



Title	Thymidine 代謝に対する放射線の作用について
Author(s)	石川, 義昌
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 25(10), p. 1242-1252
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19120
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

Thymidine 代謝に対する放射線の作用について

昭和大学医学部放射線医学教室 (主任 気鴎正己教授)

石川 義昌

(昭和41年1月5日受付)

Effect of Radiation on the Metabolism of Thymidine

by

Yoshimasa Ishikawa

Department of Radiology, School of Medicine, Showa University,
Tokyo, Japan

(Director: Prof. M. Kiga)

Comparative studies on the excretion of beta-aminoisobutyric acid in rat, which is irradiated or administered some inhibitors, were carried out.

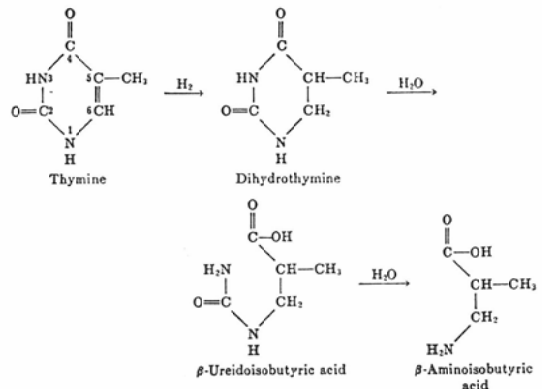
- 1) Whole-body irradiation with 250 or 500 R caused decreases in urinary BAIBA excretion in 2~3 days following irradiation.
- 2) Administration of aminopterin was known to indicate the same pattern in BAIBA excretion.
- 3) Remarkable increase in BAIBA excretion was observed in 8~10 days after administration of 6-azathymine.
- 4) Probable explanation of the inhibitory action of irradiation against DNA synthesis was discussed and it was suggested that pathway from dUMP to TMP was blocked in the dose range of 250 to 500 R.

はじめに

核酸の研究は生物化学の発展と共にその重要性を増し数多くの研究がなされつつある。放射線の生物学的作用の中で、核の重要性は古くから述べられ放射線と核酸の作用についての研究も数多くなされている。とくにDNAは遺伝物質そのものであるのみならず、蛋白質の生合成に対しての基本物質であることは良く知られている。

DNA代謝と放射線の関係を明らかにするための一つの手がかりとして、DNA代謝に特有である thymine の最終産物である β -aminoisobutyric acid (以後 BAIBA と略す) について考えた。BAIBA は1951年 Dent 一派の Crumpler¹⁾ ら及び Fink²⁾ らによつて人尿中に見い出された物質で、健康人の尿中にも見い出されるが、遺伝的

に^{3)~9)69)}, また白血病^{2)7)10)~14)}, 癌²⁾¹⁵⁾, 結核¹⁶⁾, X線照射¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾, その他^{20)~27)} で多量に見出される事が知られている。thymine から dihydrothy-

Fig. 1. β -Aminoisobutyric acid.

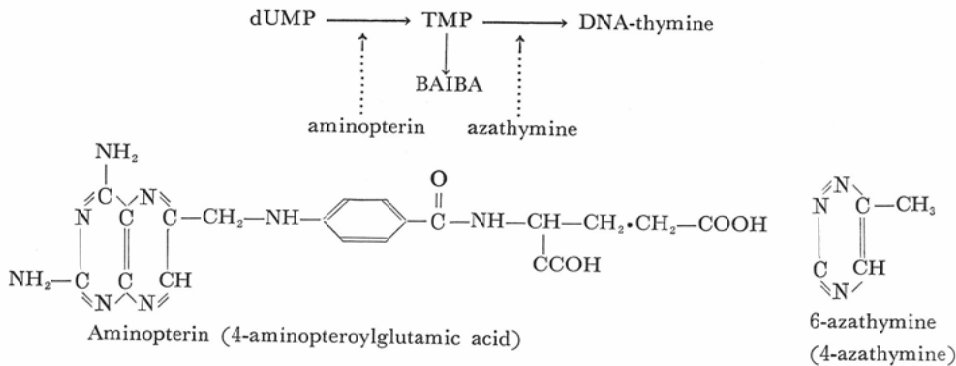


Fig. 2. Aminopterin and azathymine.

mine, β -ureidoiso 酪酸をへて, BAIBA として尿中に排泄されるのが主なる経路である^{28)~36)}.

(Fig. 1).

又, Thymine は哺乳動物では利用されないことが知られている³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾, 従つて遊離した thymine が組織内に増えれば尿中の BAIBA が増加する事になる. 細胞が破壊して核酸の分解が増加することは放射線に特異的ではないであろうが, 放射線障害の一つの指標となり得る. 事実放射線被曝により人間の尿中 BAIBA が増加する事が原子炉の事故の際に認められ⁴⁰⁾, 被曝量及び障害度の判定に役立つと言う試みがなされつつある¹⁷⁾¹⁸⁾. 最近少量照射の場合には減少し, 大量照射の場合には増加すると言う当教室本田の報告⁴¹⁾があるが, BAIBA の増減は thymidine pool の増減に関係すると考えられるから, thymidine 合成の抑制があれば, BAIBA が減少し, 細胞破壊が多ければ BAIBA が増加すると思われる. 破壊物の再利用の点など不明な点が多いが, thymidine の再利用が制約されれば BAIBA は増加するであろう.

核酸代謝のどの部分が放射線に敏感に作用し抑制が行なわれるかについての究明が必要である. 代謝経路に作用する物質を用いて放射線照射との関係及び類似点等を調べる事により, 核酸代謝と放射線との関係に手がかりが得られるであろう.

Thymidine は CMP または UMP から dUMP をへて合成されるが, それからさらに TTP をへて DNA の中に組み込まれる. 又 thymidine は thymine に分解し, それはさらに分解して BAIBA になる⁴²⁾⁴³⁾⁴⁴⁾. thymine は哺乳類では thymidine

にもどらない³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾, そして thymidine pool と BAIBA とはほぼ平行していると考えられている.

