



Title	0.43～14.1 MeV の各種エネルギー中性子線の RBE に関する研究 細胞レベルDNA合成に対する影響
Author(s)	津屋, 旭; 岡野, 滋樹
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1967, 26(11), p. 1455-1461
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19113
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

0.43~14.1 MeV の各種エネルギー中性子線の RBE に関する研究 細胞レベルDNA合成に対する影響

癌研究会附属病院 放射線科

津 屋 旭 岡 野 滋 樹

(昭和41年3月24日受付)

Energy Dependency of RBE of Neutrons in the Range 0.43 to 14.1 MeV
Effect on DNA synthesis on Cellular Level

by

Akira Tsuya and Shigeki Okano

Department of Radiology, Cancer Institute Hospital, Tokyo

Summary

The relative biological effectiveness of neutron radiation of 0.43, 0.65, 1.0, 1.5, 1.8 and 14.1 Mev was studied, taking the dosis for halbing the labeling index of ^3H -thymidine as an index.

Adult female mice of ddN strain and Carworth Farms BNL Stoner strain were exposed to single whole-body radiation of 250 KVp X-ray, ^{60}Co gamma-ray and neutron radiation.

1) The RBE of total bone marrow cell and red cell precursor for 0.43 Mev neutron is highest, 4.1 and 3.6 respectively, with decreasing RBE for lowering LET. The RBE of total bone marrow cell is 1.2 for 14.1 Mev fast neutron.

It is considered that there exists maximum RBE of neutron in the low energy range of less than 2 MeV.

2) The RBE of 14.1 Mev fast neutron are 1.1 and 1.2 for thymus and spleen, respectively.

3) The RBE of 14.1 Mev fast neutron is 1.8 for the intestine. The higher RBE of the intestine suggest higher radiosensitivity of this organ than others.

最近の高エネルギー放射線の治療への応用に伴って、従来のエックス線から重粒子線への興味が漸次高まりつつある。R.S. Stone (1940, 42) によつて始められた中性子線の臨床的応用は、その副作用が著しいことから余りかえり見られなかつたが、最近重粒子 (α 線, proton 線, π -meson) の治療への応用の可能性は、所謂 Bragg peak を利用しての空間的線量分布の改善と、生物学的には酸素効果が少ない点を利用した anoxia な腫瘍の治療への応用が示唆されている (Berry & An-

draws¹⁾ 4)-16)。かかる意味において種々のエネルギーの中性子線の RBE を求めることは極めて重要であると考えられる。著者は、0.4~0.2 MeV の低エネルギー中性子については Brookhaven National Laboratory (Bond, Bateman) と、14.1 MeV 速中性子線については広島大学原爆放射能研究所 (吉永研究室) 等と共同研究を行ない、興味ある結果を得たので報告する。この際指標としては DNA 合成能を取上げ、 ^3H -Thymidine の摂取率の 50% 抑制を指標として RBE 値を求めた。この指

標は各種臓器について、更には個々の臓器を構成する各種細胞別に cellular level において、DNA合成能への影響を比較しうる点で便利な方法であると考えられる。

(I) 14.1MeV 速中性子線のRBE

a) 14.1 MeV 中性子線源¹⁾²⁾

東芝 T (d.n) 反応型中性子発生装置, NS-H型
中性子線エネルギー: 14.1 MeV 単色.

加速電圧: 150KV

重陽子束電流: 300~400 μ A

焦点: Ti-³H.

