



Title	中性子線とX線の混合二分割照射によるマウス扁平上皮癌由来の培養細胞における回復に関する研究
Author(s)	馬嶋, 秀行
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1983, 43(11), p. 1307-1317
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/15416">https://hdl.handle.net/11094/15416</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

# 中性子線とX線の混合二分割照射によるマウス扁平上皮癌由来の 培養細胞における回復に関する研究

日本大学大学院歯学研究科歯科基礎系専攻（指導：西連寺永康教授）

馬 嶋 秀 行\*

（昭和57年12月14日受付）

（昭和58年2月23日最終原稿受付）

## The Repair of Sublethal Damage in Cultured Cells Derived from a Mouse Squamous Cell Carcinoma Following an Irradiation of Mixed Neutrons and X-Rays

Hideyuki Majima\*

Nihon University Graduate School of Dentistry Tokyo, Japan

---

Research Code No.: 402

---

Key Words: Neutrons, Mixed beam, PLD repair, SLD repair,  
RBE

---

The effect of combined high-and low-LET irradiations on the cultured murine squamous carcinoma Sq-1979 cells were studied. Neutrons were produced by NIRS cyclotron by bombarding 30 MeV neutrons on a beryllium target. An x-ray unit was operated at 200 kVp. The cells were irradiated with split-dose schedules to investigate the repair capability. Firstly, Elking-type recovery curves were obtained in 4 irradiation schedules, i.e., X-X, X-N, N-X, N-N. X-ray and neutron doses were 6 Gy and 4 Gy respectively. The most substantial repair was observed following two x-ray doses, although the mixed beam modalities inhibited the repair of sublethal damage as well as the two neutrons doses. Secondly, the cell survival curves were obtained following graded doses of x-rays or neutrons given of 0, 3, and 22 hrs after a priming dose of 6 Gy of x-rays or 4 Gy of neutrons. The mixed beam irradiations (X-N or N-X) given with a treatment interval of 3 hrs inhibited the repair of sublethal damage, indicating a synergistic effect of the mixed beam. At a treatment interval of 22 hours N-X and N-N groups demonstrated a slight synergistic effect, but, X-N group appeared to lost the synergism within 22 hours. These results indicate that the synergistic effect between low- and high-LET mixed beam might be related to the cellular capability of repairing sublethal damage.

### 1. 緒 言

一般に細胞にX線を照射した場合、亜致死障害の回復が観察される<sup>1)</sup>が、これに対し、高LET (linear energy transfer) 放射線を照射した場合では亜致死障害の回復は全く示されないか、ある

いは非常に小さく観察される<sup>2)-7)</sup>。高LET線は他に、酸素効果比の減少<sup>8)9)</sup>、潜在的致死障害 (Potentially Lethal Damage, 以下 PLD) 回復の抑制<sup>10)11)</sup>、細胞周期内における放射線感受性変化の減少<sup>12)-14)</sup>などの特徴をもち、悪性腫瘍の治療に有効な手段として注目されているが、正常組織に対する障害が大き<sup>15)-17)</sup>、また、治療可能患者数が少ないなどの欠点を合わせても放射線であ

---

\*現在 東京大学医学部放射線基礎医学教室

Present address: Department of Radiation Biophysics, Tokyo University.

る。これらの欠点を補うため、近年、高 LET 線と低 LET 線を組み合わせて照射する混合照射法が提唱され、アメリカ合衆国、および日本で臨床トライアルが行なわれ、良好な治療成績が報告されている<sup>18)~20)</sup>。

高 LET 線と低 LET 線を組み合わせて照射する混合照射法の生物学的基礎研究では、Barendsen<sup>21)</sup>が  $\alpha$  線と X 線の組み合わせによる同時混合照射法を用い細胞を照射した結果、求められた生残率は各々の放射線照射によって得られる生残率の積と等しい、すなわち相加効果であると報告しているが、それに対し、中性子線と X 線の同時混合照射で Masuda<sup>22)</sup>は、また、Neon 線と X 線の同時混合照射で Ngo<sup>23)</sup>は、各々の照射で得られる生残率の積より低い生残率を示し、すなわち相乗効果を報告している。また、二種の放射線照射の間に間隔時間をおき混合照射を行なった実験では、Railton<sup>4)</sup>が照射間隔を 0 ないし 3 時間とし調べ、さらに Durand と Olive<sup>24)</sup>は照射間隔を 4 時間とし調べた結果、 $\gamma$  線あるいは X 線と中性子線の混合照射の順序に関係なく亜致死障害回復を抑制することを示している。しかし、Ngo<sup>23)</sup>は Neon 線と X 線の組み合わせで、二回目照射に対する線量効果生残率曲線（以下、生残率曲線）を調べた結果、照射間隔が長くなると両放射線の相乗効果が失われることを示している。これらの結果は、混合照射によって得られる相乗効果が細胞の放射線による亜致死障害回復に密接に関係していることを示唆する。

本実験では、まず各照射線量(Dose/fraction)として、iso-effect を与える線量、すなわち X 線で 6Gy、中性子線で 4Gy を選び、二分割照射法の原理を応用して、X 線単独照射、中性子線単独照射および X 線と中性子線の組み合わせによる混合照射等を行ない、いわゆる Elkind 回復曲線を、次いで、分割照射法の二回目照射の線量を変化させ、二回目照射に用いる放射線に対する細胞の生残率曲線を求めた。得られた結果を考察するにあたり本稿では、中性子線を X 線の混合照射により得られた生存率が、各々の放射線の単独照射線量を照射したときの生残率の種に等しい場合を相加効

