OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	放医研陽子線のマウス腫瘍及び皮膚に対する効果
Author(s)	馬嶋, 秀行; 安藤, 興一; 小池, 幸子 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1982, 42(3), p. 308-316
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18215
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

放医研陽子線のマウス腫瘍及び皮膚に対する効果

日本大学歯学部放射線科
馬嶋　秀行
放射線医学総合研究所臨床研究部
安藤　興一　小池　幸子　古川　重夫
放射線医学総合研究所物理研究部
平岡　武　河内　清光　金井　達明

（昭和56年5月26日受付）
（昭和56年7月13日最終原稿受付）

Effects of 70 MeV Proton Beam on a Murine Tumor and Skin

Hideyuki Majima[1], Koichi Ando[2], Sachiko Koike[2], Shigeo Furukawa[2], Takeshi Hiraoka[3], Kiyomitsu Kawachi[3] and Tatsuaki Kanai[3]

[1]Department of Radiology, School of Dentistry, Nihon University, Tokyo, Japan
[2]Division of clinical Research, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan
[3]Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

Research Code No.: 407

Key Words: Proton, RBE, TGF, Early Skin reaction, TGD time

Biological effectiveness of 70 MeV proton beam generated from the NIRS cyclotron was studied. Seventh generation of a squamous cell carcinoma which arose spontaneously in a C3H/f female mouse was monodispersed by trypsin, and 1.2×10^5 cells were transplanted s.c. into right hind legs of syngeneic male mice. Five days after transplantation, legs with tumors were irradiated under nembutal anaesthesia. Tumor sizes were measured periodically up to 60 days. Time required for a tumor to grow 12.0 mm in diameter was obtained from culculations by use of computer, and termed as TG (tumor growth) time. TGD (Tumor growth deley) time, a difference of TG time between experimental and control groups, was used as an endpoint for tumor. For measurement of skin reaction, hair on right hind legs were depilated by depilatory 7 days before irradiation. Skin reaction was scored every other day up to 35 days, and mean skin reactions were employed as another endpoint. 30 mm spread out Bragg peak (SOBP) in water was used in proton irradiation, and its dose rate was about 90 Gy/min. The reference beam used here was 200 kVp X-ray with dose rate of 2.4 Gy/min.

In the first experiment, biological effect of modulated proton beam was examined as a function of penetration depth. Depth was varied by applying various thickness of lucite plates. Tumor and skin effects were found to be very similar to the physical depth-dose distribution. Secondly, we examined relative biological effectiveness (RBE) of proton beam in the spread out Bragg peak, being at 15 mm depth in Lucite. RBEs were 0.82 for skin and 0.79 for tumor. Thereby, therapeutic gain factor (TGF) of 0.96 was obtained in our system.

1. 緒　言

荷電粒子線，例えば，陽子線，π中間子線，及び，ヘリウム線，ネオン線などの重イオン線は，線量が，組織入射部より，飛程内最深部附近で大きくなる特徴，すなわちブラッグピークを示し，従がって腫瘍部にその線量を集中させることができ，かつ周囲正常組織の線量を減少させることができる．1946年，すでに Wilson は，この荷電粒子線を使用した治療法が，従来の放射線よりも優れていることを示唆している[1]．それら荷電粒子線中，特に陽子線の線量分布は，最も優れていることが実験的に示されており[2]，この陽子線を用いた放射線の有効性については，Archambeau[3]，Koehler[4] らにより，詳細に述べられている．

すでに，この陽子線の放射線治療への応用に関する研究は20年以上にわたり，アメリカ合衆国，ソ連，スウェーデンでおこなわれ，この陽子線のもつ利点を生かした陽子線治療臨床トライアルが行なわれてきたが[4)5]，我国でも1979年10月より，放射線医学総合研究所にて，サイクロトロンより得られた70MeV 陽子線の治療用ビームが実用化し，臨床トライアルが始まった[6]．この治療システムの特徴は，1cm×1cm の正方形ビームをスキャンさせて治療を行なう，スポットビームスキャンニング方式を採用していることである[7]．治療では，25mm のアクリルで製作したレンジモデュレーターを用い，ブラッグピークを拡張し，水等価物質中で29mm の Spread out Bragg peak (SOBP) を作り，照射することが多い．この方式を用いることにより，一定深さ以内の腫瘍領域に対して大線量を一度に照射することができる．

