OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	放射線と各種薬剤の併用効果に関する実験的研究(第10報) 6-Mercaptopurine に関する実験
Author(s)	田原, 利也
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(4), p. 791-799
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15552
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

放射線と各種薬剤との併用効果に関する実験的研究（第 10 報）

6-Mercaptopurine に関する実験

北海道大学医学部放射線医学教室（主任　若林勝教授）
田　原　利　也

（昭和34年4月3日受付）

緒　言

我が教室では，数年来，放射線の生物学的作用機序解明に向つて，物理的に，化学的に，或は生物学的に多角的な検討が行われている[1]．従来，放射線は外科的観血療法と共に，惡性腫瘍治療の主体を成すものであつたが，近年或る種の腫瘍に対して，みるべき作用を持つた抗腫瘍性物質が相次いで登場するに至つた．併し，これらの抗腫瘍性物質によつて人腫瘍の完全治癒をみた例はなく，未だ放射線及び外科的療法の補助的手段たるの域を出ない．加うるに屢々，耐性の出現による効力の激減が，実験的並に臨床的に報じられている[2][3][4][5]．こゝに於いて，抗腫瘍作用の増強と耐性発現の阻止を期待して，放射線と各種抗腫瘍物質との併用効果の検討が要求される．一方，併用という場に於いて，放射線が示す特徴的な態度は，放射線生物学的作用の機序を解く間接的な資料たり得ると考える．

著者はかゝる考えの下に，プリン代謝拮抗物質として知られている 6-Mercaptopurine[6][7]（以下6MPと略称）について，吉田肉腫細胞を用いて，先づその抗腫瘍性を追試し，次いで放射線との併用実験を種々の条件下に検討した．

実験方法

実験材料としては，雑系白鼠（体重100g前後）の腹腔内に吉田肉腫[8]を移植し，移植3日後に移植が完全に陽性であることを確認した後実験に供した．6MPは武田製薬のロイケリン散（本品の組成は，1g中乳糖 0.6g，馬鈴薯澱粉 0.3g，6MP 0.1g）を 0.5% Carboxymethyl cellulose（以下 CMC と略称）を使用して分散浮遊液となし使用した．6MP の投与量は2mg/ 100g と10mg/ 100g とを用いた．夫々を 0.5% CMC液 0.5ccに含有せしめ[4]，腫瘍動物の腹腔内に投与した．

X線照射条件は，管電圧140kVp, 管電流3mA 濾過板0.3mmCu+0.5mmAl, 半価層0.56mmCu, 焦点・動物中心間距離30cm，線強度 21.1r/min., 200r 全身一時照射である．

標本作製は，経時的に腹水を採取して塗沫標本を作り，ギームザ氏液で染色し観察した．即ちまづ各標本毎に腫瘍細胞5,000 ケを算え，その中に含まれる分裂細胞を処置直前の分裂細胞数を 100 とした場合の夫々の百分比に算出して，分裂頻度並に各期分裂細胞の経過を追求した．同時に分裂中期細胞の形態学的変化[9][10][11][12][13] 及び実験動物の生存期間について観察した．各実験群は5例とし，その平均値を表示した．

実験成績

実験第Ⅰ：予備実験

予備実験1.　無処置対照実験

著者の実験に於いては，72時間の長時間に亘り分裂細胞数の消長を追求する関係上，移植一世代の中で細胞分裂の頻度が最も安定している時期を選ぶ必要があり，移植3日目より8日目までの分裂頻度の消長を追求した．その結果は，分裂頻度

は移植6日目以後は可成り著明に減少するが，移植3日目より6日目までは10%以内の増減を示すに止まり，ほゞ一定であることを確認した．この結果は牟田[14]の実験成績とほゞ同様である．以下の実験は分裂頻度がほゞ一定しているこの時期に於いて行うことゝした．

予備実験2. CMC投与対照実験

6MPは水に溶け難く，その均等浮遊液を得るために分散安定剤たるCMCを使用したが，このものゝ分裂頻度に及ぼす影響をみるために，0.5% CMC液 0.5cc/ 100g を腹腔内に投与した．結果は，分裂頻度は移植3日目より6日目までは10%以内の増減を示すに止まり，分裂頻度に対する影響は認められない．

