- J. Radio., 27 : 1954.
- 46) Crabtree H. G. and W. Cramer : Sic. Pep. Imp. Cancer ses Fund., 11 : 103, 1934.
- 47) Friedmann, et al. : Brit. J. Pharmacol., 3: 335, 1948.
- 48) 平出順吉郎 : SHの進歩, 1954.
- 49) Barron & Singer : J. Biol. chem., 157 : 221 1945.
- 50) H. M. Patt. et al. : Science, 110 : 1949.
- 51) 佐藤 昭三 : 日医放会誌, 17 : 9, 1957.
- 52) Barron, E. S. G. : Symp. on Radiobiol., 1952.
- 53) Devik, F. : Brit. J. Radi., 27:463, 1954.

第2編 In vivo 照射に於ける D-Glutamic acidの影響に就いて

緒 論

悪性腫瘍の治療剤の研究は諸研究者に依り熱心に行はれて居り、現在までに多くの化学療法剤が発見され臨床的にも応用されて居るが、その治療効果を十分に挙げ得るものは残念ながら未だに見出だされていない。従つて放射線と併用して、その制癌効果を更に効果的にするような物質の探求は、特に重要な意義を有するものであるが現在迄の所之を系統的に取上げて基礎的実験を行い臨床応用の道を拓く努力に関する報告は僅かである。

我々は悪性腫瘍の放射線療法の効果を向上させる目的から放射線防禦作用及び放射線と併用による増感作用の研究を行い、今迄にいくつかの結果を得ている。即ち薬剤と放射線を併用して、その増感効果を得るには特異的酵素阻害剤或は代謝拮抗剤を少くとも照射の際局所細胞に存在せしめるような投与方法が必要である。照射後投与では増感効果は得られない。其の際主役を演ずると考えられるのは、寧ろ夫等の阻害剤であり、作用機構は生化学的であつて放射線の間接作用の強化ではないと思はれる。単一酵素を阻害しない一般的阻害剤の場合、夫等の阻害点が異つて居り、作用が違つても放射線と併用する場合は増感効果を得ず逆に防護効果を得るものである。¹¹⁻¹⁷⁾

私は吉田肉腫皮下移植腫瘍に於いて、放射線と酵素阻害剤代謝拮抗剤との併用に関する基礎的実験を行い、一般的酵素阻害剤である Mono-jodacetate に於てその防禦効果を認め、又 D-Glutamic acid 単独投与では発育促進効果抑制効果のいずれも認められないが放射線との併用に於て増感効果を得た事を第一編に於て報告した。本編に於ては毒性試験に依り、生体に対する障害の少い事を知つたので更に歩を進めて in vivo 照射について D-Glutamic acid の併用効果を観察し、顕著な増感効果を得たので之を報告する次第である。

実 験 方 法

1) 実験材料、方法及び効果判定

第一編と同様であるが移植後 5日目に直径1cmのやわらかい腫瘍で形は円形で、しかも左右対称のもので両腫瘍間距離2.5cmで化膿等の無いものを厳密に実験に使用した。薬剤D-Glutamic acid は PHは補正せず 0.1cc中に1mg/kgとなるように調製して置き、腹腔内に投与し 2時間後図1のような板に手足を紐でしばり、固定し、更に移動を防ぐ為伴創膏で固定し、厚さ0.3cmの鉛板に図のような直径1.8cmの穴をあけたもので片側腫瘍を遮幣し片側腫瘍だけを照射した。照射単独群には照射 2時間前に生理的食塩水0.1ccを腹腔内に投与した。

