



Title	放射線と各種薬剤との併用についての研究(第5報)8-Azaguanineとの併用
Author(s)	田尻, 利忠
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1958, 17(11), p. 1266-1274
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18349
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線と各種薬剤との併用についての研究(第5報)

8-Azaguanine との併用

北海道大学医学部放射線医学教室(主任 若林勝教授)

田 尻 利 忠

(昭和32年7月24日受付)

緒論

放射線の生物作用機序の究明のため、我が教室では先年來、物理的に、化學的に、生物學的に基礎的な研究が行われている。その作業假説²⁵⁾に基き既にコルヒチン¹⁾、1ホモ酢酸²⁾、ザルコマインシ³⁾、ポドフィリン⁴⁾等のX線との併用効果が生物學的に腫瘍について検討せられている。

著者は purine 体の代謝機構に障害を及ぼすと言わわれている 8-Azaguanine について腹水腫瘍細胞を用いて研究を行つた。先ずこの薬剤の作用を詳細に検討し、次いでX線の作用と比較し更にX線と 8-Azaguanine との併用について種々の條件下に検討した。

実験方法

ウイスター系白鼠(体重80~100g)にMTK 肉腫III⁵⁾を移植し、移植後4日目のものを實驗に供した。腹水を處置後經時に採取しあしつぶし法⁶⁾及塗抹法によつて作つた標本を酢酸ダリヤ液及びギムザ氏液で染色したものに就いて、有絲核分裂數頻度及び中期染色体の形態の變化⁷⁾を指標に観察した。X線照射は 160Kvp, 5mA, 0.5 Cumm + 1.0 Almm 濾過板(半價層0.82 Cu)動物焦點間距離30cm, 線強度29.7 r/min, 200r 全身一時照射である。

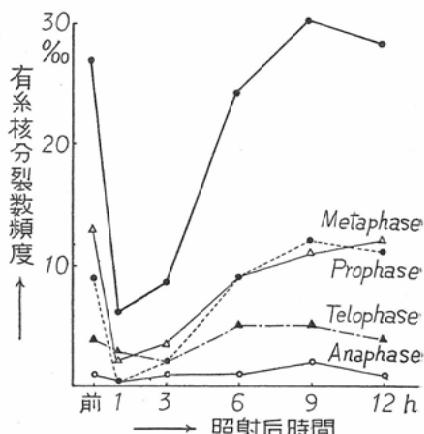
8-Azaguanine は田邊製薬アザン(8Aと略稱)を用い20~1.75mg/100g(腹腔内投與)の各種投與量について實驗した。

次にX線照射の前後に8Aを投與し併用効果について實驗を行つた。

(對照實驗1) X線 200r 照射實驗

腹水肉腫に對するX線の作用についての業績は

第1図 有絲核分裂數頻度の変化 X線 200照射



既に多數あるが、之を追試し以下の實驗の對照とした。

有絲核分裂數頻度は第1圖の如く經過した。即ち有絲核分裂數頻度は照射後減少し1時間後最低となり3時間後増加し始め6時間後には前値に戻つた。

分裂各期について見ると、前期は照射後直ちに減少し1時間後最低となり3時間後前値に戻つた。中期は1時間後最低となり2時間後増加し始め6時間後前値に戻つた。後期は1時間後、終期は1.5時間後最低となり6時間後前値に戻つた。

次に中期の細胞の染色体の形態を類別すると染色体の粘着、凝集等の變化を示すものが照射後1~3時間に輕度に増加した(第1表)。

この結果は多くの先人の成績⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾に一致するものであつた。分裂各期の減少は前期が最も早く次で中期後期終期の順に減少する。既に先人も

第1表 染色体 (X線 200r 照射)

分類		照射後時間	0	0.5	1	2	3
正	常型	73	61	56	62	71	
異 染 色 体 の 異 常	粘着	2	4	7	4	2	
	凝集	1	2	3	1	0	
	膨化短縮	0	0	1	2	1	
	球状化	0	0	0	0	0	
	螺旋糸構造の異常	0	0	0	0	0	
常 紡 錐 糸 の 異 常	散乱	3	4	3	2	2	
	偏在	1	3	2	2	1	
	常列その他の配列の異常	1	1	2	1	0	
	数の異常	1	0	1	0	1	
	多極分裂	1	0	0	0	1	
型 染の紡糸の異常 染色体常構造 機構	異常配列で膨化短縮の傾向あるもの	0*	0	0	0	0	
	異常配列で球状化の傾向あるもの	0	0	0	0	0	
	異常配列で粘着傾向あるもの	1	3	2	0	1	
崩壊型		16	22	23	26	21	

