



Title	2MeV速中性子線の黒色腫への効果 : RBEおよびOERについて
Author(s)	古瀬, 健; 春日, 孟; 稲田, 哲雄
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1982, 42(5), p. 476-484
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18218
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

2MeV 速中性子線の黒色腫への効果： RBE および OER について

放医研・生理病理研究部

古瀬 健 春 日 孟^{*1}

放医研・物理研究部

稻田 哲 雄^{*2}

(昭和56年7月17日受付)

(昭和56年10月27日最終原稿受付)

Effects of 2 MeV Fast Neutron Irradiation on Mouse Melanoma: RBE and OER

Takeshi Furuse and Tsutomu Kasuga^{*1}

Division of Physiology and Pathology, National Institute of Radiological Sciences, Anagawa, Chiba, Japan

Tetsuo Inada^{*2}

Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences

Research Code No.: 407

Key Words: Fast neutron, B16 melanoma, RBE, OER

The relative biological effectiveness (RBE) and oxygen enhancement ratio (OER) of 2 MeV fast neutron (track average LET=45 keV/ μ) on B16 melanoma in C57BL/6N mice were examined. Estimation of these values was performed on the delay time of tumor regrowth after irradiations. The RBE values obtained at 0.5, 1.0 and 2.0 of the tumor response, which were obtained as numbers of doublings using the following formula: $\frac{T}{DT} \cdot \log 2$, were 4.56, 5.19 and 5.98, respectively. The OER values at 0.5 of tumor response were 1.9 and 1.3 for X-ray and fast neutron, respectively. The hypoxic state of tumor during irradiation was obtained by means of the ligation at the proximal portion of the tumorbearing leg of mouse. The vascularity and oxygen concentration in the tumors and oxygen consumption of tumor cells were also examined, and it suggested that these factors played important roles to determine the radiosensitivity of B16 mouse melanoma.

*1 Present address: Department of Pathology, Faculty of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo

*2 Present address: Institute of Basic Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki

はじめに

ヒト悪性黒色腫は上皮内側方侵襲、あるいは、

*1 現所属、東京医歯大・医・病理

*2 現所属、筑波大・基礎医学系

病変部上皮内に腫瘍細胞が広く散布性に存在するため、初期病変例においてさえ、広汎切除術が施行されている。黒色腫は高い放射線抵抗性を示すことは周知の事実である。

その抵抗性因子の解析を我々は既に *in vitro*, *in vivo* の実験系の B16 黒色腫を用いて研究を行い、本腫瘍細胞の *in vitro* 系での抵抗性は、その放射線量一生残率曲線より得られた D_q 値の高いこと、つまり、亜致死損傷 (sublethal damage) からの回復能の大きさによること、また、本腫瘍細胞は超微形態学的に膜系構造物が豊富であり、ミトコンドリア呼吸活性の容量の指標となるコハク酸脱水素酵素の組織化学反応が X 線照射後増強することを認め報告した⁴⁾。このような特性を持つ B16 黒色腫は、放射線抵抗性腫瘍に対する放射線治療効果を検討するよい基本的な材料である。悪性黒色腫の発生部位は上皮内または上皮下浅部に存在するため、放射線の透過力が低くとも、致死効果の強い高 LET 放射線の効果に期待しうる。

1970年から1975年にかけて、放射線抵抗性腫瘍のための速中性子線治療の基礎的研究が放射線医学総合研究所において、医用大型サイクロotron 導入に先立って行われた。本プロジェクトにおける我々の研究では外部照射線源として最も高い LET をもつ 2MeV ヴァンデグラフ速中性子線を用いて外照射し、*in vivo* 系の B16 黒色腫に対する速中性子線の腫瘍退縮効果が生物学的效果比 (RBE) によって検討され、その値が求められ、本線源の有用性が確認された。更に、放射線抵抗性因子に関連すると考えられる低酸素状態についての実験的検討も行った。この研究資料に基いて行われた恒元らによる臨床トライアル⁵⁾が大きな成果を上げている。

1. 材料および方法

腫瘍と動物：可移植性 B16 黒色腫より培養株化した、メラニン産生の盛んな B16-XI 株細胞を C57BL/6N マウス（雄、4～6 週齢）の背部皮下に移植継代して得た腫瘍を用いた。

実験には C57BL/6N 雄 10～12 週齢 250 匹を用い、それらを各群 10 匹として 25 群に分けて実験観察に供した。この系は NIH からの親マウスを大村実験動物研究所で兄妹交配を続いているものである。

