



Title	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
Author(s)	稲田, 哲雄; 平岡, 武; 羽部, 孝 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1969, 29(5), p. 513-519
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15677
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

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

放射線医学総合研究所物理部

稲田 哲雄 平岡 武

羽部 孝 松沢 秀夫

放射線医学総合研究所化学部

大町 和千代

(昭和43年12月12日受付)

LET Distribution and RBE of Be (d,n) Neutrons

By

Physics Division, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

Kazuchiyo Ohmachi

Chemistry Division, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

The distribution of absorbed dose with respect to LET of the charged particles that are liberated in water was calculated for external irradiation with fast neutrons which are produced by bombarding the thick Be target with 2.8 MeV deuterons. Then, the mean LET was estimated, that is, the dose average LET = 45.7 keV/ μ for protons and the dose average LET = 61 keV/ μ for protons and heavy recoils. Calculations were carried out for the distribution of dose with respect to "Y" which is defined as the energy given in individual events to small spherical region in irradiated tissue divided by the sphere diameter. The dose average Y = 39.2 keV/ μ for sphere of 1 μ diameter.

On the other hand, the relative biological effectiveness of the above-mentioned neutrons was experimentally investigated for reduction of the secondary antibody produced by the in vivo culture spleen cells in mice. The RBE value was estimated at 2.3 ± 0.2 , and the relationship of RBE to the mean LET was discussed in considering the results of other studies.

I. 緒言

種類の異なる放射線を生体に照射するとき、それぞれ等量の平均エネルギー（線量）を与えても生物学的効果は放射線の種類に依存して異なる。その原因は、電離放射線の通路に沿って賦与される微視的エネルギー分布（LET）のちがいによると考えられる。著者らもこの点に着目し、厚いベリ

リウムターゲットに 2.8 MeV 重陽子を入射させたとき発生する中性子について生体軟組織中の LET 分布、平均の LET を検討し、ついでこの速中性子、200kV X線および Co^{60} - γ 線について in vivo 培養マウス脾臓細胞の二次抗体産生系におよぼす放射線の影響を比較検討して速中性子線の RBE を求めた。二次抗体産生系に対する放射

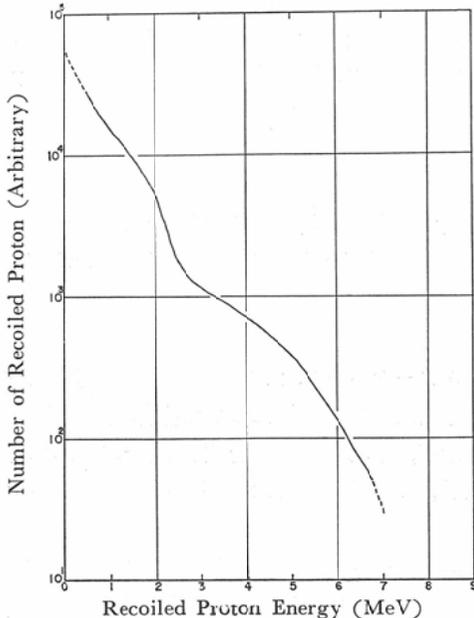
線の効果を調べることは細胞分裂に対する効果を知ることに対応するから、ここで得られたRBEはがん細胞の増殖抑制と云う目的に沿った生物学的効果比を示唆し速中性子線治療の場合の一指針として役立つと思われる。

以下の第Ⅱ、Ⅲ項においては速中性子によって水(軟組織等価)中に生ずる反跳陽子スペクトルおよびその減速スペクトルと平均のLETを推定する。第Ⅳ項に *in vivo* 培養マウス脾臓細胞の抗体産生に関する実験を述べRBEとLETの関係を考察する。

Ⅱ. 一次反跳陽子スペクトル

速中性子と軟組織の相互作用の主な過程は水素による弾性散乱で、これによつて生ずる反跳陽子のエネルギー分布、 $n(E_p^0)$ によつて速中性子線の線質が規定される。前報¹⁾の Fig. 3 に示される中性子線によつて放出される反跳陽子は *n-p* 散乱の非等方度を知れば正確に計算できる²⁾。10 MeV 以下の中性子ではこの非等方性が小さいので、各入射中性子についてそのエネルギー E_n に

Fig. 1. Energy distribution of primary protons in water irradiated by neutrons coming from thick Be target bombarded with 2.8 MeV deuterons.



