展望・解説

放射線物理化学過程に関する最近の進展(後編)

国立研究開発法人 日本原子力研究開発機構 甲斐 健師*国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 横谷 明徳, 藤井 健太郎, 渡邊 立子

Although most of radiation damage to genomic DNA could be rendered harmless using repair enzymes in a living cell, a certain fraction of the damage is persistent resulting in serious genetic effects, such as mutation induction. In order to understand the mechanisms of the deleterious DNA damage formation in terms of its earliest physical stage at the radiation track end, dynamics of low energy electrons were investigated using a dynamic Monte Carlo code. The primary incident (1 keV) electrons multiply collide within 1 nm (equivalent to three DNA-base-pairs, 3bp). The secondary electrons are mainly distributed within approximately 10 nm from their parent cations. DNA damage sites comprising multiple nucleobase lesions or single strand breaks can therefore be formed by multiple collisions of these electrons within 3 bp. This multiple damage site is hardly processed by base excision repair enzymes. However, pre-hydrated electrons can also be produced resulting in an additional base lesion (or a strand break) more than 3 bp away from the multi-damage site. These damage sites may be finally converted into a double strand break (DSB) when base excision enzymes process the additional base lesions. This DSB includes another base lesion(s) at their termini, and may introduce miss-rejoining by DSB repair enzymes, and hence may result in biological effects such as mutation in surviving cells.

Keywords: electron deceleration in water, dynamic

Recent progress of radiation physicochemical process (third part)

Takeshi Kai* (Japan Atomic Energy Agency), Akinari Yokoya, Kentaro Fujii and Ritsuko Watanabe (National institutes for Quantum and Radiological Science and Technology),

〒319-1195 茨城県那珂郡東海村大字白方 2-4

TEL: 029-282-5583, E-mail: kai.takeshi@jaea.go.jp

Monte Carlo method, dissociative electron transfer, clustered DNA damage.

1 はじめに

細胞に高エネルギーの1次電離放射線を照射する と,1次電離放射線の種類に関わらず,高エネルギー電 子線が生成される. この高エネルギー電子線は線エネ ルギー付与率が低く、細胞中に無数の半径 10 nm 程度 の孤立スパーを生成し、その微小空間内に 2 次生成物 である電離した低エネルギー2次電子やフリーラジカ ルを生成する. これらの1次電離放射線, および2次 生成物が細胞中の DNA と相互作用すると, DNA の鎖 切断, 塩基損傷, AP (apurinic/apyrimidinic) サイトの ような不可逆的な化学変化が生成される。これらの損 傷のうちのほとんどは細胞が持つ DNA 修復機能によ り除去される. しかし、電子線のトラックエンド近傍 においては、電離や電子的励起が DNA 上の数 nm 程 度の領域以内に複数生じるため、DNA の損傷も複雑 になると考えられる. このような複雑な損傷は、クラ スター DNA 損傷と呼ばれ^{1,2)}、細胞の持つ修復機能に より正常に除去されない可能性が高く、最終的に染色 体異常や細胞死のような生物影響を誘発する要因の一 つになると考えられている.

人工的に合成した DNA 損傷を利用した in vitro 実験により、クラスター DNA 損傷による細胞の生物影響は、損傷の種類や空間分布の僅かな差にも強く依存することがわかっている³)。しかしながら、実際の放射線照射実験では、クラスター DNA 損傷自体の検出は難しく、さらに数 nm 以内に複数個生成されている損傷を種類別に厳密に分類することはきわめて困難である。そのため、モデルシミュレーションによる DNA 損傷の高分解能推定が期待され、これまでにも、損傷

分布の詳細解析は行われている 4 . しかしながら,モデルシミュレーションにおいても,すべての放射線作用を原理的に解いているわけではなく,さらに,放射線と DNA 構成分子との衝突断面積も完備されていないことから,放射線と DNA の相互作用については,基本的に水の断面積が代用されてきた $^{5-7}$). また,物理化学過程については,基本的にモデル化やパラメータ化がなされている 6,8,9). このように,実験とモデルシミュレーション両方の側面において,精緻化の余地がある.

水の放射線分解によって生じたフリーラジカルに よる DNA 損傷は、ナノからミリ秒オーダーで誘発さ れ、その中でも、OH ラジカルによる DNA 損傷が最 も多いと考えられてきた。近年になり、フォトリシス 法を利用した実験により、水和前電子も DNA 損傷を 誘発することが報告された¹⁰⁾. しかも,水和前電子に よる DNA 損傷収率は OH ラジカルによる収率の 2 倍 程度であるとの報告もなされている11). 水和前電子が DNA 構成分子を分解する現象は解離性電子移行 (DET: Dissociative Electron Transfer) と呼ばれ、水中の DNA 構成分子の解離エネルギーが, 水和前電子の束縛エネ ルギーとほぼ同程度であるために誘発されると考えら れている。従来の飛跡構造コードには電子的励起と電 離は考慮されているが、2000年以降注目されている解 離性電子付着(DEA: Dissociative Electron Attachment) 12) や DET は考慮されていない⁴⁻⁹⁾ 低エネルギー 2 次 電子による減速過程が強く関与するエネルギー付与分 布や水和前電子が生成される初期分布の解明は、DNA 損傷推定の精度を向上させるために非常に重要である と考えられるが、未だに多くの不確定要素が存在する.

