



Title	マウス肝臓の放射線障害に及ぼす薬剤の効果
Author(s)	河野, 明
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 20(7), p. 1574-1585
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18422
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

特別掲載

マウス肝臓の放射線障害に及ぼす薬剤の効果

山口県立医科大学放射線医学教室（主任 桜井孝教授）

河野 明

（昭和35年9月5日受付）

目 次

- 第1章 緒言
- 第2章 実験方法
- 第3章 実験結果
 - 1. チステイン
 - 2. モリアミンS
 - 3. ポリタミン
 - 4. グロンサン
 - 5. ベレストンN
 - 6. ナグラボン
- 第4章 総括並びに考察
- 第5章 結語

第1章 緒 言

細胞臓器組織のうちでも肝臓は、レ線感受性の低い臓器と一般に考えられている。レ線照射時にみられる肝機能についても、レ線の弱照射時にはむしろその亢進がみられ、大量照射時にはその障害がみられると述べられている。肝臓の組織学的变化についても、いわゆる中間線量では、肝組織には殆んど変化がみられないか、或いはあつても比較的軽度と考えられている。

Casperson等(1941年)により核酸が細胞機能の重要な因子をなすものであることが述べられて以来、あらゆる分野において核酸の組織化学、細胞化学に関する研究が行なわれてきた。肝細胞についてもレ線の影響を核酸代謝の面より観察したものは多く、Gregoire¹⁾ Mitchell²⁾ Gross, Mandel and Rodesch, 浜崎³⁾ 永井⁴⁾ 武田⁵⁾ 松浦⁶⁾ 山本¹⁰⁾ 等の実験がみられる。ことに松浦はマウスにレ線全身照射して肝細胞核酸の組織化学的検索を行ない、極めて早期一肝細胞に形態的変化

を認めえない以前の時期一に、既に細胞内のRNAに分布異常のあることを認め、之をレ線照射による肝細胞の機能的変化の結果であるとのべている。さらにまた松浦等⁷⁾は肝臓を被覆して肝臓外の部分照射を行なつたのち、肝組織核酸の変化を組織化学的に観察しているが、肝臓以外の部分照射によつても肝臓は二次的因子の影響を強く受けと述べている。Wetzel⁸⁾(1921年), Case and Warthin⁹⁾(1924年)は深部治療患者の皮膚に何等の障害を認めないにかゝらず、肝組織に病的の変化を示した例を報告している。山本¹⁰⁾は肝臓部被覆腹部照射の際にも血清膠質反応に肝機能の変化を来たすと述べている。

このように肝臓へのレ線の直接作用の外に、レ線照射の結果惹起された全身的な中毒症状にもとづいておこる間接作用も肝臓に対して、かなりな影響を与えていていることを注目しておかねばならない。このことは放射線治療時における肝臓への影響を、等閑視出来ないことの警告にもなり、レ線照射時の肝臓の庇護について充分な考慮が払われなければならないことを物語ついている。こゝにおいて筆者は從来から肝臓に対して庇護作用があるといわれている各種薬剤乃至は放射線障害防禦剤を、レ線全身照射したマウスに用いて、その肝細胞の組織学的变化、特に核酸の変化を細胞内DNA, RNAの分布異常の面から追求して、その薬剤の肝臓に対する庇護効果を観察する目的で本実験を試みた。

第2章 実験方法

- 1) 実験動物：生後5週（体重20g前後）均一

dd 系雄性マウスを実験に供した。組織内核酸は種々の条件によって変動しやすく、殊に飢餓時には RNA が減少するとのべられているので、本実験を遂行するにあたり、飼育条件を厳に一定にしておくことに特に注意した。筆者は飼育飼料としてオリエンタル固型飼料を用い、且つ厳重なる観察のもとに飼育して、順当な体重増加を示すマウスのみを実験に供した。

2) 照射条件：レ線照射には島津製作所製博愛号を用い、二次電圧 160kVp, 管電流 3mA, フィルター 0.5mm Cu + 0.5mm Al, 照射距離 30cm, 1 分間空中線量 18.6r, 1 回線量 550r の条件で全身照射を行なつた。

3) 注射方法

(1) チステイン：レ線照射直前 15mg 1 回腹腔内注射。

(2) モリアミン S：レ線照射直後 0.1cc 1 回皮下注射。

(3) ポリタミン：レ線照射直後 0.1cc 1 回皮下注射。

(4) グロンサン：レ線照射直後 2.5mg 1 回皮下注射。

(5) ベレストン N：レ線照射直後 0.5cc 1 回皮下注射。

(6) ナグラボン：レ線照射直後 0.05cc 1 回皮下注射。

注射時の感染を防ぐため、消毒を厳重にした。

4) 観察期間並びに組織化学的染色法：照射後 1 時間、6 時間、12 時間、24 時間、3 日、5 日及び 7 日目に絞殺、肝の一部をとり carnoy 固定を施し、厚さ 6 μ のパラフィン切片を作成した後に Methylgreen-Pyronin 二重染色、Haematoxylin-Eosin 染色を行なつた。

5) 観察方法：松浦⁶⁾（1955年）は肝細胞核酸の組織化学的検索を行なうにあたつて、Methylgreen-Pyronin 二重染色で現われる肝組織細胞内の RNA の分布、並びに DNA の分布及び呈色性の異常から、肝細胞を 5 つの型と、更に細胞核内 DNA の分布及び呈色性の異常から、22 の亜型に分類し、これらの各型の肝細胞出現の時間的差違

から肝障害を組織所見と比較しつゝ考察している。筆者もこれにならいレ線照射時にあらわれる肝細胞の形態を 5 つの型にわけて RNA の変化を観察し、核内 DNA については、核 DNA の濃縮像のみをとりあげて観察した。各型の細胞の特徴は次の通りである。（第 1 図）

