

Title	放射線障害の治療に関する実験的研究（第1報）放射線による家兎の白血球減少に対するサリバ・パロチン・Aの効果
Author(s)	篠田, 雅人; 高木, 良成; 玉置, 文一
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1963, 23(2), p. 225-230
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/17645">https://hdl.handle.net/11094/17645</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 放射線障害の治療に関する実験的研究 (第1報)

## 放射線による家兎の白血球減少に対する

## サリバ・パロチン・Aの効果

放射線医学総合研究所 薬学研究部

篠田 雅人 高木 良成 玉置 文一

(昭和38年3月29日受付)

Effect of Saliva-Parotin-A upon the Leukopenia of  
Rabbits caused by X-Irradiation

Masato Shinoda, Yoshinari Takagi and Bun-ichi Tamaoki

Department of Pharmaceutical Science, National Institute of

Radiological Sciences, Kurosuna-cho, Chiba-shi

Saliva-Parotin-A, a purified protein (mol. wt., 16,000), extracted from human saliva, is known to cause transient decrease in the number of circulating leukocytes in rabbits, followed by marked increase beyond the initial level for hours after single intravenous injection of 10-50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . After the injection of 1-5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  intravenously or 3 mg/kg subcutaneously, the transient decrease in the leukocytes was not observed, nevertheless the marked increase was induced in the later period. Further analysis on the nature of the leukocytes showed that the latter response was mainly due to the increase in the granulocytes, and that lymphocytes and monocytes, on the other hand, slightly decreased.

Saliva-Parotin-A, injected to the X-irradiated rabbits could increase the reduced granulocytes number to the same extent as to intact animals. It was almost similarly effective when injected either 2 hours before or 5 minutes after the irradiation.

Daily intravenous injection of 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  of Saliva-Parotin-A for 4 days caused a gradual reduction in the responsiveness of leukocytes to the injection, and the injection on the 4th day caused only a slight increase. Similar failure of the response was observed after the 5th injection, when 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  was given every other day. After various trials, it was found that the decreased of the leukocytes number due to the irradiation could be elevated and sustained as long as 17 days by the intravenous injection of 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  of Saliva-Parotin-A when administered every three days.

## 緒言

血液所見あるいは造血臓器に対する放射線の影響については古くより研究が行われて来たが、近年、放射線照射によつて起る白血球減少反応の回復を指標として、放射線障害の治療に関する実験

的研究が多くの研究者によつて報告された<sup>1)~10)</sup>。また、血液所見の回復と延命効果とが並行関係にあると報告されている<sup>6)~13)</sup>。

一方、サリバ・パロチン・A (以下S.P.Aと略す) は人唾液より分離精製された分子量約16,000

の蛋白質で、骨象牙質の石灰化促進作用、骨髄温上昇作用とともに、白血球増加作用を示す物質である<sup>14)15)</sup>。

まず、正常家兎を用いて、ついで種々の線量のX線を照射した家兎に対するS.P.Aの白血球像に及ぼす影響を検討し、更に、S.P.Aを連続投与して、X線照射による白血球減少状態の回復効果を検討した。

#### 材料及び実験方法

S.P.A：人唾液から氷酢酸による抽出法<sup>14)</sup>によって分離精製し、凍結乾燥した蛋白質である。水に易溶性の白色粉末で、50 $\mu$ g/kgを家兎に静脈内注射すると血清カルシウムおよび血清総蛋白濃度が減少し、循環総白血球数が著しく増加する反応を示した。

X線照射：照射面をプラスチック板で覆った木製の固定箱に家兎を入れ、200kVp、20mA、Filterは0.5mmCu + 0.5mmAl、距離100cm、線量率20r/min.の条件で背部より全身照射した。

効力検定：体重2.2~2.5kgの成熟雄家兎を選び、3匹を1群とした。S.P.Aは蒸留水に溶解し、液量が0.5ml/kgになるように調製して耳静脈内に注射し、他側の耳の静脈より採血を行った。皮下注射の場合は1mg/mlの濃度に調製し、別記の用量を背部に行つた。総白血球数はTürk液で稀釈した後、Thoma算定盤により計数し、顆粒球およびリンパ球(単球を含む)は塗抹標本についてWright染色を行い算出した。

