

Title	各種薬剤と放射線との併用効果に関する実験的研究 (第11報)RNAに関する実験
Author(s)	池田, 作哉
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(5), p. 986-995
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/18572">https://hdl.handle.net/11094/18572</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

# 各種薬剤と放射線との併用効果に関する 実験的研究 (第 11 報)

## RNA に関する実験

北海道大学医学部放射線医学教室 (主任 若林勝教授)

池 田 作 哉

(昭和34年5月15日受付)

### 緒 論

放射線の生物作用機序の究明に当つて、種々なる薬剤との併用に依つて起る生物作用から、その機序を明らかにしようとする試みが行われており、我が教室に於てもその作業假説<sup>1)</sup>に基き、こゝ数年来種々なる薬剤との併用効果に関する研究<sup>2)3)4)5)6)</sup>が手広く検討されている。

著者は細胞の主要構成成分である RNA (Ribonucleic acid) について、腹水肉腫細胞を用いて研究を行つた。RNA の細胞分裂に対する作用については、すでに幾つかの報告があるが、それ等の報告は全く相反する 2 つの事実を明らかにした。即ち、1 つは細胞分裂の抑制を示すとす。Huskins<sup>7)</sup>, Kodam, Deotto<sup>9)</sup> 等の報告であり、他の 1 つは細胞分裂の促進を起すとす。Katsuta, Nishioka & Takaoka<sup>10)</sup>, Chevremont & Firket<sup>11)</sup>, Brachet<sup>12)13)</sup>, 等の報告がある。

著者は先づ RNA が腹水肉腫細胞に対して分裂の抑制を示すか、或いは促進を示すかを詳細に検討し、次に X 線との併用による効果を種々なる条件下で実験した。

### 実験方法

ウイスター系白ねずみ (体重 80—100 g) に MTK 肉腫<sup>14)</sup> を移植し、移植後 3—4 日目のものを実験に供した。

腹水を経時的に採取し、アセトダリア染色おしつぶし法によつて作つた標本について、有糸核分

裂頻度を求め、更に分裂中期、後期細胞について染色体の形態的变化を観察した。有糸核分裂頻度は腫瘍細胞 2,000 個に含まれる分裂細胞を数え、処置前の有糸核分裂頻度を 100 として、処置後の値を増減率として表示した。各実験群とも 5—7 例の平均値で図示した。

X 線照射条件は 140kVp, 3 mA, 0.3mmCu + 0.5mmAl 濾過板 (半價層 0.43mmCu), 動物焦点間距離 23cm, 線強度 29.7r/min, 200r 全身一時照射とした。

RNA は Merck 製品 (yeast より抽出精製したもの) 0.4 g を M/15 第二磷酸ソーダ 15cc 及び 10% 炭酸ソーダ 0.6cc の混合したものに溶解, pH 6.8 に調製し、之を腫瘍動物の腹腔内に注射した。

### 実験成績

#### 実験 I X 線の影響

MTK 肉腫 II に対する X 線の作用についての業績は既に多数の報告があるが、著者は以下の実験と比較する為之を追試した。

有糸核分裂頻度は照射後急激に減少し、1—3 時間後に最低値を示し、6 時間後より増加し、9 時間後には照射前値に戻つた。

分裂各期についてみても、又染色体の異常型の出現率について見ても、田尻<sup>5)</sup>, 木戸<sup>6)15)</sup>等の成績と略々一致した。

#### 実験 II RNA の影響

RNAの分裂細胞に及ぼす影響については、既に前述の如く相反する2つの結果が報告されている。著者は此の点を検討すべく投与を種々に変えて実験を行い、又RNA溶液調製の影響等を実験観察した。

1) RNA 1, 5, 10, 20, 40mg/ 100g 投与実験

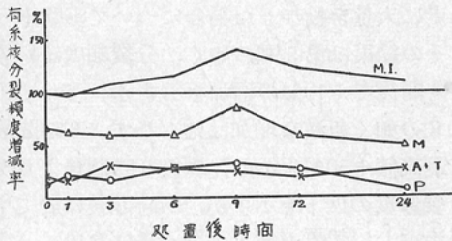
RNAの量的変化による有糸核分裂頻度、並に染色体に対す影響を観察した。RNAは上記の如く溶解し、4°Cの永室に12時間放置したものを用いた。

a) 1mg/ 100g 投与

RNA 1mg/ 100g 投与した場合、有糸核分裂頻度は第1図の如くである。1時間後は殆んど処置前と変わらず、3-6時間後で稍く増加し、9時間後で最高値を示し+40%となった。12時間-24時間後では分裂頻度は減少するが、処置前値に比較すると尚増加している。

