The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	タウリンの放射線防護作用についての実験的研究
Author(s)	菅原, 努; 永田, 弘治; 田中, 富蔵
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1969, 29(2), p. 156-161
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17004
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

タウリンの放射線防護作用についての実験的研究

京都大学医学部放射能基礎医学教室
菅原　努　永田弘治　田中富蔵

(昭和43年9月19日受付)

Experimental Studies on Radiation Protection by Taurine

T. Sugahara, H. Nagata and T. Tanaka
Department of Experimental Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

The effect of taurine on the survival of repeatedly irradiated mice was confirmed by repeated experiments. Male dd/YF mice at 60 days of age were irradiated with ^{60}Co γ-ray of 365 R once every week until the death of animal occurred. Taurine was given subcutaneously at a dose of 1, 5 and 10 mg, or per os by giving 0.1, 0.3 and 3% solution for drinking water. The increase in survival time was observed at higher doses. Finally mice fed pellets containing taurine in 3%, VB_6 in 0.1% and both combined showed the increased survival of about 26, 21 and 45 percent respectively. ^{59}Fe uptake in the spleen and femur was studied in mice drinking a taurine solution. But the mechanism of the taurine effect remains to be elucidated.

1. 序

マウスに放射線全身照射をすると，taurine の尿中排泄が著しく変動することがAbe (1967) によつて詳細に分析された．その結果に基づいてAbe (1967) は，致死線量の照射を受けたマウスに照射後4日前後に10～20mgの taurine を投与すると生存率を有意に上昇させ得ることを示した．そこで著者らは，彼らが以前から行なつている分割照射の系 (Sugahara et al, 1966, 1968) を用いて taurine の修復効果を調べるとともに，その作用機序の一端を探ぐるために taurine の造血系に対する作用を検討した．

2. 実験材料および方法

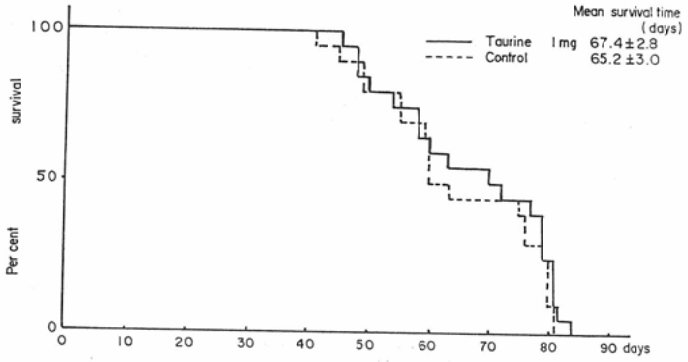
実験に使用したのは船橋農場より購入した dd/YF 雄マウスで60日令より実験を開始し，全実験期間を通じ船橋農場製固形飼料と水を特に断つたもの以外では自由に与えた．照射は 1,000Ci ^{60}Co γ線照射装置で，線量率は約64 R/min であり，線量はビクトリーン社製ラドコンによつて測定した．分割γ線照射は週1回 365R宛を動物が全部死亡するまで繰返した．taurine の投与は10%または5%水溶液の皮下注射を週3回行なうか，または 0.1～3%水溶液を給水瓶に入れて連続して飲用させた．この場合には水道水は与えなかつた．注射は照射直後と3日および5日後に行ない照射後投与という形をとつた．なお，最後に taurine 3%，VB_6 (塩酸ピリドキシン) 0.1%をそれぞれ単独および両者混合の固形飼料を作り，飼料としての経口投与の実験を行なつた．このときの基礎飼料としては船橋農場製マウス・ラット用 No. 2を用いた．

効果の判定は分割照射の場合には，実験開始後の生存率曲線を描き，それを対照と比較し，また数量的には平均生存日数を算定し，これを統計的に比較した．また造血系の検索には，^{59}Fe 摂取率 (0.5 μCi ^{59}Fe 投与後6時間の各臓器の放射活性の比較) および内因性脾コロニー法を用いた．

実験条件の詳細についてはそれぞれの項に述べる．

3. 分割照射に対する効果についての実験

図1 Survival curves of repeatedly irradiated (365R/week) dd/YF mice treated with Taurine