言つてゐる様にX線の照射は細胞の分裂に入る直前の時期に作用して分裂に入る過程を障害し、有絲核分裂數頻度を減少せしめる。

(対照実験2) 8 Aの腹水肉腫に対する影響

8 Aの腹水肉腫に対する作用については既に多くの研究がある。之とX線の併用実験を行うに當り先人の成績を追試した。

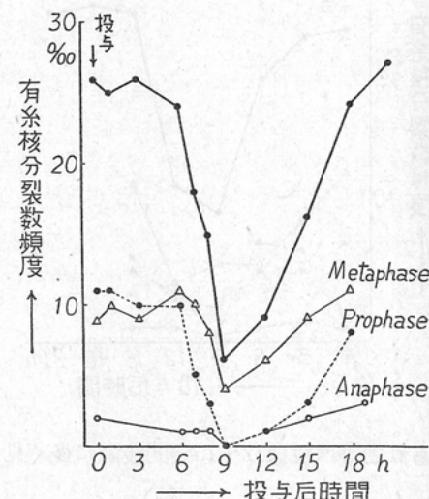
1. 8 A 20mg / 100 g 投與

この場合は有絲核分裂數頻度は第2圖の如くで6時間迄は變化ないが、6時間以後著しく減少し9時間後最低値を示した。以後次第に増加し18時間後投與前値に戻つた。

分裂各期について見ると、前期は8 A投與後6時間に減少し始め9時間後最低値をとり以後増加し18時間後殆んど前値に戻つた。中期は投與後7時間まで殆んど變化せず以後減少して9時間後最低となり15時間後注入前値に戻つた。このうち正常の分裂を示す中期は投與後9~12時間に著しく減少した。後期は投與後9時間に消失したが間もなく前値に戻つた。終期は殆んど變化なかつた。

次に分裂中期の染色体の形態を類別すると第2

第2圖 有絲核分裂數頻度の変化 (20mg/100 g 内腹腔、投与)

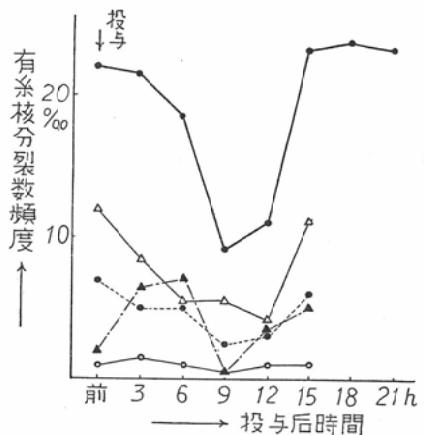


表の如くで、粘着、凝集、膨化、短縮等の變化を示すものが投與後9~15時間に多く之等は又配列の異常を併せ示しているもの多かつた。又球状崩壊、空胞状崩壊を示すものが投與後9~12時間に多く見られた。一方細胞質にも空胞形成、染色性の低下等が、又静止核にも空胞、染色性低下等

第2表 染色体の変化 (8-Azaguanine 20mg/100g 投与)

分類	処置時間								
		0	1	3	6	9	12	15	18
正 常 型	80	75	78	68	8	16	38	69	
異 染 色 体 の 異 常	粘 着	1	0	4	6	11	7	5	2
	凝 集	1	2	5	4	10	6	5	0
	膨 化 短 縮	1	0	3	5	15	10	9	5
	球 状 化	0	0	1	1	5	0	1	0
	螺旋系構造の変形崩壊	0	0	0	0	0	0	0	0
常 紡 錘 糸 の 異 常	異 散 亂	2	1	2	1	4	3	4	2
	偏 在	0	2	0	1	0	1	0	1
	その他の配列の異常	2	1	0	0	0	0	0	0
	数 の 異 常	1	0	0	0	0	0	0	0
	多 極 分 裂	0	1	0	0	0	0	0	0
型 染 の 紡 糸 常 純 構 造	異常配列で膨化短縮の傾向を示すもの	0	2	0	1	12	7	8	3
	異常配列で球状化の傾向を示すもの	0	0	0	0	7	11	7	2
	異常配列で粘着の傾向を示すもの	0	1	0	1	5	2	4	2
崩 壊 型	12	15	7	12	23	33	10	14	

