

NIRS-R-2

特別研究「中性子線等の医学的利用に関する調査研究」

研究経過中間報告書

(April, 1970 ~ March, 1973)

First Report on the Cancer Therapy with High Energy Particles and
the Utilization of Short Lived Radionuclides in Diagnostics.

November 1973



放射線医学総合研究所

National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

特別研究「中性子線等の医学的利用に関する調査研究」

研究経過中間報告書

(April, 1970 ~ March, 1973)

First Report on the Cancer Therapy with High Energy Particles and
the Utilization of Short Lived Radionuclides in Diagnostics.

November 1973

目 次

「中性子線等の医学的利用に関する調査研究」について（江藤秀雄）	1
特別研究班構成	3
(I) 中性子線等の測定に関する研究	
1. n, r 混合場中の r 線の深部量百分率曲線（川島勝弘、平岡 武、白貝彰宏、松沢秀夫）	4
2. 指頭型熱量計（稲田哲雄、佐方周防、星野一雄）	7
3. 硼素 (d, n) 反応による中性子線（稲田哲雄、平岡 武、西村明久）	10
4. 中性子線用組織等価物質の試作（平岡 武、川島勝弘、松沢秀夫）	12
(II) 生物学的効果に関する研究	
5. 正常肝細胞の特異的酵素活性に対する X線と中性子線の効果について （中沢 透、稲田哲雄、浅見行一、湯川修身）	15
6. 魚類の個体死および胚の孵化率に対する中性子線照射の影響（江藤久美、田口泰子）	18
7. 種々なる生物学的指標に基づく中性子線の RBE の検討（岩崎民子、丸山隆司、西村明久）	25
8. イオン化放射線による哺乳類 DNA の切断損傷の研究 （坪井 篤、寺島東洋三、渡部郁雄、安川美恵子）	29
9. マウス白血病性 L5178Y 細胞に対する X線速中性子線の致死効果 および、プロモデオキシユリジンの増感効果に関する研究（小川史顕、渡部郁雄）	34
10. マウス悪性黒色腫への速中性子線の効果（古瀬 健、久保あけ子、稲田哲雄、春日 孟）	40
11. 酸素濃度と各種培養細胞の放射線感受性 （稲田哲雄、古瀬 健、平岡 武、高橋いち、春日 孟）	44
12. マウスの精原細胞における染色体転座形成に関する 2MeV 中性子線の RBE （村松 晋、中村 弥、江藤秀雄）	47
13. Furth 氏肥胖細胞腫細胞における速中性子線の生物学的効果 （中村 弥、稲田哲雄、西本義男）	49
14. マウス腫瘍に対する速中性子線および X線照射の効果に関する比較研究 （浦野宗保、安藤興一、小池幸子）	53
15. C3H/He 移植乳癌を用いた速中性子線治療に関する基礎研究 （恒元 博、久津谷譲、相沢 恒、安藤興一、古川重夫、小池幸子、篠崎恭子）	57
16. C3H/He マウスの皮膚に及ぼす速中性子線および X線の 1 回照射、2 分割照射の影響（恒元博）	66
17. 速中性子線治療患者の末梢リンパ球における染色体異常 （石原隆昭、河野晴一、稲葉俊子、恒元 博）	69
(III) 悪性腫瘍の治療に関する研究	
18. D-T 中性子治療用コリメータの特性（丸山隆司）	73
19. 速中性子線による臨床的検討（恒元 博）	77
(IV) 短寿命アイソトープの医学利用	
20. ¹⁸ F-標識薬物の医学利用に関する研究： ¹⁸ F-パラア安息香酸のマウスにおける体内分布に ついて（有水 昇、藪本栄三、松本 徹、内川 澄、福士 清、井戸達雄、極田義彦、野崎正）	87
21. ¹⁸ F-標識化合物の製造に関する研究（井戸達雄、極田義彦、福士 清、野崎 正）	89
22. サイクロトロンによる ⁴⁸ K の製造に関する研究（井戸達雄、鈴木和年、野崎 正、巻出義紘）	92
23. ポジترون・カメラ（富谷武法、田中栄一、野原功全、飯沼 武）	94
(V) 医用サイクロトロンの安全管理に関する研究	
24. 速中性子線に対する種々物質による遮蔽効果（西村明久、丸山隆司、加藤義雄）	97
25. 大型サイクロトロンの補修作業により発散する放射性空気汚染に関する調査研究 （鈴木間左支、渡辺征紀、本郷昭三、大野 茂、大畑 勉）	100
附 サイクロトロンの建設経過（平本俊幸）	106

Table of Contents

Preface (Hideo Eto)	1
(I) Neutron Dosimetry	
1. Depth Dose Distribution of γ -rays in Mixed n- γ Field. (Katsuhiko Kawashima, Takeshi Hiraoka, Akihiro Shiragai and Hideo Matsuzawa)	4
2. Thimble Calorimeter for Mixed Field Dosimetry. (Tetsuo Inaba, Suoh Sakata and Kazuo Hoshino)	7
3. Thick Target B(d, n) Reaction 2.8 MeV for Neutron Therapy. (Tetsuo Inada, Takeshi Hiraoka and Akihisa Nishimura)	10
4. Tissue Equivalent Material for Neutrons. (Takeshi Hiraoka, Katsuhiko Kawashima and Hideo Matsuzawa)	12
(II) Biological Effects	
5. Effects of X- and Fast Neutron-Irradiation on Activities of Specific Enzyme Systems in Normal Liver Cells <i>in vivo</i> (Tohru Nakazawa, Tetsuo Inada, Kouichi Asami and Osami Yukawa)	15
6. Mortality Response of Goldfish after Exposure to Fast Neutrons and RBE of Fast Neutrons for Inhibition of Hatchability in <i>Oryzias Embryos</i> (Hisami Eto and Yasuko Taguchi)	18
7. The Relative Biological Effectiveness on <i>Artemia</i> Exposed to Fast Neutrons (Tamiko Iwasaki, Takashi Maruyama and Akihisa Nishimura)	25
8. DNA Damage of Mammalian Cell by Ionizing Radiation. (Atsushi Tsuboi)	29
9. Lethal Effects of Fast Neutron and Sensitization with 5-Bromodeoxyuridine in Mouse Leukemic L5178Y Cells. (Fumiaki Ogawa and Ikuo Watanabe)	34
10. Effect of Fast Neutrons Irradiation on B16 Mouse Melanoma <i>in vivo</i> (Takeshi Furuse, Eiko Kubo, Tetsuo Inada and Takeshi Kasuga)	40
11. Radiosensitivity of Various Cells <i>in vivo</i> under Hypoxic Condition. (Tetsuo Inada, Takeshi Furuse, Takeshi Hiraoka, Ichi Takahashi and Takeshi Kasuga)	44
12. Relative Biological Effectiveness of 200 KVP X-rays and 2 MeV Fast Neutrons for Inducing Translocations in Spermatogonia of Mice (Susumu Muramatsu, Wataru, Nakamura and Hideo Eto)	47
13. Biological Effect of Fast Neutrons on Furth's Mastocytoma Cell. (Wataru Nakamura, Tetsuo Inada and Yoshio Nishimoto)	49
14. Relative Biological Effect of Fast Neutrons and X-rays on a Murine Tumor. (Muneyasu Urano, Koichi Ando and Yukiko Koike)	53
15. Experimental Studies with $^3\text{C}/^3\text{H}/^3\text{He}$ Mammary Carcinoma for Fast Neutron Therapy. (Hiroshi Tsunemoto, Yuzuru Kutsutani, Hisashi Aizawa, Koichi Ando, Shigeo Furukawa, Yukiko Koike and Kyoko Shinozaki)	57
16. Relative Biological Effectiveness of Fast Neutrons Observed in Skin Reactions of Mice after Single or Fractionated Irradiation. (Hiroshi Tsunemoto)	66
17. Chromosome Aberrations in Peripheral Lymphocytes of Cancer Patients Receiving Neutron Therapy (Takaaki Ishihara, Sei-ichi Kohno, Machiko Inaba and Hiroshi Tsunemoto)	69
(III) Therapy of Malignant Tumor	
18. Clinical Trials with Fast Neutrons (Hiroshi Tsunemoto)	73
19. Characteristics of Collimator for D-T Neutron Radiotherapy (Takashi Maruyama)	77

(IV) Medical Application of Short-Lived Radioisotope

20. Medical Uses of ^{18}F -labeled Compounds: Study on the Distribution of ^{18}F -para-Benzoic Acid in Mice
(Noboru Arimizu, Eizo Yabumoto, Toru Uchikawa, Kiyoshi Fukushi, Tatsuo Ido, Yoshihiko Kashida and Tadashi Nozaki)87
21. The Production of ^{18}F Labelled Organic Compounds.
(Tatsuo Ido, Yoshihiko Kashida, Kiyoshi Fukushi and Tadashi Nozaki)89
22. The Production of ^{48}K by IPCR Cyclotron
(Tatsuo Ido, Kazutoshi Suzuki, Tadashi Nozaki and Yoshihiro Makiide)92
23. Positron Camera (Takehiro Tomitani)94

(V) Health Physics of Cyclotron

24. The Attenuation of Fast Neutrons in Several Materials.
(Akihisa Nishimura, Takashi Maruyama and Yoshio Kato)97
25. An Investigation on the Radioactive Atmosphere Contamination Produced in the Maintenance Works of a Big Cyclotron
(Masashi Suzuki, Seiki Watanabe, Shozo Hongo, Shigeru Ohno and Tsutomu Ohata)100
- Appendix Construction of Cyclotron at NIRS
(Toshiyuki Hiramoto)106

「中性子線等の医学的利用に関する調査研究」について

班 長 江 藤 秀 雄

昭和44年6月、原子力委員会の決定にもとづき、医用サイクロトロンが本研究所に設置されることとなり、昭和45年度よりその整備に着手するとともに5カ年計画で「中性子線等の医学的利用に関する調査研究」を特別研究として推進することとなった。

速中性子線を用いた放射線治療に関しては、既に1948年米国の R. S. Stone による臨床的報告があるが、その後種々の理由で中断された。しかしながら、最近、中性子線はX線、 γ 線および電子線と異なり腫瘍組織内の酸素分圧と比較的關係なく、腫瘍に対して効果を発揮することが明らかとなり、中性子線を悪性腫瘍の治療に利用することが有望視され、欧米諸国において再び実施されるにいたった。本調査研究は、わが国における放射線の医学利用における研究開発の一環として、サイクロトロンを利用し総合的な研究体制のもとに、中性子線による悪性腫瘍の治療に関連する諸問題を解明するとともに、サイクロトロンにより生産される短寿命ラジオアイソトープの医学的利用についても研究することを目的とするものであるが、昭和45年度本特別研究が発足してよりすでに3カ年を経過したので、この間における研究成果をまとめ、研究経過中間報告書を作成することとした。しかしながら、サイクロトロン装置は昭和48年度末に完成が予定されているので、実際上の研究は中性子発生装置として本研究所既設のパン・デ・グラフを使用し、また一部の研究については理化学研究所のサイクロトロンを借用して実施した。なお本調査研究の遂行にあたっては

I 中性子線等の測定、II 中性子線の生物学的効果、III 中性子線による悪性腫瘍の治療、IV 短寿命アイソトープの医学的利用およびV 医用サイクロトロンの安全管理に関し、それぞれ研究グループを編成して研究を推進している。

I 中性子線等の測定に関する研究

速中性子線照射の医学的利用にあたっては、量的には生体の吸収線量、質的にはLETに関する測定ないし算定がその物理的基礎となるものである。とくに、生体の吸収線量を正確に評価する必要があるが、現在のところ

標準的な測定法が確立されていないので、正確な実用的測定法の確立に寄与することを目的として、①線量計の開発、②中性子スペクトルの測定および③中性子のLETの分布の算定などの研究を実施している。

中性子の線量測定にはBragg-Grayの原理の利用をはじめ、化学的方法その他があるが、線量計の開発にあたっては、例えば電離箱の場合には槽壁材料としては中性子に対して生体組織と等価な物質を使用する必要がありまた他の測定法においても吸収体は水または組織と等価な物質であることが必要である。また実際の中性子線照射においては γ 線が混入しているため、中性子線と γ 線の混合場において、これを区別して吸収線量を測定する方法の開発が必要となる。現在、組織等価物質の試作、化学線量計および指頭型熱量計の試作と吸収線量の測定、および中性子、 γ 線混合場における γ 線の測定法などについて研究を実施している。また質的問題に関しては軟組織中の中性子線のLET分布の算定に基づく線量平均LETの算出、物質通過後における中性子エネルギー分布の変化、その他につき研究を進めている。

II 中性子線の生物学的効果に関する研究

速中性子線による悪性腫瘍の治療にあたって必要となる生物学的効果に関する基礎的知見を得るため、速中性子線の腫瘍および正常組織に対する効果を①分子②細胞③組織および④個体の各レベルより検討し、障害および回復の機構を解明することを目的とする。種々の *in vitro* および *in vivo* 系腫瘍細胞を用い生物学的効果比(RBE)の決定、酸素効果、分割照射の影響等の検討、生残曲線の解析によるX、 γ 線の放射線感受性の定量的比較、障害および回復の機構の研究を行い、また組織レベルでは正常組織に対する影響として造血系、消化管系、生殖腺、皮膚等の再生系組織につき検討を行なっている。個体レベルとしては宿主と腫瘍増殖の相関性などに注目して動物実験を行い、また中性子線治療患者の末梢血液中のリンパ球の染色体異常を指標として検索を行った。また酸素濃度測定装置を試作し、これを用いて癌細胞および正常組織などについて酸素濃度の測定を実施

中である。

Ⅲ 中性子線による悪性腫瘍の治療に関する研究

速中性子線の腫瘍に対する効果と周囲の健全組織に対する反応とを追求し、放射線治療効果比の面から最適な速中性子線治療法を検討するとともに、速中性子線の局部照射の際の生体反応、特に局所、全身の晩発性反応を追求し、確実な速中性子線治療技術の確立を目的として①治療効果、②治療技術および③薬物の利用による治療効果の増強に関する研究を実施中である。

バン・デ・グラフよりの2MeV中性子線を用い、主として表在性腫瘍を対象とし19例の治療を行ったが、その結果(a)速中性子線の治療効果比はX線よりも明らかに改善されること、(b)放射線抵抗性癌の治療には速中性子線は有力な手段となる可能性があることなどを明らかにし得た。治療技術の開発に関しては治療室、治療準備室、治療計画室などに関連して多くの問題があるが、現在、速中性子の治療を容易に、かつ速かに実行するための多段階型コリメーターの実用化を検討中である。また薬物の利用に関しては、エピサーマル中性子の利用の可能性を検討するため有効な増感剤としての含硼素化合物としてCarboraneに関する調査研究を進めている。

Ⅳ 短寿命アイソトープの医学的利用に関する研究

サイクロトロンによって多種類のラジオアイソトープとくに短寿命でポジトロンを放出するアイソトープが生成されるが、これらの医学的利用について研究することを目的とし、アイソトープの生産および利用に関する①調査研究および②実験的研究を実施中である。すなわち(a)生産技術面に関してはターゲットの作製、粒子線強度と取率、ターゲット冷却方式、ターゲットの移送、ター

ゲットよりのアイソトープの分離操作等に関する調査研究、(b)R Iの分離、精製、標識および測定面に関しては理研サイクロトロンを利用し、同研究所の野崎氏の指導を得て¹⁸K化合物の合成を行い、また(c)医学的利用面に関しては前記化合物を用いての動物実験と臨床的有要性の検討、R I標識化合物の生体内代謝の研究およびイメージ処理、動態解析法の研究、ポジトロンカメラの試作などを推進している。なお、初年度は実験の準備段階であったため、医用サイクロトロンによるアイソトープの生産および医学利用についての文献などを生産、測定、医学利用の3項目に分類し、膨大な調査研究を行った。

Ⅴ 医用サイクロトロンの安全管理に関する研究

サイクロトロンを利用して速中性子線治療などを行う場合、安全性の確保のために必要な患者ならびに関係作業従事者、およびサイクロトロン施設周辺の安全管理に関する基礎的資料を得ることを目的とする。

①患者および作業従事者の安全管理面については、中性子、 γ 線混合場における全身、決定器管の吸収線量の推定、②管理区域内外の安全管理面については線量当量分布の測定、施設周辺の空気、遮蔽物、ターゲット等の放射化に対する検討と混合核種の各種分析法による多次元分析法についての調査研究を行い、また④遮蔽設計資料の検討として高エネルギー中性子、 γ 線の減弱係数、散乱係数、遮蔽層の構成などについての調査研究、また④大型サイクロトロンより発生する放射能汚染ならびに作業従事者の体内汚染の実態調査に関連し、サイクロトロン運転により作られる主な核種、吸入汚染空気浮遊物の粒度の関係、作業従事者の被曝線量モニターの検討などを実施している。

なお、次頁に構成メンバーを付記する。

特別研究班構成

班長 江藤 秀雄

(I) 中性子線等の測定に関する研究

グループ班長 松沢秀夫 (物理研究部)
班員 川島勝弘, 稲田哲雄, 星野一夫, 佐方周防*, 平岡 武,
白貝彰宏, 河内清光**, 丸山隆司, 西村明久 (物理研究部)
* 現在, 千葉県がんセンター
** 現在, 国立がんセンター

(II) 生物学効果に関する研究

グループ班長 春日 孟 (生理病理研究部)
班員 中沢 透, 江藤久美, 岩崎民子, 浅見行一 (生物研究部)
寺島東洋三, 古瀬健, 高橋イチ, 久保えい子 (生理病理研究部)
中村 弥 (障害基礎研究部) 恒元 博, 安藤興一, 小池幸子 (臨床研究部) 石原降昭 (障害臨床研究部) 稲田哲雄, 平岡 武,
丸山隆司, 西村明久 (物理研究部)

(III) 悪性腫瘍の治療に関する研究

グループ班長 恒元 博 (臨床研究部)
班員 浦野宗保, 竹川佳宏 (臨床研究部), 栗栖 明, 荒井龍雄, 森田
新六 (病院部), 寺星三弥, 池上四郎, 大石洵一 (薬学研究部)
石原降昭 (障害臨床研究部), 川島勝弘, 稲田哲雄, 平岡 武,
加藤義雄, 丸山隆司, 喜多尾憲助 (物理研究部)

(IV) 短寿命アイソトープの医学利用

グループ班長 有水 昇 (臨床研究部)
班員 望月義夫*, 藪本栄三**, 松本 徹, 山根昭子, 福田信男,
内川 澄 (臨床研究部) 榎田義彦, 井戸達雄 (環境衛生研究部)
喜多尾憲助 (物理研究部) 平本俊幸, 隈元芳一 (サイクロトロン
管理課)
* 現在, 川崎医科大学
** 現在, 京都大学医学部

(V) 医用サイクロトロンの安全管理に関する研究

グループ班長 加藤義雄 (物理研究部)
班員 丸山隆司, 中島敏行, 白貝彰宏, 西村明久, 山口 寛, 喜多尾憲
助 (物理研究部) 榎田義彦, 岩倉哲男, 安本 正, 大野 茂,
渡辺征紀, 本郷昭三 (環境衛生研究部) 隈元芳一 (サイクロトロン
管理課)

(I) 中性子線等の測定に関する研究

1. n, γ 混合場中の γ 線の深部量百分率曲線

川島勝弘, 平岡 武, 白貝彰宏, 松沢秀夫

緒 言

サイクロトロンやバン・デ・グラフを用いて、医学あるいは生物学に速中性子を利用する場合、線量率が高いことと、ターゲットの寿命が長いことが肝要である。そのため、ターゲットとしてベリリウムを用い、 ${}^9\text{Be}(\text{d}, \text{n}){}^{10}\text{B}$ 反応により中性子を発生させることが多い。その場合、 γ 線の発生を伴う。また、人体ファントムを用いた場合、水素の中性子捕獲による γ 線の発生を必ず伴う。したがって、速中性子線に混在する γ 線の線量評価は、速中性子線に対すると同様に重要な課題である。

以上の観点から、各種 γ 線用測定器を用い、速中性子線中に混在する水ファントム中での γ 線の深部量百分率曲線を求めた。また、熱中性子の深部量百分率曲線も測定した。

発生装置および照射条件

線源にはバン・デ・グラフを用い、2.8MeV に加速した重水素核 130~150 μA をベリリウム・ターゲットにあて、 ${}^9\text{Be}(\text{d}, \text{n}){}^{10}\text{B}$ 反応により発生した平均エネルギー約 2MeV の速中性子線を用いた。

ターゲットから 20cm の 0° 方向に水ファントム (25 \times 30 \times 30 cm^3) をおいた (SSD=20cm)。照射野は、10cm 厚の鉛ブロックで、ファントム表面での照射野 $A_0=10\times 10\text{cm}^2$ となるように γ 線成分をコリメートした。なお低エネルギー γ 線を遮へいするため、ターゲットのまわりは 5mm 厚の鉛シールドでおおってある。

γ 線の測定および結果

I) 本実験に際し、平行平板型の対電離箱箱をリファレンス線量計として用いた。対電離箱は、電極直径 14mm ϕ 、電極間隔 6mm、電離箱容積 0.923cc を有し、壁物質として 1mm 厚の組織等価プラスチックまたはカーボンが用いられ、その外側にさらに 1mm 厚のルサイトが絶縁物をかねて重ねてある。電離ガスとして組織等価ガスまたは炭酸ガスを用いる関係上、これらを 1mm 厚の真鍮容器に収納して電離箱とした。なお、ガス吸着による測定誤差を避けるためガスフロー型として用い、振動容量電位

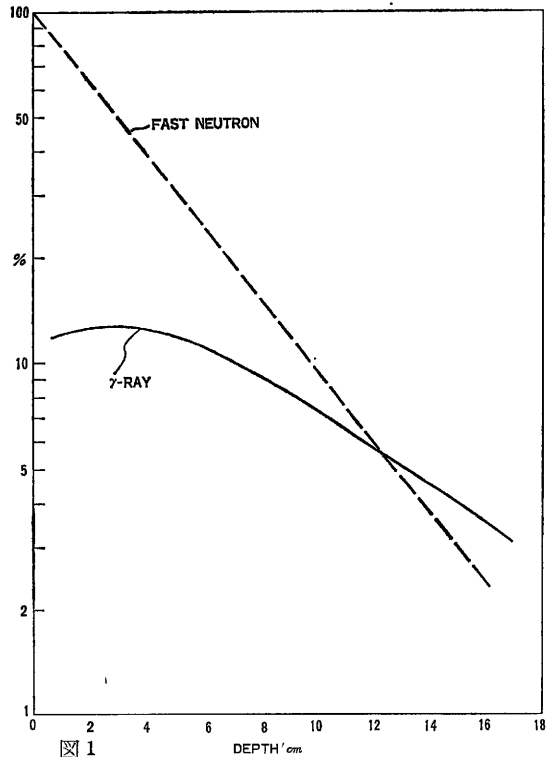


図 1

計に接続して測定を行った。

測定の結果を図 1 に示した。速中性子線の深部量百分率曲線は指数関数となり、深部量百分率 $P(\%)$ と深さ $d(\text{cm})$ との関係を表す式で表わされる。

$$P(d) = 100 \cdot e^{-0.233d} \quad (1)$$

γ 線の深部量百分率曲線は深さ 3cm にピークがあり、中性子による表面線量を 100% とした時、13% の値に達している。

II) 実験に使用した TLD 素子は、Harshow の ${}^7\text{LiF}$ 、極光の Mg_2SiO_4 、ナショナルの CaSO_4 の 3 種である。いずれもその粉末 60mg をうすいポリエチレンの袋に封入し、水ファントム中で照射を行った。熱蛍光測定は、1 回に 10mg を極光 1200 を使って測定した。なお、TLD 各素子について、ファントム中にて ${}^{60}\text{Co}$ γ 線で照射し、線量-熱蛍光量応答曲線を求め校正曲線とした。

表 1

T L D	感 度, k
${}^7\text{LiF}$ (Harshaw)	0.114 ± 0.004
$\text{Mg}_2\text{SiO}_4:\text{Tb}$ (大日本塗料)	0.079 ± 0.003
$\text{CaSO}_4:\text{Tm}$ (ナショナル)	0.079 ± 0.003

各TLD素子の速中性子に対する感度を表1に示した。これは、対電離箱を用い、速中性子線による寄与Nラド、 γ 線による寄与Iラドと測定された空気中の混合放射線場でTLD素子の照射を行い、その時の熱蛍光量と先きに求めた校正曲線から、 ${}^{60}\text{Co}$ γ 線と等価なRラドを求め、

$$k = (R - I) / N \quad (2)$$

により感度kを算出した。ファントム中でもこのkは同じであると仮定し、 γ 線による深部量百分率曲線を求めた。その結果を図2に示した。なお、同図には対電離箱およびフィルム法による結果も比較のため示してある。

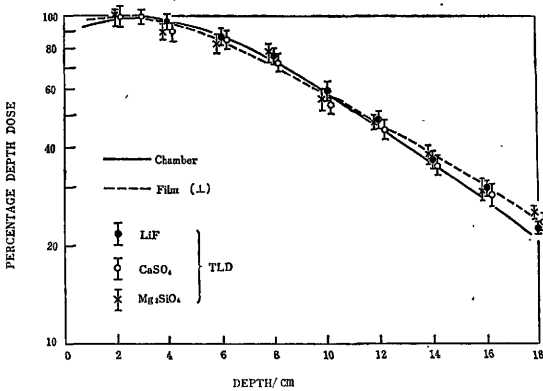


図 2

Ⅲ) 以上2方法の他に、フィルム法によっても γ 線の深部量百分率を求めた。フィルムは、さくらのプリパックフィルムMRを用いた。電子バットを用い、指定現像を行った。黒化度の測定には、Joyce-Lebel社のアイソデンシトラーサーを使い、線スキャンまたはカラー面スキャンにより、平行光濃度として求めた。使用したフィルムは、平行光濃度2.0までは線量との間に良い直線性を有している。図3には、フィルムを水ファントム中にビームに平行および垂直に置いて照射した場合の γ 線の深部量百分率曲線を示した。

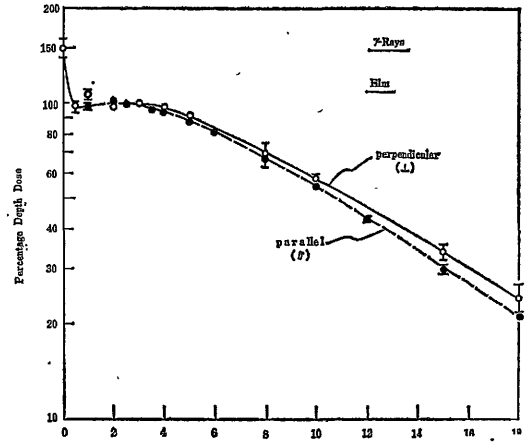


図 3

熱中性子線の測定および結果

混合放射線場中の γ 線成分の可成りの部分は、熱中性子のプロトンによる捕獲 γ 線に基ずく。そこで、熱中性子の線量分布を調べてみた。測定は、 $1 \times 1 \text{ cm}^2$ 、 40 mg の金箔の放射化法を用いた。その結果を図4の白丸で示した。さらに、フルーエンスレートを求めるため、 β - γ 同時計数法による放射能の絶対値を電子技術総合研究所に依頼した。その結果、ピークの位置で、重水素の μA あたり、 $4.17 \times 10^5 \text{ cm}^{-2} \text{ sec}^{-1} \mu\text{A}^{-1}$ であった。

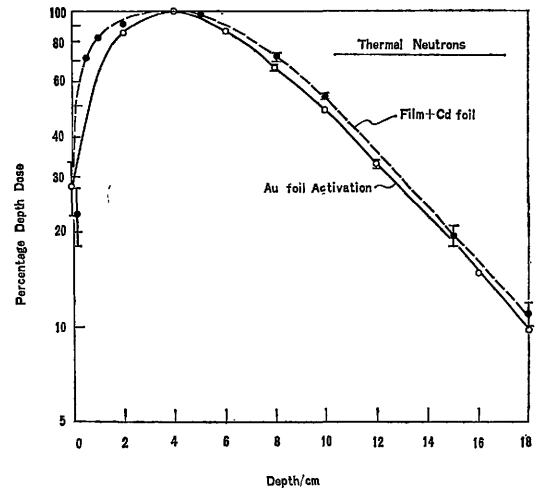


図 4

また、熱中性子の深部量百分率曲線を求める簡便法として、 $1 \times 1 \text{ cm}^2$ 、厚さ 0.5 mm のCd箔をプリパックフィルムMRにはりつけ、カドミウムの捕獲 γ 線による黒化度の増分を測定して求めのが図4中の黒丸である。な

お、照射は、金箔およびフィルム間隔を 4 cm^2 以上はなして行い、カドミウム等によるフラックスのパターベーションを避けるようにした。したがって、照射は何度かに分けて行った。

考 察

リファレンス線量計として対電離箱を用いたが、同線量計による空中での中性子成分と γ 線成分との測定ではこの両者の比すなわち R/N は約 7% であった。したがって、ファントム中では捕獲 γ 線による影響のため、この比が約 13% に増加したといえよう。なお、ファントム中での線量率は、重水素 $150\mu\text{A}$ あたり、その最大値は

$$N = 12.3 \text{ rad min}^{-1}$$

$$R = 1.55 \text{ rad min}^{-1}$$

であった。ただし、SSD は 20 cm である。

図 1 からも明らかなように、深さ 12.5 cm で中性子成分による線量と γ 線成分によるものが等しく、それ以上の深さでは γ 線成分による線量が中性子成分によるものを上まわっている。これはまた、中性子線中の γ 線測定の重要性の一端を示すものでもある。

図 2 には、対電離箱、TLD、フィルムの測定結果が示してあるが、TLD 法の場合、速中性子線に対する感度を補正することにより、また、フィルム法の場合、なんら補正を加えずとも、臨的に充分利用しえる精度で、深部量百分率曲線を求めることができた。

表面近傍の線量分布を TLD およびフィルムで測定した結果を図 5 に示した。フィルムと TLD とで多少差がある。また表面の値も、TLD 素子の種類によって差が生じている。この表面線量の著るしい増加が、どのような線質の放射線によるのかは不明であるが、速中性子線による寄与を加えて考慮するならば、臨的にそれはほとんど問題とはならないであろう。

また、深くなるにつれ対電離箱の結果と、TLD およびフィルムによる結果との間に差が生じてくるが、その原因等に関しては今後とも実験を続けていく必要がある。

さらに、TLD 素子の速中性子線に対する感度である

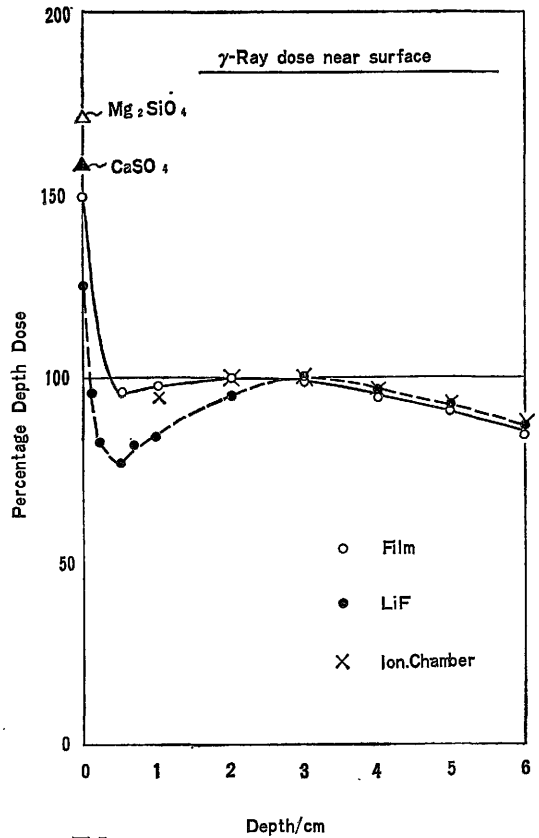


図 5

が、ガラス封入型の素子を用いると、ガラスにより反跳陽子の TLD 素子へのエネルギー付与を防ぐことができるので著るしく感度を下げることが可能であった。したがって、今後はガラス封入型の TLD 素子についても検討を加えていく予定である。

ま と め

対電離箱のほか、TLD およびフィルムを用いて n, γ 混合放射線場中の γ 線の深部量百分率曲線を求めた。その結果、TLD およびフィルムとも同測定に有用であることがわかった。

2. 指頭型熱量計

稲田哲雄, 佐方周防, 星野一雄

1. 緒言

多種の放射線が混在する場における線量推定が、特に大型加速器周辺において問題になっている。このような混在場の線量推定には熱量計が最適である。

しかし、従来の熱量計は各種保温材質層のため、またしばしば真空保持のために大型であり、放射線場を乱し求められる任意の点の線量をうるには、二三の補正または変換を必要とした。これらの点を再考し、必要最少条件に立脚し、簡潔かつ小型な熱量計を試作し、従来の精緻な熱量計に比して、感度および精度が如何かを検討した。

吸収体に熱伝導度の低い、かつ放射線化学反応の可能性のある合成樹脂物質からなる組織等価物質 (TEP) およびエポキシ樹脂を使用する場合を考えた。よって、従来の標準加熱電力測定による較正法をとらず、Co-60の r 線による標準照射法により較正をおこなった。したがって、えられる線量は Co-60 r 線等価線量 (rad) である。

また、容器は指頭型のいわゆる電離箱類似のもので、標準の混在場を設定すれば、そのような対電離箱の較正を容易におこなう。

容器に TEP を使用しており、これは導電性を有することを利用して、容器と吸収体との断熱性を保持するために、容器壁に電流を通じ加温することにより、両者を等温に保った。この電流は、両者の温度差を検出し、自動制御をおこなうこととした。

これらの工夫により、現在バンデグラフを用いて、えられている治療用の n, r 混在の線量率、約 10rad/min において、他の測定法と比較した結果、何れも 3% 以内の精度で一致した。よって、この単純な熱量計が実用測定器となりうるものと考え、この概要を報告する。

2. 構成

図 1 に試作した熱量計断面を图示する。

中央部に直径 5 mm、長さ 25 mm の吸収体がある。これには任意の固体試料を交換使用することが可能であるが、ここでは、TEP および、エポキシ樹脂を使用した。吸収体を発泡スチロールにて TEP 製容器に封入した。容器周囲を絶縁ワニス仕上により、水中にても使用可能なものとした。

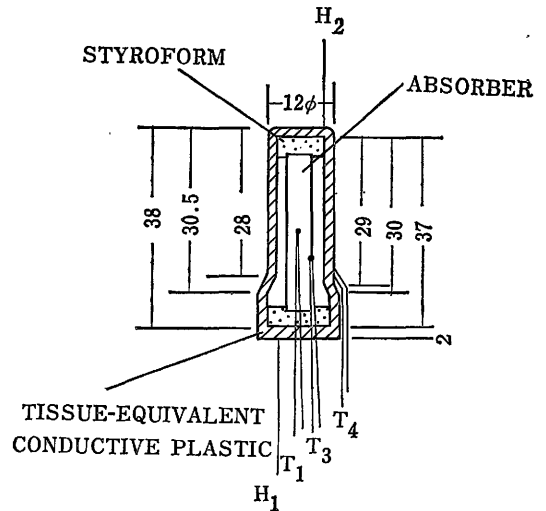


図 1 Cross-sectional view of a unit of the thimble calorimeter pair.

同形状の熱量計を 2 個作製した。一方が測定用、他方がダミーとして対をなすもので照射野外におかれる。

感熱体にサーミスターを用いた。検知部は直径 0.7 mm で、直径 30 μm の白金リード線にて接続されている。測定用熱量計試料中心部に T_1 サーミスター、側面に T_2 サーミスターを、また容器内面に T_4 サーミスターを取付けた。他方のダミー熱量計試料中心部に T_2 サーミスター、側面に T_3 サーミスターをとりつけた。

3. 動作

以上のサーミスター結線法は図 2 の如くである。 T_1 、 T_2 サーミスターは測定用ブリッジ回路の 2 辺を構成し、サーミスター T_1 の発熱による温度上昇を T_2 サーミスターにより補償する。この場合、測定用熱量計とダミー熱量計との周辺温度が等しいことを要する。一般に T_1 、 T_2 の抵抗値に僅差があるので、それぞれのブリッジ辺に補償抵抗 R_{V1} 、 R_{V2} を直列に入れておく。

T_3 、 T_4 は制御用ブリッジ回路の 2 辺を構成し、測定用熱量計の試料と容器とに照射後の冷却により生ずる温度差を検出する。 T_5 サーミスターは T_3 による発熱と同

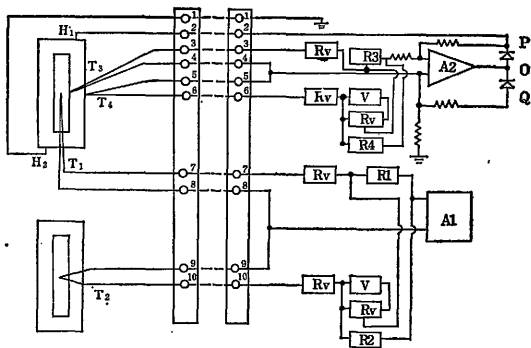


図2 Circuit diagram of the calorimeter pair.

じ効果をダミー熱量計に補償するもので、 T_3 に与えられる電圧と同じ電圧を独立に与えておく。

測定用ブリッジの出力はチョッパ型電圧計にて測定され、記録される。

制御用ブリッジの出力はやはりチョッパ型のオペ・アンプにて増巾され、その出力を制御用ヒーター電源として使用する(図3)。電極 H_1 、 H_2 がヒーター端子であり、容器自身がヒーターを兼ねる。この抵抗値、 R_H は約 $7k\Omega$ である。所要の補償電力のラド換算は

$$V^2/R \text{ (watt)} = (V^2/R_H \cdot M) \cdot 10^6 \text{ (rad/sec)}$$

である。ここで V はボルト、 R_H はオーム、 M は容器重量で約2.7グラムである。もし、25rad/min相当の温度

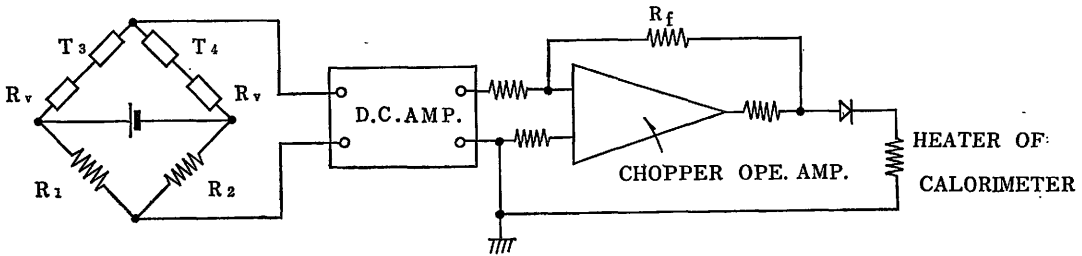


図3 Adiabatic control circuit.

差を補償するためには、オペ・アンプ、 A_2 の出力は $0.1V$ を要する。 A_2 の入力抵抗 100Ω に対し、帰還抵抗 $R_f=100K\Omega$ とするならば、 A_2 の入力に、 $0.1mV$ を必要とする。ブリッジ出力ラド換算係数は、後述の如く、 $0.2\sim 0.3\mu V/\text{rad}$ であるから、25rad相当の温度差による制御用ブリッジ出力は $10\mu V$ 以下である。

4. 較正

吸収体がポリマー物質であるので、ブリッジ出力一線量換算係数の較正に、吸収体にヒーター線を埋込み加熱する従来の方法は次の点で問題がある。(1)放射線による化学反応に伴う発熱を含まない；(2)吸収体は熱の不良導体であるので、均一に加熱されない；(3)ヒーター線の放射線吸収係数、比熱が吸収体と異なる。

よって、ここでは $Co-60$ γ 線の既知線量によるブリッジ出力を求めた。熱量計と同型同大のフリッケ線量計を用いて2000Ci、 $Co-60$ 照射装置の線量を1%以内で求め、同じ位置に熱量計をおき、その出力をえた。結果を表1に示す。これにより、 $2.7\mu V$ の出力を測定すれば、組織の10radに相当する。TEPがエポキシより感度が高いのは、おもに比熱の差によるものである。

この較正値は、使用外気温度と、ブリッジに与えた電

表1 Output-dose conversion factors.

Absorber	rad/ μV
Tissue Equivalent Plastic	0.270 ± 0.010
Epoxi	0.209 ± 0.006

圧に關係する。一般にブリッジ感度は使用電圧とともに増加するが、このサーミスター・ブリッジでは最大感度を与える電圧が存在することを見出した。図4にTEP熱量計についての測定結果を示す。約4Vにおいて最大感度が与えられる。この電圧以上ではサーミスター自身の発熱により抵抗値が減少し、感度減少を生ずるものと解される。

5. n- γ 混在場の線量測定

TEP吸収体を用いた指頭型熱量計により厚いターゲットを用いた、 ${}^9Be(d, n){}^{10}B$ 反応による中性子線および γ 線々量を測定した。Van de Graaff 加速器による重陽子加速エネルギーは2.8MeV、入射電流は $150\mu A$ である。ターゲットより12cmの前方位位置にて測定した。熱量計出力例を図5に示す。照射時間は5.3分で、ブリッジ出力は $37.6\mu V \pm 1.8\mu V$ であった。よって、線

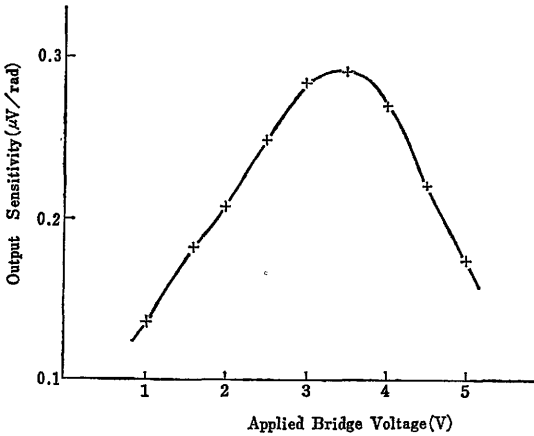


図4 Sensitivity change of the thermister bridge versus applied voltage.

量は 139rad であり, 26.3rad/分をえた。

これと同等の照射を硫黄ペレットにおこない, 中性子線量, 115rad をえた。

γ 線々量の測定には $\text{CaSO}_4(\text{Tm})$ -TLD を使用した。この TLD 素子の中性子感度は γ 線感度の 1%以下である。上の硫黄ペレットと同時照射により, γ 線々量は 22rad であった。

上記 2 法の和としてえられる全線量は 137rad となり熱量計による較正線量と誤差の範囲で一致した。

6. 考 察

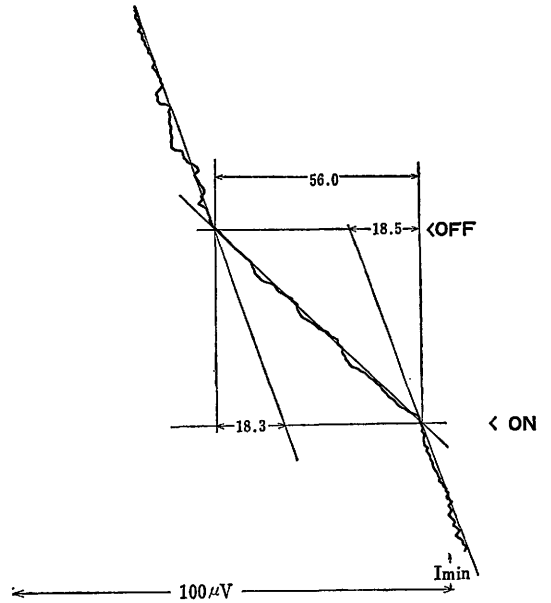
本装置によれば, 線質の不明な放射場の線量が求められ, 例えば, $n-\gamma$ 混合場であれば, TLD との併用により, 中性子線量を決定できよう。

図5にみるように, その S/N比から 10rad/分以下の線量率では, 照射時間を増しても精度が劣る。これは,

周辺温度変化が長時間に亘り不変であれば, 抵抗変化の測定精度により改善される。例えば, Automatic Mueller Bridge を用いれば, $10^{-7}\Omega$ の抵抗変化の検出が可能である。

各施設の温度制御精度が最近では優れており, さらに中性子束を乱さぬ程度の発泡物質保温箱を併用すれば, 10倍の温度安定性がえられよう。

水中の線量分布を求めるような使用法は検出感度からは可能だが, その 1 点の測定時間が大で, 放射線による水温変化の均一化による Perturbation が問題となろう。



TEP Absorber, $E_m=2\text{MeV}$ Neutrons

図5 Typical run for 2MeV neutron and gamma ray mixed field at dose rate 26.3rad/min.

3. 硼素 (d, n) 反応による中性子線

稲田哲雄, 平岡 武, 西村明久

1. 緒 言

パン・デ・グラフを使用した速中性子線源として、これまで Be^9 (d, n) 反応による中性子線を用いて、抵抗性癌の治療および生物照射をおこなってきた。このターゲットは単体金属板をホルダーに圧着せしめた冷却効果の良い構造のもので、 $10\sim 20\text{mm}\phi$ に 2.8MeV 重陽子線を収束して、 $150\sim 200\mu\text{A}$ の入射に耐える。中性子収量も大きく、角度分布は前方に強く照射線源として優れている。しかしながら、平均中性子エネルギーが約 2MeV であって、治療における深部線量の小なることは否定できない。これは、 $10\sim 15\text{rad}/\text{min}$ の線量率をうるために $\text{SSD}=20\text{cm}$ をとつていることにもよる。このことは、ラットや兎等の中動物照射においても共通の問題であった。

この困難を解決する可能性の1は、 Be -ターゲットを回転式とし、冷却効果を大とすることにより、入射ビーム電流を増し、SSDを大きくすることである。これは未だに試みられてないが、いくつかの興味ある問題を含んでいる。可能性の2はより高い平均エネルギーの中性子線反応を用いることである。 T^3 (d, n) および Li^7 (d, n) 反応は発生する中性子エネルギーは高いが、その耐熱性、安定性においてターゲット物質として使用が困難である。硼素は耐熱性に優れ、中性子収量も実用性があるものと考えられた(河内, 稲田, 平本, 1969)。単体は粉末状で入手でき、 B^{10} と B^{11} の混合である。融点 ($< 2000^\circ\text{C}$) が高いことから、容易に焼結できないために、ターゲット形状をどのようにすれば良いか、問題がある。ここでは、このような実用レベルに入る以前の、この中性子線の線質を中心とした問題を取扱い、基礎データとして、エネルギー分布および、深部量百分率をベリリウムのそれらと比較して、報告する。

2. 実験方法

放医研パン・デ・グラフにより加速された 2.8MeV 重陽子線を硼素ターゲットに入射せしめ、発生する中性子線につき、そのエネルギー分布を飛行時間測定法 (TOF) により求め、角度分布を対シンチレーター線量計により求め、深部量百分率分布およびコリメーター効果に対電離箱法により求めた。

本実験における厚い硼素ターゲットは次の2種を用い

た。その1は、TOFおよび対シンチレーター線量計による測定に用いた直径 7mm 、厚さ 2mm の圧縮円盤でタンタル支持板に接着したものである。この場合には入射ビームは直径 2mm 以下で、 $0.5\mu\text{A}$ 以下の電流値である。その2は水冷却したアルミニウム製カップ内面に直径 20mm 、厚さ 0.5mm にアラルダイトと混合した硼素粉末を塗付したもので、 2.8MeV 重陽子ビームを $100\mu\text{A}$ 入射せしめえた。

TOF法においては、発生中性子のエネルギー範囲が大きく2分されることを用いて、低エネルギー要素を、距離 200cm 、高エネルギー要素を距離 300cm にて測定しその結果を合成した。この方法により、高エネルギー部のエネルギー分解能を改善し、次サイクル・パルス中性子との重畳を除いた。時間分解能は 3nsec であった。データはオン・ラインにて電算機にて処理した。

角度分布測定は、対シンチレーター法によった。線源強度は Long Counter によりモニター、検出器を回転台にて、ターゲット周囲を移動させた。ターゲット外よりの中性子線の補正には shadow cone により、ターゲット中性子を遮蔽した。後の議論のために、2種のリチウム化合物による中性子線についてもその角度分布を求

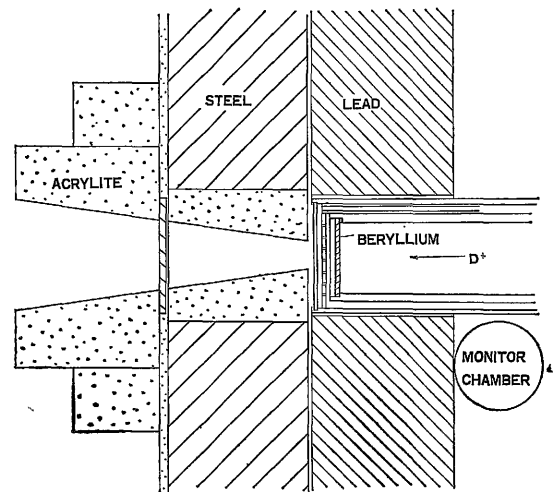


図1 Experimental set-up for neutron collimation.

めた。

深部量百分率の測定には対電離箱を用いた。条件は図1に示すような collimator による直径 6 cm の円形照射野にて水槽に入射した、SSD=22cmの場合である。この条件は、従来 Be⁹ (d, n) 中性子を用いておこなってきた治療条件と同等である。この collimator 効果を、端より 2 cm 前面における横断面内の線量分布によって推定した。

3. 結果および考察

測定された中性子エネルギー分布を図2の点線にて示す。実線は現在まで用いられているベリリウム (b, n) 中性子 ($\bar{E}_N=2.03\text{MeV}$) のもので、これに対し、硼素 (d, n) 中性子は 8 MeV 以上に高エネルギー要素をもち、よって平均エネルギーは 5.36MeV になった。

この分布より試算された LET は $L_T=23\text{keV}/\mu$ であった。

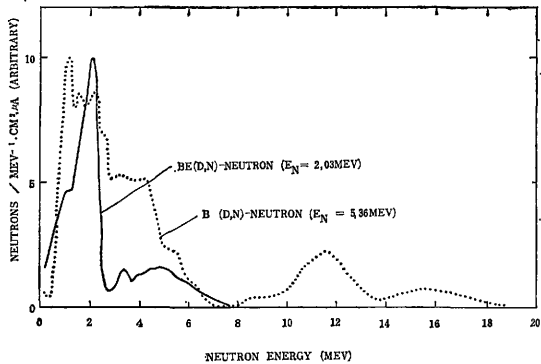


図2 Energy distributions of neutrons from thick target (d, n) reaction at 2.8MeV.

中性子発生の角度分布を図3に示す。ベリリウムのそれと同様に前方に強い中性子束を放出するために、collimated beam としての使用に適している。しかし、その中性子収率はベリリウムによるその約 70% である。この収率の低下は、硼素の融点 (2000~2500°C) がベリリウム (1235°C) のそれに比して高いことから入射ビーム電流をほぼ倍加できることにより補う。

しかし、エネルギーの高い中性子成分を含むことからコリメーター長がベリリウムと同等では問題がある。この点につき、図1の条件におけるこの中性子のコリメーター効果を求めた。その結果を図4に示す。ベリリウム (d, n) 中性子の場合に比較して、照射野外周が不明確であること、照射外線量が高い (約20%) こと、および γ 線成分が大であることにより、このベリリウムと同等

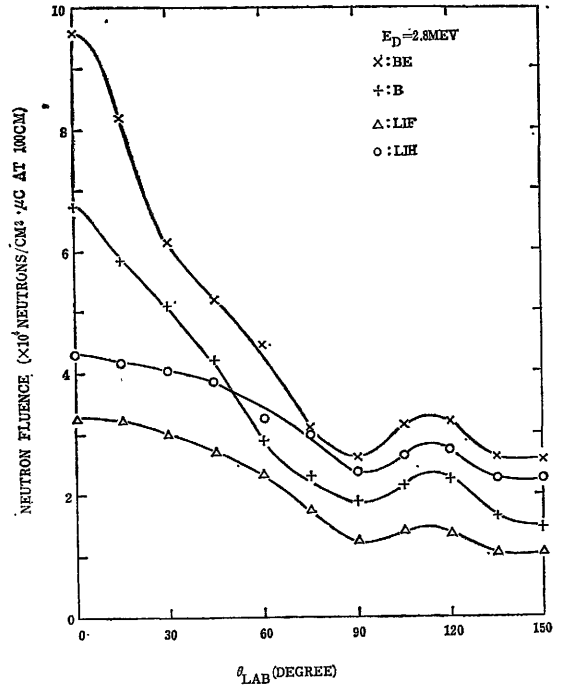


図3 Angular distributions of neutrons from thick target (d, n) reaction at 2.8MeV.

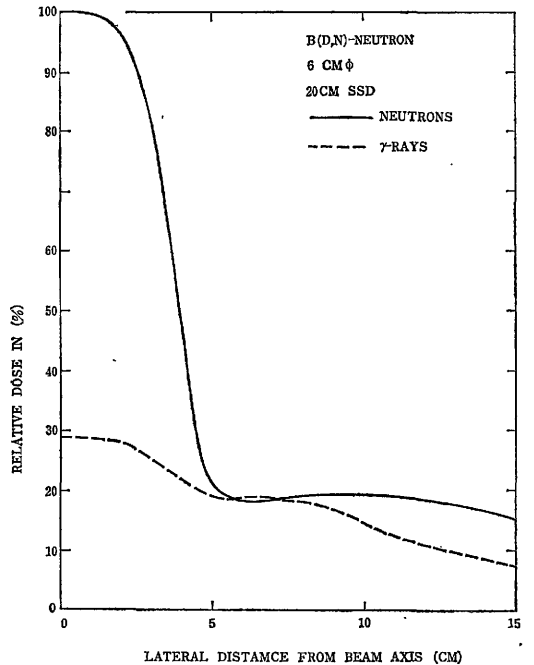


図4 Lateral dose distribution of simply collimated neutrons from thick target B (d, n) reaction at 2.8MeV.

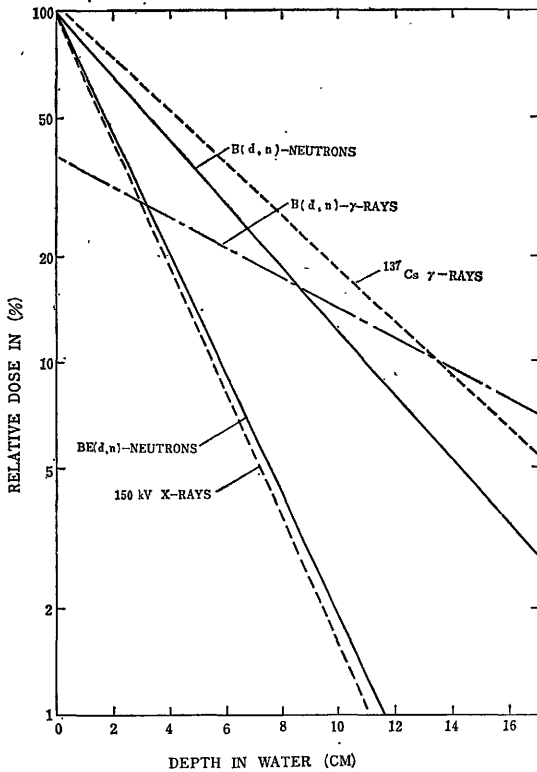


図5 Percent depth dose distribution of neutrons from thick target B (d, n) reaction at 2.8 MeV, in comparison with the distributions of the various types of radiation.

