

平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書

◆ 記入に当たっては、「平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書記入要領」を参照してください。

ローマ字	WATANABE MASAMI					
① 研究代表者氏名	渡邊 正己			② 所属研究機関・部局・職	京都大学・原子炉実験所・教授	
③ 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				
	英文	Radiation-induced long-lived radicals causing mutation and carcinogenesis				
④ 研究経費 18年度以降は内約額 金額単位：千円	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	総合計
	20,300	14,400	14,400	14,400	14,400	77,900
⑤ 研究組織（研究代表者及び研究分担者） *平成18年3月31日現在						
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担（研究実施計画に対する分担事項）			
渡邊 正己	京都大学・原子炉実験所・教授	放射線生物学	研究の総括と長寿命ラジカルによる突然変異抑制法に関する研究 細胞内における長寿命ラジカルの局在性と細胞がん化に関する研究 長寿命ラジカルの突然変異誘導機構に関する研究 細胞内における長寿命ラジカルの局在性のESRによる解析研究 長寿命ラジカルの発がんへの関与に関する研究			
鈴木 啓司	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教授	放射線生物学				
児玉 靖司	大阪府立大学・産学官連携機構・教授	放射線生物学				
熊谷 純	名古屋大学・大学院工学研究科・講師	放射線化学				
島田 義也	独立行政法人・放射線医学総合研究所・プロジェクトリーダー	放射線生物学				
⑥ 当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）						
<p>これまで、長年にわたって生体の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およそ20時間と長く、かつ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。</p> <p>この長寿命ラジカルは、短寿命ラジカルと異なり遺伝物質(DNA)を直接攻撃せず細胞死や染色体異常の原因とはならないが、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ので、突然変異や細胞がん化の原因となる。この結果は、放射線による発がんがDNA損傷を起因としていないことを示唆し、現在の放射線発がん機構に対する常識と大きく異なる。</p> <p>本研究では、この長寿命ラジカルの生物効果を手掛りにして放射線による細胞がん化の機構を明らかにし、“発がんの突然変異多段階説”に代わる細胞がん化機構が存在することを目的とする。</p>						

⑦これまでの研究経過（研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。）

本研究は、“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”とする我々独自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いる。

当初、以下の3つの疑問を掲げ、研究を開始した。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。また、今回、放射線照射でミトコンドリア中にセミキノンラジカルが生じ、それが細胞にもともと存在するチー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。これらの状況から、突然変異や発がんの原因となる放射線誘導ラジカル候補は、かなり絞られてきた状態にあり、現在、さらに、詳細に検討中である。

このLLRを、照射後、OHラジカルなどの活性の高いラジカルが消滅してから(照射20分後)、ビタミンC処理で消去してやると、微小核の誘導、突然変異の誘導が抑制される。しかし、NOXの特異的阻害剤c-PTIOやヒドロキシラジカル阻害剤DMSOで処理しても、こうした抑制は見られない。さらに、LLRの細胞内半減期が20時間を越えるので、LLRが存在した状態でDNA複製が起きている可能性が高い。そこで、細胞をG1期に同調培養してX線照射し、生じたLLRが存在する状況でDNA合成を行う場合と、なくなった状態でDNA合成を行った場合の突然変異誘導を調べた。その結果、被ばく後、DNA複製が始まる6時間までにビタミンCを処理しLLRを消去する突然変異は完全に抑制されたが、DNA複製終了後にLLRを消去すると、消去しない場合に比べ突然変異頻度は60%程度減少することが判った。加えて、突然変異体のDNAに残された変異を多重PCR法で解析すると、ビタミンC処理で消滅する突然変異は、全て点突然変異であり、欠失型突然変異は消失しないことが判った。これらのことは、LLRで誘導される突然変異は、DNAの直接的な切断によるのではなく、LLRの存在がDNA複製に何らかの不都合を生じさせ複製エラーを引き起こしている可能性が高いことを示唆している。