実験は投与量，投与方法などを若干変えて6回繰返して行なつた．

第1実験は taurine 1mgを1%溶液として投与した．結果は Fig. 1 に示すごとくで，無処置の生存日数が異常に長くなり，その原因は全く不明である．taurine 投与群の生存曲線は対照のそれとほとんど重なつた．平均生存日数では2日余の延長が見られたが，もちろん統計的に有意ではない．そこで taurine の投与量を増して次の実験を行なつた．

第2実験では taurine 5%溶液を用い，毎回5mgの投与を行なつた．対照群の生存率曲線は第1実験のそれより有意に短かくなつたが，これは，これまでの同一条件の実験における対照の値とほゞ一致している．（たとえば Sugahara, 1965の Table 2を見よ）taurine 5mg投与群の生存率曲線は Fig. 2に示すように，対照のそれから右の方へ移動し，明らかに生存率の向上が見られる．平均生存日数では6日の延長があるが，この差は統計的に有意ではない．そこでより多くの taurine を与える方法として経口投与が考えられた．

第3実験では taurine 0.1%，0.3%，3%の水溶液を給水瓶に入れて飲水の代りに与え，そのまま分割照射を行なつた．結果は Fig. 3 に示すごとくで，対照の生存日数が再び延長し，第1，第2実験の中間となつた．そのためか対照より生存日数が延長したのは3%群のみであつた．今度の場合は平均生存日数の延長は約10日で，対照との差は統計的にも有意であつた．taurine 投与群の

図2 Survival curves of repeatedly irradiated (365R/week) dd/YF mice treated with Taurine

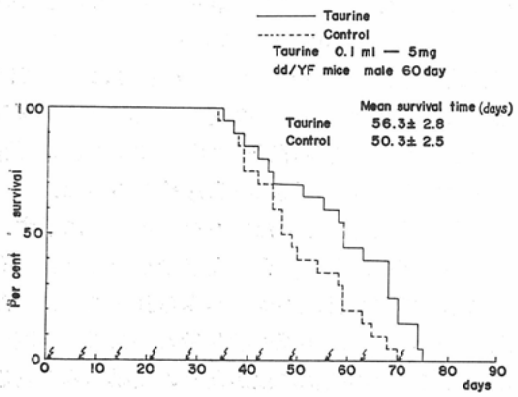


図3 Effect of Taurine in drinking water on the survival of repeatedly irradiated (365 R/week) dd/YF mice

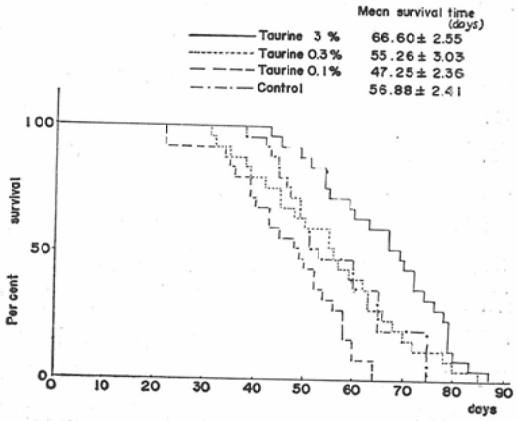


図4　Survival curves of repeatedly irradiatied (365R/week) dd/YF mice treated with Taurine

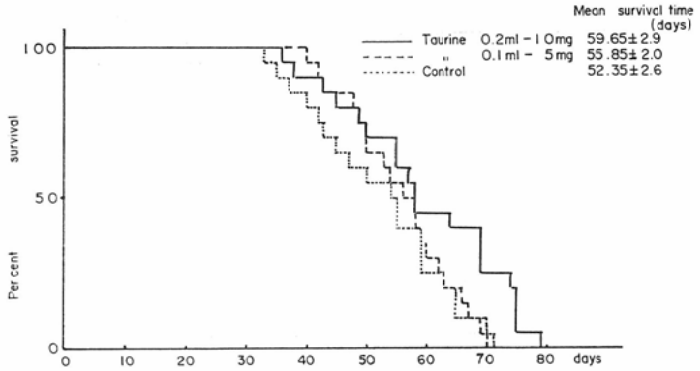
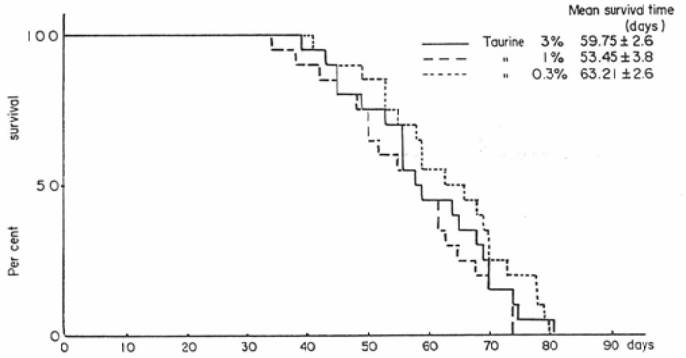


