

平成 21 年 5 月 1 日現在

研究種目：基盤研究(S)  
 研究期間：2004～2008  
 課題番号：16101002  
 研究課題名（和文）突然変異と細胞がん化の原因となる放射線誘発長寿命ラジカルの性質  
 研究課題名（英文）Radiation-induced long-lived radicals causing mutation and carcinogenesis  
 研究代表者  
 渡邊正己（WATANABE MASMAI）  
 京都大学・原子炉実験所・教授  
 研究者番号：20111768

## 研究成果の概要：

放射線を照射された細胞には、複数の LLR\*が誘導されることがわかった。その代表的なものが、システイン残基を持つタンパク質に生じたスルフィニルラジカル(R-CH<sub>2</sub>-SO•)およびセミキセノンラジカルである。そのなかで、後者は、ミトコンドリアで放射線被ばく後、1時間～10時間の間に遅延的に誘導され、その誘導をビタミンCで消去すると突然変異誘導が抑制されることがわかった。後者のラジカルの生成には、ミトコンドリアの電子伝達系から漏れでた電子によって生成した活性酸素ラジカルが生体内で消去される過程で生ずる H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> が関与していることがわかった。LLR\*は、細胞内の高分子タンパクをゆっくりラジカル化することによって、細胞の様々な高度機能障害を生じさせる。例えば、LLR\*ラジカルを介してラジカル化した DNA ポリメラーゼは、DNA 複製能を低下させる。細胞がん化経路では、中心体が損傷され、染色体不均等分離が染色体異数化を生じることが鍵となる現象であることがわかった。ビタミン C には、LLR\*を特異的に捕捉する能力が備わる。特に注目すべき点は、放射線被ばく後であってもその効果が発揮されることである。エピガロカテキン、ガリック酸、リボースシステイン(RibCys)などに LLR\*を捕捉する能力があることが判った。さらに、放射線照射をされた細胞から分泌された因子が、バイスタンダー効果に LLR\*の生成を誘導することが判り、LLR\*はバイスタンダー効果のメディエーターとして機能することが判った。

以上の結果をまとめると自然および放射線誘導細胞がん化経路には、DNA 損傷を起源とする経路の他に、非 DNA 損傷を起源とする経路が存在し、ミトコンドリアで生成する LLR\*が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2004 年度	20,300,000	6,090,000	26,390,000
2005 年度	14,400,000	4,320,000	18,720,000
2006 年度	14,400,000	4,320,000	18,720,000
2007 年度	14,400,000	4,320,000	18,720,000
2008 年度	14,400,000	4,320,000	18,720,000
総計	77,900,000	23,370,000	101,270,000

## 研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：環境学・放射線・化学物質影響科学

キーワード：放射線、突然変異、細胞がん化、長寿命ラジカル

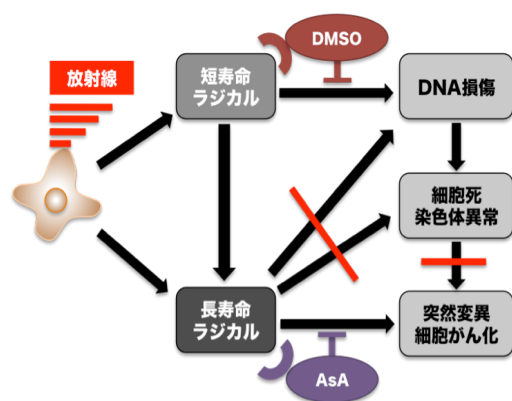
## 1. 研究開始当初の背景

これまで、長年に渡って生体の 80%以上は水であるため、遺伝的影響を含めて、放射線の生物影響の主因は水の放射線分解で生じた OH あるいは H ラジカルによる DNA 損傷が直接の原因であると考えられてきた。しかし、我々は、これまでに、

感度を向上させた電子スピンエコー法(ESR)を用いて、X 線照射された細胞内に実際に生じたラジカルを直接観察することによって、細胞内に、活性が高く短寿命の H、OH ラジカルや活性酸素(半減期<200 ナノ秒)などとともに常温における半減期がおよそ 20 時間と長く活性の低い高