等しい最高値をとるような矩形分布を示すものと仮定できる。これらを総計すると Fig. 1 に示すような一次反跳陽子のエネルギースペクトルが得られる。

Ⅲ. 減速陽子スペクトルと平均 LET

中性子照射の場合、媒質中の速中性子スペクトルの変化が無視できるならば、媒質中に反跳陽子線源が分布してそのスペクトルは等しいものと仮定できる。また反跳陽子飛程の範囲内でのこの線源分布密度の変化は無視できるから、反跳陽子の媒質内におけるエネルギー損失スペクトルは連続減速模型 (continuous slowing down model) にしたがうものと仮定する。したがつて、減速スペクトル、 $n'(E_p)$ は次式で与えられる。

$$n'(E_p) = \int_{E_p}^{F_p^{\max}} \frac{n(E_p^0)}{S(E_p^0)} dE_p^0 \quad (1)$$

ここで $n'(E_p)$ は媒質中の単位面積を通過する減速陽子のエネルギースペクトルであるから単位体積あたりに発生する反跳陽子スペクトル、 $n(E_p^0)$ と次元が異なる。したがつてこの減速陽子、 $n'(E_p)$ によつて与えられる線量は

$$D_L = S(E_p) \cdot n'(E_p) / \rho \quad (2)$$

と書ける。線エネルギー損失 (LET), $L(E_p)$ はエネルギー E_p の陽子に対する水の阻止能、 $S(E_p)$ によつて

$$L(E_p) = S(E_p) = \frac{7.93}{E_p} \ln(31.2E_p) \quad (3)$$

で与えられる³⁾と仮定した。ここで L は keV/μ で示される。

(3)式のLETを用いて(1)式の数値積分が遂行できて、水中の反跳陽子スペクトル、 $n'(E_p)$ は Fig. 2 のように求められた。約 0.2 MeV に生じた谷は阻止能値の極大によつて存在確率、 $1/S(E_p)$ が小さくなることに対応する。この結果を用いてLET分布が計算される。エネルギースペクトルからLETスペクトルへの変換をおこなつた。

$$n'(E_p) dE_p \rightarrow n'(L) dL$$

$$\int_0^{\infty} n'(E_p) dE_p = \int_0^{\infty} n'(L) dL \equiv A$$

Fig. 3 における破線が、単位LETあたりの陽

Fig. 2. Energy distribution of slowing-down protons in water irradiated by neutrons coming from thick Be target bombarded with 2.8 MeV deuterons.

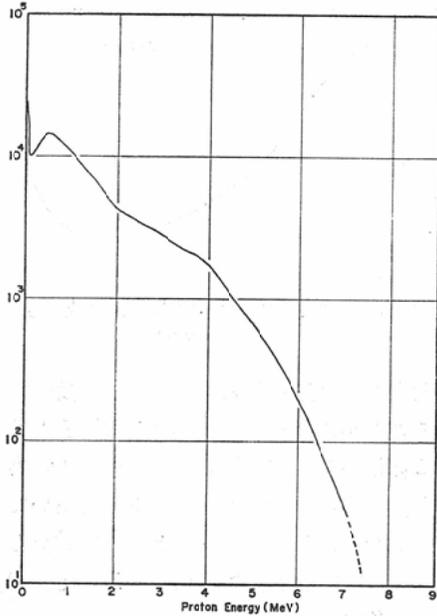
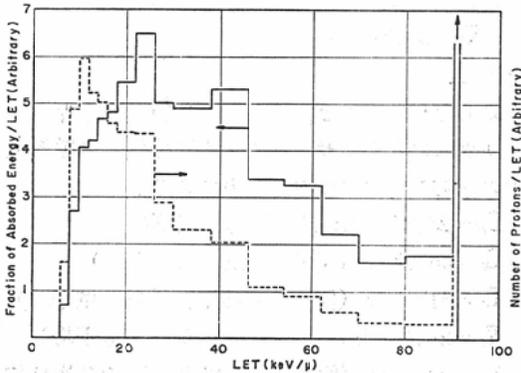


