



Title	細胞分裂に対する放射線と各種薬剤の併用効果に関する実験的研究(第25報) : マレイン酸に関する実験
Author(s)	三好, 晃二
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1961, 20(12), p. 2678-2686
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17498
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

細胞分裂に対する放射線と各種薬剤の併用効果 に関する実験的研究 (第 25 報)

マレイン酸に関する実験

北海道大学医学部放射線医学教室 (主任 若林勝教授)

三 好 晃 二

(昭和36年1月6日受付)

緒 論

放射線生物作用機序を明かにしようとする一つの手段として、著者の教室に於ては、数年来各種薬剤と放射線の作用によつて、放射線作用がどの様な変化を受けるかを広範囲にわたつて検討し、それによつて起る生物作用から間接的にその機序を知ろうとしている¹⁾²⁾。

現在までに各種の制癌剤³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、T C A サイクルに関係した物質¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾、金属元素¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾等20数種について併用実験が試みられている。

その中でT C A サイクルの基質は放射線との併用に於て、放射線作用に対し保護的に働くことで極めて興味あるものである。気嚙²⁰⁾²¹⁾等が酵母を用いて放射線のT C A サイクルに対する影響を検討し、すぐれた結果を報告している。また木戸¹²⁾、藤松¹³⁾もM T K肉腫Ⅲを用いて同様の事実を観察している。

著者もこの一環としてT C A サイクルの基質であるフマル酸の異性体マレイン酸について、その作用を詳細に検討しX線との併用実験を行った。

フマル酸の放射線との併用については、先に木戸¹²⁾がM T K肉腫Ⅲを用い検討し、放射線の照射に対して防護及び回復促進的に働くことを明かにしている。著者は異性体であるマレイン酸が、フマル酸の作用にどの様な類似性、及び相違性をもつかを比較検討したものである。又木戸に

らいコハク酸脱水素酵素の阻害剤であるマロン酸との関係をも追求した。

実験方法

ウイスター系白鼠 (体重80~100g) にM T K肉腫Ⅲを移植し、移植後3~4日目のものを実験に用いた。

腹水を処置後、経時的に採取し、アセトダリヤ染色おしつぶし法、及びギムザ塗沫染色法によつて作った標本について、有糸核分裂頻度、各分裂期の消長、及び腫瘍細胞の形態的变化を指標として実験した。

又観察に当つては各標本毎に腫瘍細胞2000ヶを数え、その中に含まれる分裂細胞を処置直前の分裂細胞数を100とした場合、夫々の百分比を算出して、分裂頻度、及び各分裂細胞の形態的变化の経過を追求した。

X線照射条件は180kVp, 6 mA, 濾過板 0.5mm Cu+ 1.0mmAl (半価層 0.9mmCu), 動物焦点間距離30cm, 線強度 34.0r/min 200r 全身一時照射である。

マレイン酸は和光純薬製化学用試薬品を用い、滅菌蒸溜水を用いて水溶液となし、0.05mg/100g, 5mg/100gを鼠の腹腔内に投与した。

マロン酸は同じく和光純薬製を用い、木戸等の実験結果から 10^{-2} mol 1.0ccを用いた。

実験成績

実験 I : X線 200r 照射 (以下 (X) と略す)
X線による分裂頻度の変化は、照射1時間後で、

最低-83%となり、3時間後より6時間後まで漸増し、9時間目でやゝ前値に近づき、12時間で全く前値に戻った。

分裂各期については、前期は照射後1時間にて最低となり、6時間で前値に復し、中期は照射1時間後に最低となり、24時間後に処置前の値に復した。後期、終期は夫々照射3時間後に最低となり、6時間後に前値に復した。

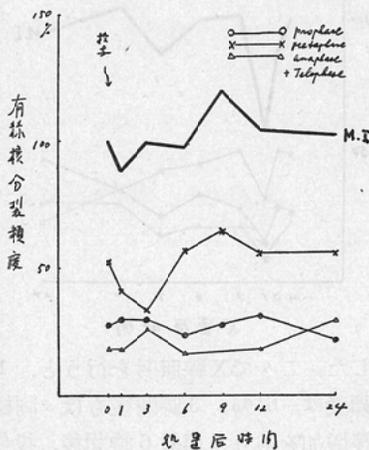
この結果は先人の成績²²⁾²³⁾⁶⁾¹²⁾に略々一致した。

実験Ⅱ. マレイン酸 (MI) の影響

マレイン酸のMTK肉腫Ⅲに対する作用を先づ実験した。マレイン酸の投与量は0.04mg/100g, 5mg/100g, としそれを夫々担腫瘍動物の腹腔内に注入し、経時的に腹水を採取し次の様な結果を得た。