#### 実験成績

##### I. 正常家兎の循環白血球数に及ぼすS.P.Aの影響

本研究に使用したS.P.Aは成熟雄家兎に対して、静脈注射の場合、用量が10 $\mu$ g/kg以上では総白血球数と顆粒数はともに注射2時間後に一時減少した後、著しい増加が起り、注射8時間以後に最高値に達した。この白血球の増加反応は用量50 $\mu$ g/kgの場合には3日間持続した。顆粒球の反応に反してリンパ球(単球を含む、以下すべて同様)は注射後8時間まで持続性の減少を示し、24時間後にはほぼ注射前値に回復した。用量5 $\mu$ g/kg

以下では、静脈注射2時間後に起る総白血球数および顆粒球数の一時的な減少はなく、増加反応のみを示すが、増加持続時間が前述の場合にくらべて著しく短縮された。1 $\mu$ g/kgでは総白血球数および顆粒球数に一過性の増加が見られるのみで、リンパ球数には変化がなかつた。

これらの結果から、現在までに報告されているS.P.Aの家兎循環白血球に対する注射直後の一時減少反応および続いて起る増加反応<sup>15)16)</sup>は、主として顆粒球の変化に基因するものであり、リンパ球に対しては微弱な減少作用のみを有することが明らかとなつた。

##### II. 循環白血球数に及ぼすX線照射の影響

生体内血液像に及ぼすX線照射の影響についてはすでに多くの報告が出されているが<sup>17)</sup>、われわれの実験においても、100r以上のX線照射によって、総白血球数と顆粒球数が一時的に増加した後著しく減少し、リンパ球数は急速に減少するなど、これらの報告とよく一致した結果を得た。

##### III. X線照射家兎に対するS.P.Aの影響

###### (a) 投与の時期と効力との関係

ほとんどの放射線防護剤は、X線照射直前に投与しなければ効力を発現しない<sup>18)</sup>。そこで、S.P.Aについても、X線照射2時間前に投与した場合と、照射5分後に投与した場合について効果を比較した。この場合の照射前投与群は、S.P.Aによる白血球の初期減少時にX線照射を行つたことになる。(Fig. 1~3参照)

S.P.A 50 $\mu$ g/kgを注射すると、投与の時期に関係なく、いずれも総白血球と顆粒球が注射直後に一時減少した後、急速に増加して、注射24時間後附近で最高値に達し、X線照射のみの対照群とは全く異つた反応を示した。リンパ球に関しては、対照群と投与群はともに同様の減少反応が現われ、差がみられなかつた。

###### (b) 注射用量と反応との関係

S.P.AをX線照射後に投与しても顆粒球数を増加させることを認めたので、無照射、および100rと400r照射後の家兎に対して、種々の用量のS.P.Aを静脈注射し、白血球像の変化を比較検討した。(Fig. 4,5参照)

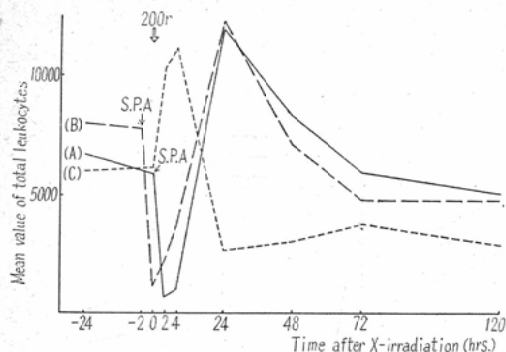


Fig. 1. Effect of Saliva-Parotin-A\* intravenous injection on peripheral total leukocytes in rabbits before or after X-irradiation

