



Title	放射線障害の化学的防禦に関する研究 第3編 β -Mercaptoethylamine HC1, S, β -aminoethylisothiuronium Br. HBr., Penicillamine, 1-Methyl-2-mercaptopimidazol, and 1-Methionine. の効果
Author(s)	橋本, 哲明
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(8), p. 1569-1582
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15854
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線障害の化学的防禦に関する研究

第 3 編

β -Mercaptoethylamine HCl, S, β -aminoethylisothiuronium Br. HBr., Penicillamine, 1-Methyl-2-mercaptopimidazol, and 1-Methionine.

の効果

京都大学医学部放射線医学教室（指導：福田正教授）

研究生 橋 本 哲 明

(昭和34年7月31日受付)

内容抄録

電離放射線の生物学的間接作用を軽減する目的で、酸化還元系に関与するといわれる SH基の有機化合物である β -Mercaptoethylamine HCl (MEA), S, β -Aminoethylisothiuronium Br, HBr. (AET), Penicillamine, 1-Methyl-2-mercaptopimidazol (MM I), 1-methionine を用いて、放射線障害の防禦効果を研究した。実験動物は (dd MS × C57 BL/6) F₁ マウスの後生60日のものである。薬品の投与量を分子量より算出して、LD₅₀ 量に近い量、またはほとんど毒性のない量を、X線 800r か 680r 全身一回照射する前に腹腔内に注射した。

放射線の防禦効果は、表1に示すように、MEA, AET, 1-methionine の順に有効であつた。MM I は投与量・投与時間を変ええて与えたが、無効である。Penicillamine は量を増すにつれて軽度の防禦効果を示す傾向にある。

以上よりMEAの効果は最強であるが、毒性 LD₅₀ 量が、270～350mg/kg で、AETの毒性 LD₅₀ 量が、515～690mg/kg に比して有効投与量との間に安全性が少く、化学的に安定性が少い。この点 AET は、軽度に防禦効果が劣るが、内服も有効とされ、実用され得る。また薬品の投与にあたつては、投与量と照射線量、投与方法、投与時間の適合が防禦効果に影響すると考えられた。またMEA, AET と Pantothenic acid を同

時に投与した場合の協同作用が現れて、防禦作用に著しい効果を認めたこと、およびMEAが、Co enzyme-A の一部であることから、MEA等 SH基化合物の投与が酸化還元系の変化を軽減するための防禦作用とも考えられる。しかし SH基化合物でも防禦効果を示さないものもあり、SH基を含まない NH₂ 基化合物で著効を示すものもあることより、単に SH基のみで放射線障害の防

表 1

項目	投与量 (mg/kg)	X線 照射量 (r)	30日 生存率 (%)	防禦率 (%)
1) MEA	250	800	100	+90
	〃	680	100	+70
	150	800	100	+90
	〃	680	70	+40
2) AET	400	800	80	+70
	〃	680	50	+20
	250	800	0	-10
	〃	680	70	+40
3) 1.Methionine	500	800	10	0
	〃	680	70	+40
4) MM I	25(直前)	800	0	-10
	〃(〃)	680	20	-10
	370(直前)	680	0	-30
	〃(30分前)	680	0	-30
5) PA	1000	680	40	+10
	500	680	20	-10
	250	800	0	-10
	250	680	10	-20

禦作用を説明できないが SH 基は NH₂ 基とともに主役を演ずるのではないかと推定された。

目 次

第1章 緒言
第2章 実験方法および実験成績
第1節 実験材料および実験方法
第1項 実験動物
第2項 X線照射条件および照射方法
第3項 対照について
第2節 予備実験
第1項 各種投与薬品の毒性量測定
第3節 本実験
第1項 M E A 投与実験
第2項 A E T 投与実験
第3項 Penicillamine 投与実験
第4項 MM I 投与実験
第5項 1-Methionine 投与実験
第3章 考按
第4章 結論
第5章 文献

第1章 緒 言

生体内における電離放射線の生物学的作用を軽減する目的をもつて、各種ビタミンB群、ビタミンCの酸化還元物質を用いて、放射線障害の防禦効果を検索し、本研究第1編⁵⁰⁾、第2編⁵⁰⁾にて報告してきたが、本報告にては生体内において放射線障害に対する防禦作用があるといわれる酸化還元系に関与する物質のうち、有機 Thiol 基化合物である β -Mercaptoethylamine HCl (M E A Cysteamine). S, β -Aminoethyl isothiuronium Br, HBr. (A E T.). Penicillamine. (P A.). 1-Methyl-2-mercaptop-imidazol (MM I.). 1-Methionine. の効果について検索したので記述する。

1949年 Patt¹⁾²⁾³⁾ 等が Cysteine をダイコクネズミ、マウスに放射線照射前に投与して、放射線の防禦作用があることを認めて以来、Chapman & Cronkite 等⁴⁾⁵⁾により Glutathione の放射線障害の防禦効果のあることを認め、1953年 Bacq^{6)~9)} 等は M E A を放射線照射前に投与することにより、一連の防禦剤のうち、最も防禦作用があることを報告している。以来 Langendor-

ff^{10)~13)} 等、Rugh¹⁴⁾ 等、Doherty¹⁵⁾¹⁶⁾ 等、寛等¹⁷⁾は M E A をマウスに使用し、放射線障害の防禦作用のあることを報告している。また臨床的に人体に用いて、Baldini¹⁸⁾ 等は M E A が放射線治療患者の白血球数減少を防ぐことを報告している。Bacq 等⁷⁾は放射線宿醉の防禦についても有効であることを報告した。

1955年 Doherty¹⁵⁾²⁰⁾⁵³⁾ 等は β -Mercaptoethylamine の SH 基を isothiuronium 基で置換えた A E T について、放射線の照射前マウスに投与することにより放射線の防禦作用が M E A より強く、安定性があり、毒性が少いことを報告した。この A E T については、Hollander²¹⁾、勝原²²⁾、小祝²³⁾により追試され、防禦作用を認めている。Langendorff¹⁰⁾²⁴⁾ 等は経口的にも有効なことを認め、臨床的に用いられることを示唆した。

1958年 Langendorff⁵²⁾ 等は Penicillamine を SH 基放射線障害防禦剤として、マウス、ラットに用いたが、放射線感受性を増加したと報告している。この Penicillamine³⁶⁾は Penicilline を鉱酸にて作用せしめた場合に生ずる SH 基と NH₂ 基を有する化合物であつて、空気等にて酸化する不安定な化合物である。その母体である Penicilline は Cole²⁵⁾ が抗生物質として、放射線作用によるマウスの胃腸障害による感染死亡、菌血症を防禦することを報告し、Hammond²⁶⁾、南²⁷⁾、天野²⁸⁾、綿貫²⁹⁾等も他の抗生物質で防禦効果を認めているが、Penicillamine は SH 基としての作用を考えて見た。

Thiourea の放射線防禦作用につき、1950年に Limperos³¹⁾ 等、Mole³²⁾ 等はマウス、ダイコクネズミにて実験し防禦作用のあることを認め、Bacq & Alexander⁹⁾ 等も有効なことを報告しているが、Haley³³⁾ 等は thiourea と同じ甲状腺機能低下を起す thiouracil を用いても放射線の防禦作用のないことより、thiourea の防禦作用が抗甲状腺作用によるものでないことを報告した。尾閥等³⁴⁾³⁵⁾もマウスにて thiouracil, thiourea, MM I を用いて放射線障害に対する防禦効果を調べ、thiourea, MM I に防禦効果を認めたが、