図5　Effect of Taurine in drinking water on the survival of repeatedly irradiated (365R/week) dd/YF mice



間では taurine 量の多い程平均生存日数も大きいという傾向が得られたが，前述のように対照群のそれが 0.3%のものと同じなので，0.1%，0.3%で taurine の効果があつたとは言えない．

以上の結果から，一応 taurine 投与量が充分であれば分割照射の場合に生存日数を延長させることができるということがわかつたので，このことを再確認し，投与量との関係をより明瞭にするために，さらに実験を追加した．

第4実験では，5% taurine 溶液を用いて毎回5mgおよび10mgの注射による投与を行なつた．結果は Fig. 4 に示すごとく，両処置群に生存日数の延長がみられ，その程度は投与量に応じている．この場合の対照群の平均生存日数は第2実験のそれに近かつた．なお平均生存日数の延長はそれぞれ約 3.5日と7日であつたが，この差は統計的に有意ではない．

第5実験は，taurine 水溶液 0.3，1，3%のものを飲用させた．なお，この場合の対照は実験を平行して行なつたので，第4実験のものを用いた．結果は Fig. 5に示すごとく，3群ともに生存日数の延長がみられたが，その程度については必ずしも taurine の量との間に一定の関係がみられなかつた．平均生存日数の中，0.3%と3%群のものは対照群との間に有意な差があつた．

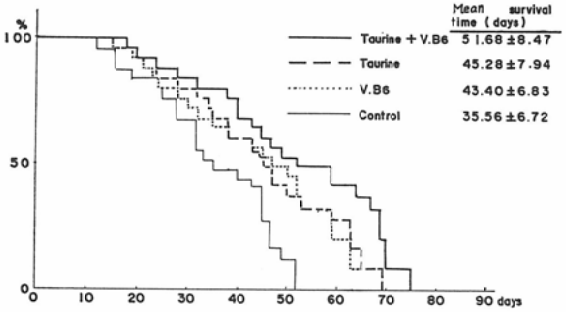
以上の結果をまとめたものを Table 1 に示す．これから注射による場合は投与量が多くなればそれに応じて生存日数の延長がみられること，また飲用させる場合は実際の投与量も不明で，溶液の濃度と効果との関係にはかなりの変動がみられる

Table 1. Mean survival times and their standard error of mice irradiated repeatedly at 365 R of ^{60}Co γ-rays once per week

Exp. No.	No. of mice	Control	Injected dose, 3 times per week			
			1 mg	5 mg	10 mg	
1	20	65.2± 3.0	67.4± 2.8	—	—	
2	20	50.3± 2.5	—	56.3± 2.8	—	
4	20	52.4± 2.6°	—	55.9± 2.0	59.7± 2.9	
			Taurine concentration in drinking water			
			0.1%	0.3%	1%	3%
3	25	56.9± 2.4	47.3± 2.4	55.8± 3.0	—	66.6± 2.6**
5	20	52.4± 2.6°	—	63.2± 2.6*	53.5± 3.8	59.8± 2.6**

*,** Statistically significantly different from the control. * $p<0.01$ ** $p<0.05$
° The same control group.

図6 Survival curves of repeatedly irradiated (365R/week) dd/YF mice treated with Taurine and $V.B_6$ in pellets



が，ある程度以上の投与量で生存日数の延長がみられることがわかる．

第6実験は taurine 3%添加固形飼料を実験期間を通じて与えた．なお，この場合の対照に与えた飼料は上記添加飼料の基礎としたもので，同じ船橋農場製であるが組成の異なつたマウス・ラット用 No. 2である．また同時に VB_6（塩酸ピリドキシン） 0.1%添加のもの，および taurine 3%，VB_6 0.1%添加のものについても同時に実験した．各群の動物数は25である．これらの結果は Fig. 6に示すごとくで，taurine，VB_6 はそれぞれ単独でも，あるいは併用しても有意に生存日数を延長した．