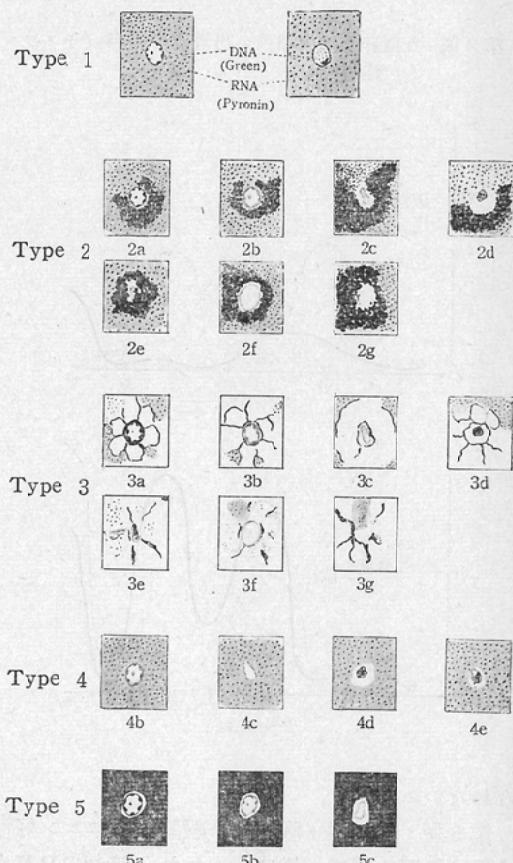
第 1 型：正常型。大小不規則な然も輪廓が比較的鮮明なビロニン好性の RNA 顆粒が、比較的密に分布している。

第 2 型：凝集型・RNA の顆粒が胞体内に密に凝集している。

第 3 型：網状型・RNA の顆粒が核を中心として網状に粗に分布している。

第 4 型：顆粒型・胞体内的 RNA の分布は 1 型とほど同様な分布を呈するが、DNA の変化を伴

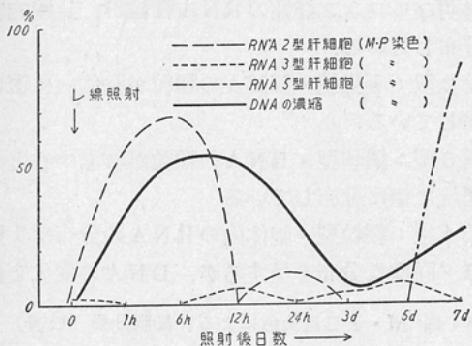
第 1 図 M・P 二重染色による肝細胞分類（松浦）



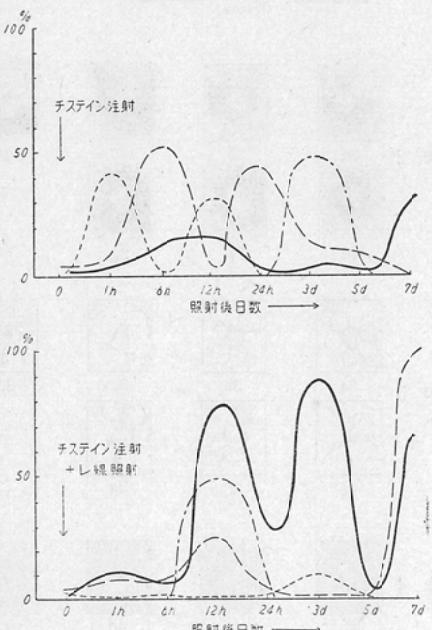
第1表 無処置群にみる各型肝細胞、濃縮核の出現

	RNA 所見				DNA 所見	
	1型 細胞	2型 細胞	3型 細胞	5型 細胞	正常	濃縮
出現率	94	4	2	0	100	0

第2図 レ線照射後における各型肝細胞、濃縮核の出現率の推移



第3図 各型肝細胞濃縮核の出現率の推移（チスティン注射群）



なわない。

第5型：均等型・胞体は全般的にピロニン好性を呈する厚い層で一様におわれ、個々のRNA

の顆粒を識別することが出来ない。

核のDNAを観察するにあたつては、DNAの濃縮像をとり上げた。DNAの濃縮像とは、松浦の云う所謂d型に相当するもので、核の濃縮がみられ、DNAの顆粒も密に濃縮集合し、この密なる緑の顆粒群の中に、ピロニン好性の赤色顆粒が混在する。このピロニン顆粒は低分子化せるDNAであるといわれている³⁾¹³⁾。尚次章の成績にみられる図はすべて、それぞれの経過時間の標本のうち肝細胞1000個の中にみられる上記各型の細胞あるいは細胞核の数を、百分率であらわして図示したもので、細胞内核酸DNA、RNAの変化の推移を知るに都合がよい。即ち無処置対照群では、第1表にみられるように第1型の細胞が95%前後を占め、他の2、3、5型の細胞は全然みられないか、極く僅かにのみみられるに過ぎない。また核DNAの濃縮像も痕跡的にみられるにすぎない。ところが550rレ線全身照射をすれば、第2図にみられるように各種の細胞がそれぞれとなる時間にあらわれて、その出現率は特徴ある曲線をあらわして、細胞内核酸RNA及びDNAの変化のうつりかわりを知ることが出来る。

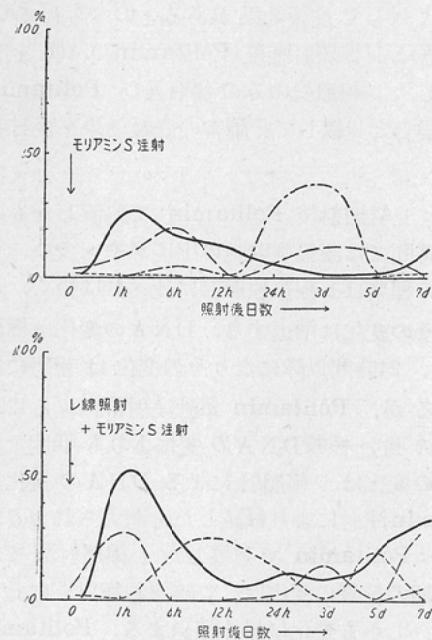
第3章 実験成績

1) Cysteine (第3図)

1949年Patt¹⁴⁾がCysteineを照射前に投与することによって、マウスの放射線障害を軽減し、その死亡率を低下せしめた。それ以来、Cysteineは放射線障害に対する化学的防禦剤として注目されるようになり、今日まで多くの研究がなされている。筆者はCysteine 15mgを照射直前にマウスの腹腔内に注射して、レ線照射のみの場合及びCysteine 15mg腹腔内注射のみの場合と比較し、放射線障害防禦の効果を、前述の方法で観察した。