著者らは，実験材料にマウス皮膚及び実験腫瘍を選び，この陽子線の25mm レンジモデュレーターを用いたときの測定に基づく物理的線量分布曲線，いわゆる SOBP 曲線に対し，生物学的効果がいかに発現するか，すなわち，深さによる生物効果の分布を調べようと試みた．また，SOBP の位置における70MeV陽子線の Relative Biological Effectiveness (RBE) の算出も併わせて行ない，さらに皮膚より得られた RBE と，腫瘍より得られた RBE との比より，陽子線における治療効果比すなわち Therapeutic Gain Factor (TGF) の算出を行なったのでここに報告する．

2. 材料及び方法

実験動物—腫瘍系：実験に用いられた動物は，放射線医学総合研究所で無菌状態で得られ，specific pathogen free の状態で飼育された C3H/He Ms Nrs f ICR マウス，12ないし14週齢の雄である．一つの実験点に対して6ないし8匹のマウスを用い，1つの照射方法に60ないし80匹のマウスを用いた．腫瘍はこの系のマウスに自然発生した扁平上皮癌 (NR-S1)[8)9)] を用いた．この腫瘍の世代交代時間は14時間である[10)11)]．液体窒素 (−196℃) 下で貯蔵していた第5世代の NR-S1 腫瘍を実験の必要に応じ取り出し，マウス腹側部皮下に移植，増殖せしめ (第6世代)，これを実験に供した．移植方法は，以下のとおり行なった．第6世代 NR-S1 をマウスより摘出し，眼科用鋏にて細切し，0.2%トリプシン (Worthington 製，180Unit/grm) と0.01%の Desoxyribonuclease 1 (Boehlinger mannhaim 製) を含むダルベッコ液内に移し，約5分間，37℃にセットした恒温槽内で撹拌後，砕氷上に約5分間静置し，その上清を捨て，再度0.2%トリプシンを含むダルベッコ液を加え，20分間，同様に撹拌した．その後，再び，砕氷上に約5分間静置し，その上清をとり出し，1,500r.p.m. にて約8分間遠沈した．このようにして得た沈渣を，200番のステンレスメッシュに通した後，5%仔牛血清を含むハンクス氏液を加え，単細胞浮遊液を作製した．この液中の細胞を血球計算盤上で計数し，1.2×10^5個/10μl になるように稀釈した．その稀釈液をマイクロシリンジにて10μl マウス右側下肢皮下に注射した．すべての操作は無菌にて行なわれた．

照射方法：陽子線照射の線量率は，毎分約90Gyであり，25mm のレンジモデュレーターを使用し，1cm×1cm の正方形スポットビームスキャンニング方式にて照射した．照射野は 3cm×18cm で6～8匹同時に照射した．線量分布は，照射野

の幅が 3cm とややせまいため，照射野周辺部では，やや線量が小さくなり，その値はおよそ95%を示していた[12]．陽子線照射における組織内深さを変化するためには，組織の代替として，種々の厚さのルサイトを用いた．すなわち，ビームはルサイトを通過した後，これに接するマウス大腿部に照射された．陽子線生物効果の深さによる分布を調べる実験では，このルサイトの厚さを5mm間隔で増やす事により変化させた．RBE を求めるため行なった実験では，ルサイトの厚さを15 mm に固定して，SOBP の位置（Fig. 1a の矢印）でマウスを照射した．

X線の照射条件は，200kVp, 20mA, 0.5mmAl+0.5mmCu, FSD 30cm であり，線量率は，毎分約2.4Gy であった．腫瘍を移植した下肢部のみを2.5cm 幅のドーナツ形照射野で，4ないし6匹同時に照射した．線量分布の均一性は，X線フィルム照射後，フォトデンシトメトリーにて検索する事により，確認した．

全てのマウスは，ネンブタール麻酔下（約0.06 mg/g.b.w）にて，右側下肢のみ照射された．

早期皮膚反応判定法：照射7日前，除毛剤（資生堂製クリーミィヘアリムーバー）にて両下肢を脱毛し，この部を観察部位とした．判定方法は，相沢の方法[13]によった（Table 1）．観察は，1人が全期間を通じて行ない，順序を決めずにマウスを観察するようにし，照射後6日目から，35日まで1日間隔にて行なった．全観察期間中の皮膚反応スコアーを平均し，これを Mean skin reaction とした．

