

Title	吉田肉腫による放射線生物學的間接作用の研究(III)
Author(s)	小野, 武敏
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1952, 12(6), p. 10-15
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15568
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

吉田肉腫による放射線生物學の間接作用の研究 (III)

北海道大學醫學部放射線科教室(主任 若林勝教授)

小野 武敏

(昭和27年2月16日受付)

余は前報に於て吉田肉腫にX線照射し、その變化を核學的に検討した。更に照射肉腫腹水を他の肉腫動物腹腔内に注入する時はX線照射と同様な核學的變化を見た。即ち吉田肉腫に於ても放射線生物學の間接作用のあることを立證した。

然らば吉田肉腫腹水を生體外でX線照射した場合それに作用物質が生ずるか否かを究めんとして次の實驗を行つた。

實驗4. 生體外照射腹水投與實驗

移植後2乃至4日目の Wister 系白鼠2匹より腹水約0.5乃至1.0ccを遠沈管にとり、3.8% citrat

0.2ccを加え、更に等量の生理的食鹽水を加え、凝固を防ぎ、之を二等分し、一方をX線照射し、他方を對照として室温放置し、照射終了後兩者同時に遠心沈澱をなし上清をとり、沈澱に等量の蒸溜水を加え1時間から2時間位室温放置し、細胞融解をおこさせた後更に遠心沈澱をなし上清をとり前の上清に夫々加えて他の肉腫動物の腹腔内に注入した。このときの注入量は約1ccである。

X線照射腹水を投與せるものをX線照射群とし、然らざるものを對照群として經時的に前同様な核學的検討をなした。

第8表 生體外照射腹水投與實驗(照射群) (5群平均値)

時間		照射前平均値	照射後3時間	6時間	9時間	12時間	24時間
分裂型	出現頻度(%)	30.5	29.0	30.5	31.0	28.5	27.25
	増減率(%)		+4.9	+0	+1.6	-6.5	-10.6
異常型	出現頻度(%)	56.0	59.75	58.25	56.25	58.25	57.0
	増減率(%)		+6.7	+4.0	+0.4	+4.0	+1.8
崩壊型	出現頻度(%)	13.5	11.25	11.25	12.75	13.25	15.75
	増減率(%)		-16.6	-16.6	-5.5	-1.8	+16.6

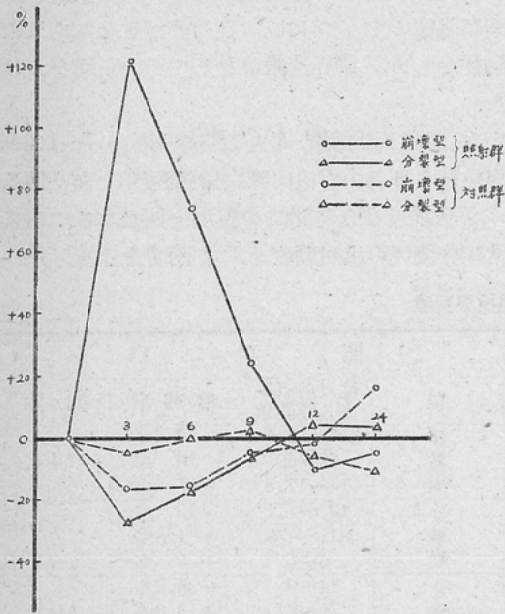
數値に異常核分裂の出現頻度(%)をあらわす。

第9表 生體外照射腹水投與實驗(照射群) (5群平均値)

