

Title	放医研サイクロトロン速中性子線のマウス腫瘍に対する影響
Author(s)	浦野, 宗保; 小池, 幸子; 安藤, 興一 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1977, 37(10), p. 987-990
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18750
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

放医研サイクロトロン速中性子線の マウス腫瘍に対する影響

放射線医学総合研究所臨床研究部

浦野 宗保 小池 幸子 安藤 興一
鈴木 康夫 轟 健

(昭和52年 4月8日 受付)

(昭和52年 6月23日 最終原稿 受付)

Effect of NIRS-Cyclotron-induced Fast Neutrons on a Spontaneous Mouse Tumor.

Muneyasu Urano, Sachiko Koike, Koichi Ando, Yasuo Suzuki and
Takeshi Todoroki

Division of Clinical Research National Institute of Radiological Sciences,
4-9-1 Anagawa, Chiba 280

Research Code No.: 407

Key Words: Fast neutron, Squamous cell carcinoma, Repair of
potentially lethal damage

Effects of fast neutrons on animal tumor cells were studied *in vivo*. Experimental tumors were 5th generation isotransplants of NR-S1 squamous cell carcinoma which arose spontaneously in a C_3Hf/He female mouse. Tumors were irradiated with single dose of neutrons when reached 8–10 mm in average diameter, and single cell suspension were prepared immediately. Cell survivals were determined by TD_{50} assays. Dose-cell survival curves, if compared with those after X-rays, revealed every features of fast neutrons, namely large relative biological effectiveness, small oxygen enhancement ratio and small capacity for the repair of sublethal damage. Survival of tumors left *in situ* for 6 hours after irradiation was equivalent to that of tumors removed immediately after neutron irradiation, indicating that tumor cells irradiated with neutrons were not able to repair potentially lethal damage as well. Implications of these findings in radiation biology were discussed.

速中性子線はその生物学的な特性の故に¹⁾新しい治療用線源として多くの国々で注目を集めている。そしてイギリスやアメリカを始めとしてすでに幾つかの癌治療センターで、それを用いた癌治療が始められるにいたつた²⁻⁴⁾。われわれの研究

所にもサイクロトロンが医療用として設置され1975年9月より生物学的および物理学的な研究が始まると共に、11月末より人癌の速中性子線治療が開始されるにいたつた。われわれは実験動物を用い、速中性子線の効果について一連の研究を行

つているので、ここに報告する。

実験材料および方法

実験動物—腫瘍系としては、当研究所にて SPF (specific pathogen free) 条件下にて繁殖飼育している C_3H_1/He マウスと、同系雌マウスに自然発生した扁平上皮癌である NR-S₁ の第5世代とを用いた。腫瘍は第4世代の腫瘍より単細胞浮遊液を作製、これをマウス大腿部皮下に移殖した。なお単細胞浮遊液は次の如く作製した。即ち、腫瘍を摘出し細切した後、0.1%トリプシンを含む Ca, Mg を含まない Dulbecco 氏液中で37°C、30分間のトリプシン処理を行った。その後、氷中にて静置、上澄をとり遠沈し、その沈渣を5%の仔牛血清を含む Hanks 氏液にて適当な細胞数を含むように再度希釈し、それを単細胞浮遊液とした⁵⁾。

中性子線照射は30MeV の重陽子をベリリウムのターゲットにあて発生せしめた中性子線にて行った。TSD は150cm で線量率は約50rad/min であった。マウス腫瘍の照射は正常酸素圧または低酸素圧条件下で行った。後者の照射には、腫瘍への血流を締め止めて照射される局所を照射2分前より照射中を通じて低酸素圧条件とした。正常酸素圧での照射はかかる止血を行わずマウスが通常空気呼吸を行っている状態で行った。尚照射に際してはネブタルにて麻酔した⁶⁾。

実験方法は TD₅₀ 法、即ち被移植マウスの半数に移植せしめるに要する細胞数を決定する方法を用いた。腫瘍が平均8~10mm 直径に増大した時種々の線量を照射、これより単細胞浮遊液を作り、これを倍数希釈法にて6~8の異なる細胞数を含む希釈液とした後、それぞれをあらかじめ乱数化されたマウスに移植した。尚被移植マウスには移植24時間前に¹³⁷Cs 照射装置にて450radの全身照射を行った。移植後週に一度腫瘍増殖の有無を肉眼的に検討し、移植後60日間におよぶ各細胞数群毎の移植率に基づき TD₅₀ を logit 分析法にて算出した⁵⁾。

