The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	YM-08310(=WR-2721)の放射線防護効果に関する研究 その1.マウスの正常組織及び腫瘍に及ぼす防護効果について
Author(s)	田中, 敬正; 赤木, 清; 長谷川, 武夫 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1983, 43(5), p. 700-709
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18621
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

YM-08310（＝WR-2721）の放射線防護効果に関する研究

その1．マウスの正常組織及び腫瘍に及ぼす防護効果について

関西医科大学放射線医学教室
田中　敬正　赤木　清　長谷川武夫　中沢　緑
播磨　敬三　村田　貴史　沢田　敏

（昭和57年5月26日受付）
（昭和57年9月8日最終原稿受付）

Studies on the Radioprotective Effects of YM-08310 (=WR-2721)
Part 1: Radioprotective Effects of YM-08310 on Normal and Malignant Tissues in Mice

Yoshimasa Tanaka, Kiyoshi Akagi, Takeo Hasegawa, Midori Nakazawa, Keizo Harima, Takashi Murata and Satoshi Sawada
Department of Radiology, Kansai Medical University, Osaka, Japan

Research Code No.: 408

Key Words: Chemical protection, YM-08310, WR-2721, Differential protection

The radioprotective effects of YM-08310 (S-2- [3-aminopropylamino] ethyl phosphorothioic acid monohydrate) (=WR-2721) and the distribution of ^{14}C-YM-08310 in normal and tumor tissues were studied. The compound was produced and provided by the Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd. with the commerical name, Amifostine.

1) The distribution of ^{14}C-YM-08310 into the normal and tumor tissue (MM-2 mouse mammary tumor) following single and multiple intravenous administration in C3H mice and SD rats was studied. The drug was found in the majority of the tissues such as the salivary gland, kidney, lung, and small intestine at higher levels than in the blood and plasma within 30 min. after injection. It was transferred into tumor tissue and the testes at very low levels, and was not found in the central nervous system.

2) The radioprotective effects by YM-08310 were determined for a wide range of normal and tumor tissues. The compound was dissolved in distilled water and injected intraperitoneally prior irradiation.

a) Whole body lethality secondary to bone marrow damage was measured by exposing C57BL mice. The maximum protective effect was obtained when YM-08310 was injected 60 min. before irradiation. The degree of protection was dose dependent, namely there appeared to be an increasing dose modifying factor (DMF) as a function of increasing dose of YM-08310 in the range of 20-300mg/kg.

b) Esophageal damage by irradiation was measured by the esophageal $LD_{50/30}$ technique using C57 BL mice. The DMF values obtained for esophageal death for air-breathing animals was 1.5, and 1.7 for oxygen-breathing animals at 1 atmosphere.

c) Pulmonary damage was measured by the pulmonary $LD_{50/160}$ technique. The DMF values obtained for pulmonary death exposed while brathing air was 1.2.

d) Cell suspensions of the Sarcoma-180 were transplanted into 1-hind limb of ICR mice subcutaneousely. Delay in regrowth as a function of radiation alone and radiation combined with treatment of YM-08310 prior to exposure was studied. There was no statistical difference in delay in regrowth between the two groups.

3) These experimental results suggested that YM-08310 offered higher levels of protection to normal tissues than tumors. These data may indicate a possibility that YM-08310 has a so-called differential protection in vivo, and may be useful for the purpose of improving therapeutic gain factor in cancer radiotherapy.

はじめに

近年，がんの放射線治療は，超高圧放射線や，High LET 放射線などの照射装置の発達や，照射技術の改善により，治療成績の向上が見られる様になった．

しかし一方，長期生存例が増加するにつれて，放射線障害，特に晩期障害が増加する傾向にある．放射線治療の場合，これを修飾する因子として最も大切な条件は，腫瘍組織に対し致死効果を強め，正常組織の障害を少くする，即ち治療効果比を高めることである．

これらに対しては，過去放射線増感剤，抗癌剤や放射線防護剤が広く試みられた．特に放射線防護剤は古くより，cysteine, AET を初めとする SH 剤の開発があり，小動物レベルでは防護効果を認めるが，防護効果の強いものは毒性も強く，治療効果比を高める程有力なものは少なく，臨床面への応用は仲々困難であった．

一方，United States Army Medical Research and Development Command (USAMRDC) により，防護剤として有力な Phosphorothioate である WR-2721 (YM-08310 と同一物質)が開発され，Yuhas[1]等が，マウスの骨髄死を指標として，強い防護作用のあることを報告して以来，多くの研究が見られる様になった[2)~9)]．

又，担がんマウスについて，正常組織は防護するが，腫瘍組織に対しては，殆んど修飾しない，即ち differential protection を有することが発見されて以来[10)~14)]，がんの放射線治療に対し，治療効果比を高める薬剤としてにわかに脚光を浴びて来た．