果、それより低い生残率を求めた場合を相乗効果と定義し、得られた生残率あるいは生残率曲線の形状より混合照射における効果を調べた。

## 2. 実験材料と方法

### i) 細胞と培養方法

実験に用いた Sq-1979 株培養細胞は、浦野らにより分離された C3H マウス頬部自然発生扁平上皮癌(NRSI)<sup>25)26)</sup>の細胞を、1979年に培養継代株として樹立したものである。実験には、初代培養から単層培養として約 30 代を経過したものを用いた。細胞は、10%牛胎児血清添加の Eagle MEM (Minimum Essential Medium) (日本水製)を用いて、37°C、5%炭酸ガス培養法によって培養された。この場合、細胞集団の倍加時間は約 14 時間であり、細胞の播種率 (Plating efficiency) は 30~50%であった。

照射実験には対数増殖期にある細胞を用い 0.1%トリプシンと 0.5%EDTA 液の等量混液を用いて単離分散、遠沈後、新しい培養液に懸濁して細胞原液とした。次いで血球計算盤を用い細胞濃度を測定した後、最終的に約 100 コの生残細胞コロニーを形成するように適当に希釈してプラスチックフラスコ (Falcon 社製 #3012) に細胞を播種した。播種した細胞は、2~3 時間 37°C で培養し、細胞附着後、中性子線または X 線照射に供した。照射後、実験フラスコを 9~14 日間炭酸ガス培養器に静置して、生残細胞のコロニーを形成させた。形成された細胞コロニーを固定染色後、50 コ以上の生残細胞を含むコロニー数/フラスコを計測して、細胞の生残率を求めた。

PLD 回復に関する実験では、細胞は定常期に達するまで培養し、増殖停止後さらに 3 日間培地の交換をせずに経過させたものを使用した。細胞は、照射後にただちに 37°C 炭酸ガス培養器中に戻し、以後、経時的に細胞生残率の検定に供した。なお、細胞の播種率は照射群と同条件下で各時間毎に調べ、生残率の補正を行なった。

### ii) 照射方法

X 線方法には島津社製信愛 250 型 X 線装置を用い、照射条件は、200kVp, 20mA, S.S.D. 50cm, 0.5 mmCu ならびに 0.5mm Al 使用 (H.V.L.: 1.2mm

Cu), 平均線量率1.0Gy/minとし, 実験材料は, 20~25℃の室温で回転照射した。

中性子線照射には, 放射線医学会総合研究所(以下, 放医研) 医用サイクロトロンで加速した30 MeV 重陽子の Be (d, n) B 反応によって生じた治療用速中性子線を用い, 室温照射を行なった。中性子線の build up を防止するため, 実験材料は 10mm のルサイト板 2 枚を通してコリメーターの先端部に固定した。線量測定は実験用フラスコが固定された位置にて EG & G 社製 0.1ml 電離箱を用いて行なわれた。照射線量率は, およそ 0.7 Gy/min であった。

X線と中性子線の混合照射実験では, 中性子線照射室とX線照射室との間に距離が300mほどあるので実験材料輸送のため約10分を必要としたが, 連続照射の場合, 便宜上照射間隔をゼロ時間と表現した。なお, 実験材料輸送中における温度は15℃であった。

### 3. 結 果

i) X線および速中性子線の単独照射に対する細胞生残率曲線と中性子線の RBE

Sq-1979細胞の中性子線およびX線に対する生残率曲線を Fig. 1 に示した。実験点は3コのフラスコを用い求めた実験結果の平均を表わすが, 低線量域 (X線: 0~9 Gy, 中性子線: 0~6 Gy) の実験点は LQ モデル (linear-quadratic model<sup>27)</sup>) に適合させて曲線を求め, また, 高線量域 (X線: 9~15Gy, 中性子線: 5~9 Gy) の実験点ではシングルヒットマルチターゲットモデル<sup>28)</sup>に適合させて曲線を求めた。生残率曲線の上

記各線量域でのパラメーターは, Table に示した。この結果に基づいて中性子線に対する細胞の RBE 値を算定した結果,  $D_0$ 比では1.71, また, 低線量域での RBE 値は, 生残率90%で3.72, 50%で2.03, 10%で1.52, 5%で1.45となった。

ii) X線, 中性子線による PLD の回復  
定常期に達した Sq-1979細胞に, 互いに iso-

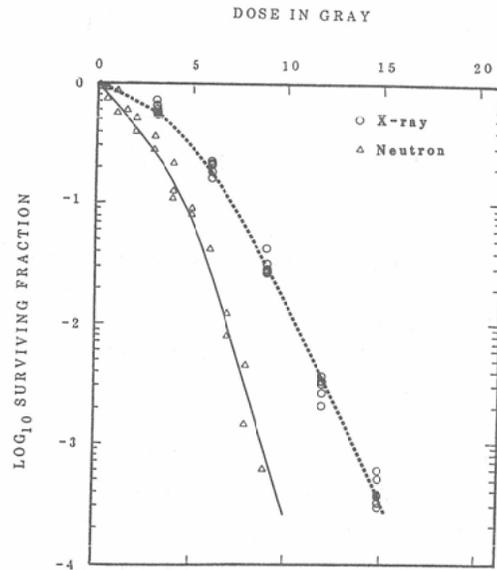


Fig. 1 Dose effect-survival curves of Sq-1979 cells vs various doses of NIRS cyclotron-produced 30 MeV ( $d^+ \rightarrow Be$ ) neutron, and 200kVp x-rays. Curves were fitted by linear-quadratic model for low dose level, i.e., 0~9 Gy for x-rays, and 0~6 Gy for neutrons, and by multi-target model for high dose level, i.e., 9~15 Gy for x-rays, and 5~9 Gy for neutrons.

