OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	分裂細胞に対する各種薬剤と放射線との併用効果に関する実験的研究(第14報)アクリフラビンに関する実験
Author(s)	黒坂, 弘
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(6), p. 1217-1226
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19390
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

分裂細胞に対する各種薬剤と放射線との併用効果に関する実験的研究 (第14報) アクリフラビンに関する実験

北海道大学医学部放射線医学教室(主任 若林勝教授)
黒坂弘

(昭和34年6月25日受付)

緒論

細胞分裂に対するアクリフラビンの影響については Dustin[1], Bauch[2], Loveless & Revell[3], Lettré & Lettré[4], Nakahara[5][6] 等によつて詳細な検討が行われている. アクリフラビンは核分裂を抑制し, 異常にする物質として知られ, 放射線に類似する作用 (radiomimetic effect) を示すところのいわゆる radiomimetic agent であることが明らかにされている.

著者の教室においては数年来放射線生物作用を明かにする手段として種々なる薬剤の作用と放射線作用とを比較検討し更に両者の併用効果より追究している[7][8][9][10][11][12].

著者はその一端として放射線類似作用を有するアクリフラビンに就いて実験を行つたものである. 即ちアクリフラビンを用い之が腹水肉腫細胞に対し如何なる影響をあたえるかを詳細に検索した. 次にこれとX線との併用効果を比較検討し, 更に両者の併用効果を種々なる条件下に追究したものである.

実験方法

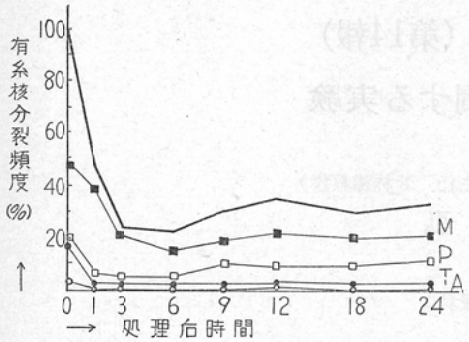
実験材料としてはウイスター系白鼠 (体重80～100g) にMTK肉腫Ⅱを移植し, 移殖後4日目のものを用いた. 腹水を処置後経時的に採取し, アセトダリア染色おしつぶし法によつて作つた標本に就いて有糸核分裂頻度, 分裂各期の変動及び中, 後期の染色体の形態的変化を指標に観察した. 有糸核分裂頻度は腫瘍細胞2000個に含まれる分裂細胞を数え, 処置前の分裂頻度を 100として, 処置後の値をその増減率として表した. また各実験群とも5～6例の平均値で図示した. X線照射は 140 KVp 3mA, 濾過板 0.3 mmCu+ 0.5mmAl 半価層0.43mmCu, 動物焦点間距離23cm, 線強度 29.7r/min, 200r 全身一時照射とした. アクリフラビン (武田製薬) (以下「A」と略称) を食塩水に溶解し, 2.5mg～ 0.005mg/ 100g の各投与量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

腹水肉腫に対するX線の作用についての業績は既に多数あるが之を追試し以下の実験の対照とした. 有糸核分裂頻度は照射1時間後最低となり, 処置前値の約—80%を示し, 3時間後に増加し始め9時間に処置前値に戻つた. その結果は先人田尻[10], 木戸[13]等の成績にほぼ一致する. ここでは放射線類似作用 (radiomimetic effect) を有する「A」の影響をX線と比較するために中期及び後期における染色体の形態的変化について検討した. 第1表の如く中期染色体においては照射1時間～3時間後にかけて染色体の粘着を示すものの増加がみられた. その後は徐々に回復を示して照射6時間後にほゞ処置前の状態に復した. 後期染色体においては染色体橋の形成, 染色体の遅滞を示すものが多く, 特に染色体の遅滞が著明である. これら後期の変化は照射1時間後が最も著明であるが12時間後においても尚多数の異常細胞が

第1図　有糸核分裂頻度の変化　（A 2.5mg/ 100g 投与）



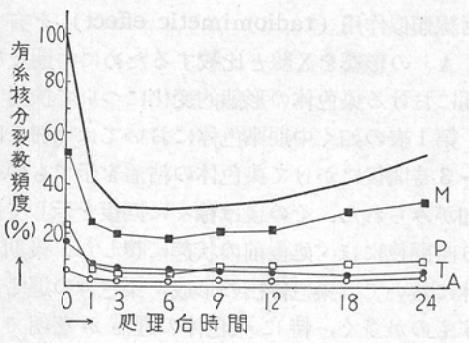
P＝前期，M＝中期，A＝後期T＝終期

第　1　表

	分類＼処置後時間	0	1	3	6	9	12
中期染色体	正常型	34	5	17	33	26	31
	粘　着	7	26	22	10	10	13
	凝　集	5	17	8	5	11	4
	その他	4	2	3	2	1	2
	計	50	50	50	50	48	50
後期染色体	正常型	17	7	14	16	14	17
	橋形成	2	3	6	4	4	5
	遅　滞	0	10	7	5	12	6
	その他	1	0	0	0	0	0
	計	20	20	27	25	30	28
合計		70	70	77	75	78	78

