

---

 総 説
 

---

## 低線量 X 線被曝と先天異常\*

亀 山 義 郎

名古屋大学環境医学研究所

〒464 名古屋市千種区不老町

### Low-Dose X-Radiation and Congenital Anomalies

Yoshiro KAMEYAMA\*\*

**ABSTRACT** Among radiation effects on developing embryos and fetuses, occurrence of germinal mutation due to exposure of the gonads and postnatal manifestation of neoplasms are considered to be stochastic effects from the aspect of radiation protection. On the other hand, somatic effects such as teratogenic and embryo-toxic effects can be regarded as nonstochastic ones with threshold doses.

In experimental teratological studies with mice and rats, the lowest radiation doses for manifestation of the non-stochastic somatic effects which have been recognized so far are: 5 rad for resorption of preimplantation embryos; 5-10 rad for acute cytological changes such as pyknosis, cytoplasmic degeneration and mitotic delay; 5 rad for increasing frequency of spontaneous minor anomalies of the skeleton; 15-20 rad for malformations of the eye, brain and spinal cord; 20-25 rad for histogenetic and functional disorders of the central nervous system; and 20-25 rad for impaired fertility.

Pregnant women who are subject to X-ray examinations are much concerned about potential hazard of radiation to their offspring in utero. The above experimental findings suggest that the possibility of non-stochastic somatic effects of diagnostic radiation on human embryos and fetuses is extremely low, and probably negligible, given the proper dose control measures. Possible effects which should be considered for risk evaluation of diagnostic exposure are two stochastic effects, carcinogenic and mutagenic.

X線が臨床医学に適用されて以来、100rad以上のX線がヒトに強い催奇形作用を現わすことはすでによく知られているが (Murphy, 1947; Dekaban, 1968), 低線量のヒト胎児への影響については未だよく調べられていない。実験奇形学領域において、50rad以上の電離放射線は外因性奇形の成立機序研究の最も効果的催奇形因子として広く用いられ、奇形成立の感受期、量・反応関

係、発生段階特異性、催奇形感受性の遺伝要因、など多くの有用な知見が得られている。しかし、放射線障害のリスク評価を目的とした実験的研究はやはり限られている。現実に診断用に使われている1rad以下の低線量X線の胎児影響の実験的研究は未だ手をつけられていないが、それより1オーダー高い10radレベルの線量での実験的知見は可成り集積され、それらの知見は放射線防護

1982年8月25日受付

\*本論文の要旨は第22回日本先天異常学会学術集会 (1982年7月8, 9日, 東京) のシンポジウム「母体環境と先天異常」において発表した。

\*\*The Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464, Japan

と臨床上のX線適用の判断資料として役立つものと考え  
る。

本席では、これまでの低線量X線の実験成績を線量レ  
ベルから紹介し、それらからヒト胎児の医用被曝のリス  
クを考察する。

### 1. 低線量放射線の胎仔影響の分類

放射線防護の立場から放射線影響は、線量に域値の存  
在する非確率的影響 *non-stochastic effects* と、域値  
がないと想定して取扱われている確率的影響 *stochas-  
tic effects* に分けられる(ICRP, 1977). 胎仔被曝の影響  
のうち、晩発性に発現する発癌と胎仔生殖腺被曝によ  
る遺伝的影響を確率的影響とすることには、現時点では  
妥当であるが、発癌以外の身体的影響をすべて「非確率  
的」としてよいか否かは生物学的立場からは異論があろ  
う。しかし、これまでの実験成績では、子宮内死亡、奇  
形、全身発育遅延、生後の機能障害のいずれにも最低線  
量が示されている点にかんがみ、防護の実際面では非確  
率的影響とするのが適当と考える。

