Osaka University Knowledge Archive

Title	YM-08310の正常及び悪性組織に対する放射線防護効果
Author(s)	築山, 巌
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1978, 38(9), p. 888-902
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19588
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

YM-08310の正常及び悪性組織に対する放射線防護効果

東京逓信病院放射線科
築　山　　巌

（昭和53年3月10日受付）
（昭和53年4月21日最終原稿受付）

Radioprotective effects of YM-08310 on normal and malignant tissues.

By

Iwao Tsukiyama

Department of Radiology, Tokyo Teishin Hospital

Research Code No.: 407

Key Words: YM-08310, Radioprotector, Differential chemoprotection

Radioprotective effects of YM-08310 (S-2-[3-aminopropylamino] etyl-phosphorothioic acid) on normal and malignant tissues were studied. Female mice of ICR strain were employed for normal tissue experiments and isoplants of C3H/He mouse ascitis mammary carcinoma (MM2) were used as an experimental tumor.

The three different experimental assay were used in experiments, i.e., (1) LD50/5; radiation dose which is required to be lethal to a half of the irradiated mice in 5 days after irradiation, (2) ED50/24; radiation dose which is needed to induce complete epilation in a half of the irradiated mice in 24 days after irradiation and (3) TRT50 (50% tumor regression time); time required for a half of the irradiated tumors to decrease to a half of the initial volume after irradiation.

The test agent was administrated intraperitoneally 30 minutes before each irradiation and irradiation were given under air-breathing condition or under tourniquet induced local hypoxia.

The LD50/5 of animals treated with 400 mg/kg of YM-08310 was 1914 rad while that of untreated mice was 950 rad. DRF(dose reduction factor) if expressed as a ratio of LD50(treated) to DL50(untreated), was 2.1.

Under air-breathing condition the ED50/24 of animals treated with 400 mg/kg of YM-08310 was 3830 rad, while that of untreated mice was 1834 rad. DRF, if expressed as a ratio of ED50(treated) to ED50 (untreated), was 2.09. Under local hypoxic condition the ED50/24 of animals treated with 400 mg/kg of YM-08310 was 3426 rad while that of untreated was 3192 rad, therefore DRF was 1.07. A smaller DRF was found when irradiation was given under local hypoxic condition compared to under air-breathing condition.

TRT50 of mouse mammary carcinoma was determined after single or fractionated X-rays doses.

Under air-breathing condition (4000rad × 1), TRT50 of treated mice was 6.3 days, while that of untreated was 6.24 days, so DRF was 0.97. Under local hypoxic condition (4000rad × 1), TRT50 of treated mice was 7.23 days while that of untreated was 7.61 days, accordingly DRF was 1.05. Under air-breathing condition (800rad × 5), TRT50 of treated mice was 6.84 days while that of untreated was 6.73 days, in this case DRF was 0.98. Under local hypoxic condition (800rad × 5), TRT50 of treated mice was 6.99 days while that of untreated was 8.0 days, therefore DRF was 1.14.

The results obtained from the present experiments suggested that the radioprotective effect of YM-08310 was less effective to tumors than to normal tissues. These results might indicate a possibility that radioprotective agent YM-08310 behaves like the so-called differential chemoprotection in vivo, so it is useful for combination use with radiation therapy.

This radioprotective drug must be used for the purpose of improving therapeutic gain factor and not only to serve to improve side effects in radiotherapy.

I. 緒　言

悪性腫瘍の放射線治療は速中性子線の出現などにみられる様にその発展には目覚ましいものがあり，他の治療法との併用によって，治療成績は向上し長期生存例が増加するのに伴ない放射線治療後の晩発性障害が問題となつている．

放射線治療の原則は腫瘍組織に対しては致死的な線量を与え，同時に周囲正常組織への障害を最小限にとどめるという相反する条件を満さなければならない．この目的のために種々の方法が研究されている．特に制癌剤[1)~3)]，放射線増感剤の[4)~5)]併用治療が広く試みられている．一方，放射線防護剤はすでに SH 剤を中心に主に放射線治療に伴なう白血球減少症等の副作用防止の為にすでに使用されてはいるが[7)~9)]，制癌剤，増感剤の併用とはその使用目的が異なる様である．即ち放射線防護剤は治療可能比の改善を目的としては併用されていないという点である．

これは一つには治療効果比を改善し得る程強い防護能を持つた防護剤が従来見出されなかつた事と，もう一つにはたとえ強い防護能を持つ防護剤があつたとしても中毒量近くの大量を投与しなければ効果が示されないという原因によるものと思われる．

又防護剤使用に当つては検討すべき大きな問題点がある．それは防護剤の投与が正常組織に対する防護のみならず，悪性組織に対しても防護作用を有するとすれば，悪性組織の放射線治療効果をも減弱させるという事である．反面腫瘍組織に対してその効果が全くないか，あつても正常組織への防護能と比較して問題にならない程弱いものであれば，正常組織の耐容線量を増加させ，場合によつては腫瘍へ与え得る線量を正常組織への障害なしに増加させる事も可能であろう．

この点に関して著者[10)]は cysteine, α-Mercaptopropyonylglycine の正常及び悪性組織に対する放射線防護効果をマウスを用いて行なつた実験結果からこれら防護剤の悪性組織に対する作用は正常組織に対するよりも弱いことを確め報告した．

最近，我々は従来報告されている防護剤よりもはるかに強い防護能を有すると言われる，YM-08310 (WR-2721と同一物質) について検討する機会を得たので，前回とほぼ同様の方法で正常及び悪性組織に対する防護効果を検討し興味ある結果を得たので報告する．

II. 実験材料および方法

1. 実験動物および腫瘍系

マウスの LD 50, ED 50の実験には日本クレアより購入した，ICR マウス雌8週齢（体重約30g）を使用し，TRT 50の実験には静岡県実験動物農業協同組合より購入した，C3H/He 系マウス雄8週齢（体重約 30g）を用いた，これらのマウスは実験開始より終了まで病院内の恒温動物舎にて1ケージに6匹ずつ飼育し，市販の固型飼料

と水道水を自由に与えた．

又実験に用いた腫瘍は山之内製薬研究所より提供をうけた．C3H/He 系マウスに自然発生した乳癌，MM 2を腹水化し継代移植したものを用いた．移植は腹水乳癌を適当量採取しチュルク氏液で染色後，血球計算板によつて計数し，一匹当り0.1ml 中に1×10^5コの腫瘍細胞が含まれる様に稀釈しマウス右大腿部皮下に剃毛後移植した．

2．放射線照射法．

2—1．マウス大腿部および移植腫瘍の照射．

深部治療用X線発生装置（島津製，信愛号）を管電圧 150KVP，管電流 20mA にて操作した．焦点—腫瘍又は大腿部中心間距離は 15cm で濾過板は用いなかつた．線量率の測定はコロニアル線量計にて行ない，深部線量率は深部線量率表に従つた．照射野は 2.5cm×3.5cm で2匹のマウスの局所を同時に照射し，線量分布の均等化のため照射中，半ばでマウスを反転させた．腫瘍あるいは大腿部中心での線量率は 620rad/min であつた．

