

Title	肝臓X線照射に於ける肝VB <sub>2</sub> 代謝と自家抗体との関係に就いて(P32による自家交代の作用機構の吟味)
Author(s)	柳沢, 融
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(1), p. 153-172
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/20354">https://hdl.handle.net/11094/20354</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 特別掲載

# 肝臓 X 線照射に於ける肝 VB<sub>2</sub> 代謝と自家抗体 との関係に就いて (P<sup>32</sup> による自家抗体の作用機構の吟味)

岩手医科大学放射線医学教室 (主任: 足沢三之介教授)

助手 柳 沢 融

(昭和34年3月25日受付)

## 内容抄録

X線照射に於ける生物学的間接作用に関する研究は多いが、著者は之を自家抗体の作用の面より解明せんとした。即ち研究対象臓器を肝とし、その一侧にX線を照射した場合の照射側並びに対側非照射側のVB<sub>2</sub>代謝の変化を追究し、同時に照射に際して産生される自家抗体を血清学的に検索し、更にこの自家抗体の作用機構を明らかにする為にP<sup>32</sup>追跡子実験を行つて、次の如き成績を得た。

1. 正常ウサギ肝VB<sub>2</sub>量は次の如くである。

総VB <sub>2</sub>	43.06±1.909 $\gamma$ /g
FAD	79.23±0.691 %
FMN	16.71±0.566 %
F R	4.06±0.406 %

2. 50r 照射では照射側、非照射側共に総量、3型の分布の変動は極めて少ないが、線量の増加に伴つて総量とFADの減少並びにFMNとFRの増加が著明となつた。この変化を時期的にみれば、照射7日後が照射24時間後よりも著明で、又14日後に至つてもそれは恢復しない。

3. 血清学的に観察した血清中の自家抗体の消長は照射線量の多寡と平行し、多い時には照射数日後に抗体価は最も高くなり、且その持続も長かつた。

4. 肝照射血清(自家抗体)に肝VB<sub>2</sub>を減少させる作用がある。

5. 照射肝エキスで同種動物を免疫し、同種抗体が著明に産生される時期には肝VB<sub>2</sub>は著明に減少し、又かゝる時期の血清即ち同種免疫血清の注射時には、VB<sub>2</sub>は最も著明に減少し、特にFADの著減とFRの著増とが認められた。

6. 更に上記の肝X線照射時、自家抗体注射時、同種抗体産生時、並びに同種性肝エキス免疫血清注射時に於けるP<sup>32</sup>のVB<sub>2</sub>への構入が明らかに阻害される事を確認した。

7. 5,000r 照射後照射側の肝Dアミノ酸々化酵素(DAAO)活性度は可成り低下し、FADの添加により僅かに恢復した。この変化は非照射側に於ても軽度ながら、その傾向を認めることが出来た。

8. 照射血清注射により、肝DAAO活性は非照射側の変化と略々同様の変化を示した。

以上の諸成績から著者はVB<sub>2</sub>の変化と自家抗体の消長とが平行し、而もその自家抗体にVB<sub>2</sub>並びにDAAO活性を低下減少せしめる作用のあるのを認めたので、X線照射後の肝VB<sub>2</sub>代謝の異常は燐酸エステルの生合成の障害に基くものと推測され、この作用は自家抗体にその一因を帰すべきものであると考えた。

更にP<sup>32</sup>の追跡子実験から上述の諸変化誘発の原因となる自家抗体の作用機構が phosphorylation の阻害にその一因のあることを確認した。

## 目 次

- 第1編 緒 論  
 第2編 肝部分照射の肝 V<sub>B</sub><sub>2</sub> 代謝に及ぼす影響  
 第3編 放射線間接作用に於ける自家抗体, 同種抗体の V<sub>B</sub><sub>2</sub> 代謝に及ぼす影響  
 第4編 P<sup>32</sup> の V<sub>B</sub><sub>2</sub> への incorporation に及ぼす肝 X 線照射の影響  
 第5編 肝 X 線照射に際して産生される自家抗体の肝アミノ酸酸化酵素活性度に及ぼす影響  
 第6編 総括並びに考按  
 第7編 結 論

## 第1編 緒 論

放射線と肝臓との関係に就いては古来幾多の報告がある。即ち肝臓は放射線感受性が低く、組織学的に障害像が見出されないとする者<sup>20, 23, 24</sup>、又は肝機能は侵されるが、組織学的には僅かに空胞変性を認めるのみとする者<sup>25, 26</sup>等がある。併し都築等<sup>27</sup>は肝細胞は再生力に富むから逐次的に検査すれば変化を認め得ると云っている。近時森谷<sup>28</sup>は肝の放射線感受性は睾丸、脾、唾液腺に次いで第4位で、必ずしも低感受性であるとは云えないと報じている。

一方肝機能に就いては、肝臓照射に際して残余窒素の増量することは諸家により報告されており<sup>22, 29</sup>、又水野<sup>30</sup>は照射により尿中アミノ酸の増量と共に異常アミノ酸の出現することを述べ、又照射後に肝糖原が減少し<sup>22, 31, 32</sup>、血糖が上昇するとの報告<sup>22, 23</sup>もある。更に脂肪代謝との関係を論じたものに大家<sup>33</sup>、保市<sup>34</sup>等の報告がみられる。

而して、放射線によつて惹起されるかゝる種々の現象の本態の解明の為に今日迄に多くの研究がなされて来、之等の中放射線の直接作用、或は間接作用をもつて説明せんとする試みも多い。事実 Bacq 等の著書<sup>35</sup>にもそれらに就いての詳細な記載がみられる。

放射線の間接作用に関しては既に足沢教授の宿題報告<sup>36</sup>にもある如く、主として免疫血清学的な方向より研究した結果、X線照射に際してみられる諸種の機能の異常は、主としてX線照射によつて生体内に産生された自家抗体によるものであり、この自家抗体がX線間接作用の一因をなすも

のであるという事がその同人によつて明らかにされている。最近に至つて高崎等<sup>37</sup>もX線照射と自家抗体とを関連づけようとしている。

そこで私は上記の免疫血清学的知見を基礎として、主として生化学的に放射線間接作用の問題を取上げ、直接X線照射を受けた組織と、それに連続する同一組織の非照射側の変化を検索せんとし、その臓器を肝に選び、特にビタミンB<sub>2</sub> (以下VB<sub>2</sub>と記す)代謝の面よりこの自家抗体の作用機構を明らかにせんとした。

次に聊かVB<sub>2</sub>に就いて述べると、その構造が Isoalloxazine (flavin) 核に d-ribose の糖アルコール基である ribitol が結合した型である為に Riboflavin (FR) と命名されている。この他にVB<sub>2</sub>の磷酸エステルである Flavinmononucleotide (FMN) と、それに更にアデニール酸がピロ磷酸結合した Flavin-adenin-dinucleotide (FAD) の型のものがある。

VB<sub>2</sub>のFMN, FADへの附磷過程に就いては諸説があるが<sup>1, 2</sup>、八木<sup>3</sup>によれば如何なる方法によつて投与されても、体内に摂取されたVB<sub>2</sub>は腸壁でFMNに合成され、次で肝、腎に於て更にFADへと生合成されるという。

VB<sub>2</sub>は又酵素学的にも重要な地位を占め、種々の酵素の補酵素<sup>4, 5</sup>となつており、それらのVB<sub>2</sub>を補酵素にもつ酵素は又 Flavoprotein 酵素ともいわれ、夫々基質から水素を離す脱水素作用がある。即ち基質から水素をとり自らは還元するが、次の水素受容体である Cytochrom 系に水素を渡し、自らは再び酸化して元に戻るという反応を繰返している。この様に Flavoprotein 酵素は体内の酸化還元系に重要な役割を演じ、糖質、脂肪、蛋白質の酸化に不可欠のものとなつている点、ビタミンB<sub>1</sub>, C等に劣らないものがある。

次にVB<sub>2</sub>と肝機能、肝疾患との関係に就いて論じたものは多数に及び、肝機能障害時に於てはVB<sub>2</sub>代謝の低下のあることが明らかにされている<sup>6, 7, 8, 9, 10</sup>。

他方動物実験に関しても同様に多くの報告がある。西岡<sup>11</sup>はVB<sub>2</sub>とカロチンを各々適当に与える

と肝グリコーゲン生成を促進すると云い、宮越<sup>12)</sup>は肝グリコーゲン生成機転に対しV<sub>B2</sub>は積極的な生成能力はないが、グリコーゲンの破壊を防ぎ、これを遷延するという。森<sup>13)</sup>は鉛中毒ウサギ肝のV<sub>B2</sub>量の著減を報じ、加藤<sup>14)</sup>は4-Aethyl 鉛中毒ウサギでは肝グリコーゲンが急速に減ずるが、グルコーゼとV<sub>B2</sub>を併用するとグリコーゲン生成は促進されると述べている。更に、須田<sup>15)</sup>は白ネズミ肝癌組織のV<sub>B2</sub>は著明に減ずるといふ、堀田、沢木<sup>16)</sup>は吉田肉腫移植ラットの臓器特に肝、腎のV<sub>B2</sub>就中FADは著明に減少するという。又、V<sub>B2</sub>欠乏食で飼育された動物の肝細胞には、濁濁腫脹<sup>17)</sup>とキサンチン酸化酵素<sup>18)</sup>、カタラーゼ<sup>20)</sup>、Dアミノ酸マ化酵素<sup>21)</sup>等の活性度低下が現われるという。以上述べた如く、V<sub>B2</sub>代謝と肝機能との間には密接な関係がある。

これらからV<sub>B2</sub>はFR, FMN, FADより成り、磷酸代謝が関与し、肝機能、酵素との関係も極めて深いので、従つて肝X線照射に際する自家抗体の作用機構の検索に当り、このV<sub>B2</sub>代謝面より追求することは誠に興味あるところである。

依つて私は、

1. 肝X線照射が肝V<sub>B2</sub>に如何なる変化を齎すものか。
2. その際非照射部のV<sub>B2</sub>に対する影響があるか、あればどの様な変化か。
3. その非照射部の変化を惹起する因子は何か、それが自家抗体であれば、その自家抗体の作用機構は如何なるものか。
4. 酵素(Dアミノ酸マ化酵素)に及ぼす自家抗体の影響は如何。
5. FADに本酵素活性保護効果があるか。

等の意図に基いて、以下の各編に述べるが如き実験を行い、若干の知見を得たので、茲に報告し、諸賢の御批判を仰ぎたいと思う。

## 第2編 肝部分照射の肝V<sub>B2</sub>代謝に及ぼす影響

### I 小 緒

X線のV<sub>B2</sub>に及ぼす影響に関する研究は差程多くはない。in vitro の実験では Morczek 及び Mücke<sup>41)</sup>は水溶液中のV<sub>B2</sub>は $1 \times 10^4$ rで約20%、

$3 \times 10^4$ rで約40%、 $1 \times 10^5$ rで90%の活性度喪失を来し、 $1 \times 10^5$ r以上では完全に破壊されるといふ、Mauer 及び Dittmeyer<sup>42)</sup>は同じく水溶液中では僅か3,000rという比較的小線量でも既にMoleculeに変化が惹起され、緩衝液中にあるよりも、水溶液中に溶存している場合の方がその影響は大きいとしている。又同様のことをGoldblith等<sup>43)</sup>も述べている。又Alexander et al<sup>44)</sup>は牛肉中の水溶性ビタミンの放射線抵抗性を検索し、この中でV<sub>B2</sub>はγ線照射によつて25%が失われるといつている。

in vivo の成績をみると、Pearson et al<sup>45)</sup>は全身照射によつてシロネズミV<sub>B2</sub>の尿中排泄が増すといふ、服部<sup>46)</sup>も之を認めている。又Marzocchi et al<sup>47)</sup>は下垂体照射によつて同様にV<sub>B2</sub>の排泄の増加を認めている。

