

ラット脳腫瘍モデルを用いた硼素中性子捕捉療法における 重水の効用に関する研究

榊 正 剛

鹿児島大学医学部脳神経外科学講座 (主任: 朝倉哲彦教授)

(原稿受付日 平成6年5月17日)

An Experimental Study on the Effects of Heavy Water on the Boron Neutron Capture Therapy in a Rat Glioma Model

Seigo SAKAKI

Department of Neurosurgery (Director: Prof Tetsuhiko Asakura, M.D., Ph.D.)
Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima 890, Japan

Abstract

Heavy water in tissues may influence on the effects of boron neutron capture therapy (BNCT). If light water is replaced with heavy water in tissues, boron containing compounds and the other drugs might remain in the tumor tissues for a longer time. A neutron beam seems to penetrate deeper through the heavy water than through the light water in biological tissues. Therefore, the author had experimented on the rat C6 glioma with boron neutron capture therapy after the animals had been given heavy water in place of their normal water supply and furthermore experimentally the effect of heavy water has been investigated.

1. BNCT with heavy water

The investigation was carried out in Wistar albino rats weighing approximately 300 g at the beginning of the experiment. A thermal neutron fluence of 1.0×10^{13} neutrons/cm² was planned. In the first experiment, 1.0×10^5 cells were implanted stereotactically into the right caudate nucleus of four rats. Two weeks later, the author brought these rats to the Musashi Atomic Energy Research Laboratory. These rats were set on an acrylic plate in the prone position after pentobarbital anesthesia. They were put into aluminum cans covered with a thin lead sheet to protect their bodies from the gamma ray contamination of the beam. The thickness of cans was 3mm. On the other hand, their restricted heads were exposed in the thermal neutron irradiation field. Two days after irradiation, these rats were sacrificed and coronal sections of brains were cut down. The specimens were stained with Hematoxylin-Eosin and examined histopathologically. In the second experiment, all rats were fed heavy water orally on demand for two days before irradiation and injected with $50 \mu\text{g/g}$ -body weight boron compounds into the peritoneal cavity six hours before irradiation.

The doses of thermal neutron in these two sequential experiments were determined by activation of gold foils set at the back of the rats' heads. The doses were 8.41×10^{13} neutrons/cm² and 1.17×10^{13} neutrons/cm² respectively, and were satisfactorily close to our initially anticipated fluence. The gamma ray dose was 156.1 rad on the body and 375.6 rad on the head of the animal. Histological findings in the first experiment were that three of four rats showed advanced tumor growth. On the other hand, only one rat in the second group showed tumor growth and intratumoral necrosis.

2. Pharmacokinetic study on boron compounds with heavy water

The investigation was carried out in Fisher rats weighing 150~200 g at the beginning of the experiment. 4.0×10^5 rat 9L gliosarcoma cells were implanted into the subcutaneous region of the right latus. 8 rats (group A) were injected with heavy water into the peritoneal cavity everyday for 5 days. 6 rats (group B) were injected with light water. On the 6th day, $100 \mu\text{g/g}$ -body weight boron compounds (BSH) was injected into the peritoneal cavity of all rats.

4 rats of A group and 3 rats of B group were sacrificed on 6 hours after boron injection. Other rats were sacrificed on 12 hours after boron injection. Boron concentration in brain tissue and blood and tumor tissue were calculated. Boron concentration in tumor tissue was higher in A group than in B group.

Such an experimental results might be contributory to clinical application of boron neutron capture therapy of brain tumors in near future.

Key Words: Boron neutron capture therapy, rat C6 glioma, rat 9 L gliosarcoma, heavy water

結 言

硼素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy) は現在、世界中のいくつかの施設で腫瘍の治療に用いられているが、脳神経外科領域では膠芽腫やその他の悪性神経腫に対する外科的腫瘍摘出術後の補助療法として効果的であるといわれてきている¹⁻³⁾。即ち、腫瘍内に取り込まれた硼素が中性子照射により反応して腫瘍組織内のみでエネルギーを放出して抗腫瘍効果を示すからである。硼素中性子捕捉療法は腫瘍内の硼素の濃度とその周囲の正常組織の硼素濃度の差が大きければ大きいほど効果的なものとなる。

Kiszenick ら⁴⁾は生体内の軽水を重水に置換することによって与えた硼素が腫瘍内に長時間停滞し得ると述べており、Dyck ら⁵⁾は重水置換によってさらに中性子がより深く組織内に進入し得ると述べている^{11), 12)}。

そこで著者は今回、Wistar系albinoラットを用いて重水の硼素中性子捕捉療法に及ぼす効果について実験的に検討した。

方法及び対象

実験 I. 脳腫瘍モデル中性子照射実験

1. 脳腫瘍モデル作製法

Wistar系albinoラット体重200~300g (Table 1) を用い、sodium pentobarbital (55mg/kg) を腹腔内注入麻酔後、腹臥位にてラット用定位脳手術装置に固定し