これらの背景により、低エネルギー2次電子の放射 線作用について一連のシミュレーション研究を行うた めに、まず、低エネルギー領域における液相の回転・ フォノン励起の断面積、阻止能およびエネルギー損失 率を計算した13) 本研究の液相の計算結果は気相・ア モルファスアイスの先行研究の結果14,15)と検証され、 水中における電子の熱化過程を解明するために有用で あることを本稿前編で解説した16)、次の段階として、 幅広い電子エネルギー領域において、水中に照射され た電子の熱化距離を計算し、実験結果17,18)と比較検討 することで、現在、開発している電子挙動計算コード の有用性を示した19)。また、本研究の計算結果から、 電子の熱平衡化と水和前過程は、ほぼ同時に進行して いる可能性も予測された. これらの成果は、水中にお ける電子の熱化過程を理解するための重要な基礎的知 見になり得ることを本稿中編で解説した $^{20)}$.

さらに、これまで開発してきた計算コードを拡張し、親カチオンの作るクーロン場を考慮することで、電離した低エネルギー 2 次電子の挙動が計算可能となり、孤立スパーにおける低エネルギー 2 次電子の放射線作用について詳しく調べた $^{21-24}$. 特に、水中における電子線トラックエンドに注目し、水中における 1 keV電子線の挙動および放射線分解作用を実験結果との比較検討を含め詳しく調べた 25 . それらの結果をもとに、DNAのクラスター化の度合い、すなわち 3 塩基対内 (1 nm 以内)に複数の損傷が誘発され得る頻度を評価すると共に、DEA や DET が関与するクラスター損傷生成機構について予測した。これらについて、DNA 修復の作用機序との関連から予測されるモデル 25 を本稿後編で解説する.

2 水中における電子の動力学計算法

本稿前編¹⁶⁾ では液相における電子衝突断面積の計算法について解説し、本稿中編²⁰⁾ では時間に依存したモンテカルロ法を利用した水中における電子の減速過程について解説した。本稿後編では、水中における電子の動力学計算法について解説する。従来のモデルシミュレーションでは、物理過程と物理化学過程を分割するが、本研究では、これらを分割せずに、同様の計算手法を用いる。また、媒質の水は密度が一定な連続体であると仮定し、入射電子や2次電子は粒子とみなす。これらの電子が水中に生じたクーロン場の中を、分子との衝突を伴いながら時々刻々と運動する様子を動力学計算する。本稿中編で述べたように、本計算コードでは、以下の条件を満たしたときに、電子と水が相互作用するとしている²⁵⁾.

$$1 - \exp\left(-\frac{\Delta s}{\lambda(E)}\right) > k,\tag{1}$$

ここで,E は電子のエネルギー, $\lambda(E)$ は平均自由行程,k は一様乱数である。 Δs は $\Delta s = v \Delta t$,v は電子の速度 の絶対値,微小時間刻み Δt は 1 r r r r (s) としている。 つまり, Δt ごとに(1)式の条件を満たすか判定し,条件が満たされた場合,その時刻に電子と水が衝突した位置が特定される。その後,どの分子過程が誘発されるか決定するために,各分子過程の断面積データをもとに,一様乱数を用いて決定する。もし,電離が誘発された場合,その電離位置から 2 次電子が放出され。同じ位置に親カチオンのクーロン場が生じる

本研究では、親カチオンおよび電子を正と負の電荷 e を持つ半径 a の粒子であると仮定した。このとき親カチオンの内部および外部のポテンシャルは Poisson

方程式より以下のように表される25)

$$\Phi(r) = \frac{1}{4\pi\epsilon} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{e}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}'$$
 (2)

$$= \begin{cases} \frac{e}{4\pi\epsilon r} & (r \ge a), \\ \\ \frac{e(3a^2 - r^2)}{8\pi\epsilon a^3} & (r < a), \end{cases}$$

