112. 篠田雅人, 後藤百子, 岡 孝己, 岩田京子, 玉置文一, 赤星三弥:

放射線障害防護薬剤に関する研究 (第2報^{*1}) 放射線によるマウス体重の変化について^{*2}**Masato Shinoda, Momoko Goto, Takami Oka, Kyoko Iwata, Bun-ichi Tamaoki, and Sanya Akaboshi: Pharmacological Studies on Chemical Protectors against Radiation. II.^{*1} Influence of X-Irradiation on Body Weight of Mouse.^{*2}**(Department of Pharmaceutical Science, National Institute of Radiological Sciences^{*3})

When experimental animals are irradiation with radiation rays, various disorders result but the marked change in the initial stage is the loss in body weight. In order to see if this loss in weight could be used as an index for biological assay of chemical radiation protectors, sensitivity of mouse weight to irradiation was examined.

The body weight of male ddY mice shows specific loss on X-ray irradiation, and the rate of body weight change two weeks after the irradiation is linear to the dose of irradiation. This rate of body weight change is much more sensitive than changes in survival rate, and effect of irradiation can be observed with a low dose and in a short period.

(Received August 9, 1966)

生物が多量の放射線の照射を受けると, 種々の障害が起こり, 遂には死に至る. これらの障害が発現する初期の段階において, しばしば著しい体重の減少の起こることが古くから報告されている.¹⁾ 著者等もこの現象を認めたので, さらに, この反応が放射線障害防護薬剤の効力を検定する場合の指標として適用し得る可能性を検討する目的で, ddY 雄マウスを用いて体重の放射線被曝による変化を測定した.

実 験 の 部

実験動物 船橋農場より購入した生後約4週令 (生月日のバラツキ ± 1 日) の ddY 雄マウスを約1週間予備飼育したのち, 特定の場合を除いて, 体重のバラツキが ± 2 g. 以内のものを実験に供した. 4週令以内の幼弱マウスを使用する場合には予備飼育の期間を短縮した. マウスは空気調整装置のある飼育室で, 飼料は繁殖に用いているものと同一の船橋農場製マウス・ラット用固型飼料を用い, 新鮮な飲料水を給水ビンで自由に与え, 飼育観察した.

X線照射条件 マウスを1群 10匹ずつルサイト製の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 80 R/min. または 92 R/min. などの条件で背部から全身照射した.

実験結果

I. マウス体重におよぼす X線照射の影響 生後7週令, 体重 20~29 g. のマウス (1群 12匹) に対して X線 400~700 R の照射を行ない, 照射後 30 日間の体重変化を毎日1回, 定時 (午前 10 時前後) に測定し, マウスの体重におよぼす X線照射の影響を観察した (Table I 参照).

マウスの体重は X線照射により急速に減少が起こり, 照射1日後からその影響が認められる. この体重減少反応はいずれの照射線量の場合にも約2週間続くが, 個々のマウスの最少体重時の照射前値に対する変動率は照射線量の多少にかかわらず, ほぼ類似した結果を示した. しかし, 最少体重を示す時期は照射線量の少ないほどそのバラツキが大きく表われた. 死亡例ではほとんどの場合に, 死亡時に最少体重を示しているが, その2~4日前から体重減少は急速になる. また, 生存例では一時的には体重減少が起こるが, やがて回復し, 照射30日後に

^{*1} 第1報: 本誌, 87, 654 (1967).

^{*2} 日本薬学会第85年年会で発表 (1965年4月).

^{*3} Anagawa, 4-chorne Chiba-shi.

1) F. Ellinger: "Medical Radiation Biology" 347, Charles C Thomas Publisher, Springfield, Illinois, U. S. A. (1957); W. D. Claus: "Radiation Biology and Medicine" 113, Addison-Wesley Publishing Company, Inc., Massachusetts, U. S. A. (1958).

