

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 5 日現在

機関番号：82110

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21360470

研究課題名（和文） 重イオン誘起水中高密度活性種挙動の時間及び空間分解解析

研究課題名（英文） Space and time-resolved analyses of radical reactions densely produced by heavy ion irradiation

研究代表者

田口 光正（TAGUCHI MITSUMASA）

独立行政法人日本原子力研究開発機構・量子ビーム応用研究部門・研究主幹

研究者番号：60343943

研究成果の概要（和文）： 次世代高度先進医療やナノ材料創製など高エネルギー重イオンの利用拡大に資するために、重イオン照射によって誘起される水中活性種反応を時間及び空間分解解析した。加速器からの重イオンの短パルス化技術を開発した。本パルス重イオンを用いて、水中活性種の反応挙動を時間分解分光測定法により観測し、照射イオンの核種やエネルギー、経過時間依存性を明らかにした。さらに、モンテカルロシミュレーションにより、細胞内の微視的な線量分布や DNA 損傷分布を明らかにした。

研究成果の概要（英文）： In order to increase applications of high energy heavy ions in nano- and advanced medical-sciences, reactions of radicals produced by heavy ions were investigated. A short pulse formation technology was developed. The reactions of radicals depending on mass and energy of the incident ion, and elapsed time just after irradiation were observed by a time-resolved spectroscopy. Furthermore, dose distributions in cell and microscopic DNA damage distributions were estimated by the Monte Carlo simulation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2010 年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2011 年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2012 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
年度			
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：総合工学・原子力学

キーワード：重イオン・トラック構造・水中化学反応・時間分解分光測定・過渡吸収・初期活性種・水酸化ラジカル・モンテカルロシミュレーション

## 1. 研究開始当初の背景

X 線や放射光、重イオンなど多様な量子ビームの利用が、医療や産業分野で広く急速に進んでいる。特に C イオンは、従来から用いられている X 線などと比べて生体細胞に対する照射効果が大きいことが知られている。これは線質効果と呼ばれ、イオンの飛跡に沿って生成する高密度な活性種分布を基点とし

た不均一化学反応が原因と考えられている。しかし、水分子の分解により生じた水酸化(OH)ラジカルなどの活性種の収率からだけでは細胞への特異的な照射効果は説明できないため、重イオン照射による活性種の挙動を時間分解、さらには空間分解で解析することが切望されている。

水溶液試料への高エネルギー重イオン照

射した際の物理化学的な過程を解明する手法としては、ラジカル捕捉剤を用いた生成物分析法と時間分解分光測定法が挙げられる。生成物分析法では、重イオンを照射した水溶液試料を分光光度計や液体クロマトグラフィーなどで分析する手段がとられ、米国ノートルダムや東京大学、原子力機構のグループにより種々の核種やエネルギーの重イオンを照射したときの活性種収率が見積もられている。さらに、照射直後の時間経過に伴う活性種収率の変化について、測定及びモンテカルロシミュレーションが行われている。この結果、 $\gamma$ 線や電子線など低 LET (線エネルギー付与) 放射線と重イオンの違いが明確になってくると同時に、これまでユニバーサルに使われてきた LET の適用限界が明らかになってきた。これに伴い、重イオン照射直後に生成する空間的に不均一な初期分布を持つ活性種の反応挙動を時間分解で直接観測し、理論的に解析することの重要性が増してきた。

## 2. 研究の目的

次世代高度先進医療やナノ材料創製など量子ビームの高度医学・工学利用に資するために、とりわけ高度粒子線がん治療を行う上で最も切望されている、C イオンなどの重イオンが水溶液中に高密度に生成する活性種の挙動を時間および空間分解で解析することを目的とした。

## 3. 研究の方法

日本原子力研究開発機構に設置された AVF サイクロトロンにより加速された MeV 級の高エネルギー重イオンを用いて、生体を模擬した水溶液試料中に生成する活性種挙動をナノ秒からミリ秒までの非常に広い時間レンジで分光学的に観測するとともに、物理理論に基づいた活性種挙動の可視化計算を行うことで、実験的及び理論的にトラック内化学