結果：レ線単独照射群においては、照射後肝細胞のRNAは極めて早期より12時間にわたって著明なる凝集傾向がみられ、DNAも6、12、24時間にわたり著明な濃縮像が多数にみられ、且つまたDNAの呈色性の低下した核もこれに附随して多数にみられる。之に反してCysteine注射+レ

第4図 各型肝細胞濃縮核の出現率の推移（モリアミン注射群）



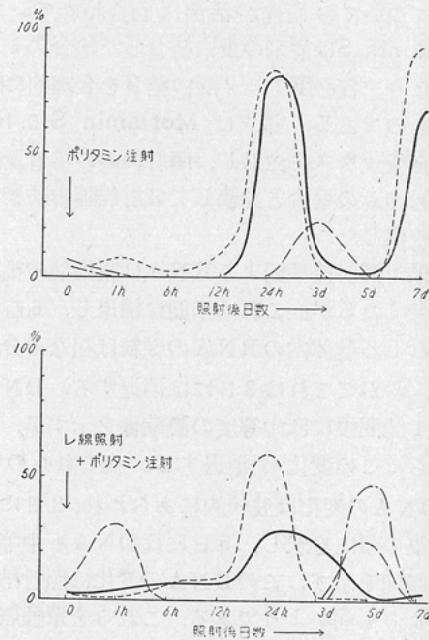
線照射群においては、照射早期より6時間までは核DNA, RNAの変化は極めて軽微であつて、無処置対照群の範囲を出でない。しかし12時間以降では漸次DNAの変化は強くなり、12時間あるいは3日では強いDNAの濃縮像を示す。RNAの変化も12時間より凝集型(2型), 網状型(3型)が混在し中等度乃至軽度にみられ、照射後3日及び5日には正常に回復する。即ち12時間以降においてはレ線単独照射群に比較して、DNA, RNA共に著明な差をみることが出来ない。腹腔内単独注射群では、RNAは2型, 3型が注射後各時間毎に混在してみられるが、DNAの変化は極めて軽微である。

小括：照射前 Cysteine 1回注射した場合には、照射後早期においては細胞内DNA, RNAの変化は無処置対照群と大差なく、12時間以後に、細胞内DNA, RNAの変化が著明にあらわれる。肝臓に対する防禦効果が早期に認められる。

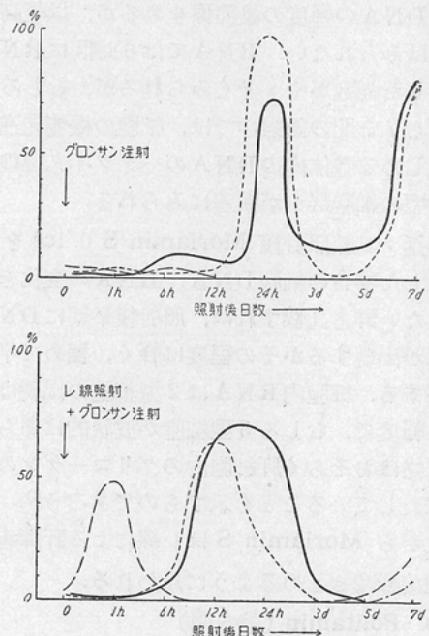
2) Moriamin S (第4図)

さきに述べたように Pattが Cysteine を用い

第5図 各型肝細胞濃縮核の出現率の推移（ポリタミン注射群）



第6図 各型肝細胞濃縮核の出現率の推移（グロンサン注射群）



て放射線障害を軽減すると発表して以来、SH基を有するアミノ酸及びこれより合成されるSH酵素等についての研究が活潑に行なわれている。Moriamin Sは従来の蛋白結合した総合アミノ酸と異なり、各必須アミノ酸の結合を合理的に配合したものである。筆者は Moriamin S 0.1cc を照射直後マウスに注射し、照射のみの場合及び皮下注射のみの場合と比較して放射線障害防禦の効果を観察した。

結果：照射後早期より RNA は凝集型の細胞がやゝ多くなるが、これは早期に消退し、6時間よりはむしろ胞体の RNA の顆粒は粗なる分布を示し、やがてこれは3日には消退する。DNA は照射1時間後には中等度の濃縮像を示すが、6時間からはこの変化は消退する。尚これらの RNA, DNA の変化は波状的にあらわれ、3日には再び凝集の傾向を示し、5日にはDNAも中等度の濃縮傾向を示す。このDNAの変化は照射早期の変化よりも弱いようである。これらを単独照射群と比較してみると Moriamin S で処置した照射群はそのDNA, RNAの変化は一般に軽度で、而も早期に一応消退する。更に Moriamin S 注射対照群では、DNAは照射後1時間より6時間に、DNAの軽度の濃縮像をみるが、以後高度の変化はみられない。RNAでは6時間にRNAの凝集した細胞がやゝ多くみられるが、むしろ1時間から7日間の観察中では、細胞の機能亢進を推定せしめる胞体の RNA のベタツイタ型の細胞（5型の細胞群）が顕著にみられる。

小括：レ線照射後 Moriamin S 0.1cc を皮下注射した場合の細胞DNA, RNAの変化を、処置しない群と比較すれば、照射後早期にDNAの変化が出現するがその程度は軽く、極めて早期に消退する。細胞内RNAは2型細胞の出現は全般的に軽度で、むしろ3型細胞が波状的にあらわれる。之はおそらく肝細胞内のグリコーゲンの増加を来たしていることを示すものであろう⁶⁾。此の変化から Moriamin S はレ線による肝障害をある程度軽減せしめるように思われる。

3) Politamin (第5図)

之は Moriamin S と異なり、非結晶性結合アミノ酸で、この中に含まれるメチオニンが種々の肝疾患に対して庇護効果があるとのべられている。筆者はレ線照射直後 Politamin 0.1cc を皮下注射し、レ線照射のみの場合及び Politamin のみの場合と比較して肝障害の庇護効果を検討した。

結果：レ線照射後 Politamin で処置したものでは1時間では凝集型細胞の出現がやゝ多い。しかしその程度はレ線単独照射に比べれば軽く、6時間でその変化は消退する。DNAの変化は極めて軽く、24時間以降になりその変化は著明にあらわれるが、Politamin 単独注射群にみる12時間以降の強い核酸DNAの変化よりも軽度である。この変化はレ線照射によるDNAの変化が Politamin 注射により軽減したと考えられよう。

