放射線防護の生物学的機構†

色 田 幹 雄

放射線医学総合研究所

千葉市穴川 4 丁目 9-1

1. 細胞内に生ずるラジカル

細胞内では種々の原因によりラジカルが生ずる (表 1)。過酸化物質やジスルフィド結合を含む化合物のようにホモリシスによってラジカルをつくるものがある。フラビンやビリジニウム塩やヘムタンパクや鉄イオウタンパクの還元体が自動酸化ないしはそれぞれ特有の酵素により酸化される場合には、酸素または酸素基質化合物が 1 電子還元されたラジカルが生ずる。可視光線や紫外線のエネルギーは特定の化合物に吸収されて、その化合物をラジカル化する。それに対して、電離放射線は非特異的に種々の化合物をヒットしてラジカルをつくる。

表 1 細胞に生ずる遊離基

- 1) ホモリシス: $AB \rightarrow A\cdot + B\cdot$ ($ROOR \rightarrow 2RO\cdot$)
 MIH 反応: $AB + C \rightarrow AC + B\cdot$ ($RH + O_2 \rightarrow R\cdot + HOO\cdot$)
 (molecule-induced homolysis)
- 2) 酸化還元: $P + \xrightarrow{2e^-} P\cdot \xrightarrow{O_2} P + O_2\cdot$
 $O_2 \xrightarrow{e^-} O_2\cdot$
- 3) ホトリシス: $S \xrightarrow{h\nu} {}^3S(\text{三重項状態}) \xrightarrow{O_2} SOO\cdot$
- 4) ラジオリシス:
 4-1) 水の放射線分解: $H_2O \xrightarrow{\cdot} [H_2O^+, e^-] \rightarrow H\cdot, OH\cdot, e_{aq}^-, H_3O^+, H_2O_2, H_2, \text{etc.}$
 4-2) 溶質の直接的ラジカル化:

$$\text{~~~~~} \xrightarrow{\cdot} \text{~~~~~}^+ \xrightarrow{O_2} \text{~~~~~}^+ \xrightarrow{H^+} \text{~~~~~} \xrightarrow{O_2} \text{~~~~~}^{O-0\cdot}$$

生体内に存在する分子の 80% 以上は水である。従って、電離放射線をあびた生体に生ずるラジカルの大部分は水の放射線分解産物に由来する。もちろん、溶質自身が電離放射線に直接ヒットされてラジカル化することもある。DNA は細胞全成分の 1~2% を占めるにすぎないが、DNA 上に直接生ずるラジカル量を無視することはできない。

これらのラジカルはラジカル発生部位でのラジカル同士の再結合によって消滅するが多いが、場合によってはラジカル電子の転移が生じて元の化合物とはまったく異なる化合物にラジカル反応が起こることもある。ラジカル反応の結果、DNA とか膜脂質とか細胞にとって、重要な化合物に不自然な変化が生ずると細胞に有害である。

極端に大線量の被曝による瞬間死の場合はべつとして、放射線被曝による動物個体死は、個体を形成する細胞の死に起因する。細胞の放射線死の形態には間期死と増殖死の 2 つがあるが、骨ずい細胞や消化管壁細胞など増殖系細胞群の増殖死が、動物個体の死を誘う主因である。数回の細胞分裂をおこなったのに死滅するという増殖死の本質的原因は、DNA 分子上に生ずるラジカル反応である¹⁾。

酸素分子はもっとも電子親和性の高い分子の 1 つである。従って、酸素分子の存在するところでは、種々のラジカルが酸素分子にラジカル電子を奪われて酸素化ラジカルができる (表 2)。これらの酸素化ラジカルは元のラジカルよりも寿命が長いので、異常なラジカル反応をおこなう確率が大い。また、酸素分子に電子を奪われる結果として、生体高分子上に生じた電離の再結合消滅ができなくなり、プロトンの離脱を誘って生体高分子のラジカル化が確定するということになる (表 1 の 4-2)。酸素の存在下で放射線障害が増強される現象は酸素効果とよばれているが、これらの酸素

表 2 酸素化ラジカルの生成

† Biological Mechanisms of Radiation Protection. Mikio SHIKITA; Natl. Inst. Radiol. Sci., Chiba-shi, Anagawa 4-9-1.