然し、他方Jarvis et al<sup>48)</sup>は服用させたV<sub>B2</sub>の尿への排泄はX線照射によつて影響されないといふ、又Bean et al<sup>49)</sup>は臨牀的に腹部照射で血中V<sub>B2</sub>には変化は現われないと報告している。又服部<sup>46)</sup>は同様にシロネズミ全身照射の場合の各臓器のV<sub>B2</sub>の変動を検べ、エステル型V<sub>B2</sub>の臓器内の減少と尿中への排泄増加とを証明している。

斯の如く放射線のV<sub>B2</sub>代謝に及ぼす影響に関しては尙一定の傾向を得ていない。

既に述べた如く、当教室に於ては、主として血清学的に放射線間接作用を観察し、肝に就いては四戸<sup>50)</sup>が照射によつて変性した肝組織に対する自家抗体の産生されることを立証している。私は同じく肝に就いて以下に述べる如く、照射側と非照射側の肝V<sub>B2</sub>代謝を中心に、之を上記血清学的な知見とを対比しつゝ実験を進めた。

## II 実験材料、実験方法

### 1. 実験動物

体重2.5~3.0 kgの雄性成熟ウサギをオカラで一定期間飼育の後実験に供した。

### 2. 照射条件、照射方法

X線発生装置はマツダKXC15型深部治療用X線装置、管電圧160kV、管球STO 200—3型、管電流3.0mA、濾過板Cu 0.5mm+Al 0.5mm、F



S D15cm, 58r/min., 照射野は剣状突起直上の正中線に接する右側肝部で2×2cm, 照射量は上記の条件で時間だけかえることによつて求めた。照射に際してはウサギを背位に、そして移動しない様に充分に固定し、照射野以外はPb板で完全に遮蔽した。

### 3. 散乱線の測定

以上の照射条件下に於ける肝内散乱線の分布を線量率計で計測したが、正中線より左1cmの部位では同じ深さに於ける深部線量の約1%, 2cmの部位では約0.5%の散乱線量を認めたとす、同3.5~4.0cmの部位即ち肝左端に於ては更に少く、従つてこの実験の際には殆んど散乱線の影響はないと見做し得よう。

### 4. VB<sub>2</sub>測定法

測定はLumiflavin (Lf) 蛍光法に拠つた。即ち、

i) 検体(肝組織)はすべて屠殺(瀉血致死)後の新鮮材料とした。

ii) 総VB<sub>2</sub>量(tB<sub>2</sub>)の測定は肝の一定量を取り、磨碎し、温水浸出後Lf蛍光法にかけて行つた。

iii) FAD, FMN, FR 3型の分割定量は上記浸出液を硫酸安門によつて除蛋白し、Crammerの方法で濃縮し、これを醋酸酸性-Butanolを溶媒とするPaperchromatographyにかけ、展開後濾紙各部分を切取つて再び温水浸出し、Lf蛍光法にかけて測定した。この際予め「わかもと製薬」より提供された純品のFAD, FMN及びFRの混合溶液を作製して、之をPaperchromatographyにかけ、本実験に当つての測定の基礎とした。之等純品のRf値はFAD 0.03, FMN 0.1, FR 0.3であつた。

### 5. 照射肝エキス作製法

前記照射条件(照射野は肝全体が入る位の大きさ)で、ウサギに5,000r宛72時間々隔で2回照射後3日目に生食水で灌流致死せしめ、直に肝を剔出し、無菌的に細切し、等量の蒸留水を加え、24時間(2~4°C)浸出し、遠沈後の上清液を照射肝エキスとした。

### 6. 正常肝エキス作製法

健康ウサギを生食水で灌流致死せしめ、以下前項と同様の製法に準じて作製した。

### 7. 抗血清作製法

5, 6を夫々免疫抗原として、ニワトリを隔日又は3~4日間隔で0.5ccより漸増的に免疫し、抗体価の高い時期に全採血を行い、血清を分離し、正常ウサギ血清で吸収したものを使用した。

### 8. 沈降反応術式

詳細は教室のこれ迄の報告<sup>50) 51) 52) 53)</sup>に準拠して行つた。抗体価の測定、吸収試験等の手技は緒方著「血清学実験法」に準じた。尙文中及び表中の数字は「沈降素価×沈降素量」を表現したものである。

## III 実験成績

### 1. 対照実験(表1)

正常無処置群としてウサギ13頭に就いて肝VB<sub>2</sub>を測定した。

表1 正常ウサギ肝VB<sub>2</sub>量

No.	VB <sub>2</sub>	t.B <sub>2</sub> (γ/g)	FAD (%)	FMN (%)	FR (%)
1		51.42	80.78	17.17	2.05
2		50.81	83.36	14.09	2.55
3		51.64	78.15	13.12	4.15
4		50.15	75.37	17.81	6.82
5		54.29	77.78	18.61	3.61
6		44.00	82.04	14.07	3.89
7		52.51	81.78	12.51	3.76
8		52.85	78.66	15.50	2.82
9		41.76	82.14	15.72	2.14
10		57.78	73.52	17.05	3.43
11		57.73	76.41	18.32	5.27
12		44.40	73.54	15.61	4.85
13		47.44	76.46	16.72	4.82
M ± m		43.06 ± 1.909	73.23 ± 0.691	16.71 ± 0.566	4.06 ± 0.406
σ		± 6.886	± 2.454	± 2.044	± 1.165

tB<sub>2</sub>は最低30.15γ/g, 最高52.85γ/gで可成りの個体差が認められる。その平均値は43.06 ± 1.909γ/gである。

3型の分布状態は、

FAD 79.23 ± 0.691 %

FMN 16.71 ± 0.566 %

FR 4.06 ± 0.406 %

である。従つてエステル型は96%を占め、又その中の82.5%はFADである。以上の成績を正常値として以下の各実験を観察する。

### 2. 50r照射群(表2, 3)

照射側に於ては、tB<sub>2</sub>は24時間後、7日後、14日後夫々42.01γ/g, 40.40γ/g, 40.42γ/gと変

表2 50r 照射群 (照射側の肝 V<sub>B2</sub> の変化)

Table with 5 columns: 照射後 No., V<sub>B2</sub>, t.B<sub>2</sub> (γ/g), FAD (%), FMN (%), FR (%). Rows for 24h, 7d, 14d with individual data and mean values.

表3 50r 照射群 (非照射側の肝 V<sub>B2</sub> の変化)

Table with 5 columns: 照射後 No., V<sub>B2</sub>, t.B<sub>2</sub> (γ/g), FAD (%), FMN (%), FR (%). Rows for 24h, 7d, 14d with individual data and mean values.

化なく、又3型の分布も経時的に特に変化を認め  
ることは出来ない。

非照射側の変化も照射側と同様、極軽微で共に  
正常動揺範囲内にある。

3. 500r 照射群 (表4, 5)

表4 500r 照射群 (照射側の肝 V<sub>B2</sub> の変化)

Table with 5 columns: 照射後 No., V<sub>B2</sub>, t.B<sub>2</sub> (γ/g), FAD (%), FMN (%), FR (%). Rows for 24h, 7d, 14d with individual data and mean values.

照射側に於ては、tB<sub>2</sub>は24時間後 43.52γ/gで、  
50r 照射群のそれよりも寧ろ僅かに高値を示し、  
又7日後、14日後夫々 40.73γ/g, 40.87γ/g と若  
干低値を示すが、尙正常動揺範囲内の変動であ  
る。又3型の分布では、FADが7日後 75.26%  
で正常値より若干減少し、それに伴いFMNの軽  
度の増加が認められる。24時間後、14日後に於て

表5 500r 照射群 (非照射側の肝 V<sub>B2</sub> の変化)

Table with 5 columns: 照射後 No., V<sub>B2</sub>, t.B<sub>2</sub> (γ/g), FAD (%), FMN (%), FR (%). Rows for 24h, 7d, 14d with individual data and mean values.

は正常値と変りない。

非照射側に於ては、各測定時共に tB<sub>2</sub>は照射側  
よりも若干多いが、やはり正常動揺範囲内にあ  
る。3型の分布では、FADは14日後照射側より  
も減少し、FMNは照射側より減少、FRは増加  
しているが、概ね照射側と同様の変動を示してい  
る。

4. 1,000r 照射群 (表6, 7)

照射側に於ては、tB<sub>2</sub>の減少が前2群に比し著  
明で、既に24時間後には 35.36γ/g, 7日後には  
32.03γ/g で最低値を示し、14日後 34.37γ/g と  
若干恢復の徴を呈するが尙減少を続けている。3

表6 1,000r 照射群 (照射側の肝 V<sub>B2</sub> の変化)

Table with 5 columns: 照射後 No., V<sub>B2</sub>, t.B<sub>2</sub> (γ/g), FAD (%), FMN (%), FR (%). Rows for 24h, 7d, 14d with individual data and mean values.

表7 1,000r 照射群 (非照射側の肝 V<sub>B2</sub> の変化)

Table with 5 columns: 照射後 No., V<sub>B2</sub>, t.B<sub>2</sub> (γ/g), FAD (%), FMN (%), FR (%). Rows for 24h, 7d, 14d with individual data and mean values.

型の分布では、FADは24時間後 73.77%で正常より減少を示し、7日後には 66.96%と更に減少し、14日後に於ても 69.75%で恢復しない。又FMNは24時間後には 18.52%で軽度の増加を示すが、7日後には更に著明に増量して 22.76%となり、この増量は14日後尚恢復しない。他方FRは24時間後7.71%と増加し始め、7日後には 10.28%と更に増量し、14日後には若干減少の傾向を示す。

非照射側に於ては、tB<sub>2</sub>は24時間後、7日後、14日後夫々 36.80γ/g, 32.49γ/g, 37.43γ/gで各時期共減少しているが、照射側よりは軽度で、その減少の形は照射側に一致している。3型の分布では、FADは24時間後若干減少を示し、7日後、14日後は共に更に減少している。FMNは24時間後は正常値を示し、7日後と14日後は増加を来して照射側と全く同様の値と経過をとる。FRは各時期とも増加するが照射側に比すれば稍々軽度である。

5. 5,000r 照射群 (表8, 9)

照射側に於ては、tB<sub>2</sub>は上記各群よりも更に著明な減少を示す。即ち24時間後は 29.51γ/g と減

表8 5,000r 照射群 (非照射側の肝 V B<sub>2</sub> の変化)

照射後 No.	tB <sub>2</sub> (γ/g)	FAD (%)	FMN (%)	FR (%)
24 h.	28.50 29.55 29.62 29.29	65.06 64.28 62.5 59.66	24.02 23.82 26.11 26.01	10.32 11.90 13.04 14.33
N±m	29.51 ± 0.717	62.96 ± 1.195	24.49 ± 0.528	12.55 ± 0.755
7 d.	26.00 30.02 29.04 27.74	44.68 52.17 51.40 49.25	40.88 27.37 30.80 37.75	14.44 20.44 18.00 13.00
N±m	28.20 ± 0.885	49.38 ± 1.682	34.15 ± 2.699	16.47 ± 1.690
14 d.	32.72 29.02 29.34 40.33	57.96 56.40 52.32 59.84	30.02 27.44 30.75 29.47	12.02 16.16 17.22 10.69
N±m	33.00 ± 2.651	56.61 ± 1.244	29.47 ± 0.581	14.02 ± 0.659