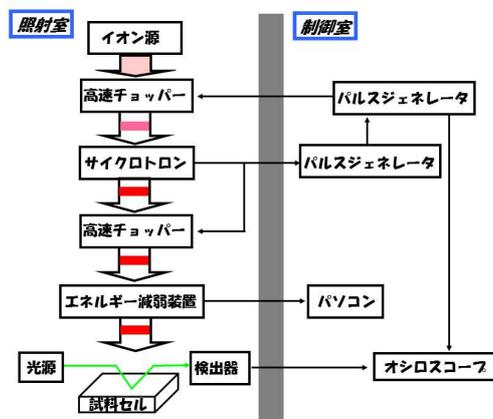


図1 重イオン照射下オンライン時間分解分光測定システム

反応や DNA 損傷の分布を理解する。

## (1) 重イオン照射下オンライン分光測定装置の高度化

TIARA 施設に設置された、重イオン照射下オンライン時間分解分光測定システムの高度化を図った。本システムは、イオン源、チョッパー、AVF サイクロトロン、光源および光検出器からなる (図1)。サイクロトロンの加速周波数を時間基準とし、パルスジェネレータによりチョッパーの作動時間を制御するとともに、光検出器のデータを取り込むタイミングの制御を行った。加速器やチョッパーのパラメータの最適化により、高強度高品質の短パルスを形成した。また、照射エネルギーを任意に制御するエネルギー可変装置を開発した。

## (2) 水中活性種挙動の時間分解観測

上記分光測定システムを用いて、放射線照射により誘起される水中化学反応で最も重要と考えられている OH ラジカルを分光学的に定性・定量的に検出するとともに、その反応挙動を高い時間分解能で直接観測した。このとき、OH ラジカルは紫外領域に非常に小さな光吸収バンドを持つため、標準的な試薬によりラジカル変換して、その挙動を追跡した。

## (3) 重イオン誘起活性種反応と DNA 損傷の理論的解析

入射重イオンは水分子と衝突し、その運動エネルギーを失いつつイオン化や励起を引き起こす。このイオン化や励起の頻度、さらにイオン化によって飛び出した 2 次電子のエネルギーや角度などをコード化したモンテカルロシミュレーションをベースにして活性種の初期分布を推測した。さらに、ピコ秒からマイクロ秒の時間領域において、活性種がそれぞれの拡散定数や反応速度定数により拡散や反応する過程を 3 次元にかつ時間分解でシミュレーションするコードを用い、活性種挙動の可視化解析を行った。また、重イオン照射による細胞内での微視的線量分布や DNA 損傷分布のモンテカルロシミュレーション解析を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 重イオン照射下オンライン分光測定装置の高度化

重イオン照射下での活性種挙動を観測するために、高品質なパルス形成技術を開発した。高強度の重イオンパルスサイクロトロン加速器から安定的に引き出すために、サイクロトロンの加速位相及びビーム位相幅の最適化を行った。さらに、サイクロトロン加速器の上流側に設置されているパルス電圧

型の高速チョッパーを高度に制御することで、パルス幅をナノ秒からマイクロ秒のオーダーまで自在に制御可能とした。また、当初、チョッパーを制御するトリガ信号のジッターが約 10 ナノ秒あり、時間分解能を下げる原因となっていた。そこで、トリガ信号を発生する回路を改良してジッターを数 10 ピコ秒以下まで低減することに成功した。さらに、同一核種でエネルギーの異なる重イオンの照射効果を解析するために、試料上流側に厚さの異なるアルミニウム箔を挿入可能なエネルギー減弱装置を設置し、パソコンによる遠隔操作を可能とした。

また、サイクロトロン加速器からの重イオンのシングルパルス化を迅速に行うために、等時性磁場計測及び加速移送制御手法を高度化し、プラスチックシンチレータとフォトマルチプライヤー、オシロスコープを用いたビームバンチのリアルタイム計測技術の開発を行った。その結果、これまではシングルパルス化が実施されていなかった 10 MeV プロトン等についても、10 分程度の調整時間で図 2 に示すようにマルチターン取り出しの回数は劇的に減少し、且つパルス強度が増大し、サイクロトロン下流の正弦波型高速チョッパーの併用によりシングルパルス化を達成した。

