



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13報)コハク酸に関する実験
Author(s)	藤松, 敏行
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(6), p. 1207-1216
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17537
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13報)

コハク酸に関する実験

北海道大学医学部放射線医学教室 (主任 若林勝教授)

藤 松 敏 行

(昭和34年 6月25日受付)

緒 論

放射線の生物作用の機序を明らかにする手段として、種々なる薬剤との併用によつて起る生物作用から間接的にその機序を究明しようとする試みがなされている。我が教室においても腹水肉腫について¹⁾²⁾種々なる薬剤と放射線の併用実験が手広く行われている³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。

著者はその一環としてTCAサイクルの基質であるコハク酸についてMTK肉腫Ⅲ細胞を用いてその作用を検討し、次いでX線との併用について種々なる条件下で実験を行つた。更にコハク酸脱水素酵素の代謝阻害を行つた場合、コハク酸の作用そのものが如何なる変化をうけるかを、拮抗的阻害剤であるマロン酸を用いて検討し、またマロン酸とX線と両者による阻害についても実験検討した。

TCAサイクルの基質或はその酵素、助酵素等と放射線の併用に関しては、気質学派⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾の酵母、木戸のMTK肉腫Ⅲを用いた研究がある。木戸¹¹⁾はフマル酸を用いて形態的变化を尺度として検討し、X線照射に対して強い防護及び回復促進効果の認められることを明らかにした。

著者はこの実験に關聯してフマル酸前駆物質であるコハク酸が如何なる作用を示すかを比較検討したものである。

実験方法

ウィスター系シロネズミ (体重80~100g) にMTK肉腫Ⅲを移植し、移後殖3~4日目のもの

を実験に供した。腹水を処置後経時的に採取し、アセトダリア染色おしつぶし法に依つて作製した標本に就いて、有糸核分裂頻度、分裂各期の細胞の消長及び中期細胞の染色体の形態的变化を指標として観察した。

有糸核分裂頻度は腫瘍細胞2000個に含まれる分裂細胞を数え、処置前の分裂頻度を100とし、処置後の値をその増減率で表示した。この場合各実験群とも4~5例の実験結果の平均値として示した。

X線照射条件は140KVp, 3mA, 濾過板0.3mmCu+0.5mmAl, 半価層0.43mmCu 線強度29.7r/min 焦点動物間距離23cm, 200r全身一時照射である。

コハク酸は1cc中68mg~10mg含まれる水溶液とし、腫瘍動物の腹腔内に注入した。

実験成績

実験Ⅰ X線の影響

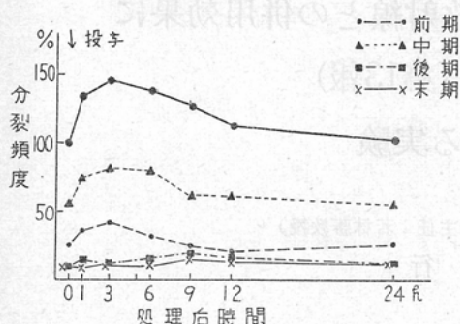
MTK肉腫Ⅲに対するX線的作用に就ての業績は既に多数の報告があるが、著者は之を追試し以下の実験の対照とした。

有糸核分裂頻度は照射後急激に減少し、1~3時間後最低となり、その後6時間頃より増加し始め9時間後には略々処置前値に戻つた。

分裂各期についてみても、また染色体異常の出現率について見ても、田尻⁵⁾、木戸¹¹⁾等の結果と略々一致したものである。

実験Ⅱ コハク酸(S)の影響

第1図 コハク酸68mg/ 100g 単独投与



15°Cに於けるコハク酸 (Succinic acid) の水に対する溶解度は 6.8%のため、6.8%飽和水溶液、3%水溶液、1%水溶液を作製し、その各々について実験を行った。

1) コハク酸68mg/ 100g 投与

この場合有糸核分裂頻度は第1図の如くであ

る。即ち投与1時間後より急激に増加しはじめ、3時間後に最高値に達し、処置前の+45%に達した。その後次第に減少し12時間後に+13%となり、24時間後には略々処置前値に戻った。

即ちコハク酸68mg/ 100gは肉腫細胞の細胞分裂に対して著明な促進効果を示した。

分裂各期について見るに、前期及び中期は有糸核分裂頻度の増減の推移とほぼ平行して夫々の増加を示し、後期及び末期の両者は分裂頻度の最高値より稍と遅れて9~12時間後に最高値に達した。

