

論文の内容の要旨

水への重粒子線照射で生じる $\bullet\text{OH}$ の収量 -蛍光プローブの利用と核破砕の影響の検討

前山 拓哉

高エネルギーに加速した重粒子線を用いたがん治療が1946年にWilsonによって提案された。重粒子は放射線治療で用いられるX線に比べ、高い直進性と飛程末端で高い線量を与えることができるブラッグピークを持つことから、正常細胞への被ばくを抑制したがん治療が可能であり、これまでに、同線量のX線と比較して高い生物効果を持ち、さらに、放射線抵抗性を示す低酸素細胞にも有効であることが分かっている。日本においては、1994年に千葉にある放射線総合医学研究所の高エネルギー重粒子線加速器(HIMAC)において炭素線を用いた臨床研究が始まり、2010年3月までに、5196名の治療患者数に達し、HIMACにおける約15年の成果が文献にまとめられている。

高エネルギー重粒子線を用いたがん治療は今後、更なる発展が期待されるが、放射線照射後から最終的な生物効果が現れるまでの過程や機構については未だ十分に理解されていない。そのため、本研究では、治療用重粒子線を用い、放射線化学の観点から重粒子線が見せる特徴的な照射効果やそのメカニズムの解明に関する研究を行う。特に、生体の主成分である中性条件の水を照射試料とし、その放射線分解により生成するOHラジカルの高感度収量測定法の開発やその高感度収量測定法を応用し、ブラッグピーク付近やその後ろの領域での二次粒子影響についても検討した。

用いた試料は蛍光プローブであるクマリン-3-カルボン酸(3-CCA)であり、以下に示すような目的を設定し、多様な条件下での3-CCA水溶液の放射線分解メカニズムについて議論する。

- (1)クマリン-3-カルボン酸(3-CCA)水溶液を用いた高感度 $\bullet\text{OH}$ 収量評価手法の開発
- (2)3-CCA水溶液による高感度 $\bullet\text{OH}$ 収量測定法のイオンビーム照射への適用性の検討
- (3)3-CCA水溶液により評価される $\bullet\text{OH}$ 収量の核破砕反応の影響の検討

(1):3-CCAを溶質とし、照射後に $\bullet\text{OH}$ の捕捉反応による生成物7-OHCCAを蛍光分析により高感度に定量可能であることが知られているが、 $\bullet\text{OH}$ 収量を評価するためには、これらの詳細な反応機構を追究する必要がある。高感度 $\bullet\text{OH}$ 収量評価手法の開発として、広く水分解メカニズムが知られている低LET放射線を用い、3-CCAの水分解ラジカルとの反

応性や照射後に生成する蛍光物質の生成メカニズムについて明らかにすることを目指した。

(2):この3-CCAの低LET放射線分解の知見を元に、高エネルギー重粒子線照射に適用し、3-CCA水溶液の濃度依存性、さらには、LET依存性を評価することで、高感度 \bullet OH収量測定の実用性を検討する。また、重粒子線が持つ得意な照射効果が生じるメカニズムについても追究する。

(3):3-CCA水溶液を用いた、重粒子線照射用高感度 \bullet OH収量測定ならびに高感度水溶液線量計をブラッグピーク付近または、ブラッグピーク後の低線量領域に用いることで、高エネルギー重粒子線照射時のフラグメンテーションにより生じる二次粒子の影響を検討する。この二次粒子の影響評価には照射実験と並行して高エネルギー重粒子線輸送計算が行えるPHITSコードを用いた計算を行うことで、定量的な二次粒子影響評価を試みる。

序論では水の放射線分解の現状と課題、関連する高エネルギー重粒子線を用いた研究ならびに、高感度測定手法に関する既往の研究を示し、本研究の位置づけを行った。

2章では解析手法(反応速度定数評価、収量評価)や電子線パルスラジオリシス、ガンマ線照射装置、HIMAC(重粒子線加速器)、NCCHE(陽子線加速器)など用いた実験装置、さらに用いた水分解シミュレーションや高エネルギー重粒子線輸送計算PHITSを示し、3章以降で実験結果を示し、7章でまとめ、今後の展望について述べている。

以下、本研究の結果をまとめる

○3-CCA水溶液の放射線分解メカニズム

3-CCAは \bullet OH、 e_{aq}^- と共に高い反応性($6.8 \times 10^9 / M^1 s^{-1}$ と $2.02 \times 10^{10} / M^1 s^{-1}$)を示した。蛍光体の生成には e_{aq}^- は関与しないことや、 \bullet OHとの反応量に比例して7-OHCCAが変化し、溶存酸素系では酸素がない場合よりも2倍多く7-OHCCAを生成したことから、二つの7-OHCCA生成機構が考えられた。一つは酸素を介した脱離反応であり、もう一つは不均化反応である。両者は反応がおこる時間スケールが大きく異なることから、酸素の有無でそれぞれ生成効率を4.7%と3.9%と考慮することで水分解シミュレーションと良い対応を示すことを確認した。さらには、空気溶存3-CCA水溶液はその他の \bullet OH捕捉剤を用いた報告値とも良い一致を示し、3-CCAは一定の生成効率を考慮することで、高感度 \bullet OH収量測定が可能であることが示された。

