

「原子分子データ応用フォーラムセミナー」
2016年1月27-29日@核融合科学研究所

二次イオン質量分析法による液体物質の 高速重イオン照射効果の直接観察

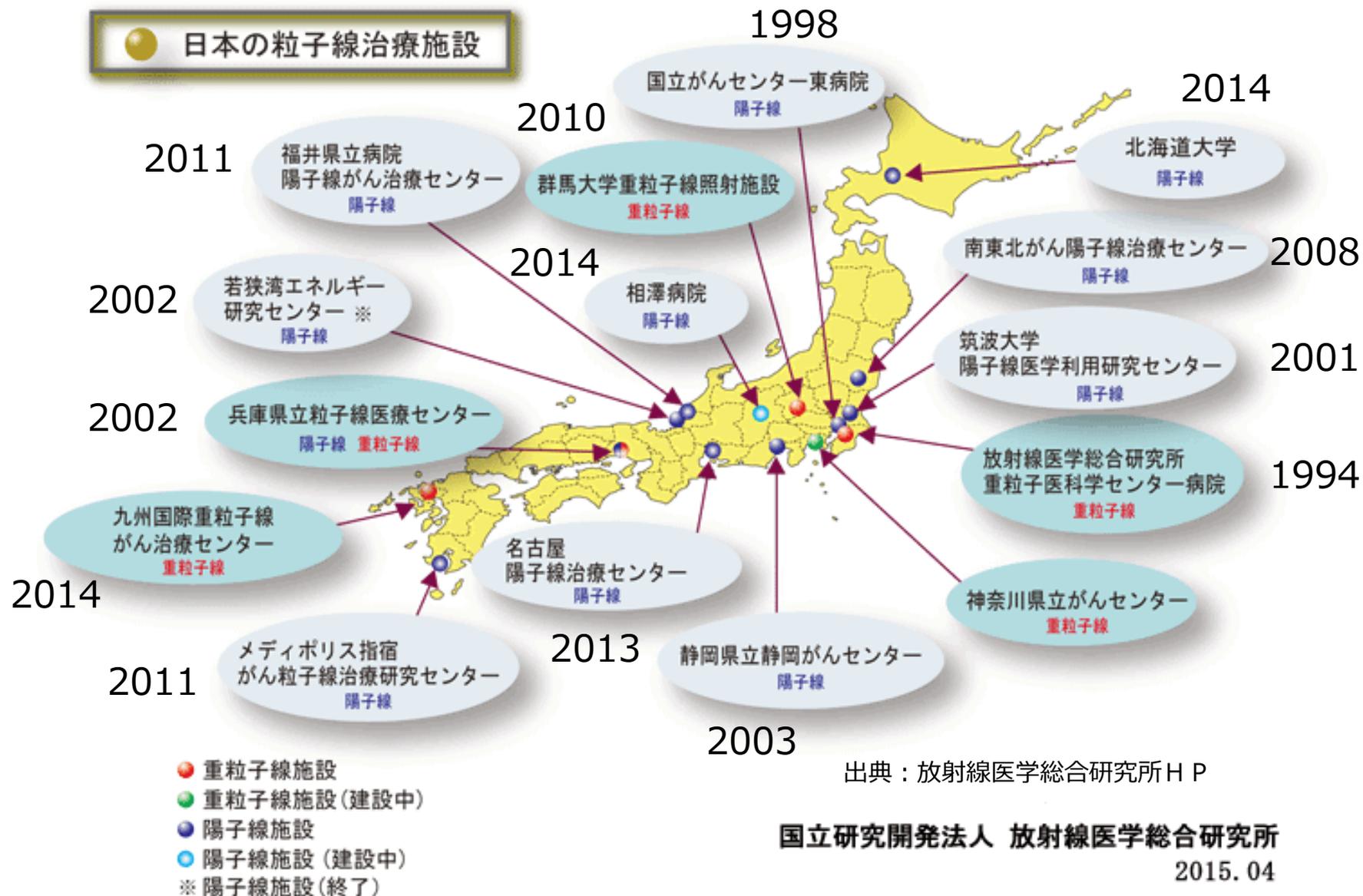
京都大学工学研究科附属量子理工学教育研究センター
原子核工学専攻

土田秀次、野村真史、古谷亮介、間嶋拓也、伊藤秋男

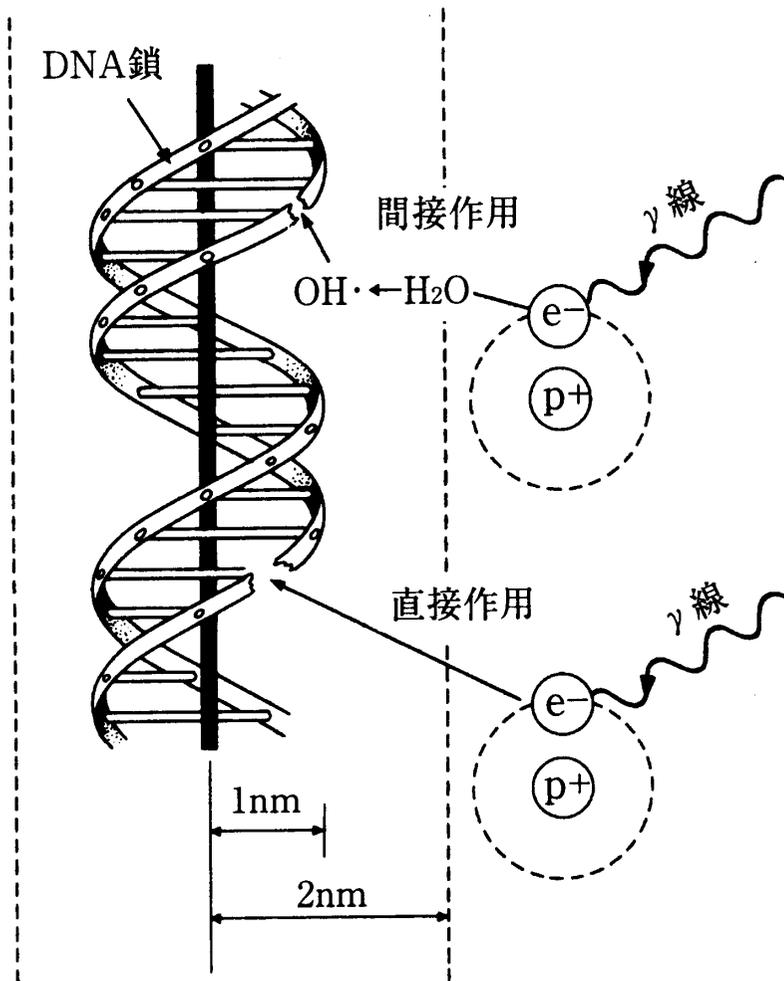
粒子線治療の歴史

年代	人物	出来事
1895	Röntgen	X線の発見（翌年Voigtが咽頭がんのX線治療を行う）
1898	Curie夫妻	ラジウム（ ^{226}Ra 、 α 線崩壊核種）を発見（1903年子宮がんにもラジウム腔内照射を行う）
1904	William H Bragg	「ラジウムのイオン化曲線について：On the ionization curves of Radium」論文発表
1930年代	Cockroft & Walton Van de Graaf Lawrence	粒子線加速器の開発 倍電圧整流回路（コンデンサー・ダイオード）による高電圧発生装置の開発 静電式高電圧発生装置の開発 サイクロトロンの開発
1946	Robert R Willson	「高速陽子の放射線医学応用：Radiological Use of Fast Protons」論文発表 陽子線治療を提唱
1955	Tobias	世界初 陽子線による脳下垂体腫瘍の臨床研究 米国カルフォルニア大学ローレンス・バークレー研究所
1957	スウェーデン	ウプサラ大学で陽子線治療の臨床研究開始
1961	米国	最初の陽子線治療開始 ハーバード大学マサチューセッツ総合病院
1973	ハウンズフィールド 英国	X線CTの発明 がん病巣の形と位置の正確な診断が可能になる
1979	日本	70MeVサイクロトロンを用いた陽子線臨床研究開始 放射線医学総合研究所
1983	日本	シンクロトロンを利用した陽子線による臨床研究開始 筑波大学（高エネルギー物理学研究所にて）
1990	米国	初の病院内に設置する医療専用治療装置 ロマリング大学医療センター
1994	日本	世界初 重粒子線がん治療装置（HIMAC）完成 臨床開始
2001	日本	世界初 陽子線・炭素線の両方の治療が行える施設が完成 兵庫県粒子線医療センター（2004年から炭素線治療開始）