化ラジカルの生成に起因しているのである。

2. ラジカルに対する生体の防衛機構

上に述べたごとく、種々の原因によって細胞内にラジカルが生じ、電離放射線もまた生体成分をラジカル化することによって生体に害をなすのであるが、生体はこれらのラジカルの有害性に対する防衛機構を備えている。電離放射線に対する生体の耐性現象について以下に述べるが、これはラジカル一般に対する生体の防衛機構の一環であるといわねばならない。

2.1 電離放射線に対する耐性現象

実験動物個体の急性放射線症に基く死亡率を指標とした場合、生体に放射線耐性があることが明らかに証明される。放射線量と死亡率との関係を示す曲線是一般の毒物の場合と類似であって、プロビット変換により直線化される曲線、すなわち下ぶくれのS字型曲線である。そして、明らかに見かけのしきい値が存在するのである(図1)。50%致死線量は、動物の種や系統や年齢や性差や生理状態などにより多少の変動があるが、哺乳類動物一般について身体の大きさや寿命の長さの差ほどの大きな差はない。意外に思えるかもしれないが、しきい値に関してほとんどの動物も大差はない。

図1 電離放射線を全身に被曝した実験動物の死亡率と放射線量との関係

寿命の短縮とか、発がんとかの晩発効果や催奇形作用や遺伝子突然変異などについても、このような放射線耐性現象が存在するか否かについてはたいへん議論がある²⁾。これらの放射線作用に関してはよしんばしきい値があったとしてもきわめて低い値である場合が多いのであるが、すくなくとも放射線の急性致死作用に関するかぎり図1に示したとき耐性現象がみられるのである。

同様な放射線耐性現象は哺乳類動物培養細胞を用いた *in vitro* の実験においても、細胞の増殖死を指標とするかぎりにおいて容易に観察することができる。放射線量の増加にともなう細胞の増殖能維持率(生存率)に指数関数的減少が生ずるまえに、線量-効果曲線はふくらんだ肩をもっている(図2)³⁾。各種の哺乳類動物培養細胞について放射線量と細胞生存率の関係をしらべると、この肩の大きさはいずれもほぼ同じである。動物個体としてのみならず、ひとつひとつの細胞としても放射線耐性をもっていることの現われである。放射線照射によって滅菌することを目的として食用の肉の放射線照射実験をおこなった過程で、電離放射線に対して桁はずれに耐性の高い細菌が発見された⁴⁾。この *Micrococcus radiodurans* という細菌は500,000 rad の照射を受けても100%生存する。図2に示したような線量-効果曲線をつくると、肩の幅が極端に広いのである。このような放射線耐性現象が生ずるのはどのような機構に基くのであろうか? ひとつの要因は生体の多重構造的である。細胞の種類によって、倍数性が放射線耐性の向上に寄与していることが証明されるものがある⁵⁾。しかし、これはいかなれば消極的耐性機構である。生体には、このような消極的耐性機構のみならず放射線影響を積極的に排除し、生じてしまった放射線障害を積極的に修理する能力が備わっている。

図2 哺乳類動物培養細胞の無限増殖能喪失と放射線量との関係(縦軸は細胞集落形成数を無照射群と比較した相対値を対数目盛にとっている)。

2.2 放射線感受性を变化させる物質

有害なラジカルを不活性化する物質(ラジカルスクベンジャー)が細胞内に存在する。システインやグ

タチオンのようなチオール類がその代表である。哺乳類動物培養細胞は細胞周期の時期によって放射線感受性が変化するが⁹⁾、これは細胞に内在する SH 化合物の周期的変動が原因らしい⁷⁾。自身がラジカル化したのち、

再結合することによってラジカルを消去する。前述したように放射線被曝によって生体内に生ずるラジカルの大部分は水の放射線分解産物であるから、スカベンジャーの反応の対象も大部分はこれらの水ラジカルである。しかし、場合によっては他の生体成分に生じたラジカルにチオールが結合することも起こる。 $RS\cdot + Q\cdot \rightarrow QSR$ 事実、放射線によってチミンの5位のメチル基にシステインが結合する反応や、DNA にタンパクが架橋される現象が知られている。