時間		照射前平均値	照射後3時間	6時間	9時間	12時間	24時間
分裂型	出現頻度 %	24.3 (26.5~21)	17.7 (22~12)	20.2 (28~14)	23.0 (27~18)	25.5 (27.5~23)	25.3 (27.5~24)
	増減率 %		-27.1 (-44.1~-12.0)	-16.8 (-33~+12)	-5.3 (-14.6~+8)	+4.9 (-16.4~+27.8)	+4.1 (-9.1~+27.8)
異常型	出現頻度 %	66.2 (70~60)	61.2 (66.5~55)	63.2 (68~58)	65.2 (76~61)	65.9 (69~62.5)	65.6 (68~62.5)
	増減率 %		-7.5 (-9.3~-3.6)	-4.5 (-12~+1.6)	-1.5 (-6.5~+1.6)	-0.4 (-9.5~+15)	-0.8 (-10.7~+8.3)
崩壊型	出現頻度 %	9.5 (12.5~7.5)	21.1 (23~18)	16.6 (18~14)	11.8 (15~10)	8.6 (10~7)	9.1 (12.5~5)
	増減率 %		+122.1 (+166~+84.4)	+74.7 (+140~+44)	+24.2 (+46~+5.2)	-9.4 (+10.1~-22.2)	-4.2 (+38.9~-20)

()内は最大最小値を示す

第4圖 生體外照射腹水投與實驗
(出現頻度の増減率表)



その結果は第8, 9表, 第4圖の如くであつた。即ち, 對照群では, 分裂型は著變なく時間の経過と共に軽度乍ら減少してゆく傾向が見られるに過ぎなかつた。

崩壊型は3時間時で16.6%の減少であるがその後の時間に於て變化なく唯24時間目に於て僅かの増加が見られた。

異常型は殆んど變化を示さなかつた。

次に照射群をみるに, 分裂型は3時間時に27%の減少を來し, 徐々に回復し9時間時には殆んど前値に回復している。

崩壊型では3時間時に122%と云う著しい増加を來してゐるが, 6時間, 9時間と次第にその度が減り12時間値では殆んど前値に復歸している。

異常型は殆んど變化を示さなかつた。

即ち照射群は明らかに對照群と差異を示している。

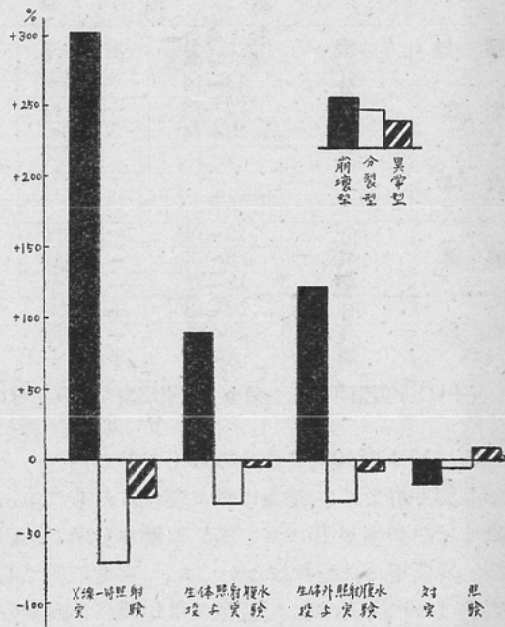
以上の結果を總括するに吉田肉腫腹水の細胞融解を起したるものを肉腫動物腹腔内に注入しても殆んど變化を起さない。然るに腹水を生體外で照射したるものでは明らかに一定の核學的變化を來

す。

今3時間値について各型の出現率をみるに崩壊型は122%と云う著しい増加を示し, 分裂型は25%の減少, 異常型はほぼ10%の減少を示してゐる。即ちこの際の變化は吉田肉腫動物にX線照射した場合と定性的に全く一致したものである。

又之を前實驗と比較するに3時間値についての各型の出現率を示せる第5圖に於て明らかなの様に之等三者は定性的に同一の傾向を示している。

第5圖 各異常分裂像の出現頻度の増減率表
(3時間目について)



