



Title	エックス線とアデノシン三リン酸 第1編 エックス線の作用に及ぼすアデノシン三リン酸の影響
Author(s)	永井, 純
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 20(1), p. 106-112
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19604
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

エックス線とアデノシン三リン酸

第1編 エックス線の作用に及ぼすアデノシン三リン酸の影響

札幌医科大学放射線医学教室 (主任 牟田信義教授)

永 井 純

(昭和35年1月6日受付)

緒 言

アデノシン三リン酸 (以下ATP) はエネルギーの豊富な隣結合体として生体内の種々な代謝経路に於いて、重要な位置を占める事が知られている。今回私は Langendorff 等¹⁾の報告に基き、ATPのエックス線照射に対する防禦作用の有無をしろねずみの腹腔内に移植した吉田肉腫の核分裂細胞の頻度を用いて検討した。

実験方法

体重80乃至110gmのしろねずみを用い、その腹腔内に吉田肉腫を移植し、移植後3乃至4日目に腹水腫瘍細胞が純培養の状態となつてから実験を行つた。しろねずみは当教室に於いて長年飼育した東京系しろねずみである。使用したATPは東亜栄養化学工業製のATP粉末である。この粉末を生理的食塩水溶液として、吉田肉腫を移植したしろねずみの腹腔内に注入し、注入後15分経過してからエックス線200rを全身照射した。エックス線照射終了後1時間、2時間、3時間、6時間、9時間、12時間目の腹水を採取し、腹水腫瘍細胞2,000箇に対する核分裂細胞数を測定した。対照群として、エックス線200r照射のみの群、及びATPを腹腔内に注入したのみの群に就いても各々核分裂細胞の頻度を検討した。注入したATPの量はしろねずみの体重100gm当り5, 10, 15mgの三通りであり、エックス線の照射条件は、管電圧185kV、管電流25mA、濾過板0.5mm Cu + 0.5mm Al、焦点動物腹腔間距離40cm、線量率116.1r/minである。又実験に使用した動物は、ATPのみ注入した群では各群共10頭、ATPを

5mg/100gm注入しエックス線を照射した群、及びATP10mg/100gm注入しエックス線を照射した群では両群共各9頭、ATP15mg/100gmを注入しエックス線を照射した群では10頭、エックス線のみを照射した群では5頭のしろねずみを使用した。

実験結果

第1～8表、第1～3図に示す。以下此結果を推計学的に検討して見る ($P=0.05$)。吉田肉腫の核分裂数は Poisson 分布をするので、実測値のまゝでは各測定点に於ける分散が異なり検定が出来ない。それを正規分布に近ずけるには実測値の平方根をとるのが便利である²⁾。

1. ATPの核分裂に対する影響

先づATPのみの核分裂に対する影響を見るために分散分析をしてみると、5mg/100gm、10mg/100gm注入群では (第1図、第1, 2表) 時間的変動は見られない。

これに対し、15mg/100gm注入した場合には (第1図、第3表) 分散分析は第9表の如くなつて時間的変動は有意である。即ち注入後1時間値は注入前値と変りないが、注入後2時間になると前値より下り、およそ前値の50%となる。3時間目はそのまゝの値を続け、6時間目になると回復が見られ、9時間目には更に回復が進み、12時間目になると最前値との間に有意の差は見られない。

2. エックス線の作用に対するATPの影響

次にエックス線の核分裂抑制作用に対するATPの影響を見てみる (第2図、第4～7表)。各実

Table. 1 Mitotic indices (%) of the group injected with 5mg/100gm of ATP intraperitoneally.

