

革新的実用原子力技術開発費補助事業
(基盤技術分野強化プログラム)

平成 21 年度成果報告書概要版

**Innovative and Viable Nuclear Energy Technology
Development Project (2009)**

生体影響に視点を置いた新しい放射線防護体系
の構築に関する技術開発

平成 22 年 2 月

京都大学
大阪府立大学
長崎大学

本報告書は、京都大学、大阪府立大学と長崎大学が経済産業省からの補助金を受けて実施した技術開発の成果報告書であり、その著作権は上記連携機関に属します。本報告書の一部または全部について使用・転載する場合には、事前に許可を受ける必要があります

要 旨

生体影響に視点を置いた新しい放射線防護体系の構築 に関する技術開発（平成 21 年度事業成果）

Technology development about establishment of a new radio-protective system based on biological effect (2009)

渡邊正己（京都大学原子炉実験所放射線生命科学研究部門）
藤井紀子（京都大学原子炉実験所放射線生命科学研究部門）
児玉靖司（大阪府立大学産学官連携機構先端科学イノベーションセンター）
鈴木啓司（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医療科学専攻）

生体影響に視点を置いた新しい放射線防護体系の構築に関する技術開発に関する技術開発を平成 19 年度より開始した。本報告では平成 21 年度に得た成果について報告する。

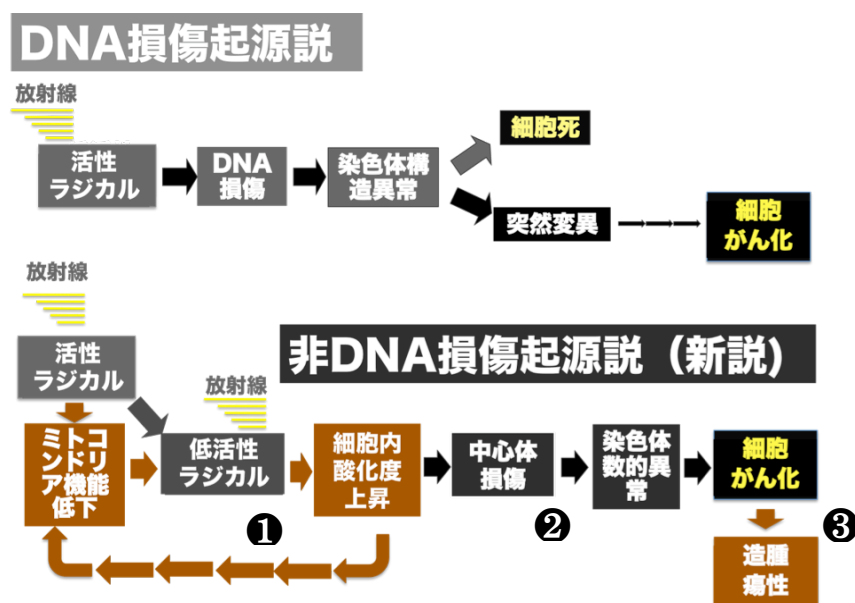
キーワード：放射線防護、低線量放射線、発がん影響、LNT 仮説、発がん機序、放射線、非標的作用、染色体不安定化、バイオドジメトリー、DNA 損傷、皮膚組織

1. 目的

低線量放射線の発がん機構に基盤をおいた低線量被ばくの発がん危険度予測技術を開発するために、生体影響に視点を置いた新しい放射線防護体系の構築に関する技術開発をおこなうことを目的とした。

2. これまでの研究経緯と平成 21 年度の計画

平成 19～20 年度は、京都大学原子炉実験所を拠点として、大阪府立大学および長崎大学との連携によって、発がんの非 DNA 起源説の妥当性を検証するための技術開発研究を実施した。そして、その間に得られた成果は、下図にまとめたように三点に集約される。



- ① 染色体異数化及び細胞がん化の進展は、生体維持に最も重要なミトコンドリア機能の変調と連動して生じている。
- ② 染色体が放射線被ばくすると、被ばく後、中心体の構造異常が引き金になって染色体不安定化が起こり、染色体異数化が生じやすい状態が長期間維持される。
- ③ 染色体が三倍体化した細胞は、造腫瘍性を獲得するが、四倍体化した細胞は、造腫瘍性は獲得しない。染色体異数化は、通常の培養においても高頻度に生ずる現象であり、低線量放射線は直接的に発がんを誘導するのではなく、自然発がんを促進するにすぎない可能性が示唆された。

平成 20 年度までに発見した「放射線発がんの主起源がミトコンドリアの不調に起因する染色体異数化である」という結果は、極めて興味深い知見である。このことは、この事業で掲げた DNA 損傷を起源としない経路が存在するという作業仮説が基本的に正しいことを明確に示している。

こうした成果に基づいて、平成 21 年度には、さらに、我々が掲げる発がん機構の新説を機構面で補強するために当初の技術開発項目に沿って以下に示す 2 項目に焦点を絞り、事業の終了までに学術的に矛盾のない発がん理論を構築することを試みた。

1. 放射線による染色体不安定化誘導機序に関する研究

平成 20 年度までの結果は、テロメアおよびサブテロメアの構造異常は、染色体構造の不安定化の原因となるが、本事業で最も注目する染色体数の不安定化の原因にはなっていないことを明快に示した。そこで、今年度は、第 2 項目の研究と融合させつつ、**染色体数の変化の原因となる細胞内構造の探索**を行う。染色体数の異常のうち、がん化と密接に関わるのは異数化であるということから、分裂時の不均等核分裂が原因である可能性が高い。そこで、中心体を取り巻く細胞核分裂装置の構成成分を標的として**染色体異数化を誘導する機序を解明**する。

2. 染色体異数化が発がん過程で果たす役割に関する研究

放射線発がんには、染色体異数化が重要な役割を果たしていることがわかったが、異数化が生ずるとなぜ発がん形質を発現するのかは明確ではない。そこで、ヒト染色体のライブラリーを独自に作成し、その細胞から作製した染色体を含む微小核を正常二倍体細胞と融合させ人工的に異数化細胞を作成するなどの手法を駆使し、**がん形質発現と染色体異数化の関係**を調べる。

3. 技術開発成果

平成 21 年度に得られた成果は以下の通り集約される。

- [1] 発がんに関わる染色体異数化は、三個以上の中心体を持つ細胞における偽二極分裂に伴って生ずるメロテリック結合が原因となって生じる染色体の取り残しによって生ずることがわかった。(京都大学：参考資料 2)
- [2] 染色体が異数化すると遺伝子発現バランスが大きく変動し、軟寒天コロニー形成能の亢進など、様々ながん関連形質の発現様式が変動することがわかった。(京都大学)
- [3] 染色体が放射線被ばくすると遺伝的不安定な状態に陥り、被ばく後、長期間にわたって染色体の数および構造異常を生じやすい状態で維持されることを再確認した

(大阪府立大学：参考資料 3)。染色体不安定性は、数の異常と構造異常となって現れるが、両者は、異なる経路で誘導されることがわかった（京都大学：参考資料 2、参考資料 5）。遺伝的不安定性は、いずれも子孫細胞に伝搬され、被ばく後 1 年以上たっても細胞内に保存されることがわかった。（長崎大学：参考資料 2）

- [4] 三次元再構築皮膚組織を使用し、53BP-1 フォーカスを指標した被ばく線量息的システムを完成した。この方法では、100mGy 程度の極低線量域においても照射線量とフォーカス数に直線的線量効果関係が存在し、極めて鋭敏な生体線量計となることがわかった。その線量依存性は細胞供与体によって異なることはなかった（長崎大学：参考資料 4）。

4. まとめ

4.1 研究

平成 21 年度は所定の技術開発を実施した。本研究は、平成 19 年度から平成 21 年度までの 3 年間で実施したが、平成 20 年度に引き続き最終年度の平成 21 年度も計画が予定通り達成された。

その結果、DNA 損傷は、被ばく線量に比例して誘導され被ばく線量の鋭敏なバイオマーカーとなることが明らかになった。しかし、放射線発がんの経路には、「DNA 損傷を起源とし突然変異を経由する経路」以外に「非 DNA 損傷を起源とし染色体異数化を経由する経路」が存在することを発見し、それが放射線発がんの主経路であることを明らかにした。

DNA 損傷を起源としない発がん経路では、細胞内ラジカルの亢進によって生ずる中心体の構造異常が起源となって、メロテリック結合を介した染色体取り残しによる染色体異数化を介して発がんに至ることが明らかになった。

これらの結果から、この研究を開始した時点で掲げた「発がんには DNA 損傷を起源とする経路以外に DNA 損傷を起源としない経路が存在する」という作業仮説が妥当であることが確認された。

4.2 人材育成

こうした放射線生物学の独創的研究を通じて、放射線防護分野で必要とされる知識と経験を積んだ人材の育成に努めた。そのために、連携機関が協力して、(1) 放射線生物学のトピックスを教員および学生が担当してレビューする「泉州放射線生物レビューセミナー」を通年で開講するとともに、(2) 学生を国内および国外の放射線生物学の専門家が集う学会へ積極的に出席・発表させ国際的に活躍できる資質を育てることに腐心し、平成 21 年度には、博士 2 名、修士 2 名を輩出した。また、論文博士 1 名を指導した。

平成 19 年度からの 3 年間の累計修了者は、博士課程修了者 14 名、修士課程修了者 13 名、学部学生修了者 9 名となった。博士課程修了者のうち 9 名は、放射線生命科学分野に職を得て研究活動を行っている。

5. 本技術の将来展開

この研究が統合的に完成したことによって、低線量放射線による発がんの主経路は、中心体損傷を起源として染色体異数化を経由する経路であることが明らかになった。この経路で主役を演じる中心体損傷は、平時においてもミトコンドリアにおけるエネルギー産生に伴ってミトコンドリアから漏洩する電子によって細胞内酸化ラジカル量が亢進することによって生じている。すなわち、放射線被ばくは、ミトコンドリア機能不調にし、漏洩電子量を増加させ発がん頻度をかさ上げすると予想される。

このように、発がん経路は、正常の生理活動によっても同じように活性化するので、「低線量放射線域における発がんは、人体における生理反応を原因とする発がん」と区別できず、生理反応による自然発がんの変動の幅に吸収されそれと区別できない」。かつ、我々の成果は、自然細胞がん化は、遺伝子突然変異のように 10^{-5} - 10^{-5} といった稀な現象ではなく、 10^{-2} - 10^{-1} の極めて高い頻度で生ずる現象であることを示唆している。このことは、人間が2人に1人ががんに罹患するという現実と矛盾しない。裏返せば、これらの事実は、細胞がん化の大多数は、細胞の生理活動自身が原因となって生ずる現象であることを強く示唆している。従って、自然放射線量に近い低線量の放射線の発がん影響には、必然的に生理的閾値が存在することになり、従来、放射線防護の基本的概念として採用されてきた「直線-非閾値仮説 (LNT 仮説)」に基づいて構築された「どんなに低線量でも影響を無視できない」とする考え方を見直し、そのことを十分に考慮した放射線防護概念を構築する必要があると思われる。

こうしたことから、学術的には、染色体が異数化するとなぜがん形質が発現するのかといった発がんメカニズムの基本的現象の解明とともに、エネルギー産生に伴う発がんの仕組みといった自然発がんのメカニズムを明らかにすることが重要である。

また、成果の社会的利用という観点からは、今後、我々の成果を、余す所なく国際的学術雑誌に公表するとともに、関連学会における発表を通じて普及を図り、科学的基盤に立った放射線防護の再構築を促す必要がある。それによって放射線防護の目的で定められる被ばく限度線量の軽減化が受入れられ、放射線防護策に対する過剰な投資を避けるなどが期待できる。

ABSTRACT

Technology development about establishment of a new radio-protective system based on biological effects (2009)

Masami Watanabe (Research Reactor Institute, Kyoto University)

Noriko Fujii (Research Reactor Institute, Kyoto University)

Seiji Kodama (Frontier Science Innovation Center, Osaka Prefecture University)

Keiji Suzuki (Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University)

We started technology development about establishment of a new radio-protective system based on biological effects. We present the result that we got in 2009 in this report.

Key words : Radiation protection, Low dose radiation, Radiation carcinogenesis, Linear-non-threshold theory, non-targeted effects, Chromosomal instability, Bio-dosimeter, DNA lesion, Skin three-dimensional culture

1. Purpose

To establishment of system of radiation carcinogenic risk prediction, we develop technology about establishment of a new radio-protective system based on biological effects.

2. Results

Result provided in 2009 is gathered to three points of the following.

- (1) We discovered that direct cause of radiation carcinogenesis was chromosomal aneuploid formation and pseudo-bi-polar division in cells carrying multi-centrosomes produces aneuploid. (Kyoto University)
- (2) We found that when chromosome was irradiated by radiation, it became unstable. The chromosome instability is maintained for a long term and transmitted through several generations (Osaka Prefecture University).
- (3) We established at new bio-dosimeter with human skin equivalent tissue, and found that 53BP-1 focus produced in artificial human skin tissue was able to measure radiation dose around 100 mSv (Nagasaki University).

3. Conclusion

We carried out the predetermined technical development that we prospected in 2007. This study had been done in three years from 2007 to 2009. And we discovered a new route of radiation carcinogenesis started from non-DNA lesion. This discovery strongly suggests that a review of concept of radiation protection based on linear-non-threshold (LNT) hypothesis is necessary.

Because all the plans in the final year were achieved, we believe our purpose of this technical development is proper.

4. This technical prospective development

This technical development clearly suggests that there is physiological-threshold in human body influence of low dose radiation. Therefore, prompt revision of LNT hypothesis is necessary. We can reduce a radiation control dose for the purpose of radiation protection thereby and can avoid an excessive investment for the radio-protective measures.