第1図 有糸核分裂頻度の変化 (1mg/100g 投与)

M.I.: 分裂頻度, P: 前期, M: 中期, A+T: 後期及び終期



分裂各期についてみると、各期とも大体に於て分裂頻度に対応した増加が見られた。即ち特定の分裂期の増加が見られるとか、あるいは或る分裂期が蓄積されているとか云う事はなかつた。

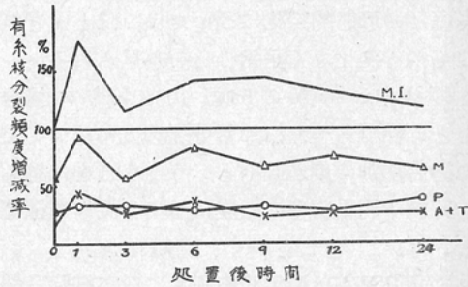
又中期後期に於ける染色体の形態的変化も無処置のものと同程度であつた。

RNAの1mg/100g投与はMTK肉腫II細胞分裂の明らかな促進を来す。5例の実験に於て増加の度は多少異なるも例外なく分裂促進が見られた。

b) 5mg/ 100g 投与

この場合第2図の如く、処置後1時間で増加率

第2図 有糸核分裂頻度の変化 (5mg 100g 投与)



+75%となり、3時間後には分裂頻度は稍く低下するが、6-9時間後に於ても+40%を示し、12-24時間後では稍く低下を見るも尚+20~30%であつた。即ち5mg/ 100g 投与は長時間にわたる分裂頻度の増加が認められた。

分裂各期の観察に於ては1mg/ 100g の場合と同様に分裂頻度に対応した増加が見られた。

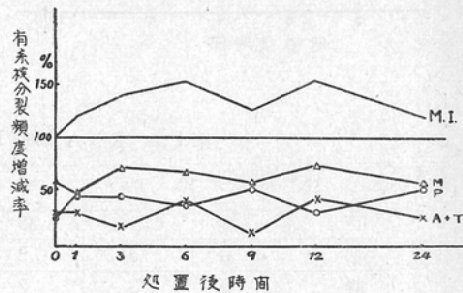
染色体の形態的異常も殆んど無処置群と同程度であつた。

RNAの5mg/ 100g 投与はMTK肉腫II細胞分裂を長時間にわたつて促進する。

c) 10mg/ 100g 投与

第3図の如く、処置後1時間で+20%に増加し、3時間後に+40%、6時間後には+53%と最高値に達する。9時間後は稍く分裂頻度は減少す

第3図 有糸核分裂頻度の変化 (10mg/ 100g 投与)



るが、処置前の+26%と分裂の促進が持続している。12時間後には+54%と再び著明な分裂促進があり、24時間後にも尚+20%の分裂頻度を示している。

分裂各期についてみると、特に変わった変化はな

く、略分裂頻度に対応した増減を示している。

染色体の形態的变化については、ほとんど無処置のものと同様で正常の分裂が見られる。

この結果は前実験の5mg/100g投与の場合と同様であった。即ち分裂頻度において特にこの場合増加の度が高いと云う様なことは見られず、又核学的異常型の態度に於ても両者同様であった。

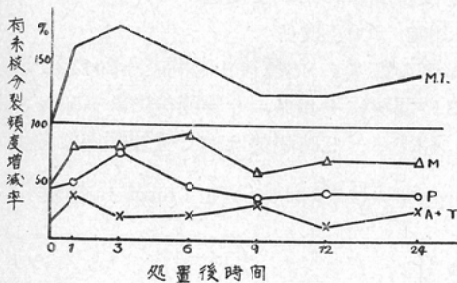
兎に角RNAはMTK肉腫Ⅲに於て細胞分裂を促進する事が確かめられた。この点については Katsuta et al, Chevremont et al, Brachet 等の主張に賛成するものである。

d) 20mg/100g投与

RNAの10mg/100g以下の投与はMTK肉腫Ⅲに於て生理的分裂を促進する事が明らかにされたが、更に投与量を大とした場合について実験を行った。

その結果は第4図の如く、分裂頻度は処置後1

第4図 有糸核分裂頻度の変化 (20mg/100g投与)



