

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16840

研究課題名(和文)放射線化学種の磁場効果に関する研究

研究課題名(英文)Fundamental research of magnetic field effects on water radiolysis

研究代表者

坂田 洞察 (Sakata, Dousatsu)

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：10709562

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、放射線に平行な磁場を印加した時に見られる、細胞致死率増加のメカニズム解明の為、放射線に誘発される化学種(特にOHラジカル)の受ける磁場効果について、実験・シミュレーション両面から調べた。東大原子力及び阪大産研のLバンド電子線ライナックを用い、磁場印加中のOHラジカルの収量変化をパルスラジオリシスによって測定した。結果、磁場印加時にOHラジカルの収量が増加している事を見出した。コロナ禍によって実験実施ができなかった為、シミュレーションによる検証を行えなかったが、本研究の次段階を前倒して実施し、DNA損傷と細胞生存率を結びつける数理モデルの開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、放射線に誘発されるOHラジカルが磁場を印加する事で収量が増加する事を突き止めた。これにより、放射線に平行な磁場を印加した時に見られる細胞致死率増加のメカニズム解明の為の一つの方向性を示すことができた。この平行磁場効果を治療に応用できれば、特に重粒子線治療の治療効果を大幅に高めることができ、社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：In this project, I have investigated magnetic field effects on radiation induced OH radicals to elucidate the mechanism of radiobiological sensitization due to longitudinal magnetic field during irradiation. Using pulse radiolysis system, we found that yield of OH radicals was enhanced by applying magnetic field during irradiation, at L-band linac facilities of both University of Tokyo and Osaka university. As in the original plan, yield of DNA damage enhancement caused by OH radical enhancement is also investigated by using Monte Carlo simulations. However, the experimental schedule has been significantly delayed due to the COVID pandemic. Thus, we have changed the original plan and I have developed the integrated application to evaluate cell survival after irradiation, as planned in the next project. With a mathematical model, I successfully integrate a Monte Carlo simulation application bridging a gap between cell survival and DNA damage.

研究分野：放射線科学

キーワード：放射線化学 OHラジカル 磁場効果 パルスラジオリシス モンテカルロシミュレーション Geant4-DNA Geant4

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。

### 1. 研究開始当初の背景

2019年全く新しい現象が発見された。細胞の放射線照射中、照射ビーム方向に平行な磁場を印加すると、非磁場印加時に比べ細胞の生存率が著しく低下する。この効果を放射線治療に応用できれば放射線治療の効果を高める事ができる。しかし、この現象のメカニズムは未だ不明であり、メカニズム解明は喫緊の課題である。平行磁場を印加した際の線量増加は精々数%程度であり、この効果のほんの一部しか説明できない。また、放射線治療で使用されるエネルギー領域において、磁場からローレンツ力を受ける事によって発生する円運動の半径は、その粒子の飛程よりも長い為粒子の軌跡を殆ど変える事なく、粒子は停止する。これは課題申請者のパイロットスタディのシミュレーションの結果と一致する。そこで本研究ではこの放射線照射時に生じラジカルなどの化学種が受ける磁場効果に着目し研究を行った。

### 2. 研究の目的

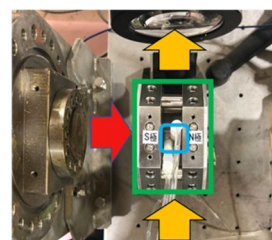
本研究では、放射線照射時に生じる平行磁場効果解明の為、放射線に誘発される化学種の受ける磁場効果を調べる。OHラジカルが磁場によって不対電子がスピン偏極を起こす。このような状況下では、パウリの排他律より、OHラジカルが結合し過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)へと合成される反応が阻害される。放射線に誘発されるOHラジカルはDNAに接触するとDNAを損傷させる。これは放射線に誘発されるDNAの主要な損傷作用の一つ間接作用と呼ばれる。OHラジカルの結合が阻害され、OHラジカルの減少速度が低下すると、間接作用が増加し結果として細胞の致死率が増加している可能性がある。