放射線奇形学では、外表奇形、子宮内死亡、全身発育  
遅延の3つの代表的発生異常を実験動物におこすことが  
知られ、それらの異常に線量・反応関係が明瞭な50rad  
以上を高線量とよび、それ以下の線量を「低線量」と呼  
びならわされて来た。近年25~50rad レベルでも可視的  
発生異常が線量・反応関係をもっておこり得ることが判  
り、25rad レベル以下を「低線量」とする方向に変わりつ  
つある。

25rad レベルの低線量被曝で実験的に認められている  
障害は、1. 着床前期の被曝による早期胎芽の死亡、吸  
収、2. 着床前期~器官形成期初期の被曝によっておこ  
る自然発生する奇形と骨格系小異常の発現頻度の上昇、  
3. 器官形成期中期より胎仔発育期をへて新生仔期の長  
い期間内の被曝によっておこる放射線感受性の高い胎仔

組織の損傷、4.胎仔発育期~新生仔期の被曝による中枢  
神経系と生殖器系の機能障害に分けられる。4.の生後  
の機能障害は3.の当該胎仔組織の損傷の帰結とみるのが  
妥当であるが、現在両者を結ぶ病理過程が明らかでない  
ものが多いため、一応分けてとりあげられている。以  
下、これらの障害効果について線量・反応関係と最低線  
量をのべる。

### 2. 早期胎芽の死亡

着床前期のマウス胎芽は受精直後と卵割初期がとくに  
放射線感受性が高く、致死効果は胎生0.5日および1.5日  
の被曝で5~25rad の間に線量・反応関係がみられてい  
る(Rugh and Grupp, 1959; Ohzu and Makino,  
1964). かような受精卵と卵割卵の死亡は単一の病理過  
程、おそらく染色体の損傷によるとみなされる。

着床前期の被曝では、死亡をまぬがれた胎芽のその後  
の発生、発育は正常に進み、放射線による組織損傷の帰  
結として奇形がもたらされることはないと思われている。  
しかし、低線量による非致死性染色体異常とその帰  
結は未だよく検索されていない。今後の重要な検討課題  
の一つである。

### 3. 自然発生の奇形、小異常の頻度上昇

Table 1 に示すように、着床前期および器官形成期初  
期の25rad 以下の被曝による外表奇形と骨格系小異常の  
頻度上昇が報告されている(Table 1). このうち、受精  
後間もない時期の被曝による外脳と不完全多指には線量  
・反応関係、発生段階・反応関係のいずれも明瞭でない  
が、器官形成期初期の被曝による骨格系小異常、脊髄彎  
曲(Fig. 1), 小眼には一応線量・反応関係が認められて  
いる。Jacobsen(1965, 1968)は妊娠7日のHC マウス  
に5~100rad の各線量のX線を照射して胎仔の骨格系  
異常の線量・反応関係をしらべ、異常の頻度上昇は5

Table 1 Increased incidence of spontaneous malformations and minor anomalies by prenatal X-irradiation of less than 25rad

Animals	Lowest dose (rad)	Gestation day of exposure	Abnormalities	Reference
Mouse	15-20	0.5, 1.5	Exencephaly	Rugh and Grupp, 1959
	5	0.5	Incomplete polydactyly	Ohzu, 1965
	5	7	Minor anomalies of the skeleton	Jacobsen, 1968
	25	7	Spinal cord anomaly	Kameyama, 1959
	25	7.5, 8.5	Minor anomalies of vertebrae and ribs	Russell, 1957
Rat	25	9	Microphthalmia	Wilson et al., 1953