移植用腫瘍細胞の調製と移植：実験に用いた担癌動物は以下の方法で得た。C57BL/6N マウスの背部皮下に移植継代された腫瘍が、3～4g に達したところで腫瘍を切除し、ブレードホモジナイザーで 2 倍量の生理食塩水とともに 1 分間ホモジナイズし、200 メッシュのステンレススチールメッシュで大きな細胞塊と間質を除き、その濾液に等量の生理食塩水を加えて、 $2 \times 10^7 \text{ cells/ml}$ の細胞浮遊液とし、これを $10^6 \text{ calls}/0.05\text{ml}/\text{匹}$ の割合で本系マウスの左後肢下腿の皮下に接種した。移植後 11～13 日目に照射実験に用いた。

腫瘍体積の計測：前述の移植の 1 週間後、小動物用バリカン (animal clipper) で移植部および周辺の毛を刈り取った。ノギスを用いて直角三方向の腫瘍径を計測し、体積を下の式より近似的に求めた。

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

ここで a, b, c は三方向の直径である。

腫瘍反応：腫瘍の放射線に対する反応を数量化するために種々の試みがなされているが *in vivo* 腫瘍の増殖はそれに関与する要素の多様さと関連の複雑さのため、生残細胞数の変化を直接推定しうるものはない。ここでは腫瘍の反応の程度を $T/DT \times \log 2^{10}$ で表現した。T は照射群の腫瘍体積が 2.5 倍に達するに要した時間の照射群のそれに対する遅れを表し、DT は対照群の腫瘍が 2.5 倍になるに要する時間である。

照射条件：X 線は 200kVp, 20mA, 0.5mm 銅 + 0.5mm アルミニウム（半価層：銅 1.1mm）の条件のもとで、照射距離 50cm、線量率 80rad/min で照射した。マウスはネンブタール (Abbott Laboratories, USA) 75mg/kg で麻酔され照射ケージに固定され、担癌後肢以外は 3mm の鉛板で遮蔽され、1 回照射された。

速中性子線はヴァンデグラフ加速器により 2.8 MeV に加速された Deuteron が Beryllium ターゲットに衝突して生じる 2MeV の速中性子線（線量平均 LET = 68keV/ μm 、飛程平均 LET = 45 keV/ μm ）が用いられた。

マウス個体の遮蔽：中心に $5\text{cm}\phi$ の照射野を作るため、内径 5cm のスチールパイプを埋め込んだパラフィンコリメータを、重陽子線の中心軸が中心になるように Be ターゲットを蔽うようにセットした。円形のルサイトケージに放射状に麻酔したマウスの担癌後肢を配列し、コリメータの直後に設置し、照射を行った (Fig. 1)。線量測定は硫黄ペレットの放射化を利用して、線量率は 15 rad/min, γ 線混入率は 10% であった。

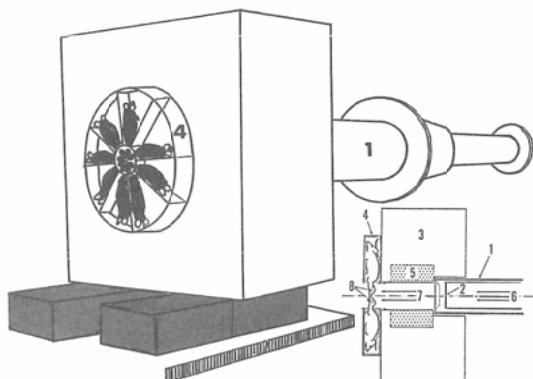


Fig. 1 Experimental device for neutron irradiation, except for van de Graaff accelerator, was shown. The number indicates : 1, beam transport to guide deuterons to the beryllium target ; 2, ^9Be target cooled by running water ; 3, collimator made of paraffin containing lithium carbonate ; 4, lucite cage ; 5, steel pipe ($5\text{cm}\phi$) to improve dose distribution ; 6, deuteron beam (2.8MeV) ; 7, neutron beam (2.0MeV) ; 8, melanoma

腫瘍組織の低酸素化の方法：腫瘍の低酸素化は、担癌後肢の体中心側をゴムバンドで結紮し、血流を一時遮断することによって得た。照射実験群は照射 15 分前に結紮し、照射中も継続した。総結紮時間は 40 分となるように調整した。

腫瘍組織の酸素濃度測定：腫瘍組織内および他の正常組織の酸素イオン電流を、注射針に埋め込みセッテした白金一銀・塩化銀電極⁷⁾を麻酔したマウスの組織に刺入し、それを FET ガルバノメータに接続して測定した。電極への印加電圧は 0.6V (電池) であった。温度補正の必要があり、各測定時における直腸濃度を直径 1mm のビーズ