第二の疑問は“LLRの存在がマウスの発がんに関与するか?”であるが、これは、細胞レベルの研究で明確に示されたように、LLRの存在が突然変異や細胞がん化の原因となっているならば、LLRを効率よく消去できるビタミンCの照射後処理によってマウス個体における発がんを軽減できる可能性がある。そこで、平成17年度には、放射線を照射したマウスに、照射20分後から2日間ビタミンCを経口投与し、乳がん発生を調べた。しかし、これまでのところ、放射線照射後のビタミンC処理で、マウスの乳がん発症頻度が抑制されるとする結果は得られていない。ビタミンC投与の方法の不備を再検討するとともに、マウスは生体内でビタミンCを生合成することが出来るのでビタミンC処理の効果が明確に示されなかったことを疑って、現在、ビタミンC生合成能を欠失したラットを導入して研究を継続中である。

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はあるか?”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、引き続き、漢方医薬品や食品素材として利用されている植物成分、海洋微生物が生産する成分を対象に、長寿命ラジカルを消去する能力のあるものをスクリーニングし、放射線被ばく後でも放射線影響を軽減できる新しいタイプの放射線防護剤としての可能性を検討している。

こうした当初の疑問に加え、最近、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”とする概念に対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。また、これらの現象は、“放射線による遺伝的影響の標的がDNAである”という概念では説明できず、非DNA標的の存在が強く疑われる切掛けとなった。我々は、本研究で対照とする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ている。今年度までは、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処理することによって、バイスタンダー効果と遺伝的不安定性誘導頻度が影響されるかどうかを調べた。その結果、放射線照射20分後からのビタミンC処理で細胞死には、影響を及ぼさないが微小核の誘導を抑制することを発見した。さらに、放射線照射後、細胞にビタミンC処理を行うと、遅延型細胞死および遅延型染色体異常頻度が抑制され、細胞寿命が延長されることを明らかにした。

⑧特記事項 (これまでの研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。)

得られた研究成果を総合的に判断すると、放射線による遺伝的影響の誘導経路には、“DNA損傷→突然変異→発がん”というこれまで通説になっていた経路以外に、“タンパク損傷→突然変異→発がん”という経路が存在することが推測される。そして、その過程で、本研究で注目する長寿命ラジカル(LLR)が極めて重要な役割を果たしている可能性が強く、放射線発がんの機構にパラダイムシフトが必要であることを意味する。

現時点でLLRの候補は、システインのS原子を中心とする部位に生じたラジカルか、ミトコンドリア中に生ずるセミキノンラジカルである。システインは、細胞内でタンパクが立体構造を取るために重要なアミノ酸であり、酵素活性中心、骨格タンパク、細胞膜などで、機能発現や構造維持のために極めて重要な役割を果たしている。その意味で、その部位に、比較的安定であるもののラジカル化が起きると、その分子の機能の喪失に留まらず、DNA複製をはじめとする重要な生化学反応が大いに混乱する可能性が高い。事実、平成17年度までの研究成果で、LLRがDNA複製時に存在すると、DNA損傷を生ずるのではなく、複製エラーを起こし、突然変異を誘導する原因になっている可能性が示唆されている。また、DNA複製時に複製装置と相互作用しなかったラジカルは、そのまま細胞内に存続し続け、次のDNA複製時に同じように異常を誘導すると考えられる。もう一つの候補は、ミトコンドリアのオロト酸ジヒドロゲナーゼ中にあるフラビンモノヌクレオチドのセミキノンラジカルであるが、細胞内酸化状態の乱れは、新たな活性ラジカルやLLRを生じさせ、細胞内タンパク分子を攻撃し、細胞分裂装置に致死に結びつかない損傷を生じさせるかもしれない。

また、放射線被ばくによって誘導される“バイスタンダー効果”あるいは“遺伝的不安定性”の発現が照射後のビタミンC処理で効率的に押さえられることから、LLRが、これら二つの現象の発現に密接に関与することは間違いない。こうした効果は、一酸化窒素ラジカル種(NOX)やヒドロキシラジカル(OH)の特異的阻害剤で処理しても見られないので、LLRが放射線誘導突然変異あるいは細胞がん化の直接的な情報伝達因子として機能している可能性も予想される。

