The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	組織酸素消費と放射線感受性に関する研究 第3報 近交系マウスにおける甲状腺機能と組織酸素消費について
Author(s)	土屋, 武彦; 江藤, 秀雄; 岡本, 和男
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 26(4), p. 375-381
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20111
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

組織酸素消費と放射線感受性に関する研究
第3報　近交系マウスにおける甲状腺機能と組織酸素消費について

放射線医薬学総合研究所障害基礎研究部
土　屋　武　彦，江　藤　秀　雄
徳島大学医学部放射線医学教室（主任　河村文夫教授）
岡　本　和　男

The Relationship between the Oxygen Consumption of Various Tissues and the Radiosensitivity in Mice
3. The Relationship between the Oxygen Consumption of Various Tissues and the Thyroid Function in Three Strains of Mice

by

Takehiko Tsuchiya and Hideo Eto
Division of Radiation Hazards, National Institute of Radiological Sciences
Kazuo Okamoto
Department of Medical Radiology, School of Medicine, Tokushima University
(Director: Prof. F. Kawamura)

The previous papers showed that the value of the oxygen consumption of tissues among three strains of mice (C57BL/6, CF # 1 and RF)would have a correlation with a difference of radiosensitivities observed by LD50/30, ad also that the oxygen consumption in tissues after X-irradiation decreased following to the order of their radiosensitivities. These facts suggested that there is certain correlation between the radiosensitivity and thyroid function in these strains.

In this report, the oxygen consumption was measured in vitro in various tissues (spleen, liver and kidney) from these strains of mice which had been administered L-thyroxine or Mercazole for one week, or exposed to X-rays thereafter.

L-thyroxine acted on the oxygen consumption to increase in C57BL/6 mice, but to decrease in CF # 1 and RF mice. On the other hand, Mercazole did to decrease in all of three strains, among which the degree of decrease was lower in C57BL/6 than in other strains.

The sensitizing effect with L-thyroxine to radiation was observed in C 57BL/6 mice, but not in both strains of CF # 1 and RF mice. On the contrary, Mercazole showed that remakable, but in some degree protective effect in three strains of mice.

These results show the similar tendency to those observed with LD50/30, and support that the radiosensitivity has certain relation with their thyroid function, by which oxygen consumption was modified.

1. 緒　言

放射線感受性が甲状腺機能[4)7)8)11)12)]あるいは基礎代謝[3)9)12)20)]と関連することが報告されている．筆者等は，放射線感受性の異なる3近交系マウスについて，甲状腺機能に差異があり，それらが放射線感受性に関連すること，又これらのマウスにおいて，放射線感受性の高いものの方が，種々の臓器における酸素消費量が大きく，かつ放射線全身照射後における，それらの臓器の酸素消費の低下の程度が大きいことなどを[6)7)18)19)21)22)]報告してきた．

そこで本実験は，先の報告に関連してそれら3近交系マウスを用いて，甲状腺ホルモン，および抗甲状腺剤により甲状腺機能を修飾した場合の組織酸素量消費量の変化，更に甲状腺機能が修飾され，その後放射線照射をうけた場合の組織酸素消費量の測定を行い，甲状腺機能の修飾およびその場合での放射線照射による組織酸素消費の変化のそれぞれの程度について，系統間の比較検討を行つた．

2. 実験方法

先の実験と同様に[21)22)]，C57CL/6，RF，CF#1，の3系統の雄マウス（日令60日～70日）を用い，胸線，脾臓，小腸，腎臓，肝臓，大脳皮質，骨髄等をとり出し，オキシグラフ装置（島津製Type[2)10)13)14)15)]OX-2）で，組織酸素消費量を測定した．

照射方法は，深部治療用X線発生装置（島津製信愛号）を使用し，前実験と同様[22)]の照射条件で行つた．

実験は3群に分け実施した．すなわち実験1では，$LD^{50}/_{30}$ がそれぞれ異る C57BL/6（606R），CF#1（510R）2系統マウスを用い，各系統マウスを3群に分け，1群は未処置群とし，他2群は処置群とし，各々 L-thyroxine sodium（以下 Th と略す）．又は Mercazole（1-methyl-2-mercaptoimidazole）（以下MLと略す）を投与した．前実験[7)19)]に合せてThの投与は，30μg/cc L-thyroxine sodium—生理食塩水溶液 0.2cc（6μg/day）を毎日マウス腹腔内に注射し，未処置群に生理食塩水 0.2ccを腹腔内に注射した．又MLの投与は，水道水の代りに，0.05% Mercazole-蒸留水溶液を1週間給水瓶に入れ飼育し，未処置群は，その間蒸留水で飼育した．各臓器の組織酸素消費量測定は，Th 又はML1週間処置後3日目に実施した．