Thiourea, MMI の防禦作用は、SH基の存在のためであろうと推定している。

Methionine の放射線防禦作用について, patt²⁾ 等は効果のないことを報告している。伏見⁴⁸⁾, 早川³⁷⁾, 原³⁸⁾, 奥³⁹⁾, 天野²⁸⁾等はマウスにて, 佐藤⁴⁰⁾ は酵母細胞にて放射線防禦作用のあることを認めた。それに対し大家⁴¹⁾, 水野⁴²⁾は Methionine の防禦作用が主に肝臓ヒゴ作用によると述べている。しかし Alexander & Bacq⁹⁾ 等は Methionine の防禦作用は認められないが, その誘導体の Homocysteine は防禦作用のあることを報告している。Berg⁴³⁾, 清水⁷⁵⁾ は生体内にて Methionine は Homocysteine に変化し SH基の作用を示すと推定している。奥³⁹⁾ は Methionine が放射線作用により Homocysteine になつて防禦作用を示すと推定し, 王子⁴⁴⁾ は肝臓で Methionine や Cysteine がビタミンB₆ の作用により, Mercaptoethylamine-SH になるといつていることから, 肝臓内活性化作用で Methionine が Co enzyme-A の一部としての放射線防禦作用を示すことも推定せられる。

これら有機SH基化合物の放射線障害の防禦作用が, Bacq⁹⁾ 等の重視する Co enzyme-A の一部としての防禦効果を示すものなのか, Barron 一派⁴⁵⁾⁴⁶⁾ の体内細胞内酵素SHの放射線作用によるSH基阻害との競合によるのであるのか, Mazzia & Blummenthal⁴⁷⁾ の SH基の補強により放射線作用で生ずる Radiotoxine の解毒作用によるものか, または若林, Charlier⁴⁹⁾ のいう Cysteine 投与による血中酸素濃度の減少による Anoxia が放射線障害の防禦作用を示すということより, SH基化合物の同じ Anoxia をきたすためのものなのか, 種々推定して研究されているが, 著者は放射線作用による酸化還元系の変化を軽減する目的でこれら有機SH基化合物を放射線照射前に投与して, 照射後の生存率; 防禦効果率, 体重の変化を観察して防禦作用を調べ, また照射線量と投与量, 投与時間の関係についても検索したので記述した。

第2章 実験方法および実験成績

第1節 実験材料および実験方法

本節については, 本研究第1編⁵⁰⁾において詳述した。

第1項 実験動物

dd MS × C57BL/6 の F₁マウス, 生後60日目, 体重20~25gr 前後の動物を用いた。飼育は恒温恒湿室で行い, 飼料は国立遺伝学研究所作製固型飼料を与えた。一箱に雌雄別に5匹づつ飼養した。

第2項 X線照射条件および照射方法

X線発生装置はマツダ KXC-18型深部治療用装置で, 照射条件は, 室温, 160KV P, 25mA, 0.3mm Cu + 0.5mm Al, 距離50cm, 線量率68 r/min である。照射線量は 800r および 680r で, 全身一回回転照射を行つた。

第3項 対照について

生後60日目F₁マウスにX線全身一回照射したもので, 何ら処置を行わないものを用いた。

第2節 予備実験

投与薬品の毒性 LD₅₀ 量を調べ, 投与量は薬品の分子量より割合を算出して SH基が一定になるようにして投与した。各薬品の分子量と LD₅₀ 量と投与量を表1に示した。基本となる Glutathione の放射線防禦有効量は体重kgあたり 1.0g とされており, Glutathione の分子量を 100% とすれば, 各薬品の分子濃度が算出される。MEA の 100% 生存率が体重kgあたり 250mg があるので, 有効とせられるMEA 250mg/kg, Glutathione 1000mg/kg 量より各薬品の等価量を決め, もしその薬品の LD₅₀ 量と等価量の間に差異があれば, なるべく LD₅₀ 量に近い量を使用することにした。

第1項 各投与薬品の毒性量測定

1) MEA : Doherty¹⁵⁾ 等は C₃H 雌マウスでは, LD₅₀ 量は体重kgあたり 275mg, Bacq⁷⁾ は 350mg であると述べている。我が実験 F₁ マウスでは, 腹腔内にMEAを1%溶液にして 250mg/kg 投与した所, 全身ケイレン, 呼吸困難等の発作を起し, 静止状態を示し, 1/20 死亡した。体重kgあたり 150mg 投与した場合には, 軽度の全身ケイレン発作を起し静止するが, 恢復も速くて死亡はな

表1. SH-Compounds の防禦効果

SH - Compounds	分子量	分子量倍率	LD ₅₀ mg/kg mouse	25% 割合 mg/kg	X-ray dose (r)	Survival 30-days (%)	Protection efficacy (%)
Glutathione; Ala-NH-C(=O)-CH ₂ -COOH	307.316	100 直前	17.50			100.0	
Ala-NH-C(=O)-CH ₂ -CO-NH-CO-NH							
α-Mercaptoethyiamine HCl (Cysteamine, MEA) NH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -SH	77.0	25 275~390	250 600 150 600	800 1000 700	1000 1000 1000	90.0 +90.0 +90.0	
L-cysteaminethioetheruronium Br.Na (AEET) NH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₂ -NH ₂	119.192	38 515~690	400 250	800 800	800 700	70.0 +10.0	+70.0 +40.0
Penicillamine (PA)							
CH ₂ -C(=O)-NH ₂ -COOH	149.212	48 2500前後	1000 500 250	680 600 680	400 200 100	100.0 +10.0 +20.0	
γ-Mercaptoimidazole (MMA) NH ₂ -C(=O)-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	114.170	37 445±20	25 680 680 680	680 20.0 680(3倍) 680(5倍)	100 - - -	+10.0 +50.0 +50.0	+40.0
Methionine, NH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂ (Homocysteine) CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -COOH CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -COOH	149	48		500	100	= 0	
Vitamin B ₁ (Thiamine) NH-C(=O)-CH ₂ -CH ₂ -C(=O)-CH ₂ -CH ₂ -COOH	337.28	109 >3000 (ED ₅₀)	200 2.0% mouse	680 800 680	700 20.0 40.0	+40.0 +10.0 +56.7*	
Vitamin H ₂ (biotine)							
NH HO HO Ac CH ₂ -CH ₂ -COOH	244.31	71 >121(ED ₅₀)	5	800 680	0 0	-10.0 -10.0	

* 生後40日目マウス

かつた。

2) A E T : Hollander は動物の種類により毒性の異なることを述べたが、Doherty¹⁵⁾等は C₃H 雌マウスにて、毒性 LD₅₀ 量は 690mg/kg と報告している。勝原は DD 雄系マウスで、毒性 LD₅₀ 量は 515mg/kg といつてある。また小祝は S A 系マウスで LD₅₀ 量は 500mg/kg 注射したが大半死亡したと報告した。我が実験では、体重kgあたり 600mg 腹腔内注射して 80% が死亡したので、本実験には体重kgあたり 400mg (MEA 250mg/kg の等価量), 250mg/kg (MEA 150mg/kg の等価量) を使用した。いづれも薬品の毒性による死亡はなかつた。

3) Penicillamine : Langendoff⁵²⁾等は 20g のマウスに 5.8mg, 120g のラットに 29mg の d-Penicillamine を腹腔内に注射して実験を行つているが、Penicillamine のMEA 250mg/kg の等価量は 480mg/kg である。我が実験では、Penicillamine の毒性検査によれば LD₅₀ 量が等価量の約 5 倍の 2500mg/kg 前後に見られた。本実験には Penicillamine を体重kgあたり 1000mg, 500mg, 250mg を腹腔内に注射したが、いづれも毒性のための死亡は認められなかつた。