本研究では、このOHラジカルの結合阻害とその生物的效果について、実験とシミュレーションの両面から調べる。OHラジカルの生成量をパルスラジオリシスの手法で測定し、磁場の有無での生成量を比べる。また、DNA損傷をシミュレーションし細胞致死率を予測できる放射線生物シミュレーションプラットフォームの開発を行う。これにより、OHラジカルの結合阻害がどのようにDNA損傷を増加させ細胞の致死率を増加させるか調べる。

### 3. 研究の方法

#### (1) OHラジカルの受ける磁場効果の測定

東京大学原子力専攻及び大阪大学産業科学研究所のLバンド電子線ライナックを用いパルスラジオリシス実験を行った。本研究での実験セットアップを図1に示す。水を主体とした水溶液(チオシアン酸カリウム水溶液)に電子線を照射する。その際、電子線パルスに同期させた白色光を入射させ、ラジカルなど化学種が特異的に吸収する波長の吸光度を測定する事で、電子線照射によって誘発された化学種の生成量を高時間分解能で定量化できる。このパルスラジオリシスの測定系に設置できるコンパクトな磁場回路を設計・作成し、電子線に平行な磁場を印加する。磁場の有無における化学種の生成量の違いを測定する。



● 電子線の入射方向  
● 解析光の入射方向  
■ 磁場回路  
■ 試料(水溶液)

#### (2) シミュレーションによる磁場効果のメカニズム解明

本課題では、コロナのパンデミックの影響で実験の実施ができず、大きな研究計画の変更を行った。以下に研究の当初案と、変更後の計画を示す。

##### [計画の当初案]

申請者の先行研究において放射線とOHラジカルが誘発するDNA損傷数を見積もるシミュレーションアプリケーションを開発した。本研究では、OHラジカルが磁場から受ける結合阻害をモデリングし、申請者の開発したDNA損傷予測シミュレーションを用いる事で、OHラジカルの結合阻害がどの程度DNA損傷やその複雑さを増加させるかシミュレーションによって明らかにする。

##### [変更後の計画]

申請者の先行研究において放射線とOHラジカルが誘発するDNA損傷数を見積もるシミュレーションアプリケーションを開発した。このシミュレーションで求めたDNA損傷から細胞の致死率を予測する数理モデルと組み合わせる事で、細胞に放射線を照射した際に物理・化学的な作用がどのようにDNAを損傷させ細胞死を誘発するか統合的に計算できる放射線生物シミュレーションプラットフォームの開発を行う。本研究では、この放射線生物シミュレーションプラットフォームを用いOHラジカルの結合阻害が、どのように細胞致死率を増加させるか調べる。

図1：東大原子力での実験セットアップ

#### 4. 研究成果

##### (A) 磁場回路の設計

本研究は未知の物理・化学効果に関する研究であるため、あらゆる放射線場に使用できるように磁場回路の設計を行った。磁場強度が照射するビームのパルス電荷に依存しないよう、永久磁石を用いて磁場回路の設計を行った。回路の中心磁場強度は平行磁場の効果が確認された 100mT, 600mT の他、より低い強度の 1mT, 10mT の磁場回路も作成した。設計した磁場回路の一例を図 2 に示す。

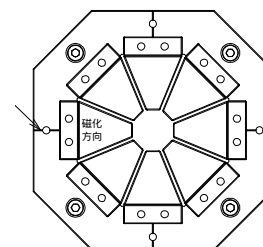


図 2 : 600mT 回路

##### (B) OH ラジカルの受ける磁場効果の測定

チオシアン酸カリウム水溶液に亜酸化窒素を飽和させた水溶液に電子線を照射した際に磁場を平行に印加しその吸光度から推定した OH ラジカルの生成量 (G-value: 100eV あたりの個数) を図 3 (左) に示す。磁場を印加していない時 (青線) に比べ 600mT の磁場を印加した時 (赤線) の生成量が増加している。50ns までの照射直後では約 6-8% 程度の増加となっている (図 3 右)。陽子線照射 (低 LET) 時の生物効果比が 10% 程度であることから、効果比としては類似している結果を得た。