Fig. 3. The LET spectra in water for neutrons produced by ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$ reaction with 2.8 MeV deuterons. The number of protons is plotted as a function of LET (broken line). The fraction of energy dissipated per unit LET is plotted as a function of LET (solid line).



子数 $n'(L)$ の分布を与える。(2)式でえられる線量を、この分布から単位 LET あたりに読みとることによつて、そのエネルギー賦与 D_L の分布をえる。Fig. 3 の実線で示したものである。これらの LET 分布の荷重平均によつて、それぞれ、

陽子数平均 LET, \bar{L}_N と線量平均 LET, \bar{L}_D とが次式により与えられる。

$$\bar{L}_N = \frac{\int_0^\infty L \cdot n'(L) dL}{A} \quad (4)$$

$$\bar{L}_D = \frac{\int_0^\infty L \cdot D_L dL}{\int_0^\infty D_L dL} \quad (5)$$

この荷重平均をおこなつてそれぞれ、

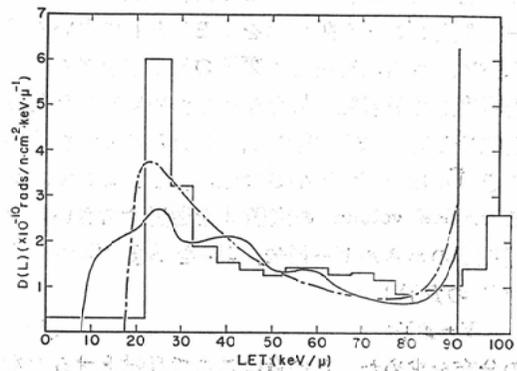
$$\bar{L}_N = 25.8 \text{ keV}/\mu$$

$$\bar{L}_D = 45.7 \text{ keV}/\mu$$

をえた。

このようにしてえられた水中の LET 分布は反跳陽子のみを考慮しており、その他の重粒子の寄与は含まれていない。全線量に対するそれらの反跳重粒子の線量寄与は約 7.5% で深部位置についての依存性は小さい⁴⁾。計算で与えられている。単色の 2 MeV 中性子に対する LET 分布が反跳陽子については容易に求められて Fig. 4 の鎖線のようなものである。これに対し重粒子を考慮した LET 分布が Snyder⁵⁾ のモンテカルロ法による計算が与えられている。ref. (5) でマウスについての計算では中性子の平均飛程に比して小さく速

Fig. 4. Comparison of LET distribution of dose in water for neutrons. Solid curve: protons produced by deuterons from thick Be target bombarded with 2.8 MeV deuterons. Broken curve: protons produced by mono-energetic 2 MeV neutrons. Histogram: proton plus heavy charged particles produced by mono-energetic 2 MeV neutrons.



中性子スペクトルがその体中で著しくは変化しないと考えられるのでref. (5)の結果を $E_n = 2 \text{ MeV}$ について内挿しその微分値から LET 分布を求めた. Fig. 4 のヒストグラムがその結果である. $90 \text{ keV}/\mu$ 以上および $20 \text{ keV}/\mu$ 以下の部分が重粒子による線量寄与として, 鎖線のスペクトルに附加される. 厚いベリリウム (d, n) 反応からの中性子線に対する反跳陽子の LET 分布を実線で示す. これについても同程度の重粒子の寄与が附加される筈だがその寄与を次のように近似的に推定して \bar{L}_D に補正した. Lawson, Watt⁴⁾ の 2.5 MeV 中性子に対する計算では 7.5% の反跳重粒子の線量寄与がある. (このうち $100 \text{ keV}/\mu$ 以上の LET 成分の線量寄与は深部 1.5, 13.5, 28.5 cm においてそれぞれ 3.3, 5.6, 1.1% である. このように重粒子の線量寄与は小さいが, 大きな LET をもつために平均 LET への寄与は無視できない). ref. (4) にしたがって表面附近での重粒子の線量寄与 7.5% の平均 LET を $200 \text{ keV}/\mu$ と仮定して⁶⁾, 上でえられた線量平均 LET を補正すれば $\bar{L}_D = 61 \text{ keV}/\mu$ となる.