焦点—マウス中心間距離: 5 cm

線量率: 3~10rad/min

中性子線束は, ³²S (n, p) ³²P 反応を利用し, 又 scintillation spectrometer により反跳子測定から理論的に算出した¹⁾²⁾.

b) X線源

東芝 KXC-18-2 型

管電圧: 180 KVp. 管電流: 25 mA. 附加濾過板: 1.0mmCu (H.V.L.1.41 mmCu)

線量率: 3~10rad/min

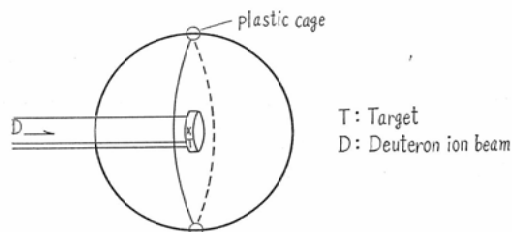
c) 実験動物

ddN 系7週雌マウス (平均体重21 g)を使用.

d) 照射方法

マウス5匹を1群とし, 1匹ずつプラスチックの円筒に入れ, 焦点と直角方向に並べ, 低速度にて回転照射を行つた (第1図). この際動物は円筒

Fig. 1 Revolving Neutron irradiation apparatus (Toshiba NS-H)



中で自由に運動しうるので, 回転によつて, 両側から均等に照射される¹⁷⁾.

e) 照射線量

照射線量は第1表の如くである.

Table I irradiation dose

	irradiation dose (rad)					
Control	revolving only					
bone marrow	60	100	200	300	400	600
thymus and spleen	10	20	40	60		
intestine	10	20	60	100	200	300 400

³H-Thymidine autoradiography

照射終了後, 骨髓群では2時間半, 胸腺, 脾, 小腸群では5時間半で ³H-Thymidine 20 μ C/g を尾静脈より静注した. 投与30分後に屠殺し, 骨髓, 胸腺, 脾, 小腸 (十二指腸近傍) より組織標本を作成すると共に, ブラツシユ法にてスミアを作り, AR-10 Stripping film 並に NTB-3 Dipping 法で Radioautogram を作製した. H.E. 後染色の上, 有核細胞について ³H-Thymidine の摂取率 (以後 L.I. と略記する) を算出した. 同時に普通の H.E. 染色標本についても組織学的検索を行い比較した.

RBE値算定

次式に従つて算出した.

$$RBE = \frac{180 \text{ KVp X線の } ED_{50} \text{ (rads)}}{\text{中性子線の } ED_{50} \text{ (rads)}}$$

実験成績

全骨髓細胞, 胸腺, 脾, 小腸腸腺細胞の L.I. は或る線量域で半対数紙上ほぼ直線関係が表示の如く成立する.

1) 全骨髓有核細胞の L.I. と ED_{50} (rad) は第2表, 第2図の如くである.

Table 2 ³H-Thymidine L.I. for total bone marrow cells

dose (rads)	Neutron (14.1 KVp)	X-ray (180 kVp)
revolving only	5.5 $\pm$ 0.8	
60	4.6 $\pm$ 0.4	4.3 $\pm$ 0.9
100	4.4 $\pm$ 0.8	4.1 $\pm$ 0.6
200	2.9 $\pm$ 0.3	4.3 $\pm$ 0.8
300	2.1 $\pm$ 0.3	2.2 $\pm$ 0.2
400	0.4 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.7
600	0.1 $\pm$ 0.01	0.3 $\pm$ 0.02

Fig. 2. Labeling index for total bone marrow cells

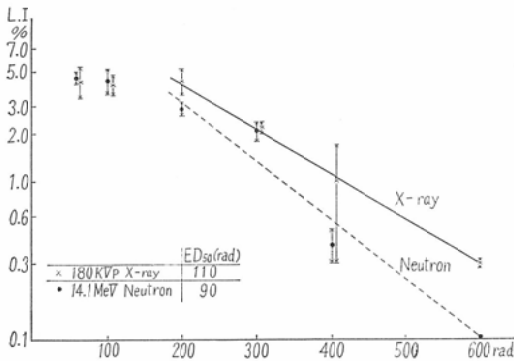


Table 3 ^3H -Thymidine L.I. for spleen.

dose (rads)	Neutron (14.1 MeV)	X-ray (180 KVp)
revolving only	6.6 $\pm$ 0.3	
10	4.2 $\pm$ 0.3	5.2 $\pm$ 0.3
20	3.4 $\pm$ 0.1	3.9 $\pm$ 0.4
40	1.9 $\pm$ 0.1	2.3 $\pm$ 0.1
60	1.6 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 0.2

