



Title	放射線障害の科学的防禦に関する研究 第1編 ビタミンB1および同族体アリナミンの効果
Author(s)	橋本, 哲明
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(6), p. 1119-1131
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/18107">https://hdl.handle.net/11094/18107</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 放射線障害の化学的防禦に関する研究

第1編 ビタミン B<sub>1</sub> および同族体アリナミンの効果

京都大学医学部放射線医学教室（指導 福田正教授）

橋本 哲明

（昭和34年6月11日受付）

## 内容抄録

電離放射線の生物学的作用を、放射線照射による水の活性化により生ずる強酸性遊離根が主役を演ずるといふ間接作用を軽減する目的をもって、酸化還元物質であるビタミン B<sub>1</sub>、アリナミンの放射線障害の防禦効果を検索した。

実験動物は、ddMS×C57BL/6のF<sub>1</sub>マウスで、生後日数を一定にして実験に使用した。

X線照射は、800r および 680r 全身廻転一回照射である。

ビタミン B<sub>1</sub> は欠乏食投与にて、欠乏状態にして照射したもの、照射後欠乏食を投与したもの。ビタミン B<sub>1</sub> の過剰投与は、投与量、投与時間、投与部位を変えて行つた。アリナミンの過剰投与は、照射前30分に腹腔内に注射す。照射後30日間の生存率、体重の変化を観察した。

1 実験動物としてマウスを用いる場合、純系マウスの一代雑種が、遺伝的に均一で、分散が少く、生育がよく、多産で材料が得やすい。実験には生後日数を一定した方が良く考えた。

2 ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症の状態にては、放射線作用に対する感受性が亢進し、特に照射後のビタミン B<sub>1</sub> の欠乏状態は、放射線の感受性が増加する。

3 ビタミン B<sub>1</sub> の一時過剰投与したものについては、投与量、投与部位が適当であれば、放射線障害の防禦効果が認められ、照射に対する投与時期が、ある程度影響するものと思われた。

4 アリナミンの一時過剰投与したものは、放射線作用の感受性を増加した。

以上より放射線障害に対するビタミン B<sub>1</sub> 投与が防禦効果を示す作用機転は、ビタミン B<sub>1</sub> の S H基の活性化が、放射線作用による酸化還元系の変化を防禦するものではないかと推定した。

## 目次

第1章 緒言
第2章 実験方法および実験成績
第1節 実験材料および実験方法
第1項 実験動物
第2項 X線照射条件および照射方法
第3項 対照について
第2節 予備実験
第1項 ビタミン B <sub>1</sub> 欠乏食投与
第2項 ビタミン B <sub>1</sub> 過剰投与
第3節 本実験
第1項 ビタミン B <sub>1</sub> 欠乏食投与実験
1. X線照射前投与実験
2. X線照射後投与実験
第2項 ビタミン B <sub>1</sub> 過剰投与実験
1. 1 mg/mouse 筋肉内投与実験
2. 2 mg/mouse 筋肉内投与実験
3. 200 mg/kg 腹腔内投与実験
第3項 アリナミン過剰投与実験
1. 500 mg/kg 腹腔内投与実験
第3章 考按
第1節 実験動物について
第2節 ビタミン B <sub>1</sub> およびアリナミンのX線の防禦効果について
第4章 結論
第5章 文献
第1章 緒言
放射線の生物学的作用機転は、Risse <sup>1)</sup> , Frick-

e<sup>2)</sup>, Dale<sup>3)</sup>, Weiss 等<sup>5)</sup>, Cole<sup>5)</sup> の研究以来, 放射線照射による水の活性化により生ずるOH, H基, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 等の遊離により生ずるといふいわゆる間接作用が主役を演ずるといふ考えから, これら電離放射線の生物学的作用を軽減する目的をもつて, Patt 等<sup>6)</sup>, Bacq<sup>7)</sup>, Langendorff 等<sup>8)</sup> の研究以来, 種々の酸化還元物質が放射線障害の防禦物質として近年盛んに研究せられる様になつた。

著者はこれらの酸化還元物質として, ビタミン B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, H, パントテン酸, ビタミン C,  $\beta$ -Mercapt-ethylamine, HCl (M E A), S  $\beta$ -Amino-ethyl isothiuronium Br. HBr. (A E T), Penicillamine, (P.A.), Methyl Mercapto imidazol (M.M. I.), L-Methionine, Reserpine, Serotonin (5-hydroxy-tryptamine) を用いて, その放射線防禦効果を検索した。

本報告においては, ビタミンB<sub>1</sub>, アリナミンの効果につき記述する。

ビタミンB<sub>1</sub> は鈴木等<sup>9)</sup>の発見より, 藤原等<sup>10)</sup>のアリナミンの発見にいたるまでさまざまな研究が行われ, その作用について多数の報告があるが, Zima 等<sup>11)</sup>以来ビタミンB<sub>1</sub> の Thiol 型B<sub>1</sub> と disulfide-型 B<sub>1</sub> との間の酸化還元 の可逆反応があるという報告は, ビタミンB<sub>1</sub> の放射線障害に対する防禦効果について1指標となると推定せられる。また平出等<sup>12)</sup>によれば, アリナミンが型変りのSH酸化剤であると推定していることも, アリナミン投与が放射線障害の防禦効果についての1傾向を示しているものと思われる。

一方放射線に対するビタミンB<sub>1</sub> の影響については, すでに大家<sup>13)</sup>, 水野<sup>14)</sup>, 小平等<sup>15)</sup>, Imler<sup>16)</sup> 等 Langendorff<sup>17)</sup>, 上野<sup>22)</sup>, 稲田<sup>18)</sup>, 泰等<sup>19)</sup>, 入江, 平川<sup>20)</sup> により, アリナミンについては, 早川<sup>21)</sup>により, ビタミンB<sub>1</sub> に対する放射線の影響については, 福田<sup>23)</sup>等により報告されている。しかし放射線障害に対するビタミンB<sub>1</sub> およびアリナミンの防禦作用機転についての研究は, 放射線作用による臓器障害のための2次的なビタミンB<sub>1</sub> の代謝機能の変化, ないしはビタミンB<sub>1</sub> の化学的構造の変化に帰している。

著者はビタミンB<sub>1</sub> およびアリナミンが, 有機 Thiol 化合物として肝臓内でSH基に活性化されて, SH基酸化還元物質として放射線障害の防禦物質としての働きを示すのではないだろうか, またビタミンB<sub>1</sub> およびアリナミンが, Co-carboxylase となり補酵素の一因子として酸化還元系物質としての放射線障害の防禦効果を示すのではないかと考えられることより実験を行つて, 検討してみた。

## 第2章 実験方法および実験成績

### 第1節 実験材料および実験方法

#### 第1項 実験動物

ビタミンB<sub>1</sub>, アリナミン等の一連の放射線の化学的防禦効果について実験を行うために, 実験動物としてマウスを用いた。マウスに関する, 菅原<sup>24)</sup>等, 尾上等<sup>25)</sup>, Michie<sup>26)</sup> 等の報告にもとづいて一代雑種 (F<sub>1</sub>) を用いた。