粒子線がん治療施設の現状（国内）



放射線照射による細胞損傷機構



直接作用と間接作用の概念図

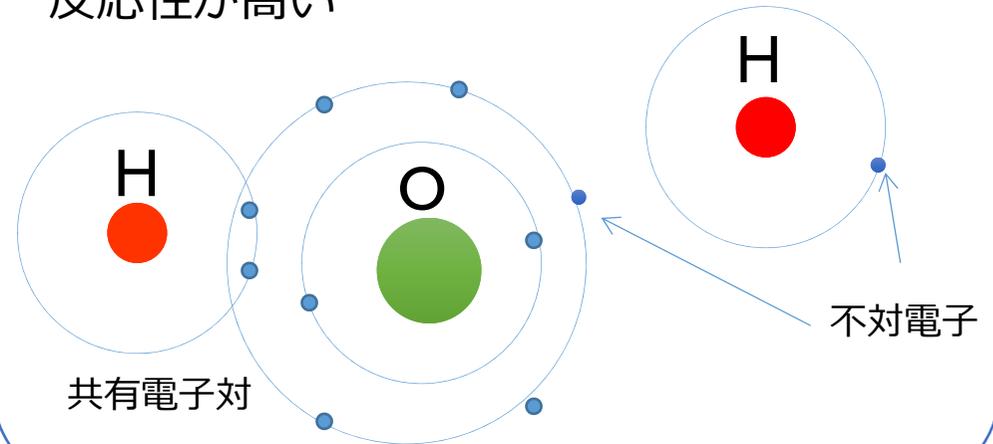
直接作用

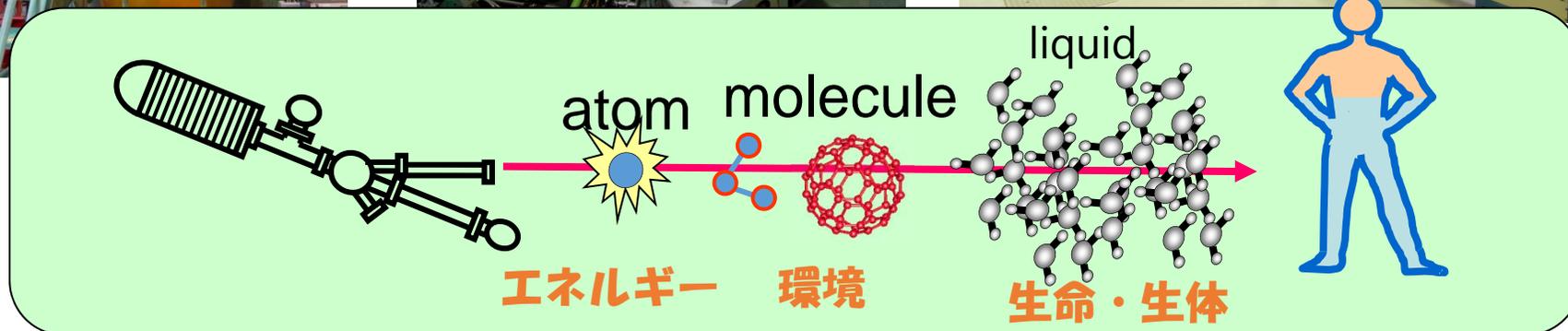
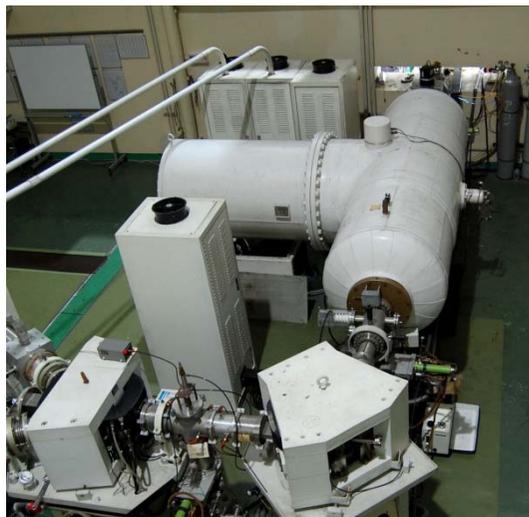
DNAを直接電離・励起して損傷を与える

間接作用

水分子が電離・励起されてラジカルが生成し、それがDNAに損傷を与える

ラジカル：不対電子をもつ原子や分子で反応性が高い



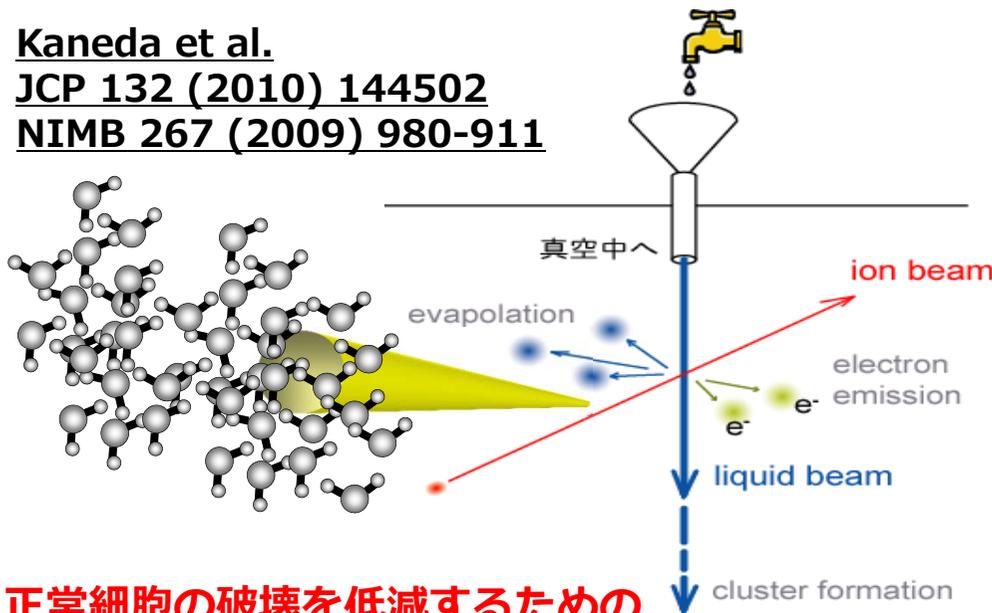


主な研究テーマ

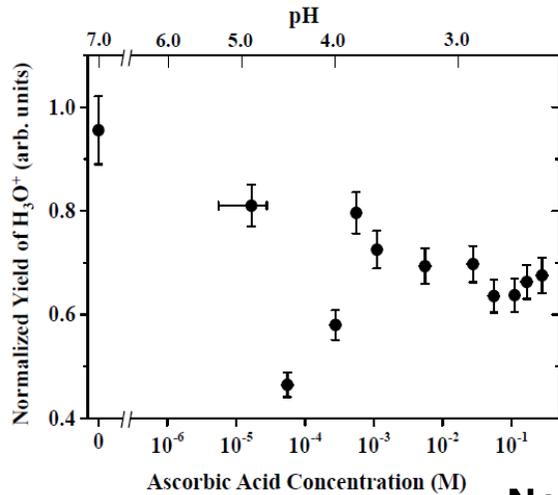
- ・ 原子分子の衝突物理学の解明
- ・ 生体分子・液体物質の照射効果に関する研究
- ・ マイクロビーム照射技術の開発
- ・ ホウ素中性子捕捉療法における線量計測技術の開発

