The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	3近交系マウスにおけるX線全身照射後の脾臓胸腺の重量変化
Author(s)	早川, 純一郎; 村松, 晋; 山田, 淳三 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1964, 24(4), p. 370-376
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19456
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

3近交系マウスにおけるX線全身照射後の脾臓胸腺の重量変化

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）
早川純一郎　村松晋
山田淳三　土屋武彦

（昭和39年6月4日受付）

The Splenic and Thymic Weight Response to Whole Body X-irradiation in Three Strains of Mice

By

Jun-ichiro Hayakawa, Susumu Muramatsu, Junzo Yamada, and Takehiko Tsuchiya

Division of Radiation Hazards (Head; Hideo Eto), National Institute of Radiological Sciences

The splenic and thymic weight response to whole body X-irradiation was observed in the three strains of mice of different radiosensitivity (LD_{50}) and thyroid function (RF, CF#1, C57BL/6), and their F_1 hydrid mice. RF, CF#1 and their F_1 hybrid mice showed a similar tendency in splenic weight response to X-irradiation, while a different response was observed in C57BL and F_1 hybrid from C57BL strain. The ED_{50} for spleen of C57BL mice was significantly higher than that of either RF or CF#1 mice. The thymic weight response and the ED_{50} for thymus did not significantly differ among the three strains and their F_1 hybrid. The differences of splenic weight response to X-irradiation as well as that of LD_{50} for X-irradiation in mice are likely to be a result of the differences in their genetic construction.

緒言：個体による放射線感受性の差異は，放射線障害発現の機構に関連する重要な生物学的因子の一つと考えられる．この問題を解明する試みとして，放射線感受性の異なる3近交系マウスを用いて，それらの生理学的性質と放射線感受性との関係を検討している．先に放射線感受性と甲状腺機能との間に相関関係が予想されることを報告した．（土屋等1963)[1]，しかしながら，放射線感受性の問題は非常に複雑で，これを一義的に論ずることはできない．また放射線感受性を $DL_{50/30}$ だけで比較することには疑問がある．そこで放射線による致死反応と関連があつて，しかも放射線感受性の指標となりうる反応を用いて，これら3近交系マウスの放射線感受性を検討することを計画した．

放射線照射後の致死反応に脾臓が重要な役割を果すことは Jacobson (1952)[2]らによる一連の研究から明らかにされており，X線照射時に脾臓を遮蔽することにより造血機能の回復が促され，致死効果は減少することが知られている．

また一方，胸腺についても，Miller (1962)[3]，Auerbach (1963)[4]はX線照射による免疫機能低

下がおきるが，その低下からの回復に胸腺が関連することを報告している．

さらに，放射線全身照射による脾臓および胸腺重量の減少反応はきわめて著しく，マウスでは，種々の放射線の生物学的効果比の指標として(Harris and Ellinwood (1954))[5]，また放射線障害からの回復促進効果の指標としても用いられている (Maqsood and Ashikawa 1962)[6]．従つて，放射線感受性の指標として考えられる脾臓および胸腺重量の変化を3系統のマウスについて検討することは，先にみたX線全身照射の致死反応における系統差との関連の意味で重要と考えられる．

そこで本実験は脾臓および胸腺重量の減少と線量との関係，照射後の経時的変化について，3系統のマウスの比較を行つた．

研究方法

LD $^{50}/_{30}$ がそれぞれ異るC57BL/6 (606r)，CF#1 (510r)，RF (544r)，3系統のマウスを用いた．また実験1ではこの3系統の他にそれぞれの交配からのF_1 (C57BL♀×CF#1♂) F_1，(C57BL♀×RF♂) F_1 および (CF#1♀×RF♂) F_1，も用いた．これらのマウスはいずれも日令60日から70日の雄である．マウスはすべて実験開始1週間前より1匹用ケージで飼育した．照射条件は 200KVp, Filter 0.5mm Cu+0.5mm Al，線量率90r/min である，マウスは5～7匹をルサイト製ケージに入れて全身に照射した．