Animals	Hrs. after inject.	Before treated	1hr.	2hrs.	3hrs.	6hrs.	9hrs.	12hrs.
No. 1		24.5	27	18.5	21	25	30	24
No. 2		26	21	20	24	23.5	24	25.5
No. 3		24.5	27.5	23	22.5	20.5	27.5	24.5
No. 4		22	22	18.5	23.5	25	26	22
No. 5		24	28.5	22	30	23.5	22.5	24
No. 6		22	28	25	30	27	15.5	16.5
No. 7		26	29.5	27	20.5	15.5	18.5	23
No. 8		26	17	24	25.5	23.5	18.5	19.5
No. 9		23	25	26	26	26	16	21
No. 10		23	25	21.5	21	23	16	23
Average		24.1	24	22.5	24.4	23.2	21.4	22.3

Table. 2 Mitotic indices (%) of the group injected with 10mg/100gm of ATP intraperitoneally.

Animals	Hrs after inject.	Before treated	1hr.	2hrs.	3hrs.	6hrs.	9hrs.	12hrs.
No. 1		25	25.5	26	21.5	26	22.5	26
No. 2		25.5	28	22.5	26	27.5	23.5	27
No. 3		22.5	22.5	23.5	22	26	27	25.5
No. 4		25.5	22	20.5	23	23.5	23.5	27.5
No. 5		23.5	23.5	21.5	15.5	21	27	23
No. 6		28	29.5	18.5	26	21.5	19	25
No. 7		22.5	21.5	20	26.5	25.5	18	17
No. 8		25	27	17	20.5	26	21.5	17
No. 9		24.5	22.5	28	16.5	23.5	15.5	21.5
No. 10		25	24.5	19.5	16.5	17.5	18.5	20.5
Average		24.7	24.6	21.7	21.3	23.8	21.5	23.1

Table. 3 Mitotic indices (%) of the group injected with 15mg/100gm of ATP intraperitoneally.

Animals	Hrs. after inject.	Before treated	1hr.	2hrs.	3hrs.	6hrs.	9hrs.	12hrs.
No. 1		23	32	19	12	16	17.5	29.5
No. 2		24.5	24.5	10.5	12	17.5	21.5	25.5
No. 3		22.5	25	8	16	18	18	18
No. 4		22	24	13	17.5	16.5	17.5	17
No. 5		22.5	26.5	10.5	10.5	14	19.5	18
No. 6		26.5	27	10.5	13.5	12	15.5	24.5
No. 7		18.5	19.5	9.5	10	12.5	17.5	20
No. 8		20	20.5	9.5	10.5	11.5	16.5	20
No. 9		27.5	25.5	15.0	12.5	15.5	20.5	23.5
No. 10		27	29.5	13.5	15.5	22.5	25.5	28
Average		23.4	25.4	11.9	12	15.6	18.9	22.4

Table. 4 Mitotic indices (%) of the group irradiated with 200r of X-rays.

Hrs. after Animals irradi.	Before treated	1hr.	2hrs.	3hrs.	6hrs.	9hrs.	12hrs.
No. 1	29.5	2.5	1	5	18	24	26.5
No. 2	25	2	1	2.5	17	19	22.5
No. 3	26	2.5	1	8	20.5	24.5	28
No. 4	32.5	1	2	3.5	19	24	22
No. 5	26	2	1.5	2	18	22.5	23.5
Average	27.8	2	1.3	4.2	18.5	22.8	24.5

Table. 5 Mitotic indices (%) of the group injected with 5mg/100gm of ATP intraperitoneally 15min before X-irradiation.

Hrs. after Animals irradi.	Before treated	1hr.	2hrs.	3hrs.	6hrs.	9hrs.	12hrs.
No. 1	32	5	13.5	20.5	24	33.5	24
No. 2	33	2.5	5.5	14	14.5	32.5	25
No. 3	24.5	12	10	20.5	25.5	25.5	26
No. 4	26	6.5	2.5	3	19.5	25.5	22
No. 5	28	3.5	3.5	15	15.5	25.5	27.5
No. 6	22.5	4	6	10.5	17	22	23.5
No. 7	24	5	4.5	12	16.5	26.5	22.5
No. 8	23	3.5	6.5	10	10	24.5	22
No. 9	24	4	6	12	18	24	23
Average	25.9	5	6.3	12.8	18.4	26.5	23.8

Table. 6 Mitotic indices (%) of the group injected with 10mg/100gm of ATP intraperitoneally 15min before X-irradiation.