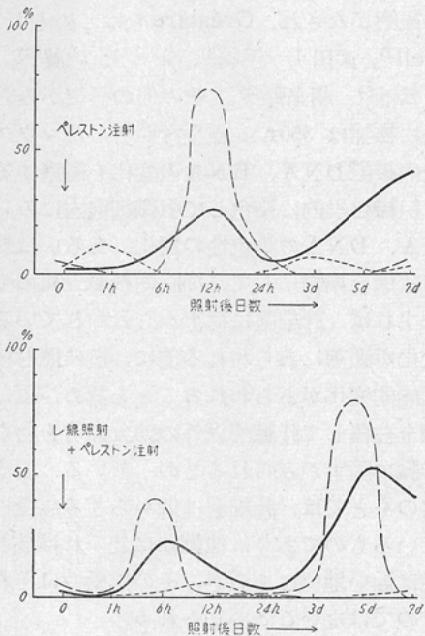
小括：Politamin で処置したレ線照射群では照射早期の核酸の変化は、レ線単独照射群に比して軽く、しかも変化は早く消退する。Politamin が比較的効果があつたと考えられる。

4) Guronsan (第6図)

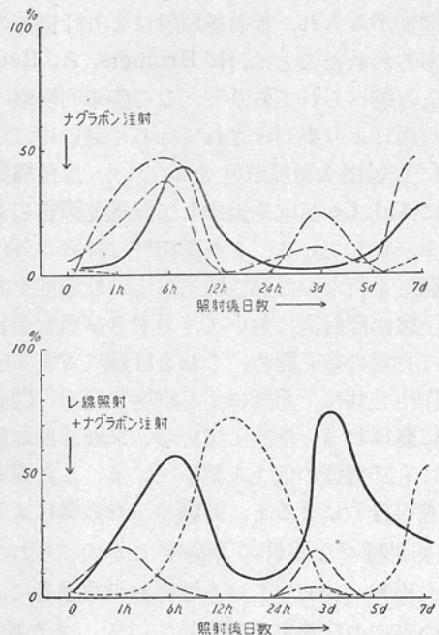
グルクロン酸は1873年 Jaffe により始めて報告されたもので、生体内解毒作用の本態であると考えられている。筆者はレ線照射直後 Guronsan 2.5mg皮下注射し、照射のみの場合及び皮下注射のみの場合と比較して、Guronsanの肝障害に対する庇護作用の効果を検討した。

結果：レ線照射直後、Guronsan で処置したものでは、照射後1時間では細胞内のRNA顆粒は凝集して2型細胞が中等度にあらわれる。之に反し核DNAには、異常は認められない。6時間ではRNAの凝集はなくなり、RNAの顆粒の分布はやゝ粗となり、所謂網状形成を示すもの（3型細胞）があらわれる。これに伴ないDNAも漸次変化を来たし濃縮核が散在する。12時間ではRNAの網状変化、DNAの濃縮は極めて多くなる。24時間から、RNAの変化は減弱するが、DNAの変化はなお強い濃縮を示す。照射後3日から5日ではRNA, DNAの変化は殆んど正常に復する。照射後7日ではRNA, DNAは再び

第7図 各型肝細胞濃縮核の出現率の推移（ペレストン注射群）



第8図 各型肝細胞濃縮核の出現率の推移（ナグラボン注射群）



変化の傾向を示す。以上の変化を単独照射群と比較すれば、照射後1時間、6時間の早期ではRNA A, DNA共に変化は極めて軽く、12時間以降ではDNAの変化はレ線照射群と略々同様の変化を示し、RNAは単独照射群にみられなかつた。網状細胞があらわれる。Guronsan注射群では12時間以降にDNAの強い変化及びRNAの強い網状形成像が多数みられる。

小括：レ線照射後 Guronsan で処置した群では照射後早期では明らかに核酸の変化は無処置群に比して、軽度でしかも変化がレ線単独照射群に比して、遅れて現われる。レ線照射グロンサン注射及び Guronsan 注射群にみられるRNAの網状形成は、Guronsanにより肝細胞の機能亢進があり、グリコーゲンが増加したためであろう⁶⁾。

5) Pereston N (第7図)

Pereston N は生体の組織洗滌を目的とした解毒剤であると云われている。H. Burger¹⁵⁾等(1954年)は Ratte における実験で、Pereston N の注射群ではレ線全身照射において、その死亡率が対照群に比して著しく減少するとのべている。筆者は照射直後腹腔内に Pereston N 0.5cc 注射しレ線照射のみの場合及び腹腔内注射のみの場合と比較し、レ線照射後の肝障害における庇護効果を検討した。

結果：処置群においては照射後1時間では核酸の変化は殆んどみられない。6時間に一時RNAの中等程度の凝集がみられるが、間もなく消退する。DNAは6時間に軽度の変化を示すが、24時間には消退する。DNAは6時間に軽度の変化を示すが、24時間には消退する。これらの変化はレ線単独照射群に比較して、はるかに軽度で、しかも遅れて発現し、速かに消退する。しかし3日以後では、DNA, RNAは共に著明な変化を示す。腹腔内注射対照群でも6時間以降に、DNAの変化は僅かに上昇し、12時間ではRNAは強い凝集を示す。

小括：Pereston N で処置したレ線照射群は単独照射群に比して、早期では肝障害の軽減がみられる。早期においては肝細胞内核酸の変化が軽度

で、しかもこの変化は早く消退し、Pereston Nにより肝の変化が軽減される。

6) Nagravon (第8図)

Nagravonは肝臓のエキスであつて、その中に含まれる VB₁₂ が悪性貧血、重症伝染病、レ線障害に効果があると云われている。筆者はレ線照射直後 Nagravon 0.05ccを皮下に注射し、レ線単独照射のみの場合及び皮下注射のみの場合と比較してレ線照射による肝障害の防禦効果を検討した。