次に分裂中期の染色体の形態的变化について見ると、第一表に示す如く、染色体の粘着、膨化、凝集、螺旋構造の崩壊、排列異常等の生理的变化に基づくところの変化を示すものが多く、投与後6時間に於て最も多く見られた。

2) コハク酸30mg/ 100g 投与

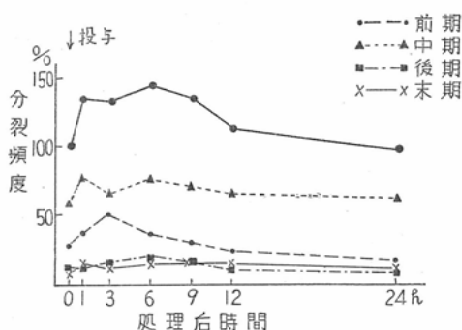
第1表 68mg/ 100g 投与时型発生日

処置後時間		前	1	3	6	9	12	24
正常型		78	35	28	23	38	51	57
異常型	粘着膨化	5	23	27	26	23	15	16
	凝集	3	6	10	11	5	6	8
	排列異常	6	10	13	15	11	9	6
	崩壊	8	26	22	25	23	19	13
合計		100	100	100	100	100	100	100

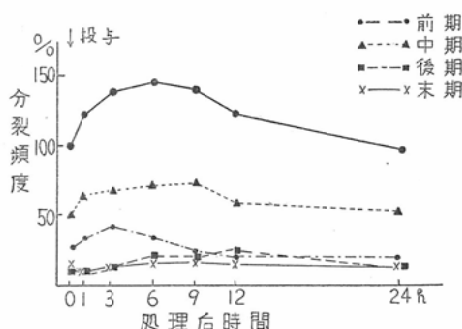
30mg/ 100g 投与时異常型発生日

処置後時間		前	1	3	6	9	12	24
正常型		84	40	36	30	34	42	58
異常型	粘着膨化	6	18	30	36	29	28	16
	凝集	4	22	10	10	6	4	10
	排列異常	1	4	14	4	6	8	4
	崩壊	5	16	10	20	25	18	12
合計		100	100	100	100	100	100	100

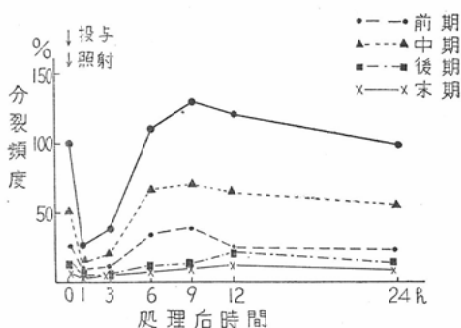
第2図 コハク酸30mg/ 100g 単独投与



第3図 コハク酸10mg/ 100g 単独投与



第4図 コハク酸投与直後X線照射



有糸核分裂頻度は第2図の如くである。即ち投与1時間後より急激に増加しはじめ、6時間後に最高値に達し、処置前値の+43%に達した。その後次第に減少し24時間後に略々処置前値に戻った。

この30mg/ 100gのコハク酸投与に於ても著明な分裂促進効果が認められた。

分裂各期について見るに、前期及び中期は68mg/ 100gの場合と同様分裂頻度に対応した変化を示

し、3～6時間後で最高値に達し、12時間後に処置前値に戻った。後期及び末期は少々遅れて6～9時間後に最高値を示し、24時間後に処置前値に戻った。

中期細胞の染色体の変化は投与後3～6時間後に、粘着、膨化、凝集、螺旋構造の崩壊、排列異常等の変化を示すものの増加が見られた。

3) コハク酸10mg/ 100g 投与

有糸核分裂頻度は第3図に示す如く投与1時間後より急激に増加し、3～9時間に亘つて+40%前後の値を持続し、24時間後に略々処置前値に戻った。

分裂各期について見るに、前期及び中期は1時間後より急激に増加するのに対し、後期及び末期は、やや遅れて9～12時間後に最高値を示した。

即ち10mg/ 100gコハク酸において前二者の投与量と殆んど同様な分裂促進が認められた。

中期細胞の染色体の形態的变化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かった。

以上コハク酸の10mg～68mg/ 100g投与はMT K肉腫Ⅲに対して何れの場合も、1時間後より細胞分裂の急激な増加を示し、12時間後までその効果は持続する。即ち分裂促進の程度は10mg～68mg/ 100gの範囲では投与量に対応せず殆んど同程度である。その場合分裂細胞の増加は前期及び中期は分裂頻度に対応した増加を示し投与1時間後より著明な増加が認められた。後期及び末期は投与1～3時間後までは殆んど変化せず、投与後6～12時間にかけて処置前値の約2倍の増加が見られる。