Table 1 List of rats in experiment of the thermal neutron irradiation

		body weight on implantation (g)	body weight on irradiation (g)
Group 1	1	220	258
	2	272	304
	3	264	290
	4	253	282
Group 2	5	238	252
	6	249	285
	7	252	270
	8	269	308

た。頭部を剃毛し、剃毛部をイソジナルアルコールで消毒後約2cmの皮切を頭頂部正中に設け皮膚弁を翻転した。手術用顕微鏡下に歯科用ドリルを用いて頭頂骨に7×7mmの円形の骨除去部を作製し、硬膜を穿刺して5~10 μ lのけん濁液とした1.0×10⁵個のC6グリオーマ培養株細胞を定位脳手術的に右尾状核に注入した。C6グリオーマ株細胞は当教室にて継代、維持してきた cell line であり定着率は90%程度である¹³⁾。

2. 中性子照射実験

第1群: C6グリオーマ細胞注入後2週間たった4匹のラットをsodium pentobarbital (55mg/kg) 腹腔内注入麻酔後固定し、頭部に中性子線を照射した (Fig. 1)。目標線量は1.0×10¹³ neutrons/cm²とした。

この際頭部のみを照射し、他部位への照射を防ぐためにアルミニウムの罐に首より尾側を入れ四肢を固定して

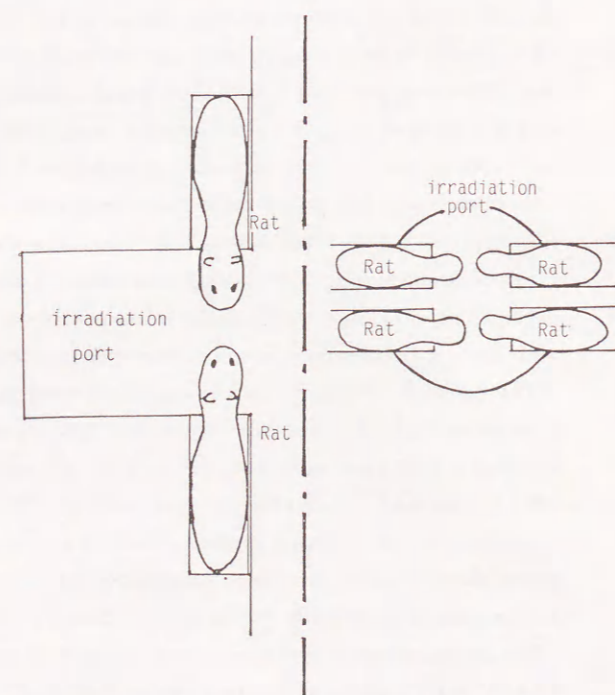


Fig. 1 Schema of thermal neutron irradiation for rats. All four rats were put into aluminum cans covered by lead sheets and their heads were exposed in the thermal neutron irradiation field.

露出した頭部のみを中性子線が照射されるようにした。露出した頭頂部と鉛で覆われた体部に金箔とTLD (thermoluminescence dosimeter) を置き中性子線量と γ 線量を測定した。中性子線量は金 (Au¹⁹⁷) が中性子照射を受けると β 線や γ 線を放出してAu¹⁹⁸になる性質を利用して γ 線量から中性子線量を測定する金の放射化法¹⁴⁾によって測定した。TLDはLiFが放射線を浴びることによって光を生じる性質を利用して光量から γ 線量を測定する方法^{15), 16)}である。照射後2日目にこれらのラットは同様の麻酔後左心室より10%ホルマリン溶液 (体重1gあたり1ml) にて灌流固定し、脳を摘出した。摘出脳は連続切片を作製してH-E染色後に病理組織学的に検討した。第2群: この群の4匹のラットでは照射前の48時間重水を自由飲水させ、さらに照射6時間前に体重1gあたり50 μ gの硼素化合物BSH (Na₂B₁₂H₁₁SH, mercapto-undecahydro dodecaborate¹⁷⁾) を腹腔内に注入した。照射法及び照射後の処理は第1群と同様である。

実験 II. 重水の組織内硼素濃度に及ぼす影響に関する実験

1. 腫瘍モデル作製法

雄性Fischerラット体重150~200gを用い、sodium pentobarbital (55mg/kg) を腹腔内注入麻酔後固定し、右側背部を剃毛し同部位皮下にN-methylnitrosoureaで誘発されたラット脳腫瘍株の9L gliosarcoma細胞を4.0×10⁶個注射した。注射した細胞は2週間後には直径約25mmの球状の皮下腫瘍に成長した。

