

Title	マウス腸死に対するグルタチオンの放射線防護効果について
Author(s)	浦野, 宗保; 田中, 紀元; 衛藤, 忠敏
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1972, 32(3), p. 234-236
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/17990">https://hdl.handle.net/11094/17990</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

# マウス腸死に対するグルタチオンの放射線 防護効果について

京都府立医科大学放射線医学教室

浦野 宗保\* 田中 紀元 衛藤 忠敏

(昭和47年2月4日受付)

## Radioprotective Effect of Glutathione on Mouse Intestinal Death

Muneyasu Urano\*, Norimoto Tanaka and Tadatoshi Eto

Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kamigyo-ku, Kyoto

Research Cord No.: 407

Key Words: Radioprotection, Protection, Glutathione, Intestinal death

Radioprotective effect of  $\gamma$ -L-glutamyl-L-cysteinyl-glycine or Glutathione was studied *in vivo*. Experimental animals were 8-week-old ICR/JCL male mice. Intraperitoneal administration of the agent was followed by whole body irradiation of animals 30 minutes later. Animal death was observed every day and according to animal death frequency on 4th post-irradiation day  $LD_{50/4}$  was calculated by logit analysis.  $LD_{50/4}$  of animals received 0, 1.5 and 3.0 mg/g of glutathione were 843, 923 and 1067 rads respectively. Protective effect of the agent was significantly observed when 3.0 mg/g of the drug was administered intraperitoneally 30 minutes before the whole body irradiation.

放射線治療における防護剤の役割は、放射線に対する正常組織の反応を低下させ、治療比 Therapeutic ratio を増加せしめることであろう。即ち照射野内の正常組織の、放射線に対する耐線量を増し、腫瘍組織により多くの線量を照射できれば、それは防護剤使用の大きな目的であろう。かかる観点より、防護剤として知られるSH基を持ったグルタチオンの小腸細胞の放射線感受性に対する効果を調べると共に、放射線治療における防護剤使用についての1つの考えを述べたい。

### 実験材料および方法

実験動物には日本クレアより購入したICR/JCL雄マウスを8週令(体重 $30 \pm 3$ g)にて使用し

た。実験前より実験終了まで、マウスは教室の恒温動物舎にて飼育し、市販の固型飼料および水を自由に与えた。また1つのマウスケージにはマウス10匹宛入れ飼育した。

X線照射は東芝製深部治療装置 KXC-18型を使用した。照射条件は管電圧 180kVp, 管電流 25 mA で、0.3mmCu + 0.5mmAl の濾過板を用いた。半価層は 0.7mmCu で、焦点皮膚間距離は 55cm, 線量率は 65 rads/min であつた。線量測定は Victoreen R-meter を用いマウス腹部位置に行ない、 $R \times 0.93$ にて rads に換算した。マウスの全身照射は、マウス 1 匹ずつ入る個室 12 コが放射状に並んだプラスチック製のケースを用い、こ

\* 現所属：放射線医学総合研究所臨床研究部

\* Present address: Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences, Anagawa, Chiba.

れにマウスを入れ、且つこのケースを照射野内にて毎分5～6回転させながら室温にておこなつた。尚マウスには麻酔はおこなわず、酸素等の特殊なガスは使用しなかつた。

実験に用いた防護剤は  $\gamma$ -L-glutamyl-cysteinyl-glycin (Glutathione 製剤, 商品名グルタイド) で田辺製薬より提供された(以後グルタチオンと書く)。これを注射量がマウス体重1gにつき0.01mlになるように溶解し、マウス体重測定後、その腹腔内に注射した。マウス全身照射はグルタチオン投与後30分にておこなつた。

実験の分析法にはマウス全身照射による、LD<sub>50/4</sub>、即ち照射後4日目までに被照射マウス半数を致死せしめるに必要な放射線量を決定する方法を用いた。まず始めに、乱数表にしたがつて、マウスのグループ分けを行なつた。ついでグルタチオンを投与し、全身照射後、毎日一定時間にマウス死を観察した。照射後4日目の各線量群毎に死亡率をまとめ、それにもとづき logit 分析法にて LD<sub>50</sub> を計算した。この実験では腸管死を指標としたため、観察期間は7日間とどめ、4日間(照射後96時間)の死亡率にて、即ち LD<sub>50/4</sub> を計算した。1つの LD<sub>50</sub> 群に約50匹のマウスを用いた。

実験結果

X線の全身照射によるマウス死は、照射後3～4日目に主として認められた。照射後5日目にも少数の死亡をみたが、LD<sub>50</sub> は照射後4日目までの死亡率により計算した。結果は図1および表1に示す如くで、照射30分前にグルタチオン1.5および3.0mg/gを投与した、いずれの群でも、対照非投与群に比べ LD<sub>50/4</sub> は大きかつた。しかし1.5mg/g投与群では非投与群との間に有意差はないが、3.0mg/g投与群では、非投与群、1.5mg/g投与群に比べ LD<sub>50/4</sub> は有意に高かつた。即ちグルタチオンの防護効果は1.5mg/g投与では明らかでないが、3.0mg/g投与にて明らかに認められた。対照群に対する LD<sub>50/4</sub> の比は、1.5mg/g、3.0mg/g投与群にてそれぞれ 923/843=1.09, 1067/843=1.27であつた。