これらの照射はマウスが正常空気を常圧下で呼吸している状態で，局所への血流を遮断させることなく行うか，即ち air 照射，あるいは局所頭側の大腿骨頭部を締金にて血流遮断後，即ち hypoxia 照射で行なつた．尚後者の血流遮断は照射2分前より照射中を通じて行ない，また照射に先立ち，ネンブタール，60mg/kg にて麻酔した．

2—2，マウスの全身照射

X線発生装置は前述と同じ装置を用いて行なつた．焦点—皮膚間距離は 50cm で線量率は75rad/min であつた．マウスの固定のために，12個の個室が放射状に並んだ円形のケースを用い，各個室にマウス1匹づつを麻酔することなく収容しマウスを反転させることなく照射を行なつた．

3．使用薬剤

放射線防護効果の検討に用いた薬剤は YM-08310（山之内製薬），構造式，$H_2N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}SPO_3H_2\text{-}H_2O$ 化学名，S-2-(3-aminopropylamino) ethyl phosphorothioic acid mono bydrate である，薬剤の投与はマウス 1g につき 0.01ml になるように溶解し，LD 50 は照射30分および60分前に，ED 50，TRT 50 については照射30分前にマウス腹腔内に行なつた．

4．実験方法

次の3つの実験方法を用いたが，いずれの実験にても，それに先立ち使用する全てのマウスを乱数表に従つて任意にグループ分けした．

4—1 LD 50

マウスをグループ分けした後，各グループ毎に6から9段階の異なる線量を全身照射した，照射後毎日一定時刻にマウスの生死を観察し照射後7日目までの各線量群毎の死亡率に基き，logit 分折法にて5日目から7日目までの LD 50 を計算した．尚1つの LD 50 の分折は42～100匹のマウスを使用した．

4—2 ED 50

LD 50 の実験同様，マウスのグループ分け後，各グループ毎に8段階の異なる線量をマウス右大腿部に照射した．照射後10日目より連日照射部の脱毛の程度を5段階に分けて観察した．即ち，

0：全く脱毛を認めない．

1：部分的脱毛

2：照射部面積の50%以下で1以上の脱毛．

3：照射部面積の50%以上で完全でない脱毛

4：照射部全体の完全な脱毛

の5段階である．

脱毛の観察前に，観察者にその対象がいずれの群に属するかを隠すため，照射後再度マウスの乱数化を行なつた．観察期間は31日間とし21日から31日目までの各線量群毎の完全脱毛をきたしたマウスの比率に基づき，logit 分折法にて ED 50（50% Epilation dose），即ち50%の被照射マウスに完全脱毛をおこさせるのに必要な照射線量を計算した．1つの ED 50 の分折に42匹のマウスを使用した．

4—3 TRT 50

TRT 50（50% Tumor Regression time），即ち，被照射腫瘍の半数が照射時の大きさの半分に縮少するのに必要な日数の決定は次の如く，マウス右大腿部に移植された腫瘍細胞が増殖し，平均

Table 1　LD 50

LD 50	Control	25 mg/kg		50 mg/kg		200 mg/kg		400 mg/kg	
		30 min	60 min	30 min	60 min	30 min	60 min	30 min	60 min
LD 50/5	950	1565 (1.6)	—	1773 (1.9)	949 (1.0)	—	—	1949 (2.1)	2153 (2.3)
LD 50/6	723	1095 (1.5)	994 (1.4)	1214 (1.7)	707 (1.0)	1334 (1.8)	844 (1.2)	1372 (1.9)	1572 (2.2)
LD 50/7	687	—	856 (1.2)	1060 (1.5)	—	1214 (1.8)	—	1272 (1.9)	—

YM-08310 was administered 0, 25, 50, 200, 400mg/kg intraperitoneally 30 or 60 minutes before whole body irradiation.　　( ) : DRF

12mm 直径 (900mm³) の腫瘍となつた時に照射を開始した．照射後連日，腫瘍の3方向の直径をノギスにて計測し腫瘍体積を求めた．計測は腫瘍が消失するまで続け，腫瘍体積は，腫瘍を楕円体として，$\pi/6\times a\times b\times c$ にて求めた．ここでの a, b, c は各直径である．この腫瘍体積を照射後の日数に対し片対数グラフ上にプロットし，照射時の体積の半分に縮少するまでの日数をグラフ上より求めた．照射時の体積の半分に縮少した腫瘍の累積百分率を，照射後の日数函数として求め，この関係より logit 分折法にて TRT 50 を求めた．

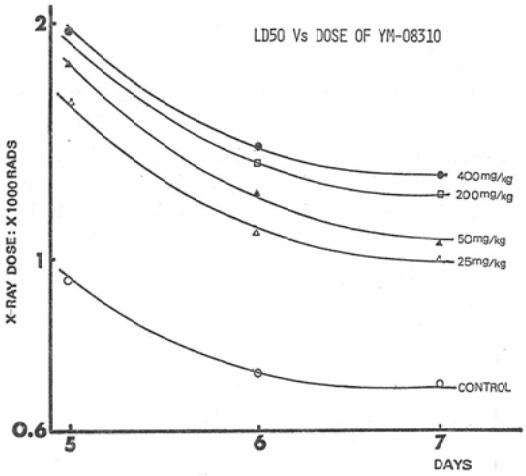
III.　実験結果

1.　正常組織に対する YM-08310の防護効果

YM の正常組織に対する放射線防護効果を検討するために，LD 50，ED 50，に関する一連の実験を行なつた．

まず，YM の至適投与量及び投与後照射までの至適時間を決定するために，YM 投与量を体重 1kg 当り，25mg, 50mg, 200mg, 400mg の4通り，YM 投与後照射までの時間を30分，60分の2通り計8通りについて各々の LD 50 を求めた．(Table 1) 照射後，マウスの死に到る主症状は重症下痢であり，死亡日時，主症状よりみて，これらの死亡は腸管死と考えられた．

YM 腹腔内投与後30分の照射で LD 50 は投与量を増すに従い上昇し，6日から7日目でプラトーに達し，400mg/kg の投与で最高を示した．(Fig. 1)．又 DRF (Dose Reduction Factor) も投与量を増すに従い上昇し，400mg/kg 投与時の



Fig, 1　YM-08310 was administered 0, 25, 50, 200, 400mg/kg intraperitoneally at 30 minutes before whole body irradiation.