液体中（水）の照射反応を直接観察

Kaneda et al.
 JCP 132 (2010) 144502
 NIMB 267 (2009) 980-911



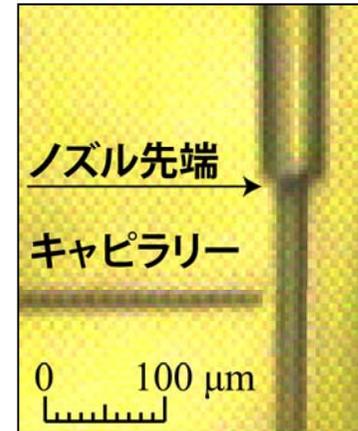
正常細胞の破壊を低減するためのラジカル捕捉効果の測定



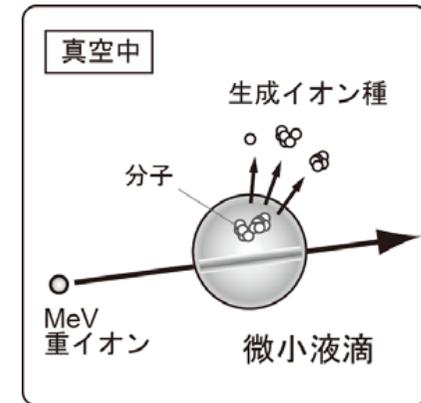
ビタミンCが血液中濃度程度で捕捉効果が高い

Nomua et al.
 NIMB 365 (2015) 611-615

液体ジェット

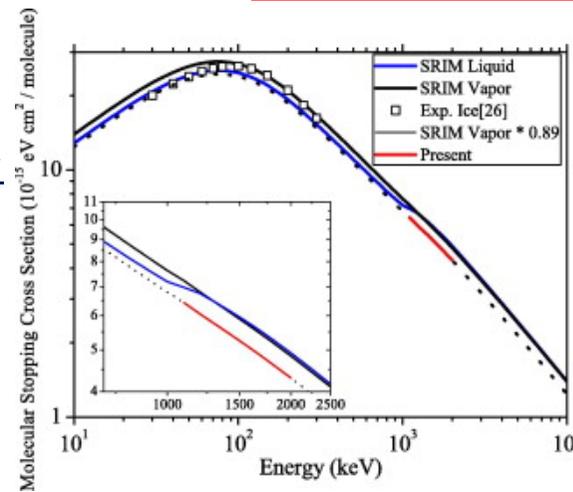


微小液滴



Majima et al.
 J.Phys Cof. 635 (2015) 012021

ブラッグピークを高精度に決めるための阻止能測定

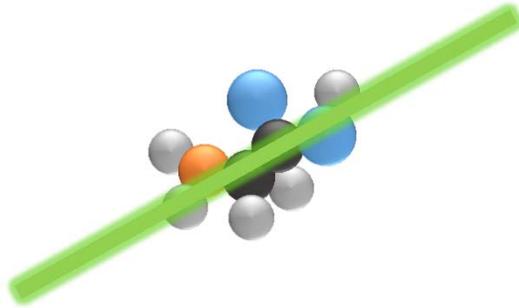


実験データを世界で初めて取得

Shimizu et al.
 NIMB 267 (2009) 2667-2670

生体分子の重イオン衝突反応

気相標的の場合

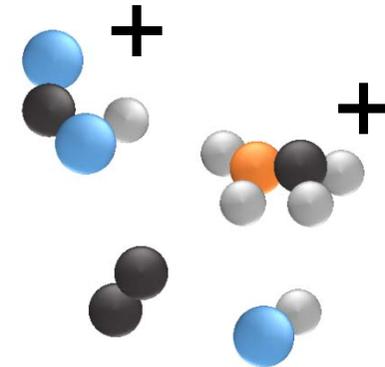


多重電離

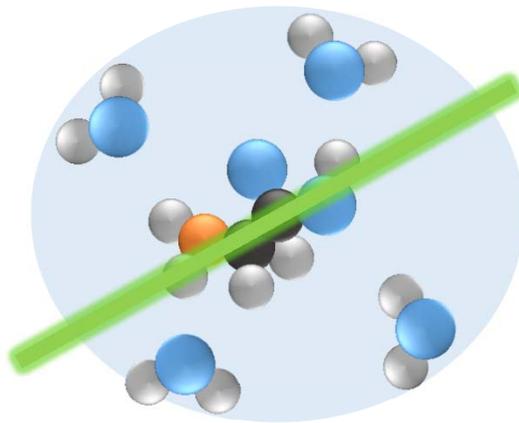


電離・励起に伴う

分子解離

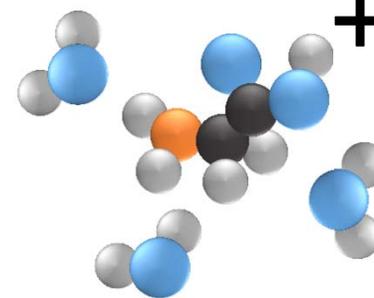


液体環境下の場合



周囲の水分子との相互作用

水分子付加による
クラスター生成



OHラジカル反応



イオントラック形成

本研究

➤ 間接作用による生体分子損傷

ラジカルスカベンジャーによって

水分子の電離から生じるOH^{*}を低減できるか？

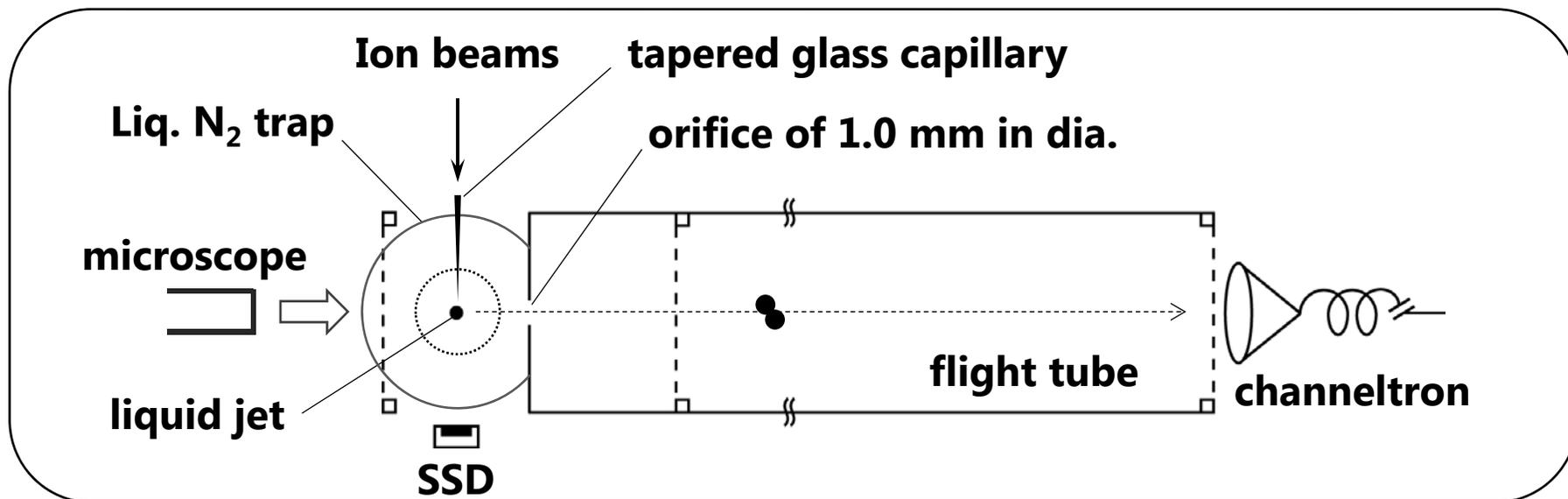
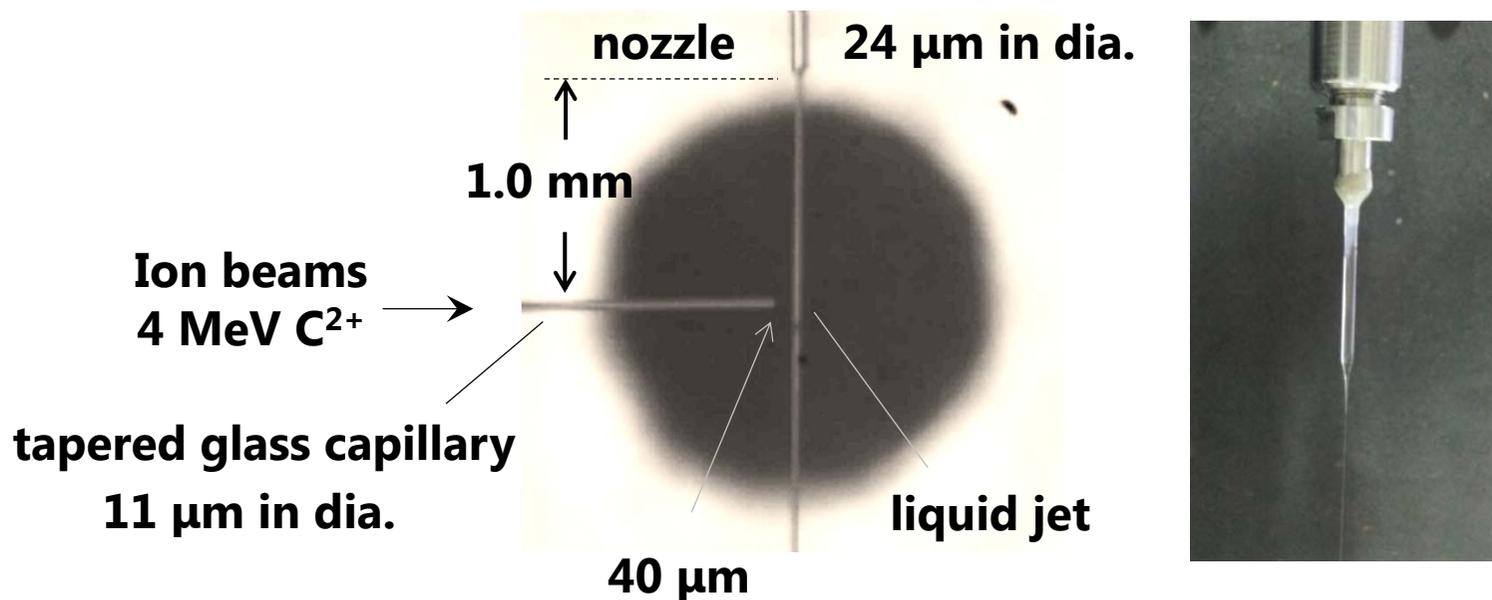
アスコルビン酸によるスカベンジャー効果測定

➤ 直接作用による生体分子損傷

水環境下での生体分子の電離・分解反応は
どの程度起きているか？

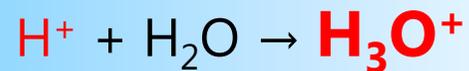
アミノ酸（グリシン）水溶液の照射効果測定

実験装置図 (液体分子線法 & キャピラリーマイクロビーム法)



アスコルビン酸水溶液からの二次イオン

濃度 0 – 0.28 M (pH 7.0 – 2.4)



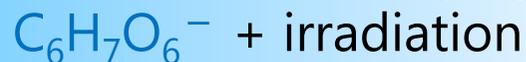
水分子の電離



アスコルビン酸分子の
酸解離平衡



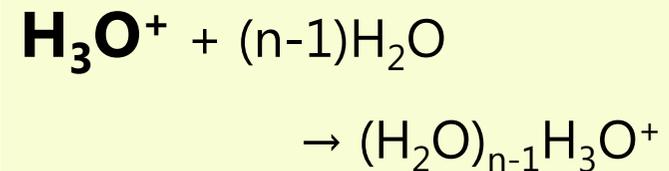
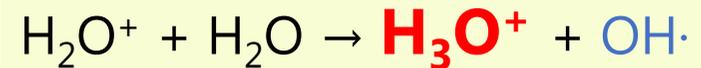
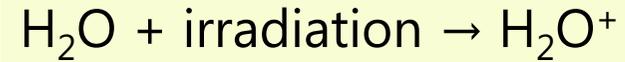
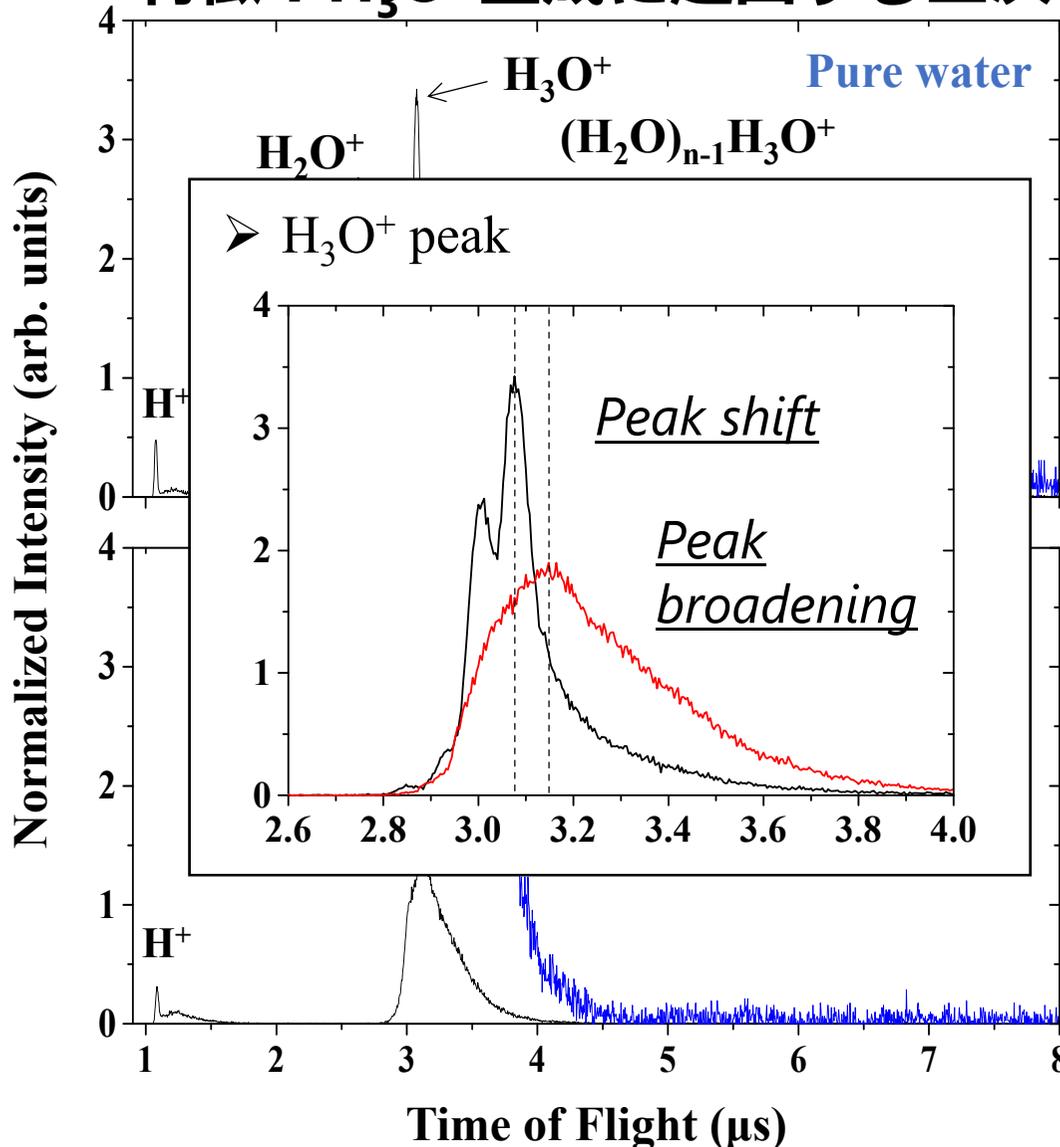
アスコルビン酸分子
とラジカルの反応