同時に抗癌剤に対しても同じく防護効果を有することが示されている．

我々は，これらの薬物をマウス並びに人体に使用する経験を得たので報告し，将来の展望について述べてみたい．

研究方法及び結果

A．YM-08310のマウス組織内分布

(I) 研究方法

^{14}C-YM-08310 (H_2NCH_2-CH_2-CH_2 NH *CH_2 CH_2 S・PO_2H・OH・H_2O) (*C : ^{14}C 標識炭素) を用い100mg/kg を SD ラットまたは C3H マウスに，単回または連続毎日静脈内投与した際の分布排泄を調べた．

^{14}C-YM-08310 (以後 YM と略記) の比放射能は 7.4μCi/mg であった．また，^{14}C-YM 100mg/kg を1回静脈内投与し，3分，30分，1時間，3時間後の担癌マウスの全身オートラジオグラフィーを作製した．

(II) 研究結果

1) ^{14}C-YM 1回投与の際の組織内分布

^{14}C-YM, 100mg/kg を静脈内に1回投与した際の SD ラットの組織内放射能濃度を調べたものが，Fig. 1 である．

投与30分以内に唾液腺，腎を初めとする大部分の組織に血液あるいは血漿よりも高濃度に移行したが，癌組織，睾丸への移行は少なく，中枢神経系へは移行しなかった．即ち^{14}C-YM 100mg/kg

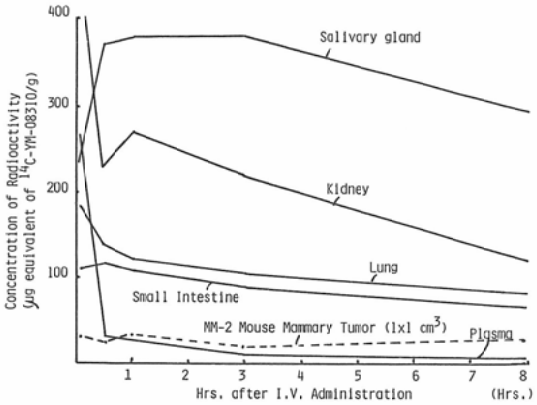

Fig. 1 The concentration of radioactivity in the tissues after a single intravenous administration of ^{14}C-YM in rat.

1回投与後30分に最大の放射能濃度をもつものの順に見ると，唾液腺，腎，肝，肺，小腸，脾，膵，心筋，骨，甲状腺，胃となった．しかし，睾丸(唾液腺の約1/10) 皮膚，筋肉，脳（唾液腺の約1/90）には非常に低濃度しか分布しなかった．

Fig. 2には^{14}C-YM 100mg/kgを1回静脈内投与し，3分，30分，1時間，3時間後の担癌マウスの全身オートラジオグラムを示す．MM2mouse mammary tumorを皮下移植し，約1cm^{3}になったものを使用した．