予備実験3. X線照射実験

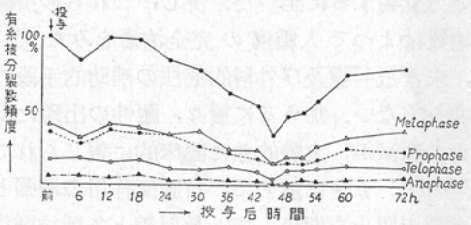
X線 200r 全身一時照射時の分裂頻度に及ぼす影響については多数の業績がある[14][15][16][17]．著者は本研究の予備実験として追試した．その結果は，分裂頻度は照射後急速に減少して，1時間後34%，3時間後23%と最低値を示した後増加の傾向を辿り，12時間後には照射前値に復した．即ち，X線の分裂抑制効果は約9時間に亘つて認められ，その効果は照射後1乃至3時間に於いて最も著明であつた．この結果は，多くの先人（牟田，金田，入谷，田尻等）の報告とほゞ同様なものである．

実験第Ⅱ：6MPの吉田肉腫に及ぼす影響

6MPの抗腫瘍性は最初 Crocker mouse sarcoma に於いて確認され[18]，以後実験的にはマウスやラッテの腫瘍に於いて[19]，また臨床的には白血病，ホヂキン氏病，細網肉腫等に於いて或る程度の効果が認められている[20]．著者は吉田肉腫を用いてこれを追試し，以後の実験の対照とした．Clarke ら[4]によれば，腹腔的に投与した場合の，Wistar 系ラッテに対する6MPの LD_{50} は，1回投与では 25.5mg/ 100g（信頼限界 19.9～32.7mg/100g）である．戸木田[21]はマウスに経口投与で 138mg/ 100g が LD_{50} であるという．また，武田製薬附属研究所によれば[22]，マウスに腹腔内投与で50mg/ 100g が LD_{50} であるという．著者は比較的少量投与として 2mg/ 100g と，比較的大量投与として 10mg/ 100g とについて実験を行つた．

A：2mg/ 100g 投与の場合

第1図 有糸核分裂頻度の変化
6-Mercaptopurine 2mg/100g 投与



第1表 核分裂中期正面像にて観察せる染色体の変化（6MP 2mg/ 100g 投与）

分類				投与時間 0	12	24	36	48	60	72
正常型				67	56	49	43	33	42	52
異常型	染色体構造の異常	粘着		2	2	5	5	6	6	4
		凝集		5	6	6	4	10	9	7
		膨化短縮		2	4	4	7	8	6	4
		球状化		2	1	2	2	3	2	2
		螺旋糸構造の異常		0	0	0	0	1	0	0
	紡錘糸構造の異常	異常配列	散乱	13	14	17	18	19	14	15
			偏在	1	4	5	3	1	3	2
			その他の配列異常	6	10	10	12	10	12	9
		数の異常		0	0	1	0	1	3	1
	重複	異常配列で，粘着の傾向あるもの		1	2	1	4	6	3	4
		異常配列で，膨化短縮の傾向あるもの		1	1	0	2	2	0	0
		異常配列で，球状化の傾向あるもの		0	0	0	0	0	0	0

この結果は第1図に示す如くであつた．分裂頻度は6MP投与18時間後頃から減少を開始し，以後徐々に減少を示し45時間後に34%と最低値を示すが，その後は再び徐々に増加して，72時間後には照射前値のおよそ70%まで回復する．即ち，6MPは吉田肉腫に対して可成り著明な分裂抑制効果を有する．その効果は18～72時間の長期に及び，投与後36～54時間に特に顕著である．

