



Title	放射線障害における Tryptophan 代謝異常の意義
Author(s)	阿部, 光幸
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 26(3), p. 298-301
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18830
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線障害における Tryptophan 代謝異常の意義

京都大学医学部放射線医学教室 (主任 福田正教授)

助手 阿部 光 幸

(昭和40年11月8日受付)

The Significance of the Disturbance of Tryptophan metabolism in Radiation Injury

by

Mitsuyuki Abe

Department of Radiology, Kyoto University, Medical School

(Director: Prof. Dr. Masasi Fukuda)

1) DL-kynurenine, L-kynurenine and DL-tryptophan reduce the survival rate of mice after whole body irradiation.

2) Urinary excretion of xanthurenic acid in mice was shown to increase after fractionated irradiation and 39% of the irradiated mice died of leukemia.

Direct relationship between the increase in urinary excretion of xanthurenic acid and the incidence of leukemia could not be observed. However, it was suggested that the disturbance of tryptophan metabolism may occur in leukemic mice induced by irradiation.

The significance of the disturbance of tryptophan metabolism in radiation injury was discussed.

緒 言

放射線障害は事故や原爆の時の如く大線量を被曝した為に起る所謂急性放射線障害と、少線量を長期に亘って被曝した為に起る慢性放射線障害に分けられる。この放射線障害の特徴は、電離放射線の物理的エネルギーによつて惹起される生体の代謝異常及び病理変化が、他の疾患とは比較にならぬ程複雑多岐に亘ると云う点にある。従つて、この代謝異常のどの部分が放射線障害によつて特に重要な意味をもつかを知る事は極めて重要である。この場合、tryptophan 代謝系をとりあげて考える事は、以下に述べる考察から急性及び慢性放射線障害のいずれの面からも重要である。

I. 急性放射線障害の場合

医学的に問題になる放射線量即ち1000R以下でマウスの tryptophan 代謝が著しい変化を受けるが¹⁾, pyridoxal-5-phosphate + アデニル酸化合物

或は Serotonin の如き強力な放射線防護剤を投与する事により可成正常化され^{2), 3)} 死亡率が著しく減少する^{4), 5)}。この事は tryptophan 代謝異常が放射線障害に重要な意味を持つ事を示している。妊娠時の悪心と放射線宿酔とは、共に xanthurenic acid の尿中排泄量が増加すると云う点で共通している。妊娠時の尿中 xanthurenic acid 排泄量が増加する原因に、tryptophan を負荷する事により一層増加し B₆ を投与する事により減少する事から⁶⁾, B₆ 欠乏による、tryptophan 代謝障害が関係すると考えられる。一方 Langendorff 等^{1), 7)} はマウスを照射すると xanthurenic acid の尿中排泄量が増加する事を示し、その原因は pyridoxal-5-phosphate を補酵素とする酵素系が放射線により容易に障害される為、tryptophan 代謝異常が惹起されるからであろうと考えている。従つて、急性放射線障害の一症状である放射線宿酔の原因に Tr-

tryptophan 代謝障害が関係するのではないかと考えられる。

II. 慢性放射線障害の場合

慢性放射線障害の内、白血病と腫瘍の発生は特に重要な問題である。これ迄 tryptophan 代謝系物質から癌⁹⁾、白血病⁹⁾¹⁰⁾を誘発する物質が多数見出されている。又多くの学者によつて膀胱癌の患者^{11)~13)}や白血病患者^{14)~16)}の tryptophan 代謝系に異常が認められる事が報告されている。従つて、正常の生体では、tryptophan に由来する癌或は白血病誘発物質は次々に代謝を受けて処理されるが、放射線被曝による病的状態ではこれらの物質が体内に蓄積され、癌或は白血病発生の一原因になる可能性が考えられる。

目 的

この実験では、I) tryptophan の代謝産物である kynurenine 及び tryptophan 自身を照射マウスに負荷した時死亡率に如何なる影響を及ぼすか、II) 放射線を分割照射してマウスに白血病を発生させた時 xanthurenic acid の尿中排泄量がどのように変化するかを調べ、tryptophan 代謝異常が放射線障害に如何なる意味を持つかを検討した。