表9 5,000r 照射群 (非照射側の肝 V B<sub>2</sub> の変化)

照射後 No.	tB <sub>2</sub> (γ/g)	FAD (%)	FMN (%)	FR (%)
24 h.	20.97 22.46 22.73 32.73	68.09 68.46 66.30 63.50	24.10 21.90 22.60 23.96	7.82 9.64 11.10 12.72
N±m	33.68 ± 1.669	65.54 ± 1.176	23.14 ± 0.609	10.32 ± 1.042
7 d.	26.62 31.02 31.16 28.98	50.56 54.00 65.96 53.09	28.25 29.44 29.86 37.00	11.19 16.55 13.18 9.91
N±m	29.45 ± 1.065	53.40 ± 1.120	33.89 ± 2.197	12.71 ± 1.567
14 d.	34.84 34.48 34.47 43.13	58.64 58.04 64.72 61.00	28.96 26.02 29.08 30.00	12.38 15.94 18.20 9.00
N±m	36.23 ± 3.524	58.10 ± 2.022	28.52 ± 0.664	13.38 ± 0.700

少し、7日後は更に減少して 28.20γ/g で最低値を示し、14日後若干恢復して 33.00γ/g となるが尙著明な減少である。3型の分布では、FADは24時間後 62.96%、7日後 49.38%であり、14日後尙 56.61%で著明に減少しているがその中でも7日後が最も著しい。それに伴い、FMNが著明に増量し24時間後は 24.49%と増加、最高は7日後の 34.15%で、14日後尙 29.47%で依然高値を示している。更にFRの増加も他の群より顕著で、7日後には 16.47%と増加し、7日後は最高の増加値を示し、14日後尙 14.02%と可成りの増加を示している。

非照射側に於ては、tB<sub>2</sub>は24時間後、7日後、14日後夫々 33.68γ/g, 29.45γ/g, 36.23γ/g で著明な減少であるが照射側よりはその減少度が軽度で、その減少の形は照射側に一致し一週間目の減少度は最高である。3型の分布では照射側より若干変化は少いが、それと同様の傾向が認められ、特に7日後のFADの減少とFMN、FRの増量とが著しい。

6. 血清学的観察

前記の各実験に平行して沈降反応を実施したが、その成績は以下の如くである。

a) 尿中抗原排泄状況 (表10)

照射前には抗原の排泄は全く認められない。

表10 肝X線1回照射に於ける尿中抗原遊出状況

照射後 No.	抗原陽性ワキ附LX 二トリヒ長血尿									
	5,000 r		1,000 r		500 r		50 r		0	
5 h.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 h.	0	10 x 1	0	0	0	0	0	0	0	0
1 d.	50 x 1	50 x 1	20 x 1	10 x 1	50 x 1	20 x 1	50 x 1	10 x 1	0	0
2	50 x 1	100 x 2	50 x 1	100 x 1	200 x 1	20 x 1	50 x 1	20 x 1	0	0
4	100 x 1	50 x 2	100 x 2	50 x 1	50 x 1	20 x 1	20 x 1	0	0	0
5	50 x 2	200 x 4	50 x 1	50 x 1	0	0	0	0	0	0
6	50 x 2	100 x 2	50 x 1	50 x 1	0	0	0	0	0	0
7	50 x 1	100 x 2	20 x 1	20 x 1	0	0	0	0	0	0
8	50 x 1	200 x 2	20 x 1	20 x 1	0	0	0	0	0	0
9	50 x 1	200 x 2	20 x 1	20 x 1	0	0	0	0	0	0
10	50 x 1	100 x 2	20 x 1	20 x 1	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	100 x 2	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

50r 照射群では2~3日後に一時極微量の抗原排泄がある。しかし、これは無視し得る程度の量である。

500r 照射群では、照射2日後より20 x 1乃至 50 x 1となり、3~4日間持続し、その後は消失

する。

1,000r 照射群では、早いものは照射10時間後より10×1程度の排泄を示し、1日後には10×1乃至50×1、2日後には100×1乃至200×1と増量するが、その後は次第に減少して20×1乃至50×1の間を上下しながら8日後頃迄持続し、その後消失する。

5,000r 照射群では、早いものは照射5時間後より抗原排泄が現われ、24時間後20×1乃至50×1、3日後50×1乃至100×2と次第に増量し、6日後には50×1乃至200×4と最高値に達する。その後次第に減じながらも約11日間持続して後漸く消失する。即ち照射X線量の増加と平行して抗原物質の量も増し、且つ早期より尿中排泄がみられ、而も排泄の持続時間も延長する。

b) 血清中抗体産生状況(表11)

照射前の血清中には抗体は証明されない。

50r 照射群では、血清中抗体は産生されない。

500r 照射群では、照射2日後より20×1の産生がみられ、その後増量して4日後には20×2乃至50×1となる。中には6日後頃に50×2と最高値を示すものもある。しかし8日後以降には抗体の産生は認められない。

表11 肝X線1回照射に於ける血清中抗体産生状況

照射前	X線照射ウサギ肝エキス										
	5,000 r			1,000 r		500 r		50 r			
時間	59	62	58	49	45	35	39	22	25		
5 h.	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
1 d.	0(20x1)	0(20x1)	0	0	0	0	0	0	0		
2	20 x 2	100 x 2	10 x 1	0(10x1)	50 x 1	20 x 1	0	0	0		
3	50 x 1	50 x 2	50 x 1	50 x 1	50 x 1	50 x 1	50 x 1	50 x 1	0(10x1)		
4	100 x 2	100 x 4	100 x 2	50 x 1	50 x 1	50 x 1	50 x 1	20 x 2	0		
5	50 x 1	50 x 4	50 x 2	50 x 1	50 x 1	50 x 1	50 x 1	20 x 2	0		
6	100 x 2	200 x 4	50 x 2	20 x 2	20 x 2	50 x 2	0	0	0		
7	100 x 4	100 x 4	50 x 2	20 x 2	20 x 2	50 x 2	0	0	0		
8	100 x 4	100 x 2	20 x 2	0	0	0	0	0	0		
9	50 x 2	50 x 1	20 x 1	0	0	0	0	0	0		
10	50 x 1	10 x 1	10 x 1	0	0	0	0	0	0		
11	50 x 1	10 x 1	10 x 1	0	0	0	0	0	0		
12	50 x 1	0	0	0	0	0	0	0	0		
13	50 x 1	0	0	0	0	0	0	0	0		
14	50 x 0	0	10 x 1	0	0	0	0	0	0		

1,000r 照射群に於ては既に24時間後より10×1乃至50×1の産生を示すものもあり、3~5日後には50×1乃至100×1と最高値を示し、8~9日後迄産生を証明することが出来る。

5,000r 照射群では、10時間後より既に抗体産生を示すものもあり、その後急速に抗体の増量がみられ、6日後前後には最高値を示し、50×4、200×4と沈降素量の増加も著しい。その後次第

に減少するが、14日後迄抗体の産生を認めることの出来る例もある。即ち抗体は抗原の排泄の見られる時期よりも若干遅れて産生されるが、その持続は長く、長期に亘つて観察される。しかもこの傾向は照射量の多い群程著明である。

IV 小 括

1) 健康なウサギの肝に於てはFADが大部分を占め、FMNが之に次ぎ、FRは最も少い。この成績を八木<sup>3)</sup>の成績と比較すると、総量では大差なく、FADは低く、FMN、FRでは稍々高い値を得、又服部<sup>4)</sup>の成績と比較すると総量で高い値を、3型の比率では概ね一致した値を得た。又吉田<sup>5)</sup>の成績に徴しても著しい差はない様である。

2) X線照射群の成績をみると、50r 照射群では照射側、非照射側共に総量の変化少く、又3型の分布でも変動は殆んどない。しかし照射線量の増加に伴つて総量の減少が認められ、3型の分布でもFADの減少が著明となつた。5,000r 照射群に於ては、それ等の変化は最も著しく、FADの減少、FMNの増加と共にFRの増加が著しい。即ち照射線量の増すにつれて、エステル型VB<sub>2</sub>の減少が次第に著明となる様である。たゞ500r 照射群に於て24時間後に一過性に総量の軽度の上昇が認められた。以上の諸変化は非照射側に於ても照射側と略々同様であつた。たゞそれが若干軽度であるに過ぎない(表12, 図1)。

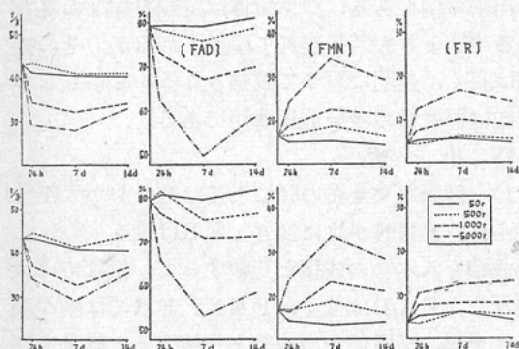
3) 一方血清学的に観察した血清中の自家抗体の消長は、照射線量の多寡と平行し、多い時には自家抗体の抗体価が高く且つ持続する事が証明された。

表12 肝X線照射時のVB<sub>2</sub>と自家抗体の消長

照射群	照射時間(日)	測定項目	血清中のVB <sub>2</sub>			自家抗体の消長	
			mg (%)	mg (%)	mg (%)	血清中抗体価	血清中抗体価
50r	照射前	総量	12.01 ± 1.205	77.16 ± 1.567	15.01 ± 0.518	0	0
	照射後	総量	10.00 ± 1.771	70.71 ± 1.425	15.00 ± 1.160	0	0
	照射後	比率	10.00 ± 1.771	70.71 ± 1.425	15.00 ± 1.160	0	0
500r	照射前	総量	13.27 ± 2.465	80.52 ± 1.734	16.02 ± 0.765	0	0
	照射後	総量	10.00 ± 2.278	77.90 ± 1.985	13.76 ± 1.184	0	0
	照射後	比率	10.00 ± 2.278	77.90 ± 1.985	13.76 ± 1.184	0	0
1,000r	照射前	総量	11.52 ± 1.499	70.77 ± 1.121	16.02 ± 1.109	0	0
	照射後	総量	10.00 ± 2.517	70.30 ± 0.778	15.00 ± 0.990	0	0
	照射後	比率	10.00 ± 2.517	70.30 ± 0.778	15.00 ± 0.990	0	0
5,000r	照射前	総量	10.25 ± 1.266	60.99 ± 1.104	16.26 ± 1.229	0	0
	照射後	総量	11.55 ± 2.518	70.70 ± 0.970	15.60 ± 0.958	0	0
	照射後	比率	11.55 ± 2.518	70.70 ± 0.970	15.60 ± 0.958	0	0
1,000r	照射前	総量	10.16 ± 1.816	71.77 ± 1.020	16.02 ± 1.417	10 x 1-10 x 1	10 x 1-10 x 1
	照射後	総量	10.00 ± 1.811	67.36 ± 1.861	22.70 ± 1.171	10 x 1	10 x 1
	照射後	比率	10.00 ± 1.811	67.36 ± 1.861	22.70 ± 1.171	10 x 1	10 x 1
5,000r	照射前	総量	10.00 ± 1.932	70.40 ± 1.779	22.80 ± 1.408	10 x 1-10 x 1	10 x 1-10 x 1
	照射後	総量	10.00 ± 1.932	70.40 ± 1.779	22.80 ± 1.408	10 x 1-10 x 1	10 x 1-10 x 1
	照射後	比率	10.00 ± 1.932	70.40 ± 1.779	22.80 ± 1.408	10 x 1-10 x 1	10 x 1-10 x 1



