HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Geant4-DNAを用いた水放射線分解生成種の定量評価
Author(s)	馬場, 健太郎
Citation	北海道大学. 博士(医理工学) 甲第15036号
Issue Date	2022-03-24
DOI	10.14943/doctoral.k15036
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/86137
Type	theses (doctoral)
File Information	Kentaro_Baba.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文

Geant4-DNA を用いた水放射線分解生成種の定量評価

(Quantitative estimation of G-value of water radiolysis species using Geant4-DNA)

2022 年 3 月

北 海 道 大 学

馬 場 健 太 郎

学 位 論 文

Geant4-DNA を用いた水放射線分解生成種の定量評価

(Quantitative estimation of G-value of water radiolysis species using Geant4-DNA)

2022 年 3 月

北 海 道 大 学

馬 場 健 太 郎

目次

発表論文目録および学会発表目録.....1

緒言.....2

略語表.....3

1. 粒子線ブラッグピーク領域における水放射線分解生成種の定量評価.....4

1.1. 緒言.....4

1.2. 方法.....8

1.2.1. Geant4-DNA シミュレーション.....8

1.2.2. 水放射線分解生成種のＧ値の時間依存性.....9

1.2.3. 水放射線分解生成種のＧ値の LET 依存性.....11

1.2.4. 測定データ.....13

1.3. 結果.....14

1.3.1. 水放射線分解生成種のＧ値の時間依存性.....14

1.3.2. 水放射線分解生成種のＧ値の LET 依存性.....18

1.4. 考察.....23

1.5. 小括.....25

2. 粒子線の多重イオン化プロセスの果たす役割.....26

2.1. 緒言.....26

2.2. 方法.....28

2.2.1. 多重イオン化プロセスの実装 28

2.2.2. 水放射線分解生成種のＧ値の LET 依存性 32

2.3. 結果 33

2.3.1. 水放射線分解生成種のＧ値の LET 依存性 33

2.4. 考察 37

2.5. 小括 40

3. 総括および結論 41

謝辞 42

引用文献 43

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Kentaro Baba, Tamon Kusumoto, Shogo Okada, Ryo Ogawara, Satoshi Kodaira, Quentin Raffy, Rémi Barillon, Nicolas Ludwig, Catherine Galindo, Philippe Peaupardin, and Masayori Ishikawa
   "Quantitative estimation of track segment yields of water radiolysis species under heavy ions around Bragg peak energies using Geant4-DNA"
   Scientific Reports, 11, 1 (2021).

2. Kentaro Baba, Tamon Kusumoto, Shogo Okada, and Masayori Ishikawa
   "A simulation-based study on water radiolysis species for $^{1}H^{1+}$, $^{4}He^{2+}$, and $^{12}C^{6+}$ ion beams with multiple ionization using Geant4-DNA"
   Journal Applied Physics, 129, 244702 (2021).

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 馬場 健太郎、飯田 光、石川 正純
   「多芯型 SOF 検出器開発に向けた中性子エネルギー成分別照射量評価手法の検討」
   第 16 回日本中性子捕捉療法学会学術大会
   2019 年 9 月 7〜8 日、京都大学キャンパス 宇治おうばくプラザ

2. 馬場 健太郎、石川 正純
   「Scintillator with Optical Fiber（SOF）検出器と水ファントムを用いた中性子エネルギースペクトル推定手法の検討」
   第 16 回日本中性子捕捉療法学会学術大会
   2019 年 9 月 7〜8 日、京都大学キャンパス 宇治おうばくプラザ

緒言

放射線がん治療は生活の質（QOL）を維持しながら治療を行えるという利点から大きな注目を浴びている。特に、陽子線や炭素イオン線などの粒子線がもつ放射線生物学的特徴はがん治療に適しており、十分な臨床試験を経て実用化され、外科療法に勝るとも劣らない実績を上げている。これは粒子線が特異な照射効果を有するためであり、例えば粒子線の生物学的効果比（RBE）が高いことや、酸素増感比（OER）が小さいことが挙げられる。こうした特異性は現象論的によく調べられており実際の治療計画でも考慮されているものの、生じる詳細なメカニズムは未だよく分っていない。近年では、粒子線のもつ特異性を説明するには生体主成分の水が粒子線によりどう分解されるかが重要であるとされている。

そこで、信頼性の高い放射線治療を実現するには水の放射線分解生成種が粒子線治療の生物学的影響・治療効果においてどのような役割を果たすのか解明する必要があると考え、オープンソースのモンテカルロシミュレーションツールキット「Geant4-DNA」を用いて放射線分解により生じる化学種（ラジカルなど）の化学反応過程を計算することで、粒子線照射下における水の放射線分解生成種の定量評価に取り組んだ。

第 1 章では、粒子線ブラッグピーク周辺のエネルギー領域における OH ラジカル収量（G 値）の定量評価を試みた。周囲と比べて格段に高いエネルギー付与密度が期待できるブラッグピーク周辺では、イオントラックに沿って高密度に放射線分解生成種が生成されるため、ラジカル同士の反応をより正確にシミュレートしなければ実験値を再現する結果を得ることはできない。本研究では、Geant4-DNA version 10.05.p01 には未実装であった化学種（$O^{\bullet-}$, O_2, $O_2^{\bullet-}$, $HO_2^{\bullet}$, HO_2^{-}）とこれらが関与する化学反応を新たに計算に追加することによって、これまでシミュレーション計算で再現することが困難であった重イオン線ブラッグピーク周辺のエネルギー領域における OH ラジカルの G 値の実験値を再現することに成功した。しかし、典型的な水の放射線分解生成種である OH ラジカル、水和電子に関しては 1 eV/nm から 700 eV/nm の広い LET 範囲で実験値を再現することができたが、H_2O_2 の G 値に関して LET が 200 eV/nm を超える領域にてシミュレーションの計算結果は実測結果と異なる傾向を示した。この不一致は Geant4-DNA にて多重イオン化プロセスを考慮していないことに起因していると考えた。

第 2 章では新たに多重イオン化の物理、物理化学、化学プロセスを開発し、拡張機能として Geant4-DNA version 10.07.p01 に組み込み計算を行った。多重イオン化プロセスを考慮することで、これまで再現できなかった LET が 200 eV/nm を超える領域における H_2O_2 の G 値の実験値を再現することに成功した。また、多重イオン化プロセスを考慮することで、空気を含まない水においても放射線分解により生成した化学種同士の反応から酸素が形成されることが確認でき、先行研究で指摘されていた「トラック内酸素仮説」と一致する結果が得られた。

水の放射線分解生成種は LET だけではなく照射するイオン種の影響も受けるため、たとえ LET が等しい場合でもイオン種が異なる場合、OH ラジカル、水和電子、H_2O_2 の G 値は異なることが知られている。LET に代わるパラメータとして $(Z_{eff}/\beta)^2$ を用いることで、異なるイオン線照射に対する差異が小さくなりシミュレーションで得られた G 値を統一的に表すことができる可能性が示された。

粒子線がん治療において、生物学的影響に寄与する放射線分解により生じる化学種（ラジカルなど）の挙動をモンテカルロシミュレーションによって精度よく考慮できる治療計画が実現すれば、治療効果を最大化するだけでなく、周囲の正常組織への影響を最小限にとどめることができる可能性があるため、医療被ばくを抑えるという観点からも大きな意義をもつ研究となることが期待できる。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

7OH-C3CA	7-hydroxyl-coumarin-3-carboxylic acid
C3CA	Coumarin-3-carboxylic acid
DNA	Deoxyribonucleic acid
Geant4	GEometry ANd Tracking
LET	Linear energy transfer
PTSim	Particle Therapy Simulation Framework
QOL	Quality of life
RBE	Relative biological effectiveness

1. 粒子線ブラッグピーク領域における水放射線分解生成種の定量評価

1.1. 緒言

電離放射線は医療、エネルギー、または産業などの幅広い分野で使用されている。医療分野では、がん細胞を直接的または間接的に破壊するために使用される。生体が電離放射線にさらされると、直接作用と間接作用の 2 種類の作用がはたらく。直接作用は物理的なものであり、生体分子自体のイオン化または励起によって損傷が起こる。一方、間接作用では生体主成分の水分子のイオン化と励起からフリーラジカルが発生し、これが生体分子と反応することで損傷が起こる。生体中では最も重要な分子損傷は DNA（デオキシリボ核酸）で起こり、これは DNA 鎖の切断を誘発する。フリーラジカルは主に水分子の放射線分解に由来しており、反応性が高いことが知られている。特にヒドロキシラジカル（OH ラジカル）は DNA の一本鎖切断の 65%に関与するとされる(Nikjoo et al., 1997)。水の放射線分解の一般的解釈を図 1-1 に示す。水の放射線分解反応は、電離放射線照射直後からダイナミックに進行する。この放射線分解反応過程は時間領域によって特徴的であり、「物理過程」、「物理化学過程」、「化学過程」の大きく 3 つのタイムステージに分けられる(Henglein, 1991; Morawetz, 1987; Muroya, 2017)。

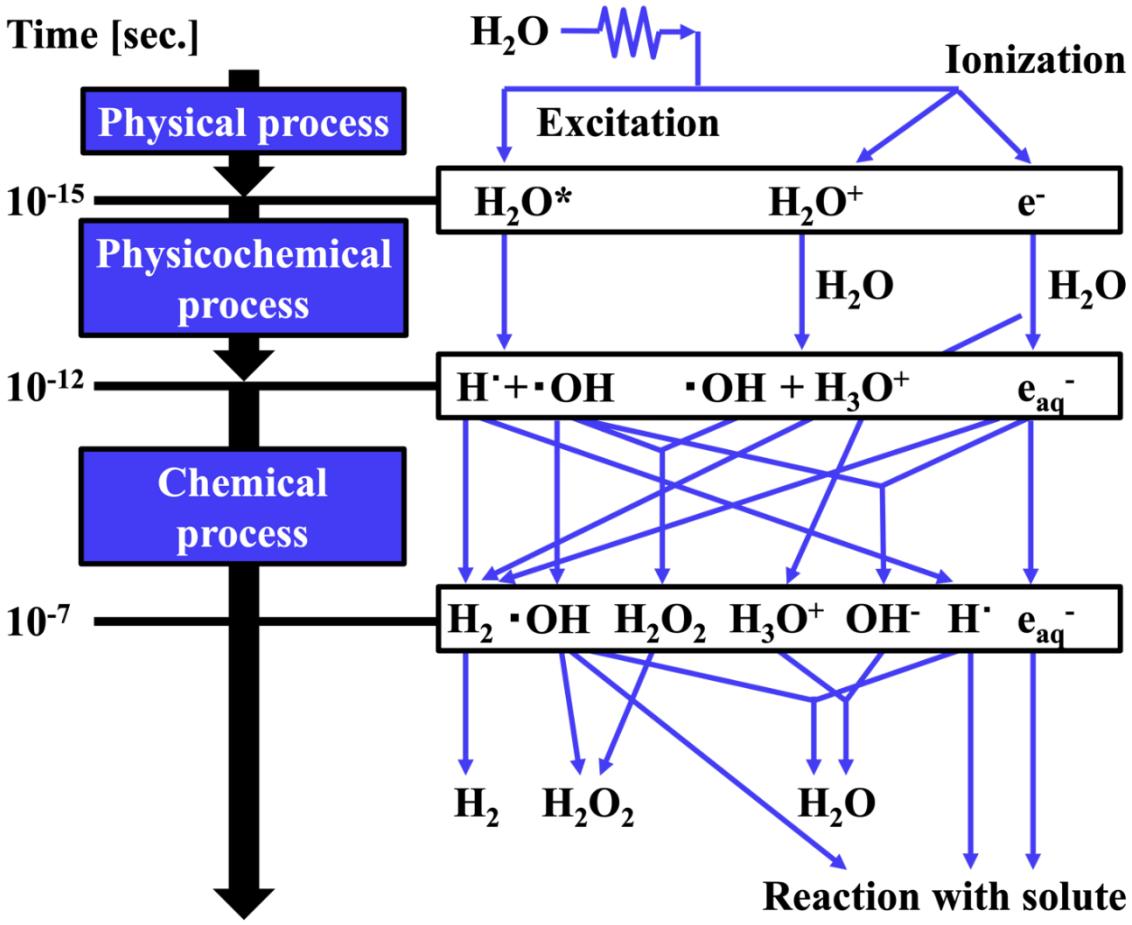

図 1-1：水の放射線分解スキームの概要図 (Muroya, 2017)

照射後 1 フェムト秒以内（～10^{-15} 秒）に電離放射線のエネルギーは溶媒である水に伝達される。この非常に高速に起こる反応は「物理過程」と呼ばれる。溶媒に伝達されたエネルギーの量が、水分子の電子軌道から電子を剥ぎ取るのに十分である場合、水分子は電離し、二次電子が弾き出される。溶媒に伝達されたエネルギーの量がイオン化エネルギーよりも小さい場合は水分子の励起が起こる。

$$H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$$

$$H_2O \rightarrow H_2O^*$$

照射後 1 ピコ秒以内（～10^{-12} 秒）の「物理化学過程」にて、不安定な H_2O^+は周囲の水分子と急速に反応し、ヒドロニウムイオン（H_3O^+）と OH ラジカル（•OH）を形成する。同様に励起状態の水分子も解離し、水素ラジカル（$H^\bullet$）と OH ラジカルを形成する。

$$H_2O^+ + H_2O \rightarrow H_3O^+ + \bullet OH$$

$$H_2O^* \rightarrow H^\bullet + \bullet OH$$

また、電離によって発生した高い運動エネルギーを持つ二次電子は閾値（7.3 eV）以下になるまで溶媒分子との相互作用で運動エネルギーを失い、やがて熱エネルギーに達することで熱化が起こる。ここで、熱エネルギーE_{th} はボルツマン定数 k_B（8.617×10^{-5} eV/K）と絶対温度 T（298 K）から $E_{th} = k_BT$ で表され、摂氏 25℃においては 25 meV である。熱化された電子は不完全な溶媒和状態を経て水和電子（e_{aq}^-）にいたる。ここまでの時間領域で発生した中間活性種（H_3O^+, e_{aq}^-, $H^\bullet$, •OH）は空間的にエネルギー付与点近傍（< 10 nm）に局在してスパーを形成する(Muroya, 2017)。

照射後ピコ秒から約 1 マイクロ秒（～10^{-6} 秒）まで続く「化学過程」では、スパー内に生成した中間活性種はブラウン運動によって拡散しつつ互いに反応する（スパー内・スパー間反応）。スパー拡散反応過程の概略を図 1-2 に示す。一部の活性種は、溶液中で生成された他の活性種と反応することなく、照射された溶媒中に分散する。これらの反応によりラジカル性の化学種（e_{aq}^-, $H^\bullet$, •OH）は消費され、分子性の化学種（H_2, H_2O_2）が生成される。照射後マイクロ秒までにはすべての化学種が溶媒中に均一に分布するようになり、スパー反応は終了する。ここまでの放射線分解過程は高速に進むため、本質的に外乱の影響を受けにくいと言えるが、これらに変化を与える要因として電離放射線の LET および線質の影響などが挙げられる。

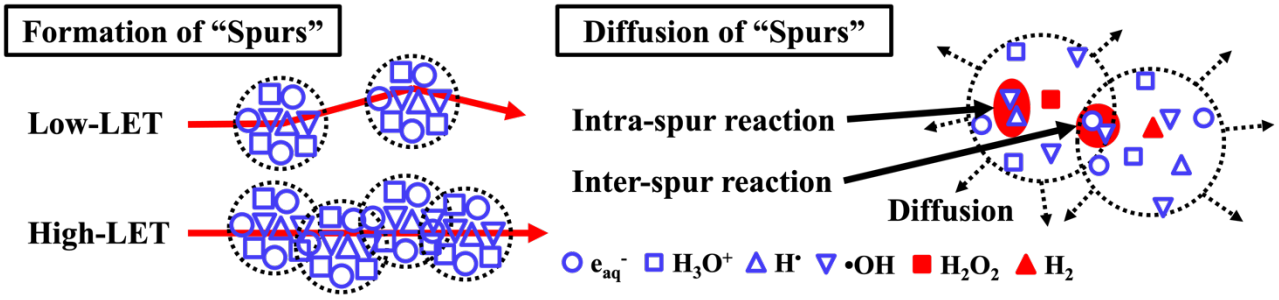

図 1-2：スパー拡散反応過程の概略図

LET とは「単位長さ（厚さ）の標的物質が放射線から受け取るエネルギー」と定義され、単位長さ dx、付与エネルギーdE を用いて LET = -dE/dx として表される。LET は荷電粒子の阻止能と見なすことができ、Bethe-Bloch の式によって以下のように表される。

$$-\frac{1}{\rho}\frac{dE}{dx} = D\frac{Z}{A}z^2\frac{1}{\beta^2}\left(\ln\left[\frac{2mc^2\beta^2}{I(1-\beta^2)}\right] - \beta^2 - \frac{\delta}{2}\right) \qquad (1\text{-}1)$$

ただし、$\beta = \frac{V}{c}$, $D = \frac{e^4 n}{4\pi\epsilon_0^2 mc^2\rho}\frac{A}{Z} \approx 0.3071\ [\mathrm{MeV\ cm^2/g}]$, $n = \rho\left(\frac{Z}{A}\right)N_A\ [1/\mathrm{cm^3}]$である。

ここで ρ は標的物質の密度、Z は標的の原子番号、A は標的の質量数、N_A はアボガドロ数である。荷電粒子の減速に伴い LET は急速に増加し、飛程の終端にてブラッグピークが形成される。LET の大小は標的物質へ付与されるエネルギー密度に対応する。陽子線や炭素イオン線を用いた粒子線治療においては周囲と比べて格段に高いエネルギー付与密度を持つブラッグピークの位置を腫瘍に合わせることで治療が行われる。粒子線治療の概略図を図 1-3 に示す。荷電粒子の飛跡のことをトラックという。高 LET 放射線ほどエネルギー付与密度が高いため、トラック上に形成されるスパーは重なり円筒状となる。これによってスパー間反応がより激しく起こるようになる（図 1-2）。そのため、LET は化学過程へ顕著な影響を及ぼす要素であると言える。一方、線質（粒子種）によっても化学過程が異なる。たとえ同じ LET でも重イオン線ほど高エネルギーδ 線（低 LET）の発生頻度が高いため、粒子トラックから離れたペナンブラ領域では低 LET の照射効果が現れるようになる。化学過程への影響は放射線分解反応により発生するラジカルなどの化学収量に影響を及ぼす。

