The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	化学的保護の作用機序に関する考察
Author(s)	安徳, 重敏
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1963, 23(2), p. 221-224
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18821
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

化学的保護の作用機序に関する考察

広島大学原爆放射能医学研究所
障害基礎研究部門（主任　吉永春馬教授）
安　徳　重　敏

（昭和38年3月25日受付）

Some Considerations on Mechanism of Chemical Protection

By

Shigetoshi Antoku

Department of Radiation Biology (Prof. H. Yoshinaga), Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University

The protective effect of MEG in 8 weeks old ddN female mice irradiatid to 800 r and 1000 r with a short irradiation time at various time intervals between the injection of MEG and the irradiation, and the distribution of total S^{35} (MEG), free S^{35} (MEG) and binding S^{35} (MEG) in various tissues in similar mice injected a protective dose of S^{35}-MEG were studied.

It was observed that the effectiveness of MEG in lethal and supralethal irradiated mice was almost equal within the range of the injection time from 5 minutes to 30 minutes before irradiation.

S^{35}-MEG intraperitoneally injected was rapidely taken into blood, and incorporated in organs from blood and moved into excretory systems from organs.

Change in free S^{35} (MEG) with time showed the similar behaviour to that of total S^{35} (MEG).

The direct relationship between the protective effect of MEG and, the content of total S^{35} (MEG), free S^{35} (MEG) and binding S^{35} (MEG) in various organs was not observed.

I. 緒　言

ＭＥＡやＭＥＧの様なＳＨ基を有する一連の化学物質が放射線による生物学的効果の発現に対して著明な保護作用を示すことは良く知られている[1)2)]．しかしその作用機序については，mixed disulfide 説[3)]や酸素圧低下説[4)]などの多くの假説が提出されているが，未だ推定の域を出ていない．

本研究においては，保護剤投与から照射までの時間と致死量照射マウスに対する保護効果との関係，各時間における体内臓器内の S^{35}-MEG の分布等を対象としてその作用機序の追求を行つた．

II. 投与時間による保護効果の変化

これまでＡＥＴ（ＭＥＧ）の最有効投与時間は10分から30分と報告されているが[5)6)7)]，それぞれの研究については，用いられた保護剤の化学的形態が異なる上に，照射時間の因子が加わつているために正確な比較は出来ない．本実験では，照射時間の影響が無視できる様な短時間で致死線量を照射した．

方法および材料

X線：東芝 KXC-18-2型，180kVp，25mA フイルター 1.0mmAL，0.80mmCuHVL，焦点マウス間距離25cm，線量率 800r/min，800r および 1000r の一時全身照射，線量測定は Victoreen 製 Radocon 575型.

使用動物：8週令の ddN 均一系，雌性マウス，体重23±2g.

保護剤：AETBr の2%水溶液を希 NaOH にてpH 7.0に中和したMEGの溶液を用いた．投与は照射前5，10，20，30，60，90分に 250mg/kg を腹腔内に行つた.

結　果

各投与時間に関してのMEGの保護効果を，生存率を指標として第1表および第2表に示す.

800r 照射および1000r 照射のいづれの保護群も5分から30分までの範囲では保護能力に著明な変化はみられない．投与60分後照射群になると，かなりの保護能力の減少がみられ，90分後ではもはや認められない.

Table I　The 30-day and the 60-day survival in 800 r irradiated mice with and without protection

Time interval (min)	No. of animals	The 30-day survival (%)	The 60-day survival (%)
Un-protected	10	20	0
5	20	95	95
10	20	100	90
20	20	100	100
30	20	100	95
60	20	75	70
90	10	0	0

Table II　The 30-day survival and mean survival time in 1000 r irradiated mice with and without protection

Time interval (min)	No. of animals	The 30-day survival (%)	Mean survival time (day)
Un-protected	10	0	7.6
5	20	65	20.6
10	20	55	21.2
20	20	70	15.3
30	20	50	15.1
60	20	15	13.0
90	10	0	6.2

