Osaka University Knowledge Archive

Title	ヒト肺癌細胞の放射線感受性に及ぼすAdriamycinの影響
Author(s)	御影, 文徳
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1980, 40(3), p. 238-246
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/14800
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

ヒト肺癌細胞の放射線感受性に及ぼすAdriamycin の影響

日本大学歯学部放射線科（指導：西連寺永康教授）
御　影　文　徳

（昭和54年7月23日受付）
（昭和54年10月17日最終原稿受付）

Effects of Adriamycin on Radiation Sensitivity of Cultured Human Lung Cancer Cells

Fuminori Mikage
The Nihon University Graduate School of Dentistry, Department of Radiology

Research Code No.: *400*

Key Words: *Cultured human lung cancer cells, Adriamycin, X-rays, Combination effects, PLD repair, Sublethal damage repair*

Modification of X-ray-induced cell killing by an anthracycline antitumor agent, Adriamycin, was studied by using cultured human lung cancer cells of an oat cell type. Cell killing by Adriamycin, synergistic effect of cell killing by the combination of X-rays and Adriamycin, and the effect of Adriamycin on the repair from sublethal damage and potentially lethal damage of X-irradiated cells are described. The cell killing of X-rays was enhanced the most when Adriamycin was used during irradiation, and the width of the shoulder part of a survival curve was reduced. Adriamycin reduced the capacity for repair from sublethal damage, but did not affect the repair from sublethal damage, which could not be explained by this alone. The X-ray-induced damage and the damage induced by Adriamycin may interact for the synergistic effect of cell killing when both modalities were applied simultaneously.

序

アドリアマイシン (ADRM) は，ダウノマイシンに類似する Anthracycline 系の抗腫瘍性の抗生物質として開発され[1)2)]，近年制癌剤として臨床的な有用性が広汎な種類の腫瘍の治療に認められている[3)-6)]．一方，放射線生物学では，Byfield et al.[7)] が ADRM の哺乳動物細胞に対する致死効果は，X線と同時に作用させたとき著るしく増強されるという実験結果が報告されている．さらに ADRM は細胞の DNA に単鎖及び二重鎖切断を誘起する事が知られている[8)-10)]．この場合，ADRM による DNA 障害はX線による DNA 障害と相互作用を起こして致死効果を増加すると考えられている．ADRM 処理をされた細胞のX線に対する反応は，細胞の線量一生存率効果曲線でみる限り，その曲線の肩の部分が小さくなっている．すなわち曲線の指標の一つである Dq 値を減少させるものと認められる[7)11)]．したがってこ

の結果は，ADRM が細胞のX線障害にたいする回復を抑制するのではないかと予想された．しかしこの点について Belli and Piro の実験[11]では，細胞の放射線障害回復能の中で少なくとも二分割照射による細胞の亜致死障害回復能は，二分割されたX線照射の間に ADRM を作用させても阻害されないことが示されている．

このような観点から，ここでヒト肺癌の一種である燕麦細胞癌由来の培養株細胞（OAT-1975）を用い，まずこの細胞に対する ADRM の細胞致死効果および本剤とX線との併用効果を調べ，さらに細胞の放射線障害回復能に対する ADRM の効果について検討した．燕麦細胞癌はその増殖力が旺盛であることおよび転移頻度の高さから外科手術よりX線および化学療法を応用すべき癌のひとつであり，その培養細胞では細胞の放射線感受性は高く，またX線に関する細胞生存率曲線では幅広い肩の存在が認められている[12]．

実験材料と方法

（1）細胞と培養方法

実験に用いた OAT-1975 株培養細胞は，1975年にヒト肺の燕麦細胞癌より分離したものである[12]．細胞は単層培養として成育し，仔牛，または牛胎児血清を10%の割合で添加すれば，F1OHI (Ham, 1963) および MEM (Eagle, 1959) のいずれの培地によっても，細胞はほぼ21時間の世代時間で増殖する．本研究では MEM 培地を用いた．培養液は Eagle MEM 粉末培地（日水製）を蒸留水に溶解した後，L-glutamine 0.292g/l, $NaHCO_3$ 1.2g/l を加えて調製し，それをミリポアフィルターを用いて濾過滅菌した．細胞の培養にはこの液に10%血清を添加したものを使用した．

