The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	黒色腫担癌ハムスターを用いた熱中性子捕捉療法および10B(n,α)7Li反応のRBE
Author(s)	平塚, 純一; 河野, 通雄; 三島, 豊
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(6), p. 759-766
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17879
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

日本医放会誌：48（6），759—766，1988（昭63）

黒色腫担癌ハムスターを用いた熱中性子捕捉療法および $^{10}B(n, \alpha)^{7}Li$ 反応の RBE

神戸大学医学部放射線医学教室
平塚純一* 河野通雄
神戸大学医学部皮膚科学教室
三島豊
* 現）川崎医科大学放射線治療部

（昭和62年10月28日受付）
（昭和62年11月24日最終原稿受付）

RBEs of Thermal Neutron Capture Therapy and $^{10}B(n, \alpha)^{7}Li$ Reaction on Melanoma Bearing Hamster

Junichi Hiratsuka and Michio Kono
Department of Radiology, Kobe University School of Medicine
Yutaka Mishima
Department of Dermatology, Kobe University School of Medicine

Research Code No. : 402.2, 600.2

Key Words : Thermal neutron capture therapy, $^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$ reaction, Hamster melanoma, Growth delay, RBE

Using transplanting Greene's melanoma into a Syrian (golden) hamster, we determined the RBE of thermal neutron capture therapy (TNCT) using ^{10}B-para-boronophenylalanine (^{10}B-BPA) in comparison with a 9 MeV electron beam. Besides these experimental results, we also obtained the RBE of the $^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$ reaction by calculation based on summed dose data from TNCT.

Throughout this study, the Kyoto University Research Reactor was used as the source for thermal neutrons, which was specially altered to attain a low contamination level both for gamma-rays and fast neutrons.

^{10}B-BPA was administered eight hours before thermal neutron irradiation to the hamster with melanoma. Then the tumor was irradiated under a condition of 5 MW for 90 mintes. The absorbed dose from this TNCT was calculated by the method of Fairchild (1966). The RBEs of the TNCT and the $^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$ reaction obtained by the tumor growth delay time (TGDT) method were 2.22 and 2.51, at 10.5 days of TGDT respectively. These RBE values were altered by TGDT and the absorbed dose. The RBE value of TNCT had a peak at 7.0 days of TGDT, and that of the $^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$ reaction was higher at a low absorbed dose level and lower at a high absorbed dose level.

はじめに

選択的熱中性子捕捉療法[1)~3)]は，熱中性子線照射により周囲の正常組織を強く障害することなしに癌細胞のみを$^{10}B(n, \alpha)^{7}Li$反応で発生する高LET放射線によって，選択的に破壊できるという三島らの着想に基づいた悪性黒色腫の根治療法と考えられている．勿論，熱中性子線が癌組織に照射されれば，組織中に存在する元素（C，N，H…）

との反応より発生する二次的放射線や中性子線に混入しているγ線によっても癌細胞は若干の影響を受ける．従って，本療法の臨床応用を行うためには本療法のRBEを求めることが必要である．

熱中性子捕捉療法および，熱中性子線単独照射時のRBEに関しては，培養細胞の生存率曲線[4)~9)]，マウスの脾・胸腺の重量減少あるいは，小動物の皮膚反応[10)~12)]より求められたRBE値の報告はあるが，担癌動物を用いての腫瘍RBE値の報告はない．我々は黒色腫担癌ハムスターを用いて行った本療法の腫瘍増殖抑制効果より，従来の電子線と比較したRBEを求めたので文献的考察を加え報告する．

材料および方法

(1) ハムスター黒色腫

これは，Yale大学のH.S.N. Greene教授により発見樹立されたヒトの悪性黒色腫と生物学的にも病理学的にも類似したもの[13)]である．我々の使用したメラノーマは同教授より直接譲渡されたもので，二週間毎に，Syrian (golden) hamsterの皮下継代移植されたものを用いた．

(2) 熱中性子線源

実験に使用した熱中性子線源は，京都大学原子炉実験所の原子炉(KUR)である．この原子炉は，神田ら[14)]により生物学的実験用に改善され，ビスマス表面で$7.9\times10^8/cm^2\cdot s\cdot MW$の熱中性子束を有し，混入$\gamma$線は，0.15Gy/h・MWと高いn/$\gamma$比を得ている．