ここで、r は親カチオンからの距離で、粒子半径 a は $0.15 \, \text{nm} \, \text{とした}^{21)}$. (2) 式の ϵ は水の誘電率であり, 真 空の誘電率を ϵ_0 とすると、水の比誘電率 ϵ_r は ϵ/ϵ_0 に より与えられる。この比誘電率 ϵ , は水の電子分極、イ オン分極, および配向分極により時間と共に変化し, 配向分極が完了すると80程度になる。そのため、水 中で生成されたクーロン場はこれらの分極効果により 徐々に遮蔽されていく. 本研究では, 本稿前編の (5) 式を用い、比誘電率の時間発展を求めた。本稿前編の (5) 式の元となる Yada らの論文では 26 、誘電関数は 光の周波数で与えられているが、本研究では光の周波 数を時間に変換している。この結果から、100フェム ト秒 (fs) 以内では電子分極のみ有効であり、比誘電 率は2程度であるが、100 fs を超えるとイオン分極も 寄与し始め、1 ピコ秒 (ps) で比誘電率は4程度にま で上昇する。すなわち、放射線化学過程の時間スケー ルになると漸く80程度に到達する.

水分子内部の電子が電離する時、付与されたエネルギーからイオン化エネルギーを差し引いた分を、2次電子の運動エネルギー E_0 とする。本研究では、親カチオンのポテンシャルを(2)式で仮定したため、イオン化エネルギーを(2)式の中心である $\Phi(0)$ とした。但し、入射電子は E_0 と正確なイオン化エネルギーを足し合わせた分のエネルギーを損失するとしている。2次電子の初期エネルギーを与える必要があるが、その値 E_{eject} は、(3) 式として与える21).

$$E_{\text{eject}} = E_0 + \Phi(0), \tag{3}$$

ここで、 $\Phi(0)$ の値は、(2) 式の粒子半径 a を 0.15 nm としたため 7.2 eV となる。このエネルギーは、水の電子的励起の閾値以下となるため、 E_{eject} の内、代用したイオン化エネルギー $\Phi(0)$ 分のエネルギーは、(2) 式のポテンシャルを乗り越えるためだけに瞬時に消費され、電離した 2 次電子による電子的励起・電離は残りの運動エネルギー E_0 により誘発されることになる。また E_0 は衝突する電子のエネルギーに依存するため、Kimらにより求められた一重微分断面積の式を利用し 27)、

その結果をもとに一様乱数を用いてサンプリングすることにより決定する.

2次電子は(3)式のように初期エネルギーが与えられ、(2)式のポテンシャルの中心から放出されるため、2次電子は物質と衝突しない限り、無限遠まで飛んで行く、十分に希薄な気相の場合はこのような状況になり、親カチオンから無限遠の位置で、2次電子の運動エネルギー E_0 と E_{eject} は等しくなる。しかしながら、媒質中で生じた2次電子は、媒質分子との衝突を繰り返すことにより、親カチオン近傍でエネルギーを損失し、親カチオンのクーロン場に再捕獲される可能性がある。このような状況をシミュレーションで再現するため、本研究では、(4)式のニュートン方程式を用いて電子の動力学計算を行う。

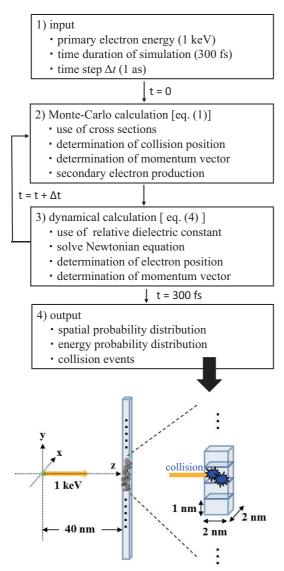
$$m\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\mathbf{v}_{l} = \sum_{j\neq l} e\mathbf{E}_{lj}, \quad \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\mathbf{x}_{l} = \mathbf{v}_{l},\tag{4}$$

ここで,

$$\mathbf{E}_{lj} = \pm \frac{e}{4\pi\epsilon r_{lj}^3} \mathbf{r}_{lj} \quad (r_{lj} \ge a), \ \mathbf{E}_{lj} = \pm \frac{e}{4\pi\epsilon a^3} \mathbf{r}_{lj} \quad (r_{lj} < a),$$

ここで、 \mathbf{v}_l および \mathbf{x}_l は l 番目の電子の速度および位置である。インデックス j は l 番目の電子以外の電子を示す。また、 \mathbf{E}_{lj} は j 番目の電子・親カチオンが位置 \mathbf{x}_l につくる電場である。また、 $\mathbf{r}_{lj}(=|\mathbf{r}_{lj}|)$ は l 番目の電子(又は親カチオン)と j 番目の電子(又は親カチオン)の距離(\mathbf{r}_{lj} はそのベクトル)を表す。さらに m は電子の質量である。微小時間刻み Δt (1 as) ごとに、(1) 式の判定を行い、さらに (4) 式のニュートン方程式を解くことで、電子は水分子との衝突、さらに他の電子や親カチオンが作る電場の影響を受けながら運動していく様子を時々刻々と動力学計算することが可能になる。また、本研究では、電子以外の粒子は電子に比べて十分に重いため動かないと仮定した。本計算コードのフローチャートを Fig. 1 に示す。