のコーリメーターの共用は不満足であり、この線源の実用のためには専用コーリメーターの開発を要する。

4. 中性子線用組織等価物質の試作

目的

放射線の線量測定や体内線量分布の測定の際ファントムは必要欠くべからざるもので、現在まで固体・液体の多くの組織等価物質が開発されている。X線、ガンマ線、電子線と物質との相互作用は核外電子との反応であるので、これらの放射線用ファントムとしては電子密度が重要な役割をする。水は最も組織等価と考えられているが、液体であるための利点もあるが欠点も大きく、M3, Mix-D, Mix-DPその他各種プラスチック等が組織等価物質として使用されてきた。

ところが、中性子線と物質との相互作用では原子核と

深部量百分率の測定結果を図5に示す。SSD: 20cm 照射野: 6cmφの場合で、ベリリウム (d, n) 中性子のそれと比較してある。また、それぞれ、¹³⁷Cs γ線および、150kV X線の深部量と比較して示した。硼素—中性子は、従来のベリリウム—中性子に比して深部量の改善が可能であり、深さ2cmにて50%であった深部量を70%に増加させる。これに伴う混在r線が、図4に比較して、表面で10%近く増加していることが認められる。これは、水槽により発生する二次r線成分を予想させる。このr線の透過力が、¹³⁷Cs r線のそれより大きいことから、この軽減のためにフィルターを増強する必要がある。

4. 結論

硼素の厚いターゲットによる (d, n) 反応 (Ed=2.8 MeV) よりえられる中性子線について、これを照射線源として使用する場合の問題点を実験的に確かめた。その結果は以下のようなものであった。

1. 平均エネルギーは 5.36MeV である。
2. 飛程平均 LET は 23keV/μ であった。
3. 角度分布は前方において強く、収率はベリリウムの約70%であった。
4. 深部量百分率は深さ2cmでベリリウム (d, n) 中性子のその50%増、4cmで、1.0%増を示した。

この中性子線の実用化のために、ターゲット支持法、コーリメーター、およびr線除去フィルターについて改良が必要である。

平岡 武, 川島勝弘, 松沢秀夫

の反応であるため、使用元素組成が特に重要となる。固体の中性子線用組織等価物質は今まで Shonka によるものしか公表されていない。しかも、この物質は大学の研究室レベルで製作しており、一般にはなかなか入手できない。そこでこのタイプの組織等価物質を試作することにした。

方法及び材料

中性子と組織との反応において、エネルギーの高い領域では H (n, n) H 反応による反跳陽子によるエネルギー吸収が大部分で、10MeV 程度までの中性子線によ

るエネルギー吸収の80%以上はこの反応によるもので、その他 H (n, r) H, N (n, p) C 反応等が重要な反応となる。そこで特に、水素と窒素の反応が重要であるため、これらの含有量は組織にできるだけ近い値にする必要がある。組織の元素組成は ICRU の Muscle と Marinelli の組織近似の平均値を取ることにし、水素と窒素の含有量はそれぞれ 10.1, 3.5% (重量%) として計算した。窒素を含んだプラスチックは現在ナイロンしかないため、水素含有量の多いポリエチレンとナイロンの混合物を主体とした。ナイロンには数多くの種類があ

り、これらのものから全部で8種類のナイロンと、分子量や用途の異なるポリエチレン7種類と、ポリプロピレン1種類選んだ。そこでこれらの物質を試験管に入れ、ガスバーナーで直接加熱して熔融物をガラス板上に移し冷却後熔融物のハク離、混合状態などから相溶性をみた。その結果を表1に示す。表からわかるように、△印の部分の混合物がわりあい良い相溶性を示した。また、同じ相溶性試験を実際加熱ロールを使って同じ物質について試験した。その結果試験管による試験結果とほとんど同じ結果が得られた。

表1 試験管による相溶性試験

	Nylon							
	CM7001 Co-pol.	CM4001 Co-pol.	CM4000 Co-pol.	CM3001 6-6	CM2001 6-10	1013-B 6	L-1610 12	X-1874 12
5100 E	×	×	×	×	×	×	×	×
M-420	×	×	×	×	×	×	△	△
L-320	×	×	×	×	×-△	×	△	△
L-300	×-△	×	×	×-△	×-△	×	△	△
F-100	×	×	×	×	×	×	×	×
#-629	×	×	×	×-△	×-△	×	△	△
M 131	×	×	×	×	×	×	×	×
UF-4	×	×	×	△	△	×	△	△

これらの試験の結果、使用物質と配合量を次の如く決定した。ナイロンはダイミドX-1874で33.0%、これはナイロン12で融点は135°Cと我々の検討したナイロンの内では一番温度の低いものである。ポリエチレンはフローセンUF-4で46.0%、融点は115°Cの微粉末である。又ロールばなれを良くするため、AC-ポリエチレンを0.5%加えた。カーボンは導電性にすぐれたパルカンXC-72で17.0%使用し、ガンマ線のレスポンスを良くするため3.5%の弗化カルシウムを加えた。これらの物質を、AC-ポリエチレン→ナイロン→ポリエチレン→(カーボン+弗化カルシウム)という順序で、約170°Cのロールで混練し素材を作り、プレス加工してブロックとした。

結果および考察

試作物質の元素成分の重量%の計算値と分析結果を表2に示してある。分析はダイセル中央研究所に依頼したもので、計算値と良く一致している。特に、重要視した

表2 試作組織等価物質の元素組成

Element	TEP Cal.	Analysis	Shonka
C	78.9	77.70	77.2
H	10.1	10.01	9.9
N	3.5	3.42	4.4
O	4.8	(3.91)	5.0
C a	1.8	1.63	1.8
F	1.7	Ash 3.47	1.7

水素と窒素量は予想通りであることがたしかめられた。比較のためShonkaの組織等価物質の計算値を右欄に示した。

ガンマ線に対するエネルギー特性を図1に示す。図はフォトンエネルギーに対する質量エネルギー転換係数を計算したもので、実線が試作物質で一点鎖線が軟組織の

値である。0.1MeV 以下のエネルギーで多少の開きがみられるがそれ以上では良く一致している。黒丸は Mix-D の値である。図 2 には中性子線に対するカーマの値を示す。点線が試作物質で軟組織とかなり良く一致している。エネルギー全域にわたり多少高い値を示しているがこれは組織にくらべて酸素量が少ないことに原因している。18MeV 以上の値は各元素の外挿から求めたものである。

その他物理的性質として比重は 1.10 であり、電気抵抗は $\sim 77\Omega\text{cm}$ という値が得られた。この物質はプラスチック系統の混合物であるがこれに近い強度があり、施盤加工も簡単である。ただし、ブロック加工する場合には、 150°C 、 $100\text{kg}/\text{cm}^2$ 程度の加熱、加圧加工を必要とする。

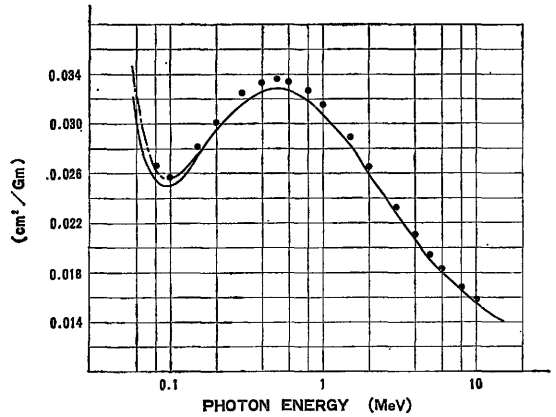


図 1 質量エネルギー転換係数

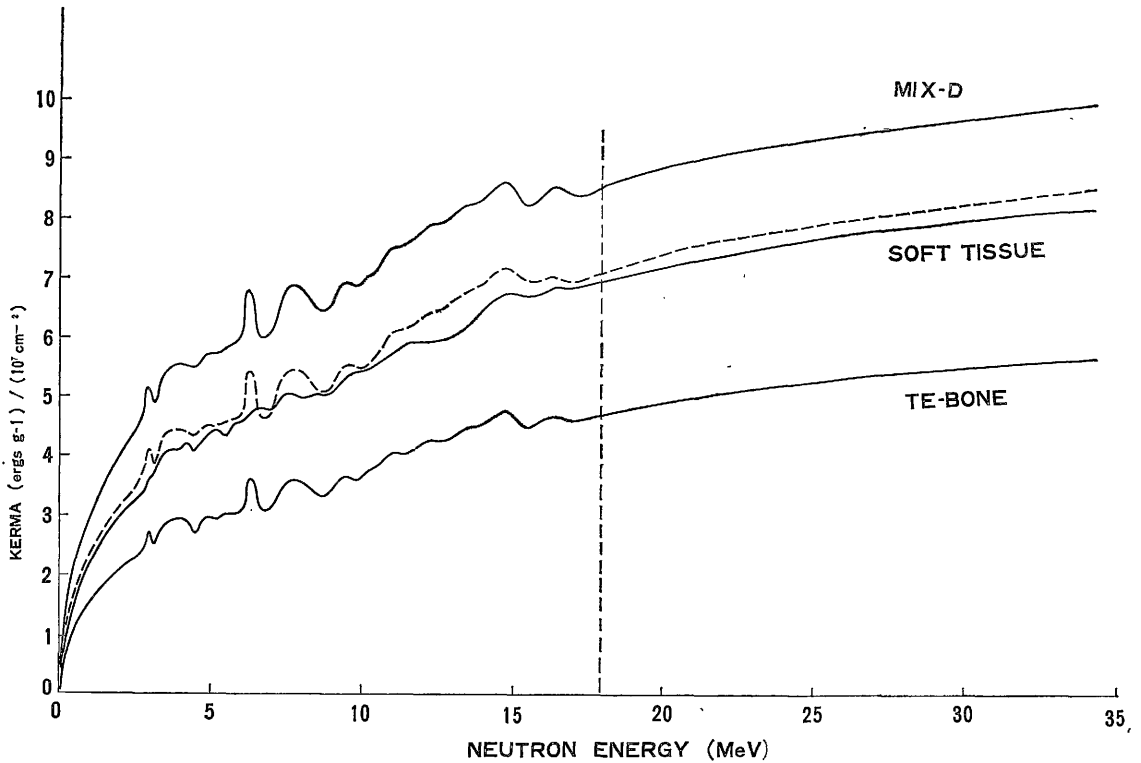


図 2 中性子線に対するカーマ

とする。

速中性子線、ガンマ線に対するエネルギー特性や種々の物理的性質について充分満足な組織等価物質を試作することが出来た。但し軟組織にくらべて酸素の大部分を

炭素でトレースしてあるが、20MeV 以上の中性子エネルギーでどの程度この影響があるか正確な値を今の所つかみえない。

(II) 生物学的効果に関する研究

5. 正常肝細胞の特異的酵素活性に対するX線と中性子線の効果について

中沢 透, 稲田哲雄, 浅見行一, 湯川修身

放射線による高等動物の致死過程において、肝機能の低下が障害拡大の要因になっている可能性は広く認められている。肝機能として、ここでは細胞内のエネルギー代謝系の存在部位であるミトコンドリアの活性と小胞体膜の解毒酵素系の活性について、線質の異なる放射線の効果を調べ、正常肝細胞に対する速中性子線の影響を明らかにすることを目的とする。ミトコンドリアの酸化リン酸化の活性は *in vivo* のX線の照射では感受性は低いが、^{1) 2)} アデニンヌクレオチドの含量は生理的条件によって敏感に変動し、これによってミトコンドリア自体のエネルギー状態が決定される³⁾。一方、小胞体の解毒酵素系は生体の異物に対する反応として免疫機能と並んで重要な防禦機構であり、*in vivo* のX線照射の効果について2, 3の報告がある^{4) 5)}。生体に対する速中性子線の効果をみる上で、この機能のRBEを求めることは重要である。

この報告においては、X線照射によって得られた結果をもとに障害機序を示し、併せて速中性子線の効果について予備的な検討結果を記載する。

材料と方法

Wister 系雄ラットの 300~500 g の体重のものを使用した。X線の照射は 200kV, 20mA で 0.5mm Cu と 0.5mm Al のフィルターを使用し、毎分 250R の線量率で行った。ラットはペントバルビタールで麻酔し、厚さ 5 mm の鉛板で肝部域 4 cm の露出以外を遮蔽して照射する。中性子線の照射はパン・デ・グラフの 2.03MeV の速中性子線を径 5 cm に collimate し、毎分 19.5rad (深度 1 cm) の線量率で照射する。対照としては麻酔をして照射時と同様な固定を行う。

照射後 5 日目にギロチンで殺したラットから肝をとり水冷の 0.21M マニトール—0.07M ショ糖—0.1mM EDTA—1 mM Tris buffer (pH 7.4) の混合液でホモジナイズする。600×g 10分の上清から 5500×g 20分

でミトコンドリア分画を得るが、これをさらに数回混合液に再浮遊させて洗う。

ミトコンドリアの呼吸と酸化的リン酸化の測定は酸素電極法によって、基質としてコハク酸を用い 133μM ADP の有無の条件での酸素吸収で測定する。アデニンヌクレオチドは、分離したミトコンドリアから 5% の過塩素酸で抽出し、中和上清について酵素法で、ATP, ADP および AMP を測定する。

一方、肝小胞体の分離は、肝を水冷の 1.15% KCl 中でホモジナイズし、10,000×g 10分遠心の上清をさらに 77,000×g 90分遠心してその沈渣を小胞体画分として以下に使用する。

解毒酵素活性のうち、hexobarbital 水酸化活性は NADPH 再生系の存在下で hexobarbital の消失速度を測定する。5 mg タンパクの小胞体を 2 ml の反応液に加えて反応開始し、37°C で 20分後酸性にして反応を停止し、残存の hexobarbital を heptane で抽出する、さらに heptane 層からアルカリ性溶液中に移行させて、紫外部の (245—265nm) の吸収差で活性を表わす。aminopyrine 脱メチル化活性は、上と同様の条件で反応を行い、停止は ZnSO₄ と Ba(OH)₂ による。その後、Nash 試薬を加えて 60°C 15分加温後、415nm の吸収から活性を得る。aniline 水酸化活性の反応は 5% TCA の添加で停止し、phenol と Na₂CO₃ を加えて、indophenol の発色を 620nm の吸収で測定する。

電子伝達系の活性のうち、NADPH の酸化は 30°C で小胞体浮遊液 (0.1mM NADPH 存在下) の 340—374 nm の吸収の減少速度によって求める。酸素吸収は同じ条件で酸素電極により酸素吸収を測定する。NADPH—cytochrome C reductase 活性は、上と同じ条件に 0.05 mM cytochrome C を加えて、550nm の吸収の増加速度によって求める。cytochrome P-450 の含量は hydro-sulfite 存在下で小胞体浮遊液の一方に CO を飽和させ、両者の 550nm の差スペクトルから求める。

hexobarbital を小胞体に加えたときにおこるcytochrome P-450 のスペクトル変化は、差スペクトルの 385 nm と 420nmの吸光度の違いから求める。

結果と考察

1. ミトコンドリアの呼吸とエネルギー代謝

X線の全身照射の影響と同様に、肝部分照射後1日ないし7日間、750Rから2000RのX線照射によっても肝ミトコンドリアの呼吸速度、呼吸調節比およびADP/O比は対照と有意の差を示さない。一方、ミトコンドリアのアデニンヌクレオチド含量は、図1-Aに示すように線量に依存して低下し、1000Rの肝部分照射で対照の約50%になる。2000Rまで線量を増加しても、それ以上の減少は見られない。3種のアデニンヌクレオチドのうち、ATP含量だけがADP、AMPより高いが、照射線量の影響は3種とも同様であった。図1-Bは750R照射後7日目までのアデニンヌクレオチド含量を示すが、ほぼ時間に依存して低下することが見られる。以上の結果から、肝の部分照射によってミトコンドリアに生ずる変化は内膜の呼吸やエネルギー代謝の集合体の機能そのものではなく、むしろ細胞質からミトコンドリア内部へアデニンヌクレオチドを転位する能力の低下か、細胞質への漏出によってアデニンヌクレオチド含量が低下すると考えられる。アデニンヌクレオチドが2 nmoles/mg protein 以下の胎児肝のミトコンドリアではエネルギー代謝能がないことから考え²⁾、本研究におけるX線照射によるアデニンヌクレオチド含量の低下は少くともエネルギー代謝の低下をおこすまでには到らないと考えられる。

図1-A

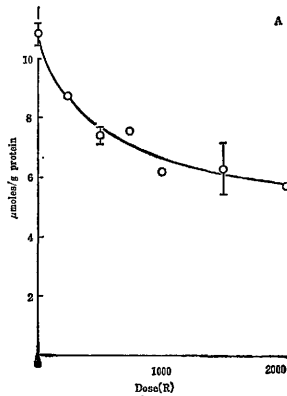


図1-B

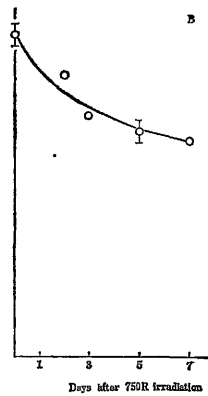


図1 Adenine nucleotide contents in rat liver mitochondria on 5 days after various doses of X-irradiation (A) and after 750R X-irradiation (B)

表1 Effects of fast neutron irradiation on oxidative phosphorylation and AdN contents in liver mitochondria

	Respiratory rate ^a	RCR	ADP/O	Total AdN content ^b
Sham	15.2	3.06	1.29	11.71
100rad	15.3	3.36	1.08	12.39
200rad	16.2	2.65	0.94	9.18
300rad	12.2	2.18	0.95	7.48

a) nmoles O₂/min/mg protein

b) nmoles /mg protein

しかるに 300rad の速中性子線を照射し25日目のラットの肝ミトコンドリアでは、表1に示すように呼吸速度も10~20%低下するが、エネルギー伝達系の活性の指標である呼吸調節比(RCR)はさらに著しく低下する。この実験における対照の呼吸調節比もそれほど高くはないが、表1に見られるように線量に依存して低下し、また300radの値はほぼ再現性が認められる。これに対してATP合成能を示すADP/O比は若干の低下がおこるがその低下はきわめて少なく有意と考えられない。X線照射で線量に依存した低下のあったミトコンドリアのアデニンヌクレオチド量の低下は、速中性子線でもほぼ線量に依存して認められ、300radで対照の64%になる。同等の効果は750Rから1,000Rの間のX線照射によっておこされる。以上の結果はアデニンヌクレオチド含量の低下を指標にした速中性子線のRBEはほぼ3くらいであることを想定させるが、エネルギー代謝系への作用がX線とは異なるとすると単純にRBEを求めることは危険である。この点はさらに検討中である。

2. 小胞体の解毒酵素活性

X線照射による変化をhexobarbitalを基質にして調べた結果(図2)、水酸化活性は、1,000Rまで線量に依存して阻害され、1,000R以上では75~80%も対照に比較して活性が低下する。750R照射後5日目頃まではほぼ直線的に活性の低下がみられる。この活性の低下は酵素の合成能がなくなるためでないことは、phenobarbitalを照射後5日目に注射すると再び活性が上昇することによって確かめられた(図2-B)。

解毒酵素に対する照射の効果は、基質によって異なる。これはおそらくcytochrome P-450との結合の性質などによるものと考えられるが、750R X線および300rad速中性子線照射後5日目の肝小胞体の3種類の解毒酵素系について比較を試みた(表2)。その結果X

図2-A

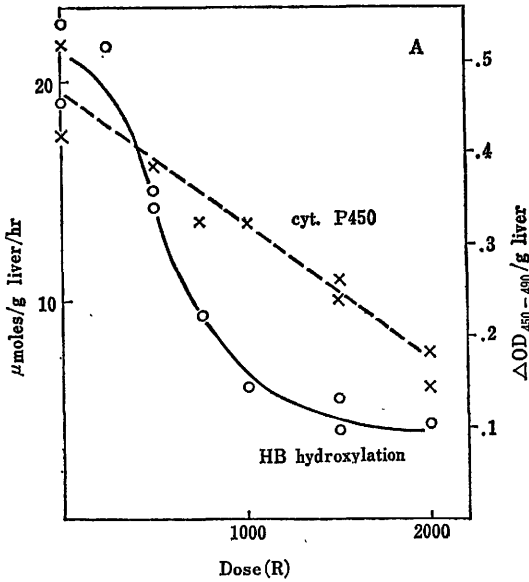


図2-B

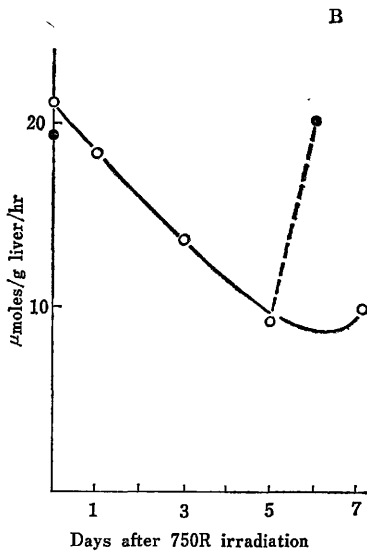


図2 Hexobarbital hydroxylation activity in rat liver homogenates and cytochrome P-450 content in microsomes on 5 days after various doses of X-irradiation (A) and the activity after 750R X-irradiation (B). Filled circles show activities at 1 day after intraperitoneal injection of phenobarbital (75mg/kg body weight).

表2 Effects of X- and fast neutron-irradiation on microsomal drug metabolizing systems

	Hexobarbital hydroxylation	Aminopyrine demethylation	Amiline hydroxylation
nmoles/min/mg protein			
Control	7.27	8.31	0.640
750R X-ray	3.18	4.85	0.384
Control	7.19	8.09	0.544
300rad f. neutron	2.19	3.45	0.230

線照射によっておこる阻害の程度は、hexobarbital がもっとも強く、aniline と aminopyrine の阻害は同程度であった。中性子線の照射の影響も hexobarbital にもっとも強く (68%阻害)、aniline と aminopyrine はほぼ同等で (58%阻害) あった。

肝の解毒酵素系は小胞体の電子伝達系の活性と cytochrome P-450 の基質との相互作用に依存すると考えられるので、次にこれらに対する放射線の影響を調べた。

3. 小胞体の電子伝達系

小胞体の電子伝達系のうち解毒に関係するものは、NADPHから電子を受けとり、フラビントンパク、cytochrome P-450 を経て酸素に電子をわたす分子集合系である。これらの各部分反応または含量を750R X線および 300rad 速中性子線照射後5日目で測定し、阻害の程度を比較した (表3, 図3)。X線では、NADPH酸化、NADPH-cytochrome C還元酵素の活性 (NADPHからの電子の流れを示す) および、酸素吸収は10~15%程度低下するのに対して、cytochrome P-450 の含

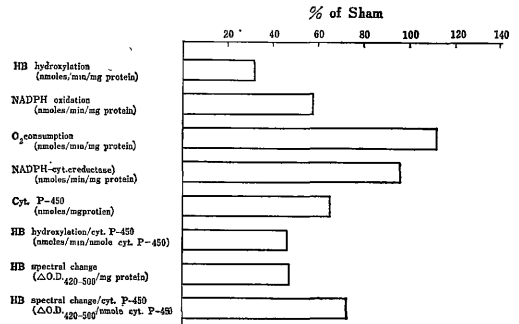


図3 Effect of 300 rad fast neutron-irradiation on hexobarbital hydroxylation and microsomal electron transport system.

表 3 Effect of X-irradiation on hexobarbital hydroxylation and microsomal electron transport system

	Control	750 R	Percent of control
HB hydroxylation (nmoles/min/mg protein)	7.27 ± 0.53	3.18 ± 0.14	44
NADPH oxidation (nmoles/min/mg protein)	2.25 ± 0.05	1.93 ± 0.08	86
NADPH-cyt. c reductase (nmoles/min/mg protein)	133.8 ± 6.0	122.4 ± 3.2	92
Cyt. P-450 ($\Delta OD_{450-480} \times 10^8$ /mg protein)	21.1 ± 1.3	15.6 ± 0.3	74
HB hydroxylation/cyt. P-450 (nmoles/min/ $\Delta OD_{450-480}$)	352 ± 44	203 ± 7	58
HB spectral change ($\Delta OD_{885-420} \times 10^3$ /mg protein)	6.99 ± 0.44	3.60 ± 0.20	52
HB spectral change/cyt. P-450 ($\Delta OD_{885-420} / \Delta OD_{450-480}$)	0.331 ± 0.008	0.229 ± 0.013	69

量は25%の減少を示し、少くとも解毒酵素活性の低下の原因の1つはP-450の量的減少によると考えられる。一方、300rad 速中性子線の影響は750R X線の効果よりも強く、cytochrome P-450 含量は対照より35%減少している(図3)。X線では影響のなかったNADPH酸化は速中性子線照射で57%にまで低下していることが顕著であるが、このときでも酸素吸収やNADPH-cytochrome還元酵素はほとんど影響を受けない。

さらに cytochrome P-450 と基質である hexobarbital との相互作用をスペクトル変化の大きさを表わし、750R X線照射の影響をみると、対照の50%近くまで低下している。300rad中性子線でもほぼ同じ低下がある。cytochrome P-450 の量的な低下を考えにいれないでこの相互作用だけの低下を調べるために、cytochrome P-450 あたりのスペクトル変化の大きさをみると対照の70%となり、ほぼ量の低下と同程度であることが明らかになった。

以上の結果から、小胞体の解毒酵素活性のX線および速中性子線照射後の阻害の原因は、主として cytochrome

P-450 の量の減少とそれと基質の結合性の低下によるものと考えられる。この他に僅かではあるが電子伝達系の阻害を考えにいれると、解毒酵素活性の障害はこれらの阻害によってほぼ説明できる。X線と速中性子線のこれらの活性に対する影響の機構は同等と考えられるので、今後これらの系に対するRBEを求め、正常細胞に対する効果を明らかにする予定である。

文献と発表

- 1) 中沢 透, 湯川修身, 日本放射線影響学会第15回大会 (1972)
- 2) K. C. Alexander, A. S. Aiyar and A. Sreenivasan, *Biochim. Biophys. Acta*, **283**(1972), 206-216
- 3) T. Nakazawa, T. Asami, H. Suzuki and O. Yukawa, *J. Biochem.*, **73** (1973), 397-406.
- 4) V. Nair, D. Bau and S. Siegel, *Radiat. Res.*, **36** (1968), 493-507.
- 5) J. C. A. Knott and E. D. Wills, *Radiat. Res.*, **53** (1973), 65-76.

6. 魚類の個体死および胚の孵化率に対する中性子線照射の影響

江藤久美, 田口泰子

酸素分圧, 温度など放射線感受性を左右する要因を容易に変化させることができる魚類(メダカ, キンギョ)を材料にして放射線の身体的影響の研究をX線を用いておこなった一連の実験結果は、魚類の特殊性を利用して

放射線障害の発現, それからの回復の機構および治療を目的とする放射線医学の基礎的問題を解明する可能性を示した。我々は中性子線等の生物学的効果に関する研究の一部として、すでにいくつかの決定器官の細胞動態的

性質が明らかにされているキンギョ, メダカを用いて, これらの特性を生かし, 個体および組織に対する中性子線の効果を追求中である。これまでに得られた結果を報告する。

〔A〕 中性子線被照射キンギョの生存期間および決定器官の組織学的変化

線質の異なる放射線の個体に対する影響を知るため, 中性子線を照射したキンギョの生存率, 生存期間および決定器官の組織学的変化を調べ, X線照射の結果と比較し, 速中性子線のRBEを検討した。

〔材料と方法〕

当研究所自繁の体重 2—5 g のワキン (*Carasius auratus*) を使用した。実験開始前 3—4 週間 25°C に飼育し, 飼育室の条件に慣らしてから照射した。照射後の生存率, 生存期間を決める実験には, 総数 205 匹に中性子線照射を行い, 105 匹に X 線を照射した。さらに, 組織学的観察は中性子線照射をした 38 匹のキンギョについて行った。

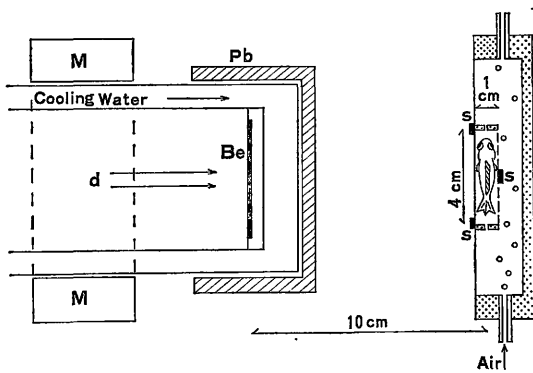


図1 Schematic representation of the neutron irradiation: Be; beryllium target, d; deuterons, Pb; lead cone, S; sulfur for determination of absorbed dose.

照射は Van de Graaff 加速器からの中性子線 (2 MeV) を用い, target から 10 cm の位置で行った。線量率は約 40 rads/min であった。キンギョは図 1 に示すように側面からの照射ができるように設計した照射容器に 3 匹づつ入れて保持し, 照射中酸素補給のためエアーポンプで空気を送った。X 線照射は従来通り, 200 kVp, 20 mA, 0.5 mm Al と 0.5 mm Cu フィルターを用い, 線源から 25 cm の距離で行った。線量率は 380 R/min であった。中性子線照射は 0, 250, 300, 350, 400, 450, 500

600, 750, 1000, 2000, および 300 rads の 12 段階行ない, X 線は 0, 475, 713, 950, 1,188, 1,425 および 1,663 rads の 7 段階の線量を照射した。照射直後キンギョは 25×16×13 cm のプラスチック容器に移し, 25°C の恒温室で飼育した。飼育水は毎日交換し, エサはイトミミズを毎日与えた。照射後 30 日間, 毎日死亡個体数を記録し, 生存率平均生存日数を計算した。

組織学的観察には, 中性子線を 400 および 1,000 rads 照射したキンギョを照射後 5, 8, 10 および 31 日に殺し, 造血組織を含む体腎, 腸および鰓を摘出して, プアン氏液で固定し, 常法により組織標本を作製して観察した。

〔結果〕

生存率および生存期間に関する結果を図 2—5 に示した。図 2 と 3 に種々の線量の中性子線あるいは X 線を照射したキンギョの死亡日頻度分布を示した。これらの結果は, 中性子線照射の場合は X 線より線量が著しく小さ

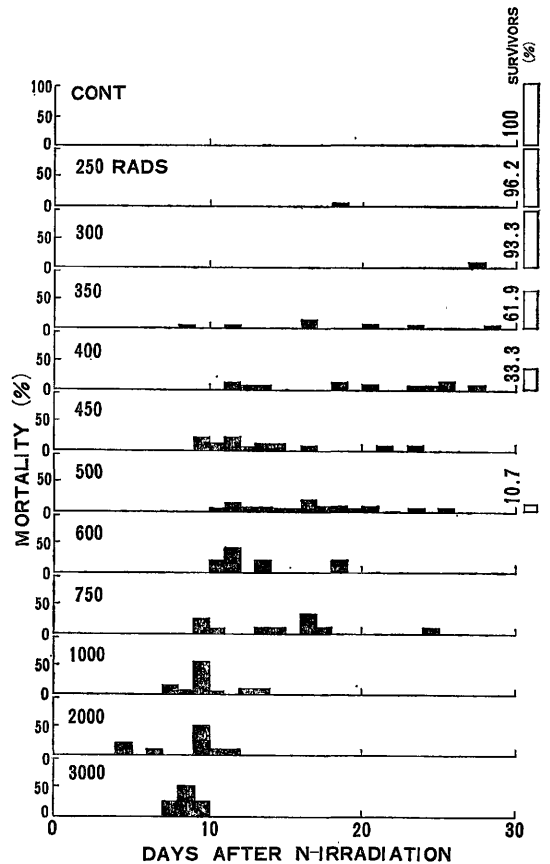


図2 Distribution pattern of death time following irradiation with various doses of neutrons.

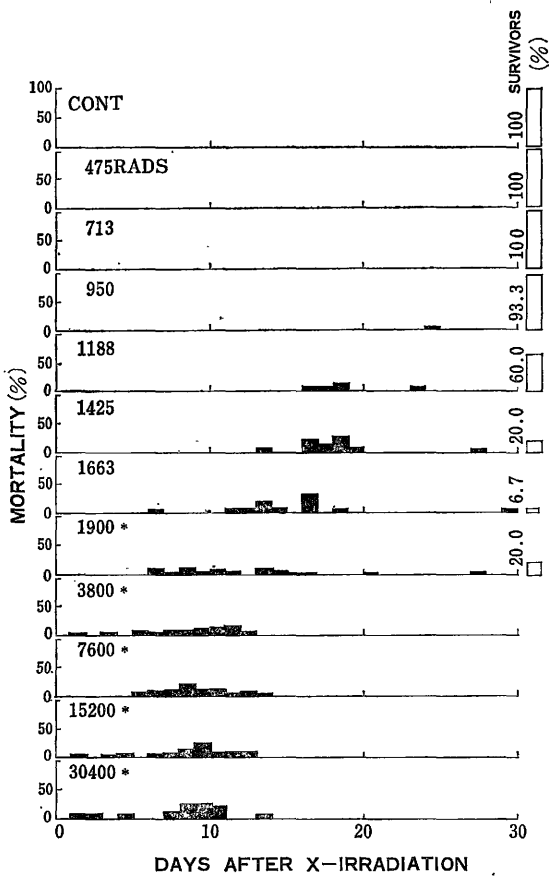


図3 Distribution pattern of death time following irradiation with various doses of X-rays.

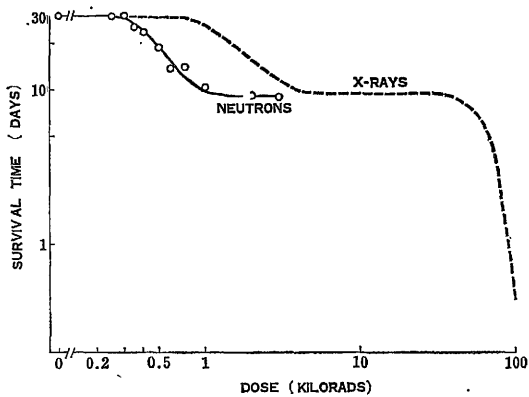


図4 Mean survival times as a function of absorbed dose.

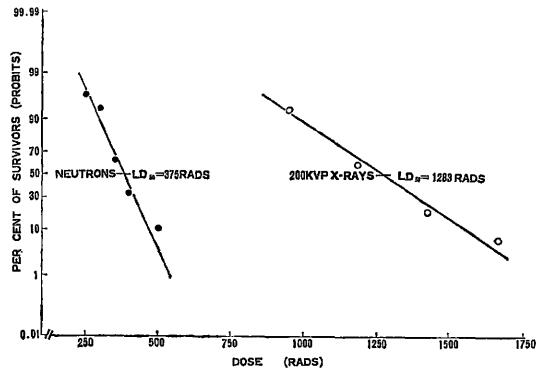


図5 Dose-effect curves of 30-day survival and mean lethal dose for neutrons and X-rays.

いが、次の3つの範囲に分けられる。(1)30日以内にほとんど死亡がみとめられない(中性子線は300rads以下、X線は950rads以下)、(2)照射10日以後に死亡が起こり、死亡率は線量の大きさに依存(中性子は350—750 rads、X線は1,188—1,663rads)、(3)大部分の個体が照射10日前後に死亡し、死亡率が線量に依存しない、いわゆる線量不依存範囲(中性子線は1,000—3,000rads、X線は3,800—30,400rads)。X線照射の場合には、既に各線量域での死因が解析されている。中性子線照射後の死亡日頻度分布のパターンがX線のそれと類似していることは、中性子線の各線量域での死因はX線のそれと同じことを示唆している。図4には同じ結果を、線量と照射後の平均生存日数の関係で示した。X線のデータは、従来までに得られているものを合せて示した。この図からも線量は少い方向に移行するが、中性子線の曲線の型はX線のそれに類似し、個体の反応が同じものであり、各線量域での死に至るまでの時間が等しい事が明らかである。この曲線の線量不依存範囲の最低線量をみると、中性子線では1,000rads、X線では3,800radsであった。線量不依存範囲の死が腸障害によることは確立されているので、この値の比から、キンギョの腸障害死のRBEは約3.8と推定される。

図5に線量と効果の関係を表わすもう一つの方法として、照射後30日の生存率と線量の関係を示した。この図から、半数致死線量(LD_{50/30})を求めると、中性子線照射では375rads、X線の場合には1,283radsであった。この線量から、LD_{50/30}を指標としたRBEは3.4となった。

個体の放射線死の決定器官である腎臓内造血組織、腸および鰓の中性子線照射後の変化の典型的なものを図6

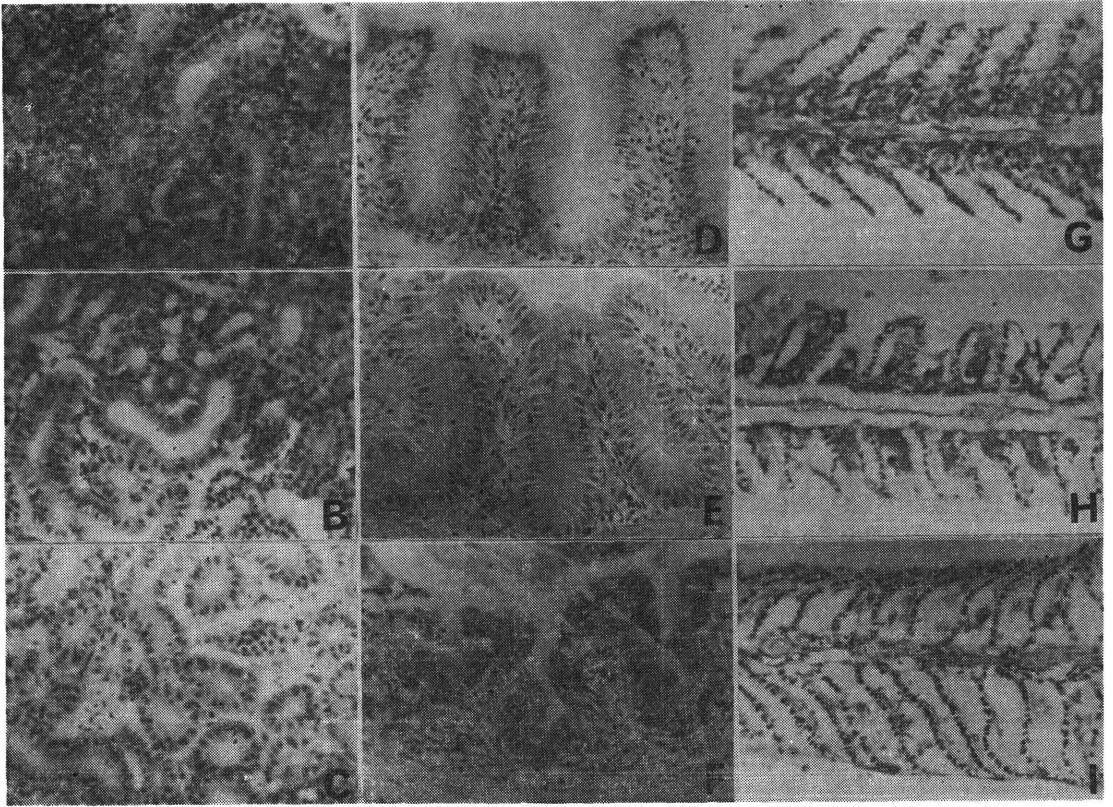


図6 Histological changes in body kidney, intestine and gill of neutron irradiated goldfish. A; Body kidney of non-irradiated control fish, B; Body kidney of irradiated fish at 5 days after irradiation with 400 rads, C; Body kidney of irradiated fish at 10 days after irradiation with 1000 rads, D; Intestine of non-irradiated control fish, E; Intestine of 400 rad-irradiated fish 10 postirradiation days, F; Intestine of 1000 rad-irradiated fish 10 postirradiation days, G; Gill of non-irradiated control fish, H; Gill of 1000 rad-irradiated fish at 5 days after irradiation, I; Gill of 1000 rad-irradiated fish at 10 days after irradiation.

に示した。キンギョの造血細胞は LD_{50} 附近の400rads 照射後5日で、すでに著しく減少し(図6 B), 10日後にはほとんどの造血細胞が消失する(図6 C)。腸上皮は400radsの照射でもやや細胞数が減少するが、著しい粘膜の障害は起こらない(図6 E)。一方、線量不依存範囲の1,000radsを照射した個体では、死亡の起こる10日目には粘膜上に著しい障害がおこる。すなわち、上皮細胞数は著しく減少し、その配列は乱れ、一部では上皮細胞の崩壊、脱落がみられた(図6 F)。さらに、鰓では400rads照射では大きな変化は認められなかった。1,000rads照射では、照射後5日にすでに著しく細胞数が減少した。中性子線照射によって起こるこれらの組織学的変化は、X線照射によって起こる変化と同じ性質のものである。しかし、X線照射より少ない線量でおこっ

た。中性子線の1,000radsを照射したものの障害とX線の3,800rads照射もののそれと同程度であることから腸障害についてのRBEは約3.8であるといえる。

〔考 察〕

中性子線照射キンギョの線量-生存期間関係曲線の型および死亡日頻度分布のパターンがX線のそれと似ていることは、各線量域の中性子線による個体死の原因がX線の場合と同じであることを示唆している。哺乳類、特にマウスでは LD_{50} 附近の中性子線照射後には、相当量のX線の場合より早期に死亡が高くおこり、この線量域での死に小腸障害が関与していることが報告されている。我々のキンギョの場合は、上述のように LD_{50} 附近の線量の死に腸障害は関与していない。マウスやラット

でもLD₅₀ 附近の線量で早期死がみられない報告もあるので、この相違は動物の種、系統に依存するのかもしれない。

キンギョにおいて、LD₅₀ を指標にした中性子線のX線に対するRBEは3.4であり、腸障害死のRBEは3.8であった。これらの値は、これまで哺乳類のLD₅₀あるいは小腸死を指標にしたRBEの値の範囲に属する。

〔B〕メダカ卵孵化率に対する中性子線照射の影響

胚期の放射線感受性は、照射時の発生段階に依存することは確立されている。メダカ卵は体外受精を行い、卵が透明であるため、発生過程による形態形成の経過を容易に観察できる。奇形の観察も容易である。さらに卵割期の胚は1時間以上窒素飽和水中に保持しても、その後の発生に異常がないので、窒素中の照射も可能である。

我々は種々の発生段階の胚に中性子線を照射し、孵化率を指標にして発生過程によるRBEの変化を調べた。また、卵割期の胚を窒素中で照射し、酸素効果を観察した。

〔材料と方法〕

受精後第1 (stage I), 第2 (stage II), 第4 (stage III) および第6日 (stage IV) のメダカ (*Oryzias latipes*) 胚にX線 (200kVp, 380R/min) あるいは Van de Graaff 加速器からの中性子線 (2MeV, 80rads/min) を照射した。照射時の発生段階は表1に示した。X線量はRadoconで測定し、中性子線照射の場合は中性子モニターを使用し、各試料の線量はイオウ片の放射能により算定した。中性子線照射にはメダカ卵を湿つた沓紙にはさんで照射し、照射後に水に入れて25°Cで飼育した。卵は直径10cmのシャーレ中に約5個入れて、ペニシリン200単位/mlを含む水で飼育し、飼育水は毎日交換した。メダカ卵は25°Cで約10日で孵化するが、照射による遅

表1 Developmental Stages Irradiated

Stage	Time after Fertilization (25°C ± 1°C)	Stages by Matui ^a
I 32-cell stage	about 5 hours	7
II Germ-ring stage	about 30 hours	17
III Beginning of blood circulation	80 hours	26
IV Enlargement of the tail	6 days	29—30

a: See Japan J. Exp. Morph. 5, 33~42 (1948)

れがあるので受精後20日まで観察し、毎日の孵化する数を記録した。また死亡した卵の数、孵化したもののうちの眼の異常、尾びれおよび体のわん曲など肉眼的奇形をもつ個体の数も記録した。各線量群3—4個のシャーレについて観察し、何回かの実験を行い、総数約9,800個の卵について観察した。

酸素効果をしらべるためには、特別に製作した容器中に受精第1日の卵を入れ、空気あるいは窒素で飽和した水中に入れて照射し、照射後は上述と同様に飼育水に戻して飼育した。水中の酸素分圧は酸素分圧測定装置で測定した。図7に示した水中の酸素分圧の変化曲線から飽和に達するまでの時間を求め、卵は15分間空気を、あるいは30分間窒素を通气した後照射を開始した。

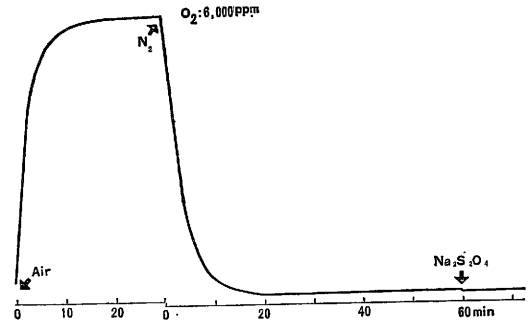


図7 Changes in oxygen tension in water as a function of time after introducing different gas.

〔結果〕

各発生段階にX線または中性子線を照射した胚の線量と孵化率および奇形発生率を図8, 9に示した。また図10に片対数目盛にプロットした線量—孵化率曲線を示した。いずれの放射線でも発生が進行すると胚の感受性が低下するが、どの発生段階でも中性子線の方がX線よりも少ない線量で孵化が抑制される。奇形の発生は50%孵化率附近の線量のところで最大となり、中性子線の方がX線よりやや発生率が高い傾向がある。

各発生段階の50%孵化率線量 (HD₅₀) を求めるため図8と9のデータを正規確率紙にプロットした (図11) この図から得られたHD₅₀の値を表2に示し、RBEを計算した。卵割期の胚のHD₅₀はX線で1254rads、中性子線で225radsとなった。いずれの放射線の場合も発生段階の進行と共に、HD₅₀の値は増加した。RBEの値は発生初期に大きく、孵化少し前になると約1/3に低下した。表3に、X線あるいは中性子線を照射した胚の孵化時間の遅れを対照群との差で表わした。いずれの発生段階も、X線の方が中性子線照射の場合より遅れが

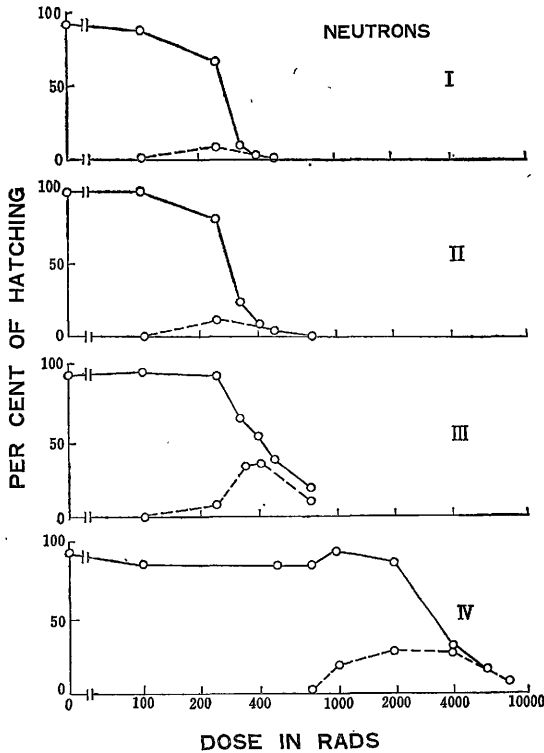


図8 Effects of various doses of X-rays irradiated at different stages on hatchability of *Oryzias* embryos (I. II. III and IV indicate stages of irradiation).

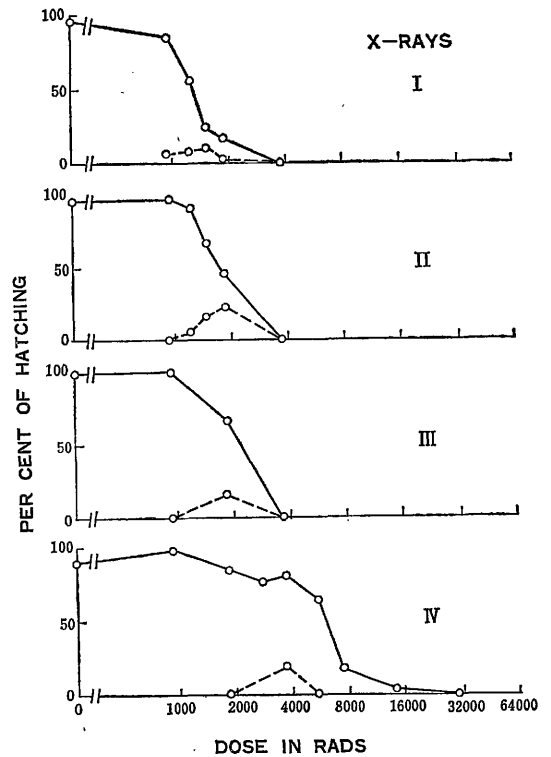


図9 Effects of various doses of neutrons irradiated at different stages on hatchability of *Oryzias* embryos (I. II. III and IV indicate stages of irradiation).

表2 Comparison of radiation effects on hatchability (HD_{50})

Stage	X-rays (rads)	Neutrons (rads)	RBE
I	1254	225	5.6
II	1720	285	6.0
III	2850*	400	7.1
IV	6080	3500	1.7

* Data from Hyodo and Egami (1962)

大きくなった。また各発生段階共に、線量と共に遅れが大きくなった。しかし、stage IV に中性子線を照射した場合だけ、孵化の促進の傾向があった。

卵割期の胚 (stage I) の酸素効果の実験結果を 図12 と13に示した。空気中の結果は図11の結果を合せて記した。窒素中での実験結果はまだ少ないが、この図から窒素中で照射した HD_{50} の値は中性子線照射の場合に 355 rads でX線では 2,760rads となった。酸素効果比 (O

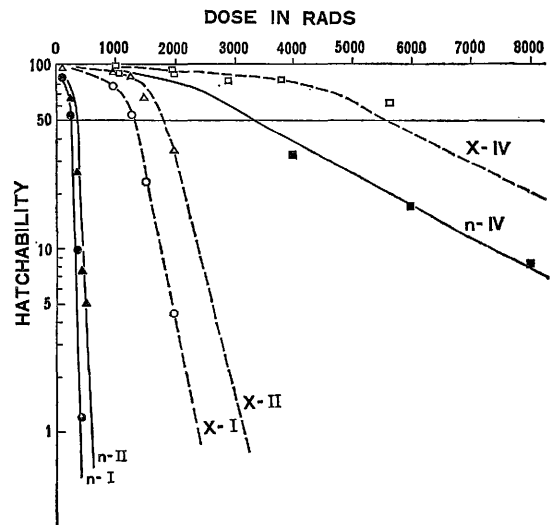


図10 Dose-hatchability relationship curves. X, n, I, II and IV indicate X-rays, neutrons, and stages of irradiation, respectively.

表 3 Mean delay of hatching time of irradiated embryos in days.

Neutrons			
Dose (rads)	Stage I	Stage II	Stage III
0	0	0	0
100	0.31	0	-0.58
250	1.11	0.96	-0.33
330	1.77	1.96	—
410	1.55	1.86	—
500		1.37	-0.38
750			-2.33
2000			0.48
4000			0.69
8000			1.31

X-rays			
Dose (rads)	Stage I	Stage II	Stage III
0	0	0	0
950	0.98	0.65	—
1235	1.45	1.29	—
1520	2.03	3.36	—
1900	3.58	4.36	0.19
2850			0.32
3800			0.41

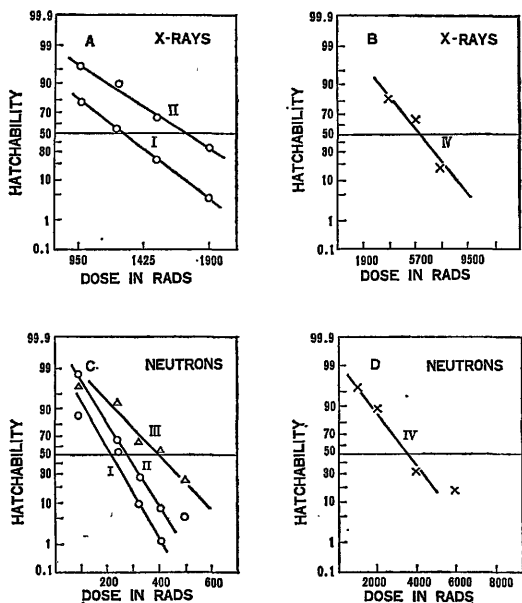


図11 Relationship on probit scale between hatchability and dose of X-rays or neutrons. A; Stages I and II for X-rays, B; Stage IV for X-rays, C; Stages I, II and III for neutrons, D; Stage IV for neutrons.

ER) は中性子線で 1.6, X線で 2.2となった。この結果は中性子線の場合にも, X線のそれよりも小さいが酸素効果があることを示している。また窒素中で卵を照射した場合の RBE は 7.8 という大きい値となった。

〔考 察〕

50%孵化率線量が発生の stageの進行と共に増加し, 孵化少し前に RBE が著しく低下したが, これは受精後 1-3日 (stage I-III) はまだ形態形成が盛んで, 形態形成の異常が孵化するかしないかに影響を及ぼすが, 受精後 6日 (stage IV) には形態形成がほとんど完了しており, 孵化の過程そのものの障害が孵化をしないことにつながるためと思われる。すなわち, stage I-IIIと IVでは孵化しない原因が異なり, 孵化そのものの過程は感受性が低く, しかも RBE が小さいと思われる。

発生初期で RBE が高く, 特に窒素中での照射で著しく高いことは, 妊娠初期の婦人が, 何らかの理由で中性子線の被曝を受けた様な場合に, 胎児の発生異常の可能性に関連して注目すべき事実である。

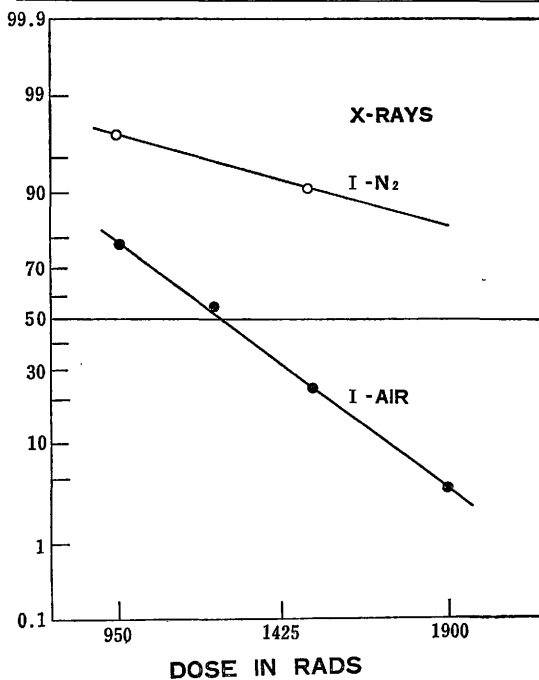


図12 Dose-effect curves of hatchability in fish embryos X-irradiated in N₂. I indicates stage of irradiation.

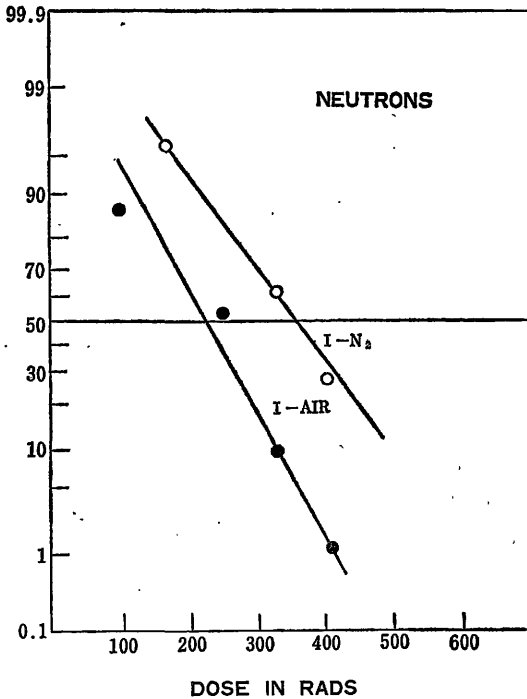


図13 Dose-effect curves of hatchability in fish embryos irradiated with neutrons in N₂. I indicates stage of irradiation.