(3) 担癌ハムスター熱中性子線照射実験

黒色腫を約2mm立方の大きさに切り出し，ハムスター右臀部皮下に移植し，腫瘍直径約10mmとなる14日目に実験を施行した．

担癌ハムスターの腹腔内に^{10}B-paraborono-phenylalanine[15)] (以下^{10}B-BPA) を投与し，経時的に^{10}B濃度を測定し8時間後の高い黒色腫への選択性(腫瘍/血液≒4.0[16)])を認めた．この結果を基にハムスターを以下の4群に分けた．すなわち照射8時間前に^{10}B-BPA 40mgを腹腔内に投与した群（以下G-I)．同様に20mgを投与した群（以下G-II)，10mgを投与した群(以下G-III)，そして^{10}B-BPAを投与しない群(以下G-IV)の4群で各群15匹とした．担癌ハムスターは，麻酔下でアクリルケージに固定し腫瘍部以外は，熱中性子線を通さないLiFタイル[17)]によりシールドし，ビスマス表面より10cmの距離で5MW，90分間の照射を行った．熱中性子線量（フルエンス）は，金箔($3\phi\times0.05$t mm)を腫瘍部表面（厳密には皮膚表面)に着け，その放射化の割合により求めた．γ線の測定には，中性子寄与の少ないTLD (Mg_2SiO_4)を用い，腫瘍部近くに配置した．また，^{10}B-BPA投与8時間後の腫瘍用^{10}B濃度は化学分析[18)]にて測定した．^{10}B濃度はこれまでの測定(厳密に境界を引いたものではないが，腫瘍表面部と中心部を分離し，別々に化学分析にて測定）で，腫瘍表面は中心部に比べ約1.3～3.0倍の^{10}B濃度を認めているが，今回は腫瘍全体の平均としての濃度を化学分析法で調べた．

(4) 担癌ハムスター電子線照射実験

Varian製Linac 9MeVの電子線を用いた．これは，腫瘍の奥行から考慮して，2cm深までは十分有効深(80%深)に含めておきたいとの理由で，エネルギー9MeVの電子線を選んだ．線量は，リファレンス線量計 (Inonex 0.6cc chamber) で測定したが，線量計算については「吸収線量の標準測定法」(日本医学放射線学会物理部会編，1986)に従った．担癌ハムスターは，麻酔下でアクリルケージに固定し腫瘍部以外を鉛板でシールドした．用いた鉛板は厚さ6mmの30cm四方の板で，13cmϕの円上に6個の穴 (3cmϕ) をあけ，1回照射で6匹のハムスター腫瘍の照射ができるようにして各群12匹に10Gy，15Gy，20Gy，25Gy，30Gyをそれぞれ照射した(線量率2.5Gy/min，照射野20×20cm，FSD 100cm)．

測定により電子線の表面線量は，80%以上となったため，腫瘍全域を80%以上で照射可能と考えた．したがって，ビルドアップを考慮して，ボーラスを表面に置くことは行っていない．

(5) 吸収線量の評価

熱中性子線が生体に入射した時，吸収線量として問題になるのは，^{14}N(n, p)^{14}C，および^{1}H(n, γ)^{2}H反応である．この他に炉心からくる混入γ

線，さらに^{10}Bを含む組織では，^{10}B(n, α)^{7}Li反応による吸収線量が追加され，総吸収線量はこれらの合計である．他の元素との反応放射線は微量のため無視することができる．炉心からの混入γ線と^{1}H(n, γ)^{2}H反応よりのγ線とを区別して測定することはできないが，両者の合計線量は，TLD (Mg_2SiO_4) により直接計測した．なお，Gy変換係数として0.0095を用いた．

次に，^{14}N(n, p)^{14}C反応の吸収線量は次式で計算した．

$D=1.602\times10^{-8}\cdot E\cdot F\cdot N\cdot\delta\cdot\Phi$[19]

(D：吸収線量 (cGy)，1.602×10^{-8}：換算係数 (MeV to 10^2 ergs)，E：反応のエネルギー (MeV)，F：反応元素の生体中の重量比，N：反応元素1gの原子数，δ：核反応吸収断面積 (cm^2-event/atom-n) Φ：中性子フルエンス (n/cm^2))

