



Title	低酸素性細胞放射線増感剤Dinitroimidazole誘導体のマウス腫瘍に対する効果
Author(s)	田中, 正博; 中島, 俊文; 福田, 晴行 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1986, 46(12), p. 1442-1443
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16173
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

研究速報

低酸素性細胞放射線増感剤 Dinitroimidazole 誘導体の マウス腫瘍に対する効果

大阪市立大学医学部放射線医学教室
田中 正博 中島 俊文 福田 晴行 木田 彰雄
津村 昌 坂下真理子 小野山靖人

(昭和61年 7月29日受付)

(昭和61年 9月10日最終原稿受付)

Effect of Hypoxic Cell Radiosensitizer, Dinitroimidazole Derivative, on Murine Tumor

Masahiro Tanaka, Toshifumi Nakajima, Haruyuki Fukuda, Akio Kida,
Masashi Tsumura, Mariko Sakashita and Yasuto Onoyama
Department of Radiology, Osaka City University, Medical School

Research Cord No. : 407

Key Words : Hypoxic cell radiosensitizer, DNIE, Murine
tumor, Growth delay

Radiosensitizing effect of 2,4-dinitroimidazole-1-ethanol (DNIE) was examined in vivo system. Male C3H/HeN mice and transplantable FM3A tumor derived from murine breast cancer were used. The LD50/30 of DNIE was 300 mg/kg. When DNIE was administered in vivo, metabolite X1 and X2 were observed quickly in reversed phase HPLC system. The enhancement ratio, computed on the basis of radiation dose which required for regrowth delay of 20 days, was 1.00 with 1/4 LD50, 1.18 with 1/2 LD50 and 1.52 with 5/6 LD50. The enhancement ratio with 1/2 LD50 of misonidazole was 1.41 in the same system. It was considered necessary to reduce the acute toxicity or to increase radiosensitizing effect to clinical use.

はじめに

悪性腫瘍の放射線治療を困難にしている原因のひとつに放射線抵抗性の低酸素性細胞の存在が考えられる¹⁾。低酸素性細胞を死滅させるために、高LET放射線、高圧酸素療法、低酸素性細胞放射線増感剤などの利用が試みられている。今回低酸素性細胞放射線増感剤の一つである2, 4-dinitroimidazole-1-ethanol (DNIE)について毒性、血中濃度、増感効果を検討したので報告する。

材料と方法

6—7週齢、雄のC3H/Heマウス(体重約18—20g)および家兎を用いた。放射線増感効果については、マウス乳癌由来のFM3A細胞を足背に移植し、腫瘍体積が約100mm³(直径6—7mm)の時に

実験に用いた。照射にはSiemens社Stabilipan II(200KVp, 3mm Al filter, SSD 34cm, 3.7Gy/min.)を使用した。DNIE(慶大・稲山より提供)を投与直前に生理食塩水に溶解し、結果の各項の最初に示す方法で投与した。

結 果

1. 急性毒性(LD50/30)の検定

マウス腹腔内に薬剤を投与し、30日目まで観察した。投与24時間以内に死亡するマウスが多かった。LD50値は300mg/kgであった。

2. 血中濃度の測定

マウス腹腔内投与30分後にDNIEは検出されず、かわりに代謝産物X1, X2が認められた。そこで同一個体から連続採血するために、家兎に

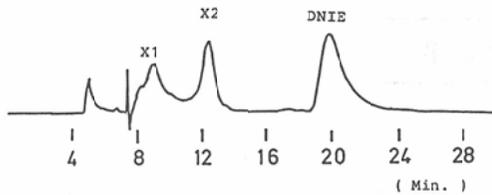


Fig. 1 HPLC of DNIE and its metabolites. Blood sample of 20 min after intravenous administration to rabbit. 20% CH₃CN in H₂O, flow rate 0.5 ml/min. C18 ODS column.