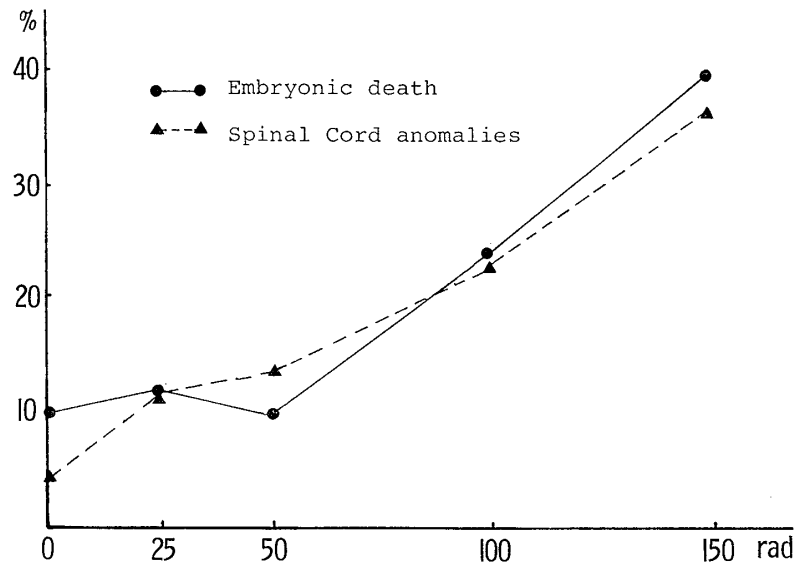


Fig. 1 Incidence of spinal cord anomaly and intrauterine death in mouse embryos following X-radiation on the 8th day of gestation. (Kameyama, 1959)

rad でも有意であったと報告している。この成績の再現性は放射線奇形学者の間で十分承認はされていないが (Brent, 1977), 低線量影響の一つとして考慮すべきであろう。

上述の奇形や小異常は、本来その動物種、系統に自然発生する多因子性域値形質とみなされているもので、放射線に限らず他の環境因子によって非特異的に頻度上昇が起ることが知られている。それらの自然発生率は系統によって大きく異なり、同じ系統でも可成りのばらつきがある点よりみて、易罹病性 *genetic liability* は個体ごとに異なっていると考えてよい。したがって、異常の発現頻度を上昇させる域値線量の設定は極めて難しいが、5 rad がこれまでの実験成績の最低線量となっている。

#### 4. 胎仔生殖腺の放射線損傷と生殖機能障害

マウス、ラット胎仔の卵巣には、胎生14~15日の卵祖細胞 *oogonia* の有糸分裂が活発な時期と、新生仔期の卵母細胞 *oocyte* の減数分裂前期の硬糸期 *pachytene phase* から複糸期 *diplotene phase* の時期の2つの感受期がある (Beaumont, 1961)。これらの時期の20radレベルの被曝によって卵母細胞の変性 (Peters and Borum, 1961)、卵母細胞数の減少 (Beaumont, 1961)、生後の生殖能力の低下 (Peters and Levy, 1964) が報ぜられている。胎仔精巣もやはり放射線感受性があり、胎生末期ラットの50rad被曝による精巣の低形成、精原細胞の変性がみられる (Starkie, 1961; Brent, 1960; Murphree and Pace, 1960)。

生殖器系への影響は当然、雌と雄で異なり、マウスでは雌の方が新生仔期に高感受性を示す。マウス雌の高感受性は新生仔期の卵母細胞の減数分裂の同期性 *synchro-ny* によるとみなされる。ヒトやサルでは卵母細胞の減数分裂は非同期性のため、おそらくマウスにくらべ卵巣の放射線障害は軽いものとみてよい。

かように放射線による生殖障害には大きな種差があり得る点にかんがみ、ヒトへのリスク評価にはさらに多くの動物種についての比較研究が必要であろう。

#### 5. 中枢神経系の発生異常

発生発育途次の大脳が高い放射線感受性を示すことは、放射線による代表的奇形がヒト、動物のいずれも小頭である事実からも明らかである。他の器官にくらべ脳は発生開始より成熟までの期間がとくに長く、脳には感受性の高い未分化神経細胞が器官形成期より胎仔発育期をへて新生仔期に至るまで存在するため、被曝によって損傷をうける危険期が長い。