第1表 RNA 20mg/100g投与による染色体の形態的变化

分類	照射後時間							
	0	1	3	6	9	12	24	
中期細胞	正常型	41	35	32	38	39	42	41
	粘着	3	9	12	6	5	2	3
	凝集	2	2	3	4	3	4	3
	螺旋糸構造の崩壊	1	1	1	0	0	0	1
	配列異常	3	2	1	2	3	2	2
後期細胞	正常型	19	20	18	18	20	20	19
	橋形成	0	0	1	1	0	0	0
	不均等分裂	0	0	0	0	0	0	0
	多極分裂	0	0	1	1	0	0	0
	遅滞	1	0	0	0	0	0	1

時間で5mg/100gの場合と同様急激な上昇を示し、3時間後で最高値+83%を示す。6時間~9時間後に於ては3時間後に比し分裂頻度の増加の度は多少低下をみせるが、9時間以上24時間後まで分裂頻度は+30%前後の持続的増加を示していた。

分裂各期についてみても、各分裂期とも一様に増加を示し、或分裂期が蓄積すると云う様な特別な変化は見られない。

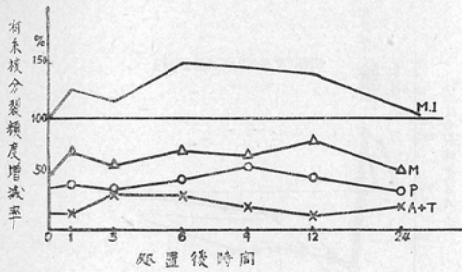
中期後期の染色体の形態的变化については第1表に示す様に1-3時間後に於て僅かに粘着、凝集等の異分裂細胞の増加を認めるが、6時間後になると殆んど前値に戻り、24時間後まで異常分裂細胞の増加は見られない。

即ちRNA 20mg/100gの投与では生理的細胞分裂を促進する。その度は10mg/100g以下の投与量の場合と同程度であるが、核学的異常型が多少増加する点異なる。

e) 40mg/100g投与

RNAの大量は分裂細胞に多少とも障害的に働くかの如き事が窺われたので、この点を検討するため更に大量を投与した場合について実験を行った。その結果は第5図の如く、分裂頻度は処置後1~3時間後で+10%の増加を示すが、5、20mg/100gの如く急激な増加は見られず、6時間後に於て最高値+50%を示し、以後9時間後より次第に分裂頻度の低下を示すが、24時間後に於ても+12%を示し、処置前値を下廻る事はない。

第5図 有糸核分裂頻度の変化 (40mg/100g 投与)



即ちこの場合分裂頻度の増加の度は前実験 5~10mg/100g よりは軽度である。

分裂各期の変動を見ても、前記の実験同様各期による特徴は見られず、分裂頻度に対応した増加を示した。

中期後期の染色体の形態的变化については第2表に示す如くである。即ち1時間後に於て粘着が急激に増加し、異常型出現率は急激に上昇している。3時間後に於て異常型の出現率は最高値を示す。以後の出現率は次第に減少を示すが、24時間後に至るも処置前に戻らない。

即ちRNA 40mg/100g では核学的異常をもたらし、その頻度は50%にも及ぶ著しいものであった。しかも異常型出現が長期間にわたることも特徴である。

この実験によつて、RNAの極めて大量は細胞の生理的分裂を多少促進するが、同時に分裂細胞核に障害を及ぼす事が明らかにされた。

以上の実験によつて、RNAの分裂細胞に対す

第2表 RNA 40mg/100g 投与による染色体の形態的变化

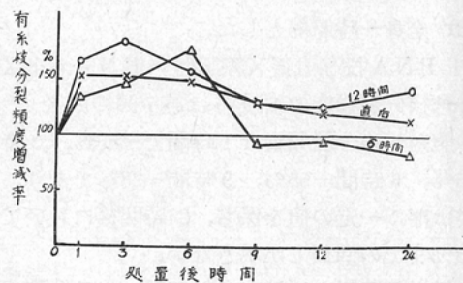
照射後の時間		0	1	3	6	9	12	24
中期細胞	正常型	42	19	13	28	26	25	28
	粘着	3	21	15	11	12	12	11
	凝集	2	3	13	5	5	7	4
	螺旋糸構造の崩壊	1	4	7	3	4	3	3
	配列異常	2	2	2	3	3	3	4
後期細胞	正常型	19	19	19	16	18	17	19
	橋形成	0	0	0	2	2	2	1
	不均等分裂	1	0	1	0	0	0	0
	多極分裂	0	1	0	0	0	1	0
	遅滞	0	0	0	2	0	0	0

