



Title	分裂細胞に対する各種薬剤と放射線との併用効果に関する実験的研究(第18報), クロールプロマジンに関する実験
Author(s)	玄間, 正建
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 19(11), p. 2343-2353
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16337
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

分裂細胞に対する各種薬剤と放射線との併用 効果に関する実験的研究 (第18報)

クロールプロマジンに関する実験

北海道大学医学部放射線医学教室 (主任 若林勝教授)

玄 間 正 健

(昭和34年10月31日受付)

結 論

クロールプロマジンは人工冬眠剤として近時注目され種々な医学的領域に應用されている。これら薬剤は放射線防禦に対しても著明な効果があることが Stender¹⁾, Langendorff²⁾, Grau³⁾, Klein⁴⁾, 島⁵⁾などの研究者により報告されている。またクロールプロマジンは腫瘍細胞に対しても強い抑制効果を有することが Peters⁶⁾, 島⁶⁾などにより検討され、さらにX線との併用効果も実験され、両者の夫々よりも強い抑制効果を示すことが認められている⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。

著者の教室でも先年来放射線生物作用機構を明らかにする手懸として、各種薬剤との併用により起る生物作用から間接的にその機構を探らんとし、すでに十数種の薬剤との併用実験が行われている。

著者はこの一部としてクロールプロマジンを用い上記の研究者の業績と比較検討せんとして次の実験を行つた。先ず植物細胞としてソラ豆の根端細胞、腫瘍としてMTK肉腫Ⅲ細胞についてクロールプロマジンの細胞に対する作用を詳細に検討し、次いでX線との併用効果について実験を行い、さらにマウスのX線致死過程に対して如何なる影響をあたえるかを併せ実験した。

第一編 ソラ豆根端細胞に対するX線とクロールプロマジンの併用に関する実験

分裂細胞に対してX線とクロールプロマジンを用いた場合如何なる変化を現わすかを検討するため、先づ植物細胞としてソラ豆の根端細胞について実験を行つた。

実験方法

実験材料として京都産早生完熟ソラ豆の種子を1000倍昇汞水で約5分洗い、次に流水で約10分水洗後18~20℃水中に32時間浸し表皮の緊張度及び色調良好の種子を選び、水浸しの濾紙に並べ20℃の孵卵器に48時間収め根の長さ2cm以上に生育するまで放置した。それらを取り出し、ガラス容器(直径30cm深さ30cm)に根端を下方に向け差入れて栽培し、水温23℃に保ち、6.0cm±0.3cmに生育した根端を切りとつて用いた。これらの根端をアセトカーミン染色おしつぶし法¹³⁾により標本5枚を作製し、各々の標本について根端細胞2000個に含まれる分裂細胞を数えその平均値を処置前の分裂頻度を100として処置後の値をその増減率として表し、有糸核分裂頻度及び分裂各期の変動を観察した。

X線照射条件は160kVp, 6mA, 0.5mm Cu±0.5mm Al 濾過板(半価層0.85mm Cu), 根端焦点間距離30cm, 線強度30.5r/min, 根端部3.0cm, 50r 一時照射とした。

クロールプロマジンは吉富製薬コントミン(以下C.P.と略称)を用い0.01%, 0.005%, 0.001%の各種濃度溶液に根端部3.0cmをX線照射前後に30分間作用させた後その効果を観察した。

実験成績

I X線の影響

ソラ豆根端細胞に対するX線の作用は古くからJüngling及びLangendorff¹⁴⁾始め多くの研究者により放射線生物学的研究の材料として用いられて、これを追試して以下の実験の対照とした。

有糸核分裂頻度は第1図の如く、照射後3時間で処置前値の-40%と最低値を示し、9時間で略々前値に戻った。

分裂各期について見ると、前期は3時間後に最低値を示し9時間後に前値に戻り、以後中期後期の順に減少し9時間で略々前値に戻った。

中、後期の染色体の形態的異常として、染色体の粘着、凝集、切断、後期においては染色体橋、遅滞などが照射後1~6時間に認められた。この結果は先人の成績に略々一致するものであった¹⁴⁾。

II クロールプロマジンの影響

1) 0.01%溶液に作用させた場合

この場合有糸核分裂頻度は第1図に示す如く、処置1時間後にすでに減少が見られ6~9時間で最低値を示し、処置前の-75%にまで減少した。その後やや増加が見られるが24時間でもなお処置前値の-35%、48時間で略々前値に復した。

分裂各期について見ると、前期は処置1時間後に前値の55%を示し、6~9時間後に前値の16~10%と著しい減少を示すが以後回復に向い48時間後に前値に戻った。中期は処置後6~9時間で前値の28~22%に減少し48時間後に前値に復した。後期は処置後1~24時間まで前値の50%を示し48時間で前値に戻った。

次に中期及び後期細胞の染色体の形態的变化は処置1時間後から染色体の粘着、凝集を示す細胞が多く、12時間後にはこれらの異常細胞は認められなかった。又1~6時間迄は静止細胞の染色性は著しい低下を示した。

