



Title	Bee venomの放射線保護効果 : 特に造血組織に及ぼす影響
Author(s)	菅野, 厳; 伊藤, 安彦; 奥山, 信一
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1970, 29(12), p. 1494-1500
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15116
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Bee venom の 放 射 線 保 護 効 果

— 特に造血組織に及ぼす影響 —

東北大学抗酸菌病研究所放射線医学部門

菅野 嶽, 伊藤 安彦, 奥山 信一

(昭和44年8月9日受付)

Radioprotection by Bee venom

by

Iwao Kanno, Yasuhiko Ito and Shinichi Okuyama

Division of Radiology and Nuclear Medicine, Research Institute for Tuberculosis and Leprosy,
Tohoku University, Sendai

Mice of dd strain each weighing about 30 g were subcutaneously injected with 2.8 or 5.6 µg/g body weight of bee venom and were subjected to a whole body irradiation of 937 R from a ^{60}Co source. Protective effects of bee venom against irradiation were estimated. The results were as follows.

- 1) The irradiated but not-treated mice (control) showed a 100% mortality rate by the 15th post-irradiation day. The mortality rate in bee venom-treated irradiated mice was much less than the control, and the survival rates by the 60th day were 10% in 2.8 µg group and 18% in 5.6 µg group, respectively.
- 2) Pathological changes due to irradiation were slight in the spleen and bone marrow from the bee venom treated mice. No direct toxic changes due to the bee venom were seen in these organs. 3) Nevertheless, it was thought to be toxic to the kidneys; degeneration of the renal epithelium, and hemoglobin casts due to hemolysis were seen.

由来、放射線保護効果に関する諸種の検討が数多くなされている。Bacq ら¹⁾は放射線保護効果のある物質として、cyanid, nitriles, cysteine, cysteamine, AET, amines, amino 酸類, peptides, その他沢山の化合物質を挙げている。これらは、いづれも比較的単純な物質で、多くは放射線照射直前に投与しないと効果がないと唱えられている。近年、わが国でも、化学薬剤、その他各種の物質を使用し、放射線保護効果に関する研究が諸家により^{2)~15)}多數発表されている。Vittoris ら¹⁶⁾は近年、放射線照射前にA E Tを投与すると赤血球系機能が早期に快復するので、血液や脾臓のうける障害も少ないと述べている。Straube ら¹⁷⁾はX線照射10日前にestrogenを投与し保護効果を見ている。Smith らは、先づ、グラム陰性の細

菌からえた菌体内毒素を照射24時間前または照射直後に動物に注射すると致死線量を照射しても、その生存率を増すこと(1957年¹⁸⁾)、またcolchicine誘導体をマウスの腹腔内に注入すると生存率を高めること(1958年¹⁹⁾)、さらにその後の研究でvinblastine, vincristineがcolchicineよりも治療上有効であること(1967年²⁰⁾)、など一連の研究を発表した。Cole ら²¹⁾の実験では、X線照射1日前にurethanを注射すると放射線に対する抵抗が増大する。これはurethanの作用により、骨髄細胞のpopulationが変化し、放射線抵抗型の細胞数が増加するためであろうと言つてゐる。最近、Shimpman ら²²⁾はbee venomに放射線保護効果のあることを報告した。X線照射24時間前にこれを投与すると効果があるので、bee venomはcysteine,

AET, その他類似の化合物とは異つたカテゴリーのものであると考えている。また Ginsberg ら²³⁾は bee venom の主成分である melittin に著明な保護効果があると発表した。既に Habermann らは、bee venom に phospholipase A, hyaluronidase なる酵素があり²⁴⁾²⁵⁾, 強い塩基性の毒性成分を含有していることを報告し、また lysocithin が phospholipase A によって lecithin から作られ、これが赤血球膜を溶解すると述べている²⁶⁾。他方、Kreil によると²⁷⁾, melittin が直接に赤血球を溶解すると言う。その後、Habermann らは²⁸⁾前述の酵素の他に、polypeptide melittin, peptides apamin (特異的中枢神経作用あり), その他の物質 (FOa, FOp, 低分子成分のもの) を分画し、詳しい成績を発表した。さらに melittin の主要構造を発見し、その薬理学的、生理学的効果は、この構造に基づくものであることを明確にした²⁹⁾。Doery ら³⁰⁾は蛇毒に phospholipase A と赤血球溶解素とがあり、前者は普偏的に分布していることを発見し、その後さらに、bee venom に phospholipase B の含有していることを称えた³¹⁾。また、Baker ら³²⁾によると、bee venom はコンドロイチン硫酸塩AおよびC、ヘパリン、血液型AおよびB物質を変性せしめるという。上述のごとく、bee venom は酵素 (phospholipase A およびB, hyaluronidase), 毒素 (melittin, apamin), その他多様な物質 (FOa, FOp, 低分子成分) の複雑な混合物であつて、その成分はそれぞれ特有の薬理学的、生理学的作用を営むことが推察される。われわれは、この bee venom を利用し、放射線に対する保護効果、特に造血組織におよぼす影響を検討したいと考え実験をおこなつた。以下にそれを報告する。