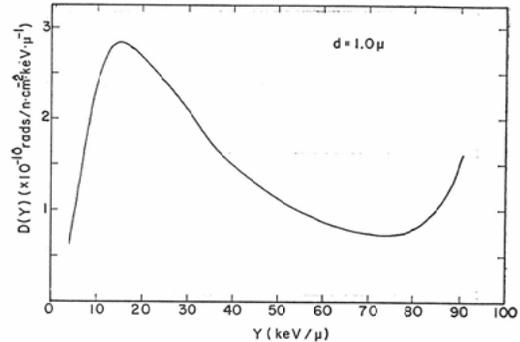
Fig. 4 の鎖線とヒストグラムの比較からこの場合の中性子照射による $20 \text{ keV}/\mu$ 以下の成分の増加が予想されるが, これが残りの 2~4% 以下であることと, Snyder も指摘している⁵⁾ ようにこの領域では keV 電子による線量寄与がより重要になるために定量的な議論は別個の問題となるので, ここでは省略することにした.

(3) 式を求めるために使用した平均励起エネルギーより高い値を用いてこの閾値以上のエネルギー損失をおこなう阻止能を LET として用いる試み²⁾ や, さらに物理的に原子の外殻電子層の影響を考慮して放射線効果を与えるために有効な閾値を決める方法⁷⁾ が提案され, これらの方法を用いると \bar{L}_D はかなり小さな値になる. ここではある critical volume の直径 d を通過するさいの荷電粒子のエネルギー損失, ΔE を示す “event size” の表示:

$$Y = \Delta E / d \quad (6)$$

の分布を求めた. この量はここで目的とする生物

Fig. 5. Distribution of dose in water as a function of “event size”, Y , for critical volume of 1μ diameter and neutrons from thick Be target bombardment with 2.8 MeV deuterons.



学的効果を取り込んだ個々の LET を扱つたものとみることができる. Biavati⁸⁾ らの単色中性子線による線量の Y 分布, $D(Y)$ の測定値を内挿, 外挿し, 前述¹⁾ の中性子スペクトルを用いて, 染色体直径を考慮して $d = 1 \mu$ ととして計算した結果を Fig. 5 に示す. この結果を用いて (5) 式と同様に平均 “event size” として

$$\bar{Y}_D = \frac{\int_0^{\infty} D(Y) Y dY}{\int_0^{\infty} D(Y) dY} \quad (7)$$

を計算できて,

$$\bar{Y}_D = 39.2 \text{ keV}/\mu$$

をえた.

以上をまとめると, 2.8 MeV 重陽子を厚いベリリウムに入射させて発生する速中性子の軟組織中の平均 LET はつぎの通りである.

$$\bar{L}_N = 25.8 \text{ keV}/\mu \text{ (陽子, 算術平均)}$$

$$\bar{L}_D = 45.7 \text{ keV}/\mu \text{ (陽子, 線量荷重平均)}$$

$$\bar{L}_D = 61 \text{ keV}/\mu \text{ (陽子・重粒子, 線量荷重平均)}$$

$$\bar{Y}_D = 39.2 \text{ keV}/\mu \text{ (event-size, 線量荷重平均)}$$

IV. in vivo 培養マウス 脾臓細胞の二次抗体産生系に対する放射線の効果

以上のような線質を有する速中性子線を治療に用いる場合の生物学的効果の指針として, in vivo 培養マウス [(CF # 1 ♀ × RF ♂) F₁] 脾臓細胞の二次抗体産生系におよぼす影響をじらべた.