Thymidine 合成の前段階が block されれば, BAIBA の量は減少するであろうし, その後の段階で block されれば BAIBA は増加すると考えられる. それぞれに特有の代謝抑制剤を使用すれば, それに依り BAIBA の量の増減が見られるであろうから, これと放射線照射と関連づけて見ることは意味がある.

folic acid の antagonist として知られている aminopterin は deoxyuridine のメチル化を阻害するとされており^{45)~52)}, azathymine は^{53)~56)}, thymine の analogue であり, thymidine の利用を抑制すると考えられるので, これら二つの薬剤を用いた場合の BAIBA の変動と放射線の場合とを比較考察してみた. (Fig. 2).

実験方法および材料

220~230g の雄性ラットを用い, 一群を5匹とし, Co^{60} - γ 線全身一回照射又は代謝阻害剤注射を行った. 照射又は注射前4日間及び照射後2週間の毎日の尿中 BAIBA 量を経時的に測定した. 尿は Fig. 3 のような装置で採取した.

(照射方法)

Co^{60} - γ 線, 距離45cm, 毎分30R, 全身一回照射 250R 及び 500R.

(薬剤)

aminopterin 1 mg/kg, 2 mg/kg, 腹腔内に注射. 6-azathymine (4-azathymine), 1 mg/kg, 2 mg/kg, 腹腔内に注射を行った. 各群に対して照射, 薬物

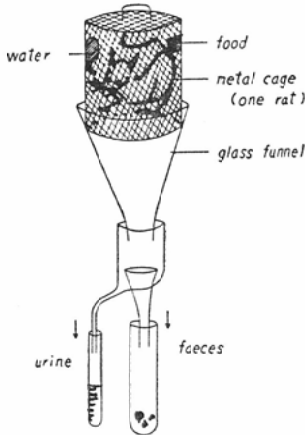


Fig. 3. Experimental apparatus and animal.

以外に同様な処理を行った。対照群5匹を使った。注射群の対照群は同量の生理的食塩水を腹腔内に注射した。

(飼料)

食飼中に多量の BAIBA 前駆物質があるとその一部が BAIBA として出てくる可能性がある⁸³⁾⁵⁷⁾⁵⁸⁾したがって、酵母を含むオリエンタル固型飼料と、DNAを含まない合成飼料(澱粉, カゼイン, ブドウ糖)でそれぞれ飼育した動物で尿中 BAIBA の量を比較した。合成飼料で飼育したラットは体重の変動はほとんどなく、実験に必要な約4週間は外見上普通食のものとほとんど差異が認められない。合成飼料に変えてから一週間に実験に組入れた。

(BAIBA の定量)

種々の方法¹⁵⁾¹⁸⁾²⁷⁾が考えられているがペーパークロマトグラフ方法を用いた^{41)59)~70)}。

これらの動物を照射又は注射の前及び後4週間飼育し、毎日の全尿量を測定しその中の5mlを採り、濃縮し、2次元の paperchromatography を行い、発色させ光電比色計を用いて比色定量し、一日の BAIBA 量を求めた。

すなわち、尿5mlにエチルアルコール15mlを加え、攪拌器で30分間攪拌する。24時間冷蔵庫に放置する。この上澄を取り、これに活性炭50mgを加え攪拌後濾過する。これを沸騰水中で濃縮する。この液をマイクロピペットで東洋濾紙51Aに0.005ml 原点に点抹する。上昇法で一次元展開

(フェノール1:水1)。(15cm上昇)、乾燥後同様に2次元展開(メタノール2:水1)し乾燥する。その後ブタノール溶液(ブチルアルコール10mlに20mgのニンヒドリンを加えたもの)を噴霧し120°Cに加熱発色させる。その藤色に発色された部分を切りとり、ニンヒドリン溶液*1mlと少量のピリジンをいれて試験管の中に切りとった濾紙片を入れ、沸騰水中で試験管ごと温めて色素を溶出させる。この抽出液をn-プロパノール、水、1:1の容積比の混合液でうすめて一定容積とする。この液を光電比色計を用いて570m μ のフィルターで比色する。これと別に種々の濃度の BAIBA の水溶液を作り、上述と全く同じ操作をし、光電比色計の値を求めた。比色計の読みと BAIBA の量の関係図表を作成し、これから一日の尿中の BAIBA 量を換算して求めた。

実験結果

Fig. 4は非照射ラットの尿中 BAIBA 量で、オリエンタル固型飼料と合成食で飼育した動物の BAIBA 量の変動である。両者ともほぼ同様な経過をとり5~20mgである。合成飼料でもオリエンタル固型食でも著明な差はみられない。この程度の食飼中のDNA化合物と BAIBA 量に影響する

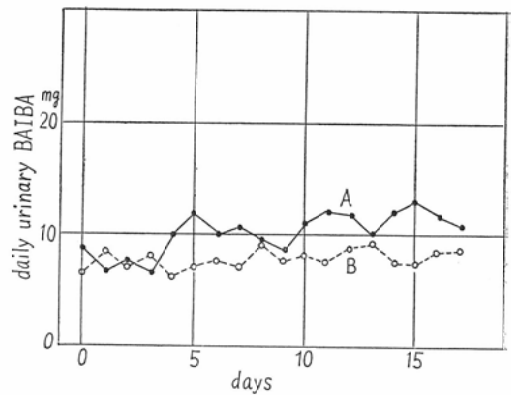


Fig. 4. Daily urinary BAIBA in rats fed on (A) conventional, and (B) DNA deficient diet consisted of starch, casein and glucose.

* ニンヒドリン 100mgと SnCl₂·2H₂O 500mgを500mlのメチルセルソルブ(ethleneglycol-monoethylether)に溶解し、その後1NのNaOH 250mlと2Nの醋酸 250mlを加える。

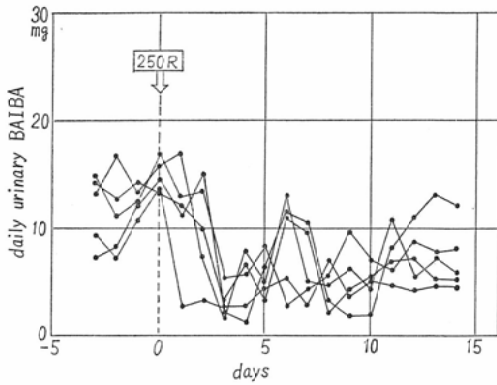


Fig. 5: Daily urinary BAIBA after whole-body irradiation (250 R). Animals were fed on DNA deficient diet during the experiment.