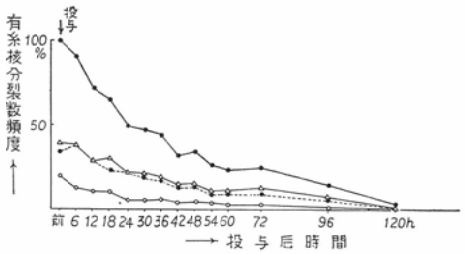
分裂各期についてみるに，その消長は分裂頻度に並行して増減し，或る特定の分裂期が特に著しく或は早期に，減少乃至は増加するということはなかつた．

分裂中期正面像にて観察される染色体異常については，第1表の如く，異常分裂細胞の増加，は投与12時間後より72時間後の長期に亘つて認められ，48時間後に最も増加した．質的には細胞の生理的変化にもとずくとされる染色体の粘着，凝集，膨化短縮等の異常がその主なものであつた．即ち，6MPに特有な異常型という如きものは発見されなかつた．なおこの程度の投与量では，静止核細胞に及ぼす影響は形態的には殆んど認められなかつた．

B：10mg/ 100g投与の場合

この結果は第2図に示す如くであつた．分裂頻度は，投与6時間後から殆んど直線的に減少し，投与72時間後では25%に，96時間後では15%に減少し，120時間後では殆んど分裂細胞はみられなくなる．

第2図　有糸核分裂頻度の変化
6MP10mg/100g投与



腹水中の腫瘍細胞数は，この時期には明かに減少して腹水は稀薄となり，腫瘍細胞は極めて少

附図　6MP10mg/100g 1回投与

Fig. 1　投与前

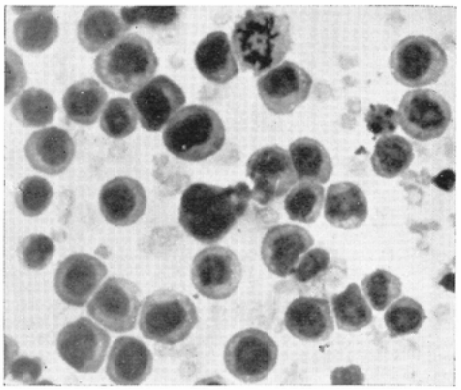


Fig. 2　投与48時間後

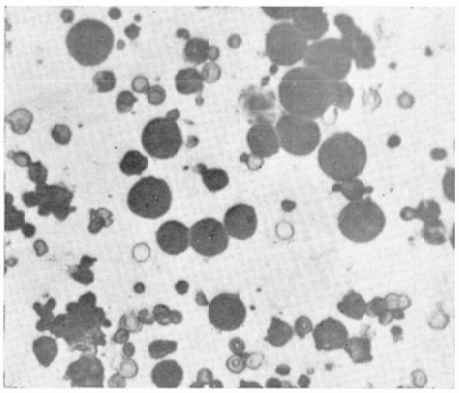


Fig. 3　72時間後

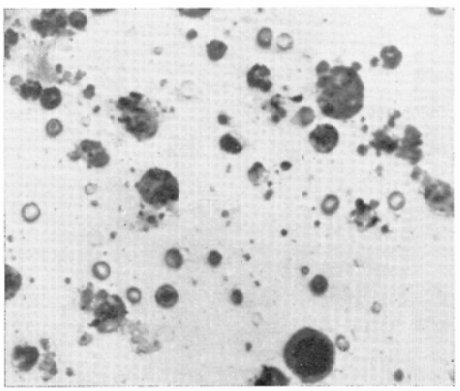
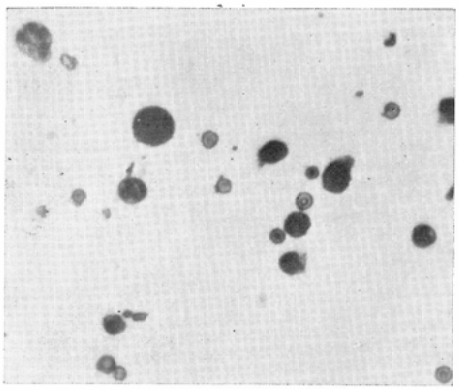