細胞は実験日より2～3日前に播種し，Potentially Lethal Damage (PLD) の回復に関する実験以外には対数増殖期にあるものをもちいた．培養皿の中で単層に付着成育し，対数増殖期にある実験用細胞は0.5% EDTA 液を用いて単離分散し，血清を加えた培養液を添加して細胞懸濁液を作る．次に，血球計算盤を使って懸濁液の細胞濃度を測定後，約100コのコロニーを形成するように細胞懸濁液を適当に稀釈して直径 60mm の培養皿に細胞を播種した．播種した細胞はその後2～3時間37℃で培養し細胞を付着させたのち，X線照射や ADRM 処理を行なった．実験処理を終了した細胞は炭酸ガス培養器（37℃，5%炭酸ガス＋95%空気）にて10～12日間培養し生存細胞にコロニーを形成させた．なお，PLD の回復に関する実験方法は実験結果に詳しく述べる．

（2）生存率の検定法

薬剤処理やX線照射をしたのち形成された細胞コロニーは10%ホルマリン液で固定し，さらに1%メチレンブルー液で染色したうえ，肉眼で検定できるコロニーの数を計測した．

細胞の生存率は次式でもとめた．

$$（細胞生存分画）=\frac{（実験群のコロニー形成数）}{（実験群の播種細胞数）\times（対照群のコロニー形成率）}$$

全実験を通じて対照群のコロニー形成率は50～70%であった．

（3）X線照射

X線照射は島津社製信愛250型X線装置をもちい，200kVp, 20mA, S.S.D 50cm, 0.5mmCu ならびに 0.5mmAl filter 使用（HVL＝1.2mmCu）という条件下で室温でおこなった．平均線量率は 102R/min であり，材料は照射中回転させた．

（4）ADRM 処理

ADRM (Adriacin, 協和醗酵社製) は実験に使用する直前に生理食塩液に溶解し，これを原液として培養液で稀釈し実験に必要な濃度（0.2～7.0 μg/ml）を調製した．薬剤処理は使用中の培養液を ADRM を含む培養液と交換し実験皿を炭酸ガス培養器に戻して1時間静置した．作用時間経過後 ADRM を含む培養液を再び吸引して捨て去り，次に塩類溶液（Dulbecco の PBS）にて2回細胞を洗浄したのち，37℃に加温した新しい培養液を加えた．

実験結果

（1）ADRM の細胞致死効果に関する濃度反応曲線と時間反応曲線

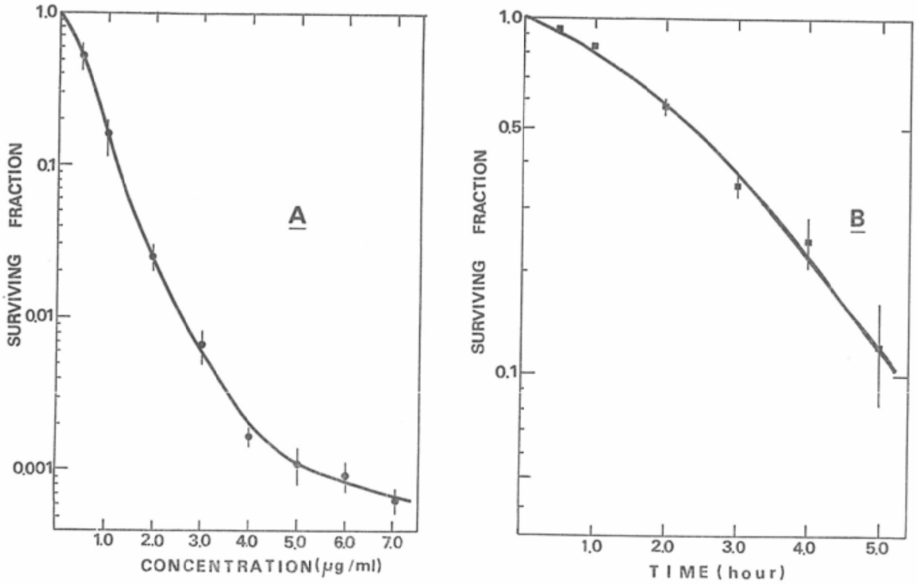

Fig. 1 Dose and time-survival curves of OAT-1975 cells treated wth Adriamycin (ADRM). Survival of cells was obtained by counting cell colonies. A: The cells were treated with graded dose of ADRM for 1 hr. B: The cells were treated with 0.3μg/ml of ADRM for different periods.