Table Survival curve parameters of Sq-1979 cells with 200kVp X-rays and 30 MeV neutrons. The experimental data were fitted to linear-quadratic model and single-hit multi-target model. RBEs are calculated by using these parameters

	X-rays	(Calculated dose)	Neutrons	(Calculated dose)	RBE X/N
Multi-target model $D_0$	1.38 Gy	(9-15 Gy)	0.808 Gy	(5-9 Gy)	1.71
n	20.0	(9-15 Gy)	52.3	(5-9 Gy)	
Linear-quadratic model $\alpha$	$3.49 \times 10^{-2} \text{ Gy}^{-1}$	(0-9 Gy)	$2.99 \times 10^{-1} \text{ Gy}^{-1}$	(0-6 Gy)	
$\beta$	$3.89 \times 10^{-2} \text{ Gy}^{-2}$	(0-9 Gy)	$3.84 \times 10^{-2} \text{ Gy}^{-2}$	(0-6 Gy)	
90% S.F.	1.26 Gy		0.338 Gy		3.72
50% S.F.	3.80 Gy		1.87 Gy		2.03
10% S.F.	7.26 Gy		4.78 Gy		1.52
5% S.F.	8.34 Gy		5.76 Gy		1.45

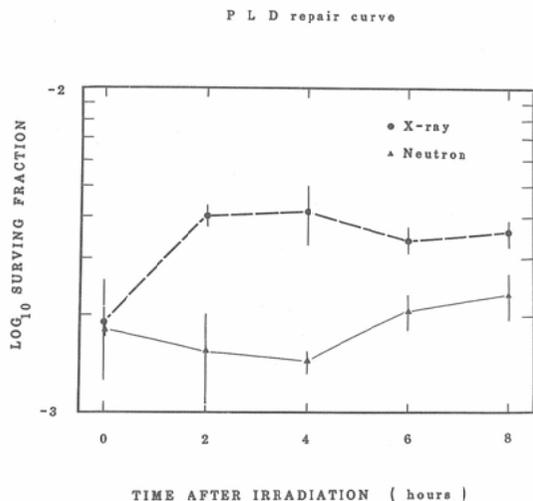


Fig. 2 Repair of potentially lethal damage (PLD) in Sq-1979 cells. The cells were irradiated with 200kVp x-rays (12 Gy) or NIRS 30 MeV ( $d^+ \rightarrow Be$ ) neutrons (8 Gy) in the density inhibited stationary phase of growth and subcultured up to 8 hrs after the exposure. The bars indicate the standard deviations.

effect を与える X線12Gy および中性子線 8Gy を 各々照射後、直ちに炭酸ガス培養器に戻して、経時的に最長 8 時間まで生残率の変動を調べた。その変動は Fig. 2 に示した。中性子線照射の場合、照射後の生残率はほぼ一定であったのに対し、X線照射の場合、照射後 2 時間の時点で生残率が約 2 倍に上昇し、以後生残率は大きく変化を示さなかった。

iii) X線、中性子線による分割照射と混合分割照射による細胞の回復

X線、中性子線の二分割照射ならびにその二分割照射法のどちらか一回を X線または中性子線とする混合分割照射を行ない、照射間隔を変化させた時の生残率の変動を求めた。一回の照射線量は、互いに iso-effect を示す放射線量とし、この場合、X線 6Gy、中性子線 4Gy を一回線量とし用いた。すなわち、X線では 6 Gy + 6 Gy、中性子線では 4 Gy + 4 Gy、混合照射では、X線 6 Gy および中性子線 4 Gy の組み合わせとした。実験は各組とも同じ世代の細胞を用い、同じ培養条件下において照射を同時に平行して行なった。4 組の実験結

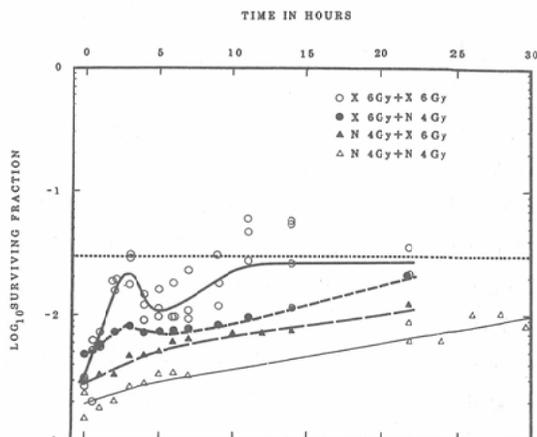


Fig. 3 Split-dose experiments with Sq-1979 cells. Iso-effect dose, i.e., 6 Gy for 200kVp x-rays and 4 Gy for 30 MeV ( $d^+ \rightarrow Be$ ) neutrons, were chosen for each fraction of doses. The survival changes in four groups, X-X ( $\circ$ ), X-N ( $\bullet$ ), N-X ( $\triangle$ ), N-N ( $\blacktriangle$ ), were obtained as a function of various time intervals. Short dashed line shows theoretically full level of SLD repair.

果は Fig. 3 に示したが、この実験結果は、いわゆる Elkind 型回復曲線の比較となる。

X線二分割照射では、照射間隔 3 時間で生残率は最初のピークに達し、その後、照射間隔 10 時間より 22 時間まではほぼ一定の値となった。これに対して、中性子線二分割照射による曲線は、サイクロンマシンタイムの都合により、照射間隔 7 時間より 22 時間までの間は実験点が欠いているが、X線の場合に顕著な 3 時間目のピークは認められず、照射間隔 22 時間における生残率は、4 組の照射法 (X-X, X-N, N-X, N-N) の中で一番低い値となった。中性子線二分割照射の場合、照射間隔を 30 時間に延長しても、細胞の生残率は依然として X-X の回復レベル (図中、点線) のおおよそ 30% であった。

