The University of Osaka
Institutional 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16報 Thio-TEPA に関する実験
Author(s)	梅野, 豊吉
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(8), p. 1597-1608
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20349
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

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16報）Thio-TEPA 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）
梅野 豊吉

（昭和34年8月1日受付）

緒言

アルキル化剤が悪性腫瘍に対して著明の効果を示すことは Nitrogen mustardl の効果の発見とともに注目を浴び[1]，その関聯物質の検索が行われるようになつた[2)3)4)5)]．Thio-TEPA (N,N′, N″ Triethylene thiophosphoramide) もまたこの Nitrogen mustard の活性中間体として発見せられ，種々なる実験腫瘍及び臨床試験においてその効果が明かにされた[6)7)8)9)10)11)]．

著者の教室においては，放射線生物作用を明かにする手段として種々なる薬剤との併用によつて起る作用効果から間接的にその機序を明かにしようと試みられ，すでに10数種の薬剤との併用実験が行われている[12)13)14)15)16)17)27)28)]．著者もこの一部として放射線類似作用を有するとされる Thio-TEPA を用いX線との併用効果について実験を行つた．Thio-TEPA の吉田肉腫に対する効果についての研究はすでにいくつかの報告がなされている[18)19)20)21)]．これらを再検討する意味で Thio-TEPA の腹水肉腫に対する影響を調べ，次いでX線の作用効果と詳細な比較検討を行いその上でX線と Thio-TEPA の併用効果について種々の条件で実験を行つた．

実験方法

岐阜系白ネズミ（体重80～ 120 g）に吉田肉腫を移植し，移植後4日目のものを実験に供した．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及び塗抹ギームザ染色法によつて作つた標本について，有糸核分裂頻度，分裂各期細胞の消長，中，後期染色体の形態的異常及び腫瘍動物の延命効果の4つを指標として観察した．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，その千分率を求めた．また処置前の分裂頻度を 100とし，処置後の値をその増減率として求め比較検討した．この場合各実験群とも4～5例の実験結果の平均値として示した．

X線照射は 160kVp, 3 mA, 0.5mm Cu＋ 0.5 mm Al 濾過板（半価層0.82mm Cu), 動物焦点間距離30cm, 線強度11.2r/min, 200r 全身一時照射である．

Thio-TEPA は住友化工製“テスパミン”（以下「T」と略称）を用い0.01～ 0.2mg/100 g と種々に投与量を変えて腫瘍動物の腹腔内に注入した．

実験Ⅰ X線の影響

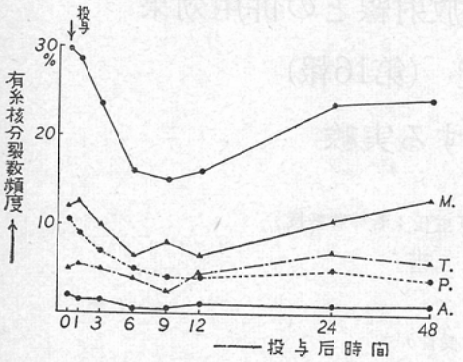
吉田肉腫に対するX線の作用についての業績は既に多数あるが，之を追試し以下の実験の対照とした．

有糸核分裂頻度は照射後急激に減少し，1時間後最低となり，3時間後増加し始め9時間後には前値に戻つた．分裂各期についても，異常分裂細胞の形態的変化についてみても，牟田[22)]，小野[23)]，桜井[13)]等の結果とほゞ一致したものであつた．

実験Ⅱ 「T」の影響

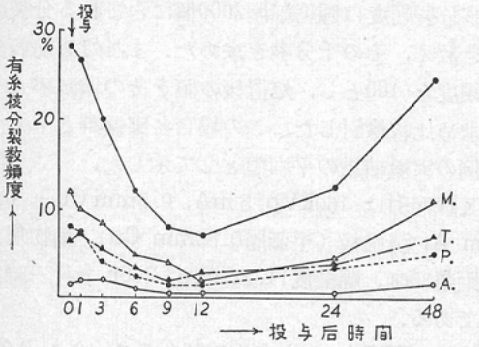
「T」の腹水肉腫に対する作用についてはすでに二三の報告[18)19)20)21)]がある．著者は「T」とX線の併用実験を行うに当り先人の成績を追試し

第1図　有糸核分裂数頻度の変化（Tespamin 0.05 mg/ 100 g 腹腔内投与）



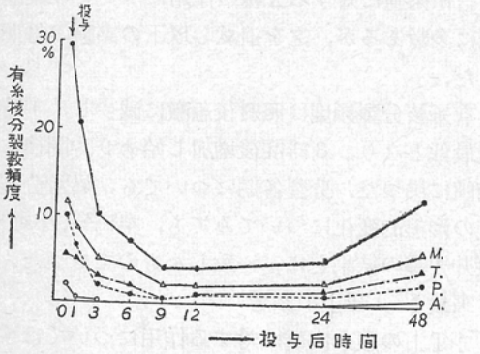
P……前期　　A……後期
M……中期　　T……終期

第2図　有糸核分裂数頻度の変化（Tespamin 0.1 mg/100 g 腹腔内投与）



P……前期　　A……後期
M……中期　　T……終期

第3図　有糸核分裂数頻度の変化（Tespamin 0.2 mg/100 g 腹腔内投与）



P……前期　　A……後期
M……中期　　T……終期

た．

a）　「T」0.05mg/ 100 g 投与

この場合の有糸核分裂頻度は第1図の如くで，3時間後より次第に減少し9時間後最低値（−50.0%）となり，以後次第に増加し24時間で処置前値の−20.3%に戻つた．