図1 肝X線照射時のVB<sub>2</sub>の時間的変動



4) VB<sub>2</sub>代謝の変化を血清学的な成績と対比してみると、表12、図1に示す如く、自家抗体の産生の著しい時期に相当して大きく変化しており、茲に自家抗体とVB<sub>2</sub>代謝との関連性を推測することが出来る。

第3編 放射線間接作用に於ける自家抗体、同種抗体の肝VB<sub>2</sub>代謝に及ぼす影響

I 小 緒

in vivo に於ける放射線間接作用に就いて論じた報告は可成り多い(35) 55) 56) 62) 67) 88) 89)。

私は前編に於て、照射線量が増すにつれ、被照射肝に於けるVB<sub>2</sub>の減少が著明な事、更に直接照射を受けない部分の肝VB<sub>2</sub>も相当影響されることを述べ、それが恰も照射によつて変性した肝組織に対して産生された自家抗体の消長と平行する点を強調した。

若し非照射側の肝組織に対する作用がこの自家抗体によるものならば、照射の影響を全く受けない動物にこの自家抗体を含む血清を注射した場合に於ても、恰も照射を受けた場合と同様の変化が惹起されるのではあるまいか。若しそうであれば、その作用因子は自家抗体にあるということが出来よう。斯くして非照射部に於ける変化が自家抗体の作用に主因をおくものなることが立証される訳である。更にこの観点にたてば、照射によつて変性したと仮定した肝組織の抽出液をもつて他の同種の動物を免疫した場合にも、更に又斯く免疫された動物の血清を他の同種の動物に注射した場合にも同様の作用が現われるのではないだろう

か。之は言うまでもなく自家抗体による間接作用の同種抗体による裏付けである。

本編に於ては主として放射線間接作用に於ける上記自家抗体の作用を血清免疫学的方面より吟味してみた。

II 実験材料、実験方法

1. 実験動物、肝エキス作製方法、VB<sub>2</sub>測定方法等は第2編に記載の通りである。

2. 照射血清(自家抗体)注射方法

肝臓部 5,000r 一時照射後3日目の血清を照射血清とし、2.0cc/kg 宛健常ウサギ耳静脈内に一回注射した。この血清内には抗体価50×2の自家抗体を含有していた。

3. 同種抗体作製方法

照射肝エキス(前出)を隔日に0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0ccとウサギ耳静脈に注射し、7日目更に10ccを腹腔内に注射した。その5日後に於て血清中に100×16の同種抗体の産生をみた。尙対照として正常肝エキス(前出)で上記と同様の方法で免疫した。この血清中の同種抗体は20×2~4であつた。

4. 同種性照射肝エキス免疫血清注射法

3の免疫によつて得られた血清を2.0cc/kg宛健常ウサギに一回注射した。

III 実験成績

1. 照射血清注射群: 自家抗体(表13)

前記の方法に従つて注射し、6, 12, 24時間後並びに10日後の各時期に肝VB<sub>2</sub>量を測定した。

tB<sub>2</sub>は注射後6時間には33.80γ/gと急激に減少し、その後稍々恢復、12時間後には38.28γ/gと

表13 照射血清注射の肝VB<sub>2</sub>に及ぼす影響

注射後 No.	VB <sub>2</sub>	t. B <sub>2</sub> (γ/g)	FAD (%)	FMN (%)	FRJ (%)
6 h.	65	34.00	62.44	28.41	9.15
	66	32.25	65.06	25.21	11.04
	67	36.15	68.17	20.86	10.96
	Mean	33.80	64.55	25.07	10.38
12 h.	68	36.50	65.00	25.00	10.00
	69	41.25	70.42	20.45	9.13
	70	39.11	69.23	21.96	8.81
	Mean	38.28	68.22	22.47	9.31
24 h.	71	41.85	68.96	23.36	7.68
	72	42.33	73.47	17.10	9.43
	73	45.66	71.69	24.85	8.06
	Mean	43.28	73.17	18.44	8.39
10 d.	74	42.85	78.59	14.75	6.66
	75	44.67	77.98	12.04	9.98
	Mean	43.76	78.29	13.35	8.32

なり、24時間後は 43.28%と正常値を示すに至り、10日後も正常値である。FADは概ねtB<sub>2</sub>の経過と同様で、6時間後 64.55%と著明に減少、12時間後 68.22%、24時間後 73.17%と徐々に恢復するが、尙正常値には到達せず、10日後は正常値である。FMNはFADの経過とは逆に6時間後急激に増加して 25.07%となり、その後次第に恢復、12時間後には 22.47%を示し、24時間以降は概ね正常値を示している。FRも6時間後 10.38%、12時間後9.31%と相当に増量しているが、その後次第に恢復に向つている。

2. 同種免疫群 (表14)

前記の方法で免疫した場合の肝VB<sub>2</sub>の変化を免疫初期と免疫して同種抗体の産生の著明な時期とに分けて観察した。

表14 同種抗体産生と肝VB<sub>2</sub>との関係

血清	抗体産生	V.B <sub>2</sub>					
		No	t.B <sub>2</sub> (γ/g)	FAD (%)	FMN (%)	FR (%)	抗体価
照射肝エキス	初期	91	52.25	82.78	12.65	3.57	C x O O x O
		92	42.25	76.86	14.57	6.57	
	Mean	47.85	81.32	13.56	5.07		
	最盛期	93	38.67	65.58	23.08	15.24	200 x 16
		94	33.59	59.45	27.77	18.58	200 x 16
95		43.22	71.89	16.61	15.50	200 x 16	
Mean	38.41	64.97	22.55	12.48			
正常肝エキス	初期	96	42.59	73.56	15.35	5.23	O x O O x O
		97	54.25	83.59	15.29	5.12	O x O O x O
	Mean	48.42	81.48	14.32	4.20		
	最盛期	98	50.00	74.06	13.61	7.33	20 x 2
		99	48.18	71.63	13.58	6.49	20 x 4
Mean		49.09	72.85	13.24	7.91		

a) 免疫初期の変化

照射肝エキス1回注射の2日後の同種抗体の未だ産生されない時期の肝VB<sub>2</sub>を測定した。tB<sub>2</sub>は 47.83%、FAD: 81.32%、FMN: 13.56%、FR: 5.07%で正常値と変りない。尙対照として正常肝エキスで同様に処置した場合にも測定したが、tB<sub>2</sub>: 48.42%、FAD: 81.48%、FMN: 14.32%、FR: 4.20%で正常値と変りない。

b) 同種抗体産生時の変化

tB<sub>2</sub>は 38.41%で正常値及び前項の免疫初期よりも低下している。FADもtB<sub>2</sub>の低下に伴つて減少し 64.97%となる。FMNは 22.55%と稍々増加し、FRも 12.48%と可成り増加している。この時期には前述の如く同種抗体は 200×16

と多量に産生されている。

対照として正常肝エキスで同様に免疫した場合には、tB<sub>2</sub>: 49.09%、FAD: 72.85%、FMN: 19.24%、FR: 7.91%で前3者は概ね正常の範囲内にあるが、唯FRは照射肝エキス免疫群よりは少いが、正常値の範囲を稍々超過している。この時期には同種抗体は20×2~4に過ぎなかつた。

以上から同種抗体産生時期のVB<sub>2</sub>の態度は1,000r照射7日後の非照射部のそれと略々等しいことがわかる。

3. 同種性照射肝エキス免疫血清 (同種抗体) 注射群 (表15, 16)

上記の作製法並びに注射法に従つて処置し、その6, 12, 24時間後並びに10日後に肝VB<sub>2</sub>を測定した。

表15 同種性照射肝エキス免疫血清注射による肝VB<sub>2</sub>の変化

注射後	No	t.B <sub>2</sub> (γ/g)	FAD (%)	FMN (%)	FR (%)
6 h.	76	30.76	40.06	43.09	16.84
	77	26.00	39.88	44.28	15.89
	84	31.72	44.41	35.67	19.32
	85	34.29	46.00	36.00	16.00
	Mean	30.69 ± 1.756	43.09 ± 1.126	39.75 ± 2.281	17.16 ± 0.898
12 h.	78	37.14	57.01	31.33	11.66
	79	36.30	56.02	26.87	15.11
	86	35.11	55.62	35.05	9.31
	87	40.27	55.68	37.65	8.47
	Mean	38.21 ± 0.905	56.14 ± 0.897	32.72 ± 3.107	11.11 ± 1.486
24 h.	80	38.36	60.30	25.45	13.65
	81	41.52	63.77	26.99	9.24
	88	42.40	68.66	22.57	6.57
	89	46.68	58.81	31.91	9.25
	Mean	42.24 ± 1.825	63.09 ± 1.213	26.73 ± 1.361	10.18 ± 1.374
10 d.	82	42.85	67.28	25.90	6.82
	83	38.00	67.75	23.53	8.74
	90	35.19	59.34	30.34	3.12
	Mean	38.68 ± 1.659	64.98 ± 2.541	26.79 ± 1.886	8.23 ± 0.616

表16 同種性正常肝エキス免疫血清による肝VB<sub>2</sub>の変化

注射後	No	t.B <sub>2</sub> (γ/g)	FAD (%)	FMN (%)	FR (%)
6 h.	100	37.18	50.03	38.17	11.80
	101	36.97	51.44	39.01	9.55
	Mean	37.08	50.74	38.59	10.67
12 h.	102	42.17	59.42	29.21	11.37
	103	41.09	57.34	33.71	3.55
	Mean	41.63	58.68	31.46	8.86
24 h.	104	46.66	59.22	26.10	4.68
	105	41.82	75.30	18.64	6.06
	Mean	44.24	72.26	22.37	5.37
10 d.	106	49.09	84.28	14.57	3.15
	107	47.57	78.34	14.59	7.47
	Mean	48.33	81.21	13.48	5.31

tB<sub>2</sub>は6時間後に急激に減少して 30.69%となり、24時間後一時正常値に恢復するが、10日目再び減少の傾向を示す。FADは注射6時間後に



は  $tB_2$  と同様著明に減少し、これ迄のどの群よりも更に低く 43.09%となる。その後時間の経過と共に回復するが、24時間後及び10日後に於ても尙正常平均値よりも遙かに低値を示している。FMNは6時間後 39.75%と増加し、5,000r 照射7日後と略々同程度となり、その後は次第に減少し、12時間目は 32.72%となるが、24時間後及び10日後に於ても尙20%台にあつて正常値を越えている。FRもFMNと同様に増加し、6時間後には 17.16%でその増加も著しい。その後は次第に減少し、12時間目 11.14%、24時間目 10.18%となるが尙増加の状態にあり、10日後に於ても尙軽度ながら正常値を越えている。

この場合にも対照として、正常肝エキスで同種健常動物を免疫し、その免疫血清を上記と同様に一回注射して経時的に  $VB_2$  の変動を検索した。表16に示す如く、この場合に於ても  $tB_2$ , FADの減少とFMN, FRの増加とが認められたが、前項の場合に比較するとその程度は軽く、 $tB_2$ は注射後12時間で既に正常平均値に復帰し、他の3者は24時間後略々正常値に回復、10日後に於ては正常値に復している。

