



Title	グルタチオンの放射線防護作用とその応用
Author(s)	永田, 弘治; 西田, 寿男; 菅原, 努 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 26(8), p. 975-978
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15000
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

特 別 掲 載

グルタチオンの放射線防護作用とその応用

国立京都病院放射線科

永 田 弘 治・西 田 寿 男

京都大学医学部放射能基礎医学教室

菅 原 努・田 中 富 藏

(昭和41年9月16日受付)

Experimental Studies on Radioprotection of Glutathione and its Application

by

H. Nagata and H. Nishida

Radiology Department, National Kyoto Hospital

and

T. Sugahara and T. Tanaka

Department of Experimental Radiology Faculty of Medicine, Kyoto University

Radioprotective effect of glutathione was confirmed in mice. Effective dose was 10 mg or 25 mg/mouse fifteen minutes before 700R whole-body irradiations. The increase of survival time of repeatedly irradiated mice (365R of Co γ -ray once per week until the death of animals occurred) was observed with the pretreatment of glutathione at every exposure. The reduction in body weight after ^{32}P injection was restored with glutathione. Protection against internal irradiation was succeeded for the first time.

1. 序 論

放射線障害の化学的防護の研究は、放射線障害の対策の一つとして重要視され1950年頃から多くの研究が発表されている^{1,2)}。その中には、いくつかの有效なものが見出されているのは周知の通りである。しかしこれらの研究は、ほとんどが致死線量またはそれ以上の一回照射の実験であり、また有效な薬剤も cysteine のように化学的に不安定で取扱いの困難なものや、AET, MEA, serotonin 等毒性の少なくないものばかりで臨床的に使えるものは現在まで見出されていない。このような点から、私達は毒性の少ない Glutathione (以下 G と略す) に着目し一回照射の外に、分割照射、更に一種の連続照射と考えられる内部照射の場合の化学的防護の可能性について検討した。

G の防護効果については1950年に Chapman 等によつて報告^{3,4)}されて以来 いくつつかの研究があるが、最近では AET や serotonin 等に比して効果が劣ると考えられた為めか、あるいは G は防護作用に大量を要し、比較的高価につくなどの理由からか、その研究は下火になつていたようである。しかし、最近還元型 G が合成によつて安価に得られるようになつたので、G の防護効果について再検討されるようになつてきた^{5,6,7)}。

2. 実験方法

使用した G は山之内製薬の純合成還元型グルタチオン (商品名タチオン, Tathione) で化学名は γ -L-glutamyl-L-cysteinyl-glycine であり、同社の好意で提供をうけたものである。

実験動物は dd/YF 系マウス、特に断らない限

り60日令の雄で、一回照射の実験では25°～30°C、分割照射および内部照射実験では23°C一定の部屋に飼育した。なお実験期間を通じて船橋農場製固型飼料と水を自由に与えた。各実験における使用動物数は結果と共に図に示した。実験方法にもとづいて次の3グループに区別される。

(1) X線一回全身照射：195KV X線 (Cu 1.0mm+Al 0.5mmフィルター、線量率68R/min) 700, 1,000, および1,500Rの全身照射を行い、照射前15分にGを700Rでは、5, 10および25mgを1,000および1,500Rでは25mgをそれぞれ皮下注射をし、30日間の死亡率曲線を照射のみの対照と比較した。

(2) γ線分割照射：⁵⁰Co γ線 365R(線量率71R/min)を週一回全身照射し、動物の死亡するまで継続した。この間第一群では毎照射の15分前にG25mgを腹腔内に投与した。第2群では毎照射前の外に照射後第3および第5日に同量のGを投与した。従つてこの群では毎週3回Gを投与したことになる。第3群は対照とし、照射のみを行つた。