形サーミスタ素子を用いて同時測定した。テント中で純酸素を 15 分以上呼吸させた場合約 2 分以内に最高値に達した。純窒素は窒息死するまで呼吸させた。これらを連続的に測定した。測定に用いた腫瘍の体積は約 350mm^3 であり、刺入電極の先端は腫瘍表面から 3~4mm の位置とし、中心壞死巣を避けて測定した。

組織内酸素濃度の絶対値の較正は出来ないため比較として、正常ウサギの皮下組織と、ddY マウスに移植された Ehrlich 腹水癌、C3H/He マウスに発生した乳癌について、その正常組織、腫瘍組織の酸素濃度を測定した。

培養細胞の酸素消費率測定：B16-XI, HeLa S3 系の継代培養細胞が 10% 牛胎児血清を含んだ F10 培養液中で増殖し、フルシートになったところでスパチャラーで集め、 10^7cells/ml の細胞浮遊液を調整し、その $50\mu\text{l}$ ($5 \times 10^5\text{cells}$ を含む) を測定セルに注入し、 37°C 恒温下でクラークタイプの酸素電極 (Yellow Springs Instruments Co.) を用いて、酸素消費率を測定した⁸⁾。照射群はフルシート時に、X 線 (200KV, 20mA 銅 0.3mm + アルミニウム 1mm Al, 半価層 : 銅 1.1mm, FSD = 50cm) 照射され、照射 24 時間後に上記方法により測定した。脱共役剤の Carbonylcyanide Phenylhydrazine (CCP) 6mM 液 $5\mu\text{l}$ と、エネルギー伝達阻害剤の Oligomycin 1mg/ml 液 $5\mu\text{l}$ を用いて、セル中の細胞の酸素消費率の変化から、ミトコンドリア機能の稼働率、容量をみた。

2. 実験成績

腫瘍の重量と体積：52匹の本系マウスに移植された腫瘍について、直角三方向の直径を計測した直後にその腫瘍を切除し重量測定を行った。計算で求めた体積と実重量の関係は Fig. 2 の如くである。回帰直線の傾斜は 1.09、切片は 0.05、相関係数は 0.94 であり、両者は極めて良好な相関性を示した。

照射後の腫瘍体積の変動と腫瘍体積増加の遅れ：照射後の腫瘍の照射時体積に対する体積比の変化の一例は Fig. 3 の如くである。照射後 3 日目までは体積の増加が続き、その後減少が始まっ

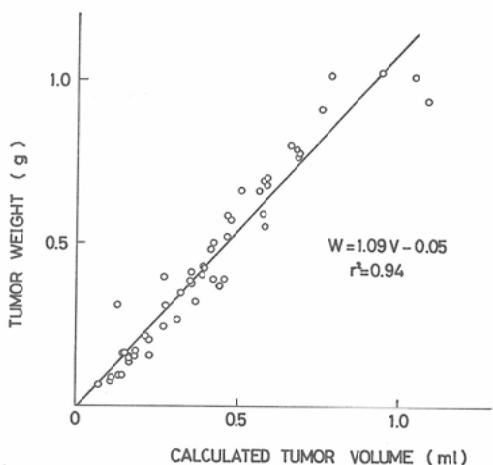


Fig. 2 Volume-weight relationship was examined by method of least squares, using ST1-08 program of Texas Instruments Co. for calculation.

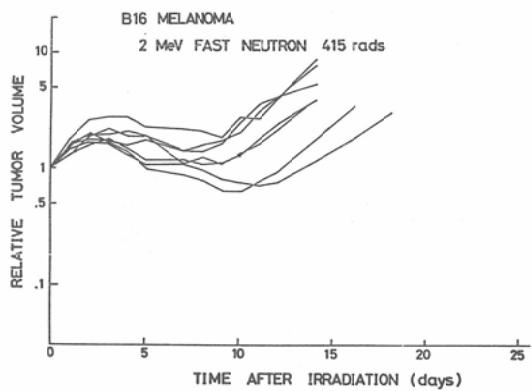


Fig. 3 Volume changes of B16 melanoma following fast neutron irradiation

た。照射線量の多い程、減少は長期にわたり、最小体積も小さくなつた。

この後に生じた再増殖により腫瘍体積が照射時体積の2.5倍に達するに要した各線質、各線量照射群の平均日数はTable 1に示されている。

非照射対照結紮群に結紮の影響と思われる遅延がわずかに見られた。計算で求められた腫瘍反応比 (Number of Doublings : 照射時体積の2.5倍に達するに要した日数の非照射対照からの遅れから算出された比率値) と線量の関係は Fig. 4 の如くであった。タテ軸は腫瘍の反応を示しており、数の大きい程放射線照射による腫瘍の退縮が大