この系は培養細胞群が抗原刺激をうけたのち、細胞群中に一定の割合で含まれている免疫適格細胞 (immunologically competent cell) 刺激をうけた抗原に対する抗体を産生する細胞と増殖分化する幹細胞が分裂増殖をくりかえして抗体蛋白を産生する細胞になり、生成した抗体を細胞外に放出する。このさいに生成した抗体量は培養細胞群中に始めに含まれている免疫適格細胞の数に比例する。この抗体産生系は抗原刺激直後から2~3日間は放射線感受性が高く、これは免疫適格細胞が分裂増殖をおこなう時期と一致している。この時期に放射線を照射すると、その線量に対応して生成する抗体量が減少する。すなわち免疫適格細胞の増殖の抑制が定量的に照射線量の函数として求められる。

以上のことから速中性子線のこの系に対する影響をしらべることは、速中性子線の細胞分裂に対する影響に対応するものであり、癌細胞の増殖を抑制するという目的に沿った生物学的効果比 (RBE値) を測定しようという利点をもつ。

(1) 実験方法

実験方法は以下に述べるとおりであるが、その手順の概要を Fig. 6 に示す⁹⁾。すなわち、500R X線照射をおこなつて抗体産生能を失わせたマウス (Recipient mouse) に、一次感作後4週間以上経過して血液中に抗体の認められなくなったマウス (Donor mouse) からとつた脾臓細胞の一

定量 (16×10^6 細胞) と抗原 (SRBC—羊赤血球) を腹腔 (i.p.) 内に注射する。この場合、培養基として用いられるX線照射マウス (Recipient) は与えた抗原に感応せず、移植された脾臓細胞のみが抗体を生成する。脾臓細胞と抗原を腹腔内に注射した2日後に各種線量の放射線を照射し、さらに4日後に採血してその血清中の抗体量を測定する。

マウスにおける線量の評価は first collision 近似と無限平板近似の中間的な幾何学的条件でおこなわねばならない。ラットおよびマウスの大きさを考慮した円筒型の組織等価物質について、Snyder⁵⁾ がモンテ・カルロ法により線量分布を計算した。この結果を内挿して、ここでの中性子スペクトルについてマウスの体中心におけるエネルギー賦与として

$$\overline{D(t)}_{\text{mouse}} = 2.8 \times 10^{-9} \text{ rad/n}\cdot\text{cm}^2$$

をえた。他方、マウスに入射する中性子フルエンス、Nを硫黄の放射化から求め (前報第Ⅲ項の(1)参照)¹⁾、 $\overline{D(t)}_{\text{mouse}}$ とNの積をマウスに与えられた平均線量とした。

(2) 実験結果

以上の方法によつてえられた非照射対照群の抗体量を100とし、この量を37%に抑制するのに必要な各種放射線々量 (D_{37} 値) から200 kVp X線 ($f = 0.943 \text{ rad/R}$) を基準としたRBE値を求めた。照射は何れも、25 rads/min. においてなされた。中性子線に混在する γ 線効果を求めるために⁶⁰Co- γ 線について求めた結果は

$$({}^{60}\text{Co}-\gamma) = 1.0$$

であつた。厚いベリリウムの (d, n) 反応からの速中性子線照射に伴う γ 線のRBEとしてこの値を用いて差引きをおこない、Fig. 7 に示すような抗体産生抑制曲線をえた。白丸がX線、黒丸が中性子線によるものである。両者の D_{37} 値の比から

$$\text{RBE (F.N.)} = 2.3 \pm 0.2$$

をえた。

Bateman ら¹⁰⁾によれば、マウス脾臓および胸腺の重量減少について速中性子のRBE (250kV X線を基準とする) と平均LETの関係は次式で

Fig. 6. Schematic presentation of the in vivo culture procedure for radiation effect analysis of antibody response. Radiation was delivered 2 days after transfer of spleen cells and secondary antigenic stimulation antibody titers were determined 6 days after the stimulation.