7. 種々な生物学的指標に基づく速中性子線のRBEの検討

岩崎民子, 丸山隆司, 西村明久

〔研究目的〕

速中性子線による放射線治療に関連して、中性子の生体への種々な影響を明らかにする必要がある。われわれはこれまで主に γ 線を用い、放射線生物学的見地に立って種々な研究をアルテミアについて行って来た。これらのデータに基づき、速中性子線照射による効果と γ 線のそれとの比較を行い、生物学的効果比を求め、医学生物学の分野での中性子利用に対する実験的基礎的データを提供する。

われわれはすでに乾燥卵に速中性子線を照射し、ナウプリウス幼生における生残率および細胞学的観察を行い、 γ 線に対するRBE値を求めている(1971)が、本報告はさらに種々な発生段階におけるアルテミアの生

今後の研究計画

個体レベルでの中性子線に対する反応の様相が明らかにされたので、今後は各線量域で問題となる器官あるいは組織の細胞動態的研究に着手し、さらにそれを左右する要因を解明する方向へ進みたい。また発生初期に低線量の中性子線の照射を受けたものの成長後の生殖腺の異常を検討したり、中性子線の生殖細胞に対する影響を検討する。

研究発表

1. 江藤久美, 田口泰子, 西村明久, 丸山隆司, 加藤義雄; メダカ卵孵化率に対する中性子線照射の影響, 日本放射線影響学会第14回大会, 昭和46.10. (三島)
2. 江藤久美, 田口泰子; 中性子線被照射キンギョの生存期間および決定器官の組織学的変化, 第42回日本動物学会大会, 昭和46. 10. (仙台)
3. Y. Hyodo-Taguchi, H. Etoh and N. Egami, RBE of fast neutrons for inhibition of hatchability in fish embryos irradiated at different developmental stages. *Radiat. Res.*, **53**, 385-391 (1973)
4. H. Etoh and Y. Hyodo-Taguchi, Mortality response of goldfish after exposure to fast neutrons (in preparation)

腺に対する比較を行ったものである。

〔材料および方法〕

材料: カリフォルニア産の *Artemia salina* の乾燥卵およびそれらの卵から孵化飼育した幼生, ならびに成体アルテミア。

(1) 孵化遅延および50%孵化時間——乾燥卵を照射後 $\frac{1}{2}$ 稀釈人工海水に入れ 27°C に保持し, 12時間以後24時間まで1時間毎に孵化したナウプリウス幼生を数え, 96時間後にその後孵化した幼生と卵の総数を数え孵化率を求めた。海水に入れてからの時間経過に伴う孵化曲線を描き, この曲線から50%孵化に要する時間を求めた。

(2) 孵化率——被照射卵を直ちに $\frac{1}{2}$ 稀釈人工海水に入

れ、27°C に保持、96時間後にホルマリンで固定し、卵の総数とナウプリウス幼生を数えて孵化率を求めた。

(3) 形態学的観察—乾燥卵、幼若および成体アルテミアに γ 線あるいは速中性子線を照射し、被照射卵は初期発生から成体までの各発生段階で、幼若および成体アルテミアは照射後1日、4日、1週間、2週間目にブアン液で固定、5 μ のパラフィン連続切片を作り、メイヤーのヘマラムエオジン染色を行なった後検鏡した。

照射方法および線量測定：速中性子線は Van de Graaff 加速器で、2.8MeV に加速された重陽子を厚いベリリウムターゲットにあて、 ${}^9\text{Be}(d, n){}^{10}\text{B}$ 反応から発生する平均 2MeV の速中性子線を用いた。試料の線量はイオウ片の放射化によって算定した。

乾燥卵はマイラーに包み、ターゲットから3cmの位置で空气中で照射、線量率は150rad/minであった。幼若および成体アルテミアはルサイト板に1cm四方、深さ0.3cmの凹みを作り、この中に海水を入れアルテミアを泳がせながら照射した。ターゲットからルサイト板までの距離は5cmで、線量率は100rad/minであった。 γ 線

は ${}^{60}\text{Co}$ γ 線源を用い、2000rad/minの位置で照射を行った。

〔実験結果〕

(1) 孵化遅延

非照射対照卵の孵化は海水に卵を浸して12時間後から始まるが、照射線量によって孵化開始時間が次第に遅れる(図1)。なお、この実験で用いた線量はアルテミアの孵化率の低下をもたらさないような少線量である。それぞれの孵化曲線より50%孵化に要する時間を求めると対照卵では15時間前後であるのに、速中性子線5.2kradでは17.5時間であり、 γ 線5kradでは16.3時間であった。図2は50%孵化時間を線量に対してプロットしたものである。速中性子線の3kradにおける孵化遅延は γ 線の7.5kradに相当し、RBEは約2.5であった。

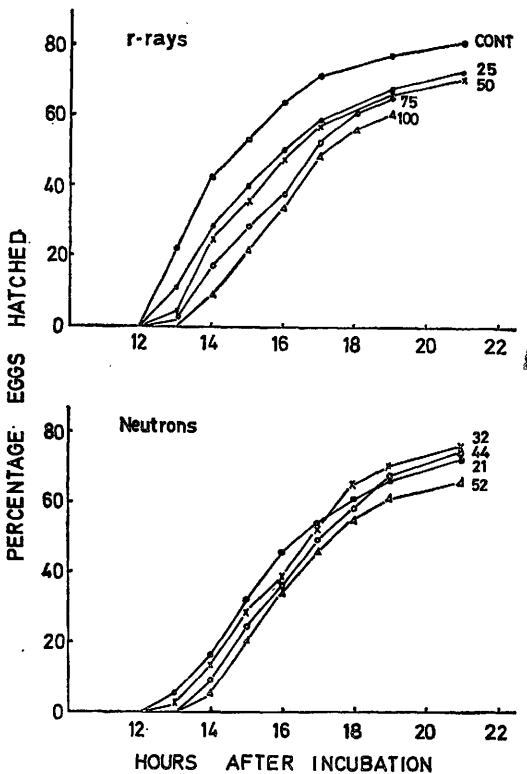


図1 γ 線および速中性子線照射によるアルテミア卵の孵化遅延。挿入数値は照射線量(krad)を表わす。

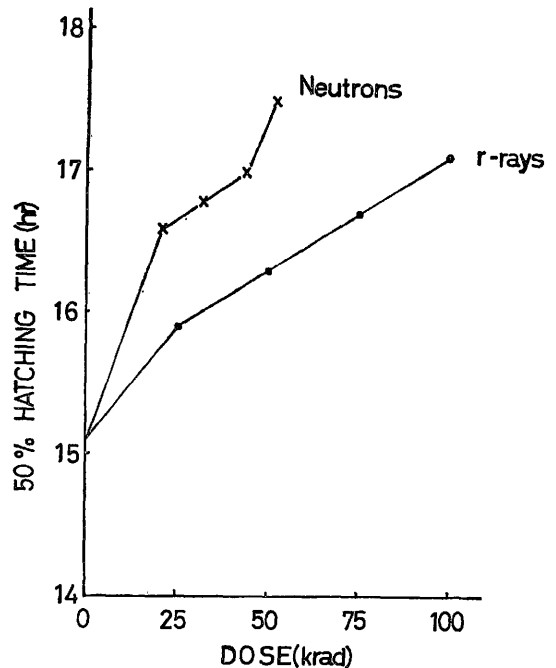


図2 γ 線および速中性子線照射によるアルテミア卵の50%孵化に要する時間と線量との関係。

(2) 孵化率

線量—作用曲線は速中性子線照射卵でも γ 線照射卵でもシグモイドであるが、前者においては肩の部分小さくなる(図3)。50%孵化率は中性子線照射卵では185krad、 γ 線では262kradであった。したがって、孵化率に基づくRBEは約1.4である。

(3) 生殖腺

乾燥卵：乾燥卵に γ 線を照射した場合、25krad以下の線量では顕著な影響はみられず、ほぼ正常通り発生が

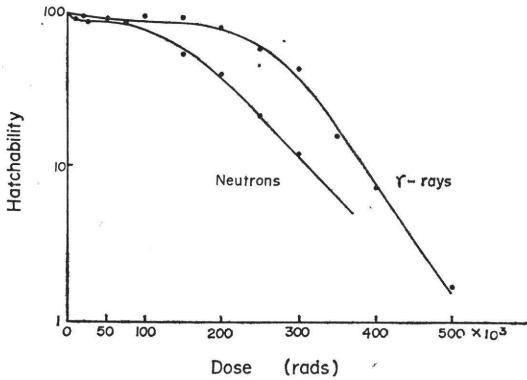


図3 γ 線および速中性子線照射によるアルテミアの孵化率と線量との関係。

進行する。100kradになるとナウプリウス幼生ですでにピクノーシスをもつ個体が増え、発生が遅れが顕著となるが、なかには成体に達し抱卵する個体もある。150krad以上ではメタナウプリウスあるいはナウプリウス幼生期でほとんど死亡する。一方速中性子線照射では2krad以下ではほぼ正常に発育し成体に達する。10kradではもはや正常に成体にまで発育することはできなくなる。畸形、とくに尾曲りの異常が多発するのは γ 線で100krad、速中性子線で10krad付近の線量であった。

細胞組織学的観察では、 γ 線25krad以下の線量を照射した卵から孵化したナウプリウス幼生の細胞核は正常であるが、それ以上の線量ではピクノーシスを起こした核をもつ細胞が各所にみられるようになる。しかしながら、150kradを受けた卵から孵化した個体でも正常な細胞分裂をしている像がみられるが、一般に細胞構成は粗雑になっている。速中性子線の場合には5~10krad照射ですでにピクノーシスの核をもつナウプリウス幼生が多くみられる。

成体まで生残し得た照射個体の性巣を観察すると、 γ 線10krad以下では対照群と大差なく卵形成を行なっているが、100krad照射卵から孵化した成体では減数分裂に入った卵母細胞や卵黄蓄積の始まった卵母細胞もみられるが、これらに混じてピクノーシスを起こしている卵母細胞も多く存在する。一方、速中性子線ではすでに2kradで卵巣の発育は悪くなり、卵原細胞数も減少する。

幼若アルテミア：この時期のアルテミアの卵巣は卵原細胞が活潑に分裂を繰り返すその数を増やしている。2kradの γ 線あるいは1kradの速中性子線照射を受けた直後の卵原細胞はまだ分裂を持続するが、1日後にはピクノーシスを起こし始め、4日後には崩壊が起こる。しかし、10日~2週間後にはごく僅かであるが、生き残っ

ている卵原細胞が分裂を再開し、卵巣の大きさもやや増加するが、アルテミアは照射の影響から完全に回復することはできない。

成体アルテミア：成体となったアルテミアの卵巣は還元分裂前期、あるいは卵黄形成期などのいろいろの時期の卵母細胞が輸卵管に沿って配列している。これに混って僅かな卵原細胞も存在する。もっと時期の進んだアルテミアではすでに受精を完了、子宮内で初期卵割を開始した卵をもつものまでいろいろある。2krad γ 線照射個体では卵巣内の各期にある卵母細胞はほとんど影響をうけないようである。それらは正常に成熟分裂を完了する。速中性子線1kradでは卵母細胞はあまり障害をうけていないが、還元分裂前の卵細胞はピクノーシスを起こしている(図4、5)。 γ 線でも、5kradでは卵母細胞に異常がみられるようになり、10kradでは交尾を行っても、ほとんど卵巣内に卵細胞はなく、したがって抱卵する個体はほとんどない。一般に放射線感受性は卵形成時期によって大変異なり、第一還元分裂に入る前の卵

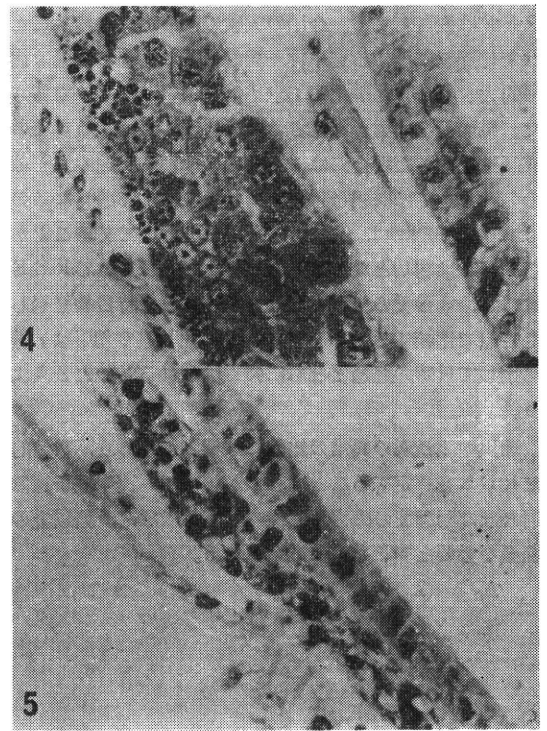


図4 1krad速中性子線照射をうけて1日後の成体アルテミアの卵巣。ピクノーシスを起こしている卵母細胞がみられる。

図5 1krad速中性子線照射をうけて4日後の成体アルテミアの卵巣。退化が始まっている。

母細胞は非常に障害をうけ易く、卵黄形成期以降の卵母細胞は比較的感受性が低い。

幼若アルテミアの場合と同様、 r 線照射でも速中性子線照射でも1~2週間後に生き残った卵原細胞の分裂している像がみられた。

〔考 察〕

線質の異なる放射線の生物学的効果を比較する際、生物によってそのRBEが大変異なることは知られている。しかし、同一生物学的指標が異なればRBEは同じかどうか、もし異なるとすれば、別種な生物で異なった指標でRBEを比較する場合、注意しなければならない。すでに、われわれはアルテミア卵で r 線と速中性子線を照射し、RBEの比較を行なっている(1971)：孵化後1日目のナウプリウス幼生の生残率のRBEは2.1であり、2日目では2.8、3日目では4.8と発生が進行するにつれて増大した。また孵化直後のナウプリウス幼生の細胞分裂頻度を指標にとると、ほぼ2に近いRBE値が得られている。このように生物学的指標が異なるとRBEは変ってくる。今回の実験で明らかになったことは孵化遅延に関する速中性子線の r 線に対する効果は比較的大きく、また孵化率で求めたRBEは1.4であった。乾燥卵を照射後孵化させ飼育し成体に達するまでの成長を比較した場合には、 r 線の50kradが速中性子線の5kradにほぼ相当し、発育状態の非常に悪くなるのは r 線で100krad、速中性子線で10kradであることからRBEは約10となる。従って孵化率で示されるRBEは1.4、3日後の生残率では4.8、さらに時日を経過した時点で比較すると10となり、速中性子線の効果は r 線に比して日時経過とともに強く現われるものと云えよう。

卵巣の組織像の異常の比較には個体差もあり、数値的にRBEを算定することはむづかしいが、速中性子線照射とほぼ同程度の障害を r 線で生ずるには、2倍以上の線量を必要とするものと推定される。

〔今後の実験計画〕

速中性子線のRBEが生物学的指標によって、大いに変動することがこれまでの実験で明らかとなった。今後はこれらのデータを基礎として、放射線感受性を修飾する因子(物理的、化学的)によるRBEの差違について仕事を進めてゆく。化学的要因としては、すでに β -メルカプトエチルアミン(MEA)が r 線照射の場合アルテミア乾燥卵において防護効果があり、かつその作用機構は遊離基の形成量と密接な関係のあることが明らかとなっている(1971)ので、さらにLETの高い速中性子線の場合にも、防護効果があるかどうかMEAを用いて検討する。物理的要因としては、酸素効果が存在するかどうかを調べる。この乾燥卵は真空状態に堪え得るのでほとんど完全な無酸素状態で照射することが可能である。現在は r 線でいろいろと無酸素状態下での照射条件を検討している。物理的要因のもう一つの実験として、速中性子線が物質を通過することによりエネルギーを失わない、したがってそのスペクトルの変化によってRBEが違ってくる可能性が考えられる。これは中性子線治療においても重要な問題である。アルテミア卵は小さくて取扱いが容易なので、正確に種々な深さの位置で照射可能である。このdepthによるRBEの変動を今後の課題の一つとして扱ってゆく予定である。

〔研究発表〕

- 1) T. Iwasaki, T. Maruyama, Y. Kumamoto and Y. Kato, Effects of fast neutrons and ^{60}Co r -rays on *Artemia*. *Radiat. Res.*, **45**, 288-298 (1971)
- 2) T. Iwasaki, Sensitivity of *Artemia* eggs to r -irradiation IX. A correlation between radiation induced free radicals and hatchability in eggs exposed to β -mercaptoethylamine. *Int. J. Radiat. Biol.*, **20**, 39-47 (1971)
- 3) 岩崎民子, 西村明久, アルテミアの生繁殖に及ぼす r 線および速中性子線の影響, 第14回日本放射線影響学会大会, 1971.11. (三島)

8. イオン化放射線による哺乳類細胞DNAの切断損傷の研究

坪井 篤, 寺島東洋三, 渡部郁雄, 安川美恵子

〔いとぐちと研究の概要〕

1969年 寺島, 坪井は哺乳類細胞を2%ラウリル硫酸ソーダ(SDS)溶液で処理することによって,ほとんど無傷(near-intact)と考えられるDNAを回収し,蔗糖密度勾配中でのその沈降パターンからイオン化放射線による細胞内DNAの切断,および修復過程について少なからぬ知見をえた²⁾。この方法は,300Sという沈降定数をもつnear-intactなDNAをとり出さうために分子切断の検出効率の高いこと,10⁴オーダーの小数の細胞で可能であること,未変性(二本鎖)のDNAを扱えることなどの特長をもつが,同時にDNAの大きさが余りにも大きいと,その沈降は沈降理論に従わず,ために分子鎖切断を分子量の変化という言葉で定量的にいわねることができなかった。

この方法で回収されたDNA(SDS-DNAとよぶ)を一本の線状の分子と仮定すると,その分子量は10¹⁰ daltons 余りとなり,長さは2—3mmに及ぶであろう。したがって沈降のさいの分子間の相互作用の結果,その沈降性状は複雑なものになってしまう。そもそも哺乳類細胞のDNA分子は沈降理論に従わないほど長いものなのであろうか。もしそうだとすれば,適当なshearing forceによって人為的に小さい分子をつくり,定量的取扱いを可能にすることができる。この考えで行なった実験を,〔I〕Sheared DNAとX線感受性の章で述べる。

一方,SDS—DNAが果してどんな形で存在するかをみることも,DNA回収法の開拓のために避けられなかった。この研究は,〔II〕SDS—DNAの物理化学的形態学的特性として述べられる。その結果は〔I〕の結論や,引きつづく〔III〕への発展のために重要な役割を果たした。すなわち,〔II〕の研究に基づいて,新しい核内蛋白の除去法を考案した。この方法によると,複製単位にほぼ一致する単位長のDNA分子が回収された。この分子は理論的沈降を示すため,これを用いることによってX線による分子鎖切断効率を定量的にあらわすことが可能となった。この研究は,〔III〕NaCl—DNAの性状とX線感受性に述べられる。

〔I〕 Sheared DNA と X線感受性

HeLa S3 細胞を10%仔牛血清加 F10HI 培地で培養

し,0.1~0.2μCi/mlの¹⁴C—チミジンを用いて,そのDNAをラベルした。2%SDSで回収されたDNAをボルテックス・ミキサーで2分間振盪し,そのshearing forceで切れたDNAを蔗糖密度勾配中で遠心した。操作は,下の如くである。

Procedure-2

Cell suspension in F10 medium	10 ⁸ cells/ml
Lysing medium	2% SDS
mix in an equal volume	
↓	
vibrate for 2 min with Voltex mixer	
↓	
load 0.05~0.1ml on sucrose gradient	
Sedimentation medium ⁽³⁾	0.05M phosphate buffer (pH 6.7)
(soln A)	0.1 M NaCl
	5-20% sucrose

遠心後遠心管底(またはメニスカス)より採取された各分画の放射活性をローバックグラウンド・カウンターで測定した。繰り返された実験からえられたDNA沈降パターンは図1に示すように比較的一定しており,回収される全放射活性は密度勾配上に重畳したものの70~100%であった。このプロファイルのピークの沈降定数はT₂—DNA,λ—DNAを尺度として計算すると43Sで,約5×10⁷ daltonsの分子量をもつと推定された。したがって,このDNA(V—DNAと仮称)は沈降理論に従うであろうし,放射線によるDNA切断の測定にたえると考えられた。

そこで,X線によるDNAの切断効率の測定を行った。あらかじめDNAをラベルされた細胞をプラスチック・デイッシュ(35×10mm)に入れ,氷塊上でX線(60KVp,9.3KR/min)を照射した。照射直後ガラス棒を用いて顕微鏡下で細胞をあつめ,Procedure-2により二本鎖のV—DNAをとり出し超遠心(35,000rpm 90min Hitachi RPS-40 SW rotor)を行った。えられたDNAプロファイルのmedian値より被照射および未照射DNAの分子量(weight-average MW, MWw³⁾)および細胞当りの切断数⁴⁾を次の式で算出した。

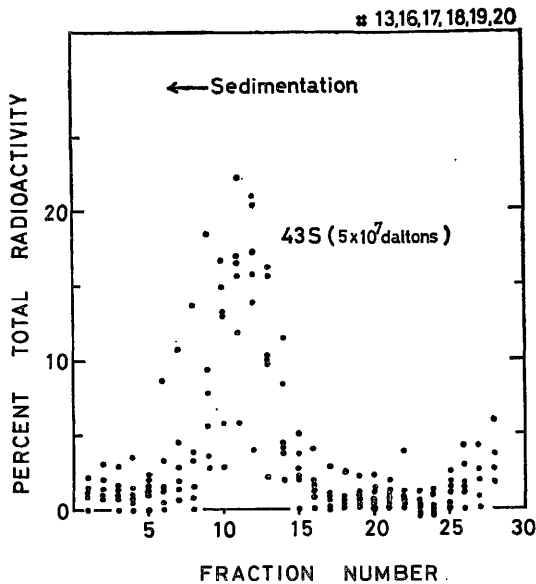


図1 V-DNA の沈降プロフィール

$$D = 7.55 \times 10^{-4} \cdot MW_w^{0.554}$$

$$B = \Delta \left(\frac{1}{MW_n} - \frac{1}{MW_{no}} \right)$$

D: メニスカスからプロフィールの median 値までの距離
 B: 細胞当りの切断数, Δ : 細胞当りの DNA 量 (HeLa 細胞では 9.8×10^{12} daltons), MW_{no} , MW_n : 未照射細胞および被照射細胞の number-average MW

細胞当りの二本鎖切断の平均数は図2に示されるように概して線量依存的であるが、50krads 以下では測定値の不一致が大きく、正しい線量効果関係をつかみえなかった。70krads 以上の線量では、切断数はほぼ直線的に増加するので、50krads は二本鎖切断のために必要な閾値と考えられた。二本鎖切断の効率は $1.55 \text{ breaks/cell/rad}$ であった。この閾値を解明するのに、特に重要な知見は 40krads で負の値がえられたことであった。これは未照射 DNA より重い DNA が照射によって生じるということである。つまり未照射 DNA と考えられたものは実は DNA と他の構造との複合体で、蔗糖液内で DNA より沈降速度が遅いものと考えられる。この構造は比較的放射線感受性が高く、ために DNA 切断に先立って崩壊するのであろう。この DNA 結合構造を、その本質が解らないまま、仮りにマトリックスとよぶことにする。V-DNA は元来 SDS-DNA からえられるので、後者の物理化学的性状などを検討することはマトリックス本体の理解にとっても意義のあることであろう。

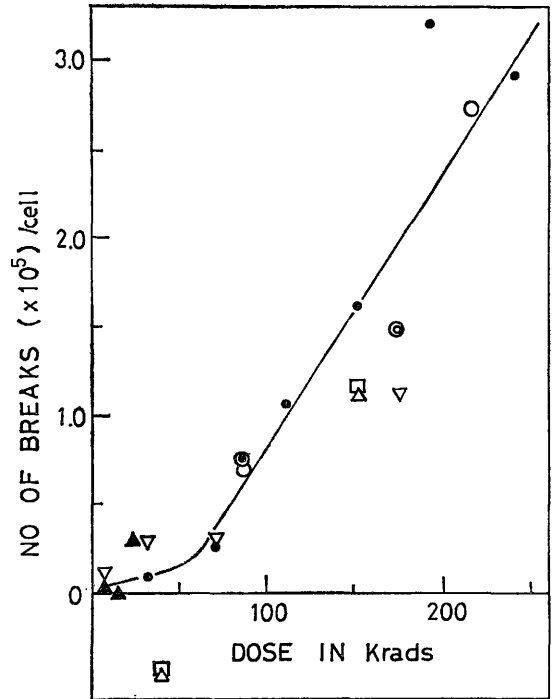


図2 V-DNA の二本鎖切断と線量との関係

〔II〕 SDS-DNA の物理化学的、形態学的特性

マウス L 細胞を 2% SDS agar で溶解し、遊出した DNA を 20,000rpm 60min の遠心をしたのち粘性の高い分画から回収した。この SDS-DNA 蔗糖液を 0.05M 磷酸緩衝液に対して、1夜氷室で透析し、紫外吸収のためのサンプルとした。図3Aに示されるように、SDS-DNA の UV 吸収スペクトラムは精製仔牛胸腺 DNA と同様 $260m\mu$ にピークを示すが、長波長側により高い吸収をあらわし ($280m\mu$ における仔牛胸腺 DNA に対する吸収比は 1.23), 蛋白の混在を暗示している。図3Bは SDS

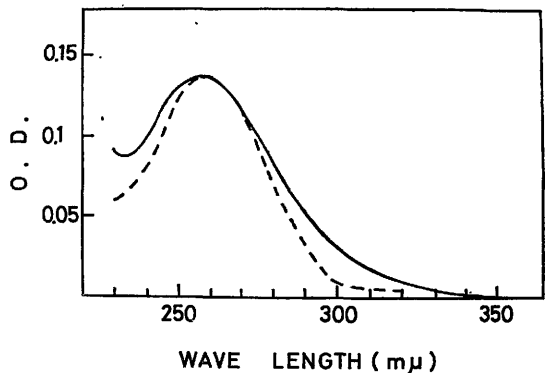


図3-A SDS-DNA の紫外線吸収スペクトル

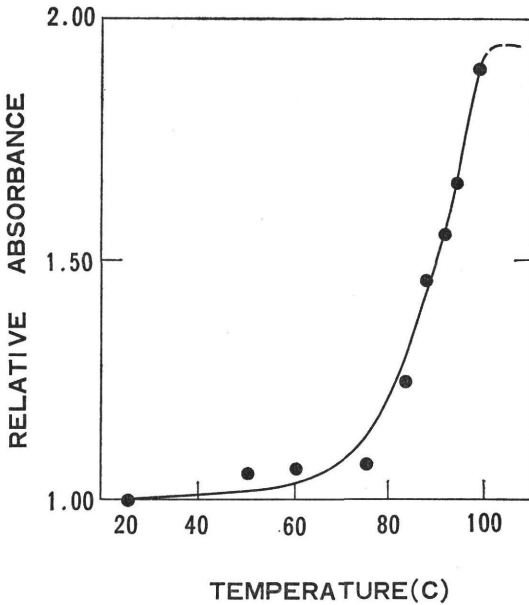


図3-B SDS-DNAの融角曲線

—DNAの融解曲線をあらわし、その T_m は約 90° であった。この曲線の特長は比較的低温で吸収の増加が始まり、 98° に至って約90%の増加を示す点である。この異常な吸収の増加は SDS-DNA が保っていた高次構造あ

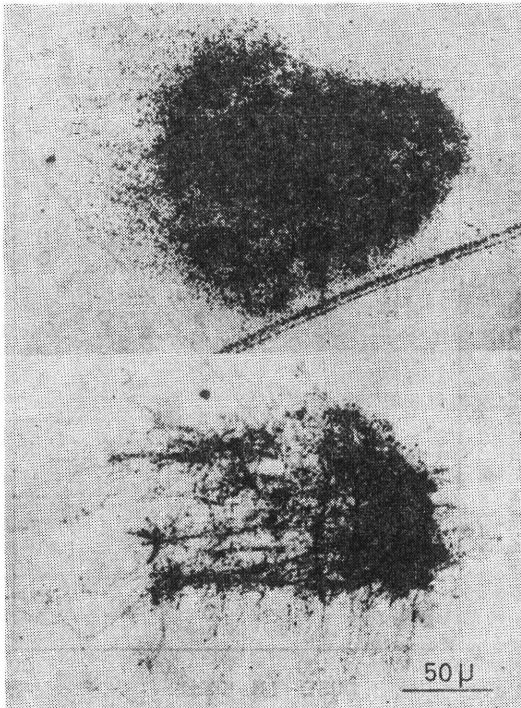


図4 SDS-DNA オートラジオグラフ

るいは / およびマトリックスの熱による崩壊に大いに依存していると考えられる。

この高次構造を形態学的に同定する意図をもって、SDS-DNA の DNA オートラジオグラフィを行なった。まず L 細胞を比放射能の高い ^3H -チミジン ($15\text{Ci}/\text{mM}$) で 3 時間ラベルし、ミリポア膜上で 2% SDS で溶解した。遊離された DNA を膜上に固定してから、AR 10 ストリッピング・フィルム (コダック) を用いて数カ月露光しオートラジオグラフを得た。図 4 にみるように SDS-DNA は直径 $150\sim 300\mu$ (核の直径の $15\sim 30$ 倍) の DNA 線維の“糸まり”として観察された。そこには、若干の内部構造と周辺に展開した DNA 線維がみられる。SDS-DNA の物理化学的な知見と併せ考えると、これは SDS によって核が崩壊し、大部分のクロマチン蛋白は溶出したが、一部の蛋白は DNA 線維の高次構造を維持して残っていると考えられた。前節で推論された放射線感受性のマトリックスは、この蛋白に関係があるかもしれない。DNA オートラジオグラフによる近年の知見からすると、哺乳類細胞 DNA はほぼ一定の長さの複製単位より成っていると推論される。もしこの単位長 DNA が蛋白性リンカーで結合されていると仮定するならば、適当な除蛋白操作によって定量的取扱いの可能な DNA を回収することができるであろう。次節においてその試みの一つを述べる。

〔Ⅲ〕 NaCl-DNA の性状と X 線感受性

NaCl-DNA の分離と性状: 哺乳類細胞のクロマチンから蛋白を取り除くためには、(1) 蛋白分解酵素を作用させること、(2) 高濃度の NaCl 溶液で処理する、などが考えられる。ここでは後者が試みられた。

^3H -チミジンでラベルされた HeLa 細胞を 0.05% SDS で溶解し、0.01M EDTA の含まれている 0.8M NaCl 溶液で 55° 30 分 (または 37° 18~20 時間) 処理した。処理時間の増加とともに SDS-DNA はその粘性を失わない、蔗糖密度勾配中で 70S のメディアン値をもつ沈降プロファイルがえられた (図 5)。したがって、その長さはおおむね T_2 フェージ DNA (1.3×10^8 daltons) に等しい。多数の測定による HeLa 細胞 DNA の平均の分子量は 1.7×10^8 daltons、L 細胞のそれは 1.4×10^8 daltons であった。長さは 80μ を中心として $30\sim 190\mu$ に分布していた。DNA オートラジオグラフから知られた複製単位の長さはマウス白血病細胞 (L5178Y) でもチャイニーズ・ハムスター細胞でも $5\sim 180\mu$ に分布し、最頻値は $30\sim 60\mu$ と測定されている⁵⁾。両者の実験精度を考慮すれば、よい一致を示すというべきであろう。上述

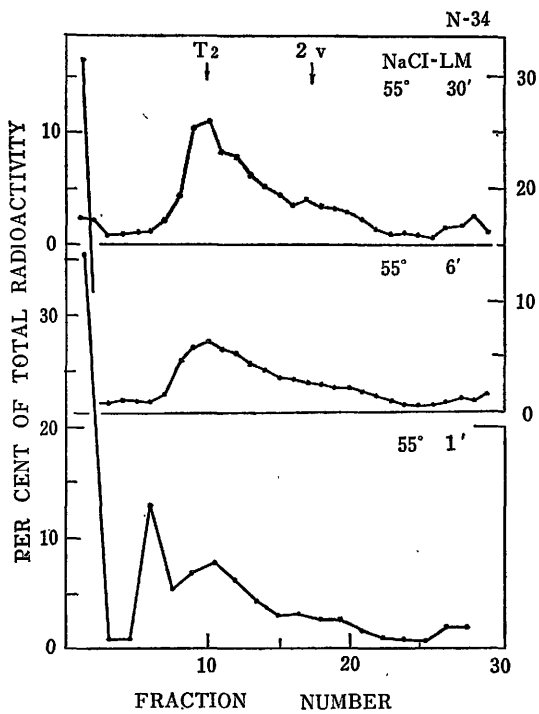


図5 NaCl-DNA の回収と沈降プロフィール

の結果に基づくと、複製単位は動物種にかかわらずほぼ一定であり、hot NaCl によって取り除かれる蛋白によって結びつけられているのではないかと考えられる。HeLa S3 細胞のDNA含量は細胞当たり 9.6×10^{12} daltons なので、単位長DNAは核当たり 6×10^4 個、1本の中期染色体当たり平均800個あることになる。この長さのDNAは沈降の理論に従って沈降し、その速度と分子量の関係が決めること、また遠心サンプルの loading に用いるピペットによってサンプルDNAが切断されない程度に短いことが特長といえる。これは“いとぐち”において述べたわれわれの要求に合致するものであった。NaCl-DNA はラベルされたアミノ酸、グリセロールをとり込んでいないので、蛋白、リピドの混入はきわめて少ないと考えられる。

NaCl-DNA のX線による切断：あらかじめラベルされた HeLa 細胞をX線 (60kVp) で照射し、NaCl-DNA をとり出してその沈降パターンから二本鎖切断の数を調べた。図6にみるように、切断は線量の増加に対し直線的に増加し、single event として起こされることがわかる。

表1にはこれまで報告された哺乳類細胞DNAの二本鎖切断効率がまとめられ、2, 3のフェージ、細菌の例が比較のため付け加えられている。Terasima & Tsub-

oi¹⁾ は SDS-DNA を用いて1切断に 17,000eV を要すると報告したが、これはDNAの糸まり構造のため切断片の大部分が遊離せずに沈降し、みかけ上大きなエネルギーを要している。このことは Lehmann & Ormerod (1970) の場合も同様、Veatch & Okada (1969)⁴⁾ も測定値より実際はもっと大きいDNAを扱っているためではなかろうか。Corry & Cole (1968) は中期染色体から藤原・近藤 (1970) やわれわれの報告⁶⁾ におけるとほぼ等しい長さのDNAをとり出し、二本鎖切断効率においても相互によく一致した値 600~700eV/切断を得ている。この値はまた、仔牛胸腺DNA gelやヒスチジン存在下での T_7 DNAの切断効率と一致する。V-DNAの線量効果関係の直線部分は NaCl-DNA のそれとよく一致し、630eV/切断であった。それゆえ、低い線量範囲の見かけ上の閾値は放射線感受性の高いマトリックスの崩壊とDNA切断との混り合ったサンプルの沈降から生じたといえる。

HeLa 細胞では、細胞当たり、1rad 当たり 1.4切断が起るので、この細胞の D_0 値を 135rads とすると、細胞当たり平均 200切断が起っていても37% (e^{-1}) は生き残って増殖することになる。これに対するもっとも説得力ある説明は、切断の修復であろう。二本鎖切断は一本鎖の切断より数倍長い時間かかって修復されるという結果がすでに得られているが、もう少しまとまった時点で報告したい。

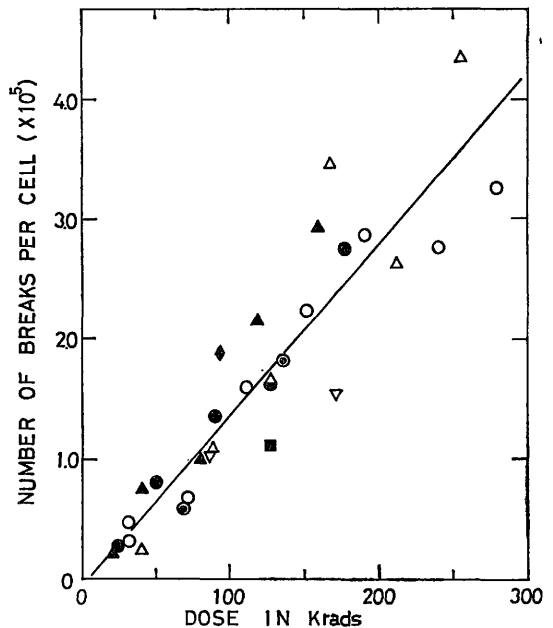


図6 NaCl-DNA の二本鎖切断と線量との関係

表 1 種々の細胞でえられた二本鎖切断効率

Organism	DNA content (dalton)	DNA isolated (dalton)	Breaks /cell/rad	Energy abs. /break (eV)	Authors
L5178Y	5.2×10^{12}	2.9×10^8	0.3	1800	Veatch & Okada, 69
L5178Y	=	(3×10^8)	0.19	2900	Lehmann & Ormerod, 70
Don C	(6×12^{12})	2.2×10^8	(1.0)	600(1500)	Corry & Cole, 68
L5	9×10^{12}	2×10^{10}	0.06	17000	Terasima & Tsuboi, 69
L5	=			700	Fujiwara & Kondo, 70
S3 (Vibr.)	9.6×10^{12}	5×10^7	1.55	630	This report V-DNA
S3 (NaCl)	=	1.7×10^8	1.43	660	" NaCl-DNA
Calf thymus DNA gel				800	Lett & Alexander, 61
T7 (buffer)	2×10^7	2×10^7	2.5×10^{-5}	83	Freifelder, 65
T7 (+histidine)	=		3.0×10^{-8}	690	"
Bac. subtilis (vegetative)				1840	Tanooka & Terano, 70
" (spore)				11500	"

結 語

(1) DNA切断を指標として、定量的なDNA損傷とその修復を測定しようと試みた。SDS-DNAはその“糸まり”構造のために、みかけ上の切断効率がわるく、V-DNAは放射線感受性の高いマトリックスのあるため正しい線量効果関係を得ることができなかった。

(2) 蛋白と思われるマトリックスをいっそう取り除くために、高濃度 NaCl 処理を行って 1.7×10^8 daltons のサイズのDNA分子を得ることに成功した。これはDNAオートラジオグラフから得られる複製単位とほぼ一致する大きさであった。

(3) NaCl-DNA を用いると、HeLa細胞DNAの二本鎖切断1個を生じるに必要なエネルギーは 660eV と測定された。

(4) 今後の問題点として、(a)二本鎖切断の修復に関するデータを収集する、(b)高LET放射線による切断効率を決定する、(c)DNAに結びついた放射線感受性の高い構造(マトリックス)に注目して、その同定、感受性の測定を行う、などが考えられる。(b)に関しては切断の測定に必要な中性子線量が得られるかどうかという技術的な困難がある。

(c)に関しては、現在若干の手がかりが得られている。もし放射線感受性構造の生物学的意義が高ければ、すなわちその崩壊が細胞死に結びつくものならば、この研究はとくに中性子生物効果の測定に大きな役割をもつであろう。

文 献

- 1) T.Terasima, A.Tsuboi: Mammalian cell DNA isolated with minimal shearing, a sensitive system for detecting strand breaks by radiation. *Biochim. Biophys. Acta*, **174**, 309 (1969)
- 2) A. Tsuboi, T. Terasima: Rejoining of single breaks of DNA induced by X-rays in mammalian cells, effects of metabolic inhibitors. *Molec. Gen. Genetics*, **108**, 117 (1970)
T.Terasima, A. Tsuboi, M. Yasukawa: Isolation of long-pieces of DNA from cultured mammalian cells, breakage by radiation and its rejoining. *Japan. J. Genetics*, **44**, Suppl., 2 (1969)
T.Terasima, M. Yasukawa, H. Umezawa: Breaks and rejoining of DNA in cultured mammalian cells treated with bleomycin. *Gann*, **61**, 513 (1970)
- 3) E. Burgi, A. D. Hershey: Sedimentation rate as a measure of molecular weight of DNA. *Biophys. J.* **3**, 309 (1963)
- 4) W. Veatch, S. Okada: Radiation-induced breaks of DND in cultured mammalian cells. *Biophys. J.* **9**, 330 (1969)
- 5) 渡部郁雄: 哺乳類細胞のDNA複製と放射線作用. *医学のあゆみ*, **80**, 259 (1972)
- 6) 寺島東洋三: 哺乳類細胞DNAにおける放射線の損

9. マウス白血病性L5178Y細胞に対するX線, 速中性子線の致死効果および プロモデオキシユリディンの増感効果に関する研究

小川史顕*, 渡部郁雄

細胞に対する電離放射線の致死効果が, 高LET領域で著しく変化することは既によく知られている¹⁻³⁾。すなわち, LETが10ないし20keV/ μ 以上になると急速に高い細胞致死効果を示すようになり, 100ないし150keV/ μ で最高に達し, X線との対比でみた致死効果(RBE)はほぼ3に達する¹⁻²⁾。このように高いLETをもった放射線は低酸素あるいは無酸素状態においても高い細胞致死効果を示し¹⁾, また被照射細胞における亜致死性障害からの回復を抑制する⁴⁻⁵⁾。我々は速中性子照射による癌治療のための基礎的資料を得ることを目的として, 各種の観点から培養細胞を材料として実験を進めている。本中間報告において, 我々はX線との対比によって得られる速中性子(2.03MeV)の生物学的効果比(RBE)およびDNA中にとり込まれて細胞の感受性を増大させる働きをもつBUdRの効果について調べた結果を述べる。

材料および方法

細胞 マウス白血病性L5178Y細胞を用いた。細胞は10%の馬血清と最終濃度100 μ g/mlのストレプトマイシン, および最終濃度100unit/mlのペニシリンを加えたFischer培地で培養した⁶⁾。37°Cにおける細胞数増殖時間は約9時間であった。細胞数の計測はCoulter Counter(A型)で行った。

コロニー形成法

本細胞は器壁付着性をもたず, 常に懸濁状態で増殖する。したがって, コロニー形成法⁷⁾は軟寒天培地中で行われる。あらかじめ, 40%馬血清を混合した2倍濃度のFischer mediumを調製しておき, 別に使用直前に110°C10分間オートクレープし, 40°Cに保った0.25%寒天液(Difco Noble Ager)と等量に混合した。この混液に1ml当り約100コロニーを形成する程度の非照射(対照区)および照射細胞を懸濁し, 直ちにコーニング製耐熱キャップ付試験管に分注した。試験管を密栓した後, 氷水中で冷却, 寒天が凝固した後37°Cの恒温室

でコロニーを形成させた。各実験には5本の試験管を準備し, 各試験管ごとに5回のコロニー形成数の計測を行い, その平均からコロニー形成率(生存率)の計算を行った。非照射細胞におけるコロニー形成率は本実験を通じて, 84 \pm 8%であった。

5-プロモデオキシユリジン(BUdR)の取り込み

DNA中のサイミジン(TdR)をBUdRによって置換えさせる実験では, あらかじめBUdRを0.05, 0.2, 1.0 μ Mの割合で加えた培地で細胞を増殖させた。この培地で50時間(約5細胞世代相当)培養した細胞ではそのDNA二重鎖のいずれもがBUdRを取り込んでいる筈で, このような細胞をBifilar labeled cells(以下B-B細胞と略記する)とした。またBUdR存在下で5細胞世代培養した後, BUdRを含まない培地に移して1細胞世代相当時間培養した細胞はDNA二重鎖の一方だけがBUdRを含む筈で, このような細胞をUnifilar labeled cells(以下B-T細胞と略記する)とした。これに対し, 正常培地で増殖した細胞はそのDNA二重鎖の両方にTdRを含む。

照射

X線発生装置は島津製「信愛250」を使用し, 管電圧200kVp, 20mAで照射を行った。照射条件は0.3mmAlおよび1.0mmCuの二重フィルターを使用し, 線量率75~85ラド/分であった。

速中性子線照射はVan de Graaff加速装置で行った。照射条件は $\bar{E}_n=2.03$ MeV, LETは $\bar{L}_d=68$ KeV/ μ , $\bar{L}_t=45$ KeV/ μ であった⁸⁻⁹⁾。吸収線量は硫酸法で行った。中性子線の照射および吸収線量の測定は, 物理研究部稲田哲雄氏の協力によって行われた。

結果

X線および速中性子照射による細胞致死効果。

プラスチック容器中で対数的増殖をしている細胞をX線および2MeV速中性子で照射し, 細胞生存率曲線を求めた。X線照射は各線量について5回の繰り返し実験を行い, その平均値および標準偏差値を求め, また中性子照射では吸収線量を正確に固定することが困難なため

* 京都府立医大

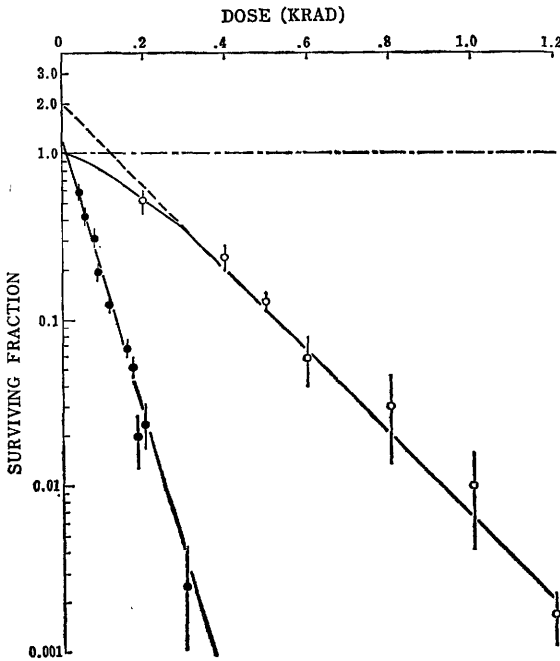


図1 200kVp X線(白丸)および2 MeV 速中性子(黒丸)照射によつてえられたL5178Y細胞の生存率曲線。

推定線量で3回の繰返し実験を行い、その生存率を後に求められた吸収線量に対してプロットした。結果は図1に示す。X線照射による生存率曲線は一般的によくみられるように比較的大きな肩をもち ($Dq=125$ ラド),

表1 X線(200Kvp), 速中性子(2 MeV), およびBUdR含有細胞のX線照射によつて得られた生存率の各パラメーター。

	Do (rad)	n	Dq (rad)	D_{37} (rad)
X-ray	170	2.0	125	295
Fast neutron	50	1.2	15	65
X-ray + 0.05 μ M BUdR (B-B)	155	1.9	100	255
X-ray + 0.2 μ M BUdR (B-B)	140	2.0	103	243
X ray + 0.5 μ M BUdR (B-B)	120	1.4	44	164
X-ray + 1.0 μ M BUdR (B-B)	86	1.3	19	105
X-ray + 1.0 μ M BUdR (B-T)	107	1.6	47	154

その外挿値(n)は2, また直線部のDo線量は170ラドを示した。一方, 速中性子線照射によつて得られた細胞生存率曲線は肩部の著しい減少によつて特徴づけられる。しかし, 肩は完全になくなるわけではなく外挿値(n)は1.2, Dq は15ラドであった。また第2の特徴としてこの生存率曲線のDoにも大きな変化がみられ, X線の170ラドに対して50ラドに低下した。したがって, 2 MeV 速中性子線照射による対X線生物学的比効果は $RBE=Do(X)/Do(N)=3.4$ となる。

BUdR含有培地における細胞の増殖および毒性。

0.05および1.0 μ MのBUdRを含む培地に1ml当り約 2×10^3 , 1×10^4 , および 2×10^4 個の細胞を移植し37°Cで増殖させ, 増殖率およびBUdR取り込み後の毒性を調べた。結果は図2に示すように1.0 μ M以下のBUdR濃度で移植培養数を $1 \sim 2 \times 10^4$ 細胞/mlとした場合, その増殖はBUdR不含正常培地で増殖させた細胞とほとんど変化がないことがわかった。そこで移植培養数を約 1×10^4 細胞/mlとし, それぞれのBUdR濃度で5細胞世代相時間増殖させた細胞を正常培地で洗い, 軟寒天培地で増殖させコロニー形成率を調べた。結果は0.05 μ Mで対照区の90%, 1.0 μ Mで35ないし50%のコロニー形成率であった。

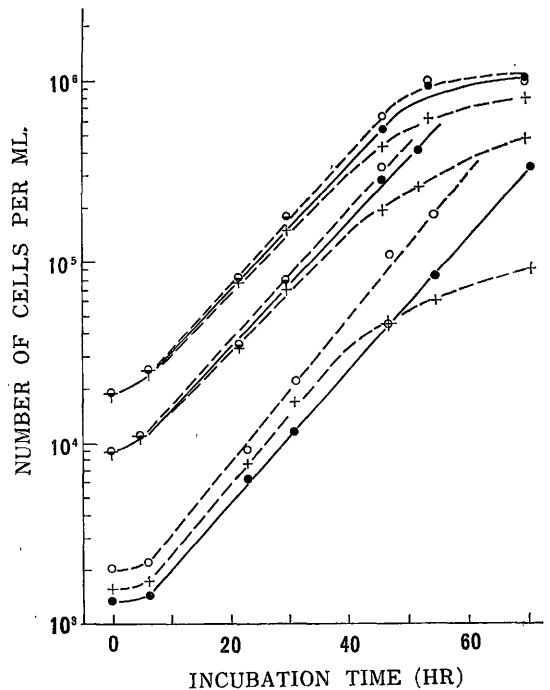


図2 各種濃度のBUdRを含む培地中でのL5178Y細胞の増殖曲線。(○)対照区, (●)0.05 μ M, (+)1.0 μ M。

BUdR 取り込み細胞における感受性の変化。

0.05, 0.2, 0.5, および 1.0 μ M の BUdR 含有培地で 5 細胞世代相当時間増殖させた細胞を正常培地で 1 回洗った後 X 線照射し、各線量に対する生存率を求めた。各 BUdR 濃度および各線量に対し 3 ないし 5 回の繰り返し実験を行い、生存率平均値およびその標準偏差を求め、図 3 に示すような生存率曲線をえた。曲線 A は対照区、B, C, D および F はそれぞれ 0.05, 0.2, 0.5 および 1.0 μ M BUdR 含有培地で増殖した細胞の生存率曲線である。これらの結果から明らかにされる点は、BUdR の濃度の増大によって外挿値 (n) が小さくなり、また D_0 線量が少なくなることである。これら各生存率曲線にもとずいて生存率に関するパラメーターを計算したものを表 1 に示した。また、それぞれのパラメーターにおける感受性の増大を dose modifying factor (DMF) として求め、BUdR 濃度に対してプロットしたものが図 4 である。以上の実験はいずれも B—B 細胞においてなされたものであるが、これを 1.0 μ M BUdR 含有培地で増殖させた後、BUdR 不含正常培地で 1 細胞世代培養した細胞 (B—T 細胞) でおこなった結果を図 3 生

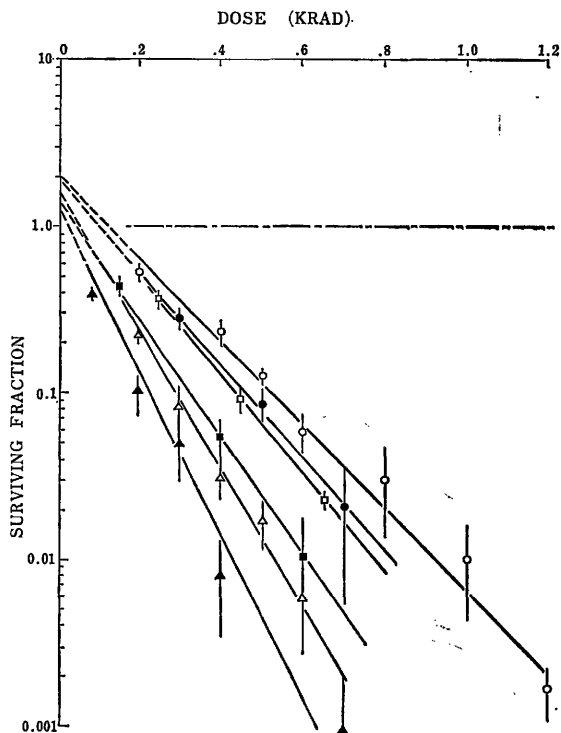


図 3 各種濃度のBUdRを含む培地中で5細胞世代時間培養したL5178Y細胞のX線生存率。
(○)対照区, (●)0.05 μ M, (□)0.2 μ M, (■)0.5 μ M, (▲)1.0 μ M, (△)B—T。

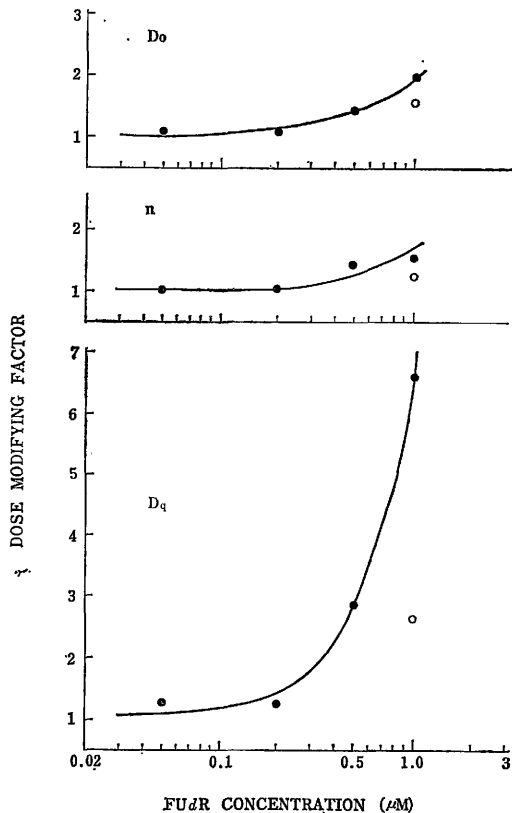


図 4 各種濃度のBUdRを含む培地中で5細胞世代時間培養したL5178Y細胞の生存率曲線からえられる各パラメーターの変化。
(●)B—B細胞, (○)B—T細胞。

存率曲線Eに示し、その曲線のパラメーターを表1に、またDMFを図4に示した。

以上の条件とまったく同じ条件にある細胞について、中性子照射の効果がどのようにあらわれるかについては現在研究を進めているところであるが、予備実験の結果だけについていえば、X線と得られたほど大きなDMFは得られないようである。正確な結論については次の機会に報告する。

論 義

RBEについて

マウス白血病性L5178Y細胞のX線感受性についてはこれまで表2に示すように多くの研究者によって報告された。この表から明らかなように、また他の多くの細胞系がそうであるように、ある特定の細胞の放射線感受性は報告者によって必ずしも一定していない。本細胞はすでに述べたように懸濁状態でのみ増殖するので、生存率曲線の求め方に2方法あり、その一つは照射後の細胞増殖曲線を逆外挿して求める方法 (extrapolate back

表 2 L5178Y細胞のX線および速中性子線に対する放射線感受性。

Radiation source	Extrapolation number (n)	Mean lethal dose (Do)	Quashi-threshold dose (Dq)	Not	Reference
X-ray	2.0	180	133*	Extrapolation of growth curve	7
	11.7	95	220*	Agar colony	10
	2.6*	100*	67*	Extrapolation of growth curve, Resistant strain	11, 21
	1.4*	45*	10*	Extrapolation of growth curve, Sensitive strain	11, 21
	6.4*	78	120*	Agar colony	12
	1.0*	62*	0*	Extrapolation of growth curve, Sensitive strain	4
	1.45	102	36*	Thin layer agar colony	13
	2.0	170	125	Agar colony	In this work
Neutron	1.0*	27*	0*	Extrapolation of growth curve, Sensitive strain	4
	1.1	70	7*	Thin layer agar colony	13
	1.2	50	15	Agar colony	In this work

*, Estimated by the authors based on original figure or reproduced survivor curve after original data.

method), 他の一つは近年確立された軟寒天法である。Watanabe と Okada⁷⁾ (1966) は先に逆外挿法でこの細胞の感受性を求め、今回全く同じ細胞系で軟寒天法によって感受性を調べたが、この両者の結果はきわめて近いものであった。Alexander¹¹⁾ は、L5178Y細胞の高感受性変異株を分離し、その放射線感受性を調べているが、本実験に使用したL5178Y細胞の感受性はAlexanderの高感受性株ともまた抵抗性株ともかけ離れて高い抵抗性を示した。また Shinohara と Okada¹⁰⁾, および Sawada と Okada¹²⁾ は、軟寒天法によって本実験結果より高いn値と低いDo量を報告している。その原因については、現在明確な結論を出すことができない。しかし、そのいずれの場合にも繰り返し実験による再現性は高いので、第1に同一起源の細胞が長く別々に継代されている間に性質が変わった場合が考えられ、次にきわめて近い直系同志でもそれぞれの実験条件によって生存率に差があらわれる場合が考えられる。図1に示すように我々の実験結果の再現性は高く、これを放射線感受性の基準に用いて速中性子線のRBE,あるいは薬剤とか酸素のDMFを判定することができると考えられる。酸素存在下でX線および速中性子線照射をおこなって得られるRBEに関しては一般的に2ないし2.5の値が示され

ている。例えば、Chinese hamster 由来のH1細胞では280kVp X線と~1.5および~6 MeV (3 MeV deuteron [Be (d. n)]) に2ピークをもつ速中性子によって求められたRBEは2.2, 同一条件でH2細胞, マウスL細胞およびマウス骨髓細胞のそれはそれぞれ2.5, 2.4, および2.1であった¹⁵⁾。また Ehrlich ascites tumor を200kVp X線と平均エネルギー~6 MeV (14MeV [Be (d. n)]) の速中性子とで比較したRBEは2.1であった¹⁶⁾。L5178Y細胞については、Caldwellら⁴⁾ が230kVp X線と平均エネルギー6 MeVの速中性子によってRBE=2.17を、また Broerse と Oosterom¹³⁾ は300kVp X線と15MeV速中性子線でRBE=1.5と報告している。我々の得た結果はこれらのどれよりも高く、3.4に達するものであった。このように高いRBE値が得られた原因は、細胞の性質とLETの特性の違いによるものではないかと考えられる。

BUdRの増感効果について

Fieldenら¹⁷⁾ はL5178Y細胞を各種濃度のBUdRを含む培地で70時間(6~7細胞世代相当)培養し、DNA中のサイミジンのBUdRによる置換量を調べた。この結果と我々のおこなった実験条件から推定されるDNA中のBUdR置換率は各0.05, 0.2, 0.5, 1.0μM濃度

において約0.5~0.8, 2.0~2.5, 5~6, 7~8%程度と考えられる。またB-T細胞のそれは片方のDNA鎖には1.0 μ M濃度に相当するBUdRが含まれ、もう一方の鎖にはまったく含まれていないという特性をもつ。しかし、細胞当りのBUdR含量としては0.5 μ Mに相当する。BUdRの毒性については、MohlerおよびElkind¹⁸⁾がChinese hamster V79-1細胞で我々がえた結果とほぼ同様の増殖率およびコロニー形成率をえている。さらに、彼等は0.01~5.0 μ Mまでの各種濃度のBUdRで6日間増殖させた細胞をX線照射してDMFを求めた。本実験で用いられたBUdR濃度と同じ濃度(0.05, 0.2,

0.5, 1.0 μ M)についてそのDMF $\left(= \frac{Do(T)}{Do(B)} \right)$ を計算

すると、それぞれ1.1, 1.3, 1.4および1.6となり、我々がL5178Y細胞でえた結果とよく似ている。またHumphreyら¹⁹⁾はマウスL-P59細胞を6.5 μ MのBUdR存在下で3細胞世代相当時間培養し、酸素および窒素中でX線に対するDMFを求めたところ、それぞれ1.42および1.38という値をえた。この値も高いBUdR濃度と短い培養時間を考慮にいれると、大きくかけはなれた値ではない。ところが、L5178Y細胞の感受性株を使ったLettら¹⁴⁾の実験では、BUdR置換率が21%および32%にも達する条件下でDMFがそれぞれ1.15および1.36という低い値を示した。我々の用いたL5178Y細胞やV-79細胞およびL-P59細胞のDo線量はそれぞれ170, 145および130ラドであるのに対して、Lettらのそれはわずかに33ラドであることを考えると、高感受性(低Do)細胞ではBUdR置換率を高くしてもDMFはあまり増大しないのではないかと考えられる。さらにほぼ同じ感受性をもつ細胞間では、BUdR置換率とDMF値とはほぼ一定の関係を示すのではないかと推定される。しかし、この点を確認するためには比較可能な条件においてもっと多くの実験をおこなう必要がある。

また、我々は1.0 μ M BUdR存在下で5細胞世代相当増殖させた細胞を、さらに1世代相当時間正常培地で増殖させてB-T細胞を作り、そのX線生存率曲線と0.5 μ M濃度で増殖させたB-B細胞のそれとを比較した。結果は0.5 μ M濃度でのB-B細胞のDMFが1.4であるのに対し、B-T細胞の方が1.7と高い値を示した。この場合、B-T細胞のn値およびDq値は0.5 μ M増殖B-B細胞のそれらより低い値を示したので、単純に断言することはできないにしても、感受性の変化は細胞内のBUdR総含有量だけでなくDNA鎖への取込み方にも依存するのではないかと考えられる。

中性子照射とBUdRの増感効果について。

Deliharsら²⁰⁾は、ヒトの皮膚癌由来のHEp #1細胞を約20 μ MのBUdRを含む培地中で3日間増殖させた細胞(BUdR置換率約1%)を熱中性子(Brookheaven Medical Reactor)で照射して、DMF値1.2をえた。この値は、同一細胞を同一条件下でX線(10kVp)で照射した場合のDMF(1.9)に比して低い。しかし、熱中性子照射によってえられた生存率曲線は比較的大きな肩部がみられ(n=2~3)るので、現在のところ速中性子照射によるBUdR増感効果が同様に低い値を示すかどうかについては予見することはできない。我々のB-B細胞を速中性子照射した予備実験では、低いDMFがえられたことは注目すべきことであろう。この点については、さらに実験を繰返して正確な値を示す予定である。

要 約

マウス白血病性L5178Y細胞を材料としてX線との対比によって2MeV速中性子のRBEを求め、3.4という高い値をえた。また0.05, 0.2, 0.5, 1.0 μ M BUdR存在下で5細胞世代培養した細胞(B-B細胞)をX線照射することによって、それぞれDMF 1.1, 1.2, 1.4および2.0をえた。1.0 μ M BUdR存在下で5細胞世代培養した後、1世代正常培地で増殖させた細胞(B-T細胞)の感受性は0.5 μ M B-B細胞より高く、1.0 μ M B-B細胞より低い値を示した。

文 献

- 1) G.W. Barendsen, C.J. Koot, G.R. van Kersen, D.K. Bewley, S.B. Field and C.J. Parnell: The effect of oxygen on impairment of the proliferative capacity of human cells in culture by ionizing radiations of different LET. *Intern. J. Radiat. Biol.*, **10**, 317-327 (1966)
- 2) P.W. Todd: Heavy-ion irradiation of cultured human cells. *Radiat. Res.*, Suppl. 7, 196-207 (1967)
- 3) L.D. Skarsgard, B.A. Kihlman, L. Parner, C. M. Pujara and S. Richardson: Survival, chromosome abnormalities, and recovery in heavy ion- and X-irradiated mammalian cells. *Radiat. Res.*, Suppl., **7**, 208 (1967)
- 4) W.L. Caldwell, L.F. Lamerton and D.K. Bewley: Increased sensitivity of *in vitro* murine leukemia cells to fractionated X-rays and fast neutrons. *Nature*, **208**, 168-170 (1965)
- 5) J. Denekamp, E.W. Emery and S.B. Field: Res-

- ponse of mouse epidermal cells to single and divided doses of fast neutron. *Radiat. Res.*, **45**, 80-84 (1971)
- 6) I.Watanabe and S.Okada: Study of mechanisms of radiation-induced reproductive death of mammalian cells in culture: Estimation of stage at cell death and biological description of processes leading to cell death. *Radiat. Res.*, **27**, 290-306 (1966)
- 7) M.Y.Chu and G.A.Fischer: The incorporation of ^3H -cytosine arabinoside and its effect on murine leukemic cells (L5178Y). *Biochem. Pharmacol.* **17**, 753-767 (1968)
- 8) 稲田哲雄, 平岡 武, 羽部 孝, 松沢秀夫: 速中性子照射に関する研究 (その1) 線量分布について, 日本医学放射線学会誌, **29**, 40-48 (1969)
- 9) 稲田哲雄, 平岡 武, 羽部 孝, 松沢秀夫, 大町和千代: 速中性子線照射に関する研究 (その2) Be(d, n) 中性子の LET およびマウス脾臓細胞の二次抗体産生に対する RBE について, 日本医学放射線学会誌, **29**, 33-39 (1969)
- 10) K.Shinohara and S.Okada: Radiosensitivities of murine lymphoma L5178Y cells in a multi-cellular colony system. *J. Radiat. Res.*, **13**, 109-116 (1972)
- 11) P.Alexander: Mouse lymphoma cells with different radiosensitivities, *Nature*, **192**, 572-573 (1961)
- 12) S.Sawada and S.Okada: Cysteamine, cystamine, and single-strand breaks of DNA in cultured mammalian cells. *Radiat. Res.*, **44**, 116-132 (1970)
- 13) J.J.Broerse and P.van Oosterom, Effects of fast neutron irradiation on mouse leukemic cells. *REP Annual Report 1972*, 24-26 (1972)
- 14) J.T.Lett, G.Parkins, P.Alexander and M.G.Ormerod: Mechanism of sensitization to X-rays of mammalian cells by 5-bromodeoxyuridine. *Nature*, **203**, 593-596 (1964)
- 15) D.O.Schneider and G.F.Whitmore: Comparative effects of neutrons and X-rays on mammalian cells. *Radiat. Res.*, **18**, 286-306 (1963)
- 16) S.Hornsey and G.Silini: Studies on cell-survival of irradiated Ehrlich ascites tumor. II. Dose-effect curves for X-ray and neutron-irradiation. *Intern. J. Radiat. Biol.*, **4**, 135-141 (1961)
- 17) F.M.Fielden, S.C.Lillicrap and A.B.Robins: The effect of 5-bromouracil on energy transfer in DNA and related model system: DNA with incorporated 5-BUdR. *Radiat. Res.*, **48**, 421-431 (1971)
- 18) W.C.Mohler and M.M.Elkind: Radiation response of mammalian cells grown in culture. III. Modification of X-ray survival of Chinese hamster cells by 5-bromodeoxyuridine. *Exptl. Cell Res.*, **30**, 481-491 (1963)
- 19) R.M.Humphrey, W.C.Dewey and A.Cork: Effect of oxygen in mammalian cells sensitized to radiation by incorporation of 5-bromodeoxyuridine into the DNA. *Nature*, **198**, 268-269 (1963)
- 20) N.Delihas, M.A.Rich and M.L.Eidinoff: Radiosensitization of a mammalian cell line with 5-bromodeoxyuridine. *Radiat. Res.*, **17**, 479-491 (1962)
- 21) J.Z.Beer, J.T.Lett and P.Alexander: Influence of temperature and medium on the X-ray sensitivities of leukemia cells *in vitro*. *Nature*, **199**, 193-194 (1963)

