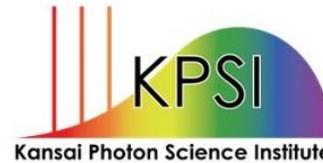




北海道大学



PHITS
Particle and Heavy Ion Transport code System

PHITS飛跡構造シミュレーションに 基づくDNA損傷推定

DNA damage estimation based on PHITS track-structure simulation

第2回EGS5-Geant4-PHITS合同研究会
2025年5月16日(金) 14:40-15:00

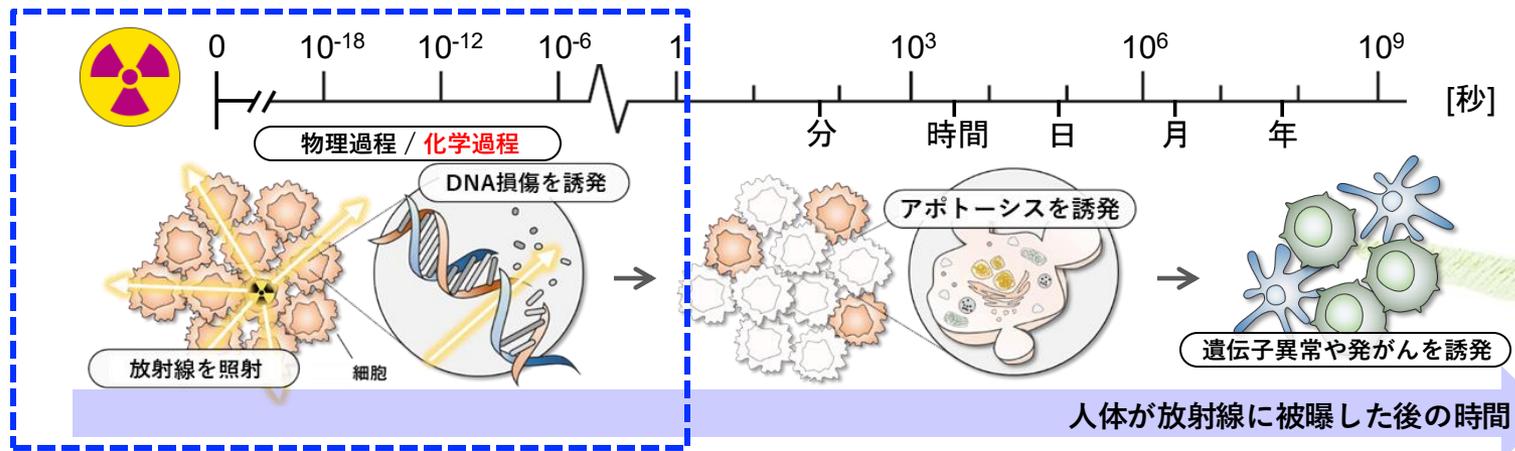
松谷悠佑^{1,2)}, 赤松憲³⁾, 小川達彦¹⁾, 中野敏彰³⁾,
鹿園直哉³⁾, 甲斐健師¹⁾, 佐藤達彦¹⁾

¹⁾日本原子力研究開発機構, ²⁾北海道大学保健科学研究所,
³⁾量子科学技術研究開発機構



Introduction

- 電離放射線により発生する初期のDNA損傷は，放射線の飛跡構造（種類・エネルギー）に依存し，物理と化学過程後に発生する。
- 多くのDNA損傷は修復されるが，一部の損傷は修復されず，細胞死や染色体異常などの後発の放射線影響を引き起こす。



物理過程～生物初期過程

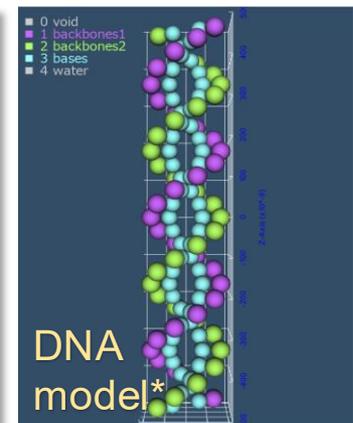
放射線の飛跡構造に基づき，DNA損傷発生メカニズムを解明できれば，**後発の放射線影響（細胞死・染色体異常・発がん）**の正確な理解につながる

Introduction

- 医療・生命科学・防護分野への応用を目指す場合、様々な条件下で照射された細胞を効率的に予測する必要がある。

<従来の方法の問題点>

- ① 細胞核内のDNAの体系を考慮する場合、DNAに放射線がヒットせず、計算コストが莫大
- ② 化学過程(ラジカルとDNAの反応)を計算する場合、ケミカルコードの計算コストが莫大



