

氏名 渡 邊 立 子

学位（専攻分野） 博士（理学）

学 位 記 番 号 総研大甲第75号

学位授与の日付 平成6年3月24日

学位授与の要件 数物科学研究科 放射光科学専攻
学位規則第4条第1項該当

学 位 論 文 題 目 単色軟X線による水溶液中での生体分子の分解機構

論文審査委員 主 査 教 授 坂 部 知 平

教 授 安 藤 正 海

教 授 松 下 正

助教授 小 林 克 己

助教授 田 中 健 一 郎

助教授 柳 下 明

教 授 檜 枝 光 太 郎（立教大学）

主 任 山 口 寛

研究官（科学技術庁放射線医学総合研究所）

博士論文の要旨

I. 目的 人間にとって致死的な放射線のエネルギー量は、体温をわずかに 0.001°C 上昇させる程度の微量である。放射線はなぜこのように効率よく生物効果をもたらすのか、その作用機構は興味深い。しかし、放射線のエネルギーの生体への吸収から最終的な生物効果発現に至るまでの過程の大部分がまだ解明されていない。この放射線の作用の一連の過程の中で、エネルギー付与から損傷となる分子変化生成までの初期過程を決定する重要な要素のひとつは2次電子の飛跡に沿った電離の密度である。これまでに高LET（高い電離密度でエネルギーを付与する）放射線の細胞致死作用は γ 線等の低LET放射線に比べて大きくなるという報告は多くある。そこで本研究では、放射線の生物作用機構の初期過程を明らかにするために、生物に占める水の役割に着目して生体に近い濃厚溶液中で、電離密度と化学変化の収率との関係を調べた。

単色軟X線を用いると、光電子とオージェ電子からなる2次電子のスペクトルが特定できる。従って、照射X線のエネルギーを変えることによって、電離の密度を変えることができる。特に内殻吸収端を利用すると、X線のエネルギーをわずかに変化させることで電離密度を大きく変えることができる。これを利用して、局所的な領域に高電離密度でエネルギー付与が生じた時の濃厚溶液中の分子変化の効率変化を調べる実験(II)を行なった。また、対照として、これまで多くの研究がなされている希薄溶液に単色軟X線を照射して分子変化収率の照射X線エネルギー依存性を測定し、分子変化収率の2次電子エネルギーとの関係を調べた(III)。

II. 濃厚水溶液中での分子内特定元素励起の効果 放射線の主要な生体中の標的分子はDNAである。そこで、核酸構成分子でリン酸基を三つ持つアデノシン5'三リン酸(ATP)をモデル分子として、濃度の異なる濃厚水溶液を準備し、リンK殻吸収端付近の単色軟X線を照射して、リンK殻光吸収によって放出されるオージェ電子の飛跡に沿った高密度の電離が、分解生成物アデニンの吸収エネルギー当たりの収率に及ぼす影響を調べた。その結果、1) 1光子吸収当たりの収率は1を大きく越えること、2) リンK殻光吸収により収率は増加すること、3) ATP濃度を高くすると収率も高くなることがわかった。分子分解の殆どが2次電子の作用によるにもかかわらず、ATPのリンによる光吸収の効果が現われたということは、オージェ電子による高い電離密度が重要であることを示している。さらに、分子あたりのリン酸基がひとつに限定されるアデノシン5'一リン酸(AMP)の濃厚水溶液、及びこれに無機リン酸を加えて分子外のリンを増やしてATPと同じ割合でリンを含む試料について、アデニンの収率を調べた。これによると、分子内外にかかわらず、リンK殻光吸収による収率への影響はなく、濃度依存性も顕著ではなかった。これらの結果から、濃厚水溶液中でのアデニン収率の内殻吸収に伴う変化は、局所的な領域での高電離密度のエネルギー付与と、溶液の濃度がかかわることが示された。また、分子の化学的性質も考慮する必要があると考えられた。