\* Hereafter abbreviated as S.P.A,

Dose of S.P.A: 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,

(A) S.P.A injection at 5 minutes after the irradiation,

(B) S.P.A injection at 2 hours before the irradiation,

(C) Control without S.P.A injection

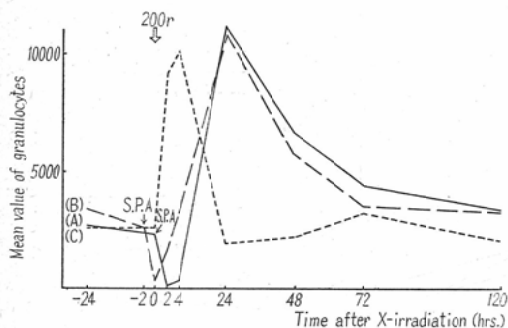


Fig. 2. Effect of S.P.A intravenous injection on peripheral granulocytes in rabbits before of after X-irradiation

Dose of S.P.A; 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,

(A) S.P.A injection at 5 minutes after the irradiation,

(B) S.P.A injection at 2 hours before the irradiation,

(C) Control without S.P.A injection

注射用量が50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の場合には、総白血球数、顆粒球数のいずれも注射2時間後に一時減少した後に増加反応に移行し、8~24時間後に最高値に達した。これに対して、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下の用量では初期の減少反応が認められず、増加反応のみが発現した。そして、この増加反応が最高値に達するまでの時間は、注射用量の減少と並行して短縮さ

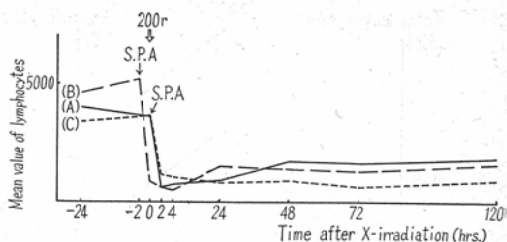


Fig. 3. Effect of S.P.A intravenous injection on peripheral lymphocytes in rabbits before or after X-irradiation

Dose of S.P.A: 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,

(A) S.P.A injection at 5 minutes after the irradiation,

(B) S.P.A injection at 2 hours before the irradiation,

(C) Control without S.P.A injection

れた。リンパ球に対しては、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上ではやや持続性の減少反応を示したが、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ では何ら変化を与えなかつた。従つて S.P.A を X線照射家兎に注射すると正常家兎の場合と同様に、主として顆粒球に影響をもつと結論することが出来る。また、その反応の絶対量は X線の照射線量が多い程、低下することが認められた。

#### (c) S.P.A の皮下注射の影響

効果を持続させることを期待して、S.P.A を皮下注射して白血球への影響を検討した。

注射用量が3 $\text{mg}/\text{kg}$ の場合でも、総白血球および顆粒球については初期の減少反応が現われずに増加を示し、リンパ球はやや減少を示した。これは1~5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈注射した場合に相当する反応である。また、皮下注射500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の場合、顆粒球の増加反応が弱く、リンパ球の減少反応は発現しなかつた。従つて、皮下注射では静脈注射の場合の約500~1000倍の用量が必要であることを意味している。効力の持続時間も静脈注射の場合と大差なく、投与方法として皮下注射は効果が少ないと考えられる。

#### VI. S.P.A 連続投与の効果

1~50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の S.P.A を1回投与した後の効力の持続時間は1~3日間であつた。従つて、循環白血球数のレベルを長期にわたつて高位に保つためには S.P.A を連続投与する必要がある。そこで、各種の用量及び投与方法について検討した。