る作用と投与量との関係は薬理的法則に支配されることが、分裂頻度の消長と異常型の出現頻度より窺われた。従つてRNAのこれ以上の大量投与する事は分裂抑制的に働くことも推定される。RNAが細胞分裂抑制的に働くと云い、促進的に働くと云うのはその量的関係によることも推測される。

2) RNA 20mg/100g の溶解後時間による影響

RNAの分裂細胞に対する影響について、前述の如く先人の報告は分裂を抑制するとするものと、分裂を促進させるとするものと、全く相反したものがあるので、溶解後の時間的变化によつて細胞分裂に如何なる影響を与えるかを検討した。

第6図 有糸核分裂頻度に対する溶解後時間の影響



尙前実験は何れもRNA溶液調製後12時間氷室に放置後使用したものである。

溶液調製直後、6時間及12時間氷室に放置したものをそれぞれ20mg/100g 宛腫瘍動物腹腔内に

注射してその有糸核分裂頻度を観察した。その結果は第6図に示す如くである。分裂頻は何れも処置後急激に増加を示し、1時間後から6時間後にかけて著しい分裂促進が認められた。各々実験例により多少の変動は示されるが、之等分裂促進は溶解後の時間には殆んど影響されない。

即ちRNA溶液調製後、使用までの時間によってRNAの細胞分裂に対する作用が異なるが如きことはなかった。

RNAの作用はそれが depolymerize されるにつれて、作用が異つて来る事がすでに知られているが、そもそもRNAの分解はRN-aseによつて特異的に行われるもので、水溶液中でRN-aseなしに depolymerization が起る事は考えられない。従つてこの実験結果も当然ではあるが、ある suggestion によつて実験したものである。

#### 実験Ⅱ X線とRNAとの併用効果

腹水肉腫に対するX線の効果がRNAによつて如何に影響されるかを検討する為に、RNAを投与後X線照射を行った場合(RNA+X)及びその逆の処置(X+RNA)を行った場合について実験を行った。

##### 1) RNA投与後X線照射した場合(RNA+X)

RNA投与直後、1時間後、3時間後にX線照射を行い、その影響を観察した。

RNA投与量は20mg/100gとし、X線照射は200r 全身一時照射とした。

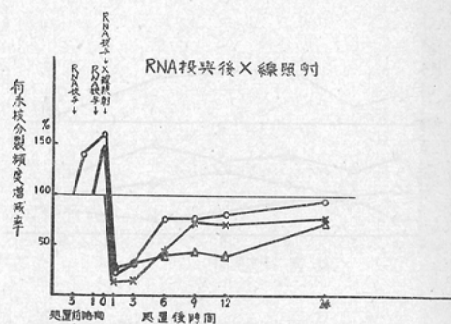
##### a) RNA投与直後X線照射(RNA<sub>(0)</sub>+X)

有糸核分裂頻度の増減率は第7図の如くである。照射後の分裂頻度は1時間で-86%、3時間-85%、6時間-55%、9時間-28%であり、その後は略と一定の値を保ち、24時間後においても-23%までの回復しか示さない。

X線単独照射と比較すると照射による分裂頻度の減少の度は同程度であるが、その後の回復は併用の場合著しく遅延している。

各分裂期についてみるとその変化は分裂頻度に対応し、特別の変化は認められない。

第7図 RNA投与後X線照射



染色体の形態的变化はX線照射後1時間より主として染色体の粘着、凝集等が増加し、X線単独照射に比して高度且つ長時間にわたつて変化が持続した。

即ちRNA投与直後照射では、X線単独照射に比して、分裂頻度及び形態的变化においても、明らかに併用の効果が認められた。

##### b) RNA投与1時間後X線照射(R<sub>(60)</sub>+X) (第7図)

RNA投与1時間後に分裂頻度の増減率は+40%と著しい分裂促進が認められる。こゝでX線照射を行うと、照射1時間後(RNA投与2時間後)で処置前値の-78%となり、3~12時間後までも略と同様な持続し、24時間に-28%まで回復した。即ち併用によつてX線照射の影響から回復が著しく遅れる。分裂各期について見ると、その変化は前者と同じく分裂頻度の変化に対応し変化を示した。

形態的变化はX線単独照射に比較して強度で、染色体の粘着、凝集等の異常分裂細胞が長時間にわたり高い頻度で見られた。

##### c) RNA投与3時間後X線照射(R<sub>(180)</sub>+X) (第7図)

RNA投与1時間後で分裂頻度の増減率は+40%、3時間後で+60%と著しい分裂促進があつた。之にX線照射を行うと、照射1時間後に処置前値の-73%となり、3時間後で-68%、6時間以後-24%まで回復し、24時間後には略と処置前値まで回復した。

