



Title	トリヨードサイロニンの腫瘍の発育、並びにX線感受性に及ぼす効果 第2報
Author(s)	島、隆允
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1963, 22(11), p. 1211-1215
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/17464">https://hdl.handle.net/11094/17464</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

# トリヨードサイロニンの腫瘍の発育、並びに X線感受性に及ぼす効果 第2報

鳥取大学医学部放射線医学教室

島 隆 允

(昭和37年12月14日受付)

Effects of L-triiodothyronine on growth and Radiosensitivity of Tumors

Report 2

By

Takayoshi SHIMA

Department of Radiology, Tottori University School of Medicine, Yonago, Japan.

The effects of L-triiodothyronine ( $T_3$ ) in excessive doses on growth and radiosensitivity of tumors were studied, and the following results were obtained.

1. The mitotic rate of Ehrlich ascites carcinoma cells in mice was decreased by  $T_3$  injection at each dose level of 20, 30 and 40 $\gamma$ /mouse.
2. The growth rate of transplanted mammary tumors in C<sub>3</sub>H mice was decreased by injections of 20 $\gamma$   $T_3$  in every other day.
3. The reduction of mitotic rate of Ehrlich ascites carcinoma cells in mice, caused by X-irradiation, was increased and prolonged by injection of 20 $\gamma$   $T_3$  immediately before irradiation, but  $T_3$  injection at 10 hours before irradiation did not produce the similar combined effect.
4. The suppression effect of irradiation to growth activity of transplanted mammary tumors in C<sub>3</sub>H mice was potentiated by the injection of 20 $\gamma$   $T_3$  immediately before irradiation.

From these results, it will be suggested to be an available auxiliary treatment of radiation therapy of malignant tumor patients to administrate an excessive dose of  $T_3$ , if they show no evidence of intolerance to it.

## 緒 言

甲状腺ホルモンの適量では成長と分化が促進され、筋肉の緊張が増加し、各組織の機能は望ましい状態に保たれるが、過量では甲状腺機能亢進症にみられるように、徒らに心機能や各組織の新陳代謝が亢まり、精神の統合が分裂し、筋肉の萎縮や脱力を來して成長が抑制される。このように同

一の甲状腺ホルモンであつても、量の違いによって生体に対して有益な作用と有害な作用とが現れるわけであるが、悪性腫瘍組織に対して甲状腺ホルモンの投与量の差はどのように影響するのであろうか。我々は第1報<sup>1)</sup>で適量の triiodothyronine (以下  $T_3$  と略する) の効果について報告したので、本論文では大量の  $T_3$  が実験腫瘍及びそ

の放射線感受性に及ぼす影響について報告する。

#### 実験方法並びに実験成績

##### 1. $T_3$ のエールリッヒ 腹水癌の細胞分裂に及ぼす影響

実験方法 : dd 系雄マウス(体重15~17g)25匹を次の5群に分けた。生塩水0.4cc/マウス注射群,  $T_3$  20 $\gamma$ /マウス注射群,  $T_3$  30 $\gamma$ /マウス注射群,  $T_3$  40 $\gamma$ /マウス注射群及び $T_3$  注射液の溶媒として使つた propylenglycol 0.2g/マウス注射群である。 $T_3$  注射液は50 $\gamma$ /cc の濃度で溶媒として propylenglycol 0.5g/cc が使用されている。

注射はエールリッヒ癌腹腔内移植後6日目に皮下に行ひ、注射前、注射後1, 3, 6, 10, 24, 48時間に少量の腹水を採取し塗抹標本を作り、アセトダリヤ染色変法(島)を施し、各群の癌細胞分裂率の平均値を算出し、注射前値を100%としてその経時的変化を比較検討した。

実験成績 : 図1のように、生塩水注射群では細胞分裂率は緩慢に上昇したが、propylenglycol注射群では注射10時間後に一時軽度の下降を示し、また緩かに上昇した。 $T_3$  注射群では注射後次第に著しい下降を示し、対照群と明かな差が認められた。20 $\gamma$ 注射群では10時間後で、30 $\gamma$ 注射群では24時間後で最も細胞分裂率が減少した。また40 $\gamma$ 注射群では注射10時間で5匹共皆死亡した。以上の事から、前報の中等量迄の $T_3$ の投与の成績とは

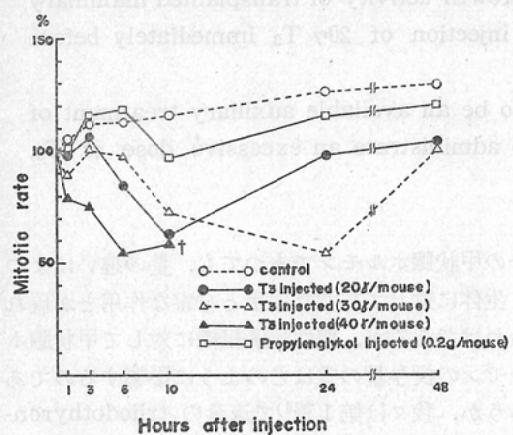


Fig. 1. Effect of  $T_3$  on mitotic rate of Ehrlich ascites carcinoma cells.

