

---

 総 説
 

---

## 粒子線被曝と先天異常\*

佐藤 信二, 矢嶋 聰

東北大学医学部産科婦人科学教室

〒980 仙台市星陵町 1-1

## Corpuscular Radiation and Congenital Anomalies

Shinji SATO\*\* and Akira YAJIMA\*\*

**ABSTRACT** Many explorations have been done by our antecessors to find out about the congenital anomalies which might be caused by X-ray or  $\gamma$ -ray and experimental teratological researches have also been done, with some results. However, there have been less systematic studies on corpuscular radiation. Neutron ray is a radioactive ray no electrically-charged equally as photon (X-ray,  $\gamma$ -ray). With an equal dosage of it as photon's, its localized energy is high so that it is different in RBE, OER, etc. In heavy charged particle (proton ray, He ion, Ne ion,  $\pi$ -meson ray), there is the characteristic that the energy increases at around the deepest spot within the range rather than at the point of injection into a system, which is called Bragg peak. The type and energy of this radiation reflected in the uniqueness in energy distribution, in ionization density and in LET makes it the most important radioactive biological parameter.

At this paper, we shall review the types of radioactive rays and discuss the congenital anomalies (teratogenicity) including the experimental results obtained by application of our proton ray.

## はじめに

先天異常の成立が、遺伝と環境に深い関係を持つ事は周知の事実であり、特に母体の物理学的環境として、放射線を利用した実験奇形は数多くの先達により試みられ、先天異常の諸原則の解明その他にはかり知れない寄与をしている。

我々が、日常医学的に利用している放射線は、いわゆる電離性放射線であり、これらは「衝突によって電離を生ずるのに十分な運動エネルギーを持った」直接電離性

粒子と、「核変換を起こさせたり、直接電離性粒子を生じたりすることの出来る」間接電離性粒子とに分けられ、陽子線、重イオン粒子線などは直接電離性粒子、X線、 $\gamma$ 線、中性子線は間接電離性粒子に含まれる。さらに別の分類法として、電磁放射線(X線、 $\gamma$ 線)、粒子放射線(中性子線、陽子線、重イオン粒子線)とに区別される場合もある。

また放射線の種類やエネルギーと LET 値の関係を示すと、一般にX線、 $\gamma$ 線、電子線などは低 LET 放射線、エネルギーの低い陽子線、速中性子線、 $\alpha$ 線、重イ

1982年9月6日受付

\*本論文の要旨は第22回日本先天異常学会学術集会(1982年7月8, 9日, 東京)のシンポジウム「母体環境と先天異常」において発表した。

\*\*Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine, Seiryō-cho, Sendai 980, Japan

オン粒子線 (C, Ne および Ar),  $\pi^-$ 中間子線などは高 LET 放射線と呼ばれている。これら高 LET 放射線の生物学的特徴として, 1) 放射線損傷からの回復が少ない。2) OER (oxygen enhancement ratio) が低い。3) TGF (therapeutic gain factor) が大きい, すなわち正常組織に対する RBE と腫瘍組織に対する RBE が異なる。4) 線量の腫瘍局在性にすぐれる, などがあげられ, 我が国では, 医療用サイクロトロンを持つ 2~3 の施設において, 既に速中性子線による子宮頸癌や骨肉腫の治療, 陽子線による皮膚癌などの表在性悪性腫瘍の治療, 陽子線ラジオグラフィなどの領域で, 実験的研究および臨床応用が進められている (稲田, 1978)。

放射線による奇形誘発を修飾する因子として, 線量率および分割照射の影響, 放射線の種類やその物理学的特性を示した LET の違いにあらわされた放射線の型やエネルギーは, 効果の程度に影響を与える最も重要な放射線生物学的パラメーターであるにもかかわらず哺乳動物胚の催奇形性に関する LET 効果の実験は極めて少く, 系統的な, 特に定量的解析を含んだ研究が今後必要とされると思われる (UNSCEAR, 1977)。

本文では, 従来の X 線,  $\gamma$  線以外の放射線としては, 比較的報告例のみられる中性子線に関しての妊娠動物への照射実験成績を総括し, 次いで深部線量分布に極だった特徴を持つ粒子線の代表として著者らの陽子線照射実験を紹介する。

