

## 中性子線の生物学的作用

### *The biological action of neutron rays\**

Lawrence EO. *Radiology* 29:313-22,1937

中性子線は、鉄や鉛のような重い物質よりも生物組織のような水素が豊富な軽い物質に吸収されやすいという顕著な特性をもつ。中性子による透視装置で人体を透視すれば、骨は比較的透過性で、筋肉が黒く見えるであろう。中性子は、電離現象においても特徴的である。X線は原子から高速電子を放出することにより電離を起こすが、中性で微小かつ重い粒子である中性子は、原子の電子雲を通過し、重い原子核と衝突してはじめて電離を起こす。

電離に関する中性子線とX線の大きな差異は、T. R. Wilsonの霧箱を使えば実際に写真に撮ることができる。霧箱は、水蒸気を過飽和とした空気中でイオンにより霧粒 (fog droplet) を生ずる現象を利用するもので、Wilsonの霧箱ではそれぞれのイオンが霧粒として見える。図1に、水素、酸素、窒素、水蒸気を充たした霧箱で、サイクロトロンから得られた $\gamma$ 線、中性子線による電離を撮影した写真を示す。霧粒が非常に細い線として見えており、この細かい電離の軌跡から個々の霧粒を知ることができる。これは、 $\gamma$ 線により生成された霧箱内を通過する高速電子によるもので、軌跡上1cmでわずか数個のイオンしか生成しない。X線による電離はこの程度のものである。

中性子では、より太く、濃い軌跡が得られる。濃い軌跡の一端で、中性子は水素原子核である陽子に衝突し、陽子は莫大なエネルギーをもって反跳する。陽子は大きな荷電粒子であるため、短距離で非常に強い電離を起こして急速にエネルギーを失い、静止して電子を捕獲する。霧箱に見られる数インチにおよぶ太い軌跡は、100万ボルト以上のエネルギーをもつ反跳陽子である。このようなエネルギーの電子は、100倍も長い電離軌跡を生ずる。反跳陽子による電離は、X線の二次電子による電離の100倍にもなることから、中性子による電離はX線の電離に比較して限局性が非常に高く、その強度もずっと大きい。

このような中性子とX線の物理学的ふるまいの大きな差異を見れば、その生物学的作用も大きく異なるのではないかと考えるのは当然である。

この疑問には、理論的ならびに実際的な側面がある。重要なのは電離の総量ではなく分布であるという説があるが、この立場から見ると中性子線とX線の生物学的作用は平行することになる。従って、2つの放射線

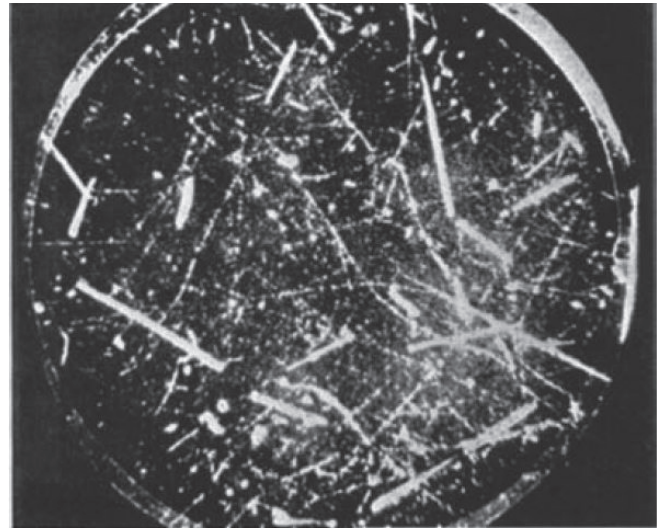


図1. Wilsonの霧箱. サイクロトロンから得た中性子線、 $\gamma$ 線により空気、水素、水蒸気の混合物中に発生した電離の写真。細い軌跡は $\gamma$ 線による二次電子、太い非常に濃い軌跡は中性子が水素原子核と衝突して発生した反跳陽子による。この画像から、中性子線とX線による組織内の電離の分布に大きな違いがあることがわかる。X線による電離に比較して、中性子線による電離は非常に限局性かつ強力である。