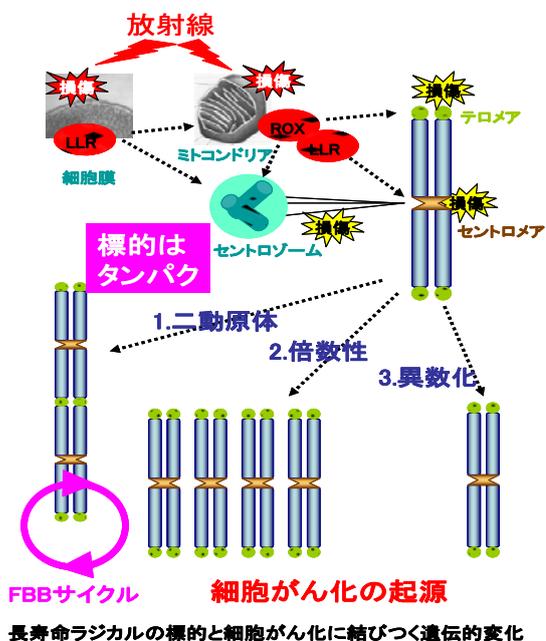
こうした一連の研究成果は、放射線による細胞がん化の初期過程を対象にした研究者が、共通して抱き続けてきた大きな疑問をブレイクする為に役立つかもしれない。これまで、がん化が複数の突然変異の集積で生ずるという、“発がんの突然変異多段階説”は、広く受け入れられており、細胞がん化は、独立した体細胞突然変異が5-6個積み重なって起きると理解されてきた。そうであれば、細胞のがん化頻度は、平均的な体細胞突然変異頻度(10^{-5})を掛け合わせた頻度、すなわち、 10^{-25} ($10^{-5} \times 10^{-5} \times \dots \times 10^{-5} = 10^{-25}$) と極めて低い頻度に押さえられるはずである。しかし、現実の細胞がん化頻度は、個々の体細胞突然変異率より高く 10^{-3} に達することが多くの研究で支持されている。ヒトの体は、1個の受精卵から発生したおよそ60兆個(6×10^{12})の細胞で構成されているので、 10^{-25} の頻度では、

ヒトで発がんが起きるはずがないことになる。こうした矛盾は、放射線の一次標的がDNAであるという考えに立つと説明が難しく、多くのがん研究者が共通して持ち続けた疑問であったがこれまで明快な回答はなかった。しかし、本研究の成果によって、突然変異や発がんの過程にDNA損傷を起源としない経路が存在することが明らかになったことから、この疑問を解決できる可能性がでてきたことは極めて高い意義がある。

我々は、これまでに得た研究成果から、LLRは主としてタンパク損傷を誘導すると予想している。そのなかには、ミトコンドリアやDNA複製装置や細胞分裂装置が含まれる。ミトコンドリアの損傷は、新たにLLRを誘導するきっかけになるにちがいない。DNA複製装置の損傷は複製エラーを介して突然変異を誘導する。細胞分裂装置の損傷は、染色体の数の異常の原因となって細胞がん化を引き起こす。事実、我々の試験管内細胞がん化研究の結果は、細胞がん化の初期に染色体の異数化が生ずることを明確に示している。勿論、他のタンパクも同様にLLR

の標的となるが、細胞分裂装置の場合と異なり、一時的に細胞死を免れさえすれば、残されている正常な遺伝情報もとに、再度、新しいタンパクで置き換えられるので遺伝的に大きな問題を引き起こさないであろう。

このように本研究で期待される結果は、放射線発がんの経路として“タンパク損傷→染色体異常→細胞がん化”という新しい経路の存在を証明するきっかけとなる可能性が高く、新規性があり注目できる。