➡ 効率よくDNA損傷の発生数を予測する計算モデルの開発が必要！

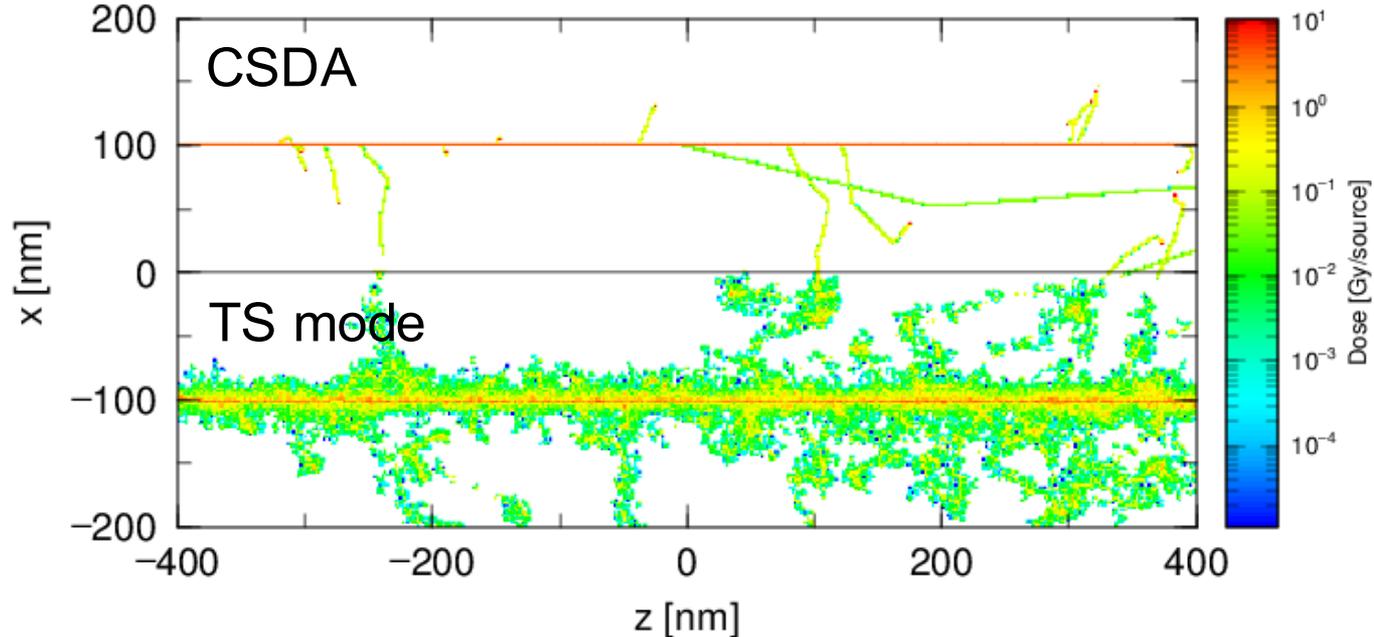
Purpose

PHITSを用いてDNA損傷収量を効率的に推定できる解析モデルを開発

PHITS Track-Structure modeとは?

PHITSの中での電離・励起の扱い

- ✓ 連続エネルギー損失近似 (CSDA): 数多くのイベントを1つにまとめて再現
- ✓ 飛跡構造解析モード (TS mode): 個別のイベントを全て再現



5 MeV/nの炭素イオン周辺の付与エネルギーをCSDAとTS modeで計算した結果

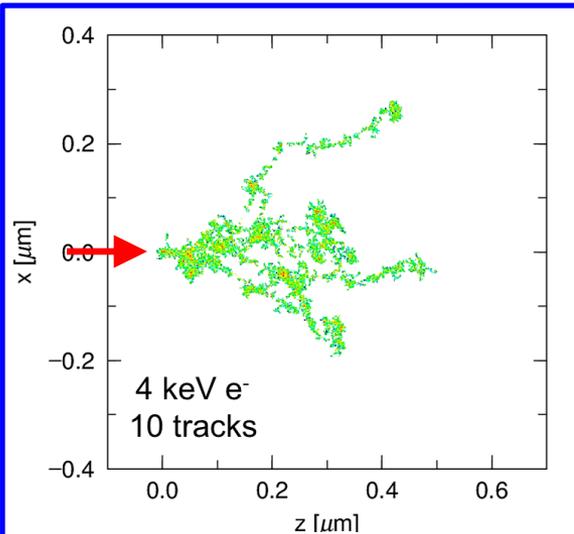
DNA損傷や発光応答などミクロスケールでの放射線影響メカニズム研究に応用

PHITS-TS modeの種類

水中の原子相互作用のシミュレーションを可能にするモード

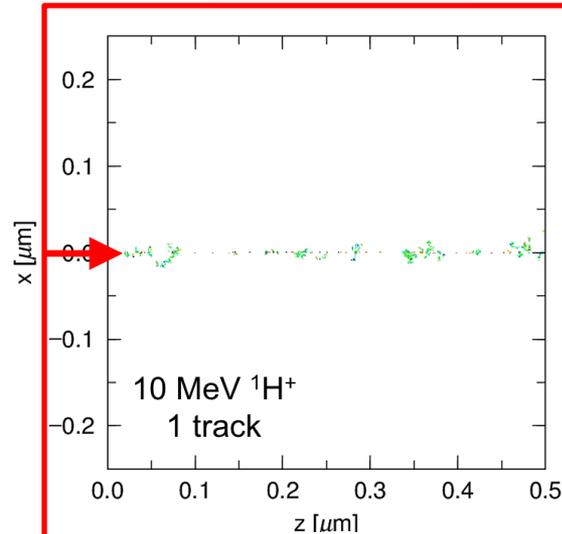
- ✓ PHITS-ETS: 電子飛跡構造モード (PHITSオリジナルモデル) 液相水専用
- ✓ PHITS-KURBUC: KURBUCアルゴリズムに基づくイオン飛跡構造モード 液相水専用
- ✓ ITSART: 任意物質や任意放射線に対応したイオン飛跡構造モード

