

重粒子線トラックと DNA 損傷

日本原子力研究開発機構 渡邊立子

Radiation-induced biological effect is affected by the radiation types and energy. Difference of DNA damage spectrum and distribution caused by different track structure is considerably related to the biological consequences. However, experimentally detectable information on detailed track structure and DNA damage is limited. We have been developed a Monte Carlo simulation system to follow the induction process of DNA damage based on detailed track structure of photons and heavy ions. The simulation system is used to investigate the relationship between energy deposition distribution and DNA damage. This article introduces the framework of the simulation system and some results on the heavy-ion induced DNA damage spectrum and the radial distribution of strand breaks around ion path.

Key words: heavy ion, track structure, Monte Carlo simulation, DNA damage, LET

1. はじめに

放射線照射によって引き起こされる細胞の致死などの生物影響の程度は、X線や重イオンといった線質の違いやエネルギーの違いにより、大きく影響される。線エネルギー付与(LET)に対して吸収線量あたりの哺乳細胞の致死率等の生物学的効果の関係をみると、 γ 線等の低 LET 放射線に対して、高 LET 放射線である重イオンは、高い効果を示し、約 100–200 keV/ μ m 程度で低 LET 放射線の 3 倍程度のピーク値を持ち、それよりも高 LET 側では減少していくことが、広く知られている。これは、放射線によるエネルギー付与の空間分布(トラック構造)が大きく異なるためであると考えられているが、そのメカニズムが全て明らかになっているわけではない。様々な放射線によるリスクの評価・放射線治療の最適化のためには、様々な条件下で起こり得る生物影響の程度を推測するモデルが必要である。そのためにも、なぜ、トラック構造の違いが生物影響の違いをもたらすのかについてのメカニズムを明らかにする必要があると考えられる。

トラック構造の違いが、生物影響の違いをもたらす原因としてまず考えられるのは、同じ線量が与えられた場合に生じ

る DNA 損傷の量や形態の違いがあることである。DNA 損傷の代表的なものに、1 本鎖切断(SSB)と 2 本鎖切断(DSB)、塩基損傷がある。SSB や塩基損傷は、大部分が数分以内に修復されるので重篤な生物影響には至らないとされるが、DNA 鎖の両方が切断される DSB の場合には、修復に時間がかかる上に、修復不能なタイプのもがあり、それが細胞死と密接に関係するとも言われている。特に、高密度のエネルギー付与が生じると、局所的に密に損傷が生成される(クラスター損傷)可能性が指摘されており、修復困難な DSB も、その一部と考えることができる^{1,2}。しかし、トラック構造、DNA 損傷ともに、その微細構造を実験的に観測するのは非常に困難なこともあり、具体的にどのような損傷形態がどの程度の量形成されるのか、また、どのような損傷形態が、どの程度の生物影響をもたらすのかについては、明らかでない点が多い。実際に、SSB、DSB、塩基損傷を含むクラスター損傷、それぞれの LET 依存性に関しては、これまでに、水溶液中や細胞中などの条件で、様々な実験結果が報告されているが、実験条件、検出手段等による結果の違いが大きい。

そこで、我々は、X線や重粒子線のトラックのナノメートルオーダーでの微細構造、細胞中での DNA 損傷の生成メカニズムのモデルに基づいて、DNA 損傷生成過程をシミュレーションするシステムを構築し、エネルギー付与の分布と DNA 損傷との関連性について研究を行っている。本稿では、我々の行っているシミュレーションの概要と、放射線生物応答モデルの基礎となる DNA 損傷のスペクトルと空間分布について、重粒子線において得られている結果を紹介する。

2. 飛跡構造計算に基づいた DNA 損傷誘発過程のシミュレーション

まず、モンテカルロ法を用いた、DNA 損傷生成シミュレーションの概要について述べる。生体の組成の大部分は水である。また、その他の生体分子も、主要構成元素は比較的軽いものである。DNA も、この中に含まれる軽元素(水素、炭素、窒素、酸素、リン)から構成される。そこで、生体におけるエネルギー付与の微視的空間分布に関する知見は、近似的に生体の半分以上を占める水における粒子輸送のモンテカルロ飛跡構造の計算に基づいて行っている。