○3-CCA水溶液を用いた高感度 \bullet OH測定法の重粒子線照射への適用性

G(7-OHCCA)のLET依存性(0.5 ~ 2246 eV/nm)、捕捉時間スケール依存性(5.6ns ~

1.4us)を評価し、トラック反応が進むことによる収量の減少と高LETではよりトラック反応が増加することによる収量の減少を観測した。これまでに報告されている $\bullet\text{OH}$ の一次収量(実験結果とシミュレーション結果)と100nsにおけるG(7-OHCCA)を比較したところ、ガンマ線照射時の比率と同様の比率($4.7 \pm 0.6\%$)で良い対応を示し、捕捉時間スケールが100nsに対応する3-CCA水溶液はLETが0.5 ~ 300 eV/nmの範囲で重粒子線照射用の高感度 $\bullet\text{OH}$ 収量測定法として用いることができることが示された。また高濃度3-CCAではトラック反応を反映した収量の減少、またはラジカル同士の反応である不均化反応が進むことにより収量の生成効率の減少が予測されるが、J. P. Jay-Gerinモンテカルロシミュレーションと比較しても高い収量を示し、これまで考慮してきた7-OHCCA生成機構に加え、他の生成機構があることが考えられた。

○高エネルギー炭素線の核破砕により生成する二次粒子の水分解ラジカルに与える影響

1cm幅の照射セルを用い、捕捉時間スケール100nsに対応するG(7OH-CCA)の侵入深さ依存性をブラッグピーク付近からその後ろの低線量の領域まで評価したところ、セル内ブラッグピークが含まなくなる領域において急激な収量の増加を観測し、 $^{12}\text{C}^{6+}$ のエネルギーを135、290、400MeV/uと変化させた時のブラッグピーク付近のG(7-OHCCA)は加速エネルギーが高くなるにつれて収量の増加を観測した。これよりブラッグピーク付近は一次粒子より低LETである二次粒子の寄与を無視できないことが分かる。

以上のような実験結果をPHITSコードとこれまで評価してきたG($\bullet\text{OH}$)のLET依存性を用いることで、計算によりブラッグピーク付近のG($\bullet\text{OH}$)を評価した。実験から評価されるG(7-OHCCA)は生成効率4.7%を用いG($\bullet\text{OH}$)に換算し、計算結果と比較したところ、大まかな傾向を良く再現可能であることが分かり、二次粒子の影響は各々のイオン照射の重ね合わせとして考えることができることが分かった。ただし、より詳細な議論をするためには、ATIMA、SPARなどのLET計算コードの高精度化や $\bullet\text{OH}$ 収量のLET依存性のデータの整備が必要であった。

○ $^4\text{He}^{2+}$ 、 $^{56}\text{Fe}^{26+}$ の核破砕により生成する二次粒子の水分解ラジカルに与える影響

$^{12}\text{C}^{6+}$ の照射実験と同様に、ブラッグピーク前までは良い一致を示し、ブラッグピーク後で計算結果の過小評価となった。これより、一次粒子における $\bullet\text{OH}$ 収量の実測ならびに、計算結果は互いに評価が妥当であることが分かるが、二次粒子のみの寄与になるブラッグピークより後ろの領域では今後更なる検討が必要である。特に、低加速エネルギーや軽いイオン、重いイオンの一次粒子において差異が顕著であった。

以上より、本研究では中性水溶液の放射線分解により生成するラジカルの中で、DNAダメージに最も影響する $\bullet\text{OH}$ ラジカルの高感度測定手法の開発ならびに、その高感度測定法の応用を行った。これにより、これまでにほとんど議論されてこなかった二次粒子

の影響を初めて定量的に評価することに成功し、高エネルギー重粒子線を用いた水の放射線分解の理解をさらに深めることができた。

さらに本研究で開発した高感度な $\cdot\text{OH}$ 収量測定法は、3-CCA水溶液への照射後に生成する7-OHCCAを定量し、変換効率 ϕ (4.7 ± 0.6)%を用いることで数cGyの感度で $\cdot\text{OH}$ 収量を評価することができる。逆にイオン種と加速エネルギーが分かれば、7-OHCCAの濃度化を期待される $\phi \times G(\cdot\text{OH})$ でわることで、線量を評価することもできる。つまり、形状を自由に設定可能な重粒子線照射用の高感度水溶液線量計として用いることができる。