⑨研究成果の発表状況 (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

原著論文：

1. Urushibara,A., Kodama,S., Suzuki, K., Desa, M.B.,Suzuki,F, Tsutsui,T., and Watanabe.M.: Involvement of telomere dysfunction in the induction of genomic instability by radiation in scid mouse cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 313(4): 1037-1043, 2004.
2. Undarmaa, B., Kodama, S., Suzuki, K., Niwa, O., and Watanabe, M.: X-ray-induced telomeric instability in Atm-deficient mouse cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 315(1): 51-58, 2004.
- ③ Ojima,M., Hamano,H., Suzuki,M., Suzuki,K., Kodama,S., and Watanabe.M.: Delayed induction of telomere instability in normal human fibroblast cells by ionizing radiation. *J. Radiat. Res.(Tokyo)* 45(1): 105-110, 2004.
- ④ Tominaga, H., Kodama S, Matsuda, N., Suzuki, K., and Watanabe, M.: Involvement of reactive oxygen species (ROS) in the induction of genetic instability by radiation. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* 45(2): 181-188, 2004.
5. Yamauchi,M., Suzuki, K., Kodama, S., and Watanabe, M.: Stabilization of alanine substituted p53 protein at Ser15, Thr18, and Ser20 in response to ionizing radiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 323(3): 906-911, 2004.
- ⑥ Kashino, G., Prise, K. M., Schettino, G., Folkard, M., Vojnovic, B., Michael, B.D., Suzuki, K., Kodama, S., and Watanabe.M.: Evidence for induction of DNA double strand breaks in the bystander response to targeted soft X-rays in CHO cells. *Mutat. Res.* 556(1-2): 209-215,2 004.
7. Yamauchi, M., Suzuki K., Kodama,S., and Watanabe, M.: Abnormal stability of wild-type p53 protein in a human lung carcinoma cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 330(2): 483-488, 2005.
8. Ishikawa, A., Kitamura, Y., Ozeki, Y., Itoh, Y., Yamada, A., and Watanabe, M.: Post-stress metabolism involves umbelliferone production in anthocyanin-producing and nonproducing cells of *Glehnia littoralis* suspension cultures. *J. Plant. Physiol.* 162(6): 703-710, 2005.
9. Kashino, G., Kodama,S., Suzuki,K., Matsumoto, T., and Watanabe, M.: Exogenous expression of exonuclease domain-deleted WRN interferes with the repair of radiation-induced DNA *J.Radiat.Res.(Tokyo)* 46(6): 407-414, 2006.
10. Suzuki, M., Suzuki, K., Kodama, S., and Watanabe, M. : Phosphorylated histone H2AX foci persist on rejoined mitotic chromosomes in normal human diploid cells exposed to ionizing radiation. *Radiat. Res.* 165(5): 269-276, 2005.
11. Suzuki, M., Suzuki, K., Kodama, S., and Watanabe, M. : Interstitial chromatin alteration causes persistent p53 activation involved in the radiation-induced senescence-like growth arrest. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 304(1): 145-150, 2005.,
12. Suzuki, M., Tsuruoka,C., Kanai,T., Kato,T., Yatagai,F., and Watanabe.M.: Cellular and molecular effects for mutation induction in normal human cells irradiated with accelerated neon ions. *Mutat. Res.* 594: 86-92, 2006.
13. Suzuki, K., Okada, Yamauchi,M., Oka,Y., Kodama,S., and Watanabe.M.: Qualitative and quantitative analysis of phosphorylated ATM foci induced by low dose ionizing radiation. *Radiat.Res.* in press, 2006.
- 14.Hamada,N.,Schettino,G.,Kashino,G.,Vaid,M.,Suzuki,K.,Kodoma,S.,Vojnovic,B.,Folkard,M.,Watanabe, M., and Michael B.: Histone H2AX phosphorylation in normal human cells irradiated with focused ultrasoft X-rays: Evidence for chromatin movement during repair. *Radiat. Res.* in press, 2006 .

- ⑨研究成果の発表状況（続き）（この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（掲載が確定しているものを含む。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。）

15. Horikawa-Miura, M., Yoshida, M., Okumura, Y., Mori, T., and Watanabe, M.: 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. in press, 2006.

国際学会における発表：

1. Suzuki, K., Kodama, S., and Watanabe, M.: Delayed manifestation of DNA damage and genomic instability caused by radiation-induced large deletion, 21st Century COE Symposium, November 27, Kyoto, 2004.
2. Watanabe, M.: Mechanism of chromosomal instability induced by X-rays. In the 6th International Conference on "High Levels of Natural Radiation and Radon Areas", Sep. 7-10, Osaka, 2004.
3. Suzuki, K., Ojima, M., Kodama, S., and Watanabe, M.: Delayed activation of DNA damage checkpoint and radiation-induced genomic instability, October 28-November 1, Hamilton, Canada, 2004.