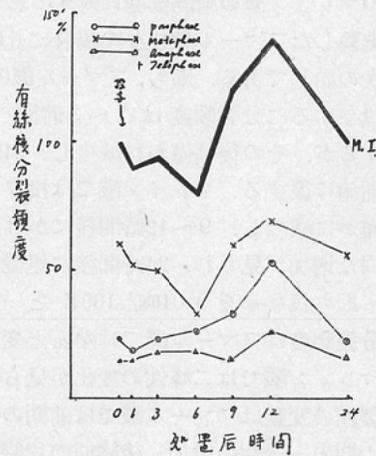
1) マレイン酸0.04mg/100g投与

第1図 有糸核分裂頻度の変化 (マレイン酸0.04mg/100g投与) MI—有糸核分裂頻度 (以下同様)



第1図に示す如く有糸核分裂は投与1時間後に於いて11.2%の僅かな減少を示すが、3~6時間後には処置前値に戻り、9時間後には逆に20%の増加を示した。その後12時間後には再びほぼ処置前値に復した。各分裂期についてみると、ほぼ分裂頻度に対応した変化を示しており、ある特定の分裂期の細胞が著明な増加や減少を示すことがな

第2図 有糸核分裂頻度の変化 (マレイン酸5mg/100g投与)



い。

染色体については、無処置の対照群に比して特別の変化は認められない。

2) マレイン酸5mg/100g投与

マレイン酸注入後、有糸核分裂頻度は第2図の如く1時間にして軽度に分裂頻度は減少し、3時間目もほぼ同様の値で経過し、6時間目に最低値-21%を示し、9時間から12時間にかけて分裂頻度は増加の傾向を示し、12時間で-40%と最高値を示し、以後再び減少を辿り、24時間目にて処置前の値に復した。この場合分裂頻度は二峰性を示した。

分裂各期の細胞の変化は、前期は1時間にてやゝ減少し以後3時間、6時間、12時間と漸増し24時間に至り処置前の値に復した。中期は分裂頻度の増減とはほぼ平行し3時間で最低となり、6時間後より12時間目に増加し、24時間で処置前に戻った。

後期、終期は著しい変化はなかつた。

染色体について中期及び後期細胞ともに形態的变化は特記すべき所見は認められなかつた。

以上の如くマレイン酸はMTK肉腫Ⅲに対して0.04mg/100gでは著変を認めないが、5mg/100g投与9時間後より増加し、12時間後において+40%とかなり著しい増加が認められた。しかし各分裂相はほぼ分裂頻度に対応する。又両投与量は

共に染色体に対する影響はごく僅かであった。

以上のマレイン酸の腫瘍細胞に対する影響は木戸¹²⁾の実験したフマル酸投与の場合に比較してみると次の如くである。即ち、フマル酸0.04mg/100g投与するに分裂頻度は1~3時間で僅かに増加するが、その後は僅かに減少し、24時間後に処置前値に復する。マレイン酸では投与1~6時間は僅かに減少し、9~12時間後にかけて+20%の明白な増加が見られ、24時間後に処置前値に戻った。即ち投与量を0.04mg/100gと一定にした場合分裂頻度はフマル酸では殆んど変化はないが、マレイン酸では二峰性の変化が見られる。

各分裂期の変動はフマル酸では前期の軽度の減少、中期の一過性の増加、後終期の12時間後における増加が見られた。これに反してマレイン酸は特別の変化はなく、ほぼ分裂頻度に対応した。

3) 染色体の形態的变化

フマル酸、マレイン酸何れも染色体に対する著しい変化は認められなかった。

以上の如くフマル酸、マレイン酸は1)及び2)に於いて多少の相違を示しているが、その相異は左程著しいものではないようである。

実験Ⅲ：マレイン酸とX線の併用(MI+X)