LD 50/5 は2.1と最高を示した (Fig. 2)．

一方，YM 投与後60分の照射では30分後照射時と比較し，投与量と防護能の間に一定の関係は認められなかつた．従つて以後の防護能の実験には，YM，400mg/kg 腹腔内投与30分後に照射を行なうこととした (Table 1)．

次に脱毛線量を検討した．照射後の脱毛は12日目に始まり30日を経過した頃に脱毛すべきものは，ほぼその反応が完了するようであつたので観察は31日で止めた．最初は軽度であつた脱毛も時間の経過と共に，その程度を増し，線量の多いもの程その脱毛発現の時期は早かつた．

air 照射の ED 50/24 は対照群，1834rad, YM

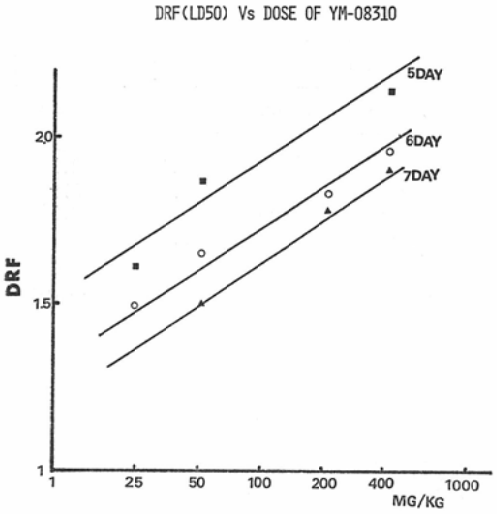


Fig. 2　YM-08310 was administered 0, 25, 50, 200, 400mg/kg intraperitoneally at 30minutes before whole body irradiation. Fig. 2 indicates YM-08310 have dose dependency on whole body lethality.

Table 2　ED 50/21-31 (air condition)

Days	Control	YM-08310 400mg/kg IP	DRF
21	3566 (2958—5642)*	5841 (4422—16393)	1.64
23	2095 (1783—2446)	—	
24	1834 (1599—2060)	3830 (2684—4932)	2.09
28	1622 (1272—1898)	3054 (2224—3630)	1.88
29	1519 (1259—1724)	—	
31	1383 (1145—1594)	—	

*：95% C.L

ED 50 means the radiation dose under air breathing condition which yields complete epilation from 21 to 31 days after treatment in half the irradiated mice.

400mg/kg 投与群，3830rad で DRF は2.09と LD 50 の DRF とほぼ同じ値であつた (Table 2)．又経日的に ED 50 の変化をグラフに示すと時間の経過と共に減少がみられた (Fig. 3)．

hypoxic 照射時の ED 50/24は対照群，3192rad, YM 400mg/kg 投与群，3426rad で DRF は1.07であつた (Table 3)，経日的に ED 50 の変化を

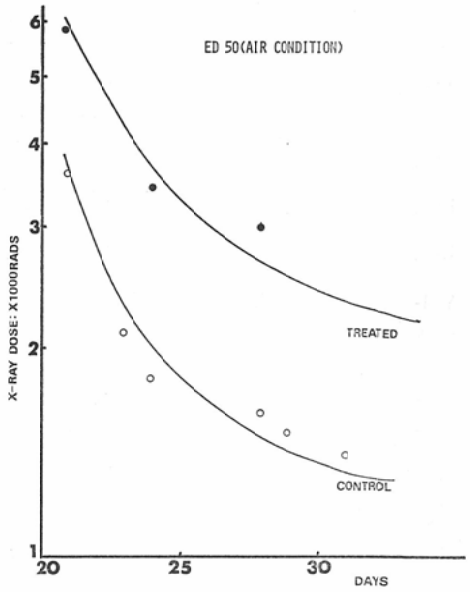


Fig. 3　Under air breathing condition ED 50 decreases with time and reches plateau at 30 days after irradiation.

Table 3　ED 50/21-31 (Hypoxic condition)

Days	Control	YM-08310, 400mg/kg IP	DRF
21	5018 (3995—23312)*	7000	1.39
24	3192 (2843—3700)	3426 (2738—4041)	1.07
25	2879 (2641—3125)	3426 (2738—4041)	1.19
26	—	3426 (2738—4041)	—
27	—	3201 (2762—3628)	—
29	—	3201 (2762—3628)	—
30	—	3201 (2762—3628)	—

*：95% C.L

ED 50 means the radiation dose under hypoxic condition which yields complete epilation from 21 to 30 days after treatment in half the irradiated mice.

示すと，air 照射と異なり，対照群，処置群の曲線の間隔が狭く，余り防護されていない事を示している (Fig. 4, Table 4)．

2．悪性組織に対する YM-08310の防護効果．

腫瘍に対する YM の防護効果を検討するため

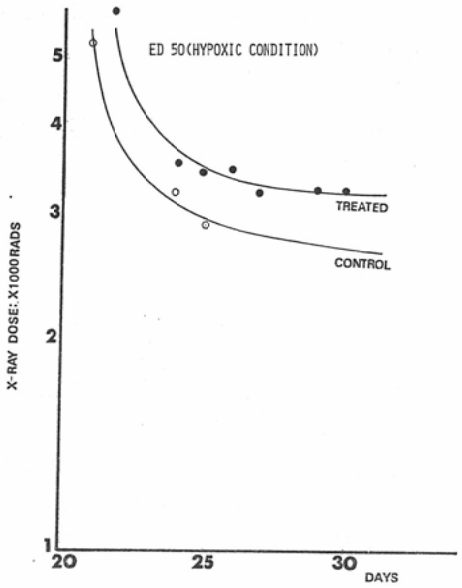


Fig. 4 Under hypoxic condition ED 50 decreases with time and reaches plateau at 25 days after irradiation.

Table 4 ED 50/24

X-ray condition	YM-08310 (mg/kg)	ED 50/24	DRF
Air	0	1834 (1599—2060)*	1
Air	400	3830 (2684—4392)	2.09
Hypoxia	0	3192 (2843—3700)	1
Hypoxia	400	3426 (2738—4000)	1.07

*：95% C.L

Radioprotective efficiency of YM-08310 (400 mg/kg) against epilation dose as determined by evaluation of the ED 50/24 in treated mice.

に移植腫瘍の半数が照射時の容積の半分に縮少する日数，TRT 50を用いた．

TRT 50 の計算は，4,000rad，1回照射，及び800rad，5回分割照射をそれぞれ，air, hypoxia 状態で照射した．4,000rad 1回照射では照射30分前に YM，400mg/kg を腹腔内に投与し，800rad，5回分割照射は24時間間隔で行ない，各照射30分前に YM，400mg/kg の投与を行なつた．

結果は air 条件下における，4,000rad，1回照射では対照群の TRT 50，6．30日，YM，400 mg/kg 投与群の TRT 50，6．24日で DRF は 0.97であつた．hypoxic 条件下における，4000

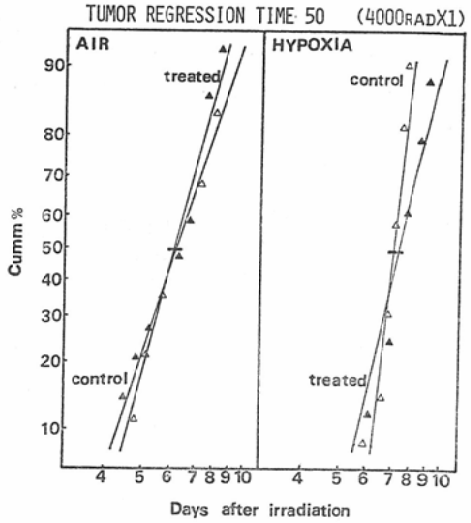


Fig. 5 Animal tumors were irradiated with a single dose 4000 rads under air breathing or under local hypoxia. Tumors were treated with YM-08310 400mg/kg, 30minutes before irradiation. treated, (▲) control, (△)