4) MM I : 山口等⁵¹⁾は MM I のマウス毒性試験にて LD_{50/3} 量は、445mg±20mg/kg であり、800mg/kg 以上では 48 時間以内に死亡すると報告している。また山口⁵³⁾等 Rossle⁵³⁾, Haban⁵³⁾は低濃度の MM I を一回注射しただけでも、肝臓組織の

変化をきたすことを述べている。我が実験では、MM I を体重kgあたり 1g 腹腔内注射にて 70% の死亡を認めた。本実験にて MEA 250mg/kg の等価量である 370mg/kg, およびその 6.5% の 25mg/kg を用いたが、薬品の毒性による死亡は認められなかつた。

5) 1-Methionine : 1-Methionine の 480mg/kg は MEA 250mg/kg の等価量である。我が実験にてマウスに 1000mg/kg 以下の腹腔内注射しても毒性による死亡は認められない。本実験には 500mg/kg を投与したが、薬品の毒性による死亡はなかつた。

第3節 本実験

生後 60 日目の F₁ マウスに、各種有機 SH 基化合物を照射前 30 分 (MM I の一部は直前) に腹腔内に注射し、X 線照射後、30 日間にわたり、生存率、防禦効果率、および体重の変化を観察した。対象マウス数は各群とも雌雄ともに 10 匹前後を使用した。

第1項 MEA 投与実験

Bacq^{6)~9)} 等, Langendorff^{10)~12)} 等, Rugh¹⁴⁾ 等によれば放射線照射前に投与することが有効であるが、直前に最も効果があると報告しているが、教室の北村は Glutathione の放射線防禦実験にて照射前 30 分が最も効果があることを明らかにした。

我が実験にても MEA を照射前 30 分に腹腔内に注射して観察した。Bacq 等は MEA が化学的に不安定で、酸化されやすく、迅速に代謝され、家兎において照射後 17 分で血中より消失し、30 分以内に尿にあらわれ、1 時間以内に 1/3 内外の排泄が認められることより放射線障害に対して MEA の化学的防禦の卓越せる原因と考えているが、我が実験では照射前 30 分に投与しても放射線防禦作用を認めた。

1% MEA 溶液をマウス体重kgあたり 250mg (Glutathione 1000mg/kg の等価量), 150mg (等価量の 60%) を腹腔内に注射した。また Bacq⁹⁾ 等, Baldini⁵⁴⁾ 等は MEA の放射線の防禦作用因子を Coenzyme-A の一部であるからと考えているこ

とより、MEA 150mg/kgとパントテン酸Ca (Pa A-Ca) 500mg/kgとを同時に腹腔内に注射してみた。これとともに生体内でMEAが生成されるのにビタミンB₆の働きがあるということより、生体内でのビタミンB₆-SHの防禦効果を見る目的でMEA 250mg/kgおよびビタミンB₆ 500mg/kgを同時に投与した⁵²⁾。MEAは腹腔内へ、ビタミンB₆は後肢筋肉内に注射した。すでに本研究第2編⁵⁰⁾にて報告したように、ビタミンB₆、Pa A-Caは単独では防禦効果は認められなかつたが、MEAと併用すれば、図1、2に示すように有効であつた。

MEA 250mg/kg投与の結果：X線照射前30分に投与したが、X線照射中に1匹毒性のため死亡した。生存率は薬品による死亡を除けば両照射群とも100%であつた。防禦率はX線800r照射群は90%，680r照射群では70%である。体重の変化でも、体重の減少は少く、恢復も照射後4～6日で照射前値を示している。

MEA 150mg/kg投与の結果：毒性死亡はない。生存率はX線800r照射群で100%で、防禦率は90%であるが、680r照射群では生存率が70%で、防禦率が40%となり、体重の変化でも、X線照射による減少は少いが、恢復は250mg/kgよりもやや遅く照射後11～13日目に照射前値を示した。

MEA 150mg/kg+Pa A-Ca 500mg/kg投与の結果：薬品の毒性死亡はない。X線800r照射群では生存率が90%，防禦率80%，680r照射群では100%の生存率で防禦率は70%で、MEA単独投与よりも有効であると思う。体重の変化は減少が少く、恢復が速く現れている。

MEA 250mg/kg+V.B₆ 500mg/kg投与の結果：MEA 250mg/kg単独投与よりも毒性死亡が多い。

生存率も中毒死したものを除いても低率であつて、ビタミンB₆とMEAの毒性が強く影響するのではないかだろうか。生存率はX線800r照射群で75%，防禦率65%，X線680r照射群で生存率100%で防禦率は70%である。体重の変化も減少が軽度で、恢復も速いよう思う。

第2項 AET投与実験

図1 MEA腹腔内投与のX線全身照射マウスの生存率に及ぼす影響

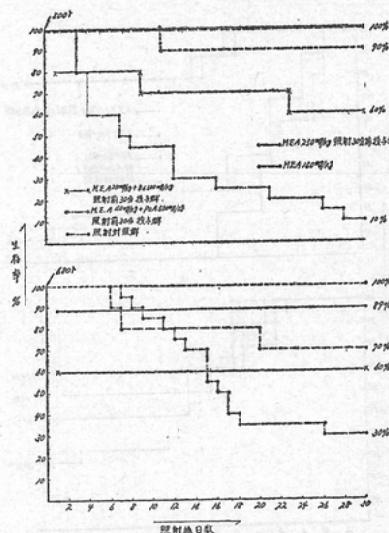
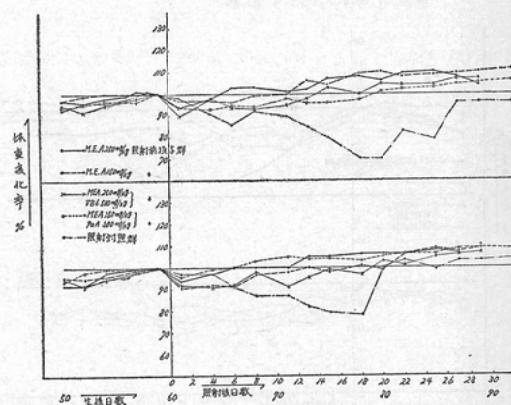


図2 MEA腹腔内投与のX線全身マウスの体重変化率に及ぼす影響



投与時間はMEAに従つて照射前30分に行つた。Doherty¹⁵⁾¹⁶⁾⁵³⁾等は照射直前に、勝原²²⁾は照射前30分に、小祝²³⁾は照射前10分に行つて最も効果があると報告している。投与量について、Doherty¹⁵⁾はMEAより安定性があり、毒性も少くて防禦作用は強いと述べているが、MEAと比較する目的で、等価量に近い400mg/kg(MEA 250mg/kg), 250mg/kg (MEA 150mg/kg)を腹腔内に注射した。またAET 250mg/kg+Pa A-Ca 500mg/kgの腹腔内注射を行ひ、放射線防禦作用を調べ