Table I　Scoring system for acute skin reaction (reproduced with permission from Aizawa[13])

Skin Reaction Scores			
Early Reaction			
0.5 doubt of difference from normal skin			
1.0 slight reddening			
1.5 definite reddening			
2.0 severe reddening or dry desquamation (+)			
2.5 dry desquamation (++)			
3.0—5.0 moist desquamation			
area (A)	±	+	++
A≦ 1/3	3.0	3.5	4.0
1/3 <A< 2/3	3.5	4.0	4.5
A≧ 2/3	4.0	4.5	5.0

腫瘍増殖時間判定法：腫瘍の照射は，腫瘍細胞（1.2×10^5個）を右側下肢皮下に移植し，5日後に行なった．腫瘍の計測は，全計測期間中1人が行ない，照射後6日目より1日間隔で，60日目まで行なった．腫瘍の大きさは，縦，横，高さの3方向よりノギスで計測し，各々 amm, bmm, cmm とし，以下のごとく腫瘍体積（Vmm³）を算出した．

$$V=a\times b\times c\times\frac{\pi}{6}$$

照射後，腫瘍体積が900mm³(平均直径約12mm)になるまでの日数，すなわち Tumor Growth (TG) time を，計測した体積よりコンピューターにて集計し求めた．対照となる照射していない腫瘍の TG time と，照射グループ腫瘍の TG time との差を算出し，これを Tumor Growth Delay(TGD) time とした．

RBE 算出法：RBE は，Mean skin reaction, 並びに TGD time の線量効果関係曲線より求めた．即ち，陽子線の10ないし50Gy の線量と，その各線量の効果に対し同じ効果を示すX線の線量を，図上より求め，これらの線量の比により算出した．

TGF 算出法：Mean skin reaction より得られた RBE と，TGD time より得られた RBE との比により，TGF を下式のごとく，算出した．

$$TGF=\frac{\text{RBE from TGD time}}{\text{RBE from mean skin reaction}}$$

3. 結　果

i）深さによる生物効果の分布

ルサイト 5mm 間隔で深さを変化させ，陽子線30Gy をマウスに照射し，早期皮膚反応ならびに扁平上皮癌の TGD time を算定した結果を Fig. 1b に示した．Fig. 1a は，平岡らの行なった深さに対する物理測定線量分布を引用したものである．早期皮膚反応は，ルサイト深さ10mm から