目 次

1.	はじめに	-----	1
2.	技術開発計画	-----	1
2.1	技術開発計画の概要	-----	1
2.2	平成 21 年度技術開発計画	-----	2
2.3	これまでの研究経緯と平成 21 年度の計画	-----	2
2.4	研究履行体制図	-----	4
2.5	技術開発年次計画	-----	5
3	成果の概要	-----	6
3.1	平成 21 年度の各研究項目の成果と達成度	-----	6
3.1.1	発がんに関する分子マーカーを指標とする 低線量放射線のバイオドジメトリ技術の開 発研究（長崎大学）	-----	6
3.1.2	放射線による染色体不安定化誘導機序に関 する研究(京都大学、大阪府立大学担当)	-----	6
3.1.3	染色体異数化が発がん過程で果たす役割に 関する研究（京都大学担当）	-----	9
3.1.4	人材育成活動（京都大学、大阪府立大学、長 崎大学）	-----	11
3.2	外部発表		
3.2.1	原著論文	-----	11
3.2.2	口頭発表	-----	15
	3.2.2.1 国際学会等発表	-----	15
	3.2.2.2 国内学会等発表	-----	19
3.2.3	学位取得	-----	26
4	連携研究全体のまとめ		
4.1	研究活動	-----	26
4.2	人材育成活動	-----	27
4.3	今後の展開	-----	28
4.4	得られた成果に対する自己評価	-----	29
4.5	本技術の将来展開	-----	29

1 はじめに

原子力や放射線の利用に伴う放射線安全の確保は、放射線の生体に対する影響をもとに放射線被ばく線量を制限することで確保されている。その際、放射線防護の観点から最も配慮されるべき人体影響は、低線量放射線（100 mSv 以下）における致死的な発がん影響であろう。そのため、低線量放射線による発がん機序を明らかにすることを目的とした様々な疫学研究、動物実験が実施されてきた。これらの実験結果は、UNSCEAR（原子放射線の影響に関する国連科学委員会）や ICRP（国際放射線防護委員会）によって定期的に調査され、その解析結果をもとに IAEA（国際原子力機関）での検討を経て、**放射線防護の国際的基準**が示されている。2007 年には、最新の ICRP 勧告がなされ、我が国では、現在、その勧告内容の規制への取り入れについて幅広い検討が行われている。

最近の放射線影響学の研究の進展によって、低線量被ばく時にバイスタンダー効果や遺伝的不安定性などこれまでの確率的標的論では考慮されていなかった現象が誘導され、それらが発がんに係わっている可能性が指摘されるようになってきた。加えて、低線量放射線によって生体内にさまざまなホルミシス効果や放射線適応応答現象が誘導され、それが発がんを抑制する可能性も指摘されるようになってきた。しかし、その詳細な発現機序と相互作用の仕組みは明らかになっていない。そのため、ICRP の新勧告でも、人体に対する放射線影響防護概念として「放射線の生体作用の標的が DNA である」ことに基礎をおく「直線閾値無し仮説（LNT 仮説）」が採用されている。かつ、放射線防護基準値は、依然として原爆被ばく生存者における発がんデータから導かれており、**低線量被ばく時の発がん危険度の予測に様々な不確定要素が残ったままである**ことは否めない。従って、ICRP 新勧告でもヒトにおける放射線発がんの機序を明らかにするために、低線量被ばく時の生体応答の仕組みに関する研究を一層促進する必要性が強く指摘されている。

一方、本研究課題を総括する京都大学・渡邊は、過去 30 年にわたる放射線による細胞がん化研究の成果から、低線量放射線による発がんの経路として、従来受入れられてきた「DNA 損傷→突然変異→細胞がん化」（標的説）という経路以外に「非 DNA 損傷→染色体異数化→細胞がん化」とする経路が存在し、放射線発がんにおいて後者が圧倒的に主要な役割を果たしていると推測し、**「新しい発がん理論」（非 DNA 標的説）**を提案している。もし、この新説が証明されると、現在、発がん機序として受入れられている多段階突然変異説が抱える多くの矛盾を明らかにし、不確定要素が多く残る低線量放射線による発がん機序の正しい理解が進むと期待される。そのことによって、世界中の放射線防護関係者の間で解釈を巡って問題とされている「LNT 仮説に沿って放射線防護基準を策定することの是非」に解答を得ることができるようになると期待できる。

こうした背景にあって、本技術開発事業は、これまでの直線閾値無しモデルで考慮されなかった放射線生物応答を導入し、“放射線発がんに生理的閾値が存在する”ことを科学的に証明するために平成 19 年度から 21 年度の 3 年間で実施した。

2 技術開発計画

2.1 技術開発計画の概要

本技術開発事業は、研究総括の渡邊が、児玉および鈴木を含む共同研究者と過去 30 年以上に渡って積み重ねてきた研究成果をもとに提案している「DNA 損傷を起源としない発がん経路が存在する」とする新仮説の妥当性を平成 19 年度から 21 年度の 3 年間で科学的に

検証することに主眼を置いて実施した。

具体的には、放射線発がんの主たる経路が、従来、受け入れられてきた「DNA 損傷→突然変異→発がん」ではなく、「非 DNA 損傷→染色体異数化→発がん」であるとする推測の真偽を検証することを目標と設定されている。そのために放射線を被ばくした際に誘導される発がんに関与する一連の反応を初期反応から発がんに至る時間経過をあますことなく対象とするために、図 1 に示すように被ばく後の時間で早期、中期、後期に分け、早期の分子反応（被ばく後 1 日以内）を長崎大学・鈴木グループ、中期の遅延型反応（被ばく後 1-数 10 日）を大阪府立大学の児玉グループ、そして後期の晩発反応（数 10 日から数ヶ月）を京都大学の渡邊グループが主として担当しつつ、低線量放射線による発がんの機序の全容を明らかにすることとした。

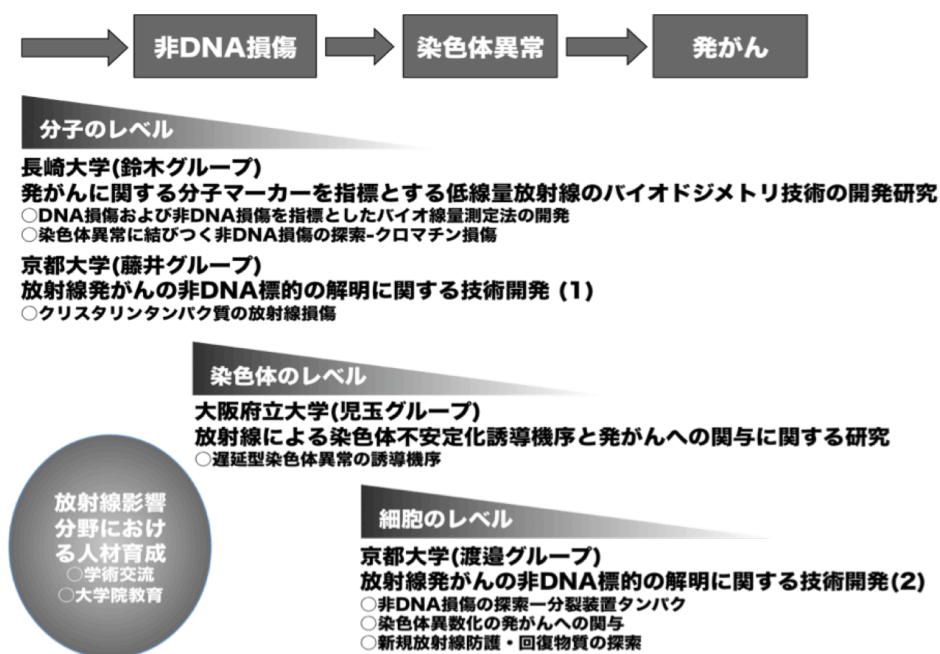


図 1 連携機関の担当する研究対象レベルの模式図

2.2 平成 21 年度技術開発計画

平成 20 年度までの計画は、予想を上回る成果が得られたので、平成 21 年度は、そのプロジェクト全体の目的に沿って、各研究機関は、以下に要約する研究課題に重点を絞りつつ、当初の技術研究課題を継続して実施した。

2.3 これまでの研究経緯と平成 21 年度の計画

平成 19～20 年度は、京都大学原子炉実験所を拠点として、大阪府立大学および長崎大学との連携によって、発がんの非 DNA 起源説の妥当性を検証するための技術開発研究を実施した。そして、その間に得られた成果は、図 2 にまとめたように三点に集約される。

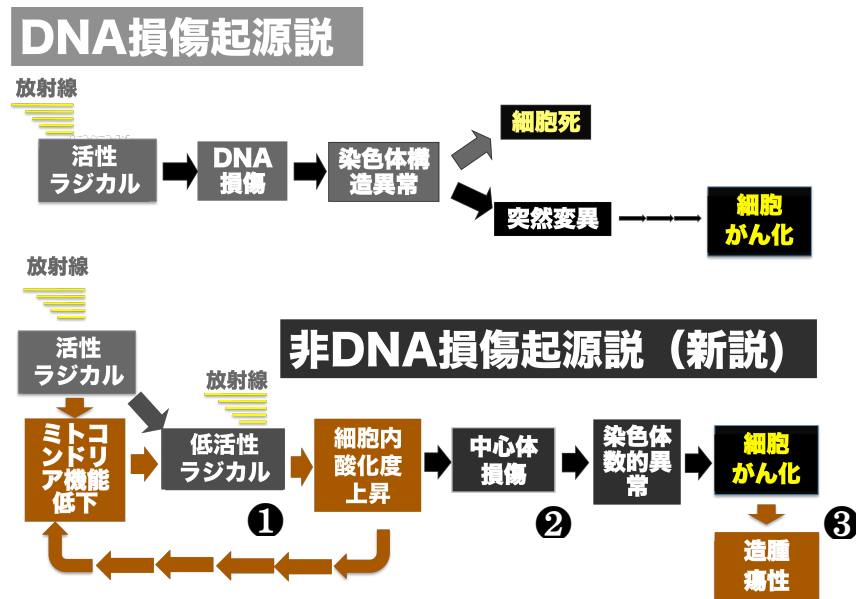


図2 平成20年度までの研究成果

- ①染色体異数化及び細胞がん化の進展は、生体維持に最も重要なミトコンドリア機能の変調と連動して生じている。
- ②染色体が放射線被ばくすると、被ばく後、中心体の構造異常が引き金になって染色体不安定化が起こり、染色体異数化が生じやすい状態が長期間維持される。
- ③染色体が三倍体化した細胞は、造腫瘍性を獲得するが、四倍体化した細胞は、造腫瘍性は獲得しない。染色体異数化は、通常の培養においても高頻度に生ずる現象であり、低線量放射線は直接的に発がんを誘導するのではなく、自然発がんを促進するにすぎない可能性が示唆された。

平成20年度までに発見した”放射線発がんの主起源がミトコンドリアの不調に起因する染色体異数化である”という結果は、極めて興味深い知見である。このことは、この事業で掲げたDNA損傷を起源としない経路が存在するという作業仮説が基本的に正しいことを明確に示している。

こうした成果に基づいて、平成21年度には、さらに、我々が掲げる発がん機構の新説を機構面で補強するために当初の技術開発項目に沿って以下に示す2項目に焦点を絞り、事業の終了までに学術的に矛盾のない発がん理論を構築することを試みた。

[1] 放射線による染色体不安定化誘導機序に関する研究

平成20年度までの結果は、テロメアおよびサブテロメアの構造異常は、染色体構造の不安定化の原因となるが、本事業で最も注目する染色体数の不安定化の原因にはなっていないことを明快に示す。そこで、今年度は、次項目の研究と融合させつつ、**染色体数の変化の原因となる細胞内構造の探索**を行う。染色体数の異常のうち、がん化と密接に関わるのは異数化であるということから、分裂時の不均等核分裂が原因である可能性が高い。そ

こで、中心体を取り巻く細胞核分裂装置の構成成分を標的として染色体異数化を誘導する機序を解明する。

[4] 染色体異数化が発がん過程で果たす役割に関する研究

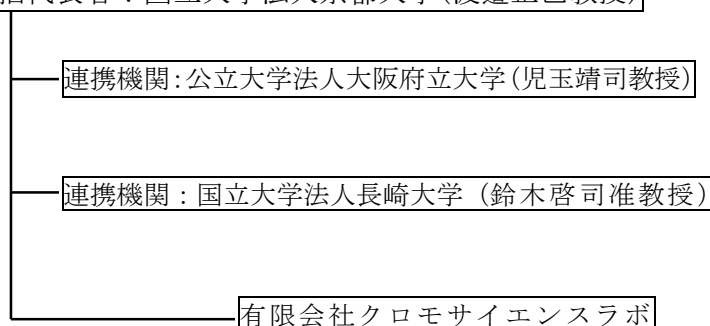
放射線発がんには、染色体異数化が重要な役割を果たしていることが判ったが、異数化が生ずるとなぜ発がん形質を発現するのかは明確ではない。そこで、ヒト染色体のライブラリーを独自に作成し、その細胞から作製した微小核を正常二倍体細胞に融合させ人工的に異数化細胞を作成するなどの手法を駆使し、**がん形質発現と染色体異数化の関係を調べる。**

2.4 研究履行体制図

総括代表機関名：国立大学法人京都大学

事業者名	住所	業務の範囲
国立大学法人京都大学 原子炉実験所 (渡邊正己教授) (藤井紀子教授)	大阪府泉南郡熊取町朝代2丁目1010	放射線発がんの非DNA標的の解明に関する技術開発
公立大学法人大阪府立大学 (児玉靖司教授)	大阪府堺市中区学園町1-1	放射線による染色体不安定化誘導機序と発がんへの関与に関する研究
国立大学法人長崎大学 (鈴木啓司准教授)	長崎県長崎市文教町1-14	発がんに関する分子マーカーを指標とする低線量放射線のバイオドジメトリ技術の開発研究
有限会社クロモサイエンスラボ	札幌市白石区南郷通2丁目南2-5-202	マウスマルチカラーFISH解析にかかるサンプル調整

総括代表者：国立大学法人京都大学(渡邊正己教授)



2.5 技術開発年次計画

技術開発題目：生体影響に視点をおいた新しい放射線防護体系の構築に関する技術開発

技術開発項目	担当機関等	平成 19 年度	平成 20 年度	平成 21 年度
1.放射線発がんに関与するタンパク損傷に関する研究	京都大学	←-----	-----	-----→
2.放射線による染色体不安定化誘導機序に関する研究	京都大学 大阪府立大学	←-----	-----	-----→ 重点化
3.染色体異数化が発がん過程で果たす役割に関する研究	京都大学	←-----	-----	-----→ 重点化
4.新しい発がん機構に基づいた放射線発がん防護剤の探索と実用化研究	京都大学	←-----	-----	-----→
5.低線量放射線の生物学的指標を用いた低線量放射線測定技術の開発	長崎大学	←-----	-----	-----→
6.新しい発がん機構仮説を取り込んだ放射線防護体系および人材育成活動の提案活動	京都大学 大阪府立大学 長崎大学	←-----	-----	-----→

3 成果の概要

3.1 平成 21 年度の成果とその達成度

3.1.1 発がんに関する分子マーカーを指標とする低線量放射線のバイオドジメトリ技術の開発研究（長崎大学担当）

鈴木のグループ(長崎大学)は、生体被ばく量を鋭敏に測定するために定量的バイオドジメトリ技術の開発をおこなった。そのために、外部被ばくに対して最初に暴露される皮膚組織における被ばく線量を測定するために人工三次元構築正常ヒト組織を用いた放射線被ばくモデルの確立をめざし、本事業の3年間で放射線によって誘導される DNA 二重鎖切断を DNA 損傷チェックポイント因子であるリン酸化 ATM および 53BP1 フォーカス数で免疫蛍光染色法により計測することによって DNA 二重鎖切断の実数を定量する技術を開発した。図 3 に放射線被ばくによって人工三次元構築正常ヒト組織に生じた 53BP1 フォーカスの写真を示す。

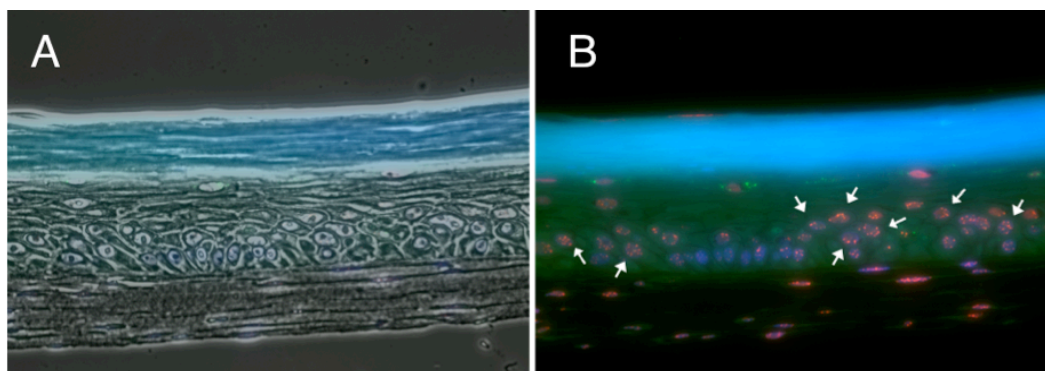


図 3 再構築正常ヒト組織に検出された 53BP1 フォーカス
(A) 透過光観察像、(B) 蛍光観察像(白→は)フォーカスが観察される核を示す)