Hrs. after Animals irradi.	Before treated	1hr.	2hrs.	3hrs.	6hrs.	9hrs.	12hrs.
No. 1	22.5	2.5	4	7	25.5	27.5	23.5
No. 2	24	4	4	8.5	24	24.5	24
No. 3	22.5	3.5	5.5	9.5	25.5	22.5	23.5
No. 4	25.5	6	2.5	7	24	30	26
No. 5	28	5	5	9	10.5	15	22
No. 6	25.5	3.5	1.5	5	7.5	15.5	25
No. 7	22	2.5	2.5	11	12	14.5	22
No. 8	26.5	4.5	3.5	9	12.5	12	22
No. 9	20.5	3.5	3.5	8	11.5	14	16.5
Average	23.8	3.9	3.6	8.2	17.7	20.1	22.8

Table. 7 Mitotic indices (%) of the group injected with 15mg/100gm of ATP intraperitoneally 15min before X-irradiation.

Hrs. after Animals irradi.	Before treated	1hr.	2hrs.	3hrs.	6hrs.	9hrs.	12hrs.
No. 1	28	7.5	7	17.5	23.5	27	29.5
No. 2	25.5	8.5	8	20.5	28.5	30	32
No. 3	28	7.5	8.5	22.5	24	28	31.5
No. 4	25	7	6	17.5	20.5	22.5	26
No. 5	26.5	6.5	7	18	23	23	26
No. 6	23.5	4	8	20	20	20	24
No. 7	26	6.5	11	26	26.5	28	26.5
No. 8	27.5	7.5	13.5	22.5	22	31	28.5
No. 9	25	3.5	8.5	11	23	27	26
No. 10	26	7	6	15	17	22	26.5
Average	26.1	6.6	8.4	19.1	22.9	25.8	27.8

Table. 8 Average mitotic indices (%) for each stage at various hours following intraperitoneal injection with 15mg/100 gm of ATP.

	Before injection	1hr.	2hrs.	3hrs.	6hrs.	9hrs.	12hrs.
Pro phase	3.45	4.55	1.45	1.3	2.15	3	3.05
Meta phase	15.2	16.55	8.45	8.3	10.55	13	14.5
Ana phase	1.35	0.65	0.45	0.5	0.4	0.6	1
Telo phase	3.45	3.45	1.7	1.9	2.5	2.35	3.95
Total	23.45	25.2	12.05	12	15.6	18.95	22.7

Table. 9 Analysis of variance of the group injected with ATP 15mg/100gm intraperitoneally.

Factors of Variation	Sum of squares	Degrees of freedom	Unbiased estimate of variance
Between times	23.8779	6	3.9797
Between individuals	1.7190	9	0.1901
Reciprocal action	8.81	54	0.1631

Table. 10 Comparison of two means of mitotic indices 3 hours after irradiation, t values are shown.

	ATP 5mg/100gm + X-ray	ATP 10mg/100gm + X-ray	ATP 15mg/100gm + X-ray
X-ray	4.71	2.6	7.35
ATP 5mg/100gm + X-ray		2.5	3.02

測値の平均値の差の検定に先立ち、各実測値の平方根の分散系列の均整性を検定した。即ちエックス線照射前値に於いては、 $\chi_0^2 = 6.39794$ 、照射後1時間値では $\chi_0^2 = 5.91745$ 、2時間値では $\chi_0^2 =$

7.47754、3時間値では $\chi_0^2 = 6.56556$ であつた。 $\text{Pr}\{\chi^2 > 7.81473\} = 0.05$, $n = 3$, なる故、これらの群も分散系列は不均整とは云い得ない。均整とみなし得た。次に平均値の差の検定を、

Fig. 1. Changes of mitotic indices following intraperitoneal injection of ATP.