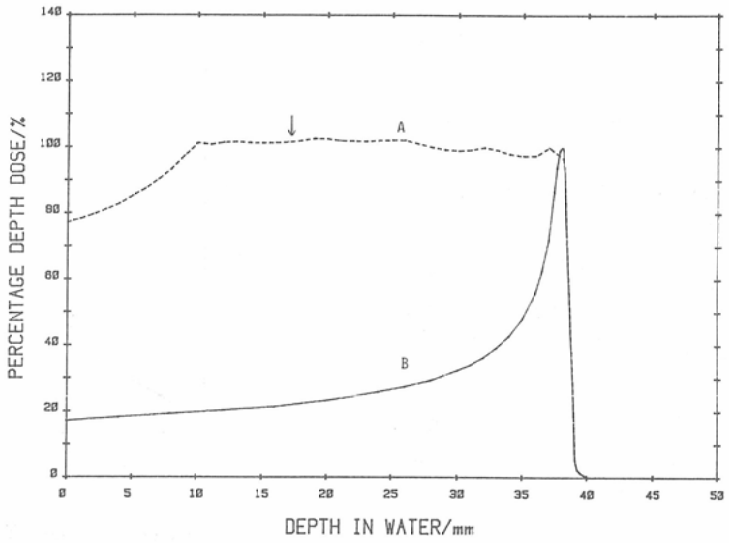

Fig. 1a

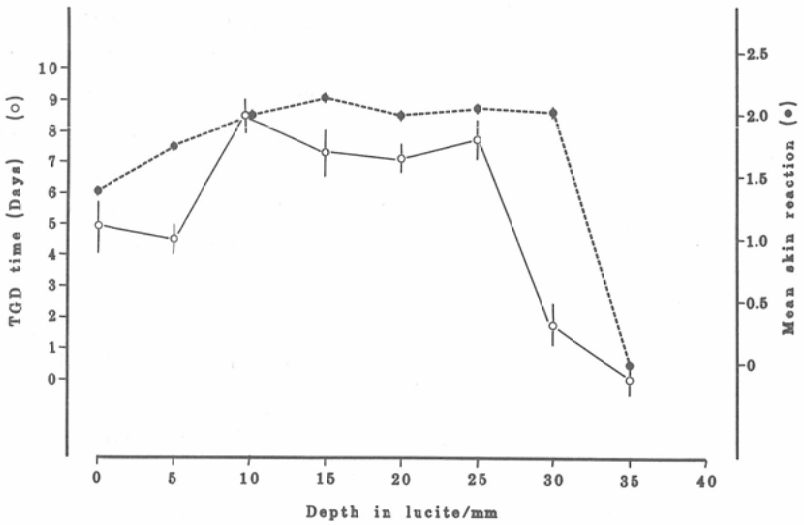

Fig. 1b

Fig. 1a Depth dose profiles of 70 MeV proton beam at NIRS. Curve A: Spread out Bragg peak (SOBP) with 28mm width in water. A range modulator is used to spread out the Bragg peak. Curve B: Unmodified beam with a sharp Bragg peak at about 38mm depth in water. (reproduced with permission from Hiraoka[15])

Fig. 1b Biological effectiveness of proton beam with SOBP. Depth is varied by means of lucite, in stead of water. Open circles indicate tumor growth delay (TGD) time of NR-S1 tumor as a function of depth. Solid circles indicate mean skin reaction as a function of depth. Bars indicate S.E.M.

30mm までの間で，ほぼ均一のスコアーを示し，TGD time では10mm から25mm までの間で，互いに近似した数値を示した．

ii）70MeV 陽子線の SOBP の位置における RBE.

200kVp X線及び70MeV 陽子線によりマウス下肢を10ないし50Gy 照射後，Mean skin reaction を算定した線量効果関係曲線を Fig. 2 に示した．陽子線とX線を比較すると，両者とも，同様な曲線を示しているが，やや陽子線の方が弱い皮膚反応を示した．

Fig. 3 は，200kVp X線及び70MeV 陽子線を10ないし50Gy 腫瘍照射後，TGD time を算定し，その線量効果関係を曲線で示した図である．X線及び陽子線の両曲線とも，2相性を示し，20ないし30Gy 附近に breakpoint が認められる．陽子線とX線の曲線は，同様な傾向を示しているが，陽子線の TGD time 値は，X線の値より小さい．すなわち，陽子線の効果は，X線よりもやや小さいことを示している．

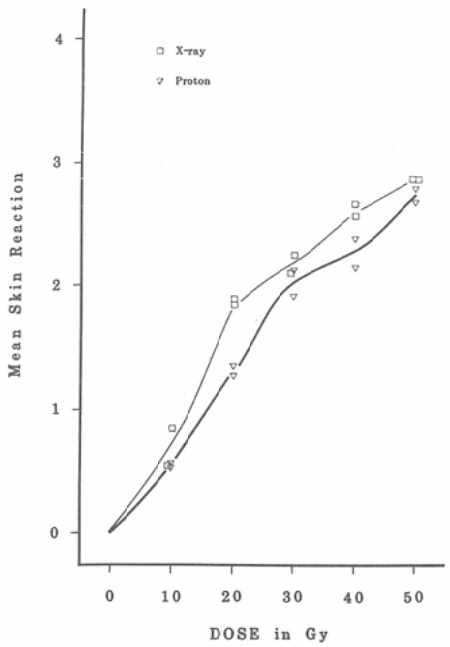

Fig. 2　Mean skin reaction of the hind limb(averaged from those among the 6th to 35th day after irradiation) as a function of radiation dose. Squares and triangles indicate X-ray and protone beam, respectively. S.E.M., omitted from this figure, are less than 4 % of the individual scores.

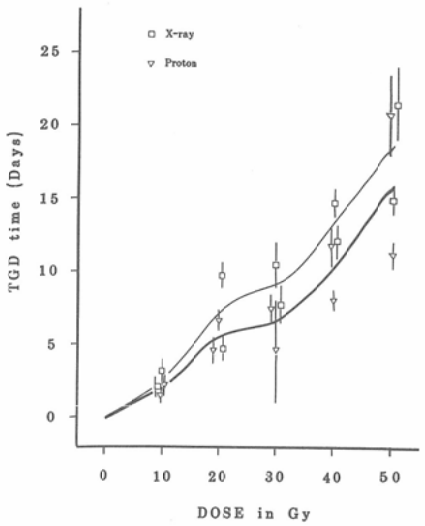

Fig. 3　Tumor growth delay (TGD) time of NR-S1 tumors as a function of radiation dose. Squares and triangles indicate X-ray and proton beam, respectively. Bars indicate S.E.M.