フォーカス数と被ばく線量との間の線量効果関係を検討した結果、100 mGy から 1000 mGy までの線量域では、フォーカス数と被ばく線量との間に直線関係が存在、極めて鋭敏に線量測定が出来ることを明らかにした。

平成 21 年度の結果から、これらのフォーカスの出現数は、放射線照射 1 時間後にピークを迎えたのち、時間経過とともに減少することが判った。この動態は、放射線照射後の DNA 二重鎖の消長と一致し DNA 損傷の修復過程をあらわしている。

これらの結果は、DNA 二重鎖切断が放射線被ばく量を推定するために利用できることを再確認したが、その誘導パターンは、低線量域でも線量に対し直線的関係にあり、低線量域で誘導されやすいという細胞がん化パターンと全く一致せず、放射線発がんの原因ではない可能性を示唆するものであった。

目標到達度：当初の予想目標に到達成果が得られた(100%)。

3.1.2 放射線による染色体不安定化誘導機序に関する研究(京都大学、大阪府立大学担当)

放射線発がんのメカニズムは、様々な観点から解析することが望まれる。がん細胞に

共通する最大の特徴の一つは、染色体不安定性を示すことである。児玉のグループ(大阪府立大学)は、この特徴に着目し、放射線被ばくによって染色体不安定化が生じることが、発がんおよびその後のがんの悪性化の進展に大きく寄与している予想している。そこで、彼らは、放射線を照射した染色体を放射線が照射されていない細胞に微小核移入法で導入

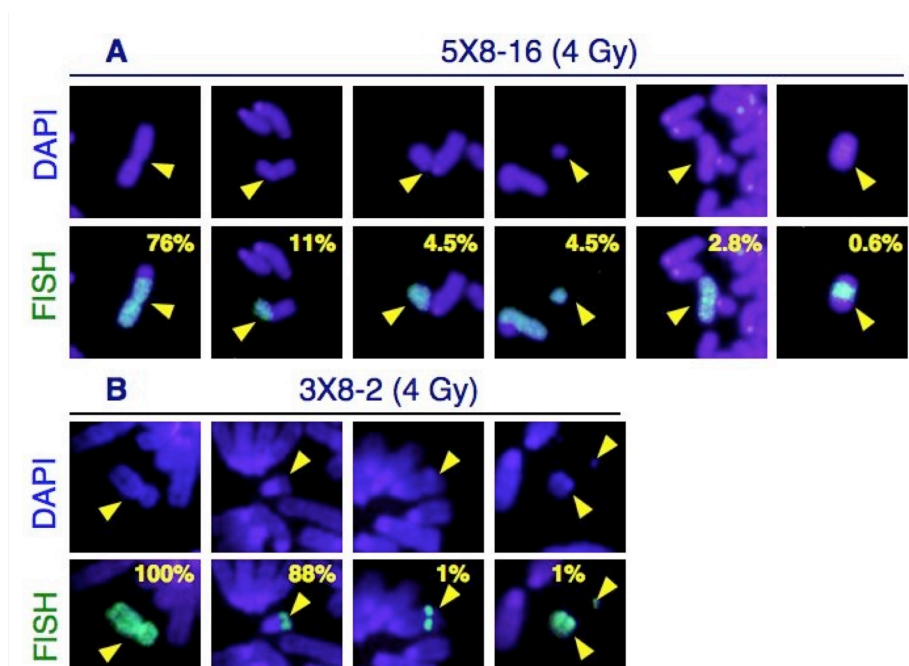


図4 被ばく8番染色体の不安定化 A, 5X8-16細胞, 及びB, 3X8-2細胞中に存在する4Gy被ばくしたヒト8番染色体をFISH法で検出した。8番染色体の欠失やマウス染色体との転座など複数の異なった染色体異常が見られる。画像内の数値は、その異常を持つ細胞の割合(%)を示す。

し、染色体不安定性を生ずるかどうかを検討した。その解析例を図4に示した。

その結果、被ばくしない染色体を導入された細胞では、染色体の構造異常は全く観察されなかったが、4GyのX線を被ばくした染色体を移入された細胞では、30%以上の細胞で高頻度に染色体構造異常が観察され、染色体の不安定化が生じていることがわかった。さらに、その性質は、子孫細胞に伝搬され長期間にわたって維持されることがわかった。放射線は、染色体不安定化を誘導することを発見した。

渡邊らの研究グループ(京都大学)は、平成20年度までの研究成果で、放射線照射後に誘導されたがん細胞は、その由来動物の種(ハムスター、マウス、ラット)に関係なく、かつ、発がん要因(放射線、高密度培養ストレス)の違いによらず共通した変化として染色体異数化が見られることを明らかにし、染色体異数化が発がんの普遍的で鍵となる変化であると予想してきた。マルチカラーFISH法による詳細な解析をおこなうと、がん化に伴って増加する染色体異常は、染色体構造異常でなく染色体異数化であることがわかった。そこで、平

成 21 年度には、染色体異数化の引き金になる細胞内標的の探索と染色体異数化を引き起こす仕組みについて調査をおこなった。

平成 20 年度までの結果は、テロメアおよびサブテロメアの構造異常は、染色体構造の不安定化の原因となるが、本事業で最も注目する染色体数の不安定化の原因にはなっていないことを明快に示した。テロメアの構造異常は、染色体の末端融合を引き起こし、二動原体の形成を促進するが、その異常を持った染色体は、切断-再結合を経なければ生存できず、多くは、致命的であり、染色体異数化の原因にはならない。そこで、平成 21 年度は、中心体の数及び構造異常がどのような仕組みで染色体異数化を引き起こすか？に焦点をあて研究をおこなった。

その結果、放射線照射および高密度培養のいずれの処理によっても、中心体の数の異常が対照群の 4～5 倍程度の高頻度で誘導されることがわかった。加えて、この現象は、通常のエネルギー産生に伴ってミトコンドリアから漏洩する電子が引き金によって生成する細胞内酸化ラジカル、あるいは、その派生ラジカルが駆動力となって進行していることが判った。ミトコンドリアに置けるエネルギー産生に伴って産生される酸化ラジカルが密接に関与し、ビタミン C 処理によって効率よく抑制されることがわかった。

また、中心体数の変化を生じた細胞のうち、染色体異数化は、中心体数が増加した細胞(多中心体)が、多極分裂ではなく二極分裂する際に起きることがわかった。その予想図を図 5 にしめた。

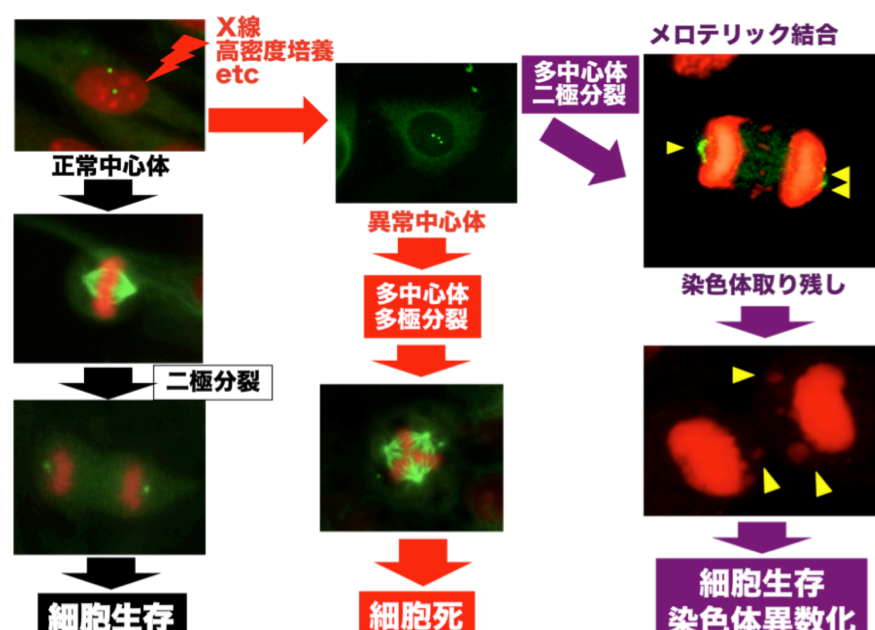


図 5 染色体異数化を誘導する経路。細胞の分裂には中心体が重要な役割を果たし、通常は、2 個の中心体が二極を形成し遺伝物質の二分化を起こす（左）。放射線照射などの処理は、中心体の数の異常を誘導する、その後、多極分裂を起こす（中央）と核細胞に分配される遺伝物質に大幅な欠損を生ずる可能性が高く、細胞は死に至る頻度が高い。しかし、多中心体細胞であっても中心体が二極に移動し、分裂を起こすと、一部の染色体の動原体に複数の紡錘子が付着する (meroteretic attachment) ことによって、分裂時に取り残される染色体が出現する（右）。その場合、遺伝情報の大幅な欠損と伴うことなく、染色体異数化が起きる。

通常、正常細胞は、分裂に先立って中心体の複製が起こり、分裂期には、二個の中心体が両極にわかれ紡錘子で染色体と結合し遺伝子を二分し二つの娘細胞を生じる(図 5 左)。こうして生じた細胞は、いずれも同じ遺伝情報を持ち生存できる。一方、三個以上の中心体を持つ細胞は、通常、多極分裂を起こす。(図 5 中央) この場合、本来なら 2 個の細胞に分配されるべき遺伝情報が 2 個以上の細胞で分配されることになるので、個々の細胞に分配される遺伝情報に大幅な不足が生ずる確率が高く、ほとんどの場合、致死的であると考えられる(図 5 中央)。しかし、我々は、今回、三個以上の中心体を持った細胞でも、分裂に際し、それらが二極に纏まることで多極分裂ではなく二極分裂を起こすと、一見、正常な細胞分裂が起きることを発見した。しかし、詳細に調べると、多中心体で二極分裂が起きると、各中心体極から延びた二本以上の紡錘子が染色体の動原体に結合する(メロテリック結合)現象が高頻度に関わり、その染色体は、両極に旨く牽引されず、分裂の際に取り残され、細胞分裂完了後、微小核形成に繋がるということが判った(図 2 右)。この場合、染色体 1 本単位の遺伝子の分配アンバランス、すなわち染色体の異数化を起こすが、遺伝情報の大幅な欠損は起こりにくく、細胞は生存する可能性が高い。タンパクは、DNA と異なり、損傷を受けて機能が不調になっても、その青写真である DNA が正常に保たれていれば容易に再生できる。中心体の場合も同様と考えられる。従って、重要遺伝子に構造異常が起き、遺伝情報が非可逆的に変化を受けた場合に比べ、細胞を死に導く可能性は格段に低いと考えられる。事実、我々の結果では、放射線照射や高密度培養による生理的ストレスは、細胞集団の細胞内酸素ラジカル量を平常時の 4~5 倍に増加させるが、がん化した細胞の細胞内酸化度が亢進したまま維持されているケースはほとんどない。

この発見は、DNA 損傷ではなくタンパク損傷(中心体損傷)が引き金となり染色体異数化が生ずる経路が存在することを明確に示し、本技術開発補助事業開始時に我々が掲げた「DNA 損傷を起源としない発がん経路が存在する」という仮説の正当性を証明するものである。

目標到達度：当初の予想目標に到達成果が得られた(100%)。

3.1.3 染色体異数化が発がん過程で果たす役割に関する研究(京都大学担当)

放射線発がんには、染色体異数化が重要な役割を果たしていることが判ったが、異数化が生ずるとなぜ発がん形質を発現するのかは明確ではない。そこで、ヒト染色体のライブラリーを独自に作成し、その細胞から作製した微小核を正常二倍体細胞に融合法させ人工的に異数化細胞を作成するなどの手法を駆使し、**がん形質発現と染色体異数化の関係を**調べた。この研究では、正常ヒト細胞に、正常ヒト染色体を微小核融合法で導入した。導入する染色体には、融合細胞選択のために必要な薬剤耐性遺伝子を導入し、受側細胞の染色体を区別した。図 6 には、8 番染色体を導入して作製した融合細胞の染色体をマルチカラー蛍光染色法で分染した染色体をしめすが、三倍体化した 8 番染色体のうち 1 本に導入染色体に含まれるネオマイシン耐性遺伝子が存在することがわかる。染色体が三倍体化した細胞における遺伝子発現状態を DNA アレイ法で解析したところ、導入した 8 番染色体に存在する遺伝子の発現量は、染色体が 2 本の細胞における発現量のおよそ 1.3 倍に増加した。しかし、驚くことに、それ以外の染色体の発現量は、大多数で二倍体細胞における発現量の 70~80%に低下していた。染色体のバランスが変化することによって、遺伝子の存在バランスが変化することで、遺伝子の発現状態が大きく変化することを意味している。加えて、三倍体化する染色体の種類の違いで、発現する形質が異なることがわかった。こうした現象が生ずる仕組みは、本事業では解明できなかったが、染色体数の変化がダイナミックに遺伝情報発現に影響することを意味しており、最近注目されながらその調節機構が明らかにされていない非遺伝的(エピジェネティック)な遺伝子発現調節の例として極めて貴

重な発見である。これが、染色体異数化によって、遺伝子の構造変化（突然変異）を介することなく細胞ががん化する駆動力となっている可能性は高い。

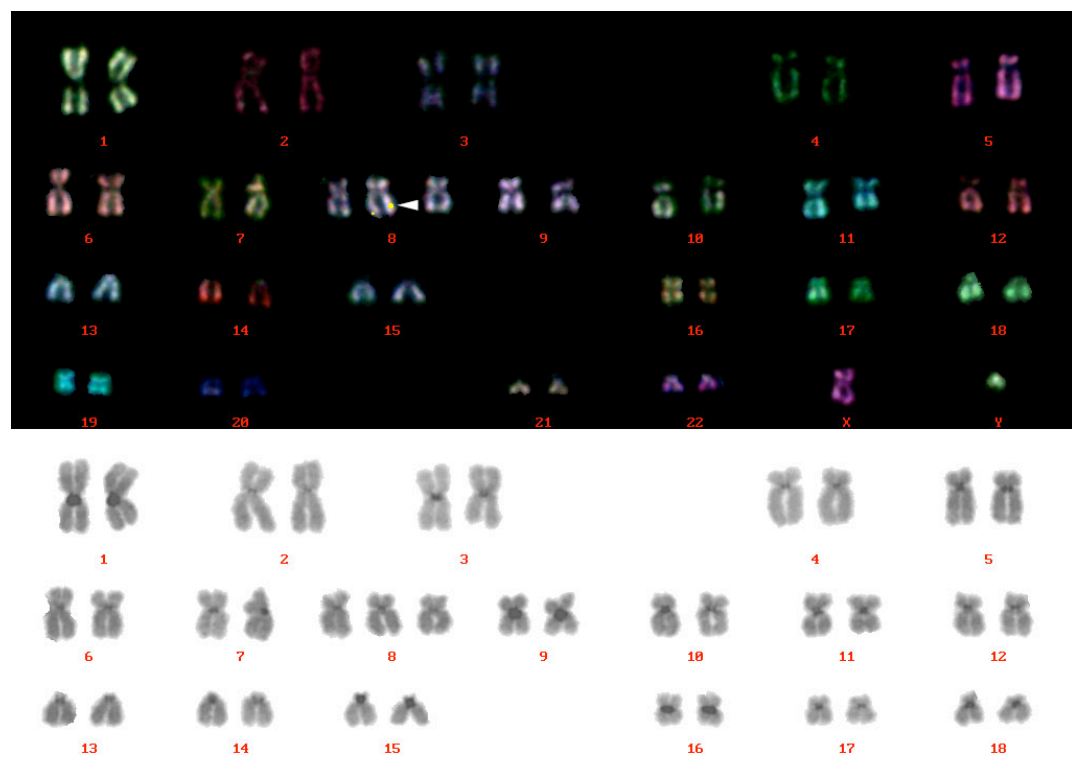


図 6 微小核融合法により作製された 8 番染色体の三倍体化が生じたヒト細胞の核型のマルチカラー蛍光染色法 (M-FISH) による解析例。白矢印ヘッドで示す白色に染色された部分に導入された 8 番染色体を示すネオマイシン耐性遺伝子が存在する。