本研究では、細胞中における電子線のトラックエンドに注目したため、原点から z 軸方向に 1 keV の電子を照射した。水中における DNA 標的を模擬するため、Fig. 1 に示した断面が 2 nm \times 2 nm で y 軸方向に伸びた長方形の仮想的な DNA 分子領域を考えた。実際の DNA の半径は約 1 nm であるため、直線状の DNA はこの領域の中に丁度納まる。また、この仮想 DNA 分子領域を y 軸に対して 1 nm の空間メッシュで区切った。この微小体積(2 nm \times 1 nm \times 2 nm)中には、3 塩基対分の DNA 分子が含まれていることに相当する。この DNA を模擬した標的は原点から 40 nm 離れた位置



Count for collision numbers in each minimal cuboid

Figure 1. Flow chart of a dynamic Monte Carlo code and schematic illustration of a simulated system of DNA damage at a primary electron track end. Reproduced from Ref 25 with permission from the PCCP Owner Societies.

に配置した.本研究では、1次電子線の空間確率分布の時間発展を計算した.また、2次電子については空間確率分布とエネルギー確率分布の時間発展を計算した.さらに、電離、電子的励起、解離性電子付着が誘発される空間分布を計算した.今日まで、DNA構成分

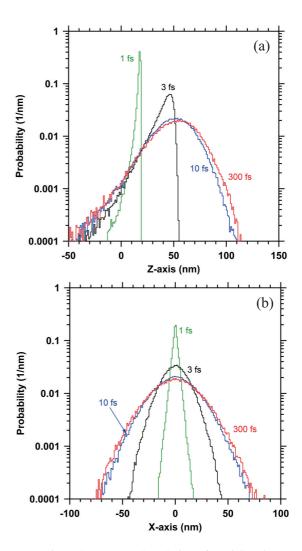


Figure 2. Temporal evolution of spatial probability distributions of a primary electron at the energy of 1 keV. (a) shows the distribution for z-axis, and the probabilities for x- and y-axes have been integrated. (b) shows the distribution for x-axis, and the probabilities for y- and z-axes have been integrated. Reproduced from Ref. 25 with permission from the PCCP Owner Societies.

子における電子衝突断面積として,気相における電離断面積のデータは報告されているが²⁸⁾,水中に配置された DNA 構成分子の電離・電子的励起断面積は報告されていない。この気相における DNA 構成分子の全電離断面積は,液体水における電離断面積の 1.4 倍程度である。そのため、水の放射線分解の計算結果をもとにした DNA 損傷の推定が行われている⁴⁹⁾。これらの理由から、本研究でも同様に、水の放射線分解の計

24 放射線化学

算結果をもとに DNA 損傷の推定を実施する. 本研究では,一様乱数を用いた計算を実施しているため,これらの計算値の統計平均が得られるように, 乱数の異なる同様の計算を最大 100 万回繰り返した.

3 結果と議論

1 keV の 1 次電子線の時間発展に伴う空間確率分布の計算結果を Fig. 2(a) および 2(b) 示す. Figure 2(a) は電子線の z 軸方向への分布を示し、その空間確率分布は x 軸および y 軸成分について積分されている. Figure 2(b), x 軸方向の分布を示しており、その空間確率分布は y 軸および z 軸成分について積分されている. これらの結果から、z 軸方向の電子輸送について、電子が照射されてから 10 fs 程度までは数 10 nm の領域において輸送されている様子が容易に分かる. しかしながら、10 fs 以降になると電子は極端に広がらなくなり、50 nm 程度の領域に分布することが示された. また、x 軸方向についても同様で、1 次電子線の空間確率分布は z 軸に垂直方向に数 10 nm 程度に広がることが示された.

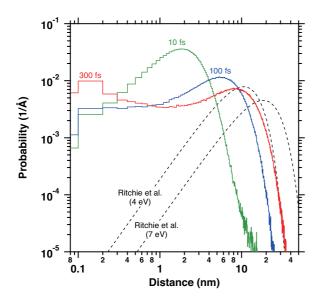


Figure 3. Temporal evolution of spatial probability distributions of the secondary electrons at 10, 100, and 300 fs after ionization. The probabilities for solid angle have been integrated. The dashed curve indicates the results for the previous method for 4 and 7 eV electrons²⁹. Reproduced from Ref. 25 with permission from the PCCP Owner Societies.