中期染色体の形態異常は10mg/ 100g投与の場合には殆んど認められないが、投与量の増加に対応して30mg～68mg/ 100gと染色体に生理的变化に基くところの変化が次第に強く現われた。

実験Ⅲ X線とコハク酸の併用実験

腹水肉腫に対するX線の効果がコハク酸投与によつて影響されるかどうか検討するため、先づコハク酸を投与した後、X線を照射した場合と(S+X)、逆に先づX線を照射した後、コハク酸を投

与した場合(X+S)に就て実験を行った。

即ち、X線照射は200r 全身一時照射、コハク酸の投与量は10mg/100gと一定とし、照射と投与との時間的關係に重点を置いて実験した。

1) コハク酸投与後X線照射した場合(S+X)
コハク酸投与直後、1時間後、3時間後にX線照射を行い、その影響を観察した。

a) コハク酸投与直後X線照射(S(0)+X)

第4図に示す如く有糸核分裂頻度はX線照射1時間後に最低値となり、その後は急激に増加し始め、6時間後には既に照射前値より+10%の増加を示し、9時間後には最高値の+30%になった。その後次第に減少し、24時間後には処置前値に復した。

分裂各期について見ると、前期及び中期は照射1時間後に最低値をとり、後次第に回復し、照射6~9時間後に処置前値の+15%前後と最高値を示し、12時間後に略々処置前値に戻った。後期及び末期は、前二者がX線照射6~9時間後に最高値を示したのに反し、やや遅れて12時間後に処置前値のほぼ2倍と著しく増加した。

染色体の形態的变化についてみると、X線単独に比べて少々軽度であった。

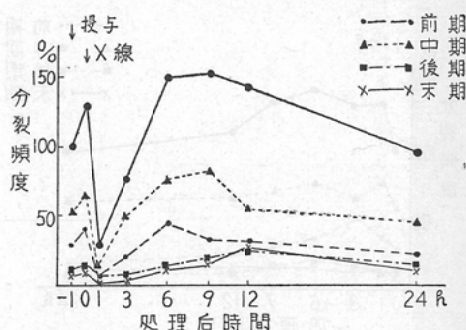
コハク酸投与直後照射は、X線単独照射に比較すると明らかに回復は速いである。

b) コハク酸投与1時間後X線照射(S(60)+X)

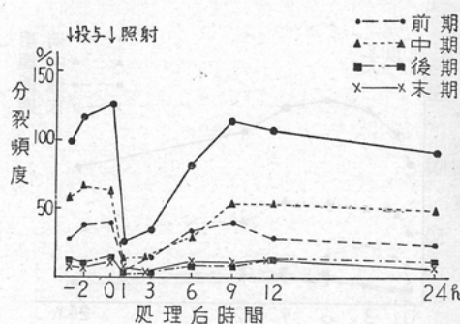
有糸核分裂増減率は第5図の如く投与1時間後には、著明に増加(+30%)となった。こゝでX線を照射したところ、照射1時間後には最低値-71.6%となりその後は急激な増加を示し、照射3時間後には-22.3%、6時間後には処置前値を越えて+48.8%となり、9時間後に最高の+51.1%を示した。その後徐々に減少し、24時間後に処置前値に戻った。

分裂各期についてみると、各分裂期細胞ともにX線照射1時間後に最低値を示し、その後急激な増加を示したが、前期は照射6時間後には+処置前値+15%、中期は6~9時間後に処置前値の+

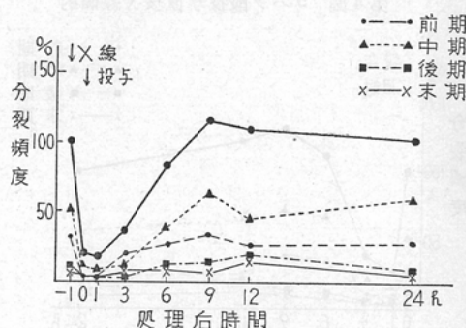
第5図 コハク酸投与1時間後X線照射



第6図 コハク酸投与3時間後X線照射



第7図 X線照射1時間後コハク酸投与



20~+25%と著明な増加を示した。後期及び末期は12時間後に最高値の処置前値の約2倍となった。

また染色体の形態的变化は、X線単独照射のものと比較するに明らかに軽度であった。

この場合X線単独照射に比較するにX線による分裂抑制に対してコハク酸は著明な回復促進効果が認められた。

c) コハク酸投与3時間後X線照射(S(180)