図3 A E T 腹腔内投与のX線全身照射マウスの生存率に及ぼす影響

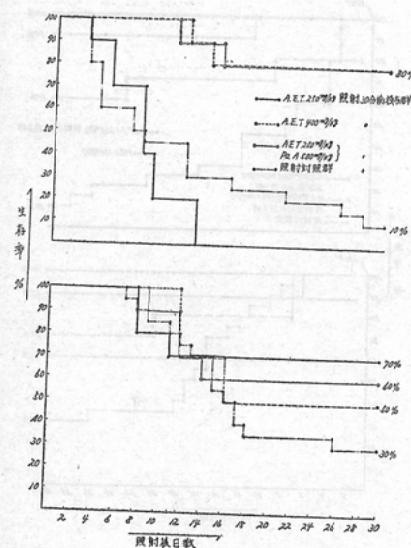
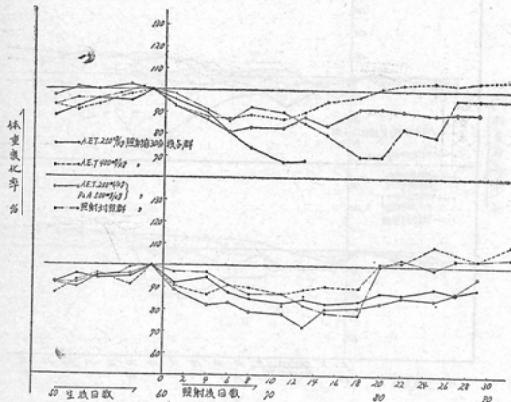


図4 A E T 腹腔内投与のX線全身照射マウスの体重変化率に及ぼす影響



た。結果は図3、4に示す。

A E T 400mg/kg投与した結果：薬品による毒性死亡はない。X線 800r 照射群では生存率は80%で防禦率は70%を示し、X線 680r 照射群では生存率が50%で防禦率は20%であった。体重の変化は減少も軽度であるが、MEAに比し恢復は遅い。

A E T 250mg/kg投与した結果：薬品の毒性死はない。X線 800r 照射群の生存率は0%で、防禦率は-10%であつて、放射線作用に感受性を

図5 ベニシラミン(PA)腹腔内投与のX線全身照射マウスの生存率に及ぼす影響

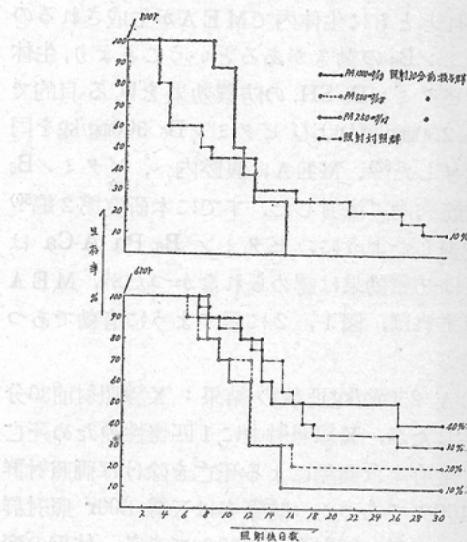
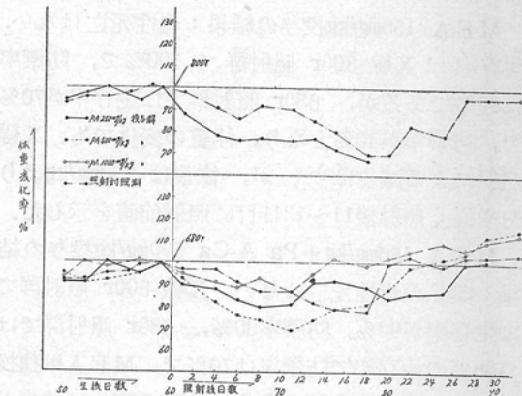


図6 ベニシラミン腹腔内投与のX線全身照射マウスの体重変化率に及ぼす影響



増した。X線 680r 照射群では生存率が70%，防禦率は40%であつた。体重の変化もX線 800r 照射群では体重の減少が多く、恢復の傾向は示さない。X線 680r 照射群では減少も多く、恢復は対照群より遅く現れる。

A E T 250mg/kg+Pa A-Ca 500mg/kg投与した結果：毒性による死亡はない。生存率、防禦率は A E T 400mg/kg単独投与と同じ傾向を示した。体重の変化では減少が多く、恢復の傾向は遅いようである。

図7 MM I 腹腔内投与のX線全身照射のマウスの生存率に及ぼす影響

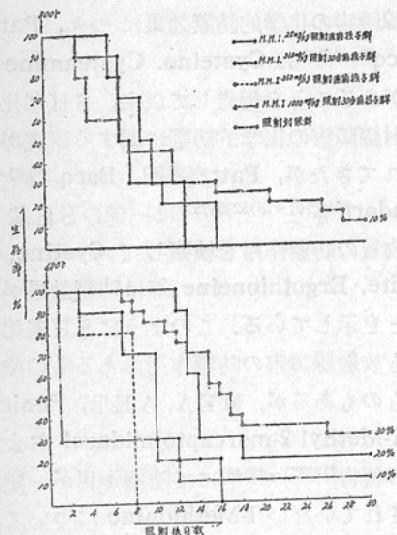
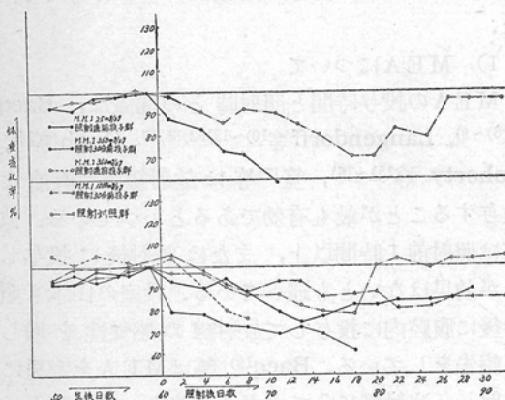


図8 MM I 腹腔内投与のX線全身照射マウスの体重変化率に及ぼす影響



第3項 Penicillamine 投与実験

照射前30分に腹腔内に Penicillamine の結晶を 1% に溶解してマウス体重kgあたり 1000mg, 500mg, 250mg を腹腔内に投与した。Langendorff⁵²⁾等はX線照射前5分にマウス、ラットの腹腔内に 5.8mg/20g mouse, 29mg/120g rat を注射している。MEA 250mg/kgの等価量は 480mg/kg である。結果は図5, 6に示す。

Penicillamine 1000mg/kg投与した結果：毒性による死亡はない。X線 680r 照射群のみである

図9 L-Methionine 腹腔内投与のX線全身照射マウスの生存率に及ぼす影響

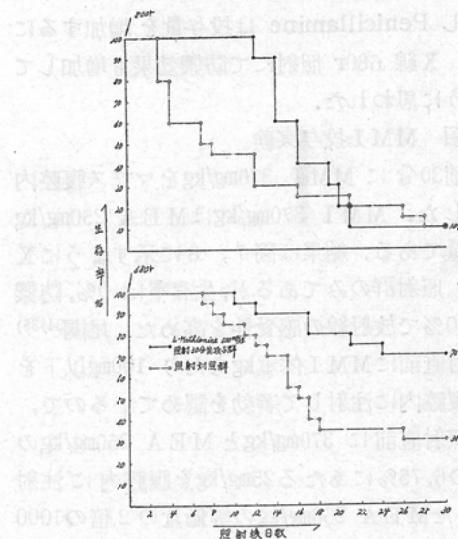
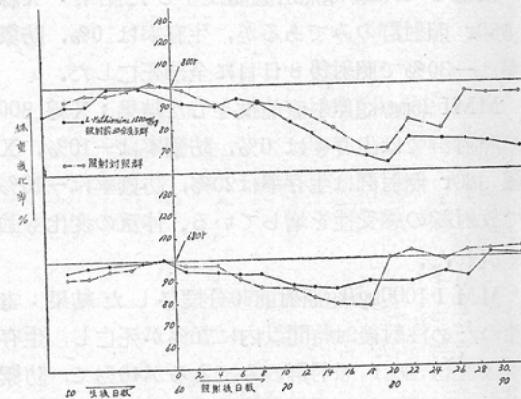


