

# 放射線誘発胎児死亡および奇形発生抑制を指標としての 醤油の生物学的効果の側面

佐 藤 幸 男

The Use of Soy Sauce in Inhibition of Radiation Induced Fetal Death and Anomaly

Yukio SATOW

**Key words** : 醤油 Soy sauce, 実験奇形 Experimental anomaly, 放射線 Radiation, 抑制 Inhibition, コバルト 60 Cobalt-60

## 1. は じ め に

醤油は日本の伝統的な調味料として定着し、最近では世界的にも広く浸透している。その構成成分は塩分の他に多くのアミノ酸や有機酸を含み独特の風味を醸し出している。

一方、放射線は疾病の診断や治療に重要な役割を果たしているが、環境変異原、催奇形原、および発癌性を有し、それが人類に及ぼす影響や実験的な研究については枚挙に暇がない。しかし奇形発生の予防、或いは奇形発生頻度の低下を志向した研究に着眼するとその数は少なく効果も定かではない。この胎児の死亡抑制や奇形発生予防と醤油とを結びつける実験結果の報告が本文の主旨である。それは味噌が癌の発生を抑制するという一連の実験<sup>1)</sup>の流れとして行われた。その結果、或る一定の条件下では、妊娠ラット母体にコバルト60を照射する前に醤油を投与することで、その胎仔の死亡や奇形発生頻度の低下をもたらす、一方では、液性の放射性物質であるトリウム水の体外排泄を早めて血中濃度を下げる結果が得られた。本文では上記の様な視点から醤油の効用についての生物学的側面を紹介したい。

## 2. 材 料 と 方 法

### (1) 実験動物

生後2～3カ月齢、体重250～300gの成熟した呑電系ラット(Nippon CLCA)を使用した。夕刻より雌

雄を同衾させ、翌朝膈脂膏の認められた雌を妊娠0日と同定した。飼料はオリエンタル固形飼料を与え、他に水道水を自由に摂取させた。

### (2) 放射線照射について

(i) コバルト60ガンマ線を奇形発生の感受期に相当する妊娠8日目、9日目、10日目の母体に150ラド又は200ラド(線量率50ラド/分)を1回全身照射した。(ii) 液性放射性物質トリウム 50 mCi を含む生塩水 5 ml を1回妊娠ラット母体腹腔内に注射し(Radiochemical center, Amersham) U.K. 製、 $3.70 \times 10^{10}$  Bq (1ci/ml) を生塩水で  $7.40 \times 10^9$  Bq (200 m Ci/ml) に希釈した)、その後1, 2, 3, 4, 5, 6, 7および8日目に定刻1回尾静脈から採血し、同時に尿も採取して液性シンチレーションカウンターで血中、尿中の放射性濃度を測定した。

### (3) 醤油だけの投与

圧搾生揚醤油を使用した。妊娠ラット母体に経口ゾンデで妊娠8日目、9日目、10日目に2, 3, 4.5, 5および6 ml を1回経口投与した。母体はそのまま飼育を続け妊娠18日目に開腹して胎児を摘出し胎仔の奇形について顕微解剖を行った。

### (4) 醤油の投与と放射線照射について

妊娠ラット母体に放射線(コバルト60)を照射する前、3時間、2時間30分、2時間、1時間30分、1時

間、30分前に各々2, 3, 4.5, 5, および6 mlの醤油を1回経口ゾンデで注入後、コバルト60を前記(2)－①に従って照射した。これらの実験に先立ち、予備実験として、ラット妊娠母体にコバルト60を照射した後に醤油を投与しその胎児を調べたが、奇形発生予防効果は認められなかったため、本実験ではコバルト60照射前に醤油を投与することにした。

#### (5) ラット胎児の観察について

妊娠8日目ラット母体をエーテル麻酔下で開腹し胎児を摘出し着床胎児数、死亡胎児数、生存胎児数の観察を行い、次いで実態顕微鏡下で剖検し外表および内部奇形の検索を行った。