Fig. 1A に ADRM による細胞の処理時間を1時間と限定して薬剤濃度を変化させたときの薬剤濃度—生存率曲線を示した．得られた曲線の性状は基本的に二相性であり，濃度の増加とともに致死効果が指数関数的に増大する濃度範囲（1.0〜4.0μg/ml）と細胞が薬剤に対して抵抗性を示す濃度範囲（4.0μg/ml 以上）の2つの部分が区別できる．この曲線から99%殺細胞効果を得るのに必要な薬剤濃度は 2.68μg/ml と判定される．一方，Fig. 1B は ADRM 濃度を 0.3μg/ml と一定にして薬剤処理時間を変化させたときに得られた薬剤作用時間—生存率曲線である．この曲線は濃度反応曲線と異なり肩のある指数関数的不活化曲線となり，したがって細胞致死効果は薬剤の作用時間の延長とともに指数関数的に増加することを示している．またこの時間反応曲線から99%細胞致死効果を得るのに必要な反応時間は計算上10.0時間と判定される．これらの結果から ADRM の細胞致死効果は濃度依存性と時間依存性の両面から有効であることがわかる．

（2） 薬剤とX線による併用効果

ADRM とX線の細胞致死に関する併用効果の変動をしらべるために ADRM の濃度と作用時点を変えた組合わせ，すなわち3種の異なる濃度の ADRM をX線照射前，照射時，照射後の各時期に作用させた時得られた細胞の生存率を比較した．その実験結果を Fig. 2 に示す．Fig. 中に示した実験の細胞生存率は ADRM 単独処理による効果をあらかじめ差し引いてある．また Fig. 中の点線は400R X線単一照射による生存率を示しており，したがってX線と ADRM の併用による効果が点線の近付に位置するときその効果は相加的と判定される．実験結果は ADRM 処理を受けた細胞に対するX線の致死効果は相加的というよりむしろ相乗的であり，またその効果は ADRM の濃度が増加するほど大きくなる傾向が認められる．一方，ADRM 処理とX線照射とを併用するとき，ADRM の作用時間を照射前，照射時，照射後というように変化させると，細胞生存率の変化は薬剤存在下における照射，つまり同時併用が

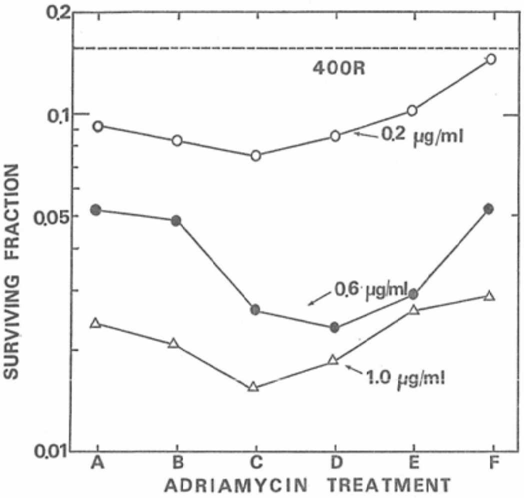

Fig. 2. Fluctuation of survival of cells treated by combination of X-rays and ADRM. Each symbol corresponds to the indicated dose of ADRM. The cells were treated with ADRM at different time, before and after X-irradiation. A: ADRM at 2 hr before X-rays; B: ADRM at 1 hr before X.rays; C: Simultaneous treatment with ADRM and X-rays; D: ADRM at 0 hr after X-rays; E: ADRM at 1 hr after X-rays; F: ADRM at 2 hr after X-rays.

もっとも高い致死効果を示した．照射前にADRMを作用させたとき，および照射後にADRMを作用させたときはいずれも同時併用より細胞致死効果は低いものとなった．

（3） ADRM 処理による細胞に対する放射線感受性の修飾

OAT-1975 細胞に対するX線照射線量―生存率効果曲線は Fig. 3・印で示されるようにマルチヒットタイプの指数関数曲線となる．この生存曲線のパラメーターは D_0=77.8R, Dq=241.5R, n=21.8であった．このような細胞の放射線の感受性が ADRM 前処理によってどのような影響を受けるか調べたが，この実験はこの次の二分割照射による細胞回復に関する実験をするための前提とした．対数増殖期にある細胞に ADRM (0.2μg/ml, および 0.6μg/ml) 1時間処理をおこない，薬剤処理直後にX線を照射して細胞の生存率を検定し薬剤とX線併用による細胞の生存率曲線を求めた．ADRM 0.2μg/ml 前処理によるX線量―細胞生存率曲線のパラメーターは Do=78.5R, Dq=189R, n=11.27となったが，ADRM 0.6μg/ml 前処理の場合の値は Do=76.2R, Dq=44.0R, n=1.77 となった．ADRM 前処理によるX線量―細胞生存率曲線のパラメーターの変動は ADRM 未処理群のそれと比較すると Do 値の変化が少なく Dq 値や n値が大きく変化する．したがってこれは ADRM 処理群では細胞の線量―細胞生存率曲線の肩の部分が減少することを意味していると同時に，ADRM 処理により細胞の放射線感受性が高くなるのは生存曲線の Dq 値と n 値が大きく修飾されるので ADRM 処理細胞群の生存率曲線の位置が，Fig. で未処理細胞群の生存率曲線より左方に平行移動した型となるためと考えられる．また，この曲線の移動は ADRM の投与量が増すと大きくなる (Fig. 3)．