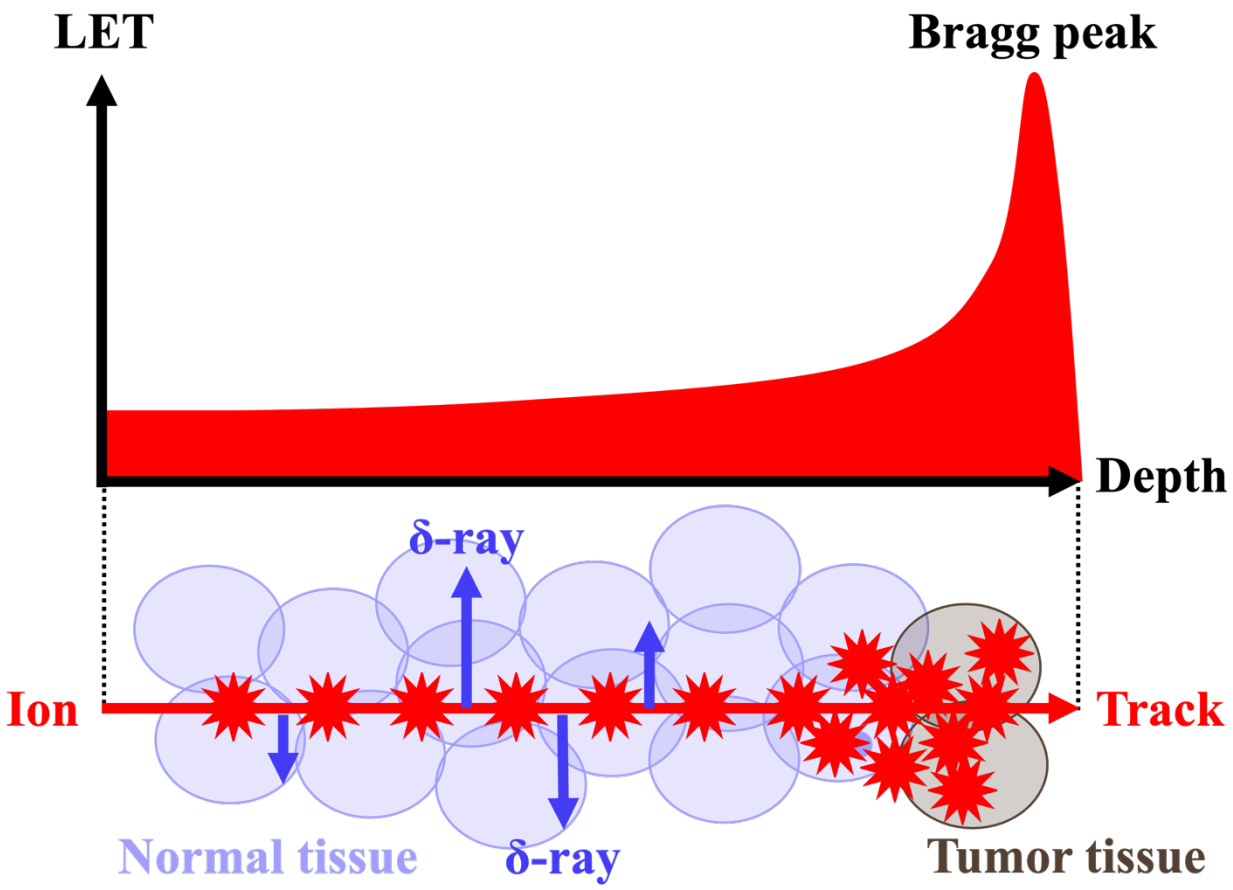

図 1-3：粒子線治療の概略図

放射線分解により生成する各化学種の収量は G 値と表記され、単位は Species/100eV や mol/J が用いられる。本研究では G 値の単位は Species/100eV を用いる。放射線照射後 t 秒後における化学種 X の濃度$[X]_t$と蓄積されたエネルギーE を用いて、G 値は$G_t(X)$と表記され、溶液中に蓄積された 100 eV のエネルギーごとに形成される分子数を表す。

$$G_t(X) = 100 \times \frac{[X]_t}{E}\ [\mathrm{Species/100eV}] \qquad (1\text{-}2)$$

スパー形成直後やスパー拡散反応終了といった特定の段階における G 値は、それぞれイニシャル G 値（スパー形成直後）とプライマリ G 値（スパー反応終了後）と呼ばれる。LET や線質の違いは放射線分解により生成する各化学種の G 値に大きな影響を与える。一方で、LET や線質の違いによる物理化学過程への影響は現時点では明らかでないが、重イオン線照射時の多重イオン化に伴う酸素生成など低 LET 放射線には見られない現象が示されており、いずれにせよ電離放射線の LET・線質は水の放射線分解の重要なパラメータである。

一般的に X 線のような低 LET 放射線の場合、生物学的効果の大部分は生体主成分の水が放射線分解されることで生成されるラジカルに起因する間接作用であり、そのほとんどは反応種の中でも特に OH ラジカルによるものである。一方で、粒子線のような高 LET 放射線の場合は、LET の上昇に伴って細胞殺傷における間接作用の寄与は減少していく。生体の入射表面および生体を通過中の粒子は運動エネルギーが高いため LET が低く、粒子経路上に OH ラジカルが発生するため間接作用が起こる。しかし、次第に粒子の運動エネルギーが低下することで LET は増大し、深部の腫瘍位置に到達する頃にブラッグピークを形成、直接作用による細胞殺傷が支配的となる。とはいえ高 LET 放射線の炭素イオン線においても OH ラジカルによる間接作用は依然として確認され、ブラッグピーク周辺においても細胞殺傷への間接作用の寄与は最大 50%程度存在している(Hirayama et al., 2009)。そのため、炭素イオン線のような高 LET 放射線に対しても、水の放射線分解で生成する化学種によって誘発される間接作用による DNA 損傷の寄与を評価する必要があると考えた。

近年、患者それぞれに合わせた治療計画を立案する上で、モンテカルロシミュレーションを用いた治療計画ソフトウェアアプリケーション PTSim（Particle Therapy Simulation Framework）が一部の臨床機関で採用され、実用が始まっている(Akagi et al., 2011)。これは人体などの複雑な形状でも線量分布を非常に精度よく計算することが可能である。一方で、化学シミュレーションの実装には至っていないため、水の放射線分解生成種であるラジカルなどによって誘発される DNA 損傷の寄与は考慮できない。粒子線治療における生物学的影響を適切に評価するためには、モンテカルロシミュレーションを用いた治療効果の推定や生体影響の評価が必要である。そのためには、粒子線トラックに沿って豊富に形成される水の放射線分解生成種（ラジカルなど）が粒子線治療において果たす役割と、その詳細なメカニズムを解明しなければならない。特に間接作用による DNA 損傷の収量と相関のある OH ラジカルの G 値は定量的に評価する必要がある。

本研究では、オープンソースのモンテカルロシミュレーションツールキット Geant4-DNA を用いる。Geant4-DNA は、放射線分解により生じる化学種の物理、物理化学、化学反応過程を計算することが可能である。第 1 章では重イオン線（$^{4}He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$）照射下における水の放射線分解シミュレーションを実施し、治療上非常に重要なブラッグピーク周辺のエネルギー領域（< 6 MeV/u）における OH ラジカルの G 値を評価した。

1.2. 方法

1.2.1. Geant4-DNA シミュレーション

Geant4（GEometry ANd Tracking）(Agostinelli et al., 2003; Allison et al., 2016, 2006)はオープンソースのモンテカルロシミュレーションツールキットであり、オブジェクト指向プログラミング言語 C ++で開発されている。Geant4 は物質を通過する粒子の軌道をシミュレートすることが可能であり、その応用分野は高エネルギー物理学、加速器、医学、天体物理学など多岐にわたる。Geant4 には多くのクラスと関数が含まれており、これらの関数は、標準的な電磁気、光学、ハドロンプロセス、粒子タイプの物理相互作用の計算が可能である。また、様々な元素、同位体、材料、分子で構成される複雑なシミュレーションジオメトリをモデル化する機能がある。さらに、Geant4-DNA(Bernal et al., 2015; Incerti et al., 2010b, 2010a, 2018)における低エネルギーの物理モデルでは、段階的な相互作用を介して電離や励起が起こる水中の電離放射線のトラック構造のモデリングが可能である。加えて、既存の物理モデルと組み合わせて使用する化学モデルが開発されており、水の放射線分解から生じる化学種の生成、拡散、反応、および再結合のモデリングが可能である。

Geant4-DNA では、電子、陽子、中性水素原子、アルファ粒子とそれの荷電状態の異なる粒子（$^{4}He^{0}$, $^{4}He^{+}$, $^{4}He^{++}$）、重イオン（$^{7}L^{3+}$, $^{9}Be^{4+}$, $^{11}B^{5+}$, $^{12}C^{6+}$, $^{14}N^{7+}$, $^{16}O^{8+}$, $^{28}Si^{14+}$, $^{56}Fe^{26+}$）について水中の電離放射線のトラック構造をシミュレートできる。水放射線分解の物理過程における相互作用を表現する個別の物理プロセスが用意されており、弾性散乱、電離、励起プロセスなどが含まれる。これらの物理プロセスは専用モデルを使用することで計算が可能である。ほとんどの物理プロセスでは、いくつかの代替モデルを利用可能であり、これらの使用を容易にするため物理モデルと物理プロセスは物理コンストラクタに組み込まれて使用される。代表的な物理コンストラクタとして、G4EmDNAPhysics_option2, G4EmDNAPhysics_option4, G4EmDNAPhysics_option6, G4EmDNAPhysics _option8 などが知られる(Bordage et al., 2016; Bordes et al., 2017; Incerti et al., 2018; Kyriakou et al., 2015, 2016; Shin et al., 2019)。これらの 4 つの物理コンストラクタは、電子相互作用のシミュレーションに異なる物理モデルを使用している。G4EmDNAPhysics_option2 では、電子の非弾性相互作用は Emfietzoglou dielectric model、弾性相互作用は Partial wave model に基づいている(Incerti et al., 2010b)。また、実測から得られた電子の振動励起や分子付着などの副励起プロセスも含まれている。G4EmDNAPhysics_option4 では、電子の非弾性相互作用は Emfietzoglou–Kyriakoudielectric model、弾性相互作用は Uehara screened Rutherford model に基づいている(Kyriakou et al., 2015)。G4EmDNAPhysics_option6 は、CPA100 track structure code の相互作用断面積を Geant4-DNA へ実装したものである(Bordage et al., 2016)。G4EmDNAPhysics_option4 および G4EmDNAPhysics_option6 には電子の振動励起や分子付着などの副励起プロセスは含まれていない。G4EmDNAPhysics_option8 物理コンストラクタについての説明は次項に記載する。

1.2.2. 水放射線分解生成種のＧ値の時間依存性

Geant4-DNA version 10.05.p01 にインストールされている G4EmDNAPhysics_option8 をベースとした物理コンストラクタを使用した。G4EmDNAPhysics_option8 は、G4EmDNAPhysics_option2 と同じ非弾性相互作用モデルと、弾性相互作用モデルとして CPA100ElasticModel (Mott and Massey, 1965; Peudon et al., 2006)（11 eV–255 keV）と ChampionElasticModel (Champion et al., 2009)（255 keV–1 MeV）を組み合わせている。さらに本研究では、G4EmDNAPhysics_option8 に Melton data（4 eV–13 eV）に基づく電子の分子付着の副励起プロセス(Melton, 2003)と、Sanche data（2 eV–100 eV）に基づく振動励起(Michaud et al., 2003)を加えて使用した。使用した物理コンストラクタに含まれる物理プロセスと物理モデルを表 1-1 に示す。物理化学過程では、電離または励起された水分子が解離し、初期の放射線分解生成物が生成される。この研究で使用した解離スキームを表 1-2 に示す。分岐比は先行研究の値を参照している(Shin et al., 2019)。化学過程では、Smoluchowski モデル(Karamitros et al., 2014)を使用して、化学種のブラウン拡散を段階的な Step-By-Step（SBS）アプローチで計算していく(Karamitros et al., 2011, 2014)。物理化学および化学プロセスは化学コンストラクタに実装することで、化学種の収量を計算することが可能である。本研究では、G4EmDNAChemistry をベースとした化学コンストラクタ用いた。

表 1-1：使用した物理プロセスと物理モデル

Physical process	Model
Excitation	G4DNABornExcitationModel
Ionization	G4DNABornIonizationModel
Dissociate attachment	G4DNAMeltonAttachmentModel
Vibrational excitation	G4DNASancheExcitationModel
Elastic scattering	G4DNACPA100ElasticModel
	G4DNAChampionElasticModel
Generic ion ionization	G4DNARuddIonizationExtendedModel

表 1-2：分岐比

Electronic state of water molecule	Dissociation channels	Probability
All single ionization	H_3O^+ + •OH	1.0
Excitation state: A1B1	•OH + $H^{\bullet}$	0.65
	H_2O + ΔE	0.35
Excitation state: B1A1	H_3O^+ + •OH + e_{aq}^-	0.55
	•OH + •OH + H_2	0.15
	H_2O + ΔE	0.3
Excitation state	H_3O^+ + •OH + e_{aq}^-	0.5
Rydberg, diffusion bands	H_2O + ΔE	0.5
Dissociate attachment	•OH + OH^- + H_2	1.0

シミュレーションジオメトリは実測条件を考慮し、空気の含まれない水の立方体 10×10×10 mm^3 で構成した。通常、水の放射線分解シミュレーションでは、適切な計算時間で十分な数のトラックをシミュレートするために、物理トラック全体の小さなセグメントのみが使用される。放射化学的収率 G 値はトラックセグメントの低阻止能成分によって支配されるため、この近似によって大きく影響されないことが知られている(Pimblott and LaVerne, 1998)。 本研究では、他のモンテカルロ計算ツールで物理トラックを制限するために使用される小さな有感ボリュームの代わりに、一次粒子のエネルギー蓄積を制限し、十分な数のイベントをシミュレートすることにした(Shin et al., 2019)。そのため、一次粒子が 10 keV 以上のエネルギーを失った後、一次粒子の追跡は停止し化学段階のシミュレーションへ移行させた。また、一次粒子が 10.1 keV 以上のエネルギーを失った際には、化学段階のシミュレーションは行わず、計算を打ち切った。つまり、シミュレートされたイベントの総エネルギー蓄積は 10 keV から 10.1 keV の間に制限されている。放射線分解生成種は、連続的な液体の水媒体に拡散する点状のオブジェクトとしてモデル化され、放射線照射後 1 ピコ秒から 1 マイクロ秒までの化学過程をシミュレートした。

入射イオンのエネルギーが十分に高い場合（例えば、$^{1}H^{+}$ 100 MeV, $^{4}He^{2+}$ 25 MeV/u, $^{12}C^{6+}$ 400 MeV/u）、粒子は 10 mm の厚さの水立方体を容易に通過できる。そうでない場合、入射イオンは水立方体で完全に停止する。このような場合、入射イオンのエネルギーは急速に失われ、ブラッグピーク付近で高いエネルギー付与密度が期待できる。つまり、水の放射線分解生成種がイオントラックに沿って豊富に生成される可能性がある。過去の研究では、比較的高エネルギー領域（> 10 MeV/u）において、Geant4-DNA を使用したシミュレーション結果は実験結果と一致することが確認されている(Peukert et al., 2019; Shin et al., 2019)。しかし、高いエネルギー付与密度が期待できるブラッグピーク周辺のエネルギー領域における水放射線分解種の G 値はこれまで評価されていない。

ブラッグピーク周辺のエネルギー領域では、高密度に放射線分解生成種が生成されるため、ラジカル-ラジカル反応をより正確にシミュレートする必要がある。そこで本研究では、Geant4-DNA version 10.05.p01 には未実装であった化学種（$O^{\bullet-}$, O_2, $O_2^{\bullet-}$, $HO_2^{\bullet}$, HO_2^{-}）を追加定義して化学シミュレーションに組み込んだ。これらの化学種は原子数、電子占有数、電子占有率、ファンデルワールス半径、質量、電荷、および拡散係数を考慮して実装された。新しく定義された化学種の拡散係数を表 1-3 に示す。拡散係数は G4EmDNAChemistry のものを使用している。これは、Buxton らの先行研究から参照している(Buxton et al., 1988)。ただし、水和電子（e_{aq}^{-}）および $O^{\bullet-}$, O_2, $O_2^{\bullet-}$, $HO_2^{\bullet}$, HO_2^{-}の拡散係数は Frongillo らのものを参照している(Frongillo et al., 1998)。本研究において Geant4-DNA によって処理される化学反応のリストを表 1-4 に示す。反応速度定数は以前の研究データから参照した(Hatano et al., 2011; Plante, 2011)。

本研究では Geant4-DNA を用いて、新しく定義した化学種（$O^{\bullet-}$, O_2, $O_2^{\bullet-}$, $HO_2^{\bullet}$, HO_2^{-}）の役割を考慮したシミュレーションを実施し、重イオン線（$^{4}He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$）のブラッグピーク周辺のエネルギー領域（< 6 MeV/u）における OH ラジカルの G 値の時間依存性を計算、実測データと比較した。

1.2.3. 水放射線分解生成種のG値の LET 依存性

典型的な水放射線分解生成種（•OH, e_{aq}^-, H_2O_2）の LET 依存性をシミュレートし、実測データと比較することで、Geant4-DNA におけるラジカル生成量の検証を行った。$^1H^+$, $^4He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$, $^{56}Fe^{26+}$イオン線を用いて LET を 1 eV/nm から 700 eV/nm までの範囲で変化させた。G 値の LET 依存性については、Maeyama らによって取得された実験データ(Maeyama et al., 2011)、Yamashita らによって取得された実験データ(Yamashita et al., 2008)、Ludwig らによって取得された実験データ(Ludwig, 2018; Ludwig et al., 2018)を使用して比較を行った。

表 1-3：反応種のリストと拡散係数(Buxton et al., 1988; Frongillo et al., 1998)

Molecular species	Diffusion coefficient (10^{-9} m^2s^{-1})
e_{aq}^-	4.9
•OH	2.8
$H^•$	7.0
H_3O^+	9.0
H_2	5.0
OH^-	5.0
H_2O_2	1.4
O_2	2.4
$O_2^{•-}$	1.75
$HO_2^•$	2.3
HO_2^-	1.4
$O^{•-}$	2.0

表 1-4：化学反応と反応速度定数(Hatano et al., 2011; Plante, 2011)

Reaction	Reaction rate ($dm^3\ mol^{-1}\ s^{-1}$)	Reaction	Reaction rate ($dm^3\ mol^{-1}\ s^{-1}$)
$H^{\bullet} + H^{\bullet} \rightarrow H_2$	5.03×10^{9}	$H_2O_2 + e_{aq}^{-} \rightarrow OH^{-} + \bullet OH$	1.1×10^{10}
$H^{\bullet} + \bullet OH \rightarrow$ No product	1.55×10^{10}	$H_2O_2 + OH^{-} \rightarrow HO_2^{-}$	1.27×10^{10}
$H^{\bullet} + H_2O_2 \rightarrow \bullet OH$	3.5×10^{7}	$H_2O_2 + O^{\bullet-} \rightarrow HO_2^{\bullet} + OH^{-}$	5.55×10^{8}
$H^{\bullet} + e_{aq}^{-} \rightarrow H_2 + OH^{-}$	2.5×10^{10}	$e_{aq}^{-} + e_{aq}^{-} \rightarrow OH^{-} + OH^{-} + H_2$	5.0×10^{9}
$H^{\bullet} + OH^{-} \rightarrow e_{aq}^{-}$	2.51×10^{7}	$e_{aq}^{-} + H_3O^{+} \rightarrow H^{\bullet}$	2.11×10^{10}
$H^{\bullet} + O_2 \rightarrow HO_2^{\bullet}$	2.1×10^{10}	$e_{aq}^{-} + O_2^{\bullet-} \rightarrow H_2O_2 + 2OH^{-}$	1.3×10^{10}
$H^{\bullet} + HO_2^{\bullet} \rightarrow H_2O_2$	1.0×10^{10}	$e_{aq}^{-} + HO_2^{-} \rightarrow O^{\bullet-} + OH^{-}$	3.51×10^{9}
$H^{\bullet} + O_2^{\bullet-} \rightarrow HO_2^{-}$	1.0×10^{10}	$e_{aq}^{-} + O_2 \rightarrow O_2^{\bullet-}$	1.74×10^{10}
$\bullet OH + \bullet OH \rightarrow H_2O_2$	5.5×10^{9}	$e_{aq}^{-} + HO_2^{\bullet} \rightarrow HO_2^{-}$	1.28×10^{10}
$\bullet OH + H_2O_2 \rightarrow HO_2^{\bullet}$	2.87×10^{7}	$H_3O^{+} + O_2^{\bullet-} \rightarrow HO_2^{\bullet}$	4.78×10^{10}
$\bullet OH + H_2 \rightarrow H^{\bullet}$	3.28×10^{7}	$H_3O^{+} + OH^{-} \rightarrow$ No product	1.13×10^{11}
$\bullet OH + e_{aq}^{-} \rightarrow OH^{-}$	2.95×10^{10}	$H_3O^{+} + HO_2^{-} \rightarrow H_2O_2$	5.0×10^{10}
$\bullet OH + OH^{-} \rightarrow O^{\bullet-}$	6.3×10^{9}	$HO_2^{\bullet} + O_2^{\bullet-} \rightarrow O_2 + HO_2^{-}$	9.7×10^{7}
$\bullet OH + HO_2^{\bullet} \rightarrow O_2$	7.9×10^{9}	$HO_2^{\bullet} + HO_2^{\bullet} \rightarrow O_2 + H_2O_2$	8.3×10^{5}
$\bullet OH + O_2^{\bullet-} \rightarrow OH^{-} + O_2$	1.07×10^{10}	$O^{\bullet-} + H_2O \rightarrow \bullet OH + OH^{-}$	1.36×10^{6} (s^{-1})
$\bullet OH + HO_2^{-} \rightarrow OH^{-} + HO_2^{\bullet}$	8.32×10^{9}	$HO_2^{-} + H_2O \rightarrow H_2O_2 + OH^{-}$	1.36×10^{6} (s^{-1})
$\bullet OH + O^{\bullet-} \rightarrow HO_2^{-}$	1.0×10^{9}		