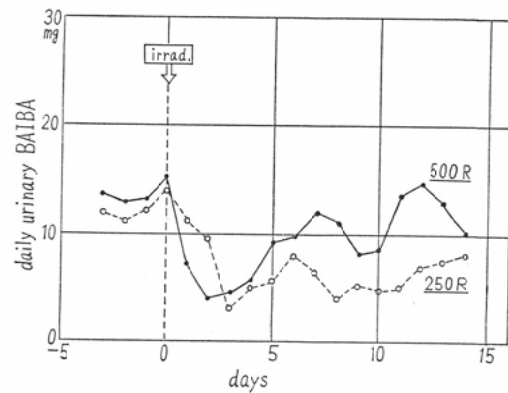


Fig. 7: Dairy urinary BAIBA after whole-body irradiation. Each point shows the mean for five animals. Animals were fed on DNA deficient diet during the experiment.

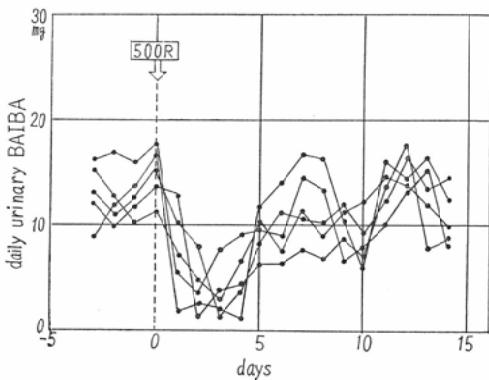


Fig. 6: Daik

Fig. 6: Daily urinary BAIBA after whole-body irradiation(500 R). Animals were fed on DNA deficient diet during the experiment.

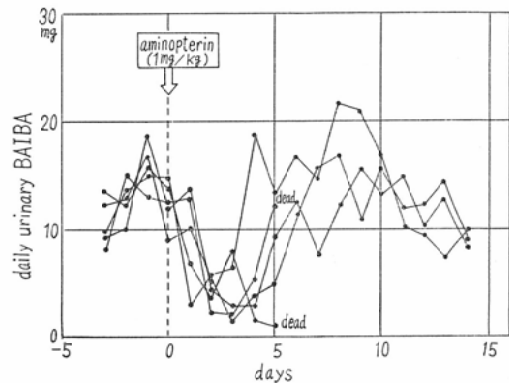


Fig. 8.: Daily urinary BAIBA after aminopterin injection, intraperitoneally, 1 mg/kg. animals were fed on DNA deficient diet during the experiment.

事を考えて、著者は合成飼料で飼育した動物を用いて実験を行った。

Fig. 5は Co^{60} - γ 線 250R照射の場合の変化で照射後1~4日において一時減少が見られる。

Fig. 6は Co^{60} γ 線 500R照射の場合で 250 Rと同様な形の経過をとるが5日目頃から回復する。これらの結果は久保田⁷⁶⁾、本田⁴¹⁾の結果と変りがなく、人間の場合の原子炉の事故で BAIBA量が線量に比例して増加するという事実¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾とは相反するようである。

Fig. 7は 250R, 500R, の平均値の比較である。

Fig. 8 : aminopterin 1 mg/kg を注射すると, γ

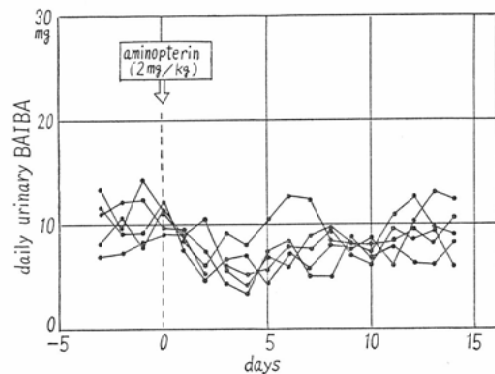


Fig. 9: Daily urinary BAIBA after aminopterin injection, intraperitoneally, 2 mg/kg. Animals were fed on conventional diet during the experiment.

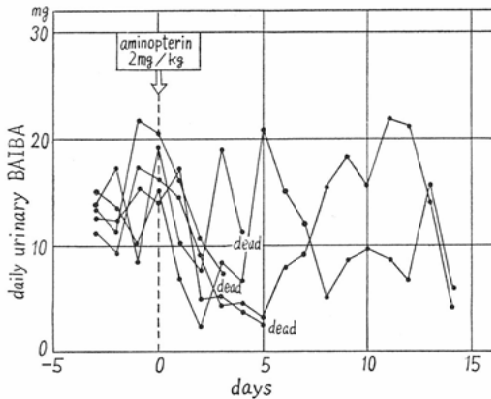


Fig. 10: Daily urinary BAIBA after aminopterin injection, intraperitoneally, 2 mg. per kg. Animals were fed on DNA deficient diet during the experiment.

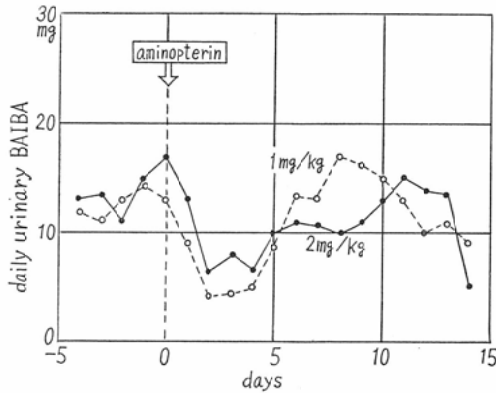


Fig. 11: Daily urinary BAIBA after aminopterin injection (intraperitoneally, 1 mg/kg., and 2 mg./kg.). Each point shows the mean for five animals. The animals were fed on DNA deficient diet during the experiment.