実験方法

I) の目的の為に L-kynurenine, DL-kynurenine DL-tryptophan をそれぞれマウス1匹当たり10mg を0.5ml のアラビヤゴム溶液に溶かし、照射15分前、照射後15分、2日、4日、或は6日目にゾンデで経口投与し死亡率に及ぼす影響を調べ

た。使用動物は20gr. の雄ハノーヴァー系マウスで各群平均50匹ずつである。照射方法は Fa. C. H.F. Müller, Hamburg, Typ MG 150を用いて X線 505R 1回全身照射を行つた。照射条件は管電圧 150kV, 管電流20mA, 濾過板 0.43mmCu, 線量率 148R/min. である。

II) の目的の為に生後5週間のハノーヴァー系雌マウス(自然白血病発生率 0) 100匹を用い、1回 150R を4日間の間隔を置いて3回全身照射した。照射条件は管電流10mA で、それ以外はI)の場合と同様である。最終照射後から毎月1回 xanthurenic acid の尿中排泄量の測定を1年間に亘つて行い、その変化と白血病発生との関係を調べた。マウスの白血病の診断は血液所見、肝臓、脾臓、胸線の組織学的検査によつた。xanthurenic acid の定量は Rosen et al¹⁷⁾の方法に従つた。

結 果

Tab. 1 が示す如く、DL-tryptophan, DL-kynurenine, L-kynurenine を照射前或は後の種々の時期に投与した場合死亡率が増加する。特に tryptophan を投与した場合対照の約2倍の死亡率になる。しかし投与時間による死亡率の差異は認められなかつた。Fig. 1 は白血病或は腫瘍の発生で死亡したマウスの%と xanthurenic acid の排泄量の関係を示したものである。xanthurenic acid の排泄量は照射後4ヶ月迄漸次増加する。5ヶ月目に一時減少するが、以後再び増加し10ヶ月目には正常値の約2倍に達する。一方白血病の発生時期を見ると、照射後4ヶ月目に始めて4匹白血病で

Tab. 1 Effect of tryptophan and kynurenine on the mortality of irradiated mice

Substance Time of administration	Tryptophan 10mg	DL-Kynurenine 10mg	L-Kynurenine 10mg	Control Gummi arabicum 0.5ml
15 min. before irradiat.	P < 0.0025 69.2% 27/39	P < 0.05 52.0% 26/50		34.0% 17/50
15 min. after irradiat.	P < 0.0025 68.0% 34/50	32.0% 16/50		34.0% 17/50
2 days after irradiat.	P < 0.0025 69.4% 34/49	P < 0.05 45.1% 27/50		34.7% 17/49
4 days after irradiat.	P < 0.0025 77.5% 38/49	0.05 < P < 0.1 45.1% 23/51		31.9% 15/47
6 days after irradiat.	P > 0.0025 53.2% 25/47	P < 2.25 40.5% 17/42	P < 0.05 53.3% 16/30	32.0% 16/50

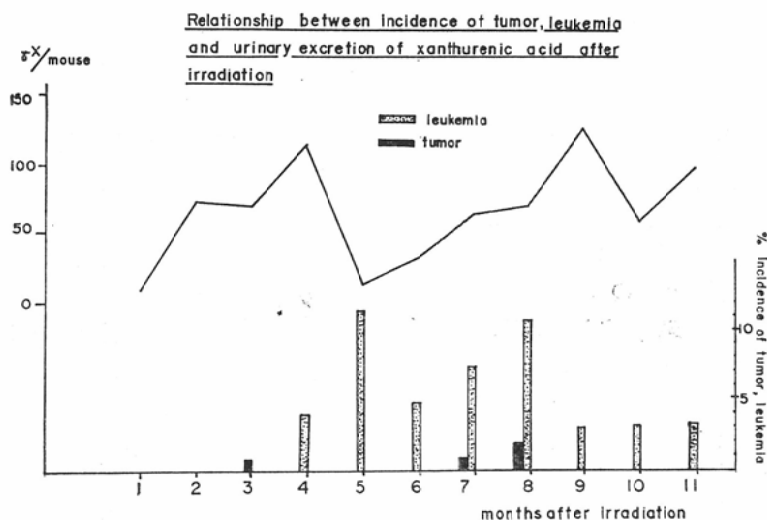


Fig. 1.