この事實は生體外に於て照射したのものにも吉田肉腫に對する障害作用をあらはす有效物質の出現することを物語るものである。

然らば, 之等吉田肉腫に對して障害作用を呈する物質は如何なる種類の細胞から生ずるものか, 又この際原形質と核との關係をも併せ検討せんとして次の實驗を行つた。

實驗5. 照射正常組織投與實驗

腫瘍を作る腫瘍周邊部の正常組織のみを照射しても發育阻止があることが知られている³¹⁾。従つてこの際X線照射された正常組織中に吉田肉腫に

對して障害作用を呈する物質の出現が考えられる。

そこで余は各種臓器組織を照射し、その間の關係を検討した。

白鼠の全血、脾臓、辜丸を別出し生體外でX線照射したものについて實驗を行った。

即ち正常白鼠の前胸壁を切開し、心臓を穿刺して採血をなし、同時に脾臓、辜丸を摘出し、全血、血清、脾臓、辜丸を二分し一方をX線照射(2×

10r, 70KVP, 3 mA, F.H.D. 5 cm, 1000r/min, 20')し、他を對照とし室温保持した。處置後脾臓、辜丸は乳鉢ですりつぶし、且つ蒸留水を加えて細胞融解せしめ、遠心沈澱をなしてその上清を採取した。

全血、血清及び脾臓、辜丸の組織液約0.7~1.0ccを移植後5日目の吉田肉腫白鼠腹腔内に夫々注入し、注入前及び3時間時の腹水塗抹標本について異常核分裂像の出現頻度を求め兩者を比較した。

第10表 照射正常組織投與實驗

臓器	對 照 群				照 射 群			
	型	注入前値~ 後3時間値	増減率	判定	型	注入前値~ 後3時間値	増減率	判定
全 血	分 異 崩	15~16	+6.6%	(一)	分 異 崩	17~13.5	-20.6%	(十)
		70~70	+0 %			69~69	0 %	
		15~14	-6.6%			14~17.5	+25 %	
血 清				分 異 崩	12.5~11	-12 %	(一)	
					81.5~83	+ 1.8%		
					6~6	+ 0 %		
脾 臓	分 異 崩	12~14	+16.6%	(一)	分 異 崩	14~9	-35.7%	(十)
		76~74	- 2.6%			76~77	+ 1.3%	
		12~12	+ 0 %			10~14	+40.0%	
辜 丸	分 異 崩	10~12	+20.0%	(一)	分 異 崩	14.5~10	-31.0%	(十)
		84~81	- 3.5%			77.5~80	+ 3.2%	
		6~7	+16.6%			8~10	+25.0%	

(十)は分裂型20%以上減少し且崩壊型20%以上増加したものを示す。(一)はこれ以下の變化のものを示す。

分: 分裂型, 異: 異常型, 崩: 崩壊型の略

その成績は第10表に示せる如くであつた。

即ち對照群では、全血に於て變化はみられず、脾臓では分裂型が16.6%の僅かな増加を示し、崩壊型、異常型には變化はなかつた。辜丸に於ては分裂型は20%の増加、崩壊型では16.6%と軽度の増加を示している、異常型には變化はない。

照射群に於ては、全血は分裂型20.6%の減少、崩壊型25%の増加を示し、異常型には變化はみられない。血清では分裂型は12%の減少を示せるも崩壊型、異常型には變化はみられない。脾臓では分裂型35.7%の減少、崩壊型40%の増加と云う顯著なる變化を示し、異常型には顯著なる變化はみとめない。辜丸では分裂型は31.6%と云う著しい減少を來し、崩壊型は25%の増加を示している。異常型には變化をみとめない。

以上の結果を總括するに、今分裂型の減少、崩壊型の増加が共に20%以上の變化を示せるものを

假に(十)で、より強度の變化を示せるものを(十)であらはし、對照群の動搖範圍のものを(一)であらはすと、照射全血(十)、同脾臓(十)、同辜丸(十)で照射血清(一)となる。

即ち照射脾臓、辜丸の組織液は吉田肉腫細胞に對し顯著なる障害的作用をあらはす、又照射全血も軽度乍ら明らかにその作用を現わす。

この事實は正常白鼠の全血、脾臓、辜丸を生體外で照射する時は吉田肉腫障害作用を及ぼす物質の出現をみると云うことである。即ちX線照射により肉腫細胞に非ざる臓器組織中にも吉田肉腫に對する障害作用物質の生ずることを物語るものである。

然して、これ等有效物質は脾臓、辜丸、全血に認められ、血清には認められなかつたこと、又前三者中では特に脾臓に強く全血に軽度であつた。このことは被照射組織の有核細胞の含有量と關係