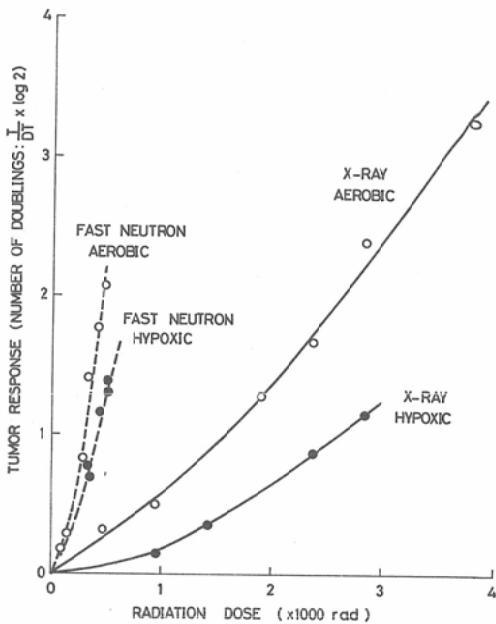


Fig. 4 Dose response curves following irradiation with 200kVp X-ray; and 2MeV fast neutrons. Each point is the mean obtained from approximately eight tumor. Tumor responses were obtained as numbers of doublings using the following formula ; $\frac{T}{DT} \times \log 2$, where T is the delay time to reach two and a half times of the volume at irradiation, and DT is the time that the control group of tumors required to reach two and a half times of the initial volume.

きいことを示している。

速中性子線の RBE：前項で述べた線量効果曲線から、用いた速中性子線のX線に対するRBEを歩めた結果は、Table 2に示されている。腫瘍反応比が0.5, 1.0, 2.0となる場合の線量の比で求めたもので、速中性子線のRBE値はそれぞれ4.56, 5.19, 5.98であった。

X線と速中性子線の酸素効果比(OER)：結紮による腫瘍組織の低酸素状態下生活細胞の混在率を高めた状態で放射線照射による腫瘍反応比を測定した(Fig. 4)。この低酸素状態における腫瘍のOERは腫瘍反応比が0.5と1.0を示す線量について、対照である非結紮群の線量と結紮群の線量との比(OER)で示したのが(Table 3)であ

Table 1 Effect of X and fast neutron irradiation under aerobic and hypoxic conditions on the growth of B 16 tumor

Experimental Condition	Dose (rad)	Tumor Volume ($\text{mm}^3 \pm \text{SD}$)	$T_c \pm \text{SD}$ (day)	Number of Doublings ^{d)}
X-ray Aerobic ^{a)}	Control		2.22 ± 0.63	
			($dt = 1.78 \pm 0.51$) ^{e)}	
	475	211 ± 123	4.08 ± 0.46	0.315
	950	212 ± 109	5.14 ± 1.31	0.495
	1900	179 ± 81	9.74 ± 1.70	1.275
	2375	198 ± 147	12.05 ± 2.38	1.666
	2850	205 ± 109	16.57 ± 1.66	2.430
	3800	196 ± 77	21.44 ± 3.30	3.258
X-ray Hypoxic ^{b)}	Control		3.07 ± 0.79	
			($dt = 2.45 \pm 0.63$)	
	950	243 ± 93	4.27 ± 0.95	0.147
	1425	138 ± 77	6.00 ± 1.48	0.359
	2375	314 ± 153	10.16 ± 0.94	0.868
	2850	292 ± 104	12.47 ± 2.50	1.150
Fast Neutron Aerobic	Control		2.17 ± 0.81	
			($dt = 1.74 \pm 0.64$)	
	81	136 ± 91	3.20 ± 1.24	0.179
	144	181 ± 53	3.80 ± 0.75	0.283
	282	278 ± 132	6.99 ± 1.97	0.836
	340	114 ± 76	10.37 ± 1.32	1.422
	415	143 ± 88	12.36 ± 2.42	1.767
Fast Neutron Hypoxic	Control		2.73 ± 0.51	
			($dt = 2.18 \pm 0.41$)	
	319	234 ± 88	8.35 ± 0.95	0.775
	350	173 ± 60	7.78 ± 1.12	0.696
	443	226 ± 96	11.15 ± 1.09	1.160
	513	248 ± 29	12.78 ± 1.84	1.385
	520	180 ± 64	12.16 ± 0.36	1.300

a) radiation only, not ligated

b) Proximal portion of tumor bearing leg was ligated by rubber band for 40minutes, including 15minutes before irradiation, irradiation time and the remainder.