+X)

この結果は第6図に示す如く、コハク酸投与1時間後に+15%、3時間後に+26.1%と分裂頻度の増加がみられた。そこでX線照射を行うと照射後急激な減少を示して1時間後最低値となり、以後次第に回復を示し、6時間後に最高値の処置前値+13%となり、12時間後にほぼ処置前値に戻った。

分裂各期についてみると、夫々分裂増減率の変化に対応した変化を示し何れの分裂期の細胞も処置前値をうわまわるような増加をみることはない。

次に中期染色体の形態的变化についてみるとX線単独と殆んど同様な変化がみられた。

即ち投与3時間後の照射においては、分裂回復促進効果が明らかに認められる。しかし前二者に見られる様な処置前値を上回る様な著しい分裂促進効果は認められない。

以上の如くコハク酸投与後にX線照射を行うと、いずれの場合も単独照射による分裂抑制と同様な変化が見られる。しかしながら、その後の分裂回復はX線単独の場合の回復より遥かに急速であり、しかも投与3時間後の照射を除いて、処置前値をうわまわる著明な分裂の促進が認められる。

この場合の効果は投与1時間後照射の場合が最も顕著であり、投与直後照射がこれに次ぎ、投与3時間後照射が最も軽度である。

2) X線照射後コハク酸投与した場合(X+S)

X線照射後1時間及び3時間にコハク酸投与を行い、その変化を検討した。

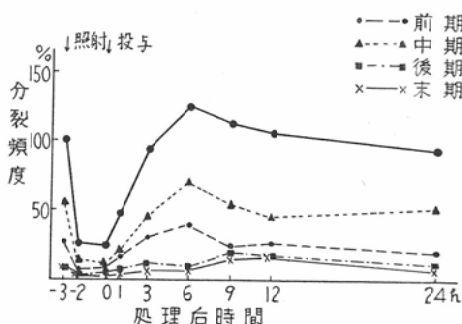
a) X線照射1時間後コハク酸投与(X(60)+S)

第7図に示す如くX線照射1時間後に著明な分裂抑制が見られ最低値-80.5%となった。

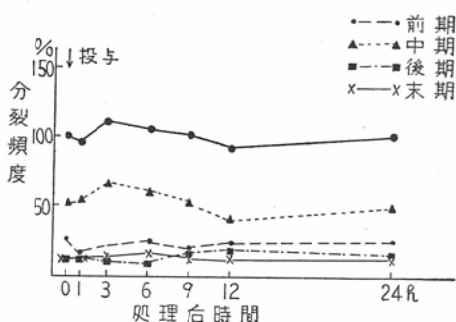
そこでコハク酸を投与したところ、コハク酸の効果は殆んど見られず9~12時間後に処置前値+10~15%の増加を示すに過ぎず、24時間後に処置前値に復した。

分裂各期について見ると、いずれも6~9時間

第8図 X線照射3時間後コハク酸投与



第9図 コハク酸投与直後マロン酸投与



後に処置前値をわずかに越えるが、その程度も僅少であつた。

中期染色体についてみても、X線単独の変化と殆んど同一である。

即ちX(60)+Sではコハク酸固有の作用は見られずX線単独の効果と殆んど同様であつた。

b) X線照射3時間後コハク酸投与(X(180)+S)

第8図に示す如くでX線照射3時間後に最低値を示し、そこでコハク酸を投与すれば、以後急激に分裂増加を来し、投与3時間後、(照射6時間後)にはほぼ処置前値迄回復し投与6時間後(照射9時間後)には+25%と最高値となり、24時間後に再び処置前値に復した。

分裂各期について見ると前期及び中期が急激に増加して投与6時間後に処置前値の+10~15%と最高値となり投与9時間後に処置前値に戻った。後期及び末期は9~12時間後に処置前値のほぼ2倍と最高値を示した。

中期染色体の形態的变化について見ると、X線単独に比して多少軽度である。

以上の如く照射1時間後コハク酸投与の場合は、コハク酸固有の効果は殆んど現れない。しかしX線照射3時間後の投与の場合は、明らかに分裂の回復が促進され速かに処置前値を越える分裂頻度を示した。即ちX線照射3時間後にコハク酸を投与するときは明らかに分裂回復促進が著明に認められた。