F<sub>1</sub> マウスは, 国立遺伝学研究所にて Closely-bred にて飼育中の ddMS 純系マウスと C57 B L/6 純系マウスの F<sub>1</sub> である。飼育には国立遺伝学研究所動物飼育舎の恒温室で行い, 飼料は同研究所にて作製せるものを用いた。百瀬<sup>27)</sup>等の報告にも認められる如く, 実験には離乳とともに大体5匹づつ雌雄別に, 一箱に入れて飼養したが, 飼養のための影響はあまり認められないように思われた。実験を行う場合, 雌雄はなるべく同数になるように考慮した。X線照射時の生後日数は, 観察項目別に同日数のものを用いた。この実験には生後40日目のもので, 生後60日目のもので用いた。

#### 第2項 X線照射条件, および照射方法

X線発生装置はマツダ KXC 17型深部治療用X線装置とマツダ KXC 18型深部治療用X線装置を用いた。

生後40日目のマウスのX線照射には, KXC 17型装置で, 管電圧 160KVp, 2次電流 3.0mA, 濾過板 1.0mm A L, 焦点皮膚間距離50cm。

生後60日目のマウスのX線照射には, KXC 18型装置で, 管電圧 160KVp, 2次電流25.0mA, 濾過板 0.3mmCu + 0.5mm A L, 焦点皮膚間距離

図1 VB<sub>1</sub>欠乏食投与各群種別体重並に一般症状変化

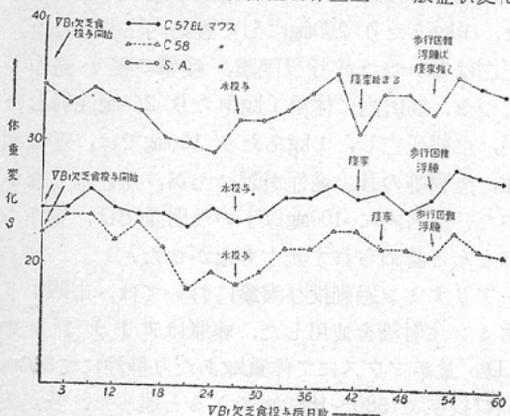


図2 X線全身照射マウスの雌雄別対照群生存率表

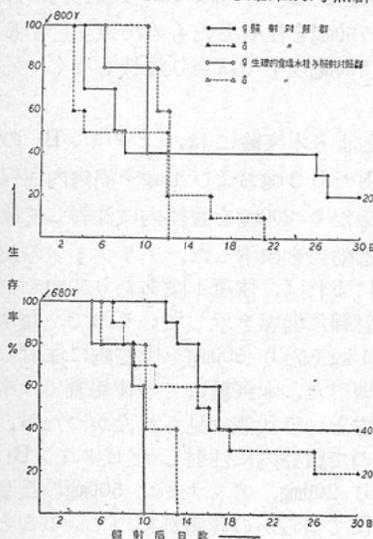
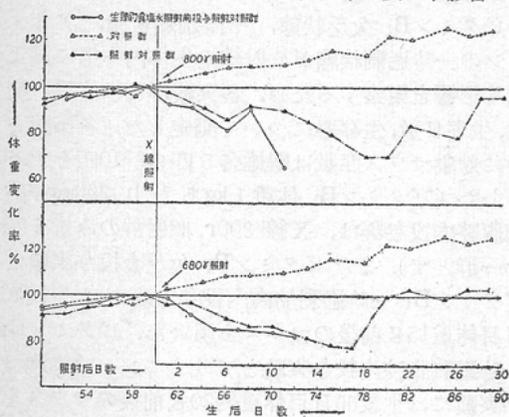


図3 0.85%生理的食塩水0.1c.c./g 腹腔内注射のX線全身照射マウス体重変化率に及ぼす影響



50cm.

照射方法：以上の条件で総線量 800r, および 680r, 各 1 時全身照射を行つた。照射するにあたり, 神田<sup>28)</sup>, 山本<sup>24)</sup>, 菅原<sup>30)</sup>等の考案実用化した円筒型アクリル樹脂器内にマウスを入れ, アルミの円板状に管球焦点より同距離になる様に傾斜をつけて放射状に並列し固定し, 円板を自動的に廻転せしめてX線照射を行つた。円板固定台上における照射線量は, 再々対角線上 4 箇所において, シーメンス, ドージスマーターにて測定を行つた。

### 第3項 対照について

対照について, X線照射と処置を行わない対照群とX線照射のみを行い処置を行わない対照群と生理的食塩水 100cc/kgのX線照射30分前に腹腔内注射投与を行つた対照群の3種類の対照群があつて, 生存率および体重の変化を観察した。

1. 非照射無処置対照群, 雌雄各5匹について, 生後20日目より体重の測定を行い, 約3箇月間観察を行つた群。

2. 照射無処置対照群, 生後40日目にX線照射群雌雄各15匹と生後60日目にX線照射群雌雄各10匹について, 生後20日目よりX線照射後30日目までの観察を行つた。

以上の対照群の結果は各図に共通的に示す。

3. 照射生理的食塩水注射対照群, 生後60日目のF<sub>1</sub>マウスに0.85%生理的食塩水を体重kgあたり 100cc腹腔内に, X線照射30分前に注射投与した群で雌雄各5匹について, 生後20日目よりX線照射後30日間の観察を行つた。結果は図23に示す。この対照群を作つた目的は, 薬剤過剰投与時の薬剤以外の緩衝液のおよぼす影響について観察するためで, 照射対照群に比して放射線感受性を高めて, 生存率および体重の変化にて感受性の低下を認めた。

### 第2節 予備実験

ビタミンB<sub>1</sub> 欠乏食投与または過剰投与, アリナミン過剰投与を行つて放射線障害の防禦効果を実験するために, ビタミンB<sub>1</sub> 欠乏食投与を行つて, 動物マウスがビタミンB<sub>1</sub> 欠乏状態になりX

線照射実験が出来る日数を知るため、またビタミンB<sub>1</sub> 過剰投与を行う時の一時大量投与を行つて、毒性を現わさない量を知るために予備実験を行つた。

### 第1項 ビタミンB<sub>1</sub> 欠乏食投与

ビタミンB<sub>1</sub> 欠乏食は、次の理研鈴木(梅)研究室において使用している飼料<sup>31)</sup>を作つて使用した。この飼料は蛍光反応による通常法では、ビタミンB<sub>1</sub> の含有量を測定した所では、ビタミンB<sub>1</sub> は認められなかつた。