の生物学的作用に差異が見られれば、電離に関する我々の理解に大きく寄与することになる。この事を念頭におきつつ、さらに中性子線が実際的な有用性をもつ可能性を考えて、我々は中性子とX線の生物学的作用の比較実験を行った。ここで述べておくべきは、この一連の実験を行った直接の目的は、我々の研究室の研究員の放射線防護のためのデータを得ることにあつたことである。我々は初期のレントゲン研究者の不幸な経験を繰り返したくない。幸いなことに、著者の弟でエール大学医学部のJohn H. Lawrence博士が一昨年夏に訪問した際にこの重要な問題を論じることができた。

彼は先ず、数匹のラットを中性子源の近くに置き、中性子が致死であることを直ちに発見した。1匹のラットは数分の照射で死亡した。ここで言う死亡とは、照射2~3日後に死亡したという意味である。この最初の実験では、X線と中性子線のラットの血球数への影響を調べ、組織内の電離量が同じ場合、X線より中性子線が強力であることが判明した。この時、ペンシルベニア大学ジョンソン医用物理学研究所 (Johnson Foundation of Medical Physics) のR. E. Zirkle博士も我々の研究室に滞在中で、小麦の実生の成長に及ぼすX線、中性子線の影響を調べたところ、同様に中性子線が電離単位当たりより大きな生物学的効果を示す結果となった。

これらの初期実験は報告されており [2]、ここでは詳

\* 第22回北米放射線学会 (RSNA) (1936年11月30日~12月4日、シンシナティ) で発表

細に立ち入らず、中性子線は生物学的組織に対してX線と異なる選択性を示すことから、研究室での放射線防護の基本について有用な情報が得られたことを述べるにとどめておく。中性子線はX線にくらべて、血球数よりも小麦の実生により効果が大きいと思われた。前述のように、この中性子線の選択的作用の可能性は理論的に大いに興味のあるところであり、また選択性は放射線治療の重要な要素であることから、実地に応用できる可能性が示唆され、同僚らはこの実験をさらに継続した。ここに最近の結果を簡単に述べる。詳細については共同研究者が別に発表予定である。

まず初めに、中性子が生物組織に対して異なる選択作用を有するか否かを可能な限り確実に決定するべく、R. E. Zirkle 博士、P. C. Aebersold 氏、E. R. Dempster 氏は、3つの生物学的作用、すなわちショウジョウバエの卵に対する致死効果、小麦の実生に対する生育抑制効果、シダ (*Pteris longifolia*) 胞子に対する抑止効果の3つを研究した。これらはいずれも小さな物体であるが、比較的小さな容積中で多くの個体を照射でき、中性子線源に十分近接して置いて二乗反比例の法則による照射量の変動誤差を避けられることから、実験には非常に好適であった。

幾つかの生物試料を小さなカプセルに納めて木製ブロック内の孔に入れた。孔の直径は中性子線の径として、中性子線の量は、Victoreen の容量計 (線量計と

も言える) をブロックの隣接する孔に入れて計測した。もちろん線量計は、試料を入れた孔内の放射線強度に対して較正した。ここで中性子線量の計測について論じる余裕はないが、我々の実験結果では、Victoreen 線量計の示度は通常の生物組織の電離量の近似値を与えるものであった。線量計測値と組織内の絶対電離量の関係はここでは重要ではなく、線量比のみに着目して任意単位で表わすことができる。

Zirkle 博士、Dempster 氏、Aebersold 氏は、中性子線 87r でショウジョウバエの卵の半数を殺傷できるが、X線ではこれに 190r を要することを示し、この値は Packard 他多くの報告に一致した。これは、Victoreen 線量計の計測では、中性子線はX線の約2倍強力であると言える。シダ胞子については、Zirkle 博士と Aebersold 氏が中性子線がX線の約2.5倍強力であることを示した。そして小麦未生の発育抑止効果については、中性子線がX線の5倍強力であった。