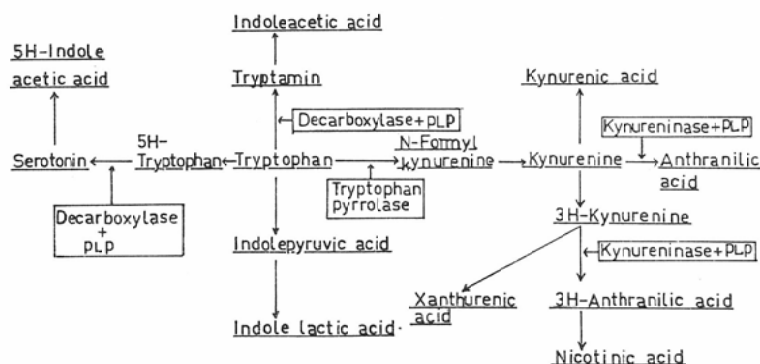
Tryptophan metabolism

Fig. 2.

死亡し、5ヶ月目11匹、6ヶ月目4匹、7ヶ月目6匹、8ヶ月目8匹、9, 10, 11ヶ月目は各々2匹ずつとなっている。この白血病で死亡したマウス39匹中1匹が骨髄性白血病で他の38匹はリンパ性白血病であった。又腫瘍の発生時期を見ると照射後3ヶ月目に1匹肺腫瘍、7ヶ月目に1匹卵巣腫瘍、8ヶ月目に2匹卵巣腫瘍及び大腿骨腫瘍であった。この実験結果からは白血病及び腫瘍の発生と xanthurenic acid の排泄量の変化の間に直接的な相関関係を認める事は出来なかつた。

考 按

放射線照射後マウスの tryptophan 代謝は著し

い障害を受ける¹⁾。これが生体に如何なる意味を持つかを知る為に、照射後のマウスに tryptophan 及びその代謝産物である kynurenine を負荷し、tryptophan 代謝異常を更に増加したところ死亡率が著しく増加する事が明になった。この実験結果と緒言で述べた serotonin により tryptophan 代謝異常が正常化されると云う Langendorff 等の研究から、tryptophan 代謝異常が急性放射線障害に重要な意味を持つものと考えられる。次に、慢性放射線障害として重要な白血病及び腫瘍の発生に tryptophan 代謝異常が関係する事は indol¹⁸⁾, indican, 5-methyl-tryptophan, 3-hydroxy-anthr-

anilic acid⁹⁾ が白血病誘発物質である事、又 tryptophan含有量の多い飼料で飼育すると腫瘍が発生しやすく、それは恐らく tryptophan の代謝産物である kynurenine 或は formyl kynurenine が suppressor gene の働きを抑制する為と考えられる事¹⁹⁾から予想され得るところである。Musajo¹⁴⁾²⁰⁾, Dalglish¹⁵⁾, Auricchio²¹⁾等により白血病患者の尿中に kynurenine, 3-hydroxy-kynurenine 及びそれらの誘導体が証明され又 Beckmann¹⁶⁾により小児白血病患者の尿中 xanthurenic acid の排泄量が高い事が示された。この実験でも白血病患者の発生時期と xanthurenic acid の排泄増加の時期とはかならずしも一致しなかつたが、照射後マウスの尿中 xanthurenic acid の排泄量が著しく増加する事が明にされた。Langendorff 等¹⁾²²⁾²³⁾は pyridoxal-5-phosphate を補酵素とする酵素系は放射線により容易に障害される事を報告している。従つて照射後の尿中 xanthurenic acid の排泄増加の原因は、恐らく 3-hydroxy-kynurenine が 3-hydroxy-anthranilic acid に分解する過程に関与する kynureninase 及びその補酵素 pyridoxal-5-phosphate (Fig. 2 参照)が放射線により障害され、この経路が block される為と考えられる。この様な pyridoxal-5-phosphate の障害は白血病患者についても見られる。即ち Wachstein²⁴⁾等は白血病患者の plasma 及び白血球中の pyridoxal-5-phosphate の含有量が減少している事を示した。一方 Stich と Ehrhart¹⁹⁾は、2-acetylaminofluor の発癌作用はこれが 3-hydroxy-anthranilic acid の分解を阻止する為 3-hydroxy-anthranilic acid と 3-hydroxy-kynurenine が体内に蓄積される為であろうと報告している。