2) 0.005%溶液に作用させた場合

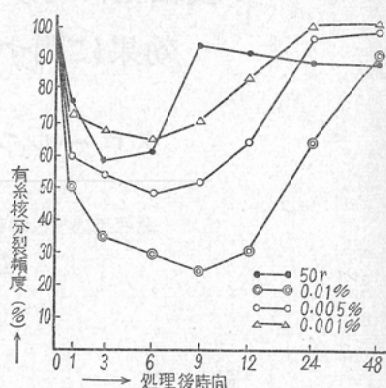
有糸核分裂頻度は処置後6時間で最低となり前値の-55%を示す。その後回復に向うが24時間に於て処置前値の-10%に達した。(第1図)

分裂各期の変化は分裂頻度に対応した値を示した。中期及び後期の染色体の形態的变化は粘着、凝集が処置後1時間に著明で、処置後6時間後には異常細胞の出現は顕著でない。この濃度に於ては染色性低下を示すことはなかった。

3) 0.001%溶液に作用させた場合

この場合は処置後6時間で分裂頻度は最低値を

第1図. 有糸核分裂頻度の変化
(C.P. 0.01%, 0.005%, 0.001%溶液及び50r)



示し処置前値の-35%となつたが24時間後で処置前値に戻った(第1図)。

分裂各期の変化は分裂頻度に対応し特別変化は認められず、染色体の形態的变化は0.005%溶液に作用させた場合と同様な傾向を示した。而しその出現度は軽度であつた。即ち染色体の粘着、凝集を示すものが処置後1~3時間に僅か認めた。

III X線とC.P.との併用効果

放射線と薬剤との根端細胞に対する併用効果を検討するに当り、先ず薬剤で処理し、その後にX線照射した場合(C.P.+X)とその逆処理をした場合(X+C.P.)とについて実験を行った。

薬剤はC.P. 0.005%溶液にて30分処理、X線照射は根端部3cmのみ50r照射と一定にし、各処理時間の関係に重点をおいて実験を行った。

「A」C.P. 処理後X線照射(C.P.+X)

30分間C.P.で処理し直後、1, 3, 6, 9時間後にX線照射を行いその影響を観察した。

a) C.P. 処理直後X線照射(C.P.(10)+X)

分裂頻度は第2図の如く、処理1時間後には処理前値の-70%を示し、3~6時間後に最低値-80%となり、その後回復に向い24時間後に前値の-30%までに戻った。

分裂各期の変化は、前期は3時間後最低となり9時間で回復傾向を示し24時間後に前値の65%に戻った。中、後期は略々分裂頻度に対応した変化

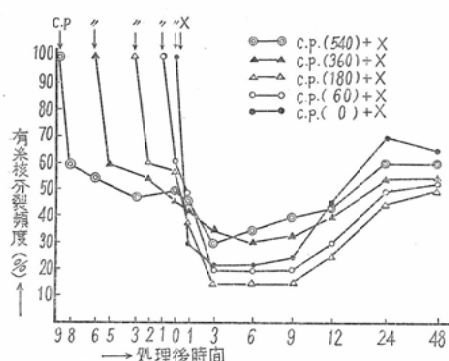
を示した。

染色体の形態的变化は照射後3～9時間中、後期染色体の切断が増加を示し、X線単独より出現頻度は増加する。又C.P. 単独処理の際より染色体の粘着性は強度となり原形質の染色性は低下を示した。

b) C.P. 処理1時間後X線照射(C.P.₍₆₀₎ + X)

第2図に示す如く、分裂頻度は照射1時間後に前値の-50%を示し、3時間後に最低値を示す、9時間迄の分裂頻度は3時間後と変らなかったが12時間後に回復の傾向を示し48時間後に前値の50%まで戻った。

第2図. 有糸核分裂頻度の変化(C.P.+X)



分裂各期の変化は前期の減少が著明であるが略々分裂頻度に対応した変化が見られた。

染色体の変化は照射後3～12時間までは染色体の粘着、凝集、切断が見られ、また原形質の染色性の低下は(C.P.₍₀₎ + X)の際と略々同様であった。

c) C.P. 処理3時間後X線照射(C.P.₍₁₈₀₎ + X)

分裂頻度は照射3時間後(処理6時間後)に最低前値の-85%を示し、以後9時間後迄略々同じ分裂頻度で経過し、12時間後から徐々に増加して48時間後で前値の略々50%に達した。(第2図)

分裂各期の変動及び染色体の形態的变化は前実験に極めて類似した経過をとったが、稍々異常型の出現頻度は強度で照射後24時間で僅かながら染色体の粘着、断裂を示す異常細胞を認めた。

d) C.P. 処理6時間後X線照射(C.P.₍₃₆₀₎ + X)

分裂頻度は第2図に示す如く、照射6時間(処理12時間後)で処理前値の-70%と最低値を示し、9時間後より徐々に回復し照射後24時間で処理前値の55%まで回復した。

分裂各期の変動は、前期は照射3時間後に最低値を示し、9時間後に増加した。中、後期は3～9時間後では殆んど増減を示さず、照射後12時間以後は分裂頻度に対応した値を示した。

染色体の形態的異常は照射後1～9時間迄は染色体の切断、粘着、凝集等の異常細胞を認めたが24時間後では異常細胞は殆んど観察されなかった。

e) C.P. 処理9時間後X線照射(C.P.₍₅₄₀₎ + X)