内容：精製澱粉 60 精製カゼイン 20  
食物油 15 Mc Collum 塩 5  
加熱酵母 0.4 水 適量  
肝油 3滴

以上のものを練つて、固型飼料として1日平均5g位づつ投与した。

実験動物は、純系マウス Swiss-Albino, C58, C57BLの3系統の成熟せるものを4匹づつ、各系統別に1箱に飼育し、恒温室にてビタミンB<sub>1</sub> 欠乏飼料を投与して、2箇月間の連日体重測定を行い、ビタミンB<sub>1</sub> の欠乏状態になつて行くのを観察した。結果は図1に示すように、各系統間に体重の変化、症状の違いが認められるが、村田<sup>32)</sup>、Hoog<sup>33)</sup>によるとビタミンB<sub>1</sub> の欠乏食投与実験動物にて、約3週間後に潜伏時末期が現れ、肝臓のビタミンB<sub>1</sub> 量は健康時の $\frac{1}{3.5}$ に達したが、何らの病的症状も現れないと報告しているが、予備実験では体重の減少のみ21日より24日の間に現れたので、実験にはビタミンB<sub>1</sub> 欠乏食飼料にて飼養後20日目にX線照射実験を行つた。

### 第2項 ビタミンB<sub>1</sub> 過剰投与

過剰投与するビタミンB<sub>1</sub> は、市販ビタミンB<sub>1</sub> 塩酸塩注射液を用いた。Molitor 等<sup>34)</sup>によれば静脈内注射では体重1kgあたりビタミンB<sub>1</sub> 125mgから350mg、皮下注射ではその6倍が致死量であるといつている。Hechte<sup>35)</sup>等によれば家兎で体重1kgあたり160mgで死亡したと報告したが、一般にマウスのLD<sub>50</sub>量は静脈内注射で体重1kgあたり111mg、経口投与で体重1kgあたり3g以上とされている。我が予備実験を行つたC<sub>3</sub>H系25g前後のマウスでは、体重1kgあたり400mgより

300mgの腹腔内注射では、半数以上の死亡があつた。1kgあたり200mgにして腹腔内注射した所、死亡はなかつたが呼吸困難、痙攣の軽い発作があつた。筋肉内に体重1kgあたり250mg注射したが、全部死亡し、1kgあたり150mgでは、呼吸困難、痙攣等の強い発作があつたが、死亡はしなかつた。筋肉内に100mg以下の注射量では、発作もほとんど認められず死亡もなかつた。

アリナミン過剰投与実験においては、市販アリナミン注射液を使用した。藤原はアリナミンのLD<sub>50</sub>量がマウスにて体重kgあたり静注にて352mg経口投与で1580~1880mgであると述べた。我が実験にては実験使用マウスはC<sub>3</sub>Hで腹腔内に体重1kgあたり750mgを注射したもので死亡するものもあつた。500mg以下では余り症状もなく、死亡はなかつた。

そのことより本実験には、ビタミンB<sub>1</sub> の使用量は1匹あたり2mgおよび1mgを筋肉内注射し、体重1kgあたり200mgを腹腔内に注射して放射線障害の防禦効果を検索した。アリナミンの使用量は早川<sup>21)</sup>によれば、体重1kgあたり50mgを使用した。放射線に増感を示しているの、我本実験には体重1kgあたり500mgを腹腔内に注射して防禦効果を調べた。本実験にての使用量では中毒性による死亡という状態は見られなかつたが、最大量であるので腹腔内に注射したビタミンB<sub>1</sub> 体重1kgあたり200mg、アリナミン500mgの投与群では生体内にて何らかの障害があつて起つていることも推定される。

### 第3節 本実験

ビタミンB<sub>1</sub> 欠乏状態、一時過剰状態、アリナミンの一時過剰状態が放射線の生体内作用におよぼす影響を観察するため、各実験群別に体重の変化、生存日数、生存率について測定した。各実験ともに対象マウス匹数は雌雄各5匹の計10匹を1群とした(ビタミンB<sub>1</sub> 体重1kgあたり200mg照射前腹腔内投与群は、X線800r照射群のみ雄5匹を一群とす)。またビタミンB<sub>1</sub> 欠乏食投与実験とビタミンB<sub>1</sub> 一時過剰筋肉内投与実験には生後40日目体重15g前後のマウスを用いた。ビタミンB<sub>1</sub> 一時過剰腹腔内投与実験とアリナミン一時過剰投与実験には生後60日目体重約20g前後のマウスを

図4 ビタミンB<sub>1</sub>欠乏食投与のX線全身照射マウス生存率に及ぼす影響

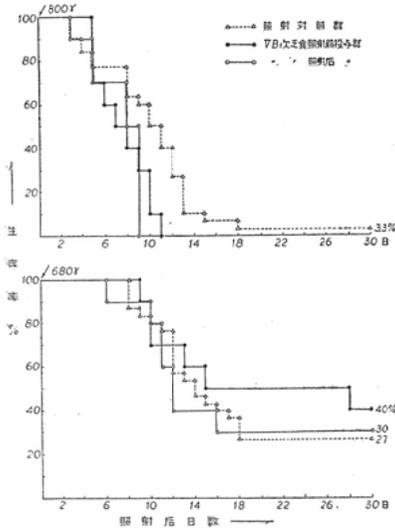
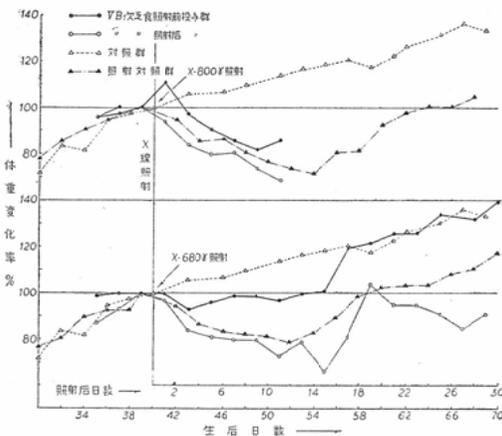


図5 V<sub>B1</sub>欠乏食投与のX線 800r 及 X線 680r 全身照射マウス体重変化率に及ぼす影響



使用した。

第1項 ビタミンB<sub>1</sub> 欠乏食投与実験

1. X線照射前投与実験

生体内ビタミンB<sub>1</sub> 欠乏時の放射線障害の影響を観察するため、ビタミンB<sub>1</sub> 欠乏食を生後20日目離乳時より投与し、投与後20日目(生後40日目)にX線照射を行った結果は、4, 5図に示す。欠乏食はX線照射後中止してビタミンB<sub>1</sub> 含有正常食にかえた。

X線 800r 照射群では、照射対照群に比し、生存日数、生存率は低下し、X線増感を認めるが、体重の変化より見ると著変はない。

X線 680r 照射群では、照射対照群に比し、生存日数、生存率とも著変がなく、体重の変化もあまり著明でない。

すなわち、X線照射前にビタミンB<sub>1</sub> の欠乏があれば、照射線量が大きいと影響が強いが LD<sub>50</sub> 量の線量ではあまり著明な影響はない。