2. 硼素濃度比較実験

A群の8匹のラットには連続5日間、20mlの重水を腹

Table 2 List of rats in pharmacokinetic study on boron compounds

		body weight (g)	Time from boron inj. to sacrifice (hours)
group A) With heavy water	1	187	6
	2	176	6
	3	169	6
	4	189	6
	5	177	12
	6	180	12
	7	168	12
	8	188	12
group B) Without heavy water	9	166	6
	10	178	6
	11	165	6
	12	173	12
	13	182	12
	14	171	12

腔内に注入し、B群の6匹には20mlの軽水 (蒸留水) を腹腔内に注入した。6日目に全てのラットの体重測定後体重1gあたり100 μ gの硼素化合物BSHを腹腔内に注入しA群のうちの4匹とB群のうちの3匹は6時間後に、残りは12時間後にsodium pentobarbital (55mg/kg) 腹腔内注入麻酔後、脳組織、腫瘍組織と血液を採取しそれぞれの組織内硼素濃度を測定した (Table 2)。硼素濃度は検体に熱中性子をあてることによって生じる γ 線量から硼素濃度を測定するquick in vitro assay法¹⁸⁻²⁰⁾により塩野義研究所で測定した。得られたデータは、Student's-t検定により各群間の有意差検定を行った。

結 果

実験 I. 脳腫瘍モデル中性子照射実験

測定された中性子線量はTable 3のようであった。頭部での線量は第1群、第2群の実験でそれぞれ平均8.41×10¹² neutrons/cm²、1.17×10¹³ neutrons/cm²であった。測定された γ 線量はTable 4のようであった。平均すると頭部で375.6 rad、体部で156.1 radであった。体部に照射された中性子線量や γ 線量が第1群に比べ第2群で極端に少ないのはより強固に鉛で覆われたアルミニウム

Table 3 List of neutron dose (neutrons/cm²) detected by activation of gold foils set at the back of the rats' heads and bodies

		neutron dose (neutrons/cm ²)	
		head	body
Group 1	1	5.080×10 ¹²	5.381×10 ¹¹
	2	9.379×10 ¹²	2.541×10 ¹¹
	3	1.009×10 ¹³	3.916×10 ¹²
	4	9.085×10 ¹²	1.706×10 ¹²
Group 2	5	1.093×10 ¹³	1.175×10 ¹¹
	6	1.230×10 ¹³	1.912×10 ¹¹
	7	1.245×10 ¹³	1.382×10 ¹¹
	8	1.106×10 ¹³	1.066×10 ¹¹

Table 4 List of gamma ray dose (rad) detected by thermoluminescence dosimeter set at the back of the rats' heads and bodies

		gamma ray dose (rad)	
		head	body
Group 1	1	356.9	178.4
	2	317.5	139.3
	3	577.1	219.2
	4	528.1	116.9
Group 2	5	293.3	107.4
	6	306.1	153.2
	7	298.7	199.8
	8	326.9	134.6

の罐にラットを固定して、不要な照射線量を減少させたためである。

摘出脳の切片を光学顕微鏡で見ると第 1 群では 4 匹のうち No. 1, No. 3, No. 4 の 3 匹に腫瘍細胞の増殖が認められた。腫瘍部分では細胞密度が高く、核、細胞質ともに濃染される大小さまざまな円形、紡錘形、不整形の細胞が増殖している。核の形も多形性に富んでいる (Photo 1)。それに対して第 2 群すなわち重水を飲ませ硼素化合物を投与した群では 4 匹のうち No. 8 に第 1 群

と同様の腫瘍増殖が見られその中央部分は壊死していた。No. 5, No. 6, No. 7 には腫瘍の増殖は認められなかった (Photo 2)。

実験Ⅱ. 重水の組織内硼素濃度に及ぼす影響に関する実験

脳、腫瘍及び血液それぞれの組織内硼素濃度の測定値は重水投与群では 6 時間後が 36.7, 5.5, 12.9, 12 時間後が 18.4, 3.3, 6.8, 重水非投与群では 6 時間後が 33.4,