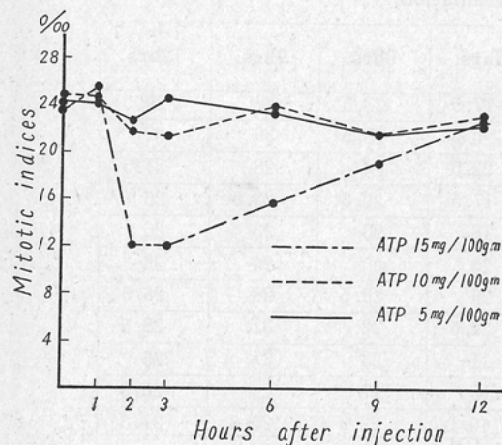
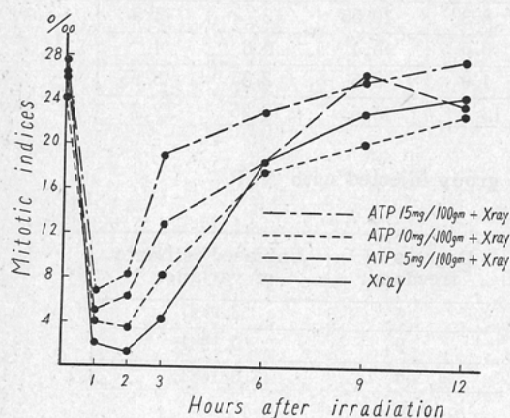


Fig. 2. Changes of mitotic indices following irradiation with 200r of X-rays 15 min after intraperitoneal administration of ATP.

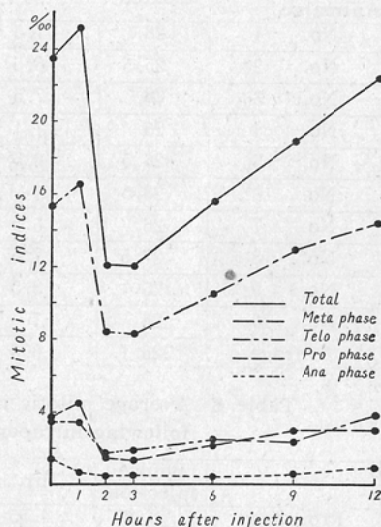


$$t = \frac{\bar{x}_j - \bar{x}_e}{v} \sqrt{\frac{N_j N_e}{N_j + N_e}} \quad n = \sum_{j=1}^k N_j - k$$

の公式を使用, t 分布の表に就いて, $P=0.05$ に於いて検定した.

照射後1時間目, 2時間目には核分裂数は著しく減少はするがATP注入群は何れも対照より軽度である. 此際照射前の核分裂数を検定してみると5 mg, 15mg/100gm 注入群は対照と有意の差を示さないが, 10mg注入群と対照との間には有意の差がある. しかし前値では10mg注入群の方が低いのに1時間値では高くなっているから, 1時間

Fig. 3 Changes of average mitotic indices(%) for each stage at various hours following intraperitoneal injection with 15 mg/100 gm of ATP.



値の有意の差はそのまゝ有意として受取れる.

照射後3時間目ではATP注入群は総て対照より核分裂数が多いのみならず, 10mg, 5 mg, 15mg/100gm各群の間に有意の差が見られる(第10表). もつとも先に述べたように10mg群前値は5 mg群前値より低いので, 3時間値の10mg, 5 mg間の有意の差が実際に有意かどうかはわからない.

考 按

先に, Langendorff 等はマウス, 及びしろねずみを用い, Adenosine, AMP, ATP の放射線に対する防禦作用を検討し, ATPは放射線に対し防禦作用を有する事を報告している. 即ち, Adenosine, AMP をマウスの腹腔内に注入し Behrens and Körber により算定された LD_{50} 500r を全身照射した結果何等防禦作用を認めなかった. 一方ATPに関しては, マウス1頭当たり 3.5mg腹腔内に注入し, 15分後にエックス線を照射すると, LD_{50} は対照に比べて100r 大きくなっている. 又しろねずみを用いて, ATPをエックス線 500r 全身照射する15分前に腹腔内に注入する実験も行っている. その結果ではATPの用量を増すと共に放射線に対する抵抗性が増し, し

