

Title	分割照射におけるグルタチオン, システアミンAETの放射線防護効果
Author(s)	川崎, 祥二; 桜井, 孝
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1973, 33(8), p. 689-692
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/14943
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

分割照射におけるグルタチオン、システアミン、 AET の放射線防護効果

山口大学医学部放射線医学教室 (主任 桜井 孝教授)

川崎 祥二 桜井 孝

(昭和48年6月5日受付)

Radioprotective Effect of Glutathione, Cysteamine and AET on Mice from Repeated Exposures to X-rays

Shoji Kawasaki and Ko Sakurai

Department of Radiology, Yamaguchi University School of Medicine, 1144, Ube, Yamaguchi

(Director: Prof. Dr. K. Sakurai)

Research Code No.: 408

Key Words: Radioprotection, SH compounds

Mice of dd strain were exposed repeatedly to 300 R at one week interval to their death. Pretreatment of GSH, cysteamine and AET showed radioprotective effect from radiation induced killing of animals. GSH was given at 30 min., 3 hours and 6 hours prior irradiation and clear radioprotective effect was observed when the drug was given at 30 min. or 3 hours before irradiation. Drug administration at 6 hours before exposure was not so effective. Posttreatment of these agents showed no effect. GSH of 30 mg demonstrated most effective protection among the doses tested. AET of 3 mg or 6 mg and MEA of 2 mg suggested radioprotective effects, and AET of 6 mg was the most effective among the SH compounds tested.

緒 言

放射線の生物作用に対する化学防護物質として、各種のSH化合物が有効であり、特に、MEA²⁾、AET⁷⁾等の強力な防護作用をもつものも報告されている。これらのSH化合物は、照射前に投与することにより、放射線致死効果を軽減させ、組織障害を軽減させる。一般に化学物質の放射線防護効果の判定の指標には主として、マウスの50%生存率を比較して、所謂LD50/30を応用して報告されている¹⁹⁾。しかし、これらの研究は、ほとんど致死線量または、それ以上の一回照射の実験である¹⁴⁾。この点から、我々は、臨床的に行な

われている分割照射の場合のSH化合物の化学防護の可能性について検討した。グルタチオン(以下GSHと略)の化学防護効果については、Chapmanらによつて報告⁴⁾⁵⁾されて以来、いくつかの研究があるが、なかでも、永田ら¹²⁾は、分割照射及び連続照射のGSHの防護効果について報告している。

著者らは、分割照射の際GSHの投与量及び投与時間を検討し、あわせて、強力な防護効果のあつるMEA、AETの効果を検討した。

材料及び方法

1) 動物：使用した動物は、dd系、週令6週

の雄マウスを購入し、われわれの教室で飼育し、飼育中、各マウスの体重を測定し、正常に増加している7～10週、体重18～25グラムのものを使用した。飼料はオリエンタル製ME、固型飼料を用い、飲料水は適宜与えた。

2) : 照射方法: 使用した放射線は、200kVpX線、17.8mA、フィルター 1.0mmCu+ 1.0mmAl、半価層1.55mmCu、F.S.D.50cm、照射野10×10cm、30R/分である。アクリル製(厚さ2mm)の照射箱(10×10×3cm)の中に、マウス(4～5匹)を入れ、動物が箱内を自由に動く状態で照射を行った。線量は、マウスを照射する場合と同様の状態で箱の中心部に Victoreen R-meter Probe 602型を入れ測定した。照射線量は、前報⁹⁾¹⁰⁾で報告した如く、使用したマウスのLD50/30は、462Rであり、Sublethal Doseとして、400R照射では、体重は照射後7日から回復がみられるが、繰返し照射によると(800R2分割照射)、30日後の生存率が悪く、600R2分割照射(1回300R)では、生存率が高くなる。繰返し照射でのSH化合物の防護効果を観察するために、300Rを7日毎に一回全身照射を動物が死亡するまで繰返した。

3) SH化合物: SH化合物としては、MEA(2mg/匹)、AET(3mg/匹、6mg/匹)、GSH(10mg、20mg、30mg、40mg/匹)を使用した。原則としてSH化合物は、照射前30分以内に、マウス腹腔内注射を行った。GSHの投与時間は、照射後30分、3時間、6時間、24時間、照射前、30分、3時間、6時間に腹腔内注射を行った。

結 果

1) 300R/週照射でのGSHの効果

GSHを照射前30分以内に一匹当り10、20、30、40mgを腹腔内注射を行った。GSH投与量を変えると、その防護効果も異り、平均生存日数は、対照群18.4±2.4に比較して、各々22.7±2.9、23.8±2.9、31.7±3.3、22.0±2.8となる。GSH量が増加すると防護効果が良くなり、30mg/匹で相当の延命効果が認められる。

GSH(30mg/匹)を照射前30分、3時間、6時

間にマウス腹腔内に注入すると平均生存日数は、それぞれ、28.0±2.6、29.7±2.2、23.8±1.9となり、対照値18.4±2.4と比較すると、照射前30分～3時間に、その効果が認められるが、6時間前では、その効果は小さくなる。

Table 1 Chemical protection against repeated irradiation (300 R of 200 kVp X-rays once per week until the death of animals occurred).

