent with the data of the observation in vitro by other authors.

The rate of proliferation of all cells is

$$\frac{dn}{dt} = \frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} = ay = aMn$$

As  $M$  is constant

$$n = n_0 e^{aMt}$$

$$T = \frac{\log_e 2}{aM}$$

where  $T$  is one cycle, the time required for the cells to become twice as much as in the beginning.

From Fig. 1 it is seen that

$$\tan \alpha = -aM = -\frac{M}{\tau}$$

where  $\alpha$  is the angle between the decay line and the abscissa, and  $\tau$  is the mitotic time.

$$T = \frac{\tau}{M} \log_e 2$$

As  $\tau$  and  $M$  are known,  $T$  is calculated. It is about 44 hours corresponding to 200r.

From the data of the experiment by Sato<sup>(12)</sup>, inoculating one cell of Yoshida Sarcoma, it is estimated using these formulæ that mitotic time and the cycle would be about 43 minutes and 19 hours respectively.

Considering our data and that of the other authors, the average mitotic time of the Yoshida Sarcoma cells may be said to be within 40 to 80 minutes and the average cycle of them to be within 16 to 44 hours.