マウスが死にいたる主症状は重症下痢で、死後

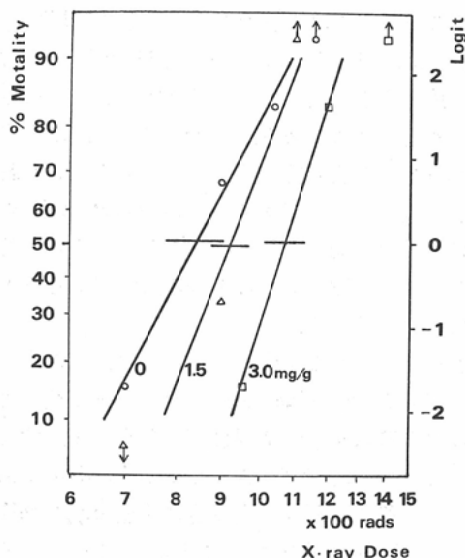


Fig. 1. Effect of Glutathione on mortality of whole-body-irradiated ICR/JCL male mice at 4 days after the treatment. (numbers in the figure indicate the amount of glutathione administered and arrows indicate 0% or 100% mortality. Standard deviation of LD<sub>50/4</sub> was shown at 50% mortality level)

Table 1. LD<sub>50/4</sub> of ICR/JCL male mice treated with Glutathione at 30minutes before whole body irradiation.

Amount of glutathione administered (mg/g)	Mouse LD <sub>50/4</sub> (±S.D.)* (rads)
0	843 (783—908)
1.5	923 (879—970)
3.0	1067 (1009—1128)

\*S.D.=standard deviation.

解剖はおこなつていないが、死亡日時および主症状より考え、死亡は所謂腸管死と思われる。

討 論

放射線をマウスに全身照射した時、その照射量の多寡により死の様式を異にする<sup>8)</sup>。即ち照射後24時間以内、4日前後、および2週目前後にマウス死がみられ、それぞれ原因を異にするために、中枢神経死、腸管死および骨髄死と呼ばれてい

る。この研究では腸管死を基準として、 $LD_{50/4}$ を検討した。その理由は最初に記した如く、防護剤の目的は正常組織の耐線量を増加せしめることと考えたためである。また、 $LD_{50/4}$ は小腸の crypt cell の放射線感受性を反映するといわれ、正常組織の中でも感受性の高い crypt cell の放射線感受性を低下せしめうるならば、それは防護剤の放射線治療に対する1つの貢献であろうと考えたがためである。

グルタチオンの主体をなすものは、その中に含まれている cysteine と云われているが<sup>9)</sup>、このものはSH基を持つが故に防護効果を示すという。この研究でグルタチオンが *in vivo* において、骨髄細胞に対すると同様に小腸 crypt cell に対しても防護効果を持つことが示された。その効果比は3.0mg/g投与で1.27で、骨髄死、即ち $LD_{50/80}$ を基準としてみた効果比とほぼ等しい<sup>1)</sup>。

$LD_{50/4}$ が小腸 crypt cell の放射線感受性を反映するならば、この研究結果は crypt cell の感受性を低下せしめたことを意味し、ひいては crypt cell の  $D_0$  (放射線による細胞の生存曲線の直線部分で、生存分率  $S$  を  $S/e$  に減少せしめるに要する線量) の増加を意味するであろう<sup>2)</sup>。効果比1.27がそのまま  $D_0$  の増加を示すとすれば、*in vivo* における防護効果は、増感剤がそうであるように<sup>3)</sup>、*in vitro* における効果に比べはるかに小さい。

放射線治療における防護剤の役割を検討するには、腫瘍組織に対するその効果を研究しなければならないと考え、現在計画中であるが、それは次のような考えに基づいている。即ち(1)細胞の放射線感受性を変化させる1つの因子は、細胞内に含まれるSH基の量であり、その量は細胞週期

を通じ変動する<sup>4)6)</sup>。しかし cyteamine は細胞周期を通じてのかかる感受性の変動を消失せしめ、放射線感受性を均一化する<sup>7)</sup>。このことが世代時間を異にする正常および腫瘍細胞に何らかの効果の差を生むのではないか。(2)腫瘍には、衆知の如く、放射線感受性の高い aerobic な細胞と、その低い hypoxic な細胞とが存在する<sup>5)</sup>。一方防護剤の腫瘍あるいは正常組織への到達は血管を通じてであり、したがって aerobic な細胞がより強い効果を受けるであろう。もしそうであるならば、一回照射線量を選ぶことにより、防護効果に変動をきたすことが考えられる。

### 結 語

ICR/JCL 雄マウスの  $LD_{50/4}$  を指標とし、SH基を含むグルタチオンの放射線防護効果を検討した。その結果、1.5mg/g、3.0mg/gの薬剤投与群の  $LD_{50/4}$  は対照群に比べ、1.09、1.27倍で、後者に有意に大きく、防護効果を認めることができた。

### 文 献

- 1) Chapman, W.H. and Cronkite, E.P.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 75, 1950, 318—322.
- 2) Gilbert, C.W.: Int. J. Radiat. Biol. 16, 1969, 287—290.
- 3) Matsuzawa, T.: Tohoku J. Exp. Med. 85, 1965, 257—263.
- 4) Ohara, H. and Terasima, T.: Exp. Cell Res. 58, 1969, 182—185.
- 5) Powers, W.E. and Tomach, L.J.: Radiology, 83, 1964, 328—336.
- 6) Sakai, H.: J. Biophys. Biochem. Cytol. 8, 1960, 603—607.
- 7) Sinclair, W.K.: Science, 159, 1968, 442—444.
- 8) Urano, M., Tanaka, N. and Hayashi, H.: in preparation.
- 9) 力丸茂穂, 大場昭三, 柿下正雄: 癌の臨床, 16, 1970, 1177—1182.