

高エネルギー重粒子線による水の放射線分解

Water Radiolysis with High-Energy Heavy Ions

山下 真一 放射線作用基礎過程研究グループ
Shinichi Yamashita Basic Radiation Research Group



- がん治療などの実用において重要となる条件の下、重粒子線(イオンビーム)による水の放射線分解における「主要生成物の収量(収率)」を測定し、これを拡張し、「トラック内での水分解ラジカルの時間挙動」も実験的に抽出しました。
- エネルギーが10-500 MeV/uのHe, C, Ne, Si, Ar, Feイオンの重粒子線に対する主要水分解生成物($\cdot\text{OH}$, e^-_{aq} , H_2O_2)のプライマリ収量を初めて取得し、これにより既存の理論計算の妥当性を実験的に裏付けることに成功しました。
- 計算の詳細から、「ラジカル捕捉反応の生成物がさらに水分解ラジカルを捕捉する、といった低LET放射線では観測されない反応が重粒子線トラックでは無視できない」ことや「重粒子線トラック内での $\cdot\text{OH}$ の密集度が評価でき、生物効果の指標(RBE)と類似の傾向となる」ことが示唆されました。
- Water radiolysis with heavy ions has been investigated through yield measurement at conditions which are important in practical uses such as cancer therapy, and temporal behavior of water radicals in heavy-ion tracks has also been extracted experimentally.
- Primary yields of main water decomposition products, $\cdot\text{OH}$, e^-_{aq} and H_2O_2 , have been determined for water radiolysis with He, C, Ne, Si, Ar and Fe ions of energies from 10 to 500 MeV/u (energy per nucleon), which showed validity of an existing theoretical simulation of water radiolysis with high-energy heavy ions.
- Based on details of the simulation, it is implied that reactions which are not observed in low-LET radiolysis can be non-negligible in high-LET radiolysis and that relative density of $\cdot\text{OH}$ in heavy ion tracks, of which tendency was similar to RBE, could be estimated.

概要

一般的に広く利用されている電子線やガンマ線は低LET放射線(用語1)に分類され、これらと比べて重粒子線(イオンビーム)(用語2)が特異な照射効果を有することが現象論的に知られています。特に高頻度で細胞死を引き起こすなどといった生物学的影響の特異性は顕著です。これは「高LET放射線である重粒子線が周囲へ付与するエネルギーの密度が高いため放射線損傷ができる密度も高くなるため」と説明されています。エネルギー付与が高く、分解生成物が密に分布する領域をトラック(用語3)と呼びます。トラックは非常に小さく、psから μs という短い時間で姿を大きく変えるため、その構造や時間変化はよく分かっていません。一方、自然界の乱雑さをモンテカルロ法で取り入れてトラックを理論的に描く研究も行われてはいるものの、計算の妥当性

を評価できるほどの実験的データがないことが問題でした。そこで「トラックを見たい」という願望から多様な重粒子線(イオン種、エネルギー)に対して実験的に水分解生成物の収率を測定し、理論計算を補完的に用いて重粒子線のトラック構造について調べてきました。この結果、既存のモンテカルロ計算およびそこで得られるトラック構造の妥当性に対して初めて実験的根拠を与えることができました。さらに、低LET放射線では観測されない化学反応が重粒子線トラック内では無視できないほど起こり得ることも示唆されました。

本研究は東京大学のグループ、Sherbrooke 大学 J.-P. Jay-Gerin 教授のグループと共同で、特に実験は放射線医学総合研究所 HIMAC の共同利用研究として実施しています。成果は Radiation Physics and Chemistry 誌および Radiation Research 誌に掲載されています[1-3]。

1. 研究の背景

重粒子線の生物学的特徴はがん治療に適し、十分な臨床試験を経て実用化され、外科療法に匹敵する実績を上げています。これは重粒子線が特異な照射効果を有するため、例えば同じ線量でも細胞死が起こる頻度は高くなります。しかし、こうした特異性が生じるメカニズムは未だよく分っていません。そこで生体主成分である水が重粒子線によりどう分解されるかが重要と言えます。水は最もありふれた物質であるものの、重粒子線による放射線分解となると詳しくは分かっていません。既往の研究では低エネルギー (<10 MeV/u: /uは“核子あたり”の意)の軽い(H, He)重粒子線が用いられています。そこで本研究では高エネルギー (10-500 MeV/u)の重い(He, C, Ne, Si, Ar, Fe)重粒子線に対する水分解生成物の収量を測定し、これを足掛かりとしてトラック構造の解明、さらには重粒子線の特異性の由来の解明を目指しています。