Fig. 2 及び Fig. 3 の曲線より得られた RBE 値を Table 2 に示した．陽子線線量10.0Gy, 20.0 Gy, 40.0Gy では，Mean skin reaction 及び TGD time とも0.8附近の RBE 値が得られたが，50.0 Gy では，TGD time で0.86, Mean skin reaction で0.89とやや高い RBE を得た．また，30.0Gy では，TGD time で0.68, Mean skin reaction では，0.82が得られた．

以上の数値より，TGF を算定した結果，陽子線線量10.0Gy, 20.0Gy, 40.0Gy, 50.0Gy では，TGF が1前後の数値となったが，30.0Gy では TGF 0.85と小さい値を得た．平均では TGF 0.96 が得られた．

4. 考　察

i）深さによる生物効果の分布

Fig. 1a に，平岡らによって測定された70MeV 陽子線の深さ方向における物理的線量分布[15]を引用し示した．点線Aは，25mm レンジモデュレ

Table Ⅱ RBE values of Proton beam. Based on isoeffect relationships, RBE are obtained by comparing X-ray dose to proton dose.

Proto	TGD time		Skin Reaction		TGF
	X-ray	RBE	X-ray	RBE	
10.0 Gy	8.0 Gy	0.80	8.0 Gy	0.80	1.00
20.0 Gy	16.0 Gy	0.80	16.0 Gy	0.80	1.00
30.0 Gy	18.0 Gy	0.60	24.0 Gy	0.80	0.75
40.0 Gy	32.5 Gy	0.81	31.5 Gy	0.79	1.03
50.0 Gy	46.0 Gy	0.92	44.5 Gy	0.89	1.03
Mean	/	0.79		0.82	0.96
S.E. (n)	/	0.05 (5)		0.02 (5)	0.05 (5)

ーターを使用したときの Spread out Bragg peak (SOBP) curve を示し，曲線Bは，モデュレートされていない，Bragg curve を示す．曲線Aでは，水中の深さで10mm から38mm までほぼ一様な線量のピークを示している (SOBP)．一方，Fig. 1b に示した．我々の行なった深さによる生物効果の分布では，Mean skin reaction でルサイト深さ10mm から30mm までの間で，ほぼ均一なスコアーを示し，TGD time では，ルサイト深さ10mm から25mm の間で互いに近似した数値を示した．なお，ルサイトと水の electron density の比から，水等価厚さを換算するための系数は約1.15±0.01である[15]．これにより，水等価に換算すると，Mean skin reaction では，11.5mm から34.5mm まで，ほぼ均等なスコアーを示し，ルサイト35mm，すなわち，水中に換算して40.25mm では，Mean skin reaction スコアー0となり，陽子線が照射されていないことがわかる．TGD sime では，水中で11.5mm より28.75mm まで互いに類似した数値を示し，ルサイト30mm すなわち水中に換算して34.5mm では，TGD time 約1.75と少し低い値を得ている．このように，Mean skin reaction と TGD sime では，ルサイト30mm (水中34.5mm) で，スコアーに異なりを生じた．即ち，Mean skin reaction では，ピーク領域と類似したスコアーを得たのに対し，TGD time では，ピークより低い値が得られた．これは，照射台へ固定されたマウスの腫瘍の位置が，皮膚の位置よりビーム照射方向に向かい深側に位置するため，皮膚の位置が SOBP の位置にあるのに対し，腫瘍はより深い位置にあり，SOBP の外にはずれていたのであろうと考えられる．以上により，in vivo における深さによる生物効果の分布はほぼ，物理的線量分布に従がうことが推測される．