2. X線照射後投与実験

生体内に放射線作用が加わり障害の存する時に、ビタミンB<sub>1</sub> の欠乏食を与え、ビタミンB<sub>1</sub> の補給を行わない状態の影響を観察するために、X線照射前生後40日目まで正常食で飼養し、照射後より生存期間中ビタミンB<sub>1</sub> 欠乏食を投与した結果は、図4, 5に示す。

X線 800r 照射群では、照射対照群に比し生存率は低く、体重の減少も著明である。

X線 680r 照射群では、生存率低く、体重の減少も大であつて、回復の傾向を一時示すが、また減少している。

すなわち、ビタミンB<sub>1</sub>欠乏食照射前投与群に比し、放射線障害の影響が大であることは、X線 680r 照射時の肝臓機能障害が、あまり強くないことを示していると考える。

第2項 ビタミンB<sub>1</sub> 過剰投与実験

ビタミンB<sub>1</sub> の一時過剰投与法は、X線照射30分前または、30分後にマウス後肢筋肉内、腹腔内に注射を行つて実験をした。

1. 1 mg/mouse 筋肉内投与実験

生体内にビタミンB<sub>1</sub> の少量を一時過剰にX線照射前または、照射後に投与して、過剰の状態における放射線の障害の防禦または、回復の影響を観察した実験である。

ビタミンB<sub>1</sub> を照射前に投与した場合の結果を、図6, 7に示す。

X線 800r 照射群は、生存率は著変がないが、生存日数は軽度の延長が見られる。体重の変化も、照射対照群に比し著変は認めない。

X線 680r 照射群では、照射対照群に比し、生

図6 ビタミンB<sub>1</sub> 1 mg/mouse 筋注投与のX線全身照射マウス生存率に及ぼす影響

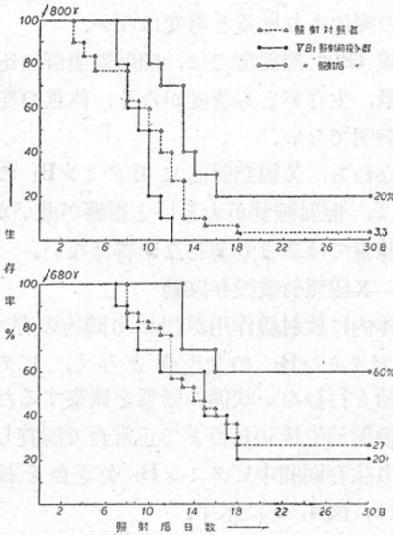
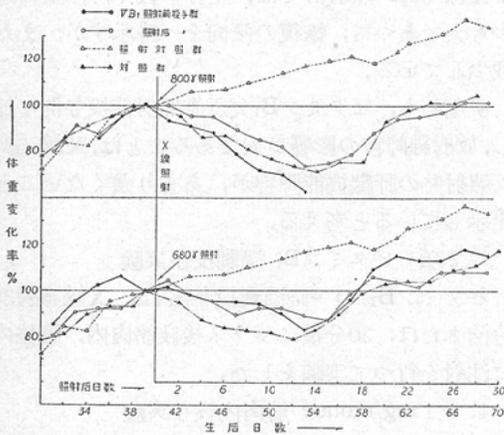


図7 ビタミンB<sub>1</sub> 1 mg/mouse 筋注投与のX線全身照射マウス体重変化率に及ぼす影響



存日数、生存率の変化はないが、体重の減少が少い。回復は照射対照群と変りはない。

すなわち、ビタミンB<sub>1</sub> のX線照射前過剰投与は、少量では影響がない。

ビタミンB<sub>1</sub> をX線照射後に投与した場合の結果を、図6、7に示す。

X線 800r 照射群では、照射対照群に比し、生存日数の延長、生存率の増加を認める。体重の変化も減少が少ないが、回復は著変がない。X線 680

図8 ビタミンB<sub>1</sub> 2 mg/mouse 筋注投与のX線全身照射マウス生存率に及ぼす影響

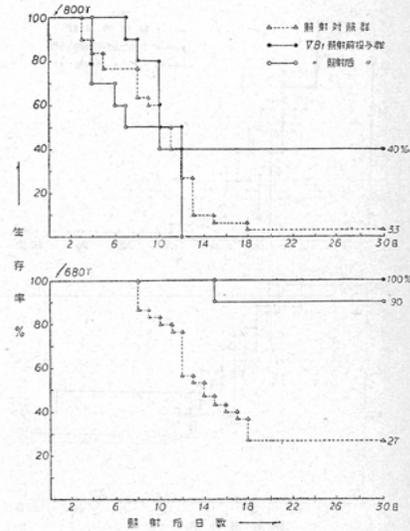
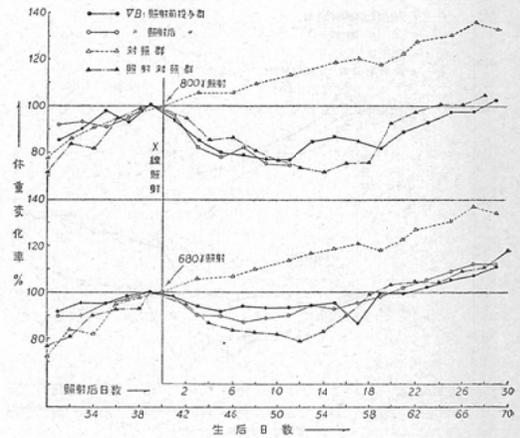


図9 ビタミンB<sub>1</sub> 2 mg/mouse 筋肉内注射のX線全身照射マウス体重変化率に及ぼす影響



r照射群では、X線 800r 照射時と同じ傾向を示している。

すなわち、ビタミンB<sub>1</sub> 少量の筋肉内投与一時過剰にした時のX線障害に対する防禦効果は余り著明な効果を示さないが、照射後投与群にて効果を認めることは、回復補修にある程度の影響を認めることになる。