実験Ⅳ コハク酸とマロン酸及びX線との併用実験

TCAサイクル代謝系中でコハク酸からフマル酸への代謝進行にコハク酸脱水素酵素は極めて重要な働きをなしている。マロン酸はこのコハク酸脱水素酵素の拮抗阻害剤であり代謝の進行を阻害することが出来る。このマロン酸についてすでに木戸が肉腫細胞分裂に対する影響を明らかにしている。

著者はマロン酸で処理した場合に、コハク酸の効果如何なる変化を受けるかをコハク酸とマロン酸との併用、及びコハク酸、マロン酸、X線の三者併用から検討した。

コハク酸使用量はX線併用実験同様10mg/100gとし、マロン酸はそれを $1/50$ モル水溶液としてその0.5ccを動物の腹腔内に注射し、X線照射は200r全身照射として実験を行つた。

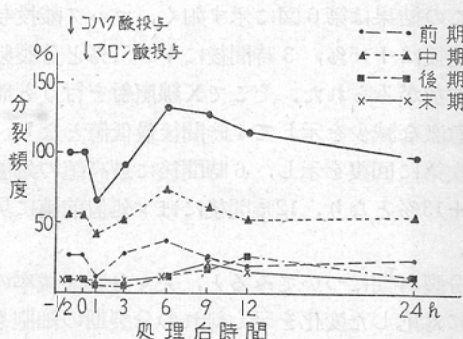
コハク酸投与直後、30分後、1時間後にマロン酸を投与し、その影響を観察した。

a) コハク酸投与直後マロン酸投与(S(0)+M)

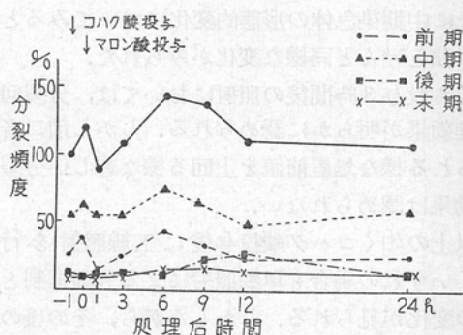
有糸核分裂頻度は第9図に示す如くである。即ち投与1時間後-10%前後とわずかに減少するが、3時間後には逆に+10%前後の増加を示し、その後はほぼ処置前値と同様の分裂頻度を示し、著明な変化はみられない。

分裂各期について見るに、前期は投与1時間後多少の減少を示したが、他は各分裂期細胞は分裂頻度変動に対応して変化しており、分裂頻度と同様に著明な変化は認められない。即ちコハク酸とマロン酸の同時併用はコハク酸自身の固有の効果

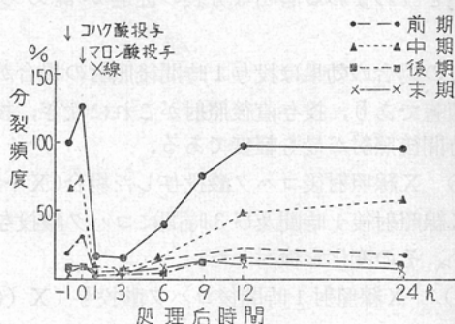
第10図 コハク酸投与30分後マロン酸投与



第11図 コハク酸投与時間後マロン酸投与



第12図 コハク酸投与1時間後マロン酸投与並にX線照射



も、マロン酸(木戸の実験結果により $1/100$ モル1cc投与において投与1時間後で-45%の分裂頻度の減少を示した。)自身の固有の効果も殆んど現われていない。

b) コハク酸投与30分後マロン酸投与(S(30)+M)

分裂頻度は第10図に示す如くで投与1時間後に

は-32.6%まで減少し、その後急激に増加して3時間後には処置前値まで回復し、6時間後には処置前値+30%前後と最高値を示し、9~12時間後まで処置前値の+10~20%を保ち24時間後に処置前値に戻った。

分裂各期について見ると、前期及び中期は投与1時間後に最低値となるが直ちに増加を示し、6時間後に最高値に達する。後期及び末期は6時間後まで著明な変化はみられないが9~12時間後に急激な増加を示し最高値を示した。

分裂中期の染色体の形態的異常を見るに、コハク酸10mg/100g単独投与時と差は認められなかった。

即ちコハク酸投与30分後のマロン酸投与の場合には、マロン酸による分裂抑制を軽減し、且つ回復が速かで処置前値をうわまる強い分裂促進が認められた。

c) コハク酸投与1時間後 マロン酸投与 (S(60)+M)

この場合の有糸核分裂頻度は第11図に示す如く、コハク酸投与により1時間後には+17.9%に増加する。こゝにマロン酸を投与すれば投与1時間後には-10.5%と減少したがマロン酸投与3時間後には+8.3%となり、更に増加して6時間後に+45%と最高値を示した。その後次第に減少して投与24時間後にはほぼ処置前値に復した。