実験方法

使用動物：体重30g前後の dd 系マウス。使用前2週間以上、金属製の籠の中で5匹宛飼育した。

使用物質：米国 SIGMA 化学药品会社発売の bee venom を用いた。

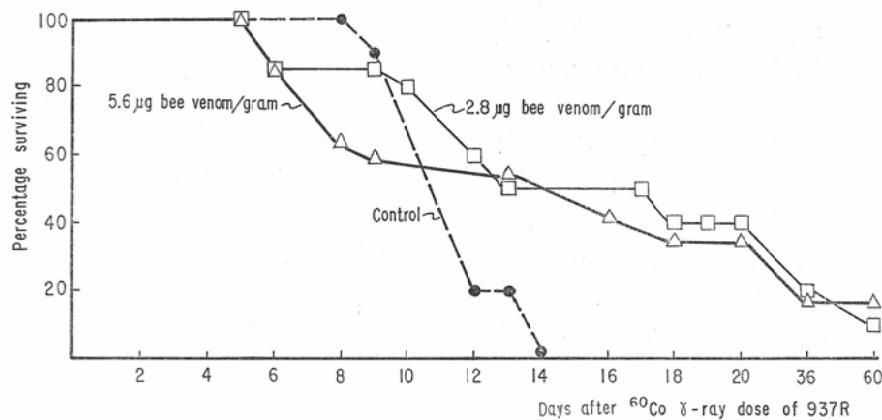
投与方法：生理的食塩水10cc中に bee venom 10mg溶解し、マウスの体重1g当たり、2.8μg あ

Table 1. Effects of bee venom upon the survival of mice exposed to ^{60}Co -irradiation

group	no. of mice before ^{60}Co -irradiation	days after ^{60}Co -irradiation																				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	36
I. ^{60}Co -irradiation	(100)	19	19	19	19	19	19	19	19	17 (90)	17 (90)	17 (90)	4 (20)	4 (20)	4 (10)	0						
II. + bee venom (2.8μg/g)	(100)																					
III. + bee venom (5.6μg/g)	(100)	19	19	19	19	19	19	16 (85)	16 (85)	12 (65)	11 (60)	11 (60)	10 (55)	10 (55)	8 (43)	8 (43)	6 (35)	6 (35)	3 (18)	3 (18)		

Remark : () percentage survival

Fig. 1 Radioprotection by bee venom injected subcutaneously into mice 1 day before ^{60}Co gamma-irradiation



るいは $5.6\mu\text{g}$ を ^{60}Co 照射24時間前、皮下に1回注射した。

照射用動物収容器：半径7cm、高さ4.2cmのプラスチック製円形容器の内部を4つの小室に区切り、蓋で覆い、その表面に半径0.35cmの小孔を各小室宛5カ所にあけ自由に空気が流入しうるようとした。この容器に、マウス4匹を入れ、これを回転装置の上にのせ、中心部が ^{60}Co 照射野の中央に位置させ、3.5rpmの回転速度で各マウスに、できるだけ平等に放射線が照射されるように配慮した。

^{60}Co 照射線量：bee venom 投与24時間後に ^{60}Co 937R（照射野14×14cm、照射線量64.9R/min）、1回全身照射した。

観察の方法：照射終了後、飼育籠に戻し、 ^{60}Co 照射後の生存率を経日的に追求した。さらにまた、マウスの骨髄（大腿骨部位）、脾、肝、肺、小腸、腎などの病理組織学的变化を見た。