1.2.4. 測定データ

溶液中で形成された OH ラジカルの検出法としては、蛍光プローブであるクマリン-3-カルボン酸（Coumarin-3-carboxylic acid: C3CA）を利用した手法が知られている(Ludwig, 2018; Ludwig et al., 2018; Maeyama et al., 2011; Taguchi and Kojima, 2007; Yamashita et al., 2008)。溶液に電離放射線が照射されると、水の放射線分解によって OH ラジカルが形成される。これは C3CA と特異的に反応し、この反応によってのみ形成される生成物である 7-ヒドロキシ-クマリン-3-カルボン酸（7-hydroxyl-coumarin-3-carboxylic acid: 7OH-C3CA）に至る。その後、高速 HPLC クロマトグラフィーによって 7OH-C3CA の蛍光強度が測定される。蛍光強度は 7OH-C3CA 濃度に正比例するため、蛍光強度から 7OH-C3CA の濃度を定量化することが可能である。さらに、pH 6.8 の溶液中で形成された OH ラジカルは、その 4.7%が 7OH-C3CA となることが分かっているため、7OH-C3CA 濃度から OH ラジカル濃度を推定することができる。また、OH ラジカルの G 値の時間経過は、OH ラジカルと反応する C3CA 濃度を変えることにより間接的に測定が可能である。C3CA 濃度が高くなるほど、OH ラジカルが C3CA とより速く反応するようになる。それらの時間依存性は、C3CA 濃度の関数として決定される。したがって、特定の濃度の C3CA は速度論の法則に従って、平均時間 T 秒後に OH ラジカルと反応すると考えることができる。ここで、k は反応速度定数（$k=6.8\times10^{9}$ $M^{-1}s^{-1}$）であり、[C3CA]は溶液中の C3CA 濃度[mol/L]である。

$$T = \frac{1}{k[C3CA]} \qquad (1\text{-}3)$$

C3CA は溶解度が約 0.5 g/100 g（2.6×10^{-2} mol/dm^3）と比較的高いことから、捕捉反応時間スケールを数ナノ秒まで早くできるという利点がある。実験は表 1-5 に示す C3CA 濃度で実施され、スカベンジング時間は 7 ns−1500 ns の範囲である(Ludwig, 2018; Ludwig et al., 2018)。

本研究では、ブラッグピーク周辺のエネルギー領域（< 6.0 MeV/u）における OH ラジカルの G 値の測定データとして Ludwig らのデータ(Ludwig, 2018; Ludwig et al., 2018)を参照した。

表 1-5：C3CA 濃度と捕捉反応時間の関係

Concentration of C3CA [mol/L]	Time [ns]
2×10^{-2}	7
8×10^{-3}	18
2×10^{-3}	71
5×10^{-4}	294
1×10^{-4}	1470

1.3. 結果

1.3.1. 水放射線分解生成種のG値の時間依存性

図 1-4 に 400 MeV/u $^{12}C^{6+}$イオン線照射後 1 ピコ秒から 1 マイクロ秒での水放射線分解によって生成された反応種の挙動を示す。照射後 1 ピコ秒では、$^{12}C^{6+}$イオントラックに沿って水の放射線分解生成種が高密度に発生していることが確認できる。同様に二次電子軌道周囲にも化学種の発生は確認できるが、$^{12}C^{6+}$イオントラック上の方がより高密度に発生していることがわかる。その後、時間経過とともに化学種は溶媒中を拡散していき、照射後 1 ピコ秒経過する頃には溶媒中で均一になった様子が確認できる。

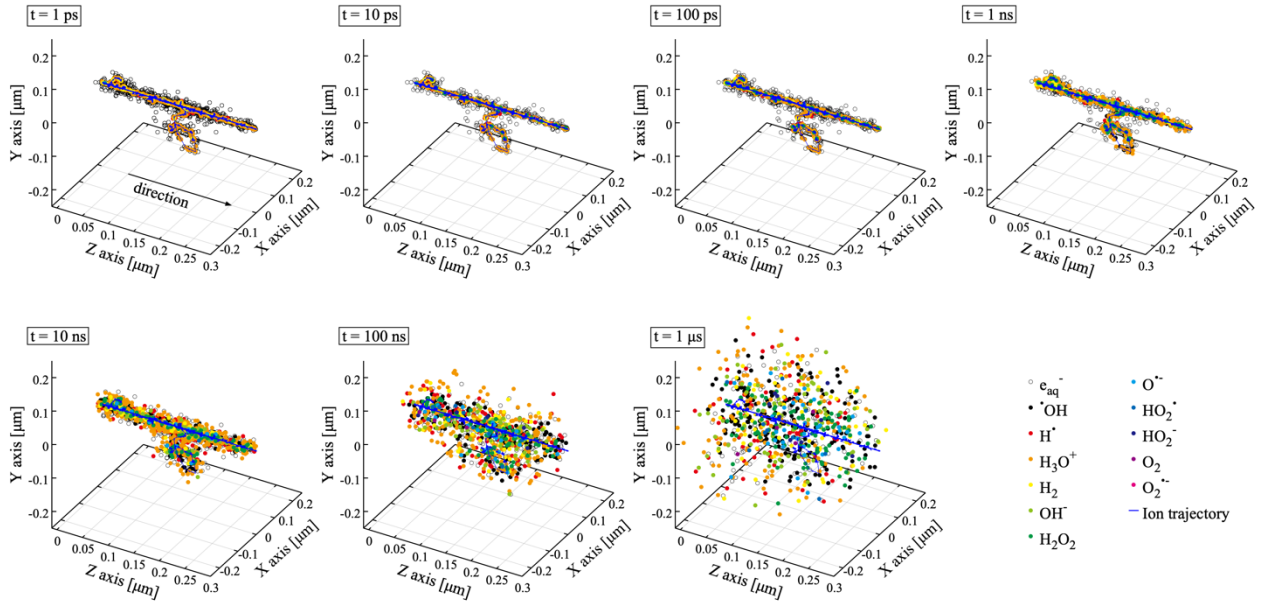

図 1-4：400 MeV/u $^{2}C^{6+}$イオン線照射後 1 ピコ秒から 1 マイクロ秒までの化学種の時間発展

図 1-5 に典型的な水放射線分解生成種（•OH, e_{aq}^-, H_2O_2）の G 値の時間依存性を示す。(a), (b), (c)は 1 MeV 電子線を照射した場合の結果であり、(d), (e), (f)は 400 MeV/u $^{12}C^{6+}$イオン線を照射した場合の結果である。本研究で新たに追加した化学種（$O^{•-}$, O_2, $O_2^{•-}$, $HO_2^•$, HO_2^-）の反応を考慮したシミュレーション結果は青い実線で示され、考慮していない場合（G4EmDNAChemistry）のものは赤い実線で示されている。比較のため、先行研究の実測値および計算値を黒い点でプロットしている(Bartels et al., 2000; Jay-Gerin et al., 2000; LaVerne, 2000; LaVerne and Pimblott, 1991; Pastina and LaVerne, 1999; Pimblott and LaVerne, 1997; Sumiyoshi and Katayama, 1982; Tomita et al., 1997)。

Geant4-DNA を用いた計算結果は 1 MeV 電子線、400 MeV/u $^{12}C^{6+}$イオン線を照射した場合において、いずれの場合も先行研究の結果とよく一致している。新たに追加した化学種（$O^{•-}$, O_2, $O_2^{•-}$, $HO_2^•$, HO_2^-）の反応を考慮して計算された•OH の G 値は G4EmDNAChemistry を使用した場合よりもわずかに低くなっており、追加された反応が G 値の時間変化に作用していることを示唆している。e_{aq}^-の G 値は 2 つのシミュレーションの間に大きな違いは見

られなかった。H_2O_2 は水の放射線分解によって直接生成されるわけではなく、ラジカル同士の反応（たとえば、•OH + •OH → H_2O_2）によって生成される。新たに追加した化学種との反応を考慮した現在のシミュレーションにおいて H_2O_2 の G 値は、それらがない場合よりも高いため、新たに追加した化学種（$O^{\bullet-}$, O_2, $O_2^{\bullet-}$, $HO_2^{\bullet}$, HO_2^{-}）が果たす役割が重要であるように思われる。ただし、実験結果にはばらつきがあるため、新たに追加された化学種との反応を考慮した現在のシミュレーションが適切かどうかを議論するのは難しい。入射イオンのエネルギーが十分に高く LET が低い場合、新たに追加された化学種との反応を考慮したことによる G 値の顕著な変化は見られない（図 1-5）。しかし、ブラッグピーク周辺のエネルギー領域（< 6.0 MeV/u）は LET が高くエネルギー付与密度が高いため、イオントラックに沿って水放射線分解生成種が豊富に生成され、ラジカル–ラジカル反応が顕著に起こると考えられる。そのため、水放射線分解生成種の G 値を適切にシミュレートするためには、新たに追加された化学種が果たす役割が重要となる可能性がある。

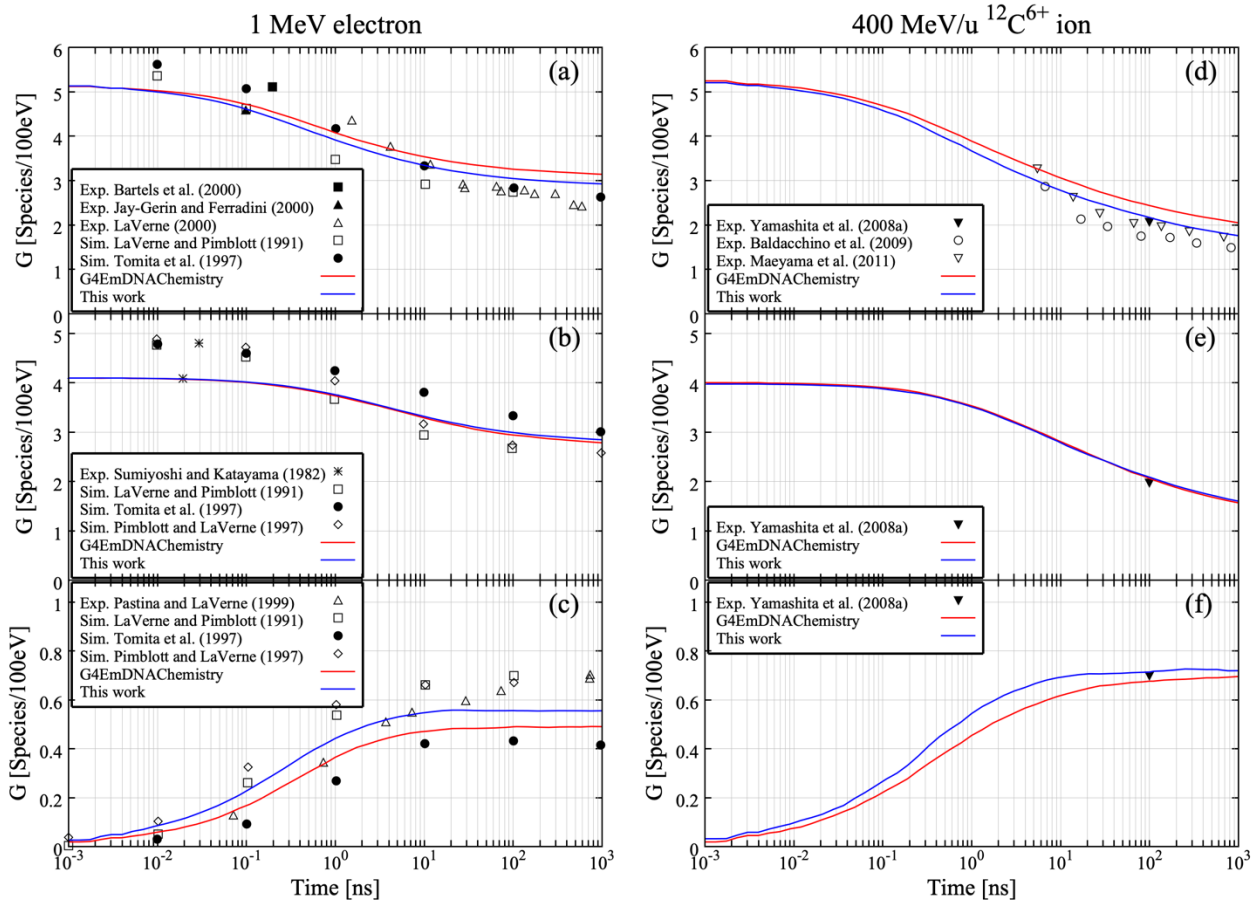

図 1-5：1 MeV 電子線を照射した場合の（a）•OH（b）e_{aq}^-（c）H_2O_2 の G 値の時間依存性および 400 MeV/u $^{12}C^{6+}$イオン線を照射した場合の（d）•OH（e）e_{aq}^-（f）H_2O_2 の G 値の時間依存性。新たに追加した化学種の反応を考慮したシミュレーション結果（青い実線）と考慮していない場合（赤い実線）。先行研究の実測値および計算値は黒い点でプロットした (Bartels et al., 2000; Jay-Gerin et al., 2000; LaVerne, 2000; LaVerne and Pimblott, 1991; Pastina and LaVerne, 1999; Pimblott and LaVerne, 1997; Sumiyoshi and Katayama, 1982; Tomita et al., 1997)。

ブラッグピーク周辺のエネルギー領域（< 6.0 MeV/u）では入射イオンは実験体系の中で完全に停止する。実験条件を適切に考慮して G 値を計算するため、シミュレーションでは分割計算を実施した。分割計算の概略図を図 1-6 に示す。

図 1-7 は、(a) $^{4}He^{2+}$イオンと(b) $^{12}C^{6+}$イオンを照射した場合の初期エネルギーあたりに生成される•OH の数を表す。ここでは照射後 7, 16, 63, 251, 1000 ナノ秒後における•OH の数を計算している。選択された時間（7, 16, 63, 251, 1000 ナノ秒）は実験における C3CA のスカベンジング時間を考慮して決定した。シミュレーションを用いて、入射イオンの初期エネルギーを 0 から 2 MeV/u の範囲でそれぞれ 0.25 MeV/u のエネルギーステップごとに変化させ、微小エネルギー付与あたりに生成される•OH 数を取得する。これを任意のエネルギーから 0 MeV/u まで積分することで入射イオンの初期エネルギーあたりに生成される•OH 数を計算した。これにより入射イオンが実験体系の中で完全に停止する場合における•OH の G 値をシミュレーションで推定することが可能である。

図 1-8 は低エネルギー重イオン線として、(a) 0.75 MeV/u $^{4}He^{2+}$イオンと(b) 0.83 MeV/u $^{12}C^{6+}$イオンを照射した場合の•OH の G 値の時間依存性を示している。本研究で新たに追加した化学種（$O^{\bullet-}$, O_2, $O_2^{\bullet-}$, $HO_2^{\bullet}$, HO_2^{-}）の反応を加えた場合を青の実線、加えていない場合（G4EmDNAChemistry）を赤の実線で示し、実測値を黒の点で表す(Ludwig, 2018)。新たに追加した化学種（$O^{\bullet-}$, O_2, $O_2^{\bullet-}$, $HO_2^{\bullet}$, HO_2^{-}）の反応を考慮しない場合、•OH の G 値は実測値の約 2 倍の値となった。一方、追加された化学種に関連する反応を考慮したシミュレーション結果では、実測値との差異は大幅に小さくなることが確認された。

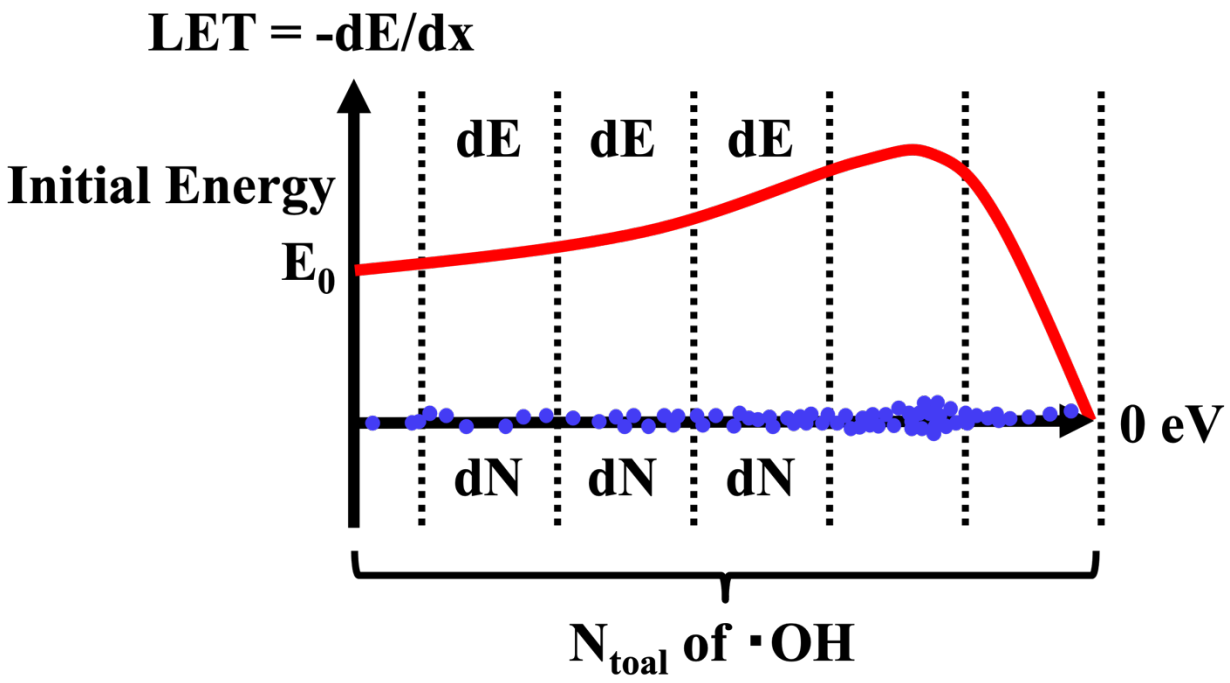

図 1-6：分割計算の概略図

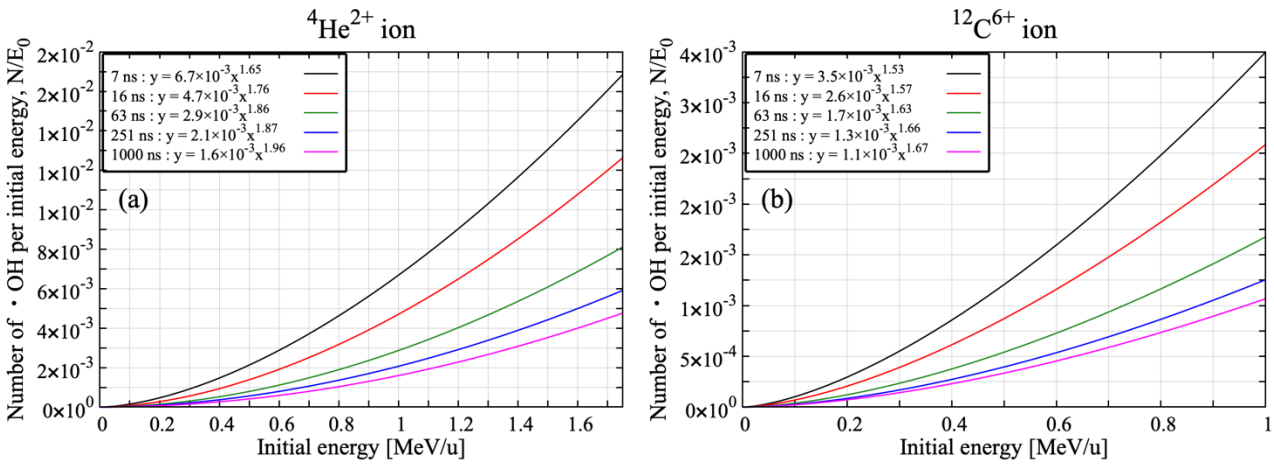

図 1-7：(a) $^4He^{2+}$イオンおよび(b) $^{12}C^{6+}$イオンを照射した場合の初期エネルギーあたりに生成される照射後 7, 16, 63, 251, 1000 ナノ秒後の•OH の数。