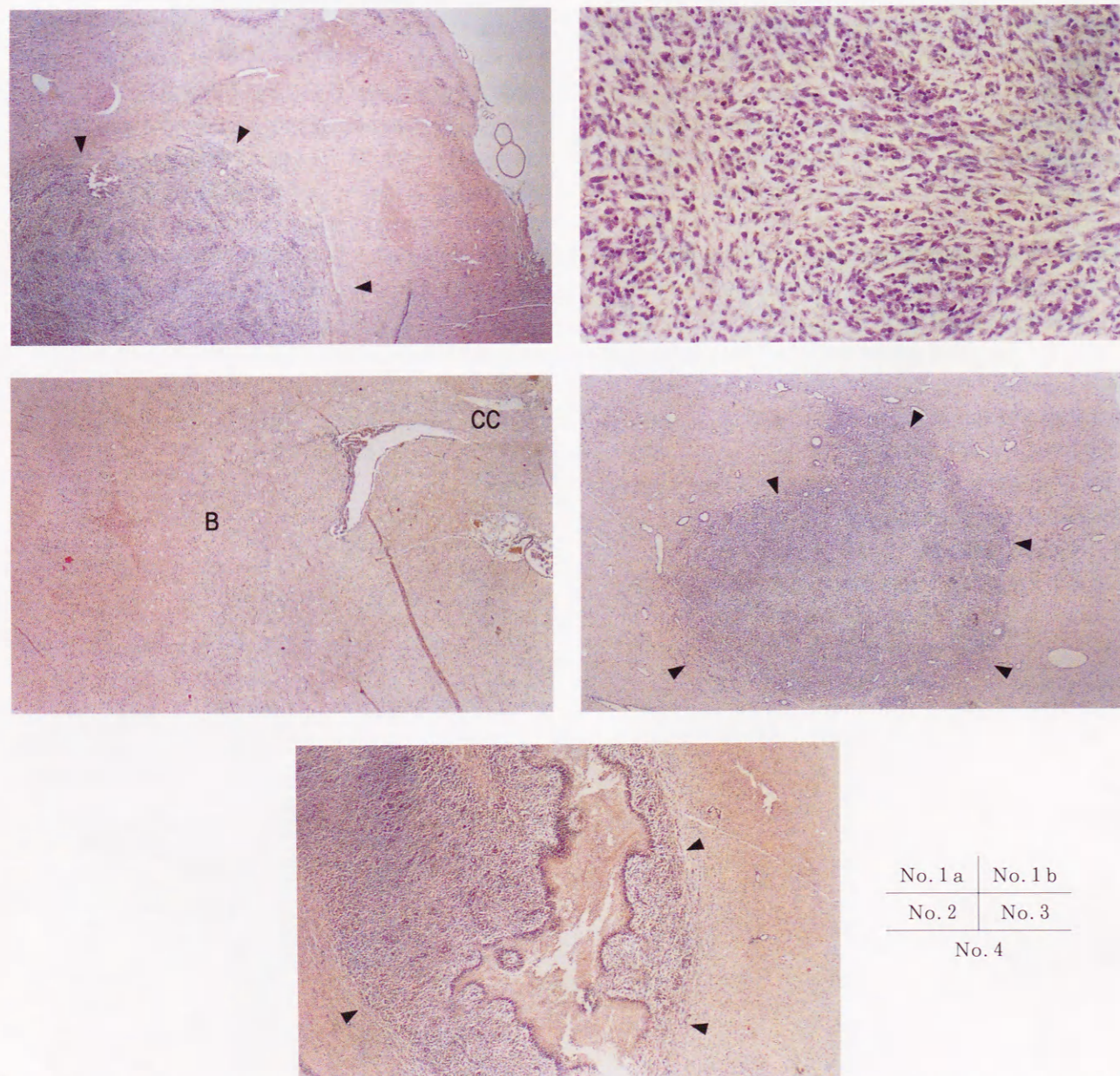


Photo. 1 Histological findings (hematoxylin-eosin stain) in the first experiment. Three of four rats showed advanced tumor growth (arrowheads). (No. 1a, No. 3, No. 4×20) Variable shaped tumor cells with irregular shaped nuclei are seen. (No. 1b×200) One of four rats showed no tumor growth. (No. 2×20) (CC, Corpus callosum; B, basal ganglia)