アスコルビン酸分子
の電離 (正イオン)

TOFスペクトル (アスコルビン酸水溶液)

特徴：H₃O⁺生成に起因する二次イオン放出が支配的



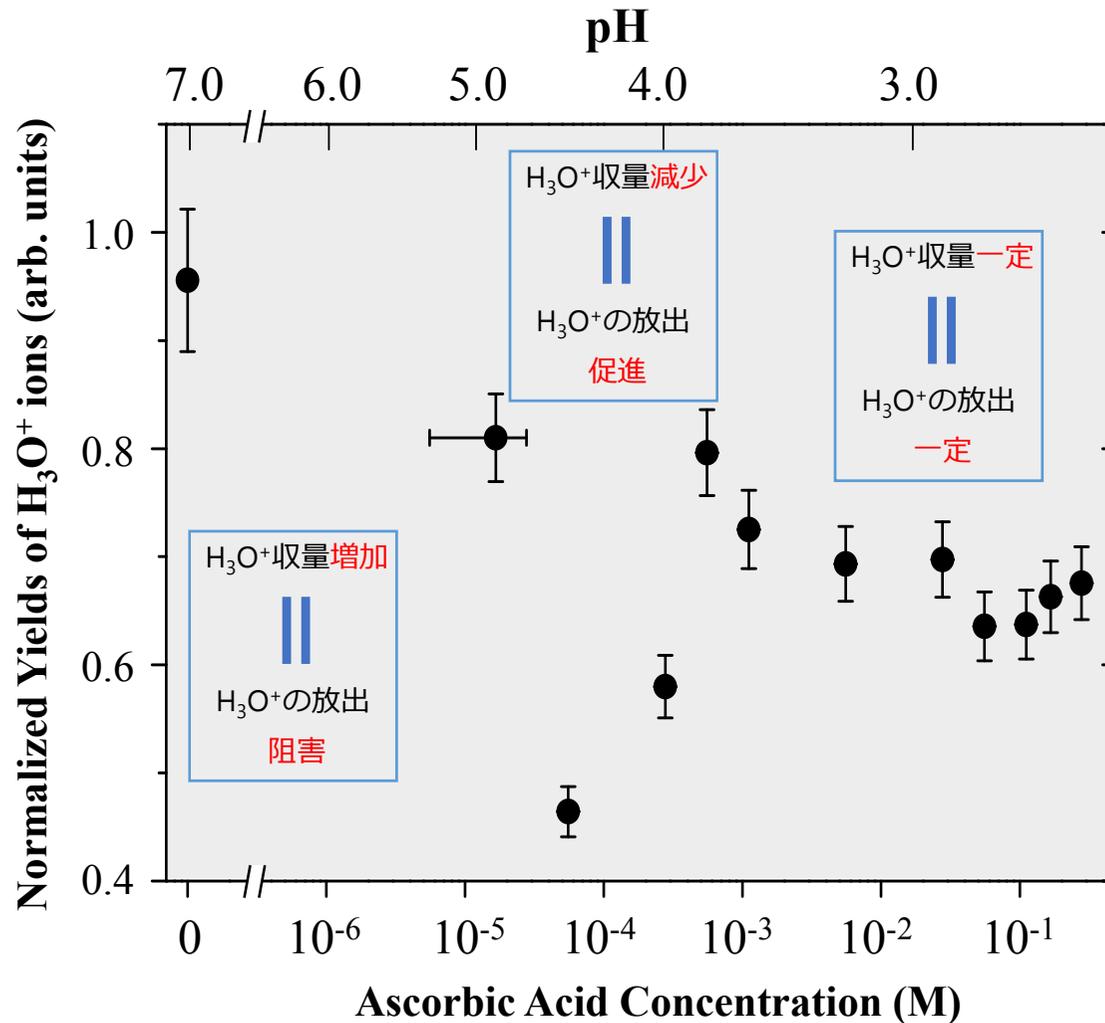
ピーク強度の変化

- クラスタイオンが観察されない
- H₃O⁺のピーク強度が減少

ピーク位置の変化

- 飛行時間が遅い方へシフト
- テールが大きく

H₃O⁺ピーク強度のアスコルビン酸濃度依存性

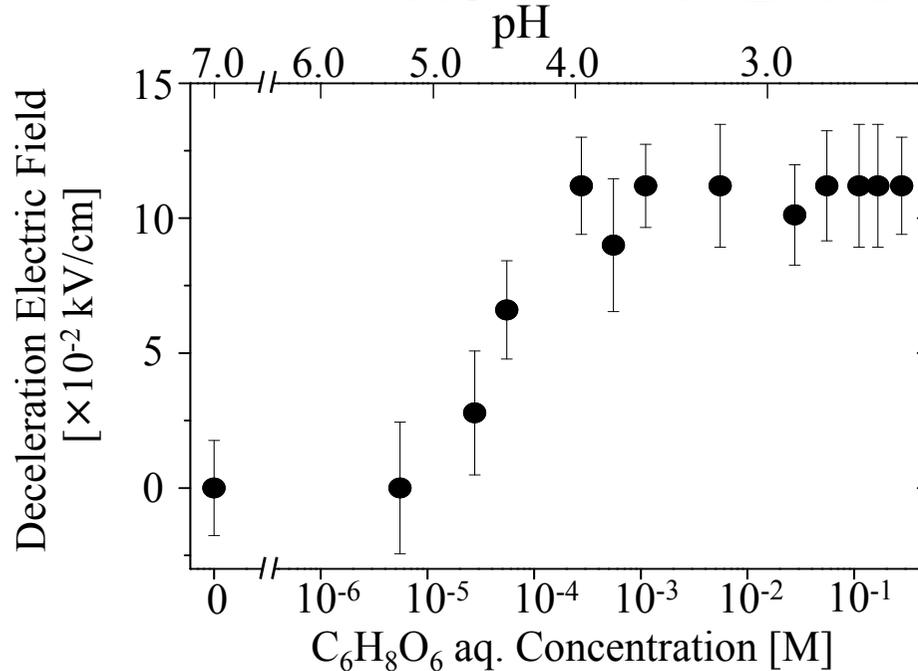


電解質が影響している可能性を示唆

各電解質濃度を化学平衡モデルで考察

ピーク位置の変化のアスコルビン酸濃度依存性

特徴：減速電場は濃度と共に増加



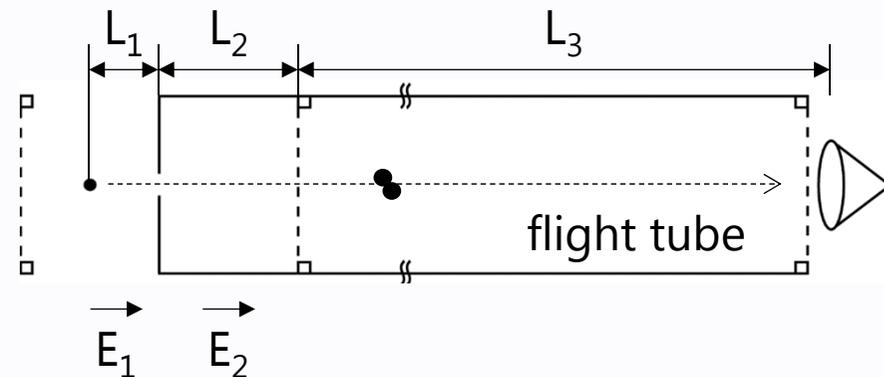
電解質溶液中のイオンが
液体表面において
電場を生成

飛行時間の遅れ=減速電場が生成

X [M]における減速電場 $\Delta E(X)$

$$\Delta E(X) = E_1(0 [M]) - E_1(X)$$

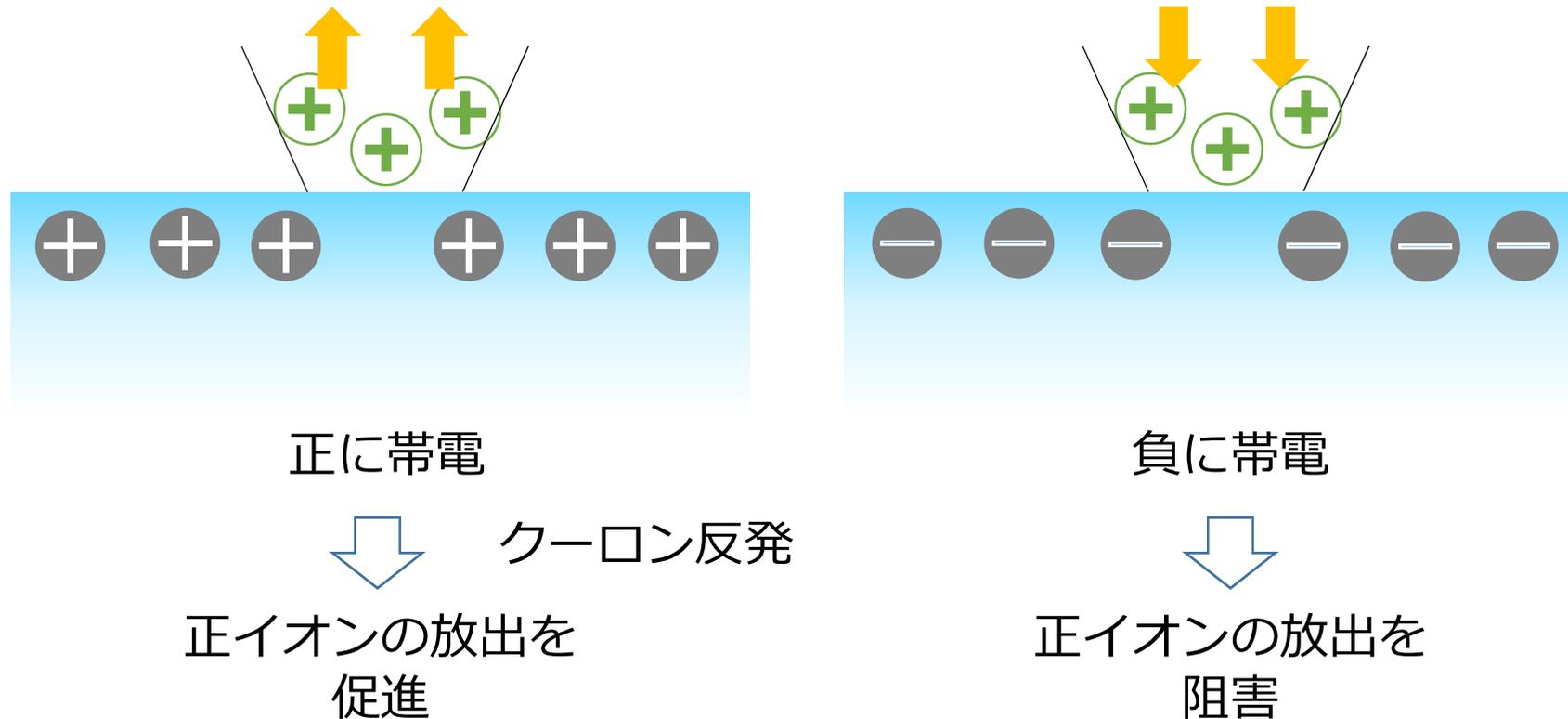
$$T = \sqrt{2m} \left\{ \frac{\sqrt{qL_1E_1}}{qE_1} + \frac{\sqrt{U} - \sqrt{qL_2E_2}}{qE_2} + \frac{L_3}{2\sqrt{U}} \right\}$$