X線照射後の染色体異常

第2図　有糸核分裂頻度の変化　（A 1.0mg/ 100g 投与）



観察された．

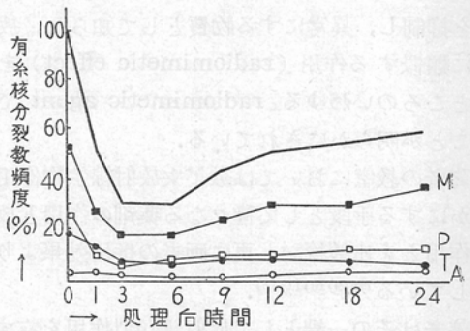
実験Ⅱ　アクリフラビンの影響

第　2　表

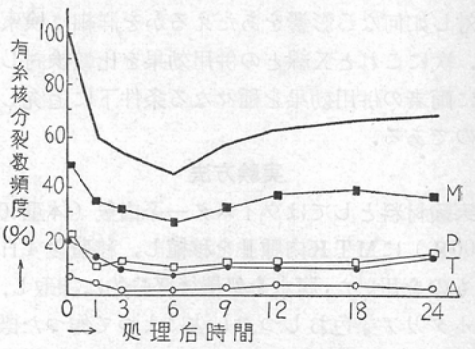
	分類＼処置後時間	0	1	3	6	9	12
中期染色体	正常型	35	1	6	14	23	25
	粘　着	6	23	26	25	20	22
	凝　集	7	24	14	8	5	3
	その他	2	1	2	3	1	0
	計	50	49	48	50	49	50
後期染色体	正常型	17	1	8	10	11	14
	橋形成	1	23	15	7	7	3
	遅　滞	0	1	1	2	1	2
	その他	1	0	1	1	0	0
	計	19	25	25	20	25	19
合計		69	74	73	70	74	69