Electron e^-



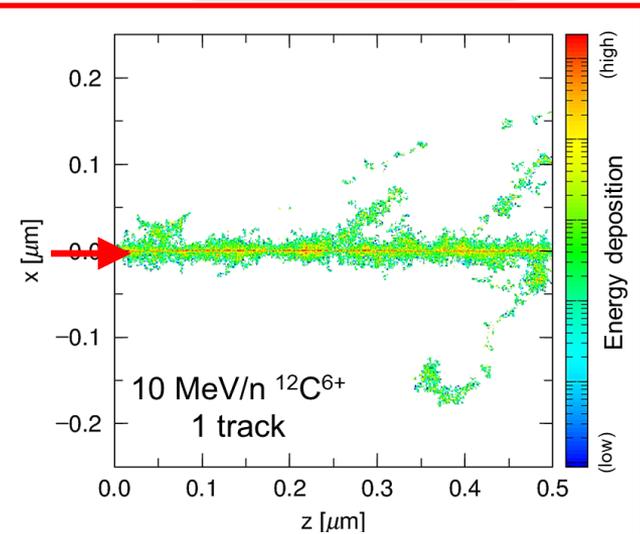
PHITS-ETS

Proton $^1\text{H}^+$



PHITS-KURBUC / ITSART

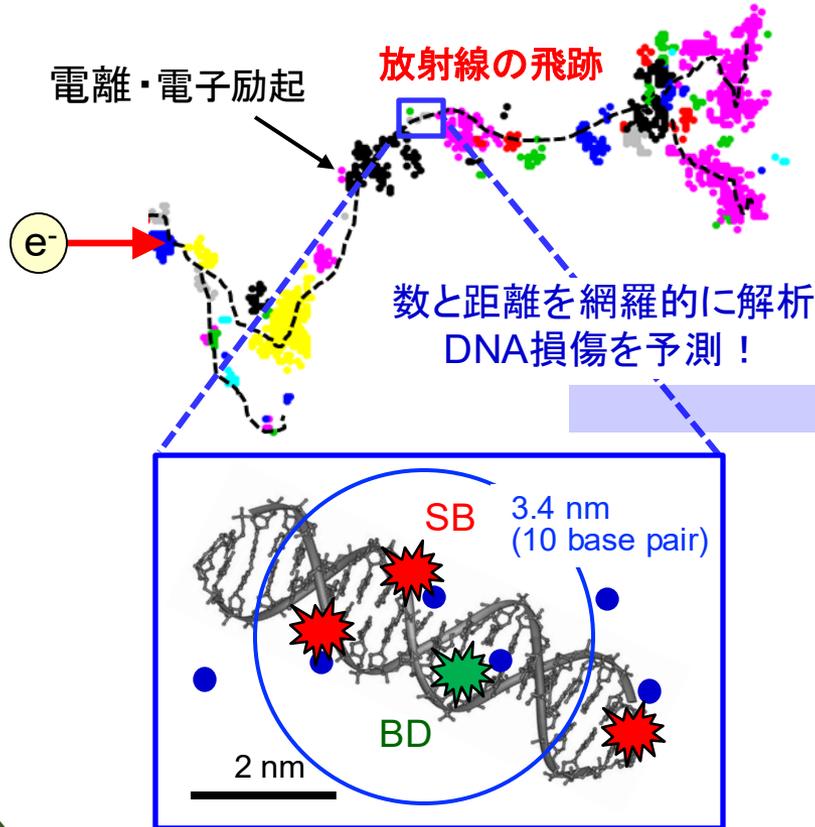
Carbon $^{12}\text{C}^{6+}$



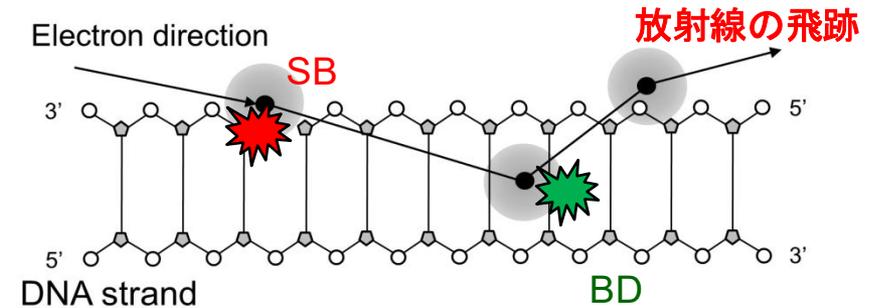
生体(液相水)中の電子線やイオン線の放射線の飛跡が計算可能

Methods (1): DNA損傷予測モデルの開発

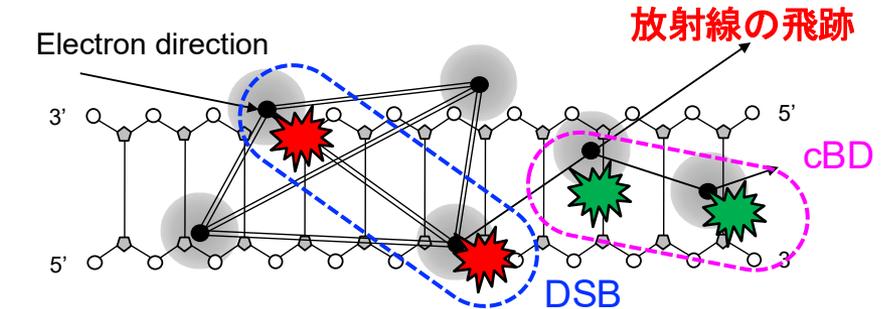
電離・励起の座標のみを使用してDNA損傷数を推定するモデルを開発！



(A) 一本鎖切断 (SB)・塩基損傷 (BD)