c) time required to reach 2.5 times of volume at irradiation

d) values, expressing tumor response to radiation

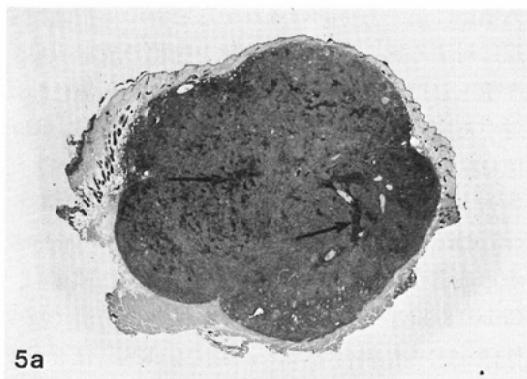
e) doubling time (days)

Table 2 Relative biological effectiveness obtained from dose response curve

Tumor Response	Dose (rad)		RBE
	X-ray Aerobic	Fast Neutron Aerobic	
0.5	890	195	4.56
1.0	1610	310	5.19
2.0	2660	460	5.78

Table 3 Oxygen enhancement ratio obtained from dose response curve

Radiation	Tumor Response	Dose (rad)		OER
		Aerobic	Hypoxic	
X-ray	0.5	890	1710	1.92
	1.0	1610	2610	1.62
Fast	0.5	195	265	1.36
	1.0	310	410	1.32
Neutron				



5a

Fig. 5a Unirradiated control tumor of B16 melanoma in the left thigh of a mouse : Necrosis were seen in the tumor (arrows).

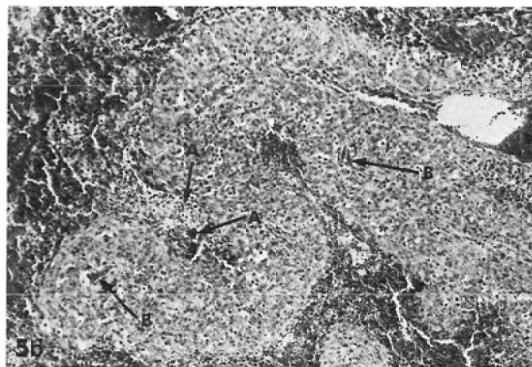


Fig. 5b A are areas consisting of marked congestion of marked congestion with thrombi where margin of tumor cords fell into necrosis (arrows) B are functioning vessels supplying oxygen and other nutritions to tumor cells (arrows)

る。腫瘍反応比が0.5, 1.0であるときX線照射群のOERはそれぞれ1.92, 1.62であった。速中性子線照射群のOERはそれぞれ1.36, 1.32であった。この点より、B16黒色腫に対する速中性子線のOREは低く、低酸素細胞への効果がX線よりも大きいことが確認された。

培養細胞系B16黒色腫細胞の酸素消費率：B16-XI細胞の酸素消費率は、HeLa細胞のそれとの比較においてTable 4に示されている。HeLa細胞は内在呼吸は0.80で平常時大きく、1,000R照射によって照射24時間後に内在呼吸は0.25と強く阻

Table 4 Oxygen consumption of B16 melanoma cells and HeLa S3 cells

Cells and conditions	Oxygen consumption (n atom O/min/10 ⁷ cells)			
	None	5mM Glucose	5μg/ml Oligomycin	1.7M CCP ^a
HeLa S3 Control	0.80	0.90	0.72	0.69
950 rad	0.25	0.40	0.22	0.45
B16 Melanoma Control	0.44	0.47	0.29	0.50
950 rad	0.79	0.82	0.31	0.72

a) carbonylcyanide phenylhydrazine

害された。リン酸化呼吸は平常状態において低く、照射後の変動は少い。B16細胞は内在呼吸は平常時低く、照射によって増加した。リン酸化呼吸はHeLa細胞と同様であった。

組織内酸素濃度：各種組織の酸素濃度はTable 5の如くである。正常組織では、吸入気の酸素濃度に対応した組織内酸素濃度の変動が認められた。また腹水癌も同様であった。一方、黒色腫、乳癌はともに平常時でも極めて低濃度で、かつ、吸入気の酸素含有量の変動に対応する変化が検出されなかった。