実験2は，$LD^{50}/_{30}$ がそれぞれ異る C57BL/6，RF，CF#1，3 系統マウスを用い，実験1と同様に毎日6μg Th 又はML1週間処置後の脾臓，肝臓，腎臓の組織酸素消費量を測定した．他方これらマウスに，以上の処置後X線全身1回 350Rを照射し，3日目の組織酸素消費量を測定した．

実験3は，CF#1，RF2 系統においては，Th 注射によつて酸素消費量の増加が認められなかつたことから，Th 注射量による酸素消費の差異についての実験を行つた．すなわちこの2系統マウスを5群に分け，1群は未処置群とし，他群は処置群とし各群 6μg，3μg，2μg，1μg の Th を毎日1週間腹腔内に注射し，処置後3日目に組織酸素消費量の測定を実施した．

3. 結　果

実験1，C57BL/6 および CF#1 の2系統マウスの Th 又はML処置後の各臓器組織酸素消費量の変化

毎日 6μg Th 又はML1週間処置後3日目の各臓器組織酸素消費量は，表1の如くである．C57BL/6 は，Th の前処置で胸線，脾臓，小腸，肝臓，大脳皮質の組織酸素消費量は，Control に比し増加したが，腎臓の酸素消費量は変化しなかつた．ML処置群で，脾臓，肝臓の組織酸素消費量は，Control に比しやゝ減少を認めたが，他の臓器組織酸素消費量は明らかな変化を認めなかつた．

CF#1 は毎日6μg Th 又はMLの前処置で，測定全臓器の組織酸素消費量は，Control に比し著明な減少を認め，特に胸線，脾臓，小腸，腎臓，大脳皮質，骨髄の組織酸素消費量は，後者処置群より前者処置群の方が，減少が大であつた．

全体的に各臓器の組織酸素消費量の Th 又はML前処置に対する変化を通覧すると，C57BL/6 では，Th により大部分増加の傾向が認められ，MLにより減少の傾向は少なかつた．他方 CF#1 は，Th 又はMLの前処置により，共に著明な減

Table 1. Changes of Qo_2 (μl/mg dry wt./hr., except μl/hr./cell in bone marrow) in various tissues from C57BL/6 and CF#1 mice after treatments

C57BL/6

	Thymus	Spleen	Small intestine	Kidney	Liver	Brain cortex
Sal or+0 R W	7.7± 0.1	8.7± 0.2	12.1± 0.2	13.7± 0.2	10.7± 0.2	10.3± 0.1
Th+0 R	8.4± 0.1	9.3± 0.1	13.3± 0.2	13.8± 0.1	11.1± 0.1	11.9± 0.1
ML+0 R	7.7± 0.1	8.2± 0.1	12.1± 0.2	13.7± 0.1	10.0± 0.1	10.2± 0.2

$CF_{\#1}$

	Thymus	Spleen	Small intestine	Kidney	Liver	Brain cortex	Bone marrow
Sal or+0 R W	9.6± 0.1	9.9± 0.2	14.6± 0.2	14.8± 0.2	11.3± 0.1	12.5± 0.1	7.5± 0.1×10^{-7}
Th+0 R	7.5± 0.1	9.0± 0.1	11.8± 0.2	12.5± 0.1	10.3± 0.1	10.4± 0.2	4.1± 0.2×10^{-7}
ML+0 R	8.0± 0.1	9.3± 0.2	12.2± 0.1	12.9± 0.1	10.1± 0.2	11.7± 0.1	5.0± 0.1×10^{-7}

Abbreviations used: Sal, normal saline; W, distilled water; Th, L-thyroxine sodium; ML, Mercazole.