実験成績

(I) ^{60}Co 照射後の生存率：Table 1に示す如く、 ^{60}Co 937R全身1回照射したのみで、bee venomを投与しない群では照射後9日目より斃死を認め、15日目に全部斃死した。これに反し、照射24時間前にbee venomを投与せる群では、2.8 μg ならびに $5.6\mu\text{g}/\text{g}$ 投与せる2群とも、初めの予想に反して、6日目より若干の斃死を認めた。しかし、15日目で2.8 μg 群では50%、 $5.6\mu\text{g}$

群では55%，20日目で、それぞれ40%，35%，さらに60日目で、それぞれ10%，18%の生存率を示した。これを図示するとFig. 1の如くである。bee venom 投与群が非投与群より照射後早期に若干の斃死を認めた理由については後述する。

(II) 病理組織学的検討：以上は、各群のマウスを斃死するまで観察し、その生存率をみたものである。次に、一定の時期におけるbee venom投与の影響を病理組織学的に検討するため、さらにマウスを使用し、(i) bee venom $5.6\mu\text{g}$ 投与群(22匹)、(ii) 非投与群(22匹)の2群に分け、 ^{60}Co 照射直前、照射後経日的(2, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14日まで)に2匹宛屠殺し、その変化を追求した。これらうち、両群を対比し、比較的興味ある変化が初めて現われたと思われた時期(照射後2, 7, 10日目)の所見を重点的に述べる。

(1) 骨髄の変化：Fig. 2は正常マウスの骨髄である。Fig. 3はbee venomを投与しない ^{60}Co 照射のみの群に見られた照射2日後の骨髄の組織像である。osteoblasts, megakaryocytesなどを除き、造血細胞がほとんど消失している。これらの変化は照射後の日数が経過とともに高度となる。Fig. 4は7日後のもので、造血細胞が全く消失し、脂肪細胞が多くなり、軽度の線維化を見るに至る。10日後ではFig. 5に示す如く、諸處に出血巣が認められる。しかるに、bee venom

Fig. 2 Bone marrow of the right femur from a normal mouse. No irradiation, no bee venom given.

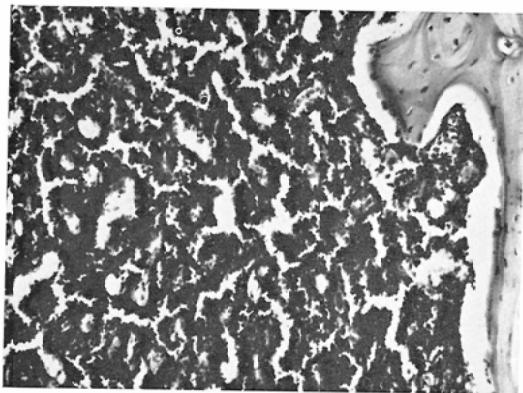


Fig. 3 Bone marrow. 2 days following a whole body irradiation. No bee venom. Note almost complete disappearance of hemopoietic cells.

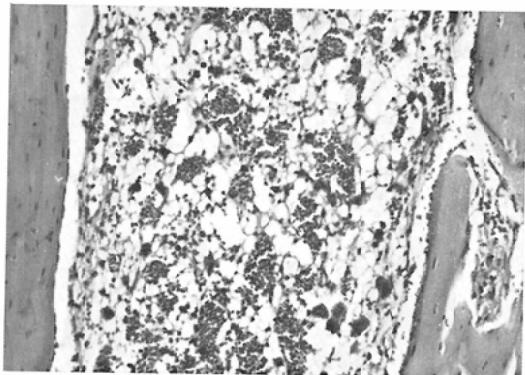


Fig. 4 Bone marrow. 7 days following irradiation. Hemopoietic cells have disappeared. Many fat cells. Fibrosis of slight degree is apparent.

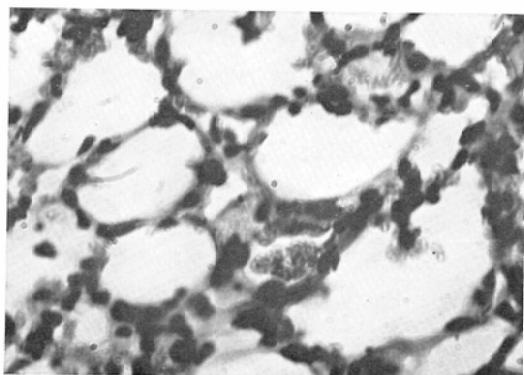


Fig. 5 Bone marrow. 10 days after the irradiation. Hemorrhages manifest.

