The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	細菌毒素の放射線防護効果 第1報 無菌マウスに対するSalmonella typhosa菌体内毒素(エンドトキシン)の放射線防護効果について
Author(s)	松沢, 大樹
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1964, 24(3), p. 242-245
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15104
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

細菌毒素の放射線防護効果

第1報 無菌マウスに対する Salmonella typhosa 菌体内毒素（エンドトキシン）の放射線防護効果について

ノートルダム大学，ローバンド研究所
松 沢 大 樹

Radioprotection Induced Bacterial Toxins
1. Radioprotection Induced by Bacterial Endotoxin in X-irradiated Germfree Mice

By
Taiju Matsuzawa
Lobund Institute, University of Notre Dame

The germfree animals, devoid of microganismus, can be used in the study of radiation protection and recovery without the complications rising from an animals microbial products.

The LD_{50} X-ray dose for germfree Swiss-Webster mice is 720 r, whereas for its conventional counterpart, 660 r. With administration of 20 μg S. typhosa endotoxin (lipopolysaccharide) i.p. 24 hours before X-irradiation, the LD_{50} is elevated to 995 r for germfree mice, but only to 800 r for conventional mice. From this evidence, it is reasonable to presume that radioprotection mechanism induced by bacterial endotoxin is correlated with immunological responses. Also it is thought that endotoxin radioprotection in both germfree and conventional mice is limited in the "hemopoietic death" range.

緒 言

グラム陰性菌からのエンドトキシンには補乳動物に対して多彩な生理学的，病理学的作用があることが知られている．現象的に把握されているその主なものは，ショック[1]，発熱[2)3)]，感染に対する抵抗の増大[4)]，腫瘍組織に対する壊死作用[5)6)]，血管に対する作用[7)]，Schwartzman 現象[8)]等がある．放射線防護効果に関しては Smith 等[9)10)]，Cole[11)] の報告がある．一方 Chandler[12)] はこれら多彩の生理学的，病理学的現象は，エンドトキシンの免疫学的効果に由来するものとしている．その Lipopolysaccharide と云う構造から考えてエンドトキシンの免疫学的作用は極めて重要なものと考えられる．放射線防護効果が果してエンドトキシンの免疫学的効果と関連を持つか否かと云う疑問を解明することは，細菌毒素の放射線防護機構を明かにする上に必要な一段階と考えられる．無菌マウスを用いたのは，無菌マウスは腸内細菌叢を欠除し，エンドトキシンの感作を欠くと一般的に考えるのに比して，普通マウスはエンドトキシンの感作を絶えず受けていると考えられるからである．無菌マウスと普通マウスに於て

エンドトキシン注射後致死線量のX線の全身照射を行い，その生存率を求めて両群の放射線防護効果を比較検討した．

方　法

301匹のSwiss-Webster系の無菌マウスと420匹の同系の普通マウスが用いられた．両群ともにLOBUND研究所に於て飼育増殖したものである．生後10～11週間に達した若い成熟マウスのうち体重27±2gの範囲内のものを選んで用いた為に，照射野に於て両群のマウスの体重に関しては有意の差は認められない．無菌マウス（以下無菌群と云う）普通マウス（以下有菌群と云う）雌雄略々同数のマウスが用いられた．

無菌群，有菌群の飼育方法，照射方法は前報[13]に記載した通りである．X線の線源としてはPickerのX線深部治療器を用いた．照射条件は管電圧260KVp管電流15mA，フイルター1.0mm Al+0.25mmCu，線量率毎分46～50rでVictoreenのR-meterによつて行なわれマウスの体中心部に於て測定された．無菌の対照群に於ては600rから850r迄の線量範囲内で一回全身照射が行なわれたのに比し，有菌の対照群に於ては550rから900r迄の線量範囲内で照射が行なわれた．エンドトキシンの処置を行なつた無菌群では800rから1000r同じ処置を受けた有菌群では700rから950r迄の照射が行なわれた．エンドトキシンはSalmonella typhosa lipopolysaccharideでDifco研究所でトリクロール酢酸法の変法で抽出，製造されたものである．エンドトキシンは蒸留水に溶かし，40μg/mlを含む様にアンプルが調製され，125℃，20分間の加熱[14]により滅菌された．処置群では夫々のマウスにエンドトキシン20μg/0.5mlがX線照射前24時間に腹腔内に注射された．無菌群に於てはこの様なエンドトキシンの接種なアイソレーターの中で行なわれた．X線照射後の観察は1日4回，必要に応じては2時間おきに行なわれ，死亡したマウスの数が記録され，生存時間が測定された．

実験結果

実験結果の総括をTable I及びFig. Iに示す．Fig. Iは縦軸に生存の確立をとり横軸に線量をとりTable Iの結果をプロットして得られた対照二群とエンドトキシンの腹腔内注射を受けた二群，計4群の生存曲線である．無菌群のX線照射のみの対照群ではそのLD_{50}は720rであり，有菌群の対照群ではそのLD_{50}は660rで，両群の

Table 1 Percentage survival of X-irradiated germfree and conventional mice. (With administration of 20 μg S. typhosa endotoxin i.p. 24 hours before X-irradiation.)