初回照射に X線を用いた場合に混合照射で得られた曲線は、全体として、X線二分割照射の曲線に良く似た形を示した。すなわち、照射間隔 3 時間で生残率のピークを示し、以後 5 時間から 22 時間まで生残率は緩慢ではあるが上昇を続け X線二分割実験のレベルに近づいている。しかしながら、照射間隔 3 時間における生残率上昇の程度は、X

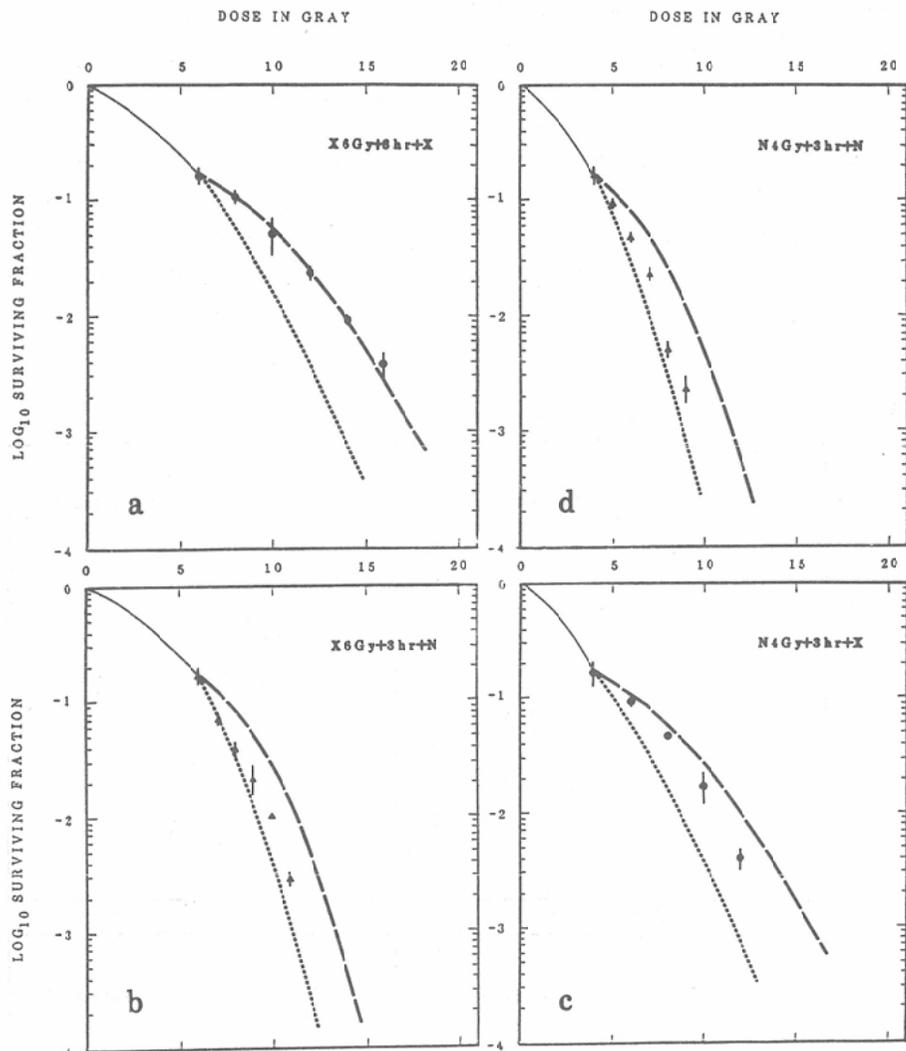


Fig. 4 Survival data of Sq-1979 cells irradiated with graded test doses of neutrons or x-rays with 3 hrs incubation after priming exposure of x-rays (6 Gy) or neutrons (4 Gy). Long dotted lines show theoretically defined curves for full repair, and short dotted lines indicate no repair. The bars indicate the standard deviations.

線二分割照射曲線の場合に比較し小さい。次に、初回照射に中性子線を用いた場合は、X線二分割およびX線+中性子線で示されたような3時間目のピークは認められなかったが、生存率は5時間目まで上昇し、以後22時間目までゆるやかに上昇を続けている。

iv) 二分割照射における二回目照射に用いる放射線に対する細胞の線量生存率効果

前記4種の組み合わせによる分割照射法において、二回目の照射における線量を種々に変化させ、生存率の線量生存率効果を求めた (Fig. 4, 5)。照射間隔は、X線による回復が達せられる3時間および22時間とし、初回照射線量 (conditioning dose) は、前と同様X線 6 Gy、中性子線 4 Gyとした。図中、破線は、生存細胞の亜致死障害が完全に回復した場合を想定した時の反応 (repair),

すなわち、単独照射による生残率曲線の再現を表わす。点線は、亜致死障害が全く回復されない時を想定した反応 (no repair), すなわち、二回目の照射に用いた放射線を単独照射したときに得られる生残率曲線 (Fig. 1) 上で、初回照射によって与えられる生残率の点 (iso-effect survival level) からその以降を引き継ぐ部分を表わす。

照射間隔 3 時間を用いたとき各組み合わせによ

り得られた線量効果曲線は、Fig. 4a, 4b, 4c, 4d に示した。X線 (X+X var (variable)) による回復反応 (Fig. 4a) では、実験点が破線、すなわち生残率曲線の再現によく一致している。これに対し、混合照射の X+N var, および N+X var, さらに中性子線 (N+N var) による回復反応 (Fig. 4b, 4c, 4d) の実験点はそれぞれの破線 (repair) と点線 (no repair) の中間に位置している。