4. 造血機能に対する効果についての実験

生後60日のマウスに 1週間水の代りに 0.1，0.3および3% taurine 水溶液を与え，8日目に ^{59}Fe 0.5μCi を静注し，6時間目に cervical dislocationによつて殺し，脾および両大腿骨の放射活性をウエル型シンチレーションカウンターで計測した．各点にはマウス10匹を用いた．その結果は

Table 2. Effect of Taurine in drinking water for one week on the hemopoietic system (spleen weight and ^{59}Fe uptake for 6 hours)

Taurine conc.	spleen weight	spleen radioactivity (cpm × 10^{-4})	femur radioactivity (cpm × 10^{-3})
0 (Contsol)	276.8±20.1	28.7± 3.4	23.4± 2.0
0.1%	236.8± 6.7	19.7± 5.6	31.1± 3.0*
0.3%	223.9±16.9*	21.4± 2.2	30.1± 3.7
3 %	219.4± 8.9*	20.1± 1.4	36.4± 2.6*

* Statistically significantly different from the control

Table 3. Endogenous spleen colony and hemopoietic activity (^{59}Fe uptake for 6 hours) 10 days after 600R X-irradiation in mice treated with Taurine per os.

Taurine concentration in drinking water	spleen weight	No. of noduler per spleen	Spleen radioactivity cpm × 10^{-4}	Bone manow radioactivity cpm × 10^{-3}
0 (Control)	214.3±21.3	35.1± 5.2	22.7± 2.8	49.2± 6.0
0.1%	245.2±17.7	18.8± 4.1*	31.0± 2.8*	46.2±13.6
0.3%	199.4±10.0	24.6± 4.6	25.0± 2.5	46.0± 6.5
3 %	210.6±17.4	17.0± 5.0*	26.7± 2.2	43.4± 6.0

* Statistically significantly different from the control.

Table 2に示すごとくで，taurine の投与により脾重および脾の ^{59}Fe 摂取率は低下し，大腿骨では逆に増加している．taurine の量との関係は脾重と大腿骨の ^{59}Fe 摂取率とには逆の関係がみられるが，脾の ^{59}Fe 摂取率には taurine 量による差がほとんどみられない．これらの変化は大部分統計的に有意である．

次に一週間同様に taurine 溶液を与えたものに，8日目に 600 R X線（190 Kvp, 25mA）の全身照射を行ない，そのまま taurine 水を与えたまま照射後10日目に ^{59}Fe 0.5 μCi を同様に静注し，6時間後に殺して脾および大腿骨の放射活性を測定し，ついで脾を Bouin氏液に固定し，表面の結節数を算定した．その結果を Table 3に示す．この場合は 600 R照射後の回復および内因性脾コロニーをみることになる．taurine 投与群では予期に反して内因性脾コロニー数が減少している．骨髄の ^{59}Fe 摂取にも僅かな低下がみられるが，統計的に有意ではない．これに反し，脾の ^{59}Fe 摂取はかえつて増加している．したがつて，脾結節1コ当りの ^{59}Fe 摂取は taurine 投与により増加していることになる．

5. 考　察

分割照射の系において，ある程度以上のtaurineが投与されると生存日数が延長することが示された．飲用の場合は連続して与えられているが，注射による場合は照射直後から5日後までの間に投与されており，次の照射までの間に2日あるので，効果は主に回復促進によるものと考えられる．ただ間隔をおいてはいるが投与は長期にわたつているので，それが生体の感受性を変えているという可能性も否定はできない．

投与量と効果との関係は皮下注射の例からみると，この条件では一回5mg以上でないと明瞭な効果は認められない．飲用の場合は摂取量は濃度と飲水量との積になるので濃度だけからは確実なことはわからない．そのせいであるか，生存日数と濃度との間の一定の傾向は第3実験では認められたが，第5実験では認められなかつた．

飼料に taurine を添加した第6実験では効果は明確である．この場合の投与量は不明であるが3%であるから，一日飼料摂取量 5 g として 250 mg，3 g として 150mgときわめて大きい．同時に行なつた VB_6 の結果は，菅原の前の報告（菅原，1967）の結果を再確認したものと言える．これらの効果を対照に対する生存日数の増加百分率であらわすと，taurine, VB_6, および taurine + VB_6 でそれぞれ+26，+21 および +45となる．taurine とVB_6との間にどのような作用の相乗性があるかについてはこれだけの実験から断定することはできないが，少なくとも作用機序が異なるためか両方の作用がみられている．VB_6 は前回使用したのは活性型 PAL-P 0.083%で +20%の効果があり，今回のは塩酸ピリドキシン 0.1%で+21%とほゞ同様の効果であつた．