放射線照射から DNA 損傷にいたる一連の過程は、物理的過程、物理化学的過程、化学的過程、生物学的過程という段階に分けて考えることができる。物理的過程は、媒質に対して電離放射線が照射された際の最初の過程($\sim 10^{-15}$ 秒)であ

り、放射線の飛跡に沿って媒質中で電離あるいは励起によりエネルギーを付与する過程である。生体の組成の大部分は水であり、その他の生体分子も、主要構成元素は比較的軽いものである。そこで、この過程では、液相の水の反応断面積（弾性散乱および非弾性衝突）を考慮した飛跡構造のシミュレーションを行い、放射線と水分子との相互作用が起こるすべての位置と、分子に変化を起こす非弾性衝突事象である電離・励起のタイプごとのエネルギー量を出力する。なお、粒子線の場合には、非弾性散乱として電荷交換が入ってくるが、高速イオンの場合には、ほとんど無視できる程度である。ブラッグピーク付近の低速になると電荷交換の重要性が増すが、電荷交換の断面積の扱いについての手段が確立しておらず、现阶段の我々の重粒子線トラックコード TRACION では、陽子線と He イオン以外については、電荷交換は考慮していない。

物理的過程の次に、水分子が電離あるいは励起によって解離し、OH ラジカルなどの反応性の高い化学種が生成される物理化学的過程（ $10^{-15} \sim 10^{-12}$ 秒）が続く。この段階で生成する化学種は、OH, H, H₂, O, H₂O⁺と亜励起電子である。次に、これらの化学種が反応を繰り返しながら水中で拡散する化学的過程（ $10^{-12} \sim 10^{-6}$ 秒）へと続く。我々の用いているモデルでは、この過程において 33 種類の化学種同士の反応を考慮している^{3,4}。化学種同士の反応には、2 分子間反応の拡散方程式を解く際に、反応速度定数から算出される反応半径まで近づいたペアは必ず反応するという境界条件を用いて、反応確率を求める。拡散反応では、タイムステップを区切り、ステップごとに活性種間の全ての組み合わせについて反応確率を求め、ランダムウォークにより移動距離を計算する。水の放射線分解により生成する OH ラジカルなど活性種と DNA の反応を介して DNA に損傷を与える間接作用は、この化学的過程の段階で生じた活性種と DNA の反応の位置を時間経過とともに記録することによって評価する。物理過程から化学過程のそれぞれの過程において、シミュレーション結果は、飛程や水の放射線分解性生物の G 値の経時変化等の実験結果との比較を行い、シミュレーションの妥当性を検証している^{3,5}。図 1 には、2MeV/n の He イオンの飛跡と、そこに生じるラジカルの拡散過程における分布のシミュレーションの例を示した。

標的である DNA の構造は、放射線のトラック構造と同様に、ナノメートルオーダーで記述されていることが望ましい。我々は、結晶構造解析によって得られた B 型 DNA を原子レベルで記述したモデルを用いている。図 2 には、DNA とイオンによるエネルギー付与分布のスケールを比較するために、水溶液中でスーパーコイルの形状をとっている pBR322 プラスミド DNA (4362 塩基対) の一部と、30 塩基対の DNA モデルを、0.8MeV/n の He イオンのトラックシミュレーションの結果とともに表示してみた。このような DNA モデルに対し、間接作用と直接作用の結果生じる DNA 損傷の解析を行っている。