ろねずみの生存日数が延長し、体重 120乃至 140 gm のしろねずみ一頭に対し10mgのATPを注入した場合、最も放射線防禦作用が強い。これに反し、Maurer³⁾は、モルモットを用いた実験で、ATPは急性放射線障害には有効でないと報告している。今回の実験では照射後1, 2時間目に於て、ATP注入群は何れも対照より高い核分裂数を示した。即ちATPはエックス線の核分裂抑制作用を防禦する。又3時間目に於いてはATP注入群は対照よりかなり高い核分裂数を示した。即ちATPはエックス線障害よりの回復を促進する。

又ATPの用量に就いては、体重 100gm 当り 15mg使用した場合、最も効果が大きい。体重 100 gm 当り、20mgのATPを与えた動物ではショック様の状態を呈し、死亡してしまつた。

しかし一方、核分裂に対するATPだけの影響はとゆうと、体重 100gm 当り10mg以下では影響は見られないが、15mgとなると核分裂を抑制する。このように単独で核分裂を抑制するものを併用した場合にどうしてエックス線の核分裂抑制作用を防禦するか、又回復を促進するかわからない。

又15mg/ 100gmを単独使用した際2, 3時間目の核分裂数の低下は、第8表、第3図に見られるように各期大体一様のものである。その作用機序

については十分な結論を得るに到らなかった。

総 括

吉田肉腫を腹腔内に移植したしろねずみの腹腔内に、ATPを注入し、エックス線 200r 全身照射群、及び非照射群に就いて核分裂数の時間的変動を観察し、次の結論を得た。

1) ATPは照射により吉田肉腫の受ける障害を防禦する作用、及び障害の回復を促進する作用を有する。

2) ATP 15mgを体重 100gm 当り使用した場合、上記の効果は最も大きい。

3) ATP 15mgを体重 100gm 当り注入し、エックス線を照射しない場合に於いても、核分裂数の低下を認めた。しかしどうして単独で核分裂抑制作用のあるものをエックス線と併用した場合に、エックス線の核分裂抑制作用を防禦し、回復を促進するのかわからない。

本論文の要旨は、昭和34年第18回日本医学放射線学会総会に於いて報告した。

この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) Langendorff, H., Koch, R. und Hagen, U.: Strahlenther. 99, 375—382, 1956. — 2) 牟田: 医学と生物学, 17, 147—150, 1950. — 3) Maurer, H.J.: Strahlenther. 96, 625, 1955.

X-rays and Adenosine triphosphoric acid.

Part I. Influence of Adenosine triphosphoric acid upon the Effect of X-irradiation on Yoshida Sarcoma.

By

Jun Nagai

Department of Radiology, Sapporo Medical College.

(Director: Prof. Nobuyoshi Muta)

The present paper deals with studies on the effects of Adenosine triphosphoric acid (ATP) upon the X-ray irradiated Yoshida ascites sarcoma.

Rats were injected with ATP solutions intraperitoneally 15 minutes before whole body irradiation with 200r of X-rays. ATP was given in doses of 5, 10, and 15 mg per 100 gm body weight of rats. Then the mitotic indices of tumor cells were examined at

1, 2, 3, 6, 9, and 12 hours after irradiation (Fig. 1). Also those of tumor cells were examined after injection only of ATP (Fig. 2).

From these observations, it is concluded as follows;

1) ATP has a protective effect against the damage of tumor cells by X-irradiation, and promotes the recovery from its damage.

2) The most effective dosage is the injection of ATP 15 mg per 100 gm of body weight.

3) In the case of intraperitoneal injection with 15 mg ATP only, mitotic index is rapidly decreased at 2 and 3 hours after the injection, but this mechanism has not been revealed, and the reason why the agent which acts alone as a depressor against mitoses, protects tumor cells from the depressing effect of X-rays on mitoses and promotes recovery from its damage, also remains unexplained.