第2図に示す如く、分裂頻度は照射3時間後(処理後12時間)で最低値処理前値の-70%となり、6時間後に次第に増加を示し24時間後に前値の-40%に戻った。

分裂各期の変化は分裂頻度に対応した値を示し、染色体の形態的異常も前者に略々類似した。

以上の如くC.P. 処理後X線照射を行うと何れの実験群においても分裂頻度は夫々単独の場合より著しく減少し且つ数時間に亘ってその減少を持続している。又核学的変化もそれに対応して強度の変化を示した。之等のことより併用による強い抑制効果があると云える。今その効果を分裂頻度の消長より見るときはX線照射3時間前C.P. 処理が併用効果最も強く1時間前、直前がこれに次ぎ、6時間前、9時間前処理が一番劣っていた。

「B」X線照射後C.P. 処理(X+C.P.)

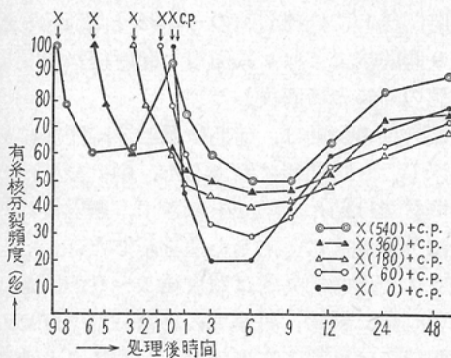
前実験と処置順を逆にしX線照射後C.P. 処理を行い同様の実験を行った。

a) X線照射直後C.P. 処理(+₍₀₎ + C.P.)

分裂頻度は第3図に示す如く、処理3～6時間後に照射前値の-80%と最低値を示し、以後回復に向い12時間後では前値の-40%、48時間後では-20%を示した。

分裂各期の変化は前期は処理3時間後に最低となり、6時間後に於て極く僅かの増加を示す。中、後期は3～6時間後で変化なく9時間以後で各期は分裂頻度に対応した値を示した。染色体に

第3図、有糸核分裂頻度の変化(X+C.P.)



見られる形態的变化に関しては1～6時間後に切断、粘着、凝集を示す異常細胞が増加した。原形質の染色性低下が見られた。

b) X線照射1時間後C.P.処理(X₍₆₀₎+C.P.)

C.P. 処理後6時間で分裂頻度は最低値を示し12時間後照射前値の45%に回復した。その後なお回復は続き48時間には30%に戻った。(第3図)

分裂各期の変化及び形態的異常は前者に類似した。

c) X線照射3時間後C.P.処理(X₍₁₈₀₎+C.P.)

第3図の如く、C.P.処理後6時間で最低値を示し9時間後に回復に向い、24時間後には照射前値の47%、48時間後には28%にまで回復した。

分裂各期の変化は分裂頻度に対応した値を示した。染色体の形態的变化は前実験に略々類似したが、その度合は少々軽度であった。

d) X線照射6時間後C.P.処理(X₍₃₆₀₎+C.P.)

この場合 C.P. で処理後6～9時間で分裂頻度は最低値を示し、照射前値の55%、24時間後で35%、48時間後で20%にまで回復した。(第3図)

分裂各期の変化は分裂頻度に対応した増減を示し、染色体の形態的变化は処理後3～6時間に粘着、凝集を認めるが C.P. 単独の際より少々その出現度は強かった。

e) X線照射9時間後C.P.処理(X₍₅₄₀₎+C.P.)

分裂頻度は C.P. 処理後6～9時間で最低値を示し24時間で照射前値の30%、48時間で10%

までに回復した。(第3図)

分裂各期の変化及び染色体の形態的異常は前実験(X₍₃₆₀₎+C.P.)に類似するが、異常細胞の出現度は少々軽度であった。

即ち夫々の効果が独立に現われている。しかし分裂の回復は少々遅れてみられた。

以上の如く、X線照射後 C.P. 処理ではその効果は C.P. 処理直前X線照射及び1時間前照射に於てX線及び C.P. 夫々よりも分裂頻度は可成り減少し且つ2～3時間減少を継続している。又核学的変化もそれに対応して著しい変化を示した。即ちこの場合明らかに併用効果が認められた。しかるに処理前3, 6, 9時間照射では夫々の効果が略々独立的に現われ、処理後3～9時間に強い分裂頻度の低下はなく単独と略々同程度である。しかしその回復は単独に比較してかなり遅延してみられる。

以上を総括するに C.P. は植物細胞の分裂頻度を減少せしめ又同時に核学的変化を生ぜしめるものである。即ち C.P. は細胞分裂を抑制するものである。この結果は多くの先人の業績に一致する。X線と C.P. を併用するに (C.P.+X) の場合には両処置の時間的間隔の如何に不拘併用効果が認められた。即ち両者夫々単独処置の場合より分裂頻度は著しく減少し且つその減少が数時間も持続する。又核学的変化も夫々単独に比して強度に現れる。しかし (X+C.P.) の場合には一般には (C.P.+X) の場合に見られたような著明な併用効果は認められない。この結果は佐々木が腹水肉腫についてマイトマイシンCとX線の併用実験の結果とよく一致している。従つてこの場合の併用効果の機序については佐々木¹⁵⁾の理論によつて説明される。