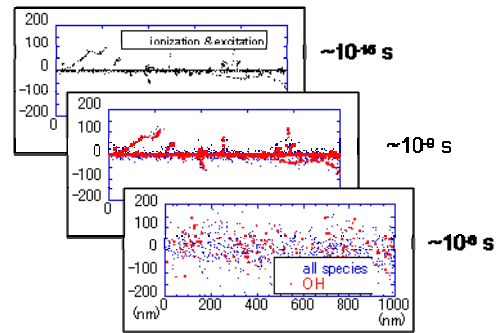


図 1 2MeV/n の He イオンの飛跡に沿って生じる水の分解生成物の拡散のシミュレーション結果。OH ラジカルのみ赤で示した。

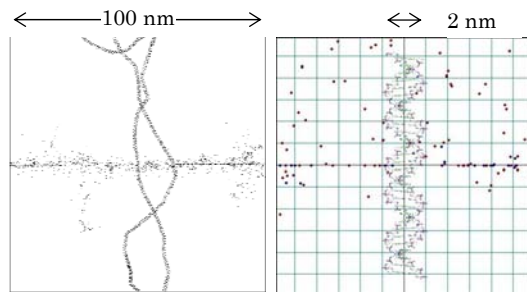


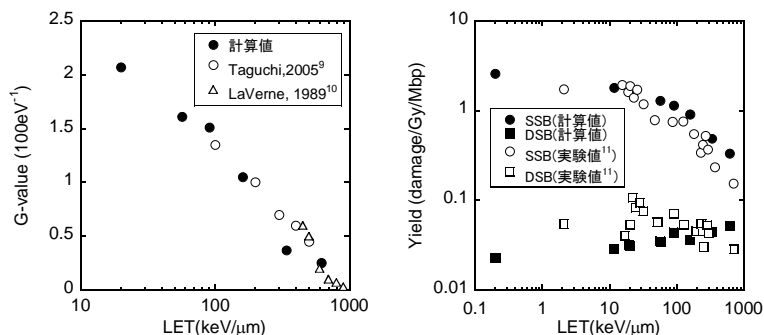
図 2 0.8MeV/n の He イオンの飛跡と pBR322 プラスミド DNA の一部 (左図) および DNA 二重らせんと電離 (青)・励起 (赤) の分布 (右図)

3. DNA 損傷生成モデル

3.1 間接作用による DNA 損傷

水ラジカルを介した間接作用による鎖切断の大部分は、各ラジカルと DNA の反応活性（反応速度定数）からみて、OH ラジカルによって引き起こされるとしてよいと考えられる。そこで、我々が用いている主要なモデルでは、糖の C4 原子が DNA を構成する各ヌクレオチドの代表点とし、この C4 原子が OH ラジカルと反応すると仮定している。OH と DNA (ヌクレオチド) との反応速度定数は実測値⁶に基づいて決定した。また、Milligan らの実験データ⁷に基づき、DNA に OH ラジカルが反応した場合に一定の確率 (0.13) で生じると仮定した。2 本鎖切断 (DSB) については、相補鎖上の 10 塩基対以内に 2 つの 1 本鎖切断 (SSB) が生じた場合に生じると仮定した。ラジカルスカベンジャーを低濃度でしか含まない希薄水溶液の場合には、DNA 損傷のほとんどは、OH ラジカルによって生じると考えてよい。このような条件は、細胞環境とは大幅に異なると考えられるが、間接作用による DNA 損傷のメカニズムと損傷の特徴を理解するには適している。我々は、このような希薄水溶液中での DNA 鎖切断に

図3 Cイオン照射によるOHラジカル(左図)と水溶液中(10mM Tris-EDTA緩衝液)でのSSBおよびDSB収率(右図)のLET依存性。シミュレーション結果と実験結果を比較。



注目して、間接作用のモデルの妥当性を確認している⁸。また、重粒子線の場合についても、実験データとの比較が厳密に行いやすい希薄水溶液において、直接作用も組み込んだモデルを用いて、絶対値、LET依存性ともに、ある程度再現できることを確認している。例として、図3に、Cイオンを照射した場合の、水中でのOHラジカルの収率と、10mM Tris-EDTA緩衝液中でのプラスミドDNAの鎖切断収率を、それぞれ、実験データ^{9,11}と比較してプロットしたものを示した。

間接作用による塩基損傷は、その種類の多様性と定量的情報の不足からモデル化については発展途上にある。現段階では、反応速度定数から推測し、DNAと反応するOHラジカルのうち80%は、塩基と反応して塩基損傷を生成し得るといって単純化したモデルを導入している。

3.2 直接作用によるDNA損傷

DNA損傷に対する直接作用については、特に化学的な情報に関して十分な知見が得られているとは言い難い。しかし、間接作用よりも早くからモデル化が試みられ、実験データの説明にも、それなりに成功してきている。DNAへの直接作用に関しては、1鎖切断を起こすために必要なエネルギーを、どのように扱うかが重要なポイントとなる。