腫瘍には，Fig. 1に示しており，オートラジオグラムでも，腫瘍内には3分～3時間後，殆んど集積が見られなかった．

2）連続投与の際の組織内分布（Fig. 3）

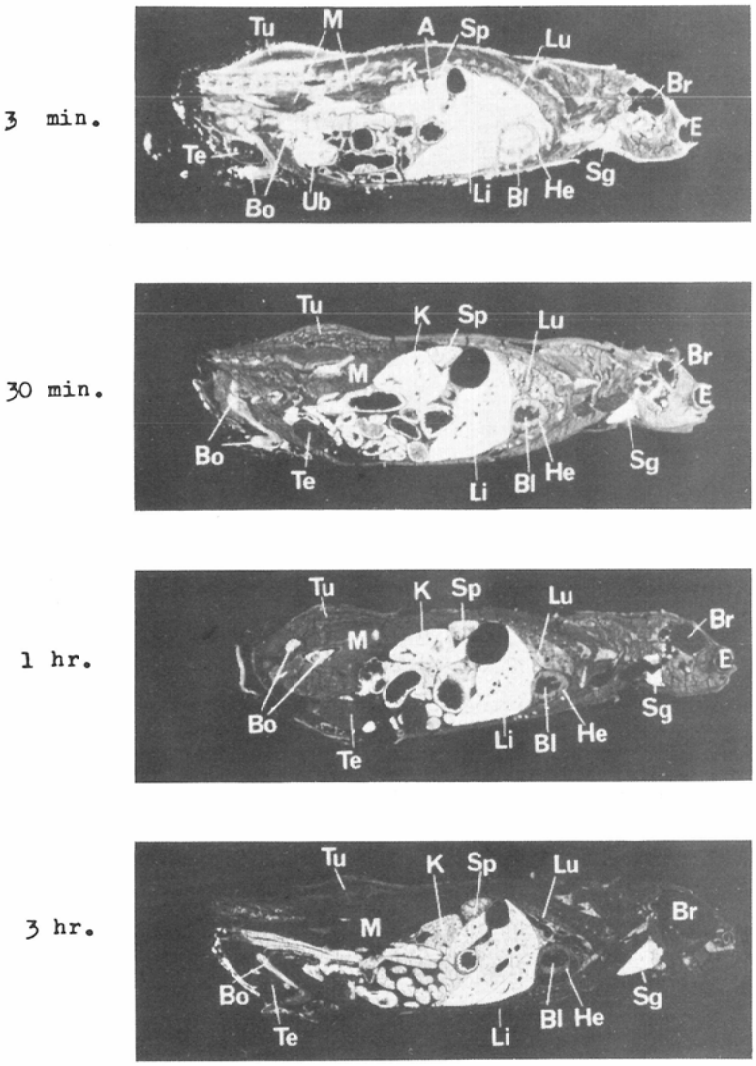

Fig. 2　Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after a single intravenous administration of ^{14}C-YM in male mouse bearing the MM-2 mouse mammary tumor (Dose : 100mg/kg, 740μCi/kg)　A : Adrenal, Bl : Blood, Bo : Bone, Br : Brain, E : Eye ball, He : Heart, K : Kidney, Lu : Lung, Li : Liver, M : Muscle, Sg : Salivary glands, Sp : Spleen, Te : Terticle, Tu : Tumor, Ub : Urinary bladder.

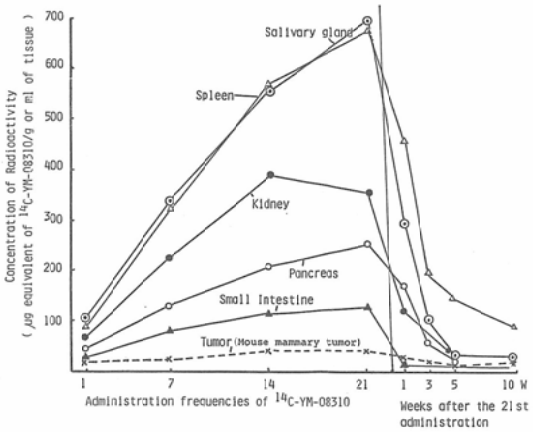

Fig. 3　The concentration of radioactivity in the tissues after repeated intravenous administration of ^{14}C-YM.

毎日1回，14回投与した場合，組織内濃度は，Fig. 3で示す如く，1回投与の4～8倍となり，プラトーに達した．投与を中止するとすみやかに消失し，消失半減期は，約1週間であった．

B．マウス致死効果に及ぼすYMの効果

（I）研究方法

1）使用薬剤

防護効果の検討に用いた薬剤は，YM-08310（＝Amifostine）であり，山之内製薬研究所より提供を受けたものである．構造式は，$H_2N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\cdot CH_2\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\cdot SPO_3H_2\cdot H_2O$ で化学名S-2-(3-aminopropylamino) ethyl phosphorothioic acid monohydrateであり，WR-2721（この場合$3H_2O$がついている）と同一である．使用前に蒸留水に溶解し，腹腔内に注射した．

2）放射線照射法

照射は，6.0MeV Linacを使用し，1.0cmの厚さをもつプラスチック（NEC）の箱に入れて照射した．焦点動物間距離は100cm, 100rad/minで照射した．

3）実験動物

C_{57}BL（♂）マウス，8週令（体重約30g）を使用した．これらのマウスは実験開始より終了まで，病院内の動物舎にて1ゲージ10匹づつ飼育し，市販の固型飼料と水道水を自由に与えた．

（II）研究結果

1）全身照射の際の防護効果

ⓐ　YMの注射と照射の間隔と防護効果との関係

照射前5，15，30，60分，2，3，4時間及び照射5分後にYM 300mg/kgを投与した．

照射後30日の死亡率（%）をprobit scaleで表わしたものが，Fig. 4である．これから夫々$LD_{50/30}$を求め，X線単独の場合の$LD_{50/30}$との比，即ちDose modifying factor（DMF）を計算してプロットしたものがFig. 5である．図に見る如く，照射60分前投与が最も防護効果が大であり，DMF 2.05であった．それよりもYM投与と照射の間隔が大となると，DMFは低下した．

ⓑ　YM投与量と防護効果との関係

YMをマウス1kgあたり300, 100, 50, 30, 10, 5, 2mgを投与し，600～1,200rad照射時の死亡率を

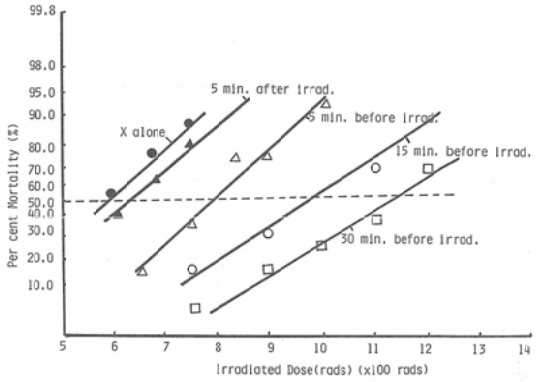

Fig. 4　The changes of whole body lethality as a function of the time between injection of YM and exposure.