ii) 70MeV 陽子線の SOBP の位置における RBE

我々の実験では，70MeV 陽子線の SOBP の位置における RBE は，腫瘍で0.79，早期皮膚反応では0.82となり，共に1.0よりも小さい値であった．

今回，我々の実験で求めた RBE は SOBP の位置における RBE であり，この位置における陽子線の RBE をまとめたものをTable 3 に示した．この Table で示されるごとく，RBE は，^{60}COr 線を対照として行なった実験では，Robertson らで1.0[16]，Hall ら1.2[17]，Tepper ら1.2[18]，Urano ら1.2[19]と報告されている．一方，250kVp X線を対照として行なった実験では，Raju らが，10%細胞致死率で RBE 1.0，50% 細胞致死率で0.8とやや小さい RBE を報告している[20]．すなわち，陽子線の RBE は，対照に用いられた線質により異なってくると思われる．事実，RBE (γ/x)は0.8という値が ICRP 及び ICRU の RBE 委員会から報告されており[21]，また，我々の他の実験でγ線 (^{137}Cs) と200kVp X線の効果を比較し，RBE (γ/x)=0.85を得ている (未発表データ)．従って，我々の実験では，200kVp X線を

Table Ⅲ. Reviewed RBE values of proton beam under SOBP.

Biological end point	RBE	experimental method	No. of fraction	Reference radiation	Source
in vitro					
Rat hepatoma cells (H4)	1.00±0.01	(Survival for doses greater than 300rads)	1	^{60}Co	Robertson, J.B. et al. 1975.
Chinese hamster cells (V49)	0.8	(50% survival)	1	250 kVp X-ray	Raju, MrR. et al. 1978.
	1.0	(10% furvival)	1		
Chinese hamster cells (V79)	1.2	(survival for dose greater than 200rds)	1	^{60}Co	Hall, E.J. et al. 1978.
in vivo	Air				
Jejunal crypt cells	1.23±0.02	(level of 10 surviving cells)	20	^{60}Co	Tepper, J. et al. 1977.
	1.19±0.06	(level of 10 surviving cells)	1	^{60}Co	
Skin reaction	1.14±0.08	(peak reaction)	1	^{60}Co	
Fsa-Ⅱ tumor cells	1.16±0.08	(lung colonies survival 0.5—0.01)	1	^{60}Co	Urano, M. et al. 1980.
	1.13±0.08		5	^{60}Co	
	1.27±0.14		10	^{60}Co	
	Hypoxia				
	1.21±0.01		1	^{60}Co	

* 160 MeV Proton beam generated from the Harvard Cyclotron was employed in all experiments.

用いたため，陽子線の RBE が1.0よりも小さい値をとったものと思わる．

いずれにせよ，陽子線の SOBP 位置における REB は1.0附近であり，中性子線のごとく大きな RBE は得られていない (Table 3)．これは，陽子線の LET が低いためであると考えられる．30MeVd→Be 速中性子線の線量平均 LET は49keV/μm である[22]．一方，陽子線では，モデュレートされていないブラッグピークの位置でさえ，その線量平均 LET は13.5keV/μm (60MeV 陽子線) であり[22]，200kVp X線の線量平均 LET 9.4keV/μm[22] と大きな差異を示していない．本実験のごとく，70MeV 陽子線で，しかも25mm レンジモデュレーターを使用した場合では，その線量平均 LET は，より小さくなることが予想される．それゆえ，我々の実験でも，SOBP における PBE はX線を対照として，それほど大きな差異を生じなかったのであろうと考えられる．

今回の我々の実験では，腫瘍の線量効果曲線上，break point が明瞭に認められた (Fig. 3)．break point は，Denekamp により言われ[23]，break point より小線量域では，腫瘍内 oxic cells の線量致死効果を示し，break point より大線量では，放射線抵抗性の hypoxic cells に対する致死効果があらわれていくことを示している．この break point に相当する線量を用いて算出した RBE は0.68と他の線量の場合よりも小さい値をとり，この線量における TGF も0.85と小さかったが，これは，in vivo の腫瘍の特徴であると考え，あえて除去しなかった．

5. 結　論

i) 25mm レンジモデュレーターを用いた70 MeV 陽子線の深さ方向における in vivo の生物効果は，深部線量分布 (SOBP 曲線) にほぼ一致して発現した．

ii) 70MeV 陽子線の SOBP における RBE は，200kVp X線を対照とし，平均で，腫瘍0.79，皮膚0.82であり，TGF は0.96であった．

稿を終えるにあたり，御指導，御助言，ならびに御協力をいただいた，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，ならびに，日本大学歯学部，西遍寺永扇教授，安藤正一教授に深謝いたします．

本論文の要旨は，第39回日本医学放射線学会（1980）および，2nd Rome International Symposium Biological Bases and Clinical Implications of tumor Radioresistance (1980)において発表した．