線照射と同様照射後1~4日間 BAIBA 量は減少し再びもとへもどる。5匹中の2匹は注射後5日目に死亡しているが、BAIBA 量は死の直前に著明な減少や増加が見られなかった。(Fig. 9: オリエンタル固型食で飼育したラツテの aminopterin 2 mg/kg注射ではこの様な死亡は生じなかったが、これについては後に考察する)

Fig. 10: 同様に aminopterin 2 mg/kg を腹腔内に注入したテツラは、照射後5日目以内に3匹が死亡している。Fig. 8 と同様一時的減少がみられ

るが、死亡動物の BAIBA 量に著明な減少又増加はみられない。

Fig. 11は aminopterin 1 mg/kg, 2 mg/kgの平均値の比較である。

次に thymidine の analogue としての 6-azathymine は体内では azathymidine として作用すると言われているが⁵⁸⁾⁵⁵⁾, thymidine の利用を抑制する働きがあると考えられる。

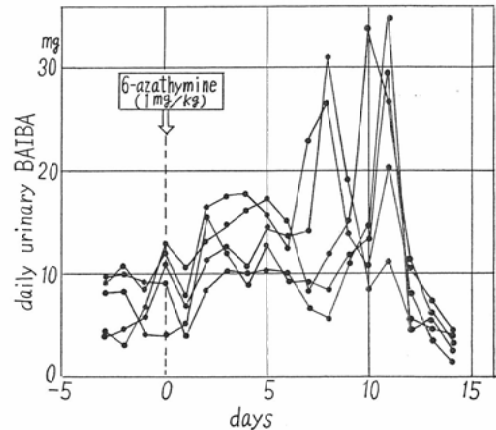


Fig. 12: Daily urinary BAIBA after 6-azathymine injection, intraperitoneally, 1 mg/kg. Animals were fed on DNA deficient diet during the experiment.

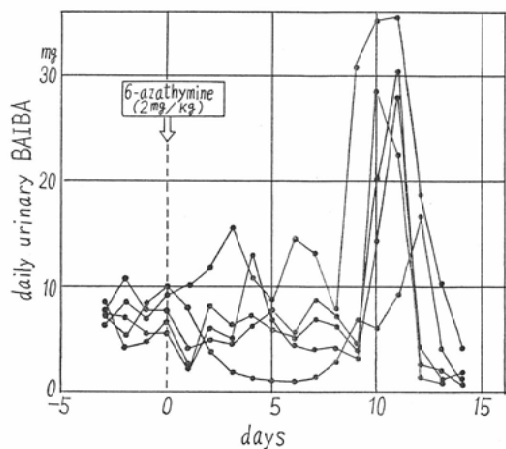


Fig. 13.: Daily urinary BAIBA after 6-azathymine injection, intraperitoneally, 2 mg/kg. Animals were fed on DNA deficient diet during the experiment.

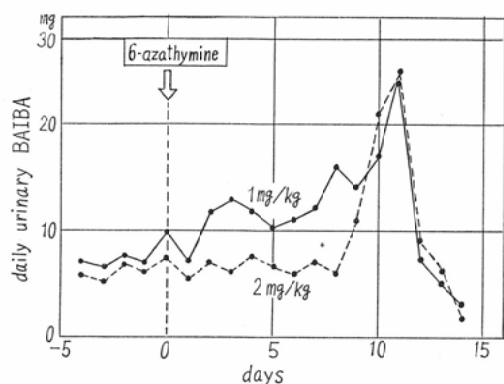


Fig. 14: Daily urinary BAIBA after 6-azathymine administration (1 and 2 mg./kg., intraperitoneally). Each point represents the mean for 5 rats. Animals were fed on DNA deficient diet during the experiments.

6-azathymine 1 mg/kgを腹腔内に注入したのが Fig.12で, 2 mg/kgの場合が Fig.13である. いづれも注入後8日~12日目に BAIBA の著明な一時的増加が見られている.

Fig.14は 6-azathymine の 1 mg/kg, 2 mg/kgの平均値の比較である.

考 察

前述のように BAIBA は1951年に Crumpler et. al.¹⁾ 及び Fink et. al.²⁾に依つて人尿中の成分として見出された.

此のベーターアミノ酸は Fink 等におつて DN A-thymine の最終代謝産物であることがわかつた²⁹⁾³⁰⁾³²⁾⁷⁷⁾ (Fig.1). チミンよりジヒドロチミンへの還元は NADPH を補酵素とする酵素により行われ³⁴⁾, 更に水解酵素により β -ウレイドイソ酪酸となり, 脱カルバミル反応により β -AIBA となる³⁵⁾³⁶⁾. β -AIBA の分解に関する酵素は現在のところ証明されていないが β -alanine の分解と類似をもとめる人もある²⁸⁾.

β -AIBA 形成に関与するその他の反応としてバリンが前駆物質である事が Coon らによつて指摘されたが⁷⁸⁾⁷⁹⁾⁸⁰⁾, Armstrong らの実験により, バリンからの BAIBA は thymine からの約 $1/100$ であると考えられている²⁷⁾.

バリンを与えても尿中 BAIBA は殆んど増加しない. 従つて BAIBA の前駆物質はほとんど

thymine だけであると考えてよい.

又最近チミンから形成される β -AIBA は D型である事が証明されている⁸¹⁾⁸²⁾.

人間では正常 1日約10~30mg排泄するが²⁷⁾³²⁾⁶⁹⁾, 遺伝的に多量に排泄する者がある²⁷⁾³²⁾⁶⁹⁾ (研究者によつてその限界は一定しないが 1日量50~70mg以上が一般に BAIBA 尿とされる⁸²⁾). 代謝異常の頻度は白人では10%以下, 東洋人では40~45%, 黒人ではその中間値をとるといわれる⁸⁾⁸²⁾. 此れについては現在いまだ不明な点が見られるが先天的な代謝異常と考えられ, BAIBA の分解酵素 (D-BAIB のアミノ基転移に関係する酵素) の欠損とされている⁸²⁾. Gartler はチミンを BAIBA 排泄者及び非排泄者に投与したが, 尿中 BAIBA の増加は両者ともほぼ等しい事を示した⁹⁾. 此れは thymine から BAIBA への反応は両者で相違がないことが推察される. したがつて放射線にもしも BAIBA 分解酵素だけが特に感受性が大であるとすれば, 非排泄者だけ BAIBA が増加する筈である.

