

令和 6 年 6 月 8 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H04338

研究課題名(和文)放射線DNA損傷の量子過程と制御

研究課題名(英文)Quantum mechanism and regulation of radiation damage to DNA

研究代表者

横谷 明德(YOKOYA, Akinari)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子生命科学研究所・専門業務員

研究者番号：10354987

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：突然変異など放射線による遺伝的変異の主要な要因であるDNAの分子損傷の物理化学的メカニズムの解明を目指し、ミクロな世界を支配する量子的性質とDNA分子損傷の相関をX線分光実験と理論の両面から追及した。X線光電子分光やX線吸収分光など、分光学的手法を駆使したDNAの電子状態を詳細に調べ、同時に価電子帯のエネルギーレベルに関する量子化学計算結果と比較した。その結果、臭素(Br)やヨウ素(I)を取り込ませたDNAを持つ生物の放射線増感作用がハロゲン原子周辺の金属化に由来することを突き止め、DNAに重い元素を導入することで損傷生成を量子制御する可能性を拓いた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

X線分光実験と量子化学的な理論研究を両輪として、生体に対する放射線の照射効果をDNA分子の電子物性の観点から解明したことは本研究が世界でも初めてである。特に臭素など重いハロゲン原子の取り込みによる生体の放射線増感の主要因は、DNA分子の金属化に起因すると推測され放射線生物学に新たに量子的視点を提供した。また金属化レベルはハロゲン原子の重さに依存して大きくなることから、がんの放射線治療における放射線増感剤の探索にDNA分子の電子物性が新たな手がかりとなると考えられる。

研究成果の概要(英文)：To understand the mechanism underlying the radiation damage to DNA, which are thought to be a major cause of radiation effects such as mutation, experiments of X-ray spectroscopy and theoretical approaches were conducted in terms of a quantum mechanical point of view. X-ray photoelectron spectroscopy and X-ray absorption spectroscopy were applied to elucidate the electronic properties of DNA related molecules, particularly energy gaps between the valence and conduction levels. The experimental evidence was compared with the energy levels obtained by quantum chemical calculation. The findings strongly suggest that the bromination or iodination of DNA significantly reduce the energy gap, indicating that the DNA obtains a metal-like property by the halogenations. This electric nature may open a novel quantum control technique to regulate DNA damage induction and resulting radiation effects on cells.

研究分野：放射線生物物理学

キーワード：DNA損傷 DNA電子物性 ハロゲン化DNA シンクロトロン放射 X線光電子分光 X線吸収微細構造 バンドギャップ 金属化

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

突然変異など放射線による遺伝的変異の主要な要因のひとつは、DNA の分子変異 (損傷) とされてきた。DNA 分子の損傷の種類については、主鎖の切断や塩基の酸化や還元など化学構造が明らかにされており、さらに DNA 修復酵素による損傷の修復の機序についても分子生物学的な研究が進んでいる。一方、放射線と DNA 分子の相互作用すなわち損傷が生成する物理化学的過程については、ほとんど理解が進んでいない。OH ラジカルなど一部の水の放射線分解生成物による酸化作用で、鎖切断や塩基の酸化損傷が引き起こされることが知られているに過ぎない。特に臭素 (Br) などの重いハロゲン元素を DNA に取り込ませた生体に高い放射線感受性が現れることが 50 年以上前から知られているが、未だにそのメカニズムは解明されていない。本研究チームでは、放射線により DNA に最初期に起こるイオン化や励起状態及びその緩和過程における電荷・エネルギー移動が、DNA の電子状態や周囲の配位水の化学状態がハロゲン原子と強い相関を持つと予想しているが、このような観点から研究に取り組むグループは世界的にもまだない。