結果：Nagravon で処置した照射群では DNA の濃縮像は1時間後より漸時増加し、6時間に最大となりその後再び消退して、3日後に再度増加する。照射後RNAは1時間において凝集型が少しみられるが、6時間から消退し、むしろ網状型の細胞が12時間24時間に多くみられる。これらの変化を、レ線単独照射群と比較すれば照射後早期ではDNA、RNA共にその変化は著しく軽度とは云えない。12時間後に一時消退するが、3日以降に再びDNAの強い変化を示す。

小括：照射直後 Nagravon で処置した群は、早期における肝臓の変化は対照群に比して著しく軽減されると云えない。Nagravonのみの対照群においても核酸のDNA、RNAの変化は強く現われるので、庇護作用の効果の発現についてはつきりと肯定することは出来ない。

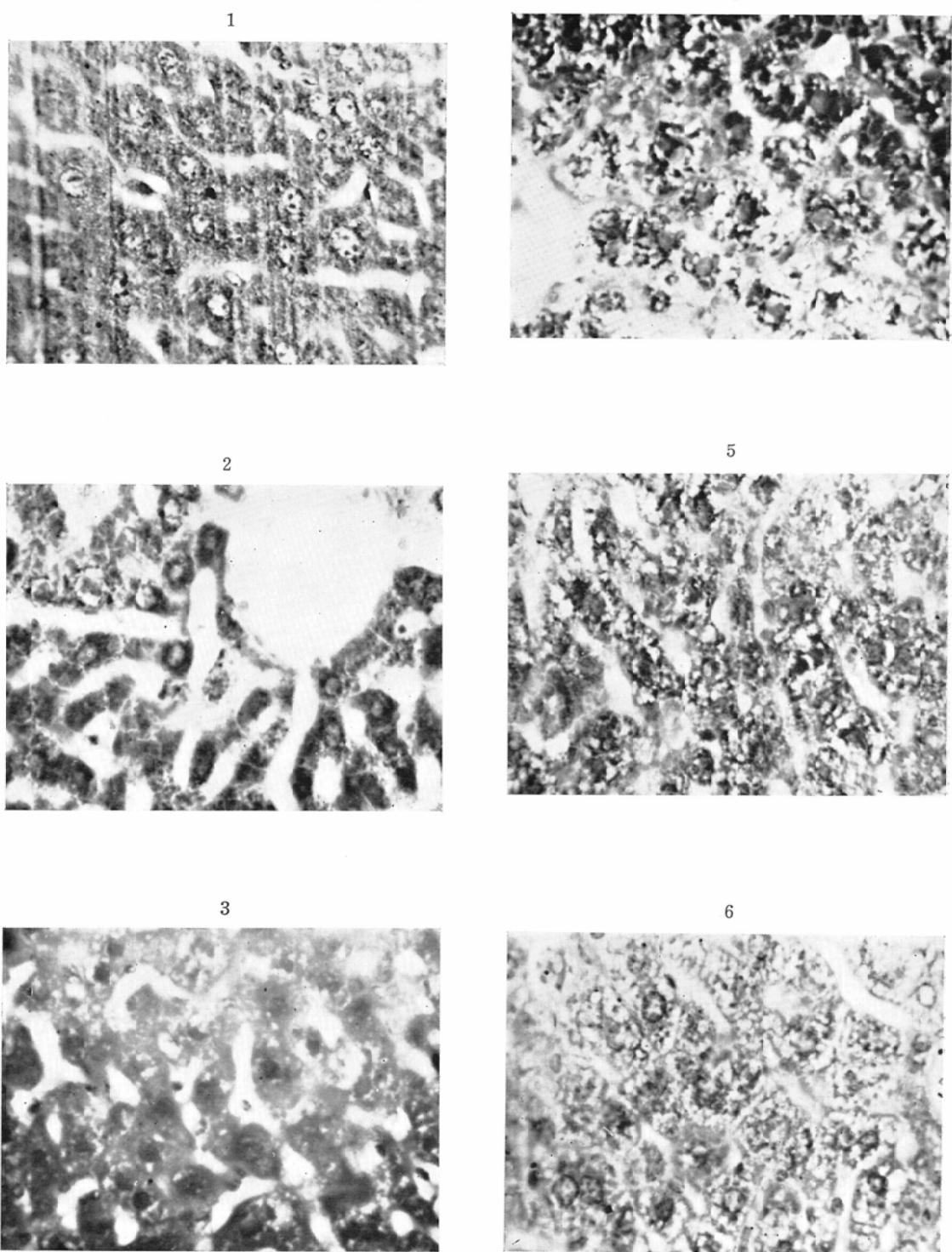
第4章 総括並びに考案

肝臓にレ線を照射した際におこる肝臓の形態的或いは機能的変化についての研究には数多くの業績がみられ、Seldin (1904年)¹⁶⁾の発表以来 Hünneke 及び Hundellet (1904年), Ludin (1925年), 塚本¹⁷⁾ (1924年), Pohl (1932年), Kolodny (1925年), P.S. Henshaw (1941年), 増倉¹⁸⁾ (1942年), 宇田¹⁹⁾ (1952年), 福田²⁰⁾ (1953年), 中江²¹⁾その他その研究をあげるに暇がないほどである。特に肝臓の形態的変化は照射線量、照射方法、照射後の観察時間等によってその成績が異なるが、総括すれば一般に肝臓の放射線感受性は低くて、大量のレ線照射によつて、初めて著しい変化を来すものであるとされている。

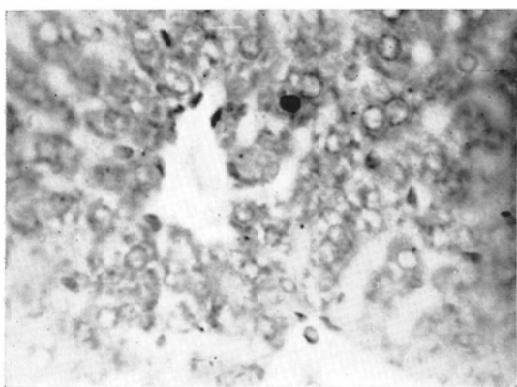
近時細胞に対するレ線の影響を核酸代謝の面から考察せんとして核酸の細胞化学、乃至は組織化学的な観察がなされ、Grégoireをはじめとして、Mitchell²²⁾, 武田⁵⁾, 浜崎³⁾, 永井⁴⁾, 佐藤²²⁾, 岡本²³⁾, 松浦⁶⁾, 朝来野²⁴⁾, その他の研究がみられる。殊に松浦は 550r レ線全身照射したマウスの肝細胞内核酸DNA, RNAの変化を観察するに際し、組織化学的に染色して組織細胞内にみられるRNA, DNAの染色性の変化、あるいは顆粒の分布状態を指標にして、細胞内核酸分布の変化を追求すれば、肝細胞に従来から云われている形態的変化が顕著にあらわれる前に、既に照射後早期に機能的変化があらわることを認め、更に彼は肝臓を被覆して肝臓部以外の部分照射を行なつても肝臓に障害がみられるとのべている。こうした観察のもとでは、肝細胞は低からざる感受性をもつているものであり、他臓器に比すれば放射線感受性は低い地位にあるが、その感受性はそれ程低いものではないことが知られる。