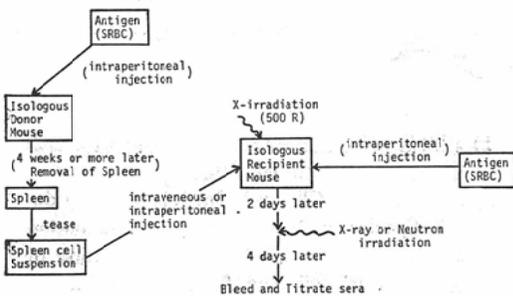


Fig. 7. Comparison of the effect on secondary antibody response due to X-ray and neutron irradiation. Broken lines indicate "37% survival" dose in the abscissa.

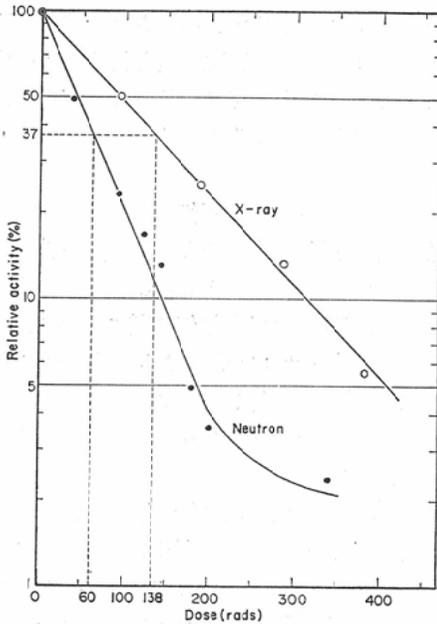
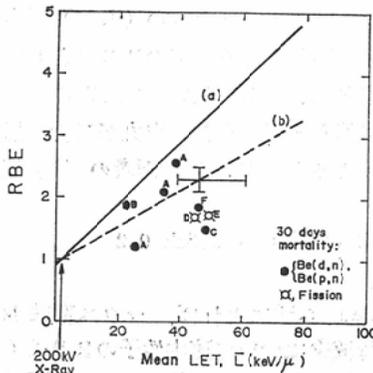


Fig. 8. RBE versus mean LET (\bar{L}) for various biological effect and different neutrons. (a); $RBE=0.9+0.05\bar{L}$ for monoenergetic neutron studies of spleen and thymus weight loss in mice¹⁰. (b); $RBE=0.94+0.03\bar{L}$ for secondary antibody response of the in vivo culture mouse spleen cells, for Be (d,n) neutrons (authors' data). A-F; RBE for heterogeneous neutron studies of 30 days mortality in mice, A; Riley¹³, B; Carter¹¹ and Tochilin¹², C; Upton¹⁴, D; Storer¹⁴, E; Delihias¹⁶, F; Tsunemoto¹⁷.



与えられる。

$$RBE = 0.9 + 0.05\bar{L} \quad (8)$$

マウス脾臓細胞の抗体産生抑制効果についても RBE と \bar{L} の関係が直線と与えられるとすれば、次の関係が得られる (Fig. 8)。

$$RBE = 0.94 + 0.03\bar{L} \quad (9)$$

同一の \bar{L} 値に対する RBE が (8) 式と (9) 式で異なる理由として、(イ) 中性子エネルギースペクトルのちがい (前者は単一エネルギー、後者は連続スペクトル)、(ロ) 線量率のちがい (前者は毎分 0.28rad、後者は毎分 25rad)、(ハ) 観察する生物学的効果のちがいなどが考えられる。ところで Fig. 8 の ●, ◻ で示されるとおり、マウスの 30 日致死効果の RBE は (9) 式に近い、この場合、中性子は連続スペクトルで線量率は毎分 1~92rad である^{11)~16)}。したがって (8) 式と (9) 式のちがいは前述の (イ)、(ロ) によると思われるが、その詳細については今後さらに検討するつもりである。