SH-compound	No. of animals	Mean survival days
Control	42	18.4±2.4*
GSH (10mg)	10	22.7±2.9
GSH (20mg)	10	23.8±2.9
GSH (30mg)	10	31.7±3.3
GSH (40mg)	9	22.0±2.8
GSH (30mg)		
30 min. before irradiation	10	28.0±2.6
3 hrs. before irradiation	10	29.7±2.2
6 hrs. before irradiation	10	23.8±1.9
GSH (30mg)		
30 min. after irradiation	10	22.7±1.5
3 hrs. after irradiation	10	13.9±1.9
6 hrs. after irradiation	10	22.5±1.4
24 hrs. after irradiation	10	18.9±2.2
MEA (2mg)	12	25.4±3.2
AET (3mg)	12	32.3±1.9
AET (6mg)	12	35.8±2.6

* standard error

GSH(30mg/匹)を照射後30分、3時間、6時間、24時間に注入すると、平均生存日数は対照群18.4±2.4に対し、それぞれ22.7±1.5、13.9±1.9、22.5±1.4、18.9±2.2となり、その効果は、明らかでなく、照射後3時間には、平均生存日数は、むしろ小さい。

2) MEA、AETの効果

GSHの場合と同様にMEA(2mg/匹)及びAET(3mg/匹、6mg/匹)を照射前30分以内に腹腔内注射を行った。これらの平均生存日数を比較すると、対照群18.4±2.4、AET(6mg)35.8±2.6、AET(3mg)32.3±1.9、MEA(2mg)25.4±3.2となる。AETの投与量を変化させても、平均生存日数の変化は小さい。

考 察

著者らは、先にSH化合物の放射線防護作用について報告⁸⁾¹⁰⁾し、一回照射でLD50/30でのDRFを求めると、GSH(30mg):1.09, MEA(4mg):1.54, AET(3mg):1.29, AET(6mg):1.37であつた。Chapmanらの報告からDRFを求めると、GSH(1.6mg/g):1.13であり、これに、我々の結果はほぼ一致している。永田らは、一回投与量を5, 10, 25mg/匹とかえると、25mgが一番防護効果の良いことを述べている。著者らは、分割照射の場合で、GSHの投与量を10, 20, 30, 40mgとかえると、30mgが一番効果がよく、それ以上になると、防護効果が却つて低くなる。即ち、SH化合物の防護効果は、その薬剤の投与量の問題が重要である。投与量が増加すると、その薬剤の毒性の問題が起る。一回照射の場合はこれらの物質の一回投与の急性毒性が問題であるが、分割照射では、放射線の照射時に毎回投与が行なわれるので、薬剤の毒性が、一回投与ではみられなくとも、何回も投与すると現われる場合(薬剤の蓄積性)も考えられる。

分割照射に対する化学防護の研究では、Nelson¹²⁾, DacquistoとBenson⁶⁾が、cysteamineで、永田ら¹²⁾がGSHで防護効果のあることを報告している。しかし、Andrew¹⁾は、MEA, AETを使用し、連続低線量照射に対しては、無効であることを報告している。我々の分割照射でのGSH, AETに防護効果が認められ、MEA(2mg)では、その効果は、明らかでなかつた。MEAの場合、一回照射では、放射線防護効果が大きい、繰返し照射の場合、MEAの繰返し投与による、その薬剤の蓄積性が問題であろう。

放射線による動物死は、中枢神経系の死、腸管死、及び骨髄死の3つに大別される。しかし、この実験の場合は、一回に与える線量が少ないので骨髄死と考えられるが、繰返し照射による線量の蓄積から腸管に対する障害も関与しているかも知れない。また、SH化合物の防護効果は、それら薬剤の防護力が異なるだけでなく、生体内での投与後の分布する臓器及びその分布速度が異つている

ことも一因と考えられる。SH化合物の投与時間に関しては、MEAでBetz⁸⁾, AETで牟田, 小祝¹¹⁾の報告があり、照射前10分に投与するのが一番効果が良いと述べている。また、安河内ら¹⁹⁾は、一回照射で、GSHの投与後、比較的早くその防護効果を失うことを指摘している。著者らは、分割照射で、GSHの投与時間を変えて実験を行った。この場合、照射前30分、3時間に投与した群に、その防護効果が観察された。これは、高橋, 佐藤¹⁶⁾の報告では、GSHの投与後の時間的分布は、造血臓器に比較して、胃腸では、相当遅くに最大になることを示している。致死線量以下の線量の繰返し照射の場合でも、照射回数が増加すると、障害が蓄積し、骨髄死、腸管死の両方の因子が含まれるようになると考えられ、GSHの防護効果は、造血臓器だけでなく、腸管の耐容線量の増加をもたらすのではないかと考えられる¹⁸⁾。AETは骨髄障害及び腸管障害に作用していることから¹⁷⁾、AETの防護効果が、一番良いことが理解できる。しかしながら、致死線量以下の繰返し照射では、AET, MEAはそれ自身の毒性が強いため、使用する量及び薬剤の蓄積性が大きな問題となると考えられる。