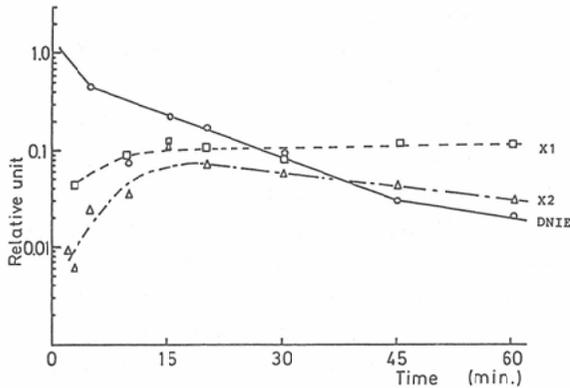


Fig. 2 Time-concentration curve of DNIE and its metabolites. 350mg of DNIE was injected intravenously, and blood samples were collected from femoral artery of rabbit.

DNIE を静脈内投与し動脈血中濃度を測定した。DNIE は速やかに代謝を受け、X1, X2 とが経時的に増加した (Fig. 1, 2)。

3. 増感効果の検討

マウス腹腔内に薬剤を投与し、無麻酔下にマウスを固定し、腫瘍の存在する足のみを照射した。growth curve を 3 次曲線に近似させ、regrowth delay が 20 日になるときの対照群との照射線量の比を enhancement ratio (ER) とした。LD₅₀ の 1/4, 1/2, 5/6 量投与したときの ER は 1.00, 1.18, 1.52 であった。また同じ実験系を用いたとき 1/2 LD₅₀ 量の misonidazole の ER は 1.41 であった。

考 察

第一世代の増感剤と言われている misonidazole は *in vitro* 及び *in vivo* の実験では優れた効果を示したが、神経毒性のため実用にはいたら

なかった²⁾。低酸素性細胞に対する増感活性は親電子性と相関するとされ、多くの化合物が合成された。*in vitro* で有効であっても、*in vivo* のレベルまで有効な薬剤はあまり多くない。今回検定した DNIE は *in vitro* では効果/毒性比が misonidazole の 5-10 倍優れており³⁾、*in vivo* での増感効果が期待されていた。5/6LD₅₀ 量では強い増感効果が得られたが、1/2LD₅₀ 量の投与では misonidazole の方が優れた増感効果を示した。また大量の DNIE 投与は逆に放射線防護作用があるという報告がある⁴⁾。致死量に近い薬剤を投与すれば循環不全となり、腫瘍血流の低下のため低酸素分画が増加し、放射線抵抗性が増加している可能性がある。芝本らの *in vivo-vitro* assay ではこの効果を直接検出していることになる。本論文では照射後も生体内に腫瘍を残し再増殖過程を観察することになるので、異なった結果が得られたのかもしれない。HPLC を用いた検討では、DNIE は速やかに分解することが明らかになった。従って今後 DNIE を改良する方針としては、① 生体内で安定になる、② 代謝後の産物に強い増感活性があるように化学構造の一部を変更することが考えられる。また代謝産物 X1 は DNIE よりも、強力な増感効果を示すという報告があり⁵⁾、今後化学的に改良を続けて行けば、実用増感剤になる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Gray, H.L.: Radiobiologic basis of oxygen as a modifying factor in radiation therapy. *Am. J. Rentgenol.*, 85: 803-815, 1961.
- 2) 小野山靖人: 低酸素細胞増感剤 misonidazole の臨床成績. *癌の臨床*, 29(6): 718-725, 1983
- 3) Murayama, C., Hori, H., Inayama, S. and Mori, T.: A comparative study on the radiosensitizing effects and cytotoxic properties of misonidazole and 2,4-dinitroimidazole-1-ethanol in HeLa S3 cells. *Gann*, 73: 588-591, 1982
- 4) 芝本雄太, 小野公二, 高橋正治, 阿部光幸, 垣均, 柴田徹一, 稲山誠一: 放射線増感剤の大量投与時にみられたマウス腫瘍の放射線防護現象. *日本医放会誌*, 46: 67-69, 1986
- 5) 小野山靖人(研究代表者): 低酸素性が細胞に対する放射線増感剤の開発と効果に関する研究 (No. 3) 一文部省がん特別研究 I 小野山班昭和60年度研究報告書