直接作用によってDNA鎖切断をもたらす条件は、DNA主鎖を構成する原子のファンデルワールス半径以内に閾値(10 eV)以上のエネルギーが付与された場合と、我々は仮定している。このような閾値は実験データ¹²に基づいて求めたものだが、研究グループによって、閾値のとり方には幅(0-40 eV)がある。また、実際には、単色の低エネルギー電子によるDNA鎖切断生成に関する実験研究により、非常に低い5 eV以下のエネルギーでも、SSBやDSBを引き起こすことが報告されている¹³。数eVから数10 eVの範囲では付与されたエネルギーが大きいくほど鎖切断の生成確率が高くなるというモデルを用いたほうがより現実に則していると考えられるが、我々は、閾値を用いたモデルでも結果に大差がないことを確認している。

また、DNAへの直接作用のモデルを構築する上では、DNAの水和水をどのように取り扱うかという課題もある。DNAは、周囲に配位している水分子(水和水)を持つことが知られており、特に強く結合している1ヌクレオチドあたり12-15水分子を第1水和層と呼び、質量はDNAと同程度になる。これまでの主要な考え方では、この水和層にエネルギーが付与された場合、電荷移動によりDNAに損傷が生じるとされている(BeckerとSevilla¹⁴によってquasi-直接効果として分類されている)。従って、この第一水和層の影響をどのようにモデル化するかは、DNA損傷のモデル化の上でも重要な点である。現時点での我々の主要なモデルでは、本体の体積と同程度の体積となる水和水の領域を仮定し、水和水に付与されたエネルギーはDNAに付与されたものと同様に扱っている¹⁵。しかし、Yokoyaらの水和水の量を変化させて鎖切断と塩基損傷量への影響を測定した報告¹⁶によると、水和水に与えられたエネルギーは、塩基損傷には寄与するが、鎖切断には有為に寄与しないということである。今後、このような実験データと詳細なメカニズムの検討により、水和水のモデルを発展させていく必要があると考えている。また、塩基損傷については、現段階では、鎖切断と同様に取扱い、閾値を10 eVとしたモデルを用いている。これに関しても、より化学的なメカニズムを導入する必要性はあると考えている。

3.3 細胞環境での直接効果と間接効果

従来、放射線生物作用を研究する分野では、間接作用が重要だという認識が広くあった。これは、生体に占める水の割合の大きさに加え、DNA損傷に関する基本的な知見を提供してきた多くの系が、希薄な水溶液系であったため間接作用が特に強調されて観測されていたためであると考えられる。実際、我々の研究でも、プラスミド水溶液の実験系では、間接作用のみを考慮したモデル系によってほぼ再現することに成功している⁸。

しかし、BeckerとSevilla¹⁴は、直接効果の占める割合は30-50%程度であると結論付けている。これまでの研究によると細胞内での環境では、OHラジカルの寿命は、数ナノ秒程

度であるとされている¹⁷。これと同等条件のスカベンジャー存在下でのシミュレーション計算により、細胞の系で得られると同程度の鎖切断収率が求められ、⁶⁰Co γ 線照射の場合では、SSBに対して約40%、DSBに対して約70%が、直接効果によるという結果を報告している¹⁸。我々の、様々なスカベンジャー濃度存在下でのDNAの水溶液を対象として行った研究においても、ほぼ同様の結果を得ている(図5参照)。これらのことから、細胞環境を模擬する際は、DNAの周辺のわずかな領域(< 25 nm程度)以内でDNAと反応し得るOHラジカルの作用のみを考慮している。

4. 重粒子線によるDNA損傷スペクトル

上記のような損傷生成モデルを用いて計算した、いくつかの核種の重粒子線によるDNA損傷の収率を、(a)SSB, (b)塩基損傷, (c)DSB, (d)DSBとnon-DSBタイプのクラスター損傷を足し合わせた損傷, (e)30塩基対以内に3つ以上の損傷を持つサイトの、5つのタイプごとに、LETに対してプロットしたのが、図4である。non-DSBタイプのクラスター損傷とは、DSBの場合と同様に、DNAの異なる鎖上の10塩基対以内に、2つの損傷があるようなサイトではあるが、2つの損傷のうち一方、あるいは両方が鎖切断ではなく、塩基損傷からなっている場合を示す。このようなサイトは、実験的には、照射サンプルを塩基除去修復酵素であるグリコシラーゼで処理することにより、塩基損傷を鎖切断に置き換える