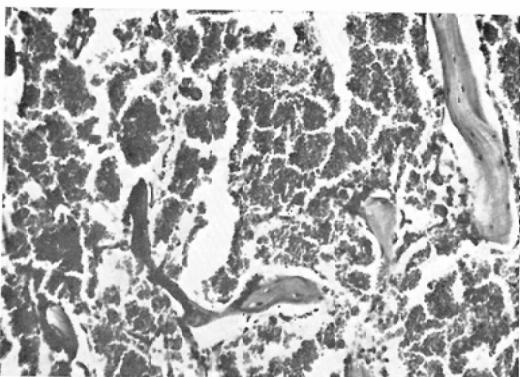


Fig. 6 Bone marrow. 7 days after irradiation and administration of bee venom ($5.6\mu\text{g/g}$). Some hemopoietic cells are still retained. Erythropagia is evident.

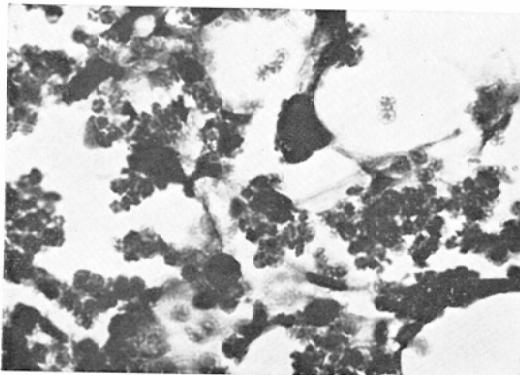


Fig. 7 Bone marrow. 10 days after irradiation and bee venom ($5.6\mu\text{g/g}$). Partial recovery to a cellular marrow.

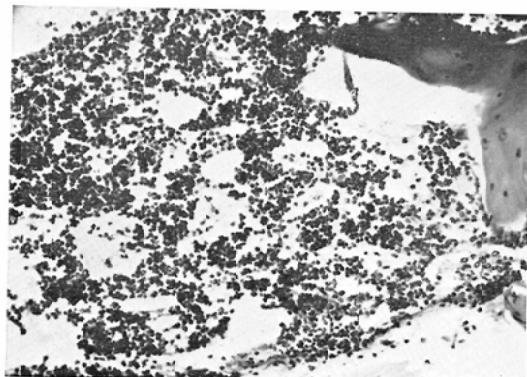


Fig. 8 Spleen from a normal mouse. No irradiation, no bee venom given.

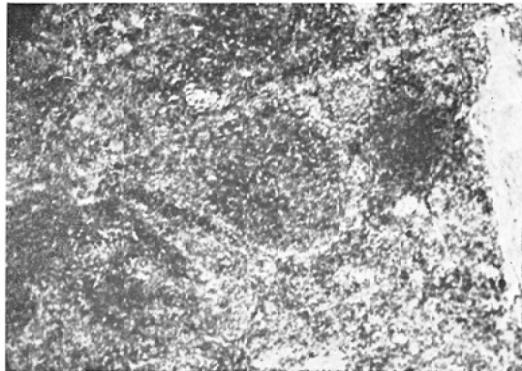


Fig. 9 Spleen. 2 days following a whole body irradiation. No bee venom given. Note decrease in size and number of the white pulp. The red pulp is fibrotic.

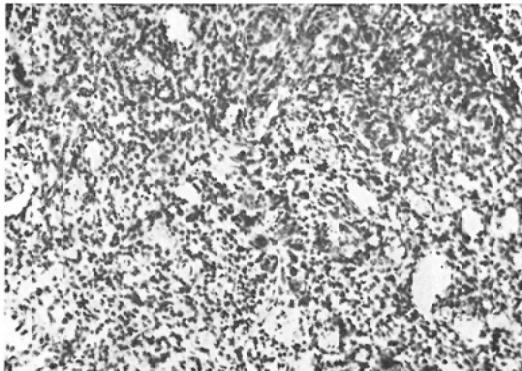


Fig. 10 Spleen. 7 days after the irradiation. The white pulp is indistinct. More marked fibrotic changes in the red pulp.