図10 L-Methionine 腹腔内投与のX線全身照射マウスの生存率に及ぼす影響



が、生存率は 40% で防禦率は 10% である。体重の変化は減少は少く、恢復の傾向を示し、照射後15日目に照射前値を示した。

Penicillamine 500mg/kg投与した結果：薬品の毒性死亡はない。X線 680r 照射群のみであるが、生存率は 20%，防禦率は -10% である。体重の変化は減少が多く、恢復の傾向が遅い。

Penicillamine 250mg/kg投与した結果：X線 800r 照射群では生存率は 0%，防禦率は -10%，X線 680r 照射群では生存率は 10%，防禦率

は-20%であつた。体重の変化は減少が多く、恢復の傾向は示さなかつた。

しかし Penicillamine は投与量を増加するにつれて、X線 680r 照射にて防禦効果も増加しているように思われた。

第4項 MM I 投与実験

照射前30分に MM I 370mg/kg をマウス腹腔内に注射した。MM I 370mg/kg はMEA 250mg/kg の等価量である。結果は図7, 8 に示すように X 線 680r 照射群のみであるが、生存率は 0%，防禦率は-30%で放射線の感受性を高めた。尾闊³⁴⁾³⁵⁾等は照射直前に MM I 体重kgあたり 100mg 以下をマウス腹腔内に注射して著効を認めているので、さらに照射直前に 370mg/kg と MEA 250mg/kg の等価量の 6.75% にあたる 25mg/kg を腹腔内に注射した。また MEA 250mg/kg の等価量の 2 倍の 1000mg/kg を照射前30分に腹腔内に注射した。結果は図7, 8 に示した。

MM I 370mg/kg 照射直前投与した結果：X線 680r 照射群のみであるが、生存率は 0%，防禦率は-30%で照射後 8 日目に全部死亡した。

MMI 25mg/kg 照射直前投与した結果：X線 800r 照射群では生存率は 0%，防禦率は-10%，X 線 680r 照射群は生存率は 20%，防禦率は-10%で放射線の感受性を増している。体重の変化も強く現れた。

MM I 1000mg/kg 照射前30分投与した結果：毒性のため注射後24時間以内に 70% が死亡し、生存率は X 線 680r 照射群のみであるが 10% で、防禦率は-20% であつて、X 線作用に対する防禦効果はなく、放射線作用の感受性を増している。

第5項 1-Methionine 投与実験

照射前30分に MEA 250mg/kg の等価量である 1-Methionine 500mg/kg をマウスの腹腔内に注射した。対象マウスの匹数は X 線 800r 照射群は雌雄合せて 10 匹、X 線 680r 照射群は雌雄合せて 20 匹である。結果は図9, 10 に示す。X 線 800r 照射群では生存率が 10% で防禦率は 0% であつた。X 線 680r 照射群では生存率は 70%，防禦率は 40% であつた。体重の変化は対照群と同じ傾向を示

している。

第3章 考 按

放射線障害の化学的防禦効果について、Patt 等¹²⁾, Bacq^{6)~9)19)} は Cysteine, Cysteamine に防禦作用があることを報告して以来、SH 基化合物質の放射線障害の化学的防禦に関する研究が盛んに行われてきたが、Patt 等²⁾⁵⁶⁾, Bacq 等^{6)~9)}, Langendorff 等^{10)~13)52)55)57)} は一連の SH 基 NH₂ 基化合物質の防禦作用を検索して Cystine, Hydroxylsulfite, Ergothioneine 等は防禦効果が全くないことを示している。このように SH 基化合物質にても放射線障害の防禦作用のあるものや、またないものもあるが、MEA, AET, Penicillamine, 1-Methyl-2-mercaptopimidazol および現在までの報告^{2)9)37)~42)48)} にて防禦作用が一定の傾向が示されていない 1-Methionine について、照射線量と薬品の投与量、照射時間と投与時間、薬品の毒性と投与量の関係について、また SH 基物質の放射線作用の防禦作用機転について考えて見た。

1) MEAについて

MEA の投与時間と照射時との関係は、Bacq 等^{6)~9)}, Langendorff 等^{10)~13)52)55)57)}, Rugh 等¹⁴⁾, Doherty 等^{15)~16)}, 窪¹⁷⁾ 等は放射線照射直前に投与することが最も有効であるといつてある。彼らは照射前 1 時間以上、または照射後に投与したが効果はないとも述べている。教室の山本も照射後に腹腔内に投与して放射線の感受性を増した報告をしている。Bacq¹⁹⁾ 等は MEA を家兎に注射し、注射後 17 分で血中より消失、30 分以内に尿に現れ、1 時間以内に 1/3 が排泄された報告をしたが、放射線障害の防禦効果は MEA 注射時と照射時の間に関係があるようだと思ふ。我が実験で、図 1, 2 に示したが照射前 30 分に投与しても著効を認めたが、Bacq⁹⁾ の重要視する MEA の放射線防禦作用機転は肝臓内にて MEA の活性化が起り、Co enzyme-A の一部として作用するという説をうらづける一指標ともなる。

MEA の投与量について、Langendorff 等⁵⁵⁾, 勝原²²⁾ は最小致死量に近い大量の使用が防禦効果

を期待するときに必要であるといつて、その薬品が LD₅₀ 量の 1/2 以上であれば、最小致死量までの間の投与量の増減はあまり防禦作用の強弱に影響を示さないことを述べた。我が実験にてMEAの投与量が Glutathione の防禦有効量である 1 g/kg の等価量である 250mg/kg およびその 65% にあたる 150mg/kg でも、Bacq⁷⁾, Doherty 等¹⁵⁾の実験した LD₅₀ 量の 1/2 量であるので、いづれも防禦効果を認めた。しかし投与量が多い場合には X 線照射線量が LD₅₀ 量では少い投与量より有効であるように思われた。このように大量に照射前短時間に投与することが有効なことは、Barron 一派⁴⁵⁾⁴⁶⁾の細胞内酵素蛋白の SH 基の放射線による酸化を、投与 SH 基の競合により守るという説をうらづけるもので、MEA 投与が酸化還元系の変化を軽減するということを示しているように推定される。

MEA の投与量と放射線の照射線量との関係について、Patt 等²⁾も注射量と照射線量の適合が防禦効果に影響することを述べているが、我が研究第 1 編に報告したビタミン B₁ の効果にても示されたが、MEA にても同じ傾向が見られた。これは投与された薬品の肝臓内活性化の際の補助物質の消耗等の関係が考えられるので照射線量に適合しない量にては防禦作用が減ずるようにも推定される。

MEA の防禦効果について、Alexander & Bacq 等⁷⁾⁹⁾は体重 kgあたり 150mg を投与して全致死線量 X 線 700r 照射して 97% の生存率を報告した。Langendorff 等⁵⁵⁾は 50%, Rugh 等¹⁴⁾は S.W. マウスにて 32%, CF₁ 系で 67% の生存率を認め、寛¹⁷⁾等は雑種マウスにて生存日数の著明な延長を報告し、Doherty 等¹⁵⁾は 180mg/kg の投与にて全致死線量 X 線 800r 照射し、C₃H マウスにて 7% の生存率を示した。我が実験でも 150mg/kg の投与量にては X 線 800r 照射群で生存率が 100%，防禦率は 90%，X 線 680r 照射群で生存率 70%，防禦率 40% の成績を示している。また MEA 250mg/kg 投与群では X 線 800r 照射群の生存率 100%，防禦率 90%，X 線 680r 照射群で生