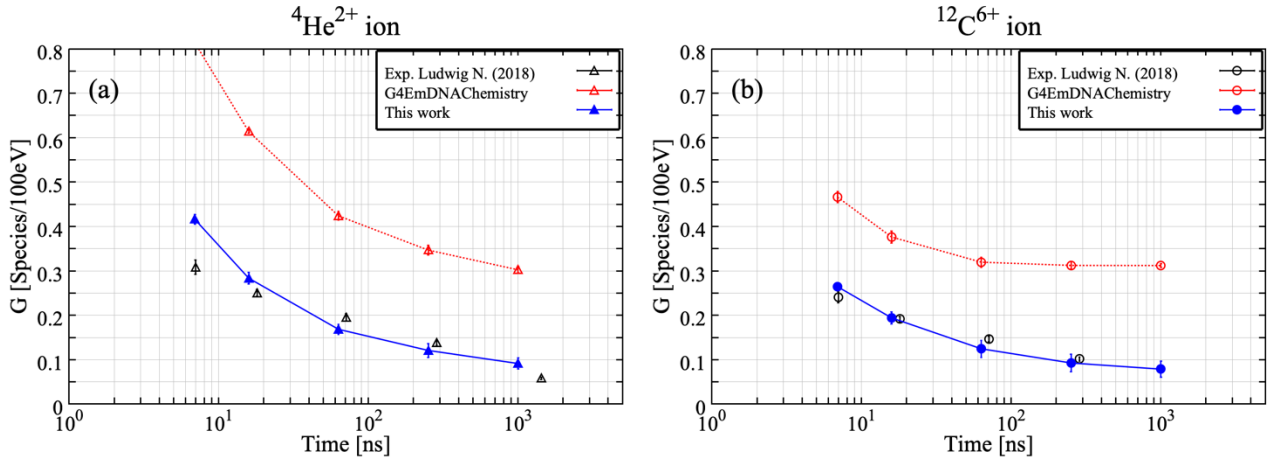

図 1-8：(a) 0.75 MeV/u $^4He^{2+}$イオンを照射した場合の•OH の G 値の時間依存性、(b) 0.83 MeV/u $^{12}C^{6+}$イオンを照射した場合の•OH の G 値の時間依存性。新たに追加した化学種の反応を考慮したシミュレーション結果（青い実線）と考慮していない場合（赤い実線）。先行研究の実測値は黒い点でプロットした(Ludwig, 2018)。

1.3.2. 水放射線分解生成種のG値の LET 依存性

図 1-9 に $^{1}H^{+}$, $^{4}He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$, $^{56}Fe^{26+}$イオン線照射後 100 ナノ秒後における•OH, e_{aq}^{-}, H_2O_2 の G 値の LET 依存性を示す。本研究で新たに追加した化学種（$O^{\bullet-}$, O_2, $O_2^{\bullet-}$, $HO_2^{\bullet}$, HO_2^{-}）の反応を考慮したシミュレーション結果はブラッグピーク周辺のエネルギー領域を含む広い LET 範囲（1 eV/nm−700 eV/nm）で実験結果とよく一致することが確認できる。•OH, e_{aq}^{-}の G 値は LET の増加に伴い単調に減少することが確認された。一方、H_2O_2 の G 値は LET の増加とともに単調に増加した。LET が等しい場合、•OH と e_{aq}^{-}はより軽いイオンを照射した方が G 値は低くなり、H_2O_2 ではより軽いイオンを照射した方が G 値は高くなる。この結果は LET が G 値を記述するための普遍的なパラメータとして扱うことができないということを示している。

$^{56}Fe^{26+}$イオン線を照射した場合の•OH の G 値は実験結果よりも大幅に低くなっていることが確認できる。実験では $^{56}Fe^{26+}$イオン線の入射エネルギーを調整するために水等価の減速体を使用している。そのため、フラグメンテーションによって $^{56}Fe^{26+}$イオンよりも軽いイオンが生成している可能性がある。フラグメンテーションによって生成される軽イオンは $^{56}Fe^{26+}$イオンよりも LET が低いため、これらの影響を考慮すると G 値はより高い値をとるようになることが予想される。Geant4-DNA version 10. 05. p01 ではフラグメンテーションの影響は考慮されていないため、現在のシミュレーション結果は実験の結果よりも G 値が低く評価されたと考えられる。フラグメンテーションによって生成される軽イオンの影響は、人体における間接作用の寄与を適切にシミュレートするために重要である(Hirano et al., 2018)。フラグメンテーションの影響の考慮は解決すべき将来の課題の 1 つである。

図 1-10 に照射後 1 マイクロ秒における•OH, e_{aq}^{-}, H_2O_2 の G 値の LET 依存性を示す。比較のため、先行研究のシミュレーション結果(Meesungnoen and Jay-Gerin, 2005a)と実験結果(Appleby and Schwarz, 1969; Burns and Sims, 1981; LaVerne et al., 2000; Laverne and Yoshida, 1993; Pastina and LaVerne, 1999; Sims et al., 1998)もプロットした。•OH の G 値の LET 依存性については、現在のシミュレーション結果は、以前のシミュレーション結果（実線）および実験結果（黒色の記号）とよく一致している。今回のシミュレーションでは、新たに追加された反応を考慮したことで•OH の G 値について広い LET 範囲で実験結果を再現することができた。しかし、シミュレーション結果と実験結果との不一致は LET が 200 eV/nm 以上の領域における H_2O_2 の G 値で確認される。この不一致の理由は多重イオン化による影響であると考えられる。Meesunguonen と Jay-Gerin の先行研究から、多重イオン化は単イオン化に比べて発生頻度は低いものの、特に高 LET 領域で H_2O_2 および $HO_2^{\bullet}$と $O_2^{\bullet-}$の収量に寄与することが示されている(Meesungnoen and Jay-Gerin, 2005a)。Geant4-DNA を使用した現在のシミュレーションでは、重イオン線については単イオン化プロセスのみが考慮されている。多重イオン化が考慮されていない現在のシミュレーションでは H_2O_2 の G 値は LET の増加とともに単調に増加する。多重イオン化を考慮することで H_2O_2 の G 値は LET が 100 eV/nm になるまで増加し、その後 LET の増加とともに低下すると予想される(Meesungnoen and Jay-Gerin, 2005a)。H_2O_2 は 2 つの•OH の結合反応（•OH + •OH → H_2O_2）によって主に形成される。しかし、多重イオン化プロセスを考慮するとイオントラック周辺で水分子から酸素原子が引き剥がされ 3P 基底状態の酸素原子 $O(^{3}P)$が生成されると考えら

れる。•OH は $O(^3P)$と反応することで $HO_2^{\bullet}$を生成するため、•OH の消費プロセスとして（•OH + •OH → H_2O_2）反応と（•OH + $O(^3P)$ → $HO_2^{\bullet}$）反応が競合することで、多重イオン化プロセスが顕在化する LET 領域では H_2O_2 の G 値が低下すると予想される。

一方で、•OH や e_{aq}^-の G 値は多重イオン化の影響をほとんど受けないとされている (Gervais et al., 2006; Meesungnoen and Jay-Gerin, 2005a)。•OH と e_{aq}^-を消費する主要なプロセスの 1 つとしてそれらの反応（•OH + e_{aq}^- → OH^-）が挙げられる。この反応は、e_{aq}^-の消費プロセスとして e_{aq}^-と $O^{\bullet-}$との反応（e_{aq}^- + $O^{\bullet-}$ → H_2O_2 + $2OH^-$）と競合するプロセスである。しかし、高 LET 領域では水の放射線分解による一次生成物である•OH と e_{aq}^-はイオントラック上に高密度に存在するため、より効率的に（•OH + e_{aq}^- → OH^-）反応を起こすようになる (Boscolo et al., 2020)。つまり、•OH や e_{aq}^-の G 値は多重イオン化の影響を受けにくいと言えるため、本シミュレーションで多重イオン化プロセスは考慮されていないが、•OH および e_{aq}^-の G 値は実験結果とよく一致する結果が得ることができたと考えられる。

図 1-11 は、$^{12}C^{6+}$イオン線の LET を 10 eV/nm から 700 eV/nm の範囲で変化させたときの•OH に関連する反応の反応数を示している。この反応数は照射後 1 ピコ秒から 1 マイクロ秒までの累積値である。新たに追加された反応の中で、（•OH + OH^- → $O^{\bullet-}$ + H_2O）が•OH の消費プロセスに大きく寄与していることがわかる。このことから、ブラッグピーク周辺のエネルギー領域（< 6.0 MeV/u）における•OH の G 値を再現するためには本研究で新たに追加した化学種（$O^{\bullet-}$, O_2, $O_2^{\bullet-}$, $HO_2^{\bullet}$, HO_2^-）の役割を考慮することが重要であると示された。

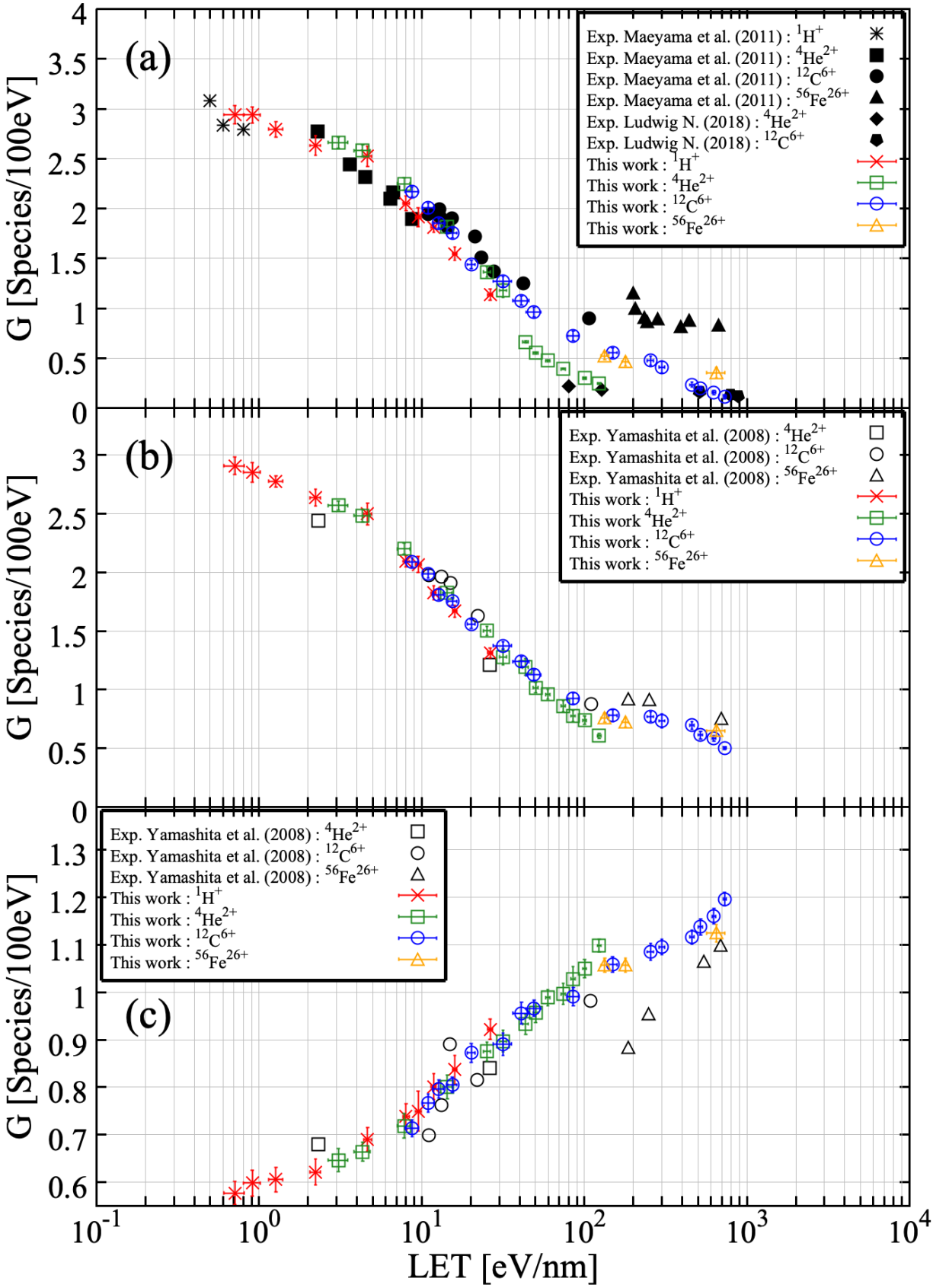

図 1-9：$^{1}H^{+}$, $^{4}He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$, $^{56}Fe^{26+}$イオン照射後 100 ナノ秒後における•OH, e_{aq}^{-}, H_2O_2 の G 値の LET 依存性

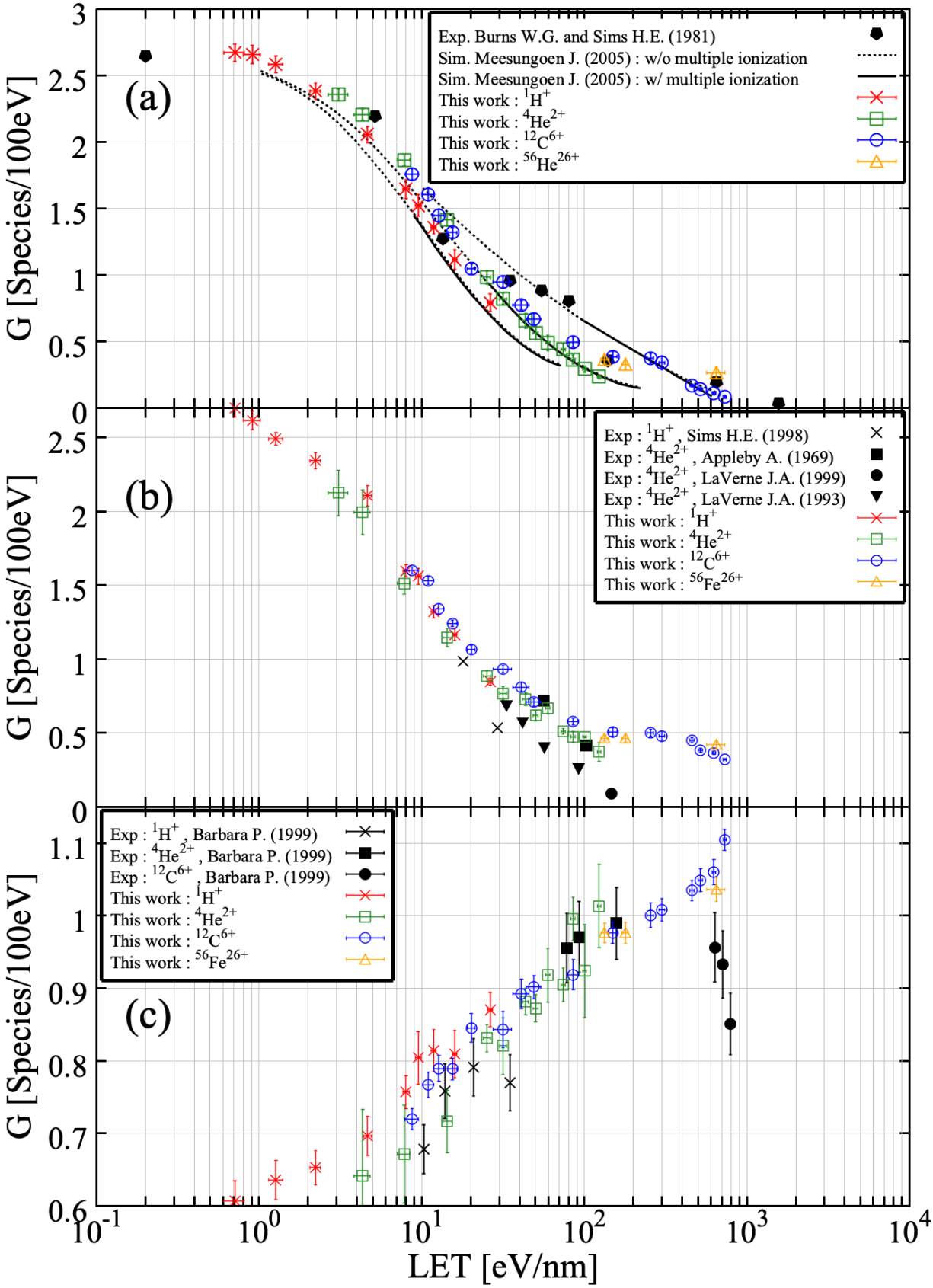

図 1-10 : $^{1}H^{+}$, $^{4}He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$, $^{56}Fe^{26+}$イオン照射後 1 マイクロ秒後における•OH, e_{aq}^{-}, H_2O_2 の G 値の LET 依存性

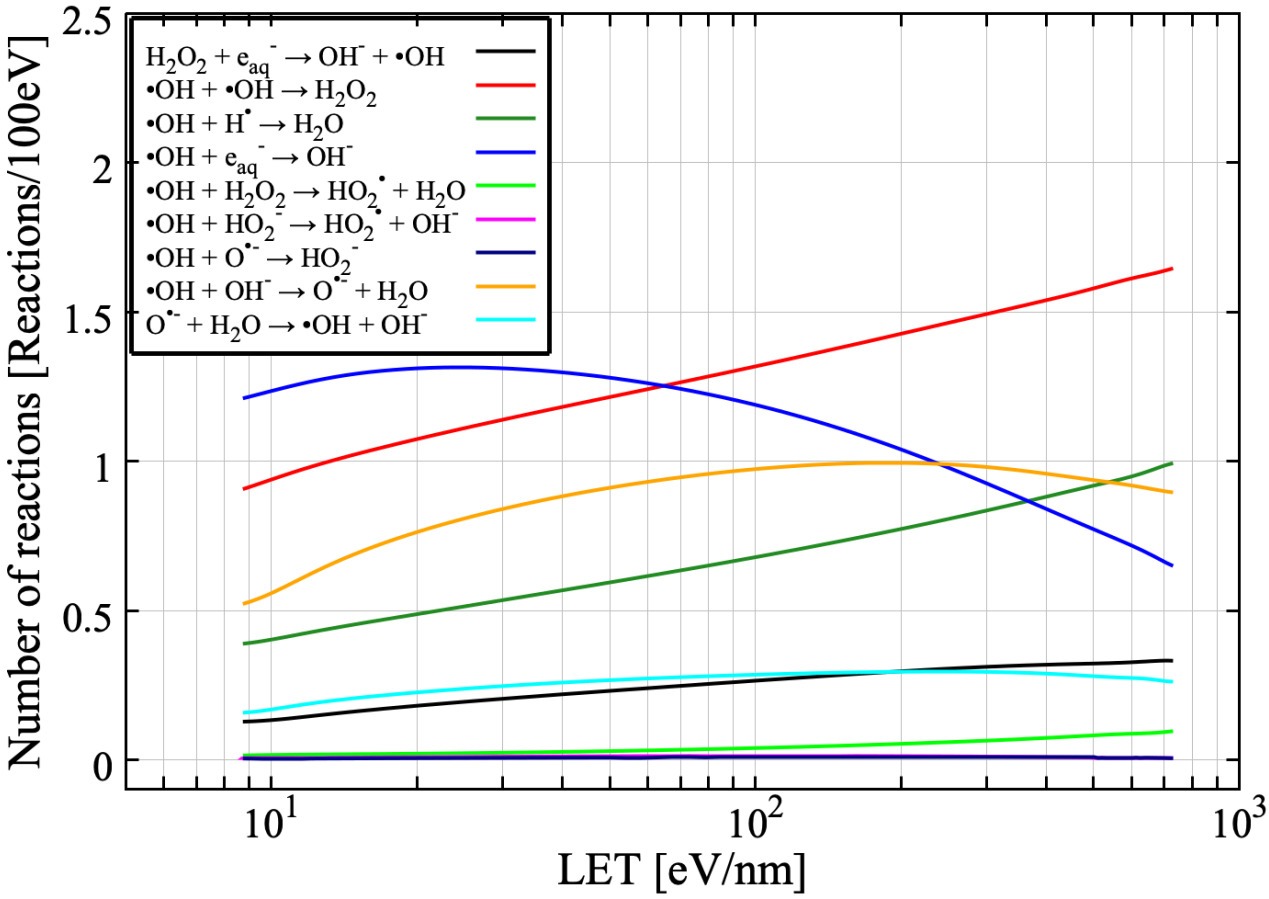

図 1-11：$^{12}C^{6+}$イオンの LET を 10 eV/nm から 700 eV/nm の範囲で変化させたときの•OH に関連する反応の反応数。この反応数は照射後 1 ピコ秒から 1 マイクロ秒までの累積値。