(B) 二本鎖切断 (DSB)・クラスターBD (cBD)



イオン化(電離)と電子励起の空間パターン → DNA損傷推定
飛跡上で網羅的に解析するため、効率的にDNA損傷推定が可能に

Methods (2): 複雑なDNA損傷予測モデルの開発

DSBサイト周辺の電離・電子励起数を追加解析して，複雑なDSBも推定

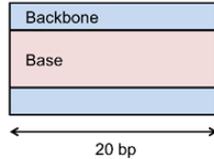
飛跡構造解析モードを使用した出力結果

Electron track structure + cluster analysis



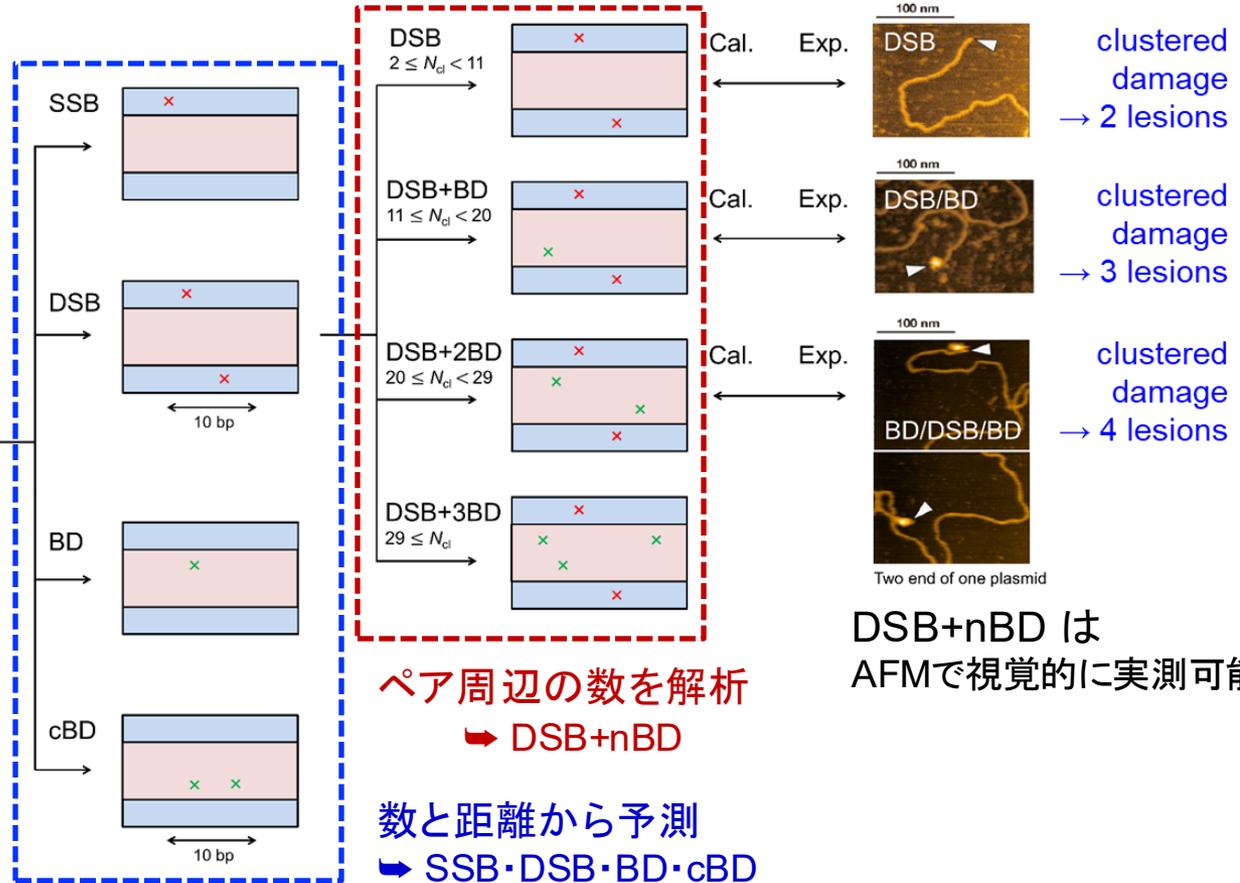
+

Reaction to DNA target → backbone & base



20 bp

※ DNA構造は考慮なし (わかりやすさのために記載)