アクリフラビン投与後の染色体異常

第3図　有糸核分裂頻度の変化　（A 0.5mg/ 100g 投与）



第4図　有糸核分裂頻度の変化　（A 0.1mg/ 100g 投与



「A」の腫瘍細胞に対する影響についてMTK肉腫Ⅲを用い種々に投与量を変えてこれを実験検

写真1　X線照射後の染色体の粘着

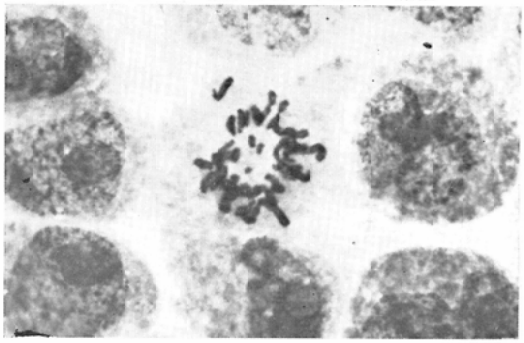


写真2　X線照射後の染色体の凝集

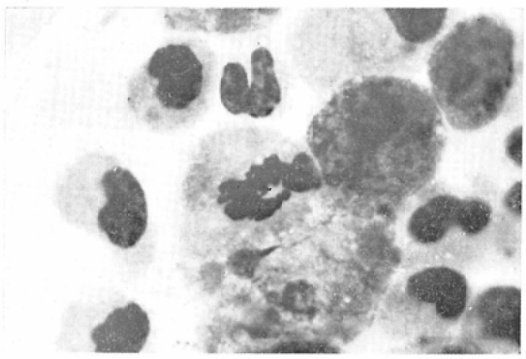


写真3　X線照射後の染色体の遅滞及び橋形成

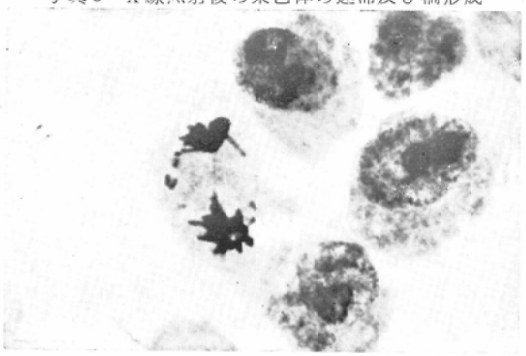


写真4　アクリフラビン投与後の染色体の粘着

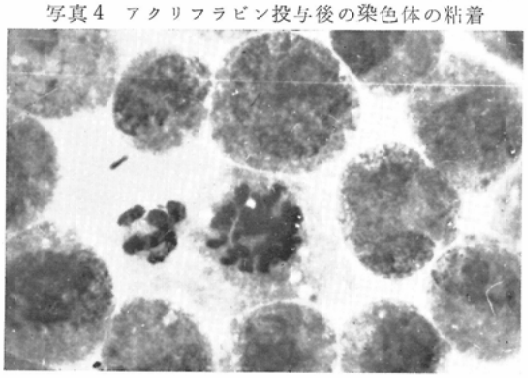


写真5　アクリフラビン投与後の染色体の凝集

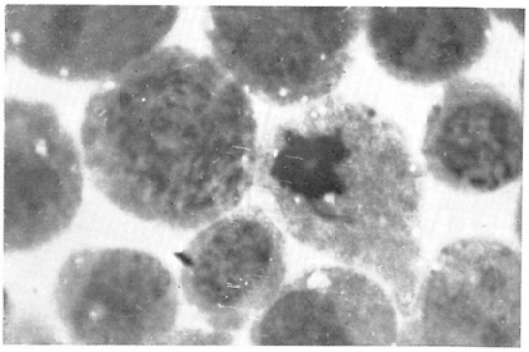
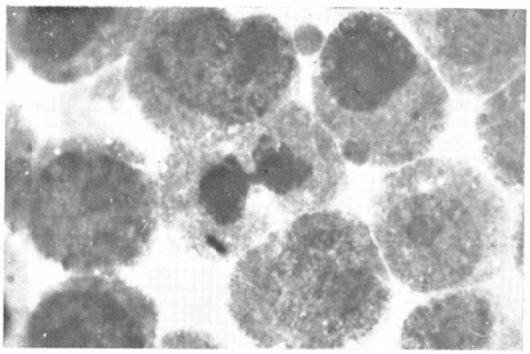


写真6　アクリフラビン投与後の橋の形成



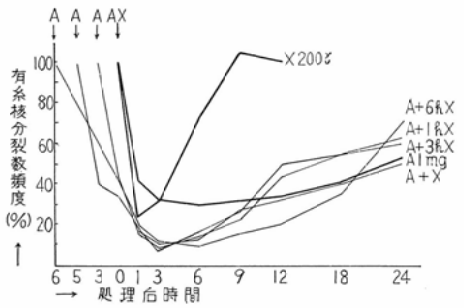
討した．

1)　「A」 2.5mg/ 100g投与

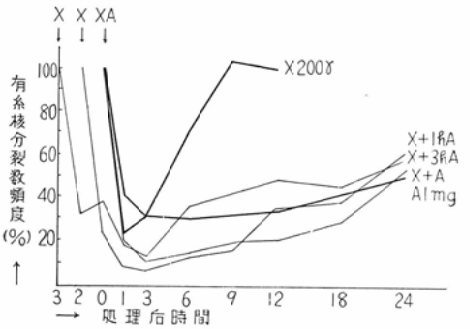
この場合有糸核分裂頻度は第1図の如くで処置1時間後においてすでに減少が見られ，3乃至6時間で最低値を示し，処置前の−75%にまで減少した．その後は稍々増加が見られるが，24時間後に至るも尚処置前値の−65%を示した．それ以後は腹水が非常に稀薄となり，腫瘍細胞は染色性が低下し，一般に細胞の膨潤が著明であつた．

分裂各期について見ると前期は「A」投与1時間後にして最低値に達し，処置前値の30%を示し，その後6時間まで著しい変化なく9時間後から徐々に増加が見られたが，24時間後においても処置前値の約半分である．中期は投与1時間後にして減少を示し，6時間にて最低値に達した．以後僅かに増加するも24時間にて処置前値の40%を示すまでに回復するにとどまつた．後，終期は1時間で最低値を示し以後24時間に至るも大きい変化はなかつた．

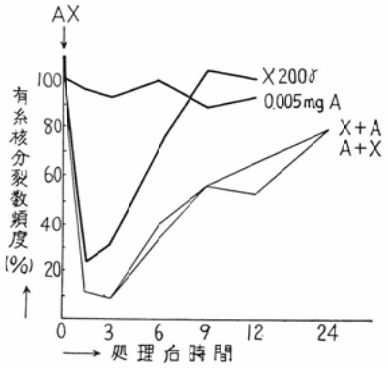
第5図　有糸核分裂頻度の変化（A 10mg投与X 200γ照射並にA＋Xの比較）



第6図　有糸核分裂頻度の変化（A 1.0mg 投与X 200γ照射並にX＋Aの比較）



第7図　有糸核分裂頻度の変化（A 0.005mg投与X 200γ照射並に併用の比較）



次に中期及び後期細胞の染色体の形態的変化を見るに中期染色体においては染色体の粘着，凝集後期においては染色体橋の形成等が見られ，投与1時間後に最も多く正常な細胞は殆んど認められなかつた．異常細胞は3時間後から次第に減少し，12時間後には殆んど処置前に復した．また静止核にも細胞質の空胞形成，染色性の低下，粘着性の増加等が見られたがこの場合も投与1時間後に最も著明であつた．