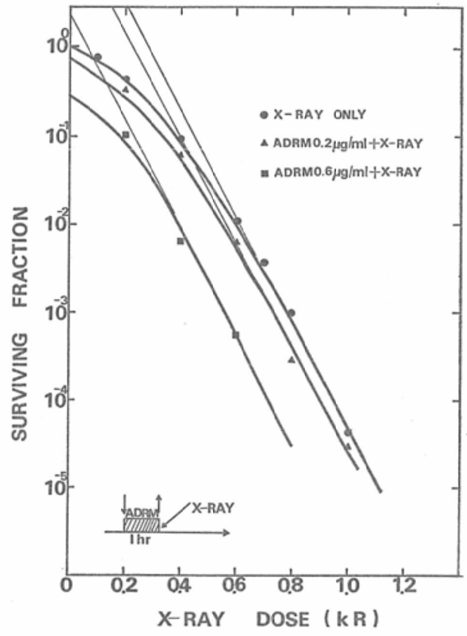

Fig. 3. X-ray dose-response survival curves of ADRM-treated cells. The cells were treated with ADRM for 1 hr, was he twice with saline to remove the agent, and irradiated with X-rays immediately after the ADRM-treatment. ● response of cells without ADRM, ▲ and ■ response of cells with ADRM at different doses.

(4)　X線の二分割照射による細胞回復能に対するADRMの影響

Fig. 3の実験で示されたようにADRM処理の効果は細胞のX線生存率曲線の肩の部分を縮少させる効果がある．この結果から，X線の二分割照射による細胞回復能に対するADRMの効果をしらべてみた．実験は次の二つの異なった方法でおこなった．

(a) 細胞にADRM (0.2μg/ml) 1時間作用させたのち，X線300Rずつ計600Rの二分割照射をおこない，その照射間隔を変化させて，細胞生存率に関する回復曲線を求めた．つまりADRM処理をうけた細胞はX線照射に対し亜致死障害を回復する能力を軽減されている (Fig. 3) と考えられるので，二分割照射による細胞回復は抑制されると予想される Fig. 4B にみられる二分割照射による回復曲線はこの実験結果を示す．まず，ADRM未処理細胞群における回復曲線では照射間隔が2～3時間のとき生残率の極大値が得られた．つまり分割照射間隔が2～3時間のとき細胞は最大の回復能を示す (Fig. 4A)．この生残率の極大値を0時間における生残率との比 (Recovery factor) で表わすと ADRM 処理細胞では2.3となり，一方 ADRM 未処理細胞のそれは3.3を示した．したがって二分割照射による細胞の回復能はいくらか抑制されることを示している．

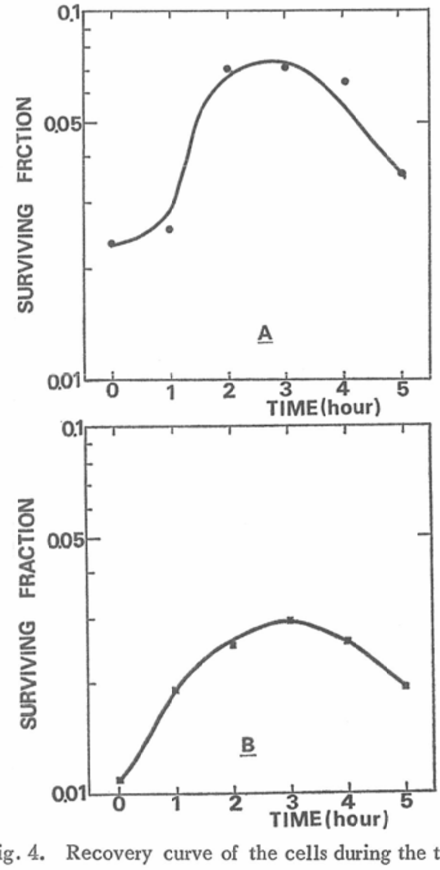

Fig. 4. Recovery curve of the cells during the two fractionated doses of X-rays with or without ADRM. The cells were treated with ADRM for 1 hr before the 1 st X-irradiation and incubated at various periods at 37°C between the 1 st and 2 nd X-irradiations. A. Recovery of cells without ADRM pretreatment, B. Recovery of cells with ADRM pretreatmen.