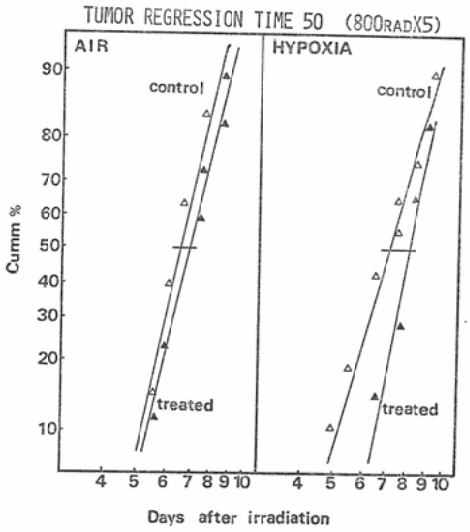


Fig. 6 Animal tumors were irradiated with five daily doses with under air breathing or local hypoxic conditions. Tumors were treated with YM-08310 400mg/kg, 30minutes before each irradiation. treated, (▲) control, (△)

rad 1回照射では対照群の TRT 50, 7.23日, YM, 400mg/kg 投与群の TRT 50, 7.61日, DRF は1.05であつた.

air 条件下における, 800rad 5回分割照射では, 対照群の TRT 50, 6.99日, YM, 400mg/kg 投与群, 8.0日で DRF は1.14であつた (Fig. 5, 6, Table 5).

Table 5 Tumor regression time 50

X-ray dose (rads)	X-ray condition	YM-08310 (mg/kg)	TRT-50 (days)	DRF
4000RX1	Air	0	6.30 (6.06—6.54)*	1.0
	Air	400	6.24 (5.99—6.49)	0.97
	Hypoxia	0	7.23 (7.11—7.35)	1.0
	Hypoxia	400	7.61 (7.42—7.80)	1.05
800RX5	Air	0	6.84 (6.42—7.26)	1.0
	Air	400	6.73 (6.43—7.04)	0.98
	Hypoxia	0	6.99 (6.68—7.30)	1.0
	Hypoxia	400	8.00 (7.70—8.30)	1.14

*: 95% C.L

TRT-50 means time required for half the irradiated tumors to regress the initial volume after administration with YM-08310.

TRT 50 の DRF はいずれも0.97から1.14と低い値を示し, 悪性組織に対しては YM の防護能が低いことが認められた.

IV. 考　察

1969年, Yuhas 等[11]が, WR-2721にマウスの骨髄死を指標として, DRF が2.7という強い放射線防護作用のある事を報告して以来多くの論文がみられる[12)~19)], YM-08310は山之内製薬で合成された薬剤で, 構造式は WR-2721 と全く同一のものである. 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の中で発見されたもので, その構造式は cysteamine と類似しており, 燐酸とエステルを形成し生体内でエステラーゼがはずれ SH として作用し, 放射線防護作用を発揮すると言われている. 構造式, $H_2N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}SPO_3H_2\text{-}H_2O$, 化学名, S-2-C (3-aminopropylmino) ethyl phosphorothioic acid mono hydrate である.

一方, YM-08310 はある種のマウス移植腫瘍に対して, Oncodiresis (腫瘍の壊死, 脱落) を引き起こす作用も知られており大変興味深い薬剤である[20)].

以下, 文献的考察を交え, 今回の実験結果について検討を加えてみたい.

1) YM の投与量と投与後照射までの時間の問題.

YM 投与後30分の照射で LD 50 の DRF は25 mg/kg 投与で1.6, 50mg/kg 投与で1.9, 400mg/kg 投与で2.1と上昇した. Yuhas[21)] も WR-2721 を 25mg/kg から 500mg/kg を投与し LD 50/30 の DRF が1.07から2.55と上昇したと報告しており, 本薬剤は dose dependent を示すものと考えられる.

一方 YM 投与60分後の照射では, 400mg/kg 投与で LD 50/5 の DRF が2.3と防護能は30分後照射よりもむしろ高い値を示しているが, 25mg/kg から 200mg/kg の投与では DRF は1.0から1.4と十分な防護が得られていない. これは薬剤投与60分後の照射までの実際の時間にばらつきを生じる事及び低濃度域では防護効果を発現させる標的臓器内での薬剤濃度が十分保てない等の理由によるものと思われる. 本薬剤の最大投与量は多くのマウスの Toxic LD 50 が 500-800mg/kg である所から500mg/kg 前後が限度と考えられる.

次に YM 投与照射までの時間について, Yuhas[22)] は 500mg/kg 投与15分後, 60分後, 120分後の LD 50/30の DRF が各々, 2.7, 2.4, 2.0で薬剤投与15分後で最高の防護を示したとしている. 従つて YM の至適投与時間は照射前15分から30分と考えられる.

2) 局所照射に対する防護について

A) 皮膚障害に対する防護

Yuhas[11)] は C 57BL/6J マウス大腿部に照射し被照射マウスの半分に潰瘍を起こさせる線量 (Dose for 50% ulceration) で DRF, 2.4又 ED 50/60, 即ち被照射マウスの半分に完全脱毛を起

こさせる線量で，DRF が2.07と報告している[23]．Richard[24] は LAF_1 マウスの dry desquamation 及び moist desquamation を指標として DRF が各々2.0と報告している．

Yuhas と同様の方法で脱毛を指標とした，我々の実験結果でも ED 50/24が air 照射で DRF が2.1といずれも皮膚障害に対して，DRF が2.0以上の強い防護が示されている．

B）肺局所照射

Yuhas[25] はウレタン腹腔内投与で発生する．lung adenoma で肺局所照射による60日から160日目の LD 50の DRF が1.5から1.7，Phillips[26] は肺局所照射による LD 50/150の DRF が1.2と報告しており皮膚障害に対する防護と比較すると DRF は低い様である．

C）食道局所照射，腎局所照射

Phillips[26] は食道局所への照射による LD 50/28で DRF 1.2，右腎摘出後肥大した左腎への局所照射に対する LD 50/365 で DRF 1.5で肺局所照射と同様に皮膚障害に対する防護と比較すると低値を示している．

3） 全身照射に対する防護について

A）中枢神経死

300KVP のX線を用いた中枢神経死に対する検討では，DRF が500mg/kg 投与で，0.49，250 mg/kg 投与で1.02と全く効果はみられていない[22]．