### 1. 中性子線による照射実験

Table 1 に, 中性子線をマウス, ラットなどの妊娠小動物に照射し, mortality や催奇形性を検討した主な報告者を示した。

中性子線発生装置としては, d-T generator, cyclotron や原子炉 (reactor) があり, そのエネルギーも発生装置により種々である。

まず, d-T generator (重陽子を target にぶつけて, 14.1 MeV の単色中性子を発生させる) により, 田淵 (1964) は, ①仔胚の 50% が障害を起こす中性子線の線量は, 胎内死亡, 障害仔胚のいずれも X 線より少く, RBE 値は 1.5~2.5 であろうと論じ, また②奇形の種類としては, 尾の異常を高率に発生させるが脳・脊髄への異常の頻度は低いと述べた。また, 中川ら (1964) は, 同じく妊娠マウスに中性子線を照射し, 胎令 3.5 日目に生存仔数の減少した母獣の頻度が高かったと報告した。

さらに, 岡本ら (1966) は, 中性子線を妊娠ラット 8 日目に, 130 rad 照射したところ 99 例中 92 例 (92.7%) に心・大血管異常を認めたと報告した。次いで彼らは, 中性子照射による early effect を組織学的に観察し, mesodermal cell は比較的耐性を示したとし, これは心・大血管系異常の成立頻度が高いことと矛盾しているが, この説明を ① 異常な cardiogenesis が mesodermal と他の dermal cell との相互作用と関係していること, ② 胎仔心の LDH アイソザイムを調べると, 中性子照射後, H-subunit 合成が抑制されていること, などによると述べた。また, Deguchi (1977) は, 妊娠マウスに速中性子線を照射し, 脳の発生に及ぼす影響を検討し, 中枢神経系異常の critical period は X 線と変わらないと述べた。

次に, 原子炉を発生装置とした実験では, Friedberg et al. (1973) は, 1.2 MeV 中性子線を着床前期に妊娠マウスに種々の線量照射し死亡および吸収胚とで X 線と比較することにより, RBE 値は約 4.5 であると報告し, 同様に Cairnie et al. (1974) は, 催奇形性の種類としては  $\gamma$  線と質的な変化がないこと, 妊娠 11 日目の四肢異常を  $\gamma$  線と比較すると, RBE 値は 3 の附近にあり, これは従来の培養細胞を利用した細胞致死率のデータとよく一致していることを示した。さらに Di Majo et al. (1981) は, 同じく原子炉より発生する中性子線

Table 1 Previous reports on effects of neutron upon pregnant animals

| Authors                 | Experimental animals | Neutron generator | Neutron energy |
|-------------------------|----------------------|-------------------|----------------|
| Tabuchi (1964)          | mouse                | d-T generator     | 14.1 MeV       |
| Nakagawa et al. (1964)  | "                    | "                 | "              |
| Okamoto et al. (1966)   | rat                  | "                 | "              |
| Okamoto et al. (1972)   | "                    | "                 | "              |
| Friedberg et al. (1973) | mouse                | reactor           | 1.2 MeV        |
| Cairnie et al. (1974)   | "                    | "                 | 0.8 MeV        |
| Deguchi (1977)          | "                    | d-T generator     | 14.1 MeV       |
| Di Majo et al. (1981)   | "                    | reactor           | 0.4 MeV        |

Table 2 Summary of congenital anomalies and biological effects of neutron

1. by d-T generator (14.1 MeV)
  - a. high incidence of abnormal tail (90 rad, preg. 10-12 day)
  - b. RBE; 1.5-2.5 (intrauterine fetal death, injured embryo)
  - c. high incidence of cardiovascular abnormalities (92.7%, 130 rad, preg. 8 day)
  - d. no difference of critical period in CNS abnormalities between neutron and X-ray (100 rad, preg. 4-11 day)
2. by reactor
  - a. RBE; approximately 4.5 (prenatal survival, pronuclearzygote stage, 1.2 MeV)
  - b. RBE; approximately 3 (specific limb abnormalities, preg. 11 day, 0.8 MeV)
  - c. no qualitative difference of teratogenicity between neutron and X-ray (preg. 3-11 day, 0.8 MeV)
  - d. RBE;  $3.2 \pm 0.8$  in reduction of fetal weight, 2.4 in major malformation (preg. 7.5 day, 0.4 MeV)

を利用, 妊娠マウスの8日目に照射し体重減少でみると, RBE は約 $3.2 \pm 0.8$ , major malformation でみると, 2.4 であると報告した.