これまでラット、マウス胎仔の20~50rad被曝による脳発生異常として、神経細胞の発育障害と皮質構築異常 (Hicks and D'Amato, 1963; Kameyama and Hoshino, 1968)、皮質の低形成 (Brizzee and Brannon, 1972) などの報告があり、胎生期被曝によるラット行動異常として、活動量の低下 (Werboff et al., 1962)、迷路学習能力の低下 (Kaplan, 1962)、聴覚性けいれんの増加 (Cooke et al., 1964) などが報ぜられている。しかし、形態学的観察は定性的であり、行動異常は再現性

がとぼしく、いずれも低線量のリスク評価には適切とは考え難い。

われわれはマウス大脳外套とラット小脳への低線量影響を定量的にとらえる試みとして、A. 胎仔脳の未分化神経細胞の早期変化と、B. 生後の大脳皮質の発育状態を形態学的に計測した。以下その要点を報告する。

#### A. 脳未分化神経細胞の早期変化

a. 核濃縮像の頻度：大脳脳室壁で活発な増生を行う未分化神経細胞の放射線感受性は胎齢に伴って変動し、マウスでは皮質原基形成初期の胎生13日が胎生10日および15日にくらべ感受性が高く、25rad被曝によって有意の核濃縮像の頻度上昇がみられた (Kameyama et al., 1978; Hayashi and Kameyama, 1979)。胎生13日被曝胎仔について、核濃縮と細胞質封入体を分けさらにくわしく頻度をしらべたところ、25radのみでなく10radでも頻度上昇をとらえることが出来た(林ら, 1978)。ラット乳仔にX線を照射して小脳外顆粒細胞の核濃縮像の頻度をしらべたところ、3~25radの線量反応関係は直線性で、6radで明瞭な頻度上昇がみられた (Inouye and Kameyama, 1982) (Fig. 2)。

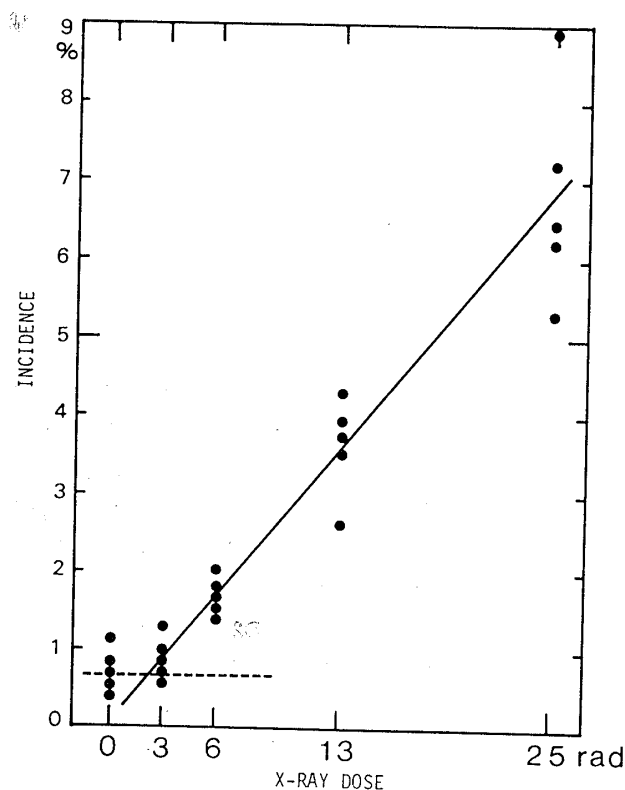


Fig. 2 Incidence of pyknotic cells in the external granular layer of cerebellum of 10-day-old rat following exposure to low doses of X-radiation ranging from 3 to 25 rad. (Inouye and Kameyama, 1982)

b. 細胞周期の変動：マウス胎仔大脳脳室壁の未分化増生細胞の細胞周期を25および100rad被曝仔についてしらべたところ、核濃縮と同様に胎生13日被曝仔の変動が胎生10, 15日被曝仔にくらべもっとも著しかった。この発生段階の10~150rad被曝について分裂遅延時間と線量との関係をみたところ、明瞭な直線関係が得られ、域値線量は5radと10radの間にあることが推定できた (Kameyama et al., 1978) (Fig. 3)。Kusama and Yoshizawa (1975) はマウス胎仔肝細胞の分裂指数の低下をもたらす推定域値線量は5radと10radの間にあると報告している。