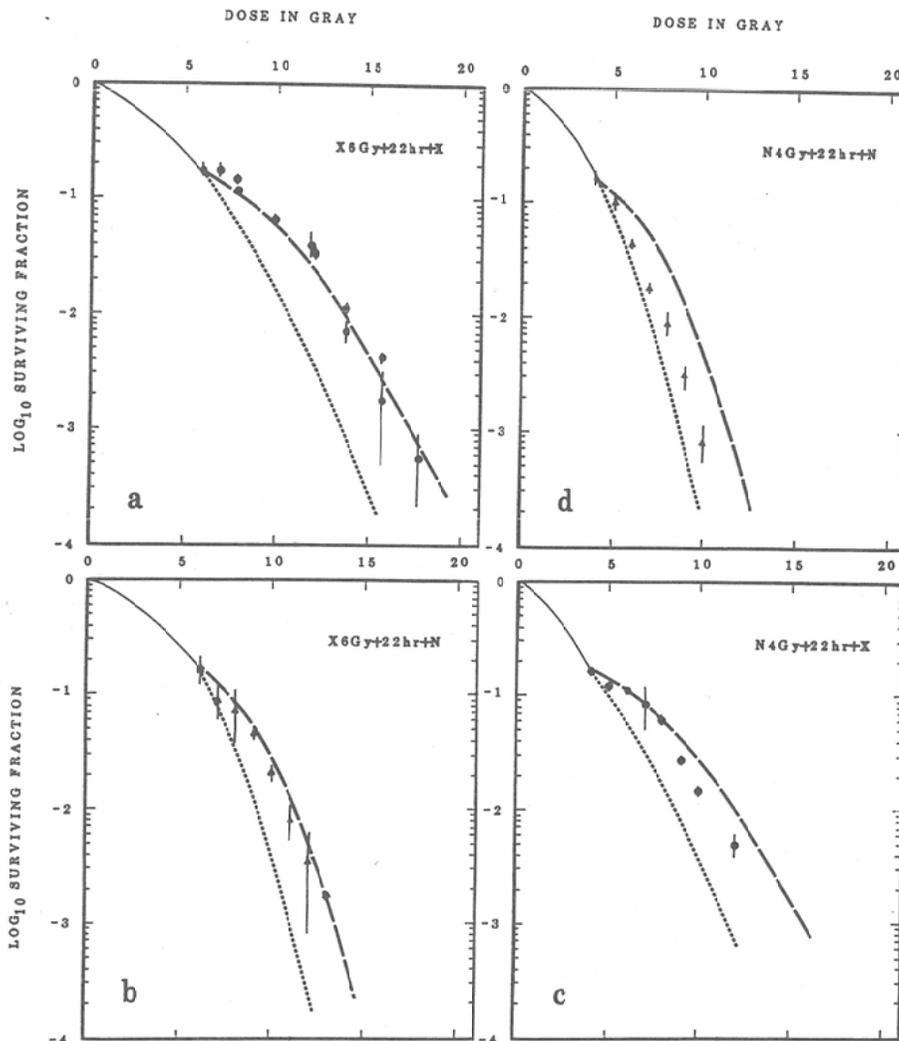


Fig. 5 Survival data of Sq-1979 cells irradiated with graded test doses of neutrons or x-rays with 22 hrs incubation after priming exposure of x-rays (6 Gy) or neutrons (4 Gy). Long dotted lines show theoretically defined curves for full repair, and short dotted lines indicate no repair. The bars indicate the standard deviations.

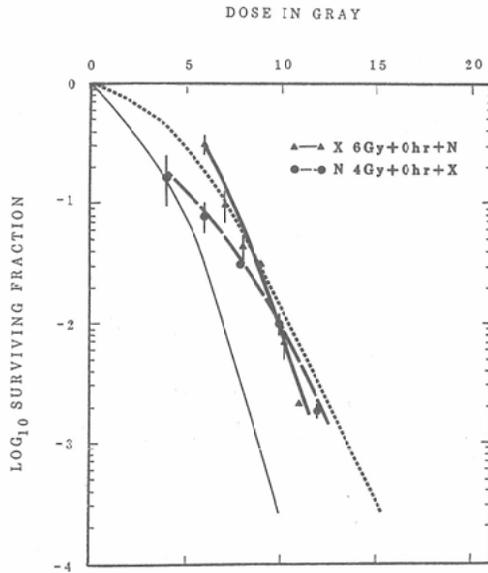


Fig. 6 Survival data of Sq-1979 cells irradiated with graded test doses of neutrons or x-rays immediately after priming exposure of x-rays (6 Gy) or neutrons (4 Gy). The bars indicate the standard deviations.

同様に、照射間隔22時間を与えた時の実験結果は、Fig. 5a, 5b, 5c, 5dに示した。X線二分割照射 (Fig. 5a) では、実験点は、生残率曲線の再現 (破線)とよく一致している。また、X線を初回照射として混合照射したとき (Fig. 5b) は、生残率の変動が破線に近いものとなった。この結果は Fig. 3の X+N var の場合とはほぼ一致する。これに対して、中性子線が先行する場合 (Fig. 5c, 5d) は、間隔が3時間の実験結果 (Fig. 4c, 4d) と比較し、反応曲線に著しい変化は認められなかった。

#### v) X線と速中性子線の混合連続照射の効果

Fig. 6は、X線と中性子線を照射間隔ゼロ (材料と方法参照) としたとき、細胞生残率が2回目放射線の線量変化に対して示す反応である。細い実線および細い点線は各々、Fig. 1で示した中性子線およびX線単独照射に対する生残率曲線である。初回照射にX線6 Gyを照射した後、二回目照射の中性子線線量を変化させて得られた細胞の生残率曲線は、その始点が単独照射実験により得られた生残率曲線 (点線) と一致していないが、細

い実線で示した中性子線単独照射生残率曲線の4 Gy (X線6 Gyの iso-effect dose) を始点とする部分と相似である。逆に、中性子線4 Gyを初回照射として与えた後、X線の線量を変化させたときの曲線は、点線で示したX線単独照射曲線の6 Gyの点を始点とする部分とは相似にならず、それより勾配を緩いものとした。