Fig. 4 96時間後



く，その細胞質の変形化，空胞化がみられ，核の濃染，濃縮，崩壊，脱水等を起した細胞が多数出現する．（附図）

分裂各期の細胞の消長は，分裂頻度の夫と対応して減少する．

分裂中期細胞の異常型については，投与24時間後頃のものでは質的には前実験の場合と同様であるが，その後は細胞全体の退行性変化が強く出現して，異常型の区分をすることが出来なくなる状態であつた．

6MP の比較的少量である2 mg/ 100 g の場合は，分裂頻度は投与後2日目を頂点として減少し後回復に向うという一過性の変化である．然るに10mg/ 100 g の場合は，投与後3～4日にして分裂細胞のみならず静止期の細胞の消失をも来す．この場合は完全治癒をみるものもあつた．即ち，無処置では，10例の平均で，9.2日で動物は全例死亡したが，これに反し10mg/ 100 g 投与では，25例中8例に完全治癒をみた．死亡したもの17例は平均12.6日の生存日数で，明かに延命効果が認められた．2 mg/ 100 g投与では，延命効果は認められず，また完全治癒例もなかつた．

以上に於いて得られたX線（200r）と6MPの作用を比較すると次の如くである．

1) 分裂頻度の時間的消長：X線 200r 射照では，細胞分裂頻度は急激に低下して1～3時間に最低値に達し，その後は速かに回復して12時間後には処置前値に復するに反し，6MPでは，投与18時間後頃から徐々に減少を開始して36～54時間に最低値を示す．但し，分裂頻度の減少の度はX線に比しやゝ軽度であり，その後の回復も極めて緩徐で，72時間に於いても回復は投与前値の70%に止まる．即ち，6MPとX線の効果は，この点に関し極めて対称的である．

2) 異常型分裂細胞の出現：X線，6MP共に，分裂頻度の消長とほゞ平行して増減し，X線では照射3時間後，6MPでは48時間後に最も多く現れ，その程度は6MPに於いてやゝ著しい．質的には，未処置吉田肉腫にみられる染色体異常にもとづく染色体の粘着，凝集，膨化短縮等が主なるもので，X線照射にみられる染色体構造上の異常による橋形成，遅滞等はみられず特徴的である．

実験第Ⅲ：併用実験

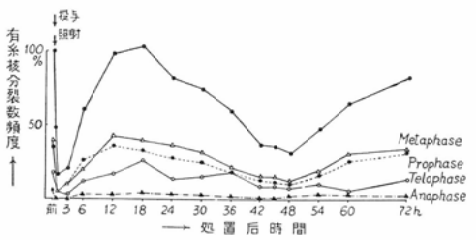
放射線と6MPの併用実験を行うに当り，先ず放射線を照射しその後に薬剤を投与した場合「X＋6MP」と，処理順を逆にして薬剤投与後に照射した場合「6MP＋X」について実験を行つた．実験条件は，X線照射は 200r 全身一時照組，6MPの投与量は2 mg/ 100 g 腹腔内一回投与と一定にして，両者の処理の時間的関係に重点をおいた．

A） X線照射後6MP投与「X＋6MP」

1. X線照射直後6MP投与「X（0）＋6MP」

まず，X線の効果が未だ現れない早期に6MPを投与した場合の分裂頻度の経過を追求すべく，

第3図 有糸核分裂頻度の変化
X線照射直後6MP 2mg/100g投与



照射直後に6MPを投与して実験した．

この結果は第3図に示す如くであつた．分裂頻

度は照射後急激に減少して，1時間後16%，3時間後21%と低値を示すが，その後は速かに回復の経過を辿り，12時間後には照射前値に復する．併し，再び18時間後より徐々に減少し，48時間後31%と最低値を示した後徐々に回復して，72時間後には84%まで回復した．

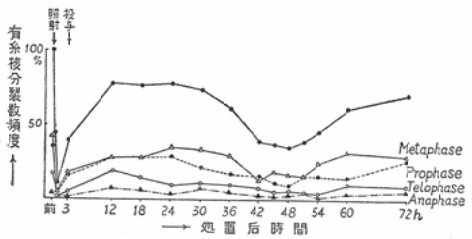
分裂各期の消長は分裂頻度の経過と並行して増減し，特定の分裂期に特異な経過がみられるということはなかつた．