2. 水の放射線分解の一般的描像

(1) 物理過程および物理化学過程(1 psまで)

水分子は放射線からエネルギーを受け取ってイオン化または励起します。イオン化により弾き出された電子(二次電子)も周囲の水にエネルギーを付与して熱化し、水和電子(e_{aq}^-) (用語4)と呼ばれる準安定な溶媒和構造を形成します。一方、電子を失った水(H_2O^+)は周囲の水分子に H^+ を与え、ヒドロキシルラジカル($\cdot OH$)となります。また、励起水分子(H_2O^*)は主に水素原子($H\cdot$)と $\cdot OH$ に解離します。イオン化の方が励起より割合が多いため、水は主に $\cdot OH$ と e_{aq}^- 、そして少量の $H\cdot$ に分解されます。ここまでの過程は収率から見ると放射線の種類にあまり依存しません。しかし、生成物の空間分布は大きく異なります。図1に1 psにおけるトラック構造(既存のモンテカルロ計算[4])の例を示します。

(2) 不均一系における化学過程(1 ps ~ 100 ns)

トラック中心部に密集して形成される初期生成物の多くはラジカル(用語5)で反応性に富むため相互に反応します。これをトラック内反応と呼びます。これと並行して周囲への拡散も起こるため、放射線通過から100ns経つ頃にはほぼ均一な空間分布となります。この100nsでの収量を“プライマリ収量”と呼びます。トラック構造は線質によって異なるた

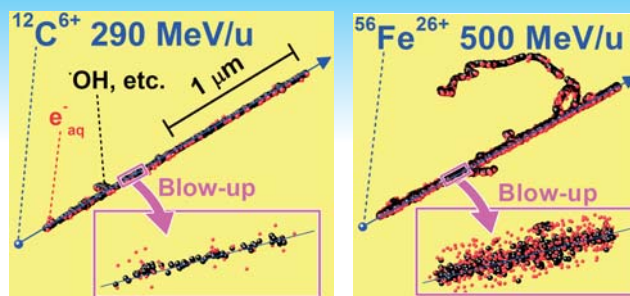


図1 重粒子通過後1 psにおけるトラック構造(モンテカルロ計算 [4])。左図は $^{12}C^{6+}$ 290 MeV/u、右図は $^{56}Fe^{26+}$ 500 MeV/u (LETはそれぞれ13と185 eV/nm)で、赤点は e_{aq}^- 、黒点はその他の生成物です。
Fig.1 Track structures at 1 ps after passage of heavy ions (Monte-Carlo Calculation [4]). Left and right panels are for $^{12}C^{6+}$ 290 MeV/u and $^{56}Fe^{26+}$ 500 MeV/u with LET of 13 and 185 eV/nm, respectively. Red dot represents e_{aq}^- , and black dot does other products such as $\cdot OH$.

め、初期生成物の密集度、ひいては1 psから100 nsの現象、さらにはプライマリ収量も線質に依存します。

3. 研究の内容

HIMACからの重粒子線

がん治療で使用する数100 MeV/uという高いエネルギーまで重粒子線を加速できる装置は世界的に少なく、本研究では放射線医学総合研究所の重粒子がん治療装置HIMACで治療用の $^{12}C^{6+}$ 400 MeV/uの他、 $^4He^{2+}$ 150 MeV/uや $^{56}Fe^{26+}$ 500 MeV/uなども使用し、エネルギー吸収材を上流に置くなどしてLETを2-700 eV/nmと広く変化させました[2]。

捕捉剤を用いた短寿命化学種の転換

上記の重粒子線は定常ビームであるため、瞬間的に活性種を作ってその挙動を直接追跡することはできません。そこで捕捉剤(S)を用いて寿命の短い水分解ラジカル(R)を安定な生成物(P)に転換し、これを定量することで水分解ラジカルの生成量を間接的に測定しました。ちなみに捕捉剤は水分解ラジカルとの反応性が高い化学種のことで、以下の反応を捕捉反応と呼びます。