B）骨髄死

骨髄死に対する in vivo の防護効果の報告は数多くみられる．Yuhas[21] は WR-2721，500mg/kg 投与15分後の照射で，C 57BL/6J マウスの LD 50/30の DRF 2.72，A/J マウスの DRF 2.72，BALB/CJ マウスの DRF，2.56，DBA/2J マウスの DRF，2.69，彼はこれら一定量の薬剤投与に対して，マウスの種の違いによる防護効果の差は，各々のマウスの種の放射線に対する抵抗性との関係で決定されるのではなく，WR-2721の個々の種に対する毒性の感受性に左右されると述べている．又，$BC3F_1$ マウスに WR-2721，500mg/kg 投与60分後照射の DRF 2.55 と報告している[27]．彼はこの報告の中で防護効果の修飾因子についても検討している．照射4週前にマウスに摘脾を行なうと，DRF は2.10に低下する．又，マウスを5%の O_2 を照射中に呼吸させることによつて得られる hypoxia の条件下での DRF は1.40となり，さらに摘脾と hypoxia とを組合せた条件下では DRF は1.40と低下すると報告している．これは WR-2721 の投与によつて脾の血管拡張が起こり，その為，他の組織に対する血管供給が変り組織の酸素圧が減少する為に放射線抵抗性が上昇する．従つて摘脾によつて放射線防護能が低下すると説明している．

Phillips[26] は WR-2721，600mg/kg 投与60分後の ^{137}Cs による，DBA/Z マウスの照射で LD 50/30の DRF 2.2としている．又彼は in vivo の Colony forming unit による assay で DRF 3.0，hypoxia 下の DRF が1.6に低下すると述べている．

C）腸管死

Yuhas[22] は C 57BL/J マウスを用いて，WR-2721，500mg/kg 投与15分後の照射で LD 50/7 の PRF 1.8，Phillips[26] は swiss webster マウスの腸管 crypt 細胞の in vitro 照射による microcolony 法の assay で DRF 2.6，Sigdestad[28] は C57BL/6J マウスの4MeV リニアックによる照射で LD 50/6の DRF 1.64，腸管 crypt 細胞による microcolony 法による assey で DRF 2.2 と報告している．

我々の実験による LD 50 の DRF は，400mg/kg 投与30分後照射で，2.1，60分後，照射で2.3と高い値を示した．我々は骨髄死に対する検討を行なつていないので，本薬剤が骨髄或は腸管のどちらをより防護するかについては明らかではないが，Yuhas 等の実験結果によれば in vitro の data を除いて腸管死に対する防護能は骨髄死に対するよりもやや低い様である．WR-2721の正常組織に対する報告は Table 6 にまとめた．

4） 悪性組織に対する防護能について

まず種々の移植腫瘍に対する WR-2721 の防護効果について文献的検討を加えてみたい．

Table 6 Radioprotective efficiency of YM-08310 for normal tissues

Mouse	WR-2721 (mg/kg)	Time (min)	Assey	Control	TreaAd	DRF	Comment	Reference
C57BL/6J	500	15	LD 50/30	747	2030	2.72	Hematopoietic death	(11)
BLLB/CJ	〃	〃	dose for 50% ulceration	1380	3317	2.40	Radiation dose required to induce 50% skin ulceration	
A/J	400	15	LD 50/30	678	1889	2.72	Hematopeitic death	(21)
C57B/6J	560	〃	LD 〃	601	1536	2.56	Hematopeitic death	
DBA/2J	410	〃	LD 〃	800	2151	2.69	Hematopeitic death	
A/J	250	15	LD 50/30	683	1615	2.36	Hematopeoitic death	(14)
C57BL/6J	25	〃	LD 〃	754	807	1.07	Hematopoeitic death	
C57BL/6J	50	〃	LD 〃	〃	965	1.27	Hematopoeitic death	
C57BL/6J	100	〃	LD 〃	〃	1197	1.58	Hematopoeitic death	
C57BL/6J	250	〃	LD 〃	〃	1679	2.22	Hematopoeitic death	
C57BL/6J	500	〃	LD 〃	〃	1926	2.55	Hematopoeitic death	
C57BL/6J	500	15	LD 50/0			0.49	Central nervus system death	(22)
C57BL/6J	250	〃	LD 〃			1.02	Central nervus system death	
C57BL/6J	500	〃	LD 50/7			1.8	Gastrointestinal death	
C57BL/6J	250	〃	LD 〃			1.6	Gastrointestinal death	
C57BL/6J	500	〃	LD 50/30			2.7	Hematopeitic death	
C57BL/6J	250	〃	LD 〃			2.3	Hematopeitic death	
C57BL/6J	500	60	LD 〃			2.4	Hematopeitic death	
C57BL/6J	〃	120	LD 〃			2.0	Hematopeitic death	
RFM	400	15	LD 50/60	4507	6750	1.5	Urethan induced lung tumor lung local irradiation	(25)
RFM	〃	15	LD 50/90	3551	5807	1.63	Urethan induced lung tumor lung local irradiation	
RFM	〃	〃	LD 50/120	2625	4523	1.72	Urethan induced lung tumor lung local irradiation	
RFM	〃	〃	LD 50/160	2818	4716	1.68	Urethan induced lung tumor lung local irradiation	
RFM	400	15	ED 50/60	2355	4877	2.07	Radiation dose required to induce severe hiar loss	(23)
BC3F1	500	60	LD 50/30	784	2002	2.55	Hematopoeitic death	(27)
BC3F1	〃	〃	LD 〃	778	1638	2.10	Splenectomy 4 week prior radiation	
BC3F1	〃	〃	LD 〃	1579	2208	1.4	5% oxygen inhaltation (hypoxia)	
BC3F1	〃	〃	LD 〃	1567	2119	1.35	Splenctomy + Hypoxia	
C3H/HeJ	400	15	Dry desquamation	1500	3000	2.0		(24)
C3H/HeJ	〃	〃	Moist desquamation	2000	4000	2.0		

LAF1	600	30	B.M, CFU (Do)	83	253	3.0	Air condition	(26)
LAF1	〃	〃	B.M, CFU (Do)	183	290	1.6	Hypoxic condition	
DBA/2	〃	〃	LD 50/30	907	1997	2.2	Hematopeitic death	
Swiss webster	500	〃	B.M, CFU (Do)	156	415	2.6	Survival curve of intestinal crypto cell	
LAF1	〃	〃	LD 50/28	2682	3807	1.4	Esophageal death	
LAF1	〃	〃	LD 50/150	1339	1598	1.2	Pulmonary death	
LAF1	〃	〃	LD 50/365	1791	2610	1.5	Renal death	
C57BL/6J	500	15	LD 50/5	1277	2093	1.64	Gastrointestinal death	(28)
C57BL/6J	〃	〃	B.M, CFU (Do)	647	1406	2.2	survival curve of intestinal crypt cell	
ICR	400	30	LD 50/6	950	1949	2.1	Gastrointestinsl death	This report
ICR	〃	〃	LD 50/6	723	1372	1.9	Gastrointestinsl death	
ICR	〃	〃	LD 50/7	687	1272	1.9	Gastrointestinsl death	
ICR	〃	60	LD 50/5	950	2153	2.3	Gastrointestinsl death	
ICR	〃	〃	LD 50/6	723	1572	2.2	Gastrointestinsl death	
ICR	〃	30	ED 50/24	1834	3830	2.1	Air condition	
ICR	〃	〃	ED 〃	3192	3462	1.1	Hypoxic condition	