Table 2. Changes of Qo_2 values in various tissues from three strains of mice

SPLEEN

	C57BL/6	$CF_{\#1}$	RF		C57BL/6	$CF_{\#1}$	RF
Sal or+0 R W	8.7± 0.1	9.9± 0.2	9.3± 0.1	Sal or+ 350 R W	8.5± 0.1	9.3± 0.1	8.3± 0.2
Th+0 R	9.3± 0.1	9.0± 0.1	8.3± 0.1	Th+ 350 R	7.9± 0.2	8.4± 0.1	8.0± 0.1
ML+0 R	8.2± 0.2	9.3± 0.2	9.1± 0.2	ML+ 350 R	8.4± 0.2	8.5± 0.2	8.8± 0.1

LIVER

	C57BL/6	$CF_{\#1}$	RF		C57BL/6	$CF_{\#1}$	RF
Sal or+0 R W	10.7± 0.1	11.3± 0.1	10.8± 0.1	Sal or+ 350 R W	10.3± 0.1	10.3± 0.1	10.2± 0.1
Th+0 R	11.1± 0.1	10.3± 0.1	10.5± 0.1	Th+ 350 R	10.2± 0.1	9.7± 0.2	9.9± 0.1
ML+0 R	10.0± 0.1	10.1± 0.2	10.4± 0.2	ML+ 350 R	10.4± 0.1	10.1± 0.1	10.1± 0.1

KIDNEY

	C57BL/6	$CF_{\#1}$	RF		C57BL/6	$CF_{\#1}$	RF
Sal or+0 R W	13.8± 0.1	14.8± 0.2	14.7± 0.1	Sal or+ 350R W	13.2± 0.1	12.8± 0.1	13.5± 0.1
Th+0 R	13.8± 0.1	12.5± 0.1	13.4± 0.1	Th+ 350R	13.5± 0.1	11.8± 0.1	12.4± 0.1
ML+0 R	13.7± 0.1	12.9± 0.1	13.7± 0.1	ML+ 350 R	13.1± 0.1	12.6± 0.1	13.4± 0.1

Abbreviations used: Sal, normal saline; W, distilled water; Th, L-thyroxine sodium; ML, Mercazole.

少の傾向が認められ，しかも前者により増加の傾向は示さず，むしろ後者よりも減少の傾向は大であつた．

実験2，3近交系マウスの Th 又はML処置後，および以上前処置後X線 350R全身1回照射後の組織酸素消量の変化

Table 3 Variation from the control Qo_2 value after treatment

SPLEEN

	C57BL/6	CF#1	RF
X—C	− 0.2	− 0.6	− 1.0
Th—C	+ 0.6	− 0.9	− 1.0
Th,X—C	− 0.8	− 1.5	− 1.3

LIVER

	C57BL/6	CF#1	RF
X—C	− 0.4	− 1.0	− 0.6
Th—C	+ 0.4	− 1.0	− 0.5
Th,X—C	− 0.5	− 1.6	− 0.9

KIDNEY

	C57BL/6	CF#1	RF
X—C	− 0.6	− 2.0	− 1.2
Th—C	0	− 2.3	− 1.3
Th,X—C	− 0.3	− 3.0	− 2.3

Abbreviatios: X: 350 R X-irradiation
C: non-irradiated control
Th, X: 350 R X-irradiation after treatment with L-thyroxine

Table 4. Comparison of radiation effect in mice pretreated with and without L-thyroxine

SPLEEN

	C57BL/6	CF#1	RF
X—C	− 0.2	− 0.6	− 1.0
ThX—Th	− 1.6	− 0.6	− 0.3

LIVER

	C57BL/6	CF#1	RF
X—C	− 0.4	− 1.0	− 0.6
Th,X—Th	− 0.9	− 0.6	− 0.4

KIDNEY

	C57BL/6	CF#1	RF
X—C	− 0.6	− 2.0	− 1.2
Th,X—Th	− 0.3	− 0.7	− 1.0

Table 5. Variation from the control Qo_2 value after treatment

SPLEEN

	C57BL/6	CF#1	RF
X—C	− 0.2	− 0.6	− 1.0
ML—C	− 0.5	− 0.6	− 0.2
ML,X—C	− 0.3	− 0.4	− 0.5

LIVER

	C57BL/6	CF#1	RF
X—C	− 0.4	− 1.0	− 0.6
ML—C	− 0.7	− 1.2	− 0.4
ML.X—C	− 0.3	− 1.2	− 0.7

KIDNEY

	C57BL/6	CF#1	RF
X—C	− 0.6	− 2.0	− 1.2
ML—C	− 0.1	− 1.9	− 1.0
ML,X—C	− 0.6	− 2.2	− 1.3

Abbreviation: ML,X: 350 R X-irradiation after treatment with Mercazole

Table 6. Comparison of radiation effect in mice pretreated with and without Mercazole