学会における発表：

1. 渡邊正己、児玉靖司、鈴木啓司、熊谷純、宮崎哲郎：放射線発癌の新しい機構の提案、第8回癌治療増感シンポジウム、平成16年2月7日～8日、奈良。
2. 児玉靖司、鈴木啓司、渡邊正己：第8回癌治療増感シンポジウム、平成16年2月7日～8日、奈良。
3. 渡邊正己：細胞は放射線被曝を長期間覚えている、放射線による癌治療による二次発癌の発生機構とその抑制法、第34回放射線による制癌シンポジウム、平成16年7月16日、京都。
4. 渡邊正己：放射線誘発遺伝的不安定性による遅延性突然変異、第37回原子力安全研究総合発表会、平成16年12月2日～3日、財団法人原子力安全研究協会、東京。
5. 菓子野元郎、プライス ケビン、シェッチーノ ギウセツペ、フォーカード、メルビン、ボジョノビッチ ボリボージュ、マイケル バリー、鈴木啓司、児玉靖司、渡邊正己：X線マイクロビームによる修復欠損細胞のバイスタンダー効果、日本放射線影響学会第47回大会、講演要旨集p59、平成16年11月25日～27日、長崎。
6. 鈴木啓司、児玉靖司、渡邊正己：遅延性DNA損傷の誘発と遺伝的不安定性、第33回日本環境変異原学会、第18回日本動物実験代替法学会合同学術大会、講演要旨集p65、平成16年11月30日～12月2日、長崎、2004。
7. 児玉靖司、白石一乗、鈴木啓司、押村光雄、丹羽太貫、渡邊正己：電離放射線によるゲノム不安定性の誘発機構、第63回日本癌学会学術総会、総会記事p417、平成16年9月29日～10月1日、福岡。
8. 熊谷純、大井和樹、江原将文、児玉靖司、渡邊正己：点突然変異誘発長寿命ラジカルの生成機構と生成箇所解明の試み；第47回放射線化学討論会（札幌）、2004、pp.49-50。
9. 小川奈津子、菓子野元郎、児玉靖司、鈴木啓司、熊谷純、宮崎哲郎、渡邊正己：近紫外線（UV-B）で誘導される突然変異のビタミンC処理による抑制、日本放射線影響学会第47回大会、講演要旨集p100、11月25日～27日、長崎、2004。
10. 熊谷純；点突然変異誘発長寿命蛋白質ラジカルのESR解析、日本放射線影響学会第47回大会、11月25日～27日、長崎、2004。（奨励賞受賞講演）
11. 大井和樹、児玉靖司、渡邊正己、Charles A. Waldren、熊谷純；N-アセチル-L-システインの照射後添加による照射哺乳類動物細胞中の長寿命ラジカル減衰挙動、日本放射線影響学会第47回大会、講演要旨集p103、11月25日～27日、長崎、2004。
12. 児玉靖司、向田尚樹、白石一乗、鈴木啓司、押村光雄、渡邊正己：放射線被曝染色体に見られるテロメア不安定性の原因解析、日本放射線影響学会第47回大会、講演要旨集p100、11月25日～27日、長崎、2004。
13. 菓子野元郎、ケビン・プライス、バリー・マイケル、鈴木啓司、児玉靖司、渡邊正己：X線マイクロビームを使ったバイスタンダー効果発現の機構解析、第33回日本環境変異原学会、講演要旨集p78、11月30日～12月2日、長崎、2004。
14. 児玉靖司、向田直樹、漆原あゆみ、バルハ・ウンダルマ、鈴木啓司、白石一乗、押村光雄、渡邊正己：放射線によるゲノム不安定化の原因としての被曝染色体、第33回日本環境変異原学会、講演要旨集p79、11月30日～12月2日、長崎、2004。