Table 5 Oxygen concentration in tumor and normal tissues, represented by electrode current

Tissues	Oxygen concentration (nA)		
	Breathing Air	Breathing Oxygen	Breathing Nitrogen
C57BL B16 melanoma	2	2	2
C3H Mammary carcinoma	4	4	4
Ehrlich ascites tumor	35	58	3
Rabbit muscle	28	46	—
Rabbit dermis	34	46	7

B16黒色腫の腫瘍組織と血管系との相関の光顕所見：腫瘍組織内の血管は血管内皮細胞からなる毛細血管のみで、筋層を伴う血管はない。腫瘍組織中には腫瘍細胞によって形成されている管腔

が見られ、その空間に赤血球が見られることがある。血管拡張、血栓形成を伴ううつ血部では、その周囲の腫瘍細胞の変性壊死が認められた。概して、腫瘍の増大とともに血液のうつ滞が増強し、その周囲の腫瘍細胞の壊死巣が拡大する所見が明らかに認められた (Fig. 5, Fig. 6).

3. 考 察

今回の研究は皮下に移植された固型黒色腫に対する 2MeV 速中性子線の効果を RBE 値で示したものである。in vitro の実験系に比較して、in vivo の実験系では関与する因子が多く、低酸素細胞による放射線感受性の修飾はその最大のものと考えられている。したがって、腫瘍の放射線感受性を表現する腫瘍反応比、結紮による感受性の修飾、腫瘍組織内酸素濃度などとの相関において、B16 黒色腫に対する 2MeV 速中性子線の有効性を検討した。

今回用いられた in vivo B16 黒色腫細胞は我々の研究室で継代培養されている B16-XI 細胞を C57BL/6N マウスに移植したもので、この B16 黒色腫細胞の放射線感受性値を in vitro において測定した値は低く ($n=6.5$, $D_{q}=285\text{rad}$, $D_0=160\text{rad}$, $D_{10}^{-2}=959\text{rad}$)、それは D_q 値の高いことによって特徴づけられている。また本速中性子線に対しては、亜致死損傷からの回復が認められず、よく速中性子線に反応を示した ($n=1$, $D_{q}=0\text{rad}$, $D_0=58\text{rad}$, $D_{10}^{-2}=273\text{rad}$)。この例では RBE 値が 3.5 となり、同時に実験を行った HeLa 細胞の RBE が 2.8 であるのに比較して大きい⁹⁾。他の 15 MeV 速中性子線の数種のマウス腫瘍細胞に対する致死効果の RBE は 2 以下であり、LET の高い本速中性子線の B16 黒色腫に対する RBE の大きいことから、その有効性が in vitro レベルで示唆されている。in vivo 腫瘍の線量効果関係は、Suit らの方法により算出した¹⁰⁾。B16 in vivo 腫瘍は、C3H 乳癌と異り、増殖速度が早く、また被照射後、体積の減少を来す前に常に一時的に腫瘍体積の増加が生じた後減少期に入るが、その再増殖の開始時期、再増殖の速度とも、各移植腫瘍毎に差がみられる。したがって、増殖後、一定

体積比に達する時間の遅れを対照群の体積増殖曲線に対する比として、この比を腫瘍の放射線感受性値とした。その結果、マウス in vivo 黒色腫に対する速中性子線の腫瘍退縮効果に関する RBE 値は 4.56～5.78 であった。他の in vivo レベルで報告されている RBE 値は、マウスの EMT 6, osteosarcoma, ラットの RIB 5, rhabdomyosarcoma 等の腫瘍を 6～15MeV の速中性子線で照射し、Growthdelay, TCD₅₀ 法, TD₅₀ 法等の方法で感受性値を求めた報告では、いずれも RBE は 3 以下である^{11) 12) 13) 14) 15)}。

一方我々の用いた同じ 2MeV 速中性子線に關し、浦野らは C3H 乳癌の TCD₅₀ 法による腫瘍反応の評価を行い、RBE=3.6 を得ている。また同時に腫瘍照射後の再増殖時間から TRT₅₀ 法により RBE=2～3 を得ている¹⁶⁾。小池らは 2MeV 速中性子線で B16 黒色腫の RBE 値を TCD₅₀ 法によって求め、3.9～4.1 を得た¹⁷⁾。この値は今回の我々の値と比較してやや低い。これはすでに腫瘍を形成した条件で照射した我々の実験と異り、彼らの条件が、 $10^4 \sim 10^5$ 個の腫瘍細胞を移植後 2 日目に照射した条件であったため、低酸素細胞の腫瘍内比率が、我々の条件に比較して低かったためと考えられる。これらの結果は、我々の用いた B16 黒色腫に対して、2MeV 速中性子線が大きな RBE 値をもたらすことを一層明らかにしている。