すなわち，$D=1.602\times10^{-8}\times0.565\times F\times4.30\times10^{22}\times1.75\times10^{-24}\times\Phi=0.681\times10^{-9}\cdot F\cdot\Phi$ (cGy)

ここで，^{14}N(n, p)^{14}C反応のエネルギー値として，0.565MeVを使用した[19]．

生体内N重量比に関してFairchildら[19]は，組織等価プラスチック (TEA-150) の分析から3.2%と報告しており，今回，我々は^{14}N(n, p)^{14}C反応の吸収線量を計算するために，この値を用いた．

同じような方法で^{10}B(n, α)^{7}Li反応の吸収線量は計算された．

$D=1.602\times10^{-8}\times2.33\times F\times6.023\times10^{22}\times4.017\times10^{-21}\times\Phi=9.03\times10^{-6}\cdot F\cdot\Phi$ (cGy)

(6) 放射線効果の評価

腫瘍の照射効果には，腫瘍増殖遅延時間 (growth delay time)[20]，すなわち照射後に縮小した腫瘍が再増殖して照射時の腫瘍容積に達するに要する日数を求める方法を用いた．

尚，照射後の腫瘍容積は，van Woert等の方法[21] ($\pi/4\times$長径$\times$短径$\times$高さ) より求めた．この測定値は，摘出黒色腫のメスシリンダーの水量増加により容積を実測した値 (シリンダー法) とよく近似していた[22]．

結　果

(1) 腫瘍増殖曲線

熱中性子線，電子線照射における腫瘍増殖曲線を Fig. 1，Fig. 2に示す．グラフは，照射時の腫瘍容積を1.0とした時の容積比の変化として表している．Fig. 1に示すように，G-I，G-II，G-III，G-IVにおける増殖遅延時間はそれぞれ18.0日，10.5日，7.0日，5.1日であった．一方，Fig. 2に電子線照射群の再増殖曲線を示したが，少なくとも21日までの観察期間内には，電子線30Gy照射

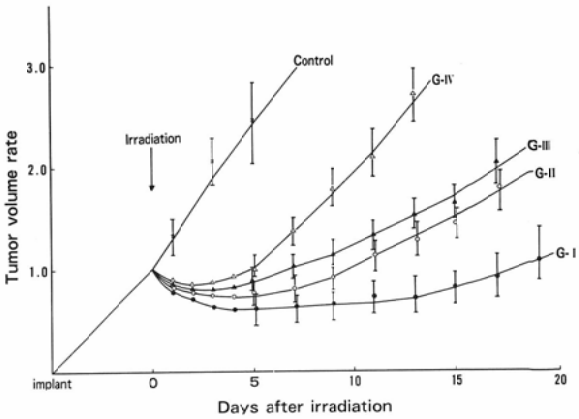

Fig. 1 Regrowth curves for hamster melanoma irradiated with thermal neutron beams.
G-I : KUR beam+^{10}B(8.9μg/g tissue)
G-II : KUR beam+^{10}B (3.9μg/g tissue)
G-III : KUR beam+^{10}B(1.2μg/g tissue)
G-IV : KUR beam
Control : unirradiated group+^{10}B (Exp. No. NCI-97, 107, 114, 119, 120)

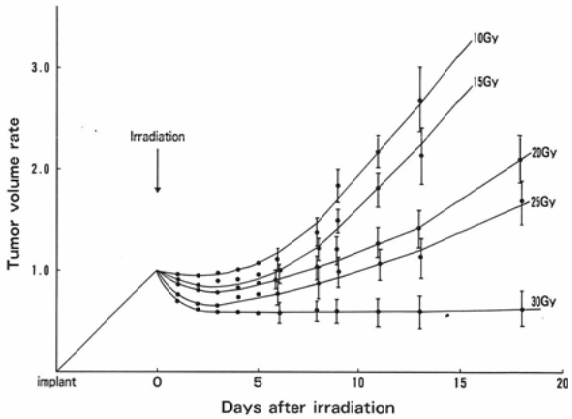

Fig. 2 Regrowth curves for hamster melanoma irradiated with 9 MeV electron beams. (Exp. No. EI-1, 2, 3, 4, 5)

Table 1 Absorbed dose of the neutron capture therapy.