さきに述べた *Micrococcus radiodurans* の場合、化学構造は明らかにされていないが、細胞内に強力な放射線防護作用をもつ物質が含まれていることが報告されている。しかしながら、*Micrococcus radiodurans* のごとく、もともと放射線耐性がきわめて高い細菌の場合ですら、代表的な化学的放射線防護剤であるシステアミン ($NH_2CH_2CH_2SH$)⁹⁾ を細菌の培地に加えると、放射線に対する抵抗力をさらにいっそう増大させることができる。もちろんシステアミンは実験動物に注射した場合にも哺乳類動物培養細胞の培地に加えた場合にも、放射線防護効果を発揮する。すなわち、図1や図2において線量-効果曲線が右側に移動する。従って、細菌に関しても、哺乳類動物に関しても、細胞に内存するラジカルスカベンジャーの量は細胞を放射線から防護するには不十分であるといえることができる。

哺乳類動物培養細胞の培地にシステアミンを加えて放射線照射をおこなったとき、変化するのは指数関数的変化領域の線量-効果曲線の勾配 (D_0) であって、肩の大きさ (D_q) ではない。細胞内にラジカルスカベンジャーがあって、細胞を放射線影響から防護していることは事実であるが、前節で述べたとき放射線耐性の発現はラジカルスカベンジャーの存在のみでは説明できないのである。

ともあれ、放射線によって生ずるラジカルを消去することが放射線防護物質の作用の本質であるから、防護効果が生ずるためにはラジカル生成の瞬間に防護物質が存在することが必要である。この種の防護物質は放射線被曝の長時間前に投与しても全く何の効果もな

い。また放射線防護効果には飽和現象がある⁹⁾。システアミンの濃度をいくら高めても、ある限度以上の防護効果を得ることはできない(図3)。ラジカルの生成速度と消去速度との間に平衡が成立することが飽和現象の主因である。DNA の内懐にはシステアミンの浸透がおよばないことも飽和現象の生ずる原因のひとつかもしれない。細胞を N_2 気流下に置くと、酸素効果の欠如に基く放射線防護効果が生ずるが、システアミンの効果よりも劣る。チオール類は酸素と反応してジスルフィドになることにより低酸素状態をつくるが、システアミンの効果は低酸素効果のみでは説明できない。図3では明らかでないが、薬剤の低濃度領域をくわしくしらべると、システアミンの最小有効濃度が約 1 mM であることがわかる。これは細胞内にもともと含まれているグルタチオンなど非タンパク性 SH 化合物の総濃度とほぼ同じ濃度である。

図3 哺乳類動物培養細胞におけるシステアミンの放射線防護効果にみられる飽和現象

キノン類やニトロ基をもつ化合物やアリルグリオキザルなど、図2における線量-効果曲線を左に移動させる化合物も存在する¹⁰⁾。これらの化合物は低酸素状態でのみ効果を示すのが特長であって、その作用は前述した酸素効果と類似の機序に基くものである。細胞内にはケトカルボン酸など電子親和性の高い化合物が当然存在するが、細胞の放射線障害の発現にどの程度の寄与をしているかは明らかでない。

2.3 ラジカルを消滅させる酵素

酸素分子の存在下では、ラジカル電子が酸素分子に授受されて $O_2\cdot$ (スーパーオキシドラジカル) が生成されることを前述した。ミトコンドリアや小胞体の電子伝達系からの漏えい電子によっても $O_2\cdot$ がつくられるし、リニアックを用いた加速電子によるパルスラジオリシスによっても $O_2\cdot$ の生成が証明される。 $O_2\cdot$

は直接ないしは一重項酸素をつくることによって酸化反応をおこすので、生体にとって有害である。

$O_2\cdot$ 同士が結合して酸素と過酸素水素ができる反応を促進する触媒能をもつ酵素を生体はもっている。スーパーオキシドデスムターゼとよばれる酵素である¹¹⁾。

この反応で生ずる過酸化水素も生体にとって有害であるが、これは衆知のごとくカタラーゼによって分解される。

従って、この2つの酵素がともに存在すれば、 $O_2\cdot$ はまったく無毒化されるのである。

スーパーオキシドデスムターゼもカタラーゼもターンオーバー数がきわめて大きいという点で他の酵素と異なっている。嫌気性菌のなかには酸素の存在下では生育できないものがある。このような絶対嫌気性菌のなかにもスーパーオキシドデスムターゼをもつものがあることがわかっているが¹²⁾、一般的には嫌気性菌はこの酵素を欠損しているものが多い。これに対して好気性菌はすべてこの酵素をもっている。哺乳類動物にはCu(Zn)を含むデスムターゼとMnを含むデスムターゼの2種類がある。後者はミトコンドリア内のみ存在し、細菌のもっているMn-デスムターゼとアミノ酸配列まで似ている。Cuを含むデスムターゼのほうはまったくべつの起原をもつタンパクである。