実験1.　350r 照射後の経時的変化

各系統マウスは9群に，各 F_1 マウスは8群にわけ，1群を非照射群として他の群には 350r の全身照射を行い，照射後1日から30日まで1群ずつ経時的に屠殺して臓器を秤量した．非照射群の屠殺は照射群の実験期間中適宜行つた．

実験2.　重量減少と線量との関係

各系統とも4回から5回の独立した実験からなり，1回の実験で，マウスは非照射群と含めて3群から5群にわたけた．1群のマウスは4匹から10匹からなり，50，100，150，200，300，400，500r のいずれかの線量を照射した．各実験とも少くとも2つの線量群を同時に照射した．照射後3日で非照射群も同時にすべてのマウスを屠殺して臓器を秤量した．

実験1.　実験2.ともマウスはクロロホルム麻酔の後，頚部を切り放血によつて屠殺を行つた．

屠殺後直ちに脾臓および胸腺をとり出し，附着している他の組織を除き自動化学天秤で1mgまで正確に秤量した．

研究結果

実験1.　350r 照射後の臓器重量の経時的変化

脾臓：3系統，C57BL，CF#1，およびRF系統のX線照射後の脾臓の平均重量を図1にしめした．図で明らかなごとく，各系統とも照射後3日から5日で重量は急激に減少し7日以後は回復に向つた．しかし，RF系統およびCF#1系統では重量の回復は早く，RF系統では照射後15日の，CF#1系統では20日の平均重量はそれぞれの非照射群のそれよりも大きくなり，約2倍に肥大した．しかしC57BL系統では重量の回復は前2者に比してゆるやかであり，照射後20日で，非照射群のそれと等しくなつた．3系統とも，30日後では再び重量は減少し，RF系統は非照射群のそれとほゞ等しい大きさにもどり，CF#1系統とC57BL系統では非照射群より小さくなつたが，CF#1系統では非照射群との差は有意でなくC57BL系統では非照射群との差は有意であつた．

これら3系統のマウスの交配からの F_1 群の照射後の脾臓重量の経時的変化を図2にしめした．照射後3日から5日での重量の減少，7日以後は回復し，20日後で最大となり，再び減少するという変化はいずれの F_1 群でも親系統のマウスと同様であつた．また (CF#1×RF) F_1 では親系統と同様に，20日での重量は非照射群より大きくなつた．しかし，C57BL系統とCF#1およびRF系統との F_1，(C57BL×CF#1) F_1，(C57BL×RF) F_1 ではC57BL系統と同様に照射20日後の重量は非照射群とほゞ等しく，(CF#1×RF) F_1に見られた異常肥大は認められなかつた．

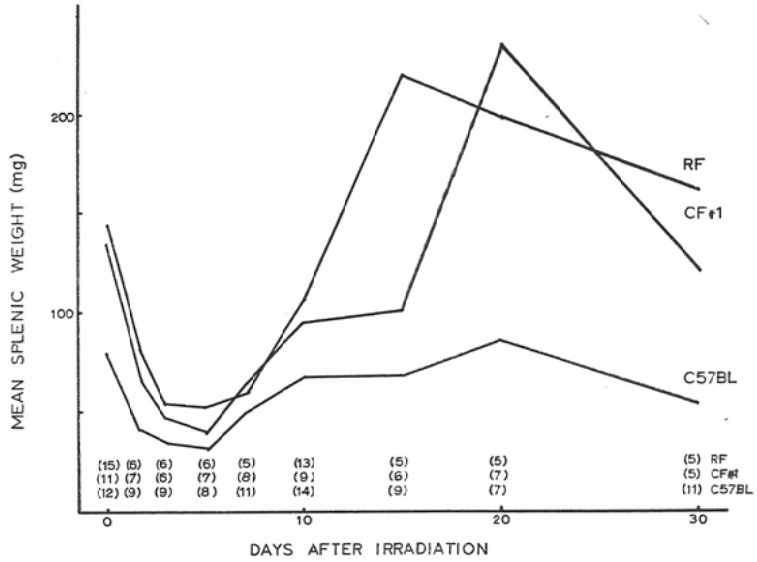


Fig. 1 Changes of splenic weight after 350r whole body X-irradiation. Figures in parenthesis denote number of mice used per point. C57BL, CF#1 and RF strains of mice.