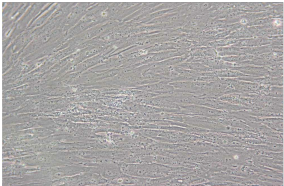
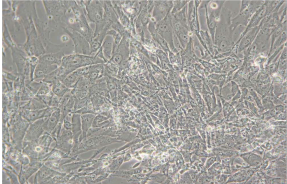
三倍体化した 染色体番号	新しく獲得した形質	
#1	基質非依存性増殖能の獲得	 HE35-1 (TPDN42.7)
#6	変化なし	
#7	突然変異感受性の上昇	
#8	基質非依存性増殖能の獲得 細胞接触阻害能の喪失 細胞の分裂寿命の延長 リン酸化H2AXフォーカスの形成率の上昇	 HE35(Neo8)-1 (TPDN43.0)

図 7 三倍体化したヒト細胞で発現した各種形質。右図は、ヒト胎児由来初代培養細胞に 8 番染色体を導入した際に、見られた細胞接触増殖阻止能を喪失した細胞の写真（右下）。

目標到達度：当初の予想目標に到達する成果が得られた(100%)。

3.1.4 人材育成活動（京都大学、大阪府立大学、長崎大学）

本事業の結果は、我々が掲げた「非 DNA 標的を起源とする発がん経路が存在する」という作業仮説が正しいことを明確に示している。このことは、放射線発がんは DNA 損傷を起源として誘導されるとする既存の放射線防護概念に疑問を投げかけるものである。

- [1] そのため、我々は、平成 21 年度には、特に、研究成果を原著論文および学会発表を通じて広く公表し、非 DNA 損傷を起源とした放射線発がん経路の存在を認知させることに腐心し、DNA 損傷を起源とする発がん経路に立脚して構築されている既存の放射線防護概念の再検討が必要なことを指摘した。
- [2] 学生を積極的に国内外の放射線生物学関連の専門学会に出席させ、この分野の専門家との討論・交流を通じた多彩な経験を教育に利用した。平成 21 年度には、博士号取得者 2 名(長崎大学)、修士号取得者 3 名(京都大学、大阪府立大学)を輩出した。
- [3] 平成 21 年度も引き続き放射線影響分野の深い知識を持つ人材を育成するために京都大学と大阪府立大学が協力して、毎月 1 回の頻度で泉州放射線生物レビューセミナーを開催した。このレビューセミナーでは、教員および学生の区別なく毎回 2 名が担当し、放射線生物学で注目されているテーマについてレビューを纏め、各人 1 時間程度の講演とそれに続き 30 分程度の討論をおこなう形式で実施したが、放射線生物学に対する幅広い知識の習得に役に立った。

3.2 外部発表(本事業実施期間中の成果を年度別に示した。)

3.2.1 原著論文(研究分担者は太字、学生は下線で示した。)

2009

- 1. Mori Y, Aki K, Tajima S, Nagai R, Kaji Y, Yoshii H, Yamamoto N, Fujii N, **Watanabe M**, Kinouchi T, **Fujii N**: Advanced glycation end products and racemization of aspartyl residues in proteins of UV B irradiated skin. *in preparation*, 2010.
- 2. Asagoshi K, **Tano K**, Chastain II PD, Adachi N, Sonoda E, Kikuchi K, Koyama H, Nagata K, Kaufman DG, Takeda S, Wilson SH, **Watanabe M**, Swenberg JA, Nakamura J: FEN1 functions in long patch base excision repair under conditions of oxidative stress in vertebrate cells. *Mol Cancer Res.* in press.
- 3. Masunaga SI, Tano K, Nakamura J, **Watanabe M**, **Kashino G**, Takahashi A, Tanaka H, Suzuki M, Ohnishi K, Kimase Y, Lui Y, Ohnishi T, Ono K: Usefulness of hexamethylenetetramine as an adjuvant to radiation and cisplatin in the treatment of solid tumors: its independency of p53 status. *J Radiat Res.* **51(1)**: 27-35, 2010.
- 4. **Suzuki K**, **Kodama S**, **Watanabe M**: Role of Ku80-dependent end-joining in delayed genomic instability in mammalian cells surviving ionizing radiation. *Mutation Res.* in press.
- 5. **Suzuki K**, **Kashino G**, **Kodama S**, **Watanabe M**: Long-term persistence of X-ray-induced genomic instability in quiescent normal human diploid cells. *Mutat Res.* **671(1-2)**: 33-39, 2009.
- 6. Ariyoshi K, **Suzuki K**, Goto M, Oshimura , Ishizaki K, **Watanabe M**, **Kodama S**: Introduction of a normal human chromosome 8 corrects abnormal phenotype of Werner syndrome cells immortalized by expressing an hTERT gene. *J Radiat Res.*

- 50(3):** 253-259, 2009.
7. Pachkowski BF, **Tano K**, Afonin V, Elder RH, Takeda S, **Watanabe M**, Swenberg JA, Nakamura J: Cells deficient in PARP-1 show an accelerated accumulation of DNA single strand breaks, but not AP sites, over the PARP-1-proficient cells exposed to MMS. *Mutation Res.* **671(1-2):** 93-99, 2009.
 8. **Kashino G**, Hohdoh T, Nariyama N, Umetani K, Ohigashi T, Shinohara K, Kurihara A, Fukumoto M, Tanaka H, Maruhashi A, Suzuki M, Kinashi Y, Liu Y, Matsunaga S, **Watanabe M**, Ono K: Induction of DNA double-strand breaks and cellular migration through bystander effects in cells irradiated with the slit-type microplannar beam of the Spring-8-synchrotron. *Int. J Radiation Oncology Biol Phys.* **74(1):** 229-236, 2009.
 9. Takada S, Inoue E, **Tano K**, Yoshii H, Abe T, Yoshimura A, Akita M, Tada S, **Watanabe M**, Seki M, Enomoto T: Generation and characterization of cells that can be conditionally depleted of mitochondrial SOD2. *Biochem Biophys Res Commun.* **379(2):** 233-238, 2009.
 10. Toyokuni H, Maruo A, **Suzuki K**, **Watanabe M**: The contribution of radiation-induced large deletion of the genome to chromosomal instability. *Radiat Res.* **171(2):** 198-203, 2009.
 11. Yoshii H, **Watanabe M**: Intervention of oxygen-control ability to radiation sensitivity, cell aging and cell transformation. *J Radiat Res(Tokyo).* **50(2):** 127-137, 2009.
 12. Yoshikawa T, **Kashino G**, Ono K, **Watanabe M**: Phosphorylated H2AX foci in tumor cells have no correlation with their radiation sensitivities. *J Radiat Res(Tokyo).* **50(2):** 151-160, 2009.
 13. **Watanabe M**, Yoshii H: Target of radiation carcinogenesis is protein: Becoming triploid is proximate cause of cell transformation. in *"Radiation Health Risk Sciences"*, eds. Nakashima M, Takamura N, Tsukasaki K, Nagayama Y, Yamashita S, pp. 212-215, Springer, 2009.
 14. Masunaga SI, Kono K, Nakamura J, **Tano K**, Yoshida H, **Watanabe M**, Kashino G, Suzuki M, Kinashi Y, Liu Y, Ono K: Usefulness of hexamethylenetetramine in combination with chemotherapy using free and pegylated liposomal doxorubicin *in vivo*, referring to the effect on quiescent cells. *Oncol Rep.* **21(5):** 1307-1312, 2009.
 15. Masunaga SI, **Tano K**, **Watanabe M**, Kashino G, Suzuki M, Kinashi Y, Ono K, Nakamura J: Evaluation of the potential of hexamethylenetetramine, compared with tirapazamine, as a combined agent with gamma-irradiation and cisplatin treatment *in vivo*. *Br J Radiol.* **82(977):** 392-400, 2009.
 16. Hori M, **Suzuki K**, Udonon MU, Yamauchi M, Mine M, **Watanabe M**, Kondo S, Hozumi Y: Establishment of ponasterone A-inducible the wild-type p53 protein-expressing clones from HSC-1 cells, cell growth suppression by p53 expression and the suppression mechanism. *Arch Dermatol Res.* **301(9):** 631-646, 2009.
 17. Masunaga SI, **Tano K**, Nakamura J, **Watanabe M**, **Kashino G**, Suzuki M, Kinashi Y, Ono K: Adverse effect of mild temperature hyperthermia combined with hexamethylenetetramine in the treatment of solid tumors: compared with its effect combined with tirapazamine. *Exp Ther Med.* **1:** 169-174, 2010.
 18. Kobayashi Y, Funayama T, Hamada N, Sakashita T, Konishi T, Imaseki H, Yasuda K,

- Hatashita M, Takagi K, Hatori S, **Suzuki K**, Yamauchi M, Yamashita S, Tomita M, Maeda M, Kobayashi K, Usami N, Wu L: Microbeam irradiation facilities for radiobiology in Japan and China. *J Radiat Res. Suppl A*: **A29-A47**, 2009.
19. Naruke Y, Nakashima M, **Suzuki K**, Kondo H, Hayashi T, Soda M, Sekine I: Genomic instability in the epidermis induced by atomic bomb (A-bomb) radiation: a long-lasting health effect in A-bomb survivors. *Cancer*. **115(16)**: 3782-3790, 2009.
 20. Matsuse M, Mitsutake N, Nishihara E, Rogounovitch T, Saenko V, Rumyantsev P, Lushnikov E, **Suzuki K**, Miyauchi A, Yamashita S: Lack of GNAC hotspot mutation in papillary thyroid carcinomas. *Thyroid*. **19(8)**: 921-922, 2009.
 21. Matsuse M, Mitsutake N, Rogounovitch T, Saenko V, Nakazawa Y, Rumyantsev P, Lushnikov E, **Suzuki K**, Yamashita S: Mitation analysis of RAP1 gene in papillary thyroid carcinoma. *Endocr J*. **56(1)**: 161-164, 2009.
 22. Takada S, Inoue E, **Tano K**, Yoshii H, Abe T, Yoshimura A, Akita M, Tada S, **Watanabe M**, Seki M, Enomoto T: Generation and characterization of cells that can be conditionally depleted of mitochondrial SOD2. *Biochem Biophys Res Commun*. **379**: 233-238, 2009.

2008

1. Hamamoto T, **Suzuki K**, Yamauchi M, **Kodama S**, Sasaki H, **Watanabe M**: p53-status-dependent sensitization of human tumor cells to hyperthermia by plant flavonol. *Int J Hyperthermia*. **24(5)**: 415-424, 2008.
2. Yamauchi M, Oka Y, Yamamoto M, Niimura K, Uchida M, **Kodama S**, **Watanabe M**, Sekine I, Yamashita S, **Suzuki K**: Growth of persistent foci of DNA damage checkpoint factors is essential for amplification of G1 checkpoint signaling. *DNA Repair (Amst)*. **7**: 405-417, 2008.
3. Fujii N, Hisano T, Fujii N: Study of subunit interactions of α A- and α B-crystallin and the effects of gamma-irradiation on their interactions by surface plasmon resonance. *Biochim Biophys Acta*. **1784**: 1507-1513, 2008.
4. Harada T, **Kashino G**, **Suzuki K**, Matsuda N, **Kodama S**, **Watanabe M**: Different involvement of radical species in irradiated and bystander cells. *Int J Radiat Biol*. **84(10)**: 809-814, 2008.
5. Kobayashi J, Iwabuchi K, Miyagawa K, Sonoda E, **Suzuki K**, Takata M, Tauchi H: Current topics in DNA double-strand break repair. *J Radiat Res*. **49**: 93-103, 2008.
6. Naruke Y, Nakashima M, **Suzuki K**, Matsuu-Matsuyama M, Shichijo K, Kondo H, Sekine I: Alteration of p53-binding protein 1 expression during skin carcinogenesis: association with genomic instability. *Cancer Sci*. **99**: 946-951, 2008.
7. Nakashima M, **Suzuki K**, Meirmanov S, Naruke Y, Matsuu-Matsuyama M, Shichijo K, Saenko V, Kondo H, Hayashi T, Ito M, Yamashita S, Sekine I: Foci formation of p53-binding protein 1 in thyroid tumors: activation of genomic instability during thyroid carcinogenesis. *Int J Cancer* **122**: 1082-1088, 2008.
8. Nakazawa Y, Saenko V, Rogounovitch T, **Suzuki K**, Mitsutake N, Matsuse M, Yamashita S: Reciprocal paracrine interactions between normal human epithelial cells and mesenchymal cells protect cellular DNA from radiation-induced damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. **71**: 567-577, 2008.
9. 渡辺正己: 低線量放射線の生体影響を修飾する現象—適応応答、バイスタンダー効果、遺伝的不安定性と放射線ホルミシス、*原子力 eye* **54**: 22-25, 2008.

10. **Watanabe M**, Yoshii H: Target of radiation carcinogenesis is protein: Becoming triploid is proximate cause of cell transformation. In “*Radiation Health Risk Sciences*”, edited by Nakashima M, Takamura N, Tsukasaki K, Nagayama Y, Yamashita S, Springer, pp 212-215, 2009.
11. 渡邊正己、吉居華子、藤井亜希子：海洋微生物をソースとしたメラニン生成抑制性能を有する微生物の探索とメラニン生成抑制剤開発、微生物によるものづくり、シーエムシー出版、pp 214-218、2008.
12. 菅原努、渡邊正己：マウスとヒト、環境と健康、**21**: 2-4、2008.