腹水肉腫に対するX線の効果がマレイン酸により如何に作用されるかを検討する意味でマレイン酸投与後X線照射を行った場合(MI+X)、及びX線照射後マレイン酸を投与した場合(MI+X)について時間的に追求した。この場合マレイン酸投与には5mg/100g、X線照射は200/全身照射と一定し、併用の時間的關係に重点をおいて検討した。

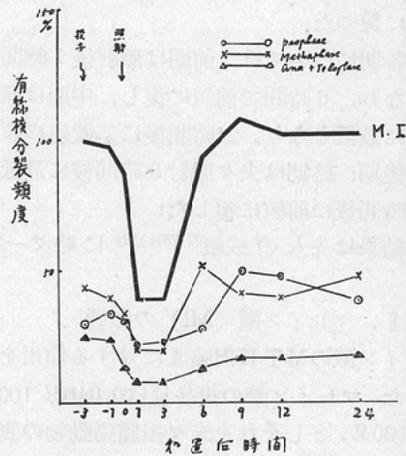
A) マレイン酸投与後X線照射を行った場合(MI+X)

X線照射の夫々3時間、1時間、直前にマレイン酸を腹腔内に注入しその影響を観察した。

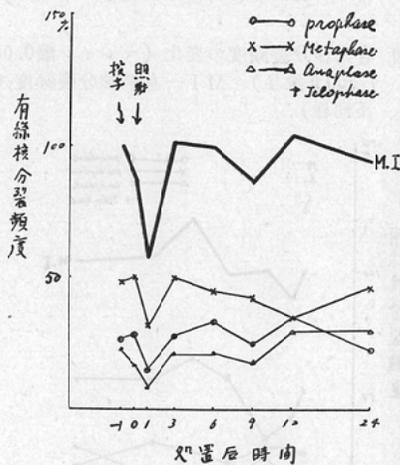
a) X線照射3時間前マレイン酸投与(MI(180)+X)

分裂頻度は第3図の如くマレイン酸投与後1時間にて-3%を示し、3時間後には-20%とさらに減少を示した。この経過はマレイン酸投与の場

第3図 有糸核分裂頻度の変化 M. I 5 mg/ 100 g (180) + X



第4図 有糸核分裂頻度の変化 MI 5 mg/ 100 g (60) + X



合と一致した。こゝでX線照射を行うと、1時間後に分裂頻度は-61%、3時間後ほぼ同様の値を示し以後増加を辿り、照射6時間後、投与後9時間後で93%とほぼ処置前値に戻り、12時間後+8%、24時間後で+2%を示した。これをX線照射単独の場合と比較すると照射後1時間に於ける細胞分裂頻度はX線単独では約-80%、本実験では-60%となり、マレイン酸の3時間前投与ではX線による分裂頻度の低下を抑制する。

分裂各期相は前期ではX線照射後1時間で最低を示し、3時間、6時間まで漸増し9時間目に至

り最高値を示し、以後著変を認めなかつた。中期は6時間目に於て最高を示し回復の度が他の各期に比し著しかつた。後終期はほぼ分裂頻度に対応した変化を示した。

即ち照射前3時間マレイン酸投与例ではX線単独照射に比し、照射後1時間の分裂細胞の減少が軽度であり、6時間後にはすべてに於て、ほぼ処置前値に戻つており、明かにX線単独照射の影響が軽減されることが認められた。但し照射後の回復時間には影響が見られなかつた。

b) マレイン酸投与後1時間X線照射 (MI(60) + X)

第4図に示す如く、有糸核分裂頻度は投与後1時間で僅かに減少する。こゝでX線照射を行うと、照射後1時間にて-43%と最低値を示し、3時間後に処置前値に戻り、その後もほぼこの数値を保持した。この分裂頻度の消長はX線単独の場合及び前実験の(MI(180) + X)の例と比較し、著しい差違が見出された。特に照射1時間後に於ける分裂頻度はX線単独より40%、(MI(180) + X)より10%の抑制軽減を認めた。