(3) ³²P 内部照射：正磷酸 ³²P(比放射能99Ci/g)のものを生理食塩水で稀釀し、第一実験では7μCi/g body-weightの割に尾静脈より注射し、その後70日間にわたり5日毎に体重を測定した。第二実験では40日令のdd/YF雄マウスを用い5μCi/g body-weightの割に同じ方法で投与し、40日間同様に観察した。Gによる処置としては投与直後から毎週3回の割で25mgづつ腹腔内投与を³²P注射後30日間行つた。

3. 結 果

(1) 700R照射の結果はFig. 1に1,000Rおよび1,500Rの結果はそれぞれFig. 2aおよびbに示す。700R照射で死亡率曲線は15日頃まで各群の間に差がないが、その後G10mgおよび25mg前処置のものは死亡が少く、30日生存率がG25mg:48%, G10mg:47%で対照の34%との間に統計的に有意差がある。しかしG5mgは無効で生存率は14%で対照群よりかえつて小さかつた。1,000および1,500Rでは主として腸死の防護を見るため最初の1週

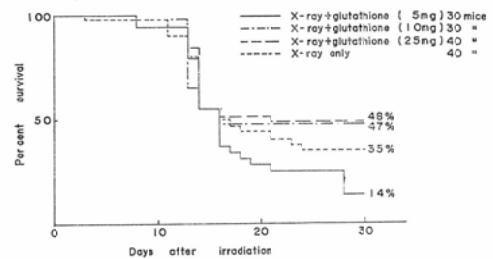


Fig. 1. Survival curve of mice after 700R whole-body X-irradiation with glutathione pretreatment.

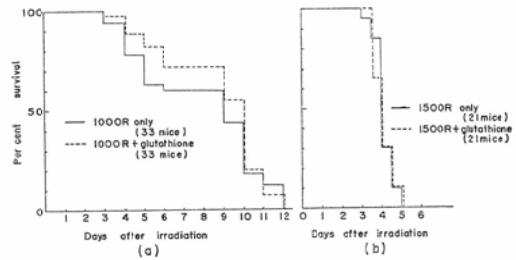


Fig. 2. Survival curve of mice after 1000R and 1500R whole-body X-irradiations with glutathione pretreatment.

間の死亡率に着目して行われた。G処置群が1,000R群では7日頃1,500R群では3日後半に僅かに生存率が高かつたが有意差は認められなかつた。

(2) ⁶⁰Co γ線分割照射の結果はFig. 3に示す。

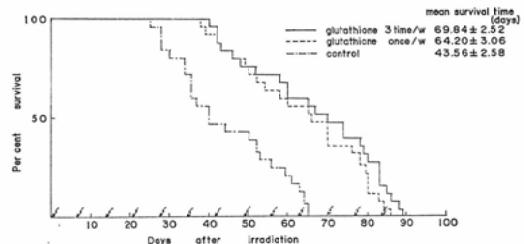


Fig. 3. Survival rate after repeated γ -irradiation with and without glutathione (25mice for each group) (365R of γ -ray form ⁶⁰Co)

す。生存率曲線はG処置により右にほぼ平行に移動した。Gの毎照射前一回投与群と毎週3回投与群では曲線は殆んど重なり、ただ僅かに生存率50%以下で3回投与群の方が右の方へずれた。平均生存日数は対照の43.56日に対して、G1回投与群64.20日、G3回投与群69.84日で統計的には対照とG処置群との間には有意差があるが、G処

置の両群の間には有意差は認められなかつた。

3) ^{32}P 内部照射実験中60日令のものに $7\text{ }\mu\text{Ci/g}$ を注射したものは Fig. 4 に、 40日令のものに $5\text{ }\mu\text{C/g}$ を注射したものは Fig. 5 にそれぞれ体重変化として示した。この観察期間には当初に予想した死亡例は全く認められなかつた。60日令の

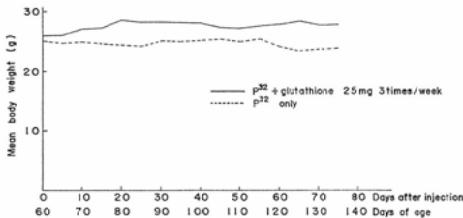


Fig. 4. Changes in body weight of mice after P^{32} ($7\text{ }\mu\text{ci/g}$) intravenous injection at 60 days of age (12 mice for each group)