すくなくとも、哺乳類動物細胞の増殖死に関するかぎり、放射線被曝によって生ずるスーパーオキシドラジカルや過酸化水素がおこなう酸化反応は放射線障害の主体的原因ではない。デスムターゼやカタラーゼが哺乳類動物細胞の放射線防護に役立っていると考え根拠は不十分である。しかしながら、大古において地球上にラジカル生成量の多かった時期には何かの防護的役割をこれらの酵素が演じていたかもしれないし、いまでも他の酸化酵素や化学的物質がつくるラジカルに対して防護的に働いている可能性は否定できない。

2・4 放射線障害からの回復現象

ラジカルを排除する化学的機構と酵素的機構について上に述べた。いずれも現在の哺乳類動物細胞に関しては放射線防衛機構として不十分にしか作動していない。したがって、排除しきれなかったラジカルによって生体成分に損傷が生ずることが避けられない。しかしながら、ある程度までは生体はこの放射線障害に耐えて損傷箇所を修復することができる。

2回に分けて実験動物の全身照射をおこない。1回目と2回目の照射の間隔をいろいろに変え、照射間隔の延長にともなう動物の生存率が増加する(図4)。1回目の被曝によって生じた障害が日時の経過とともに回復することを物語っている。回復の速さは動物の種や系統や性などによって差があり、障害が長期間にわたって潜伏して残存するが多い。

図4 実験動物を用いた分割照射実験によって観察される放射線障害からの回復現象
点線はただ1回の照射によって半数の動物を死亡させるに要した放射線量(LD₅₀)、実線は1回目 1/2 LD₅₀ の照射をしたのち、間隔をおいて2回目の照射をおこなったときに半数の動物を死亡させるに要した放射線量

放射線障害からの回復現象は培養細胞を用いた実験によっても観察される(図5)¹³⁾。照射を中断して、細胞を一定時間温置したのちふたたび照射を開始するという実験をおこなうと、中断時間の延長にともなう線量-効果曲線が右に移動する(①→②)。照射を中断している間に障害が回復することを示している。ひとつひとつの細胞として放射線耐性をもつことを前述し

図5 哺乳類動物培養細胞を用いた分割照射実験により証明される放射線障害回復現象(縦軸、横軸の目盛は図2と同じ)

たが、このように個々の細胞が放射線障害から回復する能力をもっているからにはかならない。

細胞の回復現象の分子的機序は、放射線によって損傷した DNA 分子の修復であるといつてよい。切除修復¹⁴⁾と組換え修復¹⁵⁾の2つの修復機構がある。紫外線によって DNA も損傷が生ずるが、紫外線の場合は電離放射線の場合と比較して1,000倍以上の損傷個所が DNA 上に著積したとき、電離放射線の場合と同程度の細胞死をもたらす。紫外線による DNA 損傷のほうが修復されやすいのである。600 rad の X 線によってチャイニーズハムスター培養細胞は100個のうち90個まで死ぬが、このとき細胞1個あたり DNA 一本鎖切断が5,000個所、二本鎖切断が500個所、DNA塩基の破損部分が7,500個所、合計して約13,000個所の DNA 損傷が生ずるという¹⁶⁾。細胞はこの3種類の DNA 損傷をいずれも能率よく修復する能力をもっている。もっとも問題となるのは二本鎖切断で、同じ個所で2本とも DNA 鎖が切れるわけであるが細胞はこれをも再結合させることができる。100個のうち10個の細胞は DNA 損傷が少なくなかったために生き残るのではなく、生じた DNA 損傷を修復して辛じて生き残るのである。

放射線をあびた細胞では細胞分裂遅延という現象が生ずる。DNA を合成しつつある時期に被曝した場合にもっともこの現象が生じやすい。DNA の合成速度が遅くなるだけでなく、DNA の合成が完了したのちも細胞分裂をおこなわずに待機している時期 (G_2 期) が延長する¹⁷⁾。被曝細胞が細胞分裂をおこなったのちに死滅する増殖死について前述したが、DNA 損傷を抱えたまま細胞分裂をおこなうことが死の直接の原因になるらしい。細胞分裂遅延そのものは細胞の死の原因ではない。急いで分裂した細胞が死に、遅れて分裂を開始した細胞が生き残ることも多いのである。細胞周期の時期と関係なく DNA 修復は進行する。