III. 希薄溶液中での分子変化収率の2次電子エネルギー依存性 2次電子の飛跡に沿った電離の密度と、1mM硫酸第一鉄溶液中の鉄イオンの2価から3価への酸化収率の関係を調べた。この硫酸第一鉄溶液の鉄の酸化収率は、水ラジカルの収率の一次結合と

なることが γ 線を用いた研究で調べられている。本実験の結果、鉄イオンの酸化収率は調べた10 keVから1.5 keVの範囲ですべて ^{60}Co γ 線の場合より低く、X線エネルギーの減少にともなって減少した。この傾向は、これまでの報告にある、電子のエネルギー付与によって生じる高励起状態のイオンやラジカルが生成している領域であるスパーの空間分布を考慮したモデル計算の結果と一致している。これらから、希薄溶液中で高電離密度で化学変化収率が減少するのは、スパー（あるいは電離密度）の空間分布が密になりスパー間の相互作用が起きるためであることが示唆された。

IV. 議論 本研究の結果、高密度のエネルギー付与は、希薄溶液では化学変化の収率を減少させるが、濃厚溶液ではこれまでに報告されている生物効果と同様に逆に増加させることもあり得ることが示された。この電離密度と化学反応収率の関係を説明するために、水溶液中での反応の場をスパー様の高励起状態にある場(A)とその外の場(B)の二つにわけて、別々の化学反応が起こっているという考えを提案した。希薄溶液では場(A)の中に溶質分子はほとんど存在しないので場(A)の中で生成したラジカルが場(B)に拡散してきて溶質分子と反応する。電離密度が高くなると場(A)の中でラジカル相互の反応によって消滅する確率が高くなり、場(B)に拡散してくるラジカルが減少するので分子変化の収率が減少する。濃厚溶液では、場(A)に溶質分子が存在するので溶質分子ラジカルや場(A)にのみ存在する短寿命の水ラジカルと溶質分子の反応を考える必要がある。これらのラジカルの密度は電離密度が高いほど高くなるので、それら相互の反応によってより効率よく分子変化が生成すると考えると、高電離密度によって化学変化の収率が増加することが説明できる。以上のように考えることによって、電離密度の高い、高LET放射線によって生物効果は増感されるが、希薄溶液中での化学変化の収率は減少するという矛盾した傾向を説明できた。高LET放射線による細胞致死の原因となる分子の損傷は局所的な複数の損傷の重なりによって現われるといわれているが、変化を受けた分子どうしの相互作用を見ているという意味で、濃厚溶液中での高電離密度による高い化学変化収率と共通の機構を持つ可能性がある。

渡邊立子の論文は、放射線が照射された生物に効果を現わすまでの一連の反応のなかで、生物効果の直接の原因となる生体構成分子の変化を、放射線によるエネルギー付与密度の観点から調べたものである。エネルギー付与密度は、放射線の生物作用機構を解析するうえで最も本質的な部分である。もう一つの着眼点は、生物細胞を考えるとときに不可欠である水の存在を考慮して、濃厚水溶液を扱っている点である。

実験内容としては、濃厚溶液を試料とした部分と希薄溶液を試料とした部分と大きく二つの部分に分かれる。両方の実験系に対して、大強度で波長が可変であるという放射光の特徴を最大限に利用して、照射する単色軟X線のエネルギーを変えて二次電子のエネルギーと発生場所を制御し、それぞれの系での化学変化の収率(効率)を調べた。その結果、化学変化の収率の電離密度に対する依存性は溶液中の基質濃度によって全く逆の傾向を示すことが明かになった。特に、濃厚水溶液で電離密度が高くなると化学変化の収率が高くなるという報告は世界で初めてのものである。この結果をもとに、申請者は水溶液中での放射線化学反応が二つの異なる場できているというモデルを提唱した。このモデルは希薄水溶液では電離密度が高くなると化学変化の収率が低下するのに対して電離密度の高い放射線がなぜ高い生物効果を示すかという長年の問題を解決する第一歩として高く評価される。

また、実験後半で扱われた希薄水溶液中での鉄イオンの酸化は化学線量計として広く用いられているものであり、これまで多くの研究があるが、本論文のような低エネルギー領域のX線について組織的に調べられたのも世界初であり、そのデータは今後広く引用されていくと思われる。

以上のような観点から、申請者の論文は学位論文として十分な内容を持つと判断された。