全く逆に、大量の $T_3$ 投与では癌細胞の細胞分裂は抑制される事が分る。

##### 2. $T_3$ の自然発生乳癌皮下腫瘍の増大率に及ぼす影響

実験方法 : C<sub>3</sub>H マウスの自然発生乳癌を摘出し、その細片の一定量を C<sub>3</sub>H 雄マウス(体重15~18g)の背部皮下に移植し、移植に成功した20匹のマウスを  $T_3$  20 $\gamma$ /マウス注射群と、対照無処置群に分けた。 $T_3$  の注射は皮下移植後9日目から2~3日間隔で6回行つた。腫瘍の大きさはツ反応測定用カリバーで腫瘍を挟み、縦径+横径/2をもつて腫瘍直径とみなした。

実験成績 : 注射前の腫瘍平均直径を100%として、その後の平均腫瘍直径の増加率をみると図2のようになり、明かに  $T_3$  注射群では、対照無処置群に比して腫瘍の発育が抑制された。この成績も第1報の中等量の  $T_3$  投与成績とは全く逆である。

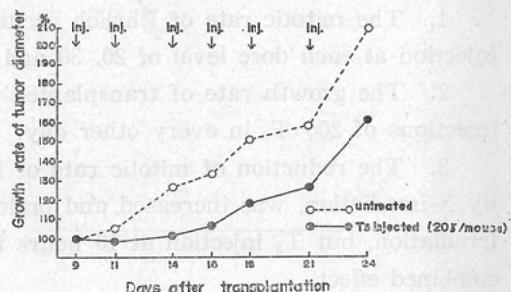


Fig. 2. Effect of  $T_3$  on growth rate of transplanted mammary tumors in C<sub>3</sub>H mice.

##### 3. $T_3$ 及びX線照射のエールリッヒ 癌細胞分裂に及ぼす影響

###### a) $T_3$ とX線照射を同時に併用した場合。

実験方法 : dd 系雄マウス(体重15~17g)を2群(1群5匹)に分け、単独照射群及び $T_3$ 注射直後X線照射群とした。X線照射はエールリッヒ癌腹腔内移植後6日目に全身照射100r(二次電圧: 170kVp, 二次電流: 5mA, 濾過板: 0.7mm Cu+0.5mmAl, 距離: 40cm, 線量率: 17.4r/min)を行つた。 $T_3$  注射はX線照射直前に20 $\gamma$ /マウスを皮下注射した。X線照射前、照射後1, 6, 10, 24, 48時間目に各マウスより少量の腹水を採取し、

塗抹標本を作り前述の如く染色し鏡検した。

実験成績：照射前の細胞分裂率を100%として、その後の変化を経時的にみると、図3のようになり、 $T_3$ とX線の同時併用群ではX線単独群に比して明かに併用効果が現れ、長時間分裂の抑制が続いた。

b)  $T_3$ をX線照射の10時間前に注射した場合  
実験方法： $T_3$ の20 $\gamma$ /マウスをX線全身照射100rの前10時間に注射した以外は(a)と全く同じである。

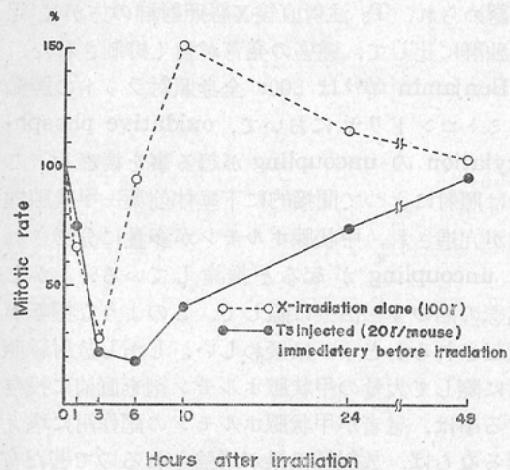


Fig. 3. Effect of combined X-irradiation and  $T_3$  on mitotic rate of Ehrlich ascites carcinoma cells (1).