これは、照射後1時間に於ける分裂頻度の減少が明かに抑制され、3時間後には処置前値に回復したことを示した。

分裂各期についてみると、ほぼ分裂頻度に対応した変化を示し、特にある分裂期が著明な変化を示したことはなかつた。

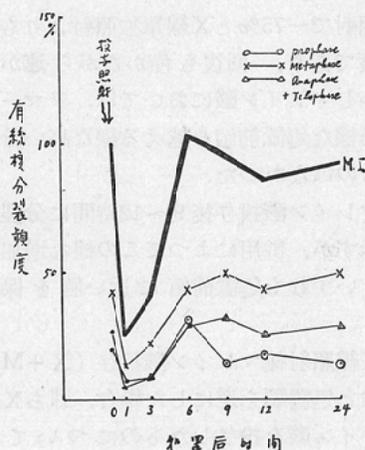
染色体異常についてみてもX線単独に比し、明かに軽度である。

即ちマレイン酸投与1時間後のX線照射はX線単独照射に比し、分裂抑制が著しく軽度であり、回復も速かであつた。この場合の変化はフマル酸投与1時間におけるX線照射の変化と極めて類似したものである。

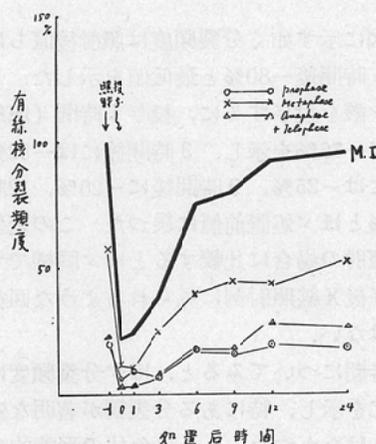
c) マレイン酸投与直後X線照射 (MI(0) + X)

第5図に示す如く分裂頻度は照射直後直ちに減少し始め、1時間後に-75%と最低値を示した。その後徐々に増加し、6時間後には+3%と処置前値を越え、9時間後から僅かに減少を示したが

第5図 有糸核分裂頻度の変化 MI 5 mg/ 100 g (0) + X



第4図 有糸核分裂頻度の変化 X (60) + MI 5 mg/ 100 g



ほぼ前値に近い値を保持した。この場合はX線単独と比して稍分裂抑制が軽度で回復も僅かに速かつた。

各分裂期の変化は前実験 (MI (60) + X) に類似したものであつて、分裂頻度には対応した。

以上X線照射前にマレイン酸投与について見ると、マレイン酸投与後3時間X線照射に於いて明かに照射による分裂抑制が軽減され、回復も速かである。X線照射による分裂抑制を最も軽減し、且速かな回復の見られるのはマレイン酸投与後1時間時にX線照射を行つた場合で、X線単独照射

では照射1時間後の分裂頻度が-85%前後に比して、-43%と約半分に軽減される。マレイン酸投与直後照射で-75%とX線単独照射よりも僅かながら軽度であり、回復も僅かながら速かであった。しかしマレイン酸においては、フマル酸に見られた様な処置前値を越える様な高い分裂頻度を示すものはなかった。

またマレイン酸投与後9~12時間に分裂頻度の増加を示すが、併用によつてこの様な増加は認められず、いずれも処置前値に近い値を保っている。

B) X線照射後マレイン酸投与 (X+MI)

前実験と処置順を逆にした場合、即ちX線照射後にマレイン酸を投与したものについて検討した。この場合はX線照射後1時間マレイン酸投与 (X (60) +MI) したものだけについて実験を行った。

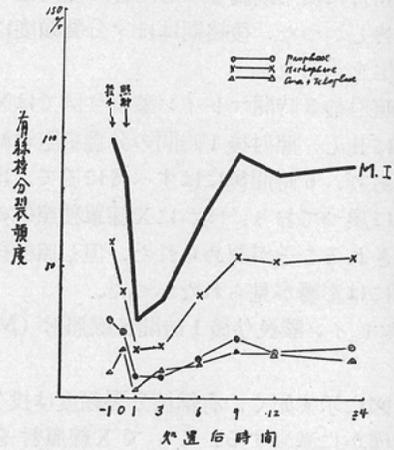
第6図に示す如く分裂頻度は照射後直ちに減少し初め1時間後-80%と最低値を示した。こゝでマレイン酸を投与するに、投与1時間(照射後2時間)で-76%を示し、3時間後には-62%，6時間後には-25%，9時間後に-20%，12時間後に-8%とほぼ処置前値に戻つた。この変化はX線単独照射の場合に比較するとほぼ同様でマレイン酸投与後X線照射例に見られるような回復の促進作用はない。