存率 100%，防禦率 70% の著効を認めたが、Doherty¹⁵⁾ 等は 950r X 線照射で C₃H マウスの生存率は 56%，101×C₃H マウスの 800r 照射で 100% の生存率を報告している。このように動物の系統間の差のあるために成績が異なるが、照射線量と投与量の適合が効力に影響すると考えられる。

投与部位について Baldini⁵⁴⁾ は門脈系内に注射するのが最も効果があると述べているが、我が実験のように腹腔内に注射しても Alexander, Bacq⁹⁾ 等が報告しているように、靜脈内に徐々に注射したと同じ吸収速度があることより腹腔内注射も吸収はかなり速いものと思われる所以、腹腔内注射で効果を期待できるものと推定される。

以上より酸化還元系に関与するMEAの投与が放射線防禦作用を有することは明らかであるが、その作用機転が Barron 一派の考える SH 基の競合によるものか、Bacq の Co enzyme-A の一部としての働きによるものなのかを調べる意味で、Baldini の報告したようにMEAと Pa A-Ca とを同時に投与して見たが、MEA または Pa A-Ca を単独に投与するよりも優れた効果を示した。このことは Langendorff¹³⁾ 等、Maisin⁵⁷⁾ 等の肝臓を遮閉して全身照射を行った後にMEAを投与しても有効であるとの報告や、寛¹⁷⁾等のヒキガエルの卵発生異常の実験、Kaplan⁶¹⁾ 等のショウジョウバエ、マウスの突然変異誘発の実験、田島⁶²⁾等の蚕の突然変異の実験より推定して、MEA の放射線障害の防禦作用機転が生体内の肝臓内活性化作用が影響し Coenzyme-A としての酸化還元系の変化を軽減するようにも推定される。

2) AETについて

Doherty¹⁵⁾⁵³⁾ 等は MEA の SH 基を isothiuronium に C-Kitte でつないで置換すると化学的に安定な防禦効果を示すうえ毒性の少い AET を報告した。勝原は AET が照射直前より照射前 30 分に優れた防禦効果を示すことを報告している。小祝は照射前 10 分が最も有効であると報告したが、我が実験では照射前 30 分に腹腔内に投与したが、防禦作用は MEA よりはおとるが優れた効

果を認めた。

投与量について A E T を M E A の 250mg/kg, および 150mg/kg の等価量である 400mg/kg, および 250mg/kg を用いたが, その量は Doherty¹⁵⁾⁵³⁾ 等, Langendorff¹⁰⁾ 等, 勝原²²⁾, 小祝²³⁾ の報告による LD₅₀ 量の約 1/2 量以上になるが, A E T にては照射量との関係もあるが, 250mg/kg では防禦効果がおとるようだと思ふ。400mg/kg では Doherty¹⁵⁾ 等の C₃H マウスの実験と同じ効果を示したが, 小祝の D-240 マウスによる実験結果より優れた効果を得た。Langendorff¹⁰⁾ 等は 6 mg/Tiel 投与して余り効果を示していない。しかし A E T にても M E A と同じく投与量と照射線量とが平行しないことは, Patt²⁾ のいう照射量と投与量の適合が必要なように思ふ。

A E T の放射線障害の防禦作用機転について, Langendorff¹⁰⁾ 等は SH 基に対して NH₂ の存在が防禦剤の放射線障害に対する作用を増大して効果を示すと述べ, Doherty¹⁵⁾ 等 Langendorff¹³⁾ 等は SH または isothiuronium に対し Beta, または Gamma の位置にある NH₂ 基の存在が放射線障害の防禦作用に必要であるといつてゐる。その点では SH 基の作用ばかりでは説明ができない防禦作用もあるが, SH 基の存在とともに NH₂ 基も放射線作用に対する防禦の働きに主役を演ずるものかとも推定される。

また A E T と Pa A-Ca の同時投与が防禦効果を著しく示したこと, Langendorff⁶³⁾ 等が経口的に A E T を与えても防禦作用を示すと述べたこと, 少量の A E T 投与では, 致死 X 線照射量の照射で無効なこと(肝臓機能障害), 照射前投与にてのみ有効であることより M E A と同じように A E T も肝臓内活性化により Co enzyme - A の一部として放射線障害の防禦作用を示し, 酸化還元系の変化を軽減するために有効であると推定される。

3) Penicillamine について

Langendorff⁵²⁾ 等は d-Penicillamine 5.8mg/20g mouse, 29mg/120g rat を投与して放射線

感受性を増加した。この時は X 線照射 5 分前に腹腔内に注射している。Penicillamine は Cysteine. Cysteamine group として用いているが, Penicillamine は抗生物質である Penicillin を鉄酸で処理して生じた誘導体で, NH₂ 基と SH 基を有し, 空気中でも酸化される不安定な物質である³⁶⁾。母体の Penicillin は Cole²⁵⁾ によると放射線作用により (Cronkite 等⁶⁴⁾, Bond 等⁶⁵⁾, Quastler⁶⁶⁾, Conard⁶⁷⁾ による胃腸障害または菌血症にて死亡すると報告されている) 起る胃腸死, 菌血症を防禦する作用があると述べている。Penicillin 以外の抗生物質でも, Hammond²⁶⁾³⁰⁾, 南²⁷⁾, 天野²⁸⁾, 細貫²⁹⁾ により認められているが, 特に Cole は Penicillin と Strepto-mycin の混合注射が効果を認めていたが, しかし Penicillamine は Penicillin と異り, Langendorff⁵²⁾ 等も SH 基として使用しているが, 我が実験でも有機 SH 基化合物の防禦効果を観察するため使用した。Penicillamine の投与量を変えて検索したが, 量を増すにつれて僅かな防禦作用を認めたが, 等価量にては放射線の感受性を増すように思ふ。これは Penicillamine が Hydrosulfide⁵⁶⁾ のように空気中でも酸化せられる位に不安定なために, 生体内に入つて直ちに代謝せられるため照射 5 分前に投与しても無効なものか, または平出⁶⁸⁾ 等のいう化学構造上カルボキシル存在のための立体障害的な影響ということも推定される。また投与量より見ると我実験でも, Langendorff 等の実験でも投与した量が, (LD₅₀ 量が 2500mg/kg の近くであると推定するならば.) LD₅₀ 量の 1/2 量に達していないことより効果が認められなかつたのではないかとも推定される。

4) MM I について

Thiourea の誘導体である MM I は, 1954 年 Astwood 等⁶⁹⁾ により優れた抗甲状腺機能があることが発見され, その後 Hollman⁷⁰⁾ 等, Beierwalts⁷¹⁾ 等は甲状腺機能亢進症に用いて有効であると報告し, 我が国でも多くの人⁷²⁾ が効果を認めている。しかも Thiouracil より作用が強くて毒性が少いといわれる。一方 MM I の母体である