実験結果および討論

マウス腫瘍に対し正常酸素圧または低酸素圧な

条件下で種々の線量を一回照射し、直ちにこれを摘出、線量生存率関係を検討した。これと平行して単細胞浮遊液を作り、これに100%酸素ガスを3l/min で15分間流した後に種々の線量を照射、酸素条件 (Oxic) における細胞の線量生存率関係を検討した。これらの結果は Fig. 1 に示す如く

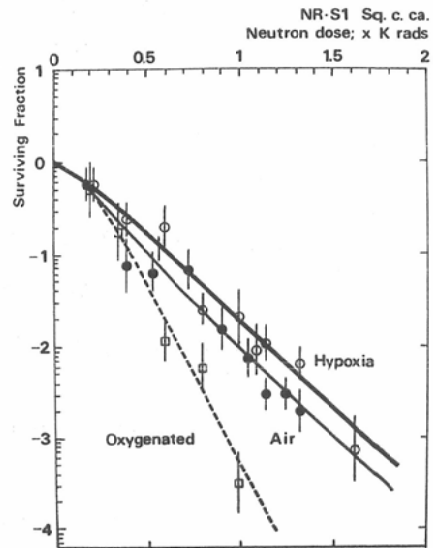


Fig. 1 Dose-cell survival curves of NR-S1 squamous cell carcinoma cells irradiated with fast neutrons under hypoxic condition (open circles) and in air (solid circles) *in vivo*. Tumor cells irradiated in oxygenated condition *in vitro* were indicated by open squares. All the surviving fractions were assayed *in vivo*.

で、X線照射による線量生存率関係と比較すると、高 LET 放射線のすべての特徴が集約的に認められた。中性子およびX線照射後の外挿値(n), Do を Table 1 に示すが、中性子線照射では RBE (relative biological effectiveness) の大きいこと OER (oxygen enhancement ratio) の小さいこと、そして外挿値も小さく sublethal damage の回復能も小さいことを示唆した。

次に中性子線照射された細胞のその PLD (potentially lethal damage) を修復しうるかどうかを検討した。平均直径8~10mm に増大した腫瘍に1330rad を正常酸素圧にて照射し、その直後あ

Table 1. Dose-cell survival relations of NR-S1 tumor cells irradiated with X-rays or with neutrons under well-oxygenated or hypoxic conditions.

Radiation		Oxic cells		Hypoxic cells	
		n	D ₀	n	D ₀
X-rays	(0h)*	10	120	2.3	360
	(6h)*			5.0	450
Neutrons		3.7	113	1.4	225

* 0 h and 6 h indicate single dose-0h-survival curve and single dose-6 h-survival curve respectively. Tumor cells removed immediately or 6 hours after neutron irradiation behaved the same dose-cell survival relation.

るいは2時間後、6時間後に腫瘍を摘出、照射後腫瘍が生体内にとどまることによりその生存率がどのように変るかを検討した。結果はTable 2に示す如くで、1330rad 照射直後に摘出した時の生存率を1.0とすると、2時間後あるいは6時間後に摘出した時の細胞の生存率は0.86, 1.04で照射直後に摘出したものと有意差がなかった。このことは、照射後生体内に2~6時間とどめた時、生存率が著しく上昇する X線照射と比べ大きな違いで、X線照射後にみられる PLD の修復が中性子線照射後には認められないことを示すものであり、中性子線照射の一つの大きな特徴であろう。このことは Withers らの腸管を用いた実験で、中性子線照射後には、何らの回復も認めていない

のとよく一致する¹⁰⁾。

通常の放射線治療を考えた時、照射後腫瘍は摘出されるのではなく生体内にとどまっているので、X線照射後には PLD の修復が認められるが、中性子線照射後にはこれは認められないことになる。したがって RBE の算出も照射直後に腫瘍を摘出して求めた線量生存率曲線（これを便宜

