The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	放射線増感剤の大量投与時にみられたマウス腫瘍の放射線防護現象
Author(s)	芝本, 雄太; 小野, 公二; 高橋, 正治 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1986, 46(5), p. 725-727
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18148
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

日本医放会誌：46（5），725—727，1986（昭61）

研究速報

放射線増感剤の大量投与時にみられたマウス腫瘍の放射線防護現象

京都大学医学部放射線医学教室
芝本　雄太　　小野　公二　　高橋　正治　　阿部　光幸
慶応義塾大学医学部附属薬化学研究所
堀　　均　　柴田　徹一　　稲山　誠一

（昭和61年2月21日受付）
（昭和61年3月17日最終原稿受付）

Radioprotective Phenomena in Murine Tumors Induced by Radiosensitizers at High Dose Levels

Yuta Shibamoto, Koji Ono, Masaji Takahashi and Mitsuyuki Abe
Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University
Hitoshi Hori, Tetsuichi Shibata and Seiichi Inayana
Pharmaceutical Institute, School of Medicine, Keio University

Research Code No. : *408*

Key Words : *Radioprotection, Murine tumor, High dose of radiosensitizer*

Radioprotective effects of two compounds (MO-113, DNIE), which had been developed as hypoxic cell radiosensitizers, on EMT6 tumors of Balb/c mice were reported. When these compounds were tested at nearly lethal doses (100 mg/kg for MO-113 and 200 mg/kg for DNIE), significant radioprotection was observed. This phenomenon was considered to be due to an increase in the hypoxic fraction induced by the toxicity of the drugs. When DNIE was tested at a lower dose (100 mg/kg), slight sensitization was observed. These indicated the importance of the drug dose for screening of sensitizers. Radiosensitizers should therefore be tested at various doses including a lower one than a half of the lethal dose.

はじめに

ミソニダゾールの臨床治験以降，日本においても新しい低酸素細胞増感剤の研究開発がすすめられてきた．我々はin vitroで効果の認められた化合物についてin vivoでの評価を行なってきたが，薬剤の投与量によってはマウスの腫瘍を全く増感せずにむしろ防護することがしばしばあることに気づいた．この現象は増感剤のみならず種々の化学修飾剤の評価の際に問題となる重要な現象と考えられる．ここではin vitroで高い効果が報告されている2種類の新しい増感剤のスクリーニングの際に認められた防護現象について報告する．

材料および方法

実験に使用した2種類の化合物の構造式をFig. 1に示す．MO-113は長尾（京大化研）らにより，DNIEは稲山（慶大医）らにより合成されたものでいずれもin vitroでは高い増感効果が報告されている[1)2)]．MO-113のin vivoにおける効果についてはまだ報告がないが，DNIEについてはin vivoでも増感効果が報告されている[1)]．これらの化合物は生理食塩水に溶解し照射40分前に腹腔内

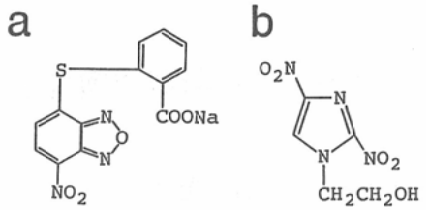

Fig. 1 Structural formulae of MO-113 (a) and DNIE (b)

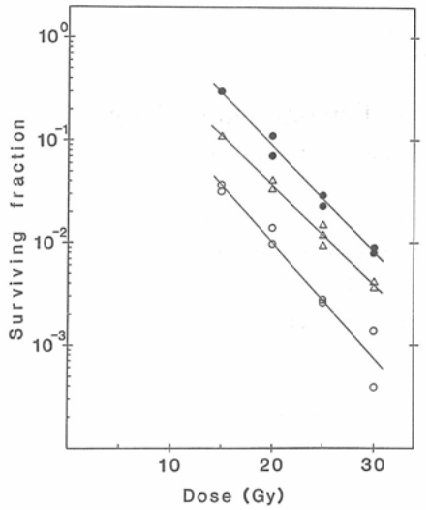

Fig. 2 Dose-survival curves for EMT6 cells in Balb/c mice. ○, saline ip. △, MO-113 100mg/kg ip. ●, dead mice.