以上、早期変化をおこす最低線量はマウス胎仔大脳の未分化細胞では10rad、ラット乳仔小脳の外顆粒細胞では6rad前後の成績が得られている (Table 2)。

#### B. 出生後の大脳皮質の発育

胎生13, 15, 17日に10~100radを被曝したマウスについて、生後12週の大脳の重量、皮質の厚さ、皮質細胞密度、皮質錐体細胞の樹状突起の分枝数を指標とし、25~100rad被曝したマウスについては生後6週の皮質構築状態(被曝直後に脳室壁matrixで $^3\text{H}$ -thymidineを取り込んだ神経細胞の皮質内の局在と分布)を指標として、それぞれと被曝胎齢および被曝線量との関係をしらべた。

a. 脳重, 皮質の厚さ, 皮質細胞密度：マウス頭頂部新皮質の厚さは胎生13日50rad被曝によって有意に薄く、25radでは皮質の厚さ, 細胞密度, 脳重量のいずれも変化がみられなかった (Kameyama et al., 1974; Hayashi et al., 1979, 1981)。

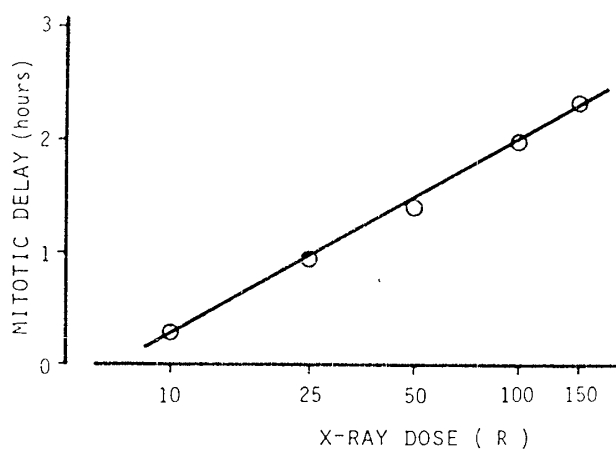


Fig. 3 Mitotic delay of matrix cells in the telencephalon of day-13 mouse embryos by exposure to various doses of X-radiation ranging from 10 to 150 rad. (Kameyama et al., 1978)

Table 2 Developmental abnormalities of the brain by prenatal X-irradiation of less than 25 rad

Animals	Lowest dose (rad)	Gestation day of exposure	Abnormalities	Reference
<b>A. Acute pathological changes</b>				
Mouse	10	13	Mitotic delay of matrix cells in the cerebrum	Kameyama and Hoshino, 1978
	10-25	13	Increase of pyknotic cells and cytoplasmic inclusions in the cerebrum	Hayashi and Kameyama, 1979
Rat	6	10 days after birth	Increase of pyknotic cells in the external granular layer of cerebellum	Inouye and Kameyama, 1982
<b>B. Long-term pathological abnormalities of the cerebral cortex</b>				
Mouse	25	13, 15	Disorders of cortical architecture	Hoshino et al., 1981
	10-25	13, 15	Growth retardation of dendrites of the pyramidal cells in layer V	Hayashi et al., 1981
Rat	25	13	Reduced thickness of cerebral cortex	Brizzee and Brannon, 1972
	10	16-22	Growth retardation of cortical neurons	Hicks and D'Amato, 1963

b. 皮質構築：<sup>3</sup>H-thymidine に強く標識された細胞は、胎生13日被曝では対照群にくらべ第6層下部に多く分布し（第6層下部に対照群では48%，25rad 69%，100rad 72%），胎生15日被曝では対照群にくらべ皮質のより表層に多く分布し（第2-3層に対照群36%，25rad 48%，100rad 64%），25rad 被曝でも分布異常は明らかであった（星野ら，1979；Hoshino et al., 1980, 1981）。

c. 錐体細胞樹状突起：第5層錐体細胞の branching index（終末分枝数/胞体より直接出る枝数）は胎生13日および15日の25rad 被曝によって有意の低下がみられ、胎生13日10rad 被曝でも低下傾向をうかがうことが出来た（Hayashi et al., 1979, 1981）。