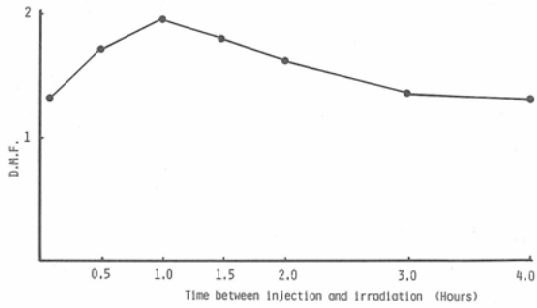

Fig. 5　The changes of dose-modifying factors for whole body lethality as a function of the time between injection of YM and exposure.

Table 1. The changes of survival (%) 30 days after whole body irradiation and DMF as a function of injected dose of YM

Radiation dose (rads)	Radiation alone	Injected dose of YM (mg/kg) 300	100	50	20	10	5
600	45.0	100	95	90	60	60	50
680	23.5	95	85.7		24		
750	14.2	92			21.4	14.2	20
900	0	85.5		20	10	11.8	11.8
1000	0	75	10	5	0	10	0
1100		65	5	0	5		
1200		35	0		5		
D.M.F.		1.95	1.45	1.3	1.09		

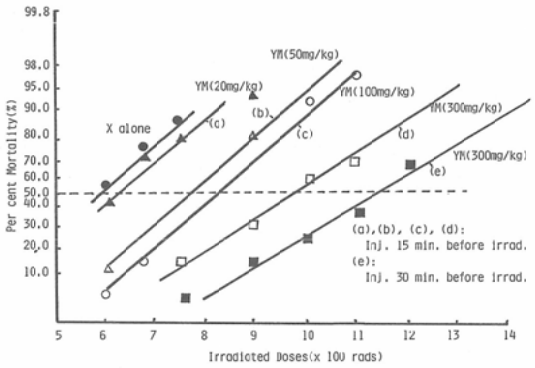

Fig. 6 The changes of whole body lethality as a function of injected dose of YM.

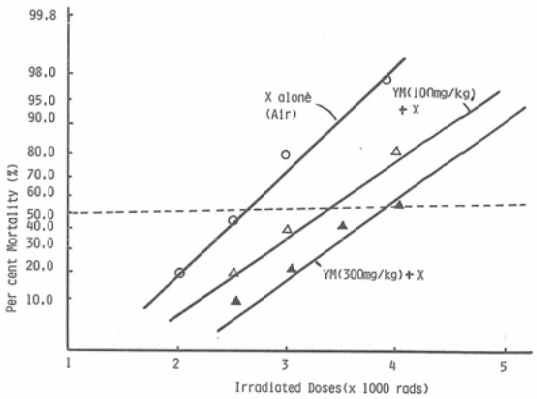

Fig. 7 The mortality rate by the esophageal damage under air breathing in the $C_{57}BL$ mice using the esophageal $LD_{50/30}$ technique.

求めた．YM は主として照射15分前に投与した．これは Table 1, Fig. 6 に示す．

2～300mg/kg の間では，投与量が増す程，防護効果が上昇する．即ち dose dependent であることが認められた．DMF では300mg/kg で最高の1.95の値が得られた．

2）照射による食道死の線量効果関係

胸部のみに高線量照射を行った場合，30日以内に食道粘膜の破壊，穿孔，感染により死亡する．食道は細胞再生系で細胞交替が早く一方肺は安定した組織で毛細血管系も非常にゆるやかな増殖を示す．そのため放射線に対しても，二者は対照的な反応を示し，肺障害は比較的晩発であるのに食道障害は早期に現われる．

$C_{57}BL$ マウスを用い，ネンブタールで麻酔後，頭部，腹部を遮蔽して，胸部のみを照射した．照射前，15，30分に100mg/kg, 300mg/kg を腹腔内投与した．照射後30日の死亡率（%）を求めた．

ⓐ　空気吸入時の防護効果

2000～4,000rad 1回照射を行った時の死亡率を調べたのが Fig. 7 である．対照群は，$LD_{50/30}$＝2,600rads であった．100mg/kg では，$LD_{50/30}$＝3.350rads, 300mg/kg の場合は3,850rads で夫々の D.M.F.は1.3, 1.5であった．

ⓑ　1気圧酸素吸入時の防護効果

Fig. 8 に示す如く，酸素1気圧吸入時に，照射を行った場合の LD_{50}は2.120rad であり空気中に比べ1.2倍増感される．これに対し，300mg/kg 投与した時には，LD_{50}＝3.625rad であり，DMF は1.7となった．即ち，酸素下の方が，防護効果が強いことが見られた．