分裂各期についてみると、ほぼ分裂頻度に対応した変化を示し、特にある分裂期が著明な変化を示すことはなかった。また染色体の形態的变化についてみると、X線単独に類似し、粘着、凝集、膨化等の異常が、1~6時間にかけてわずかに増加した。

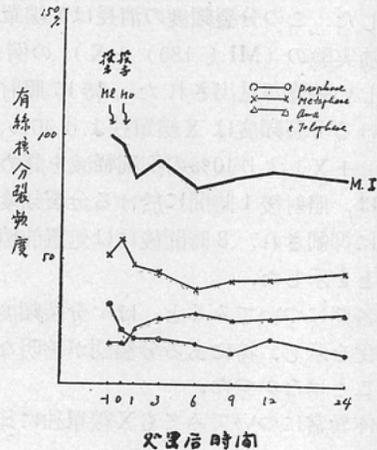
X線照射後のマレイン酸投与では全くX線単独と同様で、回復促進的には働かない。この事は木戸がX線照射後フマル酸投与で保護的に働かないという結果と一致している。

以上の如くマレイン酸とX線との併用の効果はフマル酸の場合と極めて類似し、マレイン酸投与後の照射に於て、特にこのことが認められた。しかしフマル酸に認められる様な高い分裂促進

第7図 有糸核分裂頻度の変化 MI 0.04mg/ 100 g (60) +X



第8図 有糸核分裂頻度の変化 MI 5 mg/ 100 g (60) +M₀



はない。またフマル酸において、照射前3時間投与では効果がなかったが、マレイン酸において、1時間前投与に於いて著明な効果が認められている。

C) マレイン酸 0.04mg/ 100 g 投与1時間後X線照射 (MI0.04mg/ 100 g (60) +X)

マレイン酸とフマル酸を比較する場合、投与量を一定とし、その作用効果を検討したいと考えて、フマル酸の飽和溶液と同じく、0.04mgとX線との併用について検討した。

第7図の如く有糸核分裂頻度はマレイン酸投与

後僅かに減少が見られた。こゝでX線照射を行うと-70%の減少を示し、3時間で-63%、6時間で-30%、9時間でほぼ処置前値に復した。これをX線単独の場合と比較すると、僅かながらX線照射による分裂抑制が軽度であるが、その後はほぼX線単独照射と類似した変化を示し、回復が早まることはなかつた。

各分裂期の変動についてみると、ほぼ分裂頻度に対応した変化が見られ、また染色体の形態的変化もX線単独の場合と類似するものであつた。即ちこの場合の投与量は回復促進的に働くフマル酸に類似するような変化は殆んど見られなかつた。又5mg/100g投与の効果にはおとつていた。

実験Ⅳ：マレイン酸投与1時間後マロン酸投与(MI(60)+M₀)。

マレイン酸は5mg/100g、マロン酸 10⁻²mol/l 1.0cc を用い実験した。

MTK肉腫Ⅲの細胞分裂はマロン酸により一過性に抑制されるが、マレイン酸をマロン酸投与前に腹腔内に投与しておく時、細胞分裂に如何なる変化が起るかを検討した。

分裂頻度は第8図の如く投与後1時間で-4%を示し、こゝでマロン酸を投与すると、投与後1時間で-17%、3時間で-11%、6時間で-21%、9時間で-18%を示し、以後著しい変化を示さなかつた。

分裂各期相は中期は分裂頻度にやゝ対応した変化を辿り、前期は経時的に減少を示し、後期はこれに反し漸増の傾向を示した。

染色体の異常については特記すべき変化を認めなかつた。

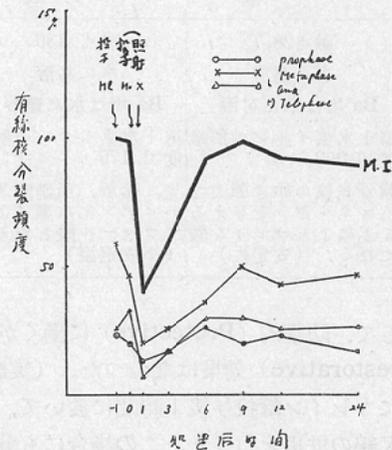
これをマレイン酸単独投与の場合に比較すると、マロン酸単独投与による分裂抑制が著しく軽度であるが、回復は著明に遅延し24時間後に於て処置前に戻ることはない。