1.4. 考察

LET が等しい場合、$^{1}H^{+}$, $^{4}He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$, $^{56}Fe^{26+}$イオン線照射下における•OH の G 値は、より軽いイオンを照射した場合の方が重いイオンを照射した場合よりも低い値を取る。これは軽いイオンの速度が重いイオンの速度よりも遅いため、イオントラック上により高密度なエネルギー付与が起こることで、高密度にラジカルが発生し、ラジカル同士の結合反応が顕著に進むことで•OH が消費されるためである。同様の傾向は e_{aq}^{-}および H_2O_2 にも見られる。つまり、水の放射線分解生成種の G 値はイオントラック構造の影響を受けており、LET だけではイオントラック構造に起因する化学過程の影響を予測することができないと言える。

LET に代わるパラメータとして $(Z_{eff}/\beta)^2$ を用い、図 1-12 に $^{1}H^{+}$, $^{4}He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$, $^{56}Fe^{26+}$イオン照射後 1 マイクロ秒後における•OH, e_{aq}^{-}, H_2O_2 の G 値の$(Z_{eff}/\beta)^2$ 依存性をプロットし直した。ここで、Z_{eff} と β はそれぞれ照射イオンの有効電荷とは真空中の光速で正規化された入射イオンの速度である。図 1-12 は図 1-10 と比較して、異なるイオン線照射に対する差異が小さくなっており、図中の実線で示すようにほとんどのシミュレーション結果を統一的に表すことができている。このことから、本研究で検討した LET が 1 eV/nm から 700 eV/nm の範囲において、$(Z_{eff}/\beta)^2$ はイオントラック構造の影響を表現する上で LET より適しており、水の放射線分解生成種の G 値を統一的に表すことができる可能性がある。これは、イオン線のエネルギー損失の反応確率は Z_{eff}^2 に比例するため Z_{eff}^2 はイオントラックに沿った軸方向のエネルギー付与密度に大まかに対応し、イオン線によるエネルギー付与により発生した二次電子の最大エネルギーは β^2 に比例するため、β^2 はイオントラックに垂直な径方向のエネルギー付与密度に大まかに対応するとみなすことが出来るからである(Maeyama et al., 2011; Yamashita et al., 2008)。つまり、LET がイオン進行方向の一次元的なエネルギー付与を表しているのに対し、$(Z_{eff}/\beta)^2$ は三次元的なエネルギー付与を表していると考えることができるため、イオントラック構造の影響を受ける水放射線分解生成種の G 値をイオン種によらず統一的に表す上で$(Z_{eff}/\beta)^2$ は LET より適していると考えられる。

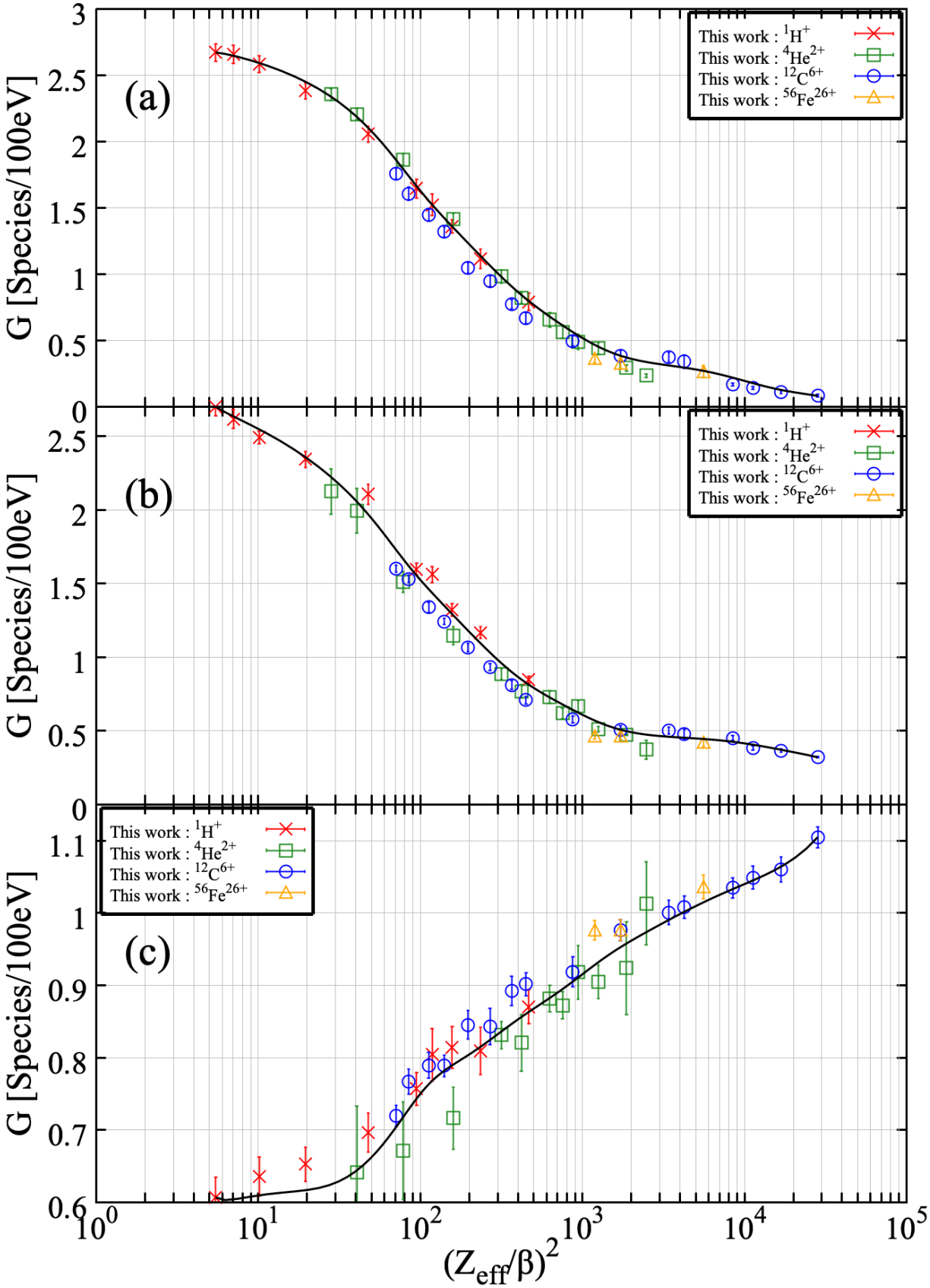

図 1-12 : $^{1}H^{+}$, $^{4}He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$, $^{56}Fe^{26+}$イオン照射後 1 マイクロ秒後における•OH, e_{aq}^{-}, H_2O_2 の G 値の$(Z_{eff}/\beta)^2$依存性

1.5. 小括

第 1 章では、Geant4-DNA を用いて $^{1}H^{+}$, $^{4}He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$, $^{56}Fe^{26+}$イオン照射下における典型的な水放射線分解生成物（e_{aq}^{-}, ・OH, H_2O_2）の G 値を 1 eV/nm から 700 eV/nm までの広い LET 範囲で計算した。ブラッグピーク周辺のエネルギー領域における•OH の G 値を正確にシミュレートするために本研究では水の放射線分解によって生成される化学種（$O^{\bullet-}$, O_2, $O_2^{\bullet-}$, $HO_2^{\bullet}$, HO_2^{-}）の果たす役割を追加した。

Geant4-DNA version 10.05.p01 に実装されていないこれらの化学種を追加し、これらが関与する化学反応を追加することで、1 eV/nm から 700 eV/nm までのブラッグピーク周辺のエネルギー領域を含む広い LET 範囲でシミュレーションから得られた G 値が実験値とよく一致することが確認された。しかし、$^{56}Fe^{26+}$イオン線照射下ではシミュレーションと実験値の間で不一致が確認された。この不一致は、Geant4-DNA に実装されていないフラグメンテーションの影響により生成された軽イオンの寄与によるものであると考えられる。

化学種（$O^{\bullet-}$, O_2, $O_2^{\bullet-}$, $HO_2^{\bullet}$, HO_2^{-}）の役割を追加した場合でも、H_2O_2 の G 値は 100 eV/nm を超える領域で実験結果と一致しなかった。これは、本研究で用いたシミュレーションで多重イオン化の寄与が考慮されていないためである。より現実的なシミュレーションを行うには、多重イオン化プロセスを Geant4-DNA に追加する必要がある。

2. 粒子線の多重イオン化プロセスの果たす役割

2.1. 緒言

重粒子線治療は、生物学的有効性（RBE）が高く、酸素増感比（OER）が低いことから、高エネルギーX 線治療や陽子線治療と比較して、深部腫瘍や低酸素腫瘍に特に効果的である(Alper, 1956; Scifoni et al., 2013)。RBE と OER は線エネルギー付与（LET）に強く依存している。RBE はその値が高いほど生物学的有効性が高い。OER はその値が低いほど酸素濃度の影響が少ないことを示しており、通常、OER は 1 以上の値となる（≥ 1）。$^{12}C^{6+}$イオン線の場合、RBE の値は LET が 140 eV/nm で最大値となり、その後 LET の増加と共に低する(Furusawa et al., 2000)。$^{12}C^{6+}$イオン線の OER は低 LET 領域で約 3 であり、LET の増加とともに単調に減少し、200 eV/nm を超えるとほぼ 1 となる。重イオン線は RBE が高く OER が低いため、低酸素腫瘍に対して有効とされているが、細胞殺傷能力に対する腫瘍の酸素濃度の影響は依然として無視することはできない(Ando et al., 1999; Hirayama et al., 2013)。重イオン線を用いた治療以外に、超高線量率放射線治療（FLASH）においても腫瘍の酸素濃度の変化は FLASH 効果として知られる特異な現象のメカニズム解明に重要である。信頼できる粒子線治療を確立するためには、腫瘍の酸素濃度の影響を正確に考慮する必要がある(Kusumoto et al., 2020; Lai et al., 2021; Pratx and Kapp, 2019)。

一般に、低酸素条件下では DNA 損傷による細胞死が抑制されることはよく知られているが、高 LET 領域では OER の値が 1 に近づくため低酸素腫瘍でも細胞死が起こる。LET の増加による OER 減少のメカニズムは未だ不明瞭である。もっともらしい解釈の一つとして、水の放射線分解生成物同士の相互作用によって局所的に酸素分子が生成する「トラック内酸素仮説」が指摘されている(Meesungnoen et al., 2003)。一般的に、水の放射線分解生成種はイオントラック上に球形のスパーとして形成されるが、LET の増加に伴いスパーはイオントラック上に連続的に形成されるようになる。LET が 200 eV/nm を超えるような高 LET 領域では連続的な円筒形のスパーが形成され、水の放射線分解生成種同士の反応により酸素分子が局所的に発生することで OER の値は減少するとトラック内酸素仮説では考えられている。

過去の研究から、水の放射線分解生成種同士の反応による酸素分子の供給には、水分子の「多重イオン化」が関与しており、多重イオン化によって $HO_2^{\bullet}$と $O_2^{\bullet-}$が生成することが示されている(Meesungnoen et al., 2003; Meesungnoen and Jay-Gerin, 2005a)。また、高 LET 領域における H_2O_2 の G 値を正確に評価するためも多重イオン化の影響を考慮する必要がある(Gervais et al., 2006; Meesungnoen et al., 2003; Meesungnoen and Jay-Gerin, 2005a)。

第 1 章では、Geant4-DNA に基づくモンテカルロシミュレーションを使用し、ブラッグピーク周辺のエネルギー領域を含む広い LET 範囲で典型的な水の放射線分解生成物（•OH, e_{aq}^-, H_2O_2）の G 値を検証した。しかし、LET が 100 eV/nm を超える領域で H_2O_2 の G 値のシミュレーション結果と実験結果の間に不一致が確認された。これは、多重イオン化プロセスを考慮していないことが原因であると考えられる(Baba et al., 2021b)。そこで第 2 章では、$^{1}H^{+}$, $^{4}He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$イオン線照射下における多重イオン化の水放射線分解生成種への影響を明らかにすることを目指す。多重イオン化プロセスは Geant4 version 10.07.p01 には実装

されていないため、プログラミング言語 C++を用い、拡張機能として多重イオン化の物理プロセス、物理化学プロセス、化学プロセスの開発を行った。多重イオン化プロセスを Geant4-DNA に組み込み、$^{1}H^{+}$, $^{4}He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$イオン線照射下における H_2O_2 と $HO_2^{\bullet}$ + $O_2^{\bullet-}$の G 値を広い LET 範囲（2 eV/nm から 700 eV/nm）で変化させシミュレーションを実施、実験結果と比較することで検証を行い、多重イオン化の水放射線分解生成種への影響について考察した。

2.2. 方法

2.2.1. 多重イオン化プロセスの実装

Geant4-DNA version 10.07.p01 では $^{1}H^{+}$, $^{4}He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$イオン線照射下での多重イオン化プロセスを提供していない。プログラミング言語 C++を用い、拡張機能として水の多重イオン化（二重イオン化と三重イオン化）の物理プロセス、物理化学プロセス、化学プロセスを開発した。多重イオン化プロセスは、Geant4-DNA version 10.07.p01 にインストールされている G4DNARuddIonisationExtendedModel クラスをベースとして開発した。

現状、水の二重および三重イオン化断面積に関する入手可能な情報はかなり限られている(Champion, 2003; Meesungnoen and Jay-Gerin, 2005a)。そのため二重イオン化断面積（σ_{di}）は Rudd の単イオン化断面積（σ_{si}）から推定した(Cobut et al., 1998; Rudd, 1990)。これには、Meesungnoen と Jay-Gerin によって提案された、単イオン化断面積に対する二重イオン化断面積の比（$\alpha = \sigma_{di}/\sigma_{si}$）を使用した(Meesungnoen and Jay-Gerin, 2005a)。図 2-1 に単イオン化断面積に対する二重イオン化断面積の比 σ_{di}/σ_{si} を示す。これは、多重イオン化の影響を強く受ける $HO_2^{\bullet} + O_2^{\bullet-}$の G 値を再現するための調整可能なパラメータとして扱われている(Meesungnoen et al., 2003; Meesungnoen and Jay-Gerin, 2005a, 2005b, 2009)。σ_{di}/σ_{si} の値は E_{ion}/Z の増加とともに単調に減少している。ここで、E_{ion} は核子あたりのイオンエネルギーであり、Z は照射イオンの電荷状態である。これは、二重イオン化の影響が LET の増加とともに単調に増加することを意味している。三重イオン化断面積（σ_{ti}）は二重イオン化断面積（σ_{di}）よりも約 1 桁低くなる(Champion, 2003)。そのため、H_2O_2 と $HO_2^{\bullet} + O_2^{\bullet-}$の G 値にわずかしか寄与しない。本研究では、多重イオン化プロセスとして二重イオン化と三重イオン化のみ考慮し、四重イオン化の影響は無視した(Meesungnoen et al., 2003; Meesungnoen and Jay-Gerin, 2005a)。本研究で検討した LET 範囲において、三重イオン化断面積は $\sigma_{ti} = \alpha^2\sigma_{si}$ として設定した。

物理化学プロセスでは、励起またはイオン化された水分子が、ラジカル、イオン、分子などの化学種に分離する。表 2-1 および表 2-2 は、物理化学プロセスにおける解離チャネルとその分岐比を示している(Gervais et al., 2006; Shin et al., 2019)。

化学プロセスでは、G4EmDNAChemistry をベースとした化学コンストラクタを使用した。化学反応と反応速度定数のリストを表 2-3 に示す。反応速度定数は先行研究から参照している(Hatano et al., 2011; Plante, 2011)。本研究で評価対象である $HO_2^{\bullet}$と $O_2^{\bullet-}$は、水の多重イオン化から主に 3P 基底状態で形成された酸素原子 $O(^3P)$を介して生成される(Meesungnoen and Jay-Gerin, 2005a)。$O(^3P)$の多くはラジカル密度が非常に高いイオントラック内で別の $O(^3P)$もしくは•OH と反応する(Meesungnoen and Jay-Gerin, 2005a, 2009)。そのため、表 2-3 は第 1 章で用いた化学反応リストに以下の反応（R1, R2, R3）を新たに追加して変更されている(Baba et al., 2021a)。

$\bullet OH + O(^3P)$	→	$HO_2^{\bullet}$	2.02×10^{10} [$dm^3\ mol^{-1}\ s^{-1}$]	（R1）
$O(^3P) + O(^3P)$	→	O_2	2.2×10^{10} [$dm^3\ mol^{-1}\ s^{-1}$]	（R2）
$HO_2^{\bullet} + O(^3P)$	→	$O_2 + \bullet OH$	2.02×10^{10} [$dm^3\ mol^{-1}\ s^{-1}$]	（R3）

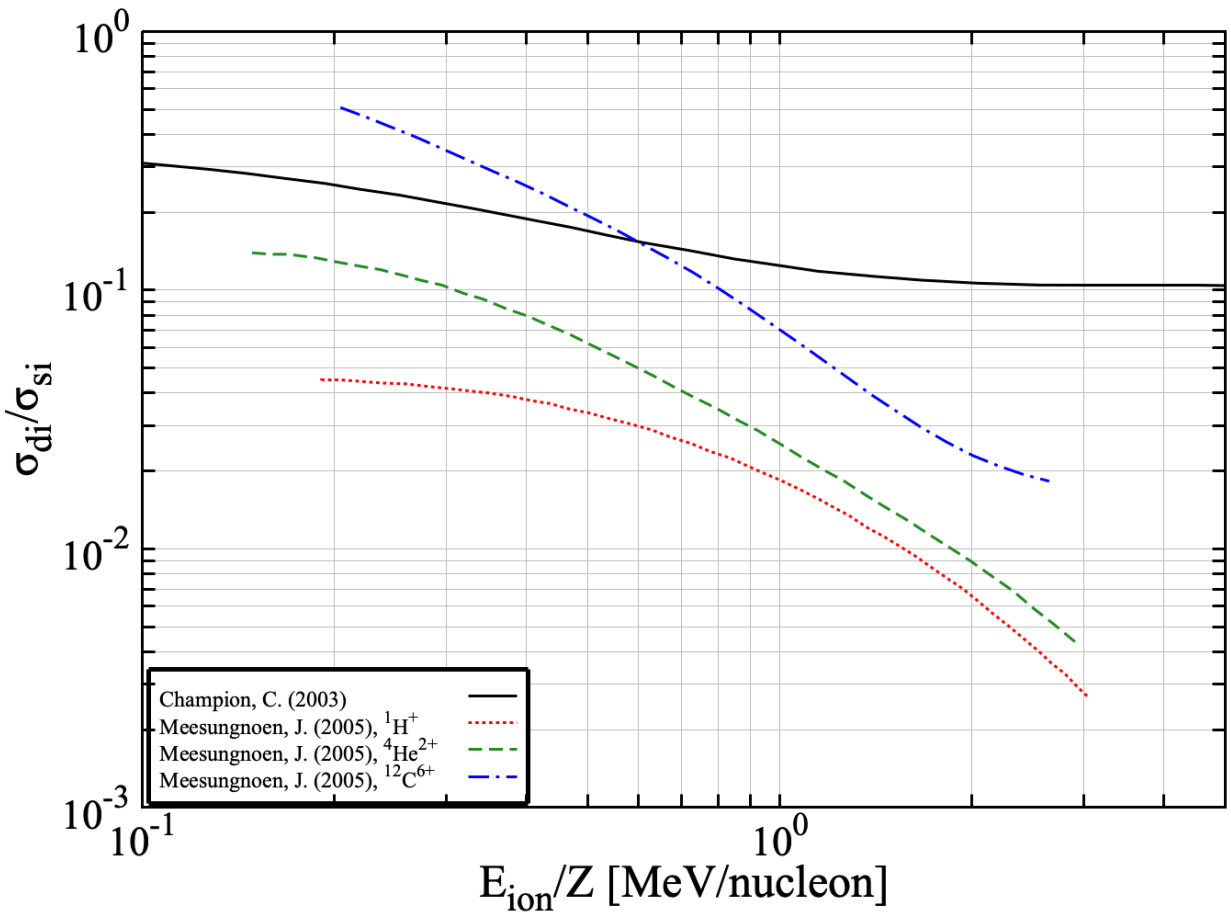

図 2-1：Meesungnoen によって報告された $^1H^+$（赤い点線）、$^4He^{2+}$（緑の破線）、$^{12}C^{6+}$（青い一点鎖線）イオン線の二重イオン化断面積対単一イオン化断面積の比（σ_{di}/σ_{si}）(Meesungnoen and Jay-Gerin, 2005a)。比較のため、Champion によって報告されたさまざまなイオンの σ_{di}/σ_s の値も示す（黒い実線）(Champion, 2003)。