#### 4. 考 察

今まで、放医研30HeV (d → Be) 速中性子線の培養細胞の致死効果に関して得られたRBE値 (対X線) は、生残率10%で1.41~2.24<sup>29,30)</sup>、またD<sub>0</sub>値の比較では、1.33~2.12<sup>31,32)</sup>と報告されている。本実験で用いられたSq-1979細胞は扁平上皮癌由来の細胞で、そのX線照射による生残率曲線 (Fig. 1) に示されるように、広い肩を有する細胞である。また、中性子線単独照射による生残率曲線をみても依然として顕著な肩の存在がみられる。Fig. 1に示された生残率曲線から得られるパラメーターによって計算されたRBE値 (Table) は、すでに放医研の30HeV (d → Be) 中性子線を用いX線に対して他の細胞系で得られているRBE値に関する上記変動の中では、D<sub>0</sub>値は中間値に近く、低線量域のRBE値は小さめとなった。

中性子線による細胞の放射線障害回復に対する効果は、すでに多数の研究者により報告され<sup>2)~7) 10) 11)</sup>、その強い抑制効果は、中性子線を癌治療に応用する一つの根拠となっている。本実験に用いられたSq-1979細胞の場合、PLD回復はX線の場合に照射後2時間から8時間まで約2倍の生残率上昇として認められたが、中性子線の場合では、この回復は完全に抑制された (Fig. 2)。しかし、Fig. 2に示されるようにX線照射によって誘導されたPLD回復は、一般に示される顕著なPLD回復の例<sup>33)</sup>と比べると、その回復能は著るしく低い。少なくとも、Sq-1979細胞が本実験条件下で顕示する低LET線に対するPLD回復は細胞の放射線障害回復に著るしく効果的であるとは言えないであろう。

次に、二分割照射法によって検定される亜致死障害回復について調べた結果 (Fig. 3) では、この細胞はX線に対して典型的なElkind回復を示し

た。Fig. 3 に示した 4 組の実験はそれぞれ初回線量が iso-effect dose を与えるはずであるから、もし修復が各照射後に完全におこれば最終的に 4 組の曲線は X 線と同じレベルに達すると仮定される。しかし、中性子線二分割照射の場合、X 線二分割照射で照射間隔 3 時間の時点で認められた Elkind repair に相当する生残率のピークはみられず、曲線は、照射間隔の増加と共に非常に緩慢な速度で上昇した。これは、照射間隔を 22~30 時間に延長して得られた実験結果 (Fig. 3) から明らかであるが、中性子線によって誘導された障害の細胞における回復が X 線の場合に得られた回復レベルと比較して非常に効率が低く、緩慢な速度で行なわれていることを示唆している。同様に、二回目照射の中性子線線量を変化させたときの実験結果は、照射間隔 22 時間 (Fig. 5d) と、照射間隔 3 時間における結果 (Fig. 4d) とに大差ないことを示している。つまり、どちらの実験結果も、中性子線により細胞障害回復が抑制されていることを示している。

線質の異なる二種の放射線を混合照射するとき、両放射線の照射間隔を種々に変化させたときの細胞生残率の変化は、Fig. 3 に示されるように、X 線が初回照射となる場合、照射間隔 3 時間で生残率上昇のピークが現われる。これに対し、中性子線が初回照射となる場合は、Elkind repair に相当するはっきりしたピークは 3 時間では現われない。また、照射間隔を 22 時間として、二回目照射に用いられる放射線に対する細胞の効果を求めた実験 (Fig. 5) で、X 線を初回照射とした時、2 回目の中性子線に対する生残率効果は、初回照射 (X 線) によって誘導された障害の回復を示しているものと考えられる (Fig. 5b)。これと対照的に、中性子線を初回照射に用いた場合では、二回目照射の X 線に対する反応は、初回照射による障害の完全回復を想定する曲線と、回復が生じなかったと想定する曲線の間位置している (Fig. 5c)。これらの結果は、混合照射をした場合、細胞に対する相乗的致死効果が最初に照射される放射線の線質と、それに加えて二回目照射までの間隔という二つの要素によって誘導される細胞回

復により大きく影響されることを示している。

Fig. 6 に示した実験結果は、X 線と中性子線の照射間隔をゼロとし、2 回目の照射に対する線量生残率効果を調べたものであるが、二回目照射で得られた曲線の勾配が、二回目照射に用いた放射線の単独照射したとき得られる生残率曲線の勾配より急となったことにより、二種の異なる放射線の同時混合照射は相乗効果を示すと言えよう。X 線と高 LET 放射線を 50% ずつ、あるいは 75% と 25% の線量比で同時照射したときに得られる生残率曲線を Railton らが求めている<sup>4)</sup>が、その結果によれば、高 LET 線の線量比が高いほど、曲線の勾配は急となり肩はせまくなる。また、Ngo ら<sup>23)</sup>は、Neon 線と X 線を 50% の線量比で連続照射し生残率曲線を求めた結果、得られた曲線の勾配はそれぞれの放射線照射により得られる生残率の積を表わす生残率曲線の勾配とは一致せず、急となり相乗効果を報告している。二種の放射線を同時、または連続照射とした場合、上記 Railton ら<sup>4)</sup>や Ngo ら<sup>23)</sup>の実験結果から導き出せる一つの結論は、総線量の中に占める高 LET 放射線線量の比率が大きい程、生残率曲線の勾配は増すことである。Fig. 6 の実験で、二回目照射の放射線に対する生残率曲線は、初回照射によって与えられた iso-effect の生残率を開始点として、細胞の二回目照射に用いた放射線の単独照射に対する生残率曲線を引き継ぐものと期待したが、得られた結果では中性子線を初回照射とした場合、その iso-effect の生残率を引き継ぐ X 線の生残率曲線 (Fig. 6, 点線) とは平行にならなかった。Fig. 6 に示された実験の場合、初回照射線量は固定されているので、二回目照射の線量を変えて与えたとき、その合計線量における両放射線の線量比は一率ではない。総線量 10Gy の場合、どちらの組み合わせでも中性子線と X 線の線量の比率が同じになり両者の生残率が一致することから、この実験における生残率曲線は、Railton ら<sup>4)</sup>の実験と同様、中性子線と X 線の比率による生残率の変化を示しているものと考えられる。