実験Ⅴ：マレイン酸投与後マロン酸とX線照射を併用した場合(MI(60)+M₀+X)

マレイン酸5mgを投与後1時間にてマロン酸 10⁻² mol/l 1.0cc とX線照射を加えた。

其の結果は第9図の如くである。即ち分裂頻度

第9図 有糸核分裂頻度の変化 MI 5mg/100g(60) M₀+X



は照射後1時間にて61%と最低の減少度を示し、3時間で-40%、6時間目に-7%とやゝ処置前値に復した後著明な変化はなく経過した。

以上の如くマレイン酸の1時間前投与はマロン酸とX線の同時処理に対しても、明かに分裂抑制の防護が認められた。しかし回復の促進は著しくなく、フマル酸に於て観察されたような処置前値を上廻るような分裂促進は認められなかつた。

総括及び考按

フマル酸の異性体であるマレイン酸をMTK肉腫Ⅲ担腫瘍動物の腹腔内に投与するに0.04mg/100g投与では著変はないが、5mg/100g投与では投与初期に僅かな減少を示し、以後9~12時間には+40%前後の分裂頻度の増加を来した(実験Ⅱ)。

このような変化を示すマレイン酸をX線と併用する時は、マレイン酸投与後照射の場合にX線照射による分裂抑制の防護(Protection)効果が認められる。この効果は1時間前投与が最も著明で、3時間前投与がこれに次ぎ、直前投与による効果が最も軽度である。これに反して照射後の投与の場合は無効であることが認められた。(実験Ⅲ)

Succinic dehydrogenaseの阻害剤であるマロン酸は肉腫細胞に対して、分裂抑制的に働く。マレイン酸の1時間前投与はマロン酸の分裂抑制

第1表 (小竹:有機化学上巻による)

フマル酸	マレイン酸
融点28.7 水に難溶 Ba 塩は水に可溶	融点 130 水に易溶 Ba 塩は水に難溶
第1水素イオンの解離度 0.093	第1水素イオンの解離度 1.170
紫外光線の如き強力なるエネルギーを与えることによりマレイン酸になる。(安定性)	光, 熔解, 亜硝酸又はハロゲン化水素によつてフマル酸となる(不安定型)

に対して、防護的 (Protective) に働くが、回復的 (restorative) 効果はなかつた。(実験Ⅳ)

次にマレイン酸投与後1時間に於いて、マロン酸とX線の併用を行うと、この場合にも分裂抑制の軽減が僅かながら認められた。(実験Ⅴ)

以上は著者の行った腹水肉腫についてのマレイン酸とX線併用実験の結果の総括である。マレイン酸はフマル酸の異性体であつて、前者は天然に見出されないが後者は植物など天然に見出されている。また性質の上から両者は第1表に示すような相違点が認められている²⁴⁾。

マレイン酸投与後X線照射する時は、フマル酸とX線を併用した場合と同様な現象が見られる。即ちX線の作用に対して Protective に働く。この点に関して一つの考え方として、体内に投与されたマレイン酸が照射によつて、その一部がフマル酸に変化する。そのためマレイン酸がフマル酸類似の作用を呈すると解せる。(放射線化学に於てP.A.B.A (パラアミノ安息香酸)²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾, アニリン³⁰⁾等の水溶液等が容易に分解されることが知られている。これから推論される。)

著者の実験でマレイン酸とX線を同時に処理した場合には、X線の作用が直ちに現われるため、照射によつて生じたフマル酸の作用は発揮出来ないと解する。木戸の実験からも、このことはうかがえる。又マレイン酸投与1時間後にX線照射する時は、Protection が最も著明で、その間隔がこれより延び又は短縮するにつれ、その効果は低下する等の実験結果も、この考えを支持するものと云えよう。