2)　「A」 1.0mg/ 100g投与

有糸核分裂頻度は第2図の如く1時間後に減少を示し，6時間後には最低値となり処置前値の－70%を示した．その後は回復に向うが24時間後においても尚処置前値の－47%を示すにすぎない．

染色体の形態的変化は第2表の如くであつて中期においては染色体の粘着，凝集が投与1時間後から著明に観察される．その後は染色体の異常は徐々に回復するが12時間後においても処置前に帰つていない．染色体の粘着を示すものは投与1時間から12時間まで同程度に見られるが，染色体の凝集を示すものは1時間後が最も強度であり，3時間後にはすでに回復に向い，6時間後に処置前に復した．後期においては染色体橋の形成を示すものが最も多く見られ，X線照射において著明に観察された染色体の遅滞を示すものは極めて僅かであつた．（写真4，5，6）これら異常細胞の出現は投与1時間後が最も強度で，3時間後から徐々に回復し，9時間後には処置前に帰つた．またこの投与量においては静止核細胞に対する影響は軽度であつて僅か細胞の膨潤が見られるのみであつた．

3)　「A」 0.5mg/ 100g投与

第3図の如く処置1時間後に有糸核分裂頻度は減少を示し，6時間後で最低値に達し，処置前値の－70%前を示した．その後は回復に向うが24時間後においても尚処置前値の－45%に達するに過ぎない．

分裂各期について見ると分裂頻度に対応し特別な変化はない．また染色体の形態的変化については染色体の粘着，凝集等の増加が見られた．

4)　「A」 0.1mg/ 100g投与

第4図の如く有糸核分裂頻度は6時間後で最低値に達し，処置前値の－55%を示し，その後は回復に向い24時間後の処置前値の－30%に達した．

分裂各期について見ると分裂頻度に対応した変化を示した．また染色体の形態的変化について見

第　3　表

実験方法	実験条件	最低値（%）	処置後の時間
単独実験	X 200γ	−76	1
	2.5mgA	−78	6
	10mgA	−69	3−6
	0.5mgA	−68	3−6
	0.5mgA	−54	6
	005mgA	−11	9
併用実験	10mgA（0）＋X 200γ	−89	3
	10mgA（60）＋X 200γ	−92	4
	10mgA（180）＋X 200γ	−93	6
	10mgA（360）＋X 200γ	−91	12
	X 200γ（0）＋10mgA	−89	3
	X 200γ（60）＋10mgA	−94	4
	X 200γ（180）＋10mgA	−87	6
	0.005mgA（0）＋X 200γ	−91	3
	X 200γ（0）＋0.005mgA	−91	3

各実験例における有糸核分裂頻度の最低値並び中に最低値出現時間

ると粘着，凝集等の増加が見られる．

5)　「A」 0.005mg/ 100g投与

有糸核分裂頻度は第7図の如く変化は無処置腹水の経時的変動の範囲である．

分裂各期について見るに投与後の分裂各期は処置前と同様の値を保ち12時間の経過によつても著しい差異を示さない．

次に中，後期の染色体の形態的変化について見ると軽度に染色体の粘着が見られたが，その後の分裂に支障を来す程強度ではなく，染色体の凝集，染色体橋の形成，染色体の遅滞等を示すものは見られない．

以上「A」はMTK肉腫Ⅱ腫瘍動物の腹腔内投与による有糸核分裂頻度は減少し，3～6時間で最低に達し，その後は徐々に回復するがいずれの投与量においても24時間後において処置前値に復さない．また分裂頻度の時間的消長は量の如何にかゝわらず同様の傾向を示した．しかしその変化の度合は投与量に対応した変化を示した．「A」は 2.5mg～ 0.1mg/ 100g と非常に広範囲の投与量においても尚腫瘍細胞に対して分裂抑制効果を示している．しかし分裂抑制効果にもかゝわらず腫瘍動物の生命延長効果はいずれの投与量においても認められずほぼ同一生命日数を示した．

次に染色体異常の出現率については投与1時間後に中期においては染色体の粘着，凝集，後期においては染色体橋の形成等最も多く認められた．それらの変化は投与量に対応して著しくなつた．

以上の結果をX線照射の場合と比較すると次の如くである．

1.　有糸核分裂頻度の時間的消長

X線 200r 照射では照射1時間後に著しい減少を示し，9時間で処置前に復する．「A」では投与3～6時間後に最低値を示し以後徐々に回復するも，0.1～ 2.5mg/ 100g投与では24時間でも処置前値に復さない．