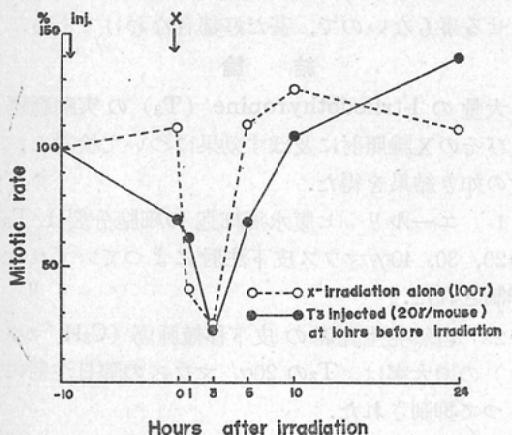


Fig. 4. Effect of combined X-irradiation and  $T_3$  on mitotic rate of Ehrlich ascites carcinoma cells (2).

実験成績：X線照射10時間前、即ち $T_3$ 注射直前の細胞分裂率を100%として、経時的に細胞分裂率の変化を観察すると図4のようになる。即ち照射単独群では照射後3時間目に照射10時間前値の23.9%（照射前値の22.0%）に低下した。 $T_3$ とX線の併用群では、照射前に既に $T_3$ 投与によって細胞分裂率は照射前値の70.2%に減少しているが、これに照射を行うと照射3時間後に照射前値の22.0%（照射前値の31.5%）に低下し対照のX線単独群とあまり差がなく、その恢復にも著しい差は認められなかつた。この成績より推定される事は、大量の $T_3$ 投与によって細胞分裂が抑制されている時に、更にX線照射を行つても併用効果はあまり現れないと言ふ事である。

#### 4. $T_3$ 及びX線照射の皮下腫瘍発育に及ぼす影響

実験方法：自然発生乳癌を背部皮下に移植されたC<sub>3</sub>H雄マウス20匹を、単独X線照射群及び $T_3$ 注射直後X線照射群の2群に分けた。

X線照射は皮下腫瘍の直径がほぼ10mm以上になつてから、腫瘍のみを鉛の遮蔽板の穴より出して、体腔管で1000rを1回に照射した。照射条件は二次電圧：170kVp、二次電流：4mA、距離：3cm、線量率：150r/minである。 $T_3$ はX線照射直前に20 $\gamma$ /マウス宛皮下に注射した。

実験成績：照射前の腫瘍直径を100%として、その後の直径の変化をみると図5のようになり、

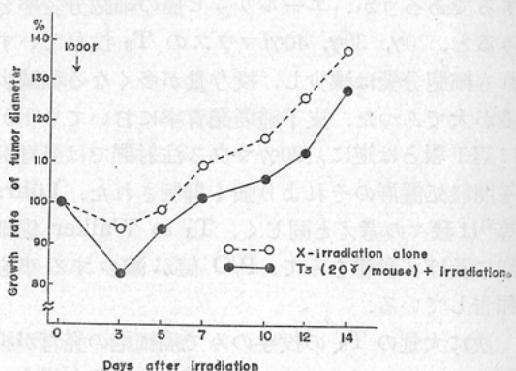


Fig. 5. Effect of combined X-irradiation and  $T_3$  on growth rate of transplanted mammary tumor.

$T_3$  と X線の併用群の方が X線単独群より腫瘍の発育がより強く抑制された。

### 考 按

甲状腺ホルモンの作用の詳細なメカニズムはまだ明かにされていないが、甲状腺ホルモンがどのようにして細胞の代謝に影響を及ぼすかと云う点については、最近次第に解明されて来つゝある。即ち Martius<sup>2)</sup>, Lehninger<sup>3)</sup>, Lardy<sup>4)</sup> 等により、甲状腺ホルモンの一つである  $T_3$  が oxidative phosphorylation の uncoupling agent の一つである事が発見された。彼等によると、細胞から分離されたミトコンドリヤの oxidative phosphorylation が  $T_3$  により uncoupling される事実より、甲状腺ホルモンは細胞の oxidation と phosphorylation との coupling の効率を変化させる事によって、代謝を調節していると云う。云いかえれば、大量の  $T_3$  の投与により細胞は ATP 生成に必要な呼吸エネルギーの利用が妨げられるので、呼吸代謝がより大とならざるを得なくなるとも云えよう。臨床的にはバセドウ氏病患者において基礎代謝が亢進しているに拘らず、作業能力は著しく低下している事や、動物実験で甲状腺機能亢進動物の組織の P/O 値が減少している事は、此の機転により説明され得る。

我々は第1報<sup>1)</sup>で 2~10 $\gamma$ /マウスの  $T_3$  は癌細胞分裂率並びに皮下腫瘍発育率を促進する事を報告したが、大量の  $T_3$  の投与ではどのように変化するであろうか。エールリッヒ癌の細胞分裂率をみると、20 $\gamma$ , 30 $\gamma$ , 40 $\gamma$ /マウスの  $T_3$  投与でいずれも細胞分裂は減少し、投与量が多くなる程減少度が大であつた。皮下腫瘍発育率においても明かに第1報とは逆に、20 $\gamma$ /マウス注射群では発育が対照無処置群のそれより強く抑制された。Lührs 等<sup>5)</sup>は我々の考えと同じく、 $T_3$  の Walker 癌細胞に及ぼす影響をみて、P/O 値が減少する事を報告している。