以上の結果をみるに，実験開始12時間までの経過はX線照射時にみられるX線特有の変化と殆んど同様であり，12～72時間の経過は6MP単独投与時にみられる6MP固有の変化とほゞ同様である．即ち，両者の作用は各々独立的に現れる．また，X線の併用により，6MPの効果の最も著しい時期に異常分裂細胞が特に著明に増加するというが如き所見もみられなかつた．

2.　X線照射3時間後6MP投与「X（3)＋6MP」

X線照射3時間後に6MPを投与した場合は第4図の如き結果である．分裂頻度は照射後急激に減少して，1時間後11%と最低値を示した後速かに増加し，12時間後78%まで回復した．以後は24

第4図　有糸核分裂頻度の変化
X線照射3時間後6MP投与



時間後までほゞこの値を保つた後再び徐々に減少し，42時間後39%，48時間後35%と低値を示した後徐々に増加して，72時間後には71%まで回復した．即ち，この場合はX線照射直後6MP投与時と同様，X線と6MPの特有の変化が，明確に，独立的に出現した．分裂各期の経過に特異なものはみられなかつた．

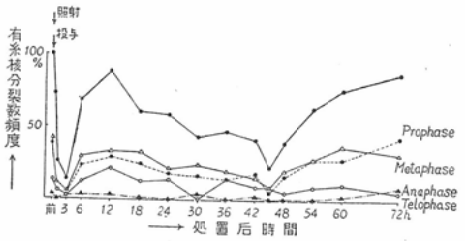
B）　6MP投与後X線照射「6MP＋X」

前実験と処理順を逆にし，6MP投与後X線照射を行つた．

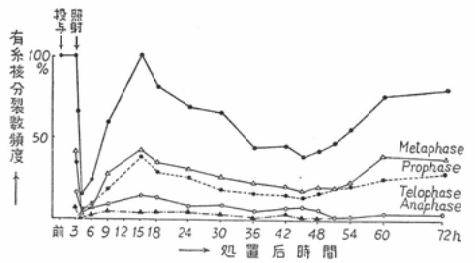
1.　6MP投与直後X線照射「6MP（0）＋X」

6MP投与直後にX線照射を行つた結果は第5図に示す如くであつた．分裂頻度は処置後より急速に減少して，1時間後26%，3時間後14%と低値を示した後速かに増加し，12時間後には88%に回復する．以後再び徐々に減少し，45時間後22%と最低値を示した後増加して，72時間後には86%まで回復した．即ち，X線の固有の変化に引続き，6MPの特有な変化が明かに認められた．分裂各期の消長は分裂頻度の経過に並行した．

第5図　有糸核分裂頻度の変化
6MP投与直後X線照射



第6図　有糸核分裂頻度の変化
6MP投与3時間後X線照射



2.　6MP投与3時間後X線照射「6MP（3)＋X」

この場合の成績は第6図に示す如くであつた．分裂頻度はX線照射後より急激に減少して，4時間後15%，6時間後24%と低値を示した後速かにして15時間後には元値に復した．以後再び徐々に減少を開始し，45時間後38%と最低値を示した後増加して，72時間後には80%まで回復した．即

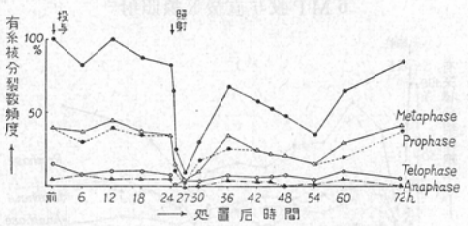
ち，この場合もX線固有の変化とそれに引続く6MPの特有な変化とが，別個に且つ明瞭に認められた．分裂各期の消長は分裂頻度の経過に並行した．

3. 6MP投与24時間後X線照射「6MP(24)+X」

6MPの効果が徐々に現れ始める24時間後にX線照射を行つた．

結果は第7図に示す如く，分裂頻度は18時間以後の緩徐な減少の経過中に於けるX線照射により，24時間後急激に減少して，25時間後25%，27時間後9%と著しく低値をとつた後急速に増加し