酸素効果は、実験的には、腫瘍自体の酸素濃度、人工的に低酸素状態にしたときの変化の大きさ、放射線の線質等との相関で決定されると考えられる。本腫瘍の場合、腫瘍自体の酸素濃度は正常組織に比較して極めて低く、C3H 乳癌（移植腫瘍）と比較してもその 1/2 であった。Cater らはヒト組織について酸素電極による測定を行い、腫瘍以外の組織での酸素濃度は我々のデータと等価な値を示したが、自然発生腫瘍内では数倍高い酸素濃度を得ている¹⁸⁾。人工的酸素化については、我々の実験システムにおいて対照群の正常組織および腹水内では酸素濃度の変動が見られたにもかかわらず、腫瘍内酸素濃度の変動は検知されなかったが、これは腫瘍自体が低酸素状態で生活

している細胞の比率が大きいことと、麻酔による呼吸循環機能の低下とに由来するものと考えられる。

線質との関連では、BerryはP-338 leukemiaでLET_Dが45KeV/μm以下ではOER=2.0~2.4, 86KeV/μmでOER=1.1を報告しているが¹⁹⁾、これは、この実験における酸素濃度の変動の幅の大きさと腫瘍自体の酸素濃度の高さを示していると思われる。BarendsenらはT-1細胞ではLETが変化してもOERの変化の幅が1.5から1.7と小さいデータを示しているが²⁰⁾、この場合用いられた腫瘍自体が低酸素状態で生活している細胞よりも、そのため、人工的低酸素化の効果が小さいと考えられる。小池らはB16のX線に対するOERをTCD₅₀で求め我々と同じ値(1.9)を報告している¹⁷⁾。この比較的小さなOERはこの腫瘍に占める低酸素細胞の比率が大きいことによるものと考えられる。HallによればOERは2-4MeVの速中性子線で照射した場合に最低値(1.3)を示すと報告されており²¹⁾、我々の得た(OER=1.3)によく一致している。

組織学的検索において、200mm³大の黒色腫の組織所見は、核分裂を多数有する増殖巣と高度のうっ血による血管の拡張を有する間質とからなっていた。この血管網によって栄養される腫瘍組織はnecrobiosis或いはnecrosisに陥っており、この壞死病巣と無傷な腫瘍組織とのモザイクによってB16黒色腫の組織形態は構成されていた。以上の所見はうっ血した血管周囲壞死組織に接する腫瘍組織に低酸素細胞の存在を強く示唆する所見である。このことから速中性子線のOERがX線のそれよりも極めて低い値を示した結果は、速中性子線がこの低酸素細胞に効果的かつ重要な役割を果したことを見ているものと考えられる。以上述べた研究結果はin vivo系B16黒色腫の高いRBEを説明していると考えられる。

本実験結果に基いて行われたヴァンデグラフ2MeV速中性子線による表在性ヒト黒色腫症例に対する治療のトライアルにおいて、極めて有効な治療結果を恒元らは得ている⁵⁾。この速中性子

線は、カリヨルニウム252のfission neutronと同程度の線質をもち、致死効果の高い反面、透過力が低く、表皮表面より1cmの深さで75%に減弱し²²⁾、深部組織の障害度が低いので、放射線抵抗性癌、特に表在性の早期の黒色腫には単独使用或は外科手術による摘出との併用によって極めて有効な治療効果が期待できる線源である。

稿を終るにあたり、酸素消費率測定にあたって指導および助言をいただいた生物研究部室長、中沢透博士、電極を作製していただいた物理研究部、平岡武氏、この研究中終始激励下った生理病理研究部長、関正利博士、科学研究官、寺島東洋三博士、加速器の運転にあたられた当研究所技術スタッフの方々、実験全般にわたって技術的な協力をいただいた、久保ゑい子氏、野田攸子氏、野尻イチ氏に厚く御礼申し上げます。

