



Title	放射線照射下におけるDNA損傷生成率のシミュレーション研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	谷内, 淑恵
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第15341号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/89401">https://hdl.handle.net/2115/89401</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Yoshie_Yachi_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（保健科学）

氏名：谷内 淑恵

## 学位論文題名

放射線照射下における DNA 損傷生成率のシミュレーション研究

電離放射線が生体へ入射した際、生体組織との相互作用により二次電子線が発生する。二次電子線は生体中を進みながら相互作用（電離、励起等）を引き起こし、エネルギーを付与する。このとき、DNA 構造を直接損傷する、もしくは生体組織へのエネルギー付与により発生したラジカルが DNA 構造を損傷することにより、DNA 損傷が誘発される。DNA 損傷には様々な種類があるが、DNA 二本鎖切断（DNA double-strand breaks, DSBs）は DNA 損傷の中でも染色体異常や細胞死を誘発する損傷であり、その生成率は電離放射線の生物学的影響を評価する上で重要な指標である。さらに、10 塩基対以内に追加の鎖切断を含む複雑な DSB（complex DSB）は、単独の DSB（simple DSB）よりもさらに複雑な損傷であり、修復が困難である可能性が指摘されている。したがって、complex DSB 生成率の定量化は、生物学的影響のより正確な評価に必要である。

放射線照射後の生物学的影響を評価するために、モンテカルロ（Monte Carlo, MC）シミュレーションを用いた電子線飛跡構造解析コードの開発が進められている。電子線飛跡構造の解析により、電離や励起の空間分布から DNA 損傷生成率を推定できる。現在までに複数のコードが開発されており、その種類として in-house コードである WLTrack や汎用の粒子線飛跡解析コード（Particle and Heavy Ion Transport code System, PHITS）が挙げられる。これらのコードによる局所的線量付与の計測量である microdosimetry の物理量や DNA 損傷生成率推定の妥当性は先行研究においてよく検討されており、本論文では 2 つのコードを使用し電子線飛跡解析を行うことにより、次の課題「光子線照射時における複雑な DNA 損傷生成の実験的解析」および「磁場を考慮した電子線飛跡解析による DNA 損傷生成率の推定」に取り組んだ。

細胞核内 DSB サイトの一般的な実験的検出方法に、ヒストンタンパク質 H2AX（H2A histone family member X）のリン酸化を蛍光標識にて検出する  $\gamma$ -H2AX focus 形成法が挙げられる。DSB の両端から 10 塩基対以内の範囲に追加の鎖切断が存在する損傷（complex DSB）は、 $\gamma$ -H2AX focus 形成法を使用して foci サイズを解析することで検出可能であると考えられている。しかし、foci サイズと DSB の複雑さとの関係は明らかにされていない。本研究では、2 つの電子線輸送モンテカルロコード（WLTrack および PHITS）を組み合わせることにより、 $\gamma$ -H2AX foci 顕微鏡画像から光子線照射により誘発される complex DSB の定量化を可能とする解析手法を開発した。まず、非弾性散乱イベント（電離および励起）が DNA 鎖切断を誘発する可能性があるかと仮定し、WLTrack を使用し液相水中内の

電子線飛跡に沿って cube (5.03 x 5.03 x 5.03 nm<sup>3</sup>) を配置し、cube 内のイベント数を計数した。次に、 $\gamma$ -H2AX focus 形成法によって測定された foci サイズと WLTrack により得られた cube 内イベント数との関係性を評価した。さらに、イベント数と foci サイズの関係性を利用し、foci サイズから様々なスペクトルの X 線照射後に誘発される DSB の複雑さを解析し、PHITS に実装されている十分に検証された DNA 損傷推定モデルによって推定された DSB の複雑さの解析結果と比較した。その結果、cube 内のイベント数は foci サイズに比例し、イベント数が DSB の複雑さを反映していることが示唆された。本研究にて開発された解析手法は、さまざまな X 線スペクトル (診断用 kVp X 線および治療用 MV X 線) で測定された foci データに適用可能であることが明らかとなった。この解析手法は、 $\gamma$ -H2AX focus 形成法による光子照射後の初期の生物学的影響の正確な理解への寄与が期待される。

また、近年、磁気共鳴誘導放射線治療法 (Magnetic resonance-guided radiotherapy, MRgRT) が開発され、様々な臨床施設で外部放射線療法用に導入されている。MRgRT にて照射された荷電粒子は、ローレンツ力の作用を受け線量分布が変化することが報告されている。しかし、ローレンツ力が低エネルギー電子線の飛跡構造と初期の DNA 損傷生成率に及ぼす影響は明らかにされていない。本研究では、PHITS に搭載された、1 meV を下限とする低エネルギー電子線を模擬することが可能な飛跡解析モード (*etsmode*) を使用して、磁界下における電子線飛跡構造と生物学的効果を推定した。液相水中における 300 keV 以上の電子線エネルギーによる巨視的な線量分布は、垂直磁場および平行磁場の両方で変化し、ローレンツ力が腫瘍内の線量計算に影響を及ぼすことを示した。一方、原子間相互作用の空間分布に基づく DNA 損傷生成率の推定では、DSB の生成率が磁束密度に依存しなかった。これは、DSB の生成が主に数十 eV 以下の二次電子線に起因し、そのエネルギー付与の空間分布はローレンツ力にほぼ影響されないことが要因である。本研究より、線量分布へのローレンツ力の影響のみを考慮して MRgRT の治療計画を立案することが可能であることを示唆している。

本論文では、電子線飛跡解析シミュレーションを用いて DSB 生成率を推定することにより、電子線および光子線照射時の生物学的影響を評価した。その結果、光子線照射時の複雑な DSB 生成率を解析可能とする新たな実験的手法の開発に成功した。また、電子線飛跡構造への磁場の影響を推定し、MRgRT における電子線照射での生物学的影響を評価した。このように、光子線、電子線照射における生物学的影響を評価する上で、電子線飛跡解析シミュレーションコードを用いた推定が有用であることが示された。本論文における DSB 生成率推定は、物理学的過程 (二次電子と生体組織との相互作用により発生する電離や励起) のみを考慮している。今後はラジカルによる損傷の生成を考慮するため、ラジカルの挙動を模擬することが可能となるようコードの開発を継続する必要がある。