フマル酸については木戸は飽和濃度である0.04mg/ratについて検討し、腫瘍に対しては明瞭に認められるような著しい変化はないことを明かにしている。マレイン酸に於てもフマル酸の飽和濃度と同様な0.04mg/100gの投与を行ったが同じく腫瘍細胞に対し著しい変化はなかつた。しかし分裂頻度の消長は異り、フマル酸については投与後僅かながら増加するが、マレイン酸の場合は投与後僅かながら減少が見られている。更にマレイン酸の大量5mg/100gでも同様に初期は僅かに減少し、投与後9~12時間では0.04mg/100g及び5mg/100g両投与量ともに分裂頻度の増加が見られ、肉腫細胞の反応はフマル酸と多少異つたものである。異性体でありながらこのような変化を示すことが、どのような原因によるかということは明かではないし、この実験からはこれを詳かにすることはできない。

次にX線との併用の場合について検討する。

フマル酸投与後のX線照射はX線による分裂抑制を防禦する。気駕²⁰⁾²¹⁾等は主に酵母による実験から防禦を防護 (Protection) と回復 (restoration) に分けている。防護の場合は放射線障害をうけ易い反応系の基質を与えることにより、回復は放射線障害を受けた酵素系の基質を補給することによつていと説明している²⁵⁾²⁶⁾。木戸はフマル酸の腫瘍細胞に対する実験で防護と回復を認め、コハク酸からフマル酸への反応系が放射線により障害を受けると考え、こゝに基質であるフマル酸を与えることによつて防禦効果が現われて来ると説明している。著者のマレイン酸においても投与後のX線照射は明かに防護的效果が見られている。このことはフマル酸に関係した反応系に関与出来るものと考えられる。しかしこの場合フマル酸に見られたような著しい回復効果 (restorative effect) はマレイン酸には見られない。また木戸がフマル酸に用いたと同様な0.04mg/100g投与によつて、照射による分裂抑制に対して殆んど効果は見られなかつた。即ちこのことは併用効果の相違が投与量によるものとは考えられない。

またX線照射後のマレイン酸投与はフマル酸の場合と同様に、X線単独の場合に類似したもので防禦的效果は見出せない。

木戸は Succinic dehydrogenase の拮抗的阻害剤であるマロン酸についての実験において、フマル酸はマロン酸の腫瘍細胞の分裂抑制に対しても防禦的に働くことを明かにしている。マレイン酸の場合は分裂抑制にかなり著明に防禦的效果を示すが、フマル酸に認められた様な回復的效果は全く認められない。マレイン酸が防禦的に働くが、回復的には働かないことはX線との併用実験に於ても認められたところであり共通したものである。更にマレイン酸投与後のマロン酸及びX線との併用についてみるとこの場合は明かに、X線及びマレイン酸による分裂抑制に対し、防禦的作用が示されており、フマル酸に類似した効果が見られた。

しかし回復の促進はこの場合にも認められなかった。

以上の如くマレイン酸とX線及びマレイン酸とマロン酸併用、マロン酸とX線の三者併用とも、その効果はフマル酸に類似したものである。しかしフマル酸に見られる様な回復促進効果はなく、防禦的效果のみである。この様な相違は第1表の如き化学的性質の相違に依ることも考えられる。しかし著者はマレイン酸が木戸のいう如く、コハク酸からフマル酸の反応系に多少とも関与し以上の如き防禦效果を現わしたものと主張したい。

結 論

MTK肉腫Ⅱについて有糸核分裂頻度、分裂各期の消長及び染色体の形態的变化を指標としてX線とマレイン酸の併用実験を行い、次の如き結果を得た。

1. マレイン酸は0.04mg/100g投与では分裂頻度に著変はないが、5mg/100g投与では投与初期に僅かな減少を示し、9~12時間後において、40%の増加を示した。両投与量共形態的には著明な変化は示さなかつた。

2. マレイン酸投与後にX線を併用した場合は

X線照射による分裂抑制に対し防禦的效果があり、投与1時間後照射が最も有効である。しかしマレイン酸には回復を促進する効果は殆んどない。

3. X線照射後にマレイン酸投与を行った場合には防禦的效果は全く認められなかつた。

4. マレイン酸はマロン酸の分裂抑制に対しても防禦的效果があるが、この場合回復促進的には働かない。

5. マレイン酸投与1時間後に於て、マロン酸とX線とを併用した場合にも分裂抑制に対する防禦的效果はあるが、回復促進効果は認められない。

6. これらの実験結果から、マレイン酸はフマル酸と同様にコハク酸からフマル酸の反応系にある程度関与して、X線照射に対して防禦的效果を現わしたものと考察した。

拙筆するに当り御校閲を賜った札幌医科大学牟田教授に深甚なる謝意を捧げると共に、実験に種々御教示と御援助を戴いた教室の石原隆昭氏並びに教室員各位に厚く感謝致します。