Case and Warthin⁹⁾はレ線深部治療を行なつた患者に、皮膚に何等の影響を認めないにかゝらず、既に肝臓に病的変化を認めている。透視検査を反覆繰返して行なつた患者に、ウロビリンの排出増加がみられ、放射線照射により肝機能の障害があらわれたことは、H. Bromeis, A. Beutel らにより述べられており²⁵⁾、この臨床的観察は多くの実験により裏づけされている。最近中江²¹⁾は家兎に肝被覆大腿部照射を行ない、血清膠質反応特に Cd, Co 反応を追求して肝機能障害のあることを示唆している。また添田²⁶⁾は肝臓以外に放射線照射を行なつた悪性腫瘍患者の肝機能を考察し、上腹部照射群において、BPSは照射前に比較して有意の差を認め、これを肝臓に対する放射線の作用と共に、照射による細胞物質が、門脈で濃厚に運ばれると推察している。又頭部照射群においても肝機能の低下を認めている。また原爆災害調査報告²⁷⁾によると、肝臓の全身被爆による影響の結果種々なる肝の形態変化がのべられている。大橋²⁸⁾ (1955年) は水爆実験の被爆者に、壞死等の高度の肝障害を報告している。また松浦⁷⁾

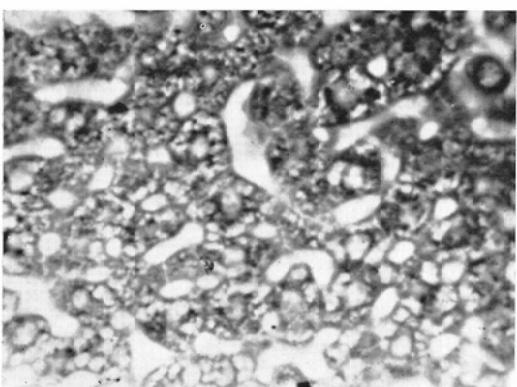
第1図 M・P二重染色による肝細胞分類（松浦）



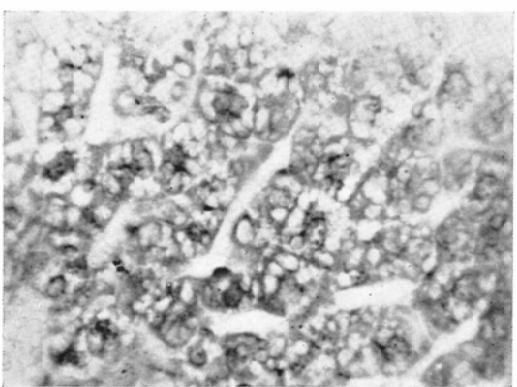
7



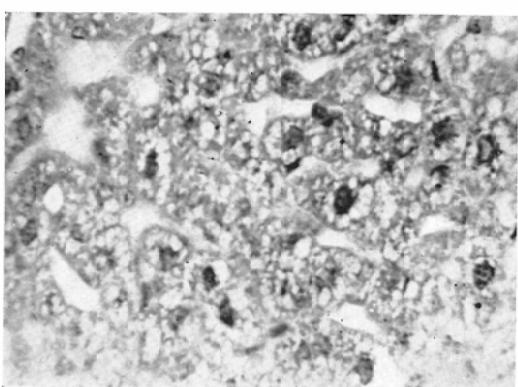
8



9



10



第1図 M・P二重染色, 対照像

第2図 レ線全身照射後1時間, RNAの凝集, DNAの濃縮を見る。

第3図 レ線全身照射後6時間, RNAの凝集広範囲, DNAの濃縮多し。

第4図 レ線+モリアミンS, 1時間, RNA凝集少々, DNA濃縮広範。

第5図 レ線+モリアミンS, 6時間, RNAは粗, DNA濃縮軽度。

第6図 レ線+モリアミンS, 12時間, RNAは正常, DNAの呈色性低下。

第7図 レ線+ポリタミン, 1時間, RNAやゝ凝集, DNA略正常。

第8図 レ線+ポリタミン, 6時間, RNAはゞ正常, DNAはゞ正常。

第9図 レ線+ペレストンN, 1時間, RNAやゝ粗, DNAは略正常。

第10図 レ線+チステイン, 6時間, RNAは凝集軽度, DNAは濃縮軽度。

等は⁶⁰Co大量照射を行なつた悪性腫瘍患者の肝機能を検討し照射前に比して、照射線量の増加に従い、A/G比の低下、グロス反応、亞鉛濁浊反応等の上昇を認めていた。また丸山²⁹⁾は松浦と同じく、⁶⁰Co大量照射を行なつた悪性腫瘍患者の肝機能を検査して、肝臓部以外の照射の際にも肝機能乃至は血清膠質反応の異常がみられるところを述べている。以上の実験的あるいは臨床的な観察から、全身照射した場合には、放射線による肝臓自身の変化と共に、他の臓器による二次的影響が加わり、又肝臓部以外の体部分を照射した場合は、二次的因素により肝臓の変化が惹起せられるであろうことが知られる。このことは放射線治療を行なうにあたり肝臓における放射線の影響を等閑視することは出来ないと云う警告になる。胃癌