### 3. 結 果

#### (1) コバルト60照射による結果

妊娠8日目および9日目ラット母体にコバルト60を150ラド又は200ラド照射して得られた結果を表1に示す。それによると8日目、200ラド照射群では着床数160例(母体16例)中、死亡吸収は84例(52.5%)、生存数76例(47.5%)である。生存胎児にみられた奇形は、主に心臓奇形が40例(52.6%)認められた。照射線量150ラドの場合は死亡例は31.0%と減少し生存例は69.0%と増加している。奇形例は59.4%とやや多い。9日目照射では200ラドおよび150ラド照射群で同様の傾向が認められる(表1)(図1, 図2)。

表1 妊娠ラット母体にコバルト60を照射した場合の胎児の死亡、奇形率

妊娠日	照射線量 (ラド)	着床胎児数 (%)	死亡胎児数 (%)	生存胎児数 (%)	生存胎児中の奇形数, 主に心奇形 (%)
8	150	100 (100)	31 (31.0)	69 (69.0)	41 (59.4)
	200	160 (100)	84 (52.5)	76 (47.5)	40 (52.6)
9	150	110 (100)	32 (29.1)	78 (70.9)	44 (56.4)
	200	105 (100)	45 (42.9)	60 (57.1)	40 (66.7)



図1. コバルト60を200ラド、胎令8日に照射され胎令18日に母体が開腹、摘出されたV字型多胎のラット胎仔。向って右側には子宮筋層が剥離され羊膜に包まれた4例の生存胎仔(星印)と2例の死亡胎仔(矢印)がみられ左側には3例の生存、2例の死亡例がみられる。生存例中に奇形と正常例が混在する。

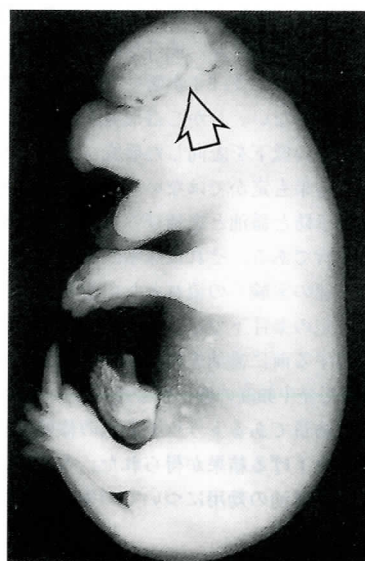


図2. コバルト60を200ラド、胎令8日目に照射された胎令18日のラット胎仔奇形例(図1の生存胎仔中の1例)。頭蓋骨が欠損し大脳が露出(矢印)している外脳症で、これはヒトの無脳症に相当する。

## (2) 醤油だけの投与による結果

妊娠8日目, 9日目, 10日目ラット母体に醤油を各々2.0 ml ~ 6.0 ml 経口投与した(表2)。それによると8日目に5 ml 投与例と9日目に4.0 ml 投与例に, 2例ずつの死亡例がみられた以外は胎児の死亡吸収例はみられず, 奇形例も見出し得なかった。因みに, この程度の死亡吸収例は無処置の対照例でもみられるのが常である。

## (3) コバルト 60 照射前に醤油を投与した結果

コバルト60を妊娠8日目と9日目のラット母体に照射する前3時間~30分に2~6 ml の醤油を経口投与して胎児を観察した。その結果, 妊娠8日目に醤油4~5 ml 投与例が最も効果的に胎児の死亡例を減少さす傾向が認められた(表3)。これらの値を分かり易くグラフに示すと(図3), 醤油投与群で死亡胎児は減少しその傾向は照射前30分投与群で著明であり, 生存胎児

表2 妊娠ラット母体に醤油だけを投与した場合の胎児の死亡, 奇形数, 死亡胎児は極めて少ない。

妊娠日	醤油量 (ml)	着床胎児数	死亡胎児数	生存胎児数
8	2.5	15	0	15
	4.0	11	0	11
	5.0	10	2	8
	6.0	13	0	13
9	3.0	12	0	12
	4.0	18	2	16
	5.0	17	0	17
	6.0	13	0	13
10	2.0	15	0	15
	6.0	14	0	14