ある様に思われる。

即ち照射による有効物質は細胞核より生ずることを暗示するものがある。

4. 總括

吉田肉腫をX線全身一時照射するときは異常核分裂像の分布に變化を來す(第5圖参照)。即ち崩壊型の著明な増加、分裂型の減少、異常型の軽度の減少がみられる。この變化は3時間目を最大として6、9時間を回復し9乃至12時間で舊値に復する(第2圖参照)。又9時間目に染色體数が40前後の小型の分裂細胞が多く見られる(實驗2)。牧野²²⁾が正常分裂をなせるものは40前後の染色體数をもつものが大多数でそれが主體をなしており増殖即ち細胞分裂の盛んなときは之が分裂細胞の大多數を占めてると云う。このことから見れば余の9時間目の像は明らかに回復に向えることを示してると云える。この染色體を調べることは細胞の量的回復ばかりでなく質的回復をも認めうるのである。之らのことを考えあはせるに染色體を目安とせる核學的檢索は敏感なる研究方法であると云ひうる。

牧野²²⁾によれば吉田肉腫の染色體の異常には染色體構造自身の變化によつてあらはれるものと(融着、二價狀、球狀化等)、紡錘絲の機構の障害によつてあらはれるものと(倍數、多極、不均等、偏在等)の二つがあり、然して肉腫細胞に何らかの障害が加われば、之ら二つの變化が單獨に或いは兩者共にあらはれてくると云う。X線照射により染色體の球狀化、融着が顯著なる増加を來してゐる。即ち染色體構造自身の變化に基く異常型が著しく多數に見られる、之に反し紡錘絲の障害による異常は特に多くは見られない(第5表)。Lea²³⁾はX線の的彈1個で染色體の切斷がこころうると、又芳賀²⁴⁾も染色體はX線により切斷をおこし、切斷端は他の斷端或いは正常端と癒合する性質をもっており又切斷や癒着によつて缺失、重複、逆位、轉座などの染色體異常があらはれると、尙 Brues & Reitz¹⁷⁾はX線照射によつて染色體異常の出現頻度が増すと云つてゐる。之より考えるに余の結果の染色體の球狀化、融着などの増加は染色體の切

斷、癒合によつてあらはれる變化と考えられ、X線の影響は紡錘絲の機構に對するよりも染色體自身の構造に對する障害の方が大であらうと思考される。

この染色體の變化は照射後3時間目のものである。然らばこの變化は該細胞の如何なる分裂期に照射されたものであらうか。Canti & Donaldson²⁵⁾及び Lea²⁶⁾は分裂過程にある細胞は中等線量照射によつて何ら障害されることなしに分裂の全過程を経過してゆくものであると云い、又吉田²⁷⁾、廣野²⁸⁾は吉田肉腫細胞の前期より終期までの分裂時間は約1時間乃至1時間半であると云う。之らのことを併せ考えると余の觀察時である照射後3時間目に於ける分裂中の細胞は少くとも照射時に分裂中にあつたものとは考え難い、恐らく照射時には分裂活動に入る前の状態即ち靜止期にあつたものと云わざるをえない。従つて余の實驗に於て照射後3時間目の變化は該細胞の靜止期にうけた障害の現れであると云いうる。従來は分裂中の細胞がX線の障害をうけ、之が次の分裂時に死を來すとされてゐる、然し乍ら余の實驗に見る如く核學的に檢討するときは靜止期の細胞にもX線は作用するものであると云わざるをえない。