## 2. 2 mg/mouse 筋肉内投与実験

ビタミンB<sub>1</sub> の中等量をX線照射前または、照

図10 VB<sub>1</sub> 200mg/kg アリナミン 500mg/kg 腹腔内注射投与のX線全身照射マウスの生存率に及ぼす影響

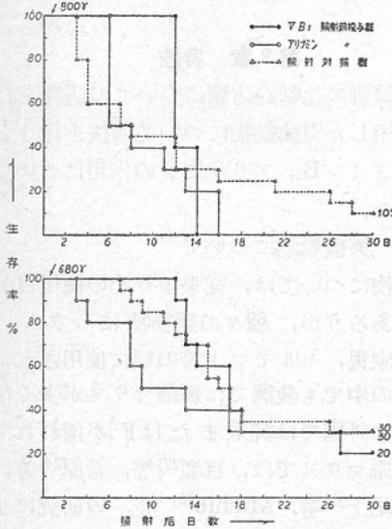


図11 ビタミンB<sub>1</sub> 200mg/kg 腹腔内注射X線全身照射マウス体重変化率に及ぼす影響

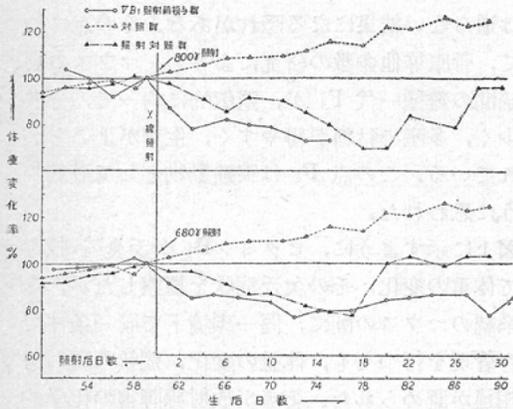


図12 アリナミン 500mg/kg 腹腔内注射のX線全身照射マウス体重変化率に及ぼす影響

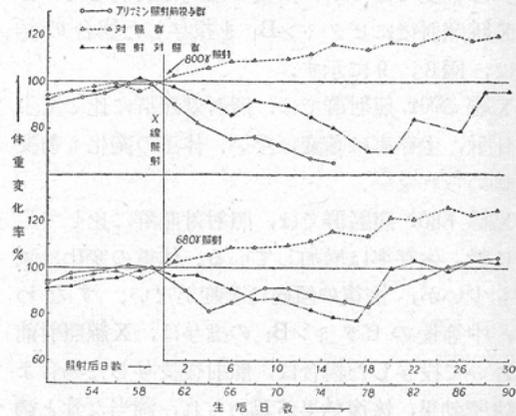


図13 雌雄別対照群X線全身照射による体重変化率

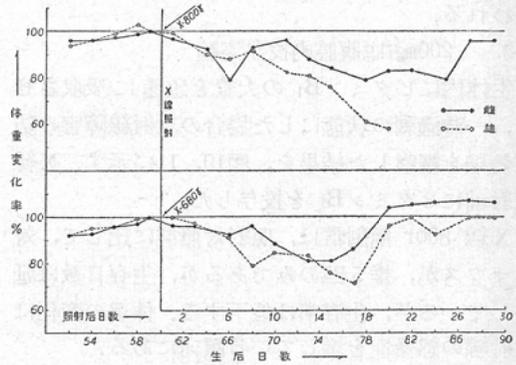
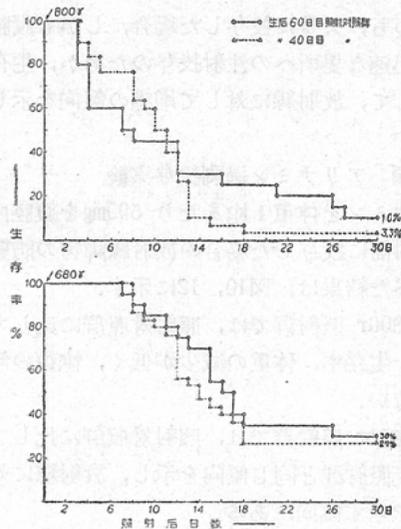


図14 生後日数のX線照射マウス生存率に及ぼす影響



射後に筋肉内に注射し、一時過剰の状態が放射線障害に対する防禦もしくは、恢復の影響がいかに現われるかを観察するための実験である。

ビタミンB<sub>1</sub> をX線照射前に投与した場合の結果は、図8、9に示す。

X線 800r 照射群では、生存日数は延長し、生存率も増加することが、照射対照群に比して明らかである。体重の変化は著変がない。

X線 680r 照射群では、照射対照群に比して生

存率は100%で完全な防禦効果を示した。体重の減少は軽度であるが、恢復の傾向は著明でない。

X線照射後にビタミンB<sub>1</sub>を投与した場合の結果は、図8、9に示す。

X線800r照射群では、照射対照群に比して生存日数、生存率は著変はない。体重の変化も著変が認められない。

X線680r照射群では、照射対照群に比して生存日数、生存率は増加している。体重の変化は減少も少いが、恢復の傾向は著変がない。すなわち、中等量のビタミンB<sub>1</sub>の投与は、X線照射前において投与した場合は、照射後投与した場合より防禦効果、恢復効果が認められ、適当な量と適当な時期の投与が放射線障害の防禦を示すように思われる。

### 3. 200mg/kg腹腔内投与実験

生体内にビタミンB<sub>1</sub>の大量を急速に吸収させて、一時過剰の状態にした場合の放射線障害の防禦効果を観察した結果を、図10、11に示す。X線照射前にビタミンB<sub>1</sub>を投与した。

X線800r照射群は、照射対照群に比して、対象マウスが、雄5匹のみであるが、生存日数は延長しているが、生存率は低下する。体重の変化は放射線の感受性を増している傾向にある。

X線680r照射群では、照射対照群に比してX線800r照射群と同じ傾向を示している。

すなわち、大量に投与した場合、しかも腹腔内吸収の迅速な場所への注射投与のためか、生存率が低下して、放射線に対して増感の傾向を示している。

### 第3項 アリナミン過剰投与実験

アリナミンを体重1kgあたり500mgを腹腔内にX線照射前に投与した場合の放射線障害の防禦効果を調べた結果は、図10、12に示す。

X線800r照射群では、照射対照群に比して生存日数、生存率、体重の減少が低く、恢復の傾向を示さない。

X線680r照射群では、照射対照群に比してX線800r照射群と同じ傾向を示し、放射線に対して増感を示す傾向にある。

すなわち、アリナミンのX線照射前大量一時過剰の投与は、放射線防禦を示さぬばかりでなく、むしろ放射線の感受性を増すように思われた。

## 第3章 考按

放射線障害の化学的防禦についての研究を行うために使用した実験動物について考按を行うとともに、ビタミンB<sub>1</sub>、アリナミンの作用について考按を試みた。

### 第1節 実験動物について

実験動物については、従来よりその使用目的にもよるであろうが、種々の動物特にマウス、白鼠、犬、家兎、モルモット等の順に使用されているが、その中でも我国では雑種マウスが多く使われている。外国では純系またはF<sub>1</sub>が使われているが、純系マウスでは、百瀬<sup>27)</sup>等、菅原<sup>24)</sup>等、土川<sup>36)</sup>等、尾上<sup>25)</sup>等、Michie<sup>26)</sup>等、の研究によれば、各系統間に強弱の差が認められ、特に薬品、放射線の研究のためのマウスの実験で動物が同系統であるなら、その系統間に通じて、他の系統には通らない結果になる恐れがある。その点について、菅原等他多数の研究によると、マウスの純系統間の雑種一代F<sub>1</sub>が、遺伝的に均一で、分散が少く、多産で材料が得やすく、生育がよいといわれている。この点F<sub>1</sub>は実験動物として最的のよう思われた。