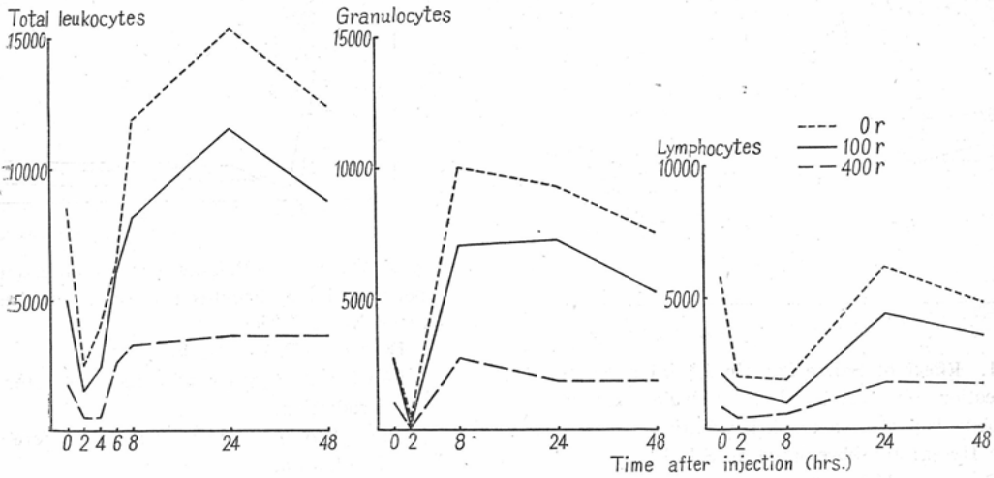


Fig. 4. Effect of S.P.A single injection on peripheral leukocytes of X-irradiated rabbits  
Dose of S.P.A: 50 µg/kg

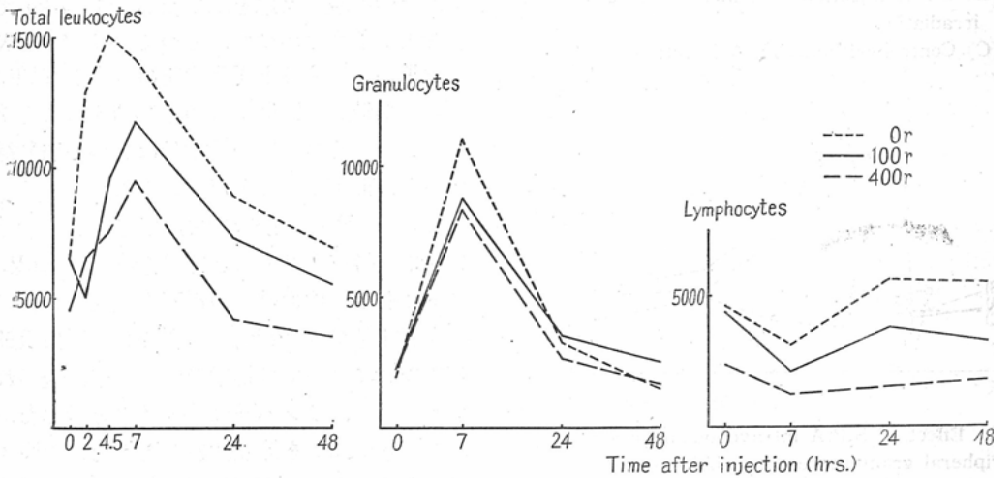


Fig. 5. Effect of S.P.A single injection on peripheral leukocytes of X-irradiated rabbits  
Dose of S.P.A: 5 µg/kg

(a) 連日投与の効果

S.P.A 50 µg/kg を連日投与したが、注射開始後 2~3 日で、総白血球数と顆粒球数の増加反応が小さくなった。(Fig. 6)

この効力発現の減退は、正常動物でも X 線 100 r および 400 r 照射動物でも同様に認められた。しかし、注射直後に総白血球数および顆粒球数が一時的に減少する反応は 5 回連続投与後も出現した。リンパ球に関しては連日投与を行ってもほとんど変化が見られなかった。

S.P.A 5 µg/kg を 7 回 (1 日 2 回) 連日投与した場合にも、正常動物及び X 線照射動物ともに注射開始 3~4 日後には、S.P.A を与えても総白血球数および顆粒球数のレベルが全く変化しなかった。またリンパ球に対しては前述の 50 µg/kg の場合と同様に無効であった。