総 括

致死線量以下の線量の繰返し照射(300R/週)をマウスの死亡するまで行ない、GSH, MEA, AETの放射線防護効果を平均生存日数から検討を加えた。

1. GSHの投与量を10, 20, 30, 40mg/匹と変えると、30mgが一番延命効果が良い。

2. GSHの投与時間を照射前30分、3時間、6時間、照射後30分、3時間、6時間、24時間とかえると、照射前30分、3時間に防護効果が認められ、6時間前になると効果が悪くなる。照射後投与では、その効果は認められない。

3. AET(3, 6mg)の場合も、放射線防護効果が認められたが、MEA(2mg)では、その効果は、明らかでない。

以上のことから、若干の考察を加えた。

文 献

- 1) Andrew, H.L., Peterson, D.C. and Jacobs, D.P.: Studies on the effects of chemical protective compounds in mice at low radiation dose rates. *Rad. Res.*, 23, 13—18, 1964.
- 2) Bacq, Z.M.: Protection against X-rays by mercaptoethylamine. *Arch. Int. Physiol.*, 59, 442—447, 1951.
- 3) Betz, E.H., Mewissen, D.J. and Lelievre, P.: Protective effectiveness of cystamine versus delay of exposure, body temperature and protein linkage. *Int. J. Rad. Biol.*, 4, 231—238, 1961.
- 4) Chapman, W.H., Eltzholty, D.C., Cromkite, E.P. and Chambers, F.W.: Sulfhydryl-containing agents and the effects of ionizing radiation. *Radiology*, 55, 865—873, 1950.
- 5) Chapman, W.H. and Cronkite, E.P.: Further studies of the beneficial effect of glutathione on the X-irradiated mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 75, 320—322, 1950.
- 6) Dacquisto, M.P. and Benson, S.M.: Role of MEA in repeated monthly exposure to gamma-radiation in mice. *Nature*, 195, 1116—1117, 1962.
- 7) Doherty, D.G. and Burnett, W.T.: Protective effect of α , β -aminoethylisothiuronium Br. HBr and related compounds against X-irradiation death in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 89, 312—314, 1955.
- 8) 川崎祥二, 桜井 孝, 中田太志, 西村早苗, 沖田 功: グルタチオンの放射線防護効果, 新薬と臨床, 19, 119—122, 1969.
- 6) 川崎祥二, 桜井 孝: 放射線障害に対する補酵素型ビタミンの効果, 診療と新薬, 6, 91—94, 1969.
- 10) Kawasaki, S.: Radioprotective action of SH compounds (I). *Bull. Yamaguchi Med. School*, in press.
- 11) 牟田信義, 小祝聰一郎: MEGのエキソ線防護効果について, 日医放雑誌, 20, 346—353, 1960.
- 12) 永田弘治, 西田寿男, 菅原 努, 田中富藏: グルタチオンの放射線防護作用とその応用, 日医放雑誌, 26, 975—978, 1966.
- 13) Nelson, A., Hertzberg, O. and Henricsson, I.: Protective effect of cysteamine at fractionated irradiation. *Acta Radiol.*, 1, 471—483, 1963.
- 14) Phil, A. and Eldjarn, L.: Pharmacological aspects of ionizing radiation and of chemical protection in mammals. *Pharmacol. Rev.*, 10, 437—474, 1958.
- 15) 菅原 努, 上野陽里: グルタチオンの放射線防護作用, グルタチオン研究の進歩 (1969), 215—252, 診断と治療社.
- 16) 高橋忠男, 佐藤善重: 全身オートラジオグラフィによる放射性化合物の生体内分布に関する研究 (第11報) ^{35}S -Glutathione のマウス体内分布, ラジオアイソトープ, 17巻, 1—9, 1968.
- 17) Ueno, Y. and Vacek, A.: On the change in amount of sulfhydryl compounds in the organ during radioprotection., *Rad. Biol. Res. Comm.*, 2, 34—39, 1967.
- 18) 浦野宗保, 田中紀元, 衛藤忠敏: マウス腸死に対するグルタチオンの放射線防護効果について, 日医放雑誌, 32, 234—236, 1972.
- 19) 安河内浩, 飯野 祐, 渡辺哲敏: 放射線の一指標としての50%生残平均日数について (グルタチオンの防禦効果), 日医放雑誌, 27, 691—696, 1967.