分子ラジカル（長寿命ラジカル）が誘導されることを発見した (Radiat Res,1996 など)。さらに、生じた短寿命ラジカルは、遺伝物質（DNA）を直接攻撃し細胞死や染色体異常を起こすが、長寿命ラジカルは、遺伝物質（DNA）を直接攻撃しない。しかし、この長寿命ラジカルは、ビタミンC処理で効率良く捕捉され、その消失に伴って突然変異と細胞がん化頻度が低下する (Mutat Res,1998 など)ので、長寿命ラジカルは、細胞の致死や染色体異常の原因にはならないが、突然変異や細胞がん化を引き起こす主因となることを意味する。さらに驚くべきことに、照射が終了した後、20時間を経た細胞でもビタミンC処理による長寿命ラジカル捕捉効果と突然変異や細胞がん化頻度の軽減効果が観察されることが判った。こうした効果は、代表的なラジカル捕捉剤として知られているDMSOやSH化合物では全く見られず、ビタミンCによる放射線作用防護機構は、DMSO等によるものと全く異なると考えねばならない。

これらの結果を総合的に判断して、我々は、X線照射を受けた細胞内で次の図に示すような反応が起きていると推測するに



至った。即ち、X線照射によって細胞内に生じた短寿命ラジカル (R・) は、遺伝物質 (DNA) を直接攻撃し細胞死や染色体異常を起こすが、長寿命ラジカル (LLR・) は、遺伝物質 (DNA) を直接攻撃せず致死や染色体異常を起こさない。しかし、突然変異や細胞がん化を引き起こす主因となる。DMSOは短寿命ラジカルを捕捉し、細胞死や染色体異常の発生を抑えるが、ビタミンCにはその働きはない。しかし、長寿命ラジカルを効率的に捕捉でき突然変異や細胞がん化を抑えることができる。

こうした我々の実験結果と推測が正しいとすると、現在、最も受け入れられている発がん機構説であり「DNA損傷→染色体異常→突然変異→発がん」という経路で発が

んが起きるとする「発がんの突然変異説」に疑問を投げ掛けるものとなる。従って、長寿命ラジカルの本体を明らかにし、かつその生物作用の仕組みを明らかにすることは、突然変異機構とや発がん機構を解明するうえで、極めて重要な意味を持つものと思われる。

## 2. 研究の目的

これらの成果を踏まえて、本研究では、研究の期間内に、この長寿命ラジカルの本体を捕え、このラジカルが細胞内のどの部位に生成し、どの部位に長期間存在するかを明らかにするとともに、長寿命ラジカルによる突然変異および細胞がん化誘導への関与の機構を明らかにすることを目的として計画した。勿論、我々の得た結果にもDMSOの照射前処理でなぜ突然変異頻度が減少するのか?など、この仮説と矛盾するものが含まれており、その矛盾についても原因を明らかにすることも目的に加えた。

## 3. 研究の方法

本研究発足当時の研究組織は、研究代表者(渡邊)が教授を務めていた長崎大学大学院歯歯薬学総合研究科放射線生命科学研究室の教室員(児玉、鈴木)を核にして、名古屋大学の熊谷および放医研の島田を加えた3施設5名で発足した。その後、各教員が、昇任などによって所属機関を移動したため、最終的には、5施設5名が研究分担者となって相互に密接な情報交換を行いながら研究にあたった。当初、本研究は、(1)放射線によって誘導されるLLR\*は、細胞がん化の原因となっている、(2)LLR\*は、ビタミンCで特異的に捕捉できる、という特徴的な我々の発見をもとに、ビタミンCによるLLR\*捕捉が目的とする生物影響にどのように影響するかの評価を基盤として、以下に示す三課題に焦点を絞って実施した。

### 疑問 1:LLR\*は細胞内のどこに生じどこに存在し続けるか?

放射線被ばく時にLLR\*が誘導されることは、それまでのESR解析で明らかであったが、研究開始当時には、そのラジカルが細胞内のどの成分に存在し、どのようにして長期間存在し続けるかは、明らかではなかった。そこで、長崎大学の鈴木がDMPO (5, 5-dimethyl-1-pyrroline N-oxide) を用いた免疫スピン捕捉 (Immuno Spin-Trapping: IST) 法を開発し、細胞内におけるタンパクラジカルの消長と生物学意義を解析した。さらに、名古屋大学の熊谷はESR法を駆使し、放射線照射時のLLR\*の生成と消長動態を解析した。