(b) 前項の実験で示された ADRM の効果をさらに確めるために二分割照射実験における第1照射 (Conditioning Dose) を300Rを定め，第2照射 (Test Dose) との間隔を細胞の回復能が最大となるよう3時間と一定にして，Test Dose に種々の線量を与え，Test Dose に対する細胞の反応に関して ADPM がどのような影響を与えるか調べた．Fig. 5A は ADRM 0.2μg/ml，1時間処理後，細胞に第1照射 (300R) をおこない3時間37°Cで培養した細胞の第2照射線量に対する線量—細胞生存率曲線である．このように ADRM 処理群の曲線は ADRM 未処理細胞の曲線と比較したとき，常に未処理群のものより下方に位置する．また，曲線は線量が増加すればするほど下方に向くので，未処理群との生存率の差は大きくなった．このことは ADRM の効果に線量依存性があるとも考えられる．Fig. 5B は同様に ADRM 0.2μg/ml を第1及び第2照射の前にそれぞれ1時間作用させたときに得られた第2照射線量に対する生存率曲線である．Fig. 5A の薬剤1回処理と同様に，二分割照射の間に起こる細胞回復は ADRM 未処理群より一層低く抑えられ，高線量でも致死効果は著るしく増加することがわかった．

(5)　X線による PLD の回復に対する ADRM

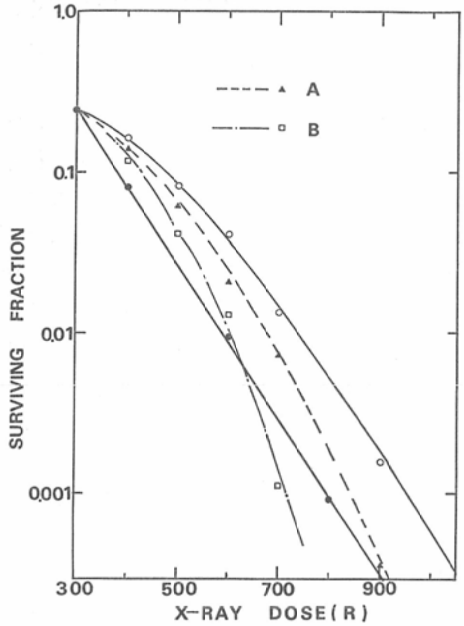

Fig. 5. A: Response of the cells against 2 nd dose of two fractionated X-rays, given in a graded manner. The curve for ADRM pre-treated cells (------) is located between those two curves, showing full repair and no repair. B: Response of the cells with double treatment with ADRM against the 2 nd dose of X-rays in two fractionated experiment. The cells were treated with ADRM for 1 hr just before the time of the two fractionated X-irradiations. The curve of the ADRM-treated cells (—-—) shows marked inhibition of repair.

の影響

PLD の回復に対する ADRM の影響を調べるために次の実験をおこなった．実験にはX線照射3～4日前に培養皿あたり 1×10^6 コの細胞を播種し，細胞を高濃度に増殖させた．X線照射3時間前に新鮮な培養液と交換し，今まで使用した培養液は37℃に保存して ADRM 処理並びにそれに引き続くX線照射をしたのち PLD の回復を誘導するために Conditioning medium として細胞の培養に再び使用した．細胞をX線照射直前に ADRM (0.2μg/ml) を含む培養液にて1時間前処理後，ただちにX線を照射（800R）した．照射後培養液を捨て，次いで conditioning medium と培地交換したのち細胞を37℃の培養器に戻す．その後細胞を経時的に培養器よりとり出し生存率の検定を

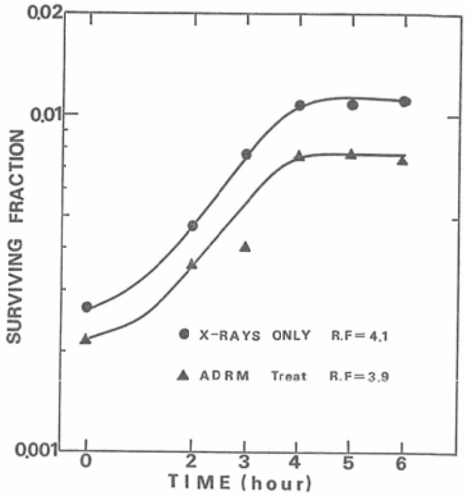

Fig. 6. Increase of cell survival after irradiation of X-rays. The cells were treated with ADRM immediately after the X-irradiation and compared with that of the untreated cells.