以上から照射肝エキス免疫血清の作用は他の群に比し特に著しいことがわかる。

#### IV 小 括

- 1) 肝照射血清(自家抗体)に肝  $VB_2$  を減少させる作用がある。
- 2) 照射肝エキスで同種動物を免疫し、同種抗体が著明に産生される時期に至れば、該  $VB_2$  は著明に減少し、又かゝる時期の血清即ち同種免疫血清を注射した場合には  $VB_2$  は最も減少し、特に FADの著減とFRの著増とが認められる。
- 3) しかし、正常肝エキスで同様に処置した場合には同種抗体の産生も僅少であり、肝  $VB_2$  の変化も軽微でしかない。

### 第4編 $P^{32}$ の $VB_2$ への incorporation に及ぼす肝 X 線照射の影響

#### I 小 緒

放射線生物学の研究特に核酸の研究は  $P^{32}$  がこの分野に應用されて以来、とみに多数となつた。そ

れ等の成績を総括的にみると、 $P^{32}$  の DNA や ATP への構入は阻害される様である。

血清学領域では、例えば川上等<sup>76)</sup>は過敏症ショック時に於ける  $P^{32}$  の DNA, PNA への構入をみ、矢部<sup>82)</sup>、芦田<sup>83)</sup>は卵白感作動物に抗原再注射を行い、アナフィラキシー・ショックを惹起せしめると、その後各臓器に於ける各磷酸分画への  $P^{32}$  の構入が低下することを認めている。

肝 X 線照射に際し、ATP  $\rightleftharpoons$  ADP と共軌の関係にある FAD  $\rightleftharpoons$  FMN 系列の  $P^{32}$  の動態の検索は肝機能障害の如何を知る上にまことに興味深いものとする。

既に述べた如く、FMNには磷酸1分子、FADには2分子入つている。従つて放射線の照射を受けた場合に、 $VB_2$  への  $P^{32}$  の incorporation が変化するであろうことは想像に難くない。

堀田等<sup>57)</sup>は実験的に  $P^{32}$ -FAD を得て、その生体内での吸収、排泄等を観察している。又小原等<sup>84)</sup>は  $CCl_4$  障害肝での  $P^{32}$  の FMN, FAD への構入をみている。しかし、それ以外には殆んどかゝる研究は見当らず、放射線との関係に就いて論じたものもない。

私は前編までに肝 X 線照射を受けた動物の肝  $VB_2$  の変化に就いて、照射側は勿論、非照射側に於てもエステル型特に FAD の減少をみ、更に免疫血清学的に観察しても同様の結果を得ているが、本編に於ては以上の各事項に就いて  $P^{32}$  を用い、この FMN  $\rightarrow$  FAD への turnover の変化を検じ、自家抗体の作用機構を吟味せんとした。

#### II 実験材料, 実験方法

##### 1. $P^{32}$ 投与方法

一頭宛 500~650  $\mu c$  の協会から送付された carrier free の  $P^{32}$  を正確に腹腔内に注射した。

この際  $P^{32}$  が全く排泄されることなく、ウサギの全身に平等に分布したとして照射線量を計算すれば、0.005~0.007 r/min となり<sup>85)</sup>、この tracer dose では  $VB_2$  代謝に直接影響ないものとする。

##### 2. $P^{32}$ 放射能測定法

第2編に述べた  $VB_2$  の3型の分画定量法と同様の操作を行い、展開後の濾紙上の3コのスプット

を切り出し、GM管（距離5 cm）にてそのβ線を測定した。

3. その他の諸条件は前編までに触れているので省略する。

III 実験成績

1. 対照実験（表17）

投与したP<sup>32</sup>がFADになるまでの過程をみる

表17 対照実験（P<sup>32</sup>のエステル型VB<sub>2</sub>へのturnover）

時間 (P <sup>32</sup> 注射後)	No.	放射能 (CPM)			BG.	RATE	
		FAD	FMN	FR		FAD	FMN
3 d.	110	159	203	30	30	1.0	1.276
	111	202	344	33		1.0	1.702
	112	172	314	30		1.0	1.825
	Mean	177	387	31		1.0	1.601
5 d.	113	450	220	32	28	1.0	0.491
	114	426	210	34		1.0	0.494
	Mean	438	215	33		1.0	0.493

と、表17に示す如く、3日後ではFAD:FMNが1:1.2~1.8で、尙FADよりもFMNの方が多いが、5日後にはFAD:FMNが略々1:0.5となる。之は新しく体内に入れられた隣が5日後に至りVB<sub>2</sub>内の隣と殆んど置換し得ることを意味するものであろう。

従つて以下の実験はいずれもP<sup>32</sup>を投与した後5日目に行った。

2. 線量による変動（1回照射）（表18）

照射直後にP<sup>32</sup>を投与し、5日目に瀉血致死せしめ、前述の方法によつて測定した結果は表18に示す如くである。50r照射群ではFAD:FMNは

表18 照射5日目に於けるVB<sub>2</sub>3型の放射能の各線量別の比較

照射群	No.	放射能 (CPM)			BG	RATE	
		FAD	FMN	FR		FAD	FMN
対照	平均	438	215	33	28	1.0	0.493
50 r	115	108	61	30	"	"	0.505
	116	171	67	31			
500 r	117	376	231	34	"	"	0.616
	118	440	271	35			
1,000 r	119	260	263	34	"	"	0.851
	120	181	154	30			
5,000 r	121	160	150	30	"	"	0.936
	122	152	142	29			

略々正常値と変わりなく、500r照射群では若干FMNが増している。1,000r或は5,000r照射によつてFADとFMNの比は急速に1:1に接近し

て来る。即ち照射線量の増加によつて turnover rate が低下する傾向にある。

3. 照射側と非照射側の時間的変動（表19）

最も変化の著しい5,000r照射群について肝の照射部と非照射部の変化をしらべた結果は表19に示す如くである。この際にもP<sup>32</sup>の投与はX線照射と関係なく屠殺5日前に行つている。

表19 P<sup>32</sup>肝VB<sub>2</sub>へのturnoverに及ぼす肝5,000r照射の影響（照射側と非照射側の比較）

照射後	部位別	放射能 (CPM)			BG	RATE	
		FAD	FMN	FR		FAD	FMN
24 h.	照射側	251	135	20	20	1.0	0.538
	非照射側	192	90	20		"	0.469
7 d.	照射側	135	111	23	20	"	0.822
	非照射側	151	104	23		"	0.689
14 d.	照射側	132	90	25	20	"	0.835
	非照射側	98	72	22		"	0.735

24時間後に於ては、照射、非照射側共FADとFMNの比は略々1:0.5で尙変化少く、正常値内にある。しかし、1週間後には照射側の比は1:0.822で可成りのFADの減少とFMNの増量がみられ、この傾向は非照射側に於てもやはり軽度にとめられる。14日後に於ても尙略々1週間後と同じ程度のFADの減少とFMNの増量とが認められ、照射側と非照射側との関係は1週間後と同様で、非照射側に於ても turnover が阻害されている。

即ち照射後24時間では turnover は余り影響されないが、1週間、2週間に於て照射側は勿論のこと非照射側も明らかにそれは阻害されている。

4. 照射血清（自家抗体）注射の影響（表20）

肝臓部5,000r照射3日後の血清を注射してP<sup>32</sup>の構入をみた。

注射6時間後にはFAD:FMNは1:0.762

表20 照射血清注射時のP<sup>32</sup>のturnoverの変化

注射後	No.	放射能 (CPM)			BG	RATE	
		FAD	FMN	FR		FAD	FMN
6 h.	121	213	160	30	31	1.0	0.749
	122	194	160	32			
	Mean	203	160	"			
24 h.	123	327	166	28	"	"	0.508
	124	276	164	30			
	Mean	302	165	"			

で中等度の FMN の増加が認められるが、24時間後には 1 : 0.552 で略々正常値に復する。

この成績は概ね 500r~1,000 r 照射 5 日後の変化と類似している。

5. 同種抗体の産生時の変化 (表21)

第3編記載の方法に準じて同種免疫を行い、P<sup>32</sup> の構入をみた。

表21 同種抗体産生時の P<sup>32</sup> の turnover の変化

抗原	No.	放射能 (CPM)			B <sub>3</sub>	RATE		抗体価
		FAD	PMI	FR		FAD	PMI	
照射肝 エキス	125	186	168	30	28	1.0	0.901	200 x 16
	126	240	204	32				
	Mean	213	193	"				
正常肝 エキス	135	340	212	"	"	"	0.623	20 x 2
	Mean							

照射肝エキスによる同種抗体産生時には、抗体価が 200×16 となり、この時期の FAD と FMN の比は 1 : 0.876 で両者相接近する。

正常肝エキスで免疫した場合の同種抗体は 20×2 であり、FAD と FMN の比は 1 : 0.623 で軽度 FMN の増量を来すのみである。

前者の変化は 5,000r 照射 7 日後の成績と略々等しい。

6. 同種性照射肝エキス免疫血清注射時の変化 (表22)

表22 同種免疫血清注射の P<sup>32</sup> の turnover に及ぼす影響

注射血清	時間 (注射後)	No.	放射能 (CPM)			B <sub>3</sub>	RATE	
			FAD	PMI	FR		FAD	PMI
同種性照射肝 エキス免疫血清	6 h.	127	144	134	51	29	1.0	0.933
		128	170	164	51			
		Mean	157	149	"			
	24 h.	129	195	164	30	"	"	0.846
		130	177	142	32			
		Mean	185	155	"			
同種性正常肝 エキス免疫血清	6 h.	131	204	156	30	29	1.0	0.764
		132	165	140	31			
		Mean	184	148	"			
	24 h.	133	189	145	32	"	"	0.715
		134	175	119	28			
		Mean	182	132	"			

5 の実験に際して得られた照射肝エキス免疫血清の注射時には、P<sup>32</sup> の FAD への構入が強く侵され、特に 6 時間後には FAD : FMN は 1 : 0.949 で、両者の比は 1.0 に近く、24 時間後も尚 1 : 0.824 で回復の徴が僅かに認められるに過ぎない。正常肝エキス免疫血清注射群においては前者

よりも若干変化は少く、6 時間後 1 : 0.815、24 時間後 1 : 0.695 である。

即ち照射肝エキス同種抗体注射の場合の方が 5 の同種抗体産生時よりも更に高度で、恰も第3編の定量の成績を裏書きする成績である。

IV 小 括

1. 腹腔内に注射された P<sup>32</sup> は徐々に V<sub>B2</sub> 代謝系に入り、約 5 日を経て FAD への turnover が完結する。而してこの時期にはエステル型磷酸の数に一致して FAD と FMN の放射能の比は 2 : 1 となる。

2. 照射線量の増すに従つて tunoverrate は低下する。

3. 時間的経過をみると、5,000r 照射 24 時間後では P<sup>32</sup> の構入はさして影響を受けないが、7 日後には可成り低下し、14 日後尚回復しない。この変化は非照射側に於ても軽度ながら認められる。

4. 照射血清 (自家抗体) 注射によつても P<sup>32</sup> の構入が阻害され、それを更に同種抗体についても吟味して確めた。

5. 以上の事から肝 X 線照射後の V<sub>B2</sub> 代謝の異常は磷酸エステルの生合成の障害に基くものと推測され、この作用は自家抗体にその一因を帰すべきものと考えられる。

第5編 肝X線照射に際して産生される自家抗体の肝アミノ酸酸化酵素活性度に及ぼす影響

I 緒 言

アミノ酸々化酵素は V<sub>B2</sub> を補酵素とし、アミノ酸を酸化的に脱アミノして相当するケト酸を生ずる酵素である。この中の D アミノ酸々化酵素 (DAAO) の補酵素が FAD であることが 1938 年 Warburg, Christian<sup>4)</sup> によつて確認された。