V. 結 論

2.8MeV 重陽子を厚いベリリウムターゲットに衝突させ $^9\text{Be} (d, n) ^{10}\text{B}$ 反応によつて発生する速中性子について、生体軟組織中の LET 分布を計算して平均の LET を求めた。反跳陽子の線量荷重平均 LET は 45.7 keV/μ、これに反跳重粒子の寄与を加えると約 61 keV/μ であつた。また直径 1 μ の critical volume について Y-分布を計算し、平均値として 39.2 keV/μ を得た。

つぎに in vivo 培養マウス脾臓細胞の抗体産生抑制効果について前記の速中性子の RBE を実験的に検討し、 $RBE = 2.3 \pm 0.2$ を得た。またこの生物学的効果が平均 LET と直線関係をもつと仮定し、 $RBE = 0.94 + 0.03\bar{L}$ を得た。

本稿を終るにあたり線量測定に御協力いただいた三輪技官に謝意を表する。

文 献

- 1) 稲田他：速中性子照射に関する研究 (1), 日本医放会誌 29, 40-48 (1969).
- 2) Faw, R.E.: Charged Particle Slowing-down Spectra and Energy Loss Distribution Resulting from Fast-Neutron Irradiation of Water, Nucl. Sci. Eng. 29, 210-217 (1967).

- 3) Boag, J.W.: The Distribution of Linear Energy Transfer or "Ion Density" for Fast Neutron in Water, *Radiation Research* 1, 323—341 (1954).
- 4) Lawson, R.C. et al.: The LET Distribution of the Recoil Proton Dose from DD and DT Neutrons. *Phys. [Med. Biol.]* 12, 217—228 (1967).
- 5) Snyder, W.S.: The LET Distribution of Dose in Some Tissue Cylinder. *Biological Effects of Neutron and Proton Irradiation Vol. 1*, 3—19 (IAEA, Vienna, 1964) STI/PUB/ 80.
- 6) Bewley, D.K.: Calculated LET Distribution of Fast Neutron. *Radiation Research* 34, 437—445 (1968).
- 7) Fano, U. et al.: Contribution to the Theory of Shell Correction. *Nucl. Sci. Series, Report No. 39*, 49—67 (1964), *Natl. Acad. Sci.-Natl. Res. Council* (Washington).
- 8) Biavati, M.H. et al.: The Dependence of RBE on the Energy of Fast Neutrons III, Evaluations of Radiation Quality. *Radiation Research* 19, 512—525 (1963).
- 9) Ohmachi, K. et al.: Radiation Effect on Secondary Antibody Response in vivo Cultured Spleen Cells. to be published.
- 10) Bateman, J.L. et al.: The Dependence of RBE on Energy of Fast Neutrons II, Biological Evaluation at Discrete Neutron Energies in the Range 0.43 to 1.80 MeV. *Radiation Research* 15, 694—706 (1961).
- 11) Carter, R.E. et al.: The Relative Biological Effectiveness of Fast Neutrons in Mice. *Radiation Research* 4, 413—423 (1956).
- 12) Tochilin, G. et al.: Re-evaluation of Fast Neutron RBE Values on the Basis of Improved Cross-section Data. *Radiation Research* 11, 343—344 (1959).
- 13) Riley, E.F. et al.: The Relative Biological Effectiveness of Fast-Neutron and X-Radiation. *Radiology* 67, 673—684 (1956).
- 14) Upton, A.C. et al.: The Relative Biological Effectiveness of Fast Neutrons, X-Rays, and γ -Rays for Acute Lethality in Mice. *Radiation Research* 4, 117—131 (1956).
- 15) Storer, J.B. et al.: The Relative Biological Effectiveness of Various Ionizing Radiations in Mammalian Systems. *Radiation Research* 6, 188—288 (1957).
- 16) Delihias, N. et al.: The Relative Biological Effectiveness of Fission Neutrons for the Production of Acute Lethality in Mice. *Radiation Research* 8, 166—180 (1958).
- 17) 恒元他：日本医放会誌（投稿予定）。