分裂各期についてみると，前期は投与後次第に減少し9〜12時間で最低となり以後ほぼ一定の値を保ち，中期は投与後3時間目より減少し始め6時間後に最低となり12時間迄余り変化せず，その後次第に増加し48時間で略々処置前値に戻つた．後，終期もまた分裂頻度に対応した変化を示した．

染色体の形態的変化は中期においては染色体の粘着，凝集等が，後期においては染色体の遅滞，染色体橋形成などの増加が認められた．

腫瘍動物に対する延命効果は平均15.5日であり，対照の吉田肉腫担腫瘍動物の生存日数は第9図に示す如く平均10.4日であつて，0.05mg/ 100 g「T」投与においても明かな延命効果が認められた．

b）　「T」 0.1mg/ 100 g 投与

第2図の如く有糸核分裂頻度は投与後急激に減少し12時間で最低値（−75.0%）となり，以後次第に増加を示し48時間後で−12.5%までに回復した．

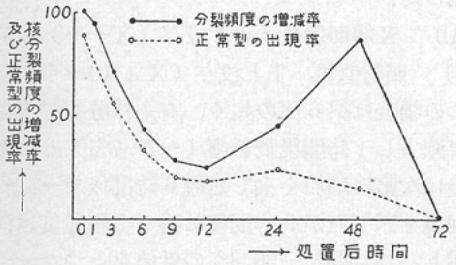
分裂各期についてみると前，中期は急激に減少を示し，分裂頻度の最低値と同じく処置12時間後に最低となつた．後終期は徐々に減少し9〜12時間後に最低値を示したが，その減少度は前，中期に比するとかなり軽度であつた．

次に染色体の形態的異常についてみると，第1表に示す如くで中期染色体の粘着，凝集，膨化短縮等の変化を示すものが6時間後より多くなり，これらは時間の経過と共に増加を示し，48時間後になると後期染色体においても染色体の遅滞，橋形成等の著明な増加が認められた．第4図の如く投与12時間後迄は分裂頻度の減少と比例して，正常細胞の出現が見られるが24時間以後においては分裂頻度の回復にもかゝわらず増殖の主体たる正

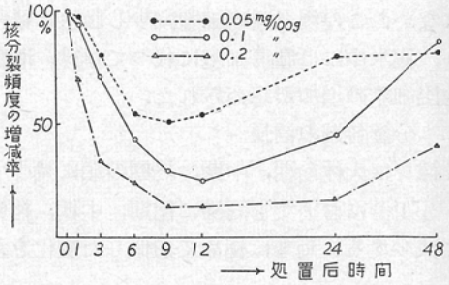
第1表 染色体及び核分裂の異常
Tespamin 0.1mg/100g 腹腔内投与

分類 ＼ 処置後時間				0	3	6	9	12	24	28
正常型				88	79	78	71	72	56	18
異常型	染色体構造の異常	粘着		2	5	6	10	9	10	10
		凝集		1	2	1	4	3	5	11
		膨化短縮		1	1	1	3	1	3	6
		球状化		0	0	0	0	0	2	4
		その他		0	0	0	0	0	0	0
	紡錘系機構の異常	異常配列	散乱	1	2	3	2	2	3	10
			偏在	0	1	0	1	0	1	4
			その他	0	0	0	0	1	0	0
		数の異常		1	1	0	0	2	1	1
		多極分裂		0	0	0	0	0	0	1
	分裂機構の異常	橋形成		0	1	1	0	1	4	11
		遅滞		0	0	0	0	1	6	10
崩壊型				6	8	10	9	8	9	14

第4図 分裂核頻度の増減率に対する正常分裂型の出現率（「T」0.1mg/100g投与の場合）



第5図 有糸核分裂頻度の増減率〔T〕単独投与



常細胞は次第に減少し，分裂細胞の大部分が異常で占められている．このように分裂頻度の回復は起るが，これは見かけの回復であつて正常細胞の出現率は極めて少数であつた．この時期には細胞質に対してもまた空胞形成，染色性低下，静止核にも空胞の形成，染色性の低下等がみられ，これらは48時間後に最も著しかつた．投与後72時間目に至ると腹水は次第に稀薄となり腫瘍細胞の含有数は非常に少数となつて，分裂細胞もまた殆んど見られなくなり，腹水には主に単球，淋巴球等滲出細胞の増加が認められた．