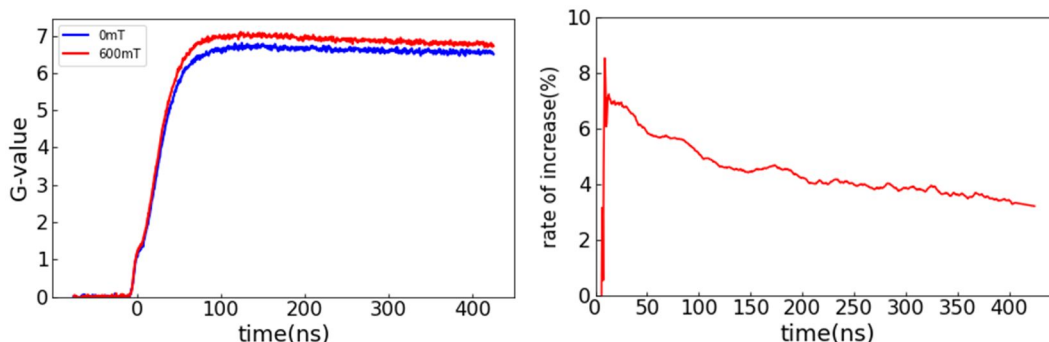
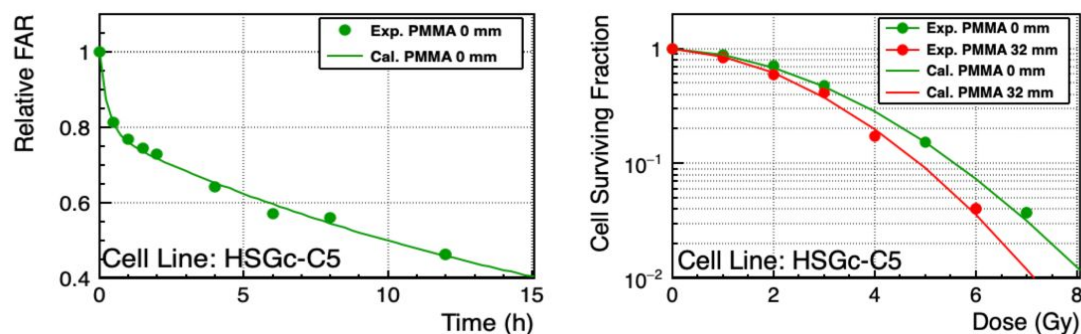


図 3 : (左) 電子線照射時に発生した OH ラジカルの G 値 (0/600mT) (右) 600mT 印加時の増加量

##### (C) シミュレーションによる磁場効果のメカニズム解明

コロナのパンデミックの影響により、実験の開始が大幅に遅れた為、実験結果から OH ラジカルの受ける結合阻害をモデル化する事ができなかった。平行磁場印加時に見られる細胞致死率の増加は、本研究で当初計画していた DNA 損傷数のシミュレーションだけでは説明できない。DNA 損傷数と細胞致死率の関係を結ぶモデル計算が必要となる。そこで、実験開始までの間、本来本研究の次の課題となる予定であった、DNA 損傷と細胞致死率をつなげるモデルの開発を行った。図 4 にシミュレーションによって求めた DNA 損傷数から、DNA 損傷の残存率 (左) と細胞生存率 (右) を予測するモデルを開発することに成功した。



##### (D) 課題と今後

本研究では、実験開始の遅延から、OH ラジカルの受ける結合阻害のモデル開発が遅れている。しかし、既に DNA 損傷から細胞致死率を予測するモデルを開発できた。従って OH ラジカルの結合阻害をモデリング出来次第、磁場印加時、OH ラジカルによって DNA 損傷数が増加するか、その DNA 損傷数増加が細胞致死率増加を説明できるか計算機上で検証が可能となる。