これらの実験はいずれも、中性子線とX線の生物学的作用は、互いに平行的なものではないことを明らかに示している。中性子線の選択的効果は、X線と異なるものである。

この結果から、中性子線の腫瘍に対する作用について重大な問題が直ちに提起される。中性子はX線に比べて大きな選択作用をもつのであろうか。この問題に対する最初の実験は、John Lawrence 博士が、Francis Carter Wood 博士提供の Maus 実験腫瘍、Sarcoma 180で行ったものである。この実験の内容は既に発表されており [3]、ここではこの腫瘍に対して中性子がX線に対して約4:3の選択性を示したことを述べるにとどめる。

最近、Lawrence 博士と Aebersold 氏は、また別の Maus 腫瘍、およびエール大学 Strong 博士提供の乳癌でも同様の結果を得ている [4]。この乳癌は Sarcoma 180 同様、容易に移植することができ、容易に動物から切除して小さな腫瘍片として試験管内で照射し、多くの動物に注射することで、最終的な腫瘍増殖を数ヶ月にわたって何回も観察することができる。腫瘍片はフィルター紙に包んで適当な生理的溶液に浸し、カプセルに納めて Maus と同じ大きさの木栓の孔内に置いた。カプセルを木栓内に置く理由は、腫瘍片が同じ場所に置いた Maus 体内と同質の放射線に照射されるようにするためである。後述のように、腫瘍に対する作用と Maus 全体への作用を比較するために、Maus も中性子線で照射した。図2に示すように、木栓は大きな木製ブロック内の孔にはまるように作られている。このように生物学的検体の周囲に木材が豊富に存在することは、照射の均一性に寄与するものである。