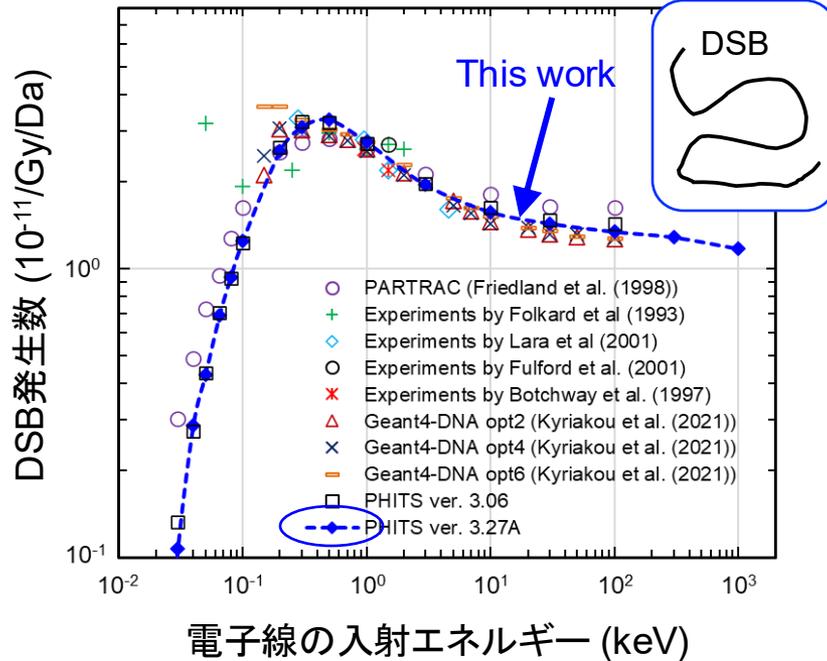


DSB+nBDの予測結果を，AFMの実測値と比較して予測モデルを検証

Results (1): 電子線照射後のDNA損傷予測

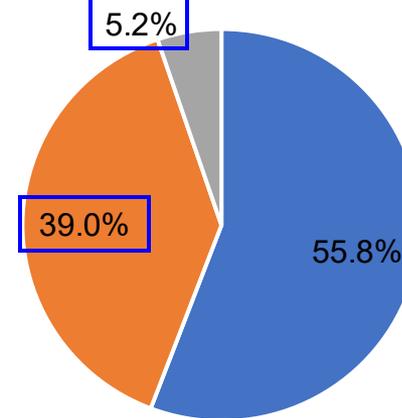
- PHITS-ETSモードを使用して電子線によるイベント(電離・電子励起)を計算
- **DSBとDSB末端にBDがある複雑なDSBを計算し、測定データと比較**

DNA二本鎖切断 (DSB)

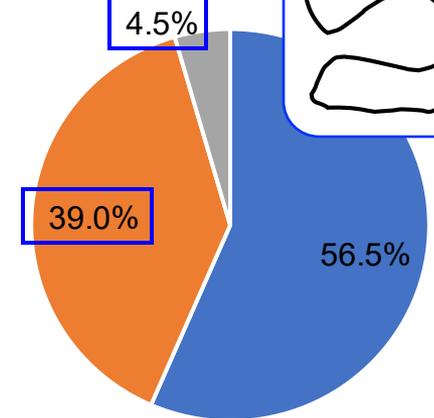


DSB末端にBDがある複雑なDSB

AFMによる実測値



PHITSの計算値



■ DSB ■ DSB+BD ■ DSB+2BD ■ DSB ■ DSB+BD ■ DSB+2BD

※ □ : DSB末端にBDがある複雑なDSB

(照射条件: 70 kVp X線)