(b) 隔日投与の効果

S.P.A 50 µg/kg を 36~48 時間間隔で投与したが、第 5 回目の投与後、総白血球数及び顆粒球の増加反応に関して効果の著しい減退が認められ

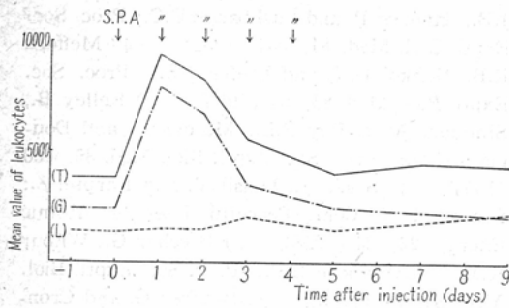


Fig. 6. Effect of S.P.A daily injection on peripheral leukocytes of X-irradiated rabbits (400 r)

Dose of S.P.A: 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  
(T), (G) and (L) denote respectively total leukocytes, granulocytes and lymphocytes.

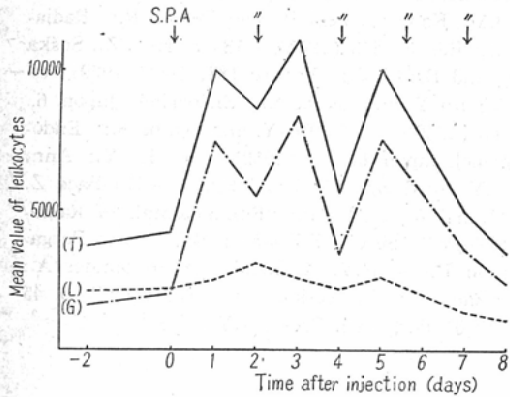


Fig. 7. Effect of S.P.A injection every two days on peripheral leukocytes of X-irradiated rabbits (200 r)

Dose of S.P.A: 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  
(T), (G) and (L) denote respectively total leukocytes, granulocytes and lymphocytes.

た。(Fig. 7) 用量が10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の場合にも、第4回目の投与後増加反応の著しい減退がみられた。また、リンパ球に対してはいずれの場合にも変化が生じなかった。

(c) 3日間隔投与の効果

S.P.A 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を3日間隔で連続投与したが、毎回総白血球数と顆粒球数の増加がみられた。(Fig. 8) 従つて、1回注射後の効力持続時間を投与間隔として連続投与を行うならば、長期間にわたつて循環白血球数のレベルを平均して高位に保つことが可能である。なお、総白血球数と顆粒球数の変化はほとんど同一の傾向を示しており、リ

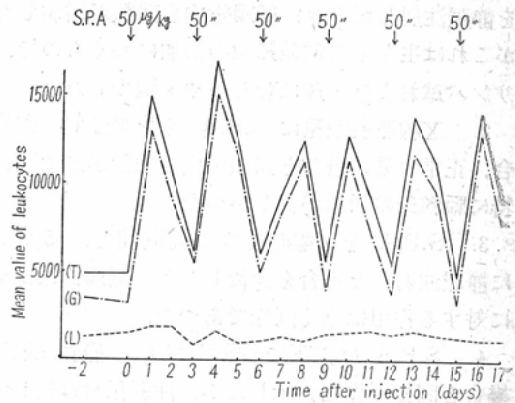


Fig. 8. Effect of S.P.A injection every three days on peripheral leukocytes of X-irradiated rabbits (200 r)

Dose of S.P.A: 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  
(T), (G) and (L) denote respectively total leukocytes, granulocytes and lymphocytes.