第7図 有糸核分裂頻度の変化
6MP投与24時間後X線照射



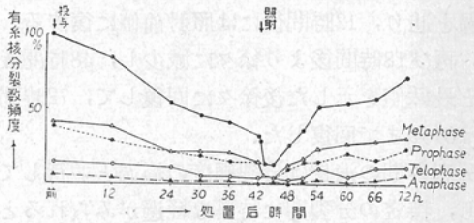
てX線照射12時間後に当る36時間後には，一旦68%まで回復した．その後再び減少し，54時間後35%と低値を示し，再度増加して，72時間後には85%に達した．即ち，この場合もまた，X線と6MPの特有な変化が明かに認められた．また，6MPによる分裂頻度の減少過程にX線を照射した場合は，6MPの投与によつて起る分裂抑制効果が，やゝ遅れて出現する様な傾向にあつた．併し乍ら，この実験の場合，有絲核分裂頻度からみると，X線によつて起る変化は，6MPによる変化の過程の中で，無関係なものとして変化している様である．分裂各期は分裂頻度の経過に並行した．

4. 6MP投与42時間後X線照射「6MP(42)+X」

6MPの効果が最も著明な時期にX線照射を行つた場合の変化を検討した．

この場合は第8図の如く，分裂頻度は徐々に減少の経過を辿り，12時間後84%，24時間後54%，

第8図 有糸核分裂頻度の変化
6MP投与42時間後X線照射



36時間後41%，42時間後32%の値を示す．42時間後のX線照射により，43時間後13%，45時間後12%と可成り著しい低値を示し，その後はやゝ急速に回復して，48時間後26%，54時間後52%と増加し，72時間後には73%に達した．即ち，6MP投与42時間後には分裂頻度が既に低値をとつているために，X線照射による影響は顕著には認められないが，照射後の分裂頻度の減少は，6MPによる変化の過程にはみられぬ急激なもので，明かにX線そのものによる変化である．

この場合，X線照射により，分裂頻度の回復が，遅延し或は早められるが如き傾向はみられなかつた．分裂各期は分裂頻度の変化に並行した．

考 按

現在知られている抗腫瘍性物質には，核酸代謝阻害を目的としてゐるものがみられるが[23]，6MPもまた核酸代謝阻害を目的として計画的に作られたもので，核酸前駆物質（precusor）と類似の構造を有する．これが Lactobacillus casei に対する阻害は，種々の purine bases (abenine, hypoxanthine, guanine etc)により回復するところから，6MPの阻害箇所は恐らく IMPX-5′-P を中間体とする adenine と guanine の相互交換系であろうと考えられている[24]．但し，哺乳動物では adenine の利用は6MPによつて殆んど影響を受けない．なお6MPは核酸合成の阻害の他，acetilation の阻害，lipogenesis の阻害等が知られている．神谷[25]は，核酸合成の阻害や acetate 利用の減少を起さない様な低濃度で分裂抑制がみられることから，これら代謝阻害とは別の機構を通じて増殖阻害が起るのかも知れないという．また木村[26]も，諸種抗腫瘍物質のプリン合

成に及ぼす影響を検討し，6MPには核酸プリン合成に及ぼす影響を認めず，また吉田肉腫細胞DNA-P及びRNA-Pへの^{32}Pの転入では，RNA-Pへの転入のみが阻害されるという．

作用機序は兎も角として，6MPは吉田肉腫に対し可成りの分裂阻止効果があることが知られている．山元[27]は，6MPを吉田肉腫移植5日目の雑系ラッテ腹腔内に3～15mg/100g投与し，効果は3～5mg/100gでは48～72時間，10～15mg/100gでは24～96時間に亘つて著明であり，細胞の変化としては細胞数の減少，分裂細胞の減少，細胞質の変形・空胞形成・核脱出等を認めるが，腫瘍動物の明かな延命は認め難いと報告している．木村ら[26]によれば，吉田肉腫移植ラッテに6MPを投与し，48時間後に細胞数の中等度の減少を認め，細胞学的には細胞質の変形化・空胞化・核脱出，核破壊を起すが，細胞質の変化に比べて核に於ける変化が著しいという．川端[28]は20mg/100gを武田肉腫，吉田肉腫に用いて，24時間後に腫瘍細胞の大小不同，核濃縮，核崩壊を認めるが，動物は6MP投与2～3日間で中毒死するという．