Table 4 ^3H -Thymidine L.I. for thymus

dose (rads)	Neutron (14.1 MeV)	X-ray (180 KVp)
revolving only	2.6 $\pm$ 0.1	
10	1.1 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.2
20	0.7 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.2
40	0.3 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.1
60	0.13 $\pm$ 0.04	0.14 $\pm$ 0.05

Fig. 3. Labeling index and ED_{50} for spleen and thymus

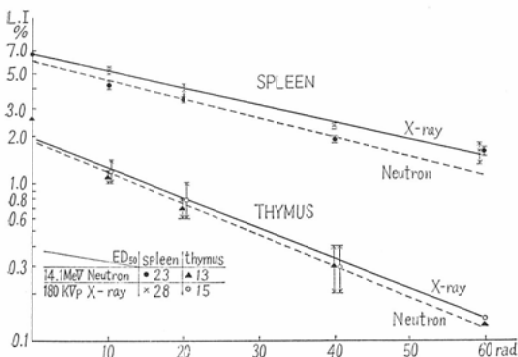
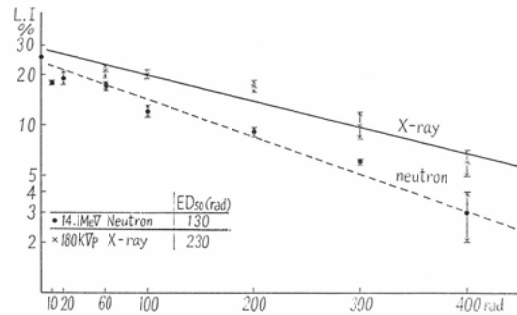


Table 5 ^3H -Thymidine L.I. for intestinal epithelium

dose (rads)	Neutron (14.1 MeV)	X-ray (180 KVp)
Revolving only	25 $\pm$ 0.3	
10	18 $\pm$ 0.4	—
20	19 $\pm$ 1.8	—
60	17 $\pm$ 1.0	21 $\pm$ 2
100	12 $\pm$ 1.1	20 $\pm$ 1.2
200	9 $\pm$ 0.3	17 $\pm$ 1.2
300	6 $\pm$ 0.1	10 $\pm$ 1.8
400	3 $\pm$ 1.0	6 $\pm$ 1.0

Fig. 4. Labeling index and ED_{50} for intestinal epithelium



2) 胸腺及び脾の L.I. 及び ED_{50} は第3表第4表, 第3図の如くである.

3) 小腸腸腺細胞の L.I. 及び ED_{50} は第5表, 第4図の如くである.

4) 以上の ED_{50} より総計的に求めた R B E 値を総括すると夫々は次の如くである.

Total bone marrow cell	1.2
Spleen	1.2
Thymus	1.1
Intestine	1.8

小腸の R B E 値は, 骨髓, 脾, 胸腺に比し高値を示すが, 病理学的変化に於ても karyorhexis と pyknosis によりその程度により, 軽度(+)中等(++)高度(+++)に分類すると, 小腸に於ては中性子照射による障害がX線に比し高度と考えられる(第6表). 又小腸1 krypten 当りの変性細胞数を100個について計測したが, ^3H -Thymidine uptake の場合とほぼ一致した成績を示した(第7表).