	Absorbed dose(Gy)			
	$^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$	$^{14}N(n,p)^{14}C$	γ-ray*	Total
G-I	11.65	3.16	3.21	18.02
G-II	5.11	3.16	3.21	11.48
G-III	1.57	3.16	3.21	7.94
G-IV	0	3.16	3.21	6.37

*Primary and capture gamma-ray
G-I：KUR beam＋^{10}B(8.9μg/g tissue)
G-II：KUR beam＋^{10}B(3.9μg/g tissue)
G-III：KUR beam＋^{10}B(1.2μg/g tissue)
G-IV：KUR beam

群に再増殖傾向は認めなかった．

(2) 増殖遅延曲線

今回の熱中性子照射実験における熱中性子フルエンスは，金箔の放射化法により1.45×10^{13}n/cm^{2}であり腫瘍内^{10}B含有量は，化学分析の結果G-Iで8.9±0.67μg/g tissue，G-IIで3.9±0.46μg/g tissue，G-IIIで1.2±0.23μg/g tissueとなった．これらの値を前述の$^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$反応，$^{14}N(n,p)^{14}C$反応の吸収線量を求める式に挿入し，それぞれの吸収線量を計算し，γ線の実測値を加えることによりG-I，G-II，G-III，G-IVの吸収線量を求めた（Table 1）．この結果より熱中性子照射群と電子線照射群のそれぞれの増殖遅延時間の変化をFig. 3に示す．これらの増殖遅延曲線で電子線の方は，20Gy前後で変化するが，熱中性子線では，ほぼ直線に近い効果関係を示した．

(3) 熱中性子捕捉療法のRBE

電子線（RBE≒1）と比べた熱中性子線のRBEは，増殖遅延時間18.0日，10.5日，7.0日，5.1日においてそれぞれ1.64，2.22，2.52，1.99であった(Table 2, Fig. 4)．Fig. 4に示すごとく，9MeV電子線と比較した熱中性子線照射のRBE曲線は，増殖遅延時間7日前後にピークをもつ山型曲線で，その値は2.5から2.0まで変化した．

(4) $^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$反応のRBE

本療法における熱中性子線のRBEは混合放射線としてのものである．すなわち，18.0日(G-I)，10.5日（G-II），7.0日（G-III）でのRBEは$^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$反応，$^{14}N(n,p)^{14}C$反応およびγ線の混合

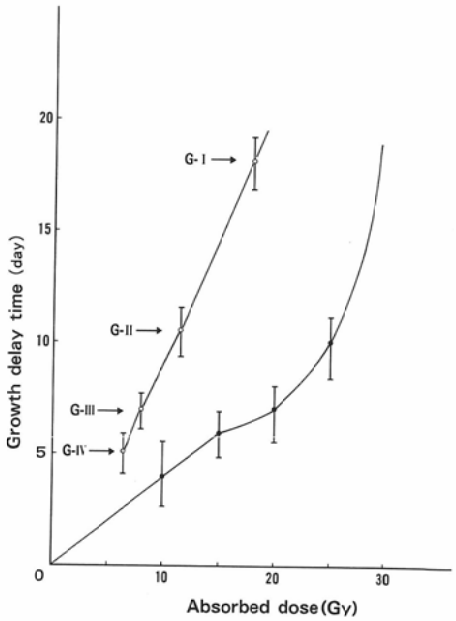

Fig. 3 Dose response curves on growth delay time for hamster melanoma, irradiated with thermal neutron beams (-○-) and 9 MeV electron beams (-●-).

放射線としてのRBEであり，5.1日（G-IV）でのRBEは$^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$反応を含まず，$^{14}N(n,p)^{14}C$反応とγ線の混合放射線としてのものである．ここで，混合放射線のRBEは，

$$\text{RBE of mixed beams (A+B)} = \text{RBE (A)}\cdot\frac{\text{absorbed dose (A)}}{\text{total absorbed dose}} + \text{RBE (B)}\cdot\frac{\text{absorbed dose (B)}}{\text{total absorbed dose}}$$