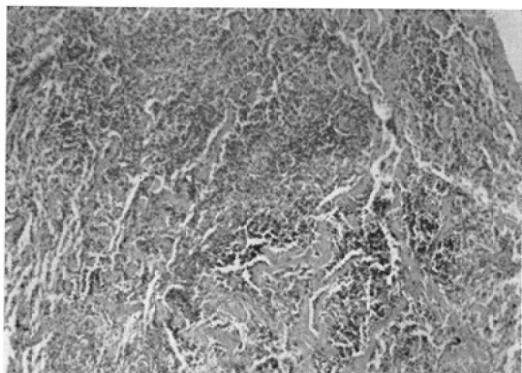


Fig. 11 Spleen. 7 days after the irradiation and administration of bee venom ($5.6\mu\text{g/g}$). The white pulp is rather well preserved, although the red pulp is atrophic and more fibrotic.

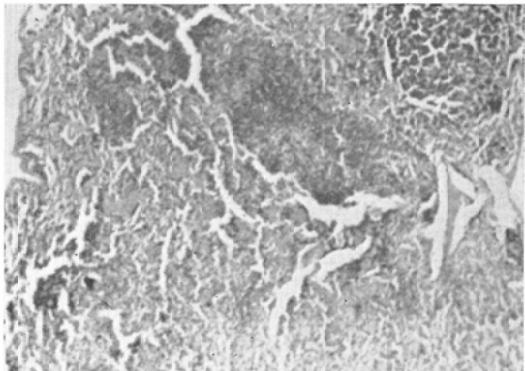
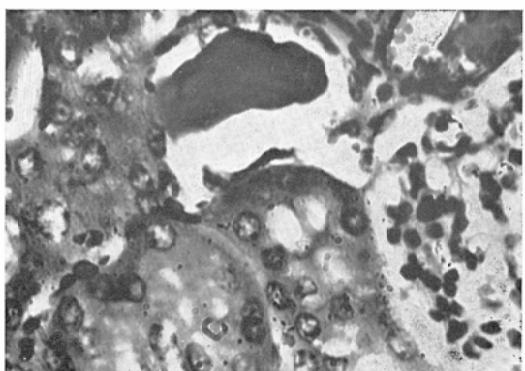


Fig. 12 Changes in the renal epithelium following $5.6\mu\text{g/g}$ body weight of bee venom. No irradiation. Note degeneration in the renal epithelium and hemoglobin casts in the tubules.



投与群の骨髓は照射後の障害が一般に軽度であつた。Fig. 6 は照射 7 日後のもので、造血細胞は少數ながらなお残存し、erythropagia が見られる。照射10日後では、Fig. 7 のごとく、部分的に細胞性の骨髓が現われてくる。bee venom 投与による骨髓の中毒性変化は認められなかつた。

(2) 脾臓の変化：Fig. 8 は正常マウスの脾臓である。bee venom を投与しない ^{60}Co 照射のみの脾臓は Fig. 9 の如く、照射後 2 日で白色脾臓の数と大きさがともに減少し、赤色脾臓の線維化が認められる。また、Fig. 10 のごとく、7 日後

に白色脾臓は不明瞭となり、赤色脾臓は線維性変化がかなり著明となる。しかしながら、bee venom 投与群ではこれらの変化が一般に軽度である。Fig.11は照射7日後のbee venom投与群の組織像である。赤色脾臓は萎縮が強く、線維性変化が見られる。しかし、白色脾臓はよく保存されている。bee venomによる中毒性変化は認めなかつた。

(3) 肺臓、小腸における淋巴組織の変化：脾臓におけると類似の所見が観察された。

(4) 肝臓：特有な著しい変化は見られなかつた。

(5) bee venomによる腎臓の変化：既述の如く、骨髄、脾臓、その他の臓器では、bee venom投与による中毒性変化を認めなかつた。しかし、腎臓は著しい影響を受け明らかな変化をみた。

Fig.12は $5.6\mu\text{g/g}$ bee venom投与後1日目、 ^{60}Co 照射なしの腎臓の所見である。明らかに腎上皮の変性、尿細管内のヘモグロビン円柱の形成（溶血性変化）が見られ、いわゆるlower nephron nephrosisの所見を呈している。恐らくKreil²⁷の言う如く、melittin（bee venomの主要成分）の薬理学的、生理学的作用による赤血球溶解現象に基づくものであろう。あるいは、Habermann²⁸らの唱えているlecithinからphospholipase Aによつてつくられたlysocithinによる赤血球膜の溶解によつて起つたのかも知れない。いづれにせよ、bee venomの毒性による溶血作用の結果、ヘモグロビンを遊離し、こうした円柱を形成したものと考える。