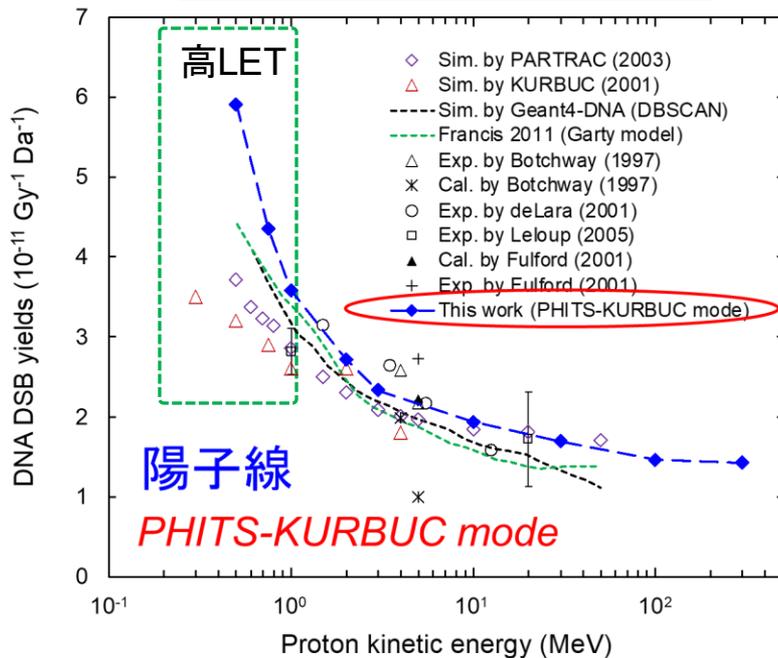
計算時間 従来法: 数週間 ~ 数ヶ月 → **本モデル: < 1日**

開発したDNA損傷予測モデルは実測値とよく一致し、高速に予測が可能

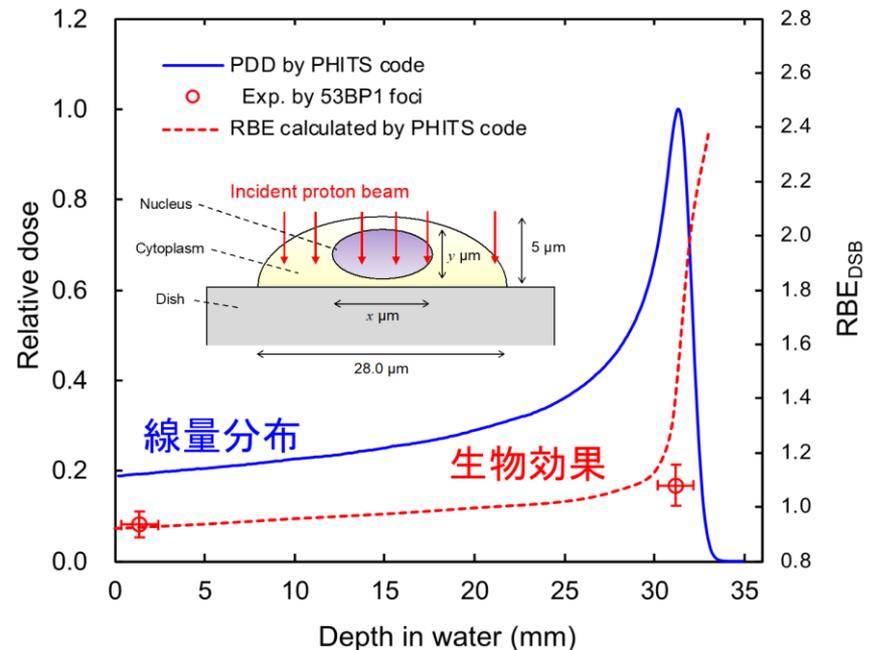
Results (2): 陽子線照射後のDNA損傷予測

- PHITS-KURBUCモードを使用して陽子線による電離と電子励起を計算
- 陽子線のエネルギーとDSB数, DSBの深さ依存性を計算し、実測データと比較

エネルギー vs DSB発生数



深部線量 vs DSB発生数



開発したDNA損傷予測モデルは、陽子線にも適用可能！
1 MeV以下の陽子線（高LETイオン線）への適用には課題あり

Methods (3): DNA損傷距離の推定と解析

- 予測モデル: 電離と励起の距離を解析 → DNA損傷間の距離の予測
- FRETにより2個の脱塩基(APサイト)の距離は測定可能* → 推定値と比較

Case I

$$R_{i,opp} \cong \sqrt{(0.33i)^2 + 2(a+d)^2 \left\{ 1 + \cos\left(\frac{\pi}{5}i\right) \right\}}$$