図3、図4は、中性子線、X線の照射結果である。1,000個以上の腫瘍片を照射したが、統計学的変動は小さく、

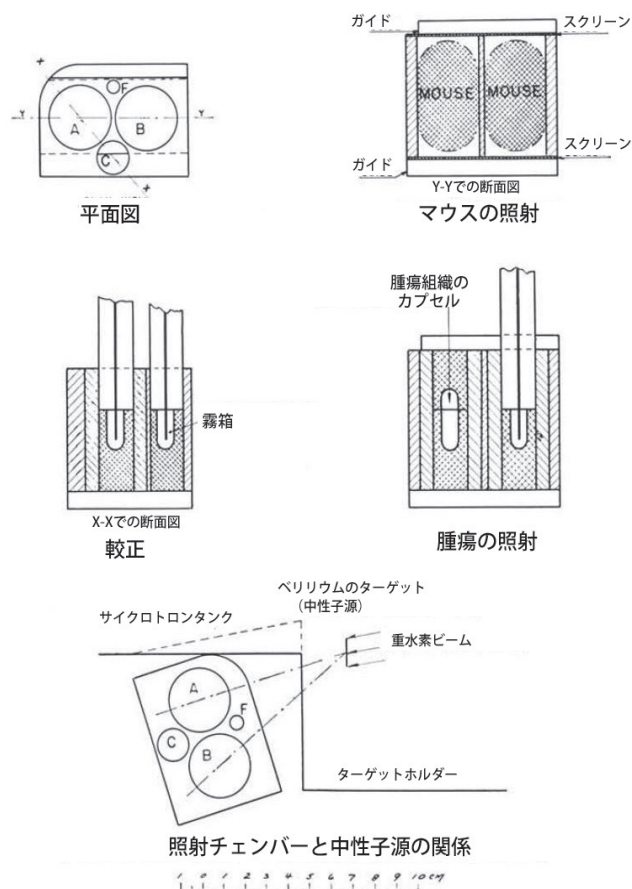


図2. 中性子線照射，線量計測実験



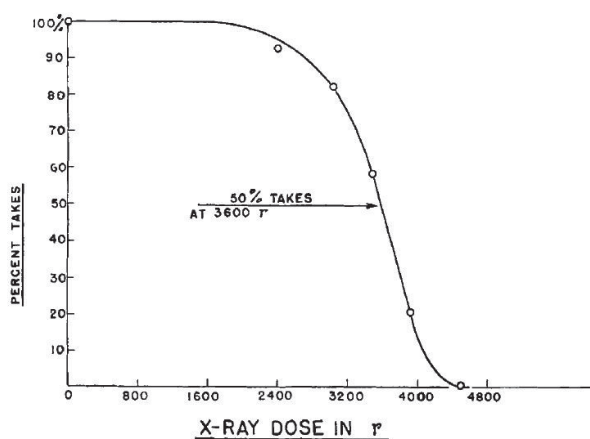
確実な結果が得られた。全ての細胞を殺すには、X線では4,500r必要で、マウス内で50%の細胞の増殖を抑制するには3,600r必要であった。中性子線の実験でも、図4のように同様の曲線が得られた。ここでは全細胞を殺すには1,000r、50%では700rで、3,600を700で割れば、中性子は5.1倍致死的事であることになる。

もちろん、放射線治療に使用する観点から言えば、中性子線がX線よりも腫瘍に対して5倍致死的事であるという事実に特段の意味がない。この場合重要なのは、周囲の健全組織に対する腫瘍への相対的効果だからである。正常組織に対する中性子線の相対的効果を計測するために、マウス全体を中性子線とX線で照射して致死的事効果を調べた。数百匹のマウスを両者で照射し、数ヶ月にわたって観察した。正常マウスに対する致死的事効果を簡便に表示するために、放射線の「致死力」とも言える計測値を採用した。すなわち放射線照射後、マウスが生存した日数の逆数を使用した。動物が非常に長く生きれば、日数の逆数は非常に小さく、従って致死力非常に小さいといえる。動物が短命な場合、例えば2日であれば、致死力0.5となり、大きな致死力があることになる。多くの動物を様々な照射して得られた平均致死力を図5に示す。滑らかな曲線が得

られ、横軸をX線の曲線に重ねるとX線の線量は中性子線の4倍大きい。健全マウスの致死効果は、中性子線では120rで、X線では400rである。言い換えれば、致死効果については中性子線はX線の3.3倍の効果がある。比は大きい側では4に近づき、平均値は3.8とした。

全ての実験の結果を図6に要約した。すなわち、線量計測の精度が非常に高い小さな生物検体の実験において、X線と中性子線の生物学的効果比は、ハエの卵の2.1から乳癌の5.1にまでわたった。X線におけるマウス致死線量と50%致死線量の比は、3,600/400、すなわち9であった。つまりマウス全体は、腫瘍片の50%致死X線量の1/9の線量しか耐容できない。中性子線の場合は、この比は700/120、すなわち5.8である。マウスは50%致死線量の1/9ではなく1/6に耐えることができる。この実験から、中性子線を使えばより多くの有効線量を、マウスを殺すことなく腫瘍に照射できることがわかる。この中性子線の腫瘍周囲に対するより大きな選択作用が実際の癌でも証明できるか、これは非常に重要な問題である。John Lawrence博士とAebersold氏と著者は、この計測比はまだ予備的なものと考え、実験の系統的エラーの可能性をなお探っている。しかし、全体を慎重に見直したところ、この結果は概ね正しいと思われる。