分裂各期についてみると分裂頻度に対応し特別

第3表 (RNA (180) + X) の異常型出現率

分類 \ 照射後時間	0	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	X <sub>1</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>12</sub>	X <sub>24</sub>
正 常 型	38	36	37	9	24	20	22
粘 着	5	9	5	9	7	10	10
凝 集	4	3	6	5	12	12	7
螺旋糸構造の崩壊	0	0	0	3	5	4	5
配列異常	3	2	1	1	2	4	6
異常型出現率 (%)	24.0%	28.0%	26.0%	66.6%	52.0%	60.0%	56.0%

の変化はない。

染色体の形態的变化については第3表及び第9図に示す如くで、RNA投与後は殆んど無処置と同様な異常型出現率であるが、照射後異常の出現率は著しく増加した。X線單獨照射に於て照射1-3時間後に40-50%の染色体の粘着、凝集等の異常分裂細胞の出現が見られるのみで、照射6時間後にすでに正常の値に戻る。然るに併用に於ては、照射1時間後に於て異常型66.6%を示し、その後24時間まで50-60%と極めて高い出現率を示した。

以上の如くRNA投与後にX線照射を行うに、分裂頻度の消長からしても、染色体の形態的異常の出現率からみても、X線單獨照射に比較した著明、且つ長時間にわたる効果が認められた。この場合の併用効果はRNA投与1時間後照射が最も強く、投与直後照射が之に次ぎ、投与3時間後照射が最も軽度であった。

RNAで前処置して照射する時はRNAの固有の作用は全く現れず、却つて照射による障害の回復を遅らせると云う結果であった。

2) X線照射後RNA投与 (X+R)

前実験と処置順を逆にした場合、即ちX線照射直後、1時間及3時間後にRNAを投与した場合の影響を観察した。

a) X線照射直後RNA投与 (X<sub>(0)</sub> + R)

第8図の如く処置1時間後に分裂度に著しく低下し、最低値-85%となり、3時間後には稍と回復して-70%を示し、6時間後ではすでに処置前値に復した。その後は24時間後に至るまで殆んど分裂頻度は処置前値を保っていた。X線單獨の場合より多少回復が早い様である。

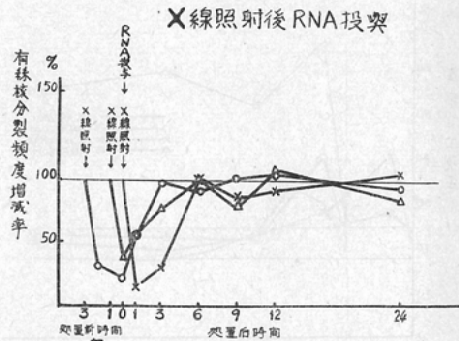
分裂各期はX線照射と類似した変化を示し特別な変化は認められない。

形態的变化についてみると、照射後1-3時間に於て染色体の粘着・凝集等の異常が増加し、X線照射の場合と略と同程度であった。

以上の如くX線單獨照射の効果と殆んど同様であるが、多少回復を早めている。

b) X線照射1時間後RNA投与 (X<sub>(60)</sub> + R) 第8図の如く照射1時間後に分裂頻度は-62%と最低値を示す。此の時期にRNA投与を行うと、1時間後(照射後2時間)に-43%、3時間

第8図 X線照射後RNA投与



後に-20%、6時間後には照射前値に回復し、その後は殆んど変化を認めない。

この場合X線單獨照射と比較すると、稍と回復の時間を短縮している。

分裂各期の変化はX線照射と略と類似したものである。

染色体の形態的变化に就ては、RNA投与1時間後(X線照射2時間後)に於てはX線照射による影響が見られるが3時間後には異常分裂細胞の

第4表 (X(180)+RNA)の異常型出現率

分類	0	X <sub>1</sub>	X <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>24</sub>
正常型	40	10	21	20	38	40	39
粘着	4	2	5	5	3	4	3
凝集	3	3	3	2	4	3	3
螺旋糸構造の崩壊	1	1	1	0	1	3	2
配列異常	2	1	1	1	4	1	1
異常型出現率(%)	20.0%	41.2%	32.2%	28.5%	24.0%	20.0%	22.0%