等の上腹部照射に際しては、肝臓はその一部乃至は大部が放射線維の中に入ることを余儀なくされる。又肝臓部から離れた脳、肺臓部、下腹部に大量照射した場合においても、その肝臓に及ぼす二次的影響を、十分に考慮しなければならないであろう。悪性腫瘍に対する放射線治療は、所謂殺癌量として大線量を照射することが強調されるに及んでは、ますますレ線治療時の肝臓の庇護を念頭におかなくてはならない。

一体に生体における放射線の障害をなくするには、放射線を完全に吸収するような物質で、放射線源を物理的に遮蔽してしまうことが最良の策である。しかし放射線エネルギーは強大となり、しかも放射性同位元素の使用により、人体が放射線を受ける機会が多くなつては、生体のうける放射線の影響を、物理的手段によって完全にさけることは不可能となる。こゝに生体内に放射線によつて起るであろう障害及び既に起つた障害を化学的な物質によつて軽減し又は阻止する研究が1949年頃より盛んになつて來た。

生体が放射線の照射をうけると、生体内の水分が放射線によつてイオン化し、遊離基が生じ、これが水分の O_2 の存在によつて H_2O_2 , HO_2 の様な生体に有害な分子を生じて來る。この遊離基及び H_2O_2 が酵素系のもつSH基に作用して、これを不活性化し、その結果生体に障害作用を起すと唱えられている。この様な放射線の作用を阻止する放射線防禦物質として最初に登場して來たのが、SH基をもつアミンである Cysteine である。Patt¹⁴⁾ (1949年) は Cysteine を用いて、マウスあるいはラッテに 800r 照射し、その照射直前あるいは30~60分前に Cysteine を静注すると、無処置群よりはるかに死亡率を減少せしめたとのべている。更に J. Bäumer³⁰⁾ 等 (1953年) はマウスの腹水癌に Cysteine を作用させて放射線防禦作用のあることを認め、これは放射線の間接作用を阻止するためであると述べている。

Bacq³¹⁾³²⁾ (1954年) は Cysteamin を中心とする一種のアミノ酸物質について放射線防禦効果についての実験を行ない、Cysteamin の 3 mg で處

置したマウスは、無処置群に対して延命効果があると述べている。Langendorff³³⁾は此の種のアミノ酸について追試を行ない、同様な防禦効果をえている。その後放射線障害阻止物質として SH 基を有するアミノ酸その他の防禦物質の研究が盛んになり、我国においても寛、松岡、高岡、尾関、多田、平川、岡村、古賀、天野、上条等の多数の研究が見られる。なかんずく上条³⁴⁾は酵母細胞による実験的研究で、Cysteine を有する細胞は放射線による細胞障害が少ないとのべ、栗栖³⁵⁾は家兎にレ線を照射する際、照射直前に Cysteine を投与し、各種レ線照射を行ない、レ線防護作用を血清 K 及び Ca の面から追求し、その効果を期待し得ることをのべている。又島等³⁶⁾は Cysteine 1 mg/g 照射前皮下注射は、レ線 700r 全身照射マウスの生命の延長をもたらし、体重減少を対照より軽減させたとのべている。

筆者は Cysteine による放射線障害の阻止効果を、肝細胞の変化を中心に特に核酸代謝の組織化学的な立場から観察した。Cysteine 15mg をレ線照射直前に腹腔内に注射した場合には、肝細胞にみる核酸の変化を照射後早期に比較的軽減せしめることをみとめた。

水野³⁷⁾は家兎にロイシン、フェニールアラニン、チスチン等を用いてレ線照射を行なうと異常アミノ酸が尿中に排出され、線量の増加につれて尿中遊離アミノ酸の增量を認め、人体でも深部治療患者に同様な傾向があることを認めている。佐藤²²⁾は必須アミノ酸を投与すれば、常に分解合成されている蛋白代謝に対して、恢復的効果が期待されるとしている。その意味では必須アミノ酸を適当な配合であたえることは生体に有利となるであろう。上条³⁴⁾はこの様な見地から結晶性アミノ酸を有するモリアミン S を注射したマウスに 700r 照射し、著明なる延命効果及び恢復効果を認めていいる。又悪性腫瘍の白血球減少に対して、モリアミン S が非常に効果があると報告されている。

筆者は肝障害の庇護と云う見地からモリアミン S を使用して、防禦効果の有無を検討した。実験の結果肝細胞内核酸の変化はモリアミン S 注射に

より早期に消退し、その核酸の変化は無処置群に比して相対的に軽度であることがわかつた。

また同じアミノ酸の複合体でも非結晶アミノ酸である Politamin は、その中に含まれるメチオニンが肝疾患に対して庇護作用があると云われているが、Politamin 処置群では照射後 1 時間から 12 時間にかけて細胞内 DNA, RNA の変化は無処置群に比して軽減されることがわかつた。

肝臓に対する放射線の影響を軽減する目的のために、種々の薬物投与を行なつた実験的研究が多い。早川³³⁾はレ線全身照射を行なつたマウスに、VB + Vc + VK, メチオニン + VB₁₂, グルクロンサン投与群の 3 群について、肝臓に対する庇護効果を肝細胞のミトコンドリアの変化から観察し、その結果後二者は肝細胞ミトコンドリアに対して甚だ効果があつたとのべている。更にまた早川は Guronsan の放射線防護作用について、550r 1 回照射直後 10mg をマウスに皮下注射した成績では、効果はみられず、600r 照射後隔日の注射群においても、効果がみとめられなかつたとのべている。中江²¹⁾はレ線照射による尿中ウロビリノーゲン増加に対して、肝庇護剤としての Guronsan の効果を検討したが、著効はみとめられなかつたとのべている。筆者は放射線による肝障害に対するグロンサンの庇護効果をみるために本実験を行なつた結果、照射後の核酸の変化はむしろ無処置群に比べておくれて発現し、しかもその変化は軽減されることがわかつた。

組織に対して解毒作用をもつと云われる Pereston N を用いた H. Burger¹⁵⁾ (1954 年) は、レ線 1000r ~ 1500r 全身照射し対照と比較して、死亡率が著しく減少するとのべている。島³⁶⁾等は Pereston N の注射レ線 700r 全身照射マウスの体重の減少率は対照群より低く、レ線防護作用があるとのべている。筆者はペレストン N を用い、照射後の肝障害の庇護効果を検討した。これによると Pereston N 処置群では細胞内核酸の変化は無処置群に比して極めて弱く、むしろおくれて発現し比較的早く消退することがわかつた。