放射線生物學的間接作用が惡性腫瘍に對してもおこりうるか否かについては治療學上は否定的ではあるが、藤浪系 Maus 癌、Jensons Sarcom、吉田肉腫など實驗腫瘍に於いてはその存在を間接的に證明されている。即ち Murphy u. Strum²⁹⁾、川上³⁰⁾、S. Russ u. G. M. Scott³¹⁾らは大量X線照射後短時間内に照射部位より取り出し他の部位に移植せる腫瘍はよく増殖し、ある時間過ぎてから移植すると發育は悪く移植不能になることもあり、又移植母地を豫め照射するときは腫瘍の増殖は著しく障害され且つ移植不能になると云い、更に S. Russ u. G. M. Scott³¹⁾は周圍正常組織を照射することにより、腫瘍の發育阻止をみとめてゐる。Koh u. Voränder³²⁾は非照射部位にX線の生物學的效果をみとめ、又長橋³³⁾、Adler³⁴⁾、井上³⁵⁾は照射後の新陳代謝の變化が一定時間をへて認めたと云う。之らの事實は正常組織を照射することに

よりそこに腫瘍細胞に對し障礙的に働く物質が出来ることと云うことであり、腫瘍組織を照射することによつて腫瘍發育に障礙的に働く物質が生ずることと云うことにはならない。戸部⁹⁾は吉田肉腫の併體癒合白鼠によつて間接作用を認めてゐるが然しこの場合にも照射腫瘍細胞自身からも有效物質が生じたものか否かについて明瞭をわいてゐる。

余はこの間の關係を追究するために先ず吉田肉腫動物をX線全身照射し、その腹水を他の吉田肉腫動物腹腔内に注入し放射線生物學の間接作用のあることを立證した(實驗3)。次に腫瘍組織たる腹水を試験管にとり、即ち生體外で照射し、之れを吉田肉腫動物腹腔内に注入する實驗から照射により腫瘍組織より吉田肉腫發育阻止作用のある有效物質の生ずることを立證した(實驗4)。生體外腹水照射では10⁶r程度の照射であるから腫瘍細胞のみならずその液體部の變化恐らくは蛋白の變性が多少は考えられるが、この際蛋白の變化は重要な役割を果すとは考えられない。河村³⁰⁾はX線照射により蛋白の變性を來すと云うがこの變性に必要な線量は余のこの實驗の場合よりも著しく大なるものである(10⁶r)。従つてこの際の有効物質は腫瘍細胞から生ずるものと考えてよいと思う。

さて然らば腫瘍細胞の如何なる部分即ち原形質及び核の何れから有效物質が產生されるものであらうか、Crowther³⁷⁾は核が之等有效物質の產生に重要な役割をなすと云つてゐる、余も亦この關係を求めんとして、白鼠の脾臓、睪丸、全血及び血清にX線照射し之について吉田肉腫に對する發育阻止の有効物質の有無を検したのである(實驗5)。その結果は核の比較的多い脾臓、睪丸にその有效物質の存在を認め核の少い全血で軽度で核の含まない血清では之を認めなかつた。

之よりこの有効物質は核物質より生ずるのではないかと思考するものである。従つて腫瘍動物を全身一時照射せるときは腫瘍細胞自身或いは之を含めた腹水と他の正常組織の兩方よりの作用物質の遊離が考えられる。然して之ら有効物質は恐らく細胞核より遊離するものであらう。

5. 結 論

吉田肉腫の分裂中期の核異常を目安とする鋭敏なる實驗方法によつて次の如き結論をえた。

1) 吉田肉腫に於ても放射線生物學の間接作用が成立する。

2) 殘生狀態の吉田肉腫細胞にX線の大量照射するとき該細胞中に吉田肉腫に障礙的に作用する物質の出現を見る。

3) 一般にかゝる作用物質は肉腫細胞のみならず他の臓器組織をX線大量照射する時に產生される。即ち臓器特異性はない。

4) この際の有効物質は恐らく細胞核より產生せられるものと考えられる。

(本論文の要旨は昭和25年4月第9回、昭和26年4月第10回日本醫學放射線學會總會、及び昭和26年9月第7回日本醫學放射線學會東北北海道新潟地方會に於て發表した。)

(擧筆するに當り、核學的研究の指導並びに實驗動物にまでお世話下さつた北大理學部動物學教室牧野教授、吉田及び加納氏に深謝すると共に御助言を賜つた北大醫學部第一病理學教室武田教授並びに同教室の方々に謝意を表します。)