以上の中性子線による妊娠動物照射実験成績を, Table 2 に要約した. 同じ中性子線とはいえ, そのエネルギーの違いにより, RBE 値, 催奇形性に異なる傾向を示すことがわかる.

## 2. 陽子線による照射実験

中性子線以外の粒子線を利用した奇形実験は極めて稀と思われ, わずかに陽子線について, RBE 値を培養細胞などで観察している報告が散見されるのみである. (Raju et al., 1978).

現在, 著者らは, X線と線質, LET も異なる陽子線を, 妊娠動物に照射した場合の teratogenicity に関する基礎的な実験を行っているが, 粒子線としての陽子線は, Fig. 1 に示す如く, 導入部の entrance dose は低く比較的平坦な plateau 部が続き, 線量は飛程の末端部で急激に増加して Bragg peak と呼ばれる部分を形成する. 陽子線の飛程はその初期エネルギーの大きさに比例するが, 著者が利用している東北大学 AVF 型サイクロトロンより加速された 38 MeV 陽子線の飛程は約9.8mm であり, Bragg peak は9.1mm の附近に存在し, plateau/peak 比は約4.3であった (Sato et al., 1982).

粒子が一般にもっているこの特異な線量分布は, Bragg curve と呼ばれる「粒子線の飛程におけるイオン数の変化」を示すもので, これは粒子線が組織を通過したとき, その放射エネルギーの大部分が飛程の末端部で吸収されることを示している (大原, 1980).

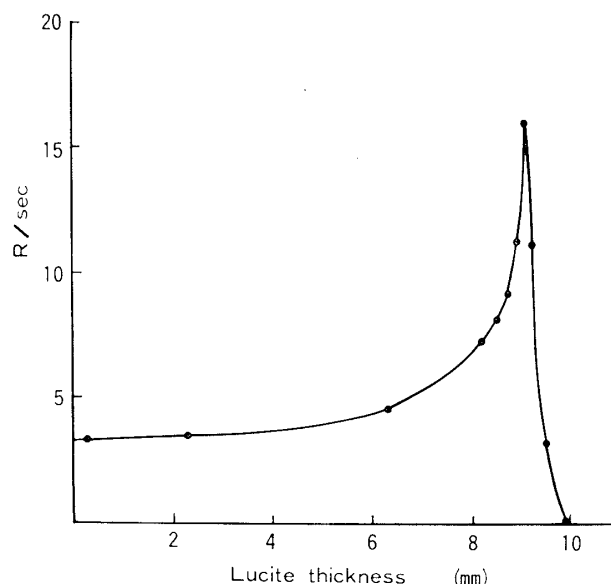


Fig. 1 Bragg curves of 38 MeV protons.

以下, 実験方法および成績につき述べる.

まず, 実験方法であるが, 実験動物は船橋農場より購入した  $C_3H/He$  系マウスの生後 8~12週の雄, 雌を使用, これらの動物を恒湿, 恒温の飼育室内で飼育し, 飲料と飲水は自由に摂取させ, 雄:雌を 1:2 で交配させた. 交尾栓を認めた日を 0 日とし, マウス器官形成期である妊娠 10, 11, 12日目に著者らが考案設計した固定板に固定し, 陽子線を照射した.

陽子線のビームの制御および experimental set up を Fig. 2 に示した. すなわち, サイクロトロン本体室より加速, 輸送されてきた陽子線を, 1mm 厚の石英板上で集束させ, 再びエネルギー減衰を抑えるように真空管内を輸送し, マイラーフィルムから空気中に引き出し

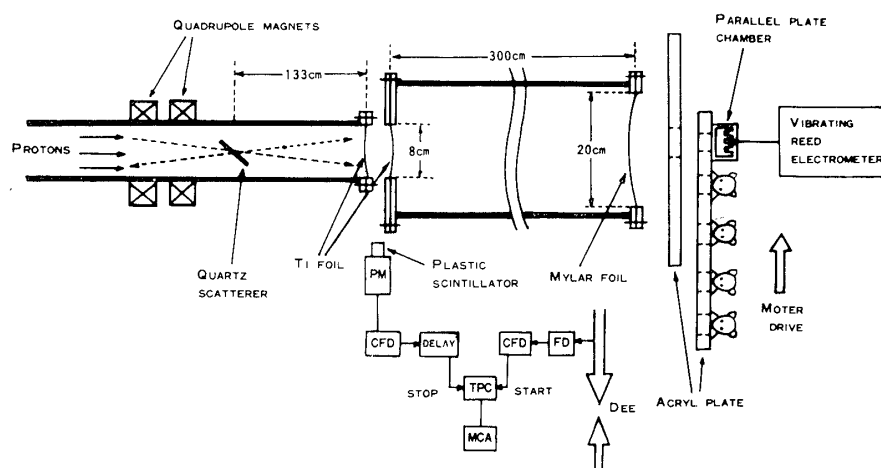


Fig. 2 Schematic drawing of the experimental setup.