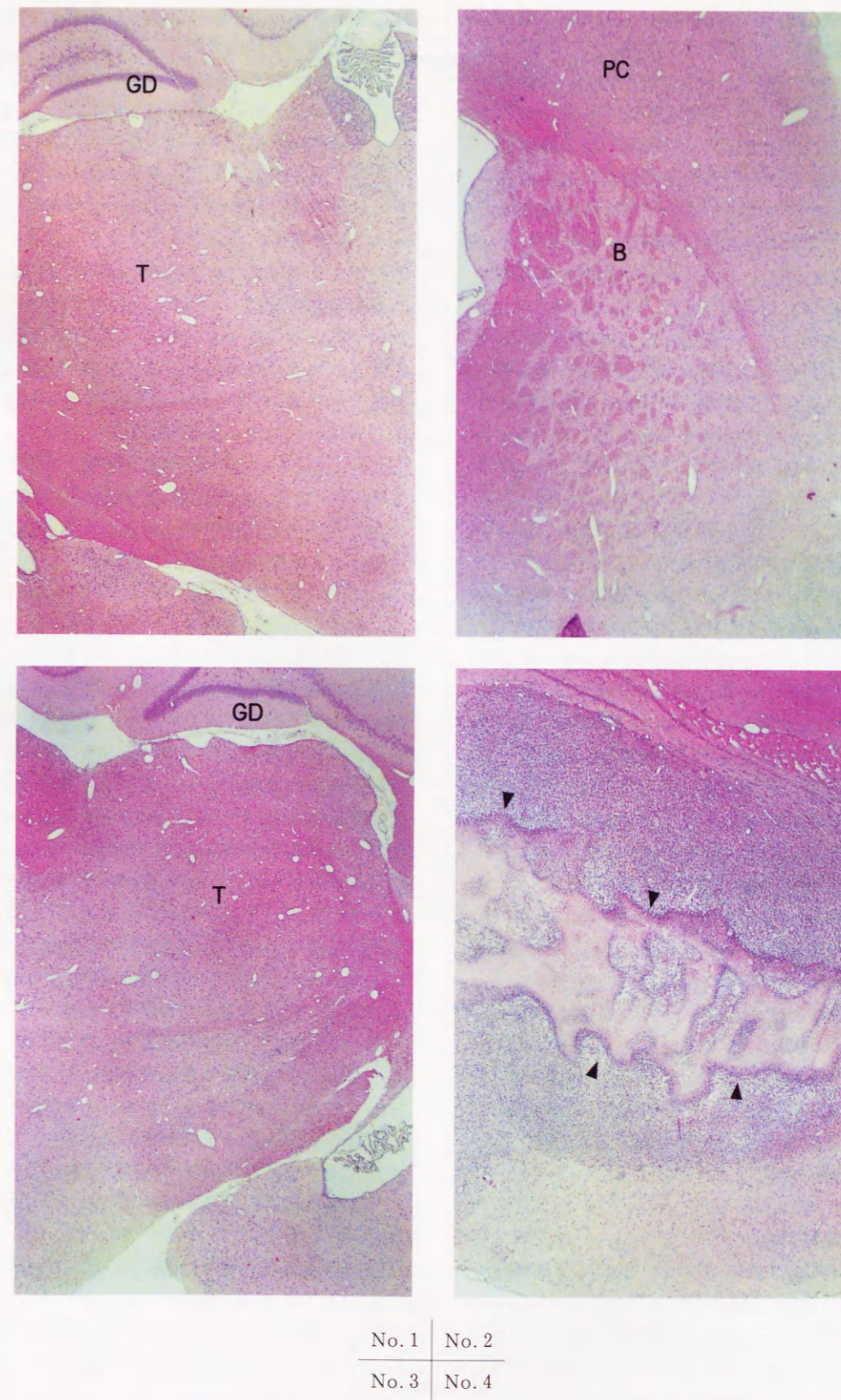


Photo. 2 Histological findings (hematoxylin-eosin stain) in the second experiment. One of four rats showed advanced tumor growth with intratumoral necrosis (arrowheads). (No. 4×20) Other rats showed no tumor growth. (No. 1, No. 2, No. 3×20) (GD, dentate gyrus; T, thalamus; B, basal ganglia; PC, parietal cortex)

Table 5 Uptake of boron in rats bearing subcutaneous 9 L glioma Average B concentrations $\mu\text{g/g}$ tissue

	Number of rats	Time from inj. to sacrifice	tumor tissue	brain tissue	blood
group A) With heavy water	4	6 hrs	36.7	5.5	12.9
	4	12 hrs	18.4	3.3	6.8
group B) Without heavy water	3	6 hrs	33.4	5.4	8.4
	3	12 hrs	11.1	3.0	4.2

* $p < 0.01$

5.4, 8.4, 12時間後が11.1, 3.0, 4.2であった (Table 5). 重水を腹腔内に投与したものはそうでないものに比べ腫瘍内硼素濃度は高かった. t 検定では6時間後では有意差が得られなかったが, 12時間後では有意差が得られた ($p < 0.01$). 脳組織及び血液中の硼素濃度については重水を腹腔内に投与したものとそうでないものとの間に有意差は得られなかった.

考 察

1. 硼素中性子捕捉療法について

脳腫瘍治療の理想的な方法とは正常脳組織を摘出せずにかつこれに重大な障害を与えることなく脳腫瘍細胞のみを死滅せしめることであろう. 現時点での放射線治療や化学療法など, ほとんどの治療法はしばしば他の正常組織をも傷つけてしまう点に難がある. この点, 硼素中性子捕捉療法はそれぞれ個別では正常細胞にほとんど影響を与えない硼素と中性子の反応を用いたもので, 正常組織への障害がきわめて少ないことが期待される.