Figure 3 に 2 次電子の空間確率分布の計算結果を示す。本計算では極座標 $\Delta r \cdot \Delta \Omega$ 採用し、Fig. 3 の横軸はその動径メッシュ Δr (0.1 nm) ごとの確率が示されており、これは親カチオンから 2 次電子までの直線距離を示している。角度メッシュ $\Delta \Omega$ については、 Δr ごとに積分されている。これらの結果から、電離した 2 次電子は数 100 fs で親カチオンから約 10 nm 離れた位置に分布しやすいことが示された。電子の空間確率分布を Ritchie et al の経験式²⁹⁾ から求めると、親カチオン近傍で過少評価し、親カチオン遠方で過大評価する傾向が示された。電離から 100 fs 経過すると、親カチオンへ帰還する電子も現れる。特に親カチオンのごく近傍である 1 nm 以内に注目すると、300 fs 後に電子線トラックエンドで発生した全電子のうちの約 5% が帰還し存在する。

2次電子のエネルギー確率分布の時間発展の計算結果を Fig. 4に示す。これらの結果から、1次電子入射直後の 10 fs 程度においても 0.1 eV 以下の極低エネルギーを持つ電子が多く存在し、時間が経つにつれこれらの確率は増加していき、300 fs 後になると 0.1 eV 以下の極低エネルギー成分は 10% 以上にもなることが

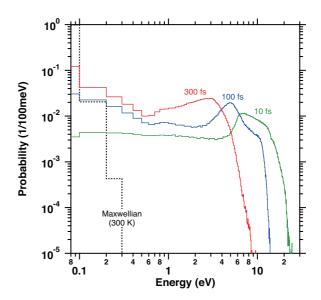


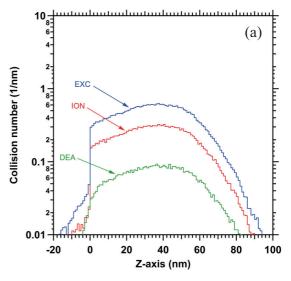
Figure 4. Temporal evolution of energy distributions of secondary electrons in water. The solid line illustrates calculations for 10 (green), 100 (blue) and 300 (red) fs. The dashed line indicates a Maxwellian distribution at 300 K. Reproduced from Ref. 25 with permission from the PCCP Owner Societies.

示された.この時間スケールはフォトリシス法・パルスラジオリシス法による実験において水和前電子が測定される時間スケールに大体等しい^{30,31)}.今日まで、電子の熱化は少なくとも 100 fs 以内に完了すると考えられてきた³²⁾.しかしながら、水中で電離した 2 次電子は、電離から数 100 fs 経過しても非熱平衡分布を示し、本稿中編で解説したように、水中における電子の熱化と水和前電子の生成は同時に進行している可能性が示された.

Figure 5(a) および(b) に、1 keV の1次電子と電離により生じた2次電子により誘発された電離、電子的励起および解離性電子付着の衝突数の空間分布を示す.これらの結果は、電子が水中に照射されてから300 fs間の各分子過程における衝突数の積算値を表している. Figure 5(a) は z 軸方向の衝突数分布を示し、その衝突数分布は x 軸および y 軸成分について積分されている. Figure 5(b) は、x 軸方向の衝突数分布を示しており、その衝突数分布は y 軸および z 軸成分について積分されている.これらの計算結果から、電子的励起が最も誘発されやすく、電離、解離性電子付着の順に誘発されやすい。また、z 軸近傍でこれらの分子過程は誘発されやすく、入射位置から約40 nm離れた位置で上記の分子過程が最も誘発されやすい結果が得られた.

ここから、DNA 損傷の半定量的な推定を試みる. Figure 1 に示した微小体積中における電離,電子的励 起および解離性電子付着の1回衝突 (DNA 損傷に対 応) と 2 回以上衝突 (DNA 損傷がクラスター化して生 成することに対応) が誘発される頻度について調べた. その結果を Fig. 6 に示す. この結果から, 1 keV 電子 の場合, 単独損傷が最も誘発される頻度は6.9×10⁻³ 回 で、クラスター損傷が最も誘発される頻度は、 3.4×10^{-3} (2 lesions), 2.0×10^{-3} (3 lesions), 1.2×10^{-3} (4 lesions) 回であり、単独損傷 $(6.9 \times 10^{-3} \, \text{回})$ とクラスター損 傷(total: 6.6×10^{-3} 回)は同程度であることが示され た. これらの結果は、DNA および DNA に結合してい る水和水のイオン化とその後の電子放出が起点となる DNA 損傷過程(いわゆる直接効果)においては、全て の DNA 損傷に占めるクラスター損傷の割合がきわめ て大きいことを示している. これは、DNA から離れ た場所で生じた拡散性の OH ラジカル等により間接的 に生じた DNA 損傷 (いわゆる間接効果) のほとんど が単独損傷であることとは非常に対照的である.