2.　分裂各期の経過

X線では大体前期中期後期の順に減少する．「A」においてもX線同様の順で減少し，極めて類似した変化を示している．

3.　異常細胞の出現の経過

X線 200r 照射では中期染色体の粘着，凝集等の変化を示すものが照射1～3時間後に著明に増加を示し，また後期染色体においては染色体の遅滞を示すものが照射1時間後から急激な増加を示した．（第1表及び写真1，2，3）「A」においても同様に投与1～3時間後に中期染色体の粘着，凝集，後期染色体においてはX線照射の場合と異つて染色体橋の形成を示すものが著明に見られ染色体の遅滞は極めて僅かであつた．（第2表及び写真4，5，6）

実験Ⅲ　X線と「A」との併用効果

放射線と薬剤との肉腫細胞に対する併用効果を検討するに当り，先づ薬剤を投与し，その後に照射した場合（A＋X）その逆処置（X＋A）を行つた場合について実験を行つた．

即ち薬剤の投与量は「A」 1.0mg/ 100g，X線照射は 200r 全身一時照射と一定にし，各処理時間との関係に重点をおいて実験を行つた．

1.　「A」投与後X線照射（A＋X）

「A」投与直後，1時間後，3時間後，6時間後にX線照射を行い，その影響を観察した．

a) 「A」投与直後X線照射（$A_{(0)}+X$）

この場合は有糸核分裂頻度は第5図の如く3時間後最低値をとり，処置前値の−90%を示し，その後次第に回復し，24時間後処置前値の−50%までに復した．

分裂各期についてみると前期は1時間後に最低値となり，その後回復に向つた．中期は3時間後に最低値となり，分裂頻度に対応した変化を示した．後，終期は分裂頻度に対応した変化を示した．中，後期の染色体の形態的変化については殆んど「A」単独の変化と同様であつたが後期染色体に対する影響は稍々長時間にわたつて見られた．

即ち「A」の投与直後の照射を夫々X線及び「A」単独に比較するに分裂抑制度は処置9時間後までは両者のいずれよりも著明であつた．しかし12時間以後は「A」単独とほぼ同様な変化を示した．

b) 「A」投与1時間後X線照射（$A_{(60)}+X$）

X線照射後3時間で最低値−93%を示し，その後は回復に向い，24時間後で−40%まで戻つた．（第5図）

分裂各期についてみると各期ともX線照射3時間後で最低値を示し，ほぼ分裂頻度に対応した変化を示した．中，後期の染色体に対する影響特に異常細胞の出現率が強度になるということはなく，「A」単独にほぼ類似した変化を示されたが，後期において染色体橋の形成を示すものが稍々長時間にわたつて認められた．

即ち照射9時間後までX線及び「A」両者夫々の効果より大きいがその後は「A」単独より稍々早く回復している．

c) 「A」投与3時間後X線照射（$A_{(180)}+X$）

この場合の分裂頻度は第5図の如くX線照射後3時間（「A」投与6時間後）で最低値−90%に達し，その後次第に回復を示し，24時間で−40%まで回復した．

分裂各期について見ると前期は「A」投与1時間後で最低になり，X線照射3時間後まで変らず，その後僅かに回復した．中期はX線照射3時間後に最低になつた．後，終期については前期と同様に「A」投与1時間後に最低になり，3時間後まで大きい変化を示さず，その後は僅かに回復を示した．

染色体の形態的変化については前者と同程度で大きい相違は認められなかつた．

即ちこの場合も（$A_{(60)}+X$）と同じく照射9時間まではX線及び「A」の夫々より強い効果があつた．しかしその後は「A」単独より稍々早い回復を示した．

d) 「A」投与6時間後X線照射（$A_{(360)}+X$）

分裂頻度はX線照射6時間後（「A」投与12時間後）で最低値の−90%を示し，その後は回復に向い24時間で−30%まで回復した（第5図）．

分裂各期は各期ともX線照射6時間後（「A」投与12時間後）で最低値を示し，その後ほぼ分裂頻度に対応した変化を示した．

中，後期の染色体の形態的変化について見ると「A」単独に比して染色体橋の形成が稍々長時間にわたる外特別の変化は認められない．

この場合は照射18時間後までX線及び「A」の夫々より強い分裂抑制が認められたが，24時間後には「A」単独を上廻る回復を示した．

以上の如く「A」投与後のX線照射の実験結果は第5図の如くでいずれの場合もX線照射後3〜6時間で最低値に達した．この場合の分裂抑制は第3表の如くX線及び「A」の単独処理よりも明らかに強い効果があり，また照射9時間後までその効果は持続した．しかしながらその後の回復は「A」単独にほぼ類似したものである．