2. 研究の目的

突然変異など放射線による遺伝的変異の主要な要因である DNA の分子損傷のメカニズムを、物理化学的観点から解明する。このため DNA の電子状態に焦点を当て、ミクロな世界を支配する量子的性質と分子損傷の相関を実験と理論の両面から探ることを目的とする。特に高輝度シンクロトロン放射を光源とする光電子分光 (XPS) 実験を行い、DNA のイオン化・励起事象の詳細な観測を行う。さらに量子化学計算による電子状態の計算を実施し、DNA 分子内の電荷輸送の機構解明を目指す。これにより、DNA 分子に対する量子的操作による損傷生成そのものの制御の可能性を検討する。特に、Br やヨウ素 (I) を取り込ませた DNA を持つ生物の放射線増感作用を電子物性の観点から理解することで、重いハロゲン元素を用いた DNA 損傷生成の量子制御の可能性を探る。DNA 損傷の量子論的な理解と量子的制御というこれまで前例のない新しい研究領域の開拓を目指す。

3. 研究の方法

(1) 塩基、ヌクレオシド及びヌクレオチドの各 DNA 構成分子に対する内殻レベル及び価電子帯の電子の結合エネルギーを調べるため XPS を実施した。各分子にハロゲン原子 (F、Cl、Br、I) を結合させると、結合エネルギー、特に価電子帯と伝導帯のエネルギーギャップに変化が生じるかどうか注目した点である。ウラシル (U) とチミン (T) に加え、F、Cl、Br、I をそれぞれ含むハロゲン化塩基 (FU、CIU、BrU、IU) を測定試料とした。さらに F と Br を含むハロゲン化ヌクレオシド、ハロゲン化ヌクレオチド (FdU、BrdU、FdUMP、BrdUMP) を測定試料として準備した。塩基及びヌクレオチド分子についてはペレット試料 (直径 10 mm、厚さ 0.3 mm) を、また高価で微量しか扱えないヌクレオチド分子については Al 基板上に水溶液 (約 200mg/mL) を滴下した後、空气中で乾燥させた薄膜試料を作成した。XPS 実験は、高エネルギー加速器研究機構・放射光実験施設の BL-27A で共同利用課題として実施した。2.0 及び 2.5keV の単色 X 線を励起光として用いた。

(2) 汎用の量子化学計算ソフトウェア (Gaussian16) を用いたハートリー-ホック (HF) 法により分子構造の最適化を実施した。同時に実験で得た X 線分光スペクトルと比較するための、より高度な SAC-CI 法による励起状態・イオン化状態の計算を試みた。計算結果により得られたエネルギー準位、HOMO、LUMO 等に関する結果を (1) の XPS 実験結果との比較検討を行った。

4. 研究成果

(1) BrU、BrdU 及び BrdUMP の光電子分光を最初に実施し、Br を含まない T とそのヌクレオシド (dT)、ヌクレオチド (dTMP) の結果と比較した (図 1)。その結

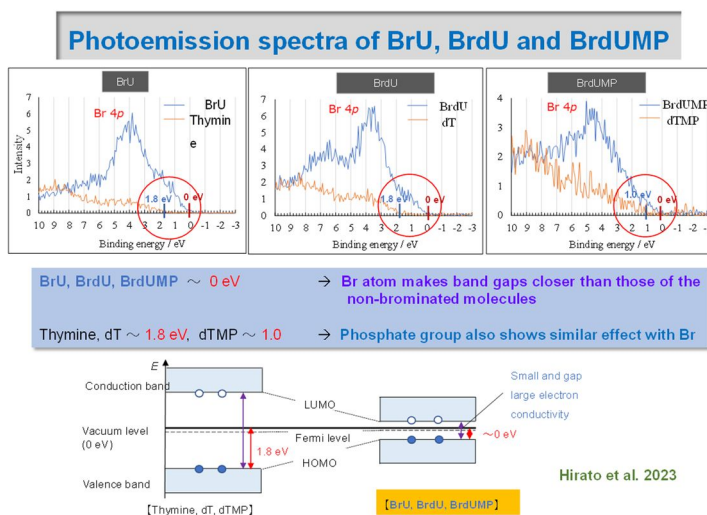


図 1 BrU とこれを含むヌクレオシド (BrdU)、ヌクレオチド (BrdUMP) の価電子帯における光電子分光スペクトルとエネルギーギャップの模式図

果、Br 原子は価電子帯 伝導帯のエネルギーギャップをほぼ 0 eV となるまで小さくする効果があることを明らかにした [1]。

さらに Br 以外のハロゲンである F、Cl 及び I を含む U の XPS 測定を行った。その結果、ハロゲンの重さと相関してウラシル塩基の価電子帯のエネルギーが小さくなり金属様の性質が強くなること[2] (図 2) また一番軽いフッ素(F)であっても、ヌクレオチドの価電子帯の結合エネルギーをの 1.9eV に対して 1.0eV まで小さくする効果があることが分かった。