十分低い線量のとき、水分解ラジカルの濃度[R]は捕捉剤の濃度[S]より十分に低く、[S]の変化は無視でき、反応(1)は以下の擬一次反応と見なせます。



この($k_S[S]$) s^{-1} は捕捉能と呼ばれ、逆数($k_S[S]$) $^{-1}$ sが時間の次元を有し、捕捉反応が起こる時間スケール t_S sを表します。つまり捕捉剤濃度によって t_S が制御でき、捕捉剤濃度が数mMのとき t_S は100 ns程度となります。例えば e_{aq}^- のプライマリ収量測定では1 mMの $NaNO_3$ 水溶液中で起こる以下の反応を利用しました。



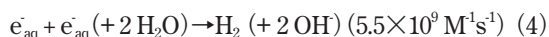
実際には $\text{NO}_3^{2\cdot-}$ を、感度良く検出できる NO_2 に転換してから定量し、 e_{aq}^- の収量を決定しました[1]。

モンテカルロ計算

Sherbrooke大学のグループのモンテカルロ計算コードは水分解生成物収量の報告値をよく再現しています[4]。これまでの報告にはない条件で本研究の収量測定は行っているため、我々の測定値を彼らの計算結果と比較し、実験と理論の両面から考察を重ねています。なお、図1のモンテカルロ計算は彼らのコードで実施しました。

プライマリ収量からみたトラック構造[1,2]

図2にプライマリ収量の測定結果とモンテカルロ計算による理論値[4]をそれぞれシンボルと線でG値(用語6)として示します。色はイオン種ごとに使い分けています。測定値と計算値がよく対応している他、LET増加に伴いラジカル($\cdot\text{OH}$, e_{aq}^-)収量が減り、これに対応して分子(H_2O_2)収量が増えています。これはLETの増加によりラジカル密度が高くなり、以下のようなトラック内反応が増えているためです。



細かく見ると同じLETでも軽いイオンほど低いラジカル収量になっています。これは「LETが放射線の進行方向に沿った一次元的なエネルギー付与密度を与えるだけでこれに垂直な方向のトラック構

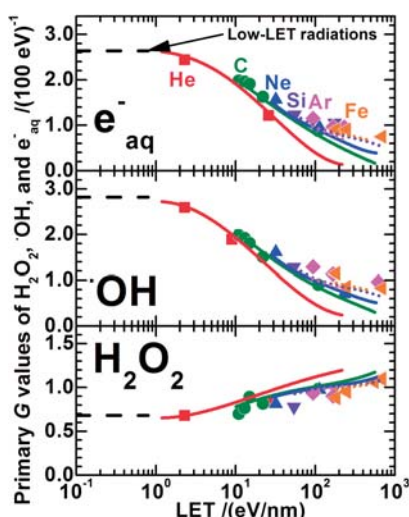


図2 主要な水分解生成物のプライマリ収量。

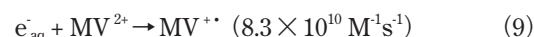
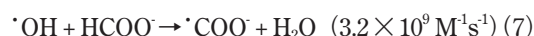
上中下段がそれぞれ e_{aq}^- 、 $\cdot\text{OH}$ 、 H_2O_2 のプライマリ収量 (G値) で、シンボルは本研究の測定結果、線はモンテカルロ計算による報告値[4]です。色はイオン種ごとに異なるものを使用しており、黒の破線は低LET放射線で確立されている値です。

Fig.2 Primary yields of main products in water radiolysis. Upper, middle and bottom panels show primary yields of e_{aq}^- , $\cdot\text{OH}$ and H_2O_2 , respectively, in terms of G value. Symbols are experimental results of the present work, and solid lines are Monte-Carlo simulation results in literature [4]. Colors identify ion-types, and black dashed lines show well-established values for low-LET radiation.