上述のように、胎生期X線被曝が成体大脳皮質に現わす影響の最低線量は、皮質細胞数の不足 25rad と 50rad の間、皮質構築異常 25rad 前後、錐体細胞の樹状突起の発育障害 10rad と 25rad の間にあり、障害を遺しやすい被曝胎齢は前項の早期変化と同様にマウス胎生13日（ヒト大脳の胎生7～8週に相当）であった（Table 2）。

## 6. 妊娠婦人のX線検査と胎児被曝

妊婦の腹部X線検査の際の胎児被曝線量は、X線装置、手技、妊娠月数によって当然異なるが、本邦での調査によれば、妊娠前半では1rad以下、妊娠後半の骨盤計測と消化管造影がそれぞれ1.8rad, 1.0～1.3radと

報告されている（北島ら，1976）。前章のマウス、ラットの実験成績では胎児被曝による非確率的影響の最低線量は5radレベルとみなされる（Table 3）。したがって、適切な線量管理のもとで妊婦のX線検査が行われ、胎児被曝線量を1radレベル以下におさえておく限り、診断用X線によって可視的な胎児障害がおこる可能性は極めて低いとみて差つかえない。

低線量胎児被曝のリスクとして問題とされるのは発癌と遺伝的影響の二つの確率的事象で、国際放射線防護委員会では胎児被曝による発癌のリスクを1rem当り2.3/10,000、遺伝的影響のリスクを1rem当り1.0/10,000の推定値を出している（ICRP, 1977）。これらの数値は

Table 3 The lowest radiation doses for non-stochastic effects on mammalian embryos and fetuses

Dose (rad)	Developmental abnormalities
5	Early embryonic death
5	Acute cytological changes
5	Minor anomalies of the skeleton
10-20	Histogenetic disorders of brain
15-20	Malformation
20-25	Functional disorders of CNS
20-25	Impaired fertility

集団レベルの放射線防護を考える場合、リスク評価の有用な指針となろう。しかし、患者個人への迅速な医療処置が優先する臨床の場合では、当面する病状にX線検査を必要とする妊婦に対して、1 rem 当り1万分の1~2の確率を心配して検査を断念する根拠はとぼしいと考える。

#### 7. 妊娠可能婦人および妊婦へのX線適用の注意事項

国際放射線防護委員会は1977年の勧告 (ICRP, 1977) で、妊娠可能年齢の婦人の腹部放射線検査は 1. 月経開始10日以内に行うこと (10-day rule), 2. 妊娠の有無にかかわらず胎児被曝線量を最小にするよう技術的注意を払うこと, 3. 検査の前に、必要とする情報が他の以前の検査ですでに得られてないかどうかを確かめること, を勧告している。ICRP は医用被曝を医療の必要とする最小限度におさえる努力を強くうたっているが、線量には制限をもうけず、医用被曝に関しては医師の判断にまかせている。

米国の Brent は線量を明示した具体的な勧告を発表している (Brent, 1976, 1980)。その要約は、医療上当面必要とする腹部X線検査 (集団検診、生命保険や就職のための健康診断、過去の疾患の追跡調査、研究目的の検査をのぞく) を施す場合、1. 5 rem 以下の場合には月経周期にこだわらず実施してよい、2. 5 rem をこえる場合は妊娠しているかどうかを確かめること、妊娠していたらX線検査の利益とリスクについて患者と協議すること、3. X線検査後少なくとも1カ月は妊娠を避けるよう指導すること、4. 10rem 以上の場合には人工中絶を考慮する。これは個人的勧告で、その適否についてはなお議論を進める必要がある。一つの参考意見として紹介しておく。