第3図 有糸核分裂数頻度の変化 (5 mg/100 g 投与)

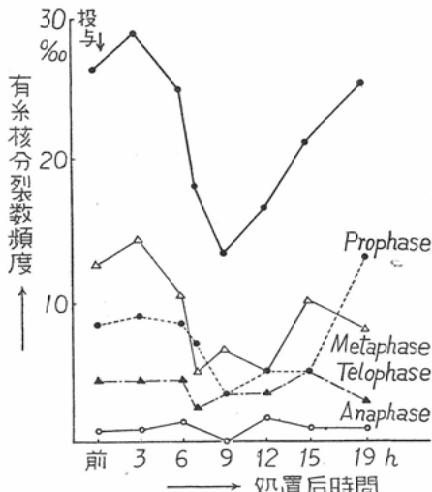


が見られ之等は投與12~15時間後頃に多く見られた。

2. 8 A 5 mg / 100 g 投與

この場合第3圖の如く有糸核分裂数頻度は投與後6時間をへて減少し始め9時間後に最低値をとり15時間後投與前値に戻つた。定性的には前実験と略々同様であつたが、有糸核分裂数頻度の減少の度合は前者より軽度で且早く回復した。中期染色

第4図 有糸核分裂数頻度の変化 (1.75mg/100 g 投与)



体の形態的變化も前実験と同様であつたが一般に軽度であつた。

3. 8 A 1.75mg / 100 g 投與

この場合も第4圖の如く有糸核分裂数頻度は投與後6時間をへて減少し始め9時間後最低値をとり、15時間後前値に戻つた。定性的には前2者と

同様の経過であるが有絲核分裂數頻度の減少の度合が軽度であつた。

以上 8 A は擔腹水肉腫白鼠腹腔内投與後 MTK 肉腫Ⅲでは 6 時間をへて作用をあらわし有絲核分裂數頻度を減少せしめ、始め前期を次で中期を減少變化せしめる。變化した中期の染色体は有絲核分裂數頻度の減少する時期に染色体の構造の變化による異常¹²⁾に基くとされている變化を示すもの多く、紡錘絲の機構の異常に因るとされている¹²⁾變化を併せ示すものも多かつた。

以上の結果は近藤、丸山¹³⁾等の吉田肉腫、武田肉腫を用いての實驗と一致する。又 Finkelstein, M and Thomas, P.A.¹⁴⁾ の Sarcoma 37 を用いての實驗にも定性的には一致する。

X線照射の場合と比較すると次の如くである。

1. 有絲核分裂數頻度の時間的消長

X線では照射後 30 分乃至 1 時間で著しい減少を示し、6 時間で略々回復する。8 A では投與後 6 ~ 9 時間に亘って著しい減少を示し 15 ~ 18 時間に回復する。

2. 分裂各期の経過

X線では大体前期中期後期の順に減少する。8 A でも同様に前期中期後期の順にあるが、特に前期の減少の度が著しかつた。

3. 異常型の出現の経過

X線では粘着凝集等の變化を來したもののが照射後 1 ~ 3 時間に軽度に増加しているが、8 A では投與後 6 ~ 15 時間に同様粘着凝集等の變化及び配列の異常を併せ示すものが増加した。

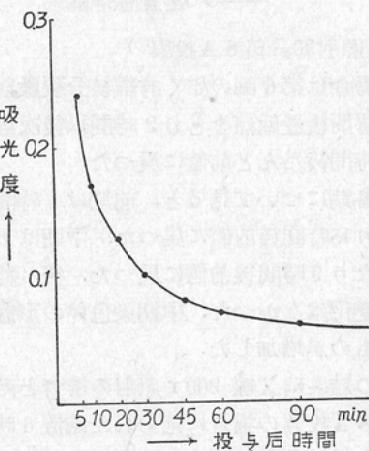
8 A は投與後分裂細胞に形態學的變化を現わすまでに可成りの時間を要する。そこで今 8 A が直接腹腔内の腫瘍細胞に働くと考えると、藥剤が細胞膜を透過するに時間を要するものか、或は腫瘍細胞に取入れられてから形態學的變化を起すに時間要するためなのかを知る必要がある。之を知るために 8 A 投與後腹腔内に薬剤がそのままどの位存在するかを實驗により確かめんとした。