腫瘍動物の延命効果についてみると平均16.8日と対照に比し6～7日の延命が認められ，明かな効果が認められた（第9図）

c） 「T」 0.2mg/ 100g投与

有糸核分裂頻度は第3図の如く投与後次第に減少し9～12時間後に最低値（−86.4%）となり，その後24時間迄は殆んど大きい変化は現わさず48時間後に至つて僅に増加がみられたが処置前値に復することはなかつた．48時間以後の経過は前者と略々同様で腹水中の腫瘍細胞は次第に減少し腹水は淡調となつた．分裂各期の変化及び染色体の形態的変化は前者に定性的には類似したが，その変化の程度は更に強度であつた．

腫瘍動物の生存日数についてみると，平均18.2日と対照に比し7～8日の生命延長を示した．

以上「T」は担腹水肉腫白ネズミ腹腔内投与後吉田肉腫に対して徐々に作用を現わし，有糸核分

裂頻度を減少せしめ，始め前期次いで中期を減少せしめる．染色体の形態的異常は投与後時間の経過と共に次第に増加を示し，48時間後最も高い出現率が示された．0.1mg及び0.2mg/100gの投与では72時間以後では腹水は次第に稀薄となり，腫瘍細胞の減少を来し，腹水中には単球，淋巴球等の滲出細胞の増加が認められた．これら変化は投与量の増加に対応して強く現われるが，時間的消長は投与量如何にかゝわらず，略々同様の経過を示した（第5図）

X線照射の場合とこれらの変化を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1時間後で著しい減少を示し9時間には回復する．これに反して「T」0.1mg/100gでは投与後9～12時間に至つて著明な減少を示し，48時間後でもまだ処置前値に戻ることはない．この場合腫瘍細胞減少し腹水は稀薄となり，腹水中には腫瘍細胞に代つて単球，淋巴球等滲出細胞の増加が認められた．

2.　分裂各期の消長

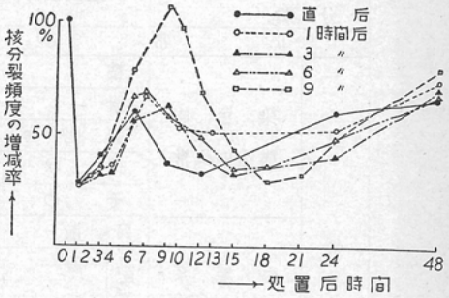
X線では大体前期，中期，終期の順に減少するが，「T」においても同様に前期，中期，終期の順に減少する．両者は極めて類似した変化を示した．

3.　染色体異常の出現

X線では中期染色体の粘着，凝集，後期においては染色体の遅滞，橋の形成等の変化を示したものが照射後1～3時間で増加したが，「T」では投与後6時間頃より染色体の粘着，凝集等の変化を示すものが増加し始め，24時間以降では膨化短縮を示すものも多くなり，更に投与後24時間からは染色体の配列異常，染色体の遅滞，橋形成等の異常型が多数出現している．この様にX線と「T」によつて起る染色体の形態的異常は非常に類似し，「T」は所謂放射線類似作用をもつ“radiomimetic Agent”と考えられる．しかし「T」投与後作用を現わすまでに可成りの時間を要しその作用も長時間に渉つている．

実験Ⅱ　X線と「T」との併用効果

第6図　有糸核分裂頻度の増減率X線照射後〔T〕投与



放射線と「T」との腹水肉腫に対する併用効果を検討するに当り，先づ放射線を照射しその後に薬剤を投与した場合と，処理順を逆にした場合について実験を行つた．即ちX線照射は200r全身一時照射，「T」の投与量は0.1mg/100g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．

A）　X線照射後「T」投与（X＋T）

a）　照射直後「T」投与（X（0）＋T）

この場合は第6図の如く，有糸核分裂頻度は急激に減少し1時間後最低値（－71.7%）となりその後は次第に増加を来し処置6時間後で－40%まで回復を示したが9時間後に再び分裂頻度は減少を示し，12時間で－66.6%の低値をとつた．その後次第に増加を示し48時間後に処置前値の66.7%までに回復した．

分裂各期についてみると，前期は1時間後に最低値をとり6時間後稍々増加するも9時間後に再び減少して低値をとりその後は余り変化なく経過している．中，後期は有糸核分裂頻度にほゞ対応した経過をとり，終期もまた分裂頻度にほゞ対応した変化を示すも前三者に比するとその減少は軽度であつた．

中，後期の染色体の形態的変化については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の橋形成，遅滞などがみられる．しかしこれらの異常は「T」単独に比するとやゝその変化は軽度である．

腫瘍動物の生存日数は平均16.7日と「T」単独

第2表 染色体及び核分裂の異常

分類 ＼ 処置後時間				照射1時間後 Tespamin 投与					Tespamin 投与1時間後照射				
				0	7	13	24	48	0	7	13	24	48
正常型				88	85	74	58	21	86	75	71	50	16
異常型	染色体構造の異常	粘真		2	3	6	8	12	3	5	7	11	16
		凝集		1	2	4	5	10	1	3	4	6	13
		膨化短縮		0	1	2	2	7	0	1	2	3	6
		球状化		0	0	0	1	3	0	0	0	1	3
		その他		0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	紡錘系機構の異常	異常配列	散乱	1	1	2	3	6	1	3	3	4	9
			偏在	1	1	2	2	3	1	2	1	2	3
			その他	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		数の異常		0	1	0	0	0	1	1	0	1	0
		多極分裂		0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
	分裂機構の異常	橋形成		0	0	1	5	14	0	0	1	7	14
		遅滞		0	0	1	6	11	0	1	1	4	10
崩壊型				7	6	8	9	10	7	8	10	9	10

とほゞ同様な延長を示している.