### 疑問 2: LLR\*はどのような仕組みで突然変異や発がんを誘導するのか?

放射線による細胞がん化は、DNA 損傷を起源として生ずる遺伝子変化(染色体変化を含む)によって生ずるとする「発がんの突然変異説」が広く受け入れられている。そこでこの研究では、LLR\*が突然変異や発がんに関わる染色体異常を誘導し、その誘導に LLR\*がどのように関与するかを調べた。大阪府大の児玉は、染色体不安定性のマーカーとして染色体安定化装置であるテロメアに注目して、放射線によるテロメアの構造異常と染色体異常誘導の関係およびそれに対する LLR\*の関与を調べた。渡邊は、放射線による細胞がん化機構を明確にするために、細胞がん化の起源を特定し、その起源から細胞がん化が成立するまでの過程に、LLR\*がどのように関与するかを詳しく調査した。島田は、放射線被ばくした動物個体における突然変異誘導と発がん誘導に対する LLR\*の関与を B6C3F1 マウスを用い、リンパ球の増殖分化に重要である転写因子 *Ikaros* 遺伝子における突然変異とリンパ腫の発生を指標にして調査した。

### 疑問 3: どうしたら LLR\*の作用を止められるか?

LLR\*が放射線発がんや突然変異の原因であるとしたら、LLR\*を特異的にスクベンジできる物質を探索することは、研究成果を放射線防護に直接的に応用でき、この研究が単に基礎的研究に留まらない可能性が広がる。そのため、LLR\*の消長と細胞の突然変異誘導抑制を指標に植物および海洋微生物が生産する天然物からビタミン C と同等の効果を保持するものを探索した。

#### 4. 研究成果

本研究は、(1)放射線を照射された細胞にタンパク由来の長寿命ラジカル(LLR\*)が生じ、そのラジカルが放射線による突然変異と発がんの原因である、(2)ビタミン C は、その LLR\*の特異的捕捉剤(スクベンジャー)である、とする我々独自の二つの発見に基づく仮説の是非を検証するために計画したものである。この LLR は、放射線で誘導される代表的なヒドロキシラジカルや過酸化ラジカルに比べて活性が低く、常温の細胞内における半減期は 20 時間を越える。この程度に安定であると、このラジカルが二次的に DNA 損傷を生じさせ発がんに関与する可能性とともに、このラジカルが発がんに関与する細胞内情報伝達機構や DNA 複製機構などに間接的に発がんに関与する可能性も考慮しつつ研究を進めてきた。

当初、掲げた 3 つの疑問について以下のような成果が得られた。

(1) 第一の疑問は、長寿命ラジカル (LLR) の本体は、何であり、細胞内のどこに生じ、どこに存在し続けるか?であったが、平成 16

年から 17 年にかけて、長寿命ラジカルの本体がシステイン残基を持つタンパク質に生じたスルフィニルラジカル( $R-CH_2-SO\cdot$ )が第一候補であると報告した。この LLR は、UV-B 照射でもガンマー線の場合と同様に誘導され、それが突然変異の原因となる。しかし、UV-B 照射時の ESR スペクトラムは細部においてガンマー線で誘導されたそれと微妙に異なるので同一ラジカルでない可能性も否定できない。これらのラジカルは、ほ乳動物細胞の致死線量を遥かに超えた KGy レベルの放射線被ばく時に観察したが、その後、1~4Gy 程度の放射線照射でミトコンドリア中にセミキノラジカルが生じ、それが細胞にもともと存在するチルラジカルとともに細胞内酸化レベルと関与していることを発見した。このラジカルは、平常時もミトコンドリアにおける ATP 産生に伴って生ずる電子伝達系を流れる電子が一定の割合で漏れ、それが細胞内酸素と結合し生ずる  $H_2O_2$  を經由して、照射後、数時間から数十時間の間に遅延的に生成していることが判った。我々は、このラジカルをこのラジカルを「遅延性長寿命ラジカル: Slow-Releasing Long-Lived Radicals (SRLLRs)」名付けたが、このラジカルの生成はビタミン C 処理で効果的に抑制され、それとともに突然変異が抑制されることが判った(名古屋大学、京都大学)。