以上植物細胞によつて得られた結果を動物細胞によつても確めたとして次の実験を行った。

第二編 MTK肉腫Ⅲ細胞に対するX線とクロールプロマジンの併用効果についての実験

前実験の植物細胞において見られた現象が動物細胞に於ても見られるかどうかを確かめるためにMTK肉腫Ⅲの腹水肉腫細胞について同様な実験を

行った。

実験方法

ウィスター系白鼠(体重80~100g)にMTK肉腫Ⅲを移植し、移植後3日目のものを用いた。腹水を処置後継時的に採取しアセトゲリア染色おしつぶし法によつて作った標本について有糸核分裂頻度、分裂各期の変動及び中期、後期染色体の形態的異常を指標に観察した。分裂頻度は腫瘍細胞2000個に含まれる分裂細胞を数え、処置前の頻度を100として、処置後の値をその増減率として表した。その場合5例の実験値の平均値をもつて表示した。

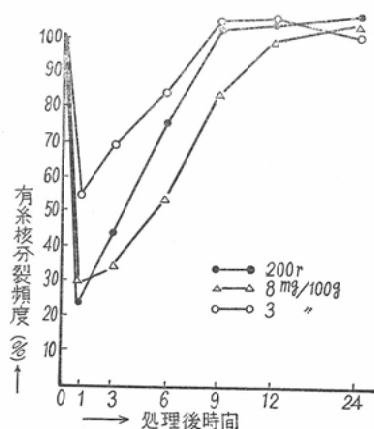
X線照射条件は前実験に準じ200r全身一時照射とした。クロールプロマジン(前同様コントミン)を使用8mg/100g, 5mg/100g, 3mg/100gの各種量を腫瘍動物の腹腔内に注射した。

実験成績

I X線の影響

腹水肉腫に対するX線の作用についての業績は多数あるが、之を追試し以下の実験の対照とした。有糸核分裂頻度は照射後1時間で最低となり処置前の約75%を示し、9時間後に前値に戻った。その結果は先人田尻¹⁰⁾、木戸¹¹⁾等の成績と略々一致する。(第4図)

第4図. 有糸核分裂頻度の変化(C.P. 8mg/100g 3mg/100g及び200r)



II クロールプロマジンの影響

C.P. の腫瘍細胞に対する影響について MTK

肉腫Ⅲを用い種々に投与量を変えてこれを実験検討した。

1) C.P. 8mg/100g 投与

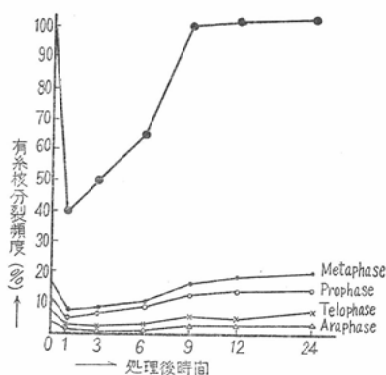
この場合の分裂頻度は第4図に示す如く、投与後1時間に処置前値の70%と最低値となり3時間後から回復に向い、投与後12時間で処置前値に戻った。

分裂各期の変動は、分裂頻度と対応した変化を示し、特定期の細胞が減少又は増加する傾向は観察出来なかつた。投与後1時間から細胞の崩壊を示すものゝ増加が見られ、腫瘍細胞2000個中に180個(0.9%)を示し、3時間後には150個(0.7%)、6時間後には100個(0.5%)、9時間後には急に減少し10~20個を認め投与後12時間では殆んど消失しており、分裂頻度の回復後には殆んど崩壊型を観察出来なかつた。

染色体の形態的異常は投与1~6時間後迄に中期及び後期の粘着、凝集、散乱、球状化及原形質の空胞形成、静止細胞の染色性低下を認めた。また投与1時間後から細胞の崩壊を示すものゝ増加が見られた。

2) C.P. 5mg/100g 投与

第5図. 有糸核分裂頻度の変化(C.P. 5mg/100g)



第5図の如く、分裂頻度は投与1時間後で処置前値の60%と最低値を示し、その後回復に向い9時間後で処置前値に戻った。

分裂各期の変動は分裂頻度に対応した変化を示した。染色体に見られる形態的異常及び細胞の崩壊を示すものは8mg/100g投与の場合に極く類

似した経過を示したが、その出現度は少々軽度であつた。

3) C.P. 3 mg/ 100 g 投与

分裂頻度は第4図に示す如く、投与1時間後に処置前値の-45%前後で最低となり、以後増加し9時間後処置前値に戻った。

分裂各期の変化は分裂頻度に対応し特別変化は見られなかつた。中、後期の染色体の形態的異常は前2者の出現度より軽度でありまた細胞崩壊、静止細胞の染色性低下もこの場合極めて軽度であつた。

Ⅲ X線とC.P.との併用効果

放射線とC.P.との腹水肉腫に対する併用効果を検討するに当り、C.P.を投与しその後X線照射した場合(C.P.+X)と、処置順を逆にX線照射後C.P.投与の場合(X+C.P.)について実験を行った。即ちX線は200r 全身一時照射、C.P.は5 mg/ 100 gと一定にし、両処理時間的關係に重点をおいて実験を行った。

「A」C.P.投与後X線照射(C.P.+X)

a) 投与直後X線照射(C.P.(0)+X)