本療法には硼素 ^{10}B 化合物が用いられることが多いために「硼素中性子捕捉療法」と呼ばれている²¹⁻²³. あらかじめ腫瘍細胞に与えられていた硼素 ^{10}B の核種が低速中性子を捕捉すると核反応により不安定な同位元素である硼素 ^{11}B ができる. 硼素 ^{11}B はすぐに核分裂しリチウムと高エネルギーの α 粒子を生ずる. ^{10}B では核反応は $^{10}\text{B} + ^1_0\text{n}$ (中性子) \rightarrow $^7\text{Li} + ^4\text{He}$ (α 粒子) + 2.4 MeV となり, ^1_0n (中性子) は0.025 eV 程度の弱いエネルギーのいわゆる熱中性子でこれ自体は200万 eV もある速中性子と異なって細胞への影響がほとんどないとみなされる. 一方, 核反応の結果生ずる2.4 MeV (240万 eV) のエネルギーは ^7Li と ^4He (α 粒子) を介してこの核反応の生起する場所にある腫瘍細胞のみに選択的に強い影響を与える. これらはいずれも質量数では陽子線や中性子線の1よりはるかに重い重粒子であるから生体組織中では遠方に飛んで正常の組織にまで障害をあたえることがない. ^{10}B (n, α) ^7Li 反応では α 粒子は $10\mu\text{m}$ しか飛ばないとされる²⁰. なお, C6 グリオーマ培養株細胞の平均長径は著者が測定したところ $21\mu\text{m}$ であった.

硼素化合物は血液脳関門の存在するおかげで健全な脳実質内には摂取されない²⁰ので ^{10}B 化合物を血管内注射

したのちに熱中性子線を照射しても, 健康脳組織にはほとんど損傷が起こらない²⁰. ただし脳表及び脳内の血管内には硼素が存在する^{20, 23}ので臨時的に脳腫瘍に应用するときは血管内硼素濃度が低下するのを待ち腫瘍内硼素濃度との格差が大きくなった状態で全身麻酔下に骨を除去し患部へ熱中性子線の照射を行わなければならない. ただし, 腫瘍内及びその表面に発達した新生血管内での硼素と中性子の反応はその腫瘍灌流血管を攻撃しここで間接的に腫瘍の発育を抑える点で重要な因子であることを考慮する必要がある.

2. 重水の効果について

腫瘍に照射できる中性子線量の上限は最終的には周囲の正常組織が自らが含有している硼素が反応することによって生ずる組織破壊にどこまで耐えられるかによる. すなわち理想的な硼素中性子捕捉療法を行うためには熱中性子照射時に腫瘍内と血管や脳などの正常組織内の硼素濃度の間の格差が出来るだけ大きいことが望まれる. このことに関して Kiszénick²⁰は体内の軽水を一部重水に置換することによって硼素が腫瘍内に長く停滞すると述べているのでこれを利用し得る可能性がある. さて原子炉内で生ずる中性子は核分裂の産物であり, その最初のエネルギーは100万 eV であるので生体照射時には減速材によって熱中性子エネルギーにまで下げて照射しなければならない. ところがこの熱中性子線は組織内を透過すると急速に減弱する性質をもっている. しかし, 生体内の軽水の一部を重水に置換すると熱中性子がより深く組織内に進入するといわれている. これらの推論から考えると生体内の軽水の一部を重水に置換することによって, より効果的な硼素中性子捕捉療法が行える可能性があることになる.

今回の著者の実験 I は C6 グリオーマ細胞を右尾状核に注入して作った脳腫瘍モデルによる中性子照射実験であるが, 第1群の熱中性子線のみを照射したものは4匹のうち3匹に活発な腫瘍の増殖を認めたことは熱中性子線がわずかに0.025 eV のエネルギーしかもたず細胞への影響がほとんど無いことを示すものであろう. 第2群では体内の軽水を一部重水に置換することによって硼素が腫瘍内に長く停滞するという Kiszénick らの理論とそう

することによって熱中性子がより深く組織内に進入するという Dyck らの理論からより効果的な照射実験を行うために照射前の48時間, ラットに重水を飲水させたが, その結果4匹のうち3匹には腫瘍の増殖を認めず腫瘍増殖の抑制が示された訳である. さらに重水の効果を実証するためには中性子照射線量, 硼素化合物の投与量, 重水の置換率, 硼素化合物の投与から中性子照射までの時間などの条件を違えたより多くの比較実験が必要であらう. たとえば硼素化合物の投与から中性子照射までの時間は今回も6時間としたが, 後で行った実験 II によると6時間後よりも12時間後などより長い時間たつてから中性子を照射したほうが周囲正常組織に比べ相対的に腫瘍内硼素濃度が高く, より効果的な中性子照射ができる可能性が高い.

また第2群で唯一腫瘍の増殖を示したラットの組織像では腫瘍内壊死が認められたが, これが硼素中性子反応によるものなのか, あるいは, 移植脳腫瘍の自然経過なのかどうかは今回の実験からは断定できない.