附) 8 A の腹腔内存在時間について

8 A の腹水中存在時間を簡単に知るために紫外

線分光度によつた。8 A の紫外線波長範囲の連續吸収スペクトルに於いて最大吸収が 2650 Å にあることが知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。そこでこの波長の吸収度を測定することにより 8 A の濃度を求めた。即ちベックマン型分光度計を用い 8 A 20mg / 100 g を移植後 4 日目の擔腹水肉腫白鼠の腹腔内に投與後經時に 0.1cc の腹水を探り 6 cc の生理的食鹽水に浮游させ 遠沈後上清の吸光度を測定した。その結果は第 5 圖の如くであつた。即ち 8 A 投與後吸光度は時間と共に急激に減少し、投與後 5 分を 100% とすると 10 分後 70%，30 分後 40%，

第 5 図 8-Azaguanine 投與後の腹水の吸光度 $\pi = 2650\text{Å}$



60 分後 29%，1.5 時間後 25% となつた。

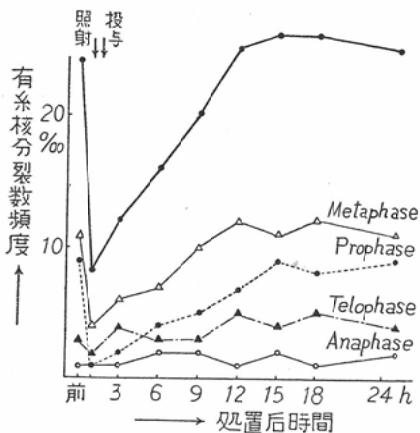
即ち 8 A は腹水中に數分で擴がり腹水中からの消失も速かで 1 時間までに 70% 以上が腹水から消失する。要するに 8 A の腫瘍細胞への作用時間は極めて短時間であることが明らかにされた。

併用實驗

放射線と 8 A との腹水肉腫に對する併用効果を検討するに當り、先ず放射線と照射しその後に薬剤を投與した場合と、處理順を逆に薬剤投與後放射線を照射した場合に就いて實驗を行つた。即ち X線照射は 200 r 全身一時照射、8 A の投與量は 20mg / 100 g と一定にし、各處理時間との關係に重點をおいて實驗を行つた。

A) X線照射後 8 A 投與

第6図 X線照射後 8-Azaguanine 投与（照射30分後投与）



a) 照射30分後 8 A投與

この場合は第6図の如く有絲核分裂數頻度は減少し1時間後最低値をとり2時間以後次第に増加して9時間後殆んど前値に戻った。

分裂各期について見ると、前期は1時間後最低値をとり15時間後前値に戻った。中期は1時間後最低となり9時間後前値に戻った。後、終期には著しい変化はなかつた。中期染色体の形態は粘着を示すものが増加した。

以上の結果はX線200r照射の場合と殆んど等しく、8A投與の場合に見られた處置6時間後に始まる有絲核分裂數頻度の減少が見られず中期染色体の変化も著しくなかつた。

X線照射後30分時に投與するときは8Aの固有の作用が出ないことは興味ある事實であつた。

b) 照射1時間後 8 A投與

有絲核分裂數頻度は第7図の如くX線照射後減少し9~12時間後に前値に戻つた。

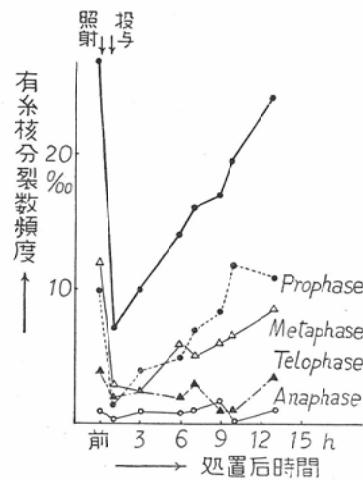
分裂の各期について見ると前期は1時間後最低値をとり9時間後殆んど前値に戻つた。中期は1時間後最低となり9時間後には殆んど前値に戻つた。後、終期には著しい変化はなかつた。