この場合の分裂頻度は第6図の如く、処置1時間後で処置前値の-75%と最低値をとり9時間後に前値の-8%まで戻った。

分裂各期の変化は前期は1時間後に最低値を示し、その後回復に向つた中及び後期は分裂頻度に対応した変化を示した。染色体の形態的異常はC.P.及びX線単独の変化に比較して1時間後には粘着、凝集、球状化の出現が多く、6時間後には単独の変化と略々同様であつた。

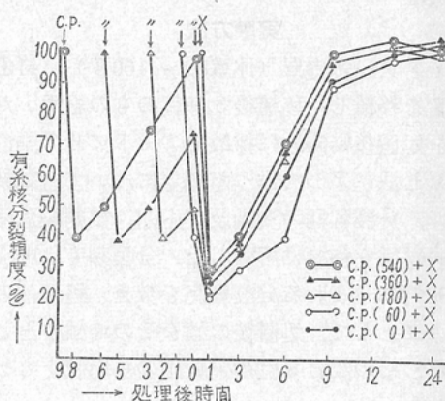
即ちこの場合の変化は分裂頻度に於ても亦核学的変化に於てもX線単独と略々同様な経過を示した。

b) 投与1時間後X線照射(C.P.(60)+X)

第6図の如く、照射後1時間(投与後2時間)で処置前値の-80%と最低値を示し、その後徐々に回復に向い12時間後に処置前値に戻った。

分裂各期の変動は分裂頻度に略々対応した。染色体の形態的变化は球状、凝集、散乱するものが増加し、原形質においても空胞形成及び静止細胞

第6図. 有糸核分裂頻度の変化(C.P.+X)



の染色性低下も著明であつた。

この場合はC.P.及びX線夫々の単独より稍々分裂抑制が強く現われた。

c) 投与3, 6, 9時間後X線照射(C.P.(180, 360, 540)+X)

分裂頻度は第6図に示す如く、C.P.投与後3, 6, 9時間後まではC.P.単独の夫々の効果が見られるが、こゝではX線照射を行うと照射後の分裂頻度は殆んど同様の時間的経過を示した。即ち照射1時間後にいずれの例においても処置前値の-71~-75%と最低値を示し、9時間後には何れも処置前値に回復した。

分裂各期の変動は略々分裂頻度に対応した変化を示した。また染色体の形態的異常及び崩壊細胞の出現度は併用によつて増強されることはなかつた。

この3つの実験群における分裂頻度の経過は、C.P.及びX線のそれぞれの効果が独立に現われ、両者の併用によつてその作用効果が強まることも減少することもなかつた。

以上の如く、C.P.投与後X線照射した場合両者による分裂抑制が夫々独立的に出現し、併用による相乗的な作用は認められなかつた。

即ち前実験(第一編)の植物細胞に対する効果とは異つた結果であつた。

「B」X線照射後C.P.投与(X+C.P.)

前実験と処置順を逆にしX線照射後C.P.を投与して実験を繰返した。

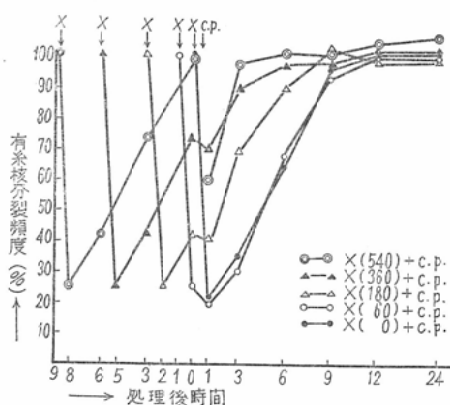
a) X線照射直後及び1時間後 C.P.投与 ($X_{(0)} + X$)

分裂頻度は第7図の如く, C.P. 投与直前照射のものでは処置後1時間で, C.P. 投与1時間前に照射したものでは照射2時間後でそれぞれ処置前値の-80%を示し, その後回復に向い投与後9時間で前値に戻った. 回復の経過は C.P. 単独と略々同様であった.

分裂各期の変化は, 分裂頻度に対応した値を示し, C.P. 投与後の崩壊型の出現は C.P. 単独投与の場合と変りなく, 染色体の異常はX線単独の場合と略々類似したものであった.

b) X線照射3時間後C.P.投与($X_{(180)} + C.P.$)

第7図. 有糸核分裂頻度の変化 ($X + C.P.$)



分裂頻度は第7図に示す如く, X線照射後1時間で, -75%と急激に減少し, 3時間後には-58%と少々増加が見られる. こゝで C.P. を投与すると僅かに減少し-60%となる. 投与後3時間(照射後6時間)では急激に増加を示し6時間後で-10%, 9時間後では処置前値に戻った.

染色体の形態的变化及び崩壊細胞の出現は C.P. 単独に比較して非常に軽度であった.

C.P. 投与による分裂抑制は極めて軽度であつて回復も速くであつた.

c) X線照射6時間後C.P.投与($X_{(360)} + C.P.$)

分裂頻度の経過は照射後1時間で-75%と急激に減少するが, 6時間後には-27%まで回復した, こゝで C.P. 投与すると投与後1時間(照射

後7時間)に僅かに-30%と減少するが再び増加を示し, 投与後6時間にはすでに処置前値に戻った. (第7図)

染色体の形態異常は極めて軽度であつた.