次に腎細尿管での再吸収の障害について考えてみる.

Crumpler らは BAIBA 排泄者でもこのアミノ酸の血中濃度は増加していないので, BAIBA 尿はおそらく腎に於ける再吸収の障害であると考えたが, Gartler は thymine を与えたのも腎クリアランスを測定し, BAIBA の排泄者でも非排泄者でも変りないことを示し, 再吸収の障害でない事を証明し⁹⁾, 更に Armstrong ら²⁷⁾は D-BAIBA を投与し, クリアランスが両者とも上昇するので, 投与前排泄者でクリアランスが高いのは, BAIBA の血中の濃度の高いためであり, 腎細尿管のから再吸収が行なわれないのみならず, そこからの排泄機構も働いていることを示し, Crumpler らの考すを否定している³²⁾. すなわち BAIBA 尿の排泄は腎の再吸収, 排泄以外の事が問題になる. 本実験で用いられた線量とこの実験期間では排泄機構の障害によつて尿中 BAIBA が変化することは考えにくい.

上述のように BAIBA は thymine の代謝産物であり, thymine は DNA に特有な塩基である

ので核酸代謝の障害が起れば BAIBA の量の変化が起る事が考え得る。事実白血病患者¹²⁾、癌患者^{13)~16)}、原子炉の事故¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾、放射線⁴¹⁾等により尿中の BAIBA が増加することが報告されており、DNAの破壊が増加して大量のチミンが放出される結果と考えられている。然し少量の照射では一時的に BAIBA 量の低下があり⁷⁶⁾、大量の照射の場合は一時的に増加するという報告があり⁴¹⁾、BAIBA 量の増減は核酸破壊だけに関係するとは言えない。

前述のように BAIBA は人間は正常でも10~30 mgを一日量と認められている⁸²⁾。久保田のマウスの実験⁷⁶⁾及び本田の家兎の実験⁴¹⁾などでも正常でも認められている。然し犬の場合には認められなかつたとも言われている¹⁷⁾。Fink が rat で示したように⁵⁷⁾ 食飼中に pyrimidine 化合物が有るとその一部が排泄される事は当然考えられるし、又正常状態でも赤血球の核は毎日相当破壊され、その一部が尿中へ出るとしてもある量の BAIBA が尿中に出ても良いと考えられる。気嚢の計算によると人体で毎日放出されるノルモプラストの核数からだけでも、1日約 250mgの BAIBA が尿中に排出された事になる⁸³⁾。thymine は再利用されないで DNA-thymine は thymidine に degradate するまでに一部が再利用されることも考えられる。本実験では不要な thymidine が入る事を恐れて合成飼料で実験を行つたが、食物や水分の摂取量、体重などはほとんど不変で、BAIBA 量の著明な増加や減少は見られなかつた。

rat では照射前10mg程度の BAIBA 量が認められるが、ここで 250R, 500R, の放射線照射を行うと個体によつて多少異なるが照射後1~4日の間は減少し、その後回復に向つている。250R,

500R, による照射線量の差は著明ではない。此れは 250R, という少量の線量でも BAIBA は変動が起る事、及び少量照射の場合と大量照射の場合とで BAIBA の量の変動の機構が異なる事が考えられる。BAIBA が放射線照射により一時低下する事は久保田がマウスで 300R 照射後一日目に認めている⁷⁰⁾。そして thymidine 合成過程の抑制によるものと解釈しており、さらに本田

の家兎の実験で小線量で BAIBA の減少を認めている⁴¹⁾。又 Gjessing は腫瘍患者の X線照射中 BAIBA が一時減少する例を認めて、リンパ球形成の低下によると考えているが¹⁵⁾、thymidine 合成の低下とすれば lymphocyte 形成の低下は原因でなく結果であるともいえる。500R位で BAIBA が増加しても良いと思われるが本実験で増加せず減少したのは本田の実験⁴¹⁾と同様低線量率であるので、動物に対して致死的な線量でなかつたためであろう。

細胞が破壊し合成の逆の道を通つて行くとすれば DNA-thymine → thymidine (TdR 又は (TMP)) となり、その thymine の一部が再利用され DNA-thymine に入るとすれば当然 thymidine pool は増大し、BAIBA も増加しても良いであろうが、本実験では増加ではなく減少しているので、此の範囲の照射では細胞の破壊と BAIBA は無関係であろう。

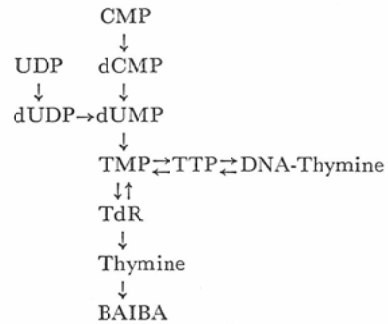


Fig. 15: metabolic map of the synthesis of DNA-thymine and excretion of β -aminoisobutyric acid (BAIBA)

核酸代謝の経路は大体 Fig.15の様である。

放射線によつて BAIBA が減少するのは thymidine の pool size が減少するためと考えるのが最も妥当であろう。TMPの生合成は dCMP → dUMP をへて TMPになる経過が唯一の方法とされている。したがつて此の部の障害があれば thymidine pool も減少し、BAIBA も減少すると考えられる。もし此の部分のみの阻害剤が有れば、これを用いた場合に BAIBA はどの様に変動するかを見ると放射線の作用機構解明の手がかりになる。

aminopterin は folic acid の antagonist として比較的古くから実際面でも白血病の治療に用いられて居るが⁴⁶⁾⁸⁴⁾⁸⁵⁾, dUMP→TMP のメチル化は folic acid が必要であるが, これはおそらく N⁵,10-methenyl-tetrahydrofolic acid の誘導体であるとされている. 此の物質は folic acid の還元によつて生ずる⁸⁶⁾⁸⁷⁾, aminopterin は folic acid の還元を阻止するので結局は dUMP のメチル化を阻害する事になる^{45)46)88)~93)}, aminopterin をラツテに1.25mg/kg投与した場合と 200R, 全身照射した場合, erythropoietic activity に対する変動の curve が似て居ると言う実験があるが⁸⁴⁾オリエンタル固型食のラツテに 2 mg/kg, 投与すると, 投与後 BAIBA の減少が軽度に見られた. 一方, 合成食ラツテに同量投与 (2 mg/kg) では, 直後から 4 日目まで著しい減少が見られたが, 5 匹中 3 匹が 5 日目までに死亡している. 此れは核酸欠乏食のために aminopterin の効果が著しいと考えられるので, 更に量を少く 1 mg/kg投与したが此の場合も同様に 5 日目に 5 匹中 2 匹が死亡している. 死亡の直前においてとくに BAIBA が著明に増加するとか, あるいは減少するとか言う傾向は見られなかつた. 即ち死亡と BAIBA の量とは関係がない様に思える.