DAAO に関する研究も多い。Krebs<sup>5)</sup> は季節的変動について、又 Greenstein 等<sup>6)</sup>、横山、政山<sup>6)</sup> は Dimethylaminoazobenzene による実験肝癌の発育に伴い、V<sub>B2</sub> と DAAO の減少することを認めている。又蔵本<sup>7)</sup> は妊娠ラット、吉田肉腫の発育時又は胎盤水解物投与によつて肝、腎の DAAO が低下するという。

放射線の酵素活性に及ぼす影響に関しては種々

の方面から追求されている<sup>38) 40) 75) 83)</sup>。Feinstein et al<sup>39)</sup>、森等<sup>63) 64)</sup>、大友<sup>90)</sup>、著者等<sup>65)</sup>はマウス肝カタラーゼが一時全身照射後24~48時間目に約20%低下することを報じ、又 Dale<sup>66)</sup>はX線照射によつて Carboxypeptidase, DAAO が減少するという。又 in vitro の稀薄溶液に就いての研究も多数ある<sup>85)</sup>。

前編までにX線照射に際し、又はその照射によつて生体内に産生された自家抗体によつて、V<sub>B2</sub>の合成或はエステル化の障害をもたらされることを明らかにしたが、更にV<sub>B2</sub>酵素に対する影響を主として自家抗体を中心に検討し、自家抗体の作用機構の一部を明らかにせんとした。又FADはこの酵素活性に保護的に作用するかを併せて検討した。

II 実験材料 実験方法

1. 実験動物、照射条件等は前出の通り。
2. DAAO活性度測定法

Warburg 検圧計を使用し、アラニン試験を表23に示す如き反応系のもとに実施し、DAAO活性の強さを酸素吸収量であらわした。即ち Warburg 検圧計を用い、38°C恒温槽にて15分間振盪して温度平衡に達せしめた後、10分毎に酸素吸収量を60分間にわたつて測定した。ガス腔は空気。副室には20% KOHを入れた。緩衝液としてpH 8.3のM/10ピロ磷酸緩衝液を使用した。アラニンは特級DL-アラニンを用い、用に臨みこのピロ磷酸緩衝液に2M/lになる様に溶解した。FADは「わかもと製薬」のものを用い、用に臨み、10γ/mlとなるように蒸留水に溶解したものを使用した。尙 Homogenate は実験するウサギの頸動脈を切断、瀉血致死せしめ、充分脱血の後直ちに肝を剔出秤量(1.0g)し、9倍量の前記緩衝液

表23 肝DAAO活性試験反応系

容 器 番 号	1	2	3	4	5	
主 室	CO <sub>2</sub> 捕獲液 (M/10, pH8.3)	2.2 (H <sub>2</sub> O)	1.5	1.2	1.2	0.9
	DL-Alanin (2M/l)				0.5	0.5
	FAD (10γ/ml)			0.5		0.5
	肝 Homogenate (100mg/ml)		0.5	0.5	0.5	0.5
副 室 KOH (20%)		0.2	0.2	0.2	0.2	
Total (ml)	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	

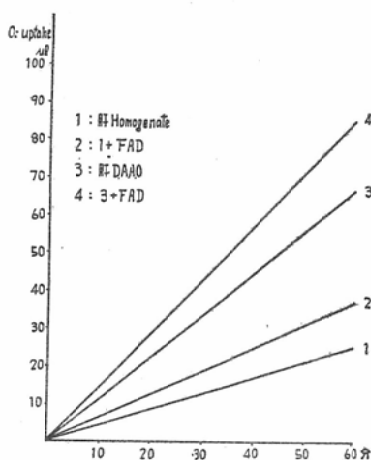
と共に氷冷下に Glass-homogenizer によつて充分磨碎して作製した。

III 実験成績

1. 対照実験 (図2)

健康ウサギ4例に就いての成績は図2に示す如くである。即ちDAAOは67.5μl で、更にFADを添加すると85μl と増す。

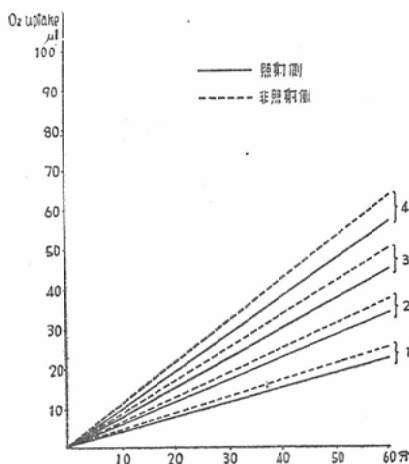
図2 正常肝D.A.A.O. (4例平均)



2. 5,000r 照射群 (2例平均), (図3)

肝V<sub>B2</sub>量に最も著しい変化をもたらす5,000r照射時の肝DAAOを測定した。尙測定は照射後4日目に行つたが、この時期には抗体価 100×2

図3 5,000r 照射4日後の肝D.A.A.O (2例平均)





の自家抗体が証明された。

図3に示す如く、照射側のDAAOは48.75 $\mu$ lでFAD添加により57.5 $\mu$ lとなり、FAD添加の効果は若干あるが、対照実験の場合程著明ではない。

非照射側のDAAOは50 $\mu$ lで、FAD添加により63.25 $\mu$ lとなり、照射側より若干高いが、対照実験の場合よりは低い値である。

### 3. 照射血清注射群 (2例平均), (図4)

前項に述べた5,000r照射4日後のウサギの血清を健常ウサギに静注し、その後3時間、24時間と2回肝DAAOの測定を行った。この血清中には抗体価100 $\times$ 2の自家抗体が証明されている。

図4 5,000照射家兎血清注射時のD.A.A.O.  
(2例平均)

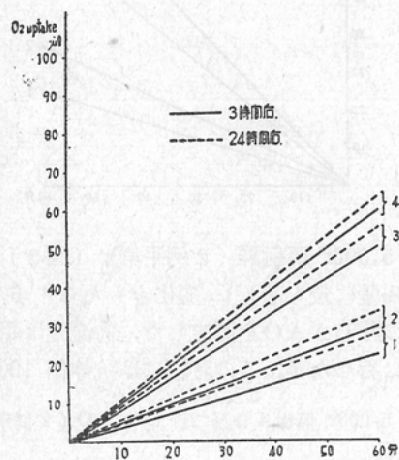


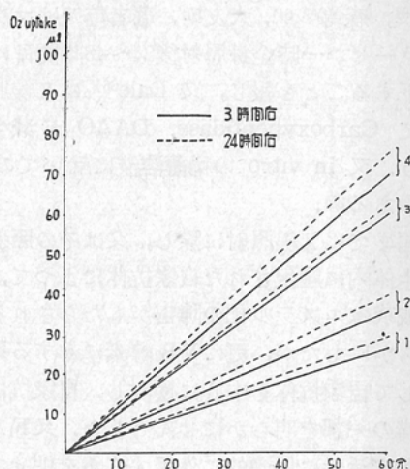
図4に示す如く、注射3時間後にはDAAOは51 $\mu$ lと低く、FADを添加しても59 $\mu$ lで余りO<sub>2</sub> uptakeは増さない。又24時間後にはDAAOは55 $\mu$ lで少々回復し、FAD添加により62 $\mu$ lと更に若干回復する。

### 4. 正常血清注射群 (2例平均), (図5)

前項の対照の意味で、健常ウサギの自家抗体の産生の認められない正常血清を静注し、同様に3時間後、24時間後の肝DAAOを測定した。

図5に示す如く、3時間後のDAAOは60 $\mu$ lで正常値より若干低いが、FADの添加により69 $\mu$ lに増す。又24時間後には62 $\mu$ lで3時間後より増

図5 正常血清注射時の肝D.A.A.O. (2例平均)



加し、FADの添加により75 $\mu$ lと著明に増加する。

## IV 小 括

1. 5,000r照射後の肝DAAO活性度は照射によつて可成り低下し、FADの添加により僅かに恢復する。

この変化は非照射側に於ても照射側のそれよりは軽度であるが明に認められた。

2. 照射血清注射により、肝DAAOは非照射側の変化と略々同様の变化を示す。

3. しかし、正常血清注射の場合には肝DAAO活性度は僅かに侵されるに過ぎず、FADの添加によつて恢復する。

## 第6編 総括並びに考按

肝内V<sub>B2</sub>は少量照射ではさして影響を受けず、500r照射時には24時間後一過性に軽度の増加を来して後減少し、1,000r以上の照射では初期から強く侵され、7日頃最も強く減少し、且つ14日を経て尚恢復しないことがわかつた。

照射後の3型の分布についてみると、線量の増加につれてFADの減少が高度となり、之に反してFMN、FRが著明に増加している。この点C<sub>Cl4</sub>による肝障害<sup>80)</sup>、昇汞による腎障害<sup>80)</sup>又は担癌動物の場合<sup>70)</sup>と全く同様で、X線照射によりV<sub>B2</sub>活性型の利用が阻げられていると解すべきであろう。

尙発生的にVB<sub>2</sub>の消長を観察した報告<sup>71,72</sup>によれば、胎生初期にはVB<sub>2</sub>3型の分布上FRが大部分を占めているものが、成長、発育の進むにつれてFMN次いでFADが漸増して来るといふが、X線照射後これ等3型の分布は之と逆の方向を示しており、此の点はX線の作用機序の考察の上に興味深い示唆を与えるものである。

このVB<sub>2</sub>の変動の機転に就いて、服部<sup>46</sup>はラットの700r全身照射後に於けるVB<sub>2</sub>量の変動はX線の一次的影響、即ち直接作用によるものとは考え難いとし、X線照射によつて惹起された生理的変動に対する生体反応のDynamicsの結果であるとするSacher<sup>67</sup>の指摘に同意している。私の500r照射24時間後のtB<sub>2</sub>の増加は或はSacherのいう指摘に当てはまるかも知れない。しかし私の成績では、特に照射線量の多い場合、照射7日、14日に於て最も著しく、しかも非照射側のVB<sub>2</sub>の変動が照射側と比較して若干軽度であるとは云え、概ね照射側の変動の傾向と平行している点は誠に注目し得る。非照射側の散乱線量は極めて僅少であるが、それにもかゝらず、尙可成りの変化が惹起されているものであり、茲に何等かの抑制因子の存在を想定せざるを得ない。

四戸<sup>5</sup>は肝に就いて組織学的に照射部と非照射部の比較を行い、照射部の所見はヘモジデリン顆粒の著明な増加、肝細胞萎縮、軽度の退行変性像、濁濁腫脹、小葉のうつ血等が主であり、之に対して非照射部の所見は軽度の小葉のうつ血、照射側より強い空胞変性とそれによる印環状、顆粒状の細胞の出現等であり、それ等は量的には照射側よりも少いが、質的には同じ変化であるとして、非照射側の変化を重視している。従つて非照射組織に於てもVB<sub>2</sub>代謝に可成りの変化の惹起されることも容易に想像されるところである。

他方、戸部<sup>70</sup>は並体癒合実験で、その作用物質を交流する体液に求め、Ahlström等<sup>90</sup>は同じく並体癒合実験で照射されない側の動物にも或程度DNA合成の阻害されることを認め、照射された組織から何かDNA合成阻害因子の血中遊出を考えている。