尚本研究の要旨は1959年第18回日本医学放射線学会総会(東京)に於て発表した。本研究のは文部省科学研究費によつたことを附記し謝意を表します。

文 献

- 1) 若林：日本医事新報，1579 (1954)。
- 2) M. Wakabayashi & F. Kawamura: Monograph. Ser. Res. Inst. Appl. Elect. 2, 1 (1955)。
- 3) 金田，桜井：日医放会誌，16, 400 (1956)。
- 4) 桜井：日医放会誌，16, 407 (1956)。
- 5) 入谷：日医放会誌，17, 1266 (1957)。
- 6) 田尻：日医放会誌，17, 1266 (1957)。
- 7) 本永：日医放会誌，19, 779 (1959)。
- 8) 舟山昇：日医放会誌，19, 791 (1959)。
- 9) 田原：日医放会誌，19, 791 (1959)。
- 10) 梅野：日医放会誌，19, 1592 (1959)。
- 11) 佐々木：日医放会誌，(投稿中)。
- 12) 木戸：日医放会誌，19, 769 (1959)。
- 13) 藤松：日医放会誌，19, 1207 (1959)。
- 14) 法月：日医放会誌，19, 1227 (1959)。
- 15) 福永：日医放会誌，19, 1198 (1959)。
- 16) 池田：日医放会誌，19, 936 (1959)。
- 17) 支間：日医放会誌，(投稿中)。
- 18) 舟山秀：日医放会誌，(投稿中)。
- 19) 黒坂：日医放会誌，19, 1217 (1959)。
- 20) M. Kiga: Science 122, 331 (1955)。
- 21) 安藤：昭和医学雑誌，15, 356 (1955)。
- 22) 牟田：日医放会誌，

10, 30 (1950). —23) F.J. Gordem: *Cancer. Res.* 16, 930 (1956). —24) 小竹: 有機化学上巻, 共立出版(東京). —25) Z.M. Bacq: *Str. ther.* 95, 215 (1954). —26) Barron: *Symposium on Radiobiology* 216 (1952). John Wiler & Sons,

INC, New York Chapman & Hall, LTD, London —27) 高山: 日医放会誌, 16, 963 (1956). —28) 武藤: 防衛衛生, 6, 308 (1959). —29) 中山泰夫: 日医放会誌, 19, 996 (1959). —30) 熊谷: 日医放会誌 (投稿中).

Studies on Combined Effects of Radiation and Various
Chemicals on the Mitotic Cells (25th Report)
Effect of Combined Use of X-rays and
Maleic acid

By

Koji Miyoshi

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

In order to clarify the radiobiological process the author studied the combined effects of X-rays and maleic acid on the mitotic cells; the material was isomer of the substrate, fumaric acid, in the tricarboxylic acid cycle.

In this experiment MTK Sarcoma was inoculated into the intraperitoneal cavities of mice, and after 3 or 4 days maleic acid and X-rays were given.

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 and anaphase. The results were summarized as follows;

1. When 0.04 mg of maleic acid per 100 g weight was given to the mice there was no change in the frequency of mitosis. On injecting 5 mg of maleic acid per 100 g weight there was a slight decrease in mitosis soon following injection, and after 9 to 12 hours it was found that there was 40 percent increase in the frequency of mitosis. On injecting of both quantitative 0.04 mg and 5 mg, there was little remarkable transformation in morphology.

2. Resultant from injection of maleic acid after X-irradiation, there was no observable protective effect.

3. Maleic acid had protective effect against malonate which would inhibit activity of mitotic cells, but in this case maleic acid had no restorative effect.

4. One hour after injection of maleic acid, the effect of malonate and combined use with X-rays was protective but not restorative against mitotic cells.

5. It was concluded from these experiments that maleic acid like fumaric acid exerted some influence on the pathway between succinic acid and fumaric acid, and that maleic acid had protective effect against X-irradiation.