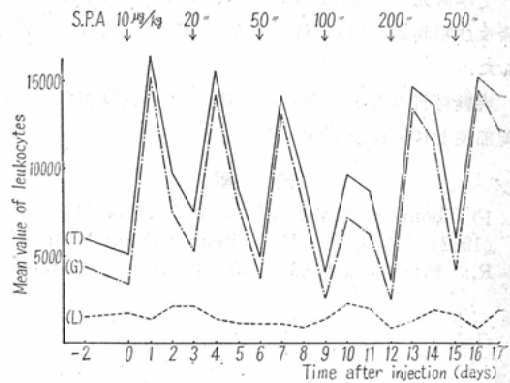


Fig. 9. Effect of S.P.A injection every three days on peripheral leukocytes of X-irradiated rabbits (200 r)

Dose of S.P.A: 10~500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  
(T), (G) and (L) denote respectively total leukocytes, granulocytes and lymphocytes.

ンパ球には変化が見られないことから、S.P.Aは骨髓に由来する顆粒球に変化を与えると考えられる。

注射用量を10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ から順に2倍量に増量しながら連続投与しても、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の連続投与と同様の効果しか認められなかった。(Fig. 9)そして、第1回目(10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ )と第6回目(500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ )の注射による反応がほとんど同程度であった。

総括

1. 正常家兔にサリバ・パロチン・A (S.P.A)

を静脈注射したとき、循環総白血球数が増加したがこれは主として顆粒球数の増加に基くもので、リンパ球および単球はむしろやゝ減少した。

2. X線照射家兎に S.P.A を静脈注射した場合、正常家兎の場合と同様に白血球数が増加し、特に顆粒球の増加が著しかった。

3. S.P.A をX線照射の2時間前と、5分後に静脈注射した場合を比較したが、循環白血球数に対する作用は全く同様であつた。

4. S.P.A は皮下に注射しても、静脈注射の場合と同様の作用を示したが、注射用量は約1000倍量を必要とした。

5. S.P.A を3日間隔で連続投与すれば、長期にわたつて白血球数特に顆粒球数を高いレベルに保つことができた。

[本研究の一部は、昭和37年4月日本内分泌学会總會及び昭和37年11月唾液腺シンポジウムにおいて報告した。

実験材料の入手に御便宜を賜つた帝國機器株式会社岡部佐七博士に厚く感謝する。]

#### 文 献

- 1) Thomson R.M.: *Military Surgeon* 110, 53 (1952). —2) Coliez R., Loisean A.N. and Sarfati R.: *Presse méd.* 63, 1137 (1955). —3) Storer

- J.B., Sanders P. and Lushbaugh C.C.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 81, 541 (1952). —4) Mefferd R.B., Henkel D.T. and Loefer J.B.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 83, 54 (1953). —5) Kelley B., Simmons M.R., Day P.L., Meschan I. and Douglass C.D.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 85, 460 (1954). —6) Soška J., Drážil V. and Karpfel Z.: *Second U.N. Conf. Peaceful Uses of Atomic Energy* 23, 34 (1958). —7) Brecher G., Wilbur K.M. and Cronkite E.P.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 84, 54 (1953). —8) Brecher G. and Cronkite E.P.: *N.Y. State J. Med.* 53, 544 (1953). —9) Cronkite E.P., Brecher G. and Wilbur K.M.: *Military Surgeon* 114, 359 (1954). —10) Genazzani E., Di Mezza F. and Di Carlo V.: *Arch. int. Pharmacodyn.* 114, 336 (1958). —11) Cronkite E.P. and Brecher G.: *Ann. N.T. Acad. Sci.* 59, 815 (1955). —12) Taplin G.V., Meredith O.M., Kade H., Peel P., and Devick R.: *Radiation Res.* 3, 353 (1955). —13) Karpfel Z., Soška J. and Drážil V.: *Nature* 183, 1600 (1959). —14) Ito Y. and Okabe S.: *Endocrinol. Japon.* 6, 166 (1959). —15) Ito Y. and Okabe S.: *Endocrinol. Japon.* 6, 171 (1959). —16) Ito Y.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 85, 228 (1960). —17) Bacq Z. M. and Alexander P.: "Fundamentals of Radiobiology" (Second Edition) p. 417 (1961) Pergamon Press, N.Y., U.S.A. —18) Hollander A.: "Radiation Protection and Recovery" p. 45 (1960) Pergamon Press, N.Y., U.S.A.