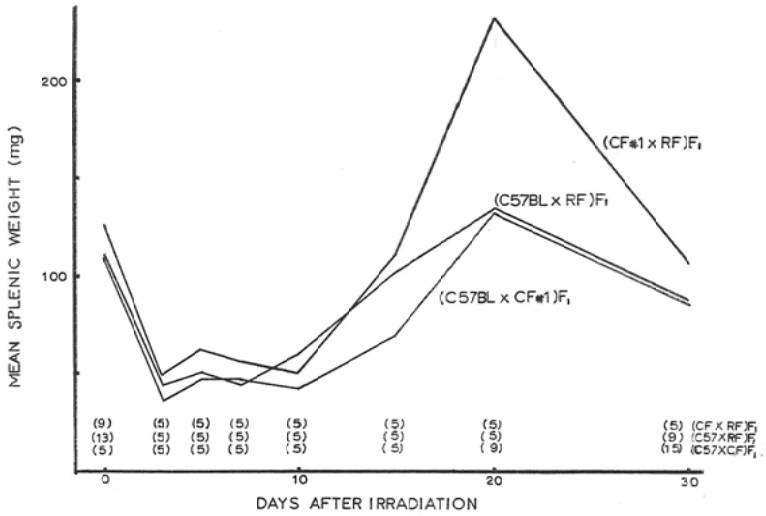


Fig. 2 Changes of splenic weight after 350r whole body X-irradiation. Figures in parenthesis denote number of mice used per point. (C57BL×CF#1), (C57BL×RF) and (CF#1×RF) F_1 hybrids.

胸腺：各系統の照射後の胸腺の平均重量の変化を図3にしめした．図に見られるように各系統とも照射後3日で最小に達し，以後回復に向い10日以後再び減少した．C57BL系統では30日後で再び重量が増加し，30日での平均重量は非照射群のそれとの間に有意の差は認められなかつた．それに反してRF系統およびCF#1系統では30日後の回復は少く，とくにCF#1系統ではほとんど

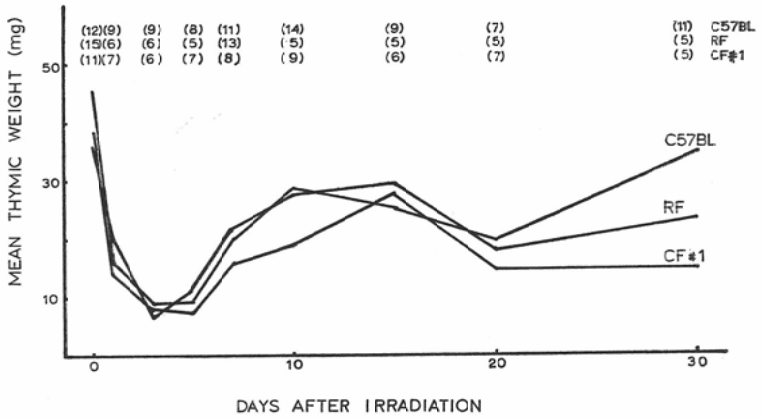


Fig. 3. Changes of thymic weight after 350r whole bodyX-irradiation. Figures in parenthesis denote number of mice used per point. C57BL, CF#1 and RF strains of mice.