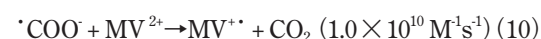
造が記述されていないため」と言えます。軽いイオンのトラックほど飛跡に垂直な方向に狭くて密なため、トラック内反応が激しく、水分解ラジカルが生き残りにくくなると分かりました。

水分解ラジカルの時間挙動[3]

次に捕捉剤濃度を積極的に変化させ、水分解ラジカルの時間挙動を抽出しました。この際、起こる捕捉反応が以下のようによく分っている酸アニオン(HCOO^-)とメチルビオローゲンカチオン(MV^{2+})を含む水溶液を用いました。



$\cdot\text{COO}^-$ は引き続き次の反応を起こします。



最終的には3つの水分解ラジカル($\cdot\text{OH}$, H^+ , e_{aq}^-)が1つの MV^{2+} を $\text{MV}^{\cdot+}$ に還元します。 $\text{MV}^{\cdot+}$ は安定で可視領域に強い光吸収があるため容易に定量でき、 $\text{MV}^{\cdot+}$ のG値は水分解ラジカルの量と見なせます。さらに HCOO^- 濃度を0.01-2 Mと変えたことは反応(7)が起こる時間スケールを40-0.2 nsと変えたことに対応します。図3には測定した $\text{MV}^{\cdot+}$ のG値を捕捉時間スケールに対してプロットしてあります(凡例は図2と同様)。時間の進行(図の右から左)に伴って水分解ラジカルが減っていく様子を読み取れ、LETの高い重粒子線ほど系統的に低くなっています。つまりLET増加に伴って水分解ラジカルのトラック内密度が増加し、トラック内で消滅する割合が増えると確認できます。より定量的に議論するためモンテカルロ計算での再現を試みました。この

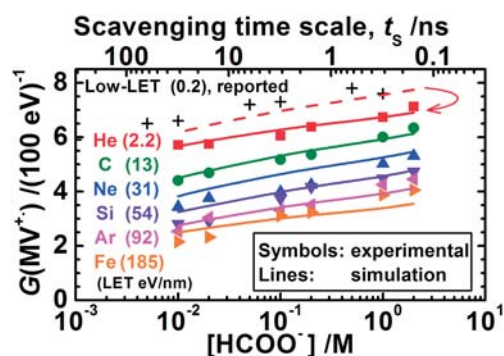


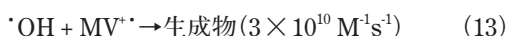
図3 $\text{MV}^{\cdot+}$ 収量の捕捉剤濃度(捕捉時間スケール)依存性。図2と同様にシンボルは測定結果、線はモンテカルロ計算結果で、低LETでの測定結果のみ報告値です。点線と実線はそれぞれ反応(12)を考慮する前と後の計算結果です。

Fig.3 Yield of $\text{MV}^{\cdot+}$ as a function of scavenging time scale. Similarly to Fig. 2, symbols and lines are experimental and Monte-Carlo simulation results, respectively. Solid and dashed lines are results before and after taking reaction (12) into consideration, respectively. Note that only experimental results for low-LET radiation are reported data.

際、上記の反応(7)–(10)以外にも、報告のある反応(反応(11)など)は全て考慮しました。



その結果、図3に破線で示す結果が得られ、 $\text{MV}^{\cdot+}$ 収量が過大評価されると分かりました。ここでは、煩雑さを避けるためHeのみ掲載してあります。そこで「低LET放射線では観測されない反応であっても重粒子線トラックでは無視できないほど起こり得る」と考え、反応(12)、(13)を追加しました。



再度計算を行ったところ実線で示す結果が得られ、シンボルとの良い一致から分かるように測定結果の再現に成功したと言え、モンテカルロ計算における個々の反応の寄与を調べました。特にLETの高い重粒子線トラックでは、反応(11)の寄与が大きくなっていました。この反応の起こる量、すなわちこの反応でできる生成物の収量は、トラック内での「 $\cdot\text{OH}$ の密集度」を表すと解釈できます(詳細は[3])。この収量を図4にLETの関数として示します。LET増加に伴って「 $\cdot\text{OH}$ の密集度」は3-4倍に増

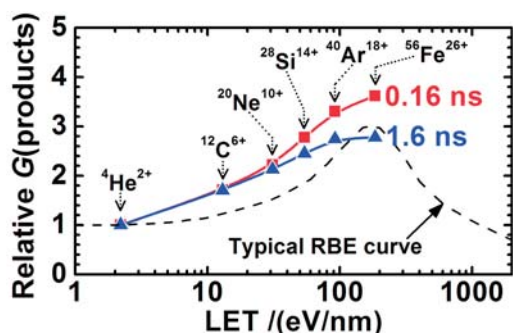


図4 反応(11)の生成物収量のLET依存性
捕捉時間スケールが0.16および1.6 nsの条件でのモンテカルロ計算結果で、データ点(LET 22, 13, 31, 54, 92, 185 eV/nm)は左から順に $^4\text{He}^{2+}$, $^{12}\text{C}^{6+}$, $^{20}\text{Ne}^{10+}$, $^{28}\text{Si}^{14+}$, $^{40}\text{Ar}^{18+}$, $^{56}\text{Fe}^{26+}$ の結果です。