aminopterin による尿中の BAIBA の変動と照射による変動のパターンは非常に良く似ている. 此の事実から, thymidine 合成に対して照射による障害は aminopterin による障害に依っている事がわかる. 更に此等を実証する様な多くの実験がある. 例えば 200~400R 程度で rat では照射組織に deoxyriboside が増加するが, 此等は全部 deoxycytidine であり thymidine は見られない. 又 rat に全身照射 (0~600R)⁴⁾, 直後一日尿中に dCMP が増加する⁴⁸⁾⁹⁵⁾. 此等は Fig.15 からわかる様に thymidine の合成障害が高度に起つている事を意味する. 又 Sugino 等は rat の胸線に 400R すると dCMP→dUMP→TMP の道の酵素である dCMP deaminase と TMP synthetase の活性の低下が照射後 2~3 日に最も著明であり 4~5 日には regeneration にむかうと言う⁹⁷⁾. 以上の事から考えて, 照射による減少は thymidine

合成の障害と深い関係にある事が考えられる⁴⁸⁾.

次に TMP→DNA-thymine が異常に促進するならば thymidine pool が減少することも考えられる. 例えば細胞の破壊が多量にありそれをおぎなうために促進される事も考えられるが, ここの DNA polymerase は適当量の照射では阻害されるようである. (TdR) TMP→TTP→DNA のどこかが inhibit されれば pool の増加が起り BAIBA が増加すると考えられる. Creasey 等は 100R 程度で障害を受けると言っているが⁹⁸⁾, Potter 等は 400R 程度の照射では TMP kinase や DNA polymerase の活性に変化がなく, この経路は相当 radioresistant であるようである⁹⁷⁾⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾. 然し大量に照射された場合にはこの道の障害が役割を演ずるであろう. 2000R 以上の大量照射の場合に家兎で BAIBA が照射直後 2~3 日に増加する本田の実験⁴¹⁾があり, この経路の障害が勿論考えられるが細胞の破壊と再利用など不明な点が多い.

azathymine は pyrimidine の analogue で aminopterin と異なり DNA-thymine 合成系に撰択的である. thymidine 又はその derivative の利用を阻害すると考えられていたが Fig.12, 13, 14 に示すように 1 mg/kg でも 2 mg/kg で注射後 8~12 日に於て著明な増加が見られる. これは大量照射による BAIBA の経日的パターンと異なる. thymine は急速に分解され利用されないとされているが⁸⁷⁾⁸⁸⁾⁸⁹⁾, azathymine は生体内で transdeoxyribosidation してその deoxyriboside である. deoxyazathymidine になり⁵³⁾⁵⁴⁾⁵⁵⁾ DNA-thymine の中へ転入される⁵⁴⁾¹⁰²⁾¹⁰³⁾ (生物によつて異なるが約 7~18%). 従つてある程度 thymidine の competitor として働くであろう.

6-azathymidine は C¹⁴-formate の DNA-thymine への incorporation を抑制し, dUMP の methylation を抑制する事も考えられ¹⁰³⁾, DNA 生合成の inhibition の原因の一つであると考えられている. azathymidine を与えても TMP は DNA-thymine に入るわけであるが, CdR は DNA-thymine には入らない言とう事実からすると, azathymidine が外から与えられると CdR から来る生合成が抑

制される事になる。したがって thymidine の precursor の methylation を抑制するとされる¹⁰⁸⁾, しかし azathymine の DNA 内への転入の程度と, 生長抑制の程度とは, 必ずしも関係がないとも言われている。aminopterin の作用と異なる事は本実験でも明らかであり本実験のように BAIBA が増加することからすると 1956, Prusoff⁵⁸⁾ の言うように TMP → DNA-thymine への経路の障害が主役割をもつことが考えられる。BAIBA の上昇が注射直後に起らないで, 8日後である事についてはこの実験からはわからない。あるいは thymidine の再利用の部分だけが障害されるのかもしれない。

以上のことから放射線は比較的小線量については thymidine とその前駆物質の間を阻害するために BAIBA が減少することが考えられる。

結 論

以上の考察からラツテに 250～500R 照射すると, 照射後約 3 日目に尿中 BAIBA の著明な減少があるのは aminopterin での障害, すなわち, dUMP→TMP の障害とほぼ同様の pattern をとるので TMP の合成障害によるためと考えられる。azathymidine によつて BAIBA が注射後約 8 日目に著明な増加がある。これは thymidine の利用が抑制されるためにこの様な現象が起ると考えられる。比較的大線量の放射線照射による BAIBA の増加と多少 pattern が異なるが放射線の場合は特異的な障害でなく広範であるが, azathymine に見られるような障害も一役演じていると考えられる。先天的代謝異常者のように BAIBA の分解酵素の障害が起れば BAIBA は増加するであろうが放射線やこれらの薬剤ではこの障害はありそうでない。

ま と め

(1) ラツテを無核酸飼料で飼育し, 250～500 R 全身照射, aminopterin 1 mg/kg, 2 mg/kg 投与後 2 週間の一日の尿中 BAIBA 量を測定した。

(2) 250～500R, 全身照射後 2～3 日目に尿中 BAIBA 量は減少した。

(3) aminopterin 投与後も 2～3 日目に BAIBA 量の減少をみた。γ線照射と同一の pattern であ

つた。

(4) 6-azathymine 投与後は 8 日目あたりに尿中 BAIBA 量の著明な増加がみられた。

(5) ラツテ全身 250～500R 照射は核酸合成の dUMP→TMP の経路に最も著明に作用していると考えられる。

謝 辞

稿を終るに際し終始御懇篤な御指導, 御校閲下さいました恩師気篤正巳教授に深謝の意を表すると共に, また御指導, 御協力をいただいた菱田講師ならびに教室員各位に深く感謝致します。