#### 文 献

- Beaumont, H. M. (1961) Radiosensitivity of oogonia and oocyte in the foetal rat. *J. Radiat. Biol.*, **3** : 59-72.
- Brent, R. L. (1960) The effect of irradiation on the mammalian fetus. *Clin. Obstet. Gynecol.*, **3** : 982-950.
- Brent, R. L. (1976) Environmental factors : Radiation. Prevention of Embryonic, Fetal and Perinatal Disease, (Brent, R. L. and Harris, M. I. ed.), US DHEW Publication No. 76-853, NIH, Bethesda, 179-197.
- Brent, R. L. (1977) Radiation and other physical agents. *Handbook of Teratology*, Vol. 1, (Wilson, J. G. and Fraser, F. C. ed.), Plenum Press, New York, 153-223.
- Brent, R. L. (1980) Radiation teratogenesis. *Teratology*, **21** : 281-298.
- Brizzee, K. R. and Brannon, R. B. (1972) Cell recovery in foetal brain after ionizing radiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, **21** : 375-388.
- Cooke, J. P., Brown, S. D. and Kreise, G. M. (1964) Prenatal gamma irradiation and audiogenic seizures in rats. *Exp. Neurol.*, **9** : 243-248.
- Dekaban, A. S. (1968) Abnormalities in children exposed to X-radiation injury to human fetus. *J. Nucl. Med.*, **9** : 741-747.
- 林 靖, 星野 清, 亀山義郎 (1978) 低線量X線の大脳皮質の発生・分化におよぼす影響(第10報). *環研年報*, **29** : 173-174.
- Hayashi, Y. and Kameyama, Y. (1979) Early pathological changes of mantle cells of the telencephalon by low-dose X-irradiation in mouse embryos and fetuses. *Cong. Anom.*, **19** : 37-46.
- Hayashi, Y., Hoshino, K. and Kameyama, Y. (1979) Effects of low-dose X-irradiation on the developing brain in mice—Dendritic arborization of pyramidal cells after birth. *J. Radiat. Res.*, **20** : 16. (Abst.)
- Hayashi, Y., Hoshino, K. and Kameyama, Y. (1981) Effects of low-dose X-irradiation on the developing brain in mice—Dendritic arborization of pyramidal cells after birth (the 2nd Report). *J. Radiat. Res.*, **22** : 28-29. (Abst.)
- Hicks, S. P. and D'Amato, C. J. (1963) Low-dose radiation of developing brain. *Science*, **141** : 903-905.
- 星野 清, 林 靖, 伊藤米子, 亀山義郎 (1979) 低線量X線の大脳皮質の発生・分化におよぼす影響 (第11報). *環研年報*, **30** : 225-228.
- Hoshino, K., Hayashi, Y. and Kameyama, Y. (1980) Effects of low-dose X-radiation on the developing brain—Autoradiographic observations of the cerebral cortical architecture. *J. Radiat. Res.*, **21** : 30. (Abst.)
- Hoshino, K., Hayashi, Y. and Kameyama, Y. (1981) Effects of low-dose X-radiation on the developing brain—Autoradiographic observations