10. マウス悪性黒色腫への速中性子線の効果

古瀬 健, 久保多い子, 稲田哲雄, 春日 孟

悪性黒色腫は放射線抵抗性腫瘍といわれ、米国では放射線治療の適応外とされている。一方、ドイツにおいても電子線治療を主として、それと外科治療法との併用が行われているに過ぎない。

腫瘍のもつ放射線抵抗性因子は、いくつかの因子の合成によって演ぜられていると考えられる。第1の因子は細胞自体のもつ抵抗性、第2は組織構築とも関連する Hypoxic cellの存在、第3は多分割照射時の抵抗性の低下に関与する reoxygenation、第4は Tumor bedの機構、host 側の回復促進因子、などであろう。

細胞自体の低 LET 放射線に対する抵抗性は、Goldfeder によれば細胞小器管に富むものほど大きいと述べられており¹⁾、我々も HeLa S₃ 細胞と培養系黒色腫細胞 (B16—XI) との電子顕微鏡比較において同様の報告をした²⁾。培養系黒色腫細胞に対するバン・デ・グラフ速中性子線の RBE は 3.5 であり (表1)³⁾、他の細胞に比較して (例えば HeLa cell の RBE は 3.0) 大きい。また、B16 黒色腫細胞の酸素消費量は、HeLa cell のその約 $\frac{1}{2}$ で小さい (表2)³⁾。

表1 培養細胞に対する速中性子線の効果

Cell Line	X-Ray				Fast Neutron				R B E	
	Do	Dq	D10 ⁻²	n	Do	Dq	D10 ⁻²	n	(Do)	(D10 ⁻²)
HeLa-S3-1	rads 122	rads 122	rads 761	1.4	rads 54	—	rads 250	1	2.3	3.0
B16—XI	160	282	956	6.8	58	—	273	1	2.8	3.5
B16—C2W	160	432	1128	20.0	81	10.7	403	1.4	2.0	2.8

表2 B16 黒色腫細胞および HeLa 細胞 (in vitro) における酸素消費量

None	5mM Glucose	5μg/ml Oligomycin	1.7μM C C P
HeLa S3			
Control 0.80	0.90	0.72	0.69
1000R 0.25	0.40	0.22	0.45
B16—XI			
Control 0.44	0.47	0.29	0.50
1000R 0.79	0.82	0.31	0.72

n atom O/min./10⁷cells

以上のように、培養細胞レベルで B16黒色腫細胞は低 LET放射線にある一定度の抵抗性をもつことから in vivo 腫瘍において、この抵抗性が Hypoxic cellの存在によって拡大されているものと考え、そのHypoxic cellの存在率に無関係に、細胞へ特異的障害を与えるといわれている。高LET放射線のうちの速中性子線を用い、in vivo 黒色腫の放射線感受性と酸素効果について実験検討した。

実験方法

C57BL/6J マウス後肢皮下に B16 可移植性黒色腫を接種し、接種後10日目、腫瘍体積が0.3~0.4cm³に達した時に、X線及び速中性子線の一回照射を行った。腫瘍体積はノギスにより直角3方向の腫瘍径を外部から測定し、 $V=4/3\pi a.b.c.$ (a.b.c.は三方向の半径)によって算出した。算出体積と腫瘍を摘出し、重量を測定した値の相関は直線性をもっていた (図1)。この腫瘍の増殖曲線は移植後8日目から、15日目にかけて指数増殖を示した。この時の本腫瘍の倍加時間は、34時間である (図2)。結さつ実験では、浮腫が1日後に体積増となって現われるので、浮腫の消える照射後2日目以降のカーブをコントロール・カーブとした。

照射に用いたX線は 200kV, 20mA, 0.5Cu+0.5Alであった。また、バン・デ・グラフ加速器による ⁹Be (d, n)¹⁰B 反応によって得られた平均エネルギー=2.03MeV、線量平均LET=68KeV/μ、飛程平均LET=45KeV/μの速中性子線が用いられた。ネンプタールによって麻酔されたマウスはX線照射群では、腫瘍

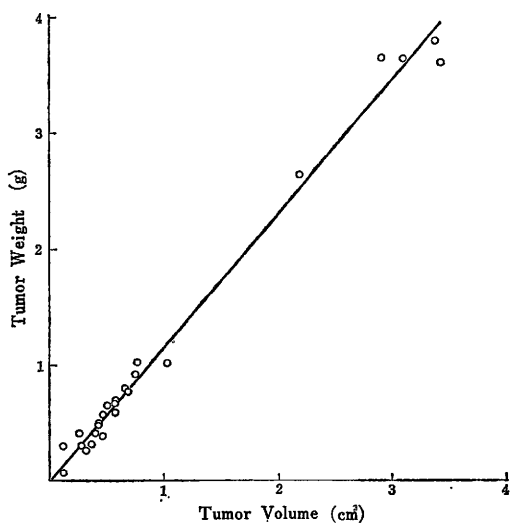


図1 腫瘍体積（ノギスによる測定値から算出）と腫瘍重量の相関

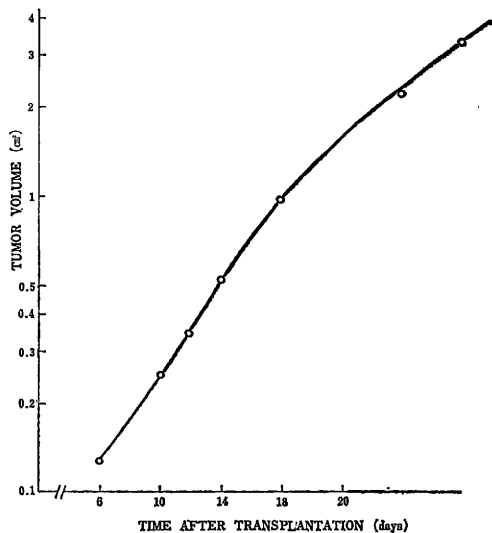


図2 *in vivo* B16 黒色腫の増殖曲線

部以外が3mmの鉛によってシールドされた状態下で、腫瘍は照射された。速中性子線照射群では、図3の如く5cmφの照射野を設定されたパラフィン製のコリメータ

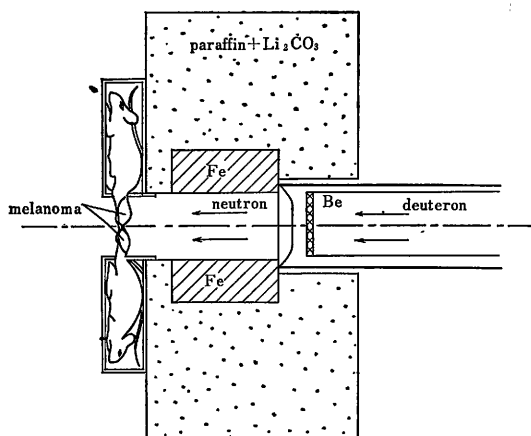


図3 速中性子線コリメータ断面図

を用いた。担癌マウスはアクリルの円型照射ケージに入れられ、その中心部に担癌後肢を集め照射された。本コリメータの照射野中心から5cmの位置（照射野外縁から2.5cm）での線量は、中心部のピークに対して27%であった。γ線の混在率は10~15%であった。腫瘍の低酸素化は担癌後肢の体中心側をゴムバンドで結さつし、血流を一時停止させることによって行った。各実験群は照射15分前から結さつし照射中も継続し、総結さつ時間は40分間と限定した。

腫瘍組織の酸素分圧測定（電極法）

Cater らの方法を改良し、稲田らの試作した Pt:Ag/AgCl 電極⁴⁾を、腫瘍組織に刺入し測定した。較正は Hanks 液に N₂ ガス、O₂ ガスを bulbling し、平衡に達したときの測定値をそれぞれ溶存酸素分圧 OmmHg, 713mmHg とした。同時に小型サーミスタで温度測定を行い、温度補正を行った。マウスの体温を同じサーミスタを用い、直腸で測定した。

実験結果

1. X線、速中性子線一回照射実験:

照射時の腫瘍体積に対する体積比の変化は、図4の如くである。照射後、1~3日目までは体積の増加が続きその後減少がはじまる。減少のはじまるまでのパターンは、線質の相異には関係しない。線量の多い程長期間下降を続け、最低値も低くなる。線量の多いもの程、やや再増殖速度は遅い。この B16黒色腫は、X線4700radsでも腫瘍の消失をみなかった。速中性子線のコリメーティングの困難さのため、この実験では 700rads程度がマウ

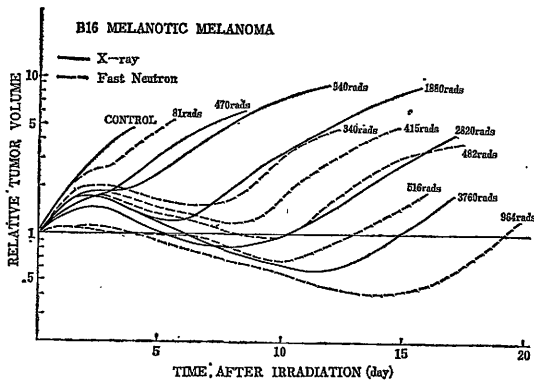


図4 X線, 速中性子線照射による腫瘍体積の変化

スの放射線障害による死亡の少ない最大の線量であり、この範囲で腫瘍の消失をみることはない。

照射効果の判定は腫瘍比体積の変動カーブ(図4)の再増殖による立ち上がり部分を外挿し、その17日目の比体積から [(Volume Exp. 17day / Volume Contr. 17 day) - dose] を求めて得られた腫瘍不活性化曲線によって行った。(図5)。X線では約752radsまでは *in vitro* のカーブに近い、いわゆるマルチヒットタイプのカーブで、752radsを越えた線量では著明な tail の形成が認められた。速中性子線では約130rads以上に tail がみら

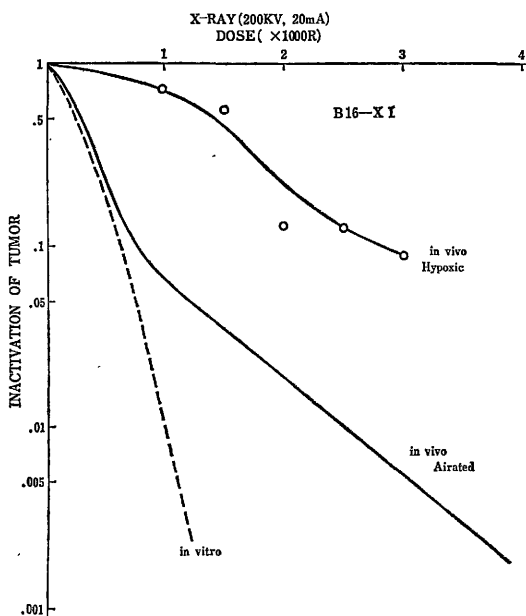


図5 *in vivo* B16 黒色腫のX線照射による不活性化

れたが、X線の場合に比較して著明ではない。RBEは D_{10}^{-1} 比較で5.4, D_{10}^{-2} 比較で6.8であった。

2. 結さつによる腫瘍の低酸素状態でのX線, 速中性子線一回照射実験:

Hypoxic cellの多いと考えられるB16黒色腫でも、X線の場合の結さつの効果は大きかった(図5)。 D_{10}^{-1} (90%不可性化線量)でみると2820radsで、非結さつの705radsに対して4倍であった。(OER=4)

N線では(図6) D_{10}^{-1} が非結さつで125rads, 結さつで200radsであり、その比は1.6倍(OER=1.6)であった。

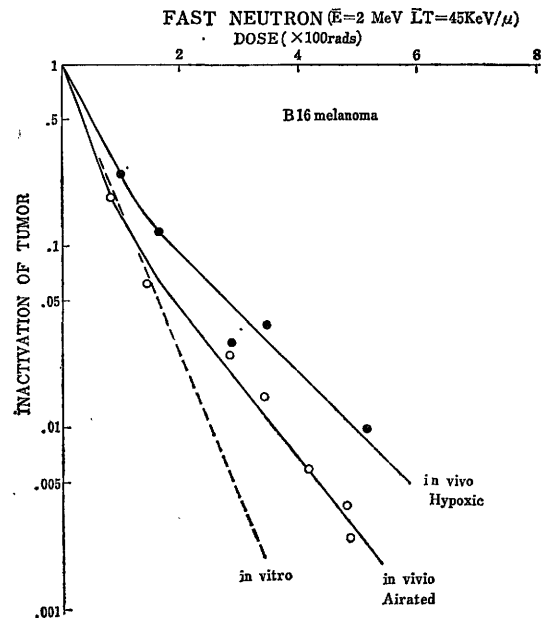


図6 *in vivo* B16 黒色腫の速中性子線照射による不活性化曲線

3. 腫瘍組織内酸素分圧について:

表3にみられるように正常組織に比較してC3H乳癌, B16-XI黒色腫のいずれもが低い酸素分圧を示した。しかも、B16黒色腫はC3H乳癌の約1/2であった(表3)。

酸素, 窒素吸入による影響は正常組織では著明であったが、この二つの腫瘍は共に変化がみられなかった。結さつによる影響の測定は現在進行中である。

考 察

in vivo 腫瘍に対する放射線の効果の判定は、(1) 腫瘍径が25mmに達する時間の遅れで行うもの⁵⁾, (2) 照射時の体積に回復するまでの時間によるもの⁶⁾ などがある。材料としたB16黒色腫については、前者を判定規準に用

表3 正常および腫瘍組織内の酸素分圧

	Oxygen Tension (mmHg)		
	Air	Oxygen	Nitrogen
Rabbit Dermis	62	82	12
Rabbit Muscle	51	82	—
C57BL/6 Muscle	12	—	—
C57BL/6 B-16 Melanoma	4	4	4
C4H Mammary Carcinoma	7	7	7
Ehrlich Ascites Tumor	64	105	5

2nA (electrode current) = 3.6mmHg
(oxygen tension)

いた場合高線量時の B16黒色腫の再増殖曲線が指数増殖から著しくずれた点を使用することになる。また後者を判定規準に用いた場合、X線照射群で、2,000~3,000 radsまでは腫瘍の体積は照射時体積以下にならないなどの理由から、[Volume Exp. 17day/Volume Contr. 17 day]—dose) 曲線を用いた。(ここでの Volume は、再増殖カーブの指数増殖部分を17日目に外挿して得た値である)。この方法は腫瘍細胞の Kinetics を主な目的とする場合には、照射に対する response の定量化において不十分な面があるが、他方において *in vivo* 腫瘍の増殖の面からのみみると、間質細胞の増生、血管構造の受ける損傷とその回復などが腫瘍の増殖に果たす役割も含まれる点で有意な表現方法と見なし得るであろう。

上記表現方法より求められた *in vivo* 腫瘍の照射実験では、腫瘍不活性化曲線は2相性を示した。第2相によって示された著明な tail は、Hypoxic cell による resistant component と考えられ、この component の傾斜が resistant cell の感受性である。そして、低線量域の放射線感受性カーブ(第1相カーブ)は培養細胞での放射線感受性カーブに対応するものであろう。したがって、高 LET 放射線である速中性子線に対する *in vivo* 腫瘍の感受性カーブでは tail の消失もしくは傾斜の増加が期待される。実験結果では tail の消失には至らなかったが、傾斜は第1相カーブのそれに近づき、高 LET 放射線の Hypoxic cell に対する効果の大きさを示している。

更に、結さつによる腫瘍の低酸素化状態での X線感受性カーブは tail 部分のみならず放射線感受性第1相カーブをも含めて、極めて著しい抵抗性パターンを示した。このことから、第1相カーブを示す component は Oxidic component であろうと考えられる。結さつの効果

を D_{10}^{-1} で比較すると、結さつ群の 2630rads に対し、非結さつ群は 705rads で OER は 3.7 となった。培養細胞での OER 値が大きいもので 2.5~3 であることからこの値の中に酸素効果以外の要因も含まれていると考えられる。その1因子は照射後1日目に浮腫が出るため、対照として浮腫の消えた2,3日目の傾斜をとったため対照の値が低めに estimate された可能性が考えられる。速中性子線の場合の OER = 1.6 についても同様である。ここで OER についての速中性子線の RBE を考えると $3.7/1.6 = 2.3$ となり、Todd らの LET, RBE 曲線上での 45KeV/ μ の RBE との一致がみられた。

(図7)

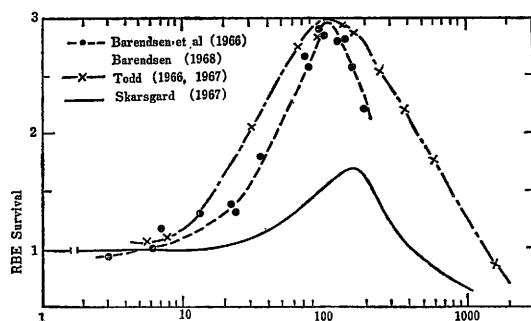


図7 哺乳動物細胞の放射線死の LET 依存

電極による組織内酸素分圧の測定結果はその測定法も含めて、更に検討する必要がある。とくに、結さつによる酸素圧の低下は測定器の最大感度の範囲を越えると考えられ、その改善に電極面積を大きくするならば、組織内酸素を消費する量も増加し、正しい酸素圧を示さなくなる矛盾が生じた。その矛盾は今後の研究によって解決されるであろう。

まとめ (現在までの結果の概括)

バン・デ・グラフ速中性子の B16 黒色腫に対する RBE は、X線のそれへの効果を 1 とした時 6.8 を示し、速中性子線は黒色腫に対して極めて有効な治療源であることが示された。Hypoxic cell の比率の高い腫瘍程 X線に対して抵抗性を示すため、そのような腫瘍に対して速中性子線の有効性は大きくなると考えられる。一方、腫瘍の多様性を考えたとき、放射線抵抗性腫瘍のすべて同様の効果が期待されるが、実地治療に入る前に他のいくつかの抵抗性腫瘍について、更に実験的検討を重ねる必要がある。

我々の実験結果は既に恒元らによって引継がれ、ヒト実地治療においても極めて有効な治療結果を得ていることは強調されねばならない。

ここでは、皮膚反応についての検討は行なわなかったが、結さつ時の皮膚反応は非結さつ時に比較して極めて低く正常組織の酸素分圧の降下が大いことを示唆する所見を得ている。

参考文献

- 1) Goldfeder, A.: The integrity of cytoplasmic ultrastructures: a factor in cellular radiosensitivity. In Cellular Radiation Biology, pp 539-546, Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1965
- 2) 春日 孟, 古瀬 健, 土屋えい子, 高橋イチ: 放射線感受性の異なる培養系細胞におよぼす放射線の効果の形態学的研究, 黒色腫細胞と HeLa S3 細胞, 癌の臨床, 16 (6), 639-650 (197.)
- 3) 春日 孟, 古瀬 健, 稲田哲雄, 高橋イチ: 放射線抵抗性腫瘍“黒色腫”に対する高LET放射線の効果 癌の臨床, 17 (5), 380~385 (1971)
- 4) 稲田哲雄, 古瀬健, 平岡武, 高橋イチ, 春日孟: 酸素濃度と各種培養細胞の放射線感受性, In this issue.
- 5) Thomlinson, R.H.: An experimental method

for comparing treatments of intact malignant tumours in animals and its application to the use of oxygen in radiotherapy *Brit. J. Cancer*, 14, 555~576 (1960)

- 6) Hawkes, M.J., R.P. Hill, P.J. Lindop, R.E. Ellis and J.Rotblat: The response of C3H mammary tumours to irradiation in single and fractionated doses. *Brit. J. Radiol.*, 41, 134~141 (1968)
- 7) Kasuga, T., T.Furuse, I.Takahashi, E.Kubo, Y.Iwai and T.Nakazawa: Ultrastructural observation of the intracytoplasmic organelles of two different radiosensitive culture cell strains, irradiated with X-ray, *Natl. Inst. Radiol. Sci. Ann.*, 9, 38~40 (1970)
- 8) 古瀬健, 春日孟, 高橋イチ, 久保えい子, 稲田哲雄 平岡武: 速中性子線のマウス黒色腫細胞への効果(第一報), 日本癌学会総会記事, 29th, 179 (1970)
- 9) 稲田哲雄, 平岡武, 羽部孝, 松沢秀夫, 大町和千代: 速中性子照射に関する研究(その2) Be (d, n) 中性子のLETおよびマウス脾臓細胞の二次抗体産生に対するRBEについて, 日本医学放射線学会雑誌, 29 (5), 513~519 (1969)

11. 酸素濃度と各種培養細胞の放射線感受性

稲田哲雄, 古瀬 健, 平岡 武, 高橋いち, 春日 孟

1. 緒 言

中性子線治療の有効な理由として、そのOERが小なるために、放射線抵抗性腫瘍の hypoxic 細胞に効果があると考えられている。よって、低酸素状態において、放射線抵抗性のあるを含む各種細胞の感受性がどのように低下するか数量的に把握しておきたい。

これまでの低酸素の仕事は、流入する N₂ ガスの混入酸素濃度による表現が多く、例えば Elkind (1964) によれば、300ppm の酸素を含む窒素ガスを流した場合を Threshold hypoxic, 15ppm 以下のガスを流した場合を Extreme hypoxic と表現しており、このような定性的な表現の酸素状態は容器や接続パイプの材質に依存し (Révész, 1972), ガス流入時間や、培養液の深さにより異なる (Baker, Town, 1966)。よって、低酸素状態の再現性の良い表現は、培養液中の溶存酸素濃度の記述によるべきであると考えた。

また低酸素状態を達成するために、このような N₂ ガス流入法を用いては、0.02ppm に達するために3時間以上を要し、plating efficiency の低下を招く (Hall et al., 1966)。

ここでは酸素濃度の測定に、改良した Pt:Ag/AgCl 電極を用い、また、低酸素状態を短時間に達成するために排気法を採用し、再現性の良好な結果をえたので報告する。

2. 酸素濃度測定用電極

この電極の検出効率は Caterら (1959) が述べているように、多くの要因に依存する。よって、その再現性を確保するために頑丈で、使用の容易なものを試作した。一本の注射針に、陽極と陰極とを含めた簡潔なものに括弧あげた。図1にその先端部をベックマン製のそれと比較して示した。ベックマン電極はKCl溶液を包む薄膜を用いており、これのために、検出感度は我々の試作品の

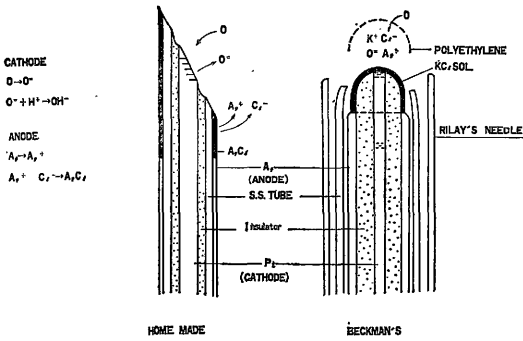


図1 Schematic drawings of two oxygen detectors

約1/20であり、真空状態での使用に耐えず、生体への穿入も難しい。また、KClの量により感度が変わるなどの短所があり、ここでの目的に適さない。しかし、試作電極も、その検出感度は、温度、印加電圧、陽極(AgCl部)面積に依存する。陽極面積は電極により固有であり電圧は0.6V近傍にプラトーを示す感度特性がえられたが、温度は補正する必要があった。試料温度に影響を与えぬように、直径1mmのビーズ型サーミスター素子を使用し、各状態における温度を測定した。この効率は温度に対し直線的に増加し、0°Cにて感度0であり、20°Cにて、2.5であった。

3. 実験材料と方法

可移植性B16系マウス黒色腫2種およびヒトのVagina由来の黒色腫より培養条件下において分離、クローン化された培養系細胞腫およびHela-S₃細胞腫が用いられた。これら細胞株のX線に対する放射線感受性には顕著な差異がある(春日他, 1971)。これらはプラスチックシャーレを用いて、Colony形成率により放射線感受性が求められた。

照射線源は、200kV, 20mA X線(HVL=1.2mmCu)が用いられた。照射条件は距離50cm, 線量率100rad/minにて試料を回転照射した。

アクリル製の密封容器内にシャーレをおき、室温、大気下における照射と、hypoxic状態での照射をおこなった。この脱酸素処理には油回転ポレブによる排気と5%CO₂混入のN₂ガス流入とを反覆した。約5分の排気により培養液温は1~2°Cに低下し、N₂ガス流入により5~7°Cに上昇する。よってこの反覆脱酸素処理よれば凍結することはない。なお、これら細胞の生残率はこの温度範囲(1°C~20°C)において不変であるこ

とを確かめた(Ohara, Inada, 1973)。またこの脱酸素処理により plating efficiency は実験精度(約5%)の範囲内で低下しない。これは、ここでの方法が30分以内に脱酸素処理を完了させることによるものと思われる。

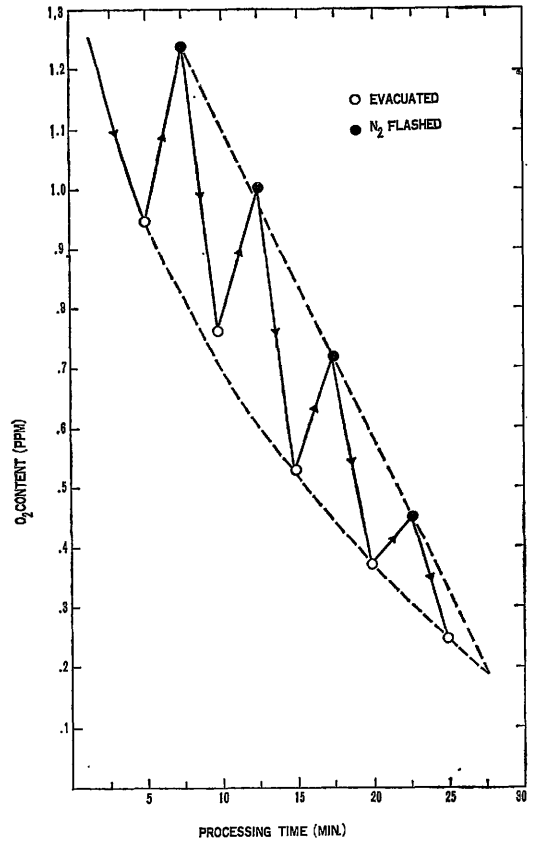


図2 Oxygen contents by weight ppm in culture solution evacuated (open circles) or nitrogen-flashed (closed circles).

4. 実験結果

酸素濃度測定結果を図2に示す。脱酸素処理回数とともに破線のように酸素濃度が減少する。使用したN₂-CO₂混合ガスに約200ppm(volume)の酸素が混入しており、排気状態へのガス流入により酸素濃度が上昇した。しかし10.2ppm(weight)以下にて両状態の酸素濃度は一致するであろう。したがって、これより酸素濃度を減らすためには、酸素混入度の低いガスを使用する必要がある。この最低酸素濃度の再現性が良好であるのは、このような事情によるものと考えられる。

酸素濃度による生残率の変化を求めた、Hela-S₃細

胞株について、大気下 (7 ppm), 3 回脱酸素処理 (0.7 ppm), 4 回処理 (0.45ppm) および排気状態 (0.25 ppm) における X 線照射に対する生残率曲線を求めた。その結果より 10^{-2} 生存を与える X 線量をえて酸素濃度に対しプロットしたのが図 3 である。多くの研究者によって報告されている各種の細胞の酸素濃度と放射線感受性との相関に類似したものであった。

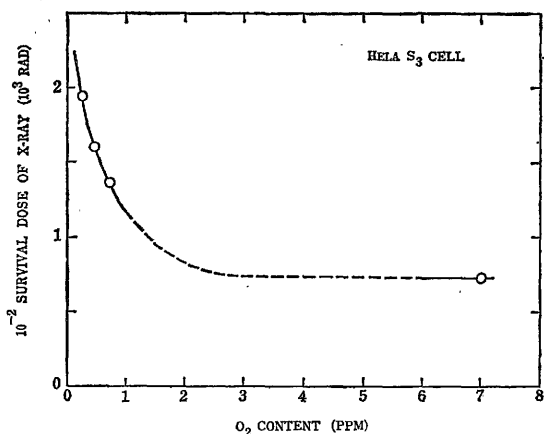


図 3 1 percent surviving dose (rad) of HeLa-S3 cell line versus oxygen concentration (weight ppm)

4 種の培養系細胞の大気下 (7 ppm) と hypoxic 状態 (0.25ppm) とにおける X 線感受性を求めた。図 4 にこれらの細胞の生残率回線を示す。実験点は、各曲線につき約 20 点であり、確度は $\pm 4\%$ s.d. である。この結果において、hypoxic 状態では各細胞の感受性が実験誤差の範囲で一致することが認められる。したがって、OER は大気状態で感受性の大であった細胞ほど大きいことになる。この結果を括めて、表 1 に示した。

表 1 OER-values of various cultured cells based on 10^{-2} surviving dose.

cell line	10^{-2} surviving dose (RAD)		OER
	aerated	evacuated	
B16-C2W	1109	1659	1.50
B16-XI	973	1650	1.70
H.M.V.	717	1649	2.30
HeLa-S3	638	1706	2.67

5. 考 按 (今後の問題点)

脱酸素処理法において、さらに酸素濃度を減少せしめるために次の 3 法が考えられる。I) 排気速度を揚げる

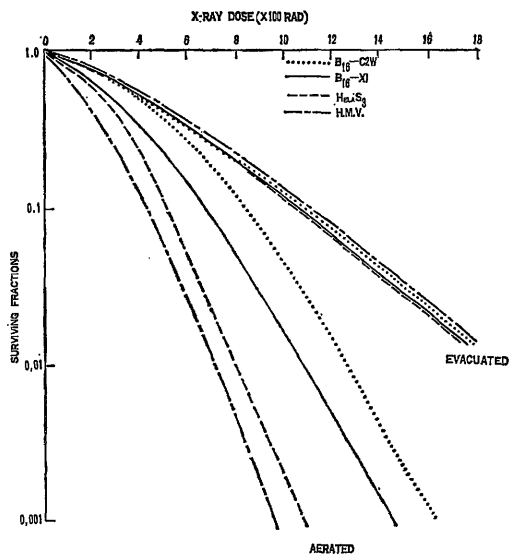


図 4 Surviving curves of various culture cells irradiated by x-rays in air (7 ppm oxygen) or in evacuated condition (0.25 ppm)

II) 容器等の吸着ガスを減少させる; III) N_2 ガスの酸素混入度を減少させる。I) によれば、培養液が凍結し、細胞死を招く。II) は Révész が指摘しているようにガス吸着の少ない金属容器や接続パイプを用いて解決できよう。III) は、混合ガス製作上の問題で、 N_2 ガスの高純度のものを入手可能であるが、これに CO_2 混入の際の O_2 除去が困難で、10ppm 附近が限度であろう。これらの方法の改善により 10^{-2} ppm の酸素濃度をえることができよう。

このような "Extreme Hypoxic" 状態において、現在の 0.25 ppm にてほぼ一致した各種細胞の X 線感受性がどのように変化するであろうか。図 3 によれば、酸素濃度の低下とともに急激に細胞の感受性は低下する。このことは他の広汎な各種細胞についてえられている酸素濃度—放射線感受性が何れも同等の傾向を示すことから、容認できる。しかし、その局限においては、溶存酸素が 0 となり、細胞内結合酸素がどのように振舞うか、この排気法では細胞内圧にも関係するであろうから興味がある。

また、この hypoxic 状態で、さらに高感度の細胞も同じ X 線感受性を示すであろうか。これを確かめるために、 $n=1$ と考えられている、Burkitt 細胞株を用いた同様の実験をおこなう必要があろう。

6. 要 約

培養系細胞について、その hypoxic 状態の再現性をたかめ、その放射性感受性を定量的に確かめるために、

1. 酸素電極の試作、改良
2. 排気法を併用した脱酸素処理

をおこなった。その結果として、以下の成績をえた。

1. Pt: Ag/AgCl 電極を注射針状の一本の検出器に括めえた。よって感度が高く、その応答の再現性も良好であった。

2. 脱酸素処理法として、数回の排気と N_2 ガス流入の反覆により溶存酸素および容器の吸収酸素を窒素に置換しつつ取除き、30分以内に処理が終了する。よって、plating efficiency の低下を認めない。

3. 4種の培養系細胞 (HeLa-S₃, マウスの黒色腫2種, ヒトの黒色腫1種) の 0.25ppm 酸素濃度におけるX線感受性はほぼ一致した。

なお、本実験の脱酸素処理法の固定化、HeLa-S₃の生存率測定に大原弘博士の協力をえたことを付記する。

12. マウスの精原細胞における染色体転座形成に関する 2MeV 中性子線の RBE

村松 晋, 中村 弥, 江藤秀雄

序

マウスの精原細胞の転座誘発に関するX線または γ 線の線量効果関係については、既にいくつかの研究があるが¹⁻⁵⁾、高LET放射線に関する知見はまだ乏しい⁶⁻⁷⁾。本研究は、2 MeV 中性子線の効果を 200kVp のX線の効果と比較することを目的とした。

材料と方法

マウスは照射時10週令の ddY/SLC 系雄を用いた。中性子線は Van de Graaff 加速器によって作られる 2.8 MeV deuteron でベリリウム・ターゲットを照射して、 ${}^9\text{Be}(d, n){}^{10}\text{B}$ 反応で生成する 2 MeV 中性子線である⁸⁻⁹⁾。混在する γ 線は10%以下で、線量率は約 3 rad/分。X線は 200kVp, 20mA, 0.5mmCu+0.5mmAl フィルター, 85R/分。線量は係数 0.96 を乗じて rad に換算して示した。全身照射後10週で Evans らの空気乾燥法¹⁰⁾ によって精母細胞の染色体標本をつくり、1匹のマウスあたり 400 の減数分裂中期の染色体像をしらべた。

結 果

非照射対照群:

20匹のマウスの 8,000ケと10匹のマウスの 2,000ケ、合計10,000ケの第1次精母細胞について染色体解析を行った。表1に示すとおり転座、異数性などの染色体異常はみられなかった。

照射群:

X線、中性子線両照射群について得られた成績は表1と図1に示したとおりである。X線照射群については、90匹のマウスからの26,200ケ、中性子線照射群について

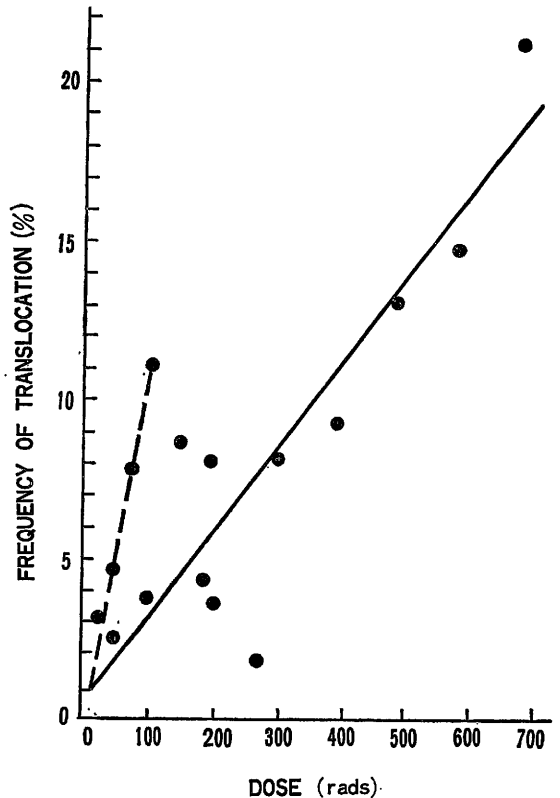


図1 200kVp X線、2 MeV 中性子線の線量とマウス第1次精母細胞に誘発される染色体転座の頻度との関係。頻度は細胞1ケあたりとして示した。

は75匹からの30,000ケの第1次精母細胞をしらべた。総数56,200ケの細胞中染色体異常を呈したものは、3,845ケ (X線群: 2,257, 中性子線群: 1,588) で、大部分は

表1 各種線量のX線又は速中性子線照射により誘発される第1次精母細胞の染色体転座の頻度

Dose (rads)	Number of mice used	Total number of cells analyzed	Number of translocations				Cells with translocations (%)	Number of translocations per cell
			0	1	2	3		
Control								
0	30	10000	10000	0	0	0	0.00±0.00	0.000
X-irradiation								
48	10	3000	2924	76	0	0	2.53±0.29	0.025
96	10	3000	2889	108	3	0	3.70±0.34	0.038
192	15	4000	3684	311	5	0	7.90±0.43	0.080
288	15	4400	4049	340	11	0	7.98±0.41	0.082
384	10	2600	2372	214	14	0	8.77±0.55	0.093
480	10	3000	2677	294	28	1	10.77±0.57	0.131
576	10	3000	2595	367	38	0	13.50±0.62	0.148
672	10	3200	2753	430	14	3	13.97±0.61	0.212
Fast neutron irradiation								
24	10	4000	3880	113	6	1	3.00±0.27	0.032
47	10	4000	3829	155	16	0	4.28±0.32	0.047
71	10	4000	3707	273	18	2	7.33±0.41	0.079
94	10	4000	3605	354	39	2	9.88±0.47	0.110
141	10	4000	3683	389	27	1	7.93±0.43	0.087
178	10	4000	3846	132	22	0	3.85±0.30	0.044
198	5	2000	1936	55	8	0	3.20±0.39	0.037
267	10	4000	3926	73	1	0	1.85±0.21	0.019

4ケのクロモゾームのリング (18II + R I V, 62.8%) またはチーン (18II + ChIV, 29.9%) をふくむ1転座型で、他は2ケ以上の転座か小断片を有するものであった。2種の放射線照射で誘発される染色体異常の質的差異はみとめられなかった。

X線照射の場合は、48radの0.025から672radの0.212まで平均転座数は直線的上昇を示した。線量効果関係は

$Y = (5.63 \pm 4.34) \times 10^{-3} + (2.69 \pm 0.19) \times 10^{-4} X$ で示される。ここに、Yは第1次精母細胞1ケあたりの平均転座数でXはX線量(rad)である。

中性子線照射群で得られる線量効果関係は、X線照射群で得られるものとはあきらかに異なっている。平均転座数ははじめ直線的に上昇するが、94radで0.110の極大を示し、それ以上の線量では逆に低下する傾向を示した。267radにおける平均転座数は24radの場合よりも減少した。24-94rad間の直線部分の勾配は、 $(11.36 \pm 0.69) \times 10^{-4}$ でX線照射の場合よりも急である。このことは、94rad以下の線量域では2MeVの中性子線の方がX線に比して転座誘発上有効であることを示している。

考 察

140日令の ddY/SLC 正常マウス30匹の10,000ケの第1次精母細胞中には、1ケの染色体異常も見られず、400日令以上になるとわずかに染色体異常が見られた。この知見は Léonard と Deknudt らのBALB/Cマウスの雄²⁾、Searle らの(C3H/He H×101/H) F₁の雄³⁾ について得られた成績と一致する。すなわち、300日令以下ぐらいのマウスでは精原細胞に自然に誘発される転座はきわめて頻度の低いものである。

X線照射によっては、その線量の増加と共に直線的に転座誘発頻度が上昇し、回帰係数 (2.69×10^{-4}) が与えられたが、この数値は Léonard and Deknudt¹⁻²⁾ のえた (1.7×10^{-4}) と Evans ら³⁾ のえた (2.9×10^{-4}) との間には入る。Evans ら³⁾ の言うとおり、マウスの放射線感受性の差によるものと考えられる。

中性子線照射で誘発される転座の頻度は線量と共に、はじめのうちは直線的に上昇するが、94rad以上では逆に減少の傾向を示した。Searle らは0.7MeV中性子線で同様の現象を観察し、100rad附近に極大値のあることを報告している³⁾。X線でも800R以上という高線量域では、同様のことが Léonard ら²⁾、Savkovic ら¹¹⁾ によ

って観察されている。

線量効果関係の直線部分で比較すると、2 MeV 中性子線と 200kVp X線とでは、 $RBE=4.22$ が得られる。0.7MeV 中性子線で Searle ら⁶⁾ が得た、3.7, 1.5MeV 中性子線で Pomerantseva ら⁷⁾ の得た 4.4 に近い数値である。

結 論

マウスの精原細胞に染色体の転座を誘発する効果に関して、2 MeV中性子線と200kVp X線とを比較した。中性子線では 24~94rad の間は、線量と共に転座の頻度は上昇し、その直線部分の回帰係数は 11.36×10^{-4} となったが、それ以上の線量 (267radまで) では逆に減少する傾向を示した。X線では、48~672rad の間回帰係数 2.69×10^{-4} の勾配を有する直線の上昇が見られた。両種放射線が精原細胞に転座を誘発する効果を直線の上昇を示す線量域で比較すると、 $RBE=4.22$ と計算された。

文 献

- 1) Léonard, A. and Gh.Deknudt: Relation between the X ray dose and the rate of chromosome rearrangements in spermatogonia of mice. *Radiation Res.*, **32**, 35-41 (1967)
- 2) Léonard, A. and Gh.Deknudt: Dose-response relationship for translocations induced by X-irradiation in spermatogonia of mice. *Radiation Res.*, **40**, 276-284 (1969)
- 3) Evans, E.P., C.E.Ford, A.G.Searle and B.J. West: Studies of the induction of translocations in mouse spermatogonia. III. Effects of X-irradiation. *Mutation Res.*, **9**, 501-528 (1970)
- 4) Muramatsu, S., W.Nakamura and H.Eto: Radiation-induced translocations in mouse spermatogonia. *Japan. J. Genet.*, **46**, 281-283 (1971)
- 5) Léonard, A.: Radiation induced translocations in spermatogonia of mice. *Mutation Res.*, **11**, 71-88 (1971)
- 6) Searle, A.G., E.P.Evans and B. J. West: Studies on the induction of translocations in mouse spermatogonia. II. Effects of fast neutron irradiation. *Mutation Res.*, **7**, 235-240 (1969)
- 7) Pomerantseva, M.D., L. K. Ramaja and M.G. Domshlack: Mutagenic effects of fast neutrons and x-rays on mouse spermatogonia (Russian) *Radiobiologiya*, **10**, 864-873 (1970)
- 8) Inada, T., T.Hiraoka, T.Habu and H.Matsuza wa: Dose distribution of fast neutrons from thick target $^9\text{Be}(d,n)^{10}\text{B}$ reaction (Japanese). *Nippon Acta Radiol.*, **29**, 520-528 (1969)
- 9) Inada, T., T.Hiraoka, T.Habu, H. Matsuzawa and K.Ohmachi: LET distribution and RBE of $\text{Be}(d,n)$ neutrons (Japanese). *Nippon Acta Radiol.*, **29**, 513-519 (1969)
- 10) Evans, E.P., G.Breckton and C.F.Ford: An air-drying method for meiotic preparation from mammalian testis. *Cytogenetics*, **3**, 289-294 (1964)
- 11) Savkovic, N.V. and M.F.Lyon: Dose-response curve for X-ray-induced translocations in mouse spermatogonia. I. Single doses. *Mutation Res.*, **9**, 407-409 (1970)

13. Furth 氏 肥 胖 細 胞 腫 細 胞 に お け る 速 中 性 子 線 の 生 物 学 的 効 果

中村 弥, 稲田 哲雄, 西本 義男

序

in vivo における癌細胞集団に対する速中性子線の作用をしらべるにあたって、特に以下の点に留意した。

(1) 照射時の細胞の環境は自由にコントロールできる状態にし、 O_2 圧、温度等の因子と細胞の示す変化との対応を把握しやすくすること。

(2) 照射後の細胞の環境はできるだけ *in vivo* の状態をくずさないこと。

(3) *in vivo* の細胞の動態を量的に把握するにあたっては宿主に大きな侵襲を与ることなく、同一個体から継続的に情報が得られること。

(4) マウス個体について防護作用が確認されている 5-HTP の効果を細胞レベルで検討するのにふさわしい細胞、すなわち 5-HTP をとりこむ能力を有する細胞を用いること。

以上の諸条件をかなりよくみたすものとして、以下の

実験系を採用することとした。すなわち、C57L系マウスとA系マウスとの第1代交配の腹水中に継代してあるFurth氏肥胖細胞腫細胞（以下FM細胞と記す）を被検細胞とし、O₂圧、温度等に関して既知の条件で*in vitro*でX線または中性子線照射を行う。それをマウス腹腔内に移植し、以後継代的に採集する宿主マウスの24時間尿について5—hydroxyindoleacetic acid (5—HIAA)量を測定する。この測定値は、FM細胞集団の活性を反映することが期待される。また、この細胞は5—hydroxytryptophan (5—HTP)をとりこんで5—hydroxytryptamine (5—HT)とする能力を有するので、5—HTPの細胞レベルでの放射線防護効果をしらべるのにも好都合と考えられる。

実験I. FM細胞の*in vivo*増殖の指標としての宿主

マウス尿中の5—HIAA量¹⁾。

〔方法〕 宿主マウスは22.5~28.8g体重、10~14週令の雌雄120匹。細胞は継代移植11日後のもの。子牛血清を10%に含む199培養液4mlを腹腔内に注入後注射器で吸引採集、上記培養液を用い遠心分離法によって1回洗滌後所定の濃度の細胞浮游液とする。宿主マウスのX線照射条件は200kV、20mA、0.5mmCu+0.5mmAlフィルター、TSD50cm、84R/分、半価層1.07mmCu。腹腔内細胞数の計測は、4mlの培養液で前記のとおり大部分の細胞を採集したのち、更に開腹して2mlの培養液で腹腔内に残存する細胞を採集したものをあわせて行った。メタボリックケージを用いて、採取した尿中の5—HIAA量の測定はMacfarlaneの方法に変更を加えて行った。

表1 過剰排泄5—HIAA量と腹腔内FM細胞数との関係

移植細胞数	6.85 × 10 ⁶		1.37 × 10 ⁶		0.27 × 10 ⁶
移植後日数	4	6	4	6	6
過剰排泄 5—HIAA量 (μg)	105.1 ± 9.4	203.5 ± 30.5	16.2 ± 3.2	72.7 ± 10.5	25.9 ± 7.6
腹腔内FM細胞数 (×10 ⁶)	238.7 ± 19.6	578.6 ± 68.0	50.9 ± 6.5	202.4 ± 21.2	75.8 ± 12.5
10 ⁶ 細胞あたりの 5—HIAA量 (μg)	0.44	0.35	0.32	0.36	0.34

〔結果〕 表1に見るとおり、移植細胞数と尿採取の時期を適当にえらべば、尿中5—HIAA量は腹腔内FM細胞数と直線的に対応し、また図1、図2に示すとおり移植後尿中5—HIAA量が100μgに達するのに要する時間は移植細胞数の対数と逆比例関係にあることがわかった。この関係を利用すれば、尿中5—HIAA量を継代的に測定することによって、宿主マウスに移植された細胞のうちで無限増殖能を持ったものの数を推定することも可能な筈である。またこれらの図から、宿主マウスがFM細胞移植前2日に500Rの全身照射をうけていると、細胞増殖が速くなることもわかる。宿主の照射からFM細胞移植までの時間と、尿中5—HIAAの24時間排泄量が100μgに達するのに要する時間との関係は図3のとおりである。

実験II. 2MeV中性子線のRBE(室温、非振盪下

照射)²⁾。

〔方法〕 宿主マウスに条件づけをする場合は、FM細胞移植2日前に500RのX線全身照射を行なう。FM細胞はプラスチック製スピッツグラス内で室温、非振盪下照射。Van de Graaff照射装置で速中性子線照射(En: 2.07MeV, LET: LD=68keV/μ, LT=45keV/μ, 4~10rad/分)。X線照射(200kV, 20mA, 0.3mmCu+1.0mmAl)。その他は実験Iに同じ。

〔結果〕 照射線量と生残率との関係を示すと、図4のとおりである。中性子線照射で得られる生残曲線は、ほぼ原点をとる直線(N=1.0, Do=64rad)である。X線照射で得られる生残曲線は低線量域での高感受性部分と高線量域での低感受性部分(N=0.28, Do=327rad)とからなるように見える。強いて原細胞数の1/100が生残する線量と比較すると、RBE(D⁻²)=3.7が

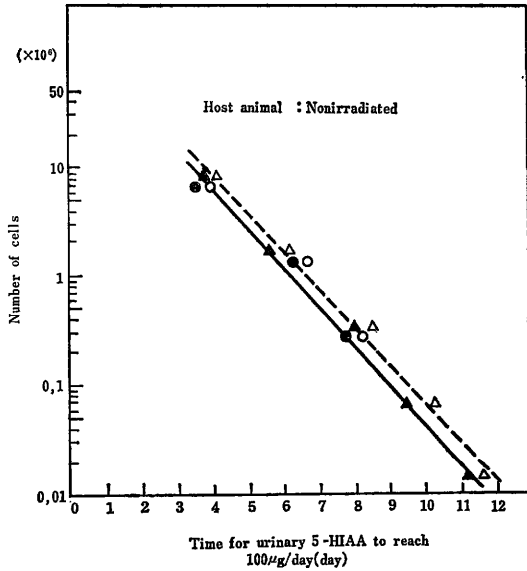


図1 LAF₁ マウス腹腔内に移植せる Furth 氏 肥胖細胞腫細胞 (FM細胞) 数と宿主尿中 5-hydroxy-indoleacetic acid (5-HIAA) の24時間排泄量が100 μ gに達するのに要する時間との関係。実線および黒マーク: 5-HIAA 総量, 点線および白マーク: 移植による 5-HIAA 増加量, マークの丸と三角は異なる実験の成績。

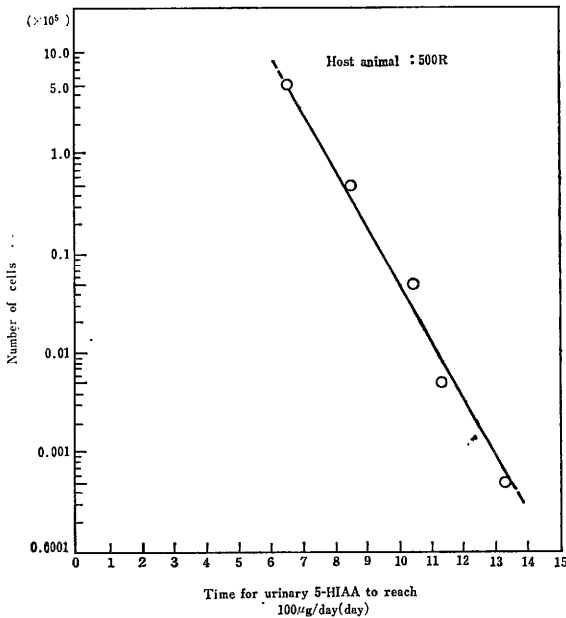


図2 LAF₁ マウス腹腔内に移植せる Furth 氏 肥胖細胞腫細胞 (FM細胞) 数と宿主尿中 5-hydroxy-indoleacetic acid (5-HIAA) の24時間排泄量が100 μ gに達するのに要する時間との関係。移植前48時間に宿主マウスに500RのX線照射。5-HIAAは総量を示す。

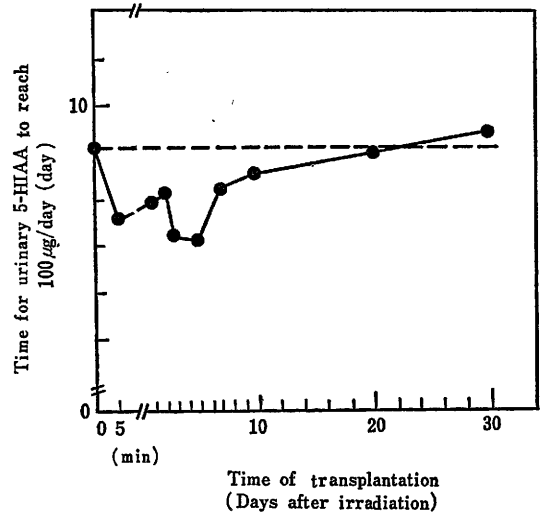


図3 宿主マウスのX線照射 (全身500R) から Furth 氏 肥胖細胞腫細胞移植までの時間と宿主尿中 5-hydroxyindoleacetic acid の24時間排泄量が100 μ gに達するのに要する時間との関係。

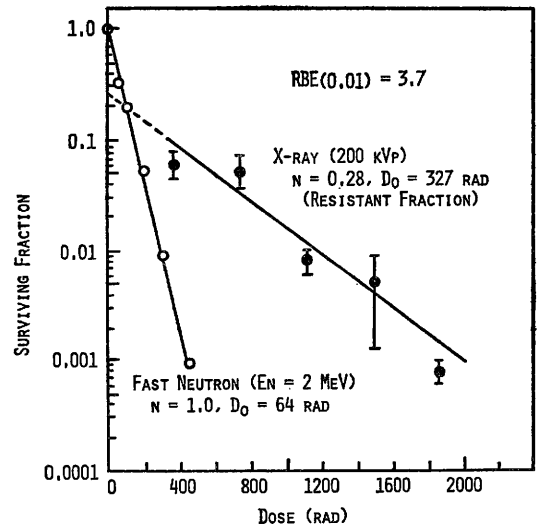


図4 X線, 中性子線の線量と Furth 氏 肥胖細胞腫細胞 (FM細胞) の生残率との関係。照射は静置せる試験管内で実施, 生残率は LAF₁ マウス腹腔内移植後の宿主尿中 5-hydroxyindoleacetic acid 量より推定。

得られる。

この見なれぬX線照射時の生残曲線の成因をあきらかにするために, 次の実験をおこなった。

実験Ⅲ. FM細胞を *in vitro* でX線照射する際のO₂ 圧の影響³⁾。

〔方法〕 細胞浮游液を容れた試験管にゴム栓をほどこ

して、ほぼ水平に近く保ち、ゴム栓にさした2本の注射針を用いてそれぞれCO₂を5%に混じたO₂、空気、N₂ガス等を液面に吹きつけつつ、容器を振盪しながらX線照射を行った。その他は、実験Iと同様。なおO₂圧は白金電極を用いてポーラログラフィー法で測定した。

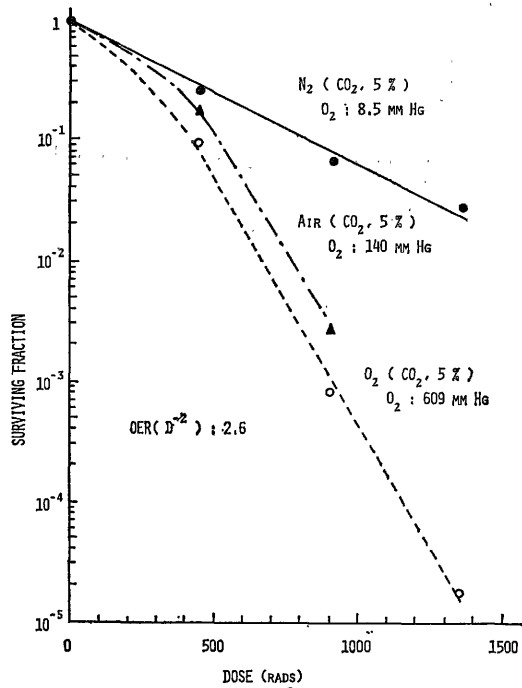


図5 Furth氏肥肝細胞腫細胞の生残率におよぼす酸素圧の効果。CO₂を5%を含むN₂、空気、O₂ガスを吹きつけ水平振盪しつつ照射。室温下(18°C)。

〔結果〕 平衡に達した時のO₂圧はO₂、空気、N₂ガス等を通じた場合それぞれ609, 140, 8.5mmHgであった。またFM細胞の生残曲線は図5のとおりであった。すなわち、O₂群ではn=5.6, Do=290rad, D10⁻²=673rad, Dq=184rad。空気群ではn=12, Do=374rad, D10⁻²=763rad, Dq=266rad。N₂群ではn=0.71, Do=269rad, D10⁻²=1,750rad, Dq<0。したがって、本実験条件下ではX線照射時のOER(D⁰)=1.1, OER(D10⁻²)=2.6, RBE(D10⁻²)=5.5となる。

本実験で得られたFM細胞の生残曲線は空気、O₂を通じた場合には低線量域でいわゆる肩を有し、多くの細胞について*in vitro*照射、コロニー算定法で得られている曲線の型と一致し、第2実験で得られたように高線

量域曲線部分のn値が0以下となることはない。このことから、第2実験では照射期間中に細胞が試験管底に沈下し、密集して培養液中のO₂を消費する結果となったのが見なれぬ生残曲線を作った原因と考えられる。高線量となるほど操作に長時間を要するため、低酸素状態が進行する理である。この見解を更に支持する結果は図6に示す成績である。すなわち、数少ない細胞の均等浮游液の照射によって得られる生残曲線は、数多い細胞を軽く遠心して管底に沈めて照射した群のそれよりも急な勾配を与えた。ただし、この実験では密集した細胞による酸素消費の影響を拡大するため、試験管を37°Cに保って照射を行った。

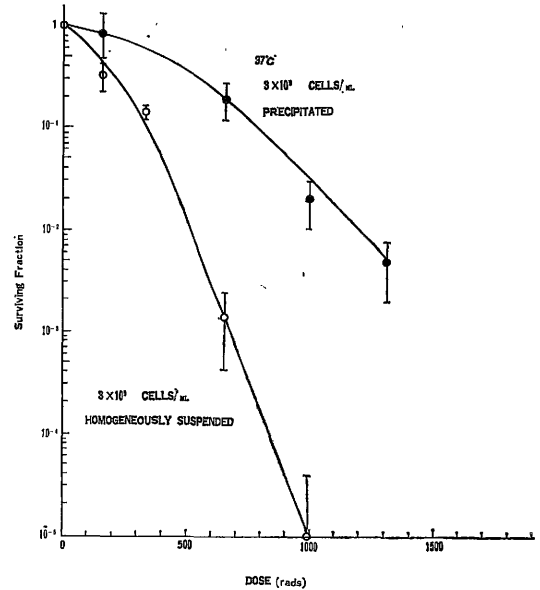


図6 Furth氏肥肝細胞腫細胞の生残率におよぼす細胞浮游液濃度の影響。○: 3×10⁶細胞/mlの濃度の均等浮游液を37°Cで照射, ●: 3×10⁶細胞/mlの濃度の浮游液6mlを軽く遠心して、細胞を管底に沈めた状態で37°Cに30分放置してから照射。

〔総括〕 内因性防護物質と目されているセロトニンを多量に含むFurth氏肥肝細胞腫細胞が、*in vitro*照射*in vivo*試験という条件下で中性子線に如何に反応するかを検討した。実験条件の検討の段階で、宿主マウス尿中の5-HIAA量は腹腔内で増殖をつづけるこの細胞の数を示す指標として好適であることを確認した。室温で振盪しつつN₂またはO₂ガスを飽和させて行った実験の結果、OER(D10⁻²)=2.6, 2MeV中性子線のRBE(D10⁻²)=5.5となった。今後、*in vivo*照射

に近い状態で実験を行うには、37°C に保ったまま照射することを試みる必要がある。また5-HTP存在下で、OER, RBE等がどのように変化するかをたしかめたい。

文 献

1) Nakamura, W. et Nishimoto, Y. : L'acide 5-hydroxyindoleacétique urinaire comme un indicateur de la croissance in vivo des cellules de mast-

ocytome. *C. R. Soc. Biol.*, **166**, 1182—1188 (1972)
2) Nakamura, W., Inada, T., Nishimoto, Y. and Akiba, Ch. : RBE of 2 Mev neutrons from transplantation study with mastocytoma cells. *Natl. Inst. Radiol. Sci. Ann. Rept.*, **11**, 30 (1972)
3) Nakamura, W., Inada, T. and Nishimoto, Y. : Effect of agitation of cell suspension at the time of X-irradiation in vitro on survival of mastocytoma cell. *J. Radiat. Res.*, **14**, 73 (1973)