表3 コバルト60照射前に醤油を投与した場合の胎児の死亡, 奇形率, コバルト60照射30分前の投与例で奇形が低下している。

妊娠日	コバルト60 線量(ラド)	醤油量 (ml)	コバルト60照射前 の醤油投与時間	着床胎児数 (%)	死亡胎児数 (%)	生存胎児数 (%)	生存胎児中の 奇形胎児数(%)
8	200	4.5	3.0	110 (100)	56 (50.9)	54 (49.1)	25 (44.6)
8	200	4.5	2.5	98 (100)	44 (44.9)	54 (55.1)	19 (43.2)
8	200	4.5	2.0	140 (100)	49 (35.0)	91 (65.0)	21 (42.8)
8	200	4.5	1.5	105 (100)	42 (40.0)	63 (60.0)	19 (45.2)
8	200	4.5	1.0	130 (100)	43 (33.1)	87 (66.9)	17 (39.5)
8	200	4.5	0.5	181 (100)	52 (28.7)	129 (71.3)	20 (38.5)

の増加が認められた。

## (4) 醤油投与後のトリチウム水の血中および尿中濃度の推移について

これまでの実験でコバルト60照射による胎児の死亡や奇形発生が醤油によって抑制される結果が得られたが, それらの実験と並行して液性の放射性物質に被曝した場合の検討を行った。即ち, 妊娠8日目ラット母体に醤油5 ml を経口投与し, その30分後にトリチウム水30 mCi を5 ml 生塩水に溶解して腹腔内に注射した。トリチウム水注射後1~10日(妊娠9日~18日目に相当)にわたって醤油投与群と非投与群のラット母体から定期的に尾静脈から採血し, 同時に腹部圧迫によって尿も採取しそれらのトリチウム濃度を測定した。その結果, 血中では醤油投与群でトリチウム濃度が減少し(図4), 同様な結果が尿でも認められた(図5)。

以上から醤油に含まれる諸成分によって液性放射性物質の血中および尿からの排泄が促進され, 両者でのトリチウムの濃度が低値を示す結果が得られた。血中および尿中におけるトリチウム濃度は1日1回定刻での測定値であり蓄積線量ではない。なお, トリチウム水を50mCi 妊娠8日目ラット母体腹腔内に注射すると, その胎児の着床数15, 死亡吸収0, 生存数15, その中の奇形5 (33.3%), 5例中4例が心臓奇形(26.7%)という予備実験の結果が得られている<sup>3)</sup>。

## 4. 考 察

醤油はその源を中国に発する径山寺(金山寺)味噌を造る時の上澄み液から発見されたとされ, 大豆, 小麦を原料とした麴に食塩を加えて発酵, 熟成させ香味が加えられた日本の伝統的な調味料として特有な風味を醸し出し生活に深く浸透し現在は世界各国で多用されている。その成分は必須アミノ酸など多くのアミノ

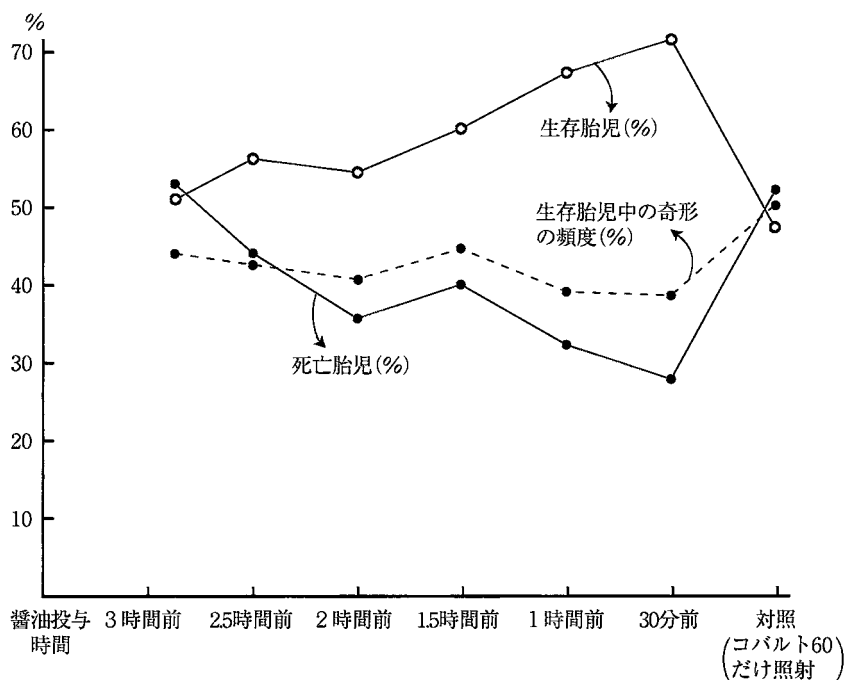


図3. 表3をグラフ化したもの。妊娠8日目ラット母体にコバルト60, 200ラド照射前30分～3時間に醤油を4.5 ml 経口投与した時のラット胎児の変化。コバルト60照射30分前の投与で奇形の頻度が低い。