表 2-1：物理化学的段階のシミュレーションに使用される解離チャネルの分岐比(Shin et al., 2019)。

Single ionization state: H_2O^+	→	H_3O^+ + •OH	100%
Excitation state: A1B1	→	•OH + $H^{\bullet}$	65%
	→	H_2O + ΔE	35%
Excitation state: B1A1	→	H_3O^+ + •OH + e_{aq}^-	55%
	→	•OH + •OH + H_2	15%
	→	H_2O + ΔE	30%
Excitation state:	→	H_3O^+ + •OH + e_{aq}^-	50%
Rydberg, diffusion bands	→	H_2O + ΔE	50%
Dissociate attachment	→	•OH + OH^- + H_2	100%

表 2-2：物理化学的段階での多重イオン化イベントに関連する解離チャネルの分岐比。フラグメント間の距離をナノメートルで示す(Gervais et al., 2006)。

Double ionization state: H_2O^{2+}	→	H^+ + H^+ + $O(^3P)$	→	$2H_3O^+$ + $O(^3P)$	55%	d_{O-H+} = 1.20
	→	H^+ + OH^+	→	$2H_3O^+$ + $O(^3P)$	29%	d_{H+-OH+} = 1.20
	→	H^+ + $H^{\bullet}$ + O^+	→	$2H_3O^+$ + $H^{\bullet}$ + •OH + $O(^3P)$	16%	d_{H+-O+} = 1.20 $d_{H\bullet-O+}$ = 0.80
Triple ionization state: H_2O^{3+}	→	H^+ + H^+ + O^+	→	$3H_3O^+$ + •OH + $O(^3P)$	100 %	d_{O+-H+} = 1.20

表 2-3：化学反応と反応速度定数。これらの値は Hatano らのデータ(Hatano et al., 2011)と Plante のデータ(Plante, 2011)に基づいている。

Reaction	Reaction rate ($dm^3\ mol^{-1}\ s^{-1}$)	Reaction	Reaction rate ($dm^3\ mol^{-1}\ s^{-1}$)
$H^\bullet + H^\bullet \rightarrow H_2$	5.03×10^{9}	$H_2O_2 + e_{aq}^- \rightarrow OH^- + \bullet OH$	1.1×10^{10}
$H^\bullet + {}^\bullet OH \rightarrow$ No product	1.55×10^{10}	$H_2O_2 + OH^- \rightarrow HO_2^-$	4.75×10^{8}
$H^\bullet + H_2O_2 \rightarrow \bullet OH$	3.5×10^{7}	$H_2O_2 + O^{\bullet-} \rightarrow HO_2^\bullet + OH^-$	5.55×10^{8}
$H^\bullet + e_{aq}^- \rightarrow H_2 + OH^-$	2.5×10^{10}	$e_{aq}^- + e_{aq}^- \rightarrow 2OH^- + H_2$	5.0×10^{9}
$H^\bullet + OH^- \rightarrow e_{aq}^-$	2.51×10^{7}	$e_{aq}^- + H_3O^+ \rightarrow H^\bullet$	2.11×10^{10}
$H^\bullet + O_2 \rightarrow HO_2^\bullet$	2.1×10^{10}	$e_{aq}^- + O_2^{\bullet-} \rightarrow H_2O_2 + 2OH^-$	1.3×10^{10}
$H^\bullet + HO_2^\bullet \rightarrow H_2O_2$	1.0×10^{10}	$e_{aq}^- + HO_2^- \rightarrow O^{\bullet-} + OH^-$	3.51×10^{9}
$H^\bullet + O_2^{\bullet-} \rightarrow HO_2^-$	1.0×10^{10}	$e_{aq}^- + O_2 \rightarrow O_2^{\bullet-}$	1.74×10^{10}
$\bullet OH + \bullet OH \rightarrow H_2O_2$	5.5×10^{9}	$e_{aq}^- + HO_2^\bullet \rightarrow HO_2^-$	1.28×10^{10}
$\bullet OH + H_2O_2 \rightarrow HO_2^\bullet$	2.87×10^{7}	$H_3O^+ + O_2^{\bullet-} \rightarrow HO_2^\bullet$	4.78×10^{10}
$\bullet OH + H_2 \rightarrow H^\bullet$	3.28×10^{7}	$H_3O^+ + OH^- \rightarrow$ No product	1.12×10^{11}
$\bullet OH + e_{aq}^- \rightarrow OH^-$	2.95×10^{10}	$H_3O^+ + HO_2^- \rightarrow H_2O_2$	5.0×10^{10}
$\bullet OH + OH^- \rightarrow O^{\bullet-}$	6.3×10^{9}	$HO_2^\bullet + O_2^{\bullet-} \rightarrow O_2 + HO_2^-$	9.7×10^{7}
$\bullet OH + HO_2^\bullet \rightarrow O_2$	7.9×10^{9}	$HO_2^\bullet + HO_2^\bullet \rightarrow O_2 + H_2O_2$	8.3×10^{5}
$\bullet OH + O_2^{\bullet-} \rightarrow OH^- + O_2$	1.07×10^{10}	$HO_2^\bullet + O(^3P) \rightarrow O_2 + \bullet OH$	2.02×10^{10}
$\bullet OH + HO_2^- \rightarrow OH^- + HO_2^\bullet$	8.32×10^{9}	$O(^3P) + O(^3P) \rightarrow O_2$	2.2×10^{10}
$\bullet OH + O^{\bullet-} \rightarrow HO_2^-$	1.0×10^{9}	$O^{\bullet-} + H_2O \rightarrow \bullet OH + OH^-$	1.36×10^{6} (s^{-1})
$\bullet OH + O(^3P) \rightarrow HO_2^\bullet$	2.02×10^{10}	$HO_2^- + H_2O \rightarrow H_2O_2 + OH^-$	1.36×10^{6} (s^{-1})

2.2.2. 水放射線分解生成種のG値の LET 依存性

Geant4-DNA version 10.07.p01(Agostinelli et al., 2003; Allison et al., 2006, 2016; Bernal et al., 2015; Incerti et al., 2010b, 2010a, 2018)を用いたシミュレーションから水の放射線分解生成種の G 値を計算する。化学シミュレーションには Step-By-Step（SBS）アプローチ(Karamitros et al., 2014, 2011)を用いた。G 値は水媒体によって吸収される単位エネルギー（典型的には 100 eV）あたりに形成または破壊される化学種の数である。

物理過程の計算のため、G4EmDNAPhysics_option8 をベースとした物理コンストラクタを使用した。G4EmDNAPhysics_option8 では、電子、陽子、中性水素原子およびヘリウム原子の 3 つの荷電状態（$^{4}He^{0}$, $^{4}He^{+}$, $^{4}He^{++}$）の弾性散乱、イオン化、励起プロセスが考慮される。また、副励起プロセスとして電子の振動励起と分子付着、および電荷交換プロセスが陽子、中性水素原子、および荷電ヘリウム原子で考慮される。重イオン（$^{7}Li^{3+}$, $^{9}Be^{4+}$, $^{11}B^{5+}$, $^{12}C^{6+}$, $^{14}N^{7+}$, $^{16}O^{8+}$, $^{28}Si^{14+}$, $^{56}Fe^{26+}$）ではイオン化プロセスが考慮される(Bernal et al., 2015; Incerti et al., 2010b, 2010a, 2018)。Geant4-DNA の物理シミュレーションを用いて、水中におけるイオン線のトラック構造を計算した。一次粒子が 10 keV 以上のエネルギーを失った後、一次粒子の追跡は停止し化学シミュレーションへ移行させた。また、一次粒子が 10.1 keV 以上のエネルギーを失った際には、化学シミュレーションは行わず、計算を打ち切った。つまり、シミュレートされたイベントの総エネルギー蓄積は 10 keV から 10.1 keV の間に制限されている。シミュレーションジオメトリは実測条件を考慮し、空気の含まれない水の立方体 10×10×10 mm^3 で構成した。本研究では、25°C の中性 pH 条件下でイオン線照射後 1 ピコ秒から 1 マイクロ秒まで化学シミュレーションを行った。

多重イオン化プロセスを考慮した $^{1}H^{+}$, $^{4}He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$イオン線による水の放射線分解シミュレーションから、H_2O_2 と $HO_2^{\bullet}$ + $O_2^{\bullet-}$の G 値の LET 依存性をそれぞれ LET 範囲 2 eV/nm から 700 eV/nm まで計算した。

2.3. 結果

2.3.1. 水放射線分解生成種のG値の LET 依存性

多重イオン化プロセスを考慮した $^{1}H^{1+}$, $^{4}He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$イオン線照射下における水の放射線分解シミュレーションを実施し、H_2O_2 の G 値と $HO_2^{\bullet}+O_2^{\bullet-}$ の G 値の LET 依存性を計算した。図 2-2 に照射後 1 マイクロ秒後での H_2O_2 の G 値の LET 依存性を示す。シミュレートされた G 値との比較のため実験結果(Anderson and Hart, 1961; Appleby and Schwarz, 1969; Burns and Sims, 1981; LaVerne et al., 2000; Pastina and LaVerne, 1999; Wasselin-Trupin et al., 2002)も黒色の点でプロットしている。実線と点線はそれぞれ Geant4-DNA を用いて多重イオン化プロセスを考慮した場合と考慮していない場合のシミュレーション結果である。

$^{1}H^{+}$イオン線照射下においては、多重イオン化が考慮されている場合と考慮していない場合とで H_2O_2 の G 値に顕著な差はなく、LET の増加と共に単調に増加した。$^{1}H^{+}$イオン線のシミュレートされた H_2O_2 の G 値は Wasselin-Trupin らによって得られた実験値 [73]と最もよく一致した。また、$^{4}He^{2+}$イオン線照射下においても、LET の増加と共に H_2O_2 の G 値は単調に増加したが、多重イオン化を考慮した場合、LET が 50 eV/nm を超えると G 値の増加は抑制される様子が確認された。$^{4}He^{2+}$イオン線のシミュレートされた H_2O_2 の G 値は Pastina と LaVerne による実験値(Pastina and LaVerne, 1999)、Burns と Sims による実験値(Burns and Sims, 1981)、Anderson と Hart による実験値(Anderson and Hart, 1961)と一致した。

$^{12}C^{6+}$イオン線照射下においては、多重イオン化プロセスを考慮している場合（実線）、H_2O_2 の G 値は LET が 200 eV/nm に至るまでは単調に上昇し、その後 LET の増加に伴い減少した。LET が 200 eV/nm を超えた領域で、$^{12}C^{6+}$イオン線照射下における G 値のシミュレーション結果は、Pastina と LaVerne によって報告された実験結果(Pastina and LaVerne, 1999)よりも大幅に小さくなっている。実験において、ブラッグピーク周辺のエネルギー領域の入射イオンは照射標的中で完全に停止するため、照射標的中で入射イオンのエネルギーおよび LET は大幅に変化する。この時、水の放射線分解生成種の数 N は、イオントラック上に発生した生成種の積分によって推定される。一般に、放射線分解生成種の数 N は入射イオンの入射エネルギーE_0とともに単調に増加する(Taguchi and Kojima, 2007)。ブラッグピーク周辺のエネルギー領域における実験結果を再現するため、イオントラック上に生成する H_2O_2 の数 N を入射イオンエネルギーE_0で微分して得られた G 値をトラック平均 LET の関数としてプロットした。トラック平均 LET は、$\overline{\mathrm{LET}} = 1/E_0 \int_0^{E_0} (dE/dx)$として定義される(Pastina and LaVerne, 1999)。$^{12}C^{6+}$イオンが照射標的中で停止する条件における H_2O_2 の G 値を図 2-2 に一点鎖線で示す。実験条件を考慮することで、LET が 200 eV/nm を超える領域でもシミュレーションを用いて実験結果を再現することができた。二重イオン化断面積は LET の増加（つまり、入ってくるイオンのエネルギーの減少）とともに増加し、多重イオン化によって 3P 基底状態の酸素原子 $O(^{3}P)$が高密度に形成される。通常、H_2O_2 は•OH 同士の反応（$\bullet OH + \bullet OH \rightarrow H_2O_2$）によって生成される。ただし、高 LET 領域では•OH は $O(^{3}P)$とも反応（$\bullet OH + O(3P) \rightarrow HO_2^{\bullet}$）するようになり $HO_2^{\bullet}$を形成する。200 eV/nm を超える高 LET 領域ではこれらの反応が競合して•OH が消費されるため H_2O_2 の G 値が低下した。

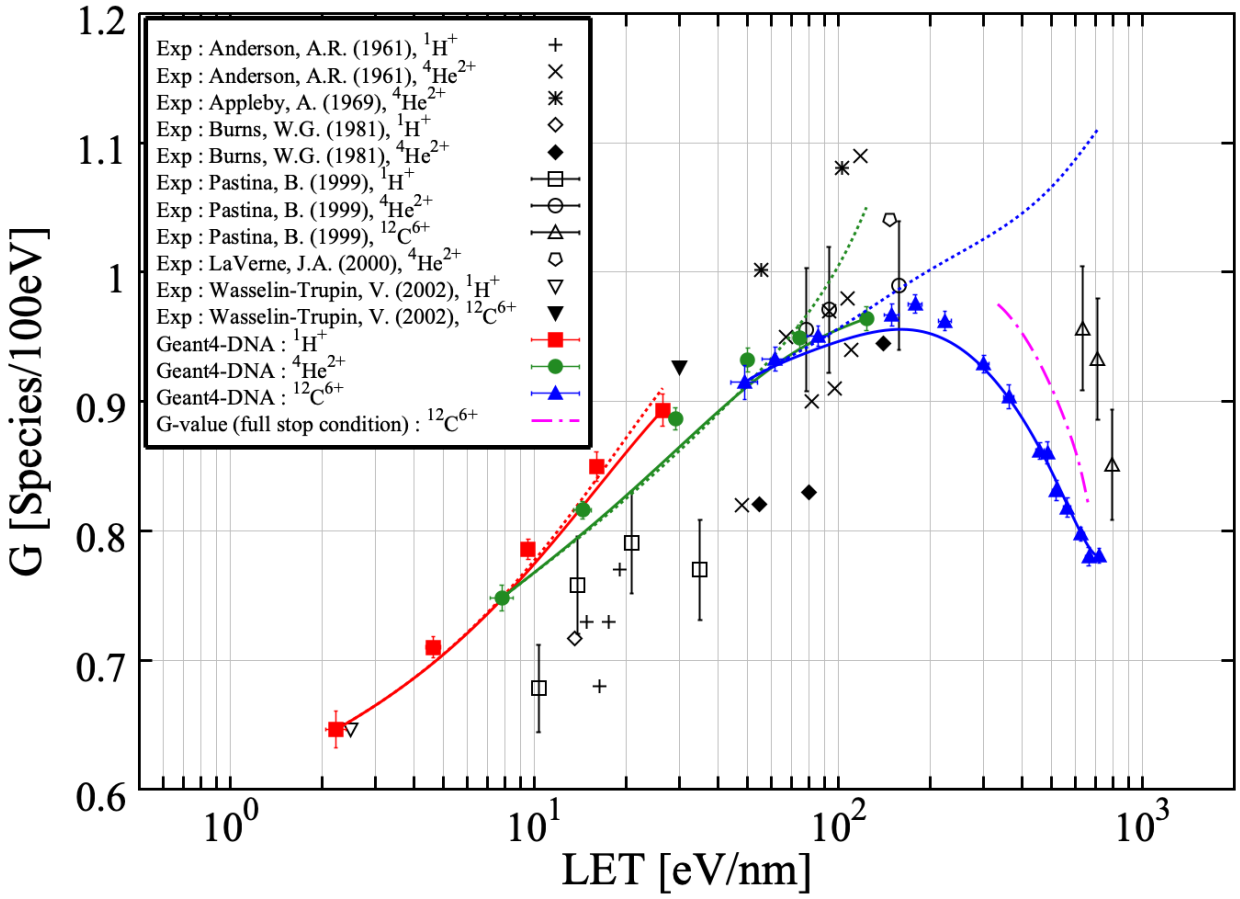

図 2-2 : 多重イオン化プロセスがある場合（実線）と多重イオン化プロセスがない場合（点線）の $^{1}H^{+}$（赤い四角）、$^{4}He^{2+}$（緑の円）および $^{12}C^{6+}$（青い三角形）のイオン線による H_2O_2 の照射後 1 マイクロ秒における G 値の LET 依存性。多重イオン化プロセスを伴う $^{12}C^{6+}$イオン線の完全停止条件による H_2O_2 の G 値は、一点鎖線の桃色の破線で示される。比較のため実験結果(Anderson and Hart, 1961; Appleby and Schwarz, 1969; Burns and Sims, 1981; LaVerne et al., 2000; Pastina and LaVerne, 1999; Wasselin-Trupin et al., 2002)も黒色の点でプロットしている。

図 2-3 に照射後 1 マイクロ秒後における $HO_2^{\bullet}+O_2^{\bullet-}$の G 値の LET 依存性を示す。実線と点線はそれぞれ Geant4-DNA を用いて多重イオン化プロセスを考慮した場合と考慮していない場合のシミュレーション結果である。実験結果は白抜きの記号でプロットされている(G Baldacchino et al., 1998; G. Baldacchino et al., 1998)。点線と二点鎖線はそれぞれ多重イオン化を考慮した Meesungnoen と Jay-Gerin のシミュレーション結果(Meesungnoen and Jay-Gerin, 2005a)と、Gervais らのシミュレーション結果(Gervais et al., 2006)を表している。シミュレートされた $HO_2^{\bullet}+O_2^{\bullet-}$の G 値は、LET の増加とともに単調に増加し、LET が 200 eV/nm を超えるとより急速に増加する。

本研究でシミュレートした $^{1}H^{+}$イオン線照射下における $HO_2^{\bullet}+O_2^{\bullet-}$の G 値は先行研究のシミュレーション結果の間に位置する。また、$^{4}He^{2+}$と $^{12}C^{6+}$イオン線照射下における $HO_2^{\bullet}+O_2^{\bullet-}$の G 値は同じ LET における先行研究のシミュレーション結果よりも高くなっている。同じ LET では、より軽いイオン線による $HO_2^{\bullet}+O_2^{\bullet-}$の G 値が重いイオン線による G 値よりも高くなっている。これは、軽いイオンの速度が重いイオンの速度よりも遅いため、軽いイオンによってイオントラック上により高密度なエネルギー付与が期待でき、高密度に発生したラジカル同士の反応により $HO_2^{\bullet}+O_2^{\bullet-}$が豊富に形成されるためである(Kusumoto et al., 2016; Waligórski et al., 1986)。これと同様に、$^{12}C^{6+}$イオン線のシミュレーション結果は $^{36}S^{16+}$および $^{40}Ar^{18+}$イオンビームでの実験結果よりも高くなっている。これは本研究において開発したシミュレーションの信頼性を示唆している。