著者の実験（2mg/100g投与）では，投与後18～72時間に亘つて核分裂抑制効果を認め，その効果は45時間附近で最も著明であり，先人の成績にほゞ一致した．併し，この程度の量では，分裂細胞以外の静止核細胞の形態的変化は著明でなく，また延命効果もみられない．なお6MPの延命効果は，著者の場合10mg/100gで明かに認められ，また30%程度ではあるが完全治癒をみた．

さて，6MPの効果発現は，日比野[29]によればX線や他のalkylating agent，細胞毒等に比し，極めて遅いという．著者の分裂頻度を指標とした実験に於いても，投与後45時間附近に最も著明であつた（実験第ⅡのA）．この機序について著者は吉田肉腫の分裂周期と結びつけて次の如く考える．吉田肉腫の分裂周期は16時間乃至44時間であるという（牟田[30]）．6MPは腫瘍細胞のうち分裂前（premitosis）にあるものを侵襲する（6MPの核酸合成阻害作用を考えて）．併し，この侵襲を受けた分裂細胞は生理的分裂を遂行することが出来静止期に入る．この細胞が次の分裂期に当つて初めて形態的変化を現す．これが6MPの作用形式であると考えれば，その効果が作用後遅れて現れることを説明することが出来る．この様なことは分裂細胞に放射線照射を行う時にもみられることは既に成書にも明かなことである．

次に，分裂頻度に対するX線と6MPの態度を比較するに，前者の効果が急激に現れ，且つ速かに経過するに反し，後者は緩除に現れて比較的長期間継続し，極めて対称的である．この両者を併用するに，夫々の効果は独立的に現れ，お互に何ら干渉し合うことがないという結果であつた（実験3）．このことは，放射線と6MPの腫瘍に対する侵襲点が異ることを思わせる．

核の形態学的変化主として中期細胞の核の変化は6MPでは生理的異常による染色体の粘着・膨化・短縮等が強度になるに過ぎず，X線照射時にみられる染色体構造上の異常による橋形成・切断等が殆んどみられなかつた．即ち，6MPとX線とでは質的にも異つた異常型がみられた点からも，両者間に類似性は求められない．また，分裂頻度の時間的消長が著しく異る．これらの点を綜合して，6MPはradiomimetic agentとはいゝ難いものである．

結　論

吉田肉腫細胞の分裂頻度，中期分裂細胞の形態的変化を指標として，6MPとX線との併用実験を試み，次の結果を得た．

1）6MPは2mg/100g腹腔内1回投与で分裂頻度の明かな低下を来す．効果の発現は減少，回復共に極めて緩除であり，投与18時間後頃から除々に減少を開始し，36～54時間に最低値を示し，72時間後に投与前値の70～80%まで回復した．

2）6MP 10mg/100gでは投与後6時間目より分裂頻度はほゞ直線的に減少し，3日目には一時的治癒を来す．30%の永久治癒をみた．

3）併用実験に於いて，「6MP＋X」の場合は6MPとX線の効果は，夫々無関係に独立して

現れる.

4) 「X＋6MP」の実験では，X線と6MPの固有の効果を明瞭に，独立的に認める.

5) X線と6MPでは分裂頻度の時間的消長が異ること，核学的変化が質的に異ること，併用実験に於ける夫々の作用が独立的に現れることから，6MPは radiomimetic agent とはいえない.

6) 放射線の腫瘍細胞に対する侵襲点と6MPの夫とは異るものである.

