薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (6) 654 ~ 657 (1967)

UDC 615.849-035.4

111. 篠田雅人, 岡 孝己, 玉置文一, 赤星三弥: 放射線障害防護薬剤に関する
研究 (第1報) 放射線によるマウスの致死効果について^{*1}

Masato Shinoda, Takami Oka, Bun-ichi Tamaoki, and Sanya Akaboshi:
Pharmacological Studies on Chemical Protectors against Radiation
I. Radiosensitivities of Mice against X-Irradiation^{*1}.

(Department of Pharmaceutical Science, National Institute of Radiological Sciences^{*2})

In order to establish the potency test for chemical radiation protectors, radiosensitivity of various strains of mice to X-ray irradiation was examined. The mice used were ddY, CF₁, and CRF₁ strains, and it was found that the survival rate 30 days after irradiation and the mean survival time were both effective indices of radiation injury. Since the variation in radiation dosage, and the strain and age of mice affected the radiosensitivity, optical conditions for biological assay of chemical radiation protectors were determined as follows. When using ddY strain mice, those of 4~7 weeks of age should be used and given X-ray irradiation of 700 R. With CRF₁ strain mice, 600 R dose seems to be appropriate. In the case of CF₁ strain mice, radiation dosage and variation in survival rate failed to show linearity and this strain of mice is considered to be unsuitable for this biological assay.

(Received August 9, 1966)

原子力の利用が活発となり、放射線の人体または生物に対する障害が広く研究されると同時に、この障害を防護（予防および治療を含む）する薬剤の研究もさかんになってきた。しかし、この防護薬剤の効力を測定するための生物学的試験法がまだ確立されていないために、研究者によって結果の異なる場合が数多く見られる。¹⁾ 従来、放射線生物学の研究には種々の生物が使われているが、薬剤の効力試験には最終的に人類への推定資料とするために、一般に哺乳動物が用いられており、とくにマウスによる実験がもっとも多い。しかし、マウスには種々の系統があり、それぞれの系統の放射線に対する感受性の高低、反応の均一度などの特性を知る必要がある。

現在わが国で実験動物としてもっとも広く使用されているマウスは dd 系のものであるが、この系統は封鎖集団内での雑交配を続けたものであり、近交系に比べれば均一度がやや劣るが、雑系に比べれば著しく均一な性質を示すようになってきた。そして、さらに、系統保持の行なわれた繁殖場所によって、ddY（予研）、ddD（伝研）、ddT（武田薬品）、ddN（実中研）などの亜系に細分されている。尾上²⁾によれば放射線による致死効果および白血球減少反応、さらにネブタール麻酔時間などの比較では ddY がもっとも均一性を示すと報告しているので、本研究においてもこの ddY 系を用い、これと近交系の CF₁ 系および2種類の近交系による雑種一代 (F₁) である CRF₁ 系とについて、防護薬剤の効力を検定するための基礎実験として、マウスの致死効果と各種の照射線量および生後週令との関係を測定した。

実 験 の 部

実験動物 船橋農場より購入した ddY 系雄マウスと、放射線医学総合研究所動物舎において系統保存している CF₁ 系雄マウス、および、CF₁ (♀) × RF (♂) によって得られる雑種一代の CRF₁ 系雄マウスを使用し、約1週間予備飼育し、健康なものを実験に供した。なお、日令による感受性の差を比較するため生後日令が ±1 日の範囲のものを揃えた。マウスは空気調整装置のある飼育室で、4~5 匹を1ケージに入れ、船橋農場製マウス・ラット用固型飼料を与え、飲料水は給水ビンから自由に与え飼育観察した。この実験に用いた3系統のマウスは

^{*1} 日本薬学会第84年年会で発表 (1964年4月)。

^{*2} Anagawa Chiba-shi.

1) R. Huber, E. Spode: "Biologisch-Chemischer Strahlenschutz" Eine Übersicht in Tabellen I, II, III, IV. Akademie-Verlag, Berlin (1961, 1963); A. Pihl, L. Eldjarn: Pharmacol. Rev. **10**, 437 (1958); R. L. Straube, H. M. Patt: Annual Review of Pharmacology **3**, 293 (1963); 赤星: 本誌, **83**, 1005 (1963).

2) 尾上: 日医放誌, **19**, 2380 (1959).