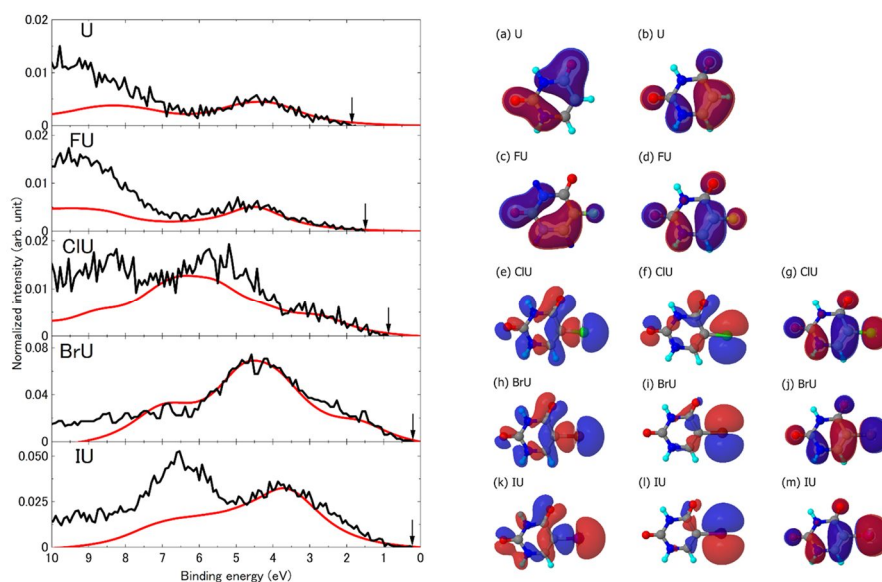


図 2 ハロゲン化ウラシルとこれを含むヌクレオシド及びヌクレオチドの価電子帯における光電子分光スペクトル (左図) と open-shell configuration interaction (IPROCI) 法により量子化学計算された価電子帯光電子ピークの起源となる分子軌道

また本研究成果を国際会議等で発表する中で、バンドギャップを縮める効果が in-gap-band という特殊な電子状態が生み出している可能性を原子力機構の固体電子物性の理論研究者に指摘され、そのグループと共同研究を進めるに至った[4]。