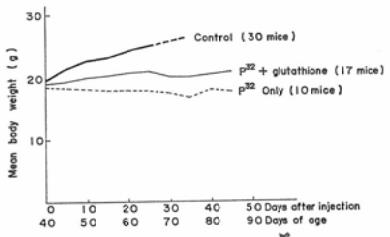


Fig. 5. Changes in body weight of mice after P^{32} ($5\text{ }\mu\text{Ci/g}$) intravenous injection at 40 days of age

ものでは ^{32}P 注射で平均体重は殆んど変化せず、むしろ最後に僅かながら低下の傾向が見られた。これに対し G 処置群では僅かながら平均体重の増加が見られた。しかし G 処置をやめてからはもはや増加の傾向は見られなかつた。これらの変化は 40 日令の場合にはより明瞭であつた。すなわち、40 日令では正常動物は可成り著しい体重増加示しているのに ^{32}P 注射により体重はゆるやかにではあるが明らかな低下を示した。これに対して G 処置を行うとこの減少は防がれ、なお僅かながら体重の増加が見られた。

4. 考 察

X線の致死線量の一回全身照射に対して G に防護効果のあることは Chapman ら⁴⁾ の報告以来よく認められているがその際の投与量は 1.6mg/g または 4.0mg/g でこれを我々の使用した動物の体重

を 25g として一匹当たりに換算する $40 \sim 100\text{mg}$ ということになり、はるかに多い。Chapman らの最初の報告³⁾ では一回投与量はもつと少ないが、照射前後の種々の時期に二回投与しているので直接の比較にはならない。本実験では 700R 照射の結果では有效的な防護には 10mg 以上を必要とすると考えられる。斎藤ら⁶⁾ および飯野ら⁷⁾ の結果も本実験の結果と大体一致している。しかし、十分な効果を期待するため以下の実験では 25mg を用いた。 $1,000\text{R}$, $1,500\text{R}$ の実験は腸死の防護の可能性を検討するため行ったものである。G 投与群と対照群との間に早期死亡に若干の差が見られるが有效ではなかつた。

分割あるいは連続照射に対する化学防護の研究は Bacq²⁾ の総説にも見られるように殆んどみるべきものではなく効果を認めたというのは 2, 3 回の分割照射に対してのみである。ただ最近 Nelson ら⁸⁾ に $80 \sim 320\text{R}$ の X 線を $1 \sim 7$ 回の間隔で $2 \sim 20$ 数回にわたつて分割照射した場合に cysteamine の防護効果を報告している。また Sullivan and Thompson⁹⁾ はラットに対して cysteine を用い、全身分割照射に対しては無効であったが部分分割照射には有效であったと報告した。他方、低線量の長期連続照射に対しては Andrews ら¹⁰⁾ がマウスに AET を用いて検討したが無効であり、所謂化学防護剤は線量率の低い場合には、その効果が低下するものと推論した。本実験においては 365R の分割照射に対して、G 投与が生存日数および耐容線量の著しい増加を來した。この場合狭義の防護効果（実効線量の減少）と回復促進との 2 つの可能性が考えられるが、G が照射前の投与で有效なこと、照射の間隔の途中に投与を追加しても効果が増さないこと、および従来の一回照射の結果などから考えて主として狭義の防護効果によるものと考えたい。とくに 365R という致死線量以下のものに対して防護効果を示したことが注目される。しかし現在の実験結果のみからでは照射間隔の途中の投与も全く無効とはいはず、回復に対する G の作用についてはなお今後の検討を要するものと考えられる。