いずれも前記の固型飼料で繁殖したものである。

X線照射条件 マウスを12匹用のルサイト製照射用固定器に入れ、X線 200 kVp, 20 mA, フィルター 0.5 mmCu+0.5 mmAl, 距離 50 cm., 線量率 92 R/min. などの条件で背部より全身照射した。

実験結果

I. 照射線量と生存率との関係 300~700 R の各線量の X 線照射による照射後 30 日間の生存率を, ddY マウス (1 群 10~12 匹) については 4.5, 6.5, 7, 8 週令について, CF₁ マウス (1 群 14 匹) は 7 週令について, また, CRF₁ マウス (1 群 14 匹) は 6 週令のものについて測定し, Fig. 1 および Fig. 2 に示す結果を得た。

Fig. 1. Survival rate of ddY mice for 30 days after X-Irradiation

—— 4.5 weeks old
 ---- 6.5 weeks old
 - · - 7 weeks old
 8 weeks old

Fig. 2. Survival rate of CF₁ and CRF₁ mice for 30 days after X-Irradiation

---- CF₁ (7 weeks old)
 CRF₁ (6 weeks old)

ddY マウスは各週令とも 400~700 R の間で, また, CRF₁ マウスは 300~600 R の間で線量の増加にともなう生存率の低下がほぼ直線的に認められるが, CF₁ マウスの場合には 500 R でも生存率が著しく低いために, 線量と生存率の直線関係が極端に狭いことを示し, マウスの系統による明らかな感受性の差が認められた。

II. 照射線量と生存日数との関係 照射線量と照射後 30 日間の平均生存日数との関係を前述の生存率の場合と同様に測定し, Fig. 3 および Fig. 4 の結果を得た。

Fig. 3. Survival time of ddY mice for 30 days after X-Irradiation

—— 4.5 weeks old
 ---- 6.5 weeks old
 - · - 7 weeks old
 8 weeks old

Fig. 4. Survival time of CF₁ and CRF₁ mice for 30 days after X-Irradiation

---- CF₁ (7 weeks old)
 CRF₁ (6 weeks old)

ddY マウスでは 400~500 R 以上で線量の増加にともなう平均生存日数の低下がみられるのに対して, CF₁ マウスおよび CRF₁ マウスではともに 300 R 以上で平均生存日数の低下がみられ, この場合にもマウスの系統による差が認められた。

III. 生存率と生存日数との相関 I および II の結果から, 生存率と生存日数はともに照射線量の増加にともなう変化することを認めたので, ddY マウス (1 群 10~12 匹) の 300~700 R 照射群について, 照射後

Fig. 5. Correlation between Survival rate and mean Survival time for 30 days after X-Irradiation

$$r=0.94 \quad t=15.34 \quad (P<0.01)$$

Fig. 6. Influence of age of mice on survival rate after X-Irradiation

30 日間の生存率と平均生存日数との相関々係を求めると Fig. 5 のごとく, 相関係数 $r=0.94$ となり, 危険率 1% 以下で相関の成り立つことを確かめた。

IV. マウスの生後週令と生存率および生存日数との関係 生後週令が, ddY マウスは 3~14 週令を, CF₁ マウスは 4~8 週令を, また, CRF₁ マウスでは 5~8.5 週令のものを各群 13~15 匹宛用意し, X 線は ddY マウスでは 600 R, CF₁ マウスと CRF₁ マウスでは 500 R の照射を行ない, 週令の差にともなう放射線感受性の変化を比較した (Fig. 6 および Fig. 7 参照)。

この結果, ddY マウスと CF₁ マウスはともに 5 週令以後において 30 日間生存率の増加する傾向がみられ, また, 平均生存日数については両系統ともに 4~8 週令の範囲では著しい変化を示さないことを認めた。これに対して, CRF₁ マウスでは週令の増加にともなって生存率および生存日数が低下しており, ddY マウスおよび CF₁ マウスとは異なった変化を示した。

Fig. 7. Influence of age of mice on mean survival time for 30 days after X-Irradiation