より求められる[23]．そして，G-IVのRBEが$^{14}N(n,p)^{14}C$とγ線の混合放射線としてのものであることより上記の式から，

$$1.99=\text{RBE}\,[^{14}N(n,p)^{14}C]\,\frac{3.16}{6.37}+1.0\cdot\frac{3.21}{6.37}$$

が成り立ち，RBE〔$^{14}N(n,p)^{14}C$〕＝3.00が得られる．次にこの値を用いてG-I, G-II, G-IIIでのRBE〔$^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$〕を求める．

すなわち，G-Iについては，以下の式が成り立つ．

Table 2 RBE of the thermal neutron capture therapy, the $^{14}N(n,p)^{14}C$ and the $^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$ reaction, compared with 9 MeV electron beams.

	Growth delay time (day)	RBE		
		NCT*	$^{14}N(n,p)^{14}C$	$^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$
G-I	18.0	1.64	3.00	1.44
G-II	10.5	2.22	3.00	2.51
G-III	7.0	2.52	3.00	4.66
G-IV	5.1	1.99	3.00	—

*Neutron capture therapy
G-I：KUR beam＋^{10}B(8.9μg/g tissue)
G-II：KUR beam＋^{10}B(3.9μg/g tissue)
G-III：KUR beam＋^{10}B(1.2μg/g tissue)
G-IV：KUR beam

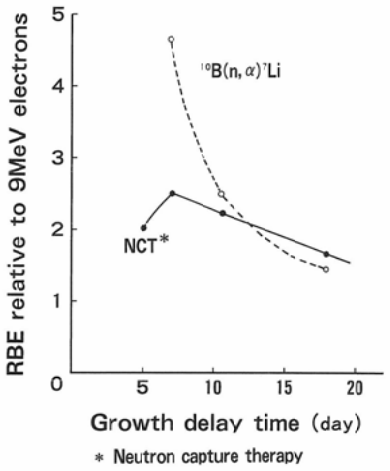

Fig. 4 RBE of neutron capture therapy (-●-) and $^{10}B(n, \alpha)^{7}Li$ reaction (-○-), compared with 9 MeV electron beams. Each values of growth delay time is taken from Fig. 3.

$$1.64 = \mathrm{RBE}\,[^{10}B(n, \alpha)^{7}Li] \cdot \frac{11.65}{18.02} + 3.00 \cdot \frac{3.16}{18.02} + 1.0 \cdot \frac{3.21}{18.02}$$

これよりRBE〔$^{10}B(n, \alpha)^{7}Li$〕=1.44が得られる．以下同称にして求めるとG-IIでは，2.51，G-IIIでは，4.66となる（Table 2）．

9MeV電子線と比較した$^{10}B(n, \alpha)^{7}Li$反応のRBE変化は，増殖遅延時間が7日から18日へと増加するにつれ減少していく傾向を示した（Fig. 4）．

考　案

これまでに，実験動物を用いて熱中性子線単独照射および$^{10}B(n, \alpha)^{7}Li$反応のRBEを求めた報告[10)~12)]は散見されるが，担癌動物を用いての腫瘍RBEの報告はない．その最大の理由は，^{10}Bを腫瘍内へ特異的に集積させる手段がなかったことと，腫瘍部以外を熱中性子線から遮蔽する有効な方法がなかったことによると思われる．今回^{10}B-BPA，LiFタイルを使用し，生物実験用に改善されたKURを利用できたことが，我々の実験を可能にしたと考える．

増殖遅延時間の変化曲線（Fig. 3）で，電子線の方は，20Gy前後で変化を生じるが，熱中性子線では，ほぼ直線に近い効果との関連を示した．S.B. Fieldら[24)]はRIB_5腫瘍をラットに移植した系で，速中性子線とX線の効果を腫瘍増殖遅延曲線を用いて比較し，速中性子線の直線関係とX線の15 Gy前後で変化する効果曲線を得ている．

また，恒元ら[25)]も，CH_3/He移植乳癌を用いた実験系で同様の結果を得ている．低LET放射線による増殖遅延曲線は，使用した線質，腫瘍系によりことなるが，ほぼ10～20Gyを境にカーブは緩やかになり，その効果が減退するとの報告が多く[20)23)]，その原因として低酸素細胞の存在をあげている．一方，速中性子線による腫瘍の増殖遅延曲線は低LET放射線で認められた傾向はない．これは，低酸素細胞の影響が少ないことを表している[23)25)]．以上より熱中性子線照射によって，ほぼ直線に近い効果曲線が得られたことは，本療法で生じる混合放射線中，腫瘍増殖抑制効果の中心をなすものが，高LET放射線であることを示している．