分裂各期について見るに、前期及び中期はほぼ分裂頻度の変化に対応した増減を示し、コハク酸投与7時間後(マロン酸投与6時間後)に最高値を示した。後期及び末期はコハク酸投与7時間後までは著明な変化をみないが投与10~12時間後においてかなり著しい増加を示した。

即ちこの場合にもマロン酸の作用により、一度は多少の減少を示すが直ちにコハク酸特有の著明な分裂促進作用が現れた。

分裂各期の変化を見ても前期及び中期は早く、後期及び末期は前者から3~6時間遅れて増加するコハク酸特有の作用が見られる。

d) コハク酸投与1時間後 マロン酸投与及びX線照射 (S(60)+M+X)

第12図の如くコハク酸を投与し、1時間後は

25%と増加がみられる。こゝでマロン酸を投与後直ちにX線照射を行うと、分裂頻度は急激に減少し1~3時間後には処置前値の-85%前後と最低値となった。その後は次第に回復して12時間後に処置前値迄回復した。

分裂各期について見るに、前期及び中期はM+X処置後急激に減少して、その後回復も遅く照射12時間後に処置前値迄回復した。また後期及び末期はM+X処置後1~3時間後に最低値となるが比較的回復は早く6時間後には処置前値に復した。

次に中期染色体の形態的变化についてみるとX線単独の場合より稍々染色体の粘着、凝集、螺旋構造の崩壊、排列異常などの増加が認められた。

この場合マロン酸とX線の両者の分裂抑制効果のために、コハク酸の分裂回復作用は全く認められない。コハク酸はマロン酸の分裂抑制に対しても、またX線の分裂抑制に対しても共に著明な回復促進効果を示すが、この両者の同時の処置によつて起る分裂抑制に対してはその効果は見られず、逆にX線単独照射に比較しても、その回復は多少遅延している。

総括及び考按

TC Aサイクルの基質であるコハク酸をMTK肉腫Ⅱ担腫瘍動物の腹腔内に投与するに、腫瘍の細胞分裂を著明に促進する。促進の度は、10mg~68mg/100gの範囲ではほぼ同程度で投与量に対応せず投与1時間後から12時間後まで持続した。

分裂各期の変動についてみると、前期及び中期は分裂頻度にはほぼ対応した増加を示し、投与3~6時間後に最高値に達する。然るに後期及び末期は前者におくれ、投与9時間前後に最高値に達する。

中期染色体の形態的变化についてみると、10mg/100g投与では認むべき変化はないが、30mg/100g及び68mg/100g投与においては細胞の生理的変化に基づくところの粘着、膨潤、凝集等の増加が見られ、第1及び第2表に示す如く30mg/100gでは軽度、68mg/100gでは強度にみられた。

木戸¹¹⁾はフマル酸のMTK肉腫Ⅱ細胞に対す

る影響を検討し0.04mg/100g(飽和溶液)を腹腔内投与するも細胞分裂に対しては顕著な影響を及ぼさないと言う。コハク酸はフマル酸の前駆物質であるにも関わらず、著しい分裂促進が示された。フマル酸の飽和度はコハク酸の $1/170$ 程度であり、この量的関係によつて細胞分裂に対する相違が生じたことも考えられるが、兎に角両者の効果の相違は興味あることである。

分裂の促進を分裂各期の変動からみると、前期及び中期と、後期及び末期の間に明らかな差異がみられる。前、中期は分裂頻度に対応するが、後、末期は投与後分裂頻度の増加に3~6時間遅れて増加がみられた。この場合の分裂促進は単にある特定の細胞の増加によるものでなく、コハク酸がTCAサイクル系代謝の促進を起しそれに伴つて細胞分裂活動を旺盛にしたものとも考える可きであろう。Barnett¹²⁾は卵の実験において Krebs cycle が分裂に対して明らかな関係をもつことを報告している。

次にX線とコハク酸との併用の場合について検討する。

コハク酸を投与した後にX線照射する時はX線照射による分裂抑制の程度に影響はないが、回復の促進及び分裂の促進がみられる。この促進は投与1時間後照射が最も効果的で直前がこれに次ぎ、3時間後照射では回復促進はみられるが分裂の強い促進はない。このことはコハク酸の分裂細胞への作用時間に関係することと考えられる。