文　献

1) Wilson, R.R.: Biological use of fast protons. Radiology, 47: 487—491, 1946
2) Raju, M.R., Almols, H.L. and Dicello, J.F.: A heavy particle comparative study. Part I. Depth dose distributions. Brit. J. Radiol., 51: 699—703, 1978
3) Archambeau, J.O., Bennett, G.W., Levine, G.S., Cowen, R. and Akanuma, A.: Proton radiation therapy. Radiology, 110: 445—457, 1974
4) Koehler, A.M. and Preston, W.M.: Protons in radiation therapy. Radiology, 104: 191—195, 1972
5) Boone, Max L.M., Lawrence, J.H., Connor, W.G., Morgado, R., Micks, J.A. and Brown, R.C.: Introduction to the use of protons and heavy ions in radiation therapy: Historical perspective. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 3: 65—69, 1977
6) 恒元　博：粒子線治療の現状と将来．癌と化学療法，7：1753—1767，1977
7) Kanai, T., Kawachi, K., Kumamoto, Y., Ogawa, H., Yamada, T., Matsuzawa, H. and Inada, T.: Spot scanning system for proton radiotherapy. Medical Physics, 7: 365—369, 1980
8) 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
9) Urano, M. and Koike, S.: Comparison of the effects of neutron and or photon irradiation on spontaneous squamouscell carcinoma in mice. Radiology, 134: 219—225, 1980
10) Ando, K., Urano, M., Nesumi, N. and Koike, S.: Effects of corynebacterium liquefaciens on a C3Hf mouse squamous cell carcinoma. Cancer Res., 37: 3115—3119, 1977
11) Ando, K., Urano, M. and Koike, S.: Cytocidal and cytostatic ability of corynebacterim liquefaciens in mouse squamous cell carcinoma in vivo. Cancer Res., 38: 1769—1773, 1978
12) Hiraoka, T.: Personal communication.
13) 相沢　恒：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．日本医放会誌，33：602—616，1973
14) Field, S.B., Jones, T. and Thomlinson, R.H.: The relative effects of fast neutrons and X-rays on tumour and normal tissue in the rat. I, Single doses. Br. J. Radio., 40: 834—842, 1967
15) Hiraoka, T., Kawashima, K., Hoshino, K., Kawachi, K., Kanai, T. and Nakamura, K.Y.: Dose distribution of 70 MeV proton scanning beams for radiotherapy, Proc. Seventh International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy, Sept. 22—26, 1980, Tokyo and Kawasaki
16) Robertson, J.B., Williams, J.R., Schmidt, R.A., Little, J.B., Flynn, D.F. and Suit, H.D.: Radiobiological studies of a high-energy modulated proton beam utilizing cultured mammalian cells. Cancer, 35: 1664—1677, 1975
17) Hall, E.J., Kellerer, A.M., Rossi, H.H. and Lam, Y.P.: The relative biological effectiveness of 160MeV protons-II. Biological data and their interpretation in terms of microdosimetry. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 4: 1009—1013, 1978
18) Tepper, J., Verhey, L., Goitein, M., Suit, H.D. and Koehler, A.M.: In vivo determinations of RBE in a high energy modulated proton beam using normal tissue reactions and fractionated dose schedules, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2: 1115—1122, 1977
19) Urano, M., Goitein, M., Verhey, L., Mendiondo, O., Suit, H.D. and Koehler, A.: Relative biological effectiveness of a high energy modulated proton beam using a spontaneous murine tumor in vivo. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 6: 1187—1193, 1980
20) Raju, M.R., Amols, H.I., Bain, E., Carpenter, B.A., Cox, R.A. and Robertson, J.B.: A heavy particle comparative study. Part III: OER and RBE. Brit. J. Radiol., 51: 712—719, 1978
21) Report of the RBE Committee to the International Commissions on Radiological Protection and on Radiological Units and Measurements. Health Physics, 9: 357—386, 1963
22) Inada, T., Nojiri, I., Kawachi, K. and Kanai, T.: Inactivation of cultured human tumor

cells irradiated by cyclotron neutrons and protons. J. Radiat. Res., 22: 143—153, 1981
23) Denekamp, J., Hirst, D.G., Stewart, F.A. and Terry, N.H.A.: Is tumor radiosensitization by misonidazole a general phenomenon? Br. J. Cancer, 41: 1—9, 1980