TABLE I. Influence of X-Irradiation on Body Weight of ddY Male Mice

X-ray (R)	Before irradi.		At time of minimum body weight		At time of death			At 30 days after irradi.
	No. of mice	Mean body weight (g.)	Days after irradi. (day)	Mean rate of body weight change (%)	No. of death	Mean survival time (days)	Mean rate of body weight change (%)	Mean rate of body weight change of survived mice (%)
400	12	25.2	14.8 (4~30)	72.15	9	14.8 (4~27)	67.37	97.24
500	12	24.8	15.9 (4~24)	72.36	9	17.1 (9~24)	66.63	116.26
600	12	24.7	10.3 (6~14)	72.71	11	10.1 (6~18)	71.78	109.72
700	12	25.1	9.3 (6~14)	67.42	12	9.3 (6~14)	67.42	—

は照射前値あるいはそれ以上に増加することを認めた。なお、死亡したマウスはそのまま24時間放置しても体重に著しい変化のみられないことも確かめた。

II. X線照射線量とマウス体重変動率との関係 前述の実験(I)により、マウスの体重はX線照射により急速に著しい減少反応を示すことを認めたので、実験方法の部に記載したように体重のバラツキの少ないマウスを用いて、300~700 RのX線照射を行ない、照射後30日間の体重変動率を照射前値および非照射対照群と比較した。

Fig. 1 は生後5.5週令のマウス(1群10匹)について行なった実験の1例であるが、週1回あるいは2回体

Fig. 1. Weight Change of Mice after X-Irradiation

Fig. 2. Survival of Mice after X-Irradiation

重を測定し、照射後30日間の体重変化を観察したものである。なお、観察期間中に死亡したマウスについては、死亡時の体重を以後の計測に加算した。(この方法は以後のすべての実験に適用した) 非照射対照群は自然成長を続けるのに対して、X線照射群はいずれも体重減少が2~3週間後まで進行するが、特に、照射後0~3日と7~14日付近で2段階の減少反応を示すことを認めた。また、照射線量の増加にともなってこの体重減少が急速になっており、最低値に達するまでの時間が短縮される傾向がみられる。同時に観察した生存率の変化はFig. 2のようであった。

Fig. 1の結果から、照射後7, 14, 21, および30日におけるX線照射線量とマウス体重変動率との関係と比較するとFig. 3のようになる。この場合の体重変動率はそれぞれ対応する非照射対照群を100%として算出した。

Fig. 3. Comparison the Weight Change of X-Irradiated Mice with Non-Irradiated Control Mice each every Weeks

この結果、照射 2 週間後の変動が照射線量に対して最も直線的な関係を示した。そこで、この照射 2 週間後の体重を各照射線量別に対照群の 2 週間後の体重と比較して、その差の有意性を検定すると、300 および 400 R 照射群では危険率 5% で、また、500~700 R 照射群では危険率 1% で、いずれも有意な差が認められた。

III. X 線照射に対する体重変動と生存率との関係 X 線照射 2 週間後すでに体重変動が対照群に対して有意な差を示すことが確認されたので、この 2 週間後の体重変動率を同時に測定した 30 日間の生存率と放射線感受性を比較すると、生存率の変化は 500 R 以上の照射群においてのみ照射線量と比例するが (Fig. 5)、体重変動率は 300 R 照射群から変化を示し (Fig. 4)、生存率よりも鋭敏に反応することが確かめられた。

Fig. 4. Relation between Weight Change at 2 weeks after X-Irradiation and Irradiated Dose

Fig. 5. Relation between Survival rate for 30 days after X-Irradiation and Irradiated Dose

さらに、致死効果の現われない 300 R 以下の低線量照射による実験から、この 2 週間体重変動率は 200 R 以上の X 線照射群は対照群に対して有意な差を示した。

IV. 体重変動率と生存日数との相関 X 線 300~700 R 照射群について、照射にともなう 2 週間後の体重変動率と 30 日間の生存日数とについて両者の関係を検討すると、すべての照射群 (各群 27 匹) において有意な相関関係が認められ、体重減少の程度のはげしいものほど生存日数が短縮される傾向を示している。Fig. 6 は 600 R 照射群における両者の関係を示したものである。そこで、繰り返して行なった 300 R 以上の照射実験例について、30 日間の平均生存日数と、2 週間後の平均体重変動率との関係をまとめると、Fig. 7 のような関係になり、この場合にも有意な相関が認められた。