2007

1. **Kashino G**, Prise KM, **Suzuki K**, Matsuda N, **Kodama S**, Suzuki M, Nagata K, Kinashi Y, Masunaga S, Ono K, **Watanabe M**: Effective suppression of bystander effects by DMSO treatment of irradiated CHO cells. *J Radiat Res.* **48(4)**: 327-333, 2007
2. Hamamoto T, **Suzuki K**, **Kodama S**, Sasaki H, Abe K, Hayashi T, **Watanabe M**: Correlation of malignant phenotypes of human tumour cell lines with augmented expression of Hsp72 protein measured by laser scanning cytometry. *Int J Hyperthermia.* **23(4)**: 363-370, 2007
3. Mukaida N, **Kodama S**, **Suzuki K**, Oshimura M, **Watanabe M**: Transmission of genomic instability from a single irradiated human chromosome to the progeny of unirradiated cells. *Radiat Res.* **167(6)**: 675-681, 2007
4. Ariyoshi K, **Suzuki K**, Goto M, **Watanabe M**, **Kodama S**: Increased chromosome instability and accumulation of DNA double-strand breaks in Werner syndrome cells. *J Radiat Res.* **48(3)**: 219-231, 2007
5. **Kashino G**, **Suzuki K**, Matsuda N, **Kodama S**, Ono K, **Watanabe M**, Prise KM: Radiation induced bystander signals are independent of DNA damage and DNA repair capacity of the irradiated cells. *Mutat Res.* **619(1-2)**: 134-138, 2007
6. Sonoda E, Zhao GZ, Kohzaki M, Dhar PK, Kikuchi K, Redon C, Pilch DR, Bonner WM, Nakano A, **Watanabe M**, Nakayama T, Takeda S, Takami Y: Collaborative roles of gammaH2AX and the Rad51 paralog Xrcc3 in homologous recombinational repair. *DNA Repair (Amst).* **6(3)**: 280-292, 2007.
7. Ishikawa A, Kitamura Y, Ozeki Y, **Watanabe M**: Different responses of shoot and root cultures of *Glehnia littoralis* to yeast extract. *J Nat Med.* **61**: 30-37, 2007.
8. **Kohzaki M**, Hatanaka A, Sonoda E, Yamazoe M, Kikuchi K, Trung NV, Szuts D, Sale JE, Shinagawa H, **Watanabe M**, Takeda S: Cooperative roles of vertebrate *Fbh1* and *Blm* DNA helicases in avoidance of crossovers during recombination initiated by replication fork collapse. *Mol Cell Biol.* **27(8)**: 2812-2820, 2007.
9. Horikawa-Miura M, Yoshida M, Okumura Y, Mori T, **Watanabe M**, Matsuda N: The higher lethality of UVB radiation to cultured human cells is associated with the specific activation of a DNA damage-independent signaling pathway. *Radiat Res.* **167**: 655-662, 2007.
10. Tano K, Nakamura J, Asagoshi K, Arakawa H, Sonoda E, Braithwaite EK, Prasad R, Buerstedde JM, Takeda S, **Watanabe M**, Wilson SH: Interplay between DNA polymerases α and λ in repair of oxidation DNA damage in chicken DT40 cells. *DNA repair(Amst).* **6(6)**: 869-875, 2007.

11. Ridpath JR, Nakamura A, **Tano K**, Luke AM, Sonoda E, Arakawa H, Buerstedde JM, Gillespie DA, Sale JE, Yamazoe M, Bishop DK, Takata M, Takeda S, **Watanabe M**, Swenberg JA, Nakamura J: Cells deficient in the FANC/BRCA pathway are hypersensitive to plasma levels of formaldehyde. *Cancer Res.* **67(23)**: 11117- 11122, 2007.
12. Fujii N, Nakamura T, Sadakane Y, Saito T, **Fujii N**: Differential susceptibility of alpha A- and alpha B-crystallin to gamma-ray irradiation. *Biochim Biophys Acta.* **1774**: 345-350, 2007.
13. Kato T, Kanemura Y, Shiraishi K, Miyake J, **Kodama S**, Hara M: Early response of neural stem/progenitor cells after X-ray irradiation in vitro. *Neurorep.* **18**: 895-900, 2007.
14. Yoshida MA, Hayata I, Tatenno H, Tanaka K, Sonta S, **Kodama S**, Kodama Y, and Sasaki MS: The chromosome network for biodosimetry in Japan. *Radiat. Measure.* **42**: 1125-1127, 2007.
15. Yamauchi M, Oka Y, Yamamoto M, Niimura K, Uchida M, **Kodama S**, **Watanabe M**, Sekine I, Yamashita S, **Suzuki K**: Growth of persistent foci of DNA damage checkpoint factors is essential for amplification of G1 checkpoint signaling. *DNA Repair (Amst)*, **7(3)**: 405-417, 2008.
16. 渡辺正己 : 突然変異は放射線発がんの主因ではない、モデルが拓く放射線防護研究の新たな展開—第一回放射線防護研究センターシンポジウム、根井充編、p64-70、2007、放射線医学総合研究所。
17. 渡辺正己 : 放射線発がんの主たる標的は DNA ではない可能性が高い、*ESI-NEWS*. **25(5)**: 176 – 181、2007.
18. 渡辺正己 : 我が国に原子力の安全管理の専門家育成システムを作る必要がある、*ESI-NEWS*. **25(6)**: 203 – 206、2007.

3.2.2 口頭発表

3.2.2.1 国際学会等発表(研究分担者は太字、学生は下線で示した。)

2009

1. Kumagai J, Miura K, **Kashino G**, **Watanabe M**: Slow releasing long-lived radicals (SRLLRs) are induced by medium mediated bystander effect. *The 2nd Asian Congress of Radiation Research, COEX*, Seoul, May 17-20, 2009.
2. **Tano K**, Asagoshi K, Chastain PD, Adachi N, Nagata K, Kaufman DG, Takeda S, Wilson SH, **Watanabe M**, Swenberg JA, Nakamura J: FEN1 functions in long patch base excision repair and is an anti-apoptotic factor under conditions of oxidative stress. *Gordon Research Conferences Genetic Toxicology*, Aug 9-14, Collby-Sawyer College (USA). (本補助金)
3. **Watanabe M**, **Watanabe K**, Yoshii H, Nawata H, **Tano K**: Carcinogenesis by low dose radiation passes through the same route as natural carcinogenesis. *37th Annual Meeting of the European Radiation Research Society*, Prague, 26-29th August, 2009.
4. Nawata H, Yoshii H, **Watanabe M**: Aneuploidy cause cell transformation. *55th Annual Meeting of Radiation Research Society*, Savannah, GA, Oct 3-7, 2009. (本補助金)
5. **Kashino G**, Kumagai J, Ono K, **Watanabe M**: The role of radicals in bystander effect through the secreted factors from irradiated cells. *55th Annual Meeting of Radiation Research Society*, Savannah, GA, Oct 3-7, 2009. (本補助金)

6. **Suzuki K**, Yamauchi M, Suzuki M, Oka Y, Yamashita Y: Higher-order chromatin structure associated with radiation-induced genomic instability. *The 2nd Asian Congress of Radiation Research, COEX*, Seoul, May 17-20, 2009.
7. Homma T, **Suzuki K**, Yamashita S: Analysis of radiation-induced 53BP1 foci in primary human thyrocytes. *The 2nd Asian Congress of Radiation Research, COEX*, Seoul, May 17-20, 2009.
8. Kobashigawa S, **Suzuki K**, Yamashita S: Delayed oxidative stress caused by delayed dysfunction of mitochondria with morphological change in gamma- irradiated normal human diploid cells. *The 2nd Asian Congress of Radiation Research, COEX*, Seoul, May 17-20, 2009.
9. Ishikawa A, Yamauchi M, **Suzuki K**: Quantitative analysis of DNA damage signaling involved in the induction of G2/M checkpoint after irradiation. *The 2nd Asian Congress of Radiation Research, COEX*, Seoul, May 17-20, 2009.
10. Suzuki M, **Suzuki K**, Yamashita S: Ionizing radiation-induced non-apoptotic cell death, stress-induced premature senescence (SIPS). *The 2nd Asian Congress of Radiation Research, COEX*, Seoul, May 17-20, 2009.

2008

1. **Watanabe M**, **Suzuki K**, **Watanabe K**, Sugahara T: Hypersensitivity of cancer cells to hyperthermia is correlated with deficiency of HSP72 and p53 functions, *ICHO 2008 - 10th International Congress On Hyperthermic Oncology*, April 9-12, 2008, Munich, Germany.
2. **Suzuki K**, Oka Y, Yamauchi M: Amplification of ATM-dependent checkpoint signals coupled with NHEJ repair. *Ataxia-Telangiectasia Workshop 2008*, Apr 22-26, Otsu, Japan.
3. Yamauchi M, Oka Y, **Suzuki K**, Yamashita S: Growth of persistent foci of DNA damage checkpoint factors is essential for amplification of G1 checkpoint signaling, *Ataxia-Telangiectasia Workshop 2008*, Apr 22-26, Otsu, Japan.
4. Oka Y, **Suzuki K**, Tomonaga M: Relationship between persistent formation of phosphorylated ATM/53BP1 foci and radiation induced permanent cell cycle arrest examined by single-cell based assay, *Ataxia-Telangiectasia Workshop 2008*, Apr 22-26, Otsu, Japan.
5. Suzuki M, Xiuquan Luo, Yonglong Zou, Yamashita S, **Suzuki K**, Boothman D: ATM regulates IGF-1-secretory clusterin induction pathway during replicative senescence. *Ataxia-Telangiectasia Workshop 2008*, Apr 22-26, Otsu, Japan.
6. Ariyoshi K, **Suzuki K**, Goto G, **Watanabe M**, **Kodama S**: Accumulation of DNA double-strand breaks in senescent Werner syndrome and normal fibroblast cells. *Ataxia-Telangiectasia Workshop 2008*, Apr 22-26, 2008, Otsu, Japan.
7. **Kashino G**, Kondoh T, Nariyama N, Ohigashi T, Umetani K, Shinohara K, Kurihara A, Fukumoto M, Tanaka H, Maruhashi A, Suzuki M, Kinashi K, Masunaga S, **Watanabe M**, Ono K : Bystander effects in microplanar beam irradiated glioma cells. *Workshop on Synchrotron Light and Microbeam Radiation Therapy (SYRAD)*, June 2-4, 2008, Grenoble, France.
8. **Watanabe M**, Yoshii H, **Watanabe K**: The main route of radiation-induced carcinogenesis is the same as that of natural carcinogenesis, *The 54th Annual Meeting of Radiation Research Society*, Sep 21-24, 2008, Boston, USA.

9. Yoshii H, **Watanabe M**: Effects of oxidative metabolism on carcinogenesis *in vitro*, *The 54th Annual Meeting of Radiation Research Society*, Sep 21-24, 2008, Boston, USA.
10. Yoshikawa T, **Kashino K**, Ono K, **Watanabe M**: Correlation between residual phosphorylated H2AX foci and cellular radiosensitivity after ionizing radiation, *The 54th Annual Meeting of Radiation Research Society*, Sep 21-24, 2008, Boston, USA.
11. **Fujii N**, Nakamura T: Effect of primary and higher order structures on the racemization of Asp 58 and Asp 151 in alpha A-crystallin. *XVIII International Congress of Eye Research*, Sep 24-29, 2008, Beijing, China. (Invited)
12. Fujii N, Hisano T, Saito T, **Fujii N**: The effects of gamma irradiation on lens proteins of human alpha A- and alpha B-crystallins. *XVIII International Congress of Eye Research*, Sep 24-29, 2008, Beijing, China.
13. **Suzuki K**: Higher-order chromatin structure and non-targeted effects. *Columbia University International Symposium in Honor of Professor Eric J. Hall*, Oct 13-14, 2008, New York, USA. (Invited)
14. **Kodama S**, Shiraishi K: Selective segregation of chromosomes in neural stem cells: re-examination of the immortal strand hypothesis, *The 7th Japan-France Workshop on Radiation Biology*, Oct 14-16, 2008, Inage, Japan.
15. **Suzuki K**: Higher-order chromatin structure and radiation-induced genomic instability. *International Conference on Radiation Biology*, Nov 10-12, 2008, Jaipur, India.
16. Hei TK, **Watanabe M**: The participation of the energy metabolic system in radiation carcinogenesis process, An International Symposium on "The participation of the energy metabolic system in radiation carcinogenesis process", *The 51th Annual Meeting of Japanese Radiation Research Society*, Nov 19-21, 2008, Kita-Kyushu, Japan. (Invited)
17. Yoshi H, **Watanabe M**: Mitochondria and cell transformation, An International Symposium on "The participation of the energy metabolic system in radiation carcinogenesis process", *The 51th Annual Meeting of Japanese Radiation Research Society*, Nov 19-21, 2008, Kita-Kyushu, Japan. (Invited as a young researcher)
18. Kumagai J, Miura K, **Kashino G**, **Watanabe M** : Mutagenic slow releasing long-lived radicals are produced from dysfunctional mitochondria. An International Symposium on "The participation of the energy metabolic system in radiation carcinogenesis process", *The 51th Annual Meeting of Japanese Radiation Research Society*, Nov 19-21, 2008, Kita-Kyushu, Japan. (Invited as a young researcher)
19. **Kodama S**: Induction of chromosomal instability by non-targeted effect of ionizing radiation, *NIRS Workshop on Cytogenetic Biodosimetry for Asia and 46th ISTC Japan Workshop NIRS-TSTC Workshop on Cytogenetic Biodosimetry*, Nov 27-28, 2008, Inage, Japan. (Invited)
20. **Fujii N**: D-Amino acid in protein and oxidative stress, in "An International Symposium of Kyoto University RRI - Is There a Non-targeted Route in Radiation Carcinogenesis Process? Candidate Playing an Important Role ", Dec 18, 2008, Kumatori, Japan. (Invited)
21. Yoshii H, **Tano K**, **Watanabe M**: Difference of oxygen sensitivity: Does it intervene in cell immortalization? In "An International Symposium of Kyoto University RRI-Is There a Non-targeted Route in Radiation Carcinogenesis Process? Candidate Playing an Important

- Role “, Dec 18, 2008, Kumatori, Japan. (Invited as a young researcher)
22. **Kodama S**: A Role of Chromosomal Instability in Carcinogenesis and Cellular Senescence, in “*An International Symposium of Kyoto University RRI-Is There a Non-targeted Route in Radiation Carcinogenesis Process? Candidate Playing an Important Role* “, Dec 18, 2008, Kumatori, Japan. (Invited)
 23. Kumagai J, Miura K, Mioki K, **Kashino G**, **Watanabe M**: Amplification of intranuclear DNA damaging signal reduces genome reorganization involved in radiation-induced carcinogenesis, in “*An International Symposium of Kyoto University RRI - Is There a Non-targeted Route in Radiation Carcinogenesis Process? Candidate Playing an Important Role* “, Dec 18, 2008, Kumatori, Japan. (Invited as a young researcher)
 24. **Suzuki K**, Yamauchi M: Amplification of intranuclear DNA damaging signal reduces genome reorganization involved in radiation-induced carcinogenesis. in “*An International Symposium of Kyoto University RRI - Is There a Non-targeted Route in Radiation Carcinogenesis Process? Candidate Playing an Important Role* “, Dec 18, 2008, Kumatori, Japan. (Invited)

2007

1. **Watanabe M** : Plenary Lecture I The main route of radiation carcinogenesis-The first target of radiation-induced carcinogenesis is not DNA, *International Symposium of Korea University Brain Korea 21 Program for Biomedical Sciences*, January 23, 2007, Seoul (Invited)
2. Ariyoshi K, Shiraishi K, **Suzuki K**, Goto M, **Watanabe M**, **Kodama S**: Increased chromosome instability and accumulation of DNA double strand breaks in Werner syndrome cells. *13th International Congress of Radiation Research*, July 8-12, 2007, San Francisco.
3. Kumagai J, Harada A, Kanamori R, Yoshikawa E, Miyazaki M, **Kodama S**, **Watanabe M**: Direct ESR measurment of novel slow-releasing radicals those might be responsible for delayed mutation induction in 4 Gy gamma-irradiated Syrian golden hamster embryonic cells. *13th International Congress of Radiation Research*, July 8-12, 2007, San Francisco.
4. **Suzuki K**, Yamauchi M, **Kodama S**, **Watanabe M**: Amplification of ATM-dependent checkpoint signals coupled with DNA double strand break repair. *13th International Congress of Radiation Research*, July 8-12, 2007, San Francisco.
5. Yamauchi M, Oka Y, **Kodama S**, **Watanabe M**, **Suzuki K**: Amplification of G1 checkpoint signalling by growth of IR-induced foci. *13th International Congress of Radiation Research*, July 8-12, 2007, San Francisco.
6. **Kodama S**, Mukaida N, Nawata H, Ariyoshi K, Watanabe S, Shiraishi K, **Suzuki K**, Oshimura M, **Watanabe M**: Transmission of genomic instability from a single irradiated human chromosome to the progeny of unirradiated cells. *13th International Congress of Radiation Research*, July 8-12, 2007, San Francisco.
7. **Watanabe M**, Yoshii H, Watanabe K, **Suzuki K**, **Kodama S**, Kumagai, J : Main route of radiation-carcinogenesis is DNA damage-independent pathway. *13th International Congress of Radiation Research*, July 8-12, 2007, San Francisco. (Invited)
8. Yoshikawa T, **Kashino G**, Ono K, **Watanabe M**: Intervention of the repair factors

- of DNA double strand break to micronuclei derivation by radiation. *13th International Congress of Radiation Research*, July 8-12, 2007, San Francisco.
9. Yoshii H, **Watanabe M**: Effects of oxidative metabolism on carcinogenesis in vitro. *13th International Congress of Radiation Research*, July 8-12, 2007, San Francisco.
 10. Oka Y, **Suzuki K**, Tomonaga M: Persisted formation of phosphorylated ATM and 53BP1 foci and radiation induced permanent cell cycle arrest examined by single-cell based assay. *13th International Congress of Radiation Research*, July 8-12, 2007, San Francisco.
 11. **Watanabe M**: Target of radiation carcinogenesis is protein, *The First International Symposium on the Establishment of a New Discipline "Medical Care for Hibakusha"*, January 31- February 1, 2008, Nagasaki.