即ち照射後1時間時に8A投與するときは薬剤の固有の作用は出ない。

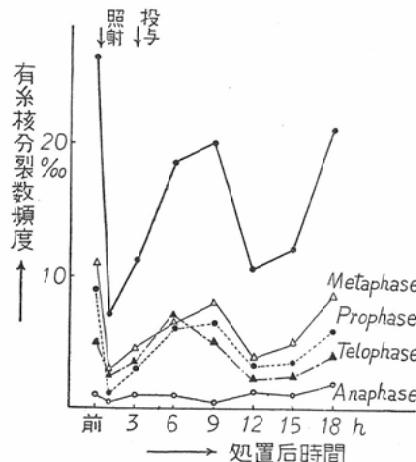
c) 照射3時間後 8 A投與

第8図の如く有絲核分裂數頻度はX線照射後減

第7図 X線照射後 8-Azaguanine 投与（照射1時間後投与）



第8図 X線照射後 8-Azaguanine 投与（照射3時間後投与）

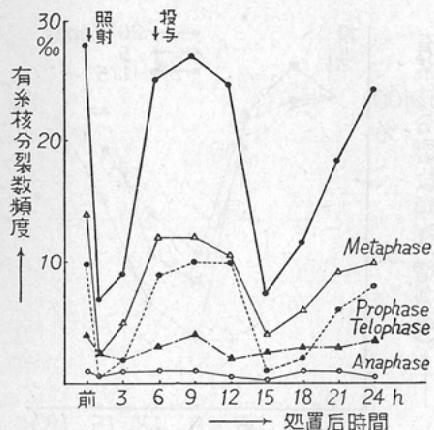


少し6~9時間後に前値に戻つた。照射後12時間(8A投與9時間後)に再び減少して照射18時間後に前値に戻つた。

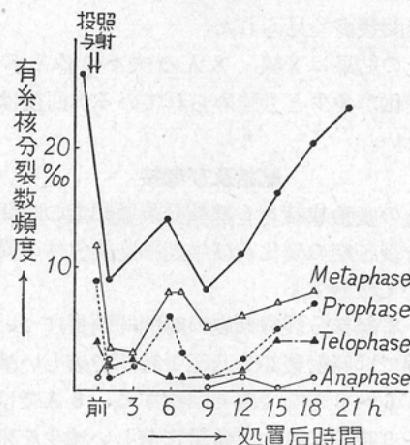
分裂の各期について見ると、前期は照射後直ちに減少し1時間後最低となり6時間後前値に戻つたが12~15時間後再び低値をとり18時間後には殆んど前値に戻つた。中期も同様の経過であつたが、後、終期には著しい変化がなかつた。

即ちこの場合はX線照射と8Aの作用が夫々現

第9図 X線照射後 8-Azaguanine 投与
(照射6時間後投与)



第10図 8-Azaguanine 投与後 X線照射
(投与30分後照射)



われている。

c) 照射6時間後 8 A投與

有絲核分裂數頻度は第9圖の如く照射後減少し6時間後殆んど前値に戻ったが、照射12時間後(8 A投與6時間後)再び減少し照射24時間で前値に戻つた。

分裂各期は、前、中期共有絲核分裂數頻度と同様の経過をとつた。後、終期はとくに著しい變化はなかつた。

以上X線と8 Aの影響が共に現われている。

即ち照射後1時間以内の薬剤の投與では薬剤の固有の効果が現われぬが、照射後3時間以後の投與では明らかに薬剤の効果が見られた。このことはX線前處置によつて8 Aの作用が抑制されると言うことで興味ある事實であつた。

次に薬剤を先きに投與し、後X線照射した場合につき實験を行つた。

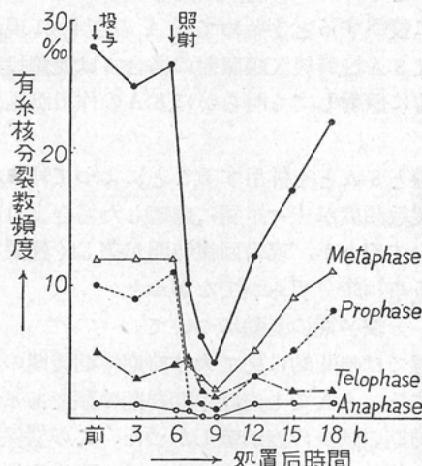
B) 8 A投與後X線照射

a) 8 A投與30分後X線照射

第10圖の如く有絲核分裂數頻度はX線照射後減少し、3時間後増加し始めるが6時間後再び減少し9時間後最低値をとり21時間後前値に戻つた。

分裂各期について見ると、前期は處置後減少し18時間後前値に戻つた。後、終期は1時間後から15~18時間に亘り低値をとつた。中期の染色体は膨化し短縮し強く粘着し合つてゐるもののが多かつた。