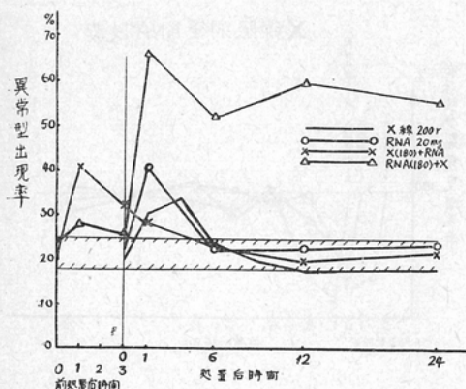
出現率は処置前値に戻る。

c) X線照射3時間後RNA投与(X<sub>(180)</sub>+R)

第8図の如く分裂頻度はX線照射1時間及び3時間後で最低値-77%になった。この時期にRNAを投与するに、1時間後に-45%、3時間後に(照射後6時間)殆んど照射前値に戻った。X線単獨の分裂頻度の減少率と比較すると多少回復の促進が見られる。

分裂各期についてみると、前者と略と同様な経過を示した。

第9図 X線、RNA及び両者併用による異常型出現率



染色体の形態的变化に就ては第4表及び第9図に示す如くである。即ち照射1時間後に染色体の粘着・凝集等の異常分裂細胞の出現率は41.2%と最大となり、3時間後では32.2%と稍と減少した。RNA投与後に於ては1時間では28.5%、6時間では24.0%略と正常値に戻った。この場合はRNA投与後のX線照射と異り、著しい異常型の出現はなく、X線単獨と略と同様の出現率を示し

た。

以上の如く照射後にRNA投与を行った場合は、X線照射によつて起る分裂抑制の回復を何れの例に於ても多少早める傾向にあった。しかし乍らRNAが未照射時の腹水肉腫に於て示した様な高い分裂促進は、X線照射を行った場合の腹水肉腫に於ては全く認める事は出来なかつた。

以上の併用実験を見るに、併用効果が両処置の順序により逆になる様相を呈した。即ちRNA前処置ではX線障害よりの回復を遅延せしめ、RNA後処置では軽度ではあるが、むしろ回復促進的に働くと言ふ結果であつた。

### 総括及び考按

酵母から抽出したRNA (merck製)をMTK肉腫Ⅲの担腫瘍動物の腹腔内に投与するに腫瘍細胞の分裂頻度は長時間にわたり著しい増加を来した。この分裂促進は5~20mg/100gの範囲では何れの量に於ても略と同程度に見られる。またRNAの溶液調製後長く放置してもその効果には大きな差違はなく常に強い分裂促進があつた。

分裂各期の変動を見ても分裂頻度の変化に対応し、コリヒチン<sup>2)17)</sup>、ザルコマイシン<sup>4)18)</sup>等に見られる様な或る特定の分裂期の蓄積によつたものでなく、各分裂期の一様な増加によつたものである。

RNAの細胞分裂促進効果については、Katsuta et al<sup>10)</sup>は組織培養に於て、鶏胚の抽出液からとつたRNAが著しく成長を促進する事を報告し、その促進は高度に重合されたRNAがactiveであり、depolymerizeする事に依つてその効果が失われる事を指摘した。Chevremont & Fir-



ket<sup>11)</sup> もまた組織培養に於て、RNAは成長と細胞分裂の促進を示す事を報告したが、彼の用いたRNAは酵母から抽出精製した純粋なものであった。Brachet<sup>2)</sup> は amoebae の培養液に純粋の酵母のRNAを加えたところ、増殖率 (multiplication rate) の著明な、且つ一定した増加を示す事を観察した。彼はRNAが細胞内にとり入れられ、細胞の Protein synthesis を促進し、それにとりなつて細胞分裂の促進が起されると考えている。Manil et al<sup>16)</sup> は植物材料に於て同様に核酸による成長の促進を明かにし、DNAよりもRNAにおいて強い効果があつたと云う。

本実験に於てRNAは①分裂頻度の著しい増加を来す事。②分裂各期のものが分裂頻度に対応して増加するのみで、特にどの期のものが蓄積すると云う事が無かつた事。③核学的異常を示すものの増加を見なかつた事。之等の点より見て、著者はRNAは生理的細胞分裂を促進するものであると主張する。

尙此の細胞分裂促進効果は可成長時間にわたり持続する事が特徴である。

しかしながら、之等の分裂促進の報告とは逆にRNAの細胞分裂抑制効果についてもHuskins<sup>7)</sup>、Kodani<sup>8)</sup>、Deotto<sup>9)</sup> による報告があり、RNAの細胞分裂に対する効果は決して明瞭なものではない。生物実験に用いた核酸の純粋度や構成等の差違、及び使用濃度によつて、結果に種々なる変化が生じて来る様である。