擱筆するに当り，種々御教示戴いた徳島大学河村文夫教授並に御討議戴いた札幌大牟田信義教授に深く謝意を表します．また，終始御助力戴いた教室の各位に深謝します．本研究に種々御教示，御援助戴いた教室石原隆昭氏に厚く感謝致します.

(本論文の要旨は昭和34年4月第17回日本医学放射線学会総会—於福岡—に於いて発表した)

本研究の一部は文部省科学研究費による．附記して謝意を表します.

文　献

1) 若林：日本医事新報，No. 1579 (1954). — 2) 畔柳：最新医学，13，2837 (1958). — 3) 木村ら：癌，47，347 (1956). — 4) Clarke, D.A. et al:. Can. Res., 13, 593 (1953). — 5) 日比野：日本血液学会雑誌，18，442，(1955). — 6) Elion, G.B. et al.: J. Biol, Chem., 192, 505 (1951). — 7) Law, L.W.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 84, 409 (1954). — 8) 吉田：吉田肉腫，寧楽書房 (1949). — 9) 牧野，吉田：遺伝学論文集，2, 132 (1949). — 10) 吉田：遺伝学論文集，2：137 (1949). — 11) 金田：染色体，15，549 (1952). — 12) 生沼：遺伝，5, (6)，(1951). — 13) 牧野：癌の細胞学，生理学講座，4の1A，中山書店 (1951). — 14) 牟田：日医放誌，10, 30 (1950). — 15) 金田ら：日医放誌，16，400 (1956). — 16) 入谷：日医放誌，17，1009 (1957). — 17) 田尻：日医放誌，17，266 (1957). — 18) Clarke, D.A. et al.: Proc. Am. Ass. Cancer. Res., 1, 9 (1953). 4)より引用. —19) Skkipper, H.E, et al.: Cancer. Res, 14, 294 (1954). — 20) Burchenal, J.H. et al.: Blood, 8, 965 (1953). — 21) 戸木田：6-Mercaptopurine 文献集（田辺製薬), 1, 1 (1958). — 22) 武田製薬附属研究所よりの私信による. — 23) 真下：最新医学，13，2796 (1958). — 24) Elion ら：26) より引用. — 25) 神谷：最新医学，13，2820 (1958). — 26) 木村ら：最新医学，11，1826 (1956). — 27) 山元ら：癌，46，501 (1955). — 28) 川端：武田編，癌細胞の抗原性，南山堂，267 (1956). — 29) 日比野：実験治療，301, 17 (1957). — 30) 牟田：日医放誌，14，79 (1954).

Studies on the Combined Effects of Radiation and Various Chemicals (10th Report) Combined Use of X-ray and 6-Mercaptopurine on the Yoshida sarcoma

By

Toshiya Tahara

Department of Radiology, Hokkaido University School of Medicine

(Director: Prof. M. Wakabayashi)

This paper deals with the effects of combined use of x-ray and 6-mercaptopurine (6-MP), which is known as a competitive inhibitor of purine metabolism. On the Yoshida sarcoma of rat from the viewpoint of mitotic index and morphology of chromosomes. X-irradiations were made with 140 kVp, 3 mA, filter: 0.3 mmCu and 0.5 mmAl, HVL 0.56 mmCu and 21.1 r/min; dose was 200 r in all cases. The drug was injected intraperitoneally at rates of 2 mg/100 g and 10 mg/100 g in the form of emulusion with 0.5% carboxymetyl cellulose.

The results obtained are summarized as follows:

1) From 18 hrs after injection, 2 mg/100 g of 6-MP caused the mitotic index markedly to decrease to about 30 or 50% and kept it so for 36-54 hrs; even after 72 hrs it showed 70-80% of normal value. The percentage of each mitotic phase was scarcely changed but among the cells in metaphase various abnormal forms of chromosomes were observed.

2) 10 mg/100 g of 6-MP caused the mitotic index to decrease linearly from 6 hrs after injection; after 3 days the treated tumor disappeared temporarily; 30% of such tumors never appeared again.

3) In the experiments of combined use of X-ray and 6-MP, each effects appeared independently, that is, no "combined effect" could be recognized.