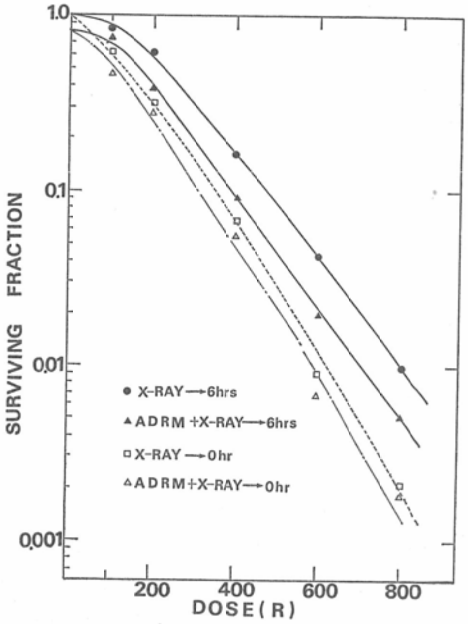

Fig. 7. Dose-survival curves of cells incubated with ADRM for 6 hr after X-irradiation. Cells were irradiated with graded doses of X-rays and trypsinised for the assay of survival immediately and 6 hr after irradiation with or without ADRM.

おこなった．実験結果を Fig. 6 に示す．ADRM 処理細胞ならびに ADRM 未処理群細胞の両者ともX線照射後4～6時間後に生存率が上昇して，この間にその上昇は最大に達した．この結果を0時間と6時間における生存率の比（回復比）でみると ADRM 未処理細胞は4.1，ADRM 処理細胞は3.9となり ADRM 処理によって PLD 回復は抑制されていないと判定される．一方生存率の検定をX線照射後6時間とし，照射線量を変化させて得られる線量―細胞生存率曲線は Fig. 7 で示した．この結果からも ADRM 処理によってX線照射後細胞に誘発される細胞の PLD 回復能は影響を受けないことがわかる．

考　察

ADRM とX線との併用によるヒト癌細胞に対する致死効果を検討するために，ヒト肺癌細胞由来の OAT-1975 株細胞[12]を用いて，ADRM 処理をされた細胞のX線に対する反応を調べた．

ADRM 単一投与に関する OAT-1975 細胞の反応は Fig. 1 (A, B) のようになった．つまり，ADRM 1時間処理では，細胞の ADRM 投与量―細胞生存率曲線は二相性の型となり，高濃度域では細胞致死率が著るしく減少する．ヒト癌細胞の ADRM 投与に対する細胞生存率曲線は HeLa 細胞に関して Kim ら[8]や Byfield 等[7]の実験があるが，それらでは低濃度部分で肩のある指数関数曲線として報告されている．この形はチャイニーズハムスター細胞などのような他の哺乳類細胞における ADRM 投与量―生存率曲線においても基本的に同じであると考えられる[13)-16)]．これらの実験結果と Fig. 1, A の曲線を比較してみると，OAT-1975 細胞について得られた生存率曲線の Do 値（37%致死量）は他の細胞系と著るしい差はないことがわかった．つまり，OAT-1975 細胞では低濃度の ADRM によっても著しい致死効果がもたらされる．また，曲線の二相性については，今までの報告では，抵抗性部分の存在を示しているものとそうでないものがあり，その発現は実験により，また細胞の種類によって異なっている．したがって，これらの結果から，OAT-1975 細胞は ADRM に対して比較的感受性が高く，その反応の特徴は低濃度域での感受性にあると言える．

ADRM のX線との併用効果に関しては，すでにいくつかの報告があり，細胞致死効果は相乗的強められると言われている[3)7)]．この点に関する著者の実験結果は Fig. 2 に示してあるが，0.2～1.0μg/ml の濃度範囲の ADRM と400　X線照射の細胞致死効果はいずれも両者の相乗的効果と認められる．また，その効果のもっとも強くあらわれるのは，ADRM とX線の同時併用であった．この結果は Bistrovic 等[17)]の報告と基本的に一致しているとみられる．一方，ADRM とX線の同時併用における細胞致死効果は，ADRM 存在下でX線を照射された細胞の生存率曲線によっても示されている．Byfield 等[7)]や Belli 等[11)]の実験では ADRM を投与された細胞ではX線に対して感受性が高くなり，細胞のX線量―細胞生存率曲線に関するパラメータの中で Dq 値の減少が目立っている．したがって，ADRM による細胞の放射線に対する増感作用は，細胞の放射線二分割照射時にみられる亜致死障害回復能の阻害によると考えられた．Fig. 2, Fig. 3 の結果から分かるように，ADRM を投与された OAT-1975 細胞のX線に対する反応は Dq 値を減少させるものであり，その効果は ADRM 投与量に応じて大きくなった．一般に哺乳動物細胞のX線量に対する生存曲線にあらわれる肩の部分は二分割照射によって確められる細胞の放射線による亜致死障害に関する回復能をあらわしていると考えられる（Elkind et al, 1960）[18)]．したがって，ADRM 処理をされた細胞のX線生存率曲線に関して Dq ならびに n 値が減少することは，ADRM 処理をされた細胞の亜致死障害回復が阻止されていると予想された[9)17)]．