PM; photomultiplier, CFD; constant fraction discriminator, FD; frequency divider, TPC; time to pulse converter, MCA; multi-channel analyzer

た (ビーム直径20cm). 陽子線ビームの前に, 中央が4cm  $\phi$ 切り抜かれた15mm厚のアクリル板を設置, さらに  $C_3H/He$  マウスを4匹, 約7cm間隔に, 腹部が3cm  $\phi$ 切り抜かれた10mm厚のアクリル板に呼吸を抑制しない程度に固定, 操作室よりの遠隔操作にて, TVモニター下にモータードライブしながら照射する方法をとった. また線量測定は, 平行平板電離箱 (parallel plate ionization chamber) を用いて計測した.

対照としたX線発生装置としては, 管電流20mA, 管電圧250KV, 0.3mmCu + 1mmAlのフィルターを使用, 焦点-マウス間距離50cm, 照射野13 $\times$ 13cm, 線量率147.6R/secの設定条件にて, 陽子線と同様にアクリル板にマウスを固定した状態で照射した.

以上の照射条件の下に, 陽子線70rad, 130rad, 200rad, X線130R, 処置対照群 (TC群, treated control群) および未処置対照群 (UC群, untreated control群) について, 妊娠18日目に帝王切開し, 着床痕などを数え, 胎子を取り出し, 外表奇形, 性別を観察し体重を

測定した.

なお, 陽子線については plateau 部における吸収線量 (rad), X線については表面照射線量 (R)を線量単位とした.

Table 3に, 妊娠11日に照射されたマウスの実験成績を示した. このうち, 陽子線130rad, X線130R, TC群およびUC群について比較した. まず着床痕に対する生存仔数の割合についてみると, 有意差の認められたものは, TC群:X線130R群 ( $P < 0.01$ ), TC群:陽子線130rad照射群 ( $P < 0.005$ )であった. また平均体重についてみると, TC群:UC群, TC群:X線130R群, TC群:陽子線130rad群, X線130R群:陽子線130rad群とすべての群の間に有意差を認めた ( $P < 0.001$ ). さらに奇形発生率を比較すると, TC群:X線130R群, TC群:陽子線130rad群, X線130R群:陽子線130rad群について有意差を認めた ( $P < 0.001$ ).

次に陽子線照射群間における比較については, 陽子線70rad群と130rad群では, 生存仔数の着床痕に対する

Table 3 Experimental study of proton irradiation on  $C_3H/He$  mice

| Group        | No. of litters | No. of implantations | Living fetuses | Prenatal deaths | Living/imp. (%) | Malformed fetuses (%) | Body weight (M $\pm$ SD) |
|--------------|----------------|----------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------------|--------------------------|
| Proton (70)  | 10             | 91                   | 48 (4.8)       | 43              | 52.7            | 40 (83.3)             | 0.86 $\pm$ 0.20          |
| Proton (130) | 7              | 67                   | 31 (4.4)       | 36              | 46.3            | 28 (90.3)             | 0.71 $\pm$ 0.16          |
| Proton (200) | 5              | 44                   | 12 (2.4)       | 32              | 27.3            | 5 (41.7)              | 0.60 $\pm$ 0.17          |
| X-ray (130)  | 14             | 123                  | 66 (4.7)       | 57              | 53.7            | 18 (27.3)             | 0.85 $\pm$ 0.13          |
| T. C.        | 10             | 90                   | 63 (6.3)       | 27              | 70.0            | 1 (1.6)               | 1.08 $\pm$ 0.15          |
| U. C.        | 10             | 86                   | 69 (6.9)       | 17              | 80.2            | 2 (2.9)               | 1.22 $\pm$ 0.19          |