図1に示すように、ビタミンB<sub>1</sub>欠乏食を投与して体重の変化、その欠乏症状を観察したが、3種系統のマウスの間に、同一環境下で同一条件で飼育管理を行つても、体重の変化、症状の現れ方に相違が認められた。著者が放射線障害の化学的防禦の研究に使用したマウスの一代雑種は、材料が豊富に得られ、自然死亡が少くて、放射線、薬剤に対し抵抗が強いようで、分散も少なかったように思われた。

マウスの雌雄間の放射線感受性について、Abrams<sup>37)</sup>はC<sub>57</sub>BLでは雌雄間に差はないと云い、Langendorff<sup>38)</sup>等は雌は雄より放射線に敏感で、その原因を生殖腺ホルモンの差と述べた。その他<sup>39) 40) 41) 42) 43)</sup>の報告があるが、著者

の実験でも、生後60日目の F<sub>1</sub> マウスの X 線照射による雌雄間の差を例示すれば、図13, 14に示すように、照射対照群では生存率は雌は雄より放射線に対して抵抗性が認められたが、体重の変化ではあまり差が認められなかつた。生理的食塩水照射前投与対照群では、雌雄間の著明な差を認めなかつた。いづれにせよ雌雄間の放射線感受性の差の影響を少くする意味で、雌雄間の実験対象数を同じにして実験を行った。

放射線照射時の生後日数の関係については、生後日数を同じにして実験を行う人や、体重を大体同一にして実験を行う人がある。教室の尾上等の研究や、著者の研究では、図14に示すように、生後40日目と60日目の F<sub>1</sub> マウスを同一線量で X 線照射を行った所、生後日数の異なる間に生存率、体重の変化に軽度であるが差が認められた。このことより生後日数を同一にして実験を行うべきであると考えた。

## 第2節 ビタミン B<sub>1</sub> およびアリナミンの X 線障害防禦効果について

ビタミン B<sub>1</sub> は生体内に入ると、島菌<sup>44)</sup>, 32) 33) 45) 46) 47), によると肝臓、心臓、筋肉内その他の臓器中にピロリン酸化されて存在し、特に肝臓内に最も多く含まれているが、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏食飼養により3週間後には健康時の肝臓内の 1/3.5量に減じて、何ら病的症状が現れないといわれるが、このビタミン B<sub>1</sub> 欠乏の状態の時に放射線照射の影響を観察した所、入江、平川等、も指摘したように、著者の実験では、放射線に感受性を増加することを知つた。しかし肝臓機能障害の少ない 680r 照射の時には、放射線障害が少いように思われた。むしろ放射線照射後ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏食で飼養した場合の外因的ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏が、肝臓機能の障害の強弱にかゝらず、放射線障害が強くなるように思われる。すなわち、ビタミン B<sub>1</sub> は肝臓機能と関係が強いように思われた。またビタミン B<sub>1</sub> が生体内に入った場合、Goodhart<sup>48)</sup> 等、によれば、肝臓その他の臓器でピロリン酸化して肝臓内に蓄積し、必要な時には、肝臓内蓄積されたピロリン酸化 B<sub>1</sub> は、脱リン

化して遊離 B<sub>1</sub> または、モノリン酸化エステルとして血中に出て要求した組織に行くといわれる。上野<sup>22)</sup> は放射線照射により血中に遊離 B<sub>1</sub> の増加を認めた。稲田<sup>18)</sup> は放射線照射により肝臓内ビタミン B<sub>1</sub> の減少を認め、肝内ビタミン B<sub>1</sub> の含有の多いものほど、放射線障害の少ないことを述べた。このようにビタミン B<sub>1</sub> の血中への移行または、肝中ビタミン B<sub>1</sub> の減少は、福田<sup>23)</sup> 等、Barron<sup>49)</sup> 等は放射線作用にてビタミン B<sub>1</sub> の thiazol 核と pyrimidine 核とが離れるためとか、pyrimidine の酸化不活性化によるものといわれる。このビタミン B<sub>1</sub> の破壊の他 Lohman<sup>50)</sup> Barron<sup>51)</sup> のいうビタミン B<sub>1</sub> の酸化還元系に Co-carboxylase の補酵素の一因子として働くことより、Risse<sup>1)</sup> Fricke<sup>2)</sup> Dale<sup>3)</sup> Weiss<sup>4)</sup> 等 Cole<sup>5)</sup> のいう酸化還元系の変化を来すことより、ビタミン B<sub>1</sub> の酸化還元系に変化を来すことも推定せられる。この点について大家<sup>13)</sup>, 水野<sup>14)</sup> は放射線障害のための肝臓障害によるビタミン B<sub>1</sub> の Co-carboxylase へのピロリン酸化の阻害が起り、また Co-carboxylase の減少のための肝障害を来すので、放射線障害の強く現れることを述べている。その他ビタミン B<sub>1</sub> は、糖質代謝に関与して、肝糖原生成、筋糖原生成に働く。しかし大森<sup>54)</sup> によればビタミン B<sub>1</sub> 単独では作用が確定したものでないことを述べた。Imler<sup>16)</sup> 等、小平<sup>15)</sup> 等は放射線宿酔に対して肝糖原生成により有効であることを報告した。またビタミン B<sub>1</sub> は蛋白質代謝に必要で<sup>55)</sup> あることより、水野<sup>14)</sup> は放射線作用による肝臓障害にビタミン B<sub>1</sub> の有効なことを述べている。脂肪代謝にもビタミン B<sub>1</sub> が関係する<sup>56)57)</sup> ことより大家<sup>13)</sup> は、必要性を述べているが、実験上には余り有効でなく、ビタミン B<sub>1</sub> の他、ビタミン B<sub>2</sub> ビタミン C の必要なことを報告した。

このようなビタミン B<sub>1</sub> の自身の破壊、酸化還元系へ働く補酵素の一因子としての Co-carboxylase の産生阻害、各代謝障害に放射線作用が加ることより著者はビタミン B<sub>1</sub> の量を変え、投与方法を変えて、放射線障害の防禦効果を調べた所、少量の筋肉内投与では、X 線照射後に投与し