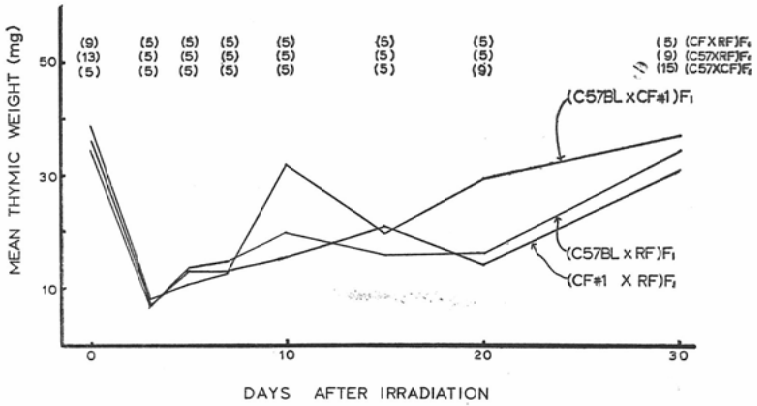


Fig. 4 Changes of thymic weight after 350r whole body X-irradiation. Figures in parenthesis denote number of mice used per point. (C57BL×CF#1), (C57BL×RF) and (CF#1×RF) F_1 hybrids.

回復が見られなかつた．RF系統およびCF#1系統およびCF#1系統の照射後30日の平均重量はそれぞれの非照射群のそれより小さく，その差は有意であつた．

各 F_1 群の胸腺の照射後の平均重量の変化を図4にしめした．照射後3日までの減少，以後10日までの回復，その後再び減少する経時的変化は親系統での変化と同様である．

しかしいづれの F_1 群でも30日後には再び重量は回復し，それぞれの非照射群の平均重量とほゞ等しくなつた．

実験2. 臓器重量の減少と照射線量との関係

各系統でのX線照射後3日での脾臓および胸腺重量の各線量での平均値を表1にしめした．脾臓および胸腺重量は線量の増加に従つて減少する傾向が認められたが線量との間に直線的な比例関係は認められなかつた．とくに脾臓重量は各系統とも，150r 照射群の平均重量より，200r 照射群の平均重量が大きい結果になつた．これは各実験で反応が異り全線量群を同時に照射して実験を行

Table. 1 Splenic and thymic weight on the 3rd day after whole body X-irradiation.

Dose	CF#1			RF			C57BL		
	No. of mice	Spleen mean ±S.E.	Thymus mean ±S.E.	No. of mice	Spleen mean ±S.E.	Thymus mean ±S.E.	No. of mice	Spleen mean ±S.E.	Thymus mean ±S.E.
0r	20	130.4± 8.0	37.9± 1.7	23	145.4± 8.6	36.0± 1.8	27	80.3± 2.6	39.2± 3.6
50	7	103.1± 4.2	28.0± 0.6	9	125.8± 3.2	30.6± 0.8	9	68.7± 1.8	22.7± 1.0
100	12	102.8± 2.6	19.2± 1.7	10	113.3± 6.6	16.7± 1.1	15	74.8± 5.0	18.3± 1.1
150	10	72.6± 2.3	11.9± 0.7	8	72.8± 2.6	11.9± 0.5	10	47.1± 1.6	13.7± 0.5
200	15	74.7± 9.0	10.5± 1.1	10	83.9± 8.4	11.1± 0.5	17	58.3± 6.0	11.4± 0.7
300	15	66.3± 6.9	8.8± 1.6	10	68.3± 5.0	8.4± 0.3	24	45.4± 3.3	10.4± 0.5
400	10	61.8± 6.2	7.7± 0.5	10	64.6± 3.5	7.4± 0.3	14	37.2± 3.0	8.0± 0.4
500	5	46.0± 7.4	6.8± 0.4	10	43.6± 2.1	7.8± 0.4	15	34.4± 1.5	8.5± 0.4