若し比較的低線量の照射に対してGが有效であれば、その連続照射と考えられる放射性核種による内部照射に対してもあるいは効果があるかもしないと考えて³²P内部照射の実験を行なつた。³²Pの投与はCornatzerら¹⁾のマウスに対する³²PのLD₅₀(30日)4~6μCi/gにもとづいて60日令では7μCi/gを40日令では5μCi/gを用いたが、それぞれ70日および40日以上の観察期間に死亡が全く見られなかつた。この点³²Pの投与量を増すか投与回数を増すかして適当な致死条件を求めなくてはならない。しかし、体重変化から見れば60日令では余り明瞭ではないが、40日令では明らかなGによる防護効果が認められた。このような内部照射の化学的防護に成功したという報告は著者らの知る範囲では全く見られないで極めて意義の深いものと考える。著者らは前に本実験と同じ分割照射の方法を用いて核酸前駆物質が主に回復促進という意味で有效であることを報告した¹²⁾¹³⁾。R.I.内部照射の場合にはGとこれらを併用することにより、より一層の防護効果が期待できる。

なおここで行つた分割照射は放射線治療の場合の正常組織に対する作用の一つのモデルと考えられるので、Gの投与により患者の耐容線量を上昇させる効果を期待することが出来る。ただこの際にGは同じ条件下で腫瘍組織を防護するかどうかという点を解決しておかねばならない。

本研究を行うに当つて山之内製薬株式会社から試薬の提供その他の援助を受けたことを感謝する。

文 献

- 1) Thomson, J.E.: Radiation protection in mammals. Reinhold Publishing Corp., London, 1962.
- 2) Bacq Z.M.: Chemical protection against ionizing radiation. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, U.S.A., 1965.
- 3) Chapman, W.H., Sipe, C.R., Eltzholz, D.C., Cronkite, E.P and Chambers, F.W.: Ifhydrol-containing agents and the effects of ionizing radiations. I. Beneficial effect of glutathione injection on X-ray induced mortality rate and weight loss in mice. Radiology, 55: 865-873, 1950.
- 4) Chapman, W.H and Cronkite, E.P.: Further studies of the beneficial effect of glutathione on X-irradiated mice. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 75: 318-322, 1950.
- 5) 堀内淳一, 金子勝一: 放射線白内障の定量的観察(第2報)グルタチオンによる放射線防護について, 第25回日本医学放射線学会総会, 1966年4月8-10日, 鹿児島。
- 6) 齋藤俊幸, 足立忠: 放射線防護剤の研究, 第1報(glutathione), 第25回日本医学放射線学会総会, 1966年4月8-10日, 鹿児島。
- 7) 飯野祐, 安河内浩, 渡辺哲敏: タチオノンの放射線防護効果について, 第25回日本医学放射線学会総会, 1966年4月8-10日, 鹿児島。
- 8) Nelson, A. Hertzberg, O. and Henricsson, I.: Protective effect of cysteamine at fractionated irradiation. I. Lethality up to 30 days after last irradiation. Acta Radiol. 1: 471-483, 1963.
- 9) Sullivan, M.F. and Thompson, R.C.: The influence of fractionated X-irradiation on the intestine of rats protected by cysteine and partial-body shielding. Radiation Res. 23: 551-563, 1964.
- 10) Andrews, H.L. Peterson, D.C. and Jacobs, D.P.: Studies on the effects of chemical protective compounds in mice at low dose radiation dose rates. Radiation Res. 23: 13-18, 1964.
- 11) Cornatzer, W.E. Harell, G.T. Cayer, Jr, D. and Camillo Artom: Subacute toxicity of radioactive phosphorus as related to the composition of the diet. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 73: 492-495, 1950.
- 12) Sugahara, T.: Recovery from radiation damage and its modification in mammalian cells. Jap. J. Genetics 40 Suppl; 194-206, 1965.
- 13) Sugahara, T. Nagata, H. and Tanaka, T.: Effect of an alkaline-hydrolysed product of yeast RNA on the survival of repeatedly irradiated mice. Radiation Res. (in press)