X-RAY IRRADIATED MAMMARY CARCINOMA IMPLANTS



NEUTRON IRRADIATED MAMMARY CARCINOMA IMPLANTS

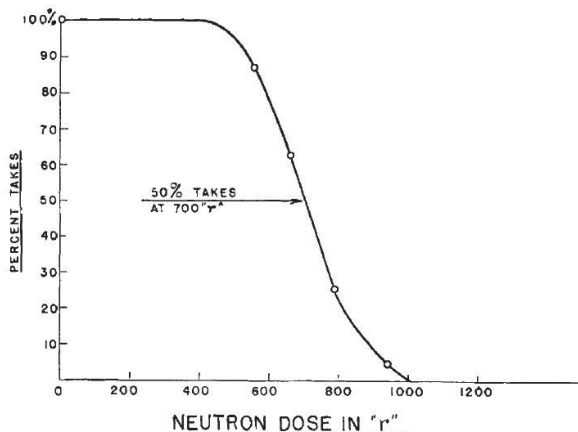


図3(上). 移植乳癌のX線照射。図4(下). 移植乳癌の中性子線照射。横軸：放射線量(単位r)。縦軸：細胞の死亡率。

COMPARISON OF LETHAL POWER OF NEUTRONS AND X-RAYS  
WHOLE BODY IRRADIATION OF NORMAL MICE

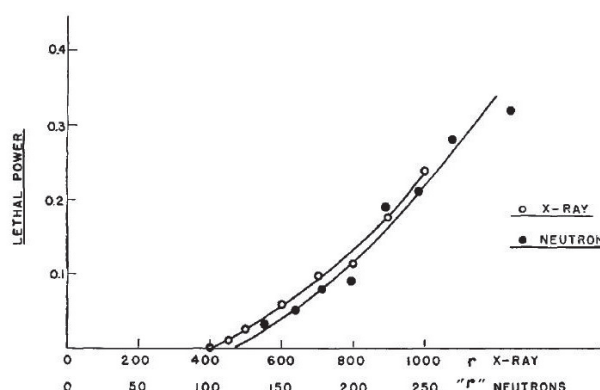


図5. 中性子とX線の正常マウス全身照射による致死作用の比較。横軸：放射線量(単位r)。縦軸：致死力(照射後マウスが生存した日数の逆数)。○X線、●中性子線

NEUTRONS & X-RAYS ON 5 OBJECTS

| OBJECT                     | X-RAY DOSE (r) | NEUTRON DOSE (r) | RATIO                    |
|----------------------------|----------------|------------------|--------------------------|
| MAMMARY CARCINOMA          | 3600           | 700              | 5.1                      |
| NORMAL MICE [LETHAL POWER] | 400            | 100              | 3.8                      |
| DROSOPHILA EGGS            | 180            | 87               | 2.1 [ZIRKLE & AEBERSOLD] |
| WHEAT SEEDLINGS            | 600            | 120              | 5. "                     |
| FERN SPORES                | 5200           | 2100             | 2.5. "                   |

図6. 5つの生物検体に対する中性子線、X線が及ぼす効果の比較。同じ生物学的効果を引き起こす2種類の放射線の線量の比は2.1~5.1。中性子は生物検体に対してX線と異なる選択性をもつことがわかる。