3）肺死に対する防護効果

肺死は，Phillips の報告による $LD_{50/160}$法により測定した．マウスは，食道死の場合と同様の方法

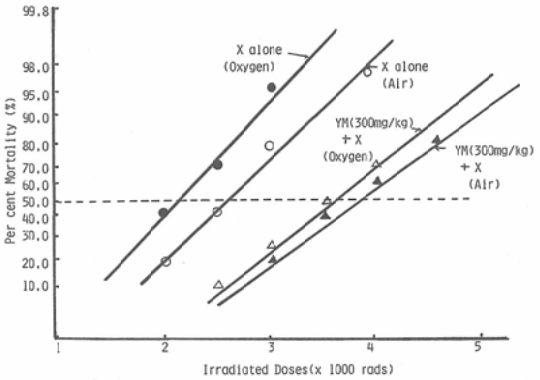

Fig. 8　The comparison of the mortality rate in the $C_{57}BL$ mice between air and oxygen breathing during irradiation in esophageal lethality.

で，胸部のみを照射した．

この場合，食道死に比べ1,000～1,500radの低線量を用いたので30日以内に現われる食道死は見られなかった．

マウスは，120～160日以内に，放射線肺炎のために死亡する．

$C_{57}BL$ マウスを用い，照射前30分に腹腔内投与を行った．胸部に1,000～1,800rad 照射を行い，照射後160日迄に死んだマウスについて，死亡率を求めた(Fig. 9)．図より，X線照射のみの $LD_{50/160}$ は1,500rad，X線と YM 併用の場合は1,820rad となり，DMF＝1.2となった．

C．腫瘍発育に及ぼす YM の効果

（I）研究方法

(1) 移植動物：

ICR マウス（♂）6～7週令で25～30g を用い，腹水癌細胞（S-180）の10^6コを右大腿部皮下に注入した．注入後10日で直径10mm になった所で，腫瘍に対して局所照射を行った．

(2) 照射方法

照射は，Siemens Betatronによりマウスをテープで固定し，4.0MeV電子線を用いて500～3,000rad の一回照射を行った．

(3) YM 投与

YM 300mg/kg を腹腔内投与を行った．腹瘍直径を毎日測定し，照射後直径が13mm に regrowth する日数を調べた．

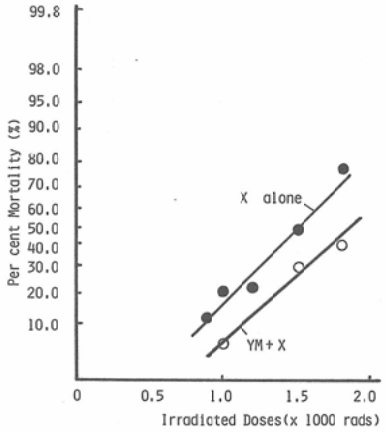

Fig. 9　The mortality rate by the pulmonary damage under air breathing in the $C_{57}BL$ mice using the pulmonary $LD_{50/160}$ technique.

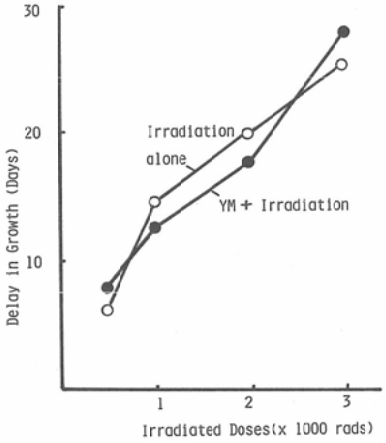

Fig. 10.　Delay in regrowth as a function of radiation dose in $C_{57}BL$ mice given no treatment and 300mg/kg of YM 30min. before exposure.

（III）結果

500～3,000rad 照射した時の腫瘍の発育の遅延を日数でプロットしたのが Fig. 10となる．線量と遅延との関係は，図の如く略直線的になり，照射のみと，YM との併用の間に殆んど差がみられなかった．

考　察

1969年，Yuhas[1]，Phillips などが WR-2721を用いて，マウスの骨髄死を指標として，DRF 2.7という強い防護効果を認めて以来，多くの報告がみられる様になった[2)~9)16)17)]．

本薬剤は，SH化合物を中心とする一連の放射線防護剤の開発中に発見されたものであり構造式は，cysteamineとよく似ており，燐酸とエステルを形成しているが，生体内でエステル結合がはづれて，SHとして作用し防護効果を発揮するものと考えられている．

以下，我々のデーターを中心に，文献的考察を加えて見たい．

(1) YMの組織内分布

我々の行った^{14}C-YMによる全身オートラジオグラフィー及び組織内の放射能より見て，YMの組織内分布及びその動きがよく理解出来る．投与後30分では，Table 1, Fig. 1に見る如く，唾液腺，腎，肝，肺，小腸の順に多く集積が見られたが，睾丸，脳，筋肉には集積が殆んど見られなかった．この傾向は，Utley[18]が^{25}S-WR-2721での実験でも殆んど同様の傾向を示し，腎は他の臓器に比べ，早く排泄されることを報告している．またEMT6では，注射後6分は少く，20分になりVascularityのある周辺部にわずかに集積を見たが，中央部分は，低濃度のままであったと述べている．我々の場合も，一回及び連続投与の場合共に腫瘍に対しては集積の著明な上昇は見られなかった．