3.2.2.2 国内学会等発表(研究分担者は太字、学生は下線で示した。)

2009

1. 森雄平、藤井紀子、多島新吾、永井竜児、木野内忠稔、吉居華子、渡邊正己: 加齢や紫外線照射によって促進される皮膚蛋白質中のアスパラギン残基の異性化とリジンのカルボキシメチル化、第9回日本蛋白質科学会年会、2009年5月20-22日、熊本。
2. 藤井智彦、杉山正明、藤井紀子: ガンマ線、紫外線 (UV B) 照射による α B-クリスタリンの脆弱性、第35回水晶体研究会、2009年1月10-11日、宇都宮。
3. 森雄平、多島真吾、加治優一、吉居華子、渡邊正己、藤井紀子: 皮膚蛋白質中のアスパラギン酸(Asp)残基の異性化、第30回日本光医学・光生物学会、2008年7月11-12日、島根。
4. 森雄平、多島新吾、加治優一、永井竜児、吉居華子、渡邊正己、木野内忠稔、藤井紀子: 蛋白質中のアスパラギン酸残基の異性化と AGE との関連性、第4回 D-アミノ酸研究会学術講演会、2008年9月19-20日、名古屋。
5. 渡邊正己、吉居華子、縄田寿克、田野恵三、渡邊喜美子: 低線量放射線の生物影響機構に基盤を置いた放射線防護の考え方、日本保健物理学会第43回研究発表会、2009年6月3日~4日、大阪。
6. 菓子野元郎、熊谷純、劉勇、木梨友子、鈴木実、増永慎一郎、小野公二、渡邊正己: 放射線誘発バイスタンダー効果におけるラジカル種の関与、日本保健物理学会第43回研究発表会、2009年6月3日~4日、大阪。
7. 渡邊正己、豊国秀昭、縄田寿克、渡邊喜美子、菓子野元郎: 放射線誘導染色体不安定性の起源?、第48回日本医学放射線学会生物部会学術大会、2009年7月10~11日、富山。
8. 菓子野元郎、鈴木雅雄、近藤威、梅谷啓二、成山展照、福本学、劉勇、鈴木実、増永慎一郎、木梨友子、田中浩基、丸橋晃、渡邊正己、小野公二: SPring-8 放射光のスリット状照射による細胞への影響、第48回日本医学放射線学会生物部会学術大会、2009年7月10~11日、富山。
9. 渡邊正己、吉居華子、縄田寿克: 放射線発がんにおけるミトコンドリア機能の関与、日本癌学会第68回学術大会、2009年10月1~3日、横浜。(本補助金)
10. 岡田卓也、菓子野元郎、渡邊正己: ビタミン C は X 線誘発 DNA 二重鎖切断生成を抑制しない、日本放射線影響学会第52回大会、2009年11月11日~13日、広島。
11. 菓子野元郎、熊谷純、劉勇、鈴木実、木梨友子、増永慎一郎、渡邊正己、小野公二: 分泌性因子を介したバイスタンダー効果による突然変異誘発機構、日本放射線影響学会第52回大会、2009年11月11日~13日、広島。(本補助金)

12. 熊谷純、三浦和人、見置高士、菓子野元郎、渡邊正己：培地經由バイスタンダー効果で誘発される遅発性長寿命ラジカル、日本放射線影響学会第52回大会、2009年11月11日～13日、広島。
13. 西浦英樹、渡邊正己：メラノジェネシスにおける紫外線誘発酸化ストレスの影響、日本放射線影響学会第52回大会、2009年11月11日～13日、広島。
14. 田野恵三、井上絵里、吉居華子、縄田寿克、関政幸、榎本武美、渡邊正己：内在性スーパーオキシドによる細胞増殖阻害及び染色体不安定化に対するアスコルビン酸の抑制効果、日本放射線影響学会第52回大会、2009年11月11日～13日、広島。
15. 縄田寿克、渡邊正己：発がん過程における染色体異数化の役割、日本放射線影響学会第52回大会、2009年11月11日～13日、広島。(本補助金)
16. 渡邊正己、吉居華子、渡邊喜美子、縄田寿克、田野恵三、菓子野元郎、熊谷純：染色体異数化を駆動力とする細胞がん化経路におけるミトコンドリア機能の関与、日本放射線影響学会第52回大会、2009年11月11日～13日、広島。
17. 渡邊正己：非DNA標的がん誘発機構と低レベル放射線被ばく、平成21年度放射線影響協会講演会、2009年11月24日、東京。(招待)
18. 橋口一成、田野恵三、浅井翔太、渡邊正己、秋山秋梅：OXR1タンパク質の機能解析、第32回日本分子生物学会年会、2009年12月9日～12日、横浜。
19. 井上絵里、田野恵三、吉居華子、高田隼也、吉村明、縄田寿克、中村純、多田周右、渡邊正己、関政幸、榎本武美：Nuclear superoxide may trigger spontaneous sister chromatid exchanges. 第32回日本分子生物学会年会、12月9日～13日、横浜。
20. 渡邊正己、渡邊喜美子、菓子野元郎、田野恵三：放射線発がん過程におけるミトコンドリアの関与、第9回日本ミトコンドリア学会年会、2009年12月17～19日、東京。(本補助金)
21. 田辺正輝、鈴木香那、白石一乗、縄田寿克、押村光雄、児玉靖司：放射線による染色体不安定性の誘導、日本放射線影響学会第52回大会、2009年11月11日～13日、広島。
22. 東田みずき、白石一乗、堀口 亮、原 正之、児玉靖司：マウスニューロスフェア形成細胞を用いた選択的染色体分配の検証、日本放射線影響学会第52回大会、2009年11月11日～13日、広島。
23. 白石一乗、朝日菜都美、原 正之、石崎寛治、児玉靖司：hTERT遺伝子を導入したマウス不死化神経幹細胞の放射線感受性、日本放射線影響学会第52回大会、2009年11月11日～13日、広島。
24. 児玉靖司、田辺正輝、鈴木香那、白石一乗、縄田寿克、押村光雄：放射線被ばく染色体を介したゲノム不安定化、日本環境変異原学会第38回大会、2009年11月26日～27日、静岡。
25. 山本美佳、若田明裕、藤原道夫、関 二郎、児玉靖司：ヒトリンパ球における染色体数異常誘発物質による染色体FISHシグナルの消失、日本環境変異原学会第38回大会、2009年11月26日～27日、静岡。
26. 鈴木啓司：長期増殖静止正常ヒト二倍体細胞における放射線誘発ゲノム不安定性の保持、第50回原爆後障害研究会、2009年6月7日、広島。
27. 鈴木正敏、鈴木啓司、山下俊一：がん細胞における放射線誘発細胞死の系譜、第50回原爆後障害研究会、2009年6月7日、広島。
28. 本間拓二郎、鈴木啓司、山下俊一：正常ヒト初代甲状腺細胞における放射線誘発DNA二重鎖切断の修復、第50回原爆後障害研究会、2009年6月7日、広島。
29. 小橋川新子、鈴木啓司、山下俊一：放射線照射による遅延性酸化ストレスの増加へのミトコンドリアの関与、第50回原爆後障害研究会、2009年6月7日、広島。
30. 鈴木啓司：Quiescent細胞における放射線誘発ゲノム不安定性維持のメカニズム、第

- 5 回広島大学・長崎大学連携研究事業カンファランス、2009 年 6 月 6 日、広島。
31. **鈴木啓司**：放射線による非アポトーシス性細胞死の誘導、第 18 回日本アポトーシス研究会学術集会（日本 Cell Death 学会設立記念学術集会）、2009 年 8 月 1～2 日（長崎、長崎大学医学部・良順会館）。
 32. **光武範吏、鈴木啓司、山下俊一**：ヒト甲状腺正常幹細胞単離培養の試み、第 52 回日本甲状腺学会、2009 年 11 月 3～5 日、名古屋。
 33. **鈴木啓司**：Chromatin modifications required for amplification of ATM-dependent DNA damage signal.、第 32 回日本分子生物学会年会、2009 年 12 月 9～12 日、横浜。
 34. **鈴木啓司、岡 泰由、鈴木正敏、山内基弘**：クロマチン修飾による ATM 依存性 DNA 損傷シグナルの増幅、日本放射線影響学会第 52 回大会、2009 年 11 月 11 日～13 日、広島。
 35. **石川彩、山内基弘、鈴木啓司**：放射線照射後の G2/M チェックポイント誘導における H2AX リン酸化と染色体損傷の定量解析、日本放射線影響学会第 52 回大会、2009 年 11 月 11 日～13 日、広島。
 36. **鈴木正敏、鈴木啓司、山下俊一**：放射線照射がん細胞における老化要細胞増殖停止の誘導と非アポトーシス型細胞死の系譜、日本放射線影響学会第 52 回大会、2009 年 11 月 11 日～13 日、広島。
 37. **早田智永、山内基弘、岡泰由、鈴木啓司**：放射線照射による持続性 G1 チェックポイントにおける ATM の役割、日本放射線影響学会第 52 回大会、2009 年 11 月 11 日～13 日、広島。
 38. **小橋川新子、鈴木啓司、山下俊一**：放射線照射による遅延的ミトコンドリア形態変化 日本放射線影響学会第 52 回大会、2009 年 11 月 11 日～13 日、広島。

2008

1. **菓子野元郎、鈴木実、木梨友子、増永慎一郎、小野公二、渡邊正己**：マイクロビーム照射により培養細胞集団に及ぼされるバイスタンダー効果、日本組織培養学会第 81 回大会、平成 20 年 5 月 19 日、筑波。
2. **渡邊正己**：特別講演；放射線発がんの新しい機構 - DNA 損傷を起源としない経路の存在、第 14 回放射線癌治療増感研究会、平成 20 年 6 月 7-8 日、鈴鹿。
3. **藤井智彦、久野玉雄、藤井紀子**：ガンマ線照射による α A-、 α B-クリスタリンの感受性の差異、第 8 回日本タンパク質科学学会年会、平成 20 年年 6 月 10 日・12 日、東京。
4. **藤井紀子、藤井智彦**：クリスタリンの白内障予防機構 α A-、 α B-クリスタリンのストレス感受性の差異、第 47 回日本白内障学会総会・第 23 回日本眼内レンズ屈折手術学会、平成 20 年 6 月 20-22 日、東京。（招待講演）
5. **菓子野元郎、劉勇、鈴木実、増永慎一郎、木梨友子、渡邊正己、小野公二**：DMSO による放射線防護効果の機構解析、第 47 回日本医学生物放射線学会生物部会学術大会（高知）、平成 20 年 6 月 21 日
6. **渡邊正己、吉居華子**：細胞がん化の第一ステップは染色体の異数化である、第 47 回日本医学生物放射線学会生物部会学術大会、平成 20 年 6 月 21 日、高知。
7. **吉川智裕、菓子野元郎、小野公二、渡邊正己**：放射線照射後の残存リン酸化 H2AX フォーカスと生存率の相関関係、第 47 回日本医学生物放射線学会生物部会学術大会、平成 20 年 6 月 21 日、高知。
8. **渡邊正己**：温熱でどうしてがんが治るのか？ 第 10 回関西ハイパーサーミア学会、平成 20 年 7 月 26 日、大阪。（招待講演）
9. **菓子野元郎、劉勇、鈴木実、増永慎一郎、木梨友子、渡邊正己、小野公二**：Radiation induced bystander effects in glioma、第 9 回文部科学省特定領域研究「がん」5 領域若

