

# Evaluation of ionizing radiation induced DNA damage on a cell by integrated Monte Carlo simulations using Geant4-DNA

量子科学技術研究開発機構 放射線医学研究所 物理工学部 坂田洞察

## 1. はじめに

放射線によって DNA 損傷が発生し細胞死を誘発する事は古くから知られ、多くの生物学的影響に関する研究が行われた結果、放射線治療などの医学への応用を含め技術的な利用がなされるようになった。放射線誘発性 DNA 損傷の初期基礎過程は、直接的損傷/間接的損傷に大別され、前者は放射線そのものによる破壊作用に起因した損傷、後者は放射線に誘発されたラジカル等による損傷である。これらの初期過程を経て、細胞は DNA 損傷に対し反応を示し DNA 損傷の修復を試み、DNA の修復に何らかの困難を抱えた場合、細胞は生物学的エンドポイントを迎え細胞死に至る。このような DNA の初期損傷発生に関わる一連のプロセスは一見して単純ではあるが、その物理学的素過程や化学的素過程は未だ不明な点が多く、DNA の初期損傷メカニズムは十分に理解されたとは言い難い。今以てして尚、である。致命的な問題として、DNA 損傷の直接的な実験的観察が非常に困難であり、DNA の二重鎖切断の数すらも高精度で測定することが出来ない。すなわち、DNA 損傷の基礎過程を研究する上で、DNA 損傷の基礎過程と現状得られる実験結果間のブリッジが肝要なのである。

このブリッジに成り得る一つの可能性として、計算機的手法による放射線生物学研究、つまりはモンテカルロシミュレーションを用いた DNA 損傷の見積もりが挙げられる。モンテカルロ計算を用いることによって、DNA の二重鎖切断の数だけでなく、その DNA 損傷の複雑さや、DNA 損傷が直接的損傷に起因するものか間接的損傷に起因するものか、またその割合など様々な DNA 損傷の内的詳細を予測する事が可能になる。

## 2. 放射線誘発性 DNA 損傷シミュレーション

モンテカルロシミュレーションを用いた放射線による初期 DNA 損傷のシミュレーションは、古くは 1997 年頃から Nikjoo らによって開発されたモンテカルロコード KURBUC[1]を用いて行われるようになった。Nikjoo らの献身的な研究により、直接的損傷/間接的損傷を記述するモデルや DNA 損傷のタイ

プなどが提唱され、モンテカルロを用いた研究の基礎となり、その多くが今尚用いられている。その後 PARTRAC[2]の登場により、DNA 損傷モデルの改善がなされ、さらに様々な照射核種のシミュレーション、半経験則的な計算を用いた生物学的修復作用の予測などが可能になった。しかし、残念ながらこれらのモンテカルロシミュレーションコードはオープンソースではなく、極々限られた研究者のみしかシミュレーションを行う事ができなかった。

### 3. Geant4-DNA の取り組み

オープンソースである汎用粒子輸送シミュレーションツールキット Geant4 グループ[3]でも、2008 年から放射線誘発性の DNA 損傷シミュレーションを行う為、低エネルギー領域の粒子輸送に特化した拡張 Geant4-DNA[4]を立ち上げ開発を続けてきた。開発開始から凡そ 10 年の時を経て、バクテリアや細胞の放射線誘発性 DNA 損傷をシミュレーションが可能になった。本発表で示したように、電気泳動法などによる DNA 損傷を見積もる実験を再現可能となり、シミュレーション精度は PARTRAC と同等或いはよりよい結果を得られるようになった[5]。

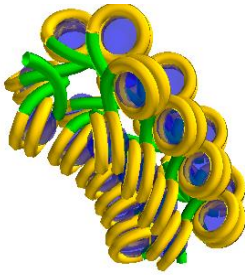


図1：Geant4-DNA のシミュレーション  
で用いられるクロマチン繊維構造

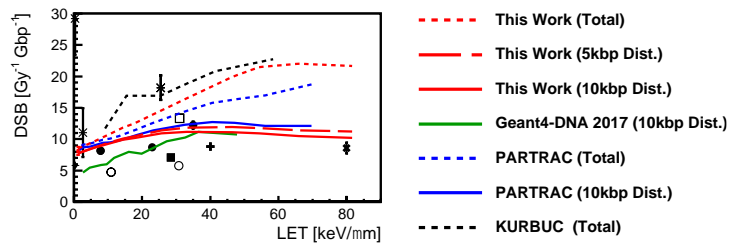


図2：陽子照射における二重鎖切断数の LET 依存性

### 4. まとめ

DNA の初期損傷メカニズムは未だ十分な理解は得られていない。オープンソースコードである Geant4-DNA を用いて、DNA 損傷測定実験の結果をよく再現する事が可能になった。シミュレーション精度は現在 state-of-the-art と見なされている PARTRAC と同等或いはそれ以上まで到達した。

### 5. おわりに

Geant4-DNA は開発開始から 10 年の時を経て計算機的放射線生物学の研究を行うスタートラインに立ったと言える。開発されたシミュレーションプラットフォームを用い、DNA 損傷モデルの検討を進め

る事が可能になった。また、放射線照射直後の初期 DNA 損傷だけでなく DNA 修復を考慮した数時間後の DNA 損傷も計算可能となりつつある。本発表で示したような、DNA 損傷の定量的な見積もりだけでなく、例えば DNA 損傷の複雑さと修復の関係、クマムシの高放射線耐性から推察される放射線感受性と DNA 破片の”剥がれやすさ”の関係、また近年非常に議論の白熱している FLASH 陽子線治療にみられるような超高線量率下での正常細胞の高放射線耐性から推察される活性酸素のスキャベンジングの影響など、DNA 損傷における様々な謎に取り組んでいく道筋が見えてきた。

- [1] H. Nikjoo et al, "Computational modeling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events", *Int. J. Radiat. Biol.*, 1997; 71(5):
- [2] W. Friedland et al, "Simulation of DNA Damage after Proton Irradiation", *Rad. Res.*, 2003; 159: 401-410.
- [3] S. Agostinelli et al, "Geant4 - A Simulation Toolkit", *Nucl. Instrum. Meth. A*, 2003; 506: 250-303.
- [4] S. Incerti et al, "The Geant4-DNA project", *Int. J. Model. Simul. Sci. Comput.*, 2010; 1: 157-178.
- [5] D. Sakata et al, "Evaluation of Radiation DNA Damage in a Fractal Cell Nucleus model using Geant4-DNA", *Phys. Med.* 2019; 62 :152-157.