Thiourea の放射線に対する防禦作用について、 Limperos³¹⁾ 等、 Mole³²⁾ 等、 Haley³³⁾ 等、 Alexander³⁴⁾ 等はマウス、 ダイコクネズミにて、 Dale³⁵⁾ は水溶液にて有効なことを報告している。また Haley³³⁾ 等は Thiourea の防禦作用が甲状腺機能低下によるための基礎代謝低下作用でないことを、 同じ抗甲状腺作用の Thiouracil が防禦作用のないことより述べている。尾閥³⁴⁾³⁵⁾ 等は Thiourea, Thiouracil, MMI の放射線に対する防禦作用の実験を行い、 少量の MM I を照射直前に投与して効果を認め、 その作用機転を SH 基によるものと推定している。しかし我が実験にては LD₅₀ に近い 370mg/kg を照射直前または 30 分前に投与したが放射線の感受性増加を認め、 さらに大量または毒性を考えて少量 25mg/kg を照射 30 分前または直前に投与してみたが、 やはり放射線感受性を増した。このことは山口等、 Rossle, Haban の実験にて低濃度の投与でも肝臓内組織の変化をきたすということより薬品の毒性のため肝組織障害を起すためと放射線作用による肝機能障害の相乗により、 肝臓活性化 (SH 基) の阻害によるものか、 化学的な構造上のためか、 化学的性状のためかは不明ではあるが、 これらのことことが推定せられる。しかし尾閥等の報告のように少量で防禦効果があるならば、 Langendorff³⁵⁾ 等、 勝原の報告した LD₅₀ 量に近い量に有効であるという考え方と対象的であるように思う。また等価量より考えて有効量が 6.25% にあたる 25mg/kg 以下であるとすれば SH 基ばかりの作用とは推定したいと思う。

5) 1-Methionine について

1931 年 Allan 等は Methionine が抗脂性物質、 強肝作用のあることを報告し、 Tucker 等は Cholin と同作用のあることを述べた。その後 Cayer 他多数の人により追試され認められたが、 我が国では王子等³⁴⁾、 井上により強肝作用のあることが認められた。井上は dL-Methionine よりも L-Methionine の方が肝臓強化作用が強いことを述べた。一方 Methionine の放射線障害の防禦作用について、 Patt²⁾ 等、 Alexander 等³⁴⁾ は

Amino 基化合物として用い無効であると報告している。我国の天野²⁸⁾、 伏見⁴⁸⁾ は Methionine の連日照射前投与して防禦作用のあることを示したが、 奥³⁹⁾ は Methionine が生体内で変化して、 平出⁶⁸⁾ のいうように Homocysteine になつて防禦作用を示すことと推定し、 照射中に一回投与することが最も効果のあることを述べている。Alexander 等も Methionine に防禦効果がないが、 Homocysteine は防禦作用のあることを述べている。また大家⁴¹⁾、 水野⁴²⁾ は Methionine の物質代謝の面より強肝作用があり、 その強肝作用により防禦作用を示すと推定している。我が実験でも半減致死線量にては生存率 70%， 防禦率 40% で有効であるが、 致死線量の 800r 照射群にては防禦作用を示していない。このように Methionine の肝臓内活性化が防禦作用に影響するようにも考えられる。その他小林⁷⁵⁾ 等の放射線障害による白血球数減少等を防禦するということ、 佐藤による NH₂ 基としての Methionine の防禦効果を考え、 王子⁴⁴⁾ による M E A の前段階の Methionine の働きを考えれば、 Bacq 等の Co enzyme-A の一部としての作用や、 Barron 一派の SH 基の競合といふことも防禦作用を示す原因となるものと推定されることながら、 Methionine も酸化還元系に変化を起すのを軽減する目的で投与され有効であると報告されたが、 このことと大家、 水野等の強肝作用ということも、 肝臓機能の障害の面より考えれば Methionine の防禦作用の機転は複雑である。いづれにしても Methionine が酸化還元系の変化を軽減するように推定される。

第 4 章 結 論

有機 SH 基化合物質である M E A, A E T, Penicillamine, MMI, 1-Methionine を投与量、 照射線量、 投与時間の関係を考えて、 放射線作用の防禦効果を生存率、 防禦効果率、 体重の変化より検索した。

MEA, AET, 1-Methionine の順に防禦作用を認めたが、 Penicillamine, MMI は防禦作用がなく、 放射線感受性を増す傾向を示した。

MEA は放射線に対する防禦作用が最強であつ

たが、薬品の LD₅₀ 量と防禦有効量との関係からは、AET, 1-Methionine は毒性が少く、化学的に安定であることより、放射線障害の防禦剤としては優れているように思う。

また有機SH基化合物のうちMEA, AETの場合にはLD₅₀量の1/2, 最小致死量に近い量を用いるときに防禦作用があつたが、MMIの場合には小量の方が有効であるといわれたが、我が実験の結果では投与量、投与時間、照射量に關係なく放射線感受性を増すようであつた。Penicillamine の防禦作用は投与量の影響があるようと思われた。

以上放射線の化学的防禦の投与には投与量と放射線照射量との適合、注射時間と照射時間および照射条件との關係を考えて行うべきであると思われた。

これら有機SH基化合物の放射線障害の防禦作用を、単にSH基の働きのみでは説明できないが、NH₂基の存在ということも考えれば、SH基がNH₂基とともに主役を演ずるものと推定される。また放射線障害の防禦作用の有無は化学的な安定性の影響もあが、化学構造上のカルボキシルの存在のための立体障害的影響という平出等の説明も考えて見る必要があると推定された。

謝辞

擇筆するに当り、御懇意なる御指導と御校閲を賜つた恩師福田正教授、並びに国立遺伝学研究所菅原努博士に満腔の謝意を捧げると共に、常に御便宜を与えられた教室員各位、および研究に御援助を賜つた国立遺伝学研究所長木原均博士および所員の皆様、東京芝浦電気株式会社富士工場長駒井喜雄殿を始めとして工場関係各位に深甚の謝意を表します。

本論文の要旨は日本医学放射線学会第17回総会に報告した。

文 献

- 1) Patt, H.M., Tyree, E.B., Straube, R.L. & D.E. Smith: Science, 110: 213, (1949). -2) Patt, H.M., Smith, D.E., Tyree, E.B., & R.L. Straube: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 73, 18 (1950).
- 3) Smith, D.E., Patt, H. M., Tyree, E. B., & R.L. Straube: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 73: 198 (1950). -4) Chapman, W.H., Sipe, C. R.,

- Eltzholtz, D.C., Cronkite, E.P., & F.W. Chambers: J. Radiology, 55: 865 (1950). -5) Chapman, W.H., & E.P. Cronkite: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 75: 318 (1950). -6) Bacq, Z. M., Dechamps, G., Fischer, P., Herve, A., LeBihan, H., Lecomte, J., Pirotte, M., & P. Rayet: Science, 117: 633 (1953). -7) Bacq, Z.M.: Acta Radiol., 41: 47 (1954). -8) Bacq, Z. M., & A. Herve: Strahlentherapie, 95: 215 (1954). -9) Alexander, P., Bacq, Z.M., Causens, S. F., Fox, M., Herve, A., & J. Lazar: Rad. Research, 2: 392 (1955). -10) Langendorff, H., & R. Koch: Strahlentherapie, 98: 245 (1955). -11) Langendorff, H., & R. Koch: Strahlentherapie, 99: 567 (1956). -12) Langendorff, H., Koch, R., & U. Hagen: Strahlentherapie, 100: 137 (1956). -13) Langendorff, H., Catsch, A., & R. Koch: Strahlentherapie, 102: 51, 291 (1957). -14) Rugh, R., & S.C. Wang: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 83: 411 (1953). -15) Doherty, D. G., & W.T. Burnett: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 89: 312 (1955). -16) Doherty, D. G., Burnett, W. T., & R. Shapira: Rad. Research, 7: 13 (1957). -17) 箕弘毅, 仲尾善雄, 杉村隆, 福田隆: 日医放誌, 16: 679 (1956). -18) Baldini, G., & L. Ferrri: Brit. J. Rad., 30: 271 (1957). -19) Bacq, Z.M., Herve, A., Fisher, P., & M. Pirotte: 平出順吉郎著「SHの進歩」より引用。 -20) Shapira, R., Doherty, D.G., & W.T. Burnett: Rad. Research, 7: 22 (1957). -21) Hollander, A.: Ionizing Rad. and cell Metabolism, 137 (1956). Discussion. -22) 勝原良: 日医放誌, 19: 73, (1959). -23) 小祝聰一郎: 日医放誌, (抄) 18: 1758 (1959). -24) Langendorff, H., & R. Koch: Naturewissenschaft, 43: 524 (1956). -25) Cole, L.J., Habermeyer, J.G., & P.C. Nowell: Rad. Research, 7: 139 (1957). -26) Hammond, C. W., Miller, C.P., & M. Tompkins: Science, 3: 1540, & 719 (1950). Nature, 110: 719 (1950), Nature, 111: 540 (1950). -27) 南周子: 日医放誌, 17: 95 (1957). -28) 天野道夫: 日医放誌, 15: 1106 (1956). -29) 錦貫哲郎: 日医放誌 (抄) 15: 355 (1955). -30) Hammond, C.W.: Rad. Research, 1: 448 (1954). -31) Limperos, G. & W.A. Mosher: Science, 112: 86 (1950). -32) Mole, R.H., Philpot, J. St. L., & G.R.V. Hodges: Nature, 116: 515 (1950). -33) Haley, T. J., Mann, S. & A.H. Dowdy: Science, 112: 333 (1950). -34) 香江進, 田崎力, 古賀良信: 日医放誌, (抄) 18: 740 (1958). -35) 尾関己一郎, 田崎力, 永島時男, 古賀良信, 香江進, 日医放誌, (抄) 18: 1759 (1959). -36) 朝比奈泰彦, 高本誠司: 日本薬局方註解, 南山堂 (1955). -37) 早川勝