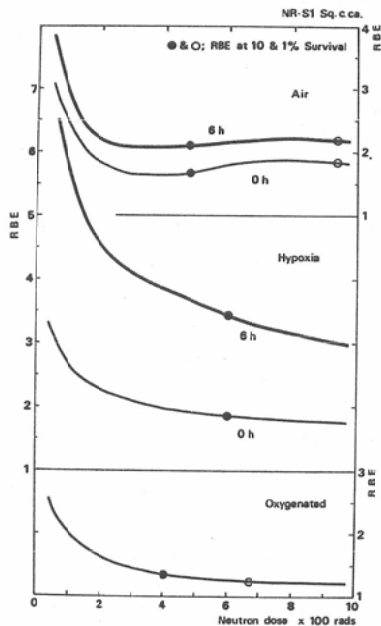


Fig. 2 RBE (relative biological effectiveness) of neutron dose. Thin and thick lines indicated by 0 h and 6 h demonstrate RBE based on the single dose-0 h-survival curve and on single dose-6 h-survival curve respectively.

Table 2. Changes of surviving fractions of NR-S1 tumor cells as a function of time left *in situ* after a neutron dose given in air.

Neutron dose (rad)	Time left <i>in situ</i> (h)	TD ₅₀ (95% confidence limit)	Surviving fraction	Ratio S.F. at 0 h*
0	—	1.0(0.61—1.8) × 10 ⁴	1.0	—
1330	0	1.7(0.95—3.0) × 10 ³	0.0059	1.0
1330	2	1.5(0.87—2.4) × 10 ³	0.0069	1.17
1330	6	1.8(0.49—6.4) × 10 ³	0.0056	0.95

* Ratio of surviving fraction at time left *in situ* to that at 0 h.

上 single dose-0 h-survival curve と呼ぶ)を用いた場合には、PLD の修復が考えられていないために Fig. 2 の細い実線の如く RBE は小さくなる。一方照射後 6 時間後に摘出して検討した線量生存率曲線 (便宜上 single dose-6 h-survival curve と呼ぶ) で RBE を算出すると、この曲線には PLD の修復の有無が含まれ、RBE は前者よりもはるかに大きい (Fig. 2 の太い実線)。われわれの中性子線照射による腫瘍の反応を、例えば growth delay とか TCD₅₀ (50% tumor control) といつた方法でまだ検討されていないので in vivo での反応は不明だが、他のサイクロトロン中性子線による反応等¹⁾ よりみて、Fig. 2 の太い実線がより正確に in vivo での反応を反映するようである。

文 献

- 1) Barendsen, G.W.: Possibilities for the application of fast neutrons in radiotherapy: Recovery and oxygen enhancement of radiation induced damage in relation to linear energy transfer. *Europ. J. Cancer*, 2: 333—345, 1966
- 2) Catterall, M.: Fast neutrons—Clinical requirements. *Br. J. Radiol.*, 49: 203—205, 1976
- 3) Berry, H.C., Parker, R.G., Gerdes, A.J.: Preliminary results of fast neutron teletherapy of metastatic cervical adenopathy. *Cancer*, 37: 2613—2619, 1976
- 4) Caderao, J.B., Hussey, D.H., Letcher, G.H., Sampiere, V.A., Johnson, D.E. and Wharton, J.T.: Fast neutron radiotherapy for locally advanced pelvic cancer. *Cancer*, 37: 2620—2629, 1976
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Phillips, R.A. and Tolmach, L.J.: Repair of potentially lethal damage in X-irradiated HeLa cells. *Radiat. Res.*, 29: 413—432, 1966
- 8) Little, J.B.: Repair of sub-lethal and potentially lethal radiation damage in plateau phase cultures of human cells. *Nature*, 224: 804—806, 1973
- 9) Hahn, G.M., Rockwell, S., Kallman, R.F., Gordon, L.F. and Frindel, E.: Repair of potentially lethal damage in vivo in solid tumor cells after X-irradiation. *Cancer Res.*, 34: 351—354, 1974
- 10) Withers, H.R., Chu, A.M., Mason, K.A., Reid, B.D., Barkley, Jr., H.T. and Smathers, J.B.: Response of jejunal mucosa to fractionated doses of neutrons or γ -rays. *Europ. J. Cancer*, 10: 249—252, 1974
- 11) Fowler, J.F., Denekamp, J. and Field, S.B.: RBE values for regrowth of C3H mouse mammary carcinoma after single doses of cyclotron neutrons or X-rays. *Europ. J. Cancer* 9: 853—857, 1973