$$U = qL_1E_1 + qL_2E_2$$

二次イオン放出における表面電荷の影響

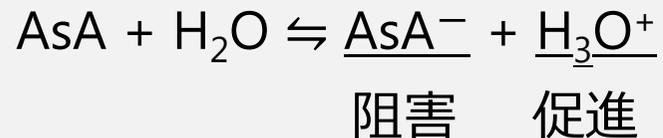
液体表面の電荷状態が二次イオン放出に影響を与える



表面におけるカチオン・アニオン濃度の偏りにより表面電荷が生じる

表面電荷の起源

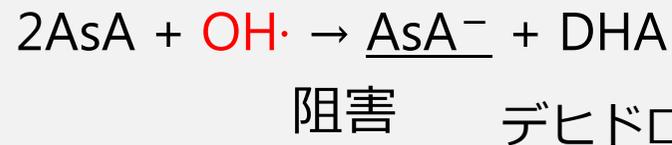
R1 アスコルビン酸の酸解離反応



溶液の性質

$\text{pK}_a = 4.25$

R2 アスコルビン酸のラジカルスカベンジャー反応



照射効果

AsA⁻とH₃O⁺イオンの表面濃度が表面電荷に影響を与える



R2の反応は、水分子の電離に伴い生成したH₃O⁺の放出をAsA⁻により抑制する

→ H₃O⁺放出収量のアスコルビン酸濃度依存性

B. Zümreoglu-Karan, *Coord. Chem. Rev.* 250 (2006) 2295-2307

B. H. J. Bielski *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 3516-3518

化学平衡モデル (H₃O⁺収量)

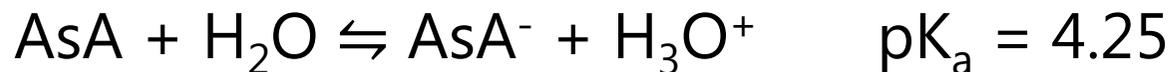
仮定 : 二次イオンH₃O⁺の放出収量は
反応R1とR2で生成するH₃O⁺とAsA⁻の表面濃度に関する

$$Y = Y_0 - \alpha([AsA^-]_{R1} - [H_3O^+]_{R1} + [AsA^-]_{R2})$$

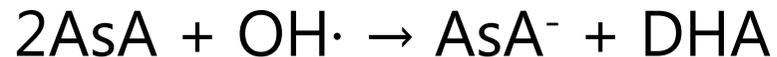
H₃O⁺収量 純水でのH₃O⁺収量 阻害 促進 阻害

アスコルビン酸含有による効果

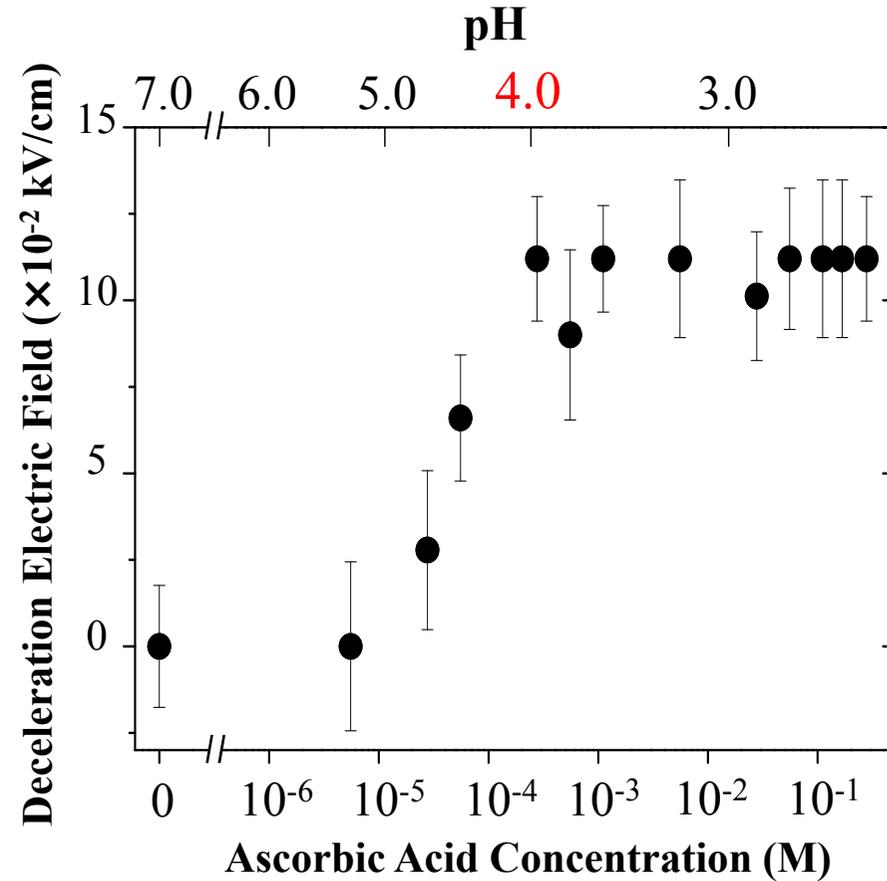
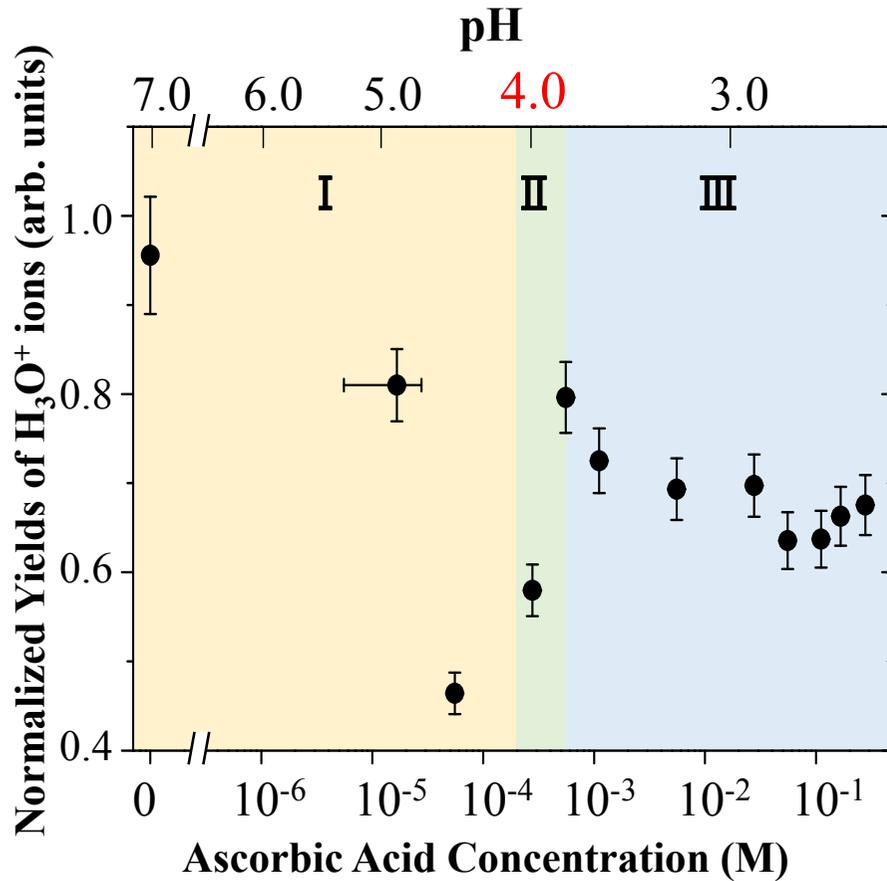
R1 アスコルビン酸の酸解離反応