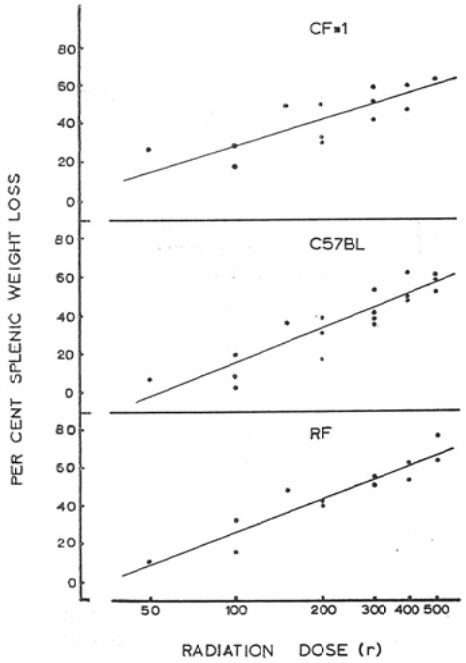
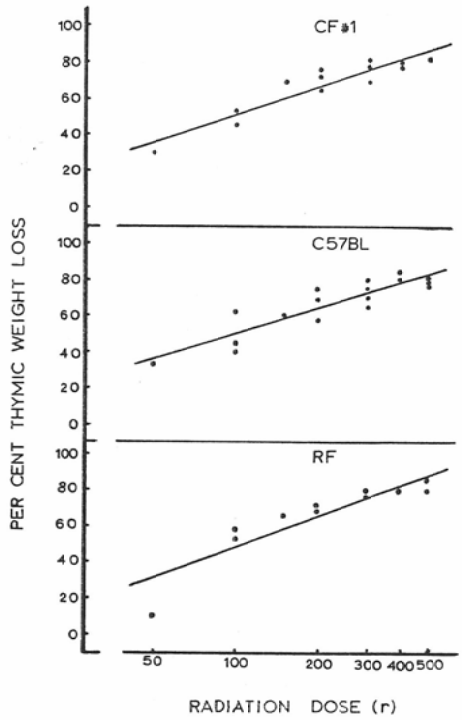


Fig. 5 Regression line illustrating logarithm of radiation dose and per cent splenic weight loss on the 3rd day after irradiation.

Fig. 6 Regression line illustrating logarithm of radiation dose and per cent thymic weight loss on the 3rd day after irradiation.



つていないためと考えられる．Carterら(1950)[17]は脾臓および胸腺重量をそれぞれの非照射群に対する減少率で表わすと，それらの減少率は照射線量の対数と直線関係にあることを報告している．そこで各実験毎に非照射群に対する減少率を線量の対数に対してとつた．その結果を脾臓については図5，胸腺については図6にしめした．図に明らかなように，脾臓においても，胸腺においても，同一線量照射群の減少率に実験群による差が認められた．しかし，脾臓でも胸腺でも重量減少率と線量の対数との間には直線的比例関係が認められたので，直線回帰を求め，その回帰の直線性の検定を Snedecor (1946)[8]に従つて行つた．脾臓，胸腺いずれの場合も，各系統とも直線性からの偏差は有意ではなかつた．各系統の脾臓およ

Table 2 Dose response regression equation and ED_{50} in splenic and thymic weight loss. Y: Per cent weight loss of control, X: Log dose in roentgen.

Organ	Strain	Regression equation	ED_{50} (r)
Spleen	C57BL	Y=59.8X-104.4	382
	CF#1	Y=45.9X−64.2	308
	RF	Y=57.3X−88.5	261
Thymus	C57BL	Y=47.9X−44.9	96
	CF#1	Y=51.6X−51.4	92
	RF	Y=57.2X−67.2	112

び胸腺重量の減少率の線量の対数に対する回帰式とそれより計算した ED_{50}（非照射群の重量の50%に減少する線量）を表2にしめした．回帰係数は脾臓重量でも系統間の有意差は認められなかつた．脾臓重量の ED_{50} はC57BL系統が最も大きく，次にCF#1系統で，RF系統が最も小さかつた．胸腺重量の ED_{50} はRF系統が最も大きく次にC57BC系統でCF#1系統が最も小さかつた．