次にX線とRNAとの併用の場合について検討する。

RNAを投与し分裂促進後にX線照射する時は併用効果が見られた。即ち投与直後、1時間及び3時間後にX線照射すると分裂抑制が長時間にわたり、照射後24時間に於ても処置前値に復する事はない。即ち照射による分裂細胞の障害からの回復が著しく遅れる。染色体の形態的異常の出現率についてみても、第9図に示す如く長時間にわたる高度の異常の出現が認められ、この変化はX線単独照射の場合に比較して極めて強度である。

X線の細胞分裂に対する影響は分裂直前のいわ

ゆる Premitosis の時期が最も敏感とされており<sup>19)20)</sup>、RNA投与による分裂促進により Mitotic cycle の回転が早くなり、その為にX線照射に敏感である Premitosis の頻度が高くなり、X線の効果がより強度に現れたものと考えられる。

然し乍らRNAの作用から見る時は、此の場合RNA固有の分裂促進的に働く効果が全く認められないばかりでなく、X線による障害からの回復が却つて遅延するのである。そしてこの現象はX線照射がRNA投与直後でも1時間後でも又3時間後でも略と同様に出現するのである。この解釈については之だけの実験からは決め難い。

次に照射後にRNA投与した場合にはX線単独に比較すると僅かながらX線照射による分裂抑制からの回復を早める様である。しかし、RNAの著明な分裂促進はこの場合も認められない。之は如何なる機構によるものか明らかでないが、一度X線照射によつて分裂抑制を受けた後にRNAが細胞内にとり入れられても、分裂活動の回転を早める事はないものと考えざるを得ない。Brachetが amoebae に RN-ase を投与した処、増殖率の低下が認められたが、RN-ase 投与後90分でRNA投与を行つた所、多少の回復の促進があつた。然し無処置対照群よりも低く、RNA単独投与群に比較すると、その増殖率は極めて低いと云う事を明かにした。この様な事から考えてみても、X線照射後のRNAの投与による効果は未照射のものに投与した場合よりも、その効果がおとる事も十分に考えられるところである。

RNAは生理的細胞分裂を著しく促進する作用を有し乍ら、投与後X線照射する時は、この作用が打消されるのみならず、X線障害からの回復を却つて遅らせる。他方X線照射後RNA投与した場合にもRNAの固有の作用が失われる。この事から見てX線照射によつてRNAの固有の作用が出現しない事はX線とRNA分子との間の直接的關係に依るものではないと考えざるを得ない。

X線照射後にRNAを投与すると多少とも回復促進的に働く事は、RNAの固有の作用の僅かの現れによるとも云える。然し乍ら予め多量に存在

するRNAはX線の作用からの restoration に関係する因子に障害的に働く。この問題もこの実験成績だけからでは充分解き得ない。

そもそもRNAは蛋白合成と密接な関係があり、RNA量と蛋白合成能が平衡していると云う<sup>19)20)21)</sup>。RNAを投与すれば蛋白合成が盛んになり、従つて細胞分裂が促進されると考えられる。然し他方RNAを投与、その後X線照射する時は却つて障害よりの回復を遅延せしめた事、又X線照射後RNAを与えてもRNAの著しい効果は見られない。之等の事は興味ある事実で今後解決される可き問題である。

さて若林は放射線作用機序について次の如く考へている。放射線エネルギー吸収によつて生じた free radical は之が安定化する時に莫大なエネルギーを遊離する。之によつて考える分子が励起状態から遂に分子結合の切断に至る。そしてこの切断の極く一部分が irreversible の化学変化となる。従つて放射線の効力を大とするには、この変化の reversible の部分を少なくする事による。その為には irreversible になる様に予めその分子に状態変化を起しておく事が有力な手段であろうと云う。

本研究に於てRNAによつて細胞に予め状態変化を起し之にX線照射する時、X線の作用が増強する事から著者はこの若林の作用假説を現象的に立証したものと考へる。

### 結 論

MTK肉腫Ⅲを用いてRNAの細胞分裂に対する影響と、之とX線との併用実験を、有糸核分裂頻度、分裂各期の変動及び中期染色体異常の出現率を指標として実験し、次の結果を得た。