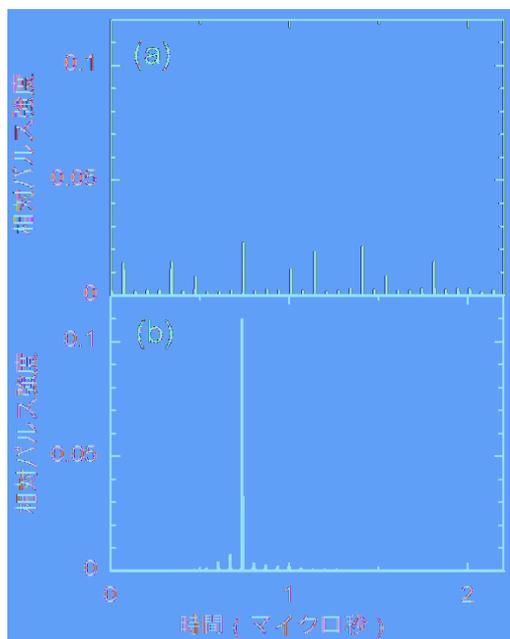


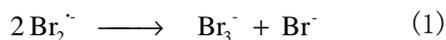
図 2 単一パルス入射時における 10 MeV プロトンの加速位相最適化前 (a) 及び後 (b) のパルストレーン

## (2) 水中活性種挙動の時間分解観測

NaBr や NaCl 水溶液に放射線を照射した場合、水分子の分解に伴い生成する OH ラジカルが Br<sup>-</sup> や Cl<sup>-</sup> と反応して分子吸光係数の大き

な反応中間体が観測されることが知られている。そこで、図 1 に示した重イオン照射下オンライン時間分解分光測定システムを用いて、これら水溶液へのパルス重イオン照射によって生成する反応中間体の挙動を時間分解で観測した。

NaBr 水溶液に 20 MeV, H<sup>+</sup> イオンを照射した場合、375 nm に光吸収が観測された。この光吸収は OH ラジカルと Br<sup>-</sup> との反応により生成した Br<sub>2</sub><sup>-</sup> に帰属できる。Br<sub>2</sub><sup>-</sup> の生成量は、図 3 に示すように、H<sup>+</sup> イオンのパルス照射時間内で増加し、パルス照射終了直後から 2 分子的に減少した。この減少反応は以下の式に従う。



また、Br<sub>2</sub><sup>-</sup> の生成収率は、エネルギー減弱装置により照射イオンのエネルギーを 19.4 から 8.8 MeV に減少させることにより、0.9 から 0.3 molecules/100 eV へ減少することを明らかにした。電子線などの低 LET 放射線の場合、スパー間距離が数 100 nm 離れているためスパー間の影響は少ない。しかし、H<sup>+</sup> イオン照射では、平均スパー間距離が 13 nm から 7 nm に短縮されるため、スパーの重なり程度が大きくなり、OH ラジカル同士や OH ラジカルと水和電子といった活性種同士の再結合反応が起こりやすくなったことが原因と考えられる。

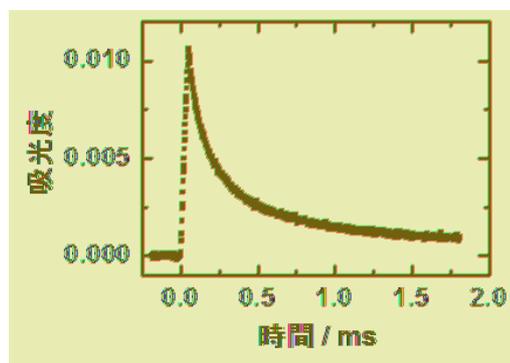


図 3 100 mM NaBr 水溶液への 20 MeV, H<sup>+</sup> イオン照射により生成する Br<sub>2</sub><sup>-</sup> の吸光度の時間変化

つぎに核子あたり 10-20 MeV/u の H, C, Ne イオンについて、エネルギーを変化させたパルス照射を行い、Br<sub>2</sub><sup>-</sup> の生成および減少を時間分解観測した。本実験で用いた重イオンの水中飛程は最大 4 mm 程度であり、重イオンは試料水中で完全に停止する。すなわち、吸光度はイオンの飛跡に沿って生成した Br<sub>2</sub><sup>-</sup> の全収量に相当する。この全収量をイオンの照射エネルギーで微分することにより、飛跡に沿って変化する Br<sub>2</sub><sup>-</sup> の収率 (微分 G 値) を見積もることが出来る。微分 G 値は、核種を一定とした場合、エネルギーの減少、すなわち LET の増加に伴い減少した (図 4)。Br<sub>2</sub><sup>-</sup> は OH ラジカルと Br<sup>-</sup> の反応中間体であり、LET