致死的な DNA 損傷を修復しきれなかったとき細胞は死ぬ。無限に増殖を継続するという能力を失うことをもって細胞の死というのである。しかし、動物個体はこのような損傷細胞を排除して、新しい細胞を補充し、細胞集団として再生するという形で回復をおこなうことができる。図1に示した動物個体の放射線耐性や、図4に示した動物個体としての回復現象にはこのような集団補償機能が大きな寄与をしていることを見逃すわけにはいかない。

2.5 放射線障害からの回復の助長

ラジカル排除、DNA 損傷修復、細胞集団としての再生という三重の放射線防衛機構を動物個体はもっていることを述べた。細胞集団としての再生のもっとも典型的な例は、造血幹細胞からの各種血球の補填生産である¹⁸⁾。

500R 程度の X 線を全身照射してのち10日目ころの回復期にあるマウスを開腹してみると、内因性脾コロニーができていることを肉眼でも確認できる(図6)。造血幹細胞が脾表面に定着して、新たに各種血球の緊急補填生産をおこなっているのである。被曝マウスの脾に住みついて増殖し細胞集落をつくる細胞を脾コロニー形成単位 (CFU_s) とよんでいるが、CFU_s は各種の血球に分化し得る能力をもった幹細胞であって、大部分は骨髄中に存在するが血流中にもわずかな数ではあるが絶えず存在している。骨髄中にある CFU_s はふだんは10個のうち9個までは休止状態にある。DNA 合成をおこなっているのは10個のうち1個でしかない。しかし、放射線被曝や薬物中毒などで生じた骨髄障害からの回復の時期には、CFU_s のターンオーバーが高まり、骨髄中の CFU_s の半数以上が S 期 (DNA 合成をおこないつつある状態) になる。CFU_s は骨髄中で増殖が盛んになるだけでなく、さきに述べたように脾にまで移住してここでも増殖をおこなうのである。

図6 X線(500R)全身被曝後10日目、生き残ったマウスに観察される内因性脾コロニー

図7に示したのはL.O. Jacobson のおこなった有名な実験である¹⁹⁾。開腹して脾をひき出して鉛で覆ってから全身を照射し、照射後脾を腹に戻すという処置をすると、マウスの生存率を大幅に増加させることができる。当初は脾からホルモンのような物質が分泌されて動物の生命を救うのであろうと考えられたが、造血幹細胞の増殖の場を放射線障害から防護することに意味があるのであって、脾から体液性因子が分泌されて個体の生命を救うのではないという考え方がその後支配的となった。脾に存在する造血幹細胞が骨髄に移住して増殖するということが起こる。また、脾ではな

図7 脾を保護したときの延命効果: Jacobson の実験

く後肢を片方だけでも鉛で覆えば、脾を覆ったときと同様の効果がある。骨髄細胞や脾細胞の懸濁液を被曝動物に静注することによっても同様な効果がある。被曝マウスにラットの骨髄細胞を静注すると、生命を救われたマウスの流血中にはラットの赤血球が出現してマウスの赤血球はしだいになくなる²⁰⁾。ラットの赤血球とマウスの赤血球は免疫学的手法によっても、また単にホスファターゼの有無によっても簡単に区別できるのである。こういう状態を放射線キメラとよんでいる。骨髄細胞移植はこのように劇的な効果をもたらすが、宿主の免疫学的拒絶機構が破壊される程度の大線量を被曝したときのみ有効であって、被曝線量が大きすぎても小さすぎても骨髄細胞移植は成功しない。続発性免疫病の発生を防ぐために、細菌感染を絶対に避けるとか抗血清療法をおこなうとかの処置がくふうされているが、まだ難点が多い。

最近になって、造血幹細胞が存在するということがただでは各種の血球の生産はできないことがしだいに明らかとなってきた。造血幹細胞の増殖と分化の進行には特定の微小環境が必要であることが認識されてきたのである²¹⁾。また、各種の血球の芽細胞の分化の最終段階においては、それぞれに特有のホルモン様物質の存在が必要とされることも明らかになってきた。たとえば赤血球に関しては、腎から分泌されるエリトロポエチンという糖タンパクが芽細胞の赤血球への分化を支配している²²⁾。エリトロポエチンは単独で働くのではなくて、インシュリンやステロイドホルモンとの協同作用を必要としているらしい。