即ちX線照射直後「T」を投与するにX線及び「T」の作用がそれぞれ独立に現われ，処置1時間及び9時間後に2度の分裂頻度の低下を示した．しかしながら「T」投与によつて起る9時間以後の変化は「T」単独の効果より軽度であり或る程度その作用が抑制されている.

b) 照射1時間後「T」投与（X（60）＋T）

第6図に示す如くX線照射後分裂頻度は急激に減少し，1時間後最低値（−73.7%）となりその後は徐々に増加の傾向をとり照射7時間後（投与6時間後）に−32.7%まで回復するが10時間後より再び減少し13時間後に−49.0%となつたが48時間後には処置前値の−25.5%まで戻つた.

分裂各期についてみると，前期は1時間後最低となり7時間後にやゝ増加し以後余り変化せず経過している．中期は有糸核分裂頻度に対応した経過を示し，後，終期はほゞ分裂頻度に対応した変化を示したが前二者に比較するとその減少は著しく軽度であつた.

中，後期の染色体の形態的異常は第2表に示す如く中期においては染色体の粘着，凝集等の異常を示すものが7時間目以降やゝ増加し24時間目以降に於ては膨化短縮，配列異常等もみられ，更に後期染色体の遅滞，橋形成を示すものが多く現われた．その出現頻度は「T」単独投与に比しやゝ軽度であつた.

担腫瘍動物は平均15.3日の生存日数を示し未処理対照と比し約5日の延長がみられた.

即ち照射後1時間に「T」を投与するときは薬剤固有の作用は少しく軽減されている.

c) 照射3時間後「T」投与（X（180）＋T）

分裂頻度はX線照射後急激に減少し，1時間後に最低値（−74.1%）をとり以後次第に増加し9時間後（投与6時間後）に−37.1%まで回復したが15時間後（投与12時間後）では再び−66.6%と低値を示し，48時間後には−27.8%までに戻つた（第6図).

分裂各期についてみると，前期は照射後直ちに減少し1時間後最低値をとり6時間後には回復したが再び減少し12時間後著しく低値をとり，余り変化なく48時間後まで経過した．中期はほゞ分裂頻度に対応した変化を示し，後，終期もほゞ分裂頻度と同様な経過をとつたが，その減少度は前，中期に比して軽度であつた.

この処置を行つた担腫瘍動物の生存日数は平均

17.5日と未処置対照よりも約7日の延長が認められた（第9図）.

この場合X線と「T」の作用が夫々独立的に現われているが，薬剤による初期の変化が僅かながら軽減されている.

d）　照射6時間後「T」投与（X（360）＋T）

分裂頻度は第6図の如く照射後減少し1時間後に最低値（－72.7%）をとりその後次第に増加して，7時間後（投与1時間後）に－30.9%までに回復したが，再び9時間後（投与3時間後）より減少し始め照射15時間後（投与9時間後）に－65.5%まで低下を示し，その後増加して48時間後に処置前値の－30.9%までに回復した.

各期の分裂については，前期は1時間後最低値となり6時間で回復するが12時間から48時間にかけて同様な値を示した経過をとり，中，後期は分裂頻度と概ね同様の経過を示し，終期も分裂頻度にほぼ対応した変動を示すも前三者に比較すると軽度の減少である.

即ちこの場合もX線及び「T」両者の作用が夫々現われている．「T」による変化は明らかに「T」単独よりも軽度である.

担腫瘍動物の生存日数は平均17.3日で未処置対照に比して，7日の延長が認められるが「T」単独とほぼ同様で著明な変化はなかつた（第9図）

e）　照射9時間後「T」投与（X（540）＋T）

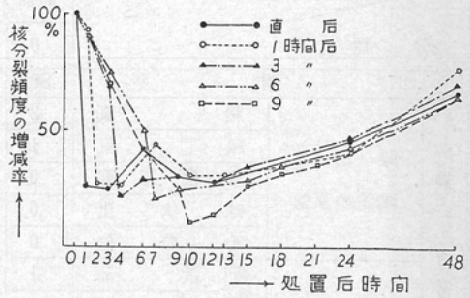
分裂頻度は照射1時間後最低値（－72.2%）をとり9時間後処置前値に戻つた．こゝで「T」投与を行うと急激に減少して照射18時間後（投与9時間後）に－70.4%と著明な低下を示し48時間後に処置前値の－18.5%までに回復した（第6図）.