放射線による DNA 損傷を検出する実験では,一本 鎖切断 (SSB: Single Strand Break) や単独の塩基損傷 が主に検出され,本研究のようにラジカル反応を除去



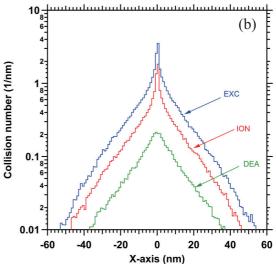


Figure 5. Collision number distribution at a primary electron track end. (a) shows the distribution for z-axis, and the probabilities for x-axis and y-axis are integrated. (b) shows the distribution for x-axis, and the probabilities for y-axis and z-axis are integrated. Reproduced from Ref. 25 with permission from the PCCP Owner Societies.

した条件下では、その 1/10 程度の収率で DSB や損傷の相対距離が 1 nm-10 nm のクラスター DNA 損傷が検出される。 DNA の 3 塩基対以内(1 nm)にクラスター DNA 損傷が生成された場合、化学的な分析手法によりそれを検出することは困難であることが、実験技術上の問題として指摘されてきた33-35)。本研究において、1 keV 電子の場合、最もエネルギー付与率が高

26 放射線化学

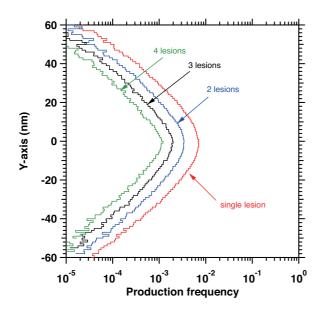


Figure 6. Production frequencies of single and multi damage in three base pairs of DNA assumed in this study at the primary electron energy of 1 keV. The red line indicates the formation of single lesion, the blue line indicates the formation of 2 lesions, the black line indicates the formation of 3 lesions, and the green line indicates the formation of 4 lesions. Reproduced from Ref. 25 with permission from the PCCP Owner Societies.

い領域における損傷収率を計算したところ、DNA の3 塩基対以内に複数損傷がクラスター化して生成する頻度は単独損傷の生成頻度と同程度誘であることが示された。また、DNA 構成分子の電離断面積に注目すると、DNA 主鎖の断面積は塩基の断面積の 1.5 倍程度である ²⁸⁾。その一方、DEA は DNA 鎖切断を、DET は塩基損傷を誘発しやすい ^{10,12)}。これらのことから、Fig. 7のようなクラスター損傷の生成様態が推測された。

電子線がトラックエンドで DNA 中を通過すると、電離や電子的励起により、半径 1 nm (3 塩基対)以内に SSB や塩基損傷からなるクラスター損傷が形成される。一方、2 次電子はさらに周囲の水分子と相互作用を繰り返し、10 nm 程度の比較的離れた場所で水和前電子になり、DET により塩基損傷を誘発する。3 塩基対以内に密集した損傷部位は DNA の立体構造を歪めるため、修復酵素はこれらを修復できなくなる可能性が高い。しかしながら、DET により生成された塩基損傷は、修復酵素により速やかに除去され、DNA 主鎖

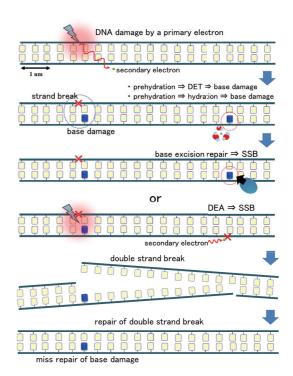


Figure 7. Schematic illustration of formation of complex double strand break predicted by this study. Reproduced from Ref. 25 with permission from the PCCP Owner Societies.

に新たな切れ込みが入る。この新たに生じた SSB が、最初の SSB の反対鎖(相補鎖)に生じた場合,DNA の熱運動のため二重らせんが分離し二本鎖切断(DSB: Double Strand Break)が生じる。また、2 次電子が DEA により DNA 鎖切断を誘発する可能もある。この場合も同様に DSB が生じる。DSB が修復されない場合、細胞は死に至る重篤な損傷となるが、通常細胞内では、DSB の修復を担う様々なタンパク質が協同して働くことで、その大部分は再結合することが実験的にわかっている。しかし、たとえこの DSB が修復された場合でも、塩基損傷などが残るため生体の正確な遺伝子情報が失われ、突然変異や発がんに繋がる可能性が考えられる。

通常、細胞内では DSB は酵素的な修復経路により 修復を受けるが、エネルギー付与率が高く、DSB 末端 に除去し切れなかった塩基損傷や AP サイトが伴われ ている場合、修復不可もしくは誤修復により DNA に 不正確な遺伝情報が再配置される可能性がある。これ まで人工合成 DNA 損傷を利用した損傷修復研究の成