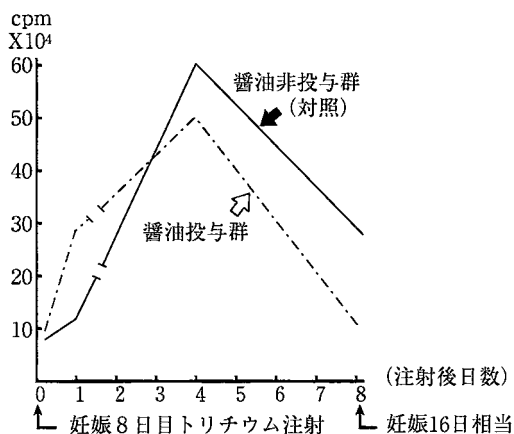


図4. 妊娠ラット母体腹腔内にトリチウム水を50 mCi 注射した後の経時的な母体血中トリチウム濃度の推移。醤油投与群で血中トリチウム濃度が対照(醤油非投与群)に比べて低い。

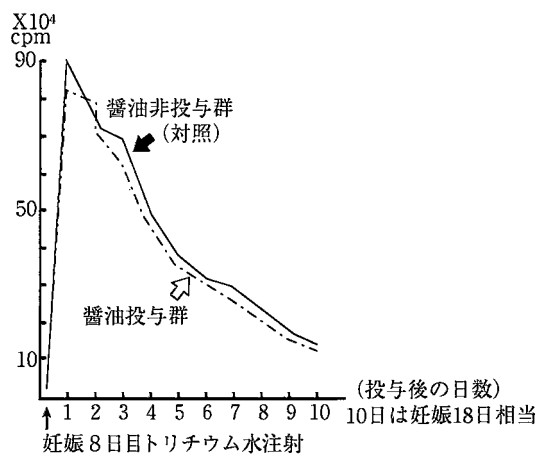


図5. 妊娠ラット母体腹腔内にトリチウム水を50 mCi 注射した後の経時的な母体尿へのトリチウムの排泄経過。蓄積尿量ではなく、1回の排尿量なので、尿中に占めるトリチウム濃度は醤油投与群で低い。

酸、有機酸を含み、その栄養価も高い（表4、5）<sup>9)</sup>。

一方、各種放射線が哺乳類の胎生期に及ぼす影響の一つとして胎児の流・早・死産や奇形（先天異常）発生が挙げられる。胎児の发育過程において奇形発生の感受期に相当する器官形成期（図6）に適量の放射線に被曝すると容易に奇形が惹起されることは、動物実験による例についてはカリフォルニウム252、速中性子、セシウム137、トリチウム水、コバルト60などの核種を用いた我々の実験にもみられるように枚挙に暇がない<sup>2-5)</sup>。この様に放射線で実験的に奇形を惹起し、その異常発生機構解明の研究は多く成されているが奇形発生予防の実験は少なく予防効果も定かではない。胎児の死亡と奇形発生は表裏の関係にあり胎生期に催奇形性要因が作用すると、それは同時にある程度の胎児の致死効果ももたらす事は周知の事実である。

元来、醤油は調味料として開発、使用され、それ以外の使用目的はなじまず、一般的には放射線による奇形発生の予防効果が期待される現実味は乏しい。醤油と奇形抑制の実験は1992年頃から行われていた味噌に発癌の抑制効果が認められた実験<sup>1)</sup>の延長線上にある。味噌と醤油の組成には多くの共通点があること、実験