分裂各期については，前，中期は分裂頻度にほぼ対応した値を示し，後，終期も同様な経過を示したがその程度は前者よりも軽度であつた.

担腫瘍動物の生存日数は16.3日で対照より6日延長が認められた．しかし「T」単独のものに比較した場合にはほゞ同様である.

即ちX線及び「T」は全く独立的に現われている．しかし「T」単独よりもやゝ回復が早く現われている.

第7図　有糸核前分裂頻度の増減率〔T〕投与後×線照射



以上の如くX線と「T」の併用はいずれの例も夫々の作用が現われている．しかしこの場合一般に「T」の作用が軽減されており，照射1時間後投与の場合に最も著明である.

次に薬剤を先に投与し，後X線照射した場合につき実験を行つた.

B）　「T」投与後X線照射（T＋X）

a）　「T」投与直後X線照射（T（0）＋X）

第7図の如く投与後3時間で最低値（－75.4%）となり6時間でやゝ増加して－57.9%まで回復した．その後再び減少して9～12時間後で－71.9%の低値を示しその後徐々に増加して処置前値の－33.3%までに戻つた.

分裂各期についてみると，前期は処置後直ちに減少し，3時間後最低値となり6時間後僅かに増加し以後著変なく経過している．中期は1時間後最低値となり，6時間後やゝ増加し，以後再び減少して12時間で低値を示しその後次第に増加を示した．終期も概ね同様の経過を示し，後期は著しい変化を示さなかつた.

担腫瘍動物の生存日数に対する影響は平均16.8日と未処置対照に比して延命効果がみられたが「T」単独群と大きい相違はない.

即ち投与直後照射においてはX線照射と「T」投与両者の作用が夫々現われている.

b）　「T」投与1時間後X線照射（T（60）＋X）

投与後4時間（照射後3時間）で分裂頻度は最低値（－74.1%）をとり7時間後（照射6時間後）には－55.6%と増加したがその後再び減少して10

第3表 染色体及び核分裂の異常
Tespamin 0.1mg投与6時間後 200r 照射

分類 ＼ 処置後時間				0	7	9	12	15	18	24	48
正常型				85	60	68	69	60	63	48	14
異常型	染色体構造の異常	粘着		2	14	8	10	9	10	13	20
		凝集		2	8	5	3	3	2	4	14
		膨化短縮		1	3	2	1	1	2	2	5
		球状化		0	0	0	0	0	0	0	1
		その他		0	0	0	0	0	0	0	0
	紡錘系機構の異常	異常配列	散乱	2	3	2	3	4	3	4	11
			偏在	1	1	1	2	2	2	1	3
			その他	0	0	0	0	0	0	0	0
		数の異常		1	1	1	1	1	2	0	0
		多極分被		0	0	1	0	1	0	1	0
	分裂機構の異常	橋形成		0	1	1	4	4	5	12	14
		遅滞		1	1	2	2	4	4	7	7
崩壊型				5	8	9	5	11	7	8	11

～13時間後に－68.5％と低値をとり48時間後でも尚処置前値の－22.2％に戻つたに過ぎない（第7図）.

分裂各期についてみると，前期は2時間後最低値をとり7時間後やゝ増加し以後著変なく経過している．中期はほぼ分裂頻度に対応した経過をとり，後，終期もほぼ分裂頻度に対応した変化を示した．

異常分裂細胞については第2表の如く，染色体の粘着，凝集を示すものが7時間以後多くなり24時間以後膨化短縮し強く粘着し合つているもの又配列異常を示すもの，及び後期染色体において染色体の遅滞，橋形成を示すものが多数見出された．その程度は「T」単独投与に比較してやゝ強度であつた．

延命効果については平均16.3日で「T」単独投与よりやゝ短い生存日数を示した．

この場合も両者の効果が夫々現われ連続した変化として表現されている．

c) 「T」投与3時間後X線照射（T（180）＋X）

第7図の如く投与後4時間（照射後1時間）で分裂頻度は最低値（－78.2％）を示し6時間後やゝ増加し以後12時間迄著明な変化なく15時間後より徐々に増加の傾向を示して48時間後で処置前値の－29.1％に戻つた．

分裂各期についてみると，前期は4時間後最低値となり6時間後やゝ増加し以後著明な変化なく経過している．中期はほぼ分裂頻度に対応した経過を示し，後，終期もまた分裂頻度にほぼ対応した変化を示した．

担腫瘍動物の生存日数は平均16.5日であつた（第9図）.

即ち「T」単独の変化の中にX線照射の影響が挿入されたような型で表現されており，併用によつて両者の作用が増強されることはなかつた．

d) 「T」投与6時間後X線照射（T（360）＋X）

分裂頻度は投与後急激に減少し投与後7時間（照射後1時間）で最低値（－78.6％）をとりその後徐々に増加する傾向を示し48時間で処置前値の－33.9％までに復した（第7図）.