14. マウス腫瘍に対する速中性子線およびX線照射の効果に関する比較研究

浦野宗保, 安藤興一, 小池幸子

速中性子線の哺乳動物細胞に対する効果については、現在までに多くの研究がなされており¹⁾、一部では既に臨床に使用されるにいたっている²⁾。多くの研究は培養細胞を中心になされてきているが、臨床的に用いる場合固型腫瘍を用い、腫瘍の本質と関連づけた研究が必要であろう。しかしながら、かかる研究はまだまだ不十分であり、われわれはC3Hマウス自然発生乳癌を主として用いながら、これに着手してきたので、ここに中間報告を行う。

実験材料および方法

(1) 実験動物—腫瘍系: C3Hマウス乳癌およびC57BLマウスB16メラノーマの2つを使用した。前者はC3H/He雌マウスに自然発生した乳癌を摘出し、その初代までを液体窒素冷蔵庫内に冷凍保存し、第一世代の一部を必要に応じC3Hマウスにて増殖せしめ(第2世代)これを実験に供した。したがって、すべての実験には一つの自然発生乳癌の第3世代を用いたことになる。またC57BLマウスB16メラノーマは当研究所生理病理研究部の春日室長より提供されたもので、提供前後を通じ同系マウスに継代移植されていたものを用いた。

C3H/HeおよびC57BL/6マウス共に、当研究所において生産供給されたものを使用した。一部のC3H/Heマウスは船橋農場より供給されたが、これは当研究所と同一系統のものである。これらマウスは生後8~12週令のものを用い、かつ雌雄ほぼ半数づつ使用した。飼育は恒温に保った当研究所小動物舎内にて行い、市販の固型飼料および水を自由に給えた。

(2) 単細胞浮遊液の作成: 腫瘍を適出後、クーパーにて細かく切りきざみ、約3倍量のハンクス氏培養液(5

%の仔牛血清を含む)にて希釈したあと、試験管内に移しこれを水中に立て15分間静置した。その後、この上清をとり、Swinnny filterにてろ過したものを約1,600rpmにて遠沈、その沈査を約倍量のハンクス氏培養液にて希釈したものを単細胞浮遊液として、移植に供した。この時、トリパンブルー染色法にて血球計算盤上で生細胞の計数を行った。移植はこの原液そのまま、あるいは倍数希釈したものを10 μ lをマウス右大腿部皮下に行った。

(3) X線照射: 腫瘍に対する照射条件は次の如くであった。すなわち管電圧=200kVp, 管電流 20mA, ろ過板なし, HVL=0.8mmCu, TSD=15cm, 線量率=650 rads/min。照射野は腫瘍部分のみにコリメートし、同時に2つの腫瘍を照射した。照射は、マウスが正常の空気を呼吸している状態、小チェンバー内にて、95% O₂ + 5% CO₂を呼吸している状態、あるいは腫瘍頭側で縮金にて血流を止めた状態のいずれかでを行った。なお、O₂呼吸は照射10分前より照射中に行わせ、また縮金は照射2分前より照射中を通じ行った。

単細胞浮遊液に対する照射は、200kVp, 20mA 0.3mm Cu + 0.5mm Alのろ過板, TSD=25cm, 線量率=220 rads/min, HVL=0.1mm Cuで行った。この時細胞浮遊液は試験管内に入れ密封し、蓋に開けた2つの穴を通じ照射15分前より照射中を通じN₂またはO₂ガスを流した(2l/min)。

(4) 速中性子線照射: Van de Graaff generatorにてDeuteronをBerilium targetに当てることにより、平均エネルギー2MeVの速中性子を発生せしめた。腫瘍に対する照射には直径12cmのコリメータを作り、マウスを腫瘍部のみが照射されるよう円板上に固定し、この円板を照射中、線量の均一化のため3~5rpmにて回転

せしめつつ照射した。線量は S-foil にて測定したが、約 7 rads/min の線量率であった。

単細胞浮遊液に対する照射は TSD=15cm で行った他は、X線照射と同様であった。

(5) 実験方法: TD₅₀ および TCD₅₀ を用いた。TD₅₀ すなわち 50% の被移植マウスに腫瘍を移植せしめるに必要な細胞数の決定法は、次の如く行った。すなわち単細胞浮遊液を倍數稀釈法にて 7~8 つの cell dose に稀釈し、各々を 5~6 匹のマウスに移植し、その腫瘍発育の有無を 100 日間観察した。腫瘍径が約 10mm 平均となった時 tumor take とみなし、また腫瘍をふれることなく死亡したマウスは実験より除外した。100 日間の各群の移

植率に基づき、logit 分析法にて TD₅₀ を計算した。また細胞の生存確率は、

$$TD_{50}(\text{control}) / TD_{50}(\text{irradiated})$$

にて求めた。

TCD₅₀、すなわち 50% の被照射腫瘍をコントロールするに要する線量の決定法は、次の如く行った。1~5×10⁵ ケの腫瘍細胞を移植後、平均 8 mm 直径に発育した時これに種々線量を照射した。その後 150 日間腫瘍再発の有無を検し、各線量群毎の再発率に基づき logit 分析法にて TCD₅₀ を計算した。

なお、1 つの TD₅₀、TCD₅₀ には、動物を約 50 匹使用した。

表 1 C3H マウス乳癌細胞の速中性子線および X 線に対する反応の比較

	Aerobic cells			Hypoxic cells			O. E. R. ^{f)}
	X-rays	Neutrons	RBE ^{e)}	X-rays	Neutrons	RBE	
m ^{a)}	5.5	1.06		5.5	1.06		$\left\{ \begin{array}{l} 2.9(\text{X-ray}) \\ 1.6(\text{Neutron}) \end{array} \right.$
Do ^{b)} (rads)	130	80	1.6	380	135	2.8	
Dq ^{c)} (rads)	220	5.0	44	650	8.0	81	
D10 ⁻¹ ^{d)} (rads)	520	190	2.8	1520	320	4.8	
D10 ⁻² ^{d)} (rads)	820	370	2.2	2400	630	3.8	
D10 ⁻³ ^{d)} (rads)	1120	560	2.0	3270	940	3.5	

a) m=extrapolation number

b) Do=線量-生存率曲線の exponential な部分で、生存確率を 1/e だけ減少せしめるのに要する線量

c) Dq=Quasi-threshold dose

d) D10⁻¹, D10⁻², D10⁻³=生存確率を 10⁻¹, 10⁻², 10⁻³ にそれぞれ減少せしめるに要する線量

e) RBE=Relative biological effectiveness

f) OER=Oxygen enhancement ratio

実験結果

(1) C3H マウス乳癌

X線および速中性子線を C3H マウス乳癌細胞に照射し、線量-細胞生存確率関係を求めた。結果は図 1、表 1 に示す如くで、Hypoxic な条件下で照射した時、X線では m=5.5, Do=380rad, 速中性子線では m=1.06, Do=135rads であった。Do, Dq, D10⁻² でみた RBE は、各 2.8, 81, 3.8 であった。また aerobic の細胞では X線では、m=5.5, Do=130rads, 速中性子線では m=1.06, Do=80rads であった。Do, Dq, D10⁻² でみた RBE は各 1.6, 44, 2.2 であった。

移植後 2 日目の腫瘍に対し、95% O₂+5% CO₂ をマウスに呼吸せしめ、TCD₅₀ を求めたところ、TCD_{50/150}

は、X線で、2175rads, 速中性子線では 600rads で、TCD₅₀ よりみた RBE は 3.6 であった。この時、再発時期に線質差があるかどうかをみるため、TCD₅₀ を経時的に求めたところ、X線と速中性子線との間で大きな差は認められなかった(図 2)。

次に、X線と速中性子線とを連続的に照射し TCD₅₀ を求めた(表 2)。X線単独照射による TCD₅₀ は空気呼吸時で、5,600rads, hypoxic な状態では 5,820rads であった。速中性子線 300rads を空気呼吸時に照射し、直後に X線照射した時の TCD₅₀(X線線量)は 4,240rads で、逆に種々線量の X線照射直後に速中性子線 300rads を照射した時の TCD₅₀(X線線量)は、4,300rads で、いづれを先行せしめてもその間に有意差を認めなかった。また、空気呼吸時の X線単独照射と X線と速中性

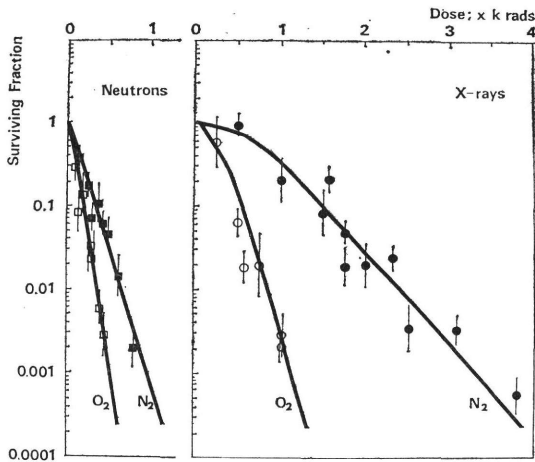


図1 速中性子線およびX線1回照射によるC3Hマウス乳癌細胞の線量-生存確率関係

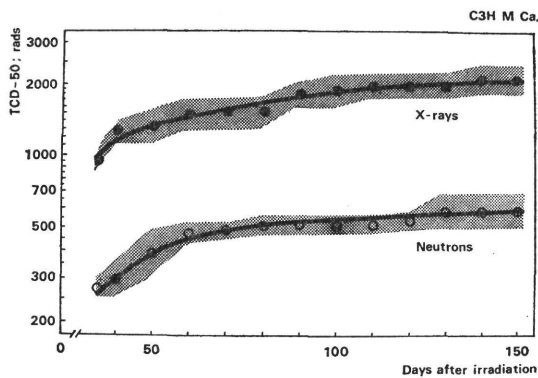


図2 移植2日後のC3Hマウス乳癌のTCD₅₀の照射後経時的変動

子線の混合照射との差 1,300~1,360rads よりRBEを求めると、4.4~4.5であった。

(2) C57BL-B16メラノーマ

10⁵ケのC57BL-B16メラノーマ細胞を移植し、2日後の腫瘍について、前記同様にTCD₅₀を求めると、X線では2,050radsであるのに対し、速中性子線照射では500radsで、RBEは4.1であった。C3Hマウス乳癌同様に再発時期の差を認めることはできなかった(図3)。すなわち照射後80日、100日でのTCD₅₀よりみたRBEは4.2、4.0であった。なおメラノーマ細胞のTCD₅₀値がマウスの全身照射の有無により異なるため、

表2 C3Hマウス乳癌およびC57BL-B16-メラノーマのTCD₅₀

Tumor	Tumor Size (mm ³)	Treatment (and Condition)	TCD _{50/150 days} (ras) ^{a)}
C3H 乳癌	250	X-rays (Air)	5600(5480~5730) : X
		X-rays(Hypoxia)	5820(5620~6010) : X
		Neutron 300rad (Air) + various X-rays (Air)	300: N + 4240 (4020~4480) : X
		Various X-rays (Air) + Neutron 300rads (Air)	4300(4020~4590) : X + 300 : N
C3H 乳癌	2-day-old	X-rays (O ₂)	2170(1850~2250) : X
		Neutrons (O ₂)	600(510~710) : N
C57BL メラノーマ	2-day-old	X-rays (O ₂)	2050(1920~2190) : X
		Neutron (O ₂)	500(480~530) : N

a) XおよびNはそれぞれX線線量および速中性子線線量を意味する。

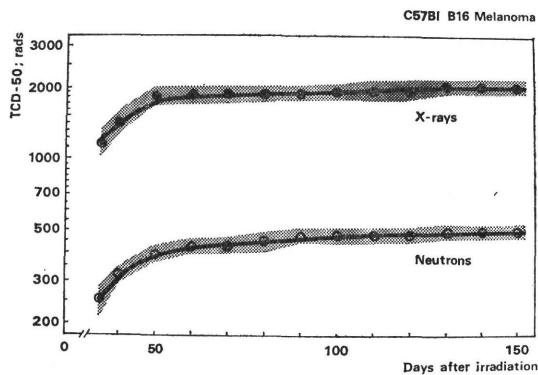


図3 移植2日後のC57BL-B16メラノーマのTCD₅₀の照射後経時的変動

(表3)、速中性子線照射で照射線量の約15%が全身照射されることを考え、X線照射時にも15%の線量を全身照射した。

討 論

C3Hマウス乳癌細胞の速中性子線に対する反応をX線に対する反応と比較するに、既に多くの細胞において

表3 マウス全身照射および Lethally irradiated cells の C57BL-B16-メラノーマの TD_{50} におよぼす影響

Treatment		TD_{50} (95% confidence limit) in 80rays
a) WBI	b) Viable: LR cells	
—	1: 0	$4.1 (2.1\sim 7.9) \times 10^2$
—	1: 10^8	$3.3 (1.8\sim 6.3) \times 10^2$
400rads	1: 0	$2.0 (1.1\sim 3.6) \times 10^4$
400rads	1: 10^8	$2.8 (1.5\sim 5.2) \times 10^4$

a) WBI = Whole body irradiation

b) LR cells = Lethally irradiated tumor cells (10,000rads)

報告されている如く, Extrapolation number, Do 共に小さく, また RBE は生存確率が異なれば異なり, それが増加するにつれて小さくなっていった (表1)。また O.E.R. (oxygen enhancement ratio) も, 既に報告されたそれと大差なかった。

一方腫瘍のこれら異なる線質に対する反応は, 線量—細胞生存確率関係が, そのままで適応されるものの如くであった。いま, Mケの細胞を含む腫瘍に放射線照射を行った時, その TCD_{50} は

$$TCD_{50} = Do[\ln m + \ln M (2Pd - 1) - \ln \ln 2]$$

にてあらわせる³⁾。ここで, Pd は照射された腫瘍内で生存しえた細胞の分裂確率 (division probability) である。

8mm直径の腫瘍 (1.25×10^8 ケの細胞を含む) を hypoxic な条件下で照射した時, その TCD_{50} は, 5,800rads であったこと, および, m, Do, M値より, 上式を用い生き残り細胞の Pd を求めると 0.502 であることがわかる。

移植後2日目の C3H マウス乳癌の TCD_{50} は X線 で 2,175rads であること, および, m, Do, Pd 値を上式に代入すると, この時の腫瘍細胞数は 9.7×10^8 ケであり, また速中性子線での TCD_{50} が 600rads であることなどより, 同様に腫瘍細胞数は 1.4×10^4 ケであることがわかる (但し, これらの計算は TCD_{50} が hypoxic な細胞に基定される⁴⁾ ことより, hypoxic な細胞分画のみについて行った)。すなわち X線および速中性子線により致死せしめえた細胞は 9.7×10^8 および 1.4×10^4 で, この間には有意差がなかった。

また速中性子線と X線との混合照射についてみると, 速中性子線 300rads により細胞の生存確率は 0.12 に減少する。一方, X線 1,300~1,360rads による生存確率

は 0.15 であり, 同様に有意差を認めない。

以上の結果より, 速中性子線に対する腫瘍の反応は X線に対するそれと同じであることがわかる。すなわち, 細胞の放射線に対する反応により解釈される一方, 生き残り細胞の Pd も X線と同様に減少せしめられているところで, その治療がみられる。

かかる事実より, 8mm直径の C3H マウス乳癌は X線を hypoxic な条件で照射した時, 5,800rads で 50% の治療がみられるならば, 速中性子線では, 1,800rads を同一条件で照射した時同じく 50% の腫瘍治療を認めるであろう。ちなみに, この時の RBE は約 3.2 と推定される。

C57BL マウス B16メラノーマについては, hypoxic な細胞の感受性が実験されていないので, 上記の如き考察はできないが, RBE よりみると, C3H マウス乳癌と大差ないものと考えられる。

結語および今後の方針

速中性子線および X線に対するマウス腫瘍の反応を比較検討した。C3H/He マウス自然発生乳癌細胞の RBE は細胞の生存確率の減少にしたがって小さくなり, また速中性子の特長は extrapolation number および Dq 値が X線に比べ著しく小さいことであった。腫瘍治療について検討するに, それは X線に対するとまったく同様であり, 同一腫瘍細胞数を含む腫瘍に対しては, 同一の分裂確率にまで減少せしめればその治療も線量—細胞生存確率関係が適応できる。

今後, 主として C3H マウス乳癌を用い, 速中性子線照射後致死下障害よりの細胞の回復および分割照射法に関する研究を行ってゆく予定である。

文 献

- 1) Barendsen, G.W.: Responses of cultured cells, tumors and normal tissues to radiations of different linear energy transfer. in "Current Topics in Radiation Research" 4, pp. 239~357 (1968)
- 2) Catterall, M. and Rogers, C.: An investigation into the clinical effects of fast neutrons, Methods and early observations. *Brit. J. Radiol.*, 44, 603—611 (1971)
- 3) 浦野宗保: マウス腫瘍の放射線感受性について. 放射線生物研究, 8, 13—26 (1973)
- 4) Suit, H.D. and Maeda, M.: Hyperbaric oxygen and radiobiology of a C3H mouse mammary carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 39, 639—652 (1967)

15. C₃H/He 移植乳癌を用いた速中性子線治療に関する基礎研究

恒元 博, 久津谷 譲, 相沢 恒*, 安藤 興一, 古川 重夫,
小池 幸子, 篠崎 恭子

緒 言

Stone による最初の速中性子線治療が中断され, 1968 年 Hammersmith 病院 (ロンドン) において再開されるまで, 約25年の才月が必要であった。Stone¹⁾ は1938年 9月から1943年 2月にかけて, 250名の患者を速中性子線によって治療したが, 17名の長期生存例のすべてにみられた治療部位の強い晩期放射線障害のために, 以降の速中性子線治療は中断された。Hammersmith 病院では速中性子線治療の基礎検討のため, Medical cyclotron が建設され, その研究成果は1962年に発表され, その内容は British J. Radiology (36, 77~122, 1963) に収録されている。

速中性子線の放射線生物学上の特徴は3点に要約できるが, いずれも速中性子線治療を実行するために重要な意味を持っている。

- 速中性子線のX線に対するRBEは, 1.0より大きい。
- 速中性子線のOERは約1.7前後で, ほぼ2.5~3.0の値を示すX線よりも低い。
- 速中性子線による dose cell survival curve の shoulder はX線よりも小さく, 速中性子線を受けた細胞の回復 (repair) はX線よりも障害され, 当然のことながら分割照射をした場合のRBEは大きくなる。

速中性子線のOERが低いところから, 低酸素細胞を含む腫瘍の治療に速中性子線が有力な武器ともなることを示唆している。そして, Stone が悩んだ強い晩期障害は, 分割照射による速中性子線のRBEの上昇による over dose によるものと推定される。

本研究は van de Graaff generator を用いて, 速中性子線治療の治療スケジュール, 並びに治療適応を推定するために計画された。

実験方法

(a) 実験腫瘍:

実験に使用した腫瘍は, C₃H/He マウスの自然発生乳癌の1代移植腫瘍である。すなわち, 自然発生乳癌の細

片 (直径1~2mm) を Trocar method で8週令のC₃H/He 雄マウスの側腹部に移植した。そして, 腫瘍を楕円体と想定し, 日曜日を除く週6回, 直角3方向の腫瘍直径を caliper で計測, 腫瘍体積を $1/3 a \times b \times c$ 式で計算し, 片対数グラフ上にプロットして growth curve を作った。図1は自然発生乳癌, 並びに1代移植乳癌の growth curve を示し, volume doubling time は自然発生乳癌では 9.0 ± 2.3 日, 1代移植腫瘍では 4.6 ± 0.5 日で, 1代移植乳癌の doubling time は自然発生乳癌よりも速くなる。

"Growth Curve for spontaneous or transplanted C₃H/He mammary carcinoma"

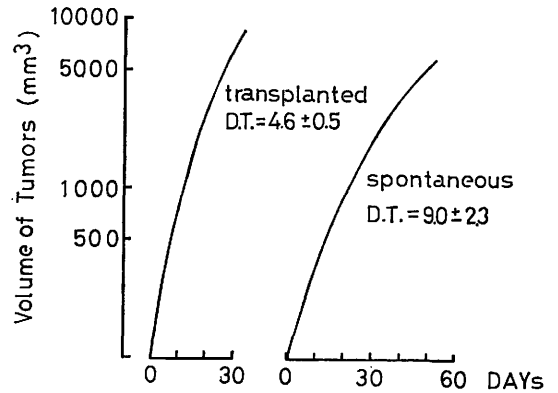


図1

速中性子線あるいはX線の照射は, 腫瘍の直径が8mm前後に達した時期に行った。腫瘍に対する放射線効果の判定は, 放射線を受けた腫瘍が縮小し, 再増殖して照射時の volume に生長するまでの期間, すなわち regrowth delay time "T" の長短によって行った。図2に delay time "T" の算出方法を示すが, C₃H/He 腫瘍の場合, 放射線を受けた腫瘍 volume は片対数グラフ上で急激に, ほぼ直線的に縮小するのが特徴である。

(b) X線, 速中性子線照射法:

X線照射は 200kV, 20mA, TSD 40cm, 0.5mmCu + 0.5mmAl filter, HVL (1.12mm Cu) の条件で行っ

* 日本大学歯学部

“ Regrowth Curve of C3H He
mammary carcinoma
irradiated with 2000rads
of X-Rays ”

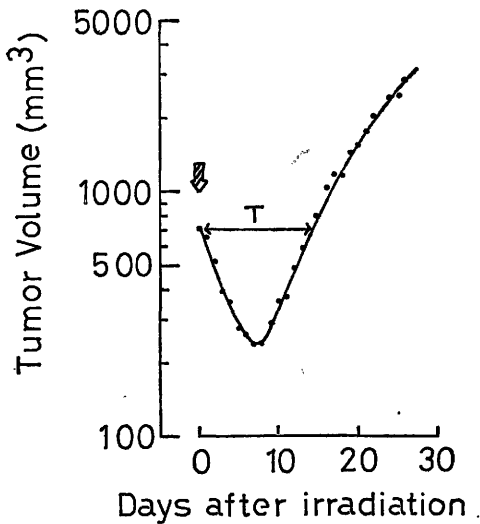


図2

た。Dose rate は 130 rads/min である。線量測定には Siemens 製 Universal dosimeter を用いた。

速中性子源として Van de Graaff generator を用いた。すなわち、厚い Beryllium target に 2.8MeV の deuteron を衝突させ、 ${}^9\text{Be} (d,n) {}^{10}\text{B}$ 反応により得られる mean energy 2.0MeV の速中性子線を用いた。この速中性子線の depth dose curve は、稲田等²⁾ によれば 150kV の X線のそれとほぼ等しく、1cm の深さで表面線量の約75%となる。

速中性子線量の測定には、tissue equivalent chamber, carbon—CO₂ chamber を組合わせた twin chamber を用いた。更に、個々の腫瘍に貼付した S—foil の activation により腫瘍毎の速中性子線量を求めた。

腫瘍の照射には、直径約 3 cm の円筒型、鉛製の照射容器を作製し、容器中にマウスを入れ、腫瘍を体外に取り出し固定し、X線を照射した。速中性子線照射の際には、borated—paraffin でマウス体部を遮蔽し、腫瘍のみが照射されるようにした。

(c) 実験の目的:

I) C3H/He 移植乳癌に関する速中性子線の RBE :
C3H/He 移植乳癌に速中性子線、あるいはX線を1回

照射し、in air 並びに hypoxic condition における速中性子線の RBE を求めた。hypoxic condition における照射は、腫瘍の基部を強く圧迫した後約10~15分後にいった。

II) 速中性子線、並びにX線の C3H/He 移植乳癌に及ぼす reoxygenation 効果に関する検討:

速中性子線あるいはX線を同線量2分割照射し、第2回目の照射までの time interval を変え、それぞれの regrowth delay time の長さを比較した。速中性子線の場合には 500rads, 700rads, 1,000rads の線量をそれぞれ2分割照射し、X線では 3,000rads, 4,000rads の2分割照射を行った。

更に第1回目の照射後1日、2日、5日、及び7日後に ${}^3\text{H-TDR}$ (5 Ci/mM) 100 μCi を尾静脈から静注し、2時間後に腫瘍を切除し、10% Neutral Formalin で固定し、4 μ 厚さの病理組織標本を作製した。

Autoradiogram はオートラジオグラフ乳剤 Sakura NR—M₂ を用い、dipping method により作製し、10日間 4 °C で露光した後現像し、ヘマトキシリン—エオジン染色を行った。

III) 速中性子線多分割照射効果に関する実験:

腫瘍に対する速中性子線の分割照射効果を検討するために、48時間間隔、週3回照射のスケジュールで2週間にわたる実験を計画した。

多分割照射効果を判定する方法として、total dose による効果と1回照射による効果とを比較することとした。実験群は以下のとおりである。

- 1) 速中性子線 100rads×6/2weeks...600rads single dose
- 2) 速中性子線 170rads×6/2weeks...1,000rads single dose
- 3) X線 500rads×6/2weeks...3,000rads single dose
- 4) X線 300rads×10/2weeks...3,000rads single dose

多分割照射効果推定には、第1回目の照射後より算定した腫瘍の regrowth delay time を用いた。

結 果

(a) C3H/He 移植乳癌に対する速中性子線の RBE :
速中性子線あるいはX線を照射して測定した腫瘍の delay time を縦軸に、線量を横軸にとり、それぞれの dose response curve を in air、並びに hypoxic condition について求めたのが図3である。

In air におけるX線の dose response curve は1000

Dose Response Curves for C₃H Mammary Ca. "2 MeV Neutrons or X rays"

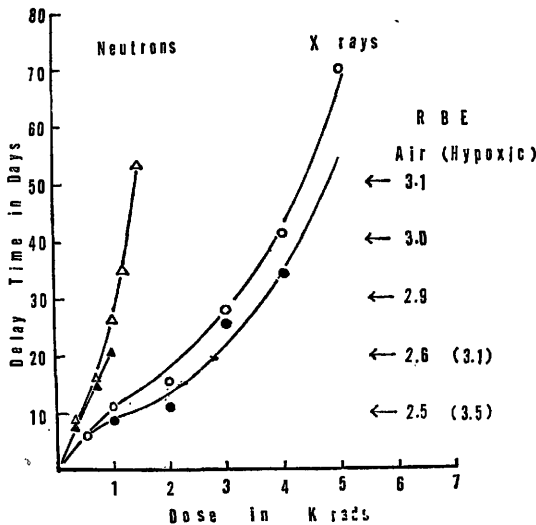


図3

rads を境として傾斜が緩やかになり、4,000radsを過ぎると再び curve の傾斜が鋭くなる。速中性子線の dose response curve にも X線と似た傾向は認められるが、X線ほどではない。Hypoxic condition においても、X線では in air と同様に dose response curve の屈曲が認められるが、屈曲点は 500rads の dose level である。反面、速中性子線の場合には 1,000rads の測定点までは直線として経過する。速中性子線を用いた hypoxic condition における実験は dose rate が 10rads/min. 以下であり、照射時間が極端に長くなるため実施できなかった。

速中性子線、及びX線の dose response curve から C₃H/He 移植乳癌を対象とした速中性子線のX線に対する RBE を求めると、図に示したように 2.5 から 3.1 と線量が増すにしたがって、その値は上昇する。更に、hypoxic condition の場合には 3.5、3.1 と delay-time が 10日、20日の level で in air の際の 2.5、2.6 よりそれぞれ大きな値を示した。

(b) C₃H/He 移植乳癌に対する速中性子線、X線の 2 分割照射効果:

図4、5は、それぞれX線、速中性子線による同線量 2 分割照射実験結果を示したものである。

図4によると、X線 1,500rads、2,000rads 照射後、第 2 回目の照射を48時間後に行った際の delay time は

Tumor Response for C₃H Mammary Ca. following Irradiation with Two Doses of X-rays

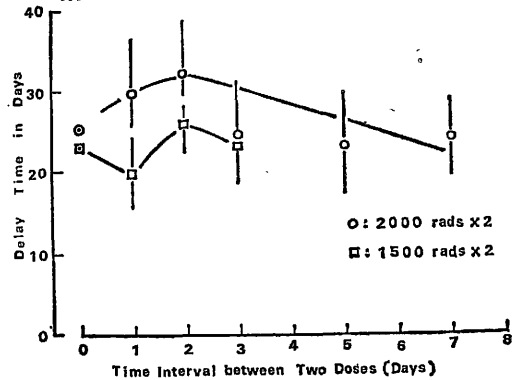


図4

2 Fractionated Experiment for Fast Neutrons with C₃H Mammary Tumors

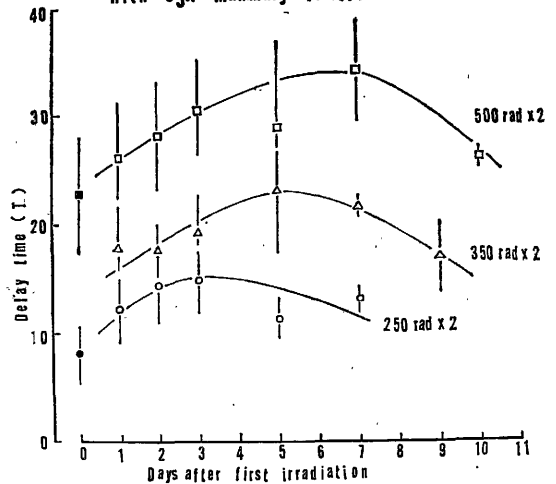


図5

その他の time interval を選んだ時よりも長く、更に X線、3,000rads、4,000rads を 1 回照射した場合よりも延長する。

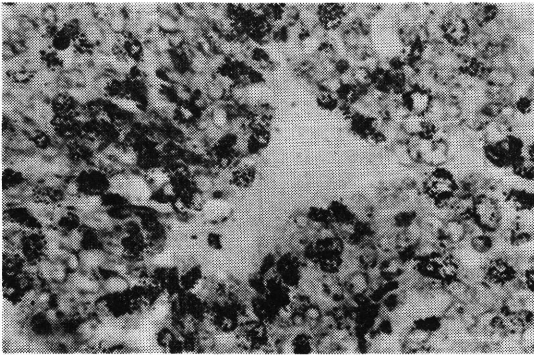
速中性子線を用いた場合には、図5に示されるとおり X線とは異なった分割照射効果が得られた。

500rads、700rads、そして 1,000rads を 2 分割照射した時の delay time は、それぞれ照射間隔を 3日、5日、7日とした時に最も長く、分割照射効果が大きい。すなわち、速中性子線線量に応じて delay time の変ることが X線による分割照射実験と著しく異なる点であ

る。

この間の事情は、 ^3H -TDRの取り込みを追及したC3H/He 乳癌のオートラジオグラム所見からも裏づけられる。

一般に腫瘍組織中における腫瘍細胞の増殖は、腫瘍中に分布する毛細血管を中心に活発に行われ、C3H 乳癌の場合、分化した腺構造は毛細血管との距離が或る程度はなれてから明らかになって来る。この状況は図6—Aにおいて観察され、 ^3H -TDR を取り込んだ、いわゆる S-期にある細胞の分布は毛細血管に接して多い。しかし、X線 2,000rads 照射後24時間目に作製したオートラジオグラムでは ^3H -TDR を取り込んだ細胞はほとんど認められず、特に毛細血管に接した腫瘍細胞破壊が著しい(図6—B)。ところが、48時間後のオートラジオグラムでは組織全体にわたって均等に ^3H -TDR の取り込んだ細胞が分布し、腫瘍細胞の核分裂像がかな



a 照 射 前

図6—A X線 2000rads 照射後の経日的オートラジオグラム

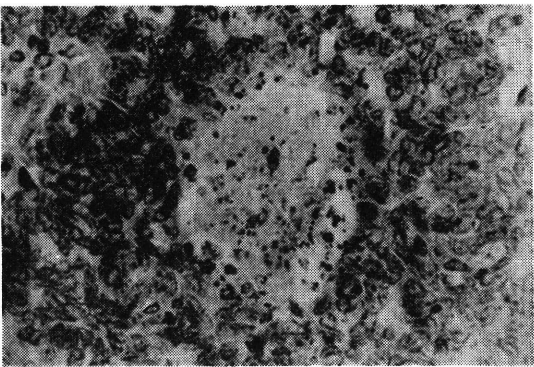


図6—B 照射24時間後のオートラジオグラム

りの頻度でみとめられる(図6—C)。そして、照射後1週間後にはコントロールに近い組織像と血管に沿った ^3H -TDR labeling cellの配列が回復する(図6—D)

速中性子線照射後のオートラジオグラムでは、X線照射後48時間において観察されたと同じ所見が 250rads、及び 500rads 照射後、それぞれ2日、7日後に認められ、それらは速中性子線2分割照射実験による delay time が最も延長した time interval の時期とほぼ一致して観察された(図7、8)。

(c) 速中性子線の therapeutic gain factor (TGF):

放射線治療は、正常組織の耐容線量以内の線量で腫瘍を治癒させると云う原則に基づいている。

速中性子線の治療効果をX線と比較する1つの方法として、therapeutic gain factor なる概念が提唱されている。

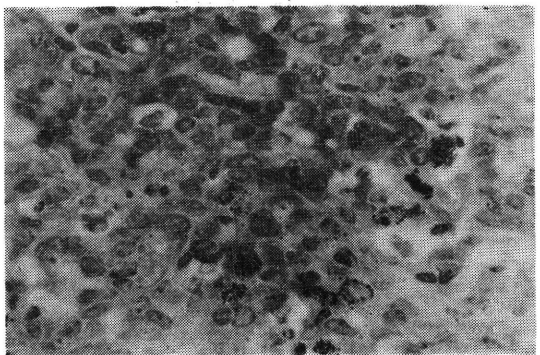


図6—C 48時間後のオートラジオグラム

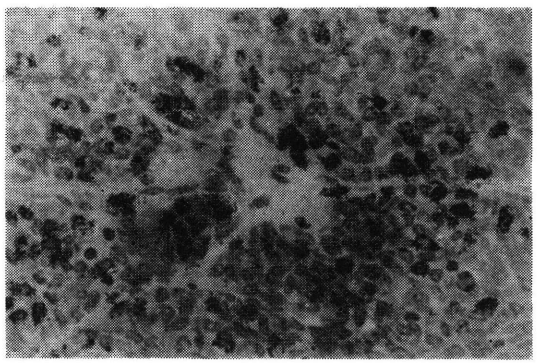


図6—D 照射後5日目のオートラジオグラム

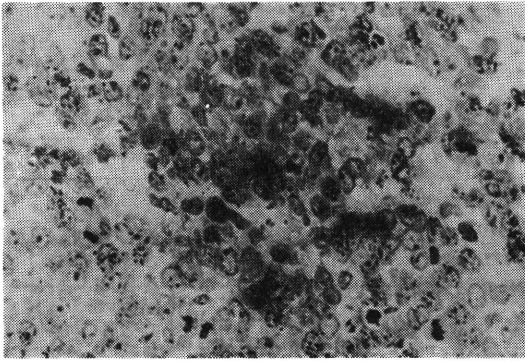


図7 速中性子 250 rads 照射2日後のオートラジオグラム

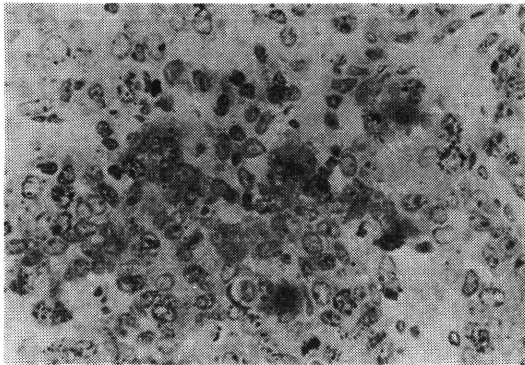


図8 速中性子線 500 rads 照射後7日目のオートラジオグラム

Alper³⁾ は、速中性子線の gain factor を X 線の OER と速中性子線の OER の比として表現したが、組織に与えられた線量が或る程度以上となると、組織に対する効果は主として hypoxic cell に依存する度合いが大きくなる。Bewley 等⁴⁾ は速中性子線による腫瘍の治療効果を比較するために、therapeutic gain factor を提唱した。

Therapeutic gain factor (TGF) =

$$\frac{\text{RBE for tumor}}{\text{RBE for normal tissue}}$$

すなわち、TGF は速中性子線の腫瘍に対する効果と正常組織障害が X 線と比較して表現されたものである。図9における実験は、相沢⁵⁾ が行った C3H/He マウスの皮膚反応と C3H/He 移植乳癌の RBE から TGF を求めたもので、1 回照射の場合速中性子線の治療効果は X 線の 1.7 倍程度を期待できることを示している。なお

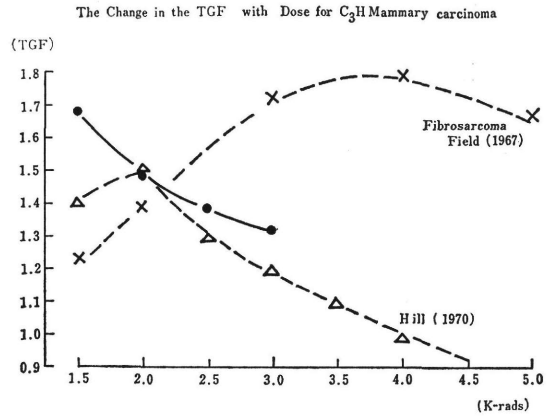


図9

同じ図9にはそれぞれ Field⁶⁾、並びに Hill⁷⁾ のラット Fibrosarcoma RIB-5、そして C3H 自然発生乳癌を用いた際の TGF が示されている。Hill の実験結果では線量が多くなると、かえって TGF が 1.0 より小さくなるが、これは腫瘍の直接上の皮膚反応を対象としているため、上皮に含まれる hypoxic cell component がかなり多いためと説明されている。

"Regrowth curves of C3H/He mammary carcinoma irradiated with fast neutrons"

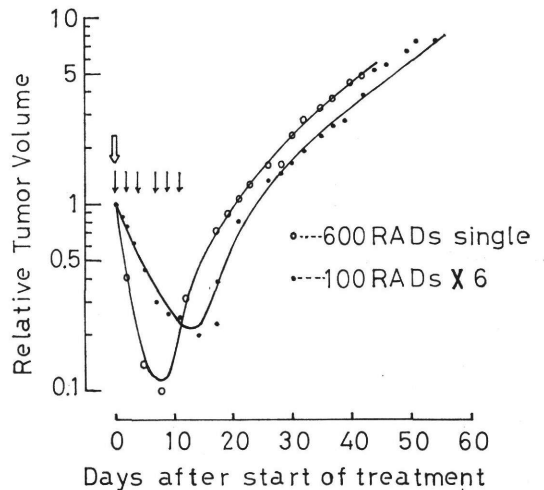


図10

Regrowth curves of C3H/He mammary carcinoma irradiated with fast neutrons //

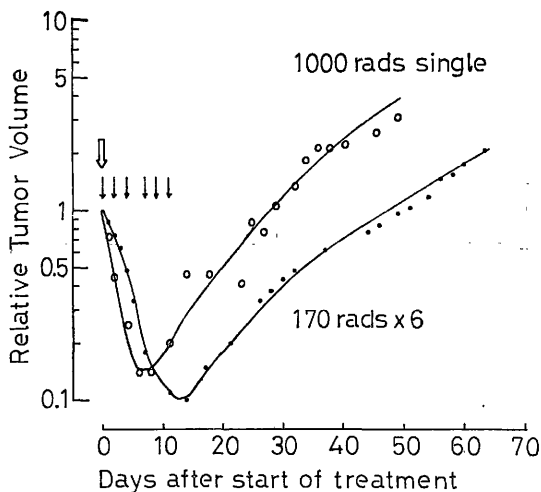


図11

(d) 速中性子線による C3H/He 移植乳癌の多分割照射実験:

図10 は速中性子線 100rads を48時間間隔で週3回, 2週間分割照射した実験結果を, そして図11は速中性子線 170rads を同じスケジュールで6回分割照射した実験結果を示したものである。

図10では, 600rads の1回照射による効果よりも 600 rads を6回分割した効果が優ることが regrowth curve の上でも明らかで, 170rads の6回分割の場合には更にその傾向が強くなる。

表1にはX線, 並びに速中性子線の各分割スケジュールによる delay time がそれぞれまとめられている。

X線 500rads を速中性子線と同様に 48 時間間隔で月, 水, 金の週3回のスケジュールで2週間分割照射した際の delay time は19.3日であり, 3,000rads 1回照射による delay time 23日をかなり下まわっている。また, X線 300rads を月→金と週5日, Daily fractionation のスケジュールでの delay time は21.3日で同様に1回照射の効果に及ばない。

速中性子線を分割照射した時, それぞれの total dose による効果が1回照射の時よりも優れる点がX線による分割照射実験結果と異なる点である。

表1

REGROWTH DELAYS OF C3H/HE MAMMARY CARCINOMA IRRADIATED WITH X-RAYS OR FAST NEUTRONS

I X-RAYS

SCHEDULE OF IRRADIATION	DELAY-TIME (DAYS)
3000 RADS x I	23.0
500 RADS x 3/WEEK 2 WEEKS	19.3
300 RADS x 5/WEEK 2 WEEKS	21.3

II FAST NEUTRONS

SCHEDULE OF IRRADIATION	DELAY-TIME (DAYS)
600 RADS x I	21.8
100 RADS x 3/WEEK 2 WEEKS	24.6
1000 RADS x I	43.8
170 RADS x 3/WEEK 2 WEEKS	48.0

(1973,4.)

考 察

速中性子線の腫瘍に対する効果に関して, すでに各種の実験が紹介されている。

Field⁶⁾ が John's 系 Wister ラットの皮下移植腫瘍 Fibrosarcoma RIB-5 に 7 MeV (Mean energy) を照射して求めた RBE 値では, 腫瘍線量が少ない場合 (X線線量で 500rads) 3.66, 腫瘍 response curve が oxalic の状況では 2.08, それよりも腫瘍線量が増加し, hypoxic cell の response が主となって来ると, 再び RBE が大きく, X線線量が約 4,500rads 近くで 3.68 となっている。

Hill⁷⁾ の自然発生乳癌では, Fibrosarcoma RIB-5 程, dose response curve 上で hypoxic tumor cell component による curve 屈曲の影響が認められず, RBE の値は, 腫瘍線量が 1,500rads—5,000rads の間で 2.0—3.6 とほぼ連続的に変わって行く。C3H/He 1代移植乳癌を用いた今回の実験結果は, Hill の自然発生乳癌による実験結果とかなり似ているが, RBE 値はやや低い。Hill は電子線と 6 MeV 速中性子線 とによる腫瘍効果を比較して, 電子線自身の X線に対する RBE 値が小さく, したがって今回移植乳癌を用いて求めた RBE 値が自然発生乳癌によるものより若干低く現れたものと考えている。図3で明かなごとく hypoxic condition における RBE 値は in air よりも大きい。しかし, X線の dose response をみると, in air, 並びに hypoxic の両曲線が分離できるのは 500rads 近辺で, hypoxic condition としても, 多少の oxalic cell が含まれてい

たためと考えている。なお、腫瘍線量の増加とともにR B値が大きくなる理由は、線量が増加すると hypoxic cell response が前面に出てくるために、速中性子線は固型腫瘍に対してX線にまさる効果を示す。すなわち、放射線治療では hypoxic cell への対策の重要なことを物語っている。

放射線治療は、多分割照射として実行されている。分割照射による腫瘍効果に関して、第1回目と、次の照射の間には以下に示す効果がそれぞれからみ合って影響し合っている。

- I) Sublethal damage からの回復の程度。
- II) Mitotic delay。
- III) 生残細胞の partial synchrony。
- IV) Rate of repopulation。
- V) Connective tissue における変化。
- VI) Reoxygenation。

これらの効果の中で、腫瘍中の hypoxic cell の reoxygenation が放射線治療上極めて重要な役割を果すことを Thomlinson⁹⁾ が指摘している。

腫瘍の増殖がすすむにつれて、動脈の hypertrophy 等の原因によって、はじめの中は組織への酸素供給は増加するが、もし毛細血管増生の rate に動脈の hyperplasia が追いつかなければ、結局毛細血管への流血量は低下して来る。

ところで、腫瘍に放射線が照射されると、腫瘍細胞の死によって、まず組織の酸素需要が減少し、腫瘍細胞の破壊と吸収とによって静脈圧迫が除去されるとともに、近接する毛細血管のネットワークも活発となって腫瘍組織への流血量が増大し、酸素供給が改善する。この過程を reoxygenation と称する。腫瘍中の hypoxic cell に対する効果を考えれば、速中性子線がX線よりすぐれていて、hypoxic cell の最も多い時期に速中性子線を照射することが治療効果の面から見て望ましい。

Barendsen⁹⁾ も Thomlinson⁹⁾ と同じく、速中性子線の治療スケジュールとして、初回に速中性子線を照射し、次いでX線を用いた治療を継続する方法を提唱している。

腫瘍に対するX線、あるいは第2回目の照射の効果的な時期を検討するために行った実験結果が図4、5であって、X線では48時間後に第2回目の照射を行った効果がすぐれている。これは腫瘍中の hypoxic cell が最も少ない時期に次の照射が与えられたことを意味していて、X線での reoxygenation は48時間で最高になったと考えなければならない。reoxygenation が maximum となる時期については、Thomlinson⁹⁾ は Fibrosarcoma

の場合、1,500rads のX線照射後18~24時間と称し、Hewitt¹⁰⁾ は WHT/Ht albino mouse の自然発生扁平上皮癌を用いた実験により reoxygenation は 1,000 rads 照射後36時間後に認められると報告している。Howes¹¹⁾ も C3H 1代移植乳癌を用いた実験によって腫瘍中の hypoxic cell は 48時間後にほとんどすべてが oxygenation され、特に高圧酸素下では100% oxygenation された状況となっていることを示し、Cheshire¹²⁾ の実験によっても同様に、5,500rads 照射後 24~48時間後に腫瘍 response は最高になり、reoxygenation は 1,500rads 照射後の照射9時間ですでに開始されているらしい。すなわち、腫瘍細胞の回復は照射後6時間ないしは9時間中 maximum となり、引きつづいて reoxygenation による効果が増強し、更に18時間後には細胞の repopulation も登場する。しかし、それも reoxygenation 効果に相殺されて、48時間前後に腫瘍は放射線に対して最高の response を示すこととなる。反面、それ以後では repopulation が急速にすすみ、更に腫瘍の組織構成も照射前に近くなるのにしたがって腫瘍 response 自体も元に復する。照射を受けた後の腫瘍細胞の repopulation の旺盛さは、図2に示した regrowth curve からも推察できる。

C3H/He 1代移植腫瘍を用いた今回の実験結果によっても、X線1,500rads あるいは 2,000rads 照射48時間後に腫瘍 response が著しく、いわゆる reoxygenation された状況となる。この時期における腫瘍の組織像を ³H-TDR の細胞への取り込みの状況とともに観察したのが、図6、7、8に示した一連の実験である。Tannock¹³⁾ は腫瘍構築の最小単位として、血管を中心とした tumor cord を考え、一本の血管を中心として腫瘍細胞が増殖して、necrotic zone に向って migrate して、血管と necrotic zone との距離は約90μだとしている。図6で血管を中心にして細胞の ³H-TDR の活発な取り込みが認められ、腫瘍細胞増殖は血管に接して旺盛であって、腺癌では血管から離れるにしたがって分化像も明らかとなる。そして、X線 2,000rads 照射後24時間では、血管周囲のはもちろん、ほとんど全視野にわたって ³H-TDR と取込んだ細胞はほとんど認められない。48時間をすぎると、散在性にはほぼ視野に均等に ³H-TDR を取り込んだ腫瘍細胞が分布し、細胞分裂像もかなり著しい。恐らく、照射前には血管を中心にして盛んに増殖していた細胞が主として障害され、取り除かれることによって、照射前に主たる腫瘍増殖に関与しなかった細胞群の中で、障害より生き残った細胞に増殖の機会が与えられたものとも考えられる。その原因となる現象の中で、腫

瘍 volume の減少に伴って改善した血流、並びに酸素条件が大きな役割を果たしているかも知れない。照射後5日の組織像では、血管を中心とした腫瘍細胞構築に回復する。Howes¹³⁾ の実験によれば、X線照射後のC3H移植腫瘍のTCD-50値はin air, あるいはHPO₂ (高圧酸素) の状態で照射後48時間で低値を示した後に再び増加し、7日後にはほぼ完全に照射前の値にもどる。この事実は、腫瘍中のhypoxic componentも照射前の状態に復したことを意味している。我々の使用したC3H/He移植腫瘍のvolume doubling timeは4.6日で、Howesの使用した腫瘍のdoubling timeは6日であるので、X線照射後5日後の組織像は略々照射前の腫瘍構築と考えても良いと思う。

Reoxygenationによる効果はX線では1,000radsあるいは1,500rads照射後約48時間後出現する。速中性子線ではその時期が初回線量によって異なって来るこの理由について今後なお検討を要するが、現在次のように考えている。

速中性子線のOERはX線よりも低く、腫瘍中のhypoxic cellに強く影響し、X線よりも著しいreoxygenation効果が期待されること。

第2の理由として、速中性子線を受けた細胞のmitotic delayがX線よりも強く、あるいはmitosisのinitiation阻害がX線よりも著明であれば、初回線量の大きさによってdelay timeの長さも変ることも理解される。mitotic delay自体、分割照射効果を推定する上で重要であるが、*in vivo* 腫瘍実験において現在のところ実証されていず、今後の実験を必要とするが、いずれにしても、速中性子線の優れたreoxygenation効果に他のもう一つのfactorが加わってX線にまさる2分割照射効果が得られたものと考えられる。

速中性子線による正常組織障害が速中性子線治療の1つのlimiting factorとなっているが、分割照射間隔が延長されても有効な効果が期待できればその期間中における正常組織細胞の速やかなrepopulationによって速中性子線による治療効果比の改善される期待が持てる。

放射線治療は、多分割照射として実行されている。速中性子線治療は、2分割照射実験の結果からみても、分割回数が比較的少ないスケジュールによって実行されると予想するが、腫瘍に対する週3回の分割回数による効果をX線と比較したのが最後の実験である。

速中性子線を2分割照射すると、250rads照射後のdelay timeのmaximumは約2日と推定できたので照射間隔を2日として、100rads, 170radsを1回線量とした分割照射を行ったが、2週にわたる速中性子線の6分

割照射実験におけるdelay timeは、そのtotal dose, すなわち600radsあるいは1,000rads 1回照射によるdelay timeよりも長く、特に170rads群の分割照射効果が著しい。

反面、X線による実験では、1回線量500radsを48時間間隔で、週3回、2週間、あるいは300radsを24時間間隔で、週5回、2週間照射をしても、いずれも1000rads 1回照射の効果に及ばない。Denekamp¹⁴⁾ はAlbinomice (SAS/TO strain) を用いて、24時間間隔でX線300radsを、4回あるいは9回分割照射し、約200radsの線量はepithelial cellの回復のために費され、細胞死に直接関与するのは100rads程度だと述べている。正常皮膚のepithelial cell中にも極くわずかにhypoxic cellは含まれているとされているが固型腫瘍におけるよりはるかに少ない(Field¹⁵⁾)。もしDenekampの結果を腫瘍に適用し得たとしても、100radsのX線がhypoxic cell集団に及ぼす作用は更に小さいであろうし、照射を反復しても1回照射の効果を上まわるに必要なreoxygenation効果は300rads 10回照射によって期待できなかったものと考えられる。同様な考え方は、500radsを48時間間隔6回分割照射した時にも適用できであろう。

Fowler¹⁶⁾ の報告によると、C3H乳癌1代移植腫瘍に、例えば18日間に9 fractionationsのスケジュールで分割照射すると、速中性子線による腫瘍治癒確率はX線よりはるかにすぐれていると報告している。すなわち、小線量のX線ではreoxygenationも著明でなく、反面速中性子線のhypoxic cellに対する影響がすぐれ、速中性子線ではfraction numberあるいはfractionの大きさにそれ程強く影響されず、良好な腫瘍responseが得られる点がX線よりまさっている。また、同じ実験で速中性子線1回照射による腫瘍responseは分割照射した場合よりも不良であって、速中性子線分割照射によっても、reoxygenation効果もかなり重要な役割を持っているものと考えられる。しかし、Barendsen¹⁷⁾ がラットのrhabdomyosarcomaを用いた実験では、15MeV速中性子線50rads, 70rads 週5回, 300kV X線200radsを同様に週5回照射した場合のgrowth delayを指標とした場合、RBEは2.3, あるいは2.2で、1回照射によるRBE値3.3よりも低い。反面1回線量を速中性子線では100radsとし、X線では、300rads, あるいは400radsとした場合にはそれぞれ3.4, 4.3となって、daily fractionを100radsしてはじめて速中性子線らしい特質が出て来る。今回の実験で選んだ100rads, 及び170radsのdaily fraction sizeは、速中性子線らしい

治療模型実験として適切であったようである。

しかし、速中性子線治療効果は正常組織反応を基礎に考慮されるべきであって、TGF は Fowler¹⁴⁾ の報告では、9fraction/18 days の場合 1.2 となり、single dose による値より低いが速中性子線を多分割照射することにより、X線より2割増しの治療効果が期待することができる。また、Stone が経験した late damage は分割スケジュールの選択によって避けることも可能で、速中性子線の特徴が生かした治療技術の開発が期待される。

結 論

C3H/He 移植乳癌を用いて速中性子線治療に関する基礎実験を行い、現在までに以下に示す結果が得られた。

(1) C3H/He 移植乳癌の dose response curve から推定した1回照射のRBEは、in air で 2.5 ~ 3.1、hypoxic condition ではその値が大きくなる。

(2) 2分割照射実験で、X線 1,500, 2,000rads 照射48時間後に明らかに reoxygenation に相当する効果が認められたが、速中性子線の場合 delay time は 250rads 照射群では2日、350rads, 500radsではそれぞれ5日、7日後に最も長くなり、速中性子線の分割照射効果には reoxygenation の他に、あるいは mitotic delay またはその initiation を阻害する効果の参加が予測される。

(3) 速中性子線 100rads, あるいは 170radsを48時間間隔で週3回2週間照射した効果は600rads, 1,000radsのそれぞれ1回照射効果よりすぐれ、1回線量を500 rads としたX線での同じスケジュールの実験では逆に分割照射効果は1回照射のそれに及ばない。速中性子線あるいはX線の hypoxic cell への効果の相異が多分割照射の際にも明らかに認められた。

(4) TGF の面からみて、速中性子線の多分割照射効果はX線よりもまさり、臨床上、治療効果比の改善が期待できる。

文 献

- 1) Stone, R.S.: *Am. J. Roentgenol.*, **59**, 771—785 (1948)
- 2) Inada, T., Hiraoka, T., Habu, T. and Matsuwa, H.: *Nippon Acta Radiologica.*, **29**, 520—528 (1969)
- 3) Alper, T.: *Brit. J. Radiol.*, **36**, 97 (1963)
- 4) Bewley, D.K. and Hornsey, S.: In *Biological effects of neutron and proton irradiation*, Vol. II, 173 (I.A.E.A., Vienna, 1964)
- 5) 相沢 恒: *Nippon Acta Radiologica.*, (投稿中)
- 6) Field, S.B., Jones, T. and Thomlinson, R.H.: *Brit. J. Radiol.*, **40**, 834—842 (1967)
- 7) Hill, R.P., Cheshire, P.J. and Lindop, P.J. and Field, S.B.: *Brit. J. Radiol.*, **43**, 894—897 (1970)
- 8) Thomlinson, R.H.: *Eurpo. J. Cancer.*, **7**, 139—144 (1971)
- 9) Thomlinson, R.H., Evans, N.I.S. and Field, S.B.: *Brit. J. Radiol.*, **41**, 502 (1968)
- 10) Hewitt, H.B. and Sakamoto, K.: *Brit. J. Radiol.*, **44**, 457—463 (1971)
- 11) Howes, A.E.: *Brit. J. Radiol.*, **42**, 441—447
- 12) Cheshire, P.J. and Lindop, P.J.: *Brit. J. Radiol.*, **42**, 215—223 (1969)
- 13) Tannock, I.E.: *Brit. J. Cancer.*, **22**, 258—223 (1968)
- 14) Denekamp, J.: *Brit. J. Radiol.*, **46**, 381—387 (1973)
- 15) Field, S.B.: *Europ. J. Cancer.*, **7**, 161—169 (1971)
- 16) Fowler, J.F., Denekamp, J., Page, A.L., Begg A.C., Field, S.B. and Buttler, K.: *Brit. J. Radiol.*, **45**, 237—249 (1972)
- 17) Barendsen, G.W. and Broerse, J.J.: *Europ. J. Cancer.*, **6**, 88—109 (1970)

16. C₃H/He マウスの皮膚に及ぼす速中性子線およびX線の1回照射, 2分割照射の影響

相 沢 恒*, 恒 元 博

目 的

放射線治療を成功させるためには, 同時に照射野に含まれる, 隣接する正常組織の障害を可能な限り抑制する必要がある。

最近の放射線生物学上の知見によると, 固型腫瘍中には少なくとも数%程度の低酸素細胞が存在することが指摘されている。これに対して, 速中性子線などの高LET放射線を利用すると, これらの放射線のOERが低いことから, 環境の酸素条件にあまり影響されずに治療効果を改善できる期待が持たれ, 速中性子線治療の検討が特に英国のグループにより進められた¹⁾。

放医研においては, 1974年度に医用サイクロトロン稼働が予定されているが, 速中性子線を実際の治療に応用するためには, 正常組織に対する効果を確実に把握しておく必要があり, 今回は皮膚に対する速中性子線の影響について検討した。

方 法

8週令のC₃H/He系, 雄マウスを使用し, 左側下肢に照射し, 右側下肢を対照とした。

X線照射は200kV, 20mA, 0.5mmCu+0.5mmAl filter (HVL=1.2mmCu), FSD=25cmで行い, dose rateは約260rads/minであった。X線照射による実験は1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000radsの1回照射実験と, 2000, 3000, 4000, 5000radsを1, 2, 3, 5日の間隔で等線量2分割照射した分割照射実験とを行った。

速中性子線照射はvan de Graaff加速装置を用い, ⁹Be(d,n)¹⁰B反応 (Ed=2.8MeV)により得られたEn=2.0MeVの速中性子線を使用し, TSD=25cmで行いdose radsは約7rads/minであった。照射線量は1回照射の場合は300, 500, 700, 1000radsとし, 分割照射の場合総線量500, 700, 1000radsを1, 2, 3, 5日間隔で等線量2分割照射した。

照射後30日までは週6回, 30日~10カ月後までは週1回マウスを観察し, J. Denekamp²⁾により提唱されたScore systemを基礎に, 表1に示した新たな判定基準を定め, 照射後の皮膚反応を判定, 記録した。

* 日本大学歯学部

表1 Skin Reaction Scores

Early reaction

- 0.5 doubt of any difference from normal, graying ($A \geq 1/2$)
- 1.0 slight reddening, graying ($A < 1/2$)
- 1.5 definite reddening, no hair with slight atrophy
- 2.0 severe reddening or dry desquamation(+), atrophy
- 2.5 dry desquamation(++), scales ($A \leq 1/3$)
- 3.0 moist desquamation, scales ($1/3 < A < 2/3$)
- 3.5 moist desquamation, scales ($A \geq 2/3$)

area (A)	±	+	++
$A \leq 1/3$	3.0	3.5	4.0
$1/3 < A < 2/3$	3.5	4.0	4.5
$A \geq 2/3$	4.0	4.5	5.0

Late reaction

- 0.5 graying ($A \geq 2/3$)
- 1.0 graying ($1/3 < A < 2/3$)
- 1.5 graying ($A \leq 1/3$)
- 2.0 no hair with atrophy
- 2.5 residual ulceration ($\leq 1/3$)
- 3.0 residual ulceration ($1/3 < A < 2/3$)
- 3.5 residual ulceration ($A \geq 2/3$)

〔結 果〕

A: 早期皮膚反応

1) 皮膚反応の経過

照射後約1週間以内は明らかな肉眼的皮膚反応を示さないが, 1週間後頃から皮膚の発赤が認められるようになり, 約2週間後にmoist desquamationを示し, 以後漸次減退し, 1カ月後には皮膚萎縮の所見をもって一見治療の状況となった。

2) 1回照射実験

図1は照射後8日から30日までの早期皮膚反応を各照射群について平均し, そのMean skin reaction scoreを基礎に作製した速中性子線及びX線のDose response curveである。この両者のcurveを比較して, Mean skin reaction scoreが1.0, 1.5, 2.0を示す条件にお

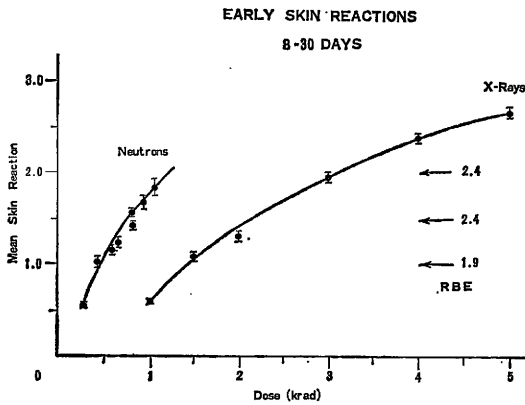


図1 Dose response curves for early skin reaction in single dose irradiation of fast neutrons and X-rays.

