

Title	新しいほう素化合物による熱中性子細胞致死効果の増強
Author(s)	上野, 陽里
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 48(8) p1040-p.1041
Issue Date	1988-08-25
oaire:version	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16974
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

研究速報

新しいほう素化合物による熱中性子細胞致死効果の増強

京都大学原子炉実験所

上野 陽里 古林 徹

（昭和63年4月25日受付）

（昭和63年6月13日最終原稿受付）

New ^{10}B -Compounds Enhancing Thermal Neutron-Induced Cell Killing

Yowri Ueno and Tooru Kobayashi

Research Reactor Institute, Kyoto University, Osaka, Japan

Research Code No. : 402

Key Words : ^{10}B -compounds, Thermal neutron capture therapy

The effectiveness of ^{10}B -boric acid, ^{10}B -trimethylamin-carboxyl-dihydro-boran, ^{10}B -monoamin-carboxyl-dihydro-boran, to enhance the thermal neutron-induced cell killing was examined. HeLa S-3 cells were irradiated with an absorbed dose of 2.60 ± 0.30 Gy (thermal neutron and γ -rays) in the medium containing $0.1 \text{ mg } ^{10}\text{B}/\text{ml}$ of three compounds. The surviving fractions were decreased to 8.5×10^{-4} , 1.4×10^{-3} and 9.3×10^{-4} times, respectively, from 8.8×10^{-3} of surviving fraction of control cells without drug. The enhancing effects of these compounds were not altered by incubating the cells for 5.5 hours at 20°C or 37°C after irradiation.

はじめに

熱中性子による生物効果と ^{10}B ほう素化合物によるその増強は原子炉中性子捕捉療法的基本的な作用機構である。 ^{10}B は熱中性子と衝突して $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 核反応を起こし、 α 粒子と ^7Li 粒子を発生させる。これらはそれぞれ $177 \text{ keV}/\mu\text{m}$ と $409 \text{ keV}/\mu\text{m}$ の高LET放射線であり、これらの粒子の作用が加わることによって、 ^{10}B は熱中性子の生物効果を増強させることになる。これらの粒子の飛程は合計でほぼ $15 \mu\text{m}$ であるので、増強効果をもたらす為には、出来るだけ多くの ^{10}B 原子がDNA分子の近くからほぼ $15 \mu\text{m}$ の範囲内に存在する必要がある。従来幾つかの ^{10}B 化合物の合成が試みられてきたが、まだ臨床に広い範囲に応用出来るものはない。今回我々は比較的分子量の小さい易水溶性の ^{10}B 化合物を合成したので、その増強能力を調べた。 γ 線や速中性子の混入の少ない熱中性子束を発生させることに成功している京

都大学原子炉を使用して、HeLa S-3細胞の熱中性子致死作用に対するその増強効果をコロニー形成法で観察した。

方法

合成されたほう素化合物はいずれも99.8%の濃縮 ^{10}B を含む。対照化合物として米国オークリッジ国立研究所から得た ^{10}B boric acidを用いた。これは代表的な易水溶性の化合物で細胞内に容易に入り、ほぼ細胞内に均等に分布すると考えてよい。trimethylamin-carboxyl-dihydro- ^{10}B -boran (^{10}B -A-3)とmonoamin-carboxyl-dihydro- ^{10}B -boran (^{10}B -A-7)はドイツ連邦共和国、JülichのF. Dallacker¹⁾によって合成された。HeLa S-3細胞を、 10^6 細胞/mlの濃度の懸濁液としてその1.0 mlをテフロン製チューブに入れ 0°C で照射した。 ^{10}B 化合物は $0.1 \text{ mg } ^{10}\text{B}/\text{ml}$ の濃度で培養液に溶解させ、その培養液中で細胞を照射した。照射後直ちにコロニー計数のために播種した。照射は

Table 1 The enhancement of thermal neutron-induced killing of HeLa S-3 cells by ^{10}B -compounds