分裂各期についてみると，前期は7時間後最低となり9時間に僅に増加し以後殆んど変化なく経過している．中期はほぼ分裂頻度と同様な経過をとり，後，終期も分裂頻度に対応した変化を示した．

異常分裂細胞については第3表に示す如く「T」

単独投与と比較して染色体に対する影響が強く，特に後期染色体の遅滞，橋の形成の出現が多少強められた傾向を示した．

担腫瘍動物の生存日数は平均16.8日であつた（第9図）．

この結果は「T」単独の効果の中に6～9時間後にX線効果が現われている．しかし照射の影響はその分裂頻度の経過に対しては殆んど影響を及ぼしていない．

e)　「T」投与9時間後X線照射（T（540＋X）．

分裂頻度は第7図の如く，投与後10時間（照射後1時間）で最低値（－89.3%）となり以後次第に増加し48時間で処置前値の－33.9%まで回復した．

分裂各期についてみると各期とも分裂頻度とほゞ対応した変化を示したが，前期の減少が著明でるあ．

担腫瘍動物の生存日数は平均16.5日で，「T」単独の場合とほゞ同様でつあた．

即ち「T」単独の作用のなかにX線照射の作用が挿入された型で10～12時間後にかけて現われている．

以上の如く「T」投与後X線照射を行うにそれぞれの効果が現われ両者は協力的に働くことなく「T」単独の効果の中にX線の作用が挿入したような型で現われている．形態的変化としては何れも類似した変化であつたが，併用によつてそれらの変化が軽度ながら増強されるようであつた．しかし併用によつて起つたと思われる特殊な変化は認められなかつた．

実験Ⅳ　「T」無効量とX線の併用効果

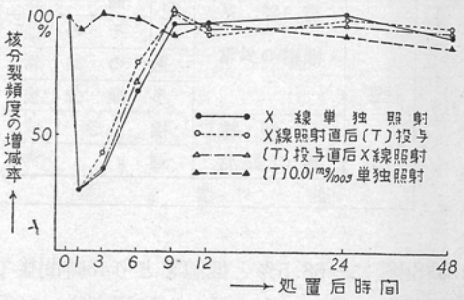
それ自身では殆んど作用を現わさない所謂無効量を投与照射する時にX線照射の作用が強められることは，すでにコルヒチン[12]，カルチノフィリン[27]・アクリフラビン[28]などに知られている．そこで著者も「T」について同様なことがあり得るかを検討するために「T」の無効量である0.01mg/100g投与を行いその前後にX線照射を行い実験した．

a)　X線照射直後「T」投与（X（0)＋T）

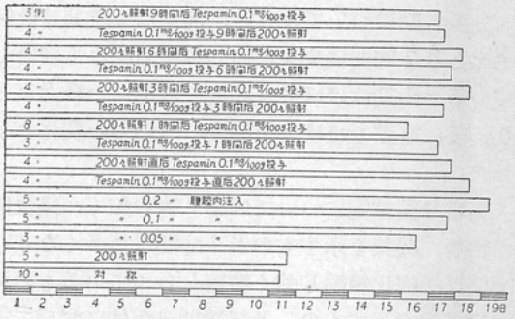
第8図の如く分裂頻度は両処置後より直ちに現われ1時間後に－71.9%と最低値を示し，その後は急激に増加して6時間後は－17.2%，9時間後には処置前値に戻つた．即ちこの場合の変化はX線単独よりやゝ分裂抑制の回復が早く現われた．

b)　「T」投与直後X線照射（T（0)＋X）

第8図　有糸核分裂頻度の増減率〔T〕無効量（0.01 mg/100g）とX線の併用



第9図．延命効果



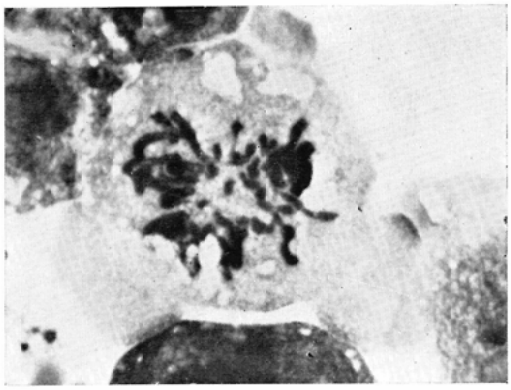
この場合も第8図の如く分裂頻度は両処置後1時間で－72.7%と最低値を示しその後は急激に増加して9時間後に処置前値に復した．この場合は200r X線照射の際の変化とほぼ一致した．

総括並びに考按

「T」を吉田肉腫の担腫瘍動物の腹腔内に投与するに腫瘍細胞の著明な分裂抑制を来し，投与9～12時間後に最低値を示した．その後は分裂頻度は回復に向うが投与後48時間に至るも処置前値に戻ることはなかつた．

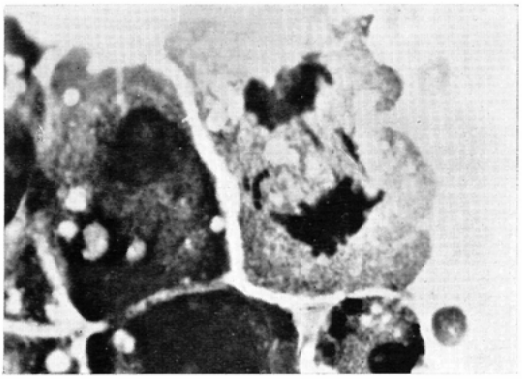
0.05mg～0.2mg/100gの範囲では投与量に対応した変化がみられるが，変化の時間的経過はほ