文 献

- 1) Crumpler, H.R., E. Dent, H. Harris and R. G. Westall: *Nature* **167**, 307 (1951).
- 2) Fink K., R.B. Henderson, R.M. Fink.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **78**, 135 (1951).
- 3) Sutton, H.E.: "The metabolic Basis of Inherited Disease", McGraw-Hill, New York, (1960).
- 4) Harris, H., *Ann. Eugenic* **18**, 43 (1955).
- 5) Harris, H., *Eugenics Lab. Mem.*, **37**, 1(1953).
- 6) Evered, D.F.: *Bioch. J.*, **62**, 416 (1956).
- 7) 寺尾寿夫: *精神神経学誌*, **62**, 2026 (1960).
- 8) 中村大之介: *生化学*, **29**, 242 (1957).
- 9) Gartler, S.M., *Ame. J. Humn Genet.*, **11**, 257 (1959).
- 10) Gartler, S.M., I.L. Firshein, & T. Gidaspow: *Acta. Genet.*, **6**, 435 (1957).
- 11) Fink, K.: *proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **76** (1951).
- 12) Awapara, J.: "The Leukemias: Etiology, pathophysiology and Treatment" (edited by Rebuck, J.W., Bethell F.H. & Monto R. W.) Academic Press. Inc., New York(1957).
- 13) Ishiara I. & Komori Y.: *医学と生物学*, **22**, 1 (1952).
- 14) Awapara, J. & C.C. Shullenbuger: *Clin. Chem. Acta.* **2**, 199 (1957).
- 15) Gbessing, E.C. & S. Warren: *Rad. Ras.* **15**, 276 (1961).
- 16) Isihara, I., Y. Komori & Y. Yokoo: *医学と生物学*, **29**, 50 (1953).
- 17) Rubini, J.R., E.P. Cronkite, V.P. Bond & T. M. Flidner: *Proc. Soc. Exp. Bilo. & Med.*, **100**, 130 (1957).
- 18) Gerber, G.B., G. Gerber, S. Kurohara, K.I. Altman & L. Hempelmann: *Rad. Res.* **15**, 314 (1961).
- 19) Brucer, M., G. Andrews: *Oak Ridge Nat. Lab. Report* (1958).

- 20) Pare, C.M.B. & M. Sandler: *Lancet* **266**, 702 (1954).
- 21) Dent, C.E. & Walshe, J.M.: "Liver Disease", (Ciba Foundation Symposium) (Sherlock, S. & Wolstenholme, G.E.W. eds.) McGraw Hill, New York (1951).
- 22) Wilson, V.K., M.L. Thomson & C.E. Dent: *Lancet* **235**, 66 (1953).
- 23) Cain L.: *Univ. Texas Publ.* **5109**, 1959 (1951).
- 24) Wright, S.W. & K. Kink: *Am. J. Ment. Deficiency* **61**, 530 (1957).
- 25) Fink, K. & R.M. Fink: *Fed. Proc.*, **17**, 219 (1958).
- 26) Goodman, H.O., J.S. King & J.J. Thomas: *Nature*, **204**, 650 (1964).
- 27) Armstrong, M.D., Yates, Y. Kakimoto, K. Tamiguchi & T. Kappe, *J. Biol. Chem.*, **238**, 1447 (1963).
- 28) Meister A.: "Biochemistry of the Amino Acid" II p, 1035, Academic press. New York (1965).
- 29) Fink, R.M., Fink, K. & Henderson R.B. *J. Biol. Chem.*, **201**, 349 (1953).
- 30) Fink, R.M., McGaughey, C., Cline, R.E. & Fink, K., *J. Biol. Chem.*, **218**, 1 (1956).
- 31) Fink, K.: *J. Biol. Chem.* **218**, 9 (1956).
- 32) Fink, K., Cline, R.E., Henderson, R.B. & Fink, R.M.: *J. Biol. Chem.* **221**, 425 (1956).
- 33) Gartler, S.M.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **80**, 400 (1959).
- 34) Canellakis, E.S.: *J. Biol. Chem.*, **221**, 315 (1956).
- 35) Grisolia, S. & Wallach, D.P.: *Biochim. et Biophys. Acta*, **18**, 449 (1955).
- 36) Caravaca, J. & Grisolia, S.: *J. Biol. Chem.*, **231**, 357 (1958).
- 37) Plentl, A.A. & R. Schoenheimer: *J. Biol. Chem.* **153**, 203 (1944).
- 38) Brown, G.B., P.M. Poll & H. Winfeld: "Phosphorus, Metabolism" (W.D. McElroy & B. Glass eds) Johns Hopkins Press, Baltimore (1952) P. 388.
- 39) Holmes, W.L., W.H. Prusoff & A.D. Welch: *J. Biol. Chem.*, **209**, 503 (1954).
- 40) Cronkite E.P. and V. Bond: "Radiation Injury in Man", Thmas, New York (1960).
- 41) 本田崇博: *昭医誌*, **25**, 5 (1965).
- 42) Hecht, L.I. and V.R. Potter: *Cancer. Res.* **16**, 988 (1956).
- 43) Nygaard, O.R.: "Effects of Ionizing Radiations on Immune Processes" (C.A. Leone ed.) p. 47 Gordon & Breach, New York, (1962).
- 44) Davidson, J.N.: "The Biochemistry of the Nucleic Acids", Methuen, London (1960).
- 45) Brockman, R.W.: "Advances in Cancer Research" **7**, (A. Haddow & S. Weinhouse eds) p. 192 (1963).
- 46) Busch, H., "Biochemistry of Cancer Cell", p. 129, Academic Press, New York (1962).
- 47) McDougall, B.M. & Blakley, R.L.: *J. Biol. Chem.* **236**, 832 (1961).
- 48) Wahba, A.J. & Friedkin, M.: *J. Biol. Chem.* **236**, PC 11, (1961).
- 49) Fruton, J.S. & S. Simonds: "General Biochemistry" p. 898 (John Wiley & Sons. Inc.) New York (1957).
- 50) Farber, S., L.K. Diamond, R.D. Sylvester & J.A. Wolff: *New England J. Med.* **238**, 787 (1948).
- 51) Gunz, F.W.: *Blood* **5**, 161 (1950).
- 52) Seeger, D.R., Cosulich, D.B., Smith, J.M. & Hultquist, M.E.: *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1753 (1949).
- 53) Prusoff, W.H., L.G. Lajtha & A.D. Welch: *Biochim. Biophys. Acta*, **20**, 209 (1956).
- 54) Prusoff, W.H.: *J. Biol. Chem.* **215**, 809 (1955).
- 55) Pcusoff, W.H.: *J. Biol. Chem.*, **226**, 901 (1957).
- 56) Prusoff, W.H. & Welch, A.D.: *J. Biol. Chem.*, **218**, 929 (1956).
- 57) Fink, K., Henderson, R.B. & Fink, R.M.: *J. Biol. Chem.*, **197**, 441 (1952).
- 58) Gerber, G.B., Gerber, G., & Altman, K.I.: *Nature*, **187**, 956 (1960).
- 59) Conden, R. et. al.: *Biochem. J.*, **38**, 224 (1944).
- 60) 佐竹一夫: "クロマトグラフ" 共立出版, 東京 (1952).
- 61) Block, R.J., E.L. Durrum, and G. Zweig: "A Manual of Paper Chromatography and Paper Electrophoresis" (1955).
- 62) 日本化学会: "実験化学講座 2, 基礎技術 II" 丸善, 東京 (1957).
- 63) 日本化学会: "実験化学講座, 23, 生物化学 I" 丸善, 東京 (1957).
- 64) 桑田智: "クロマトグラフィ" 広川書店, 東京 (1961).
- 65) 桑田智: "続クロマトグラフィ" 広川書店, 東京 (1961).
- 66) 柴田村治: "ペーパークロマトグラフ法の実際", 共立出版, 東京 (1957).
- 67) 佐竹一夫: *化学の領域*, **4**, 8 (1950).
- 68) 水野: *日医放会誌*, **17**, 701 (1957).
- 69) 田中: *総合研究, 研究課題*, 9115 (1958).
- 70) Lederer, E., and M. Lederer: "Chromato-