SPLEEN

	C57BL/6	CF#1	RF
X—C	− 0.2	− 0.6	− 1.0
ML,X—ML	+ 0.2	− 0.8	− 0.3

LIVER

	C57BL/6	CF#1	RF
X—C	− 0.4	− 1.0	− 0.6
ML,X—ML	+ 0.4	0	− 0.3

KIDNEY

	C57BL/6	CF#1	RF
X—C	− 0.6	− 2.0	− 1.2
ML,X—ML	− 0.5	− 0.3	− 0.3

Table 7. Changes of oxygen consumption in various tissues from CF#1 and RF mice after treatment with various doses of L-thyroxine

CF#1

	Thymus	Spleen	Small intestine	Kidney	Liver	Brain cortex	Bone marrow
6γ/day	7.5± 0.1	9.0± 0.1	11.8± 0.2	12.5± 0.1	10.3± 0.1	10.4± 0.2	4.1± 0.2×10⁻⁷
3γ/day	7.6± 0.1	9.2± 0.1	12.8± 0.1	13.1± 0.2	10.5± 0.1	11.1± 0.1	5.8± 0.2×10⁻⁷
2γ/day	7.9± 0.1	9.4± 0.1	13.1± 0.1	13.6± 0.1	10.8± 0.1	11.6± 0.1	6.2± 0.1×10⁻⁷
1γ/day	8.5± 0.1	9.6± 0.2	14.0± 0.2	14.0± 0.1	11.0± 0.1	12.0± 0.1	7.0± 0.1×10⁻⁷
Control	9.6± 0.1	9.9± 0.2	14.6± 0.2	14.8± 0.2	11.3± 0.1	12.5± 0.1	7.5± 0.1×10⁻⁷

RF

	Thymus	Spleen	Small intestine	Kidney	Liver	Brain cortex
6γ/day	7.5± 0.1	8.3± 0.1	11.6± 0.2	13.4± 0.1	10.5± 0.1	10.3± 0.2
3γ/day	7.8± 0.1	8.5± 0.1	12.7± 0.1	13.5± 0.1	10.5± 0.1	10.9± 0.1
2γ/day	8.0± 0.1	8.8± 0.1	12.9± 0.1	13.6± 0.1	10.6± 0.1	11.1± 0.2
1γ/day	8.1± 0.1	9.0± 0.2	13.1± 0.1	13.9± 0.2	10.7± 0.1	11.3± 0.1
Control	8.4± 0.1	9.3± 0.1	13.8± 0.1	14.7± 0.2	10.8± 0.1	11.4± 0.1

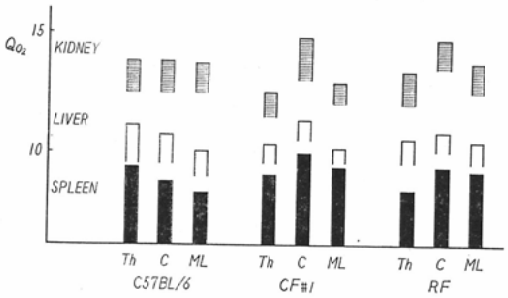

Fig. 1. Changes of oxygen consumption in various tissues from three strains treated with L-thyroxine or Mercazole
Abbreviations used: Th, L-thyroxine sodium; C, non-treated control; ML, Mercazole (1-methyl-2-mercaptoimidazole).