写 真 1



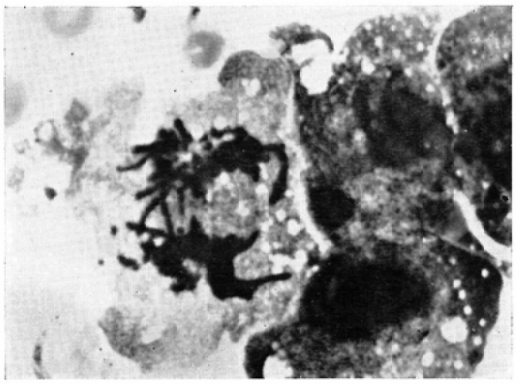
染色体の粘着（〔T〕投与後）

写 真 2



染色体の遅滞（〔T〕投与後）及び橋形成

写 真 3



染色体の橋形成（〔T〕投与後）

ほ同様であつた．

分裂各期の変動についてみると前期が最も著明で，中期は分裂頻度に対応し，後，終期もほぼ分裂頻度に対応するが対応度は前二者に比すると軽度であつた．

染色体の形態的変化としては，中期では染色体の粘着，凝集が，後期では染色体の切断に基ずく遅滞，染色体の切断と粘着による橋形成が著明に認められた．これらの変化は投与12時間以後に増加し，48時間後においては大多数の分裂細胞は形態的異常を示した．

担腫瘍動物の延命効果について0.05mg/ 100g，1回投与においてすでに効果がみられ，0.1mg/ 100g，0.2mg/ 100gと量の増加に伴つて生存日数の延長が認められた．

吉田肉腫に対する「T」の効果については石館[18]，浜口[19]，山口[20][21]によつて著明な延命効果と細胞学的変化についての報告がなされている．また Sugiura et al[6], Crossley et al[7], Personeus[8]は種々なる腫瘍において「T」が腫瘍の発育を抑制することを明かにしている．著者の実験においてもまた明かな腫瘍細胞の破壊と著明な延命効果を認め，ほぼ一致した結果を得た．

「T」の細胞に対する作用は他の多くの mustard と同様に放射線類似作用を有することが知られている[24][25]．著者の場合も核分裂頻度を減少せしめること，染色体の切断に基ずく遅滞や橋形成の現われることからX線の作用に極めて類似した作用を示している．しかしその作用の時間はX線に比して非常に遅く出現している．

Koller & Casarini[26] の Nitrogen mustard の実験でX線より「T」はより初期の interphase の染色体に影響を及ぼすものであるという考えを述べている．

次にX線と「T」との併用の場合について検討する．

X線照射後に「T」を投与する時は両者の効果が夫々現われた．しかし〔T〕単独の効果よりも僅かながら軽減される傾向にあつた．この様な薬剤の効果が多少とも軽減される例については本永[16]がすでにナイトロミンの実験において明らかにしたところであるが，これがこの場合と同一機構に

よるかどうかは明かでない．また田尻[15]はX線照射後1時間において8－アザグアニンを投与するときは薬剤の効果が現われないことを明かにし，細胞膜透過性の一過性低下に原因すると推察した．著者の場合も照射後1時間の「T」投与の場合に最も「T」の効果が軽減された．このような事も「T」の作用の軽減の一つの要因と考えられる．

次に「T」投与後にX線照射をした場合はX線と「T」の効果が全く独立的に現われ，分裂頻度からすると「T」単独の中にX線の変化が挿入した様な型で認められた．しかし分裂細胞中の正常細胞の出現率は極く僅かながら投与後1時間及び6時間照射のいずれも「T」単独よりも僅かながら出現率が低くなる傾向にあつた．

併用による担腫瘍動物の延命効果に対する影響はいずれの実験においても15.2～17.5日（平均）の範囲にあり，「T」 0.1mg/ 100g単独投与の16.8日に比し著明の変化はない．また投与後の照射もその逆によつても延命効果に対する差異は認められない．

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強い抑制効果を現わすことはすでに金田・桜井[12]，舟山[27]，黒坂[28]らの明かにしたところである「T」投与においてX線照射直後投与したものが軽度ながら回復が速かであつたが，X線単独に比較して有意の差があるかどうかは明かでない．Nitromin にて本永[16]はX線照射後に投与するとき著明な回復促進があることを明かにしている．