ビタミン C で誘導される一連の LLR\*が、細胞内重要タンパクを攻撃できるかどうかを調べるためにラジカル化蛋白質を検出する方法としてスピン捕捉剤として DMPO (5, 5-dimethyl-1-pyrroline N-oxide) を用いた免疫スピン捕捉 (Immuno Spin-Trapping: IST) 法を開発し、放射線照射後の細胞内ラジカル化蛋白質の検出に成功した。そこで、ラジカル化蛋白質の生物学的特性を検討するモデル実験系として、LacZ 遺伝子を有するプラスミド (pUC18) を校正機能を欠損した AmpliTaq ポリメラーゼ (Stoffel fragment) を用いた PCR 反応により増幅する実験系を作製しラジカル化 DNA ポリメラーゼが DNA 複製能を減退させることを突き止めた(長崎大学)。これら一連の成果は、我々が注目した一連の LLR\*は、放射線被ばくによって誘導され、遅延的に細胞内タンパクをラジカル化することによって機能に変調を来し、遺伝的不安定性を長期間持続させることがわかった(長崎大学)。

(2) 第二の疑問は“LLR\*はどのような仕組みで突然変異や発がんを誘導するのか?”であった。我々の研究成果は、細胞レベルでは明確に LLR の存在が突然変異や細胞がん化の原因となっており、LLR\*を効率よく除去できるビタミン C の照射後処理によって細胞がん化頻度を低減化できることを明確にしめした (京都大学)。そこで、こ

うした効果がマウス個体における発がんにも認められるかを調べるために、B6C3F1マウスに放射線を照射し、その後の飼育期間にビタミンCを週に一度の割合で12~16回の腹腔内投与しリンパ腫の発生抑制を観察した。しかし、細胞がん化の場合と違って放射線照射後のビタミンC投与でリンパ腫の生成を抑制することはできなかった(放医研)。しかし、同時にがん関連遺伝子(*Ikaros*)の変異に対するビタミンCの効果を検討すると、照射後のビタミンC投与は、*Ikaros* 遺伝子の変異を抑制することがわかった。このことは、リンパ腫の誘導にLLR\*は関係しないことを示すが、培養細胞では、放射線誘導の遺伝的不安定性の出現に対するビタミンCの効果は、照射後1週間程度の処理でないと期待できないことが示されているので、ビタミンC投与方法の再検討が必要である。細胞レベルでは、種の違いによる酸素ラジカルに対する応答性を詳細に調べたが、マウス細胞は、酸素ラジカルに対する応答機能にほとんど余裕がなく、ミトコンドリアにおける電子保持能力は外部ストレスによって容易に崩されるが、ヒト細胞は、かなりの外部ストレスにあっても恒常性を維持できることが判った(京都大学)。この様に主による効果のさも今後の検討事項となるであろう。

それでは、どのような仕組みで細胞がん化が誘導されるのであろうか?本研究では、ヒト細胞では成功しなかったが、マウスおよびハムスター細胞を試験管内でがん化することができた。そして、その過程で最も鍵となる細胞内変化は、自然発がんでも放射線誘導発がんでも共通して染色体の異数性であった。染色体異数化が細胞がん化の鍵を握る変化であると思われる。そこで、どのような仕組みで染色体の異数化が生ずるかを詳しく調査した。そのために、染色体安定性を維持する装置であるテロメアおよびサブテロメアに注目し、その構造的不安定化に対するビタミンCの効果を検討したが、テロメア不安定化を抑制することはできなかった。ビタミンC処理は、SLL\*の生成抑制とともに細胞がん化を抑制することを考慮すると、テロメア不安定化は、直接、細胞がん化の原因とはならないと結論できる。染色体末端構造的不安定化は、二動原体染色体を誘導する。そのため、細胞は、生存するために、再度、染色体を切断する必要がある。その場合、染色体再切断を生じ遺伝情報の大幅な欠失を伴うので、多くの場合、細胞は死へ向かいがん化に至らない(大阪府立大学、京都大学)。勿論、この経路でも偶然に生存細胞にがん関連遺伝子の変化が生ずれば、発がんの原因となるが、我々が提案する経路を辿る発がんには比べ極めて低頻度になると思われる。我々の結果は、染色体異数化が細胞がん化の原因変化