(本研究の費用の一部は文部省科學研究費及び在ブラジル日本科學後援會獎勵會によることに感謝の意を表します。)

文 獻

- 1) Brit. J. Radiol., Supplement No. 1, (1947), 41-64. — 2) 中泉: 放射線治療學, 3版(1947), 日本醫書. — 3) Lasnitz & Lise: Brit. J. Radiol., 20, 240, (1947). — 4) 戸部: 日醫放誌, 10, 59, (1950). — 5) Naberlandt & Lise: Biol. Zbl., 42, 145, (1922). — 6) H. Handovsky: M. med. W., 42, 1294, (1923). — 7) K. Naswitis: D. med. W., 6, 187, (1922). — 8) 小阪: 北醫誌, 27, (1952). 掲載豫定. — 9) 吉田(富): 醫學, 3, 149, (1947). — 10) 吉田(富): 科學, 19, 146, (1947). — 11) 吉田(富): 吉田肉腫, (1949). 寧樂書房. — 12) 牧野, 吉田(秀): 遺傳學論文集, 2, 132, (1949). — 13) 幸田: 日醫放誌, 10, 30, (1950). — 14) Langendorf u. Jungling: St. ther., 38, 1, (1930). — 15) 吉田(秀): 遺傳學論文集, 2, 137, (1947). — 16) 牧野: 科學園, 4, 36, (1949). — 17) Brues & Reitz: Annals New York Academy of Sciences, 51, 1497, (1951). — 18) 貴家: 第10回日醫放射線學會演說, (1951). — 19) 山田:

- 和歌山醫誌, 2, 5, (1951). —20) 金田: 日醫放東北北海道地方會演說. (1951), —21) 小野: 北醫誌掲載豫定. —22) 牧野: From the Proceedings of the Japan Academy, 27, 287, (1951). —23) D.E. Lea: Action of Radiation on Living Cells. (1947). —24) 芳賀: 日醫放誌, 10, 48, (1950). —25) Canti & donaldson: Proc. Roy. Soc. of London, 100, 413, (1926). —26) D.E. Lea: Brit. J. Radiol., 11, 489, (1938). —27) 吉田(富): 第13回日本醫學總會演說, (1951). —28) 廣野: 癌, 40, 201, (1950). —29) Murphy u. Strum: Ref. J. of exp. med., 38, (1923). —30) 川上: 近畿婦會誌, 17, 1716, (1934). —31) S. Russ u. G. m. Scott: Brit. J. Radol., 13, 267, (1940). —32) Koh u. Vordänder: St. ther., 69, 181, (1941). —33) 長橋: 日醫放誌, 4, 357, (1943). —34) Adler: St. ther., 34, 587, (1929). —35) 井上: 日醫放誌, 2, 1310, (1935). —36) 河村: 日醫放誌, 11, (1951), 掲載豫定. —37) C. B. Allosopp & Brit. J. Radiol., 24, 413, (1951).

A Study of the Biological Indirect Effect of Radiation on the Yoshida Sarcoma.

by Taketoshi Ono

from The Department of Radiology, Faculty of Medicine,
Hokkaido University, Sapporo Japan.

From the studies of the biological indirect effect of radiation on the Yoshida sarcoma based on the experiments in which the abnormalities at the metaphase of the mitotic division of the Yoshida sarcoma were used as indicator to produce sensitive changes, the following conclusions have been drawn:

1. The biological indirect effect of radiation is observed in the case of the Yoshida sarcoma, too.

2. When a large quantity of X-ray is given to the Yoshida sarcoma cell at the super-vital status, some sort of material which acts injuriously to the Yoshida sarcoma is seen to appear in the cell.

3. Generally not only in the case of the Yoshida sarcoma, but also in the case of the other organic tissues given a large quantity of X-ray, same sort of material is produced. In other words no organic specificity was confirmed.

4. Probably this effective material is produced from the nuclar substance.

(I wish to express my sincere thanks to the finacial assistance extended by the Fund for the Studies of Science of the Ministry of Education and a grant from the Association of Japanese in Brazil for the Encouragement of Japanese Science which paartly covered the expence of this study.)