R2 アスコルビン酸のラジカルスカベンジャー反応



pHと二次イオン収量・表面電荷の関係



	H_3O^+ 収量	減速電場	表面電荷
pH > 4	減少	増加	AsA-増加により負に帯電
pH < 4	増加・一定	一定	H_3O^+ 増加により負の電荷が減少

pHの増加に伴いH₃O⁺収量が増加する理由

H₃O⁺の表面密度のpH依存性が関係

H₃O⁺はpH < 4でのみ表面に存在する

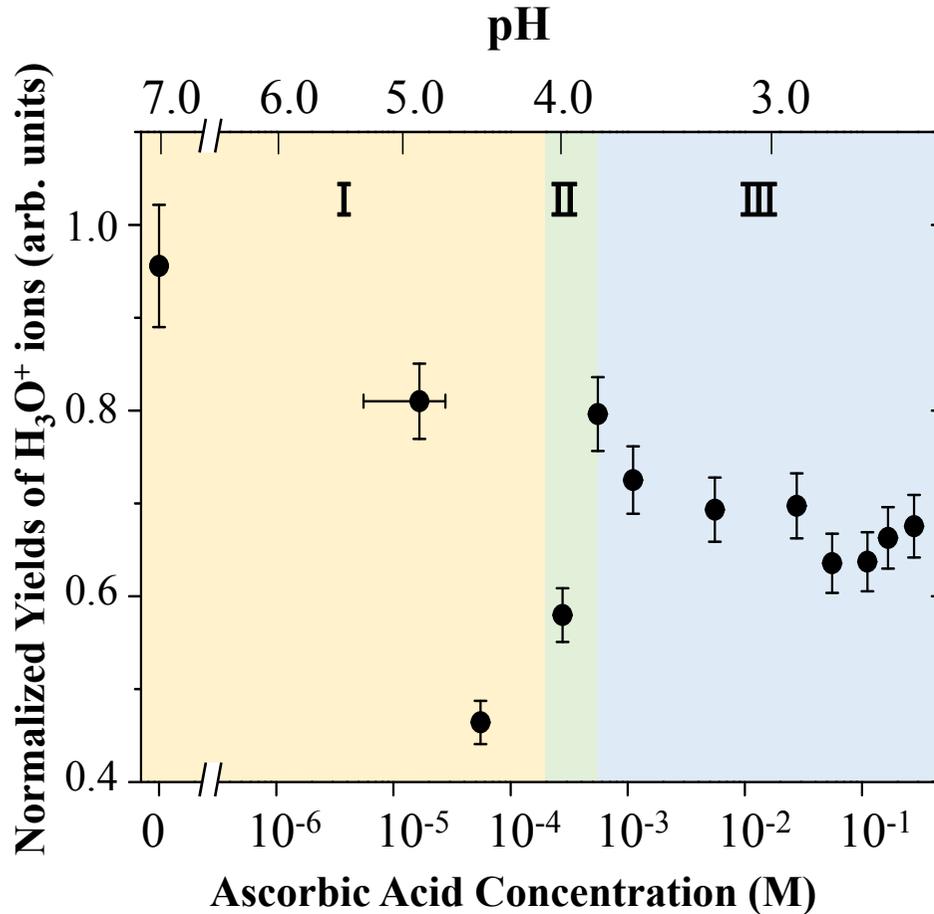


$$Y = Y_0 - \alpha([AsA^-]_{R1} - [H_3O^+]_{R1} + [AsA^-]_{R2})$$

二次イオンH₃O⁺はpH < 4で放出されやすくなる

➡ 放出収量は溶液のpHに依存する

pH毎の化学平衡モデル



Region I pH > 4

$$Y = Y_0 - \alpha \left(\begin{array}{c} [\text{AsA}^-]_{\text{R1}} \\ \text{阻害} \end{array} + \begin{array}{c} [\text{AsA}^-]_{\text{R2}} \\ \text{阻害} \end{array} \right)$$

Region II pH < 4

$$Y = Y_0 - \alpha \left(\begin{array}{c} \begin{array}{c} [\text{AsA}^-]_{\text{R1}} \\ \text{阻害} \end{array} - \begin{array}{c} [\text{H}_3\text{O}^+]_{\text{R1}} \\ \text{促進} \end{array} \\ + \begin{array}{c} [\text{AsA}^-]_{\text{R2}} \\ \text{阻害} \end{array} \end{array} \right)$$

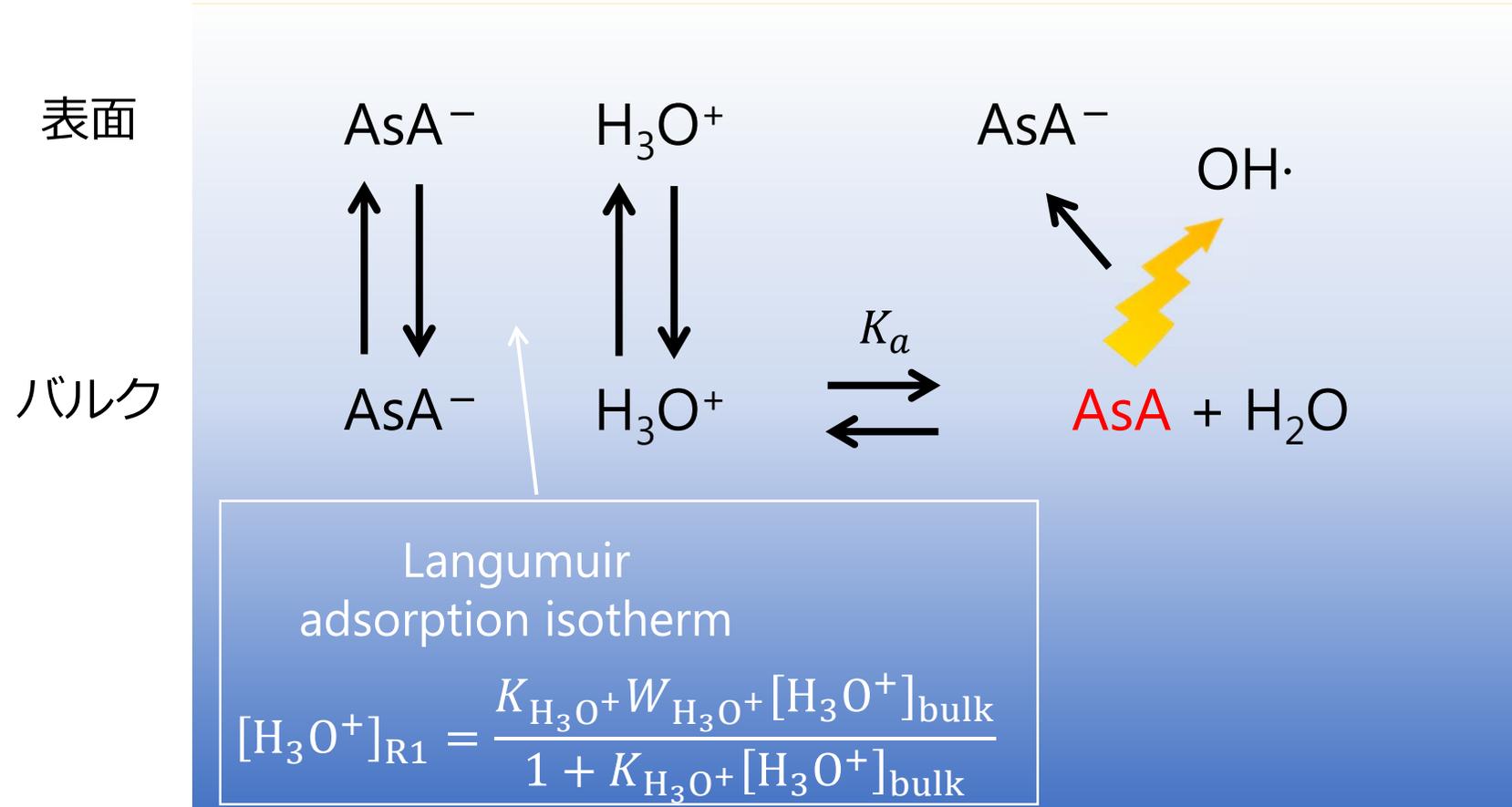
Region III saturation

$$Y = Y_0 - \alpha \begin{array}{c} [\text{AsA}^-]_{\text{R2}} \\ \text{阻害} \end{array}$$

➤ アスコルビン酸濃度 (横軸) で表す

表面とバルク領域の H_3O^+ の濃度

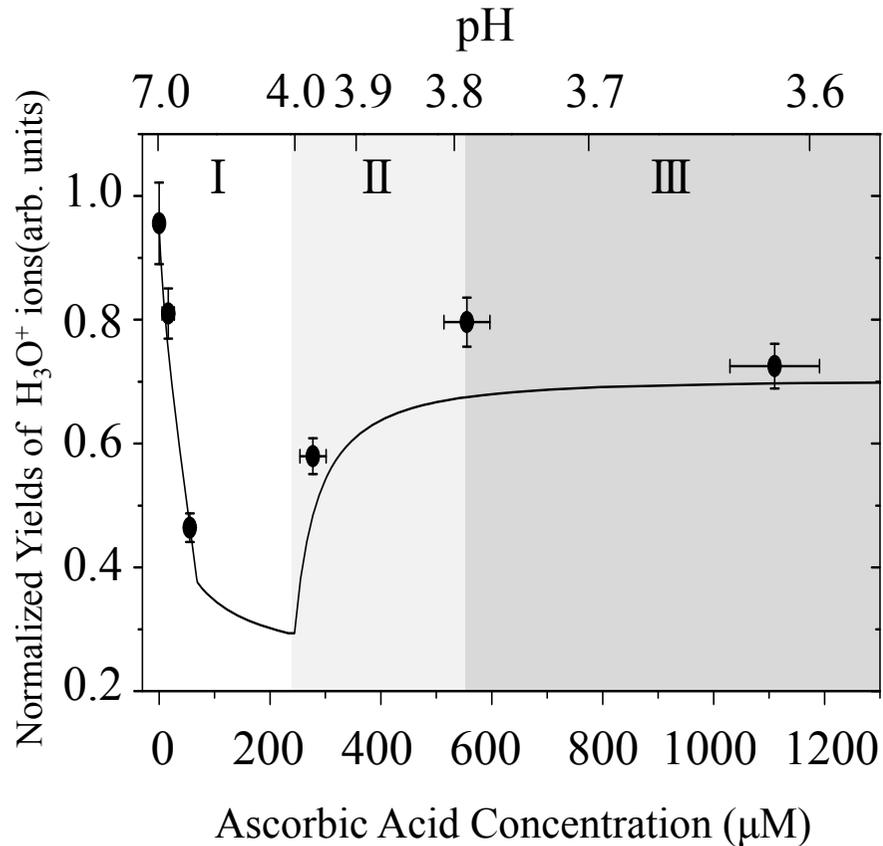
バルクと表面の濃度関係



➤ フィッティングパラメータ

$$\alpha, K_{\text{AsA}^-}, W_{\text{AsA}^-}, K_{\text{H}_3\text{O}^+}, W_{\text{H}_3\text{O}^+}$$

化学平衡モデルと実験結果との比較



- 吸着平衡定数 (267 K)

$$\left(\begin{array}{l} K_{H_3O^+} = 8 \times 10^4 \text{ (M)} \\ K_{AsA^-} = 4 \times 10^4 \text{ (M)} \end{array} \right) \quad \text{大}$$