レ線照射後 5日目に(移植後10日目) 効果判定を行

図1 傷の位置及遮弊

つた、判定方法は第一編と同様にした。

2) 照射条件及び餌育方法

第一編と同様

3) 実験内容

1. D-Glutamic acid 1mg/kg を5日目から5日間腹

腔内に投与した群 5匹×1群

2. 700r 単独1回片側に照射した群

5匹×1群

3. D-Glutamic acid 1mg/kg を腹腔内注入し、2時

間後に片側腫瘍だけに700r照射した群

5匹×2群

4. D-Glutamic acid の毒性試験

1) 無処置コントロール群 5匹×1群

2) 1mg/kg を腹腔内に投与した群 5匹×1群

3) 5mg/kg を腹腔内に投与した群 5匹×1群

4) 10mg/kg を腹腔内に投与した群 5匹×1群

D-Glutamic acid は各群共に0.1cc中に所定の量を含有するようあらかじめ調製して置き、腹腔内注入は毎日行つた。体重測定は隔日行つた。

実験結果

1. D-Glutamic acid 1mg/kg を5日目から5日間腹腔内に投与した群

D-Glutamic acid 単独投与の影響を見ようと

表1 D-Glutamic acid の吉田肉腫皮下腫瘍に及ぼす影響

	D-Glutamic acid 5日間投与	
1	2.45	2.9
2	3.4	2.1
3	3.9	3.9
4	3.0	3.2
5	2.9	3.0
平均	3.1 ± 0.54	3.0 ± 0.64

表2 片側だけに700r照射群

	700r	無処置
1	1.35	2.8
2	2.5	3.0
3	2.0	3.5
4	2.7	3.0
5	1.85	2.95
平均	2.1 ± 0.53	3.0 ± 0.27

思い実験を行つた。右 $3.1 \pm 0.54\text{gr}$ 、左 $3.0 \pm 0.64\text{gr}$ で第1編の無処置非照射対照群の10日目の $3.0 \pm 0.37\text{gr}$ 、 $3.0 \pm 0.34\text{gr}$ と差を認めない。即ち D-Glutamic acid 単独投与では腫瘍の発育抑制効果も促進効果もない事を示すものである。

2. 700r 単独1回片側に照射した群。

700r 単独1回照射群では 2.1 ± 0.53 で無処置非照射対照群の $3.0 \pm 0.37\text{gr}$ より小さい。又遮弊された片側の腫瘍では $3.0 \pm 0.27\text{gr}$ で無処置非照射対照と比し差は認められない。

3. D-Glutamic acid 1mg/kg 腹腔内投与、2時間後に700r 1回照射した群。

D-Glutamic acid 1mg/kg 腹腔内投与、2時間後700r照射した群は 0.84 ± 0.21 で無処置非照射対照群の $3.0 \pm 0.37\text{gr}$ 及び700r 単独1回照射群の $2.1 \pm 0.53\text{gr}$ に比し著しい差を

表 3 D—Glutamic acid 1mg/kg 腹腔内投与2時間
後片側腫瘍だけに700r照射した群

	D—Glutamic acid+700r		D—glutamic acid	
1	0.85	0.7	2.65	2.7
2	0.8	1.0	2.5	3.1
3	1.0	0.7	3.0	2.8
4	0.5	1.2	3.9	4.7
5	0.8	0.8	2.8	2.3
平均	0.84 ± 0.21		3.0 ± 0.7	

表 4 D—Glutamic acid 毒性試験

D—Glutamic acid 投与のラツテ体重に及ぼす
影響

群 日数	Control	10mg/kg	5mg/kg	1mg/kg
1	120	120	120	120
3	132	126	124	127
5	134	132	132	135
7	136	136	135	137
9	142	140	141	147
11	150	143	152	153
13	155	145	160	156

図 2 D—Glutamic acid 投与のラツテの体重に及ぼす影響

認める。又片側の遮蔽した D—glutamic acid の影響だけが及んでいる側の腫瘍は 3.0 ± 0.7 で無処置非照射対照群と全く差を認めない。

4. 毒性試験

表 4 及び図 2 に見るように 1mg/kg 投与群及び 5mg/kg 投与群では無処置対照群とほとんど同程度の発育を示した。又 10mg/kg 投与群でも、その発育は悪くないが対照に比し、ややおとる。本実験は 14 日目まで打切つたが、其の後の毛並、つや、食欲、体重増加等は実験中とほとんど同じであつた。