Case II

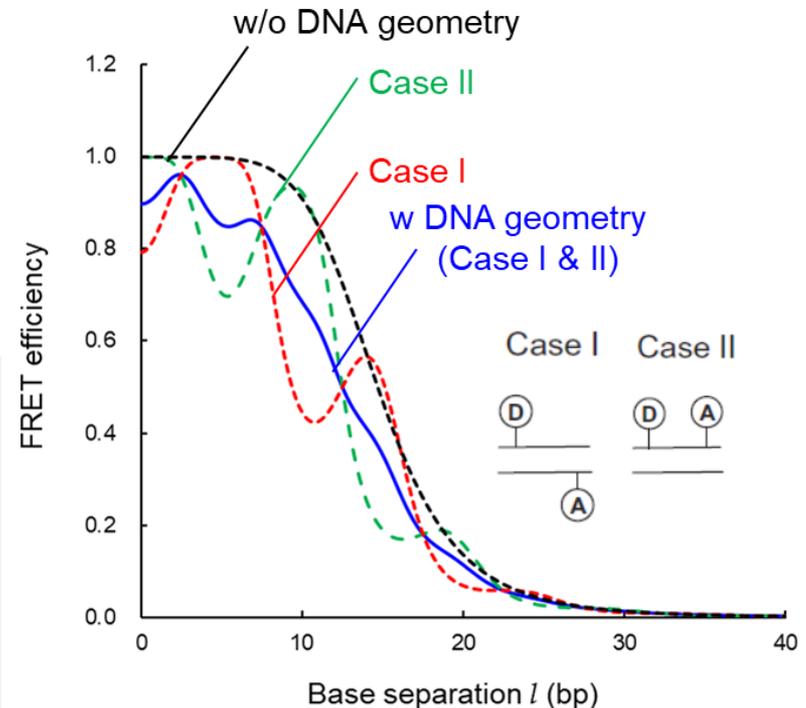
$$R_{i,sam} \cong \sqrt{(0.33i)^2 + 2(a+d)^2 \left\{ 1 - \cos\left(\frac{\pi}{5}i\right) \right\}}$$

$i = l$: 電離励起の二点間距離

2点間距離 ↔ FERT効率

$$E_* = \frac{1}{1 + \left(\frac{R}{R_0}\right)^6} \quad \begin{array}{l} *: \text{opp (case I) or sam (case II)} \\ R_0: \text{Förster distance (i.e., 4.4 nm)} \end{array}$$

$$E_{obs} = \sum_{i=0}^{2686} \left(\frac{1}{2} (E_{i,opp} + E_{i,sam}) p_i \right)$$



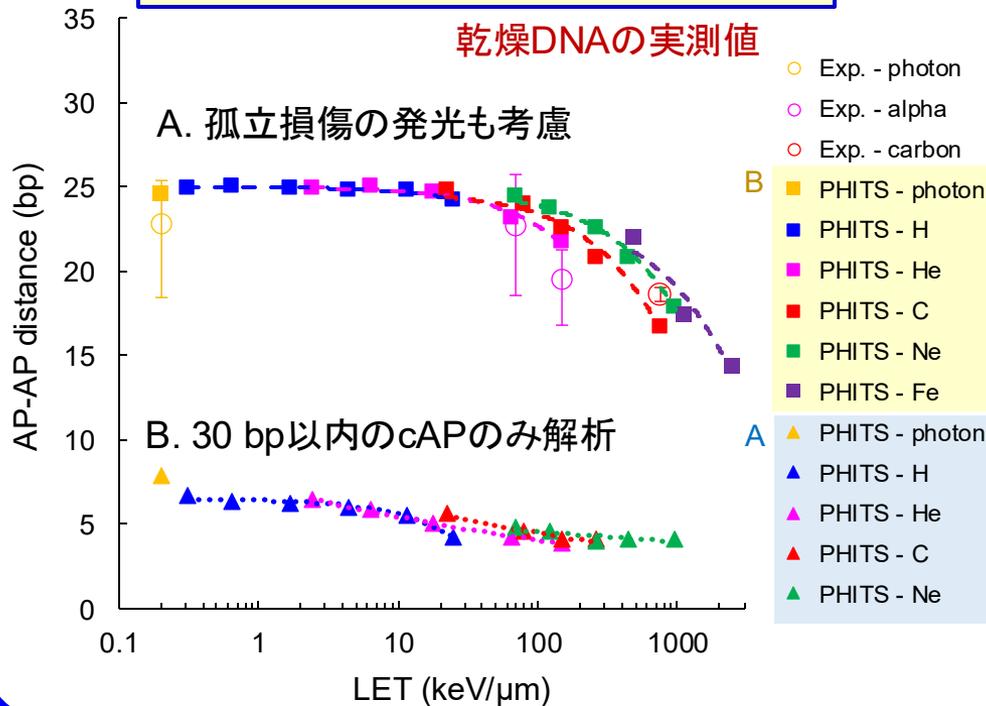
測定時のコンディションから孤立損傷は周囲のAPサイトと共鳴して微弱に発光すると過程