文 献

- Barranco, S.C., Romsdahl, M.M. and Humphrey, R.M.: The radiation response of human malignant melanoma cells grown in vitro. *Cancer Res.*, 31: 830—833, 1971
- Thomson, L.F., Smith, A.R. and Humphrey, R.M.: The response of human malignant melanoma cell line to high LET radiation. *Radiology*, 117: 155—158, 1975
- Inada, T., Kasuga, T., Nojiri, I., Furuse, T. and Hiraoka, T.: Linear energy transfer-dependent radiosensitivity of burkitt lymphoma cells, with special references to human melanoma HMV, HeLa-S3, and L5178Y cells. *Gann*, 67: 399—402, 1976
- 春日孟, 古瀬健, 土屋ゑい子, 高橋いち: 放射線感受性の異なる培養系細胞におよぼす放射線の効果の形態学的研究—黒色腫細胞とHeLaS3細胞—. *癌の臨床*, 16: 639—650, 1970
- 恒元博, 他: 悪性腫瘍の治療に関する研究—速中性子線による臨床的検討. *放射線医学総合研究所報文集*, NIRS-R-2, 77—86, 1973
- 稻田哲雄: MeV電子線および2MeV中性子線のLETの算定に関する研究. *日医放会誌*, 31: 933—948, 1971
- Inada, T., Furuse, T., Hiraoka, T., Takahashi, I. and Kasuga, T.: Natl. Inst. Radiol. Sci. Rep., NIRS-R-2: 44—47, 1973
- Nakazawa, T. and Nunokawa, T.: Energy transduction and adenine nucleotides in mitochondria from rat liver after hypoxic perfusion. *J. Biochem.*, 82: 1575—1583, 1977

- 9) 春日 益, 大沼直躬, 古瀬 健, 高橋いち, 久保あい子: 人癌培養細胞の放射線治療への応用, 黒色腫細胞 (HMV) と HeLa S3-1 細胞の比較検討. 医学のあゆみ, 90: 326—335, 1974
- 10) Suit, H.D. and Shalek, R.J.: Response of anoxic C3H mouse mammary carcinoma isografts (1—25 mm²) to X irradiation. J. Natl. Cancer Inst., 31: 479—495, 1963
- 11) Phillips, T.L., Barschall H.H. Goldberg, E., Fu, K. and Rowe, J.: Comparison of RBE values of 15 MeV neutrons for damage to an experimental tumour and some normal tissues. Europ. J. Cancer, 10: 287—292, 1974
- 12) van Putten, L.M., Lelieveld, P. and Broerse, J.J.: Response of a poorly reoxygenating mouse osteosarcoma to X-rays and fast neutrons. Europ. J. Cancer, 7: 153—160, 1971
- 13) Field, S.B., Jones, T.J. and Thomlinson, R.H.: The relative effects of fast neutrons and X-rays on tumour and normal tissue in the rat. Part I: Single doses. Brit. J. Radiol., 40: 834—842, 1967
- 14) Barendsen, G.W. and Broerse, J.J.: Experimental radiotherapy of a rat rhabdomyosarcomas with 15 MeV neutrons and 300 kV X-rays. I. Effects of single exposures. Europ. J. Cancer, 5: 373—391, 1969
- 15) Field, S.B. and Hornsey, S.: RBE values for cyclotron neutrons for effects on normal tissues and tumors as a function of dose and dose fractionation. Europ. J. Cancer, 7: 161—169, 1971
- 16) Urano, M., Fukuda, N., Ando, K., Koike, S. and Tanaka, N.: Tumor control and regrowth probability after a single radiation of experimental animal tumors. J. Natl. Cancer Inst., 53: 517—525, 1974
- 17) 小池幸子, 浦野宗保, 安藤興一, 根住直史, 恒元 博: 2 MeV 速中性子線によるマウス悪性黒色腫の治療. 日本医学放射線学会誌, 35: 803—808, 1975
- 18) Cater, D.B. and Silver, I.A.: The measurement of oxygen tension in tumors. Brit. J. Radiol., 31: 340, 1958
- 19) Berry, R.J.: Survival murine leukemia cells in vivo after irradiation in vitro under aerobic and hypoxic conditions with monoenergetic accelerated charged particles. Radiation Res., 44: 237—247, 1970
- 20) Barendsen, G.W. and Broerse, J.J.: Dependence of the oxygen effect on the energy of fast neutrons. Nature, 212: 722—724, 1966
- 21) Hall, E.J., Novak, J.K., Kellerer, A.M., Rossi, H.H., Marino, S. and Goodman, L.J.: RBE as a function of neutron energy. I. Experimental observations. Radiation Res., 64: 245—255, 1975
- 22) 稲田哲雄, 平岡 武, 羽部 孝, 松沢秀夫: 速中性子照射に関する研究 (その1) 線量分布について. 日医放会誌, 29: 520—528, 1969