今回の実験系より得られた腫瘍に対する熱中性子捕捉療法のRBEは，1.64～2.52の値を示した．この値は，従来の培養細胞で報告されている値に比べるとやや低い．すなわち，M.A. Davisら[5)]は，MITR（Massachusetts reactor）beamとHela細胞で2.83（Do比），H. Fukudaら[9)]は，同じKUR beamとB-16 melanoma細胞で，2.55（Do比）という値を得ている．しかし，生体の場合には，培養細胞に比べて$^{1}H(n, \gamma)^{2}H$反応によって発生

する低LET放射線（γ線）の割合が無視できなくなり全体のRBEは，その分低下することが予想される．このことより，今回得られたRBE値は，培養細胞での値と比較しても，妥当な値と考える．

今回の熱中性子線単独照射（G-IV）のRBEは1.99であった．V.P. Boudら[10]は照射による脾・胸腺の重量減少から熱中性子線単独照射のRBE値を2.5～4.9と報告している．一方，同じ方法で1.5～2.0とする報告[26]も見られる．また，小動物の皮膚反応より求められたRBEは，Y.L. Yamamoto[11]が，3.9，J.O. Archambeauら[12]が，1.2～1.8という値を得ている．

今回の実験系における熱中性子捕捉療法のRBEは増殖遅延時間の違いによって変化することを示した（Fig. 4）．特に増殖遅延時間が5日～10日となる線量域において著明に変化した．西台ら[23]は，CH_3/He乳癌（in vivo）における速中性子線のRBEを数種の低LET放射線と比較して報告している．比較放射線として32MeV電子線（15Gy/min），^{60}Co γ線（1.5Gy/min）それに^{137}Cs γ線（0.15Gy/min）を使用し，これらと比較したRBE曲線は，それぞれ異なるパターンを示した．その理由として，彼らはLET分布の差によるよりも照射時の線量率の差が主な原因であると述べている．その中で，報告された^{60}Co γ線（1.5 Gy/min）と比較したRBE曲線と，今回の9MeV電子線（2.5Gy/min）と比較した曲線は，ほぼ一致している．

我々はG-IVより，計算で^{14}N(n, p)^{14}C反応のRBE値3.0を得た．Ujenoら[6]は，同じKUR beamを用いた細胞実験より^{14}N(n, p)^{14}C反応のRBEを1.85と報告し，Gabelら[8]はBNL beamを用い細胞実験でRBE 1.95と報告している．一方，V. P. Boudら[10]は，BNL beam照射によるマウスの脾・胸腺重量減少から3.4～7.1，J.O. Archambeauら[12]は豚の皮膚反応から2.5～2.7という値を得ている．しかし，効果判定の方法，N含有量，比較放射線，線量の相異もあり，今回の実験値をこれらの値と単純に比較することはできない．

我々は，^{10}B(n, α)^{7}Li反応のRBE値を^{14}N(n, p)^{14}C反応のRBE 3.00を用いて計算した．^{10}B(n, α)^{7}Li反応のRBE値に関して培養細胞実験（Do比）からの報告がある．すなわち，J.O. Archambeau[4]は，BRR（Brookhaven reactor）beamとHela細胞で2.60，M.A. Davis[5]は，MITR beamとHela細胞で3.70，D. Gabel[8]は，BRR beamとV-79細胞で2.27，そして，H. Fukudaら[9]は，KUR beamとB-16メラノーマ細胞で3.30と云う値をそれぞれ報告している．動物実験の報告例では，効果判定の方法や比較放射線の相異はあるものの，1.5～2.5とするもの[10)~12)]が多く，in vitroでの値の方がin vivoでのそれに比べ高値を示す傾向にあった．高LET放射線のRBE値の変化を線量（増殖遅延時間）との関係でみると，RBE値は線量に依存し，低い線量で高値を，高い線量で低値を示すことがin vitroの実験系で報告[27)28)]されており，今回の^{10}B(n, α)^{7}Li反応のRBE変化曲線はその典型的のものと思われる（Fig. 4）．