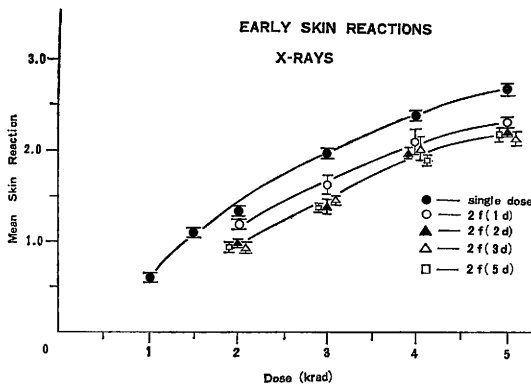


図2 Dose response curves for early skin reaction obtained after irradiation with single and split doses of X-rays.

ける速中性子線のX線に対する皮膚反応のRBEを求めると、それぞれ1.9, 2.4, 2.4となり、皮膚反応のRBEは照射線量の増加に伴い、反応が強まると共に多少大きな値を示した。

3) 分割照射実験

図2はX線照射後8日から30日間の Mean skin reaction score を2分割照射群について求め、1回照射の際の Dose response curve と併記したものである。図からも明らかなように、2日以上分割間隔を延長しても、多少の反応の軽減は認められるが、著明な分割効果は認められない。その理由としては、第1回目の照射か

ら生き残った basal cell の sublethal damage は速やかに回復し、それは引き続き旺盛な細胞増殖により、分割間隔を48時間以上としても、その効果が肉眼的に大きな差として認め難くなるためと考えられる。

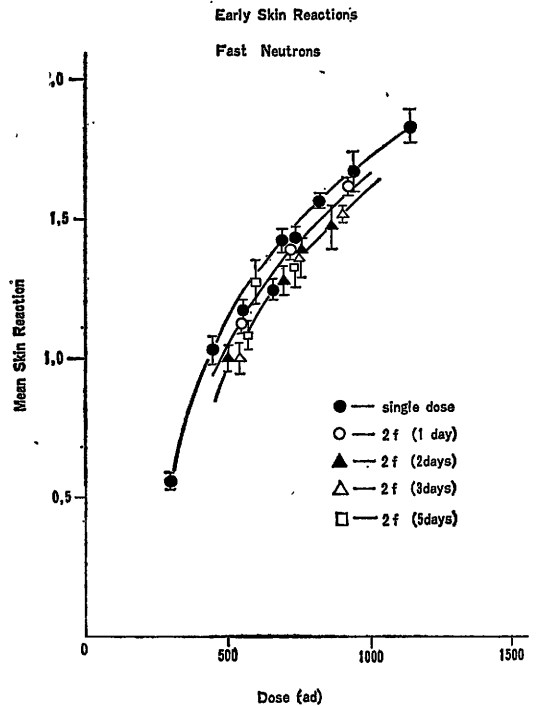


図3 Dose response curves for early skin reaction obtained after irradiation with single and split doses of fast neutrons.

図3は速中性子線による皮膚反応の2分割照射実験の成績である。X線を照射した場合と異なり、線量の分割による皮膚障害軽減の効果は低い。

以上の実験から得られた照射後の皮膚障害の回復を D_2-D_1 線量として求めると、X線照射24時間後の D_2-D_1 線量は 500~600rads, 48時間後では 980rads となるのに反して、速中性子線の場合には、24時間後で、75 rads, 48時間後においても 125radsとなり、X線の場合と比較して D_2-D_1 線量は低い。

B: 晩期皮膚反応

1) 皮膚反応の経過

早期皮膚反応とは多少異った所見を示す反応がX線照射群では照射後2カ月頃から出現し、その経過は4~5カ月後に及ぶが、遅くとも6カ月後までには瘢痕治癒し

た。一方速中性子線照射群では、照射後4カ月頃からX線照射群とほぼ同じ皮膚反応が出現し、その持続期間はX線照射群よりも一般に長かった。

2) 1回照射実験

晩期皮膚反応の Dose response curve は速中性子線またはX線照射後2カ月から10カ月に至る間の皮膚反応のscoreを平均し、そのMean skin reaction scoreを基礎に作成した。図4はそのDose response curveであり、これらの曲線から速中性子線のX線に対するRBEを求めると、Mean skin reaction scoreの0.5, 1.0, 1.5の領域でそれぞれ3.7, 3.8, 4.0となった。

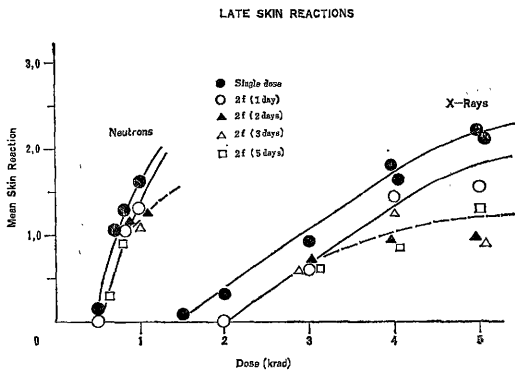


図4 Dose response curves for late skin reaction obtained after irradiation with single and split doses of X-rays or fast neutrons.

晩期皮膚反応による両者のDose response curveを比較すると、X線照射群における反応は1500radsから出現し、そのcurveの傾きは早期反応の場合よりも多少強い。これに反して、速中性子線照射群では500radsから出現した反応のcurveの傾きは、早期反応の場合よりもはるかに鋭く、これは線量の増加により晩期皮膚反応が急激に増強することを示している。

3) 分割照射実験

分割照射を行った際の晩期皮膚反応のDose response curveは図4に示されたとおりであり、分割間隔を24時間とした場合の D_2-D_1 線量を求めると、X線では約600rads、速中性子線では100radsとなった。この値は早期皮膚反応の際の回復線量とほぼ等しい。

これに反して、更に分割間隔を延長すると、X線照射群では3000radsを過ぎると皮膚反応は照射間隔が24時間の場合よりもかなり軽減する。この傾向は速中性子線

1000rads 分割照射群にも多少みられた。

〔考 察〕

皮膚反応 scoreによる皮膚障害の判定法は、豚の皮膚について速中性子線とX線の効果を比較したD. K. Bewleyら²⁾の報告にはじめて認められる。その後J. F. Fowlerら⁵⁾、J. Denekampら³⁾、R. P. Hillら⁸⁾などによるマウスの皮膚を用いた実験などがある。またE. W. Emeryら⁴⁾がSAS/TO strainのAlbino mice上皮細胞のDose survival curveをH. R. Withers¹⁰⁾の手法を用いて求め、同時に観察した皮膚反応の D_2-D_1 線量とclone法のそれとが24時間間隔の2分割照射の場合、それぞれ525, 570radsと大きな差はなく、それ以上照射間隔をあけても両者の値はよく一致していて、score systemを用いた皮膚反応は上皮細胞のdose responseとよく対応することがこの実験により実証された。

今回の実験とS. B. Field⁶⁾、R. P. Hill⁸⁾により行われたラット、マウスの皮膚反応の実験結果から明らかなのは、早期皮膚反応のRBEは何れの実験をみても線量が増加するにつれてその値が大きくなることである。このような線量の上昇に伴うRBEの上昇の理由についてS. B. Field⁷⁾は正常な皮膚にも所謂hypoxic cellが含まれていて、それが原因となって速中性子線が1500radsを超えるとRBE値が上昇している。Hill R. P. もほぼ同じ意見であって、正常な皮膚の中にもhypoxic cellのresponseに近い状態にある細胞集団のあることは確からしい。何れにしても、早期皮膚反応の1回照射におけるRBEはラットを除いて、C3Hマウス、豚では2.5前後と考えられる。

速中性子線治療にとって最も障害と考えられてきたのが晩期障害である。S. B. Field⁶⁾の報告では早期、晩期皮膚反応のRBEはほぼ同じ値を示しており、また豚を用いた実験においても、速中性子線に特有な晩期皮膚反応は認められなかった。しかし、今回の実験における晩期皮膚反応のRBEは早期皮膚反応のそれよりも大きな値を示した。この高い晩期皮膚反応の出現には以下の原因が主に関与していると考えられる。

第1番目の理由として、実験に用いた速中性子線のエネルギーが問題となる。S. B. Field、D. K. Bewleyらが用いた速中性子線は平均エネルギー7.0MeVであって、そのbuild-upは¹³⁷Csとほぼ等しい。反面、この実験に使用した2MeVの速中性子線にはbuild-up effectはおそらく認められない。この速中性子線のbuild-upの有無により、皮膚反応の程度にかなり差が生ずると考えられる。

第2番目の理由として実験に用いた速中性子線のLETの差が挙げられる。すなわち、この実験に使用した速中性子線のLETは稲田⁹⁾の報告によると45.7keV/ μ であり、Hammersmith Hospitalの速中性子線のそれは20keV/ μ である。

以上2つの理由により、今回の実験ではepidermis及びdermisの一部に7.0MeV速中性子線の場合よりもかなり多くのエネルギーが与えられ、従ってdermisの障害が強く反映する晩期皮膚反応が強くなり、晩期反応を主徴としたRBE値が大きくなる可能性が十分考えられる。

晩期皮膚反応に関する速中性子線のRBEは早期皮膚反応に比較して確かに大きくなったが、X線、速中性子線の実験を通じて分割間隔を5日間とした場合、発現した晩期皮膚反応の程度は低下している。すなわち、晩期皮膚反応の発現頻度に大きな差はないとしても、その程度をできる限り低くする意味で、照射間隔をある程度延長した方が速中性子線の晩期障害軽減の点で意味があると考える。

文 献

- 1) A Symposium at the Annual Congress of the British Institute of Radiology, April 27, 1962,

Brit. J. Radiol., **36**, 77—120 (1963)

- 2) Bewley, D.K., Fowler, J.F., Morgan, R.L., Silvester, A., Turner, B.A. and Thomlinson, R. H.: *Brit. J. Radiol.*, **36**, 107—115 (1963)
- 3) Denekamp, J., Fowler, J.F., Kragt, K., Parnell, C.J. and Field, S.B.: *Rad. Research.*, **29**, 71—84 (1966)
- 4) Emery, E.W., Denekamp, J. and Ball, M.M.: *Rad. Research.*, **41**, 450—466 (1970)
- 5) Fowler, J.F., Kragt, K., Ellis, R.E., Lindop, P.J. and Berry, R.J.: *Int. J. Biol.*, **9**, 241—252 (1965)
- 6) Field, S.B., Jones, T. and Thomlinson, R.H. *Brit. J. Radiol.*, **40**, 834—842 (1967)
- 7) Field, S.B. and Hornsey, S.: *Eurpo. J. Cancer.* **7**, 161—169 (1971)
- 8) Hill, R.P., Cheshire, P.J. and Lindop, J.: *Brit. J. Radiol.*, **43**, 894—897 (1970)
- 9) Inada, T., Hiraoka, T., Matsuzawa, H. and Ohomachi, Y.: *Nippon Acta Radiologica*, **29**, 1030—1037 (1969)
- 10) Withers, H.R.: *Brit. J. Radiol.*, **40**, 187—194 (1967)

17. 速中性子線治療患者の末梢リンパ球における染色体異常

石原隆昭, 河野晴一, 稲葉俊子, 恒元 博

緒 言

放射線の照射線量と染色体異常発生率との間に存在する明確な線量反応関係は、ヒトの末梢リンパ球においても成立することが明らかにされているが、ヒトにおける放射線の危険度の評価に対して、これらが有意義なものであることは現在広く認められている事からである¹⁾。

中性子のヒトの染色体に対する影響に関する研究としては、末梢リンパ球を用いての *in vitro* における照射実験^{2) 3) 4)} および原子炉事故の際に発生した中性子による被曝例の末梢リンパ球における観察などがある⁵⁾。しかし、他の線質の放射線に比して、いまだ十分な資料が得られているとはいえない。

そこで、我々はバン・デ・グラフの速中性子 (2.04 MeV) による治療を受けた悪性腫瘍患者の末梢リンパ球に認められる染色体異常の分析から、*in vivo* 照射にお

ける線量反応関係、染色体異常頻度からのRBE値および中性子治療に伴う中性子全身負荷の指標としての染色体異常の意義などを検討しようとしている。以下、昭和45年度から47年度までの3カ年に得た結果について述べる。

1) 染色体観察システムについての検討: 染色体観察には静脈から採取した末梢血液をPHAを添加した培養液(TCNC109: 80%, 仔牛血清: 20%)中で2日間培養し、標本作製1日前にコルセミドを加える末梢リンパ球培養法が用いられたが、この方法は放射線の染色体への影響を解析する場合のごく一般的なものである¹⁾。また、観察の対象とした染色体異常は主に multicentrics (多動原体染色体) および rings (環状染色体) である(図1)。ここでの問題は、中性子照射後どの時期の末梢血液を用いればよいかである。これを検討すべく487Rの中性子照射を受けた耳下腺癌患者の照射前、照

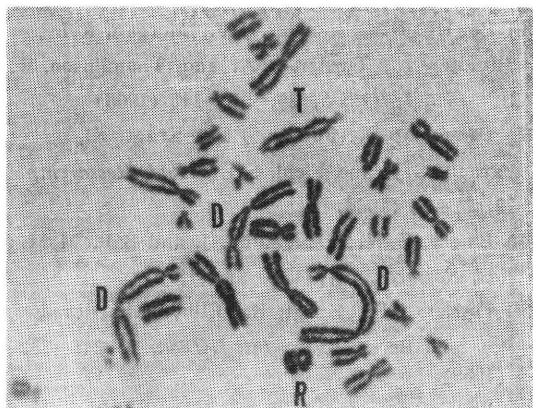


図1 中性子線悪性腫瘍患者の末梢リンパ球に認められた染色体異常 (D: dicentric, T: tricentric, R: ring など)

射後1時間, 3時間, 48時間, および220時間の末梢血液を用い, 上記の培養法によって末梢リンパ球中の染色体異常の出現率を求めた。表1に示す如く, 1時間から48時間まではほぼ一定の頻度で染色体異常が推定されている。そこで治療や培養の日程などを考慮して通常は照射後24時間ないし48時間における血液を観察に供することにした。現在では *in vivo* 照射の影響を検討するには

表1 耳下腺癌患者に対する中性子線照射(487R)後の時間的経過と末梢リンパ球における染色体異常頻度の変化

Samples	Dicentrics+rings/cell	No. of cells scored
Pre-neutron irradiation	0.2081	197
1 hr after neutron irradiation	0.3266	179
3hr	" 0.2988	184
48hr	" 0.3212	202
220hr	" 0.2653	196

表2 末梢リンパ球における染色体異常 (dicentrics+rings) の頻度から推定されたRBE値

Case	Radiation and doses	Hours after irradiation	Dics+rings/cell	Dics+rings/cell/R	RBE
1	X-rays (437R)	24	0.0244	5.58×10^{-5}	
2	neutron (150R)	24	0.047	31.3×10^{-5}	5.61
3	neutron (487R)	1	0.1185	24.3×10^{-5}	4.36

照射後24時間目の血液を用いるのが普通である。

2) 染色体異常頻度からのRBE値: 次に染色体異常の出現率からRBE値を求めることとし, 照射条件が近似するX線 (照射条件: 150kVp, 20mA, 0.3Cu + 0.5Al, HDL 0.57mmCu) 治療例との間で染色体異常 (dicentrics+rings) の出現頻度からRBE値を推定した。表2に示すように, 例3では4.36, 例2では5.61という値が得られている。末梢リンパ球における染色体異常の出現率から求めた中性子のRBE値については, Gooch *et al*²⁾ は14.1MeV (D.T) および2.5MeV (D.D) 速中性子において染色体の単純切断頻度からそれぞれ 2.6 および 4.5, dicentrics+rings の頻度からはそれぞれ 1.4 および 2.5 という値を得ている。また, 彼らは Recuplexの臨界事故における3人の *in vivo* 被曝例のRBE値を5~6と推定している³⁾。Scott *et al.* はまた末梢リンパ球に対する速中性子の *in vitro* における実験で2ヒット型染色体異常の発生率のRBE値を3.5であると計算した。このように, 我々によるバン・デ・グラフ速中性子 (2.04MeV) とX線との染色体異常 (dicentrics+rings) の頻度からのRBE値4~6は上記の報告とかなり近似したものと思われる。

3) 末梢リンパ球における染色体異常頻度: 放射線の照射線量と染色体異常の出現率との間には, 明確な線量反応関係が成立することは前述の通りであるが, 一般的には1ヒット型染色体異常 (terminal deletions) の出現率は照射線量と直線的関係 ($y=kD$) が, 2ヒット型染色体異常 (dicentrics, rings など) では照射線量の二乗に比例する関係 ($y=kD^2$) が認められるといわれている。しかし, 最近の研究では放射線の線質によって厳密にはこの関係は成立せず, 佐々木^{1) 4)} の *in vitro* 照射実験によって求めた線量反応関係によれば, 200kVp X線で $D^{1.08}$, 1.9MeV~1.5MeV X線で $D^{1.04}$, $^{60}Co\gamma$ 線では $D^{1.78}$ となる。

中性子線においては, 上記の線質の放射線と異なって線量反応関係は1ヒット型および2ヒット型異常ともにその発生率と線量との間には直線的関係が認められる。

実際に、佐々木による当研究所のパン・デグラフ中性子を用いた末梢リンパ球での *in vitro* 実験においては、単純切断の線量反応関係は $34.98 \cdot 10^{-4}/\text{cell}/D^{1.00}$, dicentric + rings においては $5125.36 \cdot 10^{-6}/\text{cell}/D^{1.00}$ となっている⁴⁾。

我々も *in vivo* での末梢リンパ球への中性子の線量効果を明らかにすべく、悪性腫瘍患者の照射前および照射後24時間（培養日程によっては48時間）の末梢血液を用いて、染色体異常の発生率の変化を検討した。現在までに観察の対象となった症例は、悪性黒色腫を主とした21例である。しかし、培養結果が良好でなく充分な解析が不可能であった症例も、この中には含まれている。以下3症例の観察結果をとりあげることにする。最初のCase 1（悪性黒色腫）は連日3回（I・II・III）の照射が行われた例で、それぞれの照射後24時間目の末梢血液を用いて染色体観察が行われている。その結果は図2のようで、照射回数とともに染色体異常の頻度の増加が認められる。しかし、この場合第II回目の照射では頻度の著し

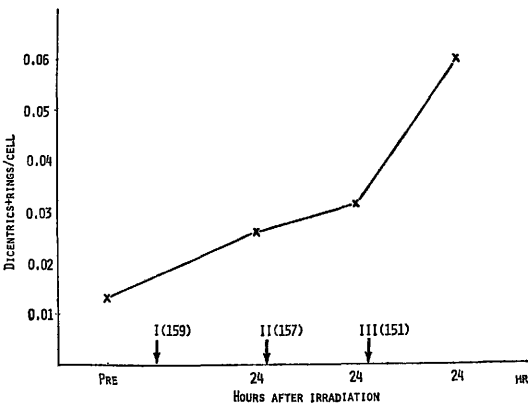


図2 中性子線の連続3回照射（I、II、III）による dicentric + rings の出現頻度の変化（Case 1）（ ）内は照射線量（rads）。I、III：右肩切線照射，II：側頭部照射，Pre：pre-irradiation

い上昇がみられていない。これは、IおよびIIIは右肩切線照射，IIは側頭部照射で、照射容積が前二者に比し少いことによるものであろう。また、この症例では中性子照射前にすでに dicentric + rings が観察されているが、これは中性子治療前に他の放射線の照射を受けたことをはっきりと物語る。次の Case 2（悪性黒色腫）は右足底部に3回（I：10/8, II-1:9/11, II-2:12/11）の照射が実施された症例で、染色体観察は、II-1, II-2 照射のそれぞれ24時間後とそれらの照射前に行われ、第I回目の治療（319 rads）の影響は検討されていない。これ

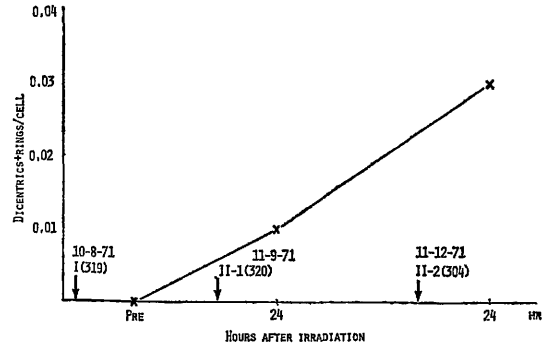


図3 中性子線足底部3回照射（I、II-1、II-2）に伴う dicentric + rings の出現頻度の変化（Case 2）アラビア数字は照射の年月日を示す

らの結果は図3に示す如くで、Iの照射による影響は残されていないが、その後は照射の回数の増加とともに、ほぼ直線的に頻度が増加している。Case 3（悪性黒色腫）は右第4趾に原発部をもち5回（I、II-1、II-2、III-1、III-2）の中性子治療がなされた症例で、染色体異常の出現頻度は図4の如くである。第1回目の治療においては、染色体異常は全く観察されていない。しかし、50日の間隔をおいた第II回目の治療前には高頻度な染色体異常が認められている。これは第II回目の治療までの間に鼠蹊部に対して行われた ^{60}Co α 線照射による影響と思われる。第II回中性子治療の1および2の照射は再

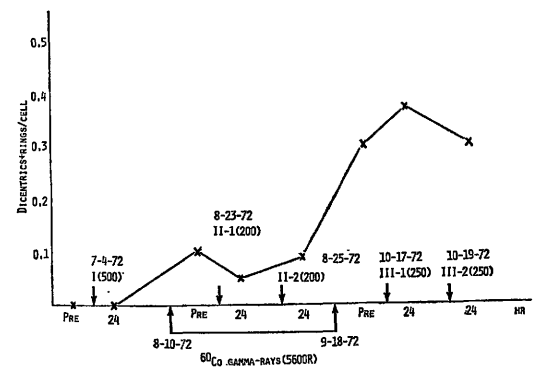


図4 3ヵ月半の間に5回（I、II-1、II-2、III-1、III-2）の中性子および ^{60}Co α 線5,600 R/40日の治療を受けた悪性黒色腫（Case 3）の末梢リンパ球における dicentric + rings の出現頻度の変動。I、II、III第4趾照射， ^{60}Co α 線：鼠蹊部照射。

び第4趾の腫瘍原発部に対して行われたが、染色体異常の増加はない。しかし図4でも明らかなように、II-2照射から54日後の第III回目治療前の末梢リンパ球においてはII-2の頻度の4倍近い染色体異常が観察されている。この増加は、鼠蹊部の転移巣に8月10日から9月18日までの間に行われた5,600Rに及ぶ ^{60}Co γ 線照射によるもので、中性子の影響とは考えられない。第III回目治療の2回(III-1およびIII-2)照射は、またともに腫瘍原発部へ行われたが第II回目治療の場合と同じく染色体異常の頻度には著しい変動はない。

以上のように、同一個体でしかも照射域が同一であるような場合には、照射線量と出現率の間にほぼ対応した関係が成立はする。しかし、染色体異常発生率と照射線量との関係は必ずしも一定したものではない。これは治療のような局所被曝においては、変化を受けたリンパ球が血液循環によって全身に均一化し稀釈されてしまうため、染色体異常の頻度は照射線量と照射容積の両方によって規定されていることが予想される。我々の観察例でも、照射容積の少い趾部などへの照射においては、照射線量が多くとも染色体異常はほとんど認められていない。松原らは局所照射と染色体異常の頻度との関係について体重に対する照射容積の割合を考慮して補正すると*in vitro*の線量反応関係にかなり近似する値がえれると報告している⁹⁾。

一方、中性子の治療直後に生ずる ^{24}Na のactivityが我々の観察した末梢リンパ球の染色体異常の出現頻度にほぼ対応しているといわれるが、このことも中性子の全身負荷の指標としての染色体異常の有用性を示唆しているものといえる。

結 語

バン・デ・グラフ速中性子線の治療を受けた悪性腫瘍患者の末梢リンパ球に認められた染色体異常を解析し、照射後の時間的経過と染色体異常出現との関係、RBE値および染色体異常頻度と照射線量との関係などを検討

した。

今後、さらに中性子以外の放射線治療を受けていない症例についての十分な解析が必要ではあるが、末梢リンパ球の染色体異常は中性子治療における全身負荷の指標として有用なものであることは間違いないように思われる。

文 献

- 1) Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly Document, 24th 1969 Session, Suppl. No. 13 (A/76/3). United Nations, N. Y.
- 2) Gooch, P.C., Bender, M.A. and Randolph, M. L.: Chromosome aberrations induced in human somatic cells by neutrons. In *Biological Effects of Neutron and Proton Irradiation*, pp. 325—342, Vol. I, IAEA, Vienna, 1964.
- 3) Scott, D., Sharpe, H., Batchelor, A.L., Evans, H.J. and Papworth, D.G.: Radiation-induced chromosome damage in human peripheral blood lymphocytes *in vitro*. I. RBE and dose-rate studies with fast neutrons. *Mutation Res.*, **8**, 367—381 (1969)
- 4) Sasaki, M.S.: Radiation-induced chromosome aberrations in lymphocytes: Possible biological dosimeter in man. In *Biological Aspects of Radiation Protection*, pp. 81-90, edited by T. Sugahara and O. Hug, IGAKU SHOIN LTD., Tokyo, 1971.
- 5) Bender, M.A. and Gooch, P.C.: Somatic chromosome aberrations induced by human whole-body irradiation: The "Recuplex" criticality accident. *Radiat. Res.*, **29**, 568—582 (1966)
- 6) 松原升, 佐々木正夫, 足立忠: 局所照射による末梢リンパ球の死及び染色体異常の線量効果, 日本放射線影響学会第15回大会(金沢)講演要旨集, 3C9, 1972.

(Ⅲ) 悪性腫瘍の治療に関する研究

18. D-T中性子線治療用コリメータの特性

丸 山 隆 司

はしがき

悪性腫瘍ならびに正常組織に対する中性子の生物学的効果等に関する放射線生物学的情報の蓄積, 中性子発生装置や線量計測に関する物理, 工学における進歩により速中性子の放射線治療への応用が再び脚光を浴びつつある。速中性子治療のためには中性子線をよくコリメートし, 利用線維以外の放射線による正常組織の障害を十分低いレベルにおさえることが必要である。そのためには, 中性子源の遮蔽および治療用コリメータについての物理工学的研究がなされるべきである。

我々はD-T中性子(数百 keV に加速された重陽子によって $^3\text{T}(d,n)$ 反応から発生する14~16MeV 程度の単色中性子)による肺転移癌の治療を行うためにコリメータを試作し, その特性を調べたので報告する。

2. 速中性子治療用コリメータの試作

2.1. 中性子発生装置

肺転移癌の治療に用いた中性子発生装置は, Texas Nuclear モデル9909S であった。重陽子の加速電圧は270~280kV で、イオン電流は6~7 mA である。回転ターゲットは内径75mm, 外径150mm のトリチウム環状片で, 260rpm で回転している。重陽子ビームの直径は15~20mm である。270kV, 6 mA の重陽子の条件で運転したとき, 6×10^{11} n/sec の中性子強度が得られた。

2.2. 種々物質による速中性子の減弱

すでに報告¹⁾した如く, D-T中性子の遮蔽には鉄とポリエチレンの多重層がきわめて効果的であることがわかっている。遮蔽体の厚さを50cmに限ったとき, ターゲットのある側に鉄15~20cmをおき, その後にポリエチレン5cmと鉄5cmを順々に並べた多重層の透過率は0.014~0.015であった。ターゲットのそばに鉄を置くことは中性子によって鉄が強い残留放射能をもつことになり, 放射線防護上望ましくない。そこで, ターゲットに最も近いところにあった厚さ5cmの鉄を同じ厚さのポリエチレンで置き換えた。一例として, 図1に鉄とポリエチレンの多重層によるD-T中性子の減弱曲線を示す。

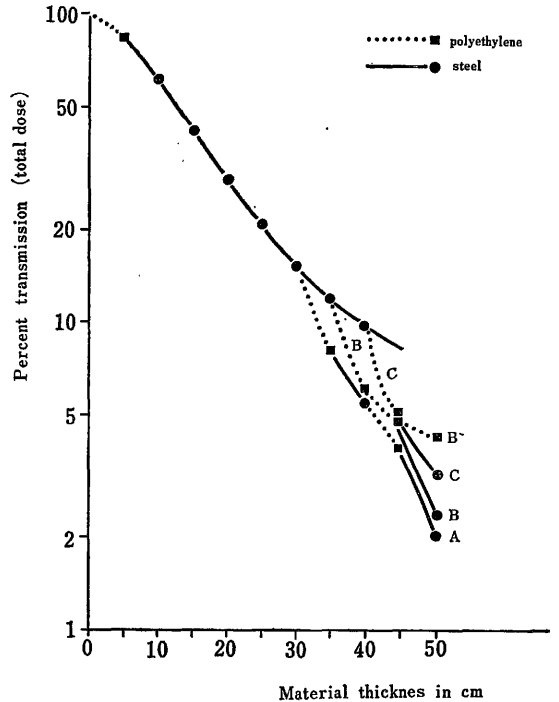


図1 attenuation curves of multilayer shields composed of steel and polyethylene behind 5 cm polyethylene. Curve A represents a shielding composed of P-5+S-25+P-5+S-5+P-5+S-5; curve B represents P-5+S-30+P-10+S-5; curve B' represents P-5+S-30+P-15; curve C represents P-5+S-35+P-5+S-5. (S=steel, P=polyethylene)

2.3. 治療用コリメータの構造

中性子発生装置からのD-T中性子の線量率はターゲットから45cmのところでは11.8rad/minであったので, コリメータの厚さを40cmとした。2.2の減弱実験の結果にもとづいて, コリメータの構造はターゲット側から5cmのポリエチレン+15cmの鉄+5cmのポリエチレン+5cmの鉄+5cmポリエチレン+5cmの鉄の多重層である。このような配列による多重層は, 中性子+ガンマ線の線量ではほぼ0.04の透過率をもつことが減弱実験の結果から

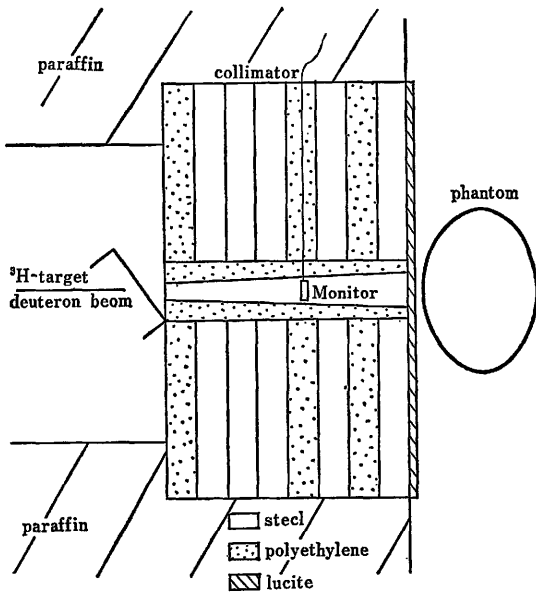


図2 Collimator construction. A schematic diagram of the collimator consisting of alternate layers of steel and polyethylene.

算定される。このコリメータの断面図を図2に示す。コリメータの最終端の鉄層を1cm厚さのルサイトでおおいコリメータからの低エネルギー中性子を減少させた。患者に最大の skin-sparing 効果を得るために、コリメータの利用線錐出口のところに3mm厚さのテフロンの板を挿入した。図2に示したコリメータの主要部(70×70×40cm)のまわりを厚さ40cmのパラフィン・ブロックで遮蔽し、利用線錐以外の放射線による患者の被曝を低減した。

コリメータには10×10×40cmの穴をあけ、ここにターゲット側で3×3cm、ターゲットから45cmのところでは6×8cmの照射野が得られるようにした10×10×40cmのポリエチレン製ツープスを挿入した。治療時におけるモニター用線量計として、円板状の透過型電離箱を図2のように利用線錐の中心に置いた。

2.4. 線量計測

前に述べた治療用コリメータの特性を調べるために、患者の位置で空気中およびファントム中での線量分布を測定した。測定には組織等価電離箱(外径10mm, 壁厚2mmの組織等価プラスチック²⁾壁で、組織等価ガス・フロー・タイプ)を用いた。ファントムはポリエチレン製楕円柱状容器(長径35cm, 短径20cm, 高さ50cm)に組織等価溶液³⁾(水; 56.9, グリセリン; 28.4, 窒素; 7.6,

蔗糖7.1重量%)を充たしたものであった。肺等価物質として、水素含有量9.6%の fluid rubber⁴⁾を密度0.3g/cm³になるようにしたスポンジ状の物質であった。ファントム中のガンマ線量の測定には外径23mm, 壁厚3mmの対電離箱(組織等価壁—組織等価ガス電離箱と炭素壁—炭酸ガス電離箱)を用いた。

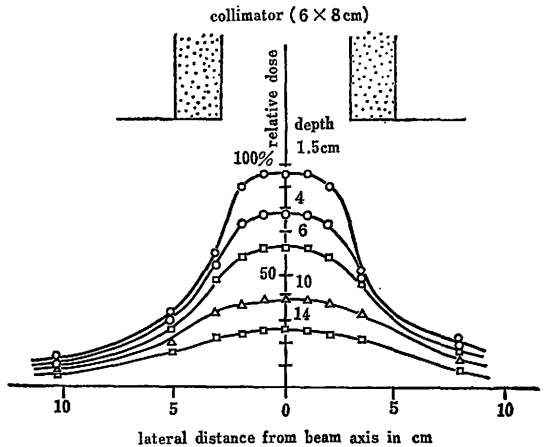


図3 Beam profile curves measured in tissue-equivalent liquid phantom for a collimated neutron beam (SSD 45 cm, field size 6×8cm) at various depths.

3. 結果と考察

3.1. 線量分布

ビームの軸に対して垂直な方向での(n+r)線量(total dose)の分布を、その軸からの距離の関数として空気中およびファントム中で測定した。一例として図3にファントム中で表面からの深さ1.5, 4, 6, 10および14cmのところでのビームの軸に垂直な方向での(n+r)線量分布を示す。この回から明らかな如く、治療に用いた中性子線はビームの軸に関して左右対称であった。図4(a)(b)にファントムの表面の位置から1cmおよび9cmでの空気中およびファントム中での(n+r)線量分布とファントム中の(n+r)およびr線の線量分布を示す。図4(a)で、ビームの軸から10cm(すなわちビームの端から7cm)のところでの相対的な線量は空気中で8%, ファントム中で14%である。このことは患者を治療している場合に、コリメータからの漏洩線よりもむしろ患者の体内での利用線錐の散乱によって全身線量が増加することを示している。図4(b)で、深さ9cmでのビームの軸のガンマ線量は(n+r)線量のほぼ8%であるが、軸から10cmのところではほぼ30%に達することがわかる。

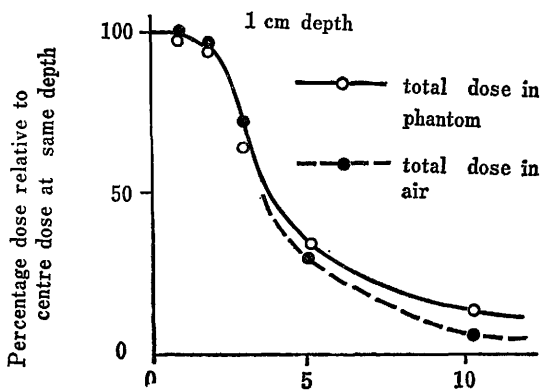


図 4 (a)

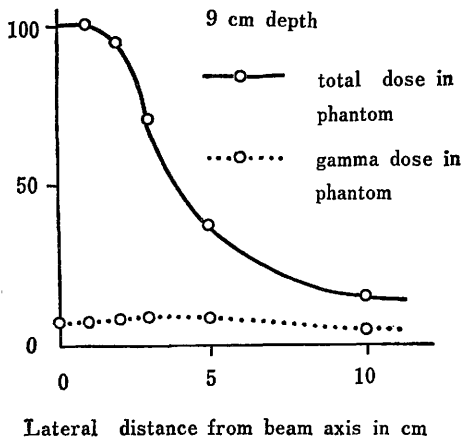


図 4 (b)

Beam profile curves measured in air and in a tissue-equivalent phantom for a collimated neutron beam (SSD 45 cm, field size 6×8 cm) at a depth 1 cm (part a) and 9 cm (part b).

3.2. 深部線量

図 5 にこのコリメータで照射野 6×8 cm とし、SSD を 45, 75, 100 cm としたときの深部線量を示す。SSD が 10 cm のとき D-T 中性子での深部量百分率 50% の深さは約 10 cm であり、⁶⁰Co ガンマ線のそれと等しい。しかし、SSD が 45 cm の場合には、深部量百分率 50% の深さは約 7.5 cm であり、¹³⁷Cs ガンマ線の場合とほぼ同じである。肺等価物質と軟組織等価物質からなる不均質ファントム中での等線量分布曲線の測定結果を図 6 に示す。この場合、深部量百分率 50% の深さは 9 cm であった。これは ⁶⁰Co ガンマ線の軟組織中での深さにかなり近い値である。このように D-T 中性子の肺転移癌治療では、

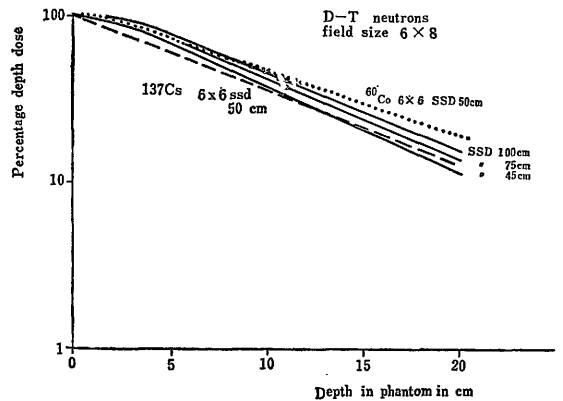


図 5 Central axis depth dose curves of 15 MeV neutrons for various target to-skin distances in comparison with those for ⁶⁰Co and ¹³⁷Cs gamma-rays.

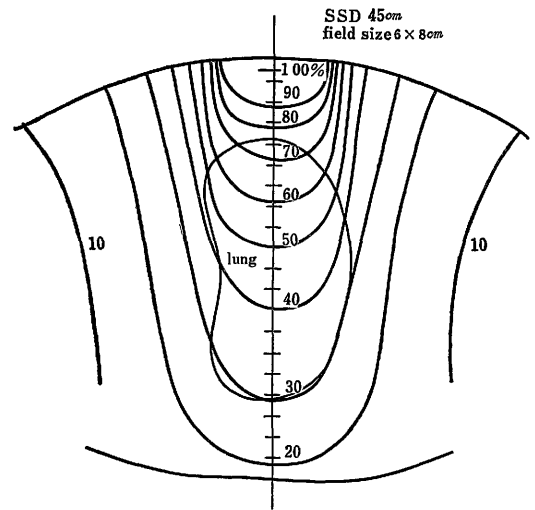


図 6 Iso-dose curves for a tissue-equivalent phantom with lung-equivalent material for a collimated neutron beam (SSD 45 cm, field size 6×8 cm).

SSD が 45 cm でも ⁶⁰Co ガンマ線の軟組織中での深部量百分率に近い値が肺の中で期待できる。

3.3. コリメータの改良点

コリメータの特性を示すパラメータは、利用線維に垂直な面上での線量分布である。図 7 に幾何学的に異なる 2 つのコリメータの概略図を示す。右側はここで用いた同じテーパ型のコリメータであり、左側はシリンダー型である。両方共にコリメータのビーム出口のところでも 6×8 cm の照射野が得られる。図で A の部分はコリメー

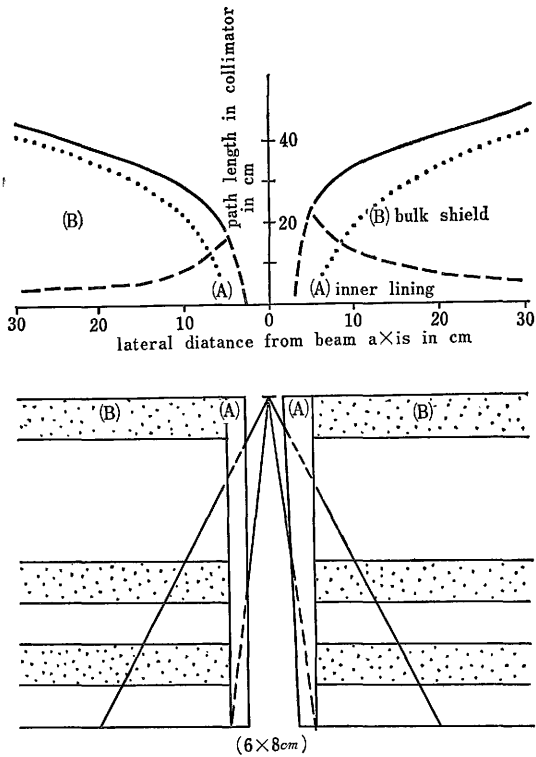


図7 Schematic diagrams of two collimators. In the lower part of this figure, the left hand-side collimator is of a cylinder shape, and the right hand-side collimator is of a tapered shape. part (A) shows the inner lining part (B) shows the bulk shielding of the collimator. Upper part of this figure shows the path length of neutrons in the inner lining and the bulk shielding materials as a function of the lateral distance from the beam axis, The broken line shows the path length in the inner lining material, the dotted line shows the path length in the bulk shielding material and the solid line shows the total path length in the collimator.

タの内壁部分であり、Bの部分はコリメータの遮蔽部分である。理想的に点状中性子源であるとするれば、コリメータ中での中性子の減弱はそこでの中性子のパスの長さに関係するであろう。いま、利用線のビームの中心から8 cmのところまで到達する中性子のパスの長さを考えるとテーパ型コリメータは内壁部分で23 cmであり、シリンダー型では内壁部分の16.5 cmだけである。図7の上部に、コリメータ中の中性子のパスの長さを利用線錐の中心からの距離の関数として示す。図で点線はコリメータの内壁部分を通る中性子のパスの長さ、実線はコリメータの遮蔽部分を通る中性子のパスの長さを示す。テーパ型コリメータを通る中性子のパスの長

さはシリンダー型でのそれよりも常に大きいことがわかる。また、利用線のビームのはしから4 cmのところまでは、中性子はコリメータの遮蔽部分より内壁部分を通るパスの方が長いことがわかる。これらのことから推測して、利用線錐に垂直な面上での線量分布はテーパ型で内壁部分に中性子に対して遮蔽効果の大きい物質を使用した場合かなり改良されることが示めされる。肺転移癌の治療に用いたコリメータの内壁部分のポリエチレンを鉄におきかえたとして、コリメータから1 cmのところでの線量分布は、図8の実線の如くなるのが前述のコリメータ中での中性子のパスの長さ鉄およびポリエチレンの多重層による減弱曲線から推定される。破線は、内壁部分がポリエチレンのコリメータでの測定結果を示す。最近、J.J.Broerseらはこのコリメータの内壁部分をポリエチレンから鉄に変えたところ図8の黒印で示される線量分布を得たと報告している⁵⁾。推定値と実測値がかなりよく一致していることがわかる。このように、コリメータの内壁部分に遮蔽効果の大きな鉄を用いることにより、線量分布はかなり改良された。

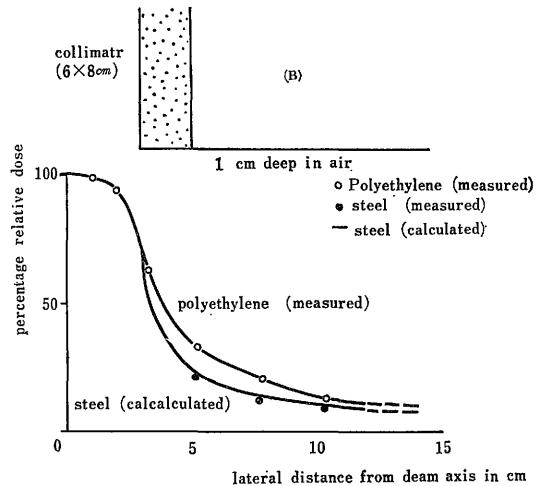


図8

速中性子治療用のコリメータを設計する場合、特に内壁部分の材質により線量分布が左右されることに注意すべきである。15 MeV程度の速中性子のコリメータにはその内壁部分の材料として特に遮蔽効果の大きい物質を用いることが必要である。

本稿を終わるにあたり、種々の御助言と御協力をいただいた Prof. van Bekkum, Prof. Barendsen および Dr. Broerse に深甚の謝意を表します。

(この研究はオランダ放射線生物学研究所TNOにおいて行われたものである。)

文 献

- 1) T.Maruyama and C.J.Bouts: Attenuation of 15 MeV neutrons in multilayer shields composed of steel, polyethylene and borated materials. *Phys. in Med. Biol.*, 17, 420 (1972)
- 2) H.H.Rossi: Neutrons and mixed radiations, In: Radiation Dosimetry (eds. G.J.Hine and G.L. Brownell), Academic Press, New York (1956)
- 3) F.R.Shonka, J.E.Rose and G.Failla: Conducting plastic equivalent to tissue air and polystyrene, In: Proc. Second United Nations Int. Conf. on the Peaceful Uses of Atomic Energy, Conf. Paper P/753 (1958)
- 4) A.J.Stacey, A.R.Beven and C.W.Dickens: A new phantom material employing depolymerised natural rubber, *Brit. J. Radiol.*, 34, 510 (1961)
- 5) J.E.Broers-Challiss, A.C.Engels, C.J.Bouts and J.J.Broerse: Depth-dose measurements of D-T neutrons in tissue-equivalent phantoms, Symposium on neutron monitoring for radiation protection purposes, (IAEA), Wien (1972)

19. 速中性子線による臨床検討

恒元 博, 梅垣洋一郎, 浦野宗保, 久津谷譲, 安藤興一, 竹川佳宏,
粟栖 明, 荒居 竜雄, 大川治夫, 森田新六, 関山重孝, 稲田哲雄,
川島勝弘, 平岡 武, 丸山隆司, 飯沼 武, 石原隆昭, 石原和之*

〔はじめに〕

速中性子線治療は, Stone¹⁾ によってはじめて実施された。1938年9月から1943年2月にかけて, 250名の患者が主として60インチのサイクロトロン (Mean energy 6MeV) を用いて治療された。患者の大部分が, かなり進行した症例であり, 17名の長期生存が得られたものの, そのほとんどすべての治療部位に一致して, 重篤な皮膚潰瘍, 骨壊死などの副障害が出現したために, それ以降の治療の継続は中止された。しかし, これらの重篤な正常組織障害は, 当時の正確に保存された記録を分析した結果, 線量測定法, 並びに分割照射をした場合の生物効果推定に問題点があって, 結果的に過大な耐容線量を越えた線量が投入されたためと現在では結論されている。

ところで, 放射線治療の立場からみた場合, 速中性子線の生物学的特徴は以下の3点に要約できる。

- (a) X線に対する速中性子線のRBE (Relative biological effectiveness) は1.0よりも大きい。
- (b) 速中性子線のOER(Oxygen enhancement ratio) は, ほぼ1.7前後で, 3.0前後を示すX線よりも低い。
- (c) 細胞に対する放射線効果を示す dose-cell-survival curve の shoulder は速中性子線はX線に比較してはるかに小さい。

すなわち, 速中性子線の正常組織に対する効果を正確

に把握することが, 障害を防ぐ意味で最も大切なことである。

腫瘍中には低酸素細胞の存在することは周知の事実となっている。X線などの低LET放射線に抵抗して正常組織の耐容線量に近い線量を与えても生き残り, 再発の原因となると予想されるときに, 反面OERの低い速中性子線の有効な利用に期待が持てる。しかし, 速中性子線による細胞の dose-survival curve の shoulder が小さいことは, 速中性子線を受けた細胞の回復がX線よりも抑えられること, 並びに分割照射を行った時の速中性子線のRBEが大きくなることを示している。速中性子線治療も, 結局は分割照射によってすすめられるとすれば, 速中性子線の治療効果比については細かな検討が必要である。すでに1回照射については, Field²⁾, Hill³⁾, 恒元 et al⁴⁾ によって therapeutic gain factor (TGF) は速中性子線の利用によって改善されることが実験腫瘍について確認されているし, Fowler⁵⁾ によれば, 速中性子線を用いた場合1回照射, 分割照射を通じて, X線よりも安定した治療効果の得られることが推定されている。しかし, 基礎実験も最終的には臨床的裏付けが必要となって来る。本研究は速中性子線の治療効果並びに治療適応を推定する目的で計画された。

〔研究方法〕

- (a) 速中性子源として van de Graaff generator よ

* 国立がんセンター

り, thick beryllium target に deuteron を衝突させ, ${}^9\text{Be} (d, n) {}^{10}\text{B}$ 反応により得られた mean energy 2 MeV の速中性子線が用いられた。その深部線量率は稲田⁶⁾によると, 150kV の X 線に相当し, 表面より 1 cm 深さでは入射線量の 75% に減弱する。したがって, 表在性の腫瘍, すなわち, 悪性黒色腫等の皮膚腫瘍, 腫瘍の皮膚転移, 転移リンパ節等が治療対象として選ばれた。

治療は水平ビーム, TSD 25cm の条件で, 3 cm, 4 cm, 6 cm, 8 cm 直径のアクリライト製のコリメーターを病巣に密着して行った。速中性子線量は twin-chamber を用いて測定したが, 治療部位に装着した硫黄ペレットによる測定を併用した。

Van de Graaff generator は他の研究目的にも使用され, 臨床には月に 1 週しか使用できない。実際には主として速中性子線 500rads を 1 回, 或いは 2 分割照射し経過を追及するか更に X 線, r 線治療を追加する方法を採用した。

生体への速中性子線の影響を検討するため, 一般臨床検査の他に, 治療直後ヒューマン・カウンターによる全身計測を行い, 中性子線による induced activity を推定するとともに, 末梢リンパ球の染色体異常を検討した。

〔結 果〕

1967年5月から1972年12月に至る期間に, 2MeV の速中性子線治療を受けた患者数は表 1 に示すとおり, 19例で, 悪性黒色腫は10例と最も多い。悪性黒色腫は代表的な放射線抵抗腫瘍であって, 早期発見でき, 適切な治療の実行できた症例以外の治療は望めない。また, Fibrosarcoma も同じく放射線抵抗性の強い腫瘍であり, 腺癌も現在の放射線治療の適応とはされていない。すなわち表 1 に示された腫瘍のほとんどが放射線が治療の 1 次手段となり得ない腫瘍であって, 速中性子線治療を新しい治療手段として採用するため標準を先ず放射線抵抗性腫瘍に当てた。

表 1 Number of patients treated with 2 MeV neutrons.

Malignant melanoma	10
Fibrosarcoma	2
Local recurrence	
of breast cancer	3
Tumor of parotid.....	2
Neck node metastasis	2
Total	19
	(December, 1972)

(a) 悪性黒色腫 (Malignant melanoma)

2MeV 速中性子線を用いた悪性黒色腫10例の治療部位と治療方法は表 3 に示したように原発巣に対しては主として速中性子線が, 領域リンパ節群は主として Telecobalt 或いは 6MeV X線治療が採用されている。表 2 はこれらの症例の1972年12月までの治療経過を示したもので, 治療後, 再発もなく生存している患者 4 例が含まれている。

表 2

TREATMENT RESULTS OF MALIGNANT MELANOMA WITH FAST NEUTRONS

Patient Code	Status of Primary Region	Status of Patient
46-233	Local control	-----+ 6m 1y
46-416	"	-----+-----+-----+
46-461	"	-----+-----+-----+
46-545	"	-----+-----+-----+
47-113	"	-----+-----+-----+
47-258	"	-----+-----+-----+
47-351	"	-----+-----+-----+
47-355	Operation	-----+-----+-----+
47-570	Local control	-----+-----+-----+
47-572	"	-----+-----+-----+

— Survive without disease.
 ----- Survive with disease.

(症例 1 ……46—461)

81才 男

初診 1971年10月8日。

約 2 ~ 3 年前から右足第 1 趾のつけ根の皮膚が厚く紫色に変色して来て, 次第に痛みがつよくなって来た。9月17日ある外科病院を訪れて Biopsy を採取し組織検査の結果 Malignant melanoma であることがわかった。

初診時, 右足第 1 趾のつけ根に直径約 4 cm 以上の黒色斑を持った腫瘍があって自発痛, 圧痛がつよく, 深部に深く浸潤していた。

10月4日, 速中性子線 300rads を 6 cmφ の照射野で照射し, 10日後には腫瘍はかなり縮小したが, 右足全体の腫脹が著明となり腫瘍の急速な進展が予想されたので10月21日から右足全体を含めて 19×19cm の照射野で, 6 MeV X線 7,200rads を 37日間に照射したが, 原発腫瘍は消失せず, 11月9日, 11日, 12日に速中性子線 300 rads, 計600rads の線量を与え, 治療終了時には治療部位に一致して皮膚潰瘍が生じたが5ヵ月後には正常な皮膚が治療部位を被うようになり, 腫瘍は1972年12月現在再発しない。鼠蹊部リンパ節領域には11月4日から12月18日にかけて, 4,000radsの ${}^{60}\text{Co}$ -r 線を照射した。本症

表3 Patients with malignant melanoma treated with fast neutrons

Patient Code	Age	Sex	Primary Site	Treatment	
				Primary tumor	Regional node
46-233	34	♀	Right shoulder	fn.....300rads/2f.	⁶⁰ Co.....5000rads/5w.
46-416	36	♂	Right arm	fn.....300rads/1f.* (Post-operative)	⁶⁰ Co.....5000rads/5w. fn.300rads/4d.
46-461	81	♂	Right sole	fn.....600rads/2f. X.....7200rads/37d.	⁶⁰ Co.....4000rads/25d.
46-545	59	♂	Right shoulder		fn.300rads/4d.
47-113	23	♂	Scalp	fn.....200rads/1f.* (Operation)	
47-258	51	♀	Right thumb		(Operation) fn.320rads/3d. X5600rads
47-351	63	♂	Right flank	fn.....500rads/2f. (Operation)	⁶⁰ Co.....5600rads/38d.
47-355	47	♂	Right 4th toe	fn.....500rads/1f.* fn.....400rads/1f.* (Amputation)	(Operation) ⁶⁰ Co.....5600rads/40d.
47-570	35	♂	Right axilla	fn.....500rads/2f.	⁶⁰ Co.....5000rads/49d.
47-572	77	♀	Right arm	fn.....500rads/2f. (3times) ⁶⁰ Co.....5000rads/46d.	⁶⁰ Co.....5200rads/38d.

* 1f. Single irradiation.