- 手研究ワークショップ、平成 20 年 9 月 3-6 日、蓼科。
10. 渡邊正己：放射線細胞がん化の第一標的は DNA でなくタンパク損傷である、第 1 回タンパク質の異常凝集とその防御・修復に関する研究会、平成 20 年 10 月 2 日、熊取。(招待講演)
 11. 菓子野元郎、近藤威、栗原愛、福本学、篠原邦夫、鈴木実、増永慎一郎、渡邊正己、小野公二：微小平板ビーム照射されたグリオーマ細胞におけるバイスタンダー効果、第 67 回日本癌学会学術総会、平成 20 年 10 月 28-30 日、名古屋。
 12. 渡邊正己、吉居華子：細胞がん化には倍数化より異数化が深く関与する、第 67 回日本癌学会学術総会、平成 20 年 10 月 28-30 日、名古屋。
 13. 吉居華子、渡邊正己：試験管内細胞がん化に対する酸素代謝の影響、第 67 回日本癌学会学術総会、平成 20 年 10 月 28-30 日、名古屋。
 14. 鈴木啓司、山内基弘：DNA 損傷チェックポイント増幅と相同組換え修復との共役、第 67 回日本癌学会学術総会、平成 20 年 10 月 28-30 日、名古屋。
 15. 渡邊正己：科学を観る眼を如何に育てるか、ワークショップ「医療放射線と放射線教育」日本放射線影響学会第 51 回大会、平成 20 年 11 月 19 日-21 日、北九州。(招待講演)
 16. 田野恵三、森俊雄、中村純、荒川央、武田俊一、渡邊正己：トリ細胞におけるミスマッチ修復遺伝子の紫外線損傷修復に対する機能、日本放射線影響学会第 51 回大会、平成 20 年 11 月 19 日-21 日、北九州。
 17. 吉川智裕、菓子野元郎、小野公二、渡邊正己：電離放射線照射後に残存するリン酸化 H2AX フォーカスと生存率の関係、日本放射線影響学会第 51 回大会、平成 20 年 11 月 19 日-21 日、北九州。
 18. 縄田寿克、吉居華子、大津山彰、法村俊之、渡邊正己：染色体異数化を介した細胞がん化、日本放射線影響学会第 51 回大会、平成 20 年 11 月 19 日-21 日、北九州。
 19. 吉居華子、田野恵三、渡邊正己：細胞の不死化感受性に対する酸素ストレス制御能の関与、日本放射線影響学会第 51 回大会、平成 20 年 11 月 19 日-21 日、北九州。
 20. 菓子野元郎、漆原あゆみ、児玉靖司、小林純也、劉勇、鈴木実、増永慎一郎、木梨友子、渡邊正己、小野公二：DMSO による放射線防護効果は DNA-PK 依存的修復に依存する、日本放射線影響学会第 51 回大会、平成 20 年 11 月 19 日-21 日、北九州。
 21. 渡邊正己、渡邊喜美子、吉居華子、菓子野元郎、田野恵三、鈴木啓司：低線量放射線の併用によるがん細胞の温熱致死選択的増強、日本放射線影響学会第 51 回大会、平成 20 年 11 月 19 日-21 日、北九州。
 22. 鈴木啓司、岡泰由、鈴木正敏、山内基弘：DNA 二重鎖切断誘発クロマチン高次構造異常による ATM 分子活性化機構、日本放射線影響学会第 51 回大会、平成 20 年 11 月 19 日-21 日、北九州。
 23. 鈴木啓司：Living Cell Imaging による DNA 損傷応答のダイナミクス解析、日本放射線影響学会第 51 回大会、平成 20 年 11 月 19 日-21 日、北九州。
 24. 山内基弘、鈴木啓司、山下俊一：DNA 損傷チェックポイントの生物学的意義、日本放射線影響学会第 51 回大会、平成 20 年 11 月 19 日-21 日、北九州。
 25. 高橋麻衣子、鈴木啓司、山下俊一、甲斐雅亮：DNA 二重鎖切断修復の切断末端構造依存性、日本放射線影響学会第 51 回大会、平成 20 年 11 月 19 日-21 日、北九州。
 26. 石川彩、山内基弘、鈴木啓司：放射線照射後の G2/M チェックポイント誘導に関与する DNA 損傷シグナルの定量的解析、日本放射線影響学会第 51 回大会、平成 20 年 11 月 19 日-21 日、北九州。
 27. 早田知永、岡泰由、山内基弘、鈴木啓司：放射線照射後の G1 チェックポイント維持機構の解明、日本放射線影響学会第 51 回大会、平成 20 年 11 月 19 日-21 日、北九州。
 28. 小橋川新子、鈴木啓司、山下俊一：放射線照射正常ヒト細胞における遅延的ストレスの

- 増加へのミトコンドリアの関与、日本放射線影響学会第 51 回大会、平成 20 年 11 月 19 日・21 日、北九州。
29. 成毛有紀、中島正洋、**鈴木啓司**、近藤久義、松山睦美、七條和子、関根一郎：原爆被爆者皮膚組織ではゲノム不安定性が亢進している、日本放射線影響学会第 51 回大会、平成 20 年 11 月 19 日・21 日、北九州。
 30. **藤井紀子**：紫外線照射及び酸化ストレスによるタンパク質中のアミノ酸のラセミ化、日本放射線影響学会第 51 回大会、WS 酸化ストレスと紫外線、平成 20 年 11 月 19 日・21 日、北九州。(招待講演)
 31. **藤井智彦**、久野玉雄、齊藤剛、**藤井紀子**： γ 線照射による α B-クリスタリンの相互作用の低下、日本放射線影響学会第 51 回大会、平成 20 年 11 月 19 日・21 日、北九州。
 32. **児玉靖司**：DNA 損傷チェックポイントは細胞老化を介して発がんを抑制する、日本放射線影響学会第 51 回大会、平成 20 年 11 月 19～21 日、2008、北九州。
 33. **有吉健太郎**、白石一乗、鈴木啓司、後藤眞、**渡邊正己**、**児玉靖司**：ヒト線維芽細胞の老化過程における DNA 二重鎖切断の蓄積、日本環境変異原学会第 37 回大会、平成 20 年 12 月 4～6 日、宜野湾市。
 34. **藤井智彦**、久野玉雄、**藤井紀子**：水晶体のタンパク質 α -クリスタリンのヘテロポリマーとしての有用性、第 81 回 日本生化学会大会、平成 20 年 12 月 9 日・12 日、神戸。
 35. **井上絵里**、**田野恵三**、**吉居華子**、多田周右、**渡邊正己**、関政幸、榎本武美：SOD1 枯渇によるゲノムの不安定化と細胞死はアスコルビン酸で抑制される、日本分子生物学会第 31 回年会、平成 20 年 12 月 9 日・12 日、神戸。
 36. **鈴木啓司**、岡泰由、山内基弘：放射線誘発ゲノム欠失によるクロマチン高次構造変化と不安定性、第 31 回日本分子生物学会大会、2008 年 12 月 9 日・12 日、神戸。
 37. **渡邊正己**、**吉居華子**：ミトコンドリア機能と細胞がん化、第 8 回日本ミトコンドリア学会、平成 20 年 12 月 18 日・20 日、東京。
 38. **藤井智彦**、杉山正明、**藤井紀子**：ガンマ線、紫外線 (UV B) 照射による α B-クリスタリンの脆弱性、第 35 回水晶体研究会、平成 21 年 1 月 10～11 日、宇都宮。
 39. **渡邊正己**：放射線の人体に与える影響-放射線防護概念をメカニズムから理解するために、平成 20 年度日本アイソトープ協会教育訓練、平成 20 年 5 月 27 日、東京。(招待講演)
 40. **渡邊正己**：放射線の人体に与える影響-放射線防護概念をメカニズムから理解するために、国立循環器病センター、平成 20 年 6 月 5 日、大阪。(招待講演)
 41. **渡邊正己**：「朽ちていった命」ー被曝治療 83 日間の記録ーをめぐって放射線分子生物学の立場で、平成 20 年度第 1 回放射線リスク検討会-平成 20 年 9 月 16 日、京都。(招待講演)
 42. **渡邊正己**：ストレスと身体-ストレスを感じるのは生きている証拠、摂南市いきいきカレッジふれあいの里講座、平成 20 年 10 月 3 日、摂南市。(招待講演)
 43. **Suzuki K**: Molecular mechanism of DNA damage checkpoint activation and amplification, The 8th International Bio-School-2008, May 19-23, 2008, Obninsk.

2007

1. **藤井智彦**、**中村徹**、**定金豊**、**齋藤剛**、**藤井紀子**：ガンマ線照射による水晶体タンパク質の影響、第 32 回生命の起源および進化学会、2007 年 3 月 14-16 日、神戸。
2. **菓子野元郎**、鈴木実、木梨友子、増永慎一郎、小野公二、**渡邊正己**：低濃度 DMSO による放射線防護効果、第 1 回日本放射線防護研究会、2007 年 5 月 20 日、京都。
3. **鈴木啓司**、山内基弘、**児玉靖司**、**渡邊正己**：ヒト癌細胞における DNA 損傷チェックポイント異常と mitotic catastrophe の誘導、第 66 回日本癌学会学術総会、2007 年 10

- 月 3 日～5 日、横浜。
4. 奥田平和、齋藤史路、降幡睦夫、**鈴木啓司**、執印太郎：腎細胞癌における HOXB13 癌抑制遺伝子の転写標的の同定、第 66 回日本癌学会学術総会、2007 年 10 月 3 日～5 日、横浜。
 5. 山内基弘、**児玉靖司**、**渡邊正己**、**鈴木啓司**：DNA 損傷応答因子のフォーカス成長による G1 チェックポイントシグナルの増幅、第 66 回日本癌学会学術総会、2007 年 10 月 3 日～5 日、横浜。
 6. **渡邊正己**、**吉居華子**、**鈴木啓司**、大津山彰：四倍体化ではなく異数体化が p53 ノックアウトマウス細胞における腫瘍性を促進する、第 66 回日本癌学会学術総会、2007 年 10 月 3 日～5 日、横浜。
 7. **菓子野元郎**、**鈴木啓司**、鈴木実、増永慎一郎、小野公二、**渡邊正己**：放射線誘導バスタンダー効果に及ぼす DNA 二重鎖切断修復機構の関与、第 66 回日本癌学会学術総会、2007 年 10 月 3 日～5 日、横浜。
 8. 熊谷純、**宮崎将芳**、**渡邊正己**：4 Gy 照射後に培養哺乳動物細胞中で徐々に増える遅発性長寿命ラジカルとその生成機構、第 50 回放射線化学討論会、2008 年 10 月 10-12 日、宇治。
 9. **宮崎将芳**、**原田明**、**児玉靖司**、**渡邊正己**、熊谷純：照射 SHE 細胞中の遅延性長寿命ラジカルは過酸化水素から生成する、日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14 日～17 日、千葉。
 10. **豊国秀昭**、**吉居華子**、**丸尾敦志**、**鈴木啓司**、**渡邊正己**：放射線誘導遺伝的不安定性を維持する機構、日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14 日～17 日、千葉。
 11. 甘崎佳子、柿沼志津子、古渡礼恵、山内一己、西村まゆみ、今岡達彦、**有吉健太郎**、**渡邊正己**、嶋田義也：放射線誘発胸腺リンパ腫発生におけるビタミン C 投与の効果と *Ikaros* 変異、日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14 日～17 日、千葉。
 12. **鈴木啓司**、山内基弘：RAD51 フォーカスと ATM 経路活性化、日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14 日～17 日、千葉。
 13. **田苗祐二**、**菓子野元郎**、熊谷純、**鈴木啓司**、**児玉靖司**、**渡邊正己**：放射線誘発長寿命ラジカルの突然変異誘導への関与、日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14 日～17 日、千葉。
 14. **田野恵三**、中村純、園田英一朗、荒川央、竹田俊一、**渡邊正己**：ミスマッチ修復遺伝子 MSH2・MSH3 の塩基損傷、ヌクレオチド損傷修復に対する機能、日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14 日～17 日、千葉。
 15. **菓子野元郎**、鈴木実、木梨友子、増永慎一郎、小野公二、**渡邊正己**：DMSO による放射線防護効果の機構、日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14 日～17 日、千葉。
 16. **小野英美子**、**吉居華子**、**西田典代**、**鈴木啓司**、**渡邊正己**：脂肪前駆細胞分化過程における海洋微生物由来物質と放射線ストレスの関与、日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14 日～17 日、千葉。
 17. **鈴木啓司**、**児玉靖司**、**渡邊正己**：放射線発がん初期過程のジェネティクスとエピジェネティクス、日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14 日～17 日、千葉。（招聘）
 18. **吉居華子**、**清田恭平**、大津山彰、法村俊之、**渡邊喜美子**、**渡邊正己**：細胞の不死化とがん化における三倍体細胞の関与、日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14 日～17 日、千葉。（招聘）
 19. **藤井智彦**、齋藤剛、**藤井紀子**：ガンマ線照射による水晶体タンパク質 αA と αB クリスタリンの構造および機能変化の差違、第 50 回日本放射線影響学会、2007 年 11 月 14-17

日、千葉。

20. 渡邊正己、吉居華子、鈴木啓司、児玉靖司：放射線発がんの原因となる染色体異数化を誘導する機構、日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14 日～17 日、千葉。
21. 小橋川新子、菓子野元郎、渡邊正己：細胞老化への細胞内酸化ストレスの関与、日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14 日～17 日、千葉。
22. 吉居華子、渡邊正己：ヒト細胞は優れた酸化ストレス制御機能を持つ、日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14 日～17 日、千葉。
23. 清田恭平、吉居華子、田野恵三、大津山彰、法村俊之、渡邊正己：p53 遺伝子機能は染色体異数化を抑制することによって細胞がん化を抑制する、日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14 日～17 日、千葉。
24. 吉川智裕、菓子野元郎、小野公二、渡邊正己：放射線照射後に長期間残存するリン酸化 H2AX の生物学的意味、日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14 日～17 日、千葉。
25. 熊谷純、原田明、宮崎将芳、金森竜一、吉川枝里、児玉靖司、渡邊正己：放射線生物学で意味のある線量域における点突然変異誘発遅延制長寿命ラジカルの ESR 直接観察、日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14 日～17 日、千葉。
26. 鈴木啓司、山内基弘、児玉靖司、渡邊正己：放射線誘発 mitotic catastrophe による細胞死の分子メカニズム、日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14 日～17 日、千葉。
27. 縄田寿克、白石一乗、松本真里、押村光雄、児玉靖司：放射線による遅延性染色体異常誘発効果はヒト 6 番染色体と 8 番染色体では異なる、日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14～17 日、千葉。
28. 永木恵美、白石一乗、原 正之、児玉靖司：「マウス神経幹細胞は古い鋳型 DNA 鎖を選択的に保持する」日本放射線影響学会第 50 回大会、2007 年 11 月 14～17 日、千葉。
29. 鈴木啓司、山内基弘、児玉靖司、渡邊正己：DNA 二重鎖切断と共役した DNA 損傷チェックポイントシグナルの増幅、第 30 回日本分子生物学会年会/第 80 回日本生化学会大会合同大会（BMB2007）、2007 年 12 月 11 日～15 日、横浜。
30. 木野内忠稔、藤井紀子：D—アスパラギン酸エンドペプチダーゼの活性と参加ストレスの関係について、第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会合同大会、2007 年 12 月 11-15 日、横浜。
31. 中村徹、酒井美世、定金豊、芳賀達也、後藤祐児、藤井紀子：ヒト α 、 β -クリスタリン変異体中の Asp、Asn 残基のラセミ化反応速度定数の解析と構造活性相関、第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会合同大会、2007 年 12 月 11-15 日、横浜。
32. 渡邊正己、吉居華子：ヒト細胞はマウス細胞に比べて酸素制御機能が厳密に制御されている、第 7 回日本ミトコンドリア学会、2007 年 12 月 20-22 日、鹿児島。
33. 藤井智彦、久野玉雄、三木邦夫、藤井紀子：表面プラズモン共鳴を用いて γ 線を照射した α A-クリスタリンと α B-クリスタリンの相互作用分析、第 34 回水晶体研究会、2008 年 1 月 12-13 日、金沢。
34. 石田匠、佐々木洋、藤井紀子：ヒト α -クリスタリン中の Asp 残基のラセミ化、異性化と白内障との関係、第 34 回水晶体研究会、2008 年 1 月 12-13 日、金沢。
35. 中村徹、酒井美世、定金豊、芳賀達也、後藤祐児、木野内忠稔、齊藤毅、藤井紀子：ヒト α B-クリスタリン変異体における Asp 及び Asn 残基のラセミ化反応速度定数と構造・機能変化の解析、第 34 回水晶体研究会、2008 年 1 月 12-13 日、金沢。
36. 内田裕樹、佐々木洋、藤井紀子：白内障の種類と β B2-クリスタリンの Asp-102 の異性化との関係性、第 34 回水晶体研究会、2008 年 1 月 12-13 日、金沢。
37. 児玉靖司：「放射線発がん—直接と間接の相違—」京都大学原子炉実験所第 41 回学術