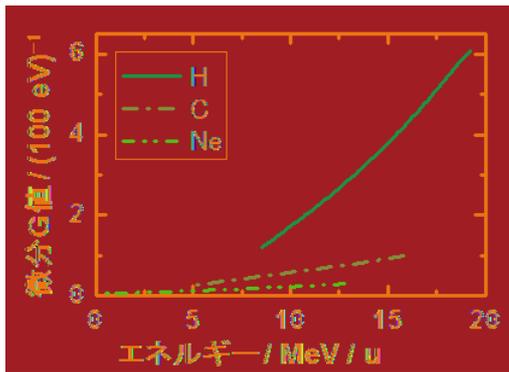


図4 Br<sub>2</sub><sup>-</sup>収率の照射イオン核種及びエネルギー依存性

の増加に伴い、イオン飛跡周りの OH ラジカルの初期密度が増加し、それに伴う活性種同士の再結合反応が増加するため Br<sub>2</sub><sup>-</sup>の微分 G 値が減少したものと考えられる。また、エネルギーが一定、すなわち、ビーム軸に対する横方向の広がりがある場合には、照射核種および LET の増加に伴い、微分 G 値が減少することを明らかにした。

さらに、NaBr の濃度を変えて、Br<sup>-</sup>による OH ラジカルの捕捉時間を変化させた (図 5)。微分 G 値は、サブナノ秒の時間領域において、すでに核種依存性を示していることが分かった。さらに、いずれのイオン種においても時間経過に伴い Br<sub>2</sub><sup>-</sup>の微分収率が減少することを定量的に測定した。

同様の結果が、NaCl を捕捉剤として用いた系でも得られている。

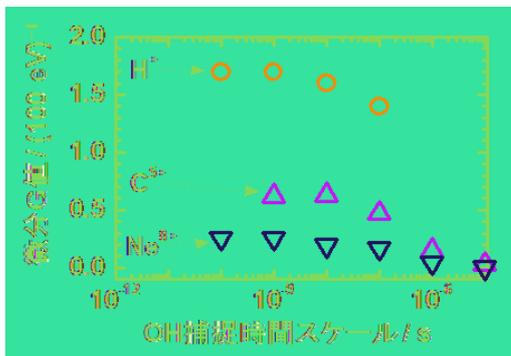


図 5 NaBr 水溶液への重イオン照射によって生成する Br<sub>2</sub><sup>-</sup>収率の捕捉時間依存性

### (3) 重イオン誘起活性種反応と DNA 損傷の理論的解析

これまで論文などで報告されている入射重イオンと水との衝突断面積や化学反応の速度定数などを用いて、希薄水溶液に高エネルギー重イオンを入射したときの重イオンの飛跡やエネルギー付与、電離や励起の分布や生じた活性種の反応を 3 次元的に時間分解で追跡可能なモンテカルロコードを構築した。さらに、DNA 鎖に生じる一本鎖や二本鎖

切断、あるいは塩基損傷などを評価する計算コードの高度化を行った。

上記モンテカルロコードにより、重イオンによる細胞集団・細胞核内での空間的な微視的線量分布および直接・間接効果双方による DNA 損傷分布のモンテカルロシミュレーション解析を行い、実験データとの比較により、その妥当性を確認した。この中で、C イオンの動径方向に生じる DNA 損傷分布を明らかにした (図 6)。すなわち、2 本鎖切断 (DSB) やさらに複雑な損傷サイトについては、9 割以上で直接効果が関与し、LET に伴い増加し、かつトラック構造のごく中心部分に生成することを明らかにした。一方、DNA 一本鎖切断 (SSB) については、半数近くが OH ラジカルの間接作用により生じ、デルタ線によっても生じるため、LET が低いほど収率も高く、広く分布することが分かった。さらに、重イオン照射による水溶液中 DNA 鎖に生じる塩基損傷と鎖切断からなる複雑な損傷の実験およびシミュレーション解析を行い、OH ラジカル等水分解活性種を介する間接効果がクラスター損傷収率の LET 依存性を、単純増加や減少ではなく、ピークを持つなど複雑な形状にする可能性を示した。細胞致死率等の生物影響は、LET に対してピークを持つことが知られており、間接効果が大きく寄与すると考えられている塩基損傷を含む複雑な損傷サイトの重要性を示唆するものと考えている。