Fig. 6. Correlation between Weight Change at 2 weeks and Survival time for 30 days after 600 R X-Irradiation

$$r=0.78 \quad t=6.36 \quad (P<0.01)$$

Fig. 7. Correlation between Mean rate of Weight Change at 2 weeks and Mean Survival Time for 30 days after X-Irradiation

$$r=0.87 \quad t=9.39 \quad (P<0.01)$$

V. 体重変動率におよぼすマウスの生後週令の影響 生後 3~14 週令のマウス (1 群 15 匹) について, X 線 600 R 照射を行ない, 照射後 30 日間の体重変化を測定し, 体重変動の放射線感受性に対する照射時の生後週令の影響を検討すると, Fig. 8 のようになり, また, 2 週間後体重変動率を各週令について比較すると Fig. 9 のようになる. この結果, 4~5 週令付近が最も感受性が高く, それ以後は週令の増加にともなって低下することが認められた.

Fig. 8. Influence of Age of Mice on Weight Change after 600 R X-Irradiation

Fig. 9. Influence of Age of Mice Weight Change at 2 weeks after 600 R X-Irradiation

VI. 照射前体重の放射線感受性におよぼす影響 照射前の体重の大小によるマウスの放射線感受性の変化を, X 線 600 R 照射 2 週間後の体重変動と, 照射後 30 日間の生存率および生存日数とについて比較した.

TABLE II. Influence of Weight at Time of X-Irradiation on Radiosensitivities of Mice

Body weight (g.)	No. of mice	Before irradiat.	At time of 2 weeks after irradiat.		For 30 days after irradiat.	
		Mean of body weight (g.)	Mean of body weight (g.)	Mean rate of body weight change (%)	Mean survival rate (%)	Mean survival time (day)
12.0~15.9	16	13.80	10.18	73.76	6.25	9.8
16.0~19.9	14	17.49	12.17	69.58	7.15	14.3
20.0~23.9	15	22.74	16.58	72.91	33.33	18.1
24.0~27.9	28	25.76	19.22	74.61	28.58	18.1
28.0~32.0	17	29.07	23.10	79.46	64.70	23.4

dose of X-irradiation: 600 R

Table II に示すように, 体重 12~32 g. のマウスを 4 g. ごとの間隔で分類して行なったが, 照射後 30 日間の生存率と平均生存日数に関しては体重の大きいものほど感受性が低下するが, 2 週間後体重変動率に対しては 16~20 g. 付近のマウスが最も感受性高く, 以後は体重の増加にともなって低下しており, 生存率の変化と幾分異なった傾向を示した.

考 察

放射線障害防護物質の効力試験には, 各種の実験動物あるいは培養された細胞や組織などの実験材料が広く用いられているが, 多種のサンプルをスクリーニングする段階では, 主として, マウスあるいはラットの生存率を指標とした検定法が用いられている.²⁻⁴⁾ しかし, 放射線による致死効果に基づくこの反応は観察期間が比較的長く, 多くの場合は 30 日前後で行なわれており, 60~120 日, あるいはそれ以上の観察期間を用いている報告もある. そこで, 生存率の反応よりも短期間で, 生存率の場合と一致した結果の得られる指標が与えられるならば,

- 2) R. Huber, E. Spode: "Biologisch-Chemischer Strahlenschutz" Eine Übersicht in Tabellen I, II, III, IV. Akademie-Verlag, Berlin (1961, 1963).
- 3) A. Pihl, L. Eldjarn: Pharmacol. Rev., **10**, 437 (1958).
- 4) Z.M. Bacq: "Chemical Protection Against Ionizing Radiation" 16, Charles C. Thomas-Publisher, Springfield, Illinois, U.S.A. (1965).