割合では、前者が52.7%、後者が46.3%、また奇形発生率でも、それぞれ83.3%、90.3%と顕著な差がみられなかった。しかし、奇形の程度において、同じ種類の外表奇形についてみると陽子線 130rad 群に、より障害度の大きな奇形が観察された。さらに平均体重では、前者が  $0.86 \pm 0.20\text{g}$ 、後者が  $0.71 \pm 0.16\text{g}$  と 130rad 群で低値を示した。

Fig. 3 に、妊娠11日目に陽子線 130rad 照射されたマウス胎仔を示す。体幹の右半分に限局し、Bragg peak の影響を顕著に示し、X線および中性子線における全身照射とは異なった、部分照射に特徴的な多発した外表奇形を観察できる。すなわち、右小眼症 (microphthalmia) 口蓋裂 (cleft palate)、右前肢、後肢の小肢症 (micromelia)、乏指症 (oligodactylia) および短尾症 (short tail) などである。

以上、Raju et al. (1978) の陽子線生物学的効果の報告や、これまでの妊娠動物照射実験成績を要約すると、1) RBE 値は  $0.7 \sim 2.1$  と X線と比較して高値を示す場合もあるが、ほとんど変わらない値を示す場合が多い。(細胞致死率、急性皮膚反応等による。陽子線エネルギーは  $8 \sim 730\text{MeV}$  と種々である。) 2) 奇形発生に X線と質的な差異は少く、Bragg peak の影響を受けた多発奇形が特徴的である。3) 出生時における50%致死線量 ( $\text{LD}_{50}$ ) は、plateau 部で  $70 \sim 130\text{rad}$ 、peak 部で  $300$

$\sim 560\text{rad}$  であろう。

#### おわりに

放射線による先天異常成立の問題として、ヒトの先天異常の原因として放射線が現実の事例で確認されているのは、胎生期被曝による発生障害である。また、実験奇形学的研究において、X線はその強い催奇形作用のため外因性奇形成立機序の一般的原則の解明の手段としてひろく用いられ、Russel および Rugh らは奇形成立の臨界期、放射感受性の発生段階にともなう変化、線量と奇形成立の関係など催奇形作用の基本的諸問題のいくつかを明らかにしている(亀山, 1967, 1977; 村上, 1976)。

しかし、中性子線、陽子線をはじめとした粒子線に関する放射線生物学情報は、放射線の種類や LET の違いが催奇形性に異なった影響を与える重要な因子であるにもかかわらず、報告が極めて少く、この分野での今後の系統的研究が望まれよう。

さらに、陽子線に関しては、従来の X線、中性子線などの体外照射による胎児被曝では胚、胎児にとっては全身照射であったのに対し、Bragg peak という特異な線量分布を生かすことにより、胎仔にとっての部分照射、不均等照射という物理的環境を設定でき、妊娠中に健常組織と障害部位が共存した場合の修復機転、部分照射における  $\text{LD}_{50}$  など、実験奇形学的に興味ある情報を提供

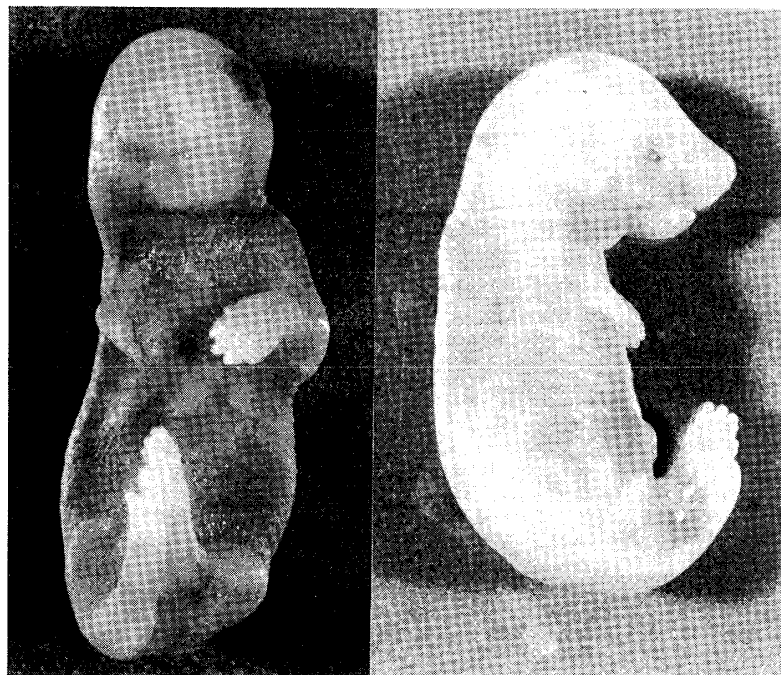


Fig. 3 Malformations of mouse fetus following 130 rad proton irradiation on day 11 of gestation. Bragg peak caused multiple deformities to the right half of the body.