考 察

近交系あるいはこれに準ずる系統のマウスについて, その系統間の放射線感受性を比較した研究については, その多くが致死効果による LD₅₀ を示す線量について行っており, 系統間の差を認めているもの³⁻⁸⁾と, 有意差なしとしているもの^{9,10)}とがある。しかし, 照射線量が LD₅₀ 付近ではマウスの生存曲線の傾斜が急であり, 実験条件のわずかな差によっても著しく変動するために, LD₅₀ 値の測定誤差が大きく, 系統間の感受性を比較するのには不十分であり, 文献値もかなりの開きがある。そこで, Kohn & Kallman^{5,11)} は “death rate” および “slope function” という係数を考案し, 尾上⁸⁾ は動物の生存期間および死亡度数分布で比較している。本報においては照射後 30 日間の生存率と平均生存日数および生後週令の変化にともなう感受性の変化とを比較した。

- 3) D. Grahn : J. Exptl. Zool., **125**, 39 (1954); Genetics, **43**, 835 (1958).
- 4) D. Grahn, K. Hamilton : Genetics, **42**, 189 (1957).
- 5) H. I. Kohn, R. F. Kallman : Radiation Res., **5**, 309 (1956), **6**, 329 (1957).
- 6) E. Lorenz, C. Congdon D. Uphoff : Radiology, **58**, 863 (1952).
- 7) 百瀬, 渡辺 : 日医放誌, **18**, 1113 (1958); 渡辺 : 日医放誌, **19**, 461 (1959).
- 8) 尾上 : 日医放誌, **19**, 2366 (1959).
- 9) M. C. Reinhard, E. A. Hirand : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **85**, 367 (1954).
- 10) 大橋, 遠藤, 北里 : 実験動物, **6**, 112 (1954).
- 11) H. I. Kohn, R. F. Kallman : Radiation Res., **7**, 85 (1957).

ddY マウスの放射線感受性に関する文献は少なく、X 線 600 R 照射による尾上²⁾の報告があるのみであるが、この場合の 30 日間生存率は 39.46% であると報告しており、本報の Fig. 1 に示す結果もこれと類似している。また、各系統ともに 30 日間の生存率と生存日数とが同様の傾向を示し、Fig. 5 に示すような有意な相関関係が証明された。CF₁ マウスおよび CRF₁ マウスは ddY マウスに比較して感受性が高く (Fig. 1~4)、系統間の差が示されている。

生後週令の放射線感受性におよぼす影響は一般に未成熟から成熟に達するほど、感受性は低下するとされている。^{3,4,8,12~14)} 本報においても Fig. 6 および Fig. 7 に示すように、ddY マウスと CF₁ マウスは週令の増加に伴って感受性が低下する傾向を示したが、CRF₁ マウスの場合にはこの低下する傾向がみられず、この場合には ddY マウスのみならず、CF₁ マウスとも系統差が認められた。

放射線防護薬剤の効力検定には、薬剤による防護効力が定量的な生物反応であると同時に、実験動物の放射線感受性の均一性、照射線量と反応の直線性、必要動物数の確保などが基本的な必要条件となってくるが、わが国では比較的広く生産されている ddY 系マウスはこれらの諸条件をほぼ満足させていると考えられる。これに対して、CRF₁ マウスは、反応の直線性は認められるが、生後週令による感受性の変化が他の系統と異なり、そのうえ、繁殖が複雑であるために、量産するのが困難である。また、CF₁ マウスは照射線量と生存率の変化が直線関係を示さず、放射線防護薬剤の効力検定には不適當と考えられる。

総 括

ddY 系、CF₁ 系および CRF₁ 系マウスの放射線感受性を X 線照射に対する致死効果について求め、照射後 30 日間の生存率と平均生存日数がともに有効な放射線障害のインデックスとなり得ることを認めた。また、放射線障害防護薬剤の効力試験には照射線量の増減、実験動物の系統および週令などが放射線感受性に影響をおよぼすことから、効力検定の基礎条件として、ddY マウスの場合には 4~7 週令のものをを用い、X 線照射線量は 700 R が適当であり、CRF₁ マウスの場合には 600 R が適当であると考えられる。一方、CF₁ マウスは照射線量と生存率の変化が直線関係を示さず、効力試験に実験動物として使用することは不適當と考えられる。

本研究の 1 部は昭和 38 年度科学技術庁原子力平和利用研究委託費によったことを感謝する。

放射線医学総合研究所薬学研究部

12) H. L. Abrams : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **76**, 729 (1951).

13) M. R. Sikow, R. Thomas Noonan : Univ. of Rochester Report UR., 352 (1954).

14) J. B. Hirsch, G. W. Caserett : Brit. J. Radiol., **29**, 169 (1956).