	Control				With Endotoxin			
	Germfree		Conventional		Germfree		Conventional	
	No. Survivor / No. Irradiated	Percent Survival	No. Survivor / No. Irradiated	Percent Survival	No. Survivor / No. Irradiated	Percent Survival	No. Survivor / No. Irradiated	Percent Survival
500								
550			30/30	100.0				
600	25/25	100.0	27/30	90.0				
650	28/31	87.5	22/30	73.3				
700	15/27	55.6	16/30	53.3			28/30	93.3
750	8/34	26.5	8/30	26.7			23/30	76.6
800	4/38	10.5	4/30	13.3	18/18	100.0	15/30	50.0
850	2/35	5.7	3/30	10.0	13/32	93.8	6/30	20.0
900			0/30	0	16/21	76.1	2/30	6.6
950					3/23	13.4	0/30	0
1000					0/17	0		

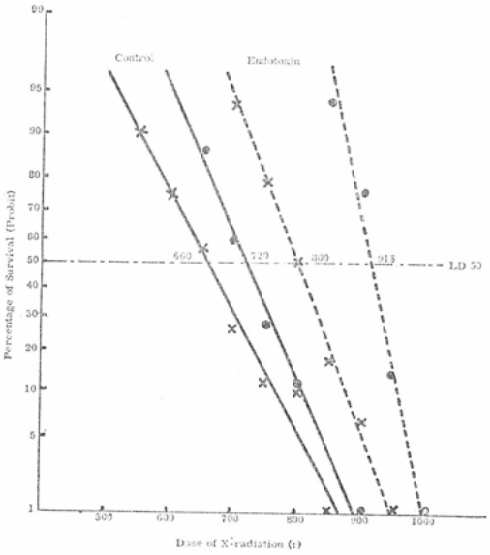

Fig. 1. Dose response curve of germfree and conventional mice exposed to whole-boody X-irradiation. (With administration of 20 μg S. typhosa endotoxin i. p. 24 hours before X-irradiation.)

LD_{50} の差は60rである．X線照射24時間前にエンドトキシンの腹腔内注射を受けた無菌群の LD_{50} は 915r で，対照群の LD_{50} 720r に比して 195r の増加がみられる．これに対しエンドトキシンの処置を受けた有菌群の LD_{50} は 800r であり，対照群の LD_{50} 660r に比して 140rの増加がみられる．エンドトキシンの処置によつて無菌群では LD_{50} が 195r 増加するのに比して，有菌群ではその増加が 140r であり，その差は55r である．この差異は95%の信頼度に於て推計学的に有意である．

LD_{99} は対照群に於ては無菌群 890r であるのに比して有菌群のそれは 870r である．一方エンドトキシン処置群では無菌群の LD_{99} が 995r であり，有菌群のそれが 945r である．無菌群に於ける LD_{99} の増加が 105r であり，有菌群に於けるその増加は75rで，両群に於ける増加の差は30rである．LD_{50} に於ける無菌群の増加の差が 55r であるのに比して，LD_{99} ではその差異が 30r で 25r 減少る．

考　按

無菌群に於ても有菌群に於ても，エンドトキシン処置によつて増加し，両群に於て有意の差を示す LD_{50} がいずれも所謂造血系障害死の線量範囲内[13]に留まるのは，Smith 等[15] のエンドトキシンの放射線防護作用は造血系に対する promoting effect（促進効果）であるとする学説にとつて一見有利な結果と思われる．併し又エンドトキシン注射後に起る血管障害及び循環障害[16]に起因する組織内の酸素圧の低下[17]も無視することは出来ない．

これらが一つの機構として説明し得るものか否かは現在に於ては尚不明である．エンドトキシンによる LD_{50} の増加が無菌群に大きく，有菌群により小さいのは，エンドトキシンの放射線防護作用が何らかのかたちで免疫学的な機構と関連のあることを示唆している．一般にエンドトキシンの放射線の防護効果は普通のラットでは認められていないが，無菌ラットでは顕著な効果が認められ[18]，同様にエンドトキシンの放射線防護作用の免疫学的機構との関連の存在を物語つている．無菌マウスのリンパ系組織は普通マウスに比べて極めて貧弱[19]であり，無菌動物が細菌感染に対して著しい障害を受ける[20]ことはよく知られている．これは一般に無菌マウスの免疫状態の低さを示すものと考えられる．エンドトキシンに対してもこの一般論はよく適用出来るものと想定される．併し無菌動物がエンドトキシンの感作を全々受けていないと考えることは妥当ではないように思われる．なぜならば微量のエンドトキシンは食物やベッド材料に混じつていて，これが動物体に摂取される可能性が充分あり，無菌動物，普通動物と云つてもエンドトキシンの感作に関しては，やはり程度の差であり，絶対的な違いとは考え難い．それが絶対的な差異でないにしても，腸内細菌叢からのエンドトキシンによつて，絶えず感作を受けている普通マウスと，腸内細菌叢を全く缺除する無菌マウスとの間に於てエンドトキシンの生物学的効果の差異が現れるのは極めて当然と考えられる．