- 293K 水

$$K_{H_3O^+} = 4 \times 10^3 \text{ (M)} \quad \text{小}$$

吸着平衡定数の温度依存性

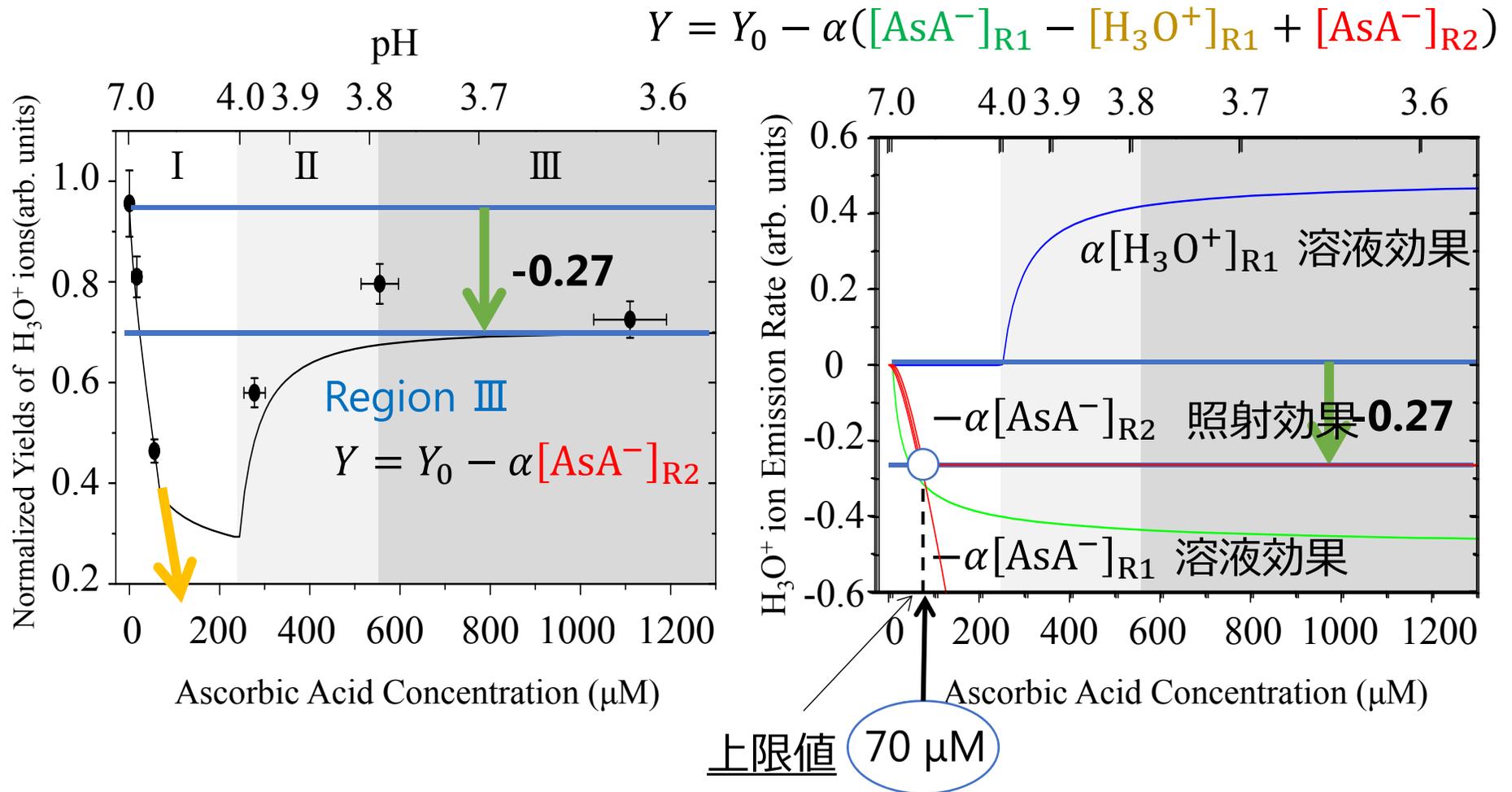
吸着反応・・・発熱反応

温度増加

→平衡定数減少

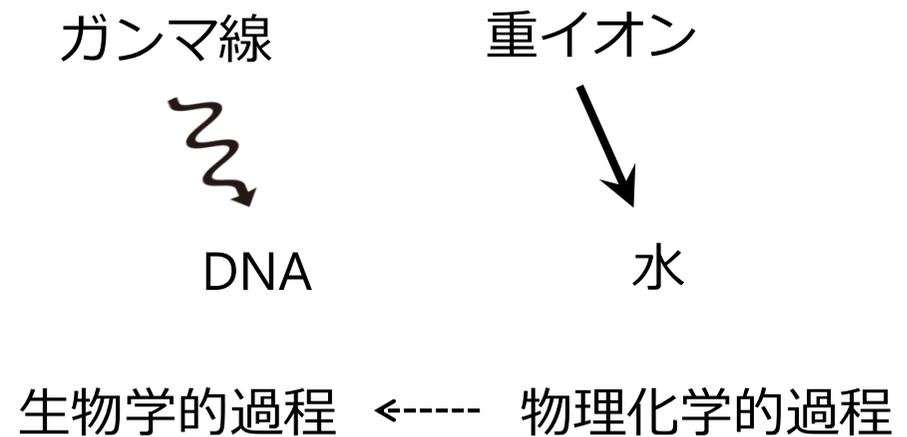
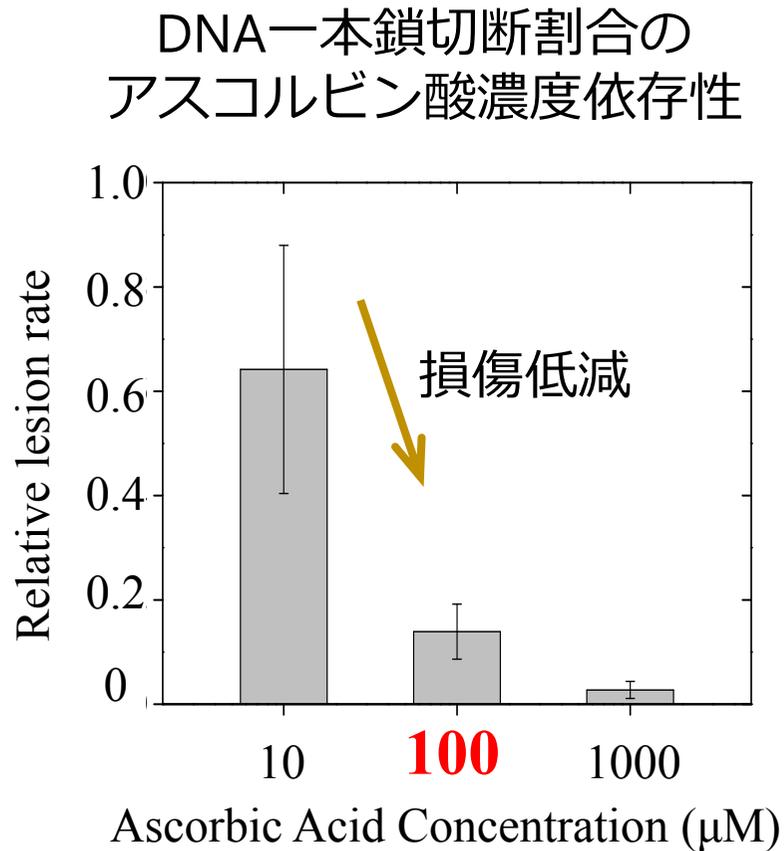
→ 温度依存性の観点から妥当

スカベンジャー効果が起こる アスコルビン酸濃度の上限値



他研究との比較（スカベンジャー効果）

アスコルビン酸のヒドロキシルラジカルスカベンジャーとして働く濃度の上限値は70 μM



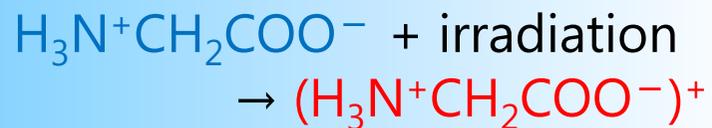
生物学的過程を調べるアプローチの一つとして有用だろう

グリシン水溶液からの二次イオン放出

条件：濃度 0–0.5 M (pH 7.2–6.4)



水分子の電離

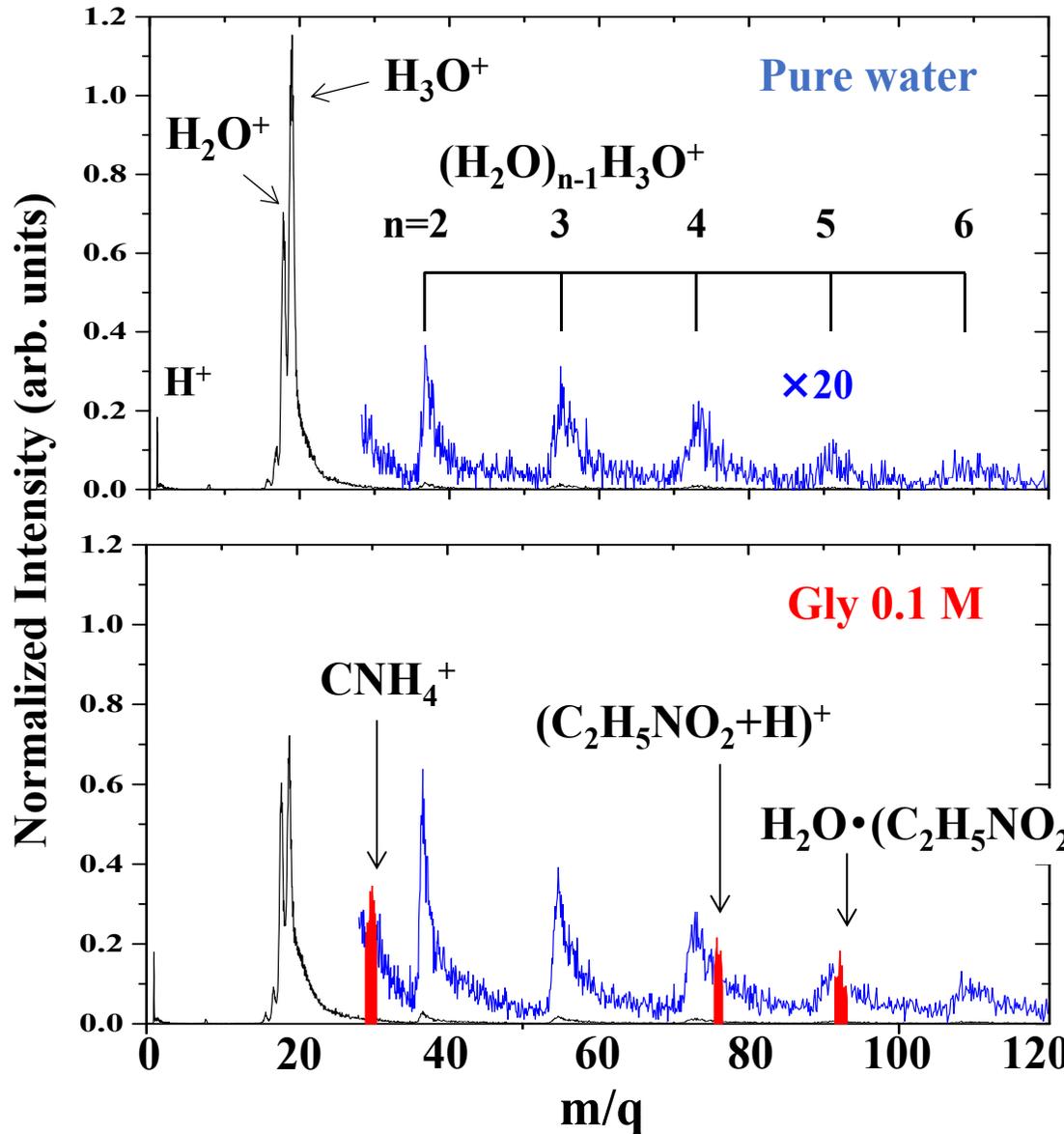


グリシン分子の電離
(正イオン)