であることを強力に示唆しているので、現時点で「LLR\*→中心体損傷→不均等分裂→染色体異数化」の経路が細胞がん化の主経路であると結論した(京都大学)。

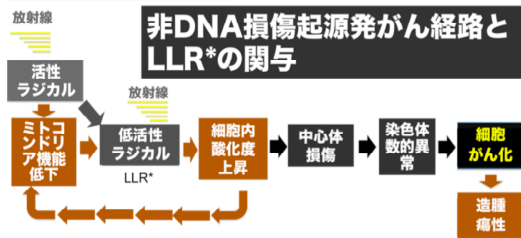
(3) 第三の疑問は、「ビタミンC以外にLLR\*を特異的に捕捉し突然変異や細胞がん化を抑制する手段があるか?」であった。平成16年度までに長寿命ラジカルは、坑酸化剤であるビタミンCで効率良く捕捉され突然変異や細胞がん化頻度を下げることがすでに明らかにしていたが、その後、エピガロカテキン、ガリック酸、さらにリボスシステイン(RibCys)などにLLR\*を捕捉する能力があることが判った(名古屋大学、京都大学)。

(4) こうした当初の疑問に加え、平成17年度後半から、第四の疑問、LLR\*が放射線誘導“バイスタンダー効果”と“遺伝的不安定性”の発現に関係するか?をこの研究の対象項目として追加した。バイスタンダー効果”と“遺伝的不安定性”は、これまでの放射線生物学の根幹をなしていた「放射線影響の標的はDNA」とする規正概念に真っ向から衝突するもので放射線の生体影響を理解する上で無視できない現象である。バイスタンダー効果は、放射線被ばくした細胞から、放射線を被ばくしていない細胞に被ばくの影響が及ぶ現象であり、“遺伝的不安定性”は、被ばくした細胞の子孫細胞に被ばくの影響が及ぶ現象である。前者は、被ばくの影響が空間を隔てて、後者は、時間を隔てて伝搬する現象であるが、現時点では、これらの現象が、どのように記憶され伝搬されるか明らかにされていない。そこで、我々は、LLR\*がこれらの現象の伝搬因子であるのではないかと推測し、バイスタンダー効果および遺伝的不安定性の誘導とLLR\*の関与の研究を追加して実施した。その結果、放射線照射されたヒト正常細胞をLLR\*の特異的捕捉剤であるビタミンC処理するとバイスタンダー効果と遺伝的不安定性はともに低減化されることがわかった。そこで、照射細胞と非照射細胞の共培養法を用いて微小核生成を指標にバイスタンダーシグナルの伝達を調べるとバイスタンダーシグナルが非照射細胞に伝達されることがわかった。その際、LLR\*は被ばく細胞側ではなく、非被ばく細胞側で誘導されることがわかった。しかし、被ばく細胞で生ずるNOXラジカルの生成を抑制剤で処理するとこうした効果は見られなくなった。このことは、直接被ばくされなくてもLLR\*が誘導され、遺伝子に何らかの影響を起こす経路に関わっていることを意味しており、シグナル伝達因子としてのLLR\*の役割も無視できないことが判った。

(まとめ) 以上の結果をまとめると次図に示すように、自然および放射線誘導細胞がん化経路には、DNA損傷を起源とする経路の他に、

非 DNA 損傷を起源とする経路が存在し、ミトコンドリアで生成する LLR\*が重要な役割を果たすと考えられる。LLR\*は、放射線で直接的に誘導されるといふより、放射線被ばくでバランスが崩れたミトコンドリア機能の副産物として遅延的に生成するが、同じ現象は平時の細胞でも生じている。恐らく、自然

## 成果のまとめ



発がんの経路と放射線誘導発がん(少なくとも低線量被ばく時の)は、同じ経路を経て生じており区別できない可能性が高い。この発見は、放射線発がんに限らず、発がん経路の研究に全く新しい知見を提供するものであり今後の発がん機構研究に新概念を与えるものである。また、放射線防護に基準となっている発がんが DNA 損傷を起源とするとする考えを再検討する必要性を強く示唆するものである。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 66 件)