- 講演会、大阪、1月22日、2007。(招聘)
38. 渡邊正己：低線量放射線の生物影響の特徴と放射線防護、第2回放射線業務従事者に対する教育訓練、核融合科学研究所、2007年3月8日、土岐。(招聘)
39. 鈴木啓司：放射線による非アポトーシス性細胞死の分子機構、第5回九州がん懇話会、2007年4月21日、福岡。
40. 渡邊正己：導入：発がんの主経路は突然変異ではなく染色体異数化？日本環境変異原学会公開シンポジウム 2007、“突然変異と染色体異数性は発がんの共謀者か？”、2007年5月24日、東京。(企画者)
41. 兄玉靖司：「非標的染色体変異と発がん」日本環境変異原学会公開シンポジウム、東京、5月26日、2007。(招聘)
42. 渡邊正己：医学放射線学会生物部会第46回大会シンポジウム『分子生物学に基づく放射線感受性の予測とその増強』2007年7月20・21日、つくば。(企画者)
43. 鈴木啓司：クロマチン損傷による放射線感受性予測、第37回放射線による制癌シンポジウム、2007年7月20日、つくば。(招聘)
44. 渡邊正己：DNA 損傷を起源としない発がん経路・長寿命ラジカルによる新規な発がんメカニズム、2007年7月24日、東洋紡敦賀バイオ研究所(招聘)
45. 鈴木啓司：放射線による非アポトーシス性細胞死のメカニズム、第19回九州放射線治療セミナー、2007年8月18～19日、福岡。(招聘)
46. 渡邊正己：非標的影響が放射線発がんの主起源、フォトンファクトリー研究会、2007年8月27～28日、つくば。(招聘)
47. 山内基弘、鈴木啓司：長崎大学マイクロビーム装置の現状、フォトンファクトリー研究会、2007年8月27～28日、つくば。
48. 鈴木啓司、山内基弘：マイクロビーム局所細胞照射による放射線生物影響の解析、フォトンファクトリー研究会、2007年8月27～28日、つくば。(招聘)
49. 渡邊正己：討論会—原子力分野における人材育成、保物セミナー、p129、2008年11月12-13日、大阪。(招聘)
50. 渡邊正己：低線量放射線影響研究—基礎生物学・実験科学的な観点から、日本放射線安全管理学会シンポジウム「低線量放射線影響」、2007年12月5-7日、仙台(招聘)
51. 渡邊正己：原子力研究を支える人材に要求される資質、パネル討論「科学を観る眼を如何に育てるか—放射線教育の現状」、第17回放射線利用総合シンポジウム、2008年1月22日、大阪。(招聘)
52. 渡邊正己：低線量放射線の生体影響、京都大学原子炉実験所第42回学術講演会、2008年1月24・25日、熊取。(招聘)

3.2.3 学位取得

平成21年度には、博士学位取得者2名(長崎大学)、修士学位取得者3名(京都大学および大阪府立大学)を輩出した。

4 連携研究全体のまとめ

4.1 研究活動

この技術開発研究は、平成19年度から開始したが、最終年度である平成21年度も各連携機関とも当初の計画に従い順調に研究が進んだ。

その結果を総合すると、DNA 損傷は、被ばく線量に比例して誘導され被ばく線量の鋭敏なバイオマーカーとなるものの、放射線発がんの主因であるとは言えず、放射線による細胞がん化経路には、“DNA 損傷→突然変異”を辿る経路の他に、図2(3ページ参照)に示すように、“中心体損傷→染色体異数化”を辿る経路が存在することが明らかになった。そして、

後者の経路では、DNA 損傷を起源としない発がん経路では、細胞内酸化ラジカルの亢進によって生ずる中心体の構造異常が起源となって、メロテリック結合を介した染色体取り残しによる染色体異数化を介して発がんに至る。そして、細胞内酸化ラジカルの産生には、ミトコンドリアにおけるエネルギー産生(ATP 合成) 時の漏洩電子が重要な役割を果たしており、後者の発がん経路は、基本的に自然発がんの経路と同じであると考えられる。低線量の放射線被ばくは、ミトコンドリア機能の一時的不調を亢進することによって自然発がん頻度のかさ上げを起こしている。

このことにより、これまで放射線発がんを巡る様々な矛盾、例えば、(1)発がん頻度が突然変異頻度より極端に高いのはなぜか？ (2)放射線被ばく後、長期間経なければ発がんしないのはなぜか？ (3)放射線で誘導されたがんの細胞に放射線被ばくの痕跡が見つからないのはなぜか？ などの一連の矛盾を説明できるようになった。

これらの結果から、この研究を開始した時点で掲げた「発がんには DNA 損傷を起源とする経路以外に DNA 損傷を起源としない経路が存在する」という作業仮説が妥当であることが確認され、本技術開発の成立性を確認した。

平成 21 年度には、おのおのの連携機関における研究成果を総合的に検討するために、京都大学原子炉実験所専門研究会を開催した。その際、参加者からは、我々の辿り着いた仮説に基づいた発がん機構研究の重要性と研究継続の重要性が指摘された、それを受け、本補助事業で新たに生じた学術的疑問を解決するために、競争的資金を獲得しつつ共同活動を継続することとした。現時点で、平成 22 年度の京都大学原子炉実験所共同研究プロジェクト研究として採択されている。

4.2 人材育成活動

大学院生および研究生の育成は、研究室内で閉鎖的にならず、国内外の学会出席、国内外の共同研究者との共同研究への参画など国際的ベースでおこなうことを念頭におきながら実施した。平成 19 年度からの 3 年間で累計修了学生数は、博士課程修了者 14 名、修士課程修了者 13 名、学部学生修了者 9 名となった。博士課程修了者のうち 9 名は、放射線生命科学分野に職を得て研究活動をおこなっている。

2009

- [1] 学生を国内および国外の放射線生物学の専門家が集う学会へ積極的に出席・発表させ(原著論文および学会発表の記録のうち学生には下線を記して示した) 国際的に活躍できる資質備えた人材を育てることに腐心した。(学生の第一発表者：国際学会4名、国内学会16名)
- [2] 平成21年度には、博士課程学生7名、修士課程学生4名が在籍し、彼らに対して放射線防護の生物学的側面を深く理解した放射線安全管理の専門家育成をおこなっている。
- [3] 京都大学と大阪府立大学は、放射線影響分野の深い知識を持つ人材を育成するために協力して、毎月1回の頻度で泉州放射線生物レビューセミナーを開催した。このレビューセミナーでは、教員および学生の区別なく毎回2名が担当し、放射線生物学で注目されているテーマについてレビューを纏め、各人1時間程度の講演とそれに続き30分程度の討論をおこなう形式で実施したが、放射線生物学に対する幅広い知識の習得に役に立った。 _
- [4] 博士号取得者2名、修士号取得者3名を輩出した。

2008

- [1] 原子力安全を担う専門知識を持つ人材育成の重要性を指摘し、その教育システム構築の重要性を原子力安全委員会専門部会など関連委員会で提案した。

- [2] 放射線安全に必須な放射線生物学の専門家を育成するために、学生が研究活動で得た成果を国外及び国内の専門領域の学会等へ積極的に出席させた。(学生の第一発表者：国際学会5名、国内学会15名)
- [3] 本事業の成果を国際的レベルで専門的に検証するために、日本放射線影響学会のシンポジウム(International Symposium on “The participation of the energy metabolic system in radiation carcinogenesis process”, Kokura)および熊取シンポジウム(An International Symposium of Kyoto University RRI, “Is there a non-targeted route in radiation carcinogenesis process? Candidate playing an important role”, Kumatori)を主催し、国外から専門研究者6名、国内から11名を招聘し成果の検証をおこなった。その結果、我々が提案する「非DNA標的を起源とする発がん経路が存在しそれが主経路である」という主張に高い支持を得られた。この2回の国際シンポジウムには、若手研究者育成を狙って、大学院生および若手の研究者を2名ずつ招待講演者として発表の機会を与えたが、この試みに対して出席者から高い評価が得られた。
- [4] 平成19年度に引き続き、放射線影響分野の深い知識を持つ人材を育成するために毎月1回の頻度で泉州放射線生物レビューセミナーを開催した。
- [5] 博士号取得者5名(論文博士1名を含む)、修士号取得者2名を輩出した。

2007

- [1] 原子力安全を担う専門知識を持つ人材育成の重要性を指摘し、その教育システム構築を関連機関に提案した。その流れを受けて平成20年度から関連企業から2名の社会人大学院生(博士課程)を2名受入れ放射線防護の生物学的側面を深く理解した放射線安全管理の専門家育成をおこなった。
- [2] 学生が放射線生物学の専門知識を増やすことを狙って、毎月1回の頻度で泉州放射線生物レビューセミナーを開催した。
- [3] 学生を積極的に国内外の放射線生物学関連の専門学会に出席・発表させ、この分野の専門家との討論・交流を通じた多彩な経験を教育に利用した。(学生の第一発表者：国際学会3名、国内学会17名)
- [4] 博士号取得者8名、修士号取得者7名を輩出した。

4.3 今後の展開

3年間の本事業を終了後も、放射線発がんの仕組みを明らかにする研究を実施し、成果の実用化に向けた基盤技術開発を着実にこなう。

研究活動では、本事業で明らかにされた放射線発がんの新説(非DNA損傷起源説)が依然ほらむ複数の疑問のなかで、(1)放射線発がんのメカニズムは自然発がんのそれと同じであるかどうか？(2)染色体が異数化するとどうしてがん化形質が発現するのか？の二つの疑問を当面の重点課題としてその解明に取り組む。そのために、その分野の研究者で再度チームを作り、外部資金の獲得を目指し、研究を継続する。現時点で、平成22～24年度は、京都大学原子炉実験所共同研究プロジェクトとして採択されている。本事業で得られた成果は、学術雑誌での公表および国際学会等での講演を通じて積極的に世界に向けて情報を発信する。

人材育成活動では、本事実施中と同様に、単独の研究室内で閉鎖的にならず、国内外の学会への出席、国内外の共同研究者との共同研究への参画などの機会を提供し、独創的研究活動を基盤におき国際的ペースで人材育成をおこなうことを念頭におきながら実施する。生物学の幅広い基礎知識を付けるために泉州放射線生物学レビューセミナーを継続する。

全国の大学等から、放射線生物学を担当する講座が無くなり、今や、放射線安全に資す

る人材育成システムが壊滅的状況にある。この現状を克服するために、潜在的能力を持つ大学及び研究所が連携して放射線生物学の独創的研究と専門家教育を展開する連携システムの構築を各方面に提案し、実現を図る。

4.4 得られた成果に対する自己評価

研究活動および人材育成活動ともに初期の計画から外れることなく、当初の計画を実行することができ、成果を3年間で54報の学術論文公表に利用できたとともに、作業仮説が妥当であることを確認することができた。また、独創的な研究活動を通じて、本事業実施中に放射線生命科学を専門とする多くの学生（博士課程修了者14名、修士修了者13名）を輩出し、かつ、博士修了者の60%強（9名/14名）が放射線生命科学に関連する分野の教育・研究者となって活動している。これらの成果から、本事業は、妥当な活動であったと評価する。

4.5 本技術の将来展開

研究活動面では、平成19年度から21年度にかけての3年間の技術開発が予定通り終了し、放射線発がんの主たる起源がDNA損傷でなく非DNA損傷であることを明確に示すことができた。更に機構の詳細を明らかにする活動を継続するとともに、成果を広く公表し、国際的な認知を図る。それによって、低線量放射線の発がん危険度を直線閾値なし仮説（LNT仮説）によって推測することの科学的根拠が崩れることとなり、現在、国際的に受け入れられている放射線防護根拠の見直しが必要となることを主張したい。

人材育成面では、本研究支援が終了したあとも、放射線生物学の特殊な分野に限ることなく、原子力科学を正確に理解するために必要な幅広い知識が得られるように配慮しつつ、国際的ベースで人材育成を実施する拠点とシステムの整備の重要性を提案してゆきたい。

平成21年度 革新的実用原子力技術開発費補助事業
(原子力の基盤技術分野強化プログラム)
技術開発成果評価結果

革新的実用原子力技術開発費補助事業にて実施した平成21年度技術開発成果に対する成果評価委員会評価結果について以下の通り連絡します。

本評価結果を参考として本技術開発成果が有効に活用され、産業界への寄与に向けて今後行う技術開発研究が発展することを期待します。

I. 評価方法

平成21年度の技術開発成果評価は、技術開発実施者から提出された成果報告書概要版（評価用報告書）と技術開発実施者が成果評価委員会において行った成果報告に基づいて、専門家、有識者等から構成される成果評価委員会が実施した。

II. 評価結果

技術開発テーマ：「生体影響に視点を置いた新しい放射線防護体系の構築に関する技術開発」

実施機関：京都大学（大阪府立大学、長崎大学）

(1) 総合評価

本技術開発は、低線量放射線の発がん機構に基盤をおいた低線量被ばくが発がん危険度予測技術を開発するために、生態影響に視点を置いた新しい放射線防護体系の構築を目指した技術開発の実施及び放射線防護に関連する研究者育成において、平成19年度から平成21年度の3年間で、当初計画を完了し、概ね予定通りの目標、成果を達成したものと認められる。

今後とも、本研究が国内外で評価されるよう一層の努力を期待する。

(2) 評価点

評価項目ごとの評価は以下の通り。

評価項目	評価点
A. 計画に対する達成度	
(1) 研究の目標に対する達成度	21 / 25
(2) 研究後継者の育成	18 / 25
(3) 研究開発の進め方	16 / 20
B. 最終成果の見通し	19 / 30
合計点	74 / 100

(3) 評価コメント・留意事項

A. 計画に対する達成度

(1) 研究の目標に対する達成度

- 放射線発がんの主たる起源が DNA 損傷ではなく、非 DNA 損傷であり、染色体異数化であるとの実験結果は得られた。
- しかし、それで何故がん形質が発現するのか、また、LNT 仮説を否定できるのか、更に、当初の目的に挙げていたタンパク損傷起源の発がん仮説に基づいた放射線発がん防護剤 (ビタミンC以外) の探索と実用化等未解決と思われる課題が残されている。

(2) 研究後継者の育成

- 博士課程の修了者 14 名、その内 9 名が放射線生命科学分野において研究活動を継続している。また、「泉州放射線生物レビューセミナー」の継続的開催、国内外の学会での学生による多数の発表、博士課程、修士課程修了者の多数の輩出等、研究後継者の育成は、質、量とも満足な成果と評価できる。(本事業に関連のない発表等を報告書に記載することは、本事業の成果を歪めることになる。)

(3) 研究開発の進め方

- 早期の分子反応 (分子レベル) は長崎大学、中期の遅延型反応 (染色体のレベル) は大阪府立大学、後期の晩発反応 (細胞レベル) は京都大学で研究を進める分担とし、これを京都大学が統括する体制となっており、3 大学の分担連携は適切であったと思われる。その実績を 22 年度からの新しい共同研究プロジェクトに繋げて行こうという姿勢も評価できる。

B. 最終的な成果

- 多くの研究者が協力して、新しい知見が得られているが、それらを統合して“新しい放射線防護体系の構築”を具体的に提唱するには至らなかったが、欧米においても低線量域の放射線影響が明確でなく、さらに厳しく放射線防護を求める動きもある中、閾値の考え方を取り入れた合理的な放射線防護体系に見直される可能性が放射線生物学的に示されたことは、有用な成果である。
- 今後は詳細な生物メカニズムの解明としきい値の導入に向けた研究の発展と、ICRP放射線防護の国際的基準の見直しに繋げることに期待したい。
- 放射線防護の分野において人材育成に寄与したことを評価するとともに、今後も人材育成に努められることを期待する。

以上