脾臓，肝臓，腎臓の測定結果は，表2および図1の如くなる．又，Th あるいはML処置の上照射されたあとの酸素消費の比較のために，無処置群に対する処置群の差をとると，表3,表4,表5,表6の如くになる．

表2に示すように Th 投与後照射群においては，C57BL/6 の腎臓を除いて，すべてX線照射群より低い値を示した．そこで対照群に対するそれぞれの差を見ると，表3に示すように，Th 投与後照射群がいずれも大であつた．C57BL/6 では，Th 投与により Qo_2 の増加があるが，RF，CF#1 では低下するので，Th 投与群と Th 投与後照射群の差と，対照群とX線照射群との差について比較する．表4に示すように，C57BL/6 の脾臓，肝臓では著明な差を示したが，その他では大差が認められないか，Th 投与後照射群の差が小さい．

ML投与においては，X線照射群とML投与後照射群を比較すると，表2に示すように，RFの脾臓を除いて，ML投与後照射群の方が低い値を示し，且つ表5に示すように，対照群との差も大であつた．ML投与だけでも Qo_2 は低下するので，ML投与とML投与後照射の差と，対照とX線照射のみの差を見ると，CF#1 の脾臓を除いて，他はいずれもML投与後照射群とMLとの差の方が，対照とX線照射の差よりも小さい値を示した．

実験3，Th 投与量に対する諸臓器組織酸素消費量の変化

CF#1，RF を用い，毎日，Th をそれぞれ6μg，3kg，2μg，1μg 1週間処置後の組織酸素消費量の結果は，表7の如くである．両系統で Th の投与量の減少に従い，逆に漸次組織酸素消費量は増加し，次第に無処置 Control に近づいたが，1 μg/day でも Control 以上には増加を示さなかつた．

4. 考　察

放射線感受性および甲状腺機能の低い C57BL/6

は，甲状腺ホルモン（Th）により組織酸素消費量の増加が認められ，抗甲状線剤（ML）により減少が認められた．他方放射線感受性および甲状腺機能の比較的高い CF#1, RF，は，Th および ML共に組織酸素消費量の減少が認められた．ML投与により3系統とも消費量の減少を見たことは，当然であると考えられる．一方 Th 投与は，Brophy[4] 等（1949），Joseph[8] 等（1958）の報告のように，Th により基礎代謝および組織酸素消費量の増加が期待される．しかるに CF#1，RF において，消費量の増加が見られず，低下を示したことには問題がある．E.P. Reineke[5] 率（1955），A. Amin[1] 等（1957）は，甲状腺分泌率よりマウス甲状腺維持量は，体重 100 g について 2～4 μg であるとしていることからみると，毎日 6 μg の Th の投与は，体重30 g 位のマウスにとつては過剰量であろう．Reichlin[17] 等（1960）は，Th の過剰投与で，向甲状腺下垂体ホルモンの Feedback Control で，甲状腺機能の低下を報告している．従つて甲状腺機能の高い CF#1, RF に，Th による組織酸素消費量の減少を認めたことは，これら2系統マウスでは，下垂体あるいはそれ以上の高位中枢との間の Feedback Control の結果と推察されよう．Th 投与量の減少に従つて，漸次 Control に近づく傾向を示すことからも，このような Feedback の結果によることが，うかがえる．

Th 処置後放射線感受性の変化に関する研究は多い．T.J. Haley[20] 等（1951），M. Krake[12] 等（1958），Joseph[8] 等（1958）は，Th 前処置で放射線感受性の増大を報告し，筆者[19] 等（1963）も，Th 投与死亡率を指標として，放射線感受性が C57BL/6 に対し増加し，CF#1, RF に対し無効である結果を得ている．又筆者等（1961[7]，1963[18]）は，ML 2週間前処置でさえ，C57BL/6 は放射線防護作用を示さないが，CF#1, RF は，ML 1週間前処置で有効な放射線防護作用を示すことを報告した．