Fig.4 Products yield of reaction (11) as a function of LET. Data are results of Monte-Carlo simulation with scavenging time scale of 0.16 and 1.6 ns. Data points, of which LET are 22, 13, 31, 54, 92 and 185 eV/nm, correspond to heavy ions of $^4\text{He}^{2+}$, $^{12}\text{C}^{6+}$, $^{20}\text{Ne}^{10+}$, $^{28}\text{Si}^{14+}$, $^{40}\text{Ar}^{18+}$ and $^{56}\text{Fe}^{26+}$, respectively.

用語の説明

1. LET (Linear Energy Transfer: 線エネルギー付与)

放射線が単位長さの飛跡の間に周囲へ付与するエネルギーと定義され、阻止能とほぼ同義です。

2. 重粒子線 (heavy-ion beam / swift heavy ions)

広義では電子よりも重い荷電粒子線を指し、狭義ではプロトンなどを除いた比較的重いものを指します。質量が大きいうえに加えて、電荷が大きいため物質を通過する際の電氣的相互作用が大きく、LETが高くなります。

3. トラック (track)

放射線の飛跡あるいはエネルギー付与の起こる飛跡に沿った領域や放射線分解生成物が密集した局所領域のことも指します。

加し、黒の点線で示したRBE(生物効果の指標)と類似の傾向を示しています。生物学的には修復機構など、複雑に絡み合う多くの要因を考える必要があるものの、「 $\cdot\text{OH}$ の密集度」は「 $\cdot\text{OH}$ が与える初期損傷の密集度」に関係し、重粒子線特有の生物学的効果の解明に寄与すると期待されます。

4. 成果の意義と波及効果

実用上重要な条件下において、収量データを広いLETの範囲で測定し、複数の主要生成物の収量を測定したことで高エネルギー重粒子線による水の放射線分解の全体像が明らかになってきました。また、既存の理論計算に実験的根拠を与えることにも成功しました。さらに、重粒子線トラック内では低LET放射線では無視できる反応が重要となる可能性が示唆され、類似の反応は生体細胞中でも起こり得ると考えられます。例えばがん細胞を殺し、正常細胞を護るのに効果的な細胞環境の追究に役立ちます。

5. 今後の予定

高感度な発光分析による測定に着手している他[5]、高LET放射線で特異的に生成すると理論予測[4]されている酸素やスーパーオキシドラジカルアニオンの収量測定により主要生成物を中心に発展してきたトラック構造理論に新たなメスを入れる予定です。これらの化学種は生物学的に重要な活性酸素の発生源またはそのものでもあります。

参考文献

- [1] S. Yamashita, *et al.*, *Radiat. Phys. Chem.* **77**, 439 (2008).
- [2] S. Yamashita, *et al.*, *Radiat. Phys. Chem.* **77**, 1224 (2008).
- [3] S. Yamashita, J.-P. Jay-Gerin, *et al.*, *Radiat. Res.* **170**, 521 (2008).
- [4] J. Meesungnoen and J.-P. Jay-Gerin, *J. Phys. Chem. A* **109**, 6406 (2005).
- [5] G. Baldacchino, S. Yamashita, *et al.*, *Chem. Phys. Lett.* **468**, 275 (2009).

4. 水和電子 (hydrated electron, e_{aq}^-)

放射線により水から弾き出された電子が周囲の水分子を配向させて準安定な状態になったもので、溶媒が水以外の場合には溶媒和電子 (solvated electron, e_{sol}^-) と呼ばれます。

5. ラジカル (radical / free radical)

不対電子を有する分子(ヒドロキシルラジカルなど)や原子(水素原子など)のことで、 e_{aq}^- などの溶媒和電子も含まれます。反応性に富み、短寿命なものが多いです。

6. G値 (G value)

放射線分解における収率を表し、100eVの吸収エネルギーで生成または消滅する粒子数と定義されます。時間とともに変化し、SI単位とは $1 (100 \text{ eV})^{-1} \sim 0.1 \mu\text{mol/J}$ と対応します。