によって正常発生から外れた異常発生、即ち癌や奇形の頻度を低下さす結果が得られたこと等が両実験の共通点である。当初は、醤油による胎児の死亡や奇形抑制の効果については全く未知数であったが、これまで述べてきたように醤油投与の時期と量が定められた一定条件下でその効果が認められた。醤油の生物学的な作用の一つの側面として本実験で得られた結果は、それなりに意義を持つものと考えられる。一方、奇形発生に関わる種々な条件によって、得られる奇形の頻度や内容も一様ではない。用いられる実験動物の種差や催奇形性物質の種類、投与（照射）の時期と量によって、生じる奇形の頻度と内容が異なり、その発生機構についても種々な環境要因と遺伝的要因が関与する多因子性とされている。本実験で得られた結果の評価についても、その与えられた条件も充分に考慮されるべきであろう。体重約300gの妊娠ラット母体に醤油4.5ml投与することは体重50kgのヒトに対しては765ml（4合5勺）の投与量に相当する。醤油は種々なアミノ酸などの栄養素を含み、特に市販の成分をみても、食塩、窒素、アルコール分、還元糖など水代謝や利尿を促す成分も含まれている（表6）。それらが総合的に

表4 各種醤油のアミノ酸含有量（全窒素を1%とした場合のmg/ml）

アミノ酸	市販醤油A		市販醤油B		醸造醤油		アミノ酸液
	遊離アミノ酸	全アミノ酸	遊離アミノ酸	全アミノ酸	遊離アミノ酸	全アミノ酸	遊離アミノ酸
アスパラギン酸	4.11	5.79	1.70	4.58	4.20	6.76	8.56
スレオニン	1.47	1.80	1.83	2.97	1.66	2.72	1.28
セリン	2.55	2.94	2.56	3.31	3.65	4.11	3.58
グルタミン酸	6.78	13.45	8.36	11.19	9.16	13.40	11.04
プロリン	2.05	3.26	1.56	3.31	1.46	3.16	0.85
グリシン	1.42	2.58	1.65	2.33	1.88	2.75	5.16
アラニン	2.63	3.05	3.76	3.96	3.14	3.33	1.58
バリン	1.93	2.93	3.27	3.34	4.16	4.36	1.36
メチオニン	—	—	0.59	—	0.27	0.43	—
イソロイシン	2.06	2.84	2.06	2.77	2.44	3.82	2.85
ロイシン	3.58	3.83	3.58	4.06	4.46	4.42	4.14
フェニルアラニン+チロシン	3.22	3.45	3.28	3.41	3.53	5.46	3.25
γ-アミノ酢酸	0.18	—	0.43	—	0.46	—	—
トリプトファン	0.24	—	0.51	—	0.41	—	—
リジン	5.28	5.74	3.94	4.70	4.88	4.98	4.48
ヒスチジン	2.51	3.21	0.91	1.10	1.94	1.95	0.18
アルギニン	2.72	3.76	1.60	2.45	2.13	2.25	3.95

表5 各種醤油のアミノ酸分析値 (mg/ml)