Washburnは[19]，Morris 7777の腫瘍以外の，P-1798, G-755, RFTの腫瘍にはいづれも投与後30分ではWR-2721の分布が少ないことを示している．腫瘍内にたとえ多く集積しても，60～90分以上では，組織内でYMは酸化されて防護効果をもたないと述べている．

一般にYMの集積の高い組織（骨髄，皮膚，小腸，粘膜など）に高い防護効果が認められている．我々のデーターでは，皮膚にあまり強い集積は見られなかった．

唾液腺には，最も高い集積を認め，30分～3時間迄，殆んど低下を見なかった．このことは，頭頸部腫瘍に対する放射線口内炎などの防止に役立つのではないかと推測される．

連日21日間投与の場合も，唾液腺，脾，膵，小腸などに1回投与よりも5～6倍の集積があり，このことは，臨床への応用の際の分割照射の時の，副作用についても考慮せねばならないと考えられる．

(2) YMの投与量及び投与時間と防護効果との関係

Yuhas[4]は，WR-2721を25mg/kgから500mg/kgを投与し，LD_{50}のDMFが1.07から2.55と上昇したと述べ，本薬剤の防護効果にdose dependentがあることを示しており，投与量を増すにつれて効果が大となることが見られる．我々の場合も，照射前15分投与で50mg/kgで，1.3，100mg/kgで1.45，300mg/kgで1.69と上昇した．しかしマウスのToxic LD_{50}が500～700mg/kgである所より，400mg/kgが投与量の限度と推定される[15]．

YM投与時間と防護効果との関係は，Yuhasら[6]は，500mg/kg投与15, 60, 120分後照射の場合，$LD_{50/30}$のDMFが各々2.7，2.4，2.0で，15分後が最高の防護効果が得られたと述べている．我々の場合，300mg/kg投与で15分後，1.3，30分後1.7，60分後2.05で，むしろ30～60分後が最高のDMFとなった．

これは，築山ら[9]によるマウスの実験で，投与30分後照射よりも60分後照射の方が高い効果を示したのとよく一致している．従って，YMの至適投与時間は，照射約30分～60分前投与が最適と考えられる．

(3) 全身照射の防護効果

a）骨髄死

Yuhasは[4]，WR-2721, 500mg/kg投与15分後照射を行い，$LD_{50/30}$を求め，2.55～2.72迄のDMFを示している．我々は300mg/kgで2.05の値であり，Yuhasよりやや低値であったが，投与量が少なかったためと思われる．Yuhasは，マウスの種によるDMFの違いは，WR-2721の毒性の感受性に左右されると述べている．

Yuhasは[3]WR-2721の防護効果のメカニズムとして興味ある研究を行っている．照射4週前に，マウスの摘脾を行うことによりDMFは2.4より2.1に低下する．また照射中にマウスに5％酸素を吸入させhypoxiaの条件下ではDMFは1.4と低下する．即ち，WR-2721は著明に脾の血管拡張を来し，その他の部のhypoxiaを来し，放射線抵抗性を上昇する．即ち，摘脾によってWR-2721の防

護効果が低下すると説明している.

b）腸管死

Phillipsは[15], マウスcrypt細胞のmicrocolony法によりDMFは2.6, Yuhasは[6], $LD_{50/7}$のDMFは1.8の値を得ている.

c）中枢神経死

中枢神経死に対する実験ではYuhas[6]によると250mg/kgで, DMF 1.02となり, 防護効果は見られなかった.

(4) 局所照射の防護効果

a）食道局所照射

Phillipsは[15], 食道局所への照射による$LD_{50/28}$は, DMF 1.2の値を示しているが, 我々は, DMF 1.5とやや高い値が得られ, 1気圧酸素吸入時では1.7と更に防護効果が向上した. これは, well oxygenatedになれば, より防護することを示しており興味深い.

b）肺死

Phillipsらは[15], 胸部の局所照射による肺死の指標を用い, マウス$LD_{50/150}$のDMFは1.2 Yuhasは[13]lung adenomaが発生したマウスで$LD_{50/60-160}$のDMFは1.5-1.7の値を出している. 我々の$LD_{50/160}$は1.2と低値を示した.

c）皮膚障害に対する防護効果

^{14}C-YMを使用した我々の実験では, 皮膚にあまり強い集積は見られなかったが, Yuhas[1]は, C_{57} BL/6Jマウス皮膚に潰瘍を起させる線量で比較した場合（Dose for 50%Ulceration）でDMF 2.4, 完全脱毛を起す線量で比較した場合（$ED_{50/60}$）2.07のDMFを出しており, 築山は[9], $ED_{50/24}$で2.1といづれも2.0以上の高い値を出している.