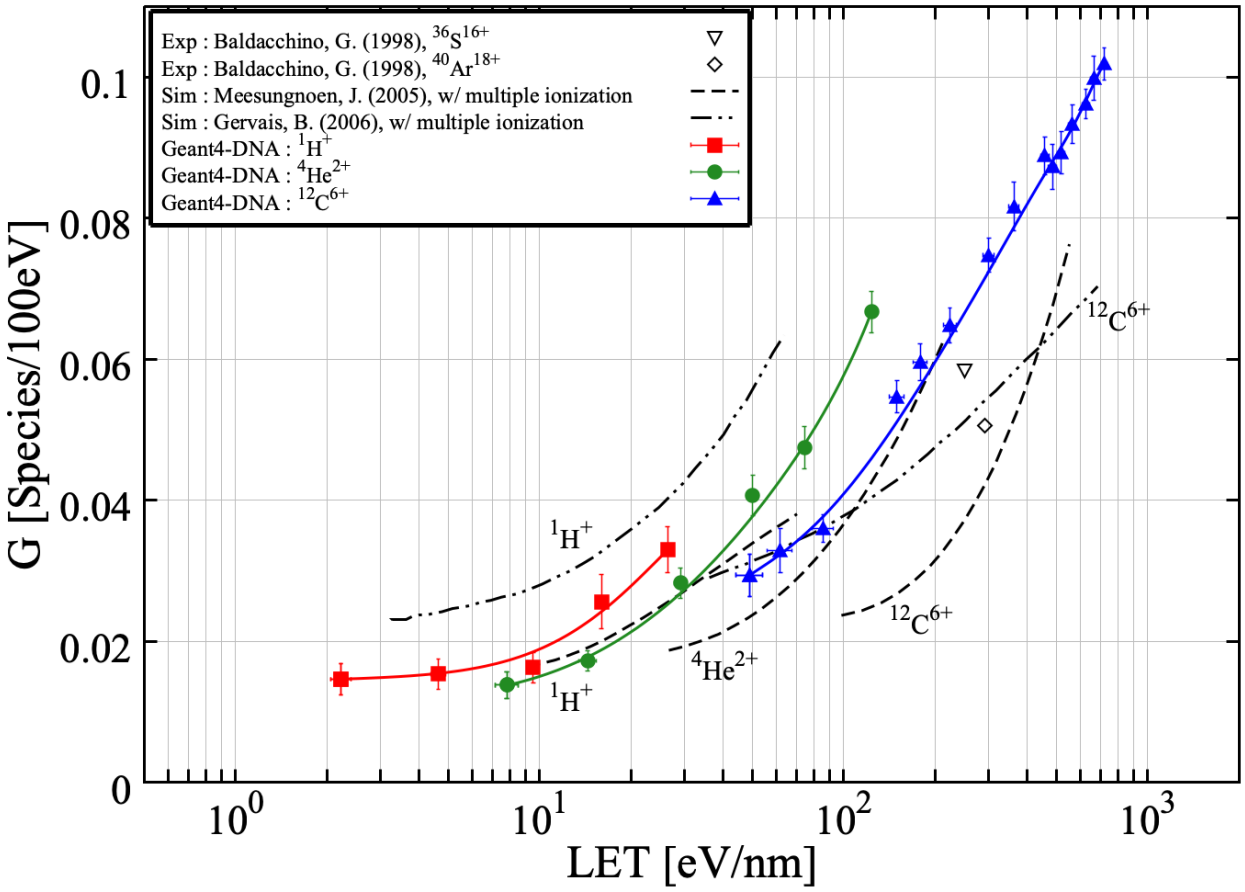

図 2-3：多重イオン化プロセスをを考慮した場合の $^{1}H^{+}$（赤い四角）、$^{4}He^{2+}$（緑の円）および $^{12}C^{6+}$（青い三角形）のイオン線による $HO_2^{\bullet}+O_2^{\bullet-}$の照射後 1 マイクロ秒における G 値の LET 依存性。黒い点線と二点鎖線はそれぞれ多重イオン化を考慮した Meesungnoen と Jay-Gerin のシミュレーション結果(Meesungnoen and Jay-Gerin, 2005a)と、Gervais らのシミュレーション結果(Gervais et al., 2006)をそれぞれ表している。Baldacchino によって提示された実験結果は白抜きの記号でプロットされている(G Baldacchino et al., 1998; G. Baldacchino et al., 1998)。

2.4. 考察

図 2-4 は $^{12}C^{6+}$イオン線照射後 1 マイクロ秒での多重イオン化プロセスを考慮した場合（実線）と考慮していない場合（点線）におけるいくつかの化学反応（R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9）の反応数の LET 依存性を示している。この反応数は照射後 1 ピコ秒から 1 マイクロ秒までの累積値である。

$\bullet OH + \bullet OH$	→	H_2O_2	5.5×10^{9} [$dm^3\ mol^{-1}\ s^{-1}$]	(R4)
$HO_2^{\bullet} + \bullet OH$	→	$O_2 + H_2O$	7.9×10^{9} [$dm^3\ mol^{-1}\ s^{-1}$]	(R5)
$\bullet OH + e_{aq}^-$	→	OH^-	2.95×10^{10} [$dm^3\ mol^{-1}\ s^{-1}$]	(R6)
$H_2O_2 + e_{aq}^-$	→	$OH^- + \bullet OH$	1.1×10^{10} [$dm^3\ mol^{-1}\ s^{-1}$]	(R7)
$H^{\bullet} + O_2$	→	$HO_2^{\bullet}$	2.1×10^{10} [$dm^3\ mol^{-1}\ s^{-1}$]	(R8)
$e_{aq}^- + O_2$	→	$O_2^{\bullet-}$	1.74×10^{10} [$dm^3\ mol^{-1}\ s^{-1}$]	(R9)

図 2-4 から、H_2O_2 は主に R4 反応によってイオントラックに沿って形成される。重イオン線において、$O(^3P)$はイオントラック上に形成された•OH と効率的に R1 反応を起こすことで、比較的高密度に $HO_2^{\bullet}$が形成される。O_2 は $HO_2^{\bullet}$と•OH との R5 反応によって生成される。多重イオン化を考慮したことで LET が 200 eV/nm 以上の領域で R4 反応と競合して R1 反応と R5 反応が起こることで H_2O_2 の G 値は減少し、高 LET 領域で形成される $HO_2^{\bullet} + O_2^{\bullet-}$の G 値が増加する。また、$e_{aq}^-$と•OH の R6 反応および e_{aq}^-と H_2O_2 の R7 反応が H_2O_2 の減少に寄与することも確認された。R6 反応の寄与は LET の増加とともに減少するが、これは他のラジカル–ラジカル反応（例えば、$H^{\bullet} + \bullet OH \rightarrow H_2O$ など）が増加するためである。多重イオン化を考慮すると R6 反応の寄与は多重イオン化を考慮しない場合よりも低くなる。これは多重イオン化を考慮したことで•OH が $O(^3P)$と R1 反応するようになったことが原因だと示唆される。また、LET が増加すると R7 反応の寄与が増加し H_2O_2 が減少することが確認された。この研究で検討した反応の中で、R7 反応は、H_2O_2 との直接反応の中で最大の反応速度定数 $1.1\times10^{10}\ dm^3mol^{-1}s^{-1}$ を持っている。多重イオン化を考慮した場合の R7 反応の寄与は、多重イオン化を考慮しない場合よりもわずかに低くなる。ただし、H_2O_2 の G 値が 200 eV/nm を超えると減少し始めるため、R7 反応の寄与は依然として重要であると考えられる。また、多重イオン化プロセスが、$O(^3P)$の生成を通じて $HO_2^{\bullet}$および $O_2^{\bullet-}$の形成に重要な役割を果たしていることは明らかである。さらに多重イオン化プロセスでは O_2 は R8 反応および R9 反応のような二次反応によって消費されることがシミュレーションから示された。

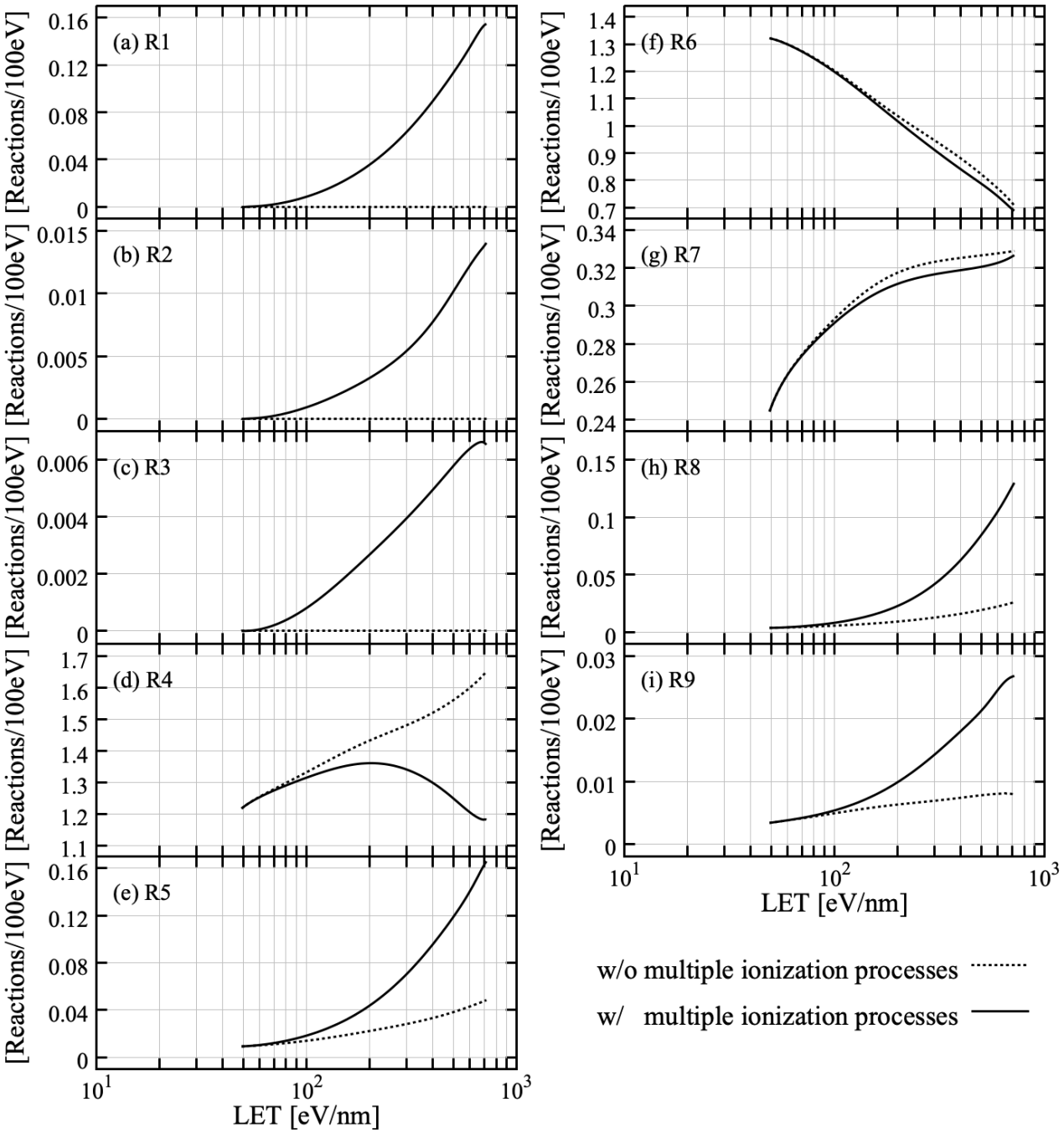

図 2-4：$^{12}C^{6+}$イオン線照射後 1 マイクロ秒での多重イオン化プロセスを考慮した場合（実線）と考慮していない場合（点線）におけるいくつかの化学反応の反応数の LET 依存性。この反応数は照射後 1 ピコ秒から 1 マイクロ秒までの累積値。

図 2-5 は多重イオン化プロセスを考慮した場合の 12 MeV $^{12}C^{6+}$イオン線照射下における水放射線分解生成種の G 値の時間依存性を示している。e_{aq}^-, H_3O^+, •OH の G 値は時間経過とともに単調に減少する。H•の G 値も時間経過とともに減少し、それに伴い H_2 の G 値は増加する。これは、（H• + H• → H_2）反応に起因している。 O_2 の形成は高 LET 領域でのトラック内反応によって確認できる。照射後 1 ナノ秒を境に H•（H• + O_2 → HO_2•）および e_{aq}^-（e_{aq}^- + O_2 → O_2•-）の反応により O_2 の G 値は減少を始める。これらの反応は、HO_2•および O_2•-の形成に寄与する。H_2O_2 は数ナノ秒まで時間経過とともに増加し、その後ゆるやかに低下する。OH^-の G 値は徐々に増加し、1 ナノ秒を超えるとほぼ一定になる。O(^{3}P)の G 値は低いが、確かに化学の初期段階で形成され時間とともに減少する。これは O_2 の形成に関与している。

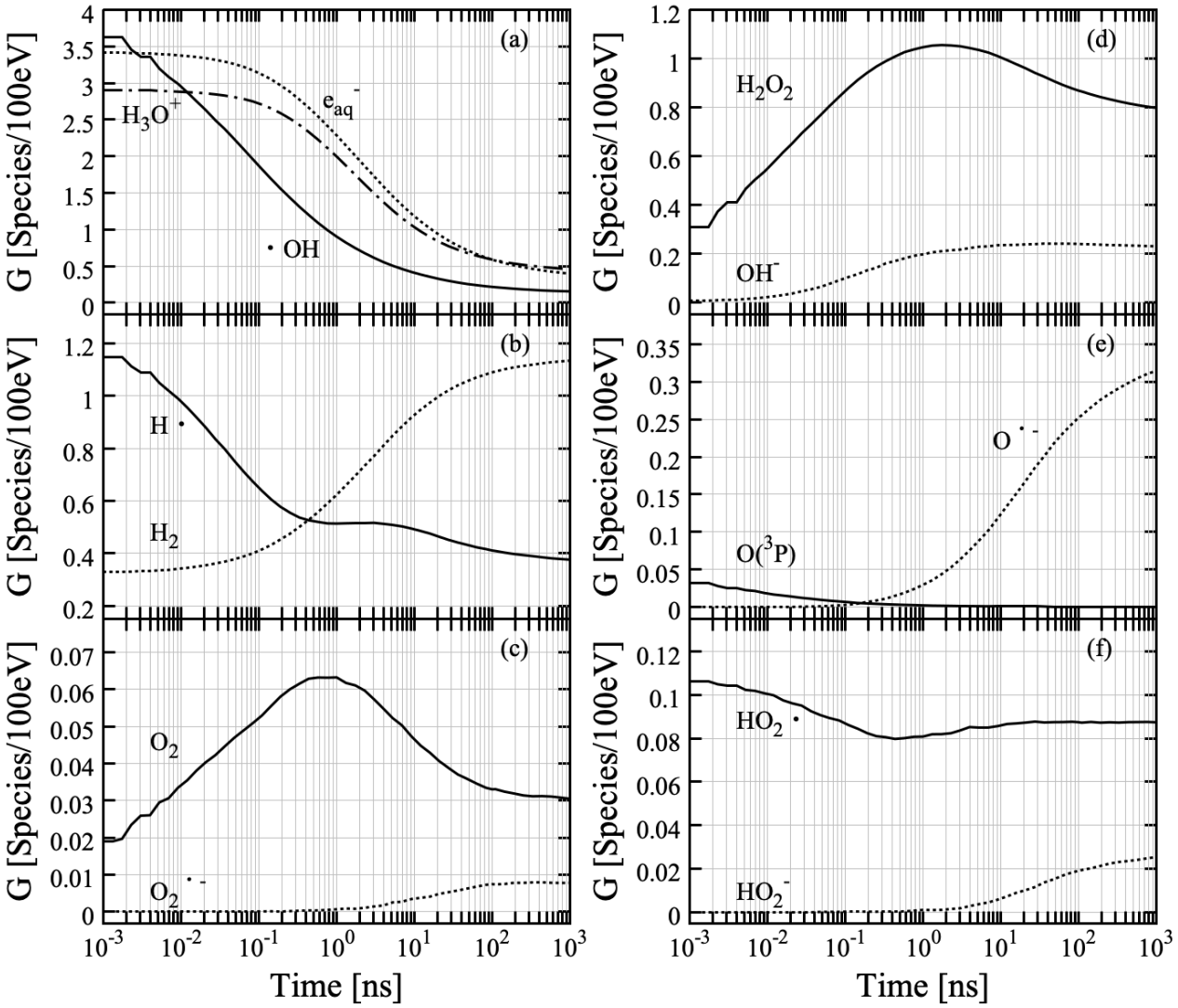

図 2-5 : 多重イオン化プロセスを考慮した場合における 12 MeV $^{12}C^{6+}$イオン線照射後 1 ピコ秒から 1 マイクロ秒までの水放射線分解種の G 値の時間依存性

2.5. 小括

Geant4-DNA version 10.07.p01 では $^{1}H^{+}$, $^{4}He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$イオン線照射下での多重イオン化プロセスを提供していない。そこで、プログラミング言語 C++を用い、拡張機能として水の多重イオン化（二重イオン化と三重イオン化）の物理プロセス、物理化学プロセス、化学プロセスを開発した。

$^{1}H^{+}$, $^{4}He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$イオン線による水の放射線分解シミュレーションから、多重イオン化プロセスが水の放射線分解生成種の G 値に及ぼす影響とそのメカニズムを調査した。シミュレートされた H_2O_2 の G 値は、LET が 200 eV/nm に達するまで単調に増加し、その後低下した。多重イオン化を考慮していないシミュレーションと実験の間には不一致が見られるが、多重イオン化を追加することで実験結果のこの傾向とよく一致するようになる。また、多重イオン化プロセスを実装することにより、$HO_2^{\bullet}$ + $O_2^{\bullet-}$の G 値の実験結果を再現することができた。これらの結果は、高 LET 重イオン線照射下での水の放射線分解における多重イオン化の重要性を裏付けている。

多重イオン化によって生成された $O(^{3}P)$は、•OH とよく反応し $HO_2^{\bullet}$を形成する（•OH + $O(^{3}P) \rightarrow HO_2^{\bullet}$）。•OH は $O(^{3}P)$だけでなく $HO_2^{\bullet}$とも反応し酸素分子を形成する（•OH + $HO_2^{\bullet} \rightarrow O_2$）。これは、水の放射線分解生成種同士の相互作用によって局所的に酸素分子が生成する「トラック内酸素仮説」と一致する。$O(^{3}P)$および $HO_2^{\bullet}$との反応による•OH の消費が•OH 同士の反応による H_2O_2 の生成と競合することで、LET が 200 eV/nm を超える領域での H_2O_2 の G 値は低下し、$HO_2^{\bullet}$ + $O_2^{\bullet-}$の G 値は増加することが明らかとなった。さらに、多重イオン化プロセスで発生した O_2 は二次反応によって消費されることが確認された。

超高線量率放射線治療（FLASH）と呼ばれる治療法では、腫瘍の酸素濃度の変化が FLASH 効果として知られる特異な現象のメカニズムに関与しているとされている。そのため、FLASH 効果のメカニズムを明らかに説明するには、O_2 の消費への水の放射線分解生成種の果たす役割が重要であると示唆される。

3. 総括および結論

- Geant4-DNA version 10.05.p01 では未実装であった（$O^{\bullet-}$, O_2, $O_2^{\bullet-}$, $HO_2^{\bullet}$, HO_2^{-}）の反応を考慮したことで、$^{1}H^{+}$, $^{4}He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$, $^{56}Fe^{26+}$イオン照射下における典型的な水放射線分解生成物（•OH, e_{aq}^{-}, H_2O_2）の G 値を定量評価し、これまで再現することが難しかったブラッグピーク周辺のエネルギー領域を含む広い LET 範囲（1 eV/nm から 700 eV/nm）で •OH と e_{aq}^{-},の実験結果を再現することに成功した。

- Geant4-DNA を用いたシミュレーションでは、H_2O_2 の G 値は LET の増加とともに単調に増加するが、実測では LET が 200 eV/nm を超える領域で G 値が減少する傾向が示されており、この不一致は Geant4-DNA には実装されていない多重イオン化の影響であると考えた。そこで、多重イオン化プロセスを拡張機能として新たに開発し、Geant4-DNA version 10.07.p01 を用いたシミュレーション計算に組み込むことで、LET が 200 eV/nm を超える領域で確認される H_2O_2 の G 値の減少と、$HO_2^{\bullet}$ + $O_2^{\bullet-}$の G 値の顕著な増加を再現することに成功した。

- 多重イオン化プロセスを考慮した水の放射線分解シミュレーションから、空気を含まない水の放射線分解による放射線分解生成種同士の相互作用から局所的に酸素分子 O_2 が発生することが確認された。これは「トラック内酸素仮説」をサポートする結果である。

- 放射線分解生成種の中でも特に、$H^{\bullet}$と e_{aq}^{-}は O_2 と反応し溶媒中の酸素を減少させることが確認された。これは、近年注目を浴びている超高線量率放射線治療法（FLASH）の特異な照射効果である FLASH 効果のメカニズムを説明する上で、水の放射線分解により生成した化学種が重要な役割を果たしていることを示唆している。

- 間接作用に寄与する•OH の G 値はトラック構造の影響を受けるため、照射するイオン線が異なる場合はたとえ LET が等しくとも同じ値にはならない。LET に代わるパラメータとして $(Z_{eff}/\beta)^2$ を用いることで、異なるイオン線照射に対する差異が小さくなっており、本研究で検討した LET が 1 eV/nm から 700 eV/nm の範囲において$(Z_{eff}/\beta)^2$ はイオントラック構造の影響を表現する上で LET より適しており、•OH の G 値を統一的に表せる可能性が示された。

謝辞

本論文における研究以外にも多くの研究の機会を与えてくださった、北海道大学大学院保健科学研究院・医用生体理工学分野 石川正純 教授には数々のご助言をいただき、熱心な研究指導をしていただいたことを心より感謝いたします。石川正純 教授のおかげで、学部・修士・博士課程の 6 年間非常に充実した研究生活を送ることができました。

論文執筆にあたり、量子科学技術研究開発機構 楠本多聞 研究員と京都大学 小川原亮 助教には論文校閲をはじめとして様々なご協力をいただきました。ここに感謝の意を表します。本研究の根幹となる Geant4-DNA に関して多くのご助言・ご指導をいただきました高エネルギー加速器研究機構 岡田勝吾 助教に心より感謝いたします。

本研究にて実験データを提供してくださいました、量子科学技術研究開発機構 放射線計測グループ・グループリーダー 小平聡 研究員、Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC) Rémi Barillon 教授、Quentin Raffy 准教授、Nicolas Ludwig 研究員、Catherine Galindo 研究員、Philippe Peaupardin 研究員にここで感謝の意を表します。

また、長きにわたる学生生活を様々な面で支えていただいた家族に、この場をお借りして心より御礼申し上げます。

最後に、ご協力いただきましたすべての皆様に深く感謝いたします。

引用文献

Agostinelli, S., Allison, J., Amako, K., Apostolakis, J., Araujo, H., Arce, P., Asai, M., Axen, D., Banerjee, S., Barrand, G., et al., 2003. Geant4—a simulation toolkit. Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip. 506, 250–303.