本研究で報告される混合照射実験の結果では、まず、X 線と中性子線の連続照射の場合、両放射

線の障害が互いに独立していると考えられる証拠は得られなかった。また全体として、両放射線照射に照射間隔を置いたとき、その時間を長くするほど、両放射線の障害は独立して作用することを予想させる。しかし、X線を初回照射としたときは、Fig. 3から、間隔を約3時間おけばほぼ完全にX線亜致死障害が修復されているはずであるのに、X線-中性子線の組み合わせでは、この期待を満足する結果は充分に得られなかった (Fig. 3, 4b)。同じような結果は、DurandとOlive<sup>24)</sup>およびRailtonら<sup>4)</sup>からも報告されている。DurandとOlive<sup>24)</sup>は、V79細胞を用い、4時間の照射間隔をおき中性子線とX線の二分割照射したとき、どちらを先に照射しても亜致死障害の回復が観察されないことを報告しているが、X線二分割照射により観察される亜致死障害の回復は必ずしも“repaired”ではなく、少なくとも2回目の照射がX線るとき“repairable”であるという仮説を提唱している。本実験の結果からも混合照射の効果は、両放射線の照射間隔が短い時は相乗的效果を示すと考えられるが、明確な結論を得るためには高LET線による細胞修復の過程がさらに詳細に研究される必要がある。

## 5. 結 論

i) Sq-1979細胞の不活化に関する30MeV ( $d^+ \rightarrow Be$ ) 中性子線のRBE値(N/X)は、シングルヒットマルチターゲットモデルにより得られた $D_0$ 比では1.71、LQモデルにより求められた生残率比では、細胞生残率5%より90%の範囲で1.45ないし3.72が得られた。

ii) 30MeV ( $d^+ \rightarrow Be$ ) 中性子線は、Sq-1979細胞のPLD回復をほぼ完全に抑制する。

iii) 30MeV ( $d^+ \rightarrow Be$ ) 中性子線による亜致死障害回復は、緩慢に起こる。すなわち、照射間隔30時間をおき中性子線二分割照射しても、亜致死障害の完全回復は示されなかった。

iv) 30MeV ( $d^+ \rightarrow Be$ ) 中性子線とX線の混合照射の効果は、

a) 同時照射することにより、相乗効果が得られた。

b) 3時間の照射間隔で照射すれば、X線、中性

子線のどちらを先に照射しても相乗効果が得られた。

c) 22時間の照射間隔で照射すれば、中性子線を先に照射した場合、相乗効果があらわれ、これは、初回に照射された中性子線による亜致死障害回復が抑制されているためと考えられる。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った放射線医学総合研究所生理病理研究部大原弘博士、臨床研究部恒元博博士、安藤興一博士、ハーバード大学マサチューセッツ総合病院浦野宗保博士に深く感謝の意を表わし、また絶えず御援助戴いた日本大学歯学部放射線学教室西連寺永康主任教授、日本大学歯学部総合歯学研究所所長佐藤三樹雄教授に深く感謝いたします。

本論文の要旨は第40回日本医学放射線学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) Elkind, M.M. and Sutton, H.: Radiation response of mammalian cells grown in culture. 1. Repair of X-ray damage in surviving chinese hamster cells. *Radiat. Res.*, 13: 556-593, 1960
- 2) Schneider, D.O. and Whitmore, G.F.: Comparative effects of neutrons and x-rays on mammalian cells. *Radiat. Res.*, 18: 286-306, 1963
- 3) Nias, A.H.W., Greene, D. and Major, D.: Constancy of biological parameters in a 14 MeV neutron field. *Int. J. Radiat. Biol.*, 20: 145-151, 1971
- 4) Railton, R., Lawson, R.C. and Porter, D.: Interaction of  $\gamma$ -ray and neutron effects on the proliferative capacity of Chinese hamster cells. *Int. J. Radiat. Biol.*, 27: 75-82, 1975
- 5) Hall, E.J., Roizin-Towle, L., Theus, R.B. and August, L.S.: Radiobiological properties of high-energy cyclotron-produced neutrons used for radiotherapy. *Radiology*, 117: 173-178, 1975
- 6) Ngo, F.Q.J., Han, A., Utsumi, H. and Elkind, M. M.: Comparative radiobiology of fast neutrons: Relevance to radiotherapy and basic studies. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 3: 187-193, 1977
- 7) Durand, R.E. and Olive, P.L.: Fast neutron effects on multicell spheroids. *Brit. J. Radiol.*, 50: 423-429, 1977
- 8) Raju, M.R. and Jett, J.H.: RBE and OER variations of mixtures of plutonium alpha particles and X-rays for damage to human kidney cells (T-1). *Radiat. Res.*, 60: 473-481,