III. S^{35}-MEG 投与後の体内各臓器への S^{35}-(MEG) の分布

先に述べた如くMEGの保護効果は，MEG投与から照射までの時間が5分から30分以内であればほとんど変らない．もし保護効果を示すために必要な何かがあれば，そのものは先述の致死に対する効果と同様に5分から30分ぐらいまでは一定の値を保つことが考えられる．保護効果を示すために必要なものが何であるかは現在のところ解っていないが，これまでの保護機序の假説からすれば体内又は問題となる臓器のMEG量とか，SH含有量，蛋白と結合したMEG量又は低酸素状態の出現といつたものが考えられる．本実験では S^{35}-MEG 投与後の S^{35}(MEG)* の臓器内の分布および，結合 S^{35}(MEG)，非結合 S^{35}(MEG) 量の測定を行つた．これまで放射性同位元素でラベルされた保護剤を用いて体内含有量等に関する研究はかなり知られているが，保護能力との関係において追求されたものは，ごく最近 S^{35}-GED 投与後20，60，120分について行われたもののみである[8].

方法および材料

i）臓器内総 S^{35}(MEG) 量

S^{35}-thiourea および 2-bromoethylamine hydrobromideより合成した S^{35}-AET を S^{35}-MEG に変え，230mg/kg を腹腔内に投与した．投与5，10，20，30，60，90分後に軽いエーテル麻酔下に屠殺し直ちに血液，肝，脾，腎，小腸，胸腺，肺，大腿骨を摘出し，血液，大腿骨を除いたいづれの臓器も生理的食塩水で洗い，重量測定後，定温乾燥器で乾燥，粉末後，ステンレス皿に均一に拡げて放射線能を測定した（Aloka製ガスフロー，2π，低バックグラウンド放射能測定装置）．大腿骨は骨端を除いた8mm長さ中の骨髄を1ml の蒸溜水で洗い出し，乾燥後放射能を測定した．放射能は自己吸収および粉末化過程における損失等の補正を行い生鮮組織のg当りに換算した.

* S^{35}(MEG)：S^{35}-MEG そのもの又はその代謝産物中の S^{35} を意味している.

Table Ⅲ Total S^{35} (MEG) in organs at given times after injection of S^{35}-MEG

Time interval (min)	No. of animals	Total S^{35} (MEG) (cpm ± σ) /gr. of wet tissue							
		Blood	Liver	Spleen	Small intestine	Kidney	Thymus	Lung	Bone marrow
5	4	12800 830	103000 13000	41100 6100	45000 2650	72100 6660	14700 1070	34000 3810	385 195
10	4	12500 1300	97400 5850	39400 5600	45000 5140	86500 7250	14300 2460	34500 3290	353 200
20	4	10000 110	78000 5720	33000 2700	48100 3060	56300 5130	15700 2510	35700 2500	478 185
30	4	9200 290	64500 8170	31600 6300	43000 4380	41200 6770	13900 3040	32100 7280	510 322
60	4	6200 118	34900 9080	20300 4200	40200 6810	22800 1390	12900 3260	23300 4790	408 201
90	4	4700 117	23700 4890	14500 3100	31000 2740	26100 2300	10100 2240	16300 1610	301 157

Table Ⅳ Free S^{35} (MEG) and binding S^{35} (MEG) in blood, liver and spleen at given times after injection of S^{35}-MEG

Time interval (min)	No. of animals	Free S^{35} (MEG) cpm/g			Binding S^{35} (MEG) cpm/g		
		Blood	Liver	Spleen	Blood	Liver	Spleen
5	4	4280	48400	20600	1800	15300	3180
10	4	3330	52400	22500	1480	13500	3570
20	4	2970	33100	18300	1350	10300	4440
30	4	2600	24600	13100	1180	10700	4550
60	4	2300	16900	7790	940	8440	5440
90	4	1690	13200	5730	772	6620	4830

ii）結合および非結合 S^{35}(MEG) 量

総 S^{35}(MEG)量の測定と同様に S^{35}-MEG投与後5，10，20，30，60，90分に血液，肝，脾を摘出し，肝，脾は生理的食塩水で洗つた後ドライアイスで凍結し，重量測定後2ml の10%メタリン酸溶液でホモゲネートにした．血液はドータイトを加え重量測定後，肝，脾と同様に処理した．得られた上澄液および残渣をそれぞれ乾燥し，放射能を測定した．