従つて正常の状態では癌或は白血病誘発性 tryptophan 代謝産物は次々と代謝を受けて処理常が生じるとされるが放射線照射により tryptophan 代謝に異体内に蓄積され腫瘍或は白血病患者の誘因になる可能性があると考えられる。

おわりに、御指導、御校閲を賜りました福田正教授に感謝致します。

恩師福田先生の御還暦を慶祝してこの小著を捧げます。

附記 この研究は西ドイツ Freiburg 大学放射線研究所でなされたものである。Prof. Dr. Hanns Langendorff 及び Dr. Hans Joachim Melching の御助言、御指導に感謝致します。

文 献

- 1) Langendorff, H., Melching, H.J., Streffer, C.: Strahlentherapie 114 (1961): 525.
- 2) Melching, H.J.: Der Radiologe 10 (1962): 379.
- 3) Langendorff, H., Melching, H.J., Streffer, C.: Strahlentherapie 116 (1961): 1.
- 4) Langendorff, H., Melching, H.J.: Strahlentherapie 110 (1959): 505.
- 5) Langendorff, H., Melching, H.J., Rösler, H.: Strahlentherapie 113 (1960): 603.
- 6) White, A. et al.: Principles of Biochemistry, McGraw-Hill Book Co. 1959.
- 7) Hartweg, H., Böwing: Strahlentherapie 106 (1958): 289.
- 8) Bryan, G.T., Brown, R.R., Price, J.M.: Cancer Research 24 (1964): 596.
- 9) Stich, W., Ehrhart, H.: Handbuch der gesamten Hämatologie, Band IV (1963): 660: Urban & Schwarzenberg, München, Berlin 1963.
- 10) Ehrhart, H., Stich, W.: Klin. Wschr. 35 (1957): 504, 36 (1958): 1056, 37 (1959): 1053, 38 (1960): 1203.
- 11) Brown, R.R., Price, J.M., Satter, E.J., Wear, J.B.: Acta Unio Intern. Contra Cancrum 16 (1960): 299.
- 12) Brown, R.R., Price, J.M., Wear, J.B.: Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 2 (1955): 7.
- 13) Price, J.M., Brown, R.R.: Acta Unio Intern. Contra Cancrum 18 (1962): 684.
- 14) Musajo, L., Spada, A., Coppini, D.: Bull. Soc. Chim. Biol. 35 (1953): 717.
- 15) Dalglish, C.E., Tekman, S.: Biochem. J. 56 (1953/4).
- 16) Beckmann, R.: Freiburger Med. Gesellschaft 1962.
- 17) Rosen, F., Lowy, R.S., Sprince, H.: Proc. Soc. Biol. Med. 77 (1951): 399.
- 18) Büngeler, W.: Frankfurt z. Rath. 44(1933): 202.
- 19) Busch, H.: An Introduction to the Biochemistry of the Cancer Cell
- 20) Musajo, L., Benassi, A., Parpajola, A.: Nature 175 (1955): 85.
- 21) Auricchio, S., Ouagliariello, E., Rubino, A., Becchione L.: Ann. Paediat. 194 (1960): 129.
- 22) Langendorff, H., Streffer, C., Melching, H.J.: Strahlentherapie 124 (1964): 457.
- 23) Melching, H.J., Messerschmidt, O., Streffer, C., Shibata, K.: Strahlentherapie 116(1961): 395.
- 24) Sachstein, M., Keller, J.D., Ortiz, J.M.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 105 (1960): 563.