「T」は Nitrogen mustard の中間活性体であると云われるが，その生物学的作用の上でやゝ異つた点が見られる．即ち Nitromin は照射後ではやゝ回復促進的に作用するも[16]，「T」に於てはかゝる点は殆んど認められない．又 Nitrominの無効量で前処置するときはX線の作用が増強されると云うも[16]，「T」に於てはかゝる事が見られなかつた．従つて「T」と Nitromin とは生物学的作用としてやゝ相違点が認められる．又X線と「T」とでは夫々単独に処理される場合の生物学的反応は両者はよく類似しているも，これを併用する時は両者の処置順とかその時間的関係如何にかゝわらず相加的な影響は殆んど認められない．従てこの事は夫々の作用は現象的には極めて類似しているが夫等の分裂細胞に対する侵襲点が異ると考えざるを得ない．この点について著者は Koller[26] の考え方に賛成するものである．

結　論

吉田肉腫を用いて「T」の分裂細胞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，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得た．

1）「T」は分裂頻度を著明に減少させ，9～12時間後に最低値となり以後回復に向うが48時間後に至るも処置前値に復さない．

2）分裂各期の変動は前期，中期が著しく減少し，後，終期の変動は前二者に比すると軽度である．細胞の形態的変化として，中期に於て染色体の粘着，凝集，後期では染色体の切断，粘着に基ずく遅滞と橋成が著明に増加した．これら変化X線の変化と極めて類似した“radiomimetic effect”である．

3）X線と「T」を併用するとX線及び「T」の夫々の作用が独立的に現われた．しかし軽度ながら照射後投与した場合に「T」単独に比して効果が軽減し，逆に投与後照射の場合はやゝ効果が増強した．

4）分裂頻度に変化を与えない微量の「T」0.01mg/100gを投与し，直前直後にX線照射を行つたがX線単独に比し著明な差異を認なかつた．

擱筆するにあたり，種々御援助を戴きました教室の石原先生並びに諸先生，及び本論文に対し，詳細に御討議下されました札幌医大牟田教授に深く感謝致します．

尚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) C.P. Rhods: J.A.M.A. 131, 656 (1946). —2)

石館：癌の化学療法，医歯薬出版，55 (1957). —3) M. Ishidate: Proc. Japan Acad. 27 (1951). —4) 杉浦：癌の化学療法「医歯薬出版，429(1957). —5) Buckley et al.: Cancer Res. 10, 207, (1950). —6) K. Sugiura & M. Schmid: Proc. Am. Assoc Cancer Res. 2, 151 (1956). —7) M. C. Crossley et al.: Proc. Soc. Exp. Biol & Med. 83, 433 (1953). —8) G. Personeus et al.: Proc. Soc. Exp. Biol & Med. 81, 614 (1952). —9) J. Wright et al.: Cancer 10, 219 (1957). —00) H. Shoy et al.: A.M.A. Arch. Inter Med. 92, 628 (1953). —11) J. C. Bateman et al.: New England. J. Med. 252, 879 (1955). —12) 金田・桜井：日医放誌，16 (4), 400 (1956). —13) 桜井：日医放会誌，16 (4), 407 (1956). —14) 入谷：日医放誌, 17 (9), 1009 (1957). —15) 田尻：日医放誌，17 (11), 1266 (1957). —16) 本永：日医放誌，投稿中. —17) A) 若林他：第18回日本医学放射線総会（東京）に発表. 8) 若林：日本医事新報，No. 1579, 3115 (昭29). —18) 石館：癌，46, 469 (1955). —19) 浜口：Chemotherapy 5 (5), 218 (1957). —20) 山口：癌，47, 366 (1956). —21) 山口：癌の化学療法，医歯薬出版，138 (1957). —22) 牟田：日医放誌，10 (1), 30 (1950). —23) 小野：日医放誌，12, (8) (1952). —24) J.J. Biesele: Anat. Record 118, 444 (1954). —25) J.J. Biesele: "Mitotic poisons and cancer Probrem" Elsevier Publ. co. N.Y. (1958). —26) P.C. Koller & A. Casarini: Brit. J. Cancer 6, 173 (1952). —27) 舟山日医放誌，投稿中. —28) 黒坂：未発表.

Studies on the Combined Effects of Radiation and Various Chemicals on the Mitotic Cells (16th Report) Effect of Combined Use of X-ray and Thio-TEPA on the Yoshida sarcoma

By

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

The present paper deals with the effects of Thio-TEPA and its combined use with X-rays on sarcroma cells.

The material used for study consists of the Yoshida sarcoma of rat, 3-4 days after transplantation. Thio-TEPA was injected in the peritoneal cavity of the rat.

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

The results are summarized as follows:

1). Thio-TEPA caused rapid decrease in number of mitotic cells of the sarcoma. Mitotic cells became fewest at 9 to 12 hours after injection, and 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 of mitotic cells was remarkable in prophase and metaphase, while in telophase and anaphase it was less than in the former two phases.

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

stickiness of chromosomes appeared in the anaphase. These effects resemble those of X-rays so that they are called "radiomimetic effects".

3). In case of combined use of Thio-TEPA with X-rays, each showed its own effect independently, though the effect was slightly changed by the conditions of irradiation after injection resulted in stronger effect than injection alone; irradiation before injection reduced the effect of Thio-TEPA.

4). A very small amount of Thio-TEPA, 0.01 mg/100 g, which has no effect on mitosis, did not show any effect even if it was used with X-rays.