重水の投与方法について今回は実験 I では経口投与を, 実験 II では腹腔内投与を行った. 容易に投与できるのは経口投与であるが軽水をより確実に重水に置換できる方法は腹腔内投与であり, さらに血液を採取してその軽水と重水の比率を測定すればより客観的に比較できると思われる.

実験 II の硼素濃度比較実験は9 L gliosarcoma 細胞による皮下腫瘍モデルラットを用いて Kiszénick の理論を実証しようとするものであった. この結果をみると硼素化合物を腹腔内に投与し確実に体内の軽水を重水に置換したもので, 対照群に比べ腫瘍内硼素濃度が明らかに高かった. それは6時間後に比べ12時間後で特に顕著であり, 重水投与群と非重水投与群の比較で統計学的に有意差が得られたのも12時間後の腫瘍内濃度のみであった. このことから時間的にみて重水は硼素の取り込みを促進するよりもその排泄を抑制する形で作用しているように思われる.

前述したように臨床の場合には腫瘍に照射できる中性子線量の上限は最終的には周囲の正常組織が自らが含有している硼素が反応することによって生ずる組織破壊にどこまで耐えられるかによる. 今後, 今回の重水を用いた硼素中性子捕捉療法モデル実験の成果の臨床への応用が期待される.

結 語

1. ラット脳腫瘍モデルを用い, 体内の軽水を重水に置換した後の, 硼素中性子捕捉療法の効果について比較検討した. 硼素中性子捕捉療法を行った群では明らかに腫瘍細胞の増殖が抑えられておりその効果が実験的

に示された.
2. ラット皮下腫瘍モデルを用い, 体内の軽水を重水に置換したものとそうでないもので脳内, 腫瘍内, 血液内の硼素含有濃度を測定した. 重水を投与したものは対照群に比べ腫瘍内硼素濃度が高かった. それは6時間後に比べ12時間後で特に顕著であり重水が硼素の排泄を抑制する形で作用しているように思われた.

今後これらの成果の脳腫瘍治療における臨床的応用が期待される.

謝 辞

稿を終えるにあたり, 懇切なる御指導, 御校閲を賜った恩師朝倉哲彦教授に深甚の謝意を表します. また共同研究者として御助言, 御指導を賜った帝京大学の畠中坦教授, 現在南風病院の楠元和博先生, 当教室の笠毛静也講師, 国立香川小児病院の中川義信先生, 更に原子炉照射に際し快く研究照射の場を提供してくださいました武蔵工業大学原子力研究所の諸先生方に深く感謝申し上げます. ともに教室員各位の御協力にも深く感謝致します.

なお本論文の内容は The 4th International Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer (シドニー, 平成2年12月6日), The 2nd Yeong-Howan and Kyushu Neurosurgical Joint Meeting (福岡, 平成3年5月31日), 第50回, 第51回日本脳神経外科学会総会 (京都, 平成3年10月24日, 鹿児島, 平成4年10月22日) で逐次発表した.

文 献

- Hatanaka H. Clinical results of boron neutron capture therapy. In: Harling OK, editor Neutron beam design, development, and performance for neutron capture therapy. New York: Plenum Press, 1990: 15-21.
- Hatanaka H. Boron Neutron Capture Therapy. Tokyo: Nishimura, 1986.
- Hatanaka H, Sano K. A revised boron neutron capture therapy for malignant brain tumors. Z. Neurol 1973; 204: 309-32.
- Tolpin EI, Wellum GR, Dohan FC, Kornblith PL, Zamenhof RG. Boron neutron capture therapy of cerebral gliomas. Oncology 1975; 32: 223-46.
- Gabl D. Third international symposium on neutron capture therapy. Strahlentherapie und Onkologie 1989; 2-3: 65-257.
- Mishima Y. The second Japan-Australia workshop on thermal neutron capture therapy. Pigment Cell Research 1989; 2: 223-386.