(5) 悪性腫瘍に対する防護効果, とくに正常組織とのdifferential protectionについて.

マウスにおける正常組織と悪性腫瘍に対するWR-2721の防護効果について文献的に集めたものがTable 2である[20]. 一般に正常組織に対しては, 前述の如く, DMF 2.0前後の高い値となっているが, 悪性腫瘍の場合は1.0～1.5の低値を示し, 所謂differential protectionが見られた. DMFの高い値を示したP-338 leukemiaは, well oxygenatedの腹水癌細胞であった[15].

Utleyは[11], EMT 6をin vivoで照射し, 摘出後培養し, D_0値で比較した場合, aerated cellの場合1.5～2.0, Anoxic cellの場合1.2～1.5と差が見られたと述べている. 即ち一般にhypoxicでは防護効果が低下し, aeratedの場合には高いDMFが得られているのがわかる.

YMがdifferential protectionを示すメカニズムとしては, 次の如く考えられている[20].

第1に腫瘍のvascularityの欠除, ひいては, 薬剤の腫瘍内転入の低下があげられる. ^{35}S-WR-2721でも, 我々の実験と同じく, 投与30分に血流の多い周辺部にのみ本剤の集積がみられたが, そ

Table 2 Comparative protection of tumors and normal tissues in mice by WR—2721

Tumor	DMF	Normal tissue	DMF	References
Mammary carcinoma	1.15	Skin	2.4	1
		Bone marrow	2.7	1
Lung adenoma	1.0	Lung	1.7	12, 13
		Skin	2.1	12, 13
EMT 6	1.0—1.3	Skin	2.1	15
P-338 leukemia	2.2	Bone marrow	2.2—3.0	15
		Esophagus	1.4	15
		Lung	1.2	15
EMT 6 Aerated cell	1.5—2.0			11
Anoxic cell	1.2—1.5			11
KHT Sarcoma	1.2	Skin	2.0	10
Lung adenoma	1.0	Skin	1.7	21
Mammary carcinoma	1.0	Skin	1.7	21

の他の部位には，薬剤の転入が認められなかった[18]．

次に上述の如く，hypoxic cellに対しては防護効果が充分でないことがあげられ，Table 2についてもこれが示唆されている．また，WR-2721は正常細胞の細胞膜の透過性に差があるのではないかという事実も報告されている．

上記マウスの実験データーから，非常に高いDMFを示し，特にこの薬剤は，放射線感受性の高い組織に多く集積を示し，その部に対し，高い防護効果を示した．特に唾液腺へは多くの集積が見られる所より，照射による口内炎やxerostomiaなどの防護に役立つことを示唆している．骨髄障害に対する防護効果のみならず[22]，局所照射においても，肺，食道皮膚などに防護効果を認めた所より，放射線治療への応用や，hypoxic sensitizerとの併用[17]などが考えられる．この場合，薬剤の慢性の毒性，低線量域での防護効果や，照射により腫瘍にreoxygenationが生じた時に，腫瘍に対する防護効果の恋化など，色々の問題を残しているといえよう．

結　語

C_{57}BL及びICRマウス及びSDラットを用いて，YMの正常及び悪性腫瘍に対する放射線防護効果を検討し，この薬剤の夫々の臓器への分布状態を調べた．

① ^{14}C-YMの組織内分布は，1回投与で30分後では唾液腺，腎，肝，肺，小腸の順に多くみられ，睾丸，皮膚，神経系，腫瘍には殆んど見られなかった．

連続投与の場合には，組織内濃度は1回投与の4～8倍となるが，投与を中止すると速やかに消失し，消失半減期は約1週間であった．

② YMの投与から照射までの時間と防護効果の関係は，300mg/kg投与の場合照射60分前投与が最も防護効果が大で，DMF 2.05であった．

③ YM投与量と防護効果との関係は，20～300mg/kgの間では投与量が増す程，防護効果が上昇した．即ち，dose dependentで，300mg/kg,照射30分前投与で最高のDMF 1.95の値が得られた．

④ 照射による食道死に対する防護効果は（$LD_{50/30}$）空気吸入の場合，300mg/kgの時にはDMF 1.5の値が得られ，1気圧酸素吸入の場合には1.7となり，酸素下の方が強い防護効果が得られた．

⑤ 肺死を指標にした場合，空気吸入下で300mg/kgの時，DMF 1.2の値を得た．

⑥ 移植性皮下腫瘍（S-180）を用い，照射によるregrowthを指標にした場合，照射のみとYMとの併用の間に差がみられなかった．

⑦ 以上より，YMは正常組織に対して，高い防護効果を有し，悪性腫瘍に対しては殆んど防護しない，即ちdifferential protectionを有する薬剤であると考えられる．