分裂各期について見るとほぼ分裂頻度に対応した変化を示し，分裂頻度が最低値に達した照射後3〜6時間においていずれの分裂期も最低値を示した．

中，後期の染色体の形態的異常については中期において染色体の粘着，凝集，後期においては染色体橋の形成が「A」投与1時間後において最も多数認められた．しかしながらその後のX線照射によつて特にその程度が著しくなることはなく「A」単独と殆んど同様の経過を示した．

2.　X線照射後「A」投与（X＋A）

a）　X線照射直後（A」投与（$X_{(0)}$＋A）

分裂頻度は第6図の如く処置3時間後に最低値−90%となりその回復は極めて緩徐であつて18時間後まで「A」単独より強い分裂抑制を示し，24時間で−45%まで回復した．

分裂各期についてみると，その変化はほゞ分裂頻度に対応した値を示した．

中，後期の染色体の形態的異常については中期に於いては染色体の粘着，凝集，後期においては染色体橋の形成等を示すものが見られたが「A」単独投与に比して殆んど相違はなく併用により特に著しくなることはなかつた．

即ち照射直後「A」投与は夫々の単独の処置よりも著明な分裂抑制が見られ，それは長時間にわたつて持続した．

b）　X線照射1時間後「A」投与（$X_{(60)}$＋A）

X線照射1時間後に−25%の減少を示した．ここで「A」の投与を行うと投与3時間後（照射4時間後）に最低値の−94%を示し，その後は徐徐に回復するが照射9時間後までは「A」単独よりも強い抑制が見られる．しかし12時間後から殆んど「A」単独と同様な変化を示し，24時間後に−37%までに復した復した．（第6図）

分裂各期については各期とも「A」投与3時間後で最低を示したが，その変化は分裂頻度にほゞ対応した変化を示した．

中，後期の染色体の形態的異常についてはX線照射後に染色体の粘着，凝集等の増加が見られる．そこに「A」投与を行うと染色体の粘着，凝集，及び染色体橋の形成が稍々増加を示す．しかし「A」単独投与に比して特に強まることはなく照射後7時間には殆んど「A」に類似した変化を示した．

この場合もX線及び「A」の単独の処置より強い効果が見られ，「A」投与9時間後までその効果は持続し，その後は「A」単独と同様な経過をとつた．

c）　X線照射3時間後「A」投与（$X_{(180)}$＋A）

この結果は第6図に示す如くX線照射1時間後に−76%まで分裂頻度の低下を示したが3時間後に稍々増加が見られた．そこで「A」投与を行うと分裂頻度は再び低下して照射3時間後で−93%の最低値を示した．その後徐々に回復して12時間以後ほぼ「A」単独と同様な変化を示し，24時間後には−40%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た変化を示している．

中，後期の染色体の形態的異常については（$X_{(60)}$＋A）の場合とほぼ同様な変化が認められた．

即ちX線及び「A」両者処置後はそれぞれ単独より強い分裂抑制が認められた．しかしその後は「A」単独より稍々高い分裂頻度で経過した．以上の如くX線照射後に「A」投与するにいずれの場合も分裂頻度は「A」投与3時間後で最低値となり，処置前値の−90%前後を示し，その後は徐々に回復して24時間後にはいずれも，−60%前後まで回復を示した．この分裂抑制は第3表に示す如くX線及び「A」単独のいずれの投与量よりも強度で，しかも（$X_{(180)}$＋A）を除いて長時間にわたつて抑制を示した．

分裂各期についてはいずれの場合も各期共「A」投与3時間後に最低値となり，分裂頻度に対応した変化を示した．

中，後期の染色体の形態的異常についてみるといずれも中期において染色体の粘着，凝集，後期においては染色体橋の形成が見られ「A」投与1時間後に最も高い頻度で出現した．

この場合分裂抑制は「A」単独より強度であるにも拘らず染色体の変化については「A」単独にほぼ類似した変化を示し，併用によつて異常の出現度が強められるといつたことは認められなかつた．

実験Ⅳ　「A」の無効量とX線との併用

分裂頻度に対して殆んど変化を示さない微量薬剤の投与によつて放射線の作用に変化の生ずることがいくつかの薬剤[7)6)]においてすでに実験されている．著者も「A」について放射線の作用に如何なる変化を示すかを検討した．

1) 「A」 0.005mg/ 100g投与直後X線照射

有糸核分裂頻度は処置1時間後に既に減少し，3時間後には最低値に達し処置前値の−91%となつた．その後回復に向い9時間で処置前の−50%，24時間後に−20%までに戻つた．分裂各期についてはX線単独と同様先づ前期が減少し，次で中期後期終期の順に減少した．

次に染色体の形態的変化について見るに中期染色体の粘着及び凝集，後期染色体においては染色体橋の形成，遅滞等が見られ，その出現頻度も処置1時間後に最も著明であり，X線単独に極めて類似した変化を示した．