Table 6 Grade of cell damage of intestine thymus and spleen

dose (rads)	Intestine		Thymus		Spleen	
	Neut-ron	X-ray	Neut-ron	X-ray	Neut-ron	X-ray
~60			+	+	+	
100	+	+	+	+	+	+
200	+	+	+	+	+	+
300	+	+	+	+	+	+
400	+	+	+	+	+	+

Table 7 Number of damaged intestinal epithelium cells per Krypten

dose (rads)	Neutron	X-ray	N/X
revolving only	0.01		
60	0.67	0.57	1.2
100	2.33	1.05	2.2
200	3.42	2.58	1.3
300	5.21	3.73	1.4
400	9.46	5.54	1.7

II) 0.43~ 1.8MeV 中性子線の R B E .

a) 中性子線源¹⁷⁻²⁰⁾

3 MeV Van de Graff Generator (Brookhaven National Laboratory).

$H^3(p,n) \rightarrow He^3$ の反応の際、中性子のエネルギーが入射陽子の target となす角により異なることを利用し、0.43, 0.65, 1.0, 1.5及び 1.8 MeV の単色中性子線に分離照射した。但し、中性子エネルギーは焦点の厚さ(1吋銅)により、100 KV, マウスの大きさによる視角から、 ± 20 KV のスミアが付加された。

γ 線 contamination 1.8 MeV で約3% (film 法による)。

中性子線量測定は直径1吋、 $1/32$ 吋壁厚のルサイト製ファントムを tissue equivalent liquid で充して使用し、この中に細長い tissue equivalent chamber を入れて測定した。

線量率：中性子線では 0.3rad/min.

b) ^{60}Co 線源 (対照) : 0.8の定数により 250 KVp X 線に換算した。線量率は66 rad/min.

c) 実験動物

Carworth Farms, BNL Stoner strain 4週雌マウスを使用した。

Fig. 5. Revolving neutron irradiation apparatus (Van de Graff Generator)

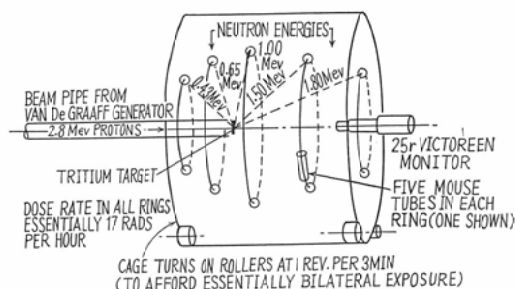


Table 8 Irradiation dose

	irradiation	dose(rads)
Control	Revolving only	0
X-ray (250 KVp)	85	523
Neutron 0.43 MeV	30.7	98.2
// 0.65 //	29.1	93.0
// 1.00 //	29.7	94.5
// 1.50 //	29.1	93.0
// 1.80 //	29.7	94.5

d) 照射方法

マウス5匹を1群とし、第5図の如く generation のビームに沿い、styroform 製 disc の各エネルギーリングに配置し、低速度で回転照射を行った。この際動物が廻転するにつれて両側より照射され、均等な体内線量分布が得られた。

e) 照射線量

照射線量は第8表の如くである。

f) 3H -Thymidine Autoradiography

3H -Thymidine 20 μc を尾静脈より照射6時間後に静注し、I)の実験と同様骨髓のスミアから Autoradiogram を作製、全骨髓細胞並びに red cell precursor, 胸腺、脾細胞の labeling index を求め ED_{50} 並びにこれより R B E を算定した。

実験成績

Red cell precursor 並びに全骨髓細胞の L.I. は第9表に示す如くである。

上記 L.I. より統計的に処理した ED_{50} 並びに R B E 値は第10表の如くで、各エネルギー中性子線に於て red cell precursor, 全骨髓細胞共に2~4の間にあり、殊に red cell precursor に於て

Table 9 Labeling index for red cell precursors and total bone marrow cells.