（稿を終るにあたり，御指導を賜った京都国立病院，菅原努院長，実験に御協力頂いた山之内製薬株式会社開発所，渡辺隆氏に深く感謝の意を表する．）

文　献

1) Yuhas, J.M. and Storer, J.B.: Differential chemoprotection of normal and malignant tissues. J. Natl. Cancer Inst., 42: 331—335, 1969
2) Harris, J.W. and Phillips, J.L.: Radiobiological and biochemical studies of thiophosphate radioprotective compounds related to cysteamine. Rad. Res., 46: 362—379, 1971
3) Yuhas, J.M., Proctor, J.O. and Smith, L.H.: Some pharmacological effects of WR-2721; their role in toxicity and radioprotection. Rad. Res., 54: 222—233, 1973
4) Yuhas, J.M.: Biological factors affecting the radioprotective efficiency of S-2-3-aminopropylamino ethylphosphorothioic acid (WR-2721) $LD_{50(30)}$ doses. Rad. Res., 44: 621—628, 1970
5) Yuhas, J.M.: Radioprotective and toxic effects of S-2(3-aminopropylamino)-ethylphosphorothioic acid (WR-2721) on the development of immunocomponent cells. Cellular Immunology, 4: 256—263, 1972
6) Yuhas, J.M. and Storer, J.B.: Chemoprotection against three modes of radiation death in the mouse. Int. J. Rad. Biol., 15: 233—237, 1969
7) Kallmann, G., Yuhas, J.M., Leon, S. and Shapioro, B.: Mechanism of differential radiation protection of normal versus tumor tissue by WR-2721 in tumor bearing mice. Rad. Res., 55: 603, 1973

8) Moulder, J.E., Lo, P.S. and Fisher, J.J.: Effect of the radioprotective drugs MEA, DMSO, and WR-2721 on tumor control and skin tolerance in the rat. Cancer Treat. Rep., 61: 825—833, 1977
9) 策山 巌：YM-08310の正常及び悪性組織に対する放射線防御効果．日医放，38：888—902，1978
10) Lowy, R.O. and Baker, D.G.: Effect of radioprotective drugs on the therapeutic ratio for mouse tumor system. Acta Radiol., 12: 425—433, 1973
11) Utley, J.F., Phillips, T.L., Kane, L.J., Wharam, M.D. and Wara, W.M.: Differential radioprotection of euoxic and hypoxic mouse mammary tumors by a Thiophosphate compound. Radiology, 110: 213—216, 1974
12) Yuhas, J.M.: Radiotherapy of experimental lung tumors in the presence and abscence of a radioprotective drug, S-2-(aminopropyl-amino) ethylphosphorothioic acid (WR-2721). J. Nat. Cancer Inst., 50: 69—78, 1973
13) Yuhas, J.M.: Improvement of lung tumor radiotherapy through differential chemoprotection of normal and tumor tissue. J. Natl. Cancer Inst., 48: 1255—1257, 1972
14) Yuhas, J.M.: Differential protection of normal and malignant tissues against the cytotoxic effects of mechlorethamine. Cancer Treat. Rep., 63: 971—976, 1979
15) Phillips, T.L., Kane, L. and Utley, J.F.: Radioprotection of tumor and normal tissues by Thiophosphate compounds. Cancer, 32: 528—535, 1973
16) Utley, J.F., Phillips, T.L. and Kane, L.J.: Protection of normal tissues by WR-2721 during fractionated irradiation. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys., 1: 699—703, 1976
17) Yuhas, J.M., Yurconic, M., Kligerman, M., West, G. and Peterson, D.F.: Combined use of radioprotective and radiosensitizing drugs in experimental radiotherapy. Rad. Res., 70: 433—443, 1977
18) Utley, J.F., Marlowe, C. and Waddell, W.J.: Distribution of ^{35}S-labeled WR-2721 in normal and malignant tissues of the mouse. Rad. Res., 68: 284—291, 1976
19) Washburn, L.C., Carlton, J.E. and Hayes, R.L.: Distribution of WR-2721 in normal and malignant tissues of mice and rats bearing solid tumors: Dependence on tumor type, drug dose and species. Rad. Res., 59: 475—483, 1974
20) Yuhas, J.M.: On the potential application of radioprotective drugs in solid tumor radiotherapy. Radiation—Drug Interactions in Cancer Management. G. Sokol. Ed. Wiley, New York, p. 113—135, 1981
21) Echols, F.S.: Normal and malignant tissue response to fractionated radiation exposure and the radioprotective drug WR-2721, Doctoral Dissertation, Univ., of Florida, Ganiesville, Florida, 1973
22) Harris, J.W. and Meneses, J.J.: Radioprotection of immunologically reactive T lymphocytes by WR-2721. J. Radiation Oncol. Biol. Phys., 4: 437—440, 1978