この場合も明らかに C.P. の効果は著しく軽減された.

d) X線照射9時間後C.P.投与($X_{(540)} + C.P.$)

分裂頻度は第7図の如く, 照射後1時間で-75%と減少するが3時間後より回復し9時間後には処置前値に戻った. こゝで C.P. 投与を行うと1時間後に-40%と減少を示すが3時間後に急激に回復し, 分裂頻度は処置前値に戻った.

この場合も前者と同様に染色体の形態的变化は軽度であつた.

即ち, C.P. による分裂抑制は極めて軽度である.

X線照射後 C.P. を投与するときは両処置の時間間隔が長くなるとX線的作用の回復が見られ其の後に C.P. による変化が現われる, 即ちX線的作用と C.P. の作用が独立的に見られる様である. 然しこの C.P. による分裂頻度の減少の度は C.P. 単独の場合より軽度である, 即ちX線の前処置が C.P. の固有の作用を軽減すると云うことである.

第三編

C.P. は植物細胞に対しても動物細胞に対しても分裂抑制的に働くことが明らかにされた, 即ち C.P. が分裂抑制的に働くことは普遍的であると云い, 然るに之れとX線を併用するときに見られる現象は植物細胞と動物細胞と異なる. この関係を追求するために動物体について放射線致死効果に対する影響を実験観察した. 即ち二十日鼠に致死量のX線を照射しその致死過程に対して C.P. が如何なる影響を及ぼすかを知らうとした.

実験方法

純系繁殖せるD系マウス(体重20-25g)を用い20匹を1群とし, 対照群と C.P. 投与群に分けた.

X線照射条件は前実験に準じ 750r 全身一時照射とした.

C.P. のマウスに対する LD_{50} の $1/5$ (1.0mg/

100 g) 及び $1/10$ (0.5mg/100 g) の二種の量についてX線照射直前 C.P. 投与群, 照射直後投与群及び無処置対照群の5群とした。

実験成績

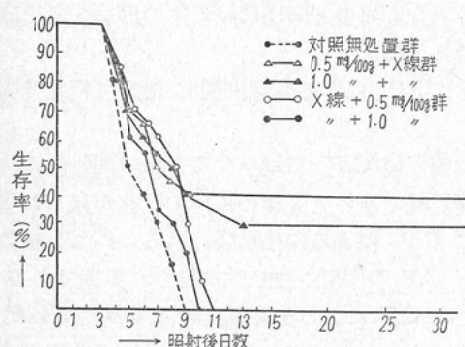
これらの結果は第8図に示す如くであつた。

対照群においては実験に供した20匹のマウスは照射後9日ですべて死亡した。

照射直後 C.P. 1.0mg/100 g 投与群では照射後10日目で全例死亡した。

照射直後 C.P. 0.5mg/100 g 投与群では照射後11日目で全例死亡した。

第8図



C.P. 1.0mg/100 g 投与直後X線照射群では50%致死日数は照射後9日で永久生存率(30日目に於ける生存率を永久生存率と以下呼ぶ)は30%を示した。

C.P. 0.5mg/100 g 投与直後X線照射群では50%致死日数は8日目, 永久生存率は40%であつた。

以上のことより C.P. を照射前投与するときは防禦効果があるが, 照射後投与では全く無効であつた。

C.P. の前処理の放射線致死過程に対する防禦効果については既に先人の業績がある⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾。著者は之を追試しその成績を確認した。C.P. は動物体全身の新陳代謝を低下せしめるのであるから, 上記の結果は当然予期せられるところである。然して C.P. の新陳代謝低下は神経性に或は内分泌系或は交感神経系を通じて起るものと考えられている。従つてこの放射線致死過程に及ぼす

影響は放射線の一次作用と関係するものではない。Cystein が防禦的に働く機構とは全く異なるものである。

総括及び考按

C.P. をソラ豆の根端細胞及び MTK 肉腫Ⅲ細胞に投与するに両者の細胞分裂に対して著明な分裂抑制を示した。根端細胞においては投与後急激に減少して6~9時間後に最低値となり24時間後に処置前値に戻った。肉腫細胞においては投与後1時間で最低値に達し, その後は急激に回復し9時間後に処置前値に戻った。両者ともにそれらの変化は投与量に対応して増加が見られた。

次に C.P. とX線を併用するに, 根端細胞に於ては (C.P.+X) では明かな併用効果がみられ両者の夫々より強い分裂抑制が見られた。

(X+C.P.) では根端細胞に於ては一般に併用効果は認められなかつた。但し例外的に照射1時間以内に C.P. 投与した場合併用効果が認められた。然るに肉腫細胞に於てはこれに反して (C.P.+X) では両者の作用が全く独立に現れ, 両者の併用による分裂頻度が増強したり, 軽減したりすることはない。また (X+C.P.) では照射直後及び1時間後投与ではX線単独と略々類似した変化を示し, 3, 6, 9時間後投与では C.P. による分裂抑制効果は著しく軽減され, 投与後3~6時間ですでに処置前値に戻る。