してくれる可能性がある。

### 謝 辞

本稿の発表の機会を与えられた古谷博教授に感謝の意を表し、種々御指導を頂いた恩師鈴木雅洲教授に深く感謝する。併せて陽子線医学共同利用グループの東北大学医学部放射線基礎医学教室の佐々木武仁助教授、医療短大放射線技術科の太田温講師、医学部放射線医学教室の佐藤行彦助手および本研究の遂行に当り安定ビームの供給をしていただきました東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンターの織原彦之助教授はじめ関係諸氏に深く感謝致します。

なお、本研究の一部は昭和56年度厚生省神経疾患研究委託費 No. 81-11 によって行なわれた。

### 文 献

- Cairnie, A. B., Grahn, O., Rayburn, H. B., Williamson, F. S. and Brown, R. J. (1974) Teratogenic and embryo-lethal effects in mice of fission-spectrum neutrons and  $\gamma$ -rays. *Teratology*, **10** : 133-140.
- Deguchi, H. (1977) Effects of fast neutron irradiation on the development of the mouse brain. *Hiroshima J. Med. Sci.*, **23** : 127-147.
- Di Majo, V., Ballardini, E. and Metalli, P. (1981) Comparative effects of fission neutron and X irradiation on 7.5 day mouse embryos. *Radiat. Res.*, **87** : 145-158.
- Friedberg, W., Hanneman, G. D. and Faulkner, D. N. (1973) Prenatal survival of mice irradiated with fission neutrons or 300 kVp X-rays during the pronuclear-zygote stage: survival curves, effects of dose fractionation. *Int. J. Rad. Biol.*, **24** : 549-560.
- 稲田哲雄, 久津谷讓 (1978) 高 LET 放射線治療. 癌の臨床別冊, 新編, 癌・放射線療法, 篠原出版, 東京, 41-50.
- 亀山義郎(1967)先天異常の成因. 一環境による成因—放射線. 第17回日本医学会総会学術講演集, 934-946.
- 亀山義郎 (1977) 放射線と先天異常. *医学のあゆみ*, **103** : 919-926.
- 村上氏廣 (1976) 先天異常の諸原則および基本問題. 出生前の医学, 第2版, (村上氏廣, 馬場一雄, 鈴木雅洲, 編), 金原出版, 東京, 12-26.
- 中川 繁, 藤原俊彦, 堀 一平, 松田修典(1964) 生存仔数に及ぼす放射線 (X線, 中性子線) の影響. *広産婦誌*, **3** : 431-434.
- 大原 弘 (1980) 粒子線治療へのアプローチ——陽子線治療の生物学的基礎—. *放射線科学*, **23** : 53-57.
- 岡本直正, 井上 晃, 池田高良 (1966) 14.1 MeV 中性子によって形成された心・大血管系異常. *先天異常*, **6** : 182-183.
- Okamoto, K., Ikeda, T., Satow, Y. and Shimada, K. (1972) Early effects of 14.1 MeV fast neutron irradiation on rat embryo, with reference to teratogenesis. *Hiroshima J. Med. Sci.*, **21** : 101-114.
- Raju, M. R., Amols, H. I., Bain, E., Carpenter, B. A., Cox, R. A. and Robertson, J. B. (1978) A heavy particle comparative study. Part III: OER and RBE. *Brit. J. Radiol.*, **51** : 712-719.
- Sato, S., Takabayashi, T., Sato, A., Yajima, A., Suzuki, M., Ohta, Y., Sasaki, T. and Orihara, H. (1982) Experimental study of proton irradiation on C<sub>3</sub>H/He Mice. CYRIC Annual Report 1981, Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University, Sendai, 251-255.
- 田淵 昭 (1964) 放射線による胎児障害. *日産婦誌*, **16** : 561-569.
- UNSCEAR (1977) 子宮内被曝による発生異常. 放射線の線源と影響, 1977年国連科学委員会報告書, 放射線医学総合研究所監訳, ISU, 東京, (1978), 761-840.