- graphy" (1957).
- 71) Rubini, J.R.: *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* **100**, 130 (1959).
- 72) Rockland, L.B. et al: *Anal. Chem.* **23**, 1142 (1951).
- 73) Bull, H.B. et al: *J. Am. Chem.* **71**, 550 (1949).
- 74) Naftaline, L.: *Nature*, **161**, 763 (1948).
- 75) Boissonnas, R.A.: *Helv. Chem. Acta*, **33**, 1975 (1950).
- 76) 久保田春男: *日医放会誌*, **20**, 180 (1961).
- 77) Fink, K., & McGaughey C.: *Fed. Proc.*, **13**, 207 (1954).
- 78) Coon, M.J.: *Federation Proc.*, **14**, 762(1955).
- 79) Robinson W.G. & Coon, M.J.: *J. Biol. Chem.*, **225**, 511 (1957).
- 80) Kupiecki, F.P, & Coon, M.J., : *J. Biol. Chem.* **229**, 743 (1957).
- 81) Kakmoto, Y. & Armstrong M.D.: *J. Biol. Chem.*, **236**, 3283 (1961).
- 82) 柿本泰男: *代謝*, **2**, 507 (1965).
- 83) 氣駕正己: *昭医誌*, **22**, 331 (1962).
- 84) Wintrobe M.M.: "Clinical Hematology" P. 977, Lea & Febiger, Philadelphia (1961).
- 85) Burchenal, J.H.: *Fed. Proc.*, **13**, 760(1954).
- 86) Huennekens F.M., Osborn, M.J. & Whitely, H.R., *Science*, **128**, 120 (1958).
- 87) Rabinowitz, J.C.: "The Enzymes" (P.D. Boyer, H. Lardy & K. Mybäck eds) vol. 2, pp. 185—252, Academic Press, Mew York (1961).
- 88) Futtermann, S.: *J. Biol. Chem.*, **228**, 1013, (1957).
- 89) Peter, J.M. & Greenbag, D.M.: *Biochem. et Biophys. Acta* **32**, 273 (1959).
- 90) Werkheiser, W.C.: *Biol. Chem.*, **236**, 888 (1961).
- 91) Wacker, A., Ebert, M. & Kolm, H.: *Z. Naturfosch*, **136**, 141 (1958).
- 92) Aronow, L.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **127**, 116 (1959).
- 93) Condit, P.T.: *Science*, **134**, 1421 (1961).
- 94) Lamerton, L.F. & Belcher, E.H.: "Advances in Radiobiology" (Hevesy et al eds) p. 321, Oliver & Boyd, Edinburgh (1955).
- 95) Parice, K.J.: "The Cell Nucleus" (J.S. Mitchell ed.) p. 82, Academic Press Inc., New York (1960).
- 96) Ord, M.G., L.A. Stocken: *Biochim. Biophys. Acta.* **29**, 201 (1958).
- 97) Sugino, Y., E.P. Frennel & R.L. Potter: *Rad. Res.*, **19**, 682 (1963).
- 98) Creasey, W.A., & L.A. Stocken: *Biochem. J.*, **72**, 519 (1959).
- 99) Potter, R.L. & V. Beuttner-Jannsch: *Rad. Res*, **9**, 168 (1958).
- 100) Nygaard, O.F. & R.L. Potter: *Rad. Res.*, **16**, 243 (1962).
- 101) Nygaard, O.F. & S. Guttes: *Intern. J. Radio. Biol.* (in press).
- 102) Wacker, A.: "Progress in Nucleic Acid Research" Vol 1, (J.N. Davidson & W.E. Cohn eds) p. 393 Academic Press, New York (1963).
- 103) Skoda J.: "Progress in Nucleic Acid Research" Vol. 2, (J.N. Davidson & W.E. Cohn eds) p. 201, Academic Press New York (1963).