Nagravon は肝臓エキスでその中には VB₁₂ が

含まれ、悪性貧血、重症伝染病、レ線障害に効果があると云われている。筆者はこの際の肝障害の庇護効果について特に注目して検索をすゝめ、細胞の核酸の変化を指標として観察したが、早期においては肝臓の変化は著明に軽減される様子はなく効果が著しいとは云えない。

第5章 結 語

筆者はレ線照射マウスに、Cysteine, Moriamin S, Politamin, Pereston N, Guronsan, Nagravon 等を用いて、放射線による肝障害に及ぼす庇護効果を、レ線照射後における肝細胞の核酸の変化を指標として、組織化学的に検討した。これらの薬物は Nagravon 以外は照射によって惹起される肝臓の早期の変化を明らかに軽減しその変化の発現を遅延させる。特に Cysteine あるいは必須アミノ酸系の薬物にはよい効果を認める。Nagravon については特に効果があるとは云えない。

(本論文の要旨は、昭和 35 年 7 月第 19 回日本医学放射線学会総会において発表した)。

(稿を終るに臨み、終始御懇意なる御指導と御校閲を賜つた恩師桜井孝教授に満腔の謝意を捧げる。常に御教示を戴いた小野助教授と国立岩国病院放射線科医長松浦博士に深甚の謝意を捧げると共に、終始御協力下さった教室員各位に感謝の意を表する)。

文 献

- 1) 江上不二夫：核酸及び核蛋白質、共立出版株式会社、昭 28. —2) Mitchell, H.S.: Brit. J. Exp. Pathol., 23: 309, 1924. —3) 浜崎：細胞核の生理と病理、永井書店、昭 29. —4) 永井：日本医事新報、No. 1537, 27, 昭 28. —5) 武田：医学通信、43, 1949. —6) 松浦：医学研究、28: 12, 昭 33. —7) 松浦：日医放第 17 回日本医学会総会抄録集、90, 昭 33. —8) Wetzel, E.: Strahlentherap., 12: 585, 1921. —9) Case, J.T. and A.S. Warthin: Am. J. Roent., 12: 27, 1924. —10) 山本：癌の臨床、5: 278, 1959. —11) 森島：名古屋市立医科大学雑誌、6: 1, 昭 30. —12) 諏摩：小児科臨床、6: 434, 昭 28. —13) 柴谷：動物学雑誌、58: 199, 1949. —14) Patt, H.M.: Science, 110: 213, 1949. —15) Burger, H., H. Gradinger, J. Lehmann: Strahlentherap., 95: 399, 1954. —16) Seldin, H.: Fortschr. Röntg., 7: 332, 1904. —17) 塚本：Strahlentherap., 18: 320, 1924. —18) 増倉：日医放、

- 3 : 33, 昭18. —19) 宇田：日医放, 13 : 57, 昭28. —20) 福田：第12回日本医学放射線学会宿題報告, —21) 中江：日医放, 19 : 897, 昭34. —22) 佐藤：日医放, 17 : 1063, 昭32. —23) 岡本：日医放, 16 : 280, 昭31. —24) 朝来野：日医放, 19 : 692, 昭34. —25) Ellinger, F.: Medical Radiation Biology, Charles C Thomas. —26) 添田：日医放, 19 : 1064, 昭34. —27) 原子爆弾災害調査報告集：日本学術会議日本学術振興会刊. 1953. —28) 大橋：医療, 9 : 47, 昭30. —29) 丸山：内科宝函; 7 : 238, 昭35. —30) Bäumer, J., D. Hofman, R.K. Kepp: Strahlentherap., 92 : 25, 1953. —31) Bacq Z. M.: Acta Rad., 44 : 47, 1954. —32) Bacq Z.M. and Herve A.: Brit J. Rad., 24 : 617, 1951. —33) Langendorff H. und andere: Strahlentherap., 93 : 281, 1954. —34) 上条：日医放, 19 : 548, 昭34. —35) 栗栖：日医放, 16 : 438, 昭31. —36) 島：日医放, 18 : 516, 昭33. —37) 水野：日医放, 17 : 701, 昭32. —38) 早川：福岡医学誌, 49 : 1186, 昭33. —39) 中江：日医放, 19 : 935, 昭34. —40) 多田：日医放, 17 : 672, 昭32. —41) 平川：日医放, 19 : 832, 昭34. —42) 尾関：日医放, 19 : 2181, 昭34. —43) 岡村：日医放, 19 : 2537, 昭34.

The Effect Of Chemicals On The Radiationinjury In The Liver Of Mouse

By

Akira Kono

Dept. of Radiology, Yamaguchi Medical School, Ube.

(Director: Prof. Dr. Ko Sakurai)

It is clinically observed and experimentally demonstrated that if the liver is exposed to the radiation directly or indirectly, functional and morphological radiationinjuries are encountered in the organ. Particularly in radiotherapy, when radiation energy becomes larger and given dosage of rays increases markedly, injury noted in the liver will become not to be disregarded. As a results various chemicals may be required to keep the liver from undergoing such radiationinjury. From the preceding standpoint, study was made on the possibility of preventive chemicals of radiationinjury and protective once of liver so far well known reducing morphological changes in the organ due to radiation.

Male mice of d d uniform species (weighing about 20 g) were exposed to 550 r whole body radiation of X-rays (160 kVp, 3 mA, 18.6 r/m, Filter: 0.5 mm Cu+0.5 mm Al, FSD: 30 cm). The animals administered cysteine, moriamin S, politamin, guronsan, pereston N and nagravon had their liver extracted immediately, 1, 6, 12, and 24 hours and 3,5 and 7 days after radiation. The liver were sectioned in tissue fragment's, which were doubly stained with methylgreen-pyronin. Examination was made of changes in hepatic cells by taking advantage of changes of RNA and nuclear DNA in hepatic cells as their indicators and study was performed on effects of the foregoing chemicals on the hepatic radiationinjury. Cysteine, moriamin S, politamin, pereston N and guronsan retard appearance of change in the liver due to the radiation of X-rays, reduce the early change, or hasten diminution of the change, and so they have protective action on the liver exposed to radiationinjury. Nagravon does not indicate these effects.