2) X線照射直後「A」 0.005mg/ 100g投与

有糸核分裂頻度は前実験と略等しく，処置3時間後最低値（−91%）を示し，その後回復に向い24時間後に−20%までに回復したが処置前値に復することはなかつた．

分裂各期，染色体の形態的変化については殆ど前実験と同様でX線単独に類似した変化を示した．

以上の如く分裂頻度に対して全く変化を現わさない「A」 0.005mg/ 100gを照射の前後に投与した場合X線単独に比し有糸核分裂頻度は著明に減少し，処置3時間後に最低値−91%を示しその後も長時間にわたり強い分裂抑制が見られ，X線単独においては照射9時間後には処置前値に復するに対して「A」 0.005mg投与群においては−40%を示し，24時間後においても処置前値に戻ることはなかつた．

分裂各期の状態，染色体の形態的変化についてはX線単独の場合と極めて類似した経過を示した．

総括及び考按

「A」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急激に減少を来し，投与3～6時間後に最低値を示したその後は次第に回復に向うが投与24時間後にいたるも処置前値に戻ることはなかつた．

0.1mg～ 2.5mg/ 100gの量範囲では投与量に対応した変化が見られるが変化の時間的経過はほぼ同様である．また 0.005mg/ 100g投与では分裂細胞に対して著明な変化はなかつた．

分裂各期の変動について見ると分裂頻度にほぼ対応した変化が見られて，ある分裂期が特に変つた行動を示すことはなかつた．

中，後期染色体の形態的変化としては中期染色体では粘着，凝集が，後期においては染色体の粘着によつて生じた橋の形成（bridge）が著明に認められた．

Dustin[2] によれば「A」は preprophase に障害をあたえ分裂抑制と分裂の末端において Nuclear Pycnosis を生ずることを明らかにした．Bauch[2] によると「A」は typical chromosomepoison であつて中期染色体の粘着，後期における染色体橋の形成等の変化は染色体基質（matrix）のコロイド状態の変化に原因するものとしている．Nakahara[5][6] はフキバツタ精母細胞における実験で「A」は後期における染色体の分離と移動をはなはだ障害することを明らかにし，この障害は染色体の異常な粘着性の生ずることに由来すると考えている．このように「A」の分裂細胞に対する影響は極めて放射線の影響に類似したものである．[1][3][14] しかし後期染色体における変化を見るに「A」では Nakhara[5][6] の報告の如く染色体の粘着に基く橋の形成を示すものが多く，染色体の切断により起る変化ではない．これに反しX線 200r 照射においては染色体橋の形成を示すものが僅かで後期染色体異常は染色体切断によつて生じた染色体の遅滞を示すものが多く，この場合は「A」に見られたような強度の粘着性に結果される染色体橋の形成を示すものが極めて少ない．「A」は preprophase において核酸と結合して染色体の表面を包んでいる物質の代謝を阻害するためにこの粘着が生じてくるものと考えられている[1][2]．X線照射によつてもこのような染色体の表面に粘着性があらわれてくるが，これは染色体に析出している核酸の基質が照射において重合形態から非重合状態に変化することによるものと考えられて居り Lea[15] はこれを“physiological effect”と呼んでいる．この

うな染色体の粘着性の変化は構造的変化に比すると特異性の少い変化であるといわれて居り，このようなことから「A」及びX線による染色体のよ粘着性の変化もおそらく同一機構によるものと考えられる．

以上のことから「A」の染色体に対する影響はX線の“physiological effect”に相当するものであつて，X線においてみられるような“Structural change”は「A」には殆んど現われないものであろう．

次にX線と「A」との併用の場合について検討する．

「A」投与した後にX線照射するときも，その逆の場合も両者の効果には著しい差はない．

両者とも「A」及びX線それぞれより著明な分裂抑制が示された．第3表の如くX線の分裂頻度の最低値は−76%，「A」（1.0mg/100g）においては−69%もあるにもかかわらず両者の併用によつてはいずれの実験例においても−89〜−93%を示し，かつ抑制は6〜9時間にわたつて持続する．しかし12時間以後の変化は「A」単独にほぼ一致し，その核学的変化も「A」単独を上廻ることはなく，腫瘍動物の生存日数に対しても効果は全く認められない．このように併用は一時的に強い分裂抑制を示すけれど腫瘍細胞そのものに対してより強い形態的障害をあたえることは殆んどないように考えられ，唯分裂に入る細胞を抑えることによつて分裂頻度の低下が生じてきたものと考えられる．

また「A」の分裂頻度に対して殆んど変化を示さない量を照射の前後に投与した場合にX線単独より強い分裂抑制が認められた．このような無効量の投与後に照射を行つた場合に著しい併用効果が見られることは金田[7]，桜井[8]，舟山[16]がコルヒチン，カルチノヒリンでそれぞれ明らかにしたところである．しかしこの場合には投与前後のいずれの照射においてもほぼ同様な併用による強い分裂抑制が見られている．この機構については明らかでないが細胞自身に強い影響をあらわさないにも拘わらず放射線そのものの力を強めるということは放射線生物作用を究明するうえに極めて興味ある問題と考えられる．