考 按

D—Glutamic acid に関する研究は極めて少ない。微生物の或るものが D 体を含んだ化合物を産生する事一部の抗生物質においては D 体である事等が近頃注目されている。^{1-3) Vles²⁾}等はテール癌に於て D—Glutamic acid の投与が、その発育を強く阻止すると云う。又 Kögl^{5,6)} 他に依ると悪性腫瘍中に D 体が多量存在すると云う報告をしている。若し、悪性腫瘍中に D—Glutamic acid が存在するとすれば当然その分解合成系の活性も高く或る種の微生物に於けると同様に D 体を含んだ高分子も存在すると見られるこのようなものに D—Glutamic acid を与えても急速に分解利用されて放射線併用に依り、増感効果を現わすとは考えられない。本実験に於て吉田肉腫皮下腫瘍に D—Glutamic acid 1mg/kg 投与 2 時間後に放射線照射で著明な増感効果を得た。このような知見より、吉田肉腫に於ては D—Glutamic acid の利用は行はれないと考えられる。D—Glutamic acid の利用が天然型におとるため X 線作用を増強し、此の増強作用は之が正常な基質に代つて合成系に入り、正常基質と拮抗的に作用して阻害作用をあらはすものと考えられる。

G. Hevesy, ⁷⁾ Abrams⁸⁾ に依るとアミノ酸、醋酸などに標識したアイソトープによる動物実験に於いて X 線照射に依り、核酸への、その入り

方は低下するが蛋白への入り方は阻害されないと云う。

この蛋白質へのアミノ酸、醋酸など更には三浦等の P^{32} -incorporationの実験からその磷蛋白への入り方の阻害が無い事はアミノ酸の代謝拮抗物質に依る合成系の阻害を多くしてやれば、放射線障害を多く出来る事も予想される。この一例としてD-Glutamic acid 照射前投与の価値があらうと思はれる。即ち本実験は放射線感受性の低い代謝系或は回復し易いとも考えられる蛋白合成を特異性ある拮抗的阻害剤でたいて他の代謝系の放射線障害と協力させて増感効果を増強させると云う考えのもとに為されたものである。

第1編に於て示したように吉田肉腫皮下腫瘍の実験に於いてD-Glutamic acid 単独投与の効果は全くないが放射線との併用に依り、著明な増感効果を認めたので本編に於いてはより臨床に近い in vivo 照射に依り D-Glutamic acid とX線を一回だけの併用に於て対照に比し1/4に腫瘍を縮小させる事が出来た。

D-Glutamic acid の毒性は 1mg/kg 及び 5mg/kg の連日投与に依つて、その無処置対照群に比し体重増加にあまり影響を与えないようであるので腫瘍を有するラツテに 1mg/kg を与えることは毒性の点から大量に過ぎる事はないと思はれるが Niuen¹⁰⁾、北野¹¹⁾、佐藤¹²⁾等の報告のように過剰アミノ酸投与ではアミノ酸量比の不均衡を来す結果障害があらはれると云うのでこのような問題を D-Glutamic acid の投与についても考慮する必要があると思はれる。

又保市¹³⁾の報告に依ると吉田肉腫皮下腫瘍に於いて放射線間接作用の研究を行い腫瘍自身を照射する場合、腫瘍だけ遮蔽する場合、腫瘍辺縁より0.5cm まで遮蔽する場合に放射線効果が全部に(%)認められ、腫瘍辺縁より1.0cm まで遮蔽の場合10例中7例に有効、腫瘍の辺縁より1.5cm までの遮蔽にては有効数0と云う結果を出しているが本実験に於ても照射部位より1.2cm