- 7) 笠毛静也, 朝倉哲彦, 榊 正剛, 楠元和博, 畠中 坦, 松本哲男, 野崎徹也. 悪性脳腫瘍に対する熱中性子線の効果. 鹿大医誌 1991 ; 43 : 169-70.
- 8) Slatkin DN. A history of neutron capture therapy of brain tumors. Oxford Univ Press 1991 ; 114 : 1609-29.
- 9) Kiszénick W, Fairchild RG, Slatkin DN, Zubal G. Increased neutron penetration on partially deuterated water. Application of neutron capture therapy. Med Phys 1984 ; 11 : 26.
- 10) Dyck LE, Durden DA, Boulton AA. Effect of deuterium substitution on the catabolism of β -Phenylethylamine. J Neurochem 1986 ; 46 : 339.
- 11) 廉澤 剛, 竹内 啓, 松本哲男, 野崎徹也, 早川吉則, 畠中 坦ほか. 硼素中性子捕捉療法における D_2O の利用に関する予備試験. 武蔵工業大学原子炉等共同利用研究成果報告書 1988 ; 13 : 9-23.
- 12) Matsumoto T. Transport calculations of the influence of physical factors on depth-dose distributions in boron neutron capture therapy. Phys Med Biol 1990 ; 35 : 971-8.
- 13) 笠毛静也, 朝倉哲彦, 新納正毅. ラット脳における植え込み脳腫瘍の生着率に関する局在別差異. 鹿大医誌 1991 ; 43 : 65-70.
- 14) Moteff J. Reactor neutron dosimetry in irradiation of materials. In : Attix FH, Tochilin E. editors. Radiation Dosimetry 2nd edition. New York and London : Academic Press, 1969 ; 3 : 119-21.
- 15) Harrington BV. Neutron-induced gamma dose from a reactor beam filter for boron neutron capture therapy. Pigment Cell Research 1989 ; 2 : 246-53.
- 16) Fowler JF, Attix FH. Solid state Integrating dosimeters. In : Attix FH, Roesch WC. editors. Radiation Dosimetry 2nd edition. New York and London : Academic Press, 1966 ; 2 : 278-83.
- 17) Soloway AH. Boron compounds in cancer study. In progress in boron chemistry 1964 ; 1 : 203-34.
- 18) Abe M, Amano K, Kitamura K, Tateishi J, Hatanaka H. Boron distribution analysis by alpha-autoradiography. J Nucl Med 1986 ; 27 : 677-84.
- 19) Nakagawa T, Nagai T. Interaction between serum albumin and moroaptoundecahydrododecaborate ion. Chem Pharm Bull 1976 ; 24 : 2934-41.
- 20) Ikeuchi I, Amano T. A colorimetric determination of boron in biological materials Chem Pharm Bull 1978 ; 26 : 2619-23.
- 21) Allen BJ. The potential of neutron capture therapy in the management of uncontrollable localised tumors. Australas Radiol 1990 ; 34 : 297-305.
- 22) Goodman JH, Mcgregor JM, Clendenon NR, Gahbauer RA, Barth RF, Soloway AH et al. Inhibition of tumor growth in a glioma model treated with boron neutron capture therapy. Neurosurgery 1990 ; 27-3 : 383-8.
- 23) Locher GL. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. The American Journal of Roentgenology and Radium therapy 1936 : 1-13.
- 24) Asbury AK, Ojemann RG, Nielsen SL, Sweet WH. Neuropathologic study of fourteen cases of malignant brain tumor treated by boron-10 slow neutron capture radiation. J Neuropathol Esp Neorol 1972 ; 31 : 278-303.
- 25) Kruger PG. Some biological effects of nuclear disintegration products on neoplastic tissue. Proc Natl Acad Sci 1940 ; 26 : 181.
- 26) Al-Samarrai SF, Takeuchi A, Hatanaka H. Electron microscopic study on the response of the normal canine brain to boron neutron capture therapy. Gann 1975 ; 66 : 663-72.
- 27) Asbury AK, Ojemann RG, Nielsen SL, Sweet WH. Neuropathologic study of fourteen cases of malignant brain tumor treated by boron-10 slow neutron capture radiation. J Neuropath 1972 ; 31 : 278-303.
- 28) Clendenon NR, Barth RF, Gordon WA, Goodman BSJH, Alam F, Staubus AE, et al. Boron neutron capture therapy of a rat glioma. Neurosurgery 1990 ; 26 : 147-55.
- 29) Barth RF, Soloway AH, Fairchild RG. Boron neutron capture therapy for cancer. Scientific American 1990 ; Oct : 100-7.
- 30) Dorn III RV, Spickerd JH, Griebenow ML. The effect of ionizing radiation on the blood-brain-barrier : Consideration for the application of Boron neutron capture therapy of brain tumors. In : Fairchild RG, Bond VP, Woodhead AD. editors. Clinical aspects of neutron capture therapy. New York : Plenum Press, 1989 : 145-52.
- 31) Barth RF, Soloway AH, Fairchild RG. Boron neutron capture therapy of cancer. Cancer Research 1990 ; 50 : 1061-70.
- 32) Coderre JA, Glass JD, Packer S, Micca P,

- Greenberg D. Experimental boron neutron capture therapy for melanoma : Systemic delivery of boron to melanotic and amelanotic melanoma. Pigment Cell Research 1990 ; 3 : 310-8.
- 33) Roger AR, Owen LD, Brian WM. The effect of geometry on capillary wall dose for boron neutron capture therapy. Phys Med Biol 1974 ; 21-1 : 134-8.