グリシン分子と
ラジカルの反応

TOFスペクトル (グリシン水溶液)

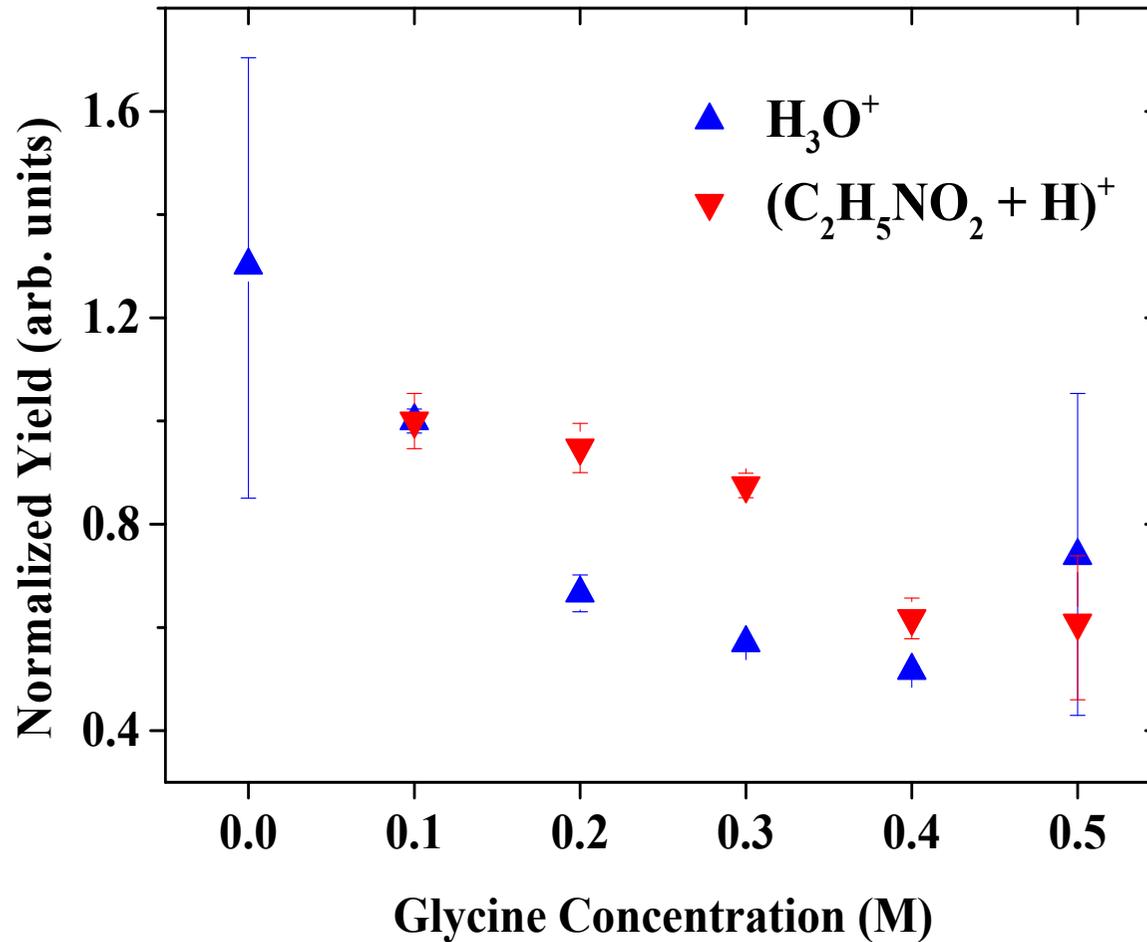


水由来の二次イオンに加えて

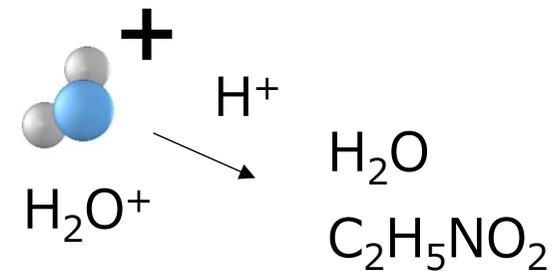
- グリシン分子の解離イオン
 CNH_4^+
- グリシン分子へのプロトン付加
 $(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2+\text{H})^+$
- 水分子の付加
 $\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2+\text{H})^+$

二次イオン収量のグリシン濃度依存性

二次イオン収量のグリシン濃度依存性 – プロトン付加反応

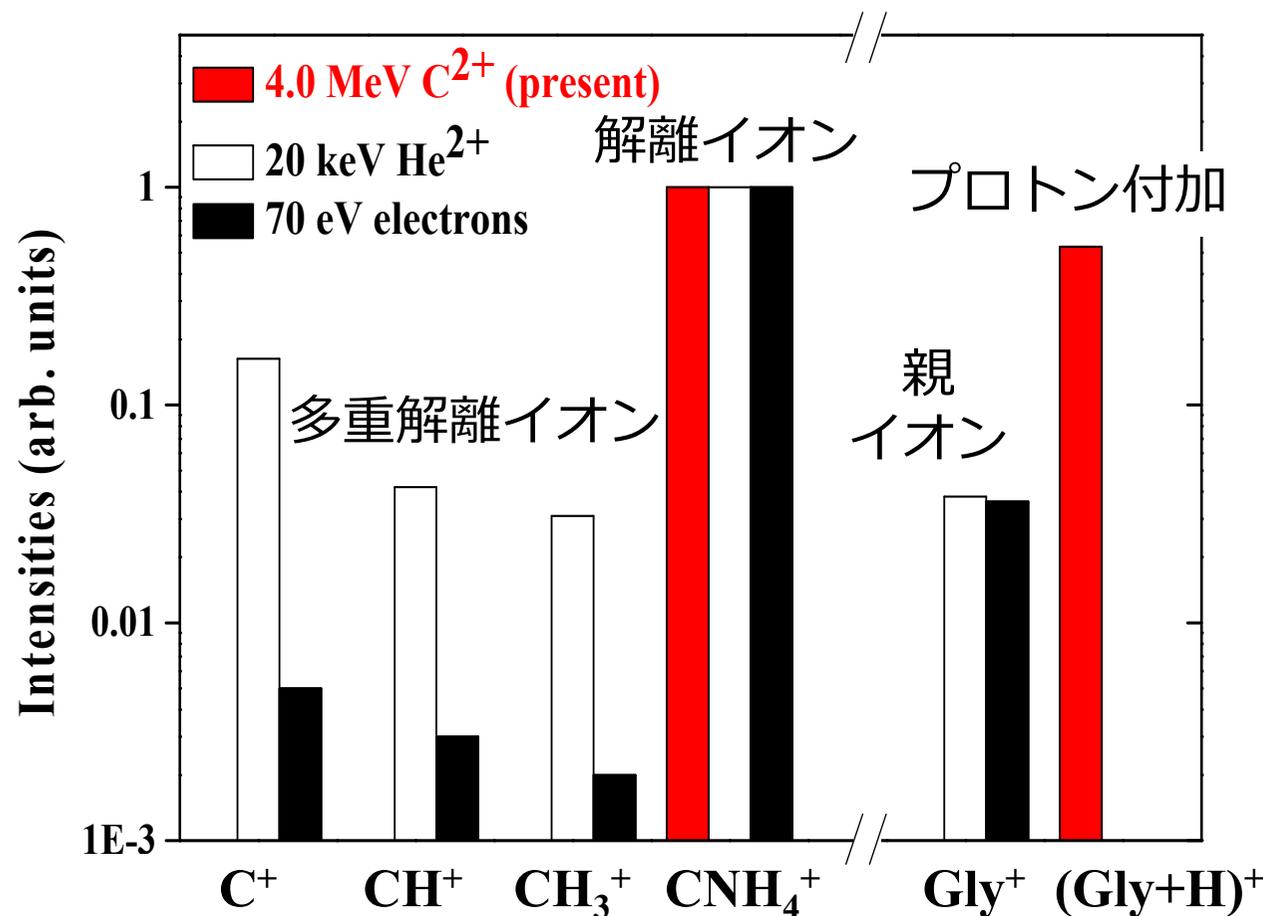


グリシンの濃度が増加するにつれて、収量は減少している



プロトン付加が抑制されている

他研究との比較（気相と液相との違い）



孤立系と比較して

- 多重解離イオンは生成していない

周囲の水分子との衝突を介して、グリシンへ付与されたエネルギーが緩和

- プロトン付加イオンの割合が大きい

周囲の分子との相互作用の影響が大きい

まとめ

高速重イオンの生体影響を模擬するため、真空中液体分子線による水溶液標的への重イオン照射効果を調べた。

反応生成物を二次イオン質量分析により測定し、

①アスコルビン酸水溶液に対するラジカルスカベンジャー効果

②アミノ酸（グリシン）の照射効果

を調べた。

①ラジカルスカベンジャー効果

アスコルビン酸によるスカベンジャー効果が観測

溶液濃度上限値：70 μM

②アミノ酸の照射効果

アミノ酸分子の多重分解が抑制

水分子による遮蔽効果やエネルギー緩和が関与