最後に今回の実験値は，以下の条件（仮定）のもとで求められたものである．すなわち，(1) ^{10}Bは黒色腫内に均等に集積している．

(2) 直径約10mmの腫瘍は，表面吸収線量値で均等に照射される．

(1)に関しては，前に述べたように腫瘍表面と中心部では^{10}B濃度に差を認めている．

(2)に関して，これまでのファントムや豚を使っての実験で熱中性子フルエンスはdepth 20mmで約50%に減少する[29)30)]ことがわかっている．これより，直径10mmの腫瘍は，ほぼ表面線量の80%領域に，すべて含まれているものと予想される．

結　語

京都大学原子炉実験所の原子炉（KUR beam）を用いて黒色腫担癌ハムスターに^{10}B-BPAを用いた熱中性子捕捉療法実験を施行し，その生物学的効果を9MeV電子線と比較検討した．腫瘍増殖遅延法を用いた本療法（高LET放射線と低LET放射線との混合放射線）のRBEは，増殖遅延時間5.1日，7.0日，10.5日，18.0日となる線量で，それぞれ，1.99，2.52，2.22，1.64を示した．RBE値2.52をピークとして線量の増減にしたがって漸

減する傾向が見られた．

また，本療法実験で，生物学的効果の中心をなす高 LET 放射線^{10}B(n, α)^{7}Li 反応の RBE は，増殖遅延時間7.0日，10.5日，18.0日となる線量においてそれぞれ4.66，2.51，1.44を示し，速中性子線でも認められるごとく，線量が少ない程，RBE 値は高値を示す傾向にあった．

稿を終わるにあたり，線量測定および化合物定量につき多大の御援助を賜った京都大学原子炉実験所の神田啓治助教授，古林　徹先生，小野光一先生，信州大学理学部の吉野和夫先生，兵庫成人病センターの辛嶋　博先生，また，御助言を賜った川崎医科大学，今城吉成助教授，放医研の福田　寛先生に深甚なる謝意を表します．