Yuhas[11] は C57BL/6J マウスの自然発生乳癌を用いて，WR-2721，500mg/kg 投与15分後に1,000rads から 4,000rads の4段階の線量を照射し，照射後1時間以内にマウスを殺し，各群15匹のマウスに移植し，60日後の移植率（% tranplantability）から被移植マウスの半数に移植を阻止させる線量（Dose for 50% inhibition）を求め比較した所，対照群，2,711rads，処置群，3,000rads で DRF，1.15であつたと報告している．

Phillips[26] は DBA/Z マウスに hypoxia fraction が少ないと言われる．P-388 leukemia を用いて DRF を検討した所2.2と言う高い防護を示した．又 Balb/c に EMT-6 carcinoma を移植し，移植後60日目の TCD 50（被照射腫瘍の50%を治癒させる線量）で比較したところ，対照群，4,896rads，処置群，6,349rads で DRF 1.3 を示したと述べている．

Utley[29] は Balb/c Simonson マウスに EMT-6 carcinoma を in vivo で照射後摘出し，single cell suspension を培養し，colomy の計測より Dose responce curve の D_0 値で比較を行ない，aerated cell の DRF が1.5～2.0，anoxic cell の DRF が1.2～1.5と報告している．

Lowy[30] は C 3H/HeJ マウスに anoxic component が14～18%と言われる．KHT Sarcoma を用いて，50% tumor coutrol dose で検討した所，対照群，5,600rads，処置群，6,900rads で DRF 1.2 と報告している．

Yuhas[25] はウレタンの腹腔内投与で発生する RFM マウスの lung adenoma に対する WR-2721 の防護能の投与から照射までの時間的差異について検討している．WR-2721投与15分後，照射群のマウス一匹当りの平均腫瘍容積の縮少率は無処置群を100%とすると55%，90分後照射で83%となり，90分後照射は15分後照射に比較して腫瘍縮少をかなり抑制する．即ち，照射直前の薬剤投与では腫瘍への防護は認められないが，1～2時間後の照射では腫瘍は防護される事を示している．これは腫瘍組織への薬剤の到達時間が遅延している為であろうと考察している．

次に我々の実験結果についてであるが，TRT (Tumor regression Time 50)，即ち被照射腫瘍の半分が，照射時の容積の半分に縮少する日数で比較を行なつた訳であるが，Air 照射では，4,000 rads，1回照射，800rads 5回分割照射共に，YM-08310，400mg/kg 投与群で TRT 50 は短縮し，DRF は1.0以下となり，逆に hypoxia 照射では，TRT はわずかに延長し DRF は1.05から1.14となり，いずれも DRF は正常組織のそれと比較すると問題にならない程低いが，正常組織においては移植腫瘍と同一条件でつくられる，hypoxic condition では DRF は著るしく低下する事と比較すると逆の結果となつた．しかし，Air 照射及び Hypoxic 照射との間の DRF の差は 4,000rads 1回，800rads 5回分割照射共に小さい．これは腫瘍に本来存在した hypoxic な細胞の比率が大きい為に，人為的に加えた hypoxia の効果の表現されなかつた為と考えられる．

一方分割照射については，各照射毎に reoxygenation が起こるとすれば，腫瘍内の anoxic component が減少しに1回照射に比較すれば，（もし腫瘍においても aerobic な細胞が防護されやすいのであれば）1回毎に防護されやすい状態に変化するはずであり，又毎回 YM-08310，400 mg/kg の投与に対して，照射線量は 800rads と1回照射時の5分の1と少なく，正常組織に対しては YM-08310 の防護能には Dose Dependent が認められる訳であるが，防護が線量と YM-08310 の投与量の相関で決定されるのであれば，1回照射よりも防護される可能性が高いはずである．しかし結果は前回の報告と同様に分割照射で全く防護がみられていない．これは腫瘍に対する本薬剤の作用が認められないのは事実であるが，その理由として腫瘍内の anoxic 細胞の存在の為だけでは説明出来ない事を示していると考えられる．

以上，我々の今回の実験を含めて YM-08310の正常，悪性両組織に対する防護能を文献的に報告されたものを要約すると，至適投与量は400～500 mg/kg，投与から照射までの至適時間は15～30であり，その結果得られる防護能は 1) 骨髄死で DRF 2.2 から2.7. 2) 潰瘍，脱毛等を指標とした皮膚障害に対して，DRF 2.1 から2.4，3) 腸管死で DRF 1.2から1.7の順に防護され，中枢神経死に対しては防護されない．

一方種々の固型腸瘍に対する YM-08310 の DRF は1.2から1.3と低い．前回私[10]は cysteine の正常組織，LD 50/8，ED 50/24 に対する DRF はそれぞれ1.30，1.43，C 3H/He マウス乳癌に対する DRF は1.22と報告し，悪性組織に対する DRF は正常組織に対するよりも低く，differential protection の可能性を示唆したが，YM-08310は正常組織に対する DRF は cysteine より高く，悪性組織に対してはより低く，すぐれた differential pretection を示す防護剤である．

又従来，AET[31)32)33)34)35)]，MEA (cysteamine)[36)37)38)39)40)41)]，PAPP[42)43)]，GED[44)]，cysteine[45)46)]，Glutathione[47)48)]，MEG[49)50)] その他[51)52)53)54)]の多くの防護剤について種々の角度から検討されているが，YM-08310 に匹敵するものは現在の所見当らない

Differential protection 成立の機序として前回の報告で 1) 防護剤は腫瘍組織中で hypoxic な細胞分画への浸透，吸収が正常組織に比較して抑制される為に hypoxic な細胞に対して効果を発揮し得ない．2) hypoxic な細胞それ自身が防護され難い性質を有しているという2つの点より考察を行なつた．

Utley 等[55]は腫瘍組織中の ^{35}S でラベルとした YM-08310 の活性は正常組織に比べると低いが，60分後にはわずかであるが上昇すると述べている．又 Washburn[56] は各種の移植腫瘍の ^{35}S の取込みは正常組織と比較して少ないと報告していることから，腫瘍組織への薬剤の到達が遅く，しかも取りこまれる率が低い為に防護されにくいと思われる．これは制癌剤，増感剤にとっては不都合なことであるが，防護剤にとつては好都合な事である．

臨床的に使用する際に問題となることは，動物実験レベルで使用される投与量を人間に用いる事は実際上不可能である．従つて，Differential

protection を人体内で発現させるに必要な投与量，投与方法を今後検討することであろう．

Utley 等は ^{35}S でラベルした YM-08310 のマウス正常組織への取込みは，骨髄，腸粘膜，皮膚で高く，in vivo の実験結果とよく一致する．従つて，子宮頚癌，卵巣癌，消化器癌，腹部リンパ節転移，Seminoma 等の腹部に対する照射，皮膚癌，術後再発乳癌はよい適応になると考えられる．又唾液腺への取り込みも高く，唾液腺腫瘍にも併用の可能性がある．radioresistant な腫瘍としては知られる．melanoma で皮膚原発のものに対しても大線量投与が可能かも知れない．