気鶴⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁴⁾らは防禦を防護(protection)と回復(restoration)に分けて考えており、酵母における実験において基質を与えることによつて restoration が著しく現れることを明らかにしている。コハク酸は著者の実験に於ては restorative に働くことは認められるが protection としての効果はない。この事実は若林、河村¹⁶⁾、吉村¹⁷⁾等の理論によれば容易に理解出来る。彼等は核動の進行の早いものは放射線作用からの回復が早いと言う。著者の場合コハク酸によつて核動が促進されると考えられる(実験I)から放射線作用からの回復が当然早くなるわけである。コハク

酸が restorative に働くことは、この様に解釈される。

フマル酸においては木戸¹¹⁾の明らかにした如く protection と restoration の両方の効果がみられており、コハク酸とフマル酸はともにTCAサイクルにおける近似する基質であるがその作用には多くの相違点がある。

次にX線照射後にコハク酸を投与した場合は、照射1時間後の投与においてはX線単独照射と同一であつてコハク酸の作用は認められない。X線照射による細胞への影響が、薬物そのものの効果をカバーする事実については、すでに田尻⁶⁾が8-アザグアニンに関する実験において照射30分乃至1時間後の投与では薬物の効果が生じないことを明らかにし、吉川¹⁷⁾の照射による腫瘍細胞の界面動電位の低下の実験事実をもとにして、それは照射による細胞膜透過性の一過性の低下に原因があると推察した。著者の結果も田尻の結果と同じ機構によつて斯様な変化が生じてきたものと思われる。尚、照射3時間後のコハク酸投与ではコハク酸固有の変化が現れる。之は照射の影響が回復に向い正常に近い状態にあるためコハク酸固有の作用が現れたものと解される。以上の如くコハク酸は肉腫細胞に対して著明な分裂促進を示し、またX線との併用においても強い回復の促進を認めた。このコハク酸の効果がフマル酸への代謝進行を阻害した場合に如何なる変化を示すかを検討するために succinic dehydrogenase の阻害剤たるマロン酸⁷⁾¹¹⁾¹⁸⁾を用いて検討した。

即ちコハク酸投与直後にマロン酸投与を行うと両者の作用は拮抗的に働いて著明な変化をみない。30分後においてはマロン酸の効果が現れるが、まもなく回復が起り投与6時間後には処置前値を著しく上まわる分裂促進がみられる。投与1時間後にマロン酸投与を行うと、わずかながら分裂頻度の低下がみられるが直ちに回復し、6時間後には+50%を示した。

以上の如くマロン酸に対してはX線と異つてコハク酸は防護の効果及び回復の促進効果の両者を示した。その効果は1時間前投与が著明で、30分

前、直前とその効果は減じている。X線との併用の場合と同じくコハク酸が最高の効果を現わすのは、投与1時間後の併用であつて、この時間的関係が重要である。板東¹⁹⁾はムラサキツユクサ及び吉田肉腫を用いた実験でマロン酸が分裂阻止作用のあることを明らかにし、さらにコハク酸の投与によつて阻害の消去を起すことが出来たと報告した。Barnett¹²⁾はウニ卵にマロン酸を与えると、succinic dehydrogenaseの阻害によつて細胞分裂の抑制が惹起されるが、基質であるコハク酸及びフマル酸を投与することによつて回復が起ることを明らかにした。

次にコハク酸投与1時間後マロン酸及びX線の処置はコハク酸そのものの効果を全くおさえ、X線単独照射よりも強い抑制を示した。これは両者の影響によつて succinic dehydrogenase の阻害が起つたため代謝進行が著しく低下しコハク酸自身の効果を発揮出来なかつたものと考えられる。

前述の如くコハク酸とフマル酸との間には、単独投与、X線及びマロン酸との併用の場合についてみても多くの相違点¹¹⁾が認められた。この点からするとコハク酸自身が強い回復促進効果をもつことも考えられる。しかしコハク酸の投与1時間後の併用が、X線及びマロン酸両者ともに最も効果的であること、及びマロン酸とX線の同時併用による強い succinic dehydrogenase 阻害を行つた場合には、コハク酸の効果が生じてこないことから考えると、一部はコハク酸からフマル酸への転換によつて回復促進効果の生じて来ることも考えられる。これは木戸のフマル酸の実験結果からも当然考えられることである。