本論文の要旨の一部は，第72回北米放射線学会(シカゴ，1986）にて発表した．なお本研究は，文部省がん特 I (59010054）助成金の援助を受けた．

文　献

1) Mishima Y: Neurtron capture treatment of malignant melanoma using ^{10}B-chlorpromazine compound. Pigment Cell, 1: 215—221, 1973
2) Nakanishi T, Ichihashi M, Mishima Y: Thermal neurtron capture therapy of malignant melanoma: In vitro radiobiological analysis. Int J Radiat Biol 37: 573—580, 1980
3) 三島　豊，市橋正光，中西孝文，他：悪性黒色腫の細胞分化形質による選択的原子炉療法，癌と化学療法，8：31—46，1981
4) Archambeau JO, Drew RM, Robertson JS: Doss-survival cures for HeLa cell cultures using thermal neutrons and^{10}B(n,α) ^{7}Li reaction. Biological Effects of Neutron ad Proton IrradiationI (Vienna: Interational Atomic Energy Agency), 343—359, 1964.
5) Davis MA, Little JB, Ayyanger K, et al: Relative biological effectiveness of the ^{10}B(n,α) ^{7}Li reaction in HeLa cells. Radiat Rec 43: 543—553, 1970
6) Ujeno Y, Niwa O, Takimoto K, et al: Estimation of RBEs of thermal neutrons and reactor beam in the thermal neutron field for biomedical purposes. Strahlentherapie 156: 201—204, 1980
7) Ban S, Ikushima T, Sugahara T: Reduction in proliferative life span of human diploid cells after exposure to a reactor radiation beam. Radiat Res 87: 1—9, 1981
8) Gabel D, Fairchild RG, Larsson B, et al: The relative biological effectiveness in V79 chinese hamster cells of the neutron capture reactions in boron and nitrogen. Radiat Res 98: 397—316, 1984
9) Fukuda H, Kobayashi T, matsuzawa T, et al: REB of a thermal neutron beam and the^{10}B(n, α) ^{7}Li reaction on cultured B-16 melannoma cells. Int J Radiat Biol 51: 167—175, 1987
10) Bond VP, Easterday OD, Stickley EE, et al: The relative biological effectiveness of thermal neutrons and of the heavy particles from the ^{10}B(n,α) ^{7}Li reaction for acute effects in the mouse. Radiology 67: 650—663, 1956
11) Yamamoto YL: The biological effectiveness of thermal neutrons and of the heavy particles from the ^{10}B(n,α) ^{7}Li reaction for the rabbit's ear and its utilization for neutron capture therapy. Yokohama Med Bull 12: 4—22, 1961
12) Archambeau JO, Fairchild RC, Brenneis HJ: The response of the skin of swine to increasing absorbed doses of radiation from a thermal neutron beam, a degraded fission neutron beam, and ^{10}B(n,α) ^{7}Li reaction. Radiat Res 45: 145—165, 1971
13) Greene HSN: A spontaneous melanoma in the sarcomatous transformation during transplantation. Cancer Res 18: 422—425, 1958
14) Kanda K, Kobayashi T, Ono K, et al: Elimination of gamma rays from a thermal neutron field for medical and biological irradiation purposed (Vienna: International Atomic Energy Agencyin IAEA-SM-193/68): 205—223, 1975
15) Ichihashi M, Nakanishi T, Mishima Y: Specific killing effect of ^{10}B-Para-boronophenylalanine in thermal neutron capture therapy of malignant melanoma: In vitro radiobiological evaluation. J Invest Dermatol 78: 215—218, 1982
16) Kakihana H, Okamoto M, Yoshino K: Chemical problems of thermal neutron capture therapy. Kyoto University Research Reactor Institute-Technical Report 195: 115—120, 1980
17) Kanda K: Lithium fluoride tile anjd sheet for neutron shield J At Energy Soc Jpn 20: 37—41, 1978
18) Yoshino K, Okamoto M, Kakihana K, et al: Spectrophotometric determination of trace boron in biological material after alkarifusion decomposition. Anal Chem 56: 839—842, 1984
19) Fairchild RG, Goodman LJ: Development jad dosimetry of an "Epithermal" neutron beam for possible use in neutron capture therapy. Phys Med Biol 2: 15—30, 1966

20) Barendsen GW, Broerse JJ: Expwrimental radiotherapy of a rat rhabdomyosarcoma with 15 MeV neutrons and 300 kV X-ray. Eur J Cancer 5: 373—391, 1969
21) Van Woert MH, Palmer SH: Inhibition of the growtn of mouse melanoma by chlorpromazine. Cancer Res 29: 1952—1955, 1965
22) 三島 豊，市橋正光，中西孝文，他：黒色腫担癌ハムスターの選択的熱中性子捕捉療法における$^{10}B_1$-Para-boronophenylalanine・HCl の特異的効果. Kyoto University Research Reactor Institute-Technical Report, 195: 28—32, 1980
23) 西台武弘，阿部光幸，湯川 豊，他：京大化研サイクロトロン速中性子線のマウス腫瘍における効果，日癌治会誌，14：10—13，1979
24) Field SB, Jones T, Thomlinson RH: The relative effects of fast neutrons and X-rays on tumor and normal tissue in the rat. Br J Radiol 40: 834—842, 1967
25) 恒元 博，久津谷譲，小池幸子，他：CH/He マウス移植乳癌に対する2MeV 中性子線，X 線の 1 回照射，および分割照射効果，日本医放会誌，35：1116—1124，1975
26) Furchner J: The relation between specific ionization of various radiation and their relative biological effectiveness in mammalian systems. Los Alamos Scientific Laboratory Report LA 1849, 1954
27) Denekamp PJ, Harris SR: Tests of t wo electron-affinic radiosensitizers in vivo using regrowth of an experimental carcinoma. Radiat Res 61: 191—203, 1975
28) Field SB: The relative biological effectiveness of fast neutrons for mammalian tissues. Radiology 93: 915—920, 1969
29) 柴田俊一，佐藤孝司，小野光一：生体ファントム内の熱中性子分布，Kyoto University Research Reactor institute-Technical Report 260: 111—115, 1985
30) 平塚純一，河野通雄，本田千博，他：自然発生黒色腫担癌豚の選択的熱中性子捕捉療法—線量分布と局所反応の検討，川崎医学会誌，13：308—314，1987