結　果

第3表に総 S^{35}(MEG) 量の径時的変化を掲げる．血液，肝，脾では急激に減少し，最高値が5分以前にあることを想像させる．腎では10分後，小腸，肺，胸腺では20分後，骨髄では30分後に S^{35}(MEG) 量の最高値を持つている．これらの事は，腹腔内に投与されたMEGはすみやかに流血中に移動し，各臓器に摂取され，排泄系へ移行することを示している．胸腔内の肺，胸腺および骨髄では他の臓器に比べ S^{35}(MEG) の移行は，やゝおくれるが，これらの臓器の S^{35}(MEG) 量は個体差が大きく，5分から30分までの各臓器の S^{35}(MEG) 量には有意差は認められなかつた．

第4表に結合および非結合MEG量の径時的変化を示す．非結合 S^{35}(MEG) 量は総 S^{35}(MEG) 量とほゞ以た傾向を示して減少していく．一方結合 S^{35} 量は，肝，血液では除々に減少していくが，脾では除々に増加する．しかしいづれの臓器でも変化の程度は非常にゆるやかである．

IV．考　按

これまで最有効投与時間は10分から30分までのいろいろの値が得られているが，本実験では5分から30分までは，ほゞ同等に有効であることが解つた．

S^{35}-MEG 投与後の各臓器の S^{35}(MEG) 量は臓器によつてかなりの変化を示すが，致死作用に対するMEGの保護効果の時間的変動との関係

には類似性はみられなかつた．Heiffer 等[9)10)]の cysteamine, cystamine 投与後の血中SH基の含有量の変化，Verly 等[11)12)13)]による S^{35}-cysteamine投与後の体内のS^{35}の全残量および cysteamine-cystamine 残量は排泄が急速であることを示し，本実験の結果と類似しているが，Eldjarn 等[14)]による cysteamine, cystamine 投与後の血中の S^{35} 量の径時的変化および Shapiro 等[8)]の S^{35}-GED 投与後の各臓器への分布の径時的変化とはやゝ異なる結果が得られた．

V. 要　約

1. MEG投与から照射までの時間を種々変えて，短時間（1分～1分15秒）全身 800r，1000r 照射マウスの致死作用に対する保護効果の変化を調べた．その結果5分から30分までは保護能力に著明な変化がないことが解つた．

2. 腹腔内に投与された S^{35}-MEG はすみやかに流血中へ，流血中から各臓器へ，臓器から排泄系へ移行する．非結合 S^{35}量の径時的変化もS^{35}(MEG) 量の変化とほゞ同様な傾向を示す．

3. 投与後一定時間におけるMEGの保護効果と体内各臓器のS^{35}量，非結合S^{35}量，結合S^{35}量との間には一定の関係は見出せなかつた．

文　献

1) Z.M. Bacq: Acta Radiologica, **41**, 47 (1954). —2) D.G. Doherty and W.J. Burnett, J.R.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **89**, 312 (1955). —3) L. Eldjarn and A. Phill: Mechanisms in Radiobiology II, p. 231 (1960). —4) C.V. Heer, D.W. Bekkum and J.A. Cohen: PUAE(2nd), **23**, 42(1958). —5) 勝原：日医放誌，**19**, 73 (1959). —6) 牟田，小祝：日医放誌，**19**, 1569 (1959). —7) 岡村，吉本，片山：医学のあゆみ，**35**, 306 (1960). —8) B. Shapiro, E.E. Schwartz and G. Kollmann: Rad. Res., **18**, 17 (1963). —9) L. Mundy, M.H. Heiffer and H.C. Leifheit: Rad. Res., **14**, 421 (1961). —10) M.H. Heiffer, R.L. Mundy and B. Mehlman: Rad. Res., **16**, 165 (1962). —11) W.G. Verly, Z.M. Bacq, P. Rayet and M.F. Urbain: Biochem. Biophys. Acta, **13**, 233 (1954). —12) W.G. Verly, S. Gregoire, P. Rayet and M.F. Urbain: Biochem. J., **58**, 660 (1954). —13) W. G. Verly and G. Koch: Biochem. J., **58**, 663 (1954). —14) L. Eldjarn and A. Phill: Progress in Radiobiology edited by J.S. Mitchell, E.P. Holmes and C.L. Smith, p 249 (1955).