- 1974
- 9) Barendsen, G.W., Koot, C.J., van Kersen, G.R., Bewley, D.K., Field, S.B. and Parnell, C.J.: The effect of oxygen on impairment of the proliferative capacity human cells in culture by ionizing radiations of different LET. *Int. J. Radiat. Biol.*, 10: 317—327, 1966
  - 10) Hall, E.J. and Kraljevic, U.: Repair of potentially lethal radiation damage: Comparison of neutron and X-ray RBE and implications for radiation therapy. *Radiology*, 121: 731—735, 1976
  - 11) Shipley, W.U., Stanley, J.A., Courtenay, V.D. and Field, S.B.: Repair of radiation damage in Lewis lung carcinoma cells following in situ treatment with fast neutrons and  $\gamma$ -rays. *Cancer Res.*, 35: 932—938, 1975
  - 12) Withers, H.R., Mason, K., Dubravsky, N., Barkly, H.T., Brown, B.W. and Smathers, J.B.: Response of mouse intestine to neutrons and gamma rays in relation to dose fractionation and division cycle. *Cancer*, 34: 39—47, 1974
  - 13) Hall, E.J., Bird, R.P., Rossi, H.H., Coffery, R., Varga, J. and Lam, Y.: Biophysical studies with high-energy argon ions. 2. Determinations of the biological effectiveness, the oxygen enhancement ratio, and the cell cycle response. *Radiat. Res.*, 70: 469—479, 1977
  - 14) Raju, M.R., Bain, E., Carpenter, S.G., Jett, J., Walters, R.A., Howard, J. and Powers-Risius, P.: Effects of argon ions on synchronized Chinese hamster cells. *Radiat. Res.*, 84: 152—157, 1980
  - 15) Stone, R.S.: Neutron therapy and specific ionization. *Janeway Memorial Lecture. Am. J. Roentgenol. and Radium Therapy*, 59: 771—785, 1948
  - 16) Hussey, D.H., Flecher, G.H. and Caderao, J.B.: Experience with fast neutron therapy using the Texas A&M Variable Energy Cyclotron. *Cancer*, 34: 65—77, 1974
  - 17) Catterall, M.: The results of randomized an other clinical trials of fast neutrons from the Medical Research Council Cyclotron, London. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 3: 247—253, 1977
  - 18) Hussey, D.H., Parker, R.G. and Rogers, C.C.: Evolution of dosage schedules at the fast neutron therapy facilities in the United States. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 3: 255—260, 1977
  - 19) Peters, L.J., Hussey, D.H., Fletcher, G.H., Baumann, P.A. and Olson, M.H.: Preliminary report of the M.D. Anderson Hospital Texas A&M Variable Energy Cyclotron fast-neutron therapy pilot study. *Am. J. Roentgenol.*, 132: 637—642, 1979
  - 20) 恒元 博: 速中性子線治療の臨床評価. *日本医放会誌*, 42: 823—847, 1982
  - 21) Barendsen, G.W., Beusker, T.L.J., Vergroesen, A.J. and Budke, L.: Effects of different ionizing radiations on human cells in tissue culture. II. Biological experiments. *Radiat. Res.*, 13: 841—849, 1960
  - 22) Masuda, K.: Effects of 14 MeV neutrons and X-rays, singly or combined on the reproductive capacity of L cells. *J. Radiat. Res.*, 11—3—4: 107—112, 1970
  - 23) Ngo, F.Q.H., Blakely, E.A. and Tobias, C.A.: Sequential exposures of mammalian cells to low- and high-LET radiations. I. Lethal effects following X-ray and neon-ion irradiation. *Radiat. Res.*, 87: 59—78, 1981
  - 24) Durand, R.E. and Olive, P.L.: Irradiation of multi-cell spheroids with fast neutrons versus X-rays: A qualitative difference in sublethal damage repair capacity or kinetics. *Int. Radiat. Biol.*, 30: 539—592, 1976
  - 25) Urano, M., Nesumi, N., Ando, K., Koike, S. and Ohnuma, N.: Repair of potentially lethal radiation damage in acute and chronically hypoxic tumor cells in vivo. *Radiology*, 118: 447—451, 1976
  - 26) 馬嶋秀行, 安藤興一, 小池幸子, 古川重夫, 平岡武, 河内清光, 金井達明: 陽子線と hypoxic cell sensitizer 併用における生物効果. *日本医放会誌*, 42: 398—405, 1982
  - 27) Kellerer, A.M. and Rossi, H.H.: The theory of dual radiation action. *Curr. Topics Radiat. Res.*, 8: 85—158, 1972
  - 28) Elkind, M.M. and Whitmore, G.F.: The radiobiology of cultured mammalian cells. pp. 7—51, 1967, Gordon and Breach, Science Publishers, New York
  - 29) Todd, P., Geraci, J.P., Furcinitti, P.S., Rossi, R. M., Mikage, F., Theus, R.B. and Schroy, C.B.: Comparison of the effects of various cyclotron-produced fast neutrons on the reproductive-capacity of cultured human kidney (T-1) cells. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 4: 1015—1022, 1978
  - 30) Ohara, H., Mikage, F. and Maruyama, T.: Biological effectiveness of the NIRS cyclotron produced neutron beams for radiotherapy on

cultured mammalian cells. Presented at the first "High LET and Allied Area in Radiotherapy" Seminar under The US-JAPAN cooperative Cancer Research Program, May 22-23, 1979, Kyoto Univ., Kyoto, Japan.

- 31) 渡部郁雄, 稲田哲雄, 小川史顕: NIRS サイクロン速中性子線およびバンデグラフ速中性子線の培養細胞(L5178Y)に対する細胞不活効果. 日本医放会誌, 37: 976-978, 1977

- 32) Inada, T., Kawachi, K., Kanai, T. and Nojiri, I.: Inactivation of cultured human tumor cells irradiated by cyclotron neutrons and protons. J. Radiat. Res., 22: 143-153, 1981
- 33) Little, J.B., Hahn, G.M., Frindel, E. and Tubiana, M.: Repair of potentially radiation damage in vitro and in vivo. Radiology, 106: 689-694, 1973
-