ことができ、DSBに加算されて検出可能な損傷タイプである。図4(d)は、このような酵素処理により検出され得るDSBを想定したものである。図4(e)は、(d)に比べ、損傷の起こる領域に関しては条件は広げ(30塩基対以内で損傷の起こる鎖の区別なし)、損傷の数としては3つ以上(鎖切断と塩基損傷両方を含む)と、条件を絞ったものである。図4の計算は、細胞環境を模擬したOHラジカル捕捉能($3 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$)条件下のB-DNAに対して行った。

図4(a)と(b)が示すように、SSBと塩基損傷の収率は、イオンの種類に関わらずLETの増加に伴い減少した。これらの損傷に対しては、間接作用の寄与が大きく、間接作用の担い手である拡散過程を経たOHラジカルの収率が、電離密度の増加に依存して減少することを反映した結果である。

これに対し、図4(c)に示すように、DSBの収率は、LETの増加に伴い増加した。これは、高密度にSSBが生じたサイトを意味するDSBの生成には、電離密度の増加が直接的に関与していることを反映している。SSBの中でも、クラスター損傷サイトを形成しているものは、直接作用により生じた鎖切断が核となっているということである。また、図4(d)(e)が示すように、塩基損傷を含むクラスター損傷の収率は、LETに対して、いったん増加したのち現象するという傾向を示した。これは、本研究で用いているモデルでは、損傷部位における塩基損傷の寄与が大きく、かつ、その塩基損傷自体の収率が電離密度の増加にともなって顕著に減少するために生じる現象である。

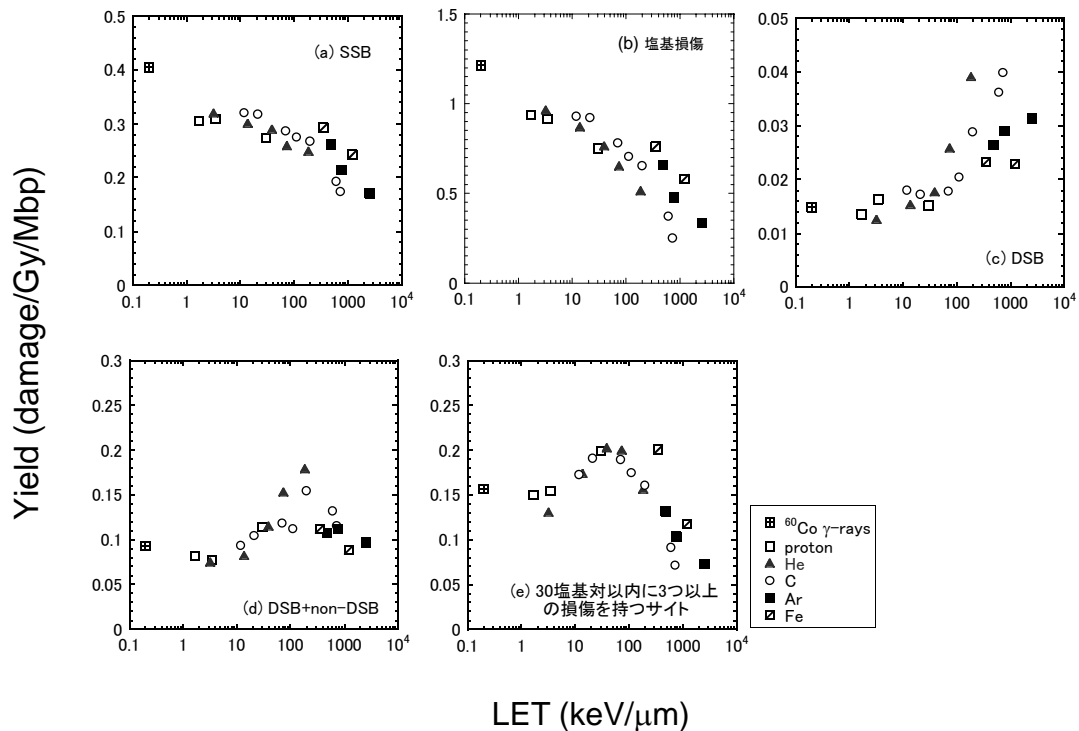


図4 重粒子線照射によるSSB(a)、塩基損傷(b)、DSB(c)、DSB + non-DSBタイプのクラスター損傷(酵素処理でDSBとして検出されるサイト;d)、30塩基対以内に3つ以上の損傷を持つサイト(e)の収率のLET依存性。