た群で、半減致死線量の照射時に生存率の増加を認めたが、この場合ビタミンB<sub>1</sub>の破壊を補給すると、肝機能の障害が少いための活性化が行われて効果を示したものと考えられる。ビタミンB<sub>1</sub>の中等量の筋肉内投与では、100%の生存率を半減致死量の照射前投与群に認めた。また照射後の投与でも有効であった。このことは、放射線障害に対して適量で、適当な時に投与したならばビタミンB<sub>1</sub>の防禦効果を有効ならしめることを示すが、致死線量 800r 照射では余り有効な防禦を示さないことは、肝臓機能障害による活性化の阻害ということも考えられる。しかし大量のビタミンB<sub>1</sub>を腹腔内に投与した場合には、放射線障害に対して感受性を増加した。このことはビタミンB<sub>1</sub>は、Molitor<sup>34)</sup>等、Hechte<sup>35)</sup>等によると体重1kgあたり125mgの静注で死亡すると述べ、普通マウスのLD<sub>50</sub>が1kgあたり111mgの静注量とされていることより、著者の投与した体重1kgあたり200mgの腹腔内投与群では、腹腔内投与ではあるが、マウスの体内にかなりの毒性が加わるものと推定せられ、放射線の作用とともに、生存率を低くする結果となつたのではないかと考えられる。またこの様な大量投与でも生存日数を延長してConard<sup>58)</sup>のいう放射線致死作用である胃腸障害による死亡を少くしている。このことはビタミンB<sub>1</sub>が胃腸障害を防禦することを宮崎<sup>59)</sup>、榊原<sup>60)</sup>等は述べていることより、防禦効果を示す一因子であると推定される。

しかしビタミンB<sub>1</sub>が放射線障害の防禦効果を示す場合の作用機転が、Co-carboxylaseとして酸化還元系に補酵素の一因子として働くためであるとは云いきれない。Langendorff<sup>17)</sup>はX線照射前にCo-carboxylaseをRatsに投与して放射線の感受性を高めることを報告しており、また磷酸化しやすく、吸収のよいアリナミンの投与が著者の実験や早川<sup>21)</sup>の報告では、放射線の感受性を高めることよりも考えられる。

Zima<sup>11)</sup>等はビタミンB<sub>1</sub>は水溶液中では、カルビノール型、アンモニウム型、チオール型として存在し、チオール型B<sub>1</sub>がSH基を有して、

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>により酸化せられてdisulfide-型B<sub>1</sub>になり、グルタチオンSH、チステインSHの蛋白質SHにより還元せられて再びチオール型B<sub>1</sub>になる。この可逆反応がビタミンB<sub>1</sub>として作用を示すことを報告している。この報告より考えれば、放射線の生物学的作用機転が、Risse<sup>1)</sup> Fricke<sup>2)</sup> Dale<sup>3)</sup> Weiss<sup>4)</sup>等Cole<sup>5)</sup>の究研以来、放射線照射による水の活性化により生ずるH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の遊離により生ずる間接作用が、ビタミンB<sub>1</sub>の酸化還元系に働く可逆反応に変化を与え、グルタチオンSH、チステインSHの蛋白質SHを大量に必要とする結果になる。しかし蛋白質SHもPatt<sup>6)</sup>等、Bacq,<sup>7)</sup> Langendorff,<sup>8)</sup> Barron<sup>5)</sup>等によれば、細胞内で酸化されている。この点よりビタミンB<sub>1</sub>の投与が、放射線障害の防禦にかなり有効な作用を示すのではないかと推定される。アリナミンは、松川<sup>61)</sup>によればdisulfide-型B<sub>1</sub>にその構造が類似して、Thiol-型B<sub>1</sub>の誘導体であると推定され、生体内では組織中の蛋白質SHを得て還元せられた上でビタミンB<sub>1</sub>として作用すると云われる。アリナミンがこのような過程を経てビタミンB<sub>1</sub>としての作用をなすならば、放射線に対して感受性の高くなることも推定できる。

その他ビタミンB<sub>1</sub>のS基が肝臓内で活性化されて、SH基として作用するために放射線障害に防禦効果を示すことも考えられる。この活性化は、放射線作用で刺戟された肝機能のためにビタミンB<sub>1</sub>の深存性のS基が活性化されて、SH基として酸化還元系に働くことも推定されるのである。この点については、更に研究されねば云えないことである。アリナミンは、平出<sup>12)</sup>等によれば型変りのSH酸化剤といわれ、放射線の間接作用と共同的に働き放射線感受性を高めるものと考えられる。

#### 第4章 結論

(ddMs×C<sub>57</sub>BL/6) F<sub>1</sub>マウスを用い、照射時の生後日数を一定にして、X線全致死量800rと半減致死量680r照射によるビタミンB<sub>1</sub>およびアリナミンの障害の防禦効果を、ビタミンB<sub>1</sub>欠

乏食飼養, ビタミンB<sub>1</sub> およびアリナミンの一時過剰投与を行つて調べた。

1) 実験動物としてのマウスを用いる時には, 純系マウスの一代雑種が遺伝的に均一で諸種の外刺戟に対し分散が少く, 生育も良く, 多産で生育中の自然死亡が少くて材料を多く得ることが出来ることより有利であると思われる。

2) 雌雄間の感受性の差は認められても, 雌雄を同数にすれば, その相違に影響が現われ難いのではないかと考えた。

3) マウスを実験に用いる時には, 生後日数を一定にした方がよいと思われた。

4) ビタミンB<sub>1</sub> の欠乏状態は放射線の感受性を増加するが, 放射線の照射後に欠乏食を投与して飼養する方が放射線の感受性が強く現れた。

5) ビタミンB<sub>1</sub> の一時過剰投与をX線照射前または, 照射後に行つた場合, ビタミンB<sub>1</sub> の投与量, 投与の時期, 投与部位によつて, 放射線の障害の防禦効果が異り, 中等量1マウスあたり2mg照射前投与した場合に100%の生存率を示した。ビタミンB<sub>1</sub> の放射線障害の防禦効果を示す作用は, ビタミンB<sub>1</sub> 自身の破壊に対する補給, 代謝作用に対する補給も考えられるが, 酸化還元系に關与する補酵素の一因子としてのCo-carboxylaseとして作用することも推定されるが, ビタミンB<sub>1</sub> に含有するS基の肝臓内活性化によるSH基の酸化還元系への作用が, 放射線障害防禦効果を示すものではないかと考えられる。

6) アリナミンの一時過剰投与により, 放射線作用に対して感受性を増加したが, アリナミンが, 型変りSH酸化剤として放射線の間接作用を強くするのではないかと推定した。

獨筆するに当り, 御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師福田正教授, 並びに国立遺伝学研究所菅原努博士に満腔の謝意を捧げると共に, 常に御便宜を与えられた教室員各位, および研究に御援助を賜つた国立遺伝学研究所(所長木原均先生)の所員の皆様, 東京芝浦電気株式会社富士工場長駒井喜雄殿を始めとして關係各位に深甚の謝意を表す。