⑨研究成果の発表状況(続き) (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

15. 小川奈津子、菓子野元郎、児玉靖司、鈴木啓司、熊谷純、宮崎哲郎、渡邊正己：近紫外線(UV-B)で誘導される突然変異のビタミンC処理による抑制、第33回日本環境変異原学会、第18回日本動物実験代替法学会合同学術大会、講演要旨集p109、11月30日-12月2日、2004.
16. 菓子野元郎、鈴木啓司、児玉靖司、渡邊正己：放射線誘発バイスタンダー効果によるDNA二重鎖切断誘発、第63回日本癌学会学術総会、総会記事p504、9月29日-10月1日、福岡、2004.
17. 菓子野元郎、Kevin M. Prise、Giuseppe Schettino、Barry D. Michael、鈴木啓司、児玉靖司、渡邊正己：マイクロビーム照射されたDNA損傷修復欠損細胞のバイスタンダー効果、第45回原子爆弾後障害研究会、長崎医学会雑誌、79巻、p267、6月6日、長崎、2004.
18. 渡邊正己、バルハウンドルマ、漆原あゆみ、児玉靖司、鈴木啓司：テロメア不安定性による染色体異常生成とその生物学的意義、第45回原子爆弾後障害研究会、長崎医学会雑誌、79巻、p286、6月6日、長崎、2004.
19. 有吉健太郎、児玉靖司、鈴木啓司、渡邊正己：X線被ばく染色体の不安定性解析、第41回放射線影響懇話会、7月31日、福岡、2004.
20. 菓子野元郎、Kevin M. Prise、Giuseppe Schettino、鈴木啓司、児玉靖司、渡邊正己：DNA修復欠損細胞におけるバイスタンダー効果、第41回放射線影響懇話会、7月31日、福岡、2004.
21. 熊谷純、小川奈津子、萩野陽介、児玉靖司、渡邊正己：UVB照射によって哺乳動物細胞中に生成する長寿命ラジカルの化学種とビタミンC照射後添加による突然変異抑制との関係；第48回放射線化学討論会、pp133-134、大阪、2005.
22. 丸尾敦志、鈴木啓司、児玉靖司、渡邊正己：放射線誘発遺伝的不安定性は大規模な染色体欠失領域に記憶される、第64回日本癌学会学術総会、9月14日-16日、札幌、2005.
23. 渡邊正己、児玉靖司：高密度培養によって誘導されるテロメア不安定化による細胞がん化、第64回日本癌学会学術総会、9月14日-16日、札幌、2005.
24. 丸尾敦志、鈴木啓司、児玉靖司、渡邊正己：放射線によって誘導される遺伝的不安定性、第48回日本放射線影響学会、p105、11月15日-17日、広島、2005.
25. 熊谷純、小川奈津子、萩野陽介、児玉靖司、渡邊正己：UVB照射によってほ乳類細胞中に生成する長寿命ラジカルの化学種とビタミンC照射後添加による突然変異抑制との関係、第48回日本放射線影響学会、p122、11月15日-17日、広島、2005.
26. 江原将文、中村俊浩、児玉靖司、渡邊正己、熊谷純：突然変異誘発長寿命ラジカル生成機構：溶存ガス効果、第48回日本放射線影響学会、p139、11月15日-17日、広島、2005.
27. 熊谷純、大井和樹、野島久美恵、ウオールドレン・チャールズ、児玉靖司、渡邊正己：重イオン線・ガンマ線ではほ乳類細胞中に生成する長寿命ラジカル：その化学種と突然変異の関与、第48回日本放射線影響学会、p140-141、11月15日-17日、2005.
28. 原田忠孝、菓子野元郎、鈴木啓司、松田尚樹、渡邊正己：放射線照射正常ヒト二倍体細胞におけるバイスタンダー効果の解析、第48回日本放射線影響学会、p143、11月15日-17日、2005.
29. 山下美智子、鈴木啓司、児玉靖司、渡邊正己：放射線誘発ゲノム欠失を起点とした遅延性影響発現の解析、第48回日本放射線影響学会、p148、11月15日-17日、広島、2005.
30. 吉居華子、丸尾敦志、森本美生、鈴木正敏、大津山彰、法村俊之、渡邊喜美子、渡邊正己：遺伝的不安定性発現におけるp53機能の関与、第48回日本放射線影響学会、p149、11月15日-17日、広島、2005.
31. 熊谷純、江原将文、大井和樹、北野利明、児玉靖司、渡邊正己、Charles A. Waldren：突然変異誘発に関与する長寿命蛋白質ラジカルーその生成機構および抗酸化剤との反応についてー；第36回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、pp136、静岡、2005.
32. 江原将文、北野利明、熊谷純、児玉靖司、渡邊正己：突然変異誘発長寿命蛋白質ラジカルのスピントラップ；第36回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、静岡、pp156、2005.

[参考] 新聞記事：

1. 読売新聞 平成18年2月1日(水) 朝刊掲載
サイエンス がんの原因-新説-細胞分裂の異常(参考として添付)