生存率の観察で述べた如く、われわれの成績ではShipmanら²²、Ginsbergら²³の報告とやや異なりbee venom投与群は非投与群と比べて早期に若干数のマウスの斃死を認めた。このことは、赤血球溶血現象が恐らく大きな原因の1つではないかと思う。

むすび

体重30g前後のdd系マウスを用い、bee venomを $2.8\mu\text{g}$ あるいは $5.6\mu\text{g/g}$ 皮下に注射し、24時間後に、 ^{60}Co 937R、1回全身照射し、その防護

効果を観察した。その結果は次の如くである。

- 1) bee venom投与群は非投与群に比べて生存率の延長が見られた。
- 2) bee venom投与群は骨髄や脾臓の変化が軽度であつた。また、これらの臓器にはbee venomによる毒性変化は認められなかつた。
- 3) bee venom投与の腎臓におよぼす影響は大きい。われわれの場合、腎上皮の変性、溶血性変化によるヘモグロビン円柱形成などが現われ、bee venomによる毒性変化が認められた。

（この論文の要旨は第28回日本医学放射線学会総会（昭44.4.8）にて発表した。）

文 献

- 1) Bacq, Z.M. et al: Modern Trends in Physiological Sciences, Vol. 5, Fundamentals of Radiobiology, Pergamon Press, Oxford, (1966)-Chemical Protection Against X-and Gamma-Ray, 457-483.
- 2) 田淵昭, 他: 日本医放会誌, 18(昭33), 331-358.
- 3) 上条寿郎: 日本医放会誌, 19(昭34), 548-555.
- 4) 平川和也: 日本医放会誌, 19(昭34), 832-851.
- 5) 橋本哲明: 日本医放会誌, 19(昭34), 1119-1143.
- 6) 古賀良信: 日本医放会誌, 19(昭34), 1469-1491.
- 7) 尾関巳一郎, 他: 日本医放会誌, 19(昭34), 1492-1496.
- 8) 岡村重昭: 日本医放会誌, 19(昭35), 2537-2566.
- 9) 安徳重敏: 日本医放会誌, 23(昭38), 666-673, 674-682, 693-703, 809-813, 935-940.
- 10) 春名英之, 他: 日本医放会誌, 23(昭38), 685-697.
- 11) 片山仁: 日本医放会誌, 25(昭40), 124-136.
- 12) 阿部光幸, 他: 日本医放会誌, 26(昭41), 903-909.
- 13) 中塚春夫, 他: 日本医放会誌, 26(昭41), 993-998.
- 14) 織坂豊順: 日本医放会誌, 26(昭42), 1439-1447.
- 15) 清野邦弘, 他: 日本医放会誌, 28(昭44), 1642-1646.
- 16) Vittorio, P.V. et al: Radiation Res., 37(1969), 653-664.
- 17) Straube, R.L. et al: Amer. J. Physiol., 155(1948), 471.
- 18) Smith, W.W. et al: Amer. J. Physiol., 191

- (1957), 124—130.
- 19) Smith, W.W. et al.: *Science*, 127 (1958), 340—341.
- 20) Smith, W.W. et al.: *J. Nat. Cancer Inst.*, 39 (1967), 1055—1066.
- 21) Cole, L.J. et al.: *Radiation Res.*, 15 (1961), 684—693.
- 22) Shipman, W.H.: *Nature*, 215 (1967), 311—312.
- 23) Ginsberg, N.J. et al.: *Nature*, 220 (1968), 1334.
- 24) Habermann, E. et al.: *Naturwiss.*, 43 (1956), 84.
- 25) Habermann, E.: *Biochem. Z.*, 329 (1957), 1—10.
- 26) Habermann, E. et al.: *Biochem. Z.*, 328 (1957), 465—473.
- 27) Kreil, G.: *Monatsh. Chem.*, 96 (1965), 2061—2063.
- 28) Habermann, E. et al.: *Bioch. Z.*, 341 (1965), 451—466.
- 29) Habermann, E. et al.: *Hopp-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 348 (1967), 37—50.
- 30) Doery, H.M. et al.: *Biochem. J.*, 78 (1961), 820—827.
- 31) Doery, H.M. et al.: *Biochem. J.*, 92 (1964), 599—604.
- 32) Baker, S.A. et al.: *Nature*, 199 (1963), 693—694.