次に大量の  $T_3$  の投与のみで癌細胞の発育が抑制されるならば、これに X線照射を加えた場合の併用効果はどうであろうか。エールリッヒ癌細胞分裂率でみると、20 $\gamma$ /マウスの  $T_3$  を X線照射の

直前に注射すると、細胞分裂抑制時間は明かに延長し併用効果が認められた。しかし X線照射 10 時間前に  $T_3$  を注射すると、単独照射群に比して著しい併用効果は認められなかつた。これは大量の  $T_3$  の注射によって、X線照射前に既に細胞分裂が抑制されているので、更に照射を行つてもその効果が充分現れないからであろう。自然発生乳癌の皮下腫瘍について、20 $\gamma$ /マウスの  $T_3$  と X線照射との同時併用の効果について実験を行つてみると、細胞分裂実験の成績と同様に明かに併用効果が認められ、 $T_3$  注射直後 X線照射群の方が X線単独群に比して、腫瘍の発育が強く抑制された。

Benjamin 等<sup>6)</sup>は 800r 全身照射ラットの脾臓のミトコンドリヤにおいて、oxidative phosphorylation の uncoupling が起る事を観察し、これは照射によって間接的に下垂体前葉-甲状腺機能が亢進され、甲状腺ホルモンが多量に分泌されて uncoupling が起ると推論している。しかし実際の癌の X線治療に際して、このような機転が惹起されるかどうかは疑わしい。しかし放射線照射に際して大量の甲状腺ホルモン剤を直前に投与する事は、患者が甲状腺ホルモンの副作用に堪え得るならば、放射線効果が増強されるので甚だ有効な手段であると考えられる。即ち大量の甲状腺ホルモンは放射線効果を増強すると共に、中等量の投与の場合と異つて、非照射腫瘍の発育を促進させる事もないでの、甚だ好都合なわけである。

### 結 論

大量の l-triiodothyronine ( $T_3$ ) の実験腫瘍及びその X線照射に及ぼす効果について検討し、次の如き結果を得た。

1. エールリッヒ腹水癌細胞の細胞分裂は  $T_3$  の 20, 30, 40 $\gamma$ /マウス皮下注射によつていずれも抑制された。
2. 自然発生乳癌の皮下移植腫瘍 (C<sub>3</sub>H マウス) の増大率は、 $T_3$  の 20 $\gamma$ /マウスの隔日注射によつて抑制された。
3.  $T_3$  の 20 $\gamma$ /マウス注射直後 X線 100r の全身照射を行い、エールリッヒ腹水癌の細胞分裂の変化をみると、X線単独群に比して明かに併用効果

が現れ長時間細胞分裂の抑制が続いた。

4.  $T_3$  20 $\gamma$ /マウス注射10時間後、即ち  $T_3$  投与により細胞分裂が抑制されている時にX線100rの全身照射を行うと、エールリッヒ癌細胞分裂の変化はX線単独群に比して著しい変化は認められなかつた。

5. 自然発生乳癌を皮下移植した C<sub>3</sub>H マウスに  $T_3$  20 $\gamma$ /マウスを皮下注射し、その直後に X線 1000r を局所照射すると、その腫瘍の発育はX線単独群に比して明かに強く抑制された。

以上の事から、患者が大量の  $T_3$  の投与に堪え得るならば、大量の  $T_3$  は中等量の投与とは逆に癌の発育を抑制し、更にX線と同時併用するとX線の作用を増強するので、癌の治療に際して有効

な手段となり得る事が推測される。

終りに臨み、阿武教授の御校閲と、トリヨードサイロニンの実験用注射液を提供して戴いた大正製薬株式会社新薬課に深謝致します。

### 文 献

- 1) 島隆允：日本医学会誌。22 : 1204, 1963 — 2) Martius, C. & Hess, B.: Arch. Biochem. and Biophys. 33 : 486, 1951. — 3) Lehninger, A.L., Wadkins, C.L., Cooper, C., Devlin, T.M. & Gamble Jr., J. L.: Science 128 : 450, 1958. — 4) Lardy, H.A. & Maley, G.F.: Rec. Progress Hormone Res. 10 : 129, 1954. — 5) Lührs, W., Heise, E. & Bacigalupo, G.: Nature 183 : 1534. 1959. — 6) Benjamin, T.L. & Yost Jr., H.T.: Radiat. Res. 12 : 613, 1960.