果から、DNA の3塩基対以内に塩基損傷が複数生成した場合、塩基除去修復効率が低下し突然変異が誘発されると考えられてきた。しかしながら、放射線作用によるDNA損傷修復機構全体を俯瞰した場合、修復されなかったクラスターDNA損傷の収量はごくわずかになり、放射線により直接生成されたDSB、および修復除去作用の結果生成されたDSBの損傷収率の方が圧倒的に多くなる。これらのDSBは更なる修復作用を受けるが、万一DSB末端に塩基損傷などが残されるようなことがあると、突然変異や発がんに繋がる遺伝的不安定性のような細胞分裂を経ても残存する継世代の生物影響が誘発される可能性が高くなると推測される。

4 本稿全体のまとめおよび今後の展開

本稿前編において¹⁶⁾,幅広い低エネルギー領域(≤ 100 eV)における,液相の回転励起およびフォノン励起における断面積,阻止能およびエネルギー損失率の計算結果を示した.本研究では水に注目したが,計算手法自体は一般的なものであるため,光学的誘電関数が既知の様々な液体媒質への適用も期待される.本研究の液相の計算結果は気相・アモルファスアイスの先行研究の結果と検証され,これらの基礎データは,水中における電子の熱化過程を解明するために有用であることを解説した.

本稿中編では²⁰⁾,幅広い照射エネルギー領域 (≤ 100 keV) についての水中における電子の熱化距離の計算結果を示し,実験結果と比較検討することで,本計算コードの有用性を示した。また,本研究の計算結果から,電子の熱平衡化と水和前過程は,ほぼ同時に進行している可能性が予測された。これらの成果は,水中における電子の熱化過程を理解するための重要な基礎的知見になり,今後,時間分解能の高い新たな測定による実証実験が行われることが期待される.

本稿後編では、電子線トラックエンドの放射線最初期過程を詳しく調べた。本研究と既存の実験結果から、SSBを含むクラスター DNA 損傷は、塩基除去修復作用により比較的 DSB に変換され、結果として、最終的な生物影響は DSB 末端の複雑さに依存すると考えられる。この DSB 末端に除去し切れなかった塩基損傷や AP サイトが含まれる場合には、突然変異や発がんに繋がる遺伝的不安定性のような細胞分裂を経ても残存する継世代の生物影響が誘発される可能性があることを示した。

ごく近年のパルスラジオリシス実験では, DET の誘

発はごくまれであり、電子付着により非解離性の DNA 分子負イオンラジカルが生成されることが報告された35). 現在、これらの優位性を解明するためのシミュレーション解析を進めている。本研究では、放射線物理・物理化学過程までの基礎研究を行ってきた。今後の展望として、後続の化学過程との連携を深めることで、媒質に対する放射線作用全般の礎を築くよう展開していきたいと考えている。その際、本研究で考慮しなかった媒質の分子レベルの動的変化および化学反応を積極的に取り扱うことが重要であると考えている。これらの一連の基礎研究は、本研究で実施した DNA 損傷の推定のみならず、様々な応用課題へと利用されることが期待される.

〈謝 辞〉

本研究の一部は科学研究費補助金 (15H02823, 16H02959, 17K07022) の援助を受けて行われました。また,共同研究者の東京農工大学・鵜飼正敏教授から放射線物理過程の観点から様々なご助言を頂き,大阪大学産業科学研究所・吉田陽一教授および同研究室の方々からは,放射線化学過程の観点から様々なご助言を頂きました。この場を借りて感謝申し上げます.

〈参考文献〉

- 1) D.T. Goodhead, Int. J. Radiat. Bio., 65 (1994) 7.
- J.F. Ward, Prog. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol., 35 (1988) 95.
- 3) M.H. David-Cordonnier, J. Laval, P. O'Neill, J. Biol. Chem., 275 (2000) 11865.
- 4) R. Watanabe, S. Rahmanian, H. Nikjoo, Radiat. Res., 183 (2015) 525.
- 5) R. Watanabe, A. Yokoya, K. Fujii, K. Saito, Int. J. Radiat. Bio., 80 (2004) 823.
- 6) W. Friedland, M. Dingfelder, P. Kundrat, P. Jacob, Mutation Research, 711 (2011) 28.
- 7) P. O'Neill, E.M. Fielden, Advances in Radiation Biology, 17 (1993) 53-120.
- 8) H. Nikjoo, P. O'Neill, W.E. Wilson, D.T. Goodhead, Radiat. Res., 156 (2001) 577.
- 9) H. Tomita, M. Kai, T. Kusama, A. Ito, Radiat. Environ. Biophys. 36 (1997) 105.
- 10) C.-R. Wang, J. Nguyen, Q.-B. Lu, J. Am. Chem. Soc., 131 (2009) 11320.
- 11) J. Nguyen, Y. Ma, T. Luo, R.G. Bristow, D.A. Jaffray,