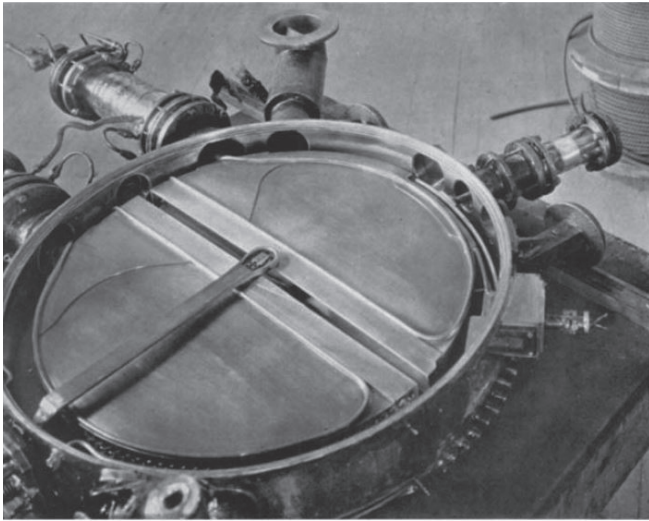


図7. サイクロトロン真空チェンバー。カバーをはずしたところ。

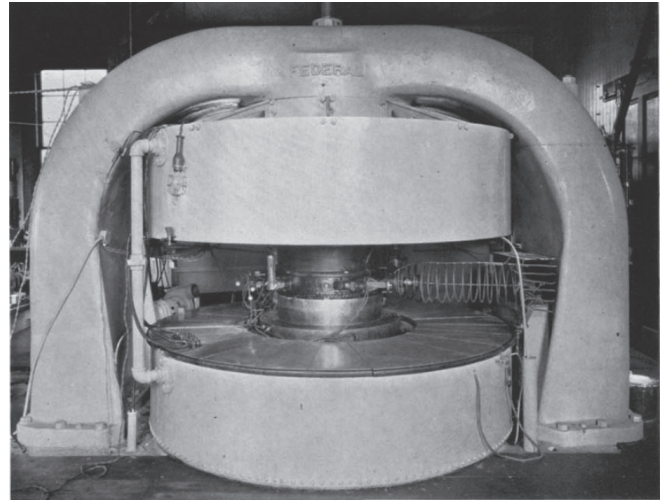


図8. サイクロトロン全景。

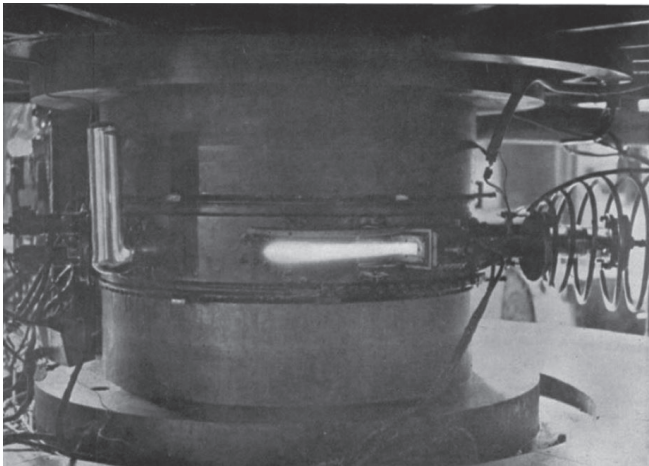


図9. 580万ボルトの重陽子ビームがチェンバーの白金窓を通して真空中に放出されている。

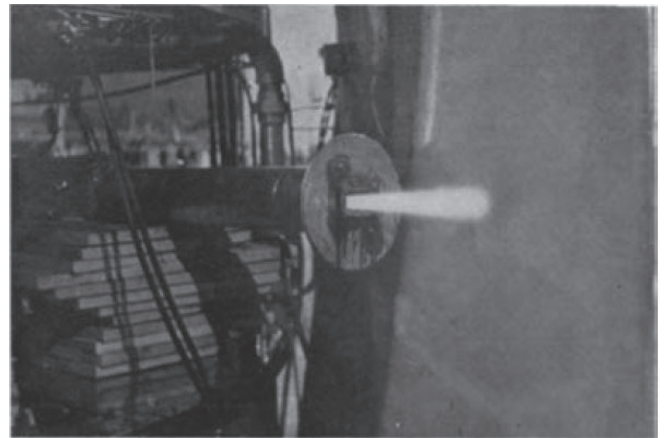


図10. 原子の高エネルギービーム(580万ボルトの重陽子)が、チェンバーから6フィート延長した真空管の端から放出されている。

残りの時間で、この実験に使用した装置を供覧して、ここに述べた結論が実地臨床に役立つものか、研究的、科学的興味以上のものであるか、実際に中性子線をX線装置と同じように治療に使えるか、という読者の興味に応える。