Dose (rads)	Red cell precursor	Total bone marrow cell
absolute Control	39.0 ± 0.8	18.1 ± 2.2
tress Control	40.0 ± 6.2	20.6 ± 1.9
(sevolving only)		
X-ray(250KVp) 85	45.2 ± 5.6	14.1 ± 0.8
523	6.6 ± 1.5	6.1 ± 0.2
Neutron 0.43MeV 30.7	37.0 ± 2.1	17.2 ± 1.5
98.2	15.0 ± 0.4	11.1 ± 3.8
Neutron 0.65 //	29.1	18.8 ± 1.5
93.0	35.0 ± 3.2	12.6 ± 2.2
Neutron 1.0 //	29.7	14.7 ± 1.2
94.5	42.2 ± 5.3	12.7 ± 2.7
Neutron 1.5 //	29.1	17.4 ± 4.1
93.0	34.0 ± 1.8	12.8 ± 0.7
Neutron 1.8 //	29.7	14.2 ± 0.4
94.5	23.0 ± 5.0	12.0 ± 2.2
	21.0 ± 0.4	

Table 10 RBE and ED₅₀ for red cell precursors and total bonemarrow cells.

energy	Red cell precursor		Total bone marrow cell	
	ED ₅₀	RBE	ED ₅₀	RBE
Neutron 0.43MeV	78rad	4.1	106rad	3.6
0.65	82 //	4.0	138 //	2.8
1.0	166 //	2.0	126 //	3.0
1.5	102 //	3.2	139 //	2.8
1.8	82 //	4.0	115 //	3.3
X-ray(250KVp)	325 //	1.0	385 //	1.0

は 1.0MeV 中性子線の RBE 値低下が著明であつた。

考 察

従来中性子 RBE の研究は殆んど 10 MeV 以上のエネルギーに限られて居り、しかも DNA 合成能を指標とした成績は殆ど見当らない。中性子の骨髓細胞に対する RBE の主な報告を見ると第 11

Fig. 6 Neutron energy and RBE for various organs.

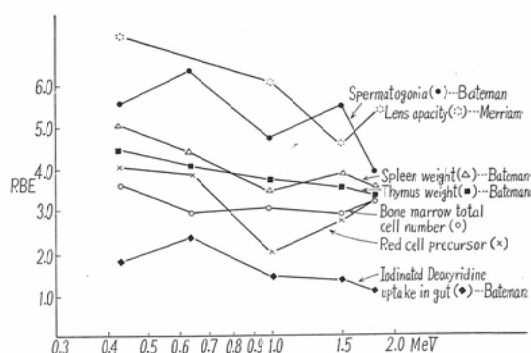
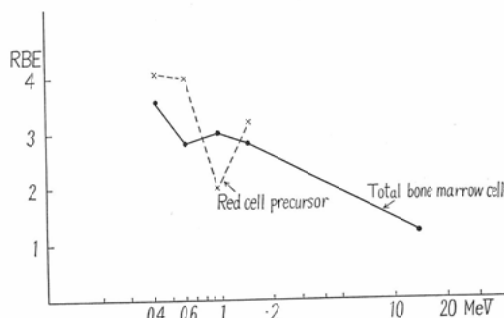


Fig. 7 Neutron energy and RBE for total bone marrow cells and red cell precursors.



表の如くで、0.8～1.2の値を示し、指標の如何を問わず吾々の成績と一致する。

従つて、0.43～1.8 MeV の如き低エネルギー中性子の RBE は 2～4.3 と明らかに高値を示している。吾々と同一条件で行われた Brookhaven National Laboratory に於ける Bond 等の胸腺、脾の重量減少を指標とした成績では、第 6 図の如

Table 11 RBE of fast neutron for bone marrow.

Author	year	neutron source	animals	parameter	control	RBE
J.B. Storer et al ⁹⁾	1957	14 MeV	rat	R.B.C. ⁵⁹ Fe uptake	250KVp X-ray	0.84
V.P. Bond et al ⁸⁾	1956	8 MeV	dog	//	//	0.95
E.L. Alpen et al ¹⁶⁾	1960	12 MeV	dog	//	//	0.9
W.A. Rambach et al ⁷⁾	1959	C-P-5 Reactor	rat	//	⁶⁰ Co γ-ray	1.0
S.J. Baum et al ⁵⁾	1961	12 MeV	dog	//	250KVp X-ray	1.0
W.E. Davis et al ¹³⁾	1961	fission N.	mice	DNA contents	180KVp X-ray	1.0
Yoshinaga et al ¹⁴⁾	1963	14.1 MeV	mice	R.B.C. ⁵⁹ Fe uptake	//	1.2