- of the cerebral cortical architecture (Succeeding report). *J. Radiat. Res.*, **22** : 38. (Abst.)
- Inouye, M. and Kameyama, Y. (1982) Effects of low-dose X-radiation on the developing cerebellum in rats. (to be published)
- International Commission on Radiological Protection (1977) Recommendations of International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 26, Pergamon Press, Oxford.
- Jacobsen, L. (1965) Low-dose embryonic X-radiation in mice and some seasonal effects in the perinatal period. *Radiat. Res.*, **25** : 611-625.
- Jacobsen, L. (1968) Low-Dose X-Radiation and Teratogenesis. A Quantitative Experimental Study with Reference to Seasonal Influence on Dose Effects. Munksgaard, Copenhagen.
- Kameyama, Y. (1959) Experimental study on developmental anomalies produced by X-radiation. *Acta Path. Jpn.*, **9** : 1-16.
- Kameyama, Y., Hoshino, K. (1968) Influence of low-dose X-radiation on the development and growth of the brain. Developmental disturbance of the cerebral cortex in the mouse due to intrauterine exposure to radiation. *Ann. Rep. Environ. Med. Nagoya Univ.*, **16** : 43-49.
- Kameyama, Y., Hayashi, Y. and Hoshino, K. (1974) Long-term pathological effects of prenatal X-radiation on the cerebral cortex in mice. *Teratology*, **10** : 86. (Abst.)
- Kameyama, Y., Hoshino, K. and Hayashi, Y. (1978) Effects of low-dose X-radiation on the matrix cells in the telencephalon of mouse embryos. *Developmental Toxicology of Energy-Related Pollutants*, (Mahlum, D. D., Sikov, M. R., Hackett, P. L. and Andrew, F. D. ed.), US DOE Technical Information Center, Oak Ridge, 228-236.
- Kaplan, S. J. (1962) Learning behavior of rats given low-level X-irradiation in utero on various gestation days. Response of the Nervous System to Ionizing Radiation, (Harley, T. J. and Snider, R. S. ed.), Academic Press, New York, 645-657.
- 北畠 隆, 佐藤俊郎, 黒川茂樹, 竹内正七, 大竹四郎, 新妻伸二, 斉藤達雄, 高橋信次, 古賀佑彦, 松浦啓一 (1976) 本邦における妊婦X線検査頻度と放射線危険度. *日本医放会誌*, **36** : 351-356.
- Kusama, T. and Yoshizawa, Y. (1975) The mitotic index in the mouse foetal liver as a biological indicator of radiation effects. *Nipp. Acta Radiol.*, **35** : 908-912.
- Murphree, R. and Pace, H. (1960) The effect of prenatal radiation on postnatal development in rats. *Radiat. Res.*, **12** : 495-504.
- Murphy, D. P. (1947) *Congenital Malformations*. 2nd ed., Lippincott, Philadelphia.
- Ohzu, E. and Makino, S. (1964) Some abnormalities produced by low dose X-irradiations in early mouse embryo. *Proc. Jap. Acad.*, **40** : 670-673.
- Ohzu, E. (1965) Effects of low-dose X-radiation on early mouse embryos. *Radiat. Res.*, **26** : 107-113.
- Peters, H. and Borum, K. (1961) The development of mouse ovaries after low-dose irradiation at birth. *Int. J. Radiat. Biol.*, **3** : 609-617.
- Peter, H. and Levy, E. (1964) Effect of irradiation in infancy on the mouse ovary. A quantitative study of oocyte sensitivity. *J. Reprod. Fertil.*, **7** : 37-45.
- Rugh, R. and Grupp, E. (1959) Response of the very early mouse embryo to low levels of ionizing radiations. *J. Exp. Zool.*, **141** : 571-587.
- Russell, L. B. (1957) Effect of low-dose of X-rays on embryonic development in the mouse. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **95** : 174-178.
- Starkie, C. M. (1961) The effect of cysteamine on the survival of fetal germ cell after radiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, **3** : 609-617.
- Werboff, J., Havlena, J. and Sikov, M. R. (1962) Effects of prenatal X-irradiation on activity, emotionality and maze-learning ability in the rat. *Radiat. Res.*, **16** : 441-452.
- Wilson, J. G., Jordan, H. C. and Brent, R. L. (1953) Effects of irradiation on embryonic development. 2. X-rays on the 9th day of gestation in the rat. *Am. J. Anat.*, **92** : 153-188.