骨髄細胞の懸濁液を軟寒天培地中で培養すると、7日目には顆粒球とマクロファージとからなる細胞集落が肉眼で観察できるまでの大きさに成長する²³⁾。このとき培地中には細胞集落形成促進物質(CSA)とよばれる物質が存在することが必要である。この物質は

骨髄細胞中の特定の細胞によって生産され、顆粒球芽細胞の増殖を促すのである。至近距離で働くホルモンであるといえるかもしれない。同じような働きをする物質が血清中にも尿中にも顎下腺や脾や各種の組織中に存在する。放射線をあびた動物では、血清中にCSAの濃度が増加することが知られている。細菌内毒素(エンドトキシン)を動物に注射した場合にも、CSAの血中濃度が著しく増加する。放射線被曝にしても細菌感染にしても、顆粒球やマクロファージの必要性の増大にともなってCSAの分泌が増加するという生体防衛反応が起こるのである。

放射線を被曝した動物に脾抽出液を被曝後注射すると、被曝動物の生存率を高めることができる²⁴⁾。脾細胞懸濁液を注射したとき被曝動物の延命効果があることを前述したが、脾細胞をすりつぶして超遠沈上澄みを取り滅菌ろ過したる液も、被曝動物延命効果がある。動物体内にある造血幹細胞が全滅するほど大量の放射線を被曝した場合には効果はないが、致死量に近い放射線量を被曝して生死の界にある場合には、わずかに生残する造血幹細胞の増殖をこのような処置によって支えることが、被曝動物の生存率の増加をもたらすのであろう。

3. 腫瘍の放射線療法と化学療法

電離放射線を被曝した細胞ではDNA鎖が切れ、また細胞は切れたDNA鎖を再結合させる能力をもっていることを前述した。4-ニトロキノリン N-オキシドのような発がん物質や²⁵⁾、プレオマイシンのような抗生物質も²⁶⁾、電離放射線の場合と同じようなDNA鎖切断を起こす。哺乳類動物細胞の培養液中にプレオマイシンを加えた場合のみならず、精製してタンパク成分を完全に除いた細菌DNAの溶液にプレオマイシンを加えた場合にも、DNA鎖切断が生ずるという。従って、これはまったく化学的反応である。熱変性後のDNAは切断されないから、プレオマイシンの反応は二本鎖DNAに特有の反応である。これらの化合物を培地から除いて培養を継続すると、細胞はこれらの化合物によって生じたDNA鎖切断を再結合させ得ることも証明されている。DNAの修復に関しても、これらの類放射線作用薬と放射線は類似している。細胞増殖阻害効果に関して、電離放射線と類放射線作用薬とは相加的に作用する。

がん組織は血行が不十分であるゆえに低酸素状態の部分があって、周辺の正常組織よりも放射線に対して抵抗性が高いことが多い。このような場合に、上に述

べた類酸素効果を有する放射線増感剤や類放射線作用薬を放射線療法と併用することによって治療効果を高めることが期待されている²⁷⁾。2-ニトロイミダゾール類のような水溶性があって代謝を受けにくい構造をもった類酸素放射線増感剤が広く注目を集めている。酸素で飽和した正常組織には放射線増感効果を示さず、低酸素状態にある腫瘍組織のみを増感するという組織特異性が類酸素増感剤の特長である。

腫瘍周辺の正常組織を選択的に保護する目的で放射線防護剤を使用することも可能である。頭部照射にさいしての散乱放射線による白内障の発生を防ぐために、ジメチルスルフォキシド (DMSO) とシステアミンを点眼剤として使用して良好な成績を収めた実験がある²⁸⁾。口内粘膜、消化管壁細胞、膣粘膜、皮膚などの防護に放射線防護剤を局部的に投与すると有効であろう。図8はヒトの子宮頸がん細胞を用いた実験結果である。細胞の培養液中にシステアミンを加えると、数分以内に最大の放射線防護効果が得られる。新しい培地にとりかえると、防護効果は迅速に失われる²⁹⁾。化合物によっては防護効果の発現に時間を要するものがある。細胞内への浸透に時間を要するからであろう。局所的防護という目的のためには、システアミンのごとき速効型の防護剤がよい。細胞内に徐々に蓄積されて効果を表わすのではないから、投与部位から離れた位置にある細胞には防護効果が現われにくい。この種の防護剤は放射線照射の直前に投与して、照射時に細胞内の薬剤濃度を必要濃度に維持することが肝要で、