< 引用文献 >

- [1] Misaki Hirato, Akinari Yokoya, Yuji Baba, Seiji Mori, Kentaro Fujii, Shin-Ichi Wada, Yudai Izumi, Yoshinori Haga, Incorporation of a bromine atom into DNA-related molecules changes their electronic properties. *Physical Chemistry Chemical Physics* **25**, 14836-14847 (2023).
- [2] Yudai Izumi, Maki Ohara, Yuji Baba, Akinari Yokoya, Comparison of core and valence band electronic structures of the bulk uracil and 5-halouracils. *Physical Chemistry Chemical Physics* **26**, 4422-4428 (2024).
- [3] Sota Onuma, Yudai Izumi, Maki Ohara, Akinari Yokoya, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms B* **547**, 165225 (2024).
- [4] 関川卓也, 甲斐健師, 小沼草太, 芳賀芳範, 横谷明德. ハロゲン化ウラシル表面状態の第一原理電子状態計算. 2023 年度量子ビームサイエンスフェスタ, 水戸, 3月5日 - 7日 (2024).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Misaki Hirato, Akinari Yokoya, Yuji Baba, Seiji Mori, Kentaro Fujii, Shin-ichi Wada, Yudai Izumi, Yoshinori Haga	4. 巻 in press
2. 論文標題 Incorporation of a bromine atom into DNA-related molecules changes their electronic properties	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yusaku I. Kurokawa, Hiroshi Nakatsuji, Misaki Hirato, Akinari Yokoya	4. 巻 805
2. 論文標題 X-ray photoelectron spectroscopy of Thymine and 5-Bromouracil studied by Symmetry-Adapted-Cluster Configuration-Interaction (SAC-CI) theory	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Physics Letters	6. 最初と最後の頁 139957
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cplett.2022.139957	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 泉 雄大, 大原 麻希, 馬場 祐治, 横谷 明德	4. 巻 2022-5
2. 論文標題 ハロゲン化ウラシルの X 線光電子分光	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Photon Factory Activity Report 2021 #39 (2022)	6. 最初と最後の頁 173
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Misaki Hirato, Misato Onizawa, Yuji Baba, Yoshinori Haga, Kentaro Fujii, Shin-Ichi Wada, Akinari Yokoya	4. 巻 Published online
2. 論文標題 Electronic properties of DNA-related molecules containing a bromine atom	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Radiation biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/09553002.2020.1800121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 横谷 明德
2. 発表標題 2 ビーム利用による新しい放射線生物学のサイエンス（放射線生物UG）
3. 学会等名 PF研究会「開発研究多機能ビームラインの建設と利用」（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 横谷 明德
2. 発表標題 Radiation damage processes explored based on physical property of electronic states of biological molecules（電子状態の物理学的理解による放射線生体分子変異プロセスの探索）
3. 学会等名 日本放射線影響学会第65回大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横谷 明德
2. 発表標題 クラスターDNA損傷
3. 学会等名 Auger Therapy 研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平戸 未彩紀、横谷 明德、馬場 祐治、和田 真一、芳賀 芳範、藤井 健太郎
2. 発表標題 軟X線XPSによるBr-ヌクレオチド分子の価電子状態計測とDNA分子内電荷移動機構
3. 学会等名 第35回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 泉 雄大、大原 麻希、馬場 祐治、横谷 明德
2. 発表標題 ハロゲンドープにより金属化するDNA分子
3. 学会等名 量子生命科学会第4回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横谷 明德
2. 発表標題 放射線影響の初期過程から細胞応答のシステムの統合的理解に向けて
3. 学会等名 令和5年度東京RBC新春放談会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 泉雄大，大原麻希，馬場祐治，横谷明德
2. 発表標題 5-ハロゲン化ウラシルのX線光電子分光測定
3. 学会等名 2021年度量子ビームサイエンスフェスタ，第13回MLFシンポジウム，第39回PFシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 泉雄大，大原麻希，馬場祐治，横谷明德
2. 発表標題 5-クロロウラシルの塩素K殻XANESスペクトル測定
3. 学会等名 第35回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平戸未彩紀, 横谷明德, 馬場祐治, 和田真一, 芳賀芳範, 藤井健太郎
2. 発表標題 軟X線XPSによるBr-ヌクレオチド分子の価電子状態計測とDNA分子内電荷移動機構
3. 学会等名 第35回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平戸未彩紀, 馬場祐治, 藤井健太郎, 和田真一, 黒川悠索, 中辻博, 横谷明德
2. 発表標題 細胞の放射線増感を誘発する臭素化DNA関連分子の電子状態の研究
3. 学会等名 量子生命科学会第2回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平戸未彩紀, 馬場祐治, 和田真一, 藤井健太郎, 横谷明德
2. 発表標題 軟X線光電子分光法を用いた臭素化DNA関連分子の電子状態の研究
3. 学会等名 第34回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Akinari Yokoya Yui Obata	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 150
3. 書名 THE ENZYMES, DNA Damage and Double Strand Breaks - Part A	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	黒川 悠索 (Kurokawa Yusaku) (30590731)	認定NPO法人量子化学研究協会・研究所・研究員 (94309)	
研究分担者	鶴飼 正敏 (Ukai Masatoshi) (80192508)	東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・教授 (12605)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関