第11図 8-Azaguanine 投与後 X線照射
(投与 6 時間後照射)



た。

以上の結果はX線及8 Aの夫々の作用が現われ、回復も遅延している。

b) 8 A投與6時間後照射

第11圖の如く有絲核分裂數頻度は減少し、8 A投與9時間後(照射3時間後)最低となり以後次第に増加し18時間後前値に戻つた。

分裂各期について見ると、前期は照射後減少し8 A投與9時間後最低となり18時間後前値に戻つた。中期は投與後9時間に最低となり15時間後前

値に戻つた。後終期は9時間後消失又は減少した。中期染色体は粘着、凝集等の変化を示すものが6～12時間後多く見られた。

以上の結果はX線、8Aの夫々の作用が現われ、変化が多少とも強められているが回復は遅延されない。

総括及び考按

以上の実験成績を有絲核分裂数頻度の時間的消長、分裂各期の変化及び中期細胞染色体の異常型に就いて検討する。

1. 有絲核分裂数頻度の時間的消長について

X線では照射後30分乃至1時間で著しい減少を示し、6～9時間で略々回復する。8Aでは投與後6～9時間に到つて急激に著しい減少を來す。減少の度は投與量に對應する。併用実験ではX線照射後8A投與の場合には照射後1時間以内に投與するときは8Aの効果は見られず、それ以上の時間に投與するとき始めて8Aの効果が現われる。又8A投與後X線照射の場合には薬剤投與後30分時に照射しても明らかに8Aの作用が見られる。

X線と8Aとを併用することによつて特に有絲核分裂数頻度が夫々單獨に處理した場合より著しく減少するとか、或は回復時間が著しく延長すると言う事は余り明らかでなかつた。

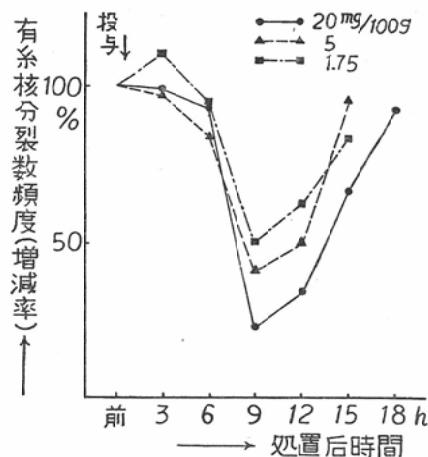
2. 分裂各期の変動について

X線では時間的に見て大体前期中期後期の順に減少する。8Aでも前期中期後期の順であるが、特に前期の減少の度が著しかつた。この關係はX線照射後8A投與の場合にも、又8A投與後X線照射の場合にも處理効果が現われる場合は上述の變化が見られる。即ち兩者併用によつて各期の減少の時間的關係に變化が見られると言つたことはなかつた。

3. 中期染色体の異常型について

X線では染色体の粘着凝集等の変化が照射後1～3時間に増加した。8Aでは投與後9～15時間に同様の変化が、又配列の異常を併せて示して現わされた。X線と8Aの併用では8A投與後X線照射の場合にも、X線照射後8A投與の場合にも特に

第12図 8-Azaguanine 投與後有絲核分裂数頻度の変化投與量をかえた場合



變つた種類の異常型が現われると言ふことはなかつたし、又8A投與後X線照射の場合にとくに變化が著しいと言ふこともなかつた。

腹水中の薬剤の擴散時間はPatt, Blackford, Drallmeier²⁴⁾, Revesz, Klein²¹⁾等によると2～5分で完全に混合すると言つてゐる。又石館¹⁷⁾等はNitrogen Mustard誘導体の腹腔内有効殘留時間を測定し十數分～數十分と言つてゐる。従つて本實験で得られた成績は薬物の腹水中の混合が不均一のためでなく腹水中の存在時間が短く、腫瘍細胞との接觸時間も短いものと思われる。

次に8Aの種々なる量(1.75～20mg/100g)を與えると有絲核分裂数頻度の時間的消長は投與量の如何にかゝらず同様であつた(第12圖)。即ち投與6時間後より減少し始め9時間で最低で以後漸次回復に向うものであつた。その減少の度は投與量に對應するが、その時間的經過は投與に無關係に一定であつたことは興味あることであつた。