己：日医放誌，(抄) 15 : 356 (1955). —38) 原一夫：日医放誌(抄), 15 : 356 (1955). —39) 奥孝行治療, 39 : 96 (1957). —40) 佐藤昭三：日医放誌, 17 : 1063 (1957). —41) 大家康三郎：日医放誌, 17 : 799 (1957). —42) 水野晃治：日医放誌, 17 : 79 (1957). —43) Berg : 平出順吉郎著「SH進歩」より引用。—44) 王子喜一：第1薬報No. 49, (パンカル文献集1 : 4 (1958). —45) Barron, E.S. G., Dickman, S., Muntz, J.A., & T.P. Singer: J. Gen. physiol., 32 : 537 (1949). —46) Barron, E.S.G., & S. Dickman: J. Gen. physiol. 32: 597 (1949). —47) Mazia, & Blumenthal: 平出順吉郎著「SHの進歩」より引用。—48) 伏見至：日医放誌(抄), 13 : 422 (1953). —49) Charlier, R.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 86 : 290 (1954). —50) 橋本哲明：日医放誌, 19 : 6号, 掲載予定。—51) 山口滋嗣, 松本經弘, 家亦義弘, 飯山譲：中外薬報, メルカゾール文献集, 1 : 1 (1957). —52) Langendorff, H., Langendorff, M., & R. Koch: Strahlentherapie, 107 : 121 (1958). —53) Kuym, J.X., Shapira, R., & D.G. Doherty: J. Am. chem. Soc., 79 : 5663 (1957). —54) Baldini, G. & L. Ferri: Brit. J. Rad., 30 : 95 (1957). —55) Langendorff, H.: Strahlentherapie, 93 : 281 (1954). —56) Patt, H.M., Blackford, M.E., & R. L. Straube: Proc. Soc. Biol. med., 80 : 92 (1952). —57)

Maisin, J.H., Lambert, G., Mandait, M., & H. Maisin: Nature, 171 : 971 (1953). —61) Kaplan, W. D., & M. F. Lyon: Science, 118 : 777 (1953). —62) Nakao, Y., Tajima, Y., & T. Sugimura: Rad. Research, (impress). —63) Langendorff, H., & R. Koch: Tatureweissenschaft, 43 : 524 (1956). —64) Crokite, E.P., & V.P. Bond: ANN. Rev. Physiol., 18 : 483 (1956). —65) Bond, V.P., Silverman, M.S. & E. P. Cronkite: Rad. Research, 1 : 389 (1954). —66) Quastler, H.: Rad. Research, 1 : 303 (1956). —67) Conard, R.A.: Rad. Research, 5 : 167 (1956). —68) 平出順吉郎：SHの進歩 (1953), 109頁より。—69) Stanley, M.M. & E.B. Astowood: Endocrinology, 41 : 66 (1947). —70) Hollman, B.L., & P.K. Bondy: Am. J. Med., 11 : 724 (1951). —71) Beierwalts, W.H., & C.C. Sturgis: Med. Clin. North America, 33 : 497 (1948). —72) 角田富雄, 上野高次, 田中由宜, 伊藤良昭：日本内分泌学会誌, 32 : 2 (1956). —73) Dale, W.M., & J.V. Davis: Rad. Research, 7 : 35 (1957). —74) 王子喜一：最新医学, 6 : 26 (1951). —75) 小林秀夫, 北中秀夫：日医放誌, 16 : 1018 (1957). —76) 清水好男：平出著「SHの進歩」より引用 238頁 (1953). —77) Langendorff, M., & R. Koch: Strahlentherapie, 106 : 451 (1958).

Studies of the chemical protection against radiation injuries

Report 3. Effect of β -Mercaptoethylamine, HCl, S, β -aminoethylisothiuronium, Br. HBr., penicillamine, 1-Methyl 2-mercaptopimidazol and 1-Methionine.

By

Tetsuaki Hashimoto

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto, University, Kyoto, Japan
(Director; Professor Masashi Fukuda, M.D.)

For lightening the biological indirect action of ionizing radiation, studied the protective effect against radiation injuries using MEA. AET. Penicillamine, MMI and 1-Methionine which are organic compounds of SHgroup that is said to take part in oxidation-reduction system. Animals for the experiment were (ddMs×C57BL/6) F₁ mice 60 days old. Injected in their peritoneum LD50 or almost harmless dose of these drugs decided from their molecular weights, before general irradiation of 800r or 680r of X-ray. The effectiveness of protection against radiation was, as shown in the table, in the order of MEA. AET. 1-Methionine. MMI was ineffective, irrespective of dose

or time. Penicillamine showed a tendency of slight effect according as increase of its dose. From mentioned above MEA is the most effective, but because of its LD₅₀ (270-350 mg/kg) it has less safety on effective dose and chemical stability than AET. (its LD₅₀ is 515-670 mg/kg). While AET is a little inferior in protective effect, but as it is still effective for internal use, it can be more practically used. On giving the drugs, the relations between dose, method, time of giving drugs and radiation dose sum to have influences on protective effect. In the case of giving MEA or AET with Pantothenic acid, co-operative action comes out and remarkable effect is seen. As MEA is a part of coenzyme A, giving of compounds of SH-group like MEA seem to show protective effect by lightening the change of oxidation-reduction system. Some compounds of SH-group do not show protective effect and other compounds of NH₂-group show remarkable effect, so the protective action against radiation injuries cannot be explained only by SH-group, but it is concluded that SH-group as well as NH₂-group takes an important part in the protection.

Table

SH-Compounds	Dose (r)	Survival for 30 days (%)	Protection effect (%)
MEA	800	100	+90
	680	100	+70
AET	800	80	+70
	680	50	+20
Penicillamine	680	20	-10
MMI	680	0	-30
Methionine	800	10	0
	680	70	+40

* Intraperitoneal injection, 30 minute before irradiation.