実測のDNA損傷間距離データと飛跡構造解析モードの計算値を直接比較

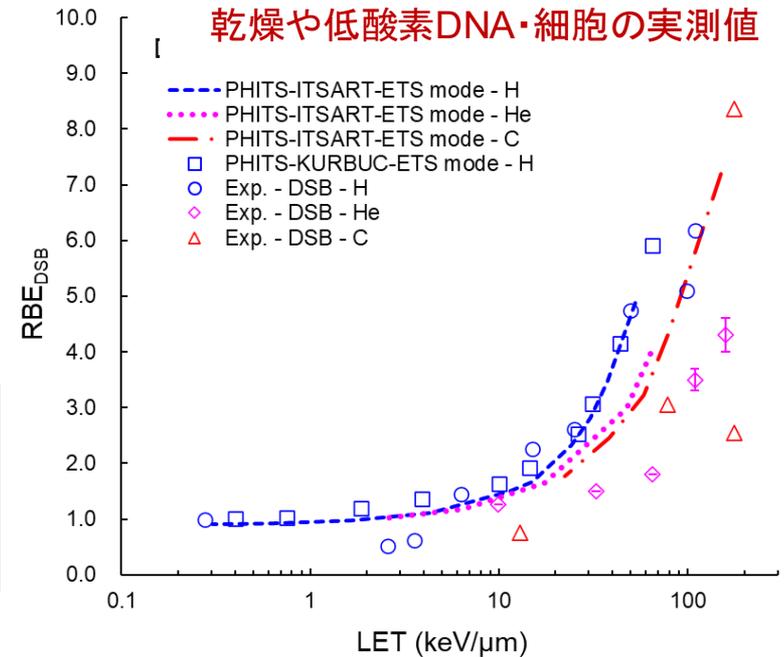
Results (3): APサイト間距離の解析結果

- 電離と励起の距離をサンプリングすることで, APサイト間の距離の予測
- FRETにより2個の脱塩基(APサイト)の距離は測定可能* → 推定値と比較

FRETによる実測値 vs PHITS予測



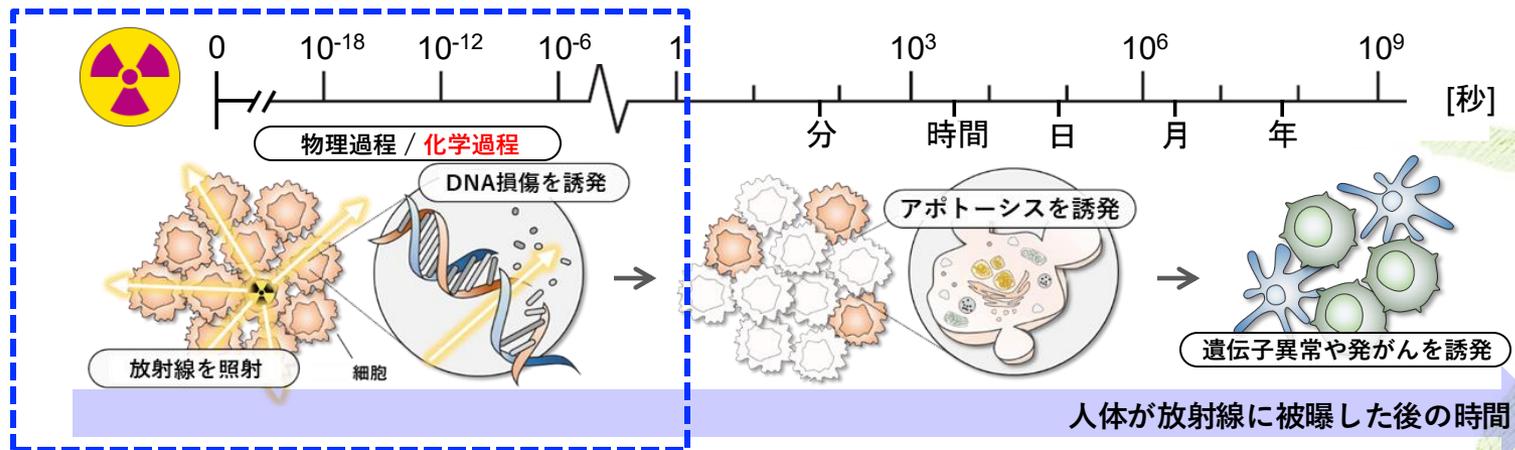
深部線量 vs DSB発生数



電離と励起の解析により, DNA損傷間距離の予測にも成功
→ 今後, 化学過程を考慮した予測モデルの開発も進める

Summary

- ✓ 電離や励起の空間パターンを解析することで、低LET放射線 (e^- , H^+) の DNA 損傷発生数の再現に成功！ DNA 損傷予測モデル開発に成功！
- ✓ 高LET放射線により発生する、乾燥/低酸素条件下のDNA損傷数も電離励起の空間パターンが重要であることがわかった。
- ✓ 今後、化学過程を考慮したDNA損傷予測モデルの開発を進めることで、DNA 損傷発生メカニズムの正確な理解へつなげることが期待できる。



物理・化学過程を考慮して効率的に予測するモデル開発へ！
将来的に、DNA損傷から染色体異常や発がんの予測を目指す



北海道大学



PHITS
Particle and Heavy Ion Transport code System

ご清聴頂き誠にありがとうございました

本研究は下記より研究助成頂きました。
この場を借りてお礼申し上げます。

科研費
KAKENHI

令和4年度科学研究費助成事業「放射線飛跡構造の空間パターンに基づくDNA損傷予測システムの開発」(課題番号: 23K2499803)

令和5年度科学研究費助成事業「原子スケールから迫る放射線影響の根源的な理解」(課題番号: 23K0463513)

 文部科学省

国家課題対応型研究開発推進事業 令和6年度原子力システム研究開発事業(若手)「水の放射線分解を模擬するシミュレーションコードの開発」