マウスに対して 750r X線照射を行い, その前後に C.P. を投与するに 0.5~1.0mg/100g C.P. 投与後照射において著しい防禦効果が認められたが, X線照射後 0.5mg~1.0mg/100g C.P. 投与では防禦効果はなかつた。

ソラ豆の根端細胞に対する C.P. の影響については Peters⁽¹⁶⁾ 等が分裂頻度を減少させることを明かにし, 腫瘍細胞についても Peters⁽⁶⁾, 島⁽⁵⁾ 等が Elberfeld 腹水腫瘍, Ehslich 腹水癌と同様に著明な分裂抑制を報告した。根端及び腫瘍細胞ともに各分裂期を詳細に解析したところ変化を受けた後期細胞の増加が認められたところから C.P. によつて後期において細胞分裂の遅延が起つてゐるものと Peter は推察し, さらに分裂抑制は

呼吸酵素の抑制，糖質代謝の低下，種々の酵素作用の抑制に結果していると考えている。著者の実験においても根端，腫瘍両細胞ともに細胞分裂の強い抑制が認められた。しかし Peters 等の報告したような後期細胞に対する影響は特に認められなかった。

放射線と C.P. との併用については Peters 等がソラ豆の根端細胞，Elberfeld 腹水腫瘍に対してラヂウムとメガフェンの併用を，鶏胚の心臓の組織培養の fibroblast cell で X 線とメガフェンの併用を研究¹⁷⁾し，夫々において単独より著明な分裂抑制を認めている。しかしこの実験はすべて投与後照射に限られ，併用の時間的關係にも重きをおいていない，島等はこの点に検討を加え Ehslich 腹水癌で X 線照射の前後に C.P. を投与し，単独より強い分裂抑制を認めている。著者はさらに前二者の実験に比して種々に条件を変え，より詳しい併用の効果を検討した。この結果は根端細胞では照射前後の処置によつて明かな差違が見られ (C.P.+X) の結果は Peters の報告に類似するも，(X+C.P.) では直後及び 1 時間後では効果の増強が見られるが 3，6，9 時間後投与では抑制効果は増強せず，ほぼ夫々独立した作用が現われている。また腫瘍細胞においては前二者の報告と全く異つて (C.P.+X) では併用によつて単独より分裂抑制が強度になることはなく夫々独立に作用が現われている。(X+C.P.) では C.P. 直後及び 1 時間後投与とを除いて C.P. の効果は軽度となり，細胞分裂は投与後 3～6 時間で処置前値に戻っている。

以上の如く，植物細胞では (C.P.+X) では Peters と同様併用効果が認められたに反し，腫瘍細胞の場合では前者の実験とは全く異り，併用による強い抑制は認められず，(X+C.P.) では逆に効果の軽減さえ認められた。また，C.P. 投与が照射前か照射後かによつてその効果は著しく異り，投与と照射との時間的關係によつても現われる効果に相違が見られている。このような腫瘍細胞における前二者との相違は如何なる原因によるかは明かでないが，腫瘍の反応の違いによるこ

とも考えられる。本山¹⁸⁾は数種の薬品において腫瘍の種類によつて反応に相違のあることを指摘したが，この場合にも MTK 肉腫Ⅲの C.P. と放射線との併用に対する反応が，前二者の腫瘍と異っていることも充分考えられるところである。

Peters 等は，Eichholtz¹⁹⁾ の記載した C.P. が血管及び細胞膜の硬化を起すという報告から，放射線照射により招来された有毒物質が細胞から流出することが妨げられたのであろうと考え，更に C.P. によつて新陳代謝が低下することから照射によつて起つた染色体切断の再結合が障害されるのも一因であろうとした。また培養細胞における実験から C.P. は RNA 合成を抑制し，X 線は DNA 合成を抑制する。この両者の異つた酵素系への抑制がより効果を増強するものと考えた。島⁵⁾等はこれらを検討し C.P. は特に RNA 合成に阻害的に働かないことを明らかにした。放射線作用は低温，低酸素状態，新陳代謝の低下などによつてその作用は著しく軽減されることが知られており，C.P. 投与によつても血糖の低下，自律神経遮断，体温の降下，新陳代謝の作用低下から，放射線作用の軽減が充分考えられる，それで併用によつて強い抑制作用が認められることは全く矛盾した結果と見られている。これらのことから考えて Peters 等の上記の説明は多くの理解し難い点を有している。

C.P. の放射線致死過程に対する影響については前述の研究者以外にも Haley²⁰⁾，佐藤²¹⁾，小池²²⁾，操²³⁾，谷川²⁴⁾等の多くの研究者がマウスについて生命の延長を報告している。特に Steuder はラッテを用いた実験から冬眠処置による生体の新陳代謝の低下，並びに組織酸素の低下に重要な意義を求めている。著者の実験においても同様な効果が認められたが照射前 0.5～1.0mg/100g C.P. 投与において著明であり，照射後投与では効果はみられなかった。

さて併用効果の機構については植物細胞の場合には前述の佐々木の理論でよく説明される。然し乍ら動物細胞に於て併用効果が見られず，夫々独立的に作用が現われることについては本実験から