投与した．なお対照群には生理食塩水を投与したが，結果的には非投与のものと差はなかった．

増感剤の効果の評価にはBalb/cマウスのEMT6肉腫（大腿皮下，直径1cm）を用いた．実験方法は以前に述べたのと同様である[3]．照射効果の判定にはin vivo-in vitro assayを用いたが以下簡単に述べる．腫瘍を照射直後にマウス体内より摘出し，ハサミで細切してからトリプシン処理をして単細胞浮遊液を得，コロニー法にて細胞生存率を求めた．

照射はライナック10MVX線により，5,6Gy/分の線量率で，マウスを固定や麻酔せずに全身に行なった．なお腫瘍細胞のすべてが低酸素状態のときの生存率曲線を得るために，マウスを照射5分前に殺してから照射した．

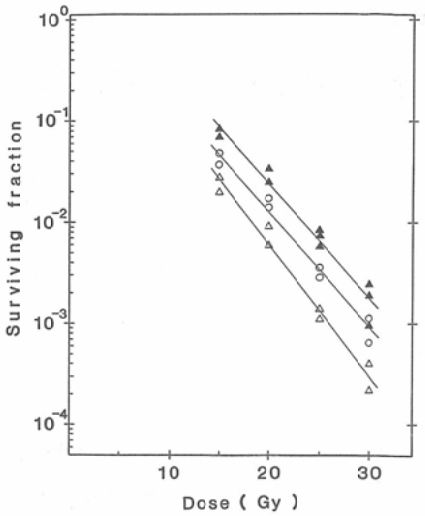

Fig. 3 Dose-survival curves for EMT6 cells in Balb/c mice. ○, saline ip. △, DNIE 100mg/kg ip. ▲, DNIE 200mg/kg ip.

結　果

MO-113 100mg/kg, DNIE 200mg/kgの投与によりマウスの活動性の低下が認められたが，実験終了までに死亡したマウスはなかった．Fig. 2にMO-113 100mg/kgの防護効果を示すが，これを投与した場合の生存率曲線（△）は，生存マウス中で腫瘍を照射した場合（○）と死亡マウス中で腫瘍を照射した場合（●）の中間に位置した．Fig. 3に2種類のDNIE投与量による効果の違いを示すが，200mg/kgでは防護的であり，100mg/kgでは若干の増感効果が認められた．これは通常考えられる投与量と増感効果の関係とは全く逆であった．

考　案

上に述べた増感剤による防護効果は，生存率曲線の上方移動として認められており，低酸素細胞分画の増加と考えられる[4]．Fig. 2より，対照群の腫瘍の低酸素細胞分画は約11%であるが，MO-113の投与により約43%に増加している．この現象はネンブタールなどの麻酔薬について報告されている防護現象と類似している[4]．著者らの経験では，この現象はこれら2種類の化合物以外でもしばしば認められており，増感剤に特異的な現象とは考えられず，また他のマウス腫瘍系（C3Hマ

ウスのSCC VII腫瘍）においても認められている（未発表データ）．DNIEの50%致死量（LD_{50}）はC3Hマウスで約300mg/kg[1]，MO-113のLD_{50}はSLC-BDF_1マウスで約90mg/kg（太田　誠，私信）と報告されており，この防護現象はin vivoで増感効果の弱いか或いはない化合物の致死量に近い量を投与した場合におこる現象と考えられる．正確な機序についてはさらに研究が必要であるが，薬剤の毒性により循環不全となり血圧低下から腫瘍血流の低下を招いたためと推定している．このことは腫瘍血流が種々の因子の影響を受けやすいことの反映であり，化学修飾剤をマウス腫瘍系において評価する場合，投与量に注意する必要があることを示唆している．スクリーニングの際はできるだけ大量を投与しようとする傾向にあるが，LD_{50}の半分以下の量を含めて薬剤の評価を行うべきである．

文　献

1) 小野山靖人（研究代表者）：低酸素性がん細胞に対する放射線増感剤の開発と効果に関する研究．文部省がん特別研究Ⅰ．昭和59年度報告書，1984
2) Shibata, C., Hori, H., Inayama, S. and Mori, T.: Radiosensitizing effect of 2,4-dinitroimidazole-1-ethanol and its cytotoxicity in HeLa S3 cells. Strahlentherapie, 157: 481—485, 1981
3) Shibamoto, Y., Takahashi, M., Ono, K., Komuro, C. and Abe, M.: Recovery from potentially lethal damage after X-irradiation in three experimental tumors in mice. Jpn. J. Cancer Res. (Gann) 76: 278—283, 1985
4) Rockwell, S. and Loomis, R.: Effects of sodium pentobarbital on the radiation response of EMT6 cells in vitro and EMT6 tumors in vivo. Radiat. Res., 81: 292—302, 1980