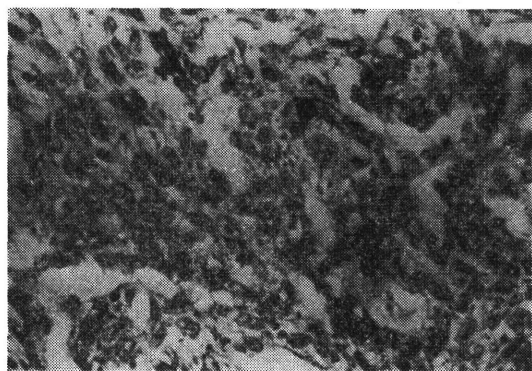


图2—A

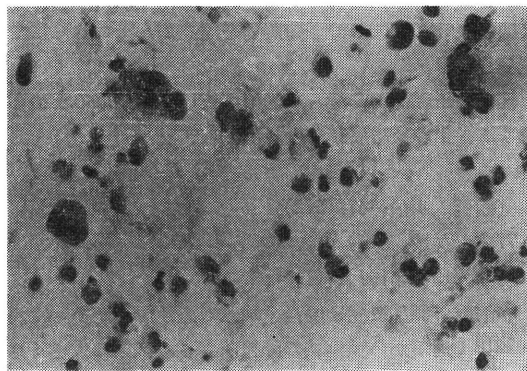


图2—B

例は T3 の進行した悪性黒色腫で、結節型に属し、速中性子線は治療の締め括りとして非常に有効であった。

図 1—A は治療前の原発巣の写真で隆起し、そして深く進展した腫瘍を示している。図 1—B は治療後間もない時期の治療部位の状況を示し、潰瘍面を正常粘膜が覆いかけていた様子と、一部残存した黒色素上を皮膚が被っている状況を示している。

(症例 2 ……46—545)

59才 男。

初診 46年12月9日。

3年前右肩に小さな腫瘍があり切除し、良性腫瘍として放置していた。1971年10月、右腋窩のリンパ節転移をみとめ、11月、国立がんセンターで手術、切除した。組織診断は Malignant melanoma であり、3年前の標本を検査した結果、明らかに Malignant melanoma であって、今回の腫瘍はリンパ節転移と考えられる。

右腋窩手術創を中心に 6 cm 直径の照射野で12月22日、25日にそれぞれ 150rads の速中性子線を与え、1972年1月5日の所見で、腋窩に腫瘍を触れたので、国立がんセンターで手術した。手術所見では、切除リンパ節中の腫瘍細胞の障害は著しかった。

(症例 3 ……47—258)

51才 女性。

初診 1971年5月17日。

1965年8月10日千葉大学皮膚科において、右拇指の瓜甲帯状母斑よりはじまった Malignant melanoma を第2節中央から切除、以後無症状に経過したが、1972年4月5日に鶏卵大の腫瘍が右腋窩部に出現し、4月25日国立がんセンター外科で腫瘍剔出手術を受けた。6月8日及び6月9日にそれぞれ 160rads の速中性子線を腋窩の手術部位に術後照射し、右の鎖骨上、下窩へは 6MeV X線により 5,600R の予防照射を国立がんセンターにて実施した。

速中性子線照射を行った治療部位には再発はみとめられず、多少の皮膚硬結を残した。

(症例 4 ……47—572)

77才 女性。

初診 1972年10月16日。

右前腕外側部に生来直径 2 cm 位の黒色母斑があった。1972年1月頃から腫瘍状の隆起が生じ、次第に大きくなって来た。初診時の腫瘍の大きさは 4.2×2.5cm で、組織像は Alveolar type の Malignant melanoma であっ

た。

10月17日、及び20日に速中性子線それぞれ 250rads、11月7日、並びに11月10日、12月5日、12月8日に速中性子線 250rads 照射した。その間10月31日、11月4日、11月24日、12月13日、12月15日にそれぞれ 10MeV β 線を 1,000rads を Tourniquet technique で照射し、Axilla, Clavicular region に ^{60}Co γ 線を 10月24日から11月30日にかけて 5,200rads 与えた。

腫瘍ははじめ黒色の色素そのものの所見を示したが、11月中旬頃より腫瘍の平坦化が目立ち、腫瘍の周辺部から黒色素の脱色が進み、48年に入り腫瘍の縮小が著しくなってきたが、念のため国立がんセンターで腫瘍部分を手術切除、皮膚移植を行った。

現在局所再発もなく、良好に経過している。

Malignant melanoma の予後は原発巣の大きさとリンパ節転移の有無によって左右されるが、Veronesi⁷⁾によると T₁N₀、T₂N₀ の予後の差はそんなに大きくないが、N₀、N₁ では生存率に著しい差がでて来る。症例2及び3はリンパ節転移が出現したのが、原発病巣の処置が終了してから3年、或いは6年と云う非常に長い期間を経ていて、その点で生長が比較的遅い腫瘍であったとも云えるが現在のところ遠隔転移はみとめない。

症例1は T₃ に属する進行した症例であって、X線による治療もかなり困難な症例であったが、速中性子線の併用により局所治癒し得たことは、速中性子線の治療適応を推定する意味で貴重な症例と考えている。

更に結局は全身転移のために不幸な転帰をとったが、吾々が現在までに経験したことの無い response を示した Malignant melanoma 症例がある。

(症例 5 ……46—233)

34才 女性。

初診 1971年5月27日。

1971年3月上旬から右肩こりが強くなると同時に、右肩の腫瘍に気付いた。4月21日、Biopsy の結果、組織像は Malignant melanoma であった。5月27日、国立がんセンターから放医研に紹介された。

初診時、境界不明瞭な腫瘍の中央に指頭大の腫瘍が露出し、疼痛が著しかった。6月7日、並びに6月9日にそれぞれ 150rads の速中性子線を照射した。治療後腫瘍は急速に縮小しはじめ6月の末には略々完全に腫瘍は治癒し、腫瘍が自潰していた部位は正常な上皮で被われるようになった。

図2—Aは治療前の組織像で、メラニン色素を持った

腫瘍細胞がみつめられる。図2—Bは治療終了後5日目の組織像で Viable tumor cell はみつめられない。

Malignant melanoma は形態上、黒子の悪性化した Lentigo maligna melanoma, Superficial malignant melanoma, Nodular malignant melanoma に分類されるが、森⁹⁾によると、Malignant melanoma の予後は記載の順にしたがって不良で腫瘍細胞はそれぞれ Epithelial cell, Spindle cell, そして Small cell を主要な腫瘍構成成分としている。放射線感受性も Lentigo maligna melanoma → Nodular melanoma の傾向を示すらしく、Lentigo maligna melanoma の中には X線で根治可能な症例も含まれているが、その他の Type では放射線は全く無効か、或いは早い時期に遠隔転移して不幸な転帰を取るものが多い。

本症例は Spindle cell type に近い組織像を持っていて、300rads の速中性子線によく反応したことは1つの事実として記録されるべきであろう。

転移に対する対策は今後すべての腫瘍の治癒率を高めるために必要となって来るであろう。

(b) 腺 癌

病理組織像が Adenocarcinoma である場合、治療方針として先ず手術が選ばれている。

例えば、日本における代表的な腫瘍である胃癌は手術の適応であるし、乳癌においても手術が先行し領域リンパ節に対して放射線による予防照射が追加されている。

頭頸部の腫瘍、子宮頸癌の大部分は扁平上皮癌であって、病巣の治療、管理が容易であると云う治療技術上の有利さもあるが、腺癌よりは放射線感受性は良い。

速中性子線による放射線治療適応の拡大を検討するために、5例の症例について治療が行われた。

(症例 6 ……44—49)

57才 男性。

初 診：1969年2月20日。

主 訴：左側耳下部の腫瘍。

1932年頃から左側の耳下部に腫脹があり、疼痛がないので放置していたが、近年急に大きくなって来た。特に1969年1月頃から顎下部の腫脹がつよくなって来た。初診時、左側の耳下腺部に小児拳大の腫瘍があり、右側頸部、並びに左側腋窩部に直径6cmリンパ節転移をふれた。3月4日から4月23日にかけて、耳下腺腫瘍と頸部リンパ節を含めて、⁶⁰Co γ線 5200rads を与え、耳下腺腫瘍には更に 15MeV 電子線 1800rads/15日 の追加照射を行ったが、腫瘍自体の退行はそれ程著明でなかつ

た。1969年8月9日、左側腋窩リンパ節に対する治療を行った。速中性子線の Mean energy は 2MeV、照射野の直径は 6cmφ、T S D 25cm の条件で 500rads の線量を与えた。Ellis⁹⁾によれば、皮膚の红斑線量は1回照射で約 700rads、耐容線量は約 1,600rads となっている。本症例においては、速中性子線の R B E を 2.5 と仮定して、皮膚の耐容線量に近い線量における腫瘍の退行に注目した。速中性子線照射1週間後に、採取した組織像ではかなりの退行変性に陥った腫瘍細胞がみつめられ、照射後4日目において、腫瘍の厚みがやや減って来はじめた。皮膚反応は照射8日目頃から現われて来て、約2週後に最高となったが、Dry desquamation を越えず、9月3日には乾燥し反応自体は治癒の状況となった。腫瘍も治療前には肉眼的にも盛り上って見えたが、1ヵ月後には盛り上りもみつめられなくなり、著しく縮小した。

速中性子線 500rads 照射による皮膚反応は予測どおり皮膚破壊には達せず、1回照射による R B E を 2.5 と推定したことは妥当であったと考えている。そして、速中性子線 500rads の腺癌に対する効果は評価すべきものであった。

図3—Aは速中性子線 500rads 照射後8日目の左腋窩の所見でわずかに皮膚発赤がみつめられ、同時に腫瘍のための Swelling が観察される。図3—Bは皮膚反応が最も強くなった治療の約2週後の状況である。Biopsy採取による局所的な皮膚脱落をみつめる他は、Dry desquamation の皮膚反応である。図3—Cは治療1ヵ月後の治癒した皮膚反応を示している。

腺癌については、その他に2~3の重要な経験がある。すでに関山ら¹⁰⁾が報告しているとおおり、局所再発乳癌の治療を通じて、速中性子線を応用することにより放射線治療効果比が改善されることが明らかになった。すなわち、乳癌局所再発症例2例について、同一症例の大きさのほぼ等しい腫瘍(約1cm直径)に X線 250 rads を daily fractionation で 1,000rads、速中性子線 100rads を同じスケジュールで 400rads を照射し、1週間後に切除し病理組織上 X線、及び速中性子線の効果を検討した。2症例の病理組織像は、それぞれ Scirrhus duct carcinoma, Papillary duct carcinoma である。病理組織像をみると、速中性子線 400rads を 4分割照射した際の腫瘍の障害は Total dose 1,000rads の X線を 4分割照射した際の障害よりも強く、反面皮膚反応は、多少速中性子線による方が X線よりも強いようにみえたが大差なく、腫瘍に対する速中性子線の効果は R B

Eの上で2.5以上と考えられ、その効果を皮膚反応を標準として考えると、同じ程度の皮膚反応のもとに2.5倍以上の腫瘍障害が速中性子線治療により期待できることを示し、X線にまさる速中性子線治療の有利さが実証されている。反面、同じ duct carcinoma でも papillary typeの方が scirrhus typeよりも速中性子線に好感受性であったことは、腫瘍の血管構築に起因する血液循環の相異に基づくと考えられ、速中性子線の効果にも血管系の影響がみとめられることは今後の速中性子線治療を推定する上で興味深い。

他に、再発乳癌に対する治療経験が2例ある。

症例(41—81)は1966年3月14日左乳房根治手術を行ったT₂の乳癌で病理組織像は Small duct cell carcinomaである。1970年手術後に再発したが、胸壁への進展が明らかで¹³⁷Cs r線による治療が試みられた。4月27日から6月4日にかけて、tumor dose 5,400radsが与えられた。確かに治療開始時に3×3cm大の腫瘍は縮小して来たが、Biopsyで腫瘍細胞の残存がみとめられ、速中性子線治療が考慮された。

¹³⁷Csによる治療は200rads, daily fractionationの計画で27 fractionとして与えられていて、正常組織の耐容線量を2000NSDとすると、この治療によって、すでに1700NSDが与えられたことになる。

$$NSD = N^{0.05} d(i)^{-0.11} \text{ (ret)}$$

N ; fraction number

d ; sessional dose

i ; interval in days between fraction

すなわち300NSDに相当する線量の余裕が残されていることになる。

1回照射の際の皮膚の耐容線量に関するRBEは速中性子線の場合、略2.5に相当することは症例(44—49)において推定した。そこで速中性子線の正常組織耐容線量2000/2.5NSD、すなわち800NSDとして本症例の追加線量を検討してみた。

速中性子線を用いた場合の線量効果関係について、Bewley¹¹⁾はEllisのFomulaにおけるN(分割数)に関するFactorを修正し次式を提唱している。

$$\text{Total dose} = NSD \times N^{0.05} \times T^{0.11}$$

N ; Fraction number

T ; Over-all time in days.

すなわち

$$NSD = N^{-0.05} d(i)^{-0.11} \text{ (ret)}$$

となる。

Low LET放射線について本症例での300NSDの余

裕は、RBEを考慮すると速中性子線では120NSD(N)となる。速中性子線治療を800NSD(N)とすると、速中性子線の治療線量を150radsとし、daily fractionation schemeでは8 fractionが適当な分割方式と考えResidual injuryを算出した。

Van de Graaff generatorの臨床利用に制限があったため、daily fractionation schemeを取らざるを得なかったので、速中性子線150radsを7月9日、10日の2回24時間間隔で追加照射した。治療後腫瘍は胸壁、腔骨への進展を含めて脱落し、患者はかなりの長期間治療部位の腫瘍に悩み、その治療には約1年数カ月を要した。

X線による正常組織のNSDを2000とした点に多少無理があったかも知れない。

症例(47—628)は42才の女性で同じく局所再発乳癌であって1967年5月31日左側乳癌で根治手術を受けた症例である。病理組織像はDuct carcinomaであった。1971年6月に手術創に接して再発し、電子線6000rads/15日の治療を受けたが、1972年10月、再び腫瘍再発がみとめられた。すでに電子線治療を受けた部位における再発であり、速中性子線治療が試みられた。1971年11月7日、速中性子線250radsが与えられ、この程度の線量により、一時腫瘍が臨床的に消失したと思われる程のTumor responseが得られたが根治に至らなかった。第2回の治療は1972年4月18日、20日、5月2日、4日にそれぞれ200radsの速中性子線を与えることではじまり、引きつづいて4月23日～5月16日間に4600radsのX線治療が併用された。7月18日現在大きな放射線障害もなく、腫瘍は治癒状態にある。

(c) Fibrosarcoma

速中性子線で治療が試みられた症例は2例ある。

症例(46—485)は40才の男性で再発を繰返した左上顎部原発のFibrosarcomaで、¹³⁷Cs r線2000rads照射後速中性子線400radsの追加照射を行った部位のみが最後まで腫瘍再発がなく、他の治療部位は手のほどこしようなない状況となった。

症例(47—120)は23才の女性である。右前腕のFibrosarcomaであったが、速中性子線の治療が試みられた部位の治療効果は、同じ時期にX線治療が行われた部位と比較してかなりすぐれている。ただし、皮膚反応は速中性子線の方が多少強かった。

Fibrosarcomaは放射線抵抗性腫瘍の1つとして、効果的な治療法の開発が待たれている腫瘍であるが、速中性子線の利用による治療効果にかなり期待が持てる。



図1—a
症例 46—46I に於ける治療前の
Malignant melanoma.

図1—b
治療後正常皮膚が原発巣表面を覆い
はじめた状況を示す。

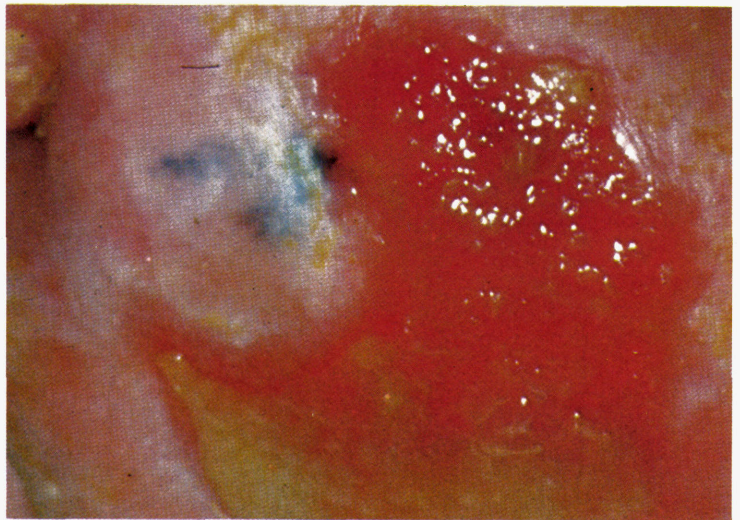


図3—a
症例 44—49 の治療後8日前の局
所反応。
皮膚の発赤がはじまっている。

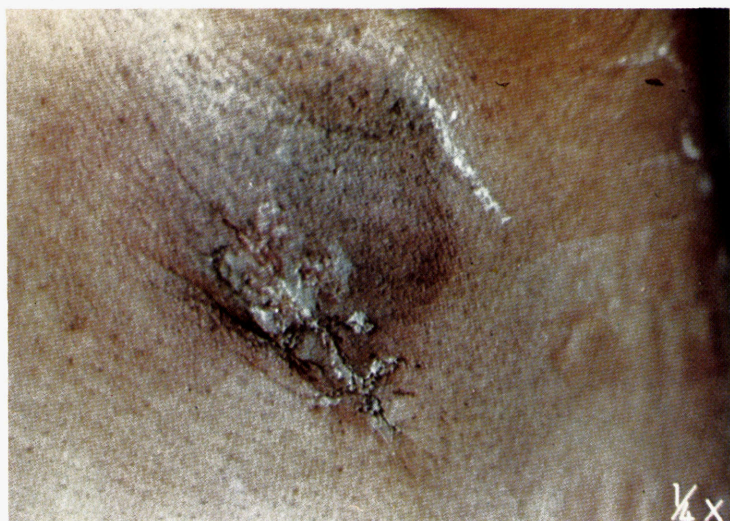


図3—b
2週後皮膚反応が Maximum と
なった状況を示す。

図3—C
皮膚反応が完全に治療した所見を
示す。



表4 Advantages and Disadvantages of Various Fast Neutron Sources

	D-T Generator	Fixed Energy Cyclotrons	Variable Energy Cyclotrons (TAMVEC)*
Advantages	Good depth dose Small, good mobility Low cost	Good output Long target life Small target size No tritium hazard	Good output Long target life Small target size No tritium hazard Variable depth dose Excellent depth dose
Disadvantages	Poor output Short target life Large target size Tritium hazard	Fixed depth dose Poor depth dose Large, poor mobility Expensive	Large, poor mobility Expensive

*Texas A & M Univ. variable-energy cyclotron. Cancer Bull. 23, 88~90, Sept.-Oct., 1971.

〔考 察〕

Stone の速中性子線治療結果を分析して, Sheline¹²⁾ は Grade 3 以上の早期皮膚反応を生ずるような治療は避けるべきだと強調している。例えば, Stone の治療患者の中で Grade 4 (治療が終了しても 2 カ月以内に治癒させることの出来ない皮膚腫瘍) の皮膚反応を生じた 12 名の患者のうち, 2 年以上生存した 4 名のすべてに Skin graft などの外科手術が行われ, 生存期間が 2 年に満たなかった症例 8 例のうち 3 例は明らかに Radiation necrosis が死因となっている。そして残り 4 例中 3 名は, 死亡時に放射線皮膚反応は治癒していなかった。

もし早期皮膚反応では, Grade 3-A (Moist desquamation に相当する皮膚反応であるが, 反応が全照射に及ばない) が, 晩期皮膚反応では Grade-3 (皮膚の著明な毛細血管拡張皮膚委縮, Fibrosis) が臨床上許容できる上限とすると, この程度の障害を与える線量は Megavoltage X線の 1800NSD に相当するとしている。とにかく現在の治療線量レベルよりかなり高線量が予想に反して与えられていたことに間違いはない。その第 1 の原因は速中性子線量の測定方法にあっただろう。

Stone¹⁾ の論文によると, 速中性子線量の測定に使用された測定器は 1938 年製の Victoreen condenser R-merer の 100R chamber であって, 速中性子線による chamber の読みを 220kV の X 線と比較し, $ln=2.5R$

として治療, 並びに生物効果判定をした。当時としては止むを得なかった測定方法であつたろうが, 先ず 1 つの問題点となる。

反面, 人の前腕の皮膚について RBE はかなり調査されている。例えば threshold erythema については 7~8 MeV で 2.8, 16MeV で 2.4 としていて 2.8 MeV と 16MeV とでは LET が異なり当然の結果と云える。また, 1 度の erythema での single dose の RBE は 2.0, late reaction での RBE はかなり大きくなると記載されているが, 例えば分割照射等, 最も放射線治療に密接した放射線生物学的知見は知られていなかった。初めての速中性子線治療は一時中断され, 線量評価あるいは生物学的効果について基礎的検討が必要であつた。

特に, Hammersmith 病院に設置された Cyclotron を用いて行われた Mean energy

7 MeV の速中性子線を用いた基礎研究の上に立って, 1966 年 9 月から臨床検討がすすめられ, その結果は Catterall^{13) 14)} によって報告された。すでに, 1966 年 9 月から 1969 年 10 月にかけて Morgan によって 45 例の臨床検討がなされたが, 1969 年 11 月からは新に 43 例の症例について, 速中性子線の RBE, 治療技術の検討が加えられた。すなわち 1 回線量を 120rads と約 48 時間間隔の週 3 回治療法で, 25 日間に 1440rads を照射した場合の皮膚反応の RBE は 2.9 で, 皮膚反応の頂点は治療終了 30 日後となるが, 反応は容易に治癒し, 腫瘍の反応も Low LET 放射線に劣らない。しかし, 1440rads/25 日の full course が完全に実行されない場合, 例えば 1370 rads/26 日となると再発例も多く, 根治線量と失敗例との間の tumor dose 間の差が小さいようである。その後の臨床経験によると, 1440rads/25 日の基本方針のもとに治療をうけた患者の中で, 4 例の再発もみとめられている。1970 年から 1971 年において約 128 例の症例が追加された。特に, 頭頸部腫瘍で 11 × 9 × 6 cm 固定した頸部リンパ節が臨床的治癒の状況となり, 胃癌, 軟部組織肉腫 (Fibrosarcoma, Liposarcoma, Leio-myosarcoma) 等所謂放射線抵抗性腫瘍に 1440rads/25 日のスケジュールの治療法がすぐれた効果を示すことも報告している。

2MeV の速中性子線を用いた今回の臨床検討の重要な研究目標として, 速中性子線の治療適応の推定を取り上げ, 特に悪性黒色腫の速中性子線に対する反応に注目した。

悪性黒色腫の放射線抵抗性について興味ある報告がある。

春日¹⁵⁾、古瀬¹⁶⁾らが、マウス B16—XI 黒色腫を C57 BL/6J マウス皮下に移植し、速中性子線とX線の効果を比較した結果、そのRBEは5~7となり、更に *in vitro* の実験により、B16系黒色腫では速中性子線を照射すると Dose—Survival curve の肩が小さく、反面X線による Shoulder は大きく、B16系黒色腫細胞は低LET放射線に強い回復能を持つことが指摘されている。

さらに、佐藤ら¹⁷⁾ の同じ B-16—C2W黒色腫細胞を用いた *in vitro* 実験では、X線 500rads 照射後、細胞膜電荷は照射後4時間を最低値として低下するが、24時間後にはほとんど正常値まで回復し、B-16—C2Wの放射線抵抗性の原因は、X線を受けた後の速やかな回復によることが想定され、速中性子線などの高LET放射線は有力な治療手段となると予測している。

腫瘍の放射線抵抗性には、腫瘍細胞自体の特質、分化の程度、腫瘍の大きさ、腫瘍の組織構築、腫瘍における Vascularysation……Hypoxic tumor cell の関連等、大変な Factor がからみ合っている。放射線生物学的情報を考慮しつつ、現在のところ以下に示す性質の腫瘍を速中性子線治療の適応と考えている。

I) Sublethal damage より回復力の強い腫瘍

II) Reoxygenation 傾向の低い腫瘍

III) Hypoxic proportion の非常に多い腫瘍

悪性黒色腫を紹介した報告を参照するならば (I) に相当するが、今後の研究に期待する。

速中性子線治療を軌道に乗せるためには、medical cyclotron、あるいは neutron generator などの巨大な投資を必要とする。投資に見合った効率を上げるためには、Low LET 放射線が果せなかった領域へ向って治療適応を拡大することが重要な点である。

今回の研究により、速中性子線治療が悪性黒色腫、腫瘍、Fibrosarcoma 等、放射線抵抗性腫瘍に治療適応を求め得る可能性が明らかになったことは大きな成果だと考える。

表4は cyclotron 並びに generator の治療上の特質を Almond¹⁸⁾ がまとめたものであるが、Out—put の点で Cyclotron neutron がすぐれ、beam の安全性は治療ベット等の技術的問題が解決できれば、当分は Medical cyclotron の有利さは動かせないであろう。

文 献

- 1) Stone, R.S.: *American Roentgenol.*, **59**, 771—785 (1948)
- 2) Field, S. B. and Thomlinson, R.H. : *Brit. J. Radiol.*, **40**, 834—842 (1967)
- 3) Hill, R. P., Cheshire, R. H., Lindop, P. J. and Field, S. B. : *Brit. J. Radiol.*, **43**, 894—897 (1970)
- 4) 恒元, 久津谷, 相沢, 古川, 小池 : To be published.
- 5) Fowler, J. F., Denekamp, J., Page, A. L., Begg, A. C., Field, S. B. and Butler, K. : *Brit. J. Radiol.*, **45**, 237—249 (1972)
- 6) 稲田, 平岡, 羽部, 松沢 : 日医放雑誌, **29**, 520—528 (1969)
- 7) Veronesi, U., Cascinelli, N. and Preda, F. : *Roentgenol.*, **111**, 301 (1972)
- 8) 森 恒 : Personal communication.
- 9) Ellis, F. : *Current Topics in Radiation Research* p.370, North-Holland Publishing Company (Amsterdam).
- 10) 関山重孝, 恒元 博, 稲田哲雄, 田崎瑛生, 望月幸夫 : 癌の臨床, **16**, 1077—1083 (1970)
- 11) Bewley, D.K. : *Brit. J. Radiol.*, **44**, 603—611 (1971) より引用
- 12) Sheline, G.E., Phillips, T.L., Field, S.B., Brennan, J.T. and Porentos, A. : *American J. Roentgenol.*, **111**, 31—41 (1971)
- 13) Catterall, M., Rogers, C., Thomlinson, R.H. and Field, S.B. : *Brit. J. Radiol.*, **44**, 603—611 (1971)
- 14) Catterall, M. : *Proc. Royal Society of Medicine.*, **65**, Oct, 839—843 (1972)
- 15) 春日 孟, 古瀬 健, 稲田哲雄, 高橋イチ : 癌の臨床, **17**, 380—385 (1971)
- 16) 古瀬 健, 稲田哲雄, 春日 孟 : 癌の臨床, **18**, 657—658 (1972)
- 17) 佐藤周子, 小島清秀, 松沢大樹 : 癌の臨床, **18**, 587—589 (1972)
- 18) Almond, P.R. : *Cancer Bull.*, **23**, 88—99, Sept.—Oct., (1971)

(Ⅳ) 短寿命アイソトープの医学利用

20. ^{18}F —標識薬物の医学利用に関する研究

— ^{18}F —パラ—安息香酸のマウスにおける体内分布について—

有水 昇, 藪本栄三, 松本 徹, 内川 澄, 福土 清,
井戸達雄, 樫田義彦, 野崎 正*

医学的に利用し得る唯一の放射性ふつ素は ^{18}F である。 ^{18}F は半減期 109.7 分で壊変し, 安定核種 ^{18}O となるが, この際陽電子を放射し生体組織中で消滅放射線 (0.51KeV) を発生する¹⁾。 ^{18}F 以外の放射性ふつ素はいずれも半減期が非常に短く, 医学の利用はできない。

^{18}F は単体として, または, NaF のような無機イオンの形で骨シンテグラムに用いられている^{2) 3)}。 ^{18}F は, サイクロトロンを用いるとかなりの量を製造することができる⁴⁾。例えば, 20MeV の ^3He イオンを用いると, ^{18}O (^3He , p) ^{18}F の反応により, ^{18}F は 3 mCi/ μA -hr で得られる。

ふつ素はよう素と同じくハロゲンとよばれ, 類似の化学的性質を有し, 種々の有機化合物を結合する。この特性により, ^{18}F を用いて特定の有機化合物を標識することができる。

安息香酸については, ^{131}I による標識法が行われている⁵⁾。また, ^{11}C 標識安息香酸の合成も報告されている⁶⁾。 ^{18}F による標識として安息香酸を選び, 動物実験を行った。安息香酸は食品の防腐剤として広く用いられていたもので, 毒性は低い。体内に摂取された場合には肝においてグリシンと結合して馬尿酸が生成し, これは腎において速かに排泄される^{7) 8)}。このため安息香酸は肝機能の検査に用いられている。肝および腎機能が正常ならば, 人体では静注量 (1.77 g/ml) の 40~60% が 1 時間以内に尿中に排泄される⁷⁾。肝または腎の機能が低下していると, 腎よりの排泄は遅延する。この場合 ^{18}F 標識安息香酸が生体内でどのような行動をとるかが問題である。これが安息香酸と全く同じ行動をとり馬尿酸として腎から排泄されるならば, ^{18}F 標識安息香酸を用いて肝および腎の検査を行う可能性がある。

研究の目的は, 静注投与を行った ^{18}F 標識安息香酸のマウス体内分布を調べ, その臨床的利用について検討を

行うことである。

〔研究方法〕

使用した ^{18}F は, 理化学研究所においてサイクロトロンを用いて作られた。 ^{18}F による安息香酸の標識は, 野崎, 井戸らによって行われた。

実験に使用したものは ^{18}F —パラ—安息香酸を 5% 重炭酸ナトリウム液に溶解したもので, その比放射能は標識時には 1 mCi/g であったが, 実験に使用した際には 0.2~0.1 mCi/g となっていた。この理由は, ^{18}F の製造および標識は埼玉県朝霞所在の理化学研究所サイクロトロン部で行われ, 実験は放射線医学総合研究所 R I センターで行われたためであり, 両者の間の運搬および実験準備に要した時間により ^{18}F が減衰したために他ならない。

実験に供した動物は, 成熟 I C R 系雄マウスである。 ^{18}F —パラ—安息香酸 15~35 μCi をマウスの尾静脈より注入し, 10分, 30分および, 60分後屠殺し, 主要臓器を摘出し, それに含まれる比放射能を求めた。測定には, ウェル・カンタが用いられ, ^{18}F の減衰に対する補正は計算によって行われた。1 回の実験には 5~7 匹のマウスを使用し, 3 回反覆した実験を行った。

〔研究結果〕

図 1 は 10分, 30分および 60分後における各主要臓器の比放射能 cpm/g を示したもので, 臓器分布を表わす。

1) 10分後の臓器分布

^{18}F —パラ—安息香酸注入 10分後における分布は, 副腎が最高であり, 腎および肝がこれに次いでいる。骨の比放射能は肝の約 1/4 腎の約 1/6 であり, 骨への ^{18}F 分布は小さく最低である。 ^{18}F は単体では骨組織に選択的高濃度に沈着することが知られている。したがって,

^{18}F —パラ—安息香酸を注入後, 生体内で ^{18}F が遊離

* 理化学研究所

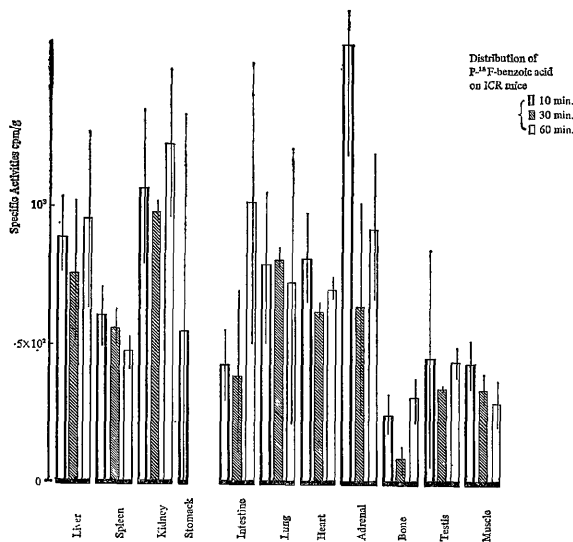


図 1

へ特異的に集積すると云う結果は示されなかった。

〔考 察〕

I C R系雄マウスを用い、¹⁸F-パラ-安息香酸を静注後の体内分布を10分、30分および60分について調べたが、臓器組織への分布の差異は著しくなく、最高と最低との差異は数倍以内であった。また、Ehrlich 腫瘍への分布を調べたが、特に多く分布すると云う結果は得られなかった。

薬物の体内分布は動物の種類によって異なり、人体とI C R系マウスとは必ずしも同一とは考えられない。しかし、著しい差異はないと仮定するならば、¹⁸F-パラ-安息香酸の人体各主要臓器への分布は数倍程度の差異を示すと云えよう。肝および腎の機能が正常であるならば、人体においては静注量の40~60%が肝において馬尿酸に変化し、腎から尿中に排泄されると云う結果が得られている⁶⁾。この結果は動物実験の結果と一致しないが、不一致の原因はパラふつ化安息香酸と安息香酸との差異であるか、安息香酸としての投与量の差異によるものか、またはI C R系マウスと人体との差異によるものか、あるいは他の原因によるものであるか、決め難い。これは将来解決すべき問題と云えよう。

シンチグラムを行い臓器の形態を体外より描写し、あるいは、体外計測により臓器の機能を測定する場合には目的とする臓器に選択的に多量の放射性薬物が集積する必要がある。選択的集積が得られないならば、体外計測による臓器の形態描写または機能測定は精度を減じ臨床検査としての意味を失うことになる。¹⁸F-パラ-安息香酸は、動物実験では臓器に選択的集積を示さず、この意味において臨床検査のためのすぐれた放射性医薬品とはなり得ないものと考えられる。

〔参考文献〕

- 1) 日本アイソトープ協会編：アイソトープ便覧，丸善（1970）
- 2) Bworkin, H.J. et al: Primary and Metastatic Bone Tumor Scanning with F¹⁸, *J. Nucl. Med.*, **6**, 360—361 (1965)
- 3) 有水昇 他：癌のR I診断，骨腫瘍，癌の臨床，**30**, 606—614 (1972)
- 4) General Catalog of Model CS-15 and Cs-22 Cyclotrons (1969) The Cyclotron Corporation
- 5) Tubis, M.: Special Iodinated Compounds for Biology and Medicine, Radioactive Pharmaceuticals 281—303, USAEC, Symposium Series, **6**,

することは少ないものと考えられる。

2) 30分後の臓器分布

臓器比放射能は腎に最高であり，肝，肺がこれに次いでおり，骨に最低である。骨を除くと筋への分布が最も少ない。腎の比放射能は筋の約4倍である。すなわち，骨を除くと主要臓器への分布の比率は4倍以内であり，分布の差異は余り多くないことが示されている。

3) 60分後の臓器分布

臓器比放射能はやはり腎に最も多く，肝，腸管，副腎がこれに次いでいる。骨および筋は最低の比放射能を示している。これら各主要臓器間の分布の比率は約4倍以内であり，その差異は余り多くないことが示されている。

以上の結果を総合的に見ると，¹⁸F-パラ-安息香酸をマウスに静注した場合の体内分布は，初期における副腎の高値を除外すれば，10~60分の間において著しい変化はなく，腎に最高濃度に沈着し，肝，肺，脾がこれに次いでいる。骨および筋への分布は最低であり，また，最高濃度と最低濃度との比率は数倍以内である。

4) Ehrlich 皮下腫瘍への分布

Ehrlich 固型腫瘍をI C R系雄マウスの背部皮下に移植後，2週間して小指頭大に発育した時期に，¹⁸F-パラ-安息香酸を尾静脈より静注し，60分および70分後における腫瘍への分布を調べた。腫瘍の比放射能は筋の約2倍程度であり，¹⁸F-パラ-安息香酸がEhrlich腫瘍

(1966)

- 6) The Pharmacological Basis of Therapeutics, 2nd ed. Edited by Goodman, L.S. and Gelman, A. Collier Macmillan Canada Lit., Toronto
- 7) 金井 克編: 臨床検査法提要 改訂版, VII-28,

(1970)

- 8) Winstead, M.B., Winchell, H.S., Fawcay, R. The Use of Sodium ^{14}C -Benzoate in Renal Visualization, *Int. J. Appl. Rad. Isotop.*, **20**, 856-863 (1969)

21. ^{18}F 標識有機化合物の製造に関する研究

井戸達雄, 榎田義彦, 福士 清, 野崎 正*

緒 言

^{18}F は最近核医学の分野で注目されている核種であり骨腫瘍や脳腫瘍の診断への応用が試みられている。

一般に、弗素イオンが生体に入ると骨に強く集まる性質があるが、核医学の分野へ ^{18}F の応用を考える時、

^{18}F で標識した有機化合物は生体内で弗素イオンとは異なった挙動をとり、他の部位に集まる可能性が大きく骨腫瘍や脳腫瘍以外の臨床的診断に応用範囲を広げることができよう。これらの意味において ^{18}F の利用は、将来そのほとんどが標識化合物の形でなされるものと予想できる。

本研究の目的は、 ^{18}F 標識有機化合物の合成技術を開発し、かつ臨床診断薬としての用途を開発するための基礎データを得ることにある。

1. ^{18}F 生成反応

^{18}F を得るに実用的な核反応は、(1) $^6\text{Li} (n, \alpha) ^8\text{H} \rightarrow ^{16}\text{O} (^8\text{H}, n) ^{18}\text{F}$, (2) $^{16}\text{O} (^3\text{He}, p) ^{18}\text{F}$, (3) $^{16}\text{O} (\alpha, pn) ^{18}\text{F}$, (4) $^{20}\text{Ne} (d, \alpha) ^{18}\text{F}$, (5) $^{20}\text{Ne} (^3\text{He}, \alpha, p) ^{18}\text{F}$ などであり、これまで報告された ^{18}F の製造はほとんどがこれらの核反応によっている。(1)の反応は原子炉を使用して製造する場合であり、他の核反応は加速器を必要とする。本研究では、理化学研究所のサイクロトロンを用いて実際に製造する場合の諸反応に対する ^{18}F の収量を比較した。さらに、酸素ガスまたはネオンガスを照射するときの照射容器、ターゲットの冷却法、生成した ^{18}F の捕集法、取り出し法、等について検討し、特に種々の ^{18}F 標識化合物の合成原料として用いるために考慮をした。その結果を表1に示す。

表 1

ターゲット物	入射粒子	選定エネルギー	実収量	長 所	短 所	適 応 例
O_2	^3He	15MeV	20mCi/h	無水の ^{18}F	O_2 の副生	^{18}F 有機物の合成
H_2O	^3He	15	40	高実収量	不純物核種の混入	無担体水溶液
O_2	t	10	10	高収率	大加速困難	
Ne	d	8	30	高純度の無水 ^{18}F	ネオンガスが高価	^{18}F 有機物の合成
Ne	^3He	25	20	同 上	同 上	同 上

酸素気流の ^3He 照射で生じた ^{18}F は、多くの物質に吸着され易く、照射容器の出口に SbF_3 , KF 等を薄くコーティングしたガラス玉を詰めておけば、 ^{18}F を捕集することができる。この Sb^{18}F_3 , K^{18}F 等は無水状態であり、 ^{18}F 標識化合物の合成原料として適している。しかし、照射容器の内壁にも ^{18}F がかなり付着し、気流中からの定量的捕集は困難である。また照射中オゾンが多量生じ、照射容器を劣化させたりもする。一般に、気体を

照射する場合サイクロトロンの真空からビームを取り出すための金属箔膜に対し、高度の配慮が必要となる。一方、水の照射は骨腫瘍診断用の ^{18}F 水溶液や無機錯イオン水溶液の製造に適しており、無菌無発熱性物質状態の ^{18}F 水溶液が医学用に利用された。

ネオンガスの照射により生じた ^{18}F は酸素の照射の場合より捕集され易く、 ^{18}F 標識有機化合物の合成原料の製造に適している。また、ネオンの照射では酸化性物質が生じないので、照射容器の内壁に有機化合物をコーテ

* 理化学研究所

イングしておく、これが ^{18}F により直接標識される。ただし、ネオンガスは高価であり循環照射または密封照射を必要とする。また 25MeV 程度の ^3He 粒子でまずネオンを照射し、 ^3He のエネルギーが 15MeV 程度に減少したところで、次の H_2O に入射させれば無水の ^{18}F と水溶液になった ^{18}F が同時に得られ、極めて高効率な照射法となることを見出した。

また、 ^3H による照射はサイクロ本体などの汚染の問題があり、技術的に実用性に乏しい。

2. ターゲットおよびターゲットボックス

本研究では、前記のようにターゲット物質として酸素

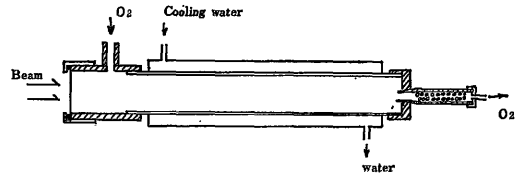


図 2

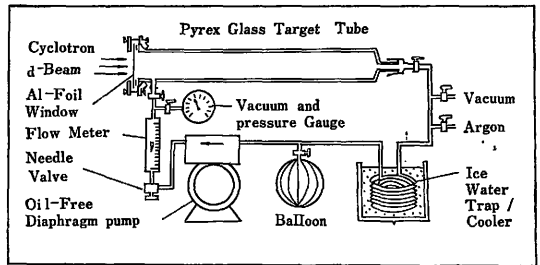


図 3 Target and gas flow system

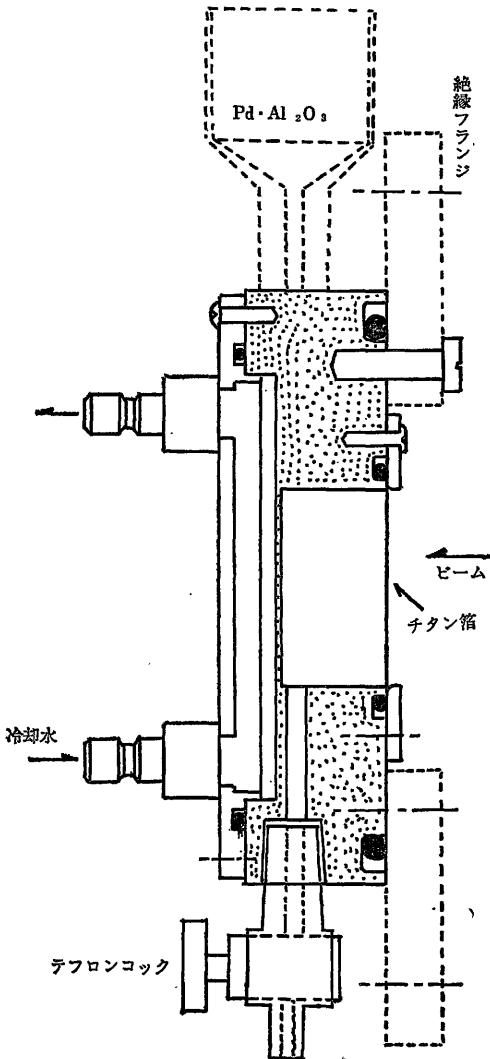


図 1

ガス、水、ネオンガスを選び、その各々について図 1～3 に示したようなターゲットボックスを使用した。

図 1 は水をターゲットとする場合であり、すべてチタンを使用して作られている。ビームの入射側には 20～30 μ のチタン箔があり、真空側との間をシールしている。反対側は冷却水を流しターゲットの過熱を防いでいる。照射によって放射線分解で生じた水素ガスや酸素ガスはターゲットボックスの上部に設けられた触媒 (5%Pd-Al $_2$ O $_3$) によって再び水に戻される。

この場合、ビーム入射窓 (チタン) から混入する放射性 V と Sc, ^{10}O (^3He , ^{12}C) ^7Be 反応で生ずる ^7Be 等による僅かな汚染が避けられない。

図 2 は酸素ガス用のターゲットボックスであり、前部と後部がテフロンで作られ、中部が冷却効率の良い黄銅製となっている。このターゲットボックスはビームダクトの外側に設置され、ビームの入射する前面は、30～70 μ のアルミ箔が張られており、ターゲットの酸素ガスは前部入口から 2～3 ℓ/min の流量で送られる。生成した ^{18}F は後部レシーバー内で、ガラス玉にコーティングしてある NaBF $_4$, KF, SbF $_3$, AgF などと同位体交換をしてトラップされる。

図 3 はネオンガスをターゲットとする時のシステムで

ある。ターゲットボックスはパイレックス製（直径50mm 長さ1200）を使用している。これは内面を観察する目的があるため、将来は冷却効率の良い金属管を使用する予定である。このシステムは、循環ポンプ（オイルフリーダイアフラム式）流量計、圧力計、ガス溜、ガス導入部、冷却コイルからなり、ターゲットガス循環させて照射することができる。反応で生成した¹⁸Fはターゲットボックスの内壁およびトラップで捕集され、ターゲットボックスの内壁に付着した¹⁸Fは適当な弗素化試薬を含む溶媒で洗滌することによって溶出される。

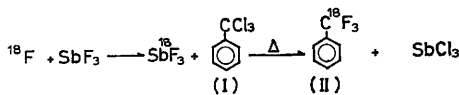
3. ¹⁸F 標識有機化合物の合成

ターゲットボックス中で核反応と同時に標識化を行なう直接法と、同位体交換反応で得た弗素化試薬による化学的標識法とを検討したが、前者は高い比放射能の標識化が行えるが標識位置が一定しなかったり、標識の収率が低いなどの問題点があった。ここでは、化学的方法による標識化について記す。

加速器で製造された¹⁸Fを有機化合物に導くには、同位体交換反応で標識した弗素化試薬（Ag¹⁸F, Sb¹⁸F₃ など）によるハロゲン置換反応と、芳香核を標識する場合に最も多く使われる Schiemann 反応が有力である。後者は、同位体交換反応で得た¹⁸F標識ジアゾフロロボレイトを熱分解して¹⁸F標識芳香族化合物を得る方法であり、化学的収率が高く反応時間が短い。しかし、この反応は B¹⁸F₃ を副成するので¹⁸Fの3/4が失われてしまう。

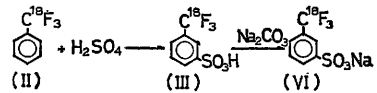
本研究では、ハロゲン交換反応による¹⁸F標識化と、Schiemann 反応による¹⁸F標識化について検討した。

3-1 ¹⁸F-ベンゾトリフロライド



酸素ガス法で得た Sb¹⁸F₃ をベンゾトリクロライド (I) と150°Cで加熱反応させ、ハロゲン交換反応を起こさせ、溜出する反応生成体 (100°~110°C) を集め、水蒸気蒸留を行って精製し、アルカリ (5% Na₂CO₃) で洗滌し、無機イオン形の¹⁸Fを除く。放射化学収率は約20~30%、比放射能は1mCi/gであった。この化合物を家兎に経口投与および乳剤化して静脈注射したが、いずれの場合も毒性が強く、好結果は得られなかった。

3-2 ¹⁸F-m-トリフロロメチルベンゼンスルホン酸ナトリウム

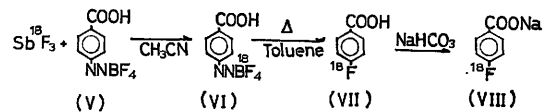


ベンゾトリフロライド (II) を水溶化し、毒性を少なくする目的で、濃硫酸でスルホン化した。反応温度が高いと一部加水分解を起し、H¹⁸Fと安息香酸になるので反応中は水で冷却しつつ10°~20°で30分攪拌する。放射化学的収率は (II) に対し約60%であった。この化合物も家兎に対し毒性が強かった。

3-3 ¹⁸F-P-フロロ安息香酸ナトリウム

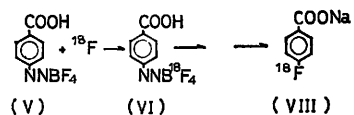
本化合物に対しては、酸素ガス法 [¹⁸O(³He, p)¹⁸F] およびネオンガス法 [²⁰Ne(d, α)¹⁸F] の2つの方法について比較検討した。

3-3-1 酸素ガス法



20MeV に加速した³He粒子を図2に示したターゲットボックス中で酸素ガスに照射し、生成した¹⁸Fを SbF₃ でトラップし、照射終了後この Sb¹⁸F₃ とパラカルボキシジアゾフロロボレイト (IV) とを CH₃CN 中で攪拌し同位体交換を起こさせ、CH₃CN を留去しトルエンを加え、トルエン中で130°Cに加熱し熱分解させる。反応物のトルエン溶液を水酸化ナトリウム液で抽出し、塩酸性としてエーテルで抽出する。エーテルを蒸発留去した後、5%炭酸水素ナトリウム液を加え VIII の水溶液を得た。ミリポアフィルター (0.45μ) でろ過し静注液とした。放射化学的収率10~20%比放射能 1mCi/g 作業時間約80分

3-2-2 ネオンガス法

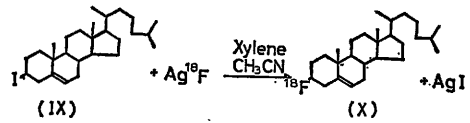


8~10MeV に加速した重陽子を図3に示したターゲットボックスでネオンガス照射し、(V)を直接ガラス玉

にコーティングしたトラップで ^{18}F をトラップし、 ^{18}F —標識パラカルボキシ・ベンゼンジアゾニウム・フロロポレイト(VI)を得、以後酸素法と同様の操作で(VIII)を得た。放射化学的収率15~18%、比放射能1mCi/gであったが、比放射能はコーティングの際(V)の量を少なくするほど高めることができる。操作時間 約30分、この方法は操作数が少ないため、酸素ガス法より短時間で処理できる。また照射容器の内壁に直接(V)をコーティングしてネオン法で行うと、放射線分解または光化学分解によって一部分解副成物が生ずるが、 ^{18}F の捕集率を高めることができ、比放射能が数倍向上した。なお、この方法は酸素ガスをターゲットとした場合には適用できない。その理由は、照射と同時にオゾンガスが発生し、有機物は分解されてしまうためである。

3-4 ^{18}F —コレステリルフロライド

酸素ガス法で標識した Ag^{18}F とコレステリルアイオダイドを CH_3CN およびキシレンの混合溶媒中で室温で攪拌し、ハロゲン交換反応をさせた後、硝酸で洗い未反応の AgF を除き、溶媒を蒸発留去する。残留物を少量の石油ベンゼンに溶かし、非活性化したアルミナクロマト(メタノール9:水1の割合の混合溶媒に浸しておいたもの)で分離精製する。溶出剤は石油ベンゼン。放射



化学収率 1~5% 比放射能は最高 0.5mCi/g であった。

この化合物は、水に不溶のためこのままでは静注剤とすることができないので、ポリオキシエチレン・ハイドロキヤスター・オイル系の乳化剤(ニッコール HCO60)を加え乳化した後動物実験に供した。

結 語

以上、比較的標識化が簡単な化合物を選んで ^{18}F 標識化合物合成法の基礎技術の開発を行ったが、今後の課題は比放射能の高い合成法の開発(mCi/mg レベル)、および生体と関連の強いアミノ酸、核酸塩基物質、ステロイドホルモン等への標識化である。

本研究にあたり、注射剤化に関する基礎実験を行い乳化剤を提供された三共生産技術研究所の三木知憲、上田省告氏に感謝致します。

22. サイクロトロンによる ^{43}K の製造に関する研究

井戸達雄, 鈴木和年, 野崎 正*, 巻出義紘*

目 的

医学および生物学において、生体内におけるカリウム代謝等を研究するためのトレーサーとしては、従来、 ^{42}K 、 ^{86}Rb 等が利用されてきた。しかし、カリウムイオンは静注による投与の場合、その量によって生体系の定常状態が著しく乱される可能性があるため、投与量を少なくするため、比放射能の高い、特に理想的にはキャリア・フリーの状態でのトレーサーの使用が望まれる。

原子炉で $^{41}\text{K}(n, \gamma)^{42}\text{K}$ 反応で作られた ^{42}K は、キャリア・フリーの状態では得られない。そこで、本研究では、 γ 線のエネルギー、 γ 線の放出率、半減期等のいずれにおいてもより秀れている ^{43}K ($T_{1/2} = 22.4\text{hr.}$, γ : 0.373MeV (85%), 0.619 (81%))を、キャリア・フリーで、しかも医学的に適用できる状態(無菌、無発熱性物質状態)に製造する方法を開発した。

方 法

理化学研究所のサイクロトロンにより加速した α 粒子ビーム(入射エネルギー18~20MeV, 約10 μA)を、アルゴンガス(^{40}Ar : 99.6%)に照射し、 $^{40}\text{Ar}(\alpha, p)^{43}\text{K}$ 反応により生じた ^{43}K を照射容器に捕集した。照射容器は図1のように、アルミ箔(50~70 μ)の窓を持つパ

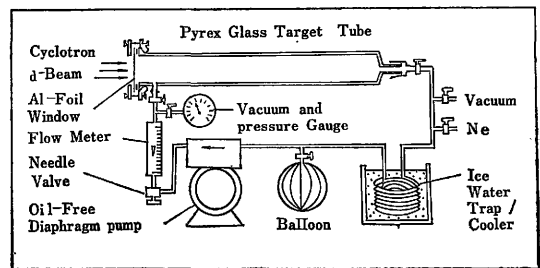


図1 Target and gas flow system

* 理化学研究所

イレックスガラス管（内径50mm 長さ850mm）より成る。アルゴンはオイルフリーのダイアフラムポンプにより毎分2～3 lの流量で循環し、照射による発熱を冷却するため、氷水につけた冷却コイルを通し、体積の変化を吸収するためゴム製の風船を備えた。

照射容器はあらかじめ過熱水蒸気により滅菌、洗浄し真空乾燥した後使用した。照射終了後、照射容器を垂直に固定し、還流冷却器および石英フラスコを取り付け、ガラス製水蒸気発生装置からの水蒸気により器壁から⁴³Kを溶出した（図2参照）。100～200mlの水量が溜った時、蒸気の導入を止め（約15分）、フラスコを加熱しはげしく煮沸還流し、放射線モニターにより溶出部に放射能の増加がみられなくなるまで続け、約10mlまで濃縮した後、ミリポアフィルター（0.22μ）によりろ過した。得られた溶液の放射化学的純度は3×3インチNaI（TI）、400チャンネル波高分析器により測定した。

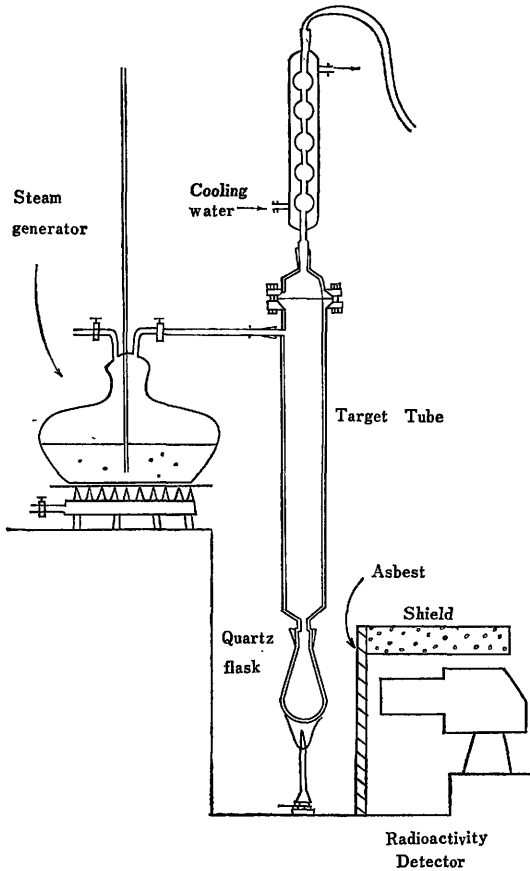


図2 Elution system

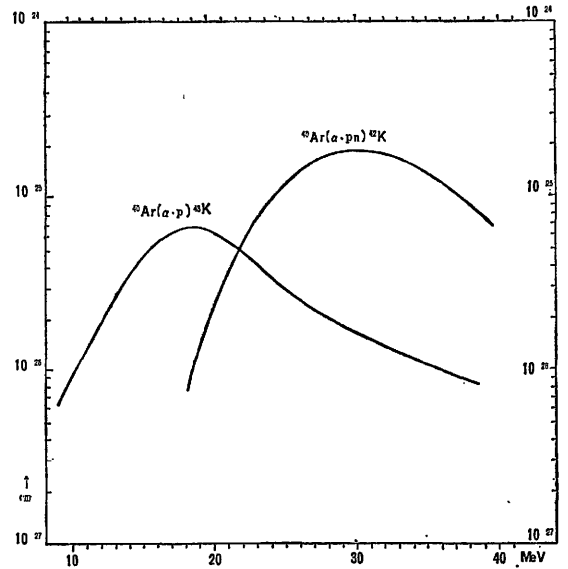


図3 Excitation curves for $^{40}\text{Ar}(\alpha, p)^{43}\text{K}$, $^{40}\text{Ar}(\alpha, pn)^{42}\text{K}$

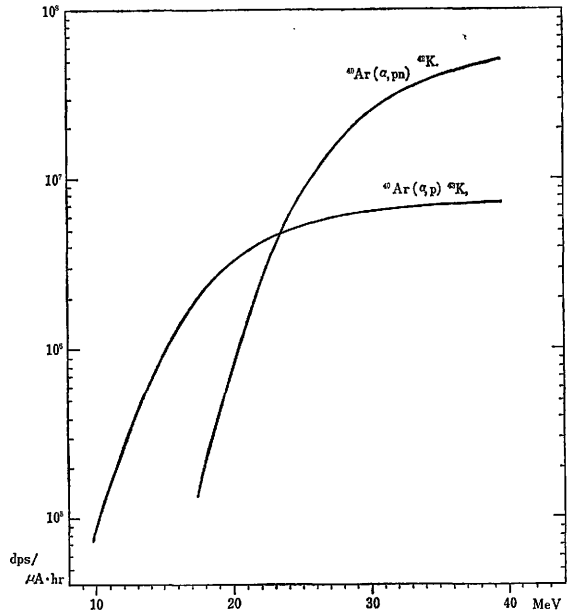


図4 Thick target yield for $^{40}\text{Ar}(\alpha, p)^{43}\text{K}$, $^{40}\text{Ar}(\alpha, pn)^{42}\text{K}$

結果

^{40}Ar と粒子との反応では、 $^{40}\text{Ar}(\alpha, p)^{43}\text{K}$ 反応と $^{40}\text{Ar}(\alpha, pn)^{42}\text{K}$ 反応が起る。これらの反応のレイキ関数と厚ターゲット収率を図3、図4に示した。本法による⁴³Kの実収量は10μA、2時間の照射では1～1.2

mCi 程度であった。 ^{40}K はほぼ完全に器壁に付着し、他の装置部には極くわずかの付着のみであった。また、水蒸気による溶出率は60~70%であった。副成する ^{40}K ($T_{1/2}=12.4\text{hr.}$, $\gamma:1.524\text{MeV}$ (18%)) の共存は照射直後に10%程度(崩壊数の比)であった。同一照射容器を繰返し使用することにより照射容器の内壁に細いクラックが入り、除々に溶出率が低下する現象が見られたが、パイレックスガラスの内筒やステンレス製の内筒を入れることによって溶出率の低下を防ぐことができた。溶出液に対しては、ステンレス製の内筒を使用した場合においても ^{40}K , ^{42}K 以外の核種の混入は認められなかった。 α 粒子のエネルギーを 24~26MeV まで増加すれば、図 3, 4 に示されるように ^{40}K の取量は倍増するが、同時にこれに匹敵する ^{42}K も副生する(図5)

この ^{42}K 共存は、単にトレーサーとして使用する場合はそれほど妨害にならないが、 ^{42}K は比較的高エネルギーの γ 線を放射するため、シンチカメラやシンチスキャンナーのコリメート効果を悪くし、測定を困難にする。また、強い β 線により生体に与える体内被曝線量を増加させる。

本法による ^{40}K 水溶液は動物実験の結果、無菌、無発熱性物質であることが確かめられ、すでに10回程度 ^{40}K を製造し、医学的研究に供してきたが、充分満足する結果を得ている。

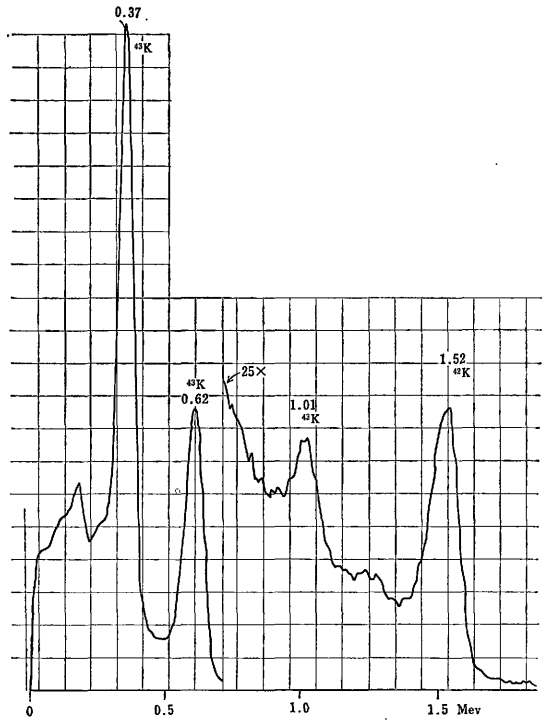


図5 γ -ray spectrum of the product [$^{40}\text{Ar} + \alpha$ (25 Mev)] at 100min. after irradiation

23. ポジトロン・カメラ

富谷武浩, 田中栄一, 野原功全, 飯沼 武

1. 研究目的

ポジトロン(陽電子)が電子と消滅する際に2個の0.51MeVの γ 線が創成され、ほぼ反対方向に放射される。この性質を利用して2個の対向する位置検出器により、 γ 線対の位置検出し、同時計数する情報のみを取り出し、ポジトロン放出体の分布を測定する装置をポジトロン・カメラと呼び一部臨床的にも利用されている。ガンマ・カメラの場合には入射 γ 線の方向を限定するためコリメータを用いており、これにより位置分解能が決るが、ポジトロン・カメラでは、入射 γ 線の方向を限定する必要がなく、コリメータを要しないので、位置分解能は検出器の固有分解能により決り、分解能の点で優れている。

ポジトロン・カメラでは対向する2個の位置検出器か

ら得られる位置情報から適当な演算を施して、特定面に焦点の合った画像を得ることができ、断層イメージングが行える。しかしながら、コリメータを用いない通常のポジトロン・カメラは被測定物から放射される γ 線はすべて検出器に入射してしまい、位置決定に寄与しない無効の計数が増加し、装置の高計数率特性を制限している。サイクロトロンで生成される放射性同位元素を利用する場合にはその寿命が短いため、多量の放射性同位元素を用いて良質な画像が得られ、また動態機能検査を行うことができるが、この場合に検出器が高計数率でも正常に動作する必要があり、従来のポジトロン・カメラの性能では不十分な点が多い。また一様性に関しては、装置の検出効率の線源位置に対する依存性は、幾何学的配置により決るが、深さ方向に関しては、主検出器から

線源位置が離れるに従い、急激に検出効率は大きくなりこれと垂直な平面内では、主検出器から線源位置が離れるに従い、検出効率の一樣な領域が急激に小さくなり、典型的な場合には、検出効率の一樣な領域はベッド面上で直径10cm程度になってしまい、電子計算機を用いて一樣性の補正を必ず行わねばならない。これらの欠点を改善するため、主検出器として用いるガンマ・カメラに焦点の長い粗いコリメータを用いて位置分解能を害することなく、無効計数の低減を計り、同時に検出効率を多少犠牲にして、一樣性の向上を計った。主検出器に対向する焦点検出器としては、多結晶型位置検出器を新たに設計、製作し、高速論理回路を用いて充分高計数率に耐え得るよう留意した。

2. 研究経過

(1) 動作原理 ポジトロンは消滅にともなって互に反対方向に放射される2個の γ 線が主検出器、焦点検出器で検出される位置をおのおの (X_i, Y_i) , (X_f, Y_f) とすると、焦点面上の位置 (X, Y) は次式で計算できる。

$$X = \frac{bX_i + aX_f}{a+b}, \quad Y = \frac{bY_i + aY_f}{a+b}$$

ただし、ここで a , b は焦点面から主検出器、焦点検出器までの距離を表す。焦点面上にあるRI画像は上記演算によりシャープな画像を結ぶが、この面外のRI画像はぼけてしまう。実時間測定の場合には、この演算を電子回路で行い、CRTに表示し、あらかじめ設定された面のRI分布が得られる。一方、両検出器からの位置情報を実時間で電子計算機でデータ収集することにより任意の面に焦点を結ばせられるので、多数の断層画像が得られる。

(2) 焦点検出器 我々の考案したポジトロン・カメラ装置では、主検出器として既設の遅延電線演算方式の大型ガンマ・カメラ(有効直径34cm)を用い、焦点検出器としては直径25mm、厚さ38mmの円筒形NaI(Tl)結晶を61個用いた有効直径24cmの多結晶型位置検出器を製作することとし、高計数率に耐え得るようにした。焦点検出器の位置情報は図1に示すように、稠密六角格子状に配置した61個の結晶に19本の2"直径の光電子倍增

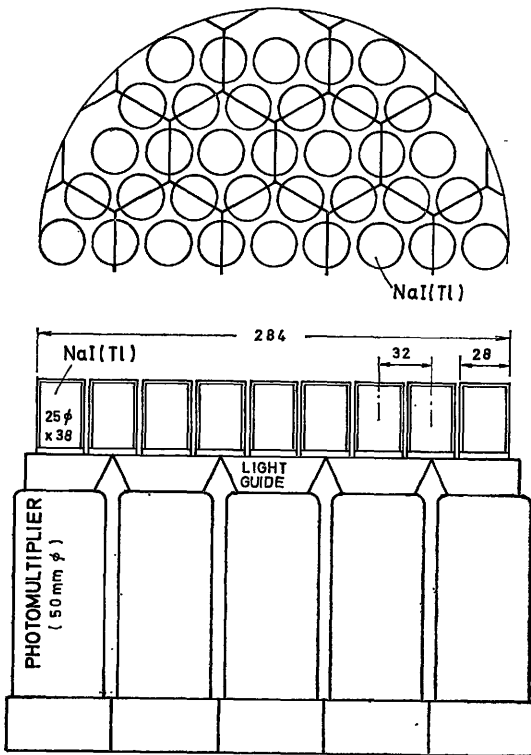


図1. Schematic layout of the focal detector, in which the geometric relationship between 61 crystals and 19 photo-multipliers are shown.