Akagi, T., Aso, T., Faddegon, B., Kimura, A., Matsufuji, N., Nishio, T., Omachi, C., Paganetti, H., Perl, J., Sasaki, T., et al., 2011. The PTSim and TOPAS Projects, Bringing Geant4 to the Particle Therapy Clinic. Prog. Nucl. Sci. Technol. 2, 912–917.

Allison, J., Amako, K., Apostolakis, J., Araujo, H., Arce Dubois, P., Asai, M., Barrand, G., Capra, R., Chauvie, S., Chytracek, R., et al., 2006. Geant4 developments and applications. IEEE Trans. Nucl. Sci. 53, 270–278.

Allison, J., Amako, K., Apostolakis, J., Arce, P., Asai, M., Aso, T., Bagli, E., Bagulya, A., Banerjee, S., Barrand, G., et al., 2016. Recent developments in Geant4. Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip. 835, 186–225.

Alper, T., 1956. The Modification of Damage Caused by Primary Ionization of Biological Targets. Radiat. Res. 5, 573.

Anderson, A.R., Hart, E.J., 1961. Molecular Product and Free Radical Yields in the Decomposition of Water by Protons , Deuterons , and Helium Ions1 704, 689–704.

Ando, K., Koike, S., Ohira, C., Chen, Y.J., Nojima, K., Ando, S., Ohbuchi, T., Kobayashi, N., Shimizu, W., Urano, M., 1999. Accelerated reoxygenation of a murine fibrosarcoma after carbon-ion radiation. Int. J. Radiat. Biol. 75, 505–512.

Appleby, A., Schwarz, H.A., 1969. Radical and molecular yields in water irradiated by .gamma.-rays and heavy ions. J. Phys. Chem. 73, 1937–1941.

Baba, K., Kusumoto, T., Okada, S., Ishikawa, M., 2021a. A simulation-based study on water radiolysis species for 1H+4He2+, and 12C6+ ion beams with multiple ionization using Geant4-DNA. J. Appl. Phys. 129.

Baba, K., Kusumoto, T., Okada, S., Ogawara, R., Kodaira, S., Raffy, Q., Barillon, R., Ludwig, N., Galindo, C., Peaupardin, P., et al., 2021b. Quantitative estimation of track segment yields of water radiolysis species under heavy ions around Bragg peak energies using Geant4-DNA. Sci. Rep. 11, 1–11.

Baldacchino, G, Bouffard, S., Balanzat, E., Gardès-Albert, M., Abedinzadeh, Z., Jore, D., Deycard, S., Hickel, B., 1998. Direct time-resolved measurement of radical species formed in water by heavy ions irradiation. Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms 146, 528–532.

Baldacchino, G., Le Parc, D., Hickel, B., Gardes-Albert, M., Abedinzadeh, Z., Jore, D., Deycard, S., Bouffard, S., Mouton, V., Balanzat, E., 1998. Direct observation of HO2/O2- free radicals generated in water by a high-linear energy transfer pulsed heavy-ion beam. Radiat. Res. 149, 128–133.

Bartels, D.M., Andrew R. Cook, Mohan Mudaliar, A., Jonah, C.D., 2000. Spur Decay of the Solvated Electron in Picosecond Radiolysis Measured with Time-Correlated Absorption Spectroscopy.

Bernal, M.A., Bordage, M.C., Brown, J.M.C., Davídková, M., Delage, E., El Bitar, Z., Enger, S.A., Francis, Z., Guatelli, S., Ivanchenko, V.N., et al., 2015. Track structure modeling in liquid water: A review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit. Phys. Medica 31, 861–874.

Bordage, M.C., Bordes, J., Edel, S., Terrissol, M., Franceries, X., Bardiès, M., Lampe, N., Incerti, S., 2016. Implementation of new physics models for low energy electrons in liquid water in Geant4-DNA. Phys. Medica 32, 1833–1840.

Bordes, J., Incerti, S., Lampe, N., Bardiès, M., Bordage, M.-C., 2017. Low-energy electron dose-point kernel simulations using new physics models implemented in Geant4-DNA. Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms 398, 13–20.

Boscolo, D., Krämer, M., Fuss, M.C., Durante, M., Scifoni, E., 2020. Impact of target oxygenation on the chemical track evolution of ion and electron radiation. Int. J. Mol. Sci. 21.

Burns, W.G., Sims, H.E., 1981. Effect of radiation type in water radiolysis. J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 Phys. Chem. Condens. Phases 77, 2803–2813.

Buxton, G. V., Greenstock, C.L., Helman, W.P., Ross, A.B., 1988. Critical Review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals (·OH/·O $^-$ in Aqueous Solution. J. Phys. Chem. Ref. Data 17, 513–886.

Champion, C., 2003. Multiple ionization of water by heavy ions: A Monte Carlo approach. Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms 205, 671–676.

Champion, C., Incerti, S., Aouchiche, H., Oubaziz, D., 2009. A free-parameter theoretical model for describing the electron elastic scattering in water in the Geant4 toolkit. Radiat. Phys. Chem. 78, 745–750.

Cobut, V., Frongillo, Y., Patau, J.P., Goulet, T., Fraser, M.-J., Jay-Gerin, J.-P., 1998. Monte Carlo simulation of fast electron and proton tracks in liquid water - I. Physical and physicochemical aspects. Radiat. Phys. Chem. 51, 229–243.

Frongillo, Y., Goulet, T., Fraser, M.J., Cobut, V., Patau, J.P., Jay-Gerin, J.P., 1998. Monte carlo simulation of fast electron and proton tracks in liquid water - II. Nonhomogeneous chemistry. Radiat. Phys. Chem. 51, 245–254.

Furusawa, Y., Fukutsu, K., Aoki, M., Itsukaichi, H., Eguchi-Kasai, K., Ohara, H., Yatagai, F., Kanai, T., Ando, K., 2000. Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated (3)He-, (12)C- and (20)Ne-ion beams. Radiat. Res. 154.

Gervais, B., Beuve, M., Olivera, G.H., Galassi, M.E., 2006. Numerical simulation of multiple ionization and high LET effects in liquid water radiolysis. Radiat. Phys. Chem. 75, 493–513.

Hatano, Y., Katsumura, Y., Mozumder, A., 2011. Charged particle and photon interactions with

matter : recent advances, applications, and interfaces. CRC Press.

Henglein, A., 1991. J. W. T. Spinks. R. J. Woods: An Introduction to Radiation Chemistry, Third Edition, John-Wiley and Sons, Inc., New York, Toronto 1990. ISBN 0-471-61403-3. 574 Seiten, Preis: DM 91, 45. Berichte der Bunsengesellschaft für Phys. Chemie 95, 451–451.

Hirano, Y., Kodaira, S., Souda, H., Matsumura, A., Torikoshi, M., 2018. Linear energy transfer (LET) spectra and survival fraction distribution based on the CR-39 plastic charged-particle detector in a spread-out Bragg peak irradiation by a 12C beam. Phys. Med. Biol. 63.

Hirayama, R., Ito, A., Tomita, M., Tsukada, T., Yatagai, F., Noguchi, M., Matsumoto, Y., Kase, Y., Ando, K., Okayasu, R., et al., 2009. Contributions of Direct and Indirect Actions in Cell Killing by High-LET Radiations. Radiat. Res. 171, 212–218.

Hirayama, R., Uzawa, A., Takase, N., Matsumoto, Y., Noguchi, M., Koda, K., Ozaki, M., Yamashita, K., Li, H., Kase, Y., et al., 2013. Evaluation of SCCVII tumor cell survival in clamped and non-clamped solid tumors exposed to carbon-ion beams in comparison to X-rays. Mutat. Res. - Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. 756, 146–151.

Incerti, S., Baldacchino, G., Bernal, M., Capra, R., Champion, C., Francis, Z., GuÈye, P., Mantero, A., Mascialino, B., Moretto, P., et al., 2010a. THE Geant4-DNA project. Int. J. Model. Simulation, Sci. Comput. 1, 157–178.

Incerti, S., Ivanchenko, A., Karamitros, M., Mantero, A., Moretto, P., Tran, H.N., Mascialino, B., Champion, C., Ivanchenko, V.N., Bernal, M.A., et al., 2010b. Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water. Med. Phys. 37, 4692–4708.

Incerti, S., Kyriakou, I., Bernal, M.A., Bordage, M.C., Francis, Z., Guatelli, S., Ivanchenko, V., Karamitros, M., Lampe, N., Lee, S.B., et al., 2018. Geant4-DNA example applications for track structure simulations in liquid water: A report from the Geant4-DNA Project. Med. Phys. 45, e722–e739.

Jay-Gerin, J.-P., Ferradini, C., Jay-Gerin, J.-P., Ferradini, C., 2000. A new estimate of the radical yield at early times in the radiolysis of liquid water. Chem. Phys. Lett. 317, 388–391.

Karamitros, M., Luan, S., Bernal, M.A., Allison, J., Baldacchino, G., Davidkova, M., Francis, Z., Friedland, W., Ivantchenko, V., Ivantchenko, A., et al., 2014. Diffusion-controlled reactions modeling in Geant4-DNA. J. Comput. Phys. 274, 841–882.

Karamitros, M., Mantero, A., Incerti, S., Friedland, W., Baldacchino, G., Barberet, P., Bernal, M., Capra, R., Champion, C., El Bitar, Z., et al., 2011. Modeling Radiation Chemistry in the Geant4 Toolkit, Progress in Nuclear Science and Technology.

Kusumoto, T., Kitamura, H., Hojo, S., Konishi, T., Kodaira, S., 2020. Significant changes in yields of 7-hydroxy-coumarin-3-carboxylic acid produced under FLASH radiotherapy conditions. RSC Adv. 10, 38709–38714.

Kusumoto, T., Mori, Y., Kanasaki, M., Ikenaga, R., Oda, K., Kodaira, S., Kitamura, H., Barillon, R.,

Yamauchi, T., 2016. Radiation chemical yields for the losses of typical functional groups in PADC films for high energy protons registered as unetchable tracks. Radiat. Meas. 87, 35–42.

Kyriakou, I., Incerti, S., Francis, Z., 2015. Technical Note: Improvements in geant 4 energy-loss model and the effect on low-energy electron transport in liquid water. Med. Phys. 42, 3870–3876.

Kyriakou, I., Šefl, M., Nourry, V., Incerti, S., 2016. The impact of new Geant4-DNA cross section models on electron track structure simulations in liquid water. J. Appl. Phys. 119, 194902.

Lai, Y., Jia, X., Chi, Y., 2021. Modeling the effect of oxygen on the chemical stage of water radiolysis using GPU-based microscopic Monte Carlo simulations, with an application in FLASH radiotherapy. Phys. Med. Biol. 66, 025004.

LaVerne, J.A., 2000. OH Radicals and Oxidizing Products in the Gamma Radiolysis of Water. Radiat. Res.

LaVerne, J.A., Moriarty, M., Mothersill, C., Seymour, C., Edington, M., Ward, J.F., Fry, R.J.M., Eds., 2000. In. Radiat. Res. Proc. 11th Int. Congr. Radiat. Res. Dublin, Ireland, July 18- 23, 1999, Vol. 2; Allen Press Lawrence, KS,.

LaVerne, J.A., Pimblott, S.M., 1991. Scavenger and time dependences of radicals and molecular products in the electron radiolysis of water: examination of experiments and models. J. Phys. Chem. 95, 3196–3206.

Laverne, J.A., Yoshida, H., 1993. Production of the Hydrated Electron in the Radiolysis of Water with Helium Ions, J. Phys. Chem.

Ludwig, N., 2018. Modification d ’ acides aminés et de faisceau d ’ ions.

Ludwig, N., Kusumoto, T., Galindo, C., Peaupardin, P., Pin, S., Renault, J.-P., Muller, D., Yamauchi, T., Kodaira, S., Barillon, R., et al., 2018. Radiolysis of phenylalanine in solution with Bragg-Peak energy protons. Radiat. Meas. 116, 55–59.

Maeyama, T., Yamashita, S., Baldacchino, G., Taguchi, M., Kimura, A., Murakami, T., Katsumura, Y., 2011. Production of a fluorescence probe in ion-beam radiolysis of aqueous coumarin-3-carboxylic acid solution-1: Beam quality and concentration dependences. Radiat. Phys. Chem. 80, 535–539.

Meesungnoen, J., Filali-Mouhim, A., Ayudhya, N.S.N., Mankhetkorn, S., Jay-Gerin, J.-P., 2003. Multiple ionization effects on the yields of HO2/O2− and H2O2 produced in the radiolysis of liquid water with high-LET 12C6+ ions: a Monte-Carlo simulation study. Chem. Phys. Lett. 377, 419–425.

Meesungnoen, J., Jay-Gerin, J.P., 2009. High-let ion radiolysis of water: Oxygen production in tracks. Radiat. Res. 171, 379–386.

Meesungnoen, J., Jay-Gerin, J.P., 2005a. High-LET radiolysis of liquid water with1H+, 4He2+, 12C6+, and 20Ne9+ ions: Effects of multiple ionization. J. Phys. Chem. A 109, 6406–6419.

Meesungnoen, J., Jay-Gerin, J.P., 2005b. Effect of multiple ionization on the yield of H2O2 produced in the radiolysis of aqueous 0.4 M H2SO4 solutions by high-LET 12C6+ and 20Ne 9+ ions. Radiat.

Res. 164, 688–694.

Melton, C.E., 2003. Cross Sections and Interpretation of Dissociative Attachment Reactions Producing OH-, O-, and H- in H2O, THE JOURNAL OF CHEMICAL PHYSICS.

Michaud, M., Wen, A., Sanche, L., 2003. Cross Sections for Low-Energy (1–100 eV) Electron Elastic and Inelastic Scattering in Amorphous Ice. https://doi.org/10.1667/0033-7587(2003)159[0003:CSFLEE]2.0.CO;2 159, 3–22.

Morawetz, H., 1987. Radiation chemistry-principles and applications, Farhataziz and Michael A. J. Rodgers, Eds. VCH, New York and Germany, 1987, 641 pp. Price: J. Polym. Sci. Part C Polym. Lett. 25, 510–510.

Mott, N.F., Massey, H.S.W., 1965. The theory of Atomic Collisions Clarendon Press, Oxford, 1965), Vol. 35.

Muroya, Y., 2017. 5 Radiation Chemistry of Water and Aqueous Solutions. Radioisotopes 66, 425–435.

Nikjoo, H., O'Neill, P., Goodhead, D.T., Terrissol, M., 1997. Computational modelling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events. Int. J. Radiat. Biol. 71, 467–83.

Pastina, B., LaVerne, J.A., 1999. Hydrogen peroxide production in the radiolysis of water with heavy ions. J. Phys. Chem. A 103, 1592–1597.

Peudon, A., Edel, S., Terrissol, M., 2006. Molecular basic data calculation for radiation transport in chromatin. Radiat. Prot. Dosimetry 122, 128–135.

Peukert, D., Incerti, S., Kempson, I., Douglass, M., Karamitros, M., Baldacchino, G., Bezak, E., 2019. Validation and investigation of reactive species yields of Geant4-DNA chemistry models. Med. Phys. 46, 983–998.

Pimblott, S.M., LaVerne, J.A., 1998. Effect of Electron Energy on the Radiation Chemistry of Liquid Water. Radiat. Res. 150, 159.

Pimblott, S.M., LaVerne, J.A., 1997. Stochastic Simulation of the Electron Radiolysis of Water and Aqueous Solutions.

Plante, I., 2011. A Monte-Carlo step-by-step simulation code of the non-homogeneous chemistry of the radiolysis of water and aqueous solutions. Part I: Theoretical framework and implementation. Radiat. Environ. Biophys. 50, 389–403.

Pratx, G., Kapp, D.S., 2019. A computational model of radiolytic oxygen depletion during FLASH irradiation and its effect on the oxygen enhancement ratio. Phys. Med. Biol. 64.

Rudd, M.E., 1990. Cross Sections for Production of Secondary Electrons by Charged Particles. Radiat. Prot. Dosimetry 31, 17–22.

Scifoni, E., Tinganelli, W., Weyrather, W.K., Durante, M., Maier, A., Krämer, M., 2013. Including

oxygen enhancement ratio in ion beam treatment planning: model implementation and experimental verification. Phys. Med. Biol. 58, 3871–3895.

Shin, W.G., Ramos-Mendez, J., Faddegon, B., Tran, H.N., Villagrasa, C., Perrot, Y., Okada, S., Karamitros, M., Emfietzoglou, D., Kyriakou, I., et al., 2019. Evaluation of the influence of physical and chemical parameters on water radiolysis simulations under MeV electron irradiation using Geant4-DNA. J. Appl. Phys. 126.

Sims, H.E., Ashmore, C.B., Tait, P.K., Walters, W.S., 1998. Yields of water radiolysis products from proton irradiated water. 1998 JAIF Int. Conf. water Chem. Nucl. power plants, Proc. p 894.

Sumiyoshi, T., Katayama, M., 1982. THE YIELD OF HYDRATED ELECTRONS AT 30 PICOSECONDS. Chem. Lett. 11, 1887–1890.

Taguchi, M., Kojima, T., 2007. Yield of OH radicals in water under heavy ion irradiation. Dependence on mass, specific energy, and elapsed time. Nucl. Sci. Tech. 18, 35–38.

Tomita, H., Kai, M., Kusama, T., Ito, A., 1997. Monte Carlo simulation of physicochemical processes of liquid water radiolysis. Radiat. Environ. Biophys. 36, 105–116.

Waligórski, M.P.R., Hamm, R.N., Katz, R., 1986. The radial distribution of dose around the path of a heavy ion in liquid water. Int. J. Radiat. Appl. Instrumentation. Part 11, 309–319.

Wasselin-Trupin, V., Baldacchino, G., Bouffard, S., Hickel, B., 2002. Hydrogen peroxide yields in water radiolysis by high-energy ion beams at constant LET. Radiat. Phys. Chem. 65, 53–61.

Yamashita, S., Katsumura, Y., Lin, M., Muroya, Y., Maeyama, T., Murakami, T., 2008. Water radiolysis with heavy ions of energies up to 28 GeV-2: Extension of primary yield measurements to very high LET values. Radiat. Phys. Chem. 77, 1224–1229.