X線二分割照射によって検定される細胞の放射線障害回復能に対する ADRM の効果については，二分割されたX線照射直前に ADRM を投与して得られる生存率の変動を求める方法によって Belli 等[11)]が実験結果を報告している．しかし，

この結果は予想に反して，二分割照射によって起こる細胞の回復過程を阻害するものではなかった．そこで，著者は ADRM 処理を受けた細胞がもっている放射線障害回復能に対する効果をもう少し確めるために，Fig. 4～5 に示した実験を行なった．これらの実験は Fig. 2～3 で行なわれた実験結果にもとずいて ADRM を予め投与された細胞はX線に対する亜致死障害回復能を小さくしていると予想し，それを証明するために，二分割照射による回復曲線の検定と，最大回復値をとる照射間隔を用いて第2照射にたいする細胞の線量効果曲線を検定する目的で行なった．両者の実験結果は，ADRM 処理群の細胞生存率がいずれも未処理対照群の細胞生存率を下まわり，OAT-1975細胞の場合 ADRM が細胞の放射線亜致死障害回復能を小さくしているとみられる．Fig. 3 の結果で示されるように細胞のX線に対する生存率曲線の Dq 値は投与される ADRM 量に比例して減少する．Fig. 4～5A に示された実験は0.2 μg/ml の ADRM を用いて行なわれたため，その回復抑制効果は必らずしも強いものでなかった (Fig. 3 参照)．しかし ADRM を二分割照射の直前に2度にわたって投与すると Fig. 5B に示されるように細胞回復能の阻害は増加する．ここでは実験結果を示さなかったが，0.6μg/ml ADRM 投与による回復抑制実験の結果は予想されたコロニー形成能を下まわり，生残コロニーが得られぬほどであった．

Fig. 5 に示したように ADRM 投与細胞に二分割照射をおこない．その第2照射線量を変えて得られた曲線は原理的には細胞が第1照射によって受けた障害をどのくらい修復しているか，その程度を示している．したがって ADRM 処理などによって回復能を多少なりとも阻害されている場合は Fig. 5 で2つの実線で示された曲線の間に細胞の反応が起こり，しかもそれは第2照射線量の変化に対してマルチヒット型の指数関数曲線となる．しかし ADRM 投与によって得られた実際の曲線は高線量域では下方に著るしく変形した．この曲線の変形は ADRM 処理を二重におこなったとき著るしい．Kimler and Leeper[19] によれば ADRM を投与された CHO 細胞では 0.1～0.3 μg/ml の濃度で不完全ながら細胞の細胞周期進行が $S\text{-}G_2$ の境界域で阻害される．哺乳動物細胞はS期の全般にわたって ADRM に感受性が高く死にやすい[8]から，上記の結果については ADRM によって誘導される部分的な細胞集団のS期における停滞が ADRM とX線の二重処理による相乗的効果をもたらす可能性を示唆している．ADRM が細胞の放射線障害回復能を著るしく阻害すると言う考えは，ここで得られた結果や他の実験者の結果からみて必らずしもはっきり証明できるものではない．また，もう一つの放射線に対する細胞の障害回復現象である PLD の回復能について ADRM は殆んど効果がなかった．現在まで PLD 回復に関する ADRM の影響をみたものは他に見当らない．しかし，いずれにしても，ADRM のX線との併用効果が，細胞の放射線回復能を照射前に小さくするとか，照射後の回復過程を阻害することを主たる原因とするなら Fig. 2 のような結果，すなわち同時併用が最も効果的であることに疑問が残る．ADRM 投与は確かに細胞の放射線障害回復能をある程度抑制するが，それは回復過程の阻害と言うより，回復能を小さくするものであろう．同時併用による相乗的細胞致死障害は Byfield[10] の指摘するように DNA における薬剤とX線両者の障害の相互作用によると言う可能性が強くなってくると思われる．

結　論

ヒト肺癌由来培養株 OAT-1975を用いて ADRM の致死効果と放射線と併用した場合 ADRM が細胞の放射線感受性に対してどのような修飾をするかを調べた．

(1) ADRM の細胞致死効果は濃度の増加とともに指数関数的に増加するが一定濃度以上では細胞が薬剤に対して抵抗性を示す部分があることがわかった．一方同一濃度の薬剤でも作用時間の延長とともに致死効果が増強されることが示された．

(2) ADRM と放射線を併用した場合，細胞

の線量—生存率曲線への影響は Dq 値，n 値を変化させ Do 値に対する影響は少ない．

(3) ADRM と放射線の併用による細胞致死効果は薬剤濃度が高いほど併用効果が増強され，時間的組合わせによる致死効果の変化では同時併用がもっとも高い併用効果を示した．