結　論

1) 無菌及び普通の成熟したSwiss-Webster系マウスの腹腔内に Salmonella typhosa のエンドトキシン20μg を注射し，注射後24時間で全身に致死線量の範囲のX線が照射された．

2) 無菌マウス及び普通マウスの夫々に於て，対照群とエンドトキシン処置群の生存曲線が得られ，それから LD_{50}, LD_{99} が求められた．

3) 無菌群の LD_{50} は対照群が 720r であるのに比して，エンドトキシン処置群では 915r である．普通マウスの LD_{50} は対照群 660r であるのに比して，処置群800rで，夫々処置群の LD_{50} は対照群のそれより大きい．

4) 無菌群に於ける LD_{50} の増加は 195r で普通マウスの LD_{50} の増加 140r より55r 大きく，エンドトキシンの放射線防護効果が免疫学的機序と何らかの形で関連のあることを示唆している．

5) 無菌群の LD_{50} は対照群が 890r でありエンドトキシン処置群は 995r であり，普通マウスでは対照群の LD_{99} が 870r であり，エンドトキシン処置群のそれが 945r である．

6) エンドトキシンの処置を受けた無菌有菌両群の生存率の増加は所謂"造血系障害死"の線量範囲内にとゞまる．

参考文献

1) Weil, M.H.: Endotoxin Shock. Clin. Obstet. Gynecol., 4 : 4, 971, 1961. —2) Connor, D.G. and Kass, E.H.: Effect of artificial fener in increasing sesceptivility to bacterial endotoxin. Nature London, 190 : 453, 1961. —3) Willis, R.K., Harold R.S. and Landy, M.: Observation on the pyrogenic response and its application to bioassy of endotoxin. J. Clin. Inuestig. 40 : 2, 295, 1961. —4) Greisman, S.E., Carozza. F.A. Jr. and Dixon, H.J.: Mechanism of endotoxin tolerance. Relationship between tolerance and reticuloendothelial system phagocytic activity in the rabbit. J. Exp. Med. 117 (4) : 663, 1963. —5). 6) O'Molley, W.E., Achinstein, B. and Shear, M.J.: Action of Bacterial polysaccharide on Tumor I. II. J. Nat. Cancer Inst. 29 : 1161 and 29 : 1169, 1962. —7) Stelson, C.A. Jr: Vascular effects of endotoxins. Bull, N.Y. Acad. Med. 37 : 486, 1963. —8) Mckay, D. G. and Rowe, E.J.: The effect on the arterial vascular systems of bacterial endotoxin in the generalized Schwartzman reaction. Lab. Invest. 9 : 117, 1960. —9) Smith, W.W., Alderman, I. M. and Gillespie, R.E.: Increased Survival in Irradiated Animals Treated with Bacterial Endotoxin. Am. J. Physiol. 191, 129, 1957. —10) Smith, W.W., Alderman, I.M. and Gillespie, R. E.: Hematopoitic Recovery Indused by Bacterial Endotoxin in Irradiated Mice. Am. J. Phyiol. 192 : 549, 1958. —11) Cole, L.J.: Hemopoietic restoration in lethally X-irradiated mice injected with peritoneal cells. Am. J. Physiol. 204 : 265, 1963. —12) Chandler, A.S. Jr: Symposium on bacterial endotoxins Immunological Aspects of the Host Reaction to Endotoxin. Bacteriological Reviews 25 : 457, 1961. —13) 松沢大樹：無菌マウスの急性X線死，第1報，生存時間，日本医放会誌，1964. —14) Feleety, F.R. Jr: Heat balance and reactivity to endotoxin. Am. J. Physiol. 204, 719, 1963. —15) Smith W.W.: Induced Recovery of blood-forming Tissue in Irradiated Animals. 2nd. UN Geneva Conference, Session D-11, 1959. —16) Moses, J.M. and MacIntyre, W.J.: Effect of endotoxin on simultaneously determined cardiac output and hepatic blood flow in rabbits. J. Lab and Clin. Med. 61 : 483, 1963. —17) Matsuzawa, T. and Wilson, R.: Oxgen Changes in Tissues of Germfree and Conventional Mice After Inoculation of Bacterial Endotoxin. Science in press 1964. —18) Ledney, D.: Unpublished data personal communication. —19) Glimstedt, G.: Bakterienfreie Meerschweinchen Aufzucht, Lefensfähigkeit und Wachstum, nebst Untersuchungen über das Lymphatishe Gewebe. Acta Path. Microbiol. Scand. Suppl. 30, 1936. —20) Wostmann, B.S. and Gordon, H.A.: Responses of the animal host to changes in bacterial environment: Transition of albino rat from germfree to the conventional state. Symposia, VII Int. Congr. Microbiology, Stockholm, Sweden, 336, 1958.