だけではその機序を論ずることは出来ない、今後の研究に俟つべきである。

結 論

ソラ豆の根端細胞、MTK肉腫Ⅲ細胞について有絲核分裂頻度、分裂各期の変化、形態的異常の出現を示標としてX線とC.P.との併用実験を行った。更にC.P.のマウスのX線致死過程に対する影響を併せ実験し、次の如き結果を得た。

1) C.P.及びX線は根端細胞の分裂頻度の著明な抑制を示した。

2) C.P.とX線を併用する場合、(C.P.+X)において根端細胞では夫々単独に比して著明な分裂抑制を示した。逆に(X+C.P.)においては直後及び1時間後投与では強い分裂抑制が見られるが3, 6, 9時間では夫々の効果は略々独立して現われた。

3) C.P.は腫瘍細胞の分裂頻度に対しても著しい抑制を示した。

4) 腫瘍細胞にC.P.とX線との併用を行うと(C.P.+X)では夫々の効果が独立に現われ、併用による著しい分裂抑制はみられない、また(X+C.P.)では照射直後及び1時間後を除いてC.P.投与の効果が著しく軽減して見られた。

5) C.P. 0.5~1.0mg/100gを投与後750rをマウスに照射するに30~40%の永久生存率が見られた、逆に照射後にC.P.投与を行うと10日で全部が死亡した。C.P.投与後の照射はマウスのX線致死過程に対して明かな防禦効果を示した。

拙筆するに当り、多大の御助力を戴いた当教室石原氏並びに教室の皆様並びに種々御教示と御校閲を賜った札幌医大牟田教授に深甚の謝意を表します。

本論文の要旨は1959年第18回日本医学放射線学会(東京)に於て発表した。

本研究の一部は文部省科学研究費にはつたことを附記して御礼申し上げます。

文 献

- 1) H.S. Stender & T. Hornykiewytsch: Str. ther., 96, 453 (1955).
- 2) H. Langendorff & K. Koch: Str. ther., 94, 411 (1954).
- 3) H. E. Granl: Str. ther., 100, 142 (1956).
- 4) G. Klein: Radiol. Clin. (Basal), 25, 65 (1956).
- 5) 島他: 日医放誌, 17, 995 (1957).
- 6) K. Peters, H. Gütner & W. Krais: Str. ther., 97, 579 (1955).
- 7) 金田, 桜井: 日医放誌, 16, 400 (1956).
- 8) 桜井: 日医放誌, 16, 407 (1956).
- 9) 入谷: 日医放誌, 17, 1009 (1957).
- 10) 田尼: 日医放誌, 17, 1266 (1957).
- 11) 若林他: 第18回日本医学放射線学会(東京)発表.
- 12) 木戸: 日医放誌, (投稿中).
- 13) 湯浅: 顕微鏡実験法, 杞之社.
- 14) O. Jungling & H. Langendorff: Str. ther., 38 (1930).
- 15) 佐々木: 第18回日本医学放射線学会(東京)発表.
- 16) K. Peters: Str. ther., 95, 283 (1954).
- 17) K. Peters & H. Gütner: Str. ther., 99, 387 (1956).
- 18) 本山: 武田癌細胞の抗原性, 253, 南山堂 (1957).
- 19) F. Eichholtz: Dtsch. med. J. 5, 405 (1956).
- 20) J., T.J. Haley W.G. McCormock & E.F. McCulloch: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 88, 475 (1955).
- 21) 佐藤: 福岡医誌, 844 (1956).
- 22) 小池, 他: 日医放誌, 288 (1956).
- 23) 樺他: 日医放誌, 15, 357 (1955).
- 24) 谷川: 日医放誌, 18, 91 (1958).

Studies on the Combined Effects of Radiation and Various Chemicals on the Mitotic Cells (18th Report) Effects of Combined use of Chlorpromazine and X-rays

By

Masatake Gemma

Department of Radiology, School of Medicine, Hokkaido University
(Director: Prof. M. Wakabayashi)

The present paper deals with the effects of chlorpromazine and its combined use with X-rays on the root tip of the bean (*Vicia fava*) and MTK sarcoma III.

The effects were revealed by observation of three features: the frequency of mitosis,

the difference of each mitotic phase in number, and the frequency of abnormality of chromosomes in metaphase.

The effect of chlorpromazine as a protector against lethal effect by radiation on the mouse was also studied in connection with the main subject of study.

The observations may be summarized as follows:

1). Chlorpromazine and also X-rays caused decrease in number of mitotic cells of the root tip of bean.

2). Injection of the drug before X-irradiation showed much stronger effect on the root-tip to decrease its mitotic cells than the effect of either of the drug or X-irradiation alone. Injection one hour after X-irradiation showed similar effect, but otherwise, injection after irradiation in most cases had no influence upon the independent effect of each.

3). Chlorpromazine caused decrease also in number of mitotic cells of the sarcoma.

4). In the combined use of chlorpromazine with X-rays, each showed its own effect independently when the injection was carried out before irradiation. When the injection was carried out after irradiation, the efficacy of chlorpromazine was reduced by X-rays, excepting in the cases of right after and one hour after the irradiations.

5). Chlorpromazine protected the mouse from the lethal effect of radiation: injection of 0.5-1.0 mg/100 g of chlorpromazine to each mouse preceding X-irradiation with 750 r, saved the lives of 30-40% of the mice. However, such protective effect could not be obtained when the irradiation was made before the injection.