(4) 放射線による亜致死障害の回復能に対し ADRM はその capacity を小さくする効果がある．

(5) 放射線による PLD の回復現象に対して ADRM はその回復現象を殆んど抑制しない．

本論文の要旨は第37回日本医学放射線学会総会，第19回日本歯科放射線学会総会，第30回日本大学歯学会総会において発表した．

稿を終るにあたり，御指導と校閲を賜わつた放射線医学総合研究所生理病理研究部大原弘博士に深く感謝の意を表わし，また絶えずご援助載いた放射線医学総合研究所恒元博博士，日本大学歯学部放射線学教室西連寺永康主任教授，安藤正一教授に深く感謝の意を表する．

参考文献

1) Acramone, F., Franceschi, G., Penco, S. and Selva, A.: Adriamycin (14-Hydroxydaunomysin), a novel antitumor antibiotic. Tetrahedron Letters, 13: 1007—1010, 1969
2) Skovsgaard, T. and Nissen, N.I.: Adriamycin, an antitumor antibiotic: A review with special reference to Daunomycin. Danish Med. Bull., 22: 62—73, 1975
3) Wang, J.J., Cortes, E., Sinks, L.F. and Holland, J.F.: Therapeutic effect and toxicity of Adriamycin in patients with neoplastic disease. Cancer, 28: 837—843, 1971
4) Middleman, E., Luce, J. and Frei, E., III.: Clinical trials with Adriamycin. Cancer, 28: 845—850, 1971
5) 原 義雄，栗田雄三，堀川紘三，飛田祐吉，千原 明：Adriamycin の悪性腫瘍患者に対する臨床使用成績．癌の臨床，18：336～340，1972
6) 犬山征夫，小津雷助，堀内正敏，中島康夫，浅岡一之，坂本 裕，松川純一，本村美雄，新川敦：頭頚部悪性腫瘍に対する Adriamycin の使用経験．癌の臨床，21：1301～1307，1975
7) Byfield, J.E., Lynch, M., Kulhanian, F. and Chan, P.Y.M.: Cellular effects of combined Adriamycin and X-irradiation in human tumor cells. Int. J. Cancer, 19: 194—204, 1977
8) Kim, S.H. and Kim, J.H.: Leathal effect of Adriamycin on the division cycle of Hela Cells. Cancer Res., 32: 323—325, 1972
9) Silvestrini, R., Gambarucci, C. and Dasdia, T.: Attivita biologica dell' Adriaminica in vitro. Tumor, 56: 137—148, 1970
10) Byfield, J.E.: Molecular origins of cell death induced by Cyclophosphamide, Adriamycin, and X-rays. Proc. Amer. Ass. Cancer Res., 17: 27, 1976
11) Belli, A. and Piro, A.J.: The interaction between radiation and Adriamycin damage in mammalian cells. Cancer Res., 37: 1624—1630, 1977
12) Ohara, H. and Okamoto, T.: A new in vitro cell line established from human oat cell carcinoma of the lung. Cancer Res., 37: 3088—3095, 1977
13) Barranco, S.C., Gerner, E.W., Burk, K.H. and Humphrey, R.M.: Survival and cell kinetics effects of Adriamycin on mammalian cells. Cancer Res., 33: 11—16, 1973
14) Drewinko, B. and Gottlieb, J.A.: Survival kinetics of cultured human lymphoma cells exposed to Adriamycin. Cancer Res., 33: 1141—1145, 1973
15) Barranco, S.C. and Novak, J.K.: Survival responses of dividing and nondividing mammalian cells after treatment with Hydroxyurea, Arabinosylcytosine, or Adriamycin. Cancer Res., 34: 1616—1618, 1974
16) Twentyman, P.R. and Bleehen, N.M.: Changes in sensitivity to cytoxic agents occuring during the life history of monolayer cultures of a mouse tumour cell line. Br. J. Cancer, 31: 417—423, 1975
17) Bistrovic, M., Nagy, B., Maricic, Z. and Kolaric, K.: Interaction of Adriamycine and radiation in combined treatment on mouse L-cells. Eur. J. Cancer, 14: 411—414, 1978
18) Elkind, M.M. and Sutton, H.: Radiation response of mammalian cells grown in culture. 1. Repair of X-ray damage in surviving Chinese hamster cells. Radiat. Res., 13: 556—593, 1960
19) Kimler, B.F. and Leeper, D.B.: The effect of Adriamycin and radiation on G_2-progression. Cancer Res., 36: 3212—3216, 1976