^{10}B -compounds	reduction of surviving fractions
^{10}B -compound(-)	8.8×10^{-3} (1/1)
^{10}B -boric acid	8.5×10^{-4} (1/10.3)
^{10}B -trimethylamin-carboxyl-dihydro-boran(^{10}B -A-3)	1.4×10^{-3} (1/6.3)
^{10}B -monoamin-carboxy-dihydro-boran(^{10}B -A-7)	9.3×10^{-4} (1/9.5)

我々によって開発された京都大学原子炉実験所の生物医学用照射場を用いた²⁾。照射熱中性子数は $(1,309\text{E}+13) \pm (0.073\text{E}+13)$ で、 $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ 核反応の総カーマ値は、 $9.0 \times 10^{-14}\text{Gy/n, cm}^2$ の換算係数を用いて計算した。不可避免的に混入する γ 線の吸収総量の測定値は $1.44 \pm 0.07\text{Gy}$ であり、総線量は $2.62 \pm 0.10\text{Gy}$ と計算された。照射時間は60分であった。

結 果

^{10}B 化合物を含まない培養液中で熱中性子照射し、その直後に播いた細胞の生残率は $(1.5 \pm 0.1) \times 10^{-3}$ であった。非照射群の播種効率を1.0とした時の生残率にこれを換算すると $(8.8 \pm 0.6) \times 10^{-3}$ であった。以下各実験群毎に同様にして補正した。 ^{10}B -boric acidを含む培養液中で照射した場合、生残率は $(8.5 \pm 4.5) \times 10^{-4}$ であり、この濃度の ^{10}B -boric acidによって生残率は1/10.4に低下したことになる。 ^{10}B -A-3を含む培養液中で照射した場合、生残率は $(1.4 \pm 2.1) \times 10^{-3}$ であり、生残率の低下は1/6.3に低下した。 ^{10}B -A-7を含む培養液中で照射した場合の生残率は $(9.3 \pm 2.8) \times 10^{-4}$ であり、生残率は1/9.5に低下した。照射時間に相当する60分間これらの化合物を含む培養液中に細胞をおいても播種効率は変化しなかった。以上の結果をまとめてTable 1に示す。照射後5.5時間細胞を 20°C または 37°C に保存したが、いずれも生残率に変化はなかった。

考 察

原子炉を利用した熱中性子捕捉療法は、現在脳腫瘍の治療に適用されている。この目的に使用される照射場では、熱中性子束の密度が高いこと、反対に混入する速中性子束と γ 線の線量が低い

ことが要求される。我々が今日用いている医学生物学用照射場はこれらの点で優れている²⁾。熱中性子の生物作用は、これによって発生する主に2つの原子核反応、 $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$ と $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ による。この中前者の γ 線はエネルギーが 2.2MeV と高いため、対象が 150g 以下の組織の場合、線量計算にあたって考慮しなくてもよい。Table 1に示した数字から ^{10}B -A-3は他の2つの化合物に比べてやや増強効果が小さく、 ^{10}B -A-7は ^{10}B -boric acidとはほぼ同等の増強効果があった。対照化合物としてのほう酸は易水溶性であることから、細胞内でもほぼ均等に存在し、 ^{10}B 原子の核反応の結果発生した粒子の飛程内にDNA分子が入っていると考えるとよい。 ^{10}B 化合物の増強効果は、第一義的には ^{10}B 原子の数とDNA分子からの距離で決定されるから、 ^{10}B -A-7も ^{10}B -boric acid同様ほぼ均等に細胞内に充分量存在すると考えることが出来る。A-3の分子量はA-7より大きいので、易水溶性であるにも拘らずA-3の細胞膜透過性が相対的にやや小さく、従って細胞内への侵入量が少なく、これが ^{10}B -A-3の増強効果が小さい原因の一つであると考えられる。

文 献

- 1) Dallacker F, Bohmel T, Mullners W: Amino-carbonyl-B-10-boran, Darstellung und biologische Eigenschaften. Z. Naturforsch 40c: 344-350, 1985
- 2) Kanda K, Kobayashi T, Ono K, et al: Elimination of gamma rays from a thermal neutron field for medical biological irradiation purposes. (In) Biological dosimetry, 205-223, 1975, IAEA, Vienna