この分割照射の系による放射線防護剤のスクリーニングは1963年以来，われわれの研究室で繰返し行なつてきた（Sugahara et al, 1963）．この程度の線量での死因は腸粘膜または造血系の障害であるが，実験の経過を追つて標本をとり組織変化

を調べたが，腸粘膜には死因となるような変化はなく，主に造血系の障害とその結果がみられるのみである．これからこの系で造血系を問題にしていると言つてよいであろう．この間対照の平均生存日数はいつも統計的に有意差のない程度のばらつきしか示さなかつたが，最近になつて時折有意に長くなる例がみられるようになつた．本研究での第1実験の場合もその1例である．このことは実験としても，また生体の感受性や回復に影響する未知の因子の究明という点からもきわめて重要で，今後の検討を必要とする．今回の実験においてはそのため常に実験シリーズ毎に対照群をおき，比較は常にその対照との間で行なつて，それにもとづいて効果を検定した．

^{59}Fe 摂取率の実験の結果から言えることは，taurine 0.1%のものでも一週間飲用していると脾の erythropoiesis が低下し，逆に骨髄のそれが上昇するということである．マウスにおいては，脾は元来 erythropoiesis の中心を成している．このことは脾と骨髄との ^{59}Fe 活性を比較しても明らかである．それが一部骨髄へ移行したことになるが，これがどのような機作によるのであるか，またこのことが分割照射の系でみられた効果とどんな関係があるか，今のところ何とも言えない．しかし taurine が造血系に影響していることだけは確かである．

このように，taurine を与えられたマウスでは600R照射による内因性脾コロニー数がかえつて減少していた．内因性脾コロニーが照射後の生残造血系幹細胞数に比例するという Till and Mc Culloch (1963) の考えによれば，taurine 投与によつてこれらの幹細胞は放射線感受性が高くなつたことになる．これでは分割照射の系でみた効果と矛盾する．脾コロニー数は taurine 投与で減少するのに脾の ^{59}Fe 摂取はかえつて上昇している．これは各コロニーの造赤血球活性が非常に亢進していることを示している．このことはコロニー数の減少にもかかわらず脾重に減少のみられないことからも支持される．このことが taurine の分割照射に対する効果とどのような関係にあるかはにわかには断定し難いが，一応次のように考えたらどうであろうか，前にわれわれはヌクレオチド混合物 (Nucleton) の場合にも，その分割照射に対する延命効果にもかかわらず骨髄のCFUが明らかに対照より速やかに減少することをみた (Sugahara et al. 1968)．これに対して functional cell hypothesis を提案した．その要旨はこの薬剤の投与は末梢における functional cell の level を必要な程度に保つことに役立つているので，その結果逆に幹細胞数はかえつて減少するというものである．taurine 投与により照射後回復期における造血活性の上昇がみられたが，内因性脾コロニーはかえつて減少した．このことから taurine は照射後の回復を促進するが，細胞の感受性を低下させるものとは考えられない．

taurine の作用機序については今後さらに検討を続ける必要がある．

要　旨

マウスを材料として 365R ^{60}Co γ線を週一回動物の死亡するまで繰返すという系を用い，注射または経口投与による taurine の生存日数への効果を確認した．なお，^{59}Fe 摂取率を指標として taurine の造血系とその放射線障害からの回復過程への影響について調べた．

謝　辞

本研究を行なうに当つて，大正製薬株式会社より試薬その他の提供を受けた．

文　献

1) Abe, M.: Proc. Int. Conf. Radiat. Biol. & Cancer Radiation Soc. Japan. pp. 169～174, 1967.
2) Sugahara, T., Nagata, H. and Nishida, H.: Nippon Acta Radiol. 23, 216～220. 1963.
3) Sugahara, T., Tanaka, T. and Nagata, H.: Proc. 20 th Brookhaven Symp. in Biol. pp. 284～302. 1968.
4) Sugahara, T., Nagata, H. and Tanaka, T.: Radiat. Res. 29, 516～522. 1966.
5) Sugahara, T.: Jap. J. Genet. Suppl. 40 194～206. 1965.
6) Till, J.E. and McCulloch, E.A.: Radiat. Res. 18, 96～105. 1963.
7) 菅原努, 診療, 20, 2119—2126. 1967.