結　論

MTK肉腫Ⅲを用いて「A」の細胞分裂に対する影響と，之とX線との併用実験を核分裂頻度，分裂各期の変動及び中，後期染色体の形態的異常を指標として実験し次の如き結果をえた．

1)　「A」は分裂頻度を急激に減少させ3〜6時間後に最低値となり，以後回復に向うが48時間後においても処置前値に復さなかつた．

この変化は0.1mg〜2.5mg/100g投与の範囲では投与量に対応するがその時間的経過は投与量にかかわらずほぼ一定であつた．

2)　染色体の形態的変化としては中期において染色体の粘着，凝集，後期では粘着に基くところの染色体橋の形成が著明に増加した．

この形態的変化，特に後期の異常をX線と比較するとX線においては染色体橋の形成は少なく，染色体の遅滞を示すものが著しく両者は明らかに異つた変化を示した．

3)　「A」とX線と併用するとX線，「A」それぞれ単独に比して著明な分裂抑制が認められ処置後3〜6時間で最低値に達し，それぞれ単独より15〜20%強い分裂頻度の減少を示した．この効果は処置順を変えても，時間的間隔を変えてもいずれもその効果には大きい相違はなかつた．

4)　細胞分裂に対して「A」単独では変化を与えない量0.005mg/100gをX線照射の前後に投与するにX線単独に比して強い分裂抑制が認められた．

擱筆するに当りまして，種々御援助を戴きました教室の石原先生並びに諸先生，並びに本論文に対し，詳細御討議に下されました札幌医大牟田教授に深く感謝致します．なお本論文の一部要旨は昭和34年4月第18回日本医学放射線学会総会（東京）にて発表した．

本研究は文部省科学研究費の補助を受けたことを附記し謝意を表します．

文　献

1) P. Dustin: Nature 159, 794 (1947). −2) R. Bauch: Biol. Zntr. 68, 113 (1949). −3) A.

Loveless & S. Revell: Nature 164, 938(1949). —4) H. Lettré & R. Lettré: Nature wissenschaften. 33, 283 (1946). —5) 中原：染色体，12～13，475 (1952). —6) H. Nakahara: Cytologia 17, 163 (1952). —7) 金田，桜井：日医放誌. 16 (4), 400 (1956). —8) 桜井：日医放誌，16, (4), 407 (1956). —9) 入谷：日医放誌. 17(9), 1009 (1957). —10) 田尻：日医放誌，17 (11), 1266 (1957). —11) 本永：日医放誌，(投稿中). —12) 若林他：第18回日本医学放射線学会総会（東京）発表. —13) 木戸：日医放誌，(投稿中). —14) J.J. Biesele: Mitotic poisons and the cancer probem Elevier Publ Co. New Yark, (1958). —15) D.E. Lea: Action of radiation on living cells cambridge univ. Press 2nd Ed (1955). —16) 舟山：日放医誌，(投稿中).

Studies on the Combined Effects of Radiation and Various Chemicals on the Mitotic Cells (14th Report)
Effects of Combined Use of X-rays and Acriflavine

By

Hiroshi Kurosaka

Department of Radiology, School of Medicine, Hokkaido University
(Director: Prof. M. Wakabayashi)

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

The material used for study consists of the MTK sarcoma III of rat, 4 days after transplantation. Aqueous solution of acriflavine was injected in the peritoneal cavity of the rat.

The effects were revealed in three aspects: the frequency of mitosis, the differcene of each mitotic phase in number, and the frequency of abnormality of chromosomes in the metaphase and anaphase.

The results may be summarized as follows:

1). Acriflavine caused rapid decrease in number of mitotic cells of the sarcoma. Mitotic cells became fewest in 3-6 hours after injection of acriflavine. After that, they gradually increased in number, but they were not restored to pre-treatment condition even in 48 hours after the injection. The extent of the decrease was proportional to the amount of acriflavine when 0.1 mmg/100 g to 2.5 mmg/100 g of it was injected, requiring in any case almost the same amount of time.

2). Abnormal chromosomes showing signs of stickiness and/or condensation were observed in the metaphase, and chromosome bridges induced by stickiness of chromosomes appreared in the anaphase.

3). The combined use of the drug with X-rays showed much stronger effect on the sarcoma to decrease its mitotic cells than the effect of either of the two alone.

4). The small amount of acriflavine, 0.005 mmg/100 g, which did not show any effect on sarcoma cells in itself, produced good result to heighten the intensity of effect on sarcoma cells in itself, produced good result to heighten the intensity of effect of X-rays, when it was injected before or after the X-irradiation.