X線発生時のように重金属のターゲットに高速電子を照射するかわりに、中性子線は軽金属、特にベリリウムに高エネルギーの重陽子(重水素核)を照射する。生物学的作用を目的としてベリリウムのターゲットから十分な強度の中性子を生成するために、数百万ボルトの重陽子でターゲットを照射する必要がある。これは、中性子の生成は電圧の上昇に伴い急激に増加するためである。我々の研究室では、重陽子を加速して、大きな電磁石の両極の間を、磁場と高周波振動電場の複合作用によってらせん状に回転させている。これを行うのがサイクロトロンで、その詳細に立ち入る必要はないが、簡単に言うとイオンがドラム上の真空チェンバー内で加速され、半円状の中空電極内をらせん運動して、最終的にチェンバーの端から放出されてベリリウムのターゲットに衝突する。図7にこの真空チェンバーの外観を示す。図8に大きな電磁石の両極間に

置いたチェンバーを示す。

今回の実験では、照射には電流約  $20 \mu A$ 、電圧550万Vの重陽子を使用した。生物試料は真空チェンバーの壁に隣接した木製容器内に置いた(この写真にはうつっていない)。

図9は、高エネルギーの重陽子ビームが真空チェンバーから、白金箔の窓を通して空中に放出されているところを示す。原子のイオンは空中を約10インチ走ってエネルギーを失い、核反応により中性子線だけでなくX線、 $\gamma$ 線、可視光を発生する。可視光は肉眼的に薄紫色で、数秒で撮影できる。

技術的な理由で、重陽子線は真空チェンバーから十分離れた位置に向けることが望ましく、このために真空管を追加している。図10に、サイクロトロンのチェンバーから6フィート延長した真空管の端の白金箔の窓から、ビームが空中に放射されている様子を示す。ベリリウムのターゲットはもちろんこの管の端に置くことができ、これは医学用途には明らかに便利である。

前掲の磁石は、この程度のイオンの加速には大き過ぎるが、近いうちに磁石の性能をフルに利用して、高電

圧でより強力な重陽子ビームを発生させる予定である。現状の中性子線の強度は広範な医学実験にはやや力不足であるが、拡大装置を使えばベリリウムのターゲットからの中性子線は、通常の深部治療 X 線装置からの X 線と同程度に生物学的に有効になるものと思われる。

我々は、中性子線をコリメートする実験を行い、医学的治療に適当な中性子線を生成することに大きな困難はないことを見いだした。これには、鉛孔のかわりに、水、パラフィン、あるいは水素に富む吸収物質を入れたタンクを貫通するチャンネルを利用する必要がある。

前掲のサイクロトロンの外観から、装置が非常に大きく高価に思えるかもしれないが、実際にはそれほどではない。サイクロトロンは、医用目的に実用できる形に設計、開発できると考えている。

最後に、これらの実験から、近年の核物理学における発見、特に中性子線、人工放射線物質は、医学に非常に重要な影響を持つということを確認した。そして Chemical Foundation の積極的な取り組みと寛大な支援の下、医学研究、治療のための新たなサイクロトロンを製作中である。あと 1 年程度で稼働し、いずれまたこの壇上でこの放射線医学の新たな分野の進歩を報告できることを願っている。

#### 【参考文献】

<sup>2</sup> Zirkle, R. E., and Aebersold, P. C.: Relative Effectiveness of X-rays and Fast Neutrons in Retarding Growth. *Nat. Acad. Sci.*, February, 1936, **22**, 1934-1938.

Lawrence, J. H., and Lawrence, E. O.: The Biological Action of Neutron Rays. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, February, 1936, **22**, 124-133.

<sup>3</sup> Lawrence, John H., Aebersold, P. C., and Lawrence, E. O.: Comparative Effects of X-rays and Neutrons on Normal and Tumor Tissue. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, September, 1936, **22**, 543-557.

<sup>4</sup> These biological investigations were aided by a grant from the Josiah Macy, Jr., Foundation.