くエネルギーの増加に伴いRBEは減少し、特に胸腺に於ては明らかにLETとの間に直線関係が成立することが報告された。骨髓細胞に於ては第7図の如くエネルギーの上昇と共にRBE値の減少傾向は見られたが、統計上LETとの間に相関関係は認め得なかつた。又1.0MeVに於けるED₅₀の上昇は、水晶体混濁を示標としたMerriam等の報告においても指摘された処であつて、その

Table 12 Neutron energy and RBE for total bone marrow cells and red cell precursors.

energy	Total bone marrow	red cell precursor
Neutron 0.43 MeV	3.6	4.1
0.65	2.8	4.0
1.0	3.0	2.0
1.5	2.8	3.2
14.1	1.2	—

Table 13 RBE of fast Neutron for intestinal epithelium.

Arathor	year	neutron source	animals	parameter	Control	RBE
V.P. Bond et al ⁸⁾	1956	14 MeV	mice	weight loss	250 KVp X-ray	2.3
M.L. Randerph ¹¹⁾	1958	14.1 MeV	//	//	//	1.35
S. Leshner et al ¹²⁾	1958	fission N	//	mitosis	⁶⁰ Co γ-ray	76
Yoshinaga et al ^{3,4)}	1963	14.1 MeV	//	weight loss	200 KVp X-ray 180 KVp X-ray	1.1
A. Tsuya et al	1966	14.1 MeV	//	³ H-Thymidine Labeling Index	//	1.8

考察において Oxygen resonance による吸収エネルギーの増加をその可能性の1つとしてあげている。

胸腺、脾のRBEは0.43～1.8 MeV 中性子に於ては、線量設定が不適當であつた為、算出が出来なかつたが、3以上と想像され、14.1 MeV 中性子RBEが重量減少を指標としたBond, 吉永等の報告でも、1.19～1.5、並びに1.16～1.7であることから、やはり高値を示すものと思われる。

又中性子の腸管に対する障害は早くから報告されているが、従来のRBE値の主なるものは第13表の如くで、胸腺、脾、骨髓細胞に比し高値で、組織学的検索に於ても腸腺細胞の変化がX線に比し遙かに高度であり、所謂 intestinal death (Quastler et al) の原因としての小腸の障害が早期より他の障害に比して著しく発現することが伺われた。

重粒子線の代表としての中性子線を取上げ、生物学的作用について考察する際、最も興味深いことは、LETの上昇と共に酸素効果 (oxygen enhancement ratio) の低下する事実である (D.K. Bewley, 1963, R.J. Berry et al, 1963, J.F. Fowler, 1964). Berry は更にマウス白血球細胞につい

てその生残率から、cyclotron からの速中性子には酸素効果を2.52とすると深部X線の場合は1.69に低下することを報告した。之は Anoxic な腫瘍の治療に際してX線に比し重粒子線の有利なことを示すもので、将来臨床の応用への方向を示唆するものと思われる。

結 論

東芝 NS-H 型中性子発生装置並びに Van de Graff Generator を中性子源とし、³H-Thymidine 摂取率を指標として、0.43, 0.65, 1.0, 1.5, 1.8 及び14.1 MeV 中性子線のRBE値を求めた。

1) 全骨髓細胞数及び Red cell precursor のRBEは0.43 MeV で夫々 4.1及び 3.6を示し、LETの低下と共にRBEの低下がみられ、14.1 MeV では 1.2と最も低値を示した。但しこの際RBEとLETとの間には相関関係は成立しなかつた。以上から2 MeV 以下の低エネルギー域にRBEのピークがある事が知られた。