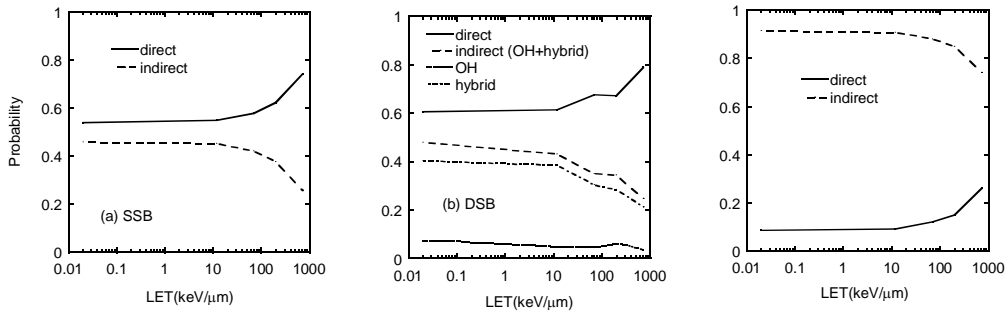


図5 Cイオン照射により生成するSSB(a), DSB(b), 塩基損傷(c)における直接作用と間接作用の寄与の割合のLET依存性.

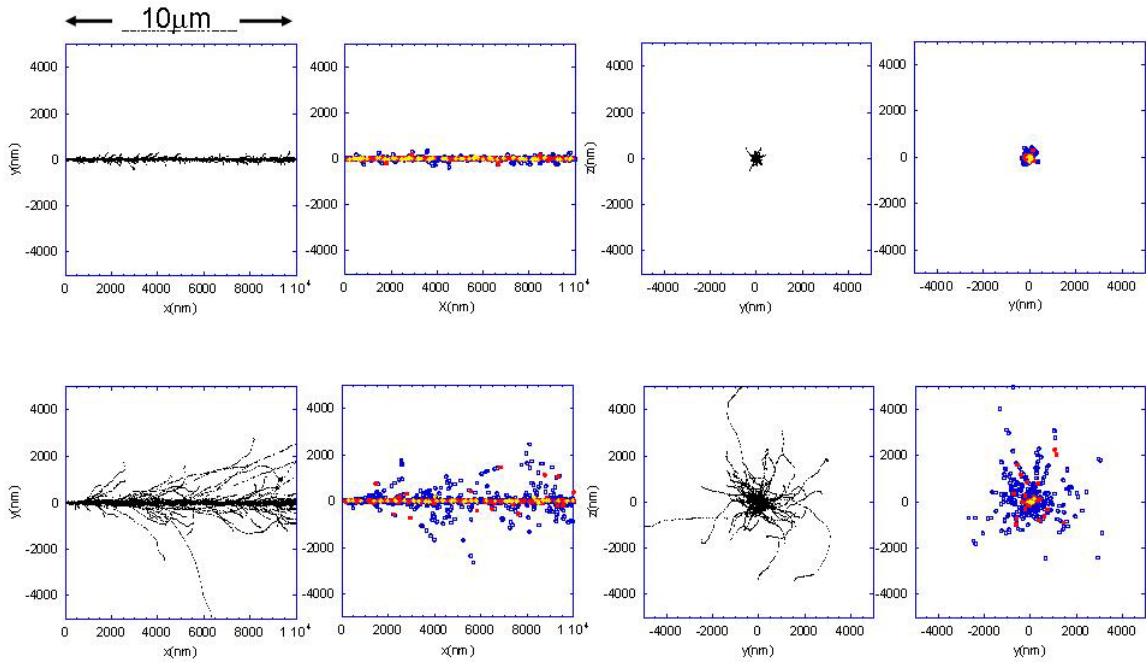