なお，非照射群の脾臓重量はC57BL系統がRF系統，CF#1系統より小さく，逆に胸腺重量はC57BL系統が，CF#1系統，RF系統より大きかつた．

考　察

脾臓重量および胸腺重量の減少率と線量の対数との間に各系統とも直線関係が認められた．しかし，この線量と重量減少率との間の回帰係数は，胸腺，脾臓とも系統間の差は認められなかつた．このことは，単位線量あたりの減少率はどの系統も等しいことを意味するものである．

しかし Kallman and Kohn (1955a, 1955b)[9)10)] は胸腺重量の減少率，脾臓重量の減少率で，100r 以下の低線量域でも実験を行い，いづれも重量減少が2つの要素から成立つことを仮定した方が，線量と減少率の関係に適合度のよいことを報告している．さらに Hofman ら(1961)[16)]はラット胸腺にはX線に対する反応を異にする2種の細胞集団の存在を報告している．このことは，X線照射後の重量減少が Kallman[9)10)] らの報告しているような2つの要素に分けて考えることの必要性を示唆するものであろう．本実験では低線量照射後の臓器重量の資料が少く，この点について分析できなかつたが，このような2つの Component を考えれば，低線量域での重量減少は，本実験で行つた線量域から低線量域へと外挿する直線にのることは期待できないであろう．しかし，いづれにしても本実験で見られた脾臓重量の減少率における ED_{50} の値がC57BL系統ではCF#1，RF両系統に比して著るしく高い結果を得たことは，C57BL系統では本実験での線量域内ではCF#1およびRF系統の減少率より少いことをしめすものであり，放射線致死反応におけるC57BL系統と他の2系統との間の差を反映しているものと考えられよう．胸腺重量の減少率の ED_{50} の値は脾臓重量の場合と異り，RF系統が最も大きい値をしめし，致死反応での差との間に関連は認められなかつた．

X線照射後の脾臓および胸腺重量の経時的変化でも系統間に差が認められ，脾臓重量ではRF系統とCF#1系統で，それぞれ照射後15日から20日で脾臓の異常肥大が見られた．このような異常肥大については Smithら (1954)[12)]がLAF$_1$ マウスについて同様な現象を報告しており，脾臓における ATP ase の活性が肥大した脾臓では高く，組織学的には赤脾髄が増大することを報告している．しかし，このような異常肥大の生存への意味については不明であるがC57BL系統では肥大が認められなく，また30日後で，非照射群より減少することは，X線照射に対する反応が，C57BL系統とCF#1系統やRF系統とでは異ることを示すものである．さらにF$_1$群において，(CF#1×RF) F$_1$ だけにこのような照射後20日での脾臓の異常肥大が認められたことは，この脾臓重量の放射線照射に対する反応が遺伝子組成の差異によることをしめすものである．

胸腺重量の照射後の変化はC57BL系統およびすべての F$_1$ 群で30日後に非照射群のそれと同程度に回復したのと反し，RF系統とCF#1系統では非照射群より小さくなつたことは興味ある点である．Miller (1962)[3)]は胸腺を剔出したマウスにX線を照射すると免疫反応の低下からの回復がおくれるのに対し，胸腺を剔出しないマウスではこの回復が早いことから，胸腺が免疫機構のX線等による障害からの回復に重要な役割を果すこ

とをしめている．X線照射後3日の胸腺重量の減少率の ED_{50} の系統間の差と致死反応との系統差の関連が認められなかつたが，胸腺重量の回復の点からみれば，C57BL系統と，RF，CF#1両系統との致死反応の差と関連するように思われる．なお，マウスの成体での胸腺にはリンパ球産生の促進物が存在することを Metcalf (1960)[13] は報告している．またX線による白血球数減少反応に系統差があることが報告されているので，本実験ではX線照射後のリンパ球の減少については行つていないが，胸腺重量の回復の系統差はこの白血球数減少反応の差と関連することも考えられよう．