以上のことより放射線の分裂細胞への作用の一つはTCAサイクルに於けるコハク酸よりフマル酸への進行を阻止し、よつて細胞分裂の障害が起ると解される。

結 論

MTK肉腫Ⅲについて、コハク酸の細胞分裂に対する影響と、之とX線及びマロン酸との併用実験を核分裂頻度、分裂各期の変動及び中期染色体

の異常の出現率を指標として実験を行い、次の如き結果を得た。

1) コハク酸は長時間にわたる分裂頻度の増加を来し、10mg~68mg/100gの範囲では常にほぼ同一の増加を示した。

分裂各期細胞は、前期及び中期は分裂頻度に対応して増加し、後期及び末期は分裂頻度の増加に稍々おくれて増加を示した。

中期染色体の異常としては、細胞の生理的变化に基く染色体の粘着、膨潤、凝集等の変化を示すものの増加がみられた。

2) コハク酸投与後のX線照射は、照射による分裂抑制に対して著しく回復を促進する。その効果は投与1時間後照射の場合に最も著明で、直後がこれに次ぎ、3時間後は最もおとつた。

3) X線照射後にコハク酸投与するに、1時間後投与では回復に対して有効でないが、3時間後投与に於て著しい回復の促進が認められた。

4) コハク酸とマロン酸を併用するに、マロン酸の分裂抑制に対しても、コハク酸は拮抗的に働き回復促進効果が認められた。

5) マロン酸とX線両者の併用を行つた場合にはコハク酸は回復促進効果を示さず、拮抗的に働くことはなかつた。

稿を終るに当り、種々御助力を戴きました教室の石原先生並びに諸先生、並びに本論文に対し、御討論下された札幌医科大学牟田教授に深く感謝致します。

本研究は文部省科学研究費によつて行つた。こゝに厚く感謝を表わす。

本論文要旨の一部は、第18回日本医学放射線学会総会(東京)に於て発表した。

文 献

- 1) 若林：日本医事新報，1579 (1954). —2) M. Wakabayashi & H. Kawamura: Monograph. Ser. Res. Inst. Appl. Elect. No. 2. 1 (1951).
- 3) 金田，桜井：日医放誌，16(4)，400 (1956).
- 4) 桜井：日医放誌，16(4)，407 (1956).
- 5) 入谷：日医放誌，16(4)，407 (1956).
- 6) 田尻：日医放誌，17(9)，1006 (1957).
- 7) M. Kiga et al.: Science 122, 321 (1955).
- 8) 気賀：昭和28年日医放学会総会(岡山)発表。
- 9) 安藤：昭和医学雑誌，

15(3)1 (1955). —10) 小池：日医放誌，15 (12) (1955). —11) 木戸：日医放誌，(投稿中). —12) R.C. Barnett: Biol. Bull. 104, 263 (1953). —13) J. Brachet: Biochemical Cytology, Acad. Press. Inc. —14) 安藤：昭和医学雑誌. 15(3) (1955). —15) 若林，河村：第14回日本医学放射線学会総

会発表 (1955). —16) 吉村：日医放誌，15 (11), 1038 (1956). —17) 吉川：日医放誌，(投稿中). —18) T. Okada & E. Roberts: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 99(2), 329 (1958). —19) 板東：日本生理学雑誌，18(2)91 (1956).

Studies on the Combined Effects of Radiation and Various Chemicals on the Mitotic Cells (13th Report) Effect of Combined Use of X-rays and Succinic Acid

By

Toshiyuki Fujimatsu

Department of Radiology, School of Medicine, Hokkaido University

(Director: Prof. M. Wakabayashi)

The present paper describes the effects of succinic acid and its combined use with X-rays and malonic acid on sarcoma cells.

The material for the study was the MTK sarcoma III of rat, 3-4 days after transplantation. Aqueous solution of succinic acid was injected in the peritoneal cavity of the rat.

The effects were estimated 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 the metaphase.

The following summarize the results of the observations.

1). Succinic acid caused increase in the mitotic cells of the sarcoma remarkably. Mitotic cells in the prophase and metaphase increased in correspondence to the mitotic index and those in the anaphase and telophase showed like increase a little later. The extent of the increase of mitotic cells was almost the same when 10 mmg/100 g to 68 mmg/100 g succinic acid was injected.

In the metaphase, abnormal chromosomes showing signs of stickiness or coalescence were observed.

2). Injection of succinic acid before X-irradiation restored the mitosis under control of X-irradiation.

3). Injection of succinic acid after X-irradiation restored the mitosis remarkably when it was performed at three hours after the irradiation, otherwise it is useless.

4). The combined use of succinic acid with malonic acid resulted in antagonistic effect upon the control of mitosis by malonic acid. That is to say, the succinic acid restores the mitosis.

5). In the combined use of succinic acid with malonic acid together with X-rays, succinic acid did not show any effect toward a restoration of mitosis.