## 5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Sakata Dousatsu, Suzuki Masao, Hirayama Ryoichi, Abe Yasushi, Muramatsu Masayuki, Sato Shinji, Belov Oleg, Kyriakou Ioanna, Emfietzoglou Dimitris, Guatelli Susanna, Incerti Sebastien, Inaniwa Taku	4. 巻 13
2. 論文標題 Performance Evaluation for Repair of HSGc-C5 Carcinoma Cell Using Geant4-DNA	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 6046 ~ 6046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13236046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Matsumoto Ken-ichiro, Nakanishi Ikuo, Abe Yasushi, Sato Shinji, Kohno Ryosuke, Sakata Dousatsu, Mizushima Kota, Lee Sung Hyun, Inaniwa Taku	4. 巻 55
2. 論文標題 Effects of loading a magnetic field longitudinal to the linear particle-beam track on yields of reactive oxygen species in water	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 547 ~ 555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2021.1970151	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 Sakata Dousatsu, Belov Oleg, Bordage Marie-Claude, Emfietzoglou Dimitris, Guatelli Susanna, Inaniwa Taku, Ivanchenko Vladimir, Karamitros Mathieu, Kyriakou Ioanna, Lampe Nathanael, Petrovic Ivan, Ristic-Fira Aleksandra, Shin Wook-Geun, Incerti Sebastien	4. 巻 10
2. 論文標題 Fully integrated Monte Carlo simulation for evaluating radiation induced DNA damage and subsequent repair using Geant4-DNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-75982-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sakata D, Hirayama R, Shin WG, Belli M, Tabocchini M A., et al	4. 巻 105
2. 論文標題 Prediction of DNA rejoining kinetics and cell survival after proton irradiation for V79 cells using Geant4-DNA	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 102508 ~ 102508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2022.11.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Dousatsu Sakata
2. 発表標題 Prediction of DNA rejoining kinetics and cell survival of HSGc-C5 carcinoma cell using Geant4-DNA
3. 学会等名 Mini- Micro- Nano- Dosimetry (MMND)-Innovative Technologies in Radiation Oncology (ITRO) 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Dousatsu Sakata
2. 発表標題 Monte Carlo Particle Transport Methods for Radiobiological Research
3. 学会等名 Workshop "Interdisciplinary workshop between radiation physics, chemistry, and biology" 日本放射線影響学会第64回大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂田 洞察
2. 発表標題 放射線輸送モンテカルロシミュレーションを用いた放射線生物学研究 -Geant4-DNAの話題を中心として-
3. 学会等名 第 121 回日本医学物理学会学術大会 教育講演 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂田 洞察
2. 発表標題 Fully integrated Monte Carlo simulation for evaluation radiation induced DNA damage and subsequent repair using Geant4-DNA
3. 学会等名 第 121 回日本医学物理学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Dousatsu Sakata
2. 発表標題 Evaluation of ionising radiation induced DNA damage on a cell and prediction of biological response by integrated track structure Monte Carlo simulations using Geant4-DNA
3. 学会等名 Asia-Oceania Congress of Medical Physics (AOCMP) 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Dousatsu Sakata
2. 発表標題 DNA damage simulation and prediction of biological endpoints using Geant4-DNA - Development of molecularDNA -
3. 学会等名 IV Geant4 International User Conference at the physics-medicine-biology frontier (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Dousatsu Sakata
2. 発表標題 The Geant4-DNA project : a Monte Carlo approach for evaluation of DNA damage and cell survival
3. 学会等名 MathRad 1st Clinical Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大和田明歩
2. 発表標題 Investigation of longitudinal magnetic field effects on OH radical
3. 学会等名 The 2nd International Conference on Radiological Physics and Technology (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大会長賞 銅賞, Fully integrated Monte Carlo simulation for evaluating radiation induced DNA damage and subsequent repair using Geant4-DNA 第121回日本医学物理学学会学術大会,

Editor's pick, Evaluation of early radiation DNA damage in a fractal cell nucleus model using Geant4-DNA, European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) Newsletter

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
---------------------------	-----------------------	----

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			
フランス	LP2i	IRSN	University of Bordeaux	他2機関
オーストラリア	University of Wollongong			
ギリシャ	University of Ioannina			
オランダ	ESA-ESTEC			
イタリア	INFN			
韓国	Seoul National University Hospital			
米国	University of Washington	University of California San Francisco	Harvard Medical School	他1機関
英国	Geant4 Associates International Ltd	University of Bristol		