の距離の遮蔽でその間接作用は全く認められなかつた。

結 論

- 1) 吉田肉腫皮下移殖腫瘍に於て D-glutamic acid 1mg/kg 5日間投与で腫瘍の発育に全く影響が見られない。
- 2) D-Glutamic acid 1mg/kg 1回投与2時間後に700r照射1回で無処置対照群の約4倍の増感効果を得た。このようにそれ自体では腫瘍の発育に全く影響ないにも拘はらずレ線との併用に依つて、増感効果を示すと云う事は興味深い事であり、又今後増感剤の研究に於て一方向を示唆するものであると思はれる。
- 3) D-Glutamic acid 1mg/kg, 5mg/kg 腹腔内毎日投与に依り、ラツテの発育にはほとんどその影響を示さない。又10mg/kg投与でも軽度の発育障害を示すがたいした影響ではない。此の毒性の少い事は、その増感効果と共に臨床応用への可能性も考えられる。
- 4) 吉田肉腫皮下腫瘍の縁より1.2cmの遮蔽によりレ線照射単独の場合にもD-Glutamic acid との併用の場合にも放射線間接作用は全く認められなかつた。

(終りに臨み終始御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜はつた恩師戸部竜夫教授に深謝の意を表すると共に御指導御援助頂いた安藤義男博士及び種々御協力戴いた研究室及び技師室の諸兄に深く感謝の意を表する。)

(本論文の要旨は昭和33年4月第17回日本医学放射線学会総会に於て発表した)

文 献

- 1) Synge : Biochem. J., 39:363, 1945.
- 2) 市原 : 蛋白質及びアミノ酸の生化学.
- 3) Brockner, et al. : Ztschrt. Immunität, 90: 304, 1937.
- 4) Vlès, F. et al. : Compt. Rend. Soc. Biol, 191 : 350, 1930.

- 5) K^{agl} & Erxleben : Nature, 144 : 111, 1939.
- 6) K^{agl} & Erxleben : Hoppe-Seylers Z., 258 : 57, 1939.
- 7) Hlvesy, G : Nature, 163 : 869, 1949.
- 8) Abrams, R. : Arch. Biochem., 30: 90, 1951.
- 9) 三浦 他 : 科学, 25 : 291, 1951.
- 10) Niuen, et al : Proc Soc Expll. Bioe Med, 63 : 106, 1946.
- 11) 北野 : 大阪医誌, 26 : 1927, 1927.
- 12) 佐藤 : 大阪医誌, 29 : 295, 1930.
- 13) 保市 : 日医放会誌, 14 : 12, 1955.
- 14) 安藤, 望月他 : 北関東医誌, 7(2):221, 昭32.
- 15) 安藤 守明 : 北関東医誌, 7(2):231, 昭32.
- 16) 安藤他 : 昭医誌, 15 : 1, 1955.
- 17) 安藤(義) : 日医放誌, 15 : 8, 738, 1955

FUUNDAMENTAL STUDIES ON SENSITIZATION BY CONCOMITANT USE OF RENTGEN

Hajime MOCHIZUKI : Department of Radiology, School of
Medicine, Gunma University (Divector Prof. T. Tobe)

Part 1 : IN VITRO IRRADIATION

In vitro experiments were carried out on subcutaneous Yoshida sarcoma using various drugs in combination with irradiation, with the following results:

- (1) Cyanide at 2×10^{-3} mol with irradiation did not show any effect.
- (2) Monojodoacetate at 2×10^{-3} mol with irradiation showed protective effect.
- (3) Cysteine L—glutamic acid at 2×10^{-3} mol with irradiation did not show any effect.
- (4) D—glutamic acid at 2×10^{-3} mol exhibited remarkable effect to increase sensitivity.

Part 2 : IN VIVO IRRADIATION

In vivo experiments were carried out on subcutaneous Yoshida sarcoma using D—glutamic acid 1mg/kg in combination with irradiation.

- (1) D—glutamic acid exerted no effect on the development of Yoshida sarcama.
- (2) D—glutamic acid in combination with 700r of irradiation exerted remarkable effect to incease sensitivity.
- (3) Toxicity of D—glutamic acid was extremely small.