1. Ariyoshi K, Suzuki K, Goto M, Oshimura M, Ishizaki K, Watanabe M, Kodama S: Introduction of a normal human chromosome 8 corrects abnormal phenotypes of Werner syndrome cells immortalized by expressing an hTERT gene. *J. Radiat. Res.*, in press, 2009.
2. Masunaga S, Tano K, Watanabe M, Kashino G, Suzuki M, Kinashi Y, Ono K, Nakamura J: Evaluation of the potential of hexamethylenetetramine as a combined agent with gamma-ray irradiation and cisplatin treatment *in vivo*, compared with tirapazamine. *British J Radiol* Jan 19 2009. [Epub ahead of print]
3. Kashino G, Kondoh T, Nariyama N, Umetani K, Ohigashi T, Shinohara K, Kurihara A, Fukumoto M, Tanaka H, Maruhashi A, Suzuki S, Kinashi Y, Liu Yong, Masunaga S, Watanabe M, Ono K: Induction of DNA double-strand breaks and cellular migration through bystander effects in cells irradiated with the slit-type microplanar beam of the SPring-8 synchrotron. *Intern J Radiat Oncol Biol Phys* in press, 2009.
4. Masunaga S, Kono K, Nakamura J, Tano K,

Yoshida Y, Watanabe M, Kashino G, Suzuki M, Kinashi Y, and Ono K: Usefulness of hexamethylenetetramine in combination with chemotherapy using free and pegylated liposomal doxorubicin *in vivo*, referring to the effect on quiescent cells. *Oncology Report* **21**: 1307-1312, 2009.

5. Toyokuni H, Maruo A, Suzuki K, Watanabe M: The contribution of radiation-induced large deletion of the genome to chromosomal instability. *Radiat Res* **171**: 198-203, 2009.
6. Yoshii H, Watanabe M: Intervention of oxygen-control ability to radiation sensitivity, cell aging and cell transformation. *J Radiat Res (Tokyo)* **50**: 127-137, 2009.
7. 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**: 151-160, 2009.
8. Hori M, Suzuki K, Udono 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* Nov 14, 2008. [Epub ahead of print]
9. Hamamoto T, Suzuki K, Yamauchi M, Kodama S, Sasaki H, Watanabe M: p53 status-dependent sensitization of human tumour cells to hyperthermia by plant flavonol. *Int J Hyperthermia* **24**: 415-425, 2008.
10. 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.
11. 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**: 809-814, 2008.
12. 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, 2008.
13. 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(5)**: 946-951, 2008.

14. 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(5)**: 1082-1088, 2008.

他 52 編

〔学会発表〕 (計 136 件)

1. Watanabe M: Is there a non-targeted route in radiation carcinogenesis? Is There a Non-targeted Route in Radiation Carcinogenesis Process? -Candidate Playing an Important Role. In an International Symposium of Kyoto University RRI, Dec 18, 2008, Kumatori, Japan. (Invited)
2. Simada Y: How to set *Ikaros* up as the villain in radiation lymphoma- genesis. In an International Symposium of Kyoto University RRI, Dec 18, 2008, Kumatori, Japan. (Invited)
3. Suzuki K: Amplification of intranuclear DNA damaging signal reduces genome reorganization involved in radiation-induced carcinogenesis. in an International Symposium of Kyoto University RRI, Dec 18, 2008, Kumatori, Japan. (Invited)
4. Kodama S: A Role of Chromosomal Instability in Carcinogenesis and Cellular Senescence. in an International Symposium of Kyoto University RRI, Dec 18, 2008, Kumatori, Japan. (Invited)
5. Yoshi H, Watanabe M: Mitochondria and cell transformation, In an International Symposim 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, Kokura. (Invited)
6. Kumagai J, Miura K, Kashino, Watanabe M: Mutagenic slow releasing long-lived radicals are produced from dysfunctional mitochondria. In an International Symposim 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, (Invited)
7. Watanabe M, Yoshii H, Watanabe K: The main route of radiation-induced carcinogenesis is the same as that of natural carcinogenesis. The 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the Radiation Research Society, Sep 21-24, 2008, Boston, USA.
8. 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)

9. 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)
10. 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. (Invited)

(他 126 回)

〔図書〕 (計 2 件)

1. 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。
2. 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。

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.rri.kyoto-u.ac.jp/rb-rri/>

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

渡邊 正己(WATANABE MASAMI)

京都大学・原子炉実験所・教授

研究者番号:20111768

##### (2)研究分担者

鈴木 啓司(SUZUKI KEIJI)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号:00196809

児玉 靖司(KODAMA SEIJI)

大阪府立大学・産学官連携推進機構・准教授

研究者番号:00195744

熊谷 純(KUMAGAI JUN)

名古屋大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号:20303662

島田 義也(SHIMADA YOSHIYA)

放射線医学総合研究所・プロジェクトリーダー

研究者番号:10201550