図8 ヒトの培養細胞に対するシステアミンの放射線防護効果の発現の時間経過: 曲線Aはシステアミンを持続させた場合、曲線Bは途中で培地を交換してシステアミンを除いた場合

この原則を無視した薬剤使用は何の意味もない。

4. あとがき

以上は第12回理工学における同位元素研究発表会でおこなった特別講演の要旨である。当日は話題を広げすぎて舌足らずの感を免れ難かった。本稿をかき終えたのちも、ぶっきらぼうは改っていないのを感じる。行間の意を好意的に判読していただければ幸である。放射線に対する生体の防衛機構は急性放射線症に関してのみ証明されていることであって、放射線の晩発効果や遺伝学的効果についても同じ防衛機構が役立っているか否かは疑問である。晩発効果や遺伝学的効果に関して生体の耐性のしきい値がない(またはきわめて低い)ということには、加齢とか進化という重要な生物現象との関連において深い意味があるのかもしれないが、迂濶には論じられない。

文 献

- 1) S. Okada: Radiation Biochemistry, Vol. 1 Cells, p.103, Academic Press, New York (1970)
- 2) 土屋武彦: *Radioisotopes*, **23**, 57 (1974)
- 3) T.T. Puck, and P.I. Marcus: *J. Expt. Med.*, **103**, 653 (1956)
- 4) A.W. Anderson, H.C. Nordan, R.F. Cain, G. Parrish, D. Duggan: *Food Technol.*, **10**, 575 (1956)
- 5) D.R. Davies, and H.J. Evans: *Adv. Radiat. Biol.* (L.G. Augenstein et al. eds.), **2**, 261 (1966)
- 6) T. Terasima, and L.J. Tolmach: *Nature*, **190**, 1210 (1961)
- 7) W.K. Sinclair: *Science*, **159**, 442 (1968)
- 8) Z.M. Bacq: Chemical Protection against Ionizing Radiation, C.C. Thomas Pub., Springfield, Illinois (1965)
- 9) Y. Takagi, M. Shikita, T. Terasima, S. Akaboshi: *Radiat. Res.*, **60**, 292 (1974)
- 10) G.E. Adams, and M.S. Cooke: *Int. J. Radiat. Biol.*, **15**, 457 (1969)
- 11) G.N. McCord, and I. Fridovich: *J. Biol. Chem.*, **244**, 6049 (1969)
- 12) J. Hewitt, and J.G. Morris: *FEBS Letters*, **50**, 315 (1975)
- 13) M.M. Elkind, and H. Sutton: *Radiat. Res.*,

- 13, 556 (1960)
- 14) R.B. Setlow: *Science*, **153**, 379 (1966)
- 15) P. Howard-Flanders: *Ann. Rev. Biochem.*, **37**, 175 (1968)
- 16) R.B. Painter: Adv. Radiat. Res. (J.F. Du-
plan and A. Chapiro eds.) Vol. 1, 441(1973)
- 17) M. Yamada, and T.T. Puck: *Proc. Natl.
Acad. Sci.*, **47**, 1181 (1961)
- 18) 平嶋邦猛: 血液と脈管, **1**, 1049 (昭45年)
- 19) L.O. Jacobson, E.K. Marks, M.J. Robson,
E.O. Gaston, R.E. Zirkle: *J. Lab. Clin.
Med.*, **34**, 1538 (1949)
- 20) T. Makinodan: *Proc. Soc. Expt. Biol.
Med.*, **92**, 174 (1956)
- 21) 関正利: 日本血液学会雑誌, **37**, 50 (昭49年)
- 22) J.W. Fisher: *Pharmacol. Rev.*, **24**, 459
(1972)
- 23) D. Metcalf: *Expt. Hematol.*, **1**, 185(1973)
- 24) F. Ellinger: *Radiol. Clin.*, **23**, 229 (1954)
- 25) M. Horikawa, O. Nikaido, T. Tanaka, T.
Sugahara: *Expt. Cell Res.*, **59**, 147 (1970)
- 26) T. Terasima, M. Yasukawa, H. Umezawa:
Gann, **61**, 513 (1970)
- 27) 色田幹雄: ファルマシア, **11**, 895 (1975)
- 28) R.F. Hagerman, T.C. Evans, E.F. Riley:
Radiat. Res., **44**, 368 (1970)
- 29) F. Sato, M. Shikita, T. Terasima, S. Aka-
boshi: *Radiat. Res.*, **44**, 660 (1970)
-