試 料	全窒素	アミノ 態窒素	アルギ ニン	グルタ ミン酸	グリシン	イソロ イシン	ロイシン	リジン	メチオ ニン	フェニル アラニン	スレオ ニン	パリン
生 場 A	1.394	0.790	1.00	11.15	3.47	3.52	5.40	4.03	0.90	3.54	3.12	4.04
B	1.078	0.594	0.77	8.17	2.64	2.82	4.07	2.98	0.73	3.16	2.64	3.17
溜 生 場	2.438	1.289	2.07	11.63	5.05	5.46	8.16	7.62	1.36	4.78	5.92	6.93
速 醸 生 場 A	1.342	0.766	0.64	8.32	—	—	—	—	1.01	4.07	2.83	3.81
B	1.278	0.703	0.86	—	—	—	—	—	0.86	3.58	2.72	3.59
アミノ酸液 A	1.479	1.012	4.95	14.69	4.19	3.91	6.98	5.78	0.75	4.30	4.40	5.03
B	2.032	1.224	5.50	17.21	6.65	4.83	9.38	6.50	1.47	5.26	5.28	6.83
2号アミノ酸液 A	2.220	1.418	6.75	10.61	8.68	6.61	11.06	3.92	1.88	10.90	11.20	9.38
B	2.200	1.510	6.01	11.53	8.12	5.89	7.36	11.20	0.89	6.10	8.16	9.58
C	2.410	1.590	5.64	12.61	8.32	6.82	8.03	10.88	0.70	9.91	7.92	9.58
市 販 醤 油 A	1.200	0.590	2.21	6.26	2.38	2.38	3.83	2.75	0.57	2.45	2.06	—
B	1.538	0.835	2.61	6.84	2.90	3.53	4.79	3.56	0.84	3.75	2.96	—
C	1.131	0.663	3.24	5.69	2.59	2.52	4.21	3.55	0.42	2.96	3.04	3.62
D	1.245	0.699	1.60	7.23	2.51	3.02	4.54	3.32	0.78	2.82	2.84	3.60
E	1.223	0.649	1.43	8.06	2.43	2.82	4.30	2.76	0.66	2.71	2.88	3.69
F	0.423	0.267	2.30	6.03	2.25	3.01	4.58	3.17	0.21	0.96	0.84	—
G	1.163	0.580	1.11	3.21	1.13	0.64	1.77	1.34	0.77	3.64	2.52	3.39
H	1.199	0.627	2.92	9.25	2.67	2.73	4.80	3.43	0.60	3.58	2.52	3.20
I	0.897	0.504	2.87	6.07	2.45	2.38	3.94	2.93	—	3.13	1.60	2.93
J	1.418	0.817	2.67	8.13	3.95	3.41	5.09	4.80	0.66	3.54	2.52	4.35
K	1.620	0.851	1.70	8.07	3.39	3.55	5.54	4.00	0.94	3.63	2.32	4.17

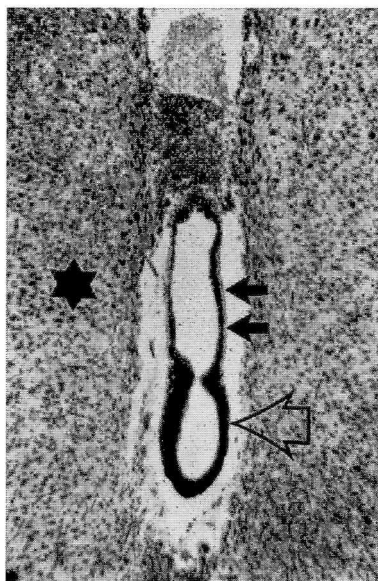


図6. 胎令8日目のラット胎仔光顕組織像。母体子宮筋層(星印)に包まれた全長約1mmの卵円筒期の胎仔がみられる。↑↑の部位は将来、胎盤と臍帯になり、↑印の部位は胎児に發育する。この時期は奇形発生率の高い感受期で器官形成期の初期(ヒトでは約1.5ヶ月令)に相当するが、内、中、外、胚葉細胞が出揃った時期である。

作用して、正常発生から外れた異常発生を抑制する効果をもたらしたと思われる。現在のところ、そのメカニズムについては不明の点が多く、それを確かめるためにはさらに多くの実験の追加が必要となろう。かつて、昭和の初期に、醤油を大量に飲むと一過性に発熱するので徴兵検査を免れるために使われたとの風説があった。発熱は生体にとっての侵襲への反応を意味しているが視点を変えれば一過性に代謝が亢進している左証ともいえる。

すでに述べた様に醤油を放射線防御剤として使用することは現実味に乏しいが、本実験では放射線防禦剤の発掘もさることながら我々の生活に身近な化学物質や食品についての催奇形性、或いは催奇形性抑制の性質をチェックすることも主眼の一つにおいていた。醤油の持つ生物学的な影響について奇形発生率の変化を一つの指標として眺めた本実験を通じて日本の伝統的な調味料について一つの資料を提供したい。

## 5. 謝 辞

本実験の遂行にあたって種々、御尽力、御協力頂いた広島大学原爆放射線医学研究所、予防腫瘍研究分野 伊藤明弘教授、環境変異研究分野 莊司俊益先生および日本醤油協会の伊東久次郎専務理事、新井昇常務

