



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Geant4-DNAを用いた水放射線分解生成種の定量評価 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	馬場, 健太郎
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第15036号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/86136
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kentaro_Baba_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医理工学） 氏 名 馬場 健太郎

学 位 論 文 題 名

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)

【背景と目的】

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。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。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%に関与するとされている。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。

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。

【対象と方法】

第 1 章では重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、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 ラジカルの収量（G 値）を評価した。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し、重イオン線照射下においてこれらの化学種が果たす役割を調査した。

第 2 章では水の多重イオン化が放射線分解生成種に及ぼす影響を調査した。重イオン線は RBE が高く OER が低い、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。一般に、低酸素条件下では低酸素腫瘍は放射線抵抗性を持つことはよく知られているが、高 LET 領域では酸素増感比 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 が 200 eV/nm を超えるような高 LET 領域では、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。この酸素分子の生成には、水分子の「多重イオン化」が関与していると考えられている。そこで、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うことで、多重イオン化が水の放射線分解生成種の収量に及ぼす影響を調査した。

【結果と考察】

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、 $^1H^+$, $^4He^{2+}$, $^{12}C^{6+}$ 照射下における典型的な水放射線分解生成物 ($\bullet OH$, 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 $\bullet OH$ の G 値の実験結果を再現することに成功した。しかし、 $^{56}Fe^{26+}$ イオンを照射した場合の $\bullet OH$ 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された。これは、フラグメンテーションの影響であると考えられる。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な要素となるため、フラグメンテーションの影響を考慮することは解決すべき将来の課題の 1 つである。

一方、 H_2O_2 の G 値は LET の増加とともに単調に増加するシミュレーション結果が得られたが、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いる。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。

【結論】

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。