Qo_2 を指標とした場合の Th の増感作用の有無について見ると，Th 投与後照射においては，いづれもX線照射群より低い Qo_2 値を示していることから，Th 投与により放射線増感が見られたように見られるが，RF, CF#1 では，Th 投与だけでも Qo_2 値の低下を示すこと，又表4に示すように，X線照射の対照との差と，Th 投与後照射の Th 投与との差を比較すると RF，CF#1 の2系統では明らかな差が示されていない．これらのことからすると，C57BL/6 では，腎臓を除いて Th による明らかな増感作用が示されるが他2系統では判然としないと云える．Qo_2 を指標とした場合のML投与による防護作用について見ると，X線照射群に比してML投与後照射では，RF の脾臓を除いて，いずれもML投与後照射が低い Qo_2 値を示しており，防護作用は見られないかのように思われる．しかしながら，ML投与によるだけでも Qo_2 の低下が見られるので，ML投与とML投与後照射との差と，対照とX線照射のみとの差を比較すると，表6に示すように，CF#1 の脾臓を除いて，ML投与後照射の方が，X線照射より小さくなつている．このことから直ちにMLの防護作用があるとは云えないが，防護作用の可能性は示唆していると思われる．すなわち，ML投与により Qo_2 の低下がおこり，そのためX線による低下分があらわれてこないと云う危惧があるが，Th 投与後照射した群では，C57BL/6 の腎臓を除いて，いずれより低い値を示している．従つてMLの場合でも，もし防護作用がないとすれば，より低い値を示すことが考えられる．しかしそのような低い値を示さず，X線照射と対照の差よりも小さい差であることから，防護作用があると考えられよう．

$LD^{50}/_{30}$ を指標とした場合，MLによる防護効果は明らかである．この場合SH化合物として作用するとも考えられているが[16]，ML投与により，Qo_2 の明らかな低下が見られていることからMLによる防護作用は，甲状腺を介して Qo_2 の低下によると考えることの方が，より妥当であろう．

Qo_2 の変化を指標としても，Th 投与により C57BL/6 で明らかな増感作用が見られたことML投与でも防護作用が示唆されたこと，ML投与により Qo_2 が低下すること等の今回の結果と，前

回までの結果を総合すると，C57BL/6, CF#1, RFの放射線感受性の差異は，甲状腺機能を介して組織酸素消費量が修飾され，それ等の相違にもとづいていると推察される．

稿を終るに臨み，本研究を行うにあたつて，種々御指導御助言を賜つた東京女子医科大学簑島教授，草地助教授，徳島大学医学部放射線医学教室河村文夫教授，電極操作成は助力いたゞいた北大応電三浦氏，ならびに放射線医学総合研究所技術部の諸氏に深謝の意を表します．又実験を行うにあたつて終始協力された斎藤博子，杉山洋両氏に深く感謝致します．

なお本研究は，昭和39年度日本学術振興会の援助によつた．

文　献

1) A. Amin, C.K. Chai and E.P. Reinek: Am. J. Physiol. 19 (1957), 34—36.
2) 浅野：北大応用電気研究所彙，5 (1953)，158—172.
3) H.C., Blount, et al.: Science 109 (1949), 83.
4) D., Brophy, et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. 78 (1940), 120.
5) E.P. Reineke and O.N. Singh: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 88 (1955), 203～—207.
6) 早川純一郎等：日医放誌，24 (1964)，370—376.
7) J. Haykawa, T. Tsuchiya and T. Sugahara: Strahlentherapie 116 (1961), 415—419.
8) J.A. Stein and M.L. Griem: Nature 182 (1958), 1681—1682.
9) D.J., Kimeldorf, et al.: Science 112(1950), 175.
10) 切替：北大応用電気研究所彙，5 (1953)，141—157.
11) M. Lemaire and J.: Closon Excerpta Med. Radiol. 18 (1964), 792.
12) M. Krahe und H. Künkel: Strahlentherapie 106 (1958), 260—262.
13) M. Mochizuki: Monograph Series of Res. Inst. Appl. Electro. 2 (1951), 39.
14) 望月：生体の科学，3 (1952)，212—218.
15) 望月：生体の科学，5 (1953)，117—122.
16) M.S. Potsaid and Y. Maruyama: Radiol. 74 (1960), 74—76.
17) S. Reichlin and R.L. Boshans: Endocrinol. 75 (1964), 571—578.
18) T. Tsuchiya, J. Hayakawa and T. Sugahara: Radioisotopes 11 (1962), 81—85.
19) T. Tsuchiya, J. Hayakawa, S. Muratsu and H. Eto: Radiation Res. 19 (1963), 316—323.
20) T.J. Haley, S. Mann and A.H. Dowdy: Endocrinol. 48 (1951), 365—369.
21) 土屋武彦等：日医放誌（第1報）投稿中
22) 土屋武彦等：日医放誌（第2報）投稿中