表6 市販うすくちの一般成分

	食塩 %	全窒素 %	固形分 <sup>1)</sup> %	アルコール %	還元態 %	F.N. <sup>2)</sup> %	分解率 <sup>3)</sup> %	吸光度 <sup>4)</sup> 530 nm	pH	グルタミン酸%
うすくちA	19.11	1.182	15.73	1.16	5.34	0.671	56.8	0.37	4.83	0.990
うすくちB	19.83	1.177	14.91	1.29	4.97	0.720	61.2	0.26	4.76	1.213
うすくちC	19.77	1.178	14.36	1.25	2.08	0.726	61.6	0.29	4.70	0.982
うすくちD	19.74	1.192	15.18	1.89	3.77	0.705	59.1	0.28	4.73	1.008
うすくちE	19.10	1.150	15.11	0.87	3.63	0.667	58.0	0.41	4.73	1.062
特級		1.15 以上	14 以上	0.7 以上				22 番以上		
うすくちF	20.06	1.146	13.27	0.74	2.99	0.648	56.5	0.32	4.77	0.810
上級		1.05 以上	12 以上					22 番以上		
こいくち	17.43	1.547	18.36	1.36	3.35	0.937	60.6	1.18	4.65	1.127
特級		1.5 以上	16 以上	0.8 以上				18 番未満		

<sup>1)</sup> 無塩可溶性固形分 <sup>2)</sup> フォルモール態窒素 <sup>3)</sup> F.N./全窒素×100 <sup>4)</sup> 22 番 (協会標準色 No.): 吸光度 0.554, 18 番: 吸光度 0.712

理事, 川中敬三理事, 小松幸男専任検査員の各位に感謝の意を表したい。

#### 主な参考文献

- 1) 伊藤明弘, 渡辺敦光: 味噌の生理機能について—発癌予防を中心に—. 放射線科学, **35**, (9) 303–308, 1992.
- 2) 佐藤幸男ら: 催奇形性効果を指標とした核分裂中性子の生物学的効果比. 広島医学, **41**, (3) 366–370, 1988.
- 3) 佐藤幸男ら: トリチウム内部照射の胎生期に及ぼす影響. 広大原医研年報, **26**, 124–133, 1985.
- 4) 佐藤幸男ら: 放射線誘発異常発生に関する熱ショック蛋白と c-fos, c-myc プロトオンコジン. 広島医学, **43**, 556–560, 1990.
- 5) 李 俊益, 佐藤幸男ら: ラット胎仔に対する <sup>60</sup>Co γ線照射の影響. 広大原医研年報, **28**, 167–181, 1987.
- 6) Circle, S. J.: Soybeans and Soybean Products. Interscience Publishers. Vol. 1, p. 275, 1950.

#### Summary

Human kind has enjoyed the benefits of radiation for disease diagnosis or treatment, although it is also well known that radiation is carcinogenic or teratogenic. The author of this thesis has been so far continuing with experimental study on anomaly by using various kinds of radiation.

For one experiment, it has become clear that with 200 rads of Co-60 irradiated on the 8 day pregnant rats 52.5% of the implanted fetuses die and 47.5% of them survive, and 52.6% of the surviving fetuses become deformed. In this thesis, for the purpose of preventing deformity, various amounts of soy sauce was orally dosed at certain time spans to 8-day-pregnant rats before irradiating 200 rads of Co-60. As a result in the group dosed with 4 to 5ml of soy sauce 30 minutes before irradiation, an effect was attained with the number of dead fetuses reducing to 28.8%, surviving fetuses increasing to 71.3%, and deformed fetuses decreasing to 38.5% out of the surviving litter. Up to now soy sauce has been established as a Japanese traditional seasoning, and recently has come to world-wide popularity.

It includes amino acids and organic acids as well as salt as its components, but to investigate the mechanism by which fetal anomaly is inhibited, more experiments are required. Furthermore, in an experiment conducted for reference, 5ml of soy sauce was orally administered to 8-day-pregnant rats, then 30 minutes after that 5ml of tritiated water, radioactive fluid, containing 50mCi of tritium was injected in the abdominal cavity, and an effect was attained that the tritium concentration in the blood and urine was lower than that among the control group.

It may seem to lack scientific credibility to use soy sauce, a seasoning, as a substance for protection from radiation, but one of the purposes of this experiment was to investigate food closely related to our daily life with a focus on studying the causation of deformity or the effects inhibiting deformity. It is the author's desire to offer data on the Japanese traditional seasoning through this experiment by looking into the biological effects of soy sauce with the variance of anomaly ratio as an index.