光過敏症におよぼす光の程度の影響†

礒 部 明 彦, 木 村 修 一

東北大学農学部栄養化学教室

Effect of Light-Intensity and Irradiation Way on Hypersensitiveness by Photodynamic Agent†

Akihiko ISOBE, Shuichi KIMURA

Laboratory of Nutrition, Faculty of Agriculture, Tohoku University, Sendai

For the development of hypersensitiveness caused by pheophorbide, light exposure is an essential factor. This paper deals with the effects of the intensity and irradiation schedule of the light on the development of the hypersensitiveness. When 5 mg pheophorbide in 0.5 ml dimethylsulfoxide were injected into the rat's peritoneum and exposed to visible light (100V, 300W) for 5 hr, the rats were dead. However after injection, when the rats were kept in complete darkness for exactly 6 hr, the rats were survived. It was not observed that the dosage of pheophorbide fed per os during a long period caused the deposit of the material. We found that the photodynamic sensitization of hypersensitiveness did not depend on the eyeballs but on the extent of epiderm. In order to compare with the full-haired rats they were depilated one-half. But the effect of depilation was not observed.

(Received January 17, 1976)

光過敏症という現象は最近とくに注目されているが、この原因には医薬品¹⁾のような化学薬品を投与した場合と、食品中に含有される光活性化学物質が皮膚炎^{2)~4)}のような症状をひきおこす光過敏症とが知られている⁵⁾。

光過敏症には種々の原因物質が関与しているが、薬品による過敏症と食品による光過敏症との間には、なんらかの類似性のあることが推測される。しかし、これらの光過敏症のメカニズムについて言及している報告は少ない⁵⁾。

著者らは、この光過敏症の発現とそのメカニズムを追究するため、本研究をはじめ前報⁶⁾において、ヘオホーバイドによる光過敏症の発現をウィスター系ラットについて観察し、耳の脱落という結果をえた。

本報においては、光過敏症発現におよぼす光照射の強さ、および照射方法について検討をおこなったので報告する。

実験材料および方法

1. 試料の抽出

実験に供したヘオホーバイドは、市販の野沢菜漬を水

洗い、凍結乾燥のち粉末化したものから、前報⁶⁾のような抽出方法により得られた。

2. 実験動物

前報⁶⁾の実験条件において、実験に使用したネズミ類が100%致死したので、本報ではそのうちから、ウィスター系雌白ラットを選んで使用した。

3. 光照射装置

光照射装置は橋本ら⁷⁾と同じ装置を作製し使用した。

なお、光源として、レフランプ、フラッド300ワット(松下電器製)を用い、飼育ケージの温度を $25^{\circ}\pm 1^{\circ}$ にするため、ランプとケージの間に水深5cmのガラス製水槽を設け、常時水道水を流し、照度はガラス製水槽下において1万ルクスとし、暗所での実験については、ネズミ飼育ケージ全体を黒い暗幕で被って行なった。

実験結果と考察

光過敏症の発現に光照射と遮光との時間的關係がどのように作用しているかを知る目的で、以下の検討を加えた。

1. 光過敏症発現におよぼす光照射時間の影響

前報⁶⁾の抽出方法より得られたヘオホーバイド5mgをジメチルスルホキシド(以下、DMSOと略す。この溶媒はラットにおいて体重200g当たり、2mlを腹腔

† 光力学的物質による過敏症成立とそのメカニズム(第2報)

† Appearance of Hypersensitiveness by Photodynamic Agent and Its Physiological Mechanism (Part II)

注射しても異常はなかった) 0.5 ml に溶解し、体重約 150 g のラットの腹腔に注入、注入後、0.5, 1, 2, 3, 4, 5 および 6 時間、照度 1 万ルクスの可視光線を照射したのち、つぎに、暗所で継続飼育した。その結果、0.5, 1, 2, 3 および 4 時間照射ラットはなんの異常も認められなかったが、5 および 6 時間照射ラットは照射後それぞれ 5 時間、3 時間後に死亡した。この実験にはラット 3 匹ずつ供し、3 回実験をくり返したが再現性はきわめてよかった。

0.5, 1, 2, 3 および 4 時間照射群では、つぎの暗所飼育時間が何時間になってもなんら異常は認められなかったことより、ヘオホーバイドという光過敏症物質が 4 時間の光照射時間では活性化されなかったためか、組織への十分量の蓄積には時間が少なかったためと考えられる。

なお、5 および 6 時間照射群では、ヘオホーバイドの生体内での濃度が最高に達し、その時点で光の照射を行なうと、照射によって致死量に達する程度のヘオホーバイドの活性化がなされた結果、死亡したものと思われる。

これらの結果は Table 1 に示したが、5 時間照射と 6 時間照射とを比較すると、5 時間照射ラットは照射後 5 時間、6 時間照射ラットは照射後 3 時間で死亡することから、ヘオホーバイド量を 5 mg と一定にした場合、死亡防止に 4 時間照射が限度であり、また 5 時間以上の照射時間は、死亡するまでの時間と逆比例する可能性がある。すなわち、光照射時間をもっと長くすれば、死亡するまでの時間をもっと短縮できるものと推定される。

2. 光過敏症発現におよぼす暗所時間の影響

ヘオホーバイド 5 mg/0.5 ml (DMSO) を約 150 g のラット腹腔に注入、注入後、0.5, 1, 2, 3, 4, 5 および 6 時間暗所で飼育し、各暗所飼育時間後 1 万ルクスの光照射をおこなった結果、0.5, 1, 2, 3, 4 および 5 時間暗所飼育ラットは、それぞれ、5, 5, 5, 6, 6 および 6 時間後に死亡した。しかし、6 時間暗所飼育ラットは死亡しなかった。結果は Table 2 に示したが、暗所飼育時間が 6 時間以上になると、暗所時間中にヘオホーバイドが代謝、排泄されてしまい、光照射時にはすでに光力学的作用をあらわす活性化ヘオホーバイドが致死量にいたらなかったためと思われる。暗所時間が 5 時間までは、死にいたらしめる有効量が体内に存在していることを示している。活性化されたヘオホーバイドがどのような構造を有しているのかは確かではないが、ヘオホーバイドが光を吸収して、よりエネルギー準位の高い所に励起(励起一重項状態)されて、光増感剤⁷⁾として作用し、さらに、エネルギー準位の中位の位置(励起三重項状態)で生理活性を表わしている可能性も考えられる²⁾。これ

Table 1. Influence of irradiation time (hr).