1) RNAは分裂頻度の長時間にわたる増大を来す。分裂各期細胞は分裂頻度に対応して増加する。特定の分裂期細胞の蓄積は見られない。又異常型の出現は著しくない。之等の事よりRNAは生理的細胞分裂を促進するものであると主張する。但し投与量が著しく大となれば(40mg/100g以上)障害像が見られる様になる。

2) RNA溶解直後、6時間後、12時間後の各

々について検討したが、何れの場合にも高い分裂促進が認められ、溶解後の時間による影響はない。

3) RNA投与後X線照射するに有糸核分裂頻度の減少及び染色体の形態的異常は強度で長時間にわたり、X線単独照射に比較して強く、明らかな併用効果が認められた。

4) X線照射後RNA投与を行うに、X線照射による分裂抑制からの回復を軽度ながら促進する。しかし未照射の腫瘍細胞に見られる様な著しい分裂促進はこの場合認められない。

擧筆するに当り、種々御教示と御助力とを賜つた徳島大学河村教授、教室石原君に深甚の感謝を捧げると共に、御討論御校閲を賜つた札幌医大牟田教授に厚く御礼申し上げます。

本論文の要旨は昭和33年10月第17回日本医学放射線学会東北北海道新潟地方会(札幌)に発表、昭和34年4月第18回日本医学放射線学会総会(東京)に発表の予定。

本研究の一部は文部省科学研究費による。附記して感謝の意を表します。

### 文 献

- 1) 若林：日本医事新報，1579 (1954)。
- 2) 金田、桜井：日医放誌，16 (4) 400 (1956)。
- 3) 桜井：日医放誌，16 (4) 407 (1956)。
- 4) 入谷：日医放誌，17(9)1006 (1957)。
- 5) 田尻：日医放誌，17 (11) 1266 (1957)。
- 6) 木戸：昭和32年日本医学放射線医学総会(新潟)に発表。
- 7) C.L. Huskins: J. Hered. 39, 311 (1948)。
- 8) M. Kodani: J. Hered. 39, 327 (1948)。
- 9) R. Deotto: Tumori. 42, 1 (1956)。
- 10) H. Katsuta, K. Nishioka, & K. Takaoka, Japan: J. Exptl. Med. 22, 189 (1952)。
- 11) M. Chevremont & H. Firket: Compt rend. assoc. anat. 72, 95 (1928)。
- 12) J. Brachet: Nature. 174, 876 (1952)。
- 13) J. Brachet: Chemical Cytology Acad. press Inc. N.Y. 206 (1957)。
- 14) 梅谷：動物学雑誌，62 (12) 416 (1953)。
- 15) 牟田：日医放誌，10(1)30 (1950)。
- 16) P. Manil et al.: Bull. Classe sci. Acad. rog. Belg. 41, 259 (1955)。
- 17) H. Lefre et al.: Z. Krebsforsch. 57, 142 (1950)。
- 18) M. Sasaki: J. Fac. Sci. Hokkaido Univ. Ser. VI. 12, 433 (1956)。
- 19) Holloway, B.W. & Ripley, S.H.: J. Biol. Chem. 196, 695 (1952)。
- 20) Allfrey, V., Daly, M.M., & Mirsky, A.E.: J. Gen. Physiol., 37, 157 (1953)。
- 21) 緒方：第2回「微量放射線の生化学的影響」研究協議会報告 (1958)。(東京)

Studies on the Combined Effects of Radiation and  
Various Chemicals on the Mitotic Cells (11th Report)  
Effects of Combined Use of X-ray and RNA

by

Sakuya Ikeda

Department of Radiology, School of Medicine, Hokkaido University

(Director: Prof. M. Wakabayashi)

The present paper deals with the effects of RNA and its combined use with X-rays on sarcoma cells.

The MTK sarcoma III of rat, 3-4 days after transplantation, was used for this study. RNA was injected into the peritoneal cavity.

The effects were revealed by observation of three features:- the frequency of mitosis, the difference of each mitotic phase in number, and the frequency of abnormality of chromosomes in the metaphase.

The observations may be summerized as follows:

1) RNA increased the mitotic cells of the sarcoma remarkably. The increase of the mitotic cells depended upon the augmentation of dividing cells in each phase.

2) Injection of RNA before X-irradiation resulted in remarkable decrease of mitotic cells, and produced a large number of abnormal chromosomes which showed signs of coalescences, stickiness or condensation. This combined effect is much stronger than the effect of X-irradiation alone.

3) Injection of RNA after X-irradiation counter-acted the decrease of mitotic cells slightly. However, the injection of RNA in this way did not exert such strong effect as on the non-irradiated cells.