28 放射線化学

- Q.B. Lu, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 108 (2011) 11778.
- 12) B. Boudaiffa, P. Cloutier, D. Hunting, M.A. Huels, L. Sanche, Science, 287 (2000) 1658.
- 13) T. Kai, A. Yokoya, M. Ukai, R. Watanabe, Radiat. Phys. Chem., 108 (2015) 13.
- 14) Y. Itikawa, N. Mason, J. Phys. Chem. Ref. Data, 34 (2005) 1.
- 15) M. Michaud, A. Wen, L. Sanche, Radiat. Res., 159 (2003) 3.
- 16) 甲斐健師, 横谷明徳, 藤井健太郎, 渡邊立子, 放射線化学, 101 (2017) 3.
- 17) ICRU, Report 37, (1984).
- 18) V.V. Konovalov, A.M. Raitsimring, Yu.D. Tsvetkov, Radiat. Phys. Chem., 32 (1988) 623.
- 19) T. Kai, A. Yokoya, M. Ukai, K. Fujii, R. Watanabe, Radiat. Phys. Chem., 115 (2015) 1.
- 20) 甲斐健師, 横谷明徳, 藤井健太郎, 渡邊立子, 放射線化学, 102 (2017) 49.
- 21) T. Kai, A. Yokoya, M. Ukai, K. Fujii, M. Higuchi, R. Watanabe, Radiat. Phys. Chem., 102 (2014) 16.
- T. Kai, A. Yokoya, M. Ukai, K. Fujii, R. Watanabe, Int. J. Radiat. Biol., 92 (2016) 654.
- 23) T. Kai, A. Yokoya, M. Ukai, K. Fujii, R. Watanabe, J. Phys. Chem. A, 120 (2016) 8228.
- 24) 甲斐健師, 横谷明徳, 藤井健太郎, 渡邊立子, 陽電子科学, 8 (2017) 11.
- 25) T. Kai, A. Yokoya, M. Ukai, K. Fujii, T. Toigawa, R. Watanabe, Phys. Chem. Chem. Phys., 20 (2018) 2838.
- H. Yada, M. Nagai, K. Tanaka, Chem. Phys. Lett., 464 (2008) 166.
- Y.-K. Kim, J. P. Santos, F. Parente, Phys. Rev. A, 62 (2000) 052710.
- 28) Ph. Bernhardt, H. G. Paretzke, Int. J. Mass Spectrom., 223–224 (2003) 599.
- 29) R. H. Ritchie, R. N. Hamm, J. E. Turner, Computational approaches in molecular radiation biology (M. N. Varma, A. Chatterjee Eds.), (Basic Life Sciences 63), Plenum Press, New York, (1994) 33–44.
- 30) A. Migus, Y. Gauduel, J. L. Martin, A. Antonetti, Phys. Rev. Lett., 58 (1987) 1559.
- 31) J. Yang, K. Kan, T. Kondo, Y. Yoshida, K. Tanimura,

- J. Urakawa, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. A-Accel. Spectrom. Dect. Assoc. Equip., 637 (2011) S24.
- 32) A. Mozumder, Radiat. Phys. Chem., 32 (1988) 287.
- 33) A. Yokoya, S. M. T. Cunniffe, P. O' Neill, J. Am. Chem. Soc., 124 (2002) 8859.
- 34) T. Shiina, R. Watanabe, I. Shiraishi, M. Suzuki, Y. Sugaya, K. Fujii, A. Yokoya, Radiat. Environ. Biophys., 52 (2013) 99.
- K. M. Prise, C. H. L. Pullar, B. D. Michael, Carcinogenesis, 20 (1999) 905.
- J. Ma, F. Wang, S. Denisov, A. Adhikary, M. Mostafavi, Sci. Adv., 3 (2017) e1701669.

〈著 者 略 歴〉

甲斐健師: 2005年宮崎大学大学院物質エネルギー工学専攻博士後期課程修了. 2005年大阪大学レーザーエネルギー学研究センター特任研究員. 2008年日本原子力研究開発機構特定課題推進員. 2011年同機構博士研究員. 2014年同機構研究員. 2015年同機構研究副主幹(現職). 博士(工学). 専門:原子分子物理,放射線物理.

横谷 明德: 1991 年 筑波大学大学院生物科学研究科(理学) 单位取得退学. 1992 年 同学博士取得(筑波大学). 1991 年 日本原子力研究所入所. 2000 年-2001 年 英国 Medical Research Council 客員研究員. 量子科学技術研究開発機構上席研究員, 茨城大学大学院客員教授(現職). 博士(理学). 專門:放射線生物物理.

藤井 健太郎: 2000 年 広島大学大学院理学研究科物性 学専攻博士後期過程修了. 同年,日本学術振興会特別 研究員. 2001 年 日本原子力研究所入所,量子科学技 術研究開発機構上席研究員(現職).博士(理学).専 門:放射線化学,放射線生物,放射光科学,表面科学.

渡邊 立子:量子科学技術研究開発機構上席研究員(現職).博士(理学).專門:放射線生物物理.