この様に放射線間接作用に関する研究は数多く、in vivoに於ける之等の諸説をBacc<sup>35</sup>の著書に従つて整理すれば、古く毒素説があり、又ヒット説や最近のH<sub>2</sub>Oの電離説まで区々である。しかし、放射線の影響を受けた身体の変調は余りにも多岐に亘り、その何れに真の原因を求めんとしても尙完全に説明し得べくもない。

他方新しい血清学の発展に伴い、各種疾患に際して自家抗体の産生されることが証明されるに至つた。肝に就いては石井<sup>70</sup>は流行性肝炎患者血清中に自家抗体を発見し、この自家抗体は病原ビールスにより変性した肝組織成分が抗原性を獲得した結果生じたものと想定し、この自家抗体は試験管内に於ても臓器特異性を有するもので、生体内に於ては肝を中心とする抗原抗体反応即ち肝臓アレルギーが惹起されるものとなしている。

最近高崎等<sup>30</sup>はX線照射と自家抗体の關係に就いて発表した。即ち先ず2,000r全身照射モルモット血清、30,000r管内照射同血清を用いて同種動物にアナフィラキシー・ショックを惹起せしめた場合及び全身臓器emulsionを用いて免疫した場合の組織学的変化に就いて述べている。

しかし、当教室に於ては既に数年前より本問題に着目し、数次に亘り各臓器照射の場合に就いて報告して来た。その概要は足沢教授の宿題報告<sup>30</sup>にもある如く、X線照射に際してはその被照射組織が変性し、この変性組織成分は抗原性を獲得して自家抗体を産生し、而もこの自家抗体は臓器組織に対しアレルギー性を惹起せしめ、他方生体内に於て種々の反応並びに作用を営むものであるとしている。

私はVB<sub>2</sub>の測定と同時に自家抗体の消長を観察し、大量照射の場合抗体価が高く且その出現期間も延長することを認めた。更に非照射側のVB<sub>2</sub>代謝とこの自家抗体の消長を対比してみるに、その抗体価の高い時期にはVB<sub>2</sub>代謝も大きく抑制されることを知つた。之を上述の自家抗体の概念で説明すれば、照射側の変性した肝組織に対して産生された自家抗体が、一種の細胞毒素として照射側は勿論非照射側を含めて肝全体に抑制作用を及



ばし、7日後或は14日後にみられる変化を招来したものと云えよう。

しからば、非照射側にみられる変化が果して自家抗体の作用に依るものかを吟味する目的で、照射後の自家抗体を多量に含む照射血清に就いて検討した。その結果は第3編に述べた照射実験の場合と略々同様の成績で、即ち自家抗体による変化であると云える。

森等<sup>60</sup>はマウス肝カタラーゼが照射によつて減弱することに就いて一応の解明を試みてはいるが、被照射動物血清中に肝カタラーゼ抑制因子の存在を想像しているに止まり、その性状に就いての吟味を行っていない。私は教室の研究者達が既に報告した如く、血清学的に該物質が自家抗体であることを確認したのである。

照射によつて被照射組織が変性し、それが抗原性を獲得し、同種抗体を産生することも当教室で確認したところである。既に同種抗体に就いては宮川<sup>61</sup>及びその門下<sup>62</sup>の詳細な研究があるが、肝組織に就いて四戸<sup>63</sup>は肝照射に際してその産生を認め、更にその際の肝機能に就いて論じている。又阿部<sup>64</sup>は主として抗菌力、山田<sup>65</sup>は組織呼吸に就いて何れも減少することを認めている。私はV<sub>B2</sub>代謝に就いて検討し、正常肝エキスで免疫した場合には殆んど変化がないにもかかわらず、照射肝エキスで免疫した場合には明らかにtB<sub>2</sub>とエステル型特にFADの減少することを立証した。

次にこの点を更に吟味すべく、同種抗体そのもの即ち同種性肝エキス免疫血清を注射してV<sub>B2</sub>の変動をみたが、この場合の変動は最も著しく、tB<sub>2</sub>は急速に減少し、恰も大量照射時の変動と同様の結果を得た。この成績は被照射脾組織エキス免疫血清注射の影響をみた城戸<sup>66</sup>の成績と酷似している。又この実験は逆アレルギーの立場からみることも出来る。即ち中村<sup>67</sup>はアナフィラキシー・ショックに際するV<sub>B2</sub>の変動を検索し、急激に臓器内V<sub>B2</sub>の著減がみられたと述べている。

以上の種々の吟味から、照射に際してみられるV<sub>B2</sub>代謝の異常が自家抗体の作用によるであろうと考えられる。

上記の諸成績は全てtB<sub>2</sub>、FADの減少、FMN、FRの増加の形で示される変化である。この場合、しかし、それが果してエステル化能の障害によるものか或はFAD-aseの増加によるものか判然としない。他方、Ahlström等<sup>68</sup>は大量照射されたウサギの血液を非照射ウサギに注射すると、その動物の腎DNA合成が阻害されることをP<sup>32</sup>を用いて証明し、その様な物質の存在を強調している。そこで私はP<sup>32</sup>追跡子実験を行い、この間の疑問を解決せんとした。その結果は第4編に記した如く、正常の場合に於てはFADとFMNの放射能の比は1:0.5であるものが、肝X線照射に際しては照射側は勿論、対側非照射肝組織に於てもFMNが増し、FADが減じて、その比率は放射線量が増すに従つて1:1に近づくので、FMNからFADへの合成過程、進行過程が阻害されていると考えられよう。更に照射血清(自家抗体)注射に際しても、或は同種性照射肝エキス免疫血清(同種抗体)注射に際しても之と同様の成績が得られたので、茲に肝X線照射に際して産生された自家抗体が、第2、第3編に述べた諸種の変化をもたらすところの作用機構は、実にこのphosphorylationの阻害にあるということが出来る。

さきにSpies等<sup>69</sup>は放射線宿酔患者にペラグラ様を呈した者のあることを報じ、又Pearson<sup>45</sup>、服部<sup>46</sup>、Marzocchi<sup>47</sup>等はX線照射によつてV<sub>B2</sub>特にFADの尿中排泄の増加を認めているが、この様な機序によつても体内のV<sub>B2</sub>の減少がより高度とならう。而してX線照射によるV<sub>B2</sub>の欠乏に対して服部<sup>46</sup>はV<sub>B2</sub>の補充が稍々効果的であるという。他方大家<sup>33</sup>はV<sub>B2</sub>がX線照射による脂肪酸の減少に対して防禦的に作用するといふ、又Langendorff等<sup>70</sup>は放射線障害に、福田<sup>71</sup>はX線照射後の肝障害にV<sub>B2</sub>が保護的に作用するという。又、中村<sup>67</sup>はV<sub>B2</sub>に照射後のトリプトファン代謝障害を抑える作用があるという。

之迄に述べた如く、私はX線照射によつてV<sub>B2</sub>特にFADが減少する事を確認したが、次いでV<sub>B2</sub>の関連酵素の一つであるDAAOについて第5

編に述べた意図に従つて実験を進めた。

DAAOは flavoprotein 酵素と云われ、又活性団としてSH基を有する事からSH酵素とも云われる。Barron 等<sup>74)</sup>に依ればSH酵素は他の酵素に比べて放射線感受性が高いと云い、Dale<sup>66)</sup>は生体外でDAAOの稀薄溶液にX線を照射してその不活性化される事をみている。

私は肝 Homogenete を酵素液とし、基質としては d-1-alanin を用い、X線照射の肝組織DAAO活性に及ぼす影響を検索し、被照射肝組織並びに対側非照射肝組織に於て共にDAAO活性は略々同様に低下することを認めた。更にDAAO活性は正常血清注射の場合は殆んど影響されず、然るに自家抗体産生の著明な時期の照射血清注射の場合は著明に低下することを認めた。これらの諸成績はVB<sub>2</sub>の照射後の変動と同様の成績であり、即ちDAAOに就いても自家抗体の作用を認め得た。

而してこの場合、DAAOがX線照射によつて侵されるのが、果してDAAOの内の補酵素の部分即ちFADが侵されたためか、或は蛋白部分が侵されたためか問題となつて来るのであるが、管内実験でFADの添加により低減したDAAO活性を幾分でも恢復せしめ得るのであるから、FADの減少に起因するとも考えられ、他方に於て、FADを充分に添加しても活性の落ちたDAAOの恢復が尙減弱しているのであるから蛋白部分も幾分侵されているものとみなされなければならない。しかし、FADが減少すればDAAO活性は低下するという Tripton<sup>21)</sup> の報告に徴しても、この酵素活性の低下に対してFADの減少が大きい影響を及ぼしているとしてもよいものと考ええる。又、反面この成績はFADの添加が放射線照射に際する代謝障害に対して防禦的な役割を演ずるものであることを示唆するものとも云えよう。

以上、肝X線照射時の肝のVB<sub>2</sub>代謝或はVB<sub>2</sub>関連酵素活性が低下乃至は減弱するのは、その際産生される自家抗体の作用によるものであること、更にその自家抗体の作用機構が phosphorylation

の阻害にあることを識り、又斯る際のVB<sub>2</sub>の補給が或程度は代謝、或は酵素活性に対して効果的であることを認めた。

## 第7編 結 論

1. 肝X線照射により、肝内VB<sub>2</sub>は大きく変化をうけ、それがFADの減少、FMN、FRの増加の形で出現し、之等の現象は概ね線量の増加に伴つて強度となる。茲にVB<sub>2</sub>代謝を通じて、肝X線照射による肝機能低下の招来を認め得た。

2. 而してこのVB<sub>2</sub>の変化(肝機能の低下)は非照射組織に於ても被照射側と平行して現われたが、その程度は被照射側に比して軽度であつた。

3. 肝を照射されたウサギの血清中には照射肝組織に対する肝自家抗体の産生が認められ、それは照射線量に比例し、又VB<sub>2</sub>の消長と平行するので、非照射側のVB<sub>2</sub>の変化が自家抗体と深い関係にあるものとする。

4. 非照射側の変化が自家抗体の作用によるものか否かを吟味する目的で、照射肝エキスによる同種抗体産生時並びに照射肝エキス免疫血清注射時のVB<sub>2</sub>を検索した。その結果、FADの著減、FMN、FRの著増を伴うtB<sub>2</sub>の減少を来すことを認めた。又肝X線照射後3日目の自家抗体含有の血清を正常無処置のウサギに注射しても上記と同様の成績を得た。以上の結果より、肝X線照射に際してみられる非照射組織のVB<sub>2</sub>代謝の変化は肝X線照射に際して産生される自家抗体、即ち自家細胞毒素による間接作用に原因したものである。

5. 更にP<sup>32</sup>の追跡子実験から、上述の諸変化誘発の原因となる自家抗体の作用機構の本態が実に phosphorylation の阻害にあることを確認した。

6. VB<sub>2</sub>関連酵素であるDアミノ酸々化酵素は肝X線照射に際し、その照射側は勿論、非照射側に於ても不活性化を来し、又自家抗体含有の5,000 r 肝照射血清注射に際しても同様の変化を来すのを認め得たので、本酵素に就いても自家抗体によるものと考えられる放射線間接作用の存在がうかがえ、且つその際のVB<sub>2</sub>特にFADの添加がDアミノ酸々化酵素不活性化に対して或る程度防禦的に

作用することを認め得た。

(欄筆に当り、終始御懇篤な御指導、御鞭撻を賜り、且つ御校閲の勞を忝うした恩師足沢教授に衷心より感謝の意を捧げ、又絶えず御指導、御助言を頂いた本学生化学教室の小原教授に篤く感謝の意を表し、更に種々協力を惜まれなかつた教室員諸兄に厚く御礼申し上げる。)