Raventos (1954)[14] は脾臓だけにX線を照射しても重量の減少が見られないことから，脾臓重量の減少は stress によることを暗示している．臓器重量減少の系統差にはこのような直接的でない作用もあるかも知れない．また非照射群の脾臓重量でも本実験においては，C57BL系統でCF#1系統，RF系統より小さい値を得た．これはC57BL系統の平均体重が約23gであるのに対して，CF#1系統とRF系統ではそれぞれ35g，33gであることから体重による差と考えられる．しかし，胸腺重量ではC57BL系統がCF#1系統，RF系統に比して大きい傾向があり，従つて，体重当りにすればC57BL系統の胸腺重量は他の2系統よりかなり大きくなる．勿論，臓器重量の体重比の意義は明らかでないが，このような，照射前において見られる臓器重量の系統差が，X線照射による減少の差，それがさらに致死反応の差の一部の原因となることも考えられよう．

このように種々論議はあるにしても，脾臓，胸腺の重量の変化，あるいはその回復過程に放射線による急性致死反応と同じく系統差がみられたので，今後これらの臓器の機能的面への放射線の影響を追求し，それと急性致死反応との関連性を検討する予定である．

（本論文の要旨は第23回日本医学放射線学会総会において発表した）

文献

1) Tsuchiya, T., J. Hayakawa, S. Muramatsu, H. Eto and T. Sugahara: Radiosensitivity and thyroid function in mice. Rad. Research 19: 316—323. 1963. —2) Jacobson, L.O.: Evidence for a humoral factor (or factors) concerned in recovery from radiation injury: A review. Cancer Research 12: 315—325. 1952. —3) Miller, J.F.A.P.: Immunological significance of the thymus of the adult mouse. Nature 195: 1318—1319. 1962—4) Auerbach, R.: Thymus: Its role in lymphoid recovery after irradiation. Science 139: 1061. 1963. —5) Harris, P.S. and L.E. Ellinwood: Biological effectiveness of 14 MeV neutrons: Spleen and thymus weight loss in mice as the biological indicator. Los Alamos Scientific Laboratory Report LA-1626. 1954. —6) Maqsood, M. and J.K. Ashikawa Post-irradiation protection and recovery. I. Effects of lipids on haematopoietic organs of X-irradiated male mice. Intern. J. Rad. Biol. 4: 521—531. 1962. —7) Carter, R.E., P.S. Harris and J.T. Brennan: The effect of acute doses of X-irradiation on the splenic and thymic weight of CE#1 female mice. Los Alamos Scientific Laboratory Report LA-1075. 1950. —8) Snedecor, G.W.: Statistical methods applied to experiments in agriculture and biology. 畑村又好，津村善郎，奥村忠一，田中祐輔訳「統計的方法」p. 373—375, 岩波書店. —9) Kallman, R.F. and H.I. Kohn The reaction of the mouse thymus to X-rays measured by changes in organ weight. Rad. Research 3: 280—293. 1955 a. —10) Kallman, R.F. and H.I. Kohn: The reaction of the mouse spleen to X-rays measured by changes in organ weight. Rad. Research 3: 77—87. 1956. —11) Hofman, L., V. Stankovic and N. Allegretti: The effect of total-body X-irradiation on the thymus and the number of its cells. Rad. Research 15: 30—38. 1961— 12) Smith, W.W., W. Anderson, Jr. and G. Ashwell Spleen adenosine triphosphatase activity in irradiated mice treated with spleen homogenate. Am. J. Physiol 178: 471—473. 1954. —13) Metcalf, D.: The effect of thymectomy on the lymphoid tissues of the mouse. Brit. J. Haemat. 6: 324—333. 1960. —14) Raventos, A.: An abscopal effect of X-ray upon mouse spleen weight. Rad. Research 1: 381—387. 1954.