一方，脳への取り込みは少なく，脳腫瘍は余りよい適応にならないであろう．Richard 等は WR-2721の局所投与では防護作用はないと述べており，いずれも全身投与が前提となろう．又文献的には P-388 Leukemia では WR-2721 によつて DRF は2.2と高い防護がみられ，白血病或は anoxic componeat の低い腫瘍との併用は禁忌と考えられる．

本剤は骨髄，腸粘膜に対する防護能は高く放射線治療に伴なう，白血球減少や下痢，嘔吐等の消化器系の副作用を軽減する作用が期待されるのはもちろんであるが，実際にはこれらの作用の為に放射線治療の遂行の防げになることはそう多くはない．従つて本薬剤はかかる目的で使用されるよりも，正常組織への損傷を増加させることなく，従来よりも多い線量の投与を容易に行ない，治療可能比の改善を目的として使用されるべき薬剤と考える．

さらに，anoxic sensitizer, hyperthermia といつた放射線生物学上の最近の知見との併用の基礎的な検討も今後の興味ある課題であろう．

V. 結　語

1) ICR 及び C 3H/He マウスを用いて，YM-08310 の正常組織及び悪性組織に対する放射線防護効果を検討した．

2) YM-08310 の至適投与量，投与後照射までの至適時間を検討した．YM-08310, 25mg/kg, 50 mg/kg, 400mg/kg, 投与30分後の LD 50/5（腸管死）の DRF は各々，1.6, 1.9, 2.1と上昇し，Dose dependent を示した．投与60分後の照射ではこの傾向ははつきりしなかつた．従つて以下の実験は，400mg/kg 投与30分後照射とした．

3) ED 50/24，即ち被照射マウスの半分に完全な脱毛を起こすのに必要な線量を計算した．air 照射で対照群の ED 50/24, 1834rad, 処置群，3830rad で DRF は 2.09, hypoxia 照射で対照群の ED 50/24, 3,192rad, 処置群，3,426rad で DRF 1.07であつた．

4) YM-08310 の悪性組織に対する効果は，腹水乳癌 MM2 を C3H/He マウス右大腿部皮下に移植後，平均腫瘍直径が 12mm に増殖した時に 4,000rad×1, 800rad×5 の照射を行ない，被照射腫瘍の半分が照射直前の容積の半分に縮少する日数（Tumor Regression Tine 50）で比較した．

5) 4000rad, 1回，air 照射，対照群，6.3日 処置群，6.24日で DRF, 0.97, 4000rad, 1回 hypoxia 照射，対照群，7.23日，処置群，7.61日，DRF 1.05, 800rad×5回，air 照射，対照群，6.84日，処置群，6.73日，DRF, 0.98, 800rad×5回，hypoxia, 照射群，6.99日，処置群，8.0日，DRF, 1.14であつた．

6) YM-08310は正常組織に対し高い防護能を示し，悪性組織に対しては，ほとんど防護を示さないすぐれた Differential chemoprotection を示す薬剤である．

7) 従つて本薬剤は放射線治療に伴なう副作用軽減の為でなく，治療効果比改善の為に使用されるべきであろう．

本論文の要旨は，日本放射線影響学会第20回大会及び第 285回日本医学放射線学会関東地方会に於て発表した．

稿を終えるにあたり，御校閲を賜つた東京逓信病院放射線科部長大島敏美博士に深謝致します．

文　献

1) 福田　実，松沢大樹，横山久美子，奥山信一，山浦玄嗣，武田俊平，宍戸文男，高沢きみ子，中山登紀子：放射線とブレオマイシン併用の基礎と臨床．癌の臨床，22：130—133, 1976.

2) 堀内淳一，奥山武雄，松原　升：口腔癌に対

する放射線と抗癌剤の併用．癌の臨床，22：144—148，1976．
3) 朝倉英男：多剤癌化学療法と放射線の併用．癌の臨床，22：149—152，1976．
4) 星野孝夫：BudR による脳腫瘍の放射線治療法，癌の臨床，20：67—73，1974．
5) 北川俊夫，中村　皎，藤井正敏，市川平三郎，伊藤一二，三輪　潔，北岡久三，吉川謙三：胃癌に対する増感剤併用の試み，癌の臨床，20：128—135，1974．
6) 長瀬徹也，大蔵丈太郎，吉岡達夫，土器屋卓志，久保敦司，山下久雄：放射線増感前 BudR の臨床効果．癌の臨床，22：138—143，1976．
7) 大島敏美，築山　巌，木下文雄，前川　全：悪性腫瘍患者の放線射治療に対するチステイン製剤の使用経験，臨床放射線，19：334—339，1974．
8) 大島敏美，松本泰二，青山文七：悪性腫瘍患者のコバルト治療における C.G(ハイチオール)の効果，第1報，新薬と臨床，10：551—556，1973．
9) 大島敏美，築山　巌，三尾明彦，伊藤乙正，菅原正敏，永井輝夫，新部英男，村上優子，戸部竜夫，小出保爾，広野正啓，小池脩夫，古田敦彦，松本泰二：二重盲検法による放射線治療の副作用に対するチステイン製剤の臨床的研究．日本医放会誌，37：444—462，1977．
10) 築山　巌：Cysteine，α-Mercaptopropionylglycine の正常組織及び悪性組織に対する放射線防護効果．日本医放会誌，36：652—663，1976．
11) John, M., Yuhas and John B. Storer: Differntial chemoprotection of normal and malignant tissues. J. Nat. Cancer Inst., 42: 331—335, 1969
12) John W., Harris and Theodore L, Philips: Radiobiological and biochemical studies of thiophosphate radioprotective compounds related to cysteamine. Radiation Research, 46: 362—371, 1971
13) John M. Yuhas: Radioprotective and toxic effects of S-2(3-Aminopropylamino)-ethylphosphorothioic acid (WR-2721) on the development of immunocompetent cells. Cellurar Immunology, 4: 256—263, 1972
14) John M. Yuhas: The dose response curve for radiation-induced life shortening. Journal of Gerontology, 24: 451—456, 1969
15) Robert W. Caldwell and Melvin H. Heiffer: Acute cardiovascular and autonomic effects of WR-2721: A radioprotective compound. Radiation Research, 62: 62—69, 1975
16) Kollmann, G., Yuhas, J., Leon, S. and Shapiro, B.: Mechanism of differential radiation protection of normal versus tumor tissue by WR-2721 in tumor bearing mice. Radiation Research, 55: 603, 1973
17) Verspohl, F. and Messerschmidt, O.: Radioprotective effect of WR-2721 in combined injured mice (X-irradiation and skin lesion) Brit. J. Cancer, 32: 754—755, 1975
18) Joella F. Utley and Ronald King: Radioprotection of oral cavity by WR-2721. Radiation Research, 67: 640, 1976
19) Hampton, J.C., Drucker, H., Neil, L.C. and Cresto, J.T.: Intracellular localization of 35S-WR-2721 in mice. Radiation Research, 67: 640—641, 1976
20) Charles A. Apffel, John E. Walker and Stefan Issarescu: Tumor rejection in experimental animals treated with radioprotective thiols. Cancer Research, 35: 429—437, 1975
21) Lohn M. Yuhas: Biological factors affecting the radioprotective efficiency of S-2-(3-aminopropylamino) ethylphosphorothioic acid (2721). LD50 (30) doses. Radiation Research, 44: 621—628, 1970
22) John M. Yuhas and Joh B. Storeer: Chemoprotection against three modes of radiation death in the mouse. Int. J. Radiat. Biol., 15: 233—237, 1969
23) Radiotherapy of experimental lung tumors in the presence and absence of radioprotective drug, S-2-(3-aminopropylamino) etylphosphorothioic acid (WR-2721). J. Natl. Cancer. Inst., 50: 69—78, 1973
24) Richard O. Lowy and Donald G. Baker: Protection against local irradiation injury to the skin by locally and systemically applied drugs. Radiology, 105: 425—428, 1972
25) John M. Yuhas: Improvement of lung tumor radiotherapy through differential chemoprotection of normal and malignant tissue. J. Natl. Cancer. Inst., 48: 1255—1257, 1972
26) Theodore L. Phillips, Lawrence Kane, Joella F. Utley: Radioprotection of tumor and normal tissues by thiophosphate compounds. Cancer 32: 528—535, 1973
27) John M. Yuhas, Proctor, L.O. and Smith, L.H.: Some pharmacologic effects of WR-2721: Their role in toxicity and radioprotection. Radiation Research, 54: 222—233, 1973
28) Curtis P. Sigdestad, Andrew M. Connor and Ralph M. Scott: The effect of S-2-(3-aminopropylamino) etylphosphorothioic acid (WR-2721) on intestinal crypt survival. 1. 4 MeV X-rays. Radiation Research, 62: 267—