8Aは核酸構成々分のpurine baseのguanineの8Aの位置の炭素を窒素で置換したもので、核酸合成のさい正常のguanineとその入る位置を争うguaineneの利用を阻げるとされている¹⁸⁾¹⁹⁾。又、Honsey and Howard²⁰⁾は(8-¹⁴C)adenineを用いてDNA合成時期を検討し、分裂

前6～8時間に purine base を細胞内に攝取すると言つてゐる。之等の事及び著者の實驗に於いて、投與量に無關係に6時間目から効果が現われること、又腹水中存在時間が非常に短い事等のことから、8Aは分裂前6時間の状態にある静止核細胞群（分裂の準備のため代謝の旺盛な時期と考えられる）に作用して細胞分裂にさいし必要な核酸の合成を阻げ分裂に入る過程を障害し有絲核分裂數頻度を減少せしめる。この點は分裂に入る過程を障害するX線の作用と類似であるが作用時期が異なる。

次にX線と8Aとの併用の場合について検討する。

8A投與後X線照射するときは併用効果が見られた。即ち投與30分後にX線照射すると有絲核分裂數頻度の減少している時期が12時間位繼續していた。この現象は夫々單獨の處置では全く見られないことで明らかに併用効果と言えるであろう。

こゝに言う併用効果とは有絲核分裂數頻度を指標としてのこと機序的に考えれば、X線の作用と薬剤の作用とが夫々獨立的にあつて偶々減少の時期が續き合つたものと考えられる。何故ならばこの實驗に於いて投與後30分にX線照射するときは照射の効果が回復に向う時期（照射後6時間）は丁度薬剤の作用の現われる時期であること、又兩者併用しても有絲核分裂數頻度の減少の度が著しく高度になることは認められなかつたこと等より、前述の如くこゝに言う併用効果は夫々單獨の作用効果が獨立的に現われ、それが時間的に續き合つたものと解釋されるべきである。

然して處理順を逆にした場合には予期に反し少くとも照射後3時間以内に8Aを投與したのでは8Aの効果は現われず、X線單獨の變化と一致した變化であつた。又照射後6時間に投與するときは8Aの特有な作用が獨立的に現われる。即ちこの場合は我々の目的とする併の効果は全く求め得なかつた。この様な結果は照射によって細胞の代謝が低下し²²⁾、8Aが充分細胞に入らず、X線の作用が回復するときには腹水中の薬剤濃度が有効濃度以下になり、8Aの作用が現われないものと

考えられる。

又、吉川²³⁾は腹水肉腫細胞の界面部動壓を測り照射により著しい低値を示すと言う。之は照射により細胞膜透過性が一過性に低下すると考えられ、從つて照射後3時間以内に8Aを投與してもその時期には薬剤の細胞内への通過が困難となり、從つて作用が現われないと解せよう。照射後3時間以後では界面動電壓の回復から見て透過性も回復することにより薬剤の効果が現われるであろう。又8A投與後照射の場合各々の處理時間の如何に關せず常に夫々の作用効果の出現することも上記の様なことを考えれば容易に理解される。

結論

MTK肉腫Ⅲ腹水腫瘍についてX線と8-Azguanineとの併用實驗を行い次の如き結果を得た。

1. 8-Azguanineでは投與後6時間から有絲核分裂數頻度の減少を來し、9時間で最低値となり以後回復に向う。この變化の時間的經過は投與量（1.75～20mg／100g）の如何にかわらず一定である。

2. 腫瘍細胞の形態學的變化としては細胞質に對しては大量を與えた場合にのみ現われる。核學的には分裂中期の細胞の染色体は特に生理的構造の異常に基くとされている變化が多かつた。

3. 8-AzguanineをX線と併用すると處置順によつて、又その時間的間隔によつても効果が異なる。

8-Azguanineを投與し30分以内にX線照射するときは有絲核分裂數頻度の減少時間が12時間繼續する。然しこの際夫々の單獨の効果が増強すると言う様な現象は認められない。