防護物質の効力検定の際に多数のサンプルがより容易に行ない得るようになると考えられる。

Chapman 一派⁵⁻⁷⁾はマウス (Swiss albino mice) に対して X 線 50~26755 R 照射した場合の体重変化の結果から、照射線量の増加にともなう体重減少率が増大することを認め、LD₅₀ 付近の線量では照射後 1~4 日と 9~14 日頃に急激な体重減少が起こるが、この第一次の減少反応は 50~1050 R の範囲で、また、第二次の反応は 250~1050 R の範囲で照射線量と直線的な関係にあると報告している。さらに、Ellinger, *et al.*,^{1,8)} 尾上⁹⁾はマウスで、Bond, *et al.*,¹⁰⁾ Nims, Sutton 等¹¹⁾はラットで、Smith, *et al.*¹²⁾ はモルモットで、いずれも照射線量と体重変動の関係を報告している。Fig. 1 で認めたように、ddY マウスに対する X 線照射によって起こる二段階の体重減少反応は、前述の Chapman 等の結果とよく一致した変化を示している。なお、観察中に死亡したマウスの体重をそれ以後の計算から除外してしまうと、生存マウスのみ体重変動となり、観察の途中からしだいに増加を示すようになり、放射線による体重変動が過小評価されるおそれがある。この欠点を補うために、尾上⁹⁾は生存例のみの照射前値に対する変動率をもって示しているが、この方法によってもなお不十分である。完全な方法とはいえないが、本報においては死亡時 (正確には死亡後 24 時間以内) の体重を測定し、以後の計測に加算して変動率を求めた。放射線照射に基因する体重減少はほとんどが照射後 2 週間以内に極限に達しており、(Table I 参照)、とくに、照射 2 週間後の体重変動率をもって論ずるならば、体重変動の過大評価になる可能性はごく少ないものと考えられる。また、Fig. 4~7 の結果から、放射線に対する biological dosimeter として体重変動が致死効果よりもより鋭敏な反応であるといえる。本報においては飼育条件の検討を行っていないが、この点を考慮すればさらに感受性を高めることができるものと考えられる。この体重変動は同時に他の生物学的諸因子の測定を併用することが可能である利点がある。

体重の放射線感受性に対する生後週令の影響については、Abrams¹³⁾ は生後 3~6 週令がもっとも鋭敏であると報告しているが、Fig. 8 および Fig. 9 の結果はこれとよく一致している。また、放射線障害防護薬剤の効力試験には生後 4~6 週令の範囲の ddY 雄マウスが適当であると考えられる。

総 括

マウスの体重は X 線照射に対して特異な減少反応を示し、照射 2 週間後の体重変動率は照射線量の増加にともなう直線的に変化することを認めた。また、この体重変動率は生存率と同一の傾向を示し、かつ、生存率の変化と比較してより鋭敏であり、より低線量で、また短期間で放射線の影響を観察することが可能である。

本研究の 1 部は昭和 39 年度科学技術庁原子力平和利用研究委託費によることを感謝する。

放射線医学総合研究所薬学研究部

- 5) W. H. Chapman, E. P. Cronkite: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **75**, 318 (1950).
- 6) W. H. Chapman: *Radiation Res.*, **2**, 502 (1955).
- 7) W. H. Chapman, E. A. Jerome: *Radiation Res.*, **4**, 519 (1956).
- 8) F. Ellinger, J. E. Morgan, F. W. Chambers: *Naval Medical Research Institute Project NM 006012.04, Report 44* (May 15, 1952).
- 9) 尾上: *日医放誌*, **19**, 2366 (1959).
- 10) V. P. Bond, M. N. Swift, A. C. Allen, M. C. Fisher: *Am. J. Physiol.*, **161**, 323 (1950).
- 11) L. F. Nims, E. Sutton: *Am. J. Physiol.*, **171**, 17 (1952).
- 12) W. W. Smith, I. B. Ackermann, F. Smith: *Am. J. Physiol.*, **168**, 382 (1952).
- 13) H. L. Abrams: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **76**, 729 (1951).