2) 14.1 MeV 中性子線の胸腺、脾に対するRBEは 1.1並びに 1.2であつた。

3) 14.1 MeV 中性子線の腸腺細胞に対するRBEは 1.8で他の臓器の値より高値で、中性子による腸の障害が大であることを示唆した。

本研究費の一部は文部省総合研究「RBE」班、及び「異なる線質の放射線の人体に及ぼす影響及びその基礎的研究」(班長入江英雄)の研究費に依った。記して謝意を表す。

又、本研究に種々便宜を与えられた広島原爆研吉永研究室の方々に厚く感謝する。(主任:吉永教授)

引用文献

- 1) H. Yoshinaga et al.: Fast neutron absorption dose estimated from the elemental constitution of bone marrow of small animals. Nipp. Acta. Radiol. 23; 141-145, 1963.
- 2) H. Yoshinaga et al.: The measurement of T (d,n) reaction neutron flux by activation method and scintillation method. Nipp. Acta. Radiol. 23; 90-99, 1963.
- 3) 吉永春馬他: マウスの急性死に対するX線, ^{60}Co ガンマ線, 14.1 MeV 速中性子線の生物学的効果比, 日医放誌, 23巻, 9号, 1080-1084, 1963.
- 4) 沢田昭三: X線, ^{60}Co ガンマ線, 14.1 MeV 速中性子線のマウスの致死効果に関する研究, 日医放誌, 23巻, 9号, 1085-1093, 1963.
- 5) S.J. Baum et al.: Effect of repeated Röntgen and neutron irradiation on the hematopoietic system. Rad. Res. 15, 1, 97-108, 1961.
- 6) E.L. Alpen et al.: The effect of total-body irradiation of dogs with simulated fission neutrons. Rad. Res. 12; 237-250, 1960.
- 7) W.A. Rambach et al.: The effect of single and multiple doses of ^{60}Co γ -irradiation and fission neutron radiation on the incorporation of ^{59}Fe into the rat erythropoietic system. Rad. Res. 10; 148-166, 1959.
- 8) V.P. Bond et al.: The effect of total body fast neutron irradiation on dogs. Rad. Res. 4; 139-153, 1956.
- 9) B. Storer et al.: The relative biological effectiveness of various ionizing radiation in mammalian systems. Rad. Res. 6; 188-288, 1957.
- 10) R.E. Carter et al.: RBE of fast neutron in mice. Rad. Res., 4; 413-423, 1956.
- 11) M.L. Randolph: Intestinal weight loss in mice irradiated by roentgen rays, gamma rays, and fast neutrons. Acta. Radiol., 49; 393-400, 1958.
- 12) S. Leshner et al.: Comparative histological study of duodenal damage produced by fission neutrons and ^{60}Co γ -ray. Rad. Res., 9; 560-571, 1958.
- 13) W.E. Davis: Comparative effects of fast neutrons and X-ray in marrow DNA contents in mice. Rad. Res., 14; 104-116, 1961.
- 14) R.J. Berry et al.: Reproductive capacity of mammalian tumor cells irradiated in vivo with cyclotron-produced fast neutrons. Brit. J. Radiol., 38; 613-617, 1965.
- 15) R.J. Berry et al.: Quantitative relationships between radiation dose and the reproductive capacity of tumor cells in a mammalian system in vivo. Radiology, 77; 824-830, 1963.
- 16) R.J. Berry et al.: The effect of radiation ionization density (LET) upon the reproductive capacity of mammalian tumor cells irradiated and assayed in vivo. Brit. J. Radiol., 36; 49-55, 1963.
- 17) H.H. Rossi et al.: The dependence of RBE on the energy of fast neutrons. I. Rad. Res. 13; 503-520, 1960.
- 18) J.L. Bateman et al.: The dependence of RBE on the energy of fast neutrons. II. Rad. Res. 15; 694-706, 1961.
- 19) M.H. Biavati et al.: The dependence of RBE on the energy of fast neutrons. III. Rad. Res. 19; 512-525, 1963.
- 20) G.R. Merriam et al.: The dependence of RBE on the energy of fast neutrons. IV. Rad. Res. 25; 123-189, 1965.