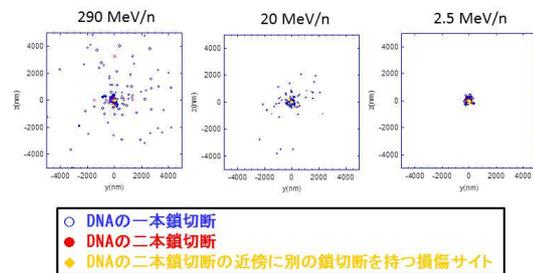


図 6 異なるエネルギーを有する C イオン照射した時の DNA 損傷分布

### 展望

重イオン照射によって引き起こされる現象の本質が、空間および時間分解計測や理論解析により明らかになりつつある。これにより、重イオンを利用した高度先進医療や植物の品種改良、分子生物学の飛躍的な展開が期待される。同時に、重イオンを用いた有機無機ハイブリット材料やナノ材料、バイオ材料創製など、世界をリードする重イオンサイエンスの確立が期待される。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 34 件)

① K. Iwamatsu, M. Taguchi, Y. Sugo, S. Kurashima, and Y. Katsumura, Concentration and incident energy dependences of transient species in water by  $H^+$  ion irradiation. *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, 査読有、36(2), (2011) 329-332.

② M. Taguchi, G. Baldacchino, S. Kurashima, A. Kimura, Y. Sugo, Y. Katsumura, and K. Hirota, Transient absorption measurement system using pulsed energetic ion. *Radiat. Phys. Chem.*, 査読有、78, (2009) 1169-1174.

DOI: 10.1016/j.radphyschem.2009.05.019

③ M. Taguchi, A. Kimura, R. Watanabe and K. Hirota, Estimation of yields of hydroxyl radicals in water under various energy heavy ions. *Radiat. Res.*, 査読有、171, (2009) 254-263.

DOI:10.1667/RR1445.1

[学会発表] (計 60 件)

① K. Iwamatsu, M. Taguchi, Y. Sugo, S. Kurashima, S. Yamashita, Y. Katsumura, Time-resolved Analysis of Reactions in Water by Heavy Ion. -  $Br_2^{\cdot-}$  Formation Yield in NaBr Aqueous Solution-.

8th International Symposium on Swift Heavy Ions ion Matter, October 27, 2012, Kyoto University (Kyoto, Japan).

② M. Taguchi, K. Iwamatsu, Y. Sugo, S. Kurashima, M. Yamaguchi and Y. Katsumura, Pulse radiolysis of water by energetic heavy ion, 12th Tihany symposium on radiation chemistry, 2011.9.1, Hungary, Zalakaros, Hunguest Hotel Freya.

③ M. Taguchi, Y. Sugo, K. Iwamatsu, A. Kimura, S. Kurashima and Y. Katsumura, Observation of heavy ion induced transient species in water by spectroscopic technique, 3rd Asia Pacific Symposium on Radiation Chemistry and 10th Trombay Symposium on Radiation & Photochemistry (APSRC-TSRP-2010), 2010.9.14, India, Lonavala, Treasure Island Resort.

[図書] (計 1 件)

① Y. Hatano, Y. Katsumura, and A. Mozumder, CRC/Taylor & Francis Group, USA, Charged Particle and Photon Interactions with Matter -Recent Advances, Applications, and Interfaces-, 2010, 1023

[その他]

ホームページ等

[http://www.taka.jaea.go.jp/eimr\\_div/EnvRadProcess/index\\_j.html](http://www.taka.jaea.go.jp/eimr_div/EnvRadProcess/index_j.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田口 光正 (TAGUCHI MITSUMASA)

独立行政法人日本原子力研究開発機構・量子ビーム応用研究部門・研究主幹

研究者番号：60343943

### (2) 研究分担者

勝村 庸介 (KATSUMURA YOSUKE)

東京大学・工学(系)研究科・教授

研究者番号：70111466

渡辺 立子 (WATANABE RITSUKO)

独立行政法人日本原子力研究開発機構・

原子力基礎工学部門・研究主幹

研究者番号：10360439

須郷 由美 (SUGO YUMI)

独立行政法人日本原子力研究開発機構・量子ビーム応用研究部門・研究副主幹

研究者番号：90354836

倉島 俊 (KURASHIMA SATOSHI)

独立行政法人日本原子力研究開発機構・高

崎量子応用研究所・研究副主幹

研究者番号：50354957

### (3) 連携研究者

小林 泰彦 (KOBAYASHI YASUHIKO)

独立行政法人日本原子力研究開発機構・

量子ビーム応用研究部門・研究主席

研究者番号：50354957