(本論文の要旨の一部は日本医学放射線学会第16回

総会に報告した)。

## 文 献

- 1) Risse, O.: *Strahlen therapie*, 34: 581(1929).
- 2) Fricke, H.: *Cold. Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 2: 241 (1934).
- 3) Dale, W. M.: *Brit. Rad.*, 16: 171 (1943).
- 4) Weiss, J. & Stein: *Nat.* 153: 748 (1944). *Nat.* 157: 584 (1946).
- 5) Cole, L.J.; *Radiation Research* 1: 4 (1954).
- 6) Patt, H.M., Tyree E.B., Straube R.L. & D.E. Smith: *Science*, 110: 213 (1949).
- 7) Bacq, Z.M.: *Acta Radiol.* 41: 47 (1954).
- 8) Langendorff, H. & R. Koch; *Strahlen therap.* 99: 567 (1957).
- 9) 鈴木権太郎: *東京化学会誌*, 32: 4 (1911).
- 10) 藤原元典: *ビタミン*, 6: 857 (1953).
- 11) Zima, O. & R. R. Williams: *Ber. Dent. Chem. Ges.*, 73: 941 (1940).
- 12) Z. *Physiol. chem.*, 267: 210 (1941).
- 13) 平出順吉郎: *SHの進歩*, 157 (1954).
- 14) 大家康三郎: *日医放誌*, 17: 799 (1957).
- 15) 水野治: *日医放誌*, 17: 79 (1957).
- 16) 小平, 道下, 伊藤: *実験治療*, 313 (1958).
- 17) Imler & Wammock: *Am. J. of Röntog.* Vol. 43, No. 2 (1940).
- 18) Langendorff, H., Koch R. & U. Hagen: *Strahlen therap.*, 99: 375 (1956).
- 19) 福田五郎: *日医放誌*, 11: 59 (1951).
- 20) 秦良磨, 永井欣六: *日医放誌*, 16: 290 (1956).
- 21) 入江英雄, 平川和也: 文部省科研費, 綜合研究「最大許容量に關する研究」昭和33年度研究報告書15頁より。
- 22) 早川浩助: *日医放誌*, 16: 288 (1956).
- 23) 上野陽里: *日医放誌*, 16: 311 (1956).
- 24) 福田正, 上野陽里: 文部省科研費, 綜合研究「最大許容量に關する研究」昭和33年度研究報告書より。
- 25) 菅原努, 土川清, 尾上正明: *医学のあゆみ*, 29: 566 (1959).
- 26) 尾上正明, 菅原努, 福田正: *日医放誌*, 18: 1762 (1959).
- 27) Biggers J. D., McLaren A., & D. Michie: *Nature*, 182: 77 (1958).
- 28) 百瀬郁光, 渡辺哲敏: *日医放誌*, 18: 854 (1958).
- 29) 神田耕介: *日医放誌*, 18: 1113 (1958).
- 30) 山本五郎: *日医放誌*, 19: 3号印刷中 (1959).
- 31) 菅原努, 橋本, 尾上, 古田: *日医放誌*, 18: 1286 (1958).
- 32) 藤田秋治: *ビタミンB<sub>1</sub>学術研究会議ビタミンB研究, 特別委員編* (1948).
- 33) 村田保常: *東医会誌*, 42: 617 (1938, 1939).
- 34) Hoog E. G. Arch. *Neerl. Physiol.*, 24: (1939).
- 35) Molitor & Sampson: *ビタミン(上) 東大柿沼内科編*, 196 (1951).
- 36) Hechte & Weess: *Kl. Wschr.*, 16: 414 (1937).
- 37) 土川清, 土川琴代: *日医放誌*, 18: 1763, (1959).
- 38) Abrams H.L.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 76: 729 (1951).
- 39) Langendorff H. & R. Koch: *Strahlen Therap.*, 94: 250 (1954).
- 40) Patt H.M.: *Physiol. Rev.*, 23: 35 (1953).

—40) Reinhard M.C. & E.A. Hirand: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 85 : 367 (1954). —41) Henry I. Kohn & Pobert F. Kallman: Rad. Research, 5 : 309 (1956). —42) Chapman W. H. & Edvard A. Kallman: Rad. Research, 2 : 502 (1955). —43) Rugh R. & H. Clugston: Rad. Research, 2 : 227 (1955). —44) 島菌順雄: 化学の領域, 2 : 251 (1948). —45) 阿部達夫: 治療, 37 : 531 (1955). —46) Tauber H.: J. Biol. Chem., 125 : 191 (1948). —47) 中村秀三郎 海軍軍医会雑誌, 32 : 757 (1943). —48) Goodhart R.S. & H.M. Sinclair: Biochem. J., 33 : 1099 (1939). —49) Barron E.S.G. & Flood: Unclassified. Document (1950). —50) Lohman K. & H.

Schuster: Naturwissenschaften, 25 : 26 (1937). —51) Barron E.S.G., Dickmann: J. Gen. Physiol., 32 : 595 (1949). —52) 永持道弘: 東京医会誌, 511 : 24 (1937). —53) Tonutti E. & Walhoff: Klin. Wschr., 18 : 538 (1939). —54) 大森: 最新医学, 7 : 62 (1953). —55) Sandberg M., Perla D., & O.M. Holly: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 37 : 350 (1937). —56) 三友義雄: 最近のビタミン療法 (1937). —57) Langenecker H.E., Gavin G. & E.W. Mc Henry: J. Biol. Chem. 134 : 693 (1940). —58) Conard R. A.: Rad. Resarch., 5 : 167 (1956). —59) 宮崎鶴郎: 消化器病学, 66 : 125 (1941). —60) 榎原政美, 渡辺好春: 日医放誌, 16 : 269 (1956).

## The Studies of the chemical protection against radiation injuries.

### Report-1. The effect of Vitamine B<sub>1</sub> and Alinamin.

By

Tetsuaki Hashimoto

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto, University, Kyoto, Japan.

(Director: Professor Masashi Fukuda, M.D.)

I. I studied the effect of the oxidation-reduction compound (Vitamine B<sub>1</sub> and Alinamin) for radiation protection for the purpose of to reducing the biological indirect effect of ionizing radiation. The F<sub>1</sub> mice which had been unified the days after their birth were irradiated by X-ray at a time to whole body with 800r and 680r.

The mice were divided to next three groups.

The 1st group; this was prescribed the food wanted in Vitamine B<sub>1</sub> before or after irradiation.

The 2nd group; this was injected over with Alinamin.

I observed the % existence of each group and variation of their weight during 30 days after irradiation.

### II. Results of Consideration ;

It is convenient to use the F<sub>1</sub> mouse among the pure-bred in the study of like this because they are here ditically homogeneous, small limit distribution, good growth and becond. But it is better to unify the age of the mouse which is used.

A. The 1st group; The mice were high sensitivity to radiation, particularly it was considered that the mice which were prescribed the food wanted in Vitamine B<sub>1</sub> of after irradiation were more sensitivity.

B. The 2nd group; By the mice which were injected 200 mg/kg of Vitamine B<sub>1</sub> into their muscles. The % existence is show as follows ;

the group injected before irradiation (680r) 100%.

the group injected after irradiation (680r) 90%.  
(both controlled 30% existence)

C. 3rd group; The mice was done the intraperitoneal injection of Alinamin increased some sensitivity to radiation.

From above, the prescribing Vitamine B<sub>1</sub> has the protection effect irradiation.

This is considered that Vitamine B<sub>1</sub> is activated in thier lever and has the protection effect as SH-group and oxidation-reduction compound.

---