(本研究は第16回日本医学放射線学会総会の宿題報告の一部として足沢教授によつて発表された)。

### 文 献

- 1) 吉原: ビタミン, 7, 763及び7, 767, 昭29. —
- 2) 菅野: 名医学, 68, 720, 昭29. — 3) 八木: ビタミン, 8, 399, 昭30. — 4) Warburg, O., Christian, W.: *Biochem. Z.*, 2, 266, 377, 1933. — 5) Theorell, H.: *Naturwiss.*, 22, 289, 1934. — 6) 井上: 第14回日本医学会総会特別講演集, 医書出版, 1955. — 7) 井上: ビタミン学, 金原出版, 昭31. — 8) 松永: 日本臨牀, 10, 666, 昭27及び日内会誌, 42, 254, 昭28. — 9) 中川: ビタミン学, 金原出版, 昭31. — 10) 松枝: 日内会誌, 42, 651, 昭28. — 11) 西岡: 岡山医誌, 49, 975, 1937. — 12) 宮越: 日医健保, 3397, 71, 1944. — 13) 森: 大医学会誌, 39, 1469, 1940. — 14) 加藤: 東北医誌, 36, 173, 昭22. — 15) 須田: 大医学会誌, 41, 1070, 昭17. — 16) 堀田, 沢木: ビタミン, 4, 459, 昭26. — 17) 中村: 日児誌, 56, 8, 昭27. — 18) 松永: 日本臨牀, 10, 10, 昭27. — 19) Axelrod: *J. Biol. Chem.*, 140, 725, 1941. — 20) Adams, D.H.: *Biochem. J.*, 60, 568, 1955. — 21) Tripton, S.R., Weiss, K.: *Am. J. physiol.*, 180, 321, 1955. — 22) Lüdin, M.: *Strahlenther.*, 19, 138, 1925. — 23) Tukamoto, R.: *Strahlenther.*, 18, 320, 1924. — 24) 梶原: 日本レントゲン学会雑誌, 10, 70, 昭7. — 25) Bacq, Z.M. et al.: *Brit. J. Radiol.*, XXIV, 617, 1951. — 26) 大町: 日本医放会誌, 15, 241, 昭30. — 27) 都築: 日外会誌, 27, 323, 大15. — 28) 森谷: 日本医放会誌, 17, 855, 1957. — 29) 小原他: 臨床消化器病学, 2, 721, 昭29. — 30) 水野: 日本医放会誌, 17, 701, 昭31. — 31) Aubertin: *Fortschr. Röntgenstr.* 15, 222, 1909. — 32) Strauss & Rother: *Strahlenther.* 18, 37, 1924. — 33) 大家: 日本医放会誌, 17, 799, 昭32. — 34) 保市, 桜井: 日本医放会誌, 13, 534, 昭28. — 35) Bacq, Z.M., Alexander, P.: *Grundlagen der Strahlenbiologie*, Georg Thieme Verlag., Stuttgart, 1958, p.46—79. — 36) 足沢: 日本医放会誌, 17, 466, 昭32. — 37) 高崎他: 第7回アレルギー学会総会, 昭33, 於長崎大. — 38) Roth, T.S. et al.: *Arch Biochem. Biophys.*, 44, 95, 1953. — 39) Feinstein, R.N. et al.: *Science*, 111, 149, 1950. — 40) Hori, K.: *Med. J. Osaka Univ.*, 7,

- 355, 1956. — 41) Morczek, A. u. Mücke, D.: *Strahlenther.*, 102, 535, 1957. — 42) Mauer, H. J., Dittmeyer, R.: *Strahlenther.*, 102, 531, 1957. — 43) Goldblith, S.A., Proctor, B.E.: 35) より引用. — 44) Alexander, H.D. et al: *Fed. Proc.*, 15, 921, 1956. — 45) Pearson, W.N. et al: *Am. J. physiol.*, 171, 120, 1953. — 46) 服部: ビタミン, 12, 415, 1957. — 47) Marzocchi, G., Barbieri, L.L.: *Acta Vitaminol.*, 5, 113, 1951. — 48) Jarvis, J.L. & Cayer, D.: *Radiol.*, 52, 574, 1949. — 49) Bean, W.B. et al: *Am. J. Med. soc.*, 208, 46, 1944. — 50) 四戸: 日本医放会誌, 18, 787, 昭33. — 51) 平田: 日本医放会誌, 14, 57, 昭29. — 52) 真山: 日本医放会誌, 13, 212, 昭28. — 53) 森谷: 日本医放会誌, 18, 917, 昭33. — 54) 吉田: 名医学, 68, 181, 昭29. — 55) 小野: 日本医放会誌, 12, 5, 6; 12, 6, 8; 12, 6, 10及び12, 7, 7, 昭27. — 56) 小阪: 北海道医誌, 27, 336, 及び 351, 昭27. — 57) 堀田他: ビタミン, 12, 571, 昭32. — 58) 小原他: 岩手医誌, 9, 339, 昭32. — 59) Krebs, H.A.: *Z. Physiol. Chem.*, 217, 191, 1933. — 60) Greenstein, J.P. et al: *J. Nat. Cancer Inst.*, 6, 211, 1946. — 61) 横山, 政山: 大医学会誌, 38, 1065, 1939. — 62) 戸部: 日本医放会誌, 15, 990, 昭31. — 63) 森他: 医と生, 18, 303, 昭26. — 64) 森他: 医と生, 19, 95, 昭26. — 65) 柳沢他: 未発表. — 66) Dale, W.M.: *Biochem. J.*, 36, 80, 1942. — 67) Sacher, G.A.: *Radiol.*, 67, 250, 1956. — 68) 渡辺: 名医学, 69, 476, 1955. — 69) 恒川: 日内会誌, 42, 51, 1952. — 70) 堀田: 瘡の科学, 1, 23, 1954. — 71) 倉田他: 医と生, 26, 75, 1953. — 72) 松浦: 医と生, 18, 96, 1951. — 73) 石井: 第43回日本消化器病学会特別講演, 昭32. — 74) Barron, E, S.G. et al: *J. Gen. Physiol.*, 32, 357, 1949. — 75) 神田他: 岡山医誌, 69, 1335, 昭32. — 76) 川上他: 総合医学, 12, 423, 昭30. — 77) 蔵本: 産婦人科の進歩, 8, 373, 昭31. — 78) 伊藤: 日本医放会誌, 13, 26及び30, 昭28. — 79) 阿部: 日本医放会誌, 18, 989, 昭33, 昭28. — 80) 山田: 日本医放会誌, 18, 1589, 昭34. — 81) Spies, T.D. et al: *Am. J. M. Soc.*, 208, 46, 1944. — 82) 矢部: アレルギー, 6, 1, 昭32. — 83) 芦田: アレルギー, 6, 479, 昭33. — 84) 宮川: 日消誌, 20, 2, 大10. — 85) 宮川他: 実験医誌, 6, 6, 大11. — 86) 中村他: ビタミン, 12, 584, 1957. — 87) 長橋: 日本医放会誌, 4, 354, 昭18. — 88) Jüngling, O., Langendorff, H.: *Strahlenther.* 69, 181, 1941. — 89) Adler, K.: *Strahlenther.*, 34, 587, 1929. — 90) 大友: 日本医放会誌, 16, 971, 昭31. — 91) Langendorff, H. et al: *Strahlenther.*, 99, 375, 1956. — 92) 福田: 総合研究報告集録, 医学及び薬学編, 昭31年

度; 119, 昭32. — 93) 中村: 和歌山医学, 7, 401, 昭31. — 94) Ahlström, L. et al: アイソトープ実験技術, 第1集, 化学の領域, 増刊17号, 南江堂, 東京, p-233より引用. — 95) 杉村: アイソト

ープ実験技術, 第1集, 化学の領域, 増刊17号, 南江堂, 東京, p-228. — 96) 城戸: 日本医放会誌, 15, 1046, 昭31.

On the Effects of X-ray Irradiation to the Liver Upon Liver-Riboflavin  
Content, and its Relation to Auto-Antibody  
(Investigation on the Mechanism of Action of Auto-Antibody  
by using Radioactive Phosphorus)

By

Toru Yanagisawa

Department of Radiology, Iwate Medical College

(Director: Prof. Sannosuke Tarusawa, M.D.)

Numerous reports suggest that various disorders of metabolism which were yielded by x-ray irradiation may be caused by not only the direct action of x-ray, but also the biological indirect action.

In this study, the author tried to clarify if this indirect action could be illustrated through the action of auto-antibody.

The rabbits were given various doses of single exposure to a half part i.e. the right side of their livers. The determination of the liver-riboflavin content in the x-ray irradiated side and the opposite non-irradiated side was measured by the lumiflavin-method, and also the auto-antibody which was produced in their sera by x-ray irradiation was examined by the precipitin test serologically. Moreover, the incorporation of radioactive phosphorus into the liver-riboflavin was investigated by a tracer technique with a view to making clear the mechanism of the action of this auto-antibody.

The results of this work are reported here.

1. The liver-riboflavin content in the normal non-treated rabbits was as follows:

Total riboflavin	43.06±1.909 $\gamma$ /g
FAD	79.23±0.691 %
FMN	16.71±0.566 %
FR	4.06±0.406 %

2. When rabbits were exposed to a small dose (50 r) on the liver, the liver-riboflavin content showed little changes. But when the rabbits were exposed to larger doses, the decrease of total riboflavin and FAD, and the increase of FMN and FR became much more remarkable. The changes reached their maximums in 7 days after the irradiation, and they were still more conspicuous than those in 24 hours after the irradiation, and they were not yet restored to the normal levels even in 14 days.

3. The changes of the auto-antibody in the sera of the irradiated rabbits ran parallel with the exposure dosage; the larger the dose, the more antibodies were produced and



the longer was their duration.

4. In the sera of rabbits which were irradiated on the liver, there was an inhibitory factor to lower the liver-riboflavin content.

5. When rabbits were inoculated with the liver extracts of the irradiated rabbits, the iso-antibody was produced in the sera. At this time, the liver-riboflavin content of the inoculated rabbits showed a remarkable decrease. On the other hand, when rabbits were injected with the sera containing the large amount of iso-antibody, the total liver-riboflavin content changes mostly in accordance with the changes of the distribution of three types of the liver-riboflavin, such as the marked decrease of FAD and the marked increase of FR.

6. It was proved that the incorporation of radioactive phosphorus into the liver-riboflavin was clearly inhibited when the rabbits were treated with x-ray irradiation or inoculations as shown above.

7. When rabbits were exposed to 5,000 r, the d-amino acid oxidase (DAAO) activity of the liver tissues of the irradiated side was remarkably decreased, and when FAD was added it recovered if slightly. The changes of DAAO activity on the opposite side were similar to those on the irradiated side.

8. Decrease of DAAO activity which was observed when injected with the auto-antibody, was almost similar to that in the non-irradiated part of the liver of the irradiated rabbits.

From these findings, it was surmised that the changes of the liver-riboflavin content coincided with that of the production of auto-antibody by x-ray irradiation, and that the auto-antibody had an action to inhibit the riboflavin content and DAAO activity. And, from this, the author concluded that the changes of the liver-riboflavin content after x-ray irradiation might be due to the action of the auto-antibody. Moreover, the author recognized from the results of 6. that the mechanism of action of the auto-antibody which caused the above mentioned various changes, were based on the inhibition of the phosphorylation.