Irradiation time (hr)	Survival time (hr)
0.5	∞
1	∞
2	∞
3	∞
4	∞
5	5
6	3

Mean value of 3 rats.

Table 2. Influence of the period from injection of the agent to irradiation of light.

Dark time (hr)	Survival time (hr)
0.5	5
1	5
2	5
3	6
4	6
5	6
6	∞

Mean value of 3 rats.

らの過程から考えると、ヘオホーバイドなどの光過敏症発現物質等には、すべてケイ光が観察されるということは重要なことであると思われる⁸⁾。

3. ヘオホーバイドの体内蓄積についての検討

上記 1, 2 のごとく、抽出ヘオホーバイドを直接腹腔に注入した場合、適当な光照射時間が存在すれば光過敏症は発現するということが確認されたが、暗所でヘオホーバイドを長期間経口投与し、その後、光照射した場合の影響を検討するため、暗所で乾燥粉末野沢菜漬を固型飼料に 15% の割合で混合して与え、1, 2, 3 週間後に普通飼料に切り替えると同時に、ガラス製水槽下におけるラットに 1 万ルクスの光照射をおこなった。

体重変化は Fig. 1 に示したように、体重の上昇が普通飼育ほど良好ではないが、ほとんど変化が見られず、外見上でも光過敏症の徴候は認められなかった。

これらのことは、ヘオホーバイドを光過敏症を発現するに必要な濃度にまで投与して 3 週間暗所で飼育してもその作用物質が蓄積することがないことを示している。

4. 光感受性部位としての眼球の役割

光過敏症の実験において、ラットが光を感受する部位

Fig. 1. Growth curve of experimental animals.

—●— 1 week dark, —○— 2 week dark, —×— 3 week dark, --●-- control.
average of 3 rats, $h\nu$: irradiation start.

として考えられるのは、皮膚と眼球である。そこで、光過敏症という現象が皮膚を媒介として光を体内に導入しているのか否かを確認する目的で、つぎのような実験をおこなった。すなわち、ラットの両眼に 1N 水酸化ナトリウム溶液を滴下し、角膜を破壊したのち、5mg/0.5 ml (DMSO) ヘオホーバイドを腹腔に注入した。コントロールとしては同様に処理したラットの腹腔に 0.5 ml の溶媒の DMSO だけを注入し、両方の実験群に 1 万ルクスの光を照射した。その結果、実験群は約 6 時間で死亡したのに対し、対照群にはまったく異常は見いださなかった。

このことは、両眼角膜破壊したラットでもヘオホーバイドを注入し、光照射をおこなえば死亡するということから、光感受性に眼球刺激は必要ないという可能性が示唆された。

5. 光過敏症発現におよぼす体毛の影響

光感受性部位としての眼球の重要性が否定されたので、つぎに、皮膚の検討をおこなった。実験群、対照群ともに各 3 匹のラットを用いた。

ラットの背の中央を約 $1/2$ 除毛（資生堂製ヘアリムーバーを塗布後、バリカンにて脱毛）し、皮膚を露出した。

このラットに、ヘオホーバイド 5mg/0.5 ml (DMSO) を腹腔に注入し、脱毛処理をしなかった対照と比較し、死亡時間の短縮が観察されるかどうか検討した結果、死亡時間の短縮は観察されず、皮膚露出度が光過敏症におよぼす影響は少ないものと思われる。

この点に関しては、今後 $1/2$ 以上の割合で除毛したラ

ット、あるいは、さらにヘアレスマウス等を使用して検討する考えである。

要 約

体重 150 g の雌ラットにヘオホーバイド 5 mg/0.5 ml (DMSO) を腹腔注入した場合、最低 5 時間の 1 万ルクスの光照射があれば死亡することが確認された。

なお、光過敏症発現におけるヘオホーバイド投与から光照射までの時間を検討したところ、投与後 5 時間までは死亡するが、6 時間をすぎるとその効果がなくなることが明らかとなった。

また、ヘオホーバイドを長期にわたって経口投与しても、必ずしも蓄積効果はみられなかった。

さらに、光感受性部位としての眼球の役割はほとんどないことがわかった。それに、皮膚露出度の影響もあまりないように思われた。

文 献

- 1) 橋本芳郎, 堤 淳三: 食衛誌, 4, 185 (1963)
- 2) Cromroy, H.L.: *Genetics*, 46, 860 (1961)
- 3) Wolff, S. and Luippold, H.E.: *Photochem. Photobiol.*, 4, 439 (1965)
- 4) Blum, H.F.: Princeton University Press, Princeton, N.J. (1959)
- 5) Pathak, M.A.: *J. Invest. Dermat.*, 37, 397 (1961)
- 6) 磯部明彦, 木村修一: 栄養と食糧, 投稿中
- 7) 山田幸二: 栄養と食糧, 27, 317 (1974)
- 8) Armstrong, J.A.: *Exptl. Cell. Res.*, 11, 640 (1956)

(昭和 51 年 1 月 17 日受理)