照射後8-Azguanineを投與するときは照射後3時間以内の投與では8-Azguanineの効果は出現しない。

4. 之等併用に關する實驗結果について説明をえた。

稿を終るに當り種々御懇篤な御教示と御助力を戴きました北大理学部動物学牧野教授並びに内教室員各位に厚い謝意を捧げる。

本論文の要旨は日本医学放射線学会15回総会（昭和31

年4月於東京)及び昭和31年9月北海道医学会に於て発表した。

文 献

- 1) 金田, 桜井: 放射線と各種薬剤との併用についての研究(第1報), 日本医学会誌, 16, (4), 400, (1956). — 2) 桜井: 放射線と各種薬剤との併用についての研究(第2報), 日本医学会誌, 16 (4), 407 (1956). — 3) 入谷: 放射線と各種薬剤との併用についての研究, 第11回東北北海道地方会, (昭和30年7月於仙台)に発表。 — 4) 田尻: 放射線と各種薬剤との併用, 東北北海道地方医師会学術大会(昭和30年11月於仙台)に発表。 — 5) 梅谷: シロネズミの新腹水肉腫(MTK肉腫Ⅱ)の一般特性(予報), 動物学雑誌62, (12), 416 (1953). — 6) 田中, 加納: 腹水癌の細胞学的観察に適した固定法, 染色体12~13, 494 (1951). — 7) 吉田: 吉田肉腫に於ける異常細胞分裂の態的分析と出現頻度, 遺伝学論文集2, 132~145 (1949). — 8) 吉田: 吉田肉腫寧楽書房, (1949). — 9) 午田: 吉田肉腫に対する放射線作用, 日本医学会誌10, (1)30 (1950). — 10) 小野: 吉田肉腫による放射線生物学的間接作用の研究, 日本医学会誌, 12, (8) (1952). — 11) 金田: 哺乳動物の染色体に及ぼすX線の影響, 染色体15, 547 (1952), 17~19, 612 (1952). — 12) 牧野: 癌の細胞学, 生理学講座4の1A, 中山書店 (1951). — 13) Kondo, Maruyame: The influence of 8-Azaguanine on tumor and its enhancement.

- Gann, 46 (2), 503 (1955). — 14) Finkelstein, M and Thomas, P.A.: Studies on the effect of 8-Azaguanine on Sarcoma37 in mice, Cancer Res, 11, 801, (1951). — 15) 赤堀四郎: 蛋白質化学, 共立出版社 (1955). — 16) 近藤達平: 制癌剤耐性腫瘍の研究, 癌の臨床, 2 (11), (1956). — 17) 石館等: 吉田肉腫を用いた悪性腫瘍の化学療法に関する実験, NM誘導体の腹腔内有効残留時間の測定, Gann, 46 (2), 1955). — 18) Kidder et al.: J. Biochem., 178, 181, (1949). — 19) Lasnitzki, I. et al.: Incorporation of 8-Azaguanine into muleic acid, Nature, 173, 346, (1954). — 20) S. Hornsey and A. Howard: Autoradiograph studies with mouse Ehrlich ascites tumor, Ann. New York Acad. Sci., 63, 915, (1956). — 21) Révész et al.: Quantitative studies in multiplication of neoplastic cells in vivo II. Growth curves of three ascites lymphoma J. Natl. Cancer Inst., 15, 253, (1954). — 22) 河村, 岡田, 大貫, 中西, 田尻: 細胞質に対する放射線作用第81回関東地方会(昭和31年7月於前橋)に発表。 — 23) 若林, 吉川等: 放射線の生物作用機能に関する研究, 第16回日本医学会総会(昭和32年5月於新潟)。 — 24) Patt, H.M., Blackford, M.E. et al.: Growth characteristics of the Krebs ascites tumor. Proc. Soc. Exper. Biol & Med., 83, 520 (1953). — 25) 若林: 放射線間接作用の研究: 日本医事新報1579 (1954).

Study on the combined effects of radiation and various medicaments (5th Report)

By

T. Tajiri.

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Hokkaido University.

(Director: Prof. M. Wakabayashi)

In this experiments the combine effects of x-ray and antitumor substances were studied.

For the experimental materials MTK-sarcoma III implanted intraperitoneal cavities of rats and 8-Azaguanine injected intraperitoneally were employed. The indicators used were mitotic index and abnormal mitotic figures at metaphase stage.

By the treatment of 8-Azaguanine the mitotic index decreased after a certain interval and the abnormal mitotic figures at metaphase stage (e. g. coalescences, stickness and condensations of chromosomes, etc) increased. These changes continued for several hours. and were similar to the results of x-irradiation.

When after the treatment of 8-Azaguanine x-irradiation was made up, and when after a certain interval of x-irradiation 8-Azaguanine was employed the each effects occurred.

These combined effects were explained in detail.