275, 1975

29) Loella F. Utley, Theorore L. Phillips, Lawrence J. Kane, Moody D. Wharam and William M. Wara: Differential radioprotection of euoxic and hypoxic mouse mammary tumors by a thiophosphate compound. Radiology, 110: 213—216, 1974

30) Lowy, R.O. and Baker, D.G.: Effect of radioprotective drugs on the therapeutic ratio for mouse tumor system. Acta Radiol. Ther. Phy. Biol., 12: 425—433, 1973

31) Ainsworth, E.J. and Larsen, R.M.: Colony-forming unit and survival of irradiated mice treated with AET or endotoxin. Radiation Research, 40: 149—176, 1969

32) Hans G. Modig and Laszlo Revesz: Non-protein sulphydryl and glutathione content of Ehrlich ascites tumor cells after treatment with the radioprotectors AET, cysteamine and glutathione. Int. J. Radiat. Biol., 13: 469—477, 1967

33) Bernard Shapiro and E. Anne Dickens: The mechanism of action of AET 1. The radiation chemistry of 2-mercaptoetylguanidine and bis-(2-guanidoetyl) disulfide in aqueous buffered solution. Radiation Research, 13: 857—870, 1960.

34) Bernard Shapiro, Emanuel E. Schwartz and George Kollmann: The distribution and the chemical forms of the radiation protective agent AET in mammary tumor-bearing mice. Cancer Research, 23: 223—228, 1963 =

35) Emanuel E. Schwartz: Bone marrow transplantation and chemical protection in the radiotherapy of mouse leukemia. Acta. Radiol., 52: 235—240, 1959

36) David G. Doherty and Burnett, W.T.: Protective effect of S, β-aminoetylisothiuronium Br. HBr and lelated compound against X-radiation death in mice. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 89: 312—314, 1955

37) Vera Juraskova and Tkadlecek, L.: The effect of the interval between intraperitoneal administration of cystamine and exposure on the dose-reduction factor for hematopoietic stem cells. Radiation Research, 30: 14—21, 1967

38) Bacq, Z.M., Dechamps, G., Fisher, P., Herve, A., LeBihan, H., Lecomte, J., Pirotte, M. and Rayet, P.: Protection against X-rays and therapy of radiation sickness with β-mercaptoetylamine. Science, 117: 633—636, 1953

39) Fogh, P.: Local chemical protection of the skin against roentgen radiation injury. Acta Radiol., 53: 49—56, 1960

40) Willie W. Smith, Roger A. Budd and Jerome Cornfield: Estimation of radiation dose-reduction factor for β-mercaptoethylamine by endogenous spleen colony counts. Radiation Research, 27: 363—368, 1966

41) W.M. Court Brown: A clinical trial of cysteinamine (Beta-mercaptoethylamine) in radiation sickness. Brit. J. Radiol., 28: 325—326, 1955

42) Robert A. Goepp and Frank W. Fitch: Topical chemical protection against oral radiation death in mice. Radiation Research, 34: 36—48, 1968

43) John B. Storer: Chemical protection of the mouse against radiation-induced life shortening. Radiation Research 47: 537—547, 1971

44) Emanuel E. Schwartz and Bernard Shapiro: The mice against radiation by 2-mercaptoetylguanidine and its disulfide. Radiation Research 13: 768—775, 1960

45) Patt, H.M., Mayer, S.H. and Straube, R.L.: Radiation dose reduction by cysteine. J. of Cellular and comp. Physiol., 42: 327—3411, 1953

46) Straube, R.L., Patt, H.M., Smith, D.E. and Tyree, E.B.: Influence of cysteine on the radiosensitivity of walker rat carcinoma 256. Cancer Research, 10: 243—244, 1950

47) Ball, C.R.: Estimation and identification of thiols in rat spleen after cysteine or glutathione treatment: Revelance to protection against nitrgen mustards. Biochem. Pharm., 15: 809—816, 1966

48) Hervey M. Patt: Protective mechanisms in ionizing radiation injury. Physiol. Rev., 33: 35—76, 1953

49) Emanuel E. Schwarz, Bernard Shapiro and George Kollmann: Selective chemical protection against radiation in tumor-bearing mice. Cancer Research, 24: 90—96, 1964

50) Upton, A.C., Doherty, D.G. and Melville, G.S. Jr.: Chemical protection of the mouse against leukemia induction by roentgen rays. Acta Radiol., 51: 379—384, 1959

51) Wang, R.I.H. and Hasegawa, A.T.: Radioprotective effect of chemical mixture in rats. Radiation Research, 40: 310—316, 1969

51) O'Conner, M.K. and Lone, J.F.M.: A radioprotective effect of Vitamin-C observed in chinese hamster ovary cells. Brit. J. Radiol., 50: 587—591, 1977

53) Jennifer Shewell: Combined chemical and hypoxic protection against whole body X-irradiation in the nestling rat. Radiation Research, 36: 508—520, 1968
54) Lionel Cohen and Annabelle Cohen: Experimental evaluation (cysteamine, menadione, flavonoids and corticoids) modifying reactions to radiotherapy. Brit. J. Radiol., 32: 18—21, 1959
55) Utley, F., Marlowe, C. and Waddell, W.J.: Distribution of 35S-labeled WR-2721 in normal and malignant tissues of the mouse. Radiation Research, 68: 284—291, 1976
56) Washburn, L.C., Carlton, J.E. and Hayes, 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. Radiation Research, 59: 475—483, 1974