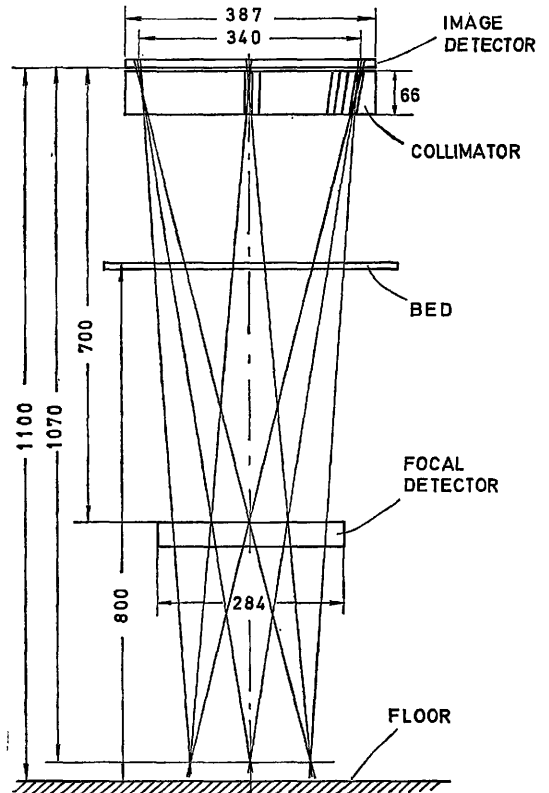


図2. Geometric configuration of the positron camera, in which geometric layout of the image detector, the focal detector and the bed for a patient are shown.

管がおのおの7個の結晶にまたがるよう配置し、各光電子増倍管の信号同志の同時計数または非同時計数を電子回路で行い、発光した結晶を検知する方式を採用し、光電子増倍管、増幅器の数を低減している。

(3) コリメータ 検出効率の一様化と無効計数の低減のために主検出器に用いるコリメータの焦点距離を1mとし、両検出器間の距離70cmに比べ充分長くし、焦点検出器よりも遠い点に焦点を結ばせる。(図2参照)コリメータの1個の穴は焦点検出器面で、その直径の半分の直径の円で囲まれる部分を見込むようになり、検出効率はコリメータの無い場合に比べ約1/4に低下する。コリメータの穴径を5mm、セプタの厚さを3mmに設計し、したがって開孔率は35.4%で、検出効率はコリメータの無い場合に比べ全体として約1/12に落ちる。しかしコリメータを用いると無い場合に比べ無効計数率は約1/100に低減され、高計数率の測定では検出器の不感時間を考慮し、R I 投与量を増加できることを考えるとコリメー

タを用いる方が有利である。

(4) 演算回路ポジトロン・カメラに用いる電子回路の模式図を図3に示す。焦点検出器の19本の光電子増倍管の出力信号は増幅された後、演算回路に入る。ここで、19個の信号間で同時計数、非同時計数を行い、61個の結晶のどれが発光したかを検出し、位置信号を発生する。これと主検出器から送られてくる位置信号との間で前述の位置計算をアナログ的に行い、ガンマ・カメラのCRT表示装置に表示する。これを通常のガンマ・カメラと同様に光学カメラで記録し、R I 分布画像を得る。一方、焦点検出器とガンマ・カメラの位置信号を直接電子計算機に送りデータ収集し、電子計算機処理が行える。

焦点検出器は主検出器と異なり、コリメータが無く計数率が高いので、位置演算には高速電子回路を用い、高速処理できるよう配慮されている。

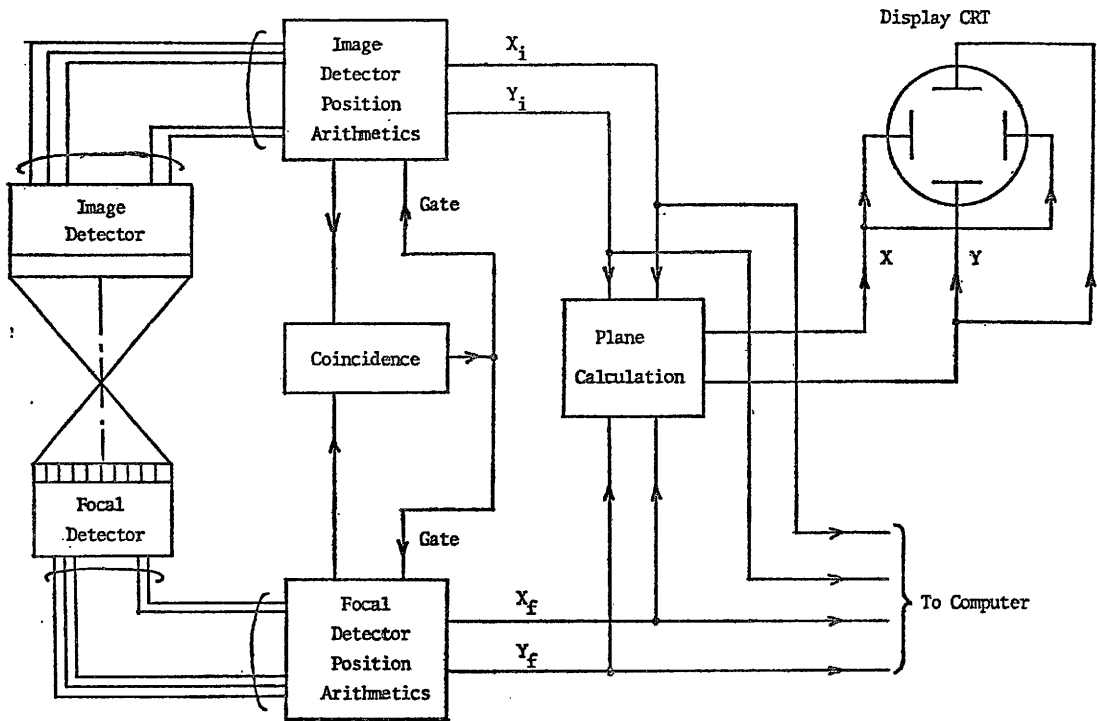


図3. Block diagram of the electronics used in the positron camera.

3. 結 語

本ポジトロン・カメラ・システムの主検出器であるガンマ・カメラは50kc/sec程度まで動作するが、さらに高計数率でも動作させるには、焦点検出と同様な多結晶

型位置検出器に置換えることも将来は考えられるが、現在では電子計算機の処理能力により制約を受けており、位置検出器のみならず、電子計算機まで含めてシステム全体の高速処理を考える必要がある。

(V) 医用サイクロトロン安全管理に関する研究

24. 速中性子に対する種々物質による遮蔽効果

西村明久, 丸山隆司, 加藤義雄

1. はしがき

放射生物学のみならず、放射線治療等の研究で速中性子の利用が盛んになりつつある。これらの目的のため、D-T中性子発生装置、パン・デ・グラーフ、サイクロトロン等の加速器が中性子源として使用されている。これらの装置を使用している施設の遮蔽設計、照射用コリメーターの設計等のために速中性子に対する種々物質の遮蔽効果を知る必要がある。

すでに、15MeV 単色中性子に対する多重層の減弱特性は、丸山等¹⁾が報告しているが、本実験ではパン・デ・グラーフ加速器を用いた ${}^3\text{T}(\text{d}, \text{n}){}^4\text{He}$ 反応による18MeVの単色中性子と $\text{Be}(\text{d}, \text{n})\text{B}$ 反応からの平均2MeVの中性子に対する種々物質の単一層、および多重層の減弱特性を調べた。

2. 減弱の測定

中性子源としてパン・デ・グラーフ加速器を用い、重陽子イオンを2MeV(5 μA)で加速して、これをトリチウム・ターゲットにあてた時、 ${}^3\text{T}(\text{d}, \text{n}){}^4\text{He}$ 反応で発生する18MeVの単色中性子を用いた。また重陽子イオンを2.8MeV(150 μA)で加速し、これを厚いベリリウム・ターゲットにあてた時、 $\text{Be}(\text{d}, \text{n})\text{B}$ 反応から発生する平均2MeV中性子を用いた。

減弱の測定に際しては、18MeV単色中性子にはポリエチレン-エチレンガス電離箱(10cm ϕ 球状、壁厚0.3cm)を、平均2MeV中性子には組織等価電離箱(2cm ϕ ×4cm壁厚0.3cm)を使用した。上記、二つの電離箱は中性子とガンマ線の両方にレスポンスをもっているため、ここでの測定値は中性子、およびガンマ線による線量成分の和、即ちtotal doseである。これらの電離箱はガス封入式になっているが、測定日ごとに封入ガスを入れかえて用いた。

図1に18MeV単色中性子に対する測定配置図を示す。電離箱はビームの中心線上に置いた。また、バックグラウンドを減らすためにターゲットの囲りを鉄で遮蔽した。遮蔽物質の表面は鉄シールド面に密着させた。減

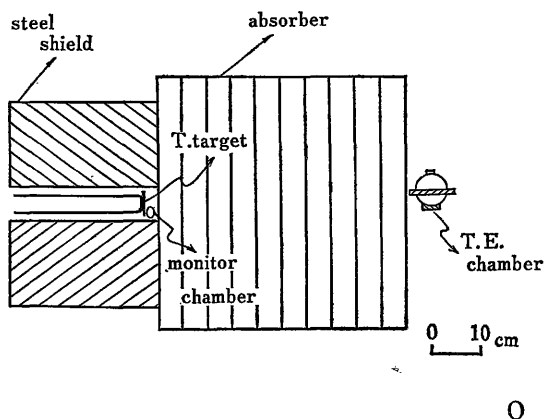


図1 Schematic diagram of attenuation experiments for 18MeV neutrons.

弱測定中のモニターには、炭素-炭酸ガス電離箱を使用し、図の位置に置いた。また、ターゲット・電離箱中心間の距離は70cmであった。

遮蔽材には、鉄、ポリエチレン、ボロン入りパラフィン、炭酸リチウム入りパラフィン、ルサイト、水(10mm厚ルサイトケース中)、普通コンクリート、鉛を使用し、遮蔽面の大きさは50×50(遮)であった。この測定で用いられた電離箱の読みの再現性は2%であった。

3. 結果と考察

A 平均2MeV中性子

鉄、ルサイト、ポリエチレン、水の単一層による減弱曲線を図2に示す。これらの物質中では、水がもっとも良い遮蔽材であることがわかった。また、水素含有量の多いポリエチレン、ルサイトは、ほぼ水と同じ遮蔽効果をもつ事を示している。一方、鉄は低エネルギー中性子には、あまり良い遮蔽材ではないことがわかった。

多重層による減弱特性は、平均2MeV中性子では長さ20cmについて検討した。表1に鉄、ポリエチレン、水、鉛、ボロン入り物質による平均2MeV中性子の単一層多重層についての全透過率(total transmission)をまとめた。その結果、ポリエチレン(5cm)+ボロン入り

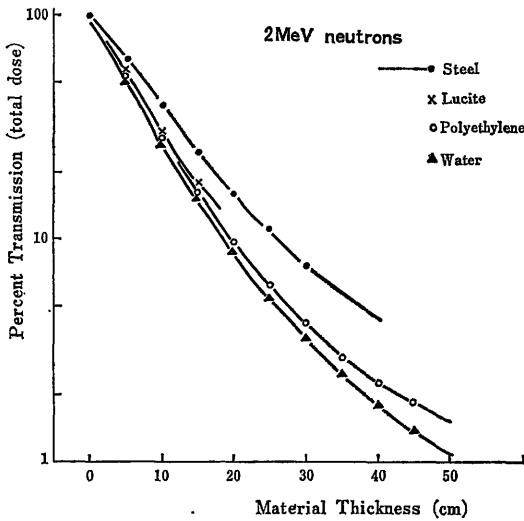


図2 Attenuation curves of $\text{Be}(\alpha, n)$ neutrons in several materials.

表1 Transmission in terms of total dose of $\text{Be}(d, n)$ -neutrons in single-layer and multilayer shields.

1	2	3	4	total transmission %
20-LiP				13.3
20-Po				12.0
15-Po	5-W			10.5
15-Po	5-S			8.6
5-Po	5-S	5-Po	5-S	8.3
10-Po	10-S			7.4
20-BP				12.2
15-BP	5-S			10.2
10-BP	5-S	5-W		9.3
10-BP	5-S	5-Po		9.2
10-BP	10-S			9.0
5-BP	5-S	5-BP	5-Po	8.5
5-BP	5-S	5-BP	5-S	8.1
5-Po	5-S	5-BP	5-S	7.4
15-Po	5-L			6.9
10-Po	5-BP	5-L		6.6
5-Po	10-BP	5-L		6.5

S=steel, Po=polyethylene, W=water, L=lead, BP=borated paraffin, LiP= LiCO_3 paraffin
The adjoining numbers indicate the thickness of the specific materials in cm.

18MeV, および15MeV単色中性子エネルギーの減弱曲線において有意な差は見られなかった。ポリエチレンはパラフィン(10cm)+鉛(5cm)を順次ならべた遮蔽構造がもっとも効果的であった。

B 18MeV 単色中性子

水、普通コンクリート、ポリエチレン、鉄の単一層による減弱曲線を図3に示す。比較のため、丸山等¹⁾のデータの15MeV単色中性子の鉄、ポリエチレンによる減弱曲線を点線で示した。鉄、ポリエチレンについては

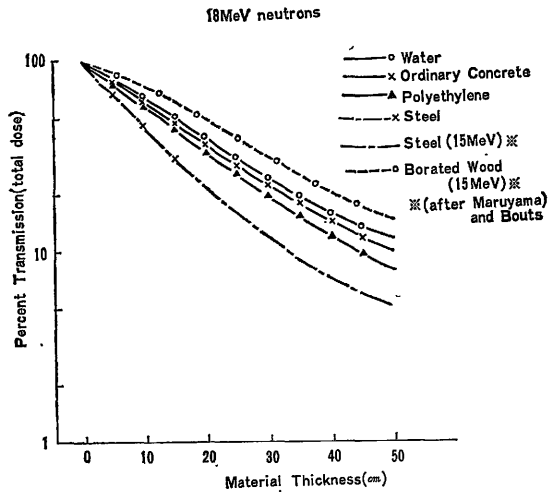


図3 Attenuation curves of 18MeV $[T(\alpha, n)]$ neutrons in several materials.

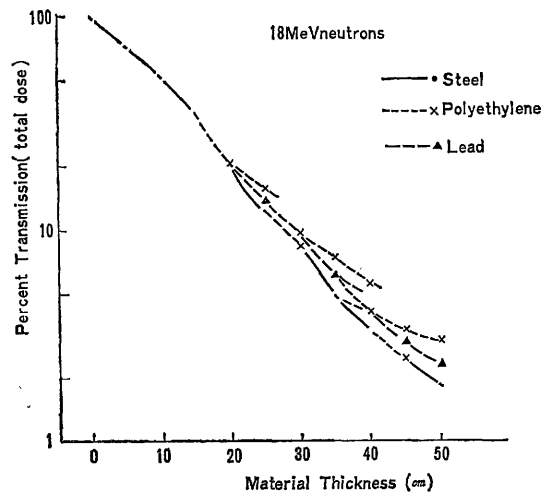


図4 Attenuation curves of 18MeV $[T(\alpha, n)]$ -neutrons in multilayer shields composed of steel, lead and polyethylene.

表2 Transmission in terms of total dose of 18 MeV (T(d, n))-neutrons in single-layer and multi-layer shields.

1	2	3	4	5	6	7	8	total transmission %
W-50								10.6
OC-50								9.4
Po-50								8.2
S-50								6.9
S-15	P-35							6.0
S-15	W-35							4.9
S-15	Po-5	L-5	Po-25					4.0
S-15	Po-5	S-5	Po-25					3.3
S-15	Po-5	S-5	Po-5	S-5	Po-15			2.9
S-15	Po-5	L-5	Po-5	L-5	Po-5	L-10		2.3
S-15	Po-5	S-5	Po-5	S-5	Po-5	S-5	Po-5	2.2
S-15	Po-5	S-5	Po-5	S-10	Po-5	S-5		1.8

S=steel, Po=polyethylene, L=lead, w=water, OC=ordinary concrete

The adjoining numbers indicate the thickness of the specific materials in cm.

水や普通コンクリートより有効な遮蔽材であることがわかった。

図4に鉄, 鉛, びおよびポリエチレンによる多重層の減弱曲線を示す。また, 表2に鉄, ポリエチレン, 鉛, 水および普通コンクリートによる 18MeV 単色中性子の単一層, および多重層における全透過率 (total transmission) を示す。これらの結果によると, 鉄 15cmの後に 5cmのポリエチレンと 5cmの鉄を交互に重ねた遮蔽構造が, 1.8%という透過率を示し, もっとも効果的であることがわかった。このことは, おそらく次のように説明されよう。まず, 最初の15cmの鉄が中性子との非弾性散乱により中性子のエネルギーを低下させ, 次の層であるポリエチレンで, 低エネルギーの中性子を吸収すると共に, H (n, γ) D 反応によりガンマ線を発生する。さらに, 次の層の鉄が, 前に置かれた遮蔽体からのガンマ線を減弱させると共に, 高エネルギー成分をもつ中性子のエネルギーを低下させる。以下, 順次このような経過でくり返されるであろう。

ボロンは低エネルギー中性子に対する遮蔽体としてすぐれていることが報告されている²⁾。丸山等¹⁾ によって報告された鉄とボロン木材からなる多重層 (図5) では 30cmあるいは, それ以上の鉄によって中性子のエネルギーを低下させた後にボロン入り木材を用いるのが効果的であることを示している。このことは, おそらく 18MeV 単色中性子に対しても期待されよう。

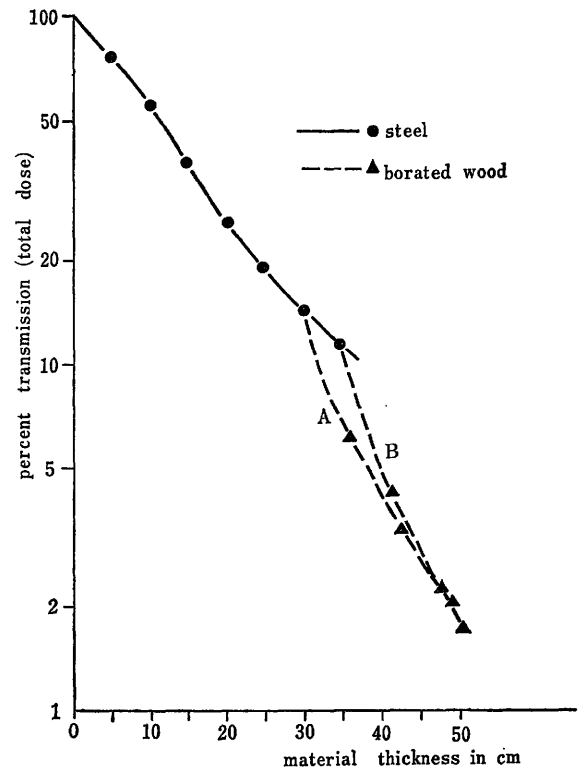


図5 Attenuation curves of 15MeV [T(α , n)] - neutrons in multilayer shields composed of steel and borated wood.¹⁾

文 献

1) T.Maruyama and C.J.Bouts: *Phys. Med. Biol.*
17, 420 (1972)

2) 中性子線の遮蔽に関する試験研究

(中性子委員会 主査 橋詰雅等)

25. 大型サイクロトロン¹⁾の補修作業により発散する放射性空気汚染に関する
調査研究

鈴木間左支, 渡辺征紀, 本郷昭三, 大野 茂, 大畑 勉*

結 言

大型サイクロトロン¹⁾の安全管理の研究の一環として、サイクロトロン¹⁾の補修、保守作業時において、サイクロトロン¹⁾の本体及びD部の内部を開放する際、内部に生じている放射能汚染物がサイクロ室内に飛散し、床や室内置物の表面を汚染し、また補修作業を行う作業員の身体を汚染し、かつ時に吸入摂取されて体内に蓄積されることのあることは、すでに大野²⁾、小西³⁾の調査・研究により明らかになっているが、その放射能空気汚染の実態についてはあまり研究が行われていない。

著者らは放射性空気汚染による吸入被曝評価の基礎的研究の一環として、ここに2~3年に渡り、某大型サイクロトロン¹⁾施設の補修作業時に発生する放射能空気汚染の調査研究を行って来たので、現在までに解明された成績を報告する。

サイクロトロンより発生するエアロゾルの形態及び粒子特性に関する調査・研究

まずサイクロトロン¹⁾本体を開く時に、本体より発生飛散するエアロゾルが、どのような形態で、かつどのような粒子特性をもつものであるかということを確認するため図2に示すような四つの異なる air samplerを用い、ほとんど同じ場所(図1の①の場所)にセットして試料を採取し、3 inchφの NaI シンチレータと200 ヤチネルの波高分析器(東芝製)によって分析を行い、核種の同定と定量を行った。図2の sampler の特性として記した如く、発生するエアロゾルの物理的形態の割合を判定することが可能であると考えられる。

Sampling は、11:00 に開始され、サイクロトロン¹⁾内に空気が導入され、1 気圧となったのは11:05で、次に共振系の開放がはじまったのは11:13で、11:16には共振系は完全に開放された位置に移動した。Sampling はその後、継続され、14:16に Sampling を終了した。

この結果、得られた成績は表2に示す。

* 現在 原研保健物理部

まず、各 sampler とともに Millipore AA Filter が入っているため、これにより捕集された放射性エアロゾルを一つの基準として見ると、これを通過してしまうような空気汚染物は放射能としてきわめて微量であることがわかった。ただ、Sample 1-2 と Sample 3-4 とでは、明らかに Millipore Filter に採取された放射能濃度が異なっている。この理由はよくわからないが、放出される放射性エアロゾルの濃度が少ないため同じ場所でも大きな差異が生じるためか、または sampler の吸引量が1~2と3~4ではかなり異なるため、空気を引込んだ面速が異なるために起る差異によるものか、よくわからない。

Sampler 1 の結果より、放出された放射性エアロゾルの粒子はかなり粒度の大きなものが多いことが予想される(カスケード1段2段が高い)。本郷らの研究によれば、この結果から、この放射性エアロゾルの粒度分布は大体 AMAD (Activity Median Aerodynamic Diameter) で 5.75μm位、Σg=2.1 位のものであると算出

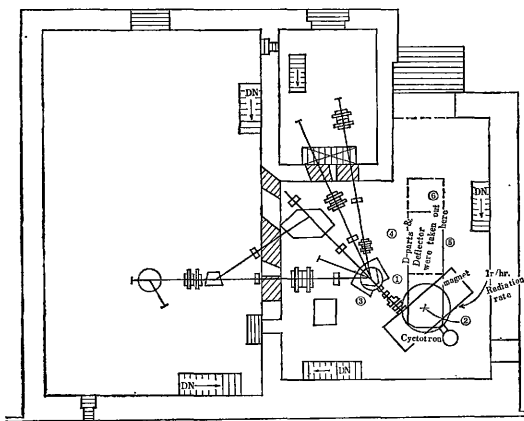
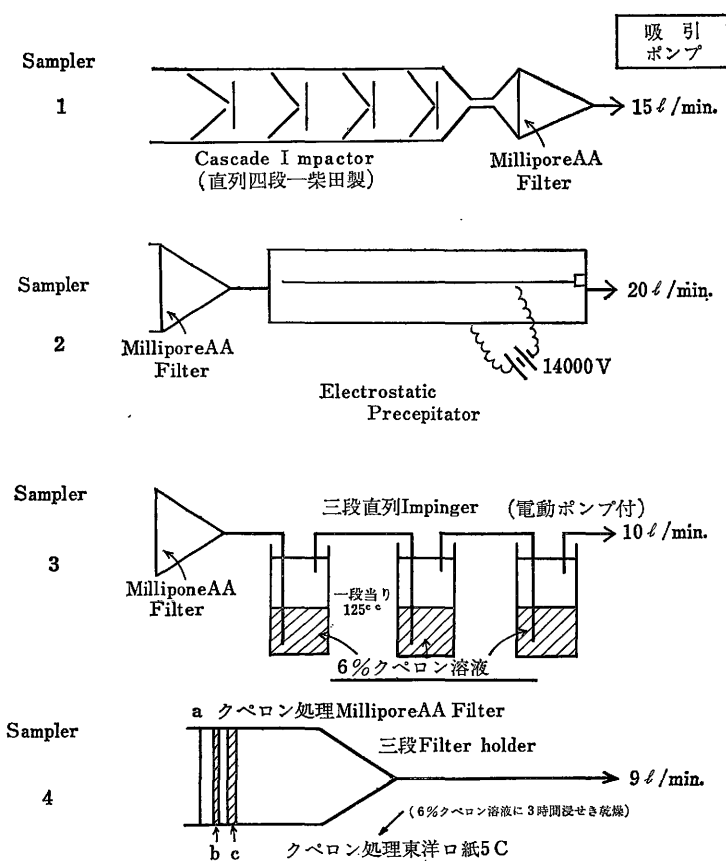


図1 Lay-out Plan of RIKEN Cyclotron and Sampling Posts



Sampler の特性

粒子状エアロゾルの粒度分布を判定出来る

Millipore filter を通過する fume 状エアロゾルを集塵する

ガス状(分子に近い粒子)の Zn, Be などの空気汚染を吸収捕捉する

同上であって口紙上に化学的に吸着する。

図 2

される。

Sampler 2 でも、これに大体附号し、ほとんど大部分(90%以上)のエアロゾルが Millipore Filter で捕捉され、電気集塵器にはほとんどかからないことがわかる。

Sampler 4 でも、ほとんど全部が Millipore Filter に捕捉されている。とくに、この Filter はケベロン浸せきを行っているため、より細かいエアロゾル(特に ^{65}Zn を主体としたもの)まで吸着していると考えられる。しかし、Sampler 3 では Millipore Filter の他に impinger の3段階目だけかなりの放射能が定量された。しかし、これはどうも理解に苦しむ成績で、他の3つの Sampler の結果から推測して、恐らく impinger の溶液の処理のときに、手からの汚染が移行したのではないかと考えられる。もしそう考えると、これも放射能はほとんど Millipore Filter に採取されたことになる。

以上の結果から、この場合、サイクロトロン本体の開

放作業時に飛散した放射性エアロゾルは、ほとんど大部分の放射能が Millipore A A Filter により捕集されるような形態のもので、しかもその粒度分布はかなり大きな粒子が多く(最初はエアロゾルは非常に微細なものであろうと推測していた)、AMAD で $5 \sim 6 \mu\text{m}$ 位、 $\Sigma g \div 2$ 位のものだと考えられた。さらに、PHAによる解析で、この放射能はほとんど ^{65}Zn によるものであろうと考えられ、またその時の空気中濃度は $0.4 \sim 0.7 \times 10^{-6} \mu\text{Ci/l}$ ($\times 10^9 \mu\text{Ci/cc}$) 程度であることがわかった[最大許容濃度は ^{65}Zn で $2 \times 10^{-8} \mu\text{Ci/cc}$]。

サイクロトロン の諸補修作業時における放射性空気汚染の実態と表面汚染の実情

上記の調査研究の結果、サイクロトロンより発生する放射性空気汚染は ^{65}Zn を主体とし、そのエアロゾルは比較的粒度分布が大で、Millipore AA Filter によりほとんどのものが捕捉採取出来るものであることを知ったので、Millipore AA Filter を用い、いろいろな補修作

表 1

			TOTAL COUNT	TOTAL— B.G.	ACTIVITY ($\times 10^{-4}\mu\text{Ci}$)	TOTAL SAMPLING AIR VOLUME	AIR CONCENT OF ^{65}Zn ($\times 10^{-9}\mu\text{Ci/l}$)	TOTAL AIR CONC. ($\times 10^{-9}\mu\text{Ci/l}$)	
CASCADE IMPACTOR	STAGE	1	187	112.5	2.94	15 l/min	0.11	0.39	CASCADE IMPACTOR. STAGE 1=28% 2=54.9% 3=17.7% 4=0
		2	295	220.5	5.94		0.21		
		3	143	68.5	1.79		0.07		
		4	72	INDETE- CTABL	/		/		
	MILLIPORE FILTER		64	"	/	/			
ELECTROSTATIC PRECEPTATOR	M.F.		575	500.5	13.07	20 l/min	0.36	0.39	
	E.P.		120	45.5	1.18	3600 l	0.03		
IMPINGER	M.F.		516	441.5	11.53	10 l/min	0.64	0.85	*may-be, contamination by hand in treatment. of impinger
	STAGE	1	82	INDETE- CTABLE	/	1800 l	/		
		2	78	"	/		/		
		3	221	146.5	3.83		0.21*		
FILTER	MILLIPORE FILTER		526	451.5	11.79	9 l/min	0.73	0.73	
	5C FILTER	1	86	INDETE- CTABLE	/	1620 l	/		
		2	76	"	/		/		

業時におけるサイクロ本体室内の空気汚染の実態とサイクロ本体及びデフレクター内部の若干個所の表面汚染をスマヤ法により調査・検討した。空気採取は前記の各種 Sampler 及び4段直列カスケードインパクトを用いて行い。測定は同じく 3"φ NaI と 200チャンネル PH Aを用いて行った。

調査は全補修作業期間の内、10日間位の間で、とくに一度は調査を行った者が、模擬的にサイクロ本体のDを引出した加速箱内部を乾モップによって掃除をする作業を行って、そのときの空気汚染を出来るだけ加速箱に近い所で採取して測定した。また、可動アース板の加工作業、及び可動アース板の取付作業中の空気汚染を図1の⑤に近い所で、数日間連続して採取して、測定した。また、表面汚染は、D部表面、先端部の鋼板、デフレクターの表面などの一部を Smear テストにて、約 100 cm²をぬぐい取って計測した。

以上の調査の結果は、表2に示す。

試料の内 Smear をのぞく、Sample ①～⑧までは正月休暇あけの8日～9日頃に行ったもので、開放後数日後であって、汚染が最も大きいと考えられる時期である。⑩～⑱までは、それぞれ記載してあるように1月の12日～22日に渡る時期で摘要にある作業が行われた。

これらの結果から、主要点をひろい上げると、次の通り。

1) 作業が殆んど行われなかった午前中、本体より少し離れた図1の③～④の位置で採取した空気濃度は 1.8～0.9×10⁹μCi/cc 程度でほとんど問題はなかったが、本体に近い位置で採取した空気濃度は明らかにこれより一けた高く 16×10⁹μCi/cc 程度で許容濃度に近い。また Cascade よりの結果より見てやはりこのエアロゾルはかなり粒度分布が大きい方によったもので、AMAD にして 4～5 μmのものと考えられる。

表 2 理研サイクロトロン実態調査 Samples 測定結果

	Zn-65	nCi	Volume (ℓ)	μCi/cc	摘 要
	Smear No.1	92.582	100cm ²	9.3×10 ⁻⁴ μCi/cm ²	D部表面デフレクター近く とり出したD先端部円板 デフレクターの一部表面 とり出したD上部先端部円板 デフレクター部ノゾキ窓内側附近 表面
	No.2	45.194	〃	4.5×10 ⁻⁴	
	No.3	142.604	〃	14.3×10 ⁻⁴	
	No.4	108,026	〃	10.8×10 ⁻⁴	
	No.5	859.026	〃	86.0×10 ⁻⁴	
作 業 を 行 っ た 日	Dust Sample ① P. S.	5.588	450	12.4×10 ⁻⁹ μCi/cc	調査者が調査中装着, 約3時間, 個人サンプラー ①の近くにて採取 午前中 作業なし(③の場所にて) 作業なし(④の場所にて) ②に近い所より空気採取する (作業中一第1回) ③の場所にて ④の場所にて 引出した加速箱内表面をコスル作業 (14:30~16:30) 午後 ①の近くにて採取 (作業後一第2回)
	② Cascade 1-1	4.885	900	5.4×10 ⁻⁹	
	1-2	6.349	〃	7.1×10 ⁻⁹	
	1-3	3.612	〃	4.0×10 ⁻⁹	
	1-4	0.650	〃	0.7×10 ⁻⁹	
	M. Filter	0.403	〃	0.45×10 ⁻⁹	
	③ F-3	2.767	1500	1.84×10 ⁻⁹	
	④ F-4	0.971	1200	0.81×10 ⁻⁹	
	⑤ Cascade 2-1	18.201	900	20.2×10 ⁻⁹	
	2-2	18.719	〃	20.8×10 ⁻⁹	
	2-3	5.352	〃	5.9×10 ⁻⁹	
	2-4	1.602	〃	1.8×10 ⁻⁹	
	M. Filter 2-5	1.028	〃	1.14×10 ⁻⁹	
	⑥ F-6	5.203	3000	1.73×10 ⁻⁹	
	⑦ F-7	3.787	3000	1.26×10 ⁻⁹	
⑧ Cascade 3-1	3.100	900	3.44×10 ⁻⁹		
3-2	3.269	〃	3.63×10 ⁻⁹		
3-3	1.647	〃	1.83×10 ⁻⁹		
3-4	0.301	〃	0.33×10 ⁻⁹		
M. Filter 3-5	0.0082	〃	0.01×10 ⁻⁹		
可 動 ア ー ス 板 作 業	⑪ 1/22日	1.664	6000	2.77×10 ⁻¹⁰ μCi/cc	可動アース板とりつけ作業 (Sampling Postは) ④の近く 可動アース板加工作業 (同 上) (同 上)
	⑫ 1/21日	0.605	9000	0.67×10 ⁻¹⁰	
	⑬ 1/20日	0.752	10250	0.73×10 ⁻¹⁰	
	⑭ 1/19日	0.735	9375	0.78×10 ⁻¹⁰	
	⑮ 1/16日	1.067	8500	1.25×10 ⁻¹⁰	
	⑯ 1/14日	0.684	7500	0.91×10 ⁻¹⁰	
	⑰ 1/13日	0.363	8500	0.43×10 ⁻¹⁰	
	⑱ 1/12日	0.960	7875	1.22×10 ⁻¹⁰	

計測器 3 インチ φNaI, 200チャンネルPHA (本郷, 渡辺)

2) 午後, 模擬的に加速箱内をモップで清掃する作業を調査者の1人が行った(約30分位)。このとき, 加速箱の近くに来るだけ近づけて採取した空気の汚染度は非常に高くなり, 50×10⁻⁹μCi/cc 位となり, 明らかに許容濃度を超えた。しかし, 作業後しばらくして, ①の位置で採集した空気汚染は 9×10⁻⁹μCi/cc 位に低下した。Cascadeの結果から, このエアロゾルはいずれもかなり粒子の大きい分布のもので, 少なくとも AMAD が 5μm 以上のものと考えられた。しかし, この時期に図1の③

~④の位置で2時間取った samples の平均濃度は 1.7~1.3×10⁻⁹μCi/cc であり, 上記の2つの samples とは著しく異なる値を示している。このことは, このような作業時には空気放射能汚染は同じ室内の少し離れた場所でも, 非常に異なるものであることを示している。とくにエアロゾルの粒度がかなり大きい場合には, このようなことがおこりやすいと考えられる。

3) この作業中及び作業後に渡る3時間, 模擬作業を行った調査者の体に装着した個人エアーサンプラーの示

トンの丘が高く出るため NaI によっては他核種の同定は極めて困難であり、定量は Ge によってもかなりの誤差をまぬがれない。正確な定量のためには、おそらく化学分離を併用する方がよいであろうが、今回はそこまで追究しなかった。Re, Os の放射性核種は、おそらくタングステンのセプター陽子による放射化によって生じたものと考えられる。詳しくは、末尾の文献を参照されたい。

文 献

- 1) 大野 茂 他; 廃棄物および人尿中の ${}^7\text{Be}$ について, 第20回日本化学会年会予講集 (1968)
- 2) 小西, 小野, 吉沢; サイクロトン作業従事者の体内汚染について, 保健物理, 4, No 3 (1969)
- 3) K. Kitao, T. Ohata; Gamma-ray Analysis on Radioactive Aerosol and Dust in the Machine Hall of a Cyclotron, *Health Physics*, 21, 475-479 (1971)

附. サイクロトロンの建設経過

平 本 俊 幸

昭和44年5月、原子力委員会は「サイクロトンによる中性子線医用懇談会」(座長、武藤俊之助委員)を置き、速中性子線によるがん治療の研究推進について検討し、昭和44年6月、次の結論を得て原子力委員長に報告した。

- 1) がん治療にとって、速中性子線の照射は有望な手段であると認められるので、早急にその実用化をはかる必要があり、可及的すみやかにこれに関する研究に着手すべきである。
- 2) 本研究のために必要な中性子線源としては、現在のところサイクロトンが適当である。
- 3) 本研究を実施する機関としては、組織、実績等からみて放射線医学総合研究所が適当である。また、必要に応じ関連機関の協力を求めることを考慮すべきである。

なお、本研究を実施するために設置されるサイクロトンを利用して短寿命放射性同位元素を生産できるので、この医学的利用についても研究を推進する必要がある。

この報告にもとづき原子力委員会は

- 1) 本研究に必要な医療用サイクロトロンを、昭和45年度より放射線医学総合研究所において建設することが適当である。
- 2) 本研究を実施するにあたっては、必要に応じ関連機関の協力を求めることとする。

旨の決定をおこなった。

本研究所は、この決定にもとづき、昭和45年度予算要求をおこない、医用サイクロトン装置建設費として総額795百万円(4カ年国庫債務負担、45年度159,46,47年度各238.5,48年度159百万円)が昭和45年度予算に計上された。その後昭和45年2月、放医研は「サイクロトン建設準備委員会」を設置した。同委員会は所内の関係研究者から構成されたが、所外からもサイクロトン装置に関する専門家、放射線治療に関する専門家および放射性同位元素を利用した診断に関する専門家として、東京大学原子核研究所、平尾泰男教授、東京教

育大学理学部、三雲昂教授、東京大学医学部、宮川正教授および千葉大学医学部、寛弘毅教授を委嘱した。同委員会はサイクロトン装置に関し、利用、技術および建屋の面からそれぞれ検討するための委員会を設け、慎重に検討を重ねてきた。

同年5月、同委員会は本研究所に建設する医用サイクロトンのメーカーとしては、実績、技術的内容からみて、オランダ・フィリップス社が適当である旨の結論に一応達した。しかしながら、フィリップス社との契約に関する約2カ月にわたる交渉が不調に終わったため、仕様を若干改訂し、改めて同年11月入札に付した。この入札にはフィリップス社、米国TCC社、仏国トムソンCSF社が参加し、結局トムソンCSF社が落札した。

この時点において技術部内にサイクロトン準備室が設置され、サイクロトン建設準備委員会の事務局をつとめると同時に、技術的事項の接渉にあたることとなった。トムソンCSF社との技術的事項の検討と交渉には相当の時間を要したが、昭和46年2月正式な契約がかわされた(主たる契約の相手は国際技術交易社)。

サイクロトン装置の主要性能を表1に示した。図-1はサイクロトロン断面図である。トムソンCSF社は現在までに米国メリーランド大学、仏国オルセイ国立研究所、グルノーブル大学およびベルギー、ルーバン大学へAVF型サイクロトロンを納入実績をもち、当研究所に納入されるものはルーバン大学に納入されたものとほぼ同一のものである。

一方建屋については、サイクロトン棟建設費として総額550百万円(3カ年国庫債務負担、46年度および47年度各220百万円、48年度110百万円)が昭和46年度予算に計上された。建屋の概念設計はサイクロトン準備委員会、さらにトムソンCSF社で検討が重ねられ、詳細設計は昭和46年4月より建設省関東地方建設局営繕部を中心にして、サイクロトン装置と直接関係をもつ部分については、サイクロトン準備室およびトムソンCSF社との間ですすめられた。また建屋のうち、各種実験研究用の部分については、利用専門委員会に中性子治療、生物実験、RI生産関係のワーキンググループを設

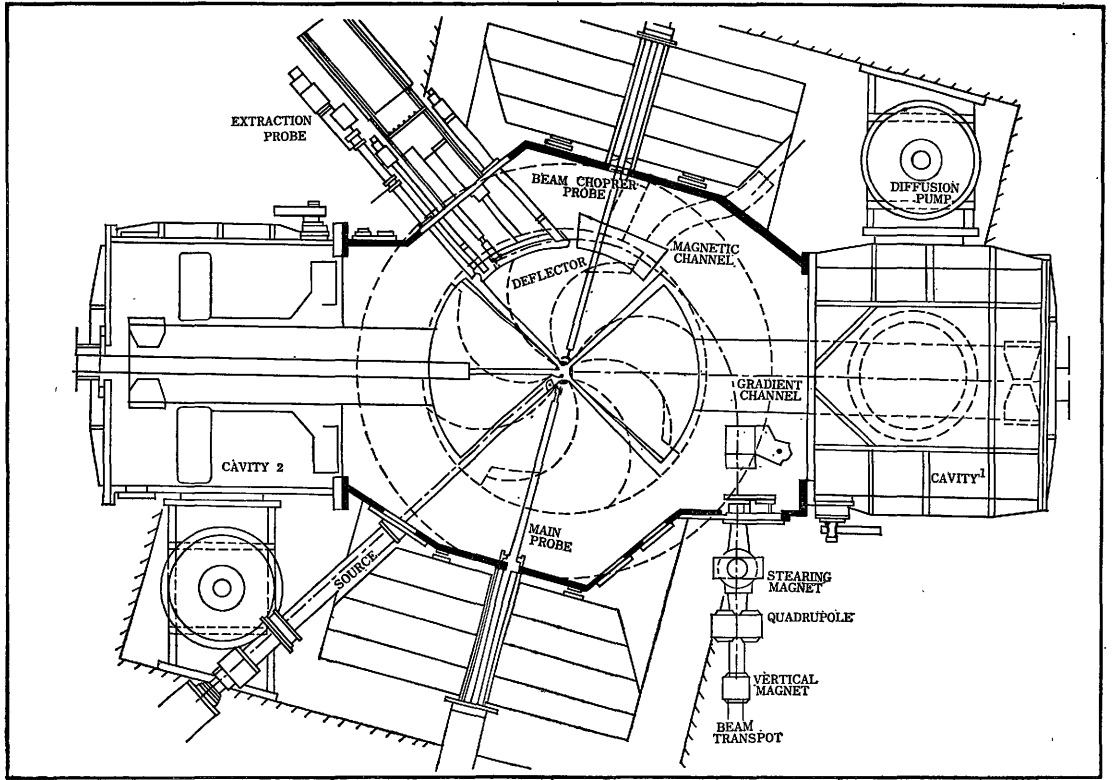


図1 Cross section of NIRS isochronous cyclotron

けて専門的に検討し、関東地方建設局営繕部に設計要望資料を提出した。

建屋の位置は病院棟との連絡の容易さ、土地の有効利用等が考慮された。中性子治療関係では基本的な方針として、患者は横臥した状態で照射することとしたため、サイクロトロン装置の位置との関係から患者照射関係の室を地階に設置し、地下通路で病院棟と結ぶことにした。短寿命同位元素関係は、生産は1階でおこない、その医学的利用は2階でおこなうこととし、病院棟2階と新設通路にて連絡させることにした。図2にサイクロトロン棟の平面図および一部の断面図を示した。建屋総面積は、 $3,050m^2$ である。図から分るように建屋の一部で照射治療部、RI生産部、RI医学利用(診断)部が地階から2階まで重なるところがある。これは各階間の遮蔽等を考慮した場合、得策でないことは明らかであるが従来の建屋との関係等からいって止むを得なかった。なお設計の段階において建屋の遮蔽壁、空調排気、安全管理上の問題点等について放射線安全の見地からも検討す

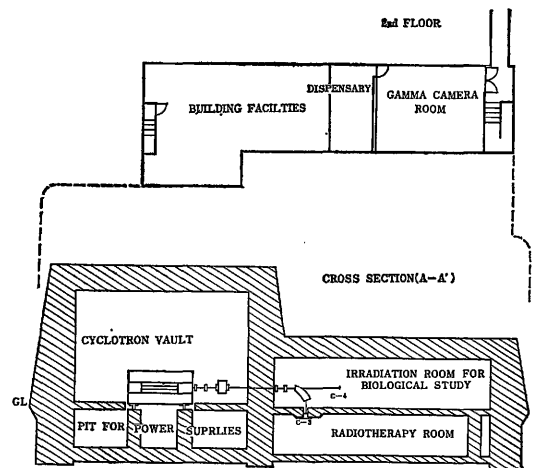


図2-A Cyclotron building

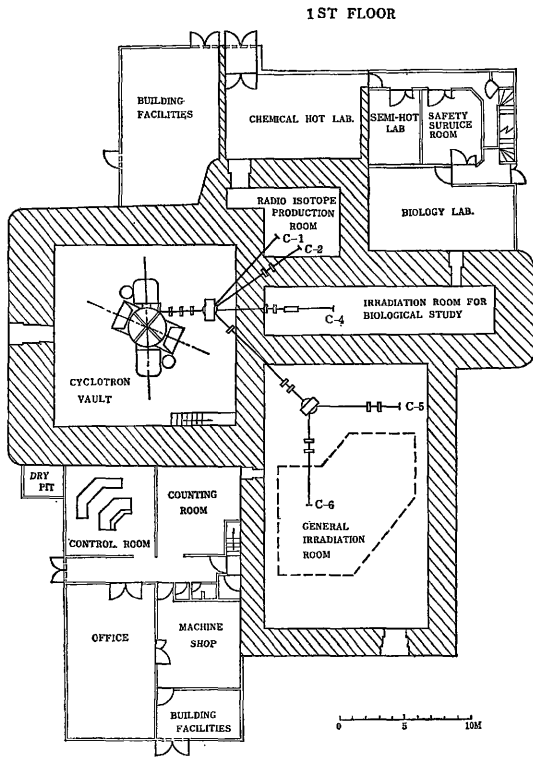


図2-B Cyclotron building

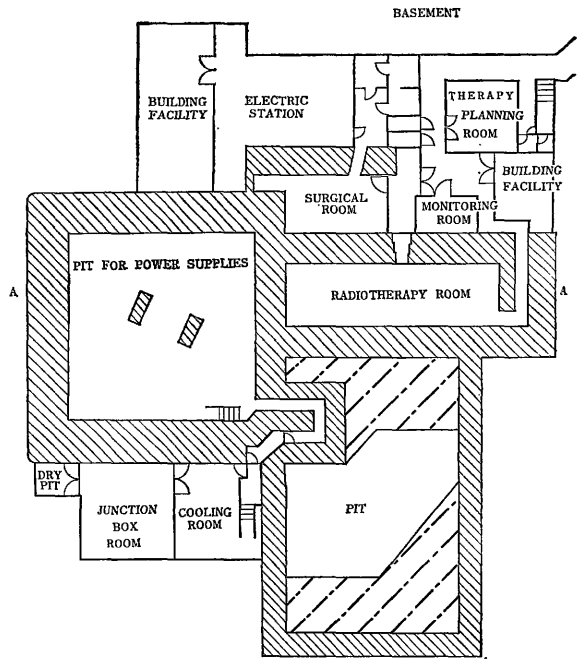


図2-C Cyclotron building

るため、当研究所安全会議において審議された。

サイクロトロン棟の最終的な設計は建築工部門が昭和46年6月に完了、同年8月直ちに建築工着工の運びとなった。次いで、昭和47年1月、2月に電気設備工機械設備部門の順に完了し、相次いで関連工事にはいった。表2は、建設工事の工程を示したものである。トムソンCSF社の現場におけるサイクロトロン組立ての工程との関係で、サイクロトロン本体室、本体室内クレーン、冷却室および受変電施設は特に昭和47年9月初旬までに完成するよう努力がはらわれた。サイクロトロン組立て工程と建屋建設工程の調整において、建屋工事が外溝部に移った工事完了前の2~3カ月の間はサイクロトロン装置部品の搬入、冷却水供給時期等に最も意を用いた。

建設途中において、各工事間の取り合いの関係等から各種工事にそれぞれ若干の変更があったが、工程はほぼ予定通りに進行し、昭和48年4月に竣工した。各工事に要した費用は次のとおりである。

建築工事 306,628 (千円)

電気工事	38,962 (〃)
機械設備工事	100,910 (〃)
ガス工事	695 (〃)
クレーン工事	23,870 (〃)
鑿泉工事	6,150 (〃)
受変電設備	72,785 (〃)

サイクロトロン装置は仏国および日本製造分は大別され、日本製造分については下記の下請業者の選定を許可した。

マグネットヨーク	住友重機械工業株式会社
冷却水マニホールド	株式会社日本原子機械製作所
冷却水システム	オルガン株式会社
スイッチング及びベン	
ディングマグネット	神鋼電機株式会社
真空タンクおよび	
高周波レゾネーター	日本酸素株式会社
各種電源装置	東京電子技研株式会社
四極マグネット	東北金属工業株式会社

排気システム

日本酸素株式会社

昭和47年10月サイクロロン棟本体室の完成とともにサイクロロンの組立てが開始された。

据付け、組立て工程は、日本製造分の一部遅延、仏国からの輸送ならびに通関手続きによる遅延、あるいは建

屋電気設備の事故等のため当初の予定から一部変更を余儀なくされた。しかし、現在のところ若干の遅れはあるものの大幅な修正を要するに至っておらず、ほぼ順調に進行しているといえる。

表-2 建屋工程表

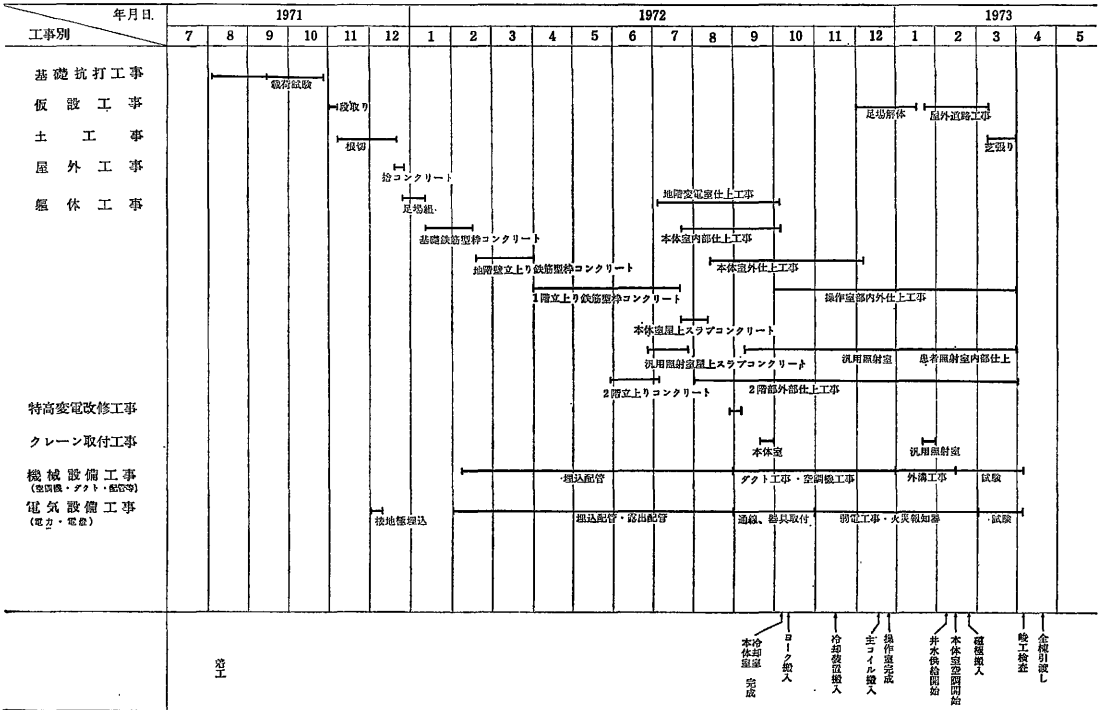


表-1 Main characteristic of NIRS isochronous cyclotron

Electromagnet		• Angular span	20°
-Number of sectors per pole	4	-Gradient correction	
-Magnet height	2.60m	• Type of channel	variable quadrupolar field
-Width	2.30m		
-Length	5.10m	-Beam guide	
-Weight (approx.)	200 metric tons	• Focusing lens	2quadrupoles ϕ 80
-Pole diameter	2.15m	• Steering magnet	$\pm 2.5^\circ$
-Sector diameter	2.10m	Probes	
-Maximum gap over valleys	40.5cm	-Main probe	
-Minimum gap over hills	16.6cm	• Range	5cm/100cm
-Maximum average induction at extraction radius (70MeVp, 35MeVd)	13.3kg	• Adjustment	remote-controlled
-Maximum induction over hills (70 MeV)	17kg	• Head	differential
-Number of ampere-turns in main coils	320,000	-Extraction probe	
-Main coils maximum current	900A	• Range	85cm/95cm
-Number of circular coils (gradient correction)	12 pairs	• Adjustment	remote-controlled
-Maximum current in circular coils	700A	• Head	integral
-Number of harmonic coils	8 pairs	Pumping system	
-Maximum current in harmonic coils	30A	-Oil diffusion pumps	$2 \times 12.000 \frac{l}{sec}$
Radio-frequency system		-Primary mechanical pumps	
-Number of dees	2	• Main pump	90 m ³ /h
-Number of cavities	2	• Auxiliary pump	3 m ³ /h
-Dee angle	86°	• Primary pump of vacuum-locks	11 m ³ /h
-Minimum dee to ground gap	39mm	-Roots blower	400 m ³ /h
-Beam space in dee	38mm	Power supplies	
-Frequency range	11-23 MHz	The various power supplies required for the cyclotron include the following :	
-Cavity tuning	automatic	-1 Power supply at 200kw-900A, stability $2 \cdot 10^{-5}$	
-Frequency stability	better than 10^{-8}	Main coils	
-Type of excitation	by amplifier	-1 Power supply at 200kw-20A, filtered	
-Power of pre-amplifier stages	$2 \times 1kw$	Power tetrodes	
-Amplifier tubes	THOMSON-CSF TH520C	-12 Power supplies 100 to 700A, stability 10^{-3} (x)	
-Power applied to final stages	200kw	Circular coils	
-Dee voltage	50kV	-2 Power supplies 30A, stability 10^{-3} (x)	
-Rated amplitude stability	better than 10^{-8}	Harmonic extraction coils	
-Operating modes	push-pull and push-push	-2 Power supplies 30A, stability 10^{-3} (x)	
Ion source		Harmonic injection coils	
-Type	Livingstone-Jones	-1 Power supply 80kV-3mA, stability 10^{-8} (x)	
-Location	internal	Electrostatic deflector	
-Positioning	remote-controlled	-1 Power supply 1000A, stability 10^{-4}	
-Maximum arc current	3 A	Magnetic channel	
-Extracting electrode	movable	-1 Power supply 300A, stability 10^{-2}	
Extraction		Source filament	
-Electrostatic deflector		-1 Power supply 500V-3A, stability 10^{-8}	
• Maximum field	130 kV/cm	Ion source	
• Maximum voltage	70 kV	-3 Power supplies 20A, stability 10^{-2}	
• Angular span	55°	Beam line	
• Positioning	remote-controlled		
-Magnetic channel		(x) Quoted stabilities are long term. The short term guaranteed stability of such power supplies is 10^{-4} or better.	
• Maximum induction	2.5 kG		

Beam characteristics**-Energy**

Particle	Goal
P	8 — 60
d	16 — 35
³ He	24 — 93
α	32 — 70

-Beam current

P (8—40 MeV)	20 (uA)
P (40—60 MeV)	10
d (16—35 MeV)	40
³ He (24—80 MeV)	20
³ He (80—93 MeV)	10
α (32—70 MeV)	20

Beam transport for external beam line-system

Channel 1 }	Isotope production
Channel 2 }	
Channel 3)	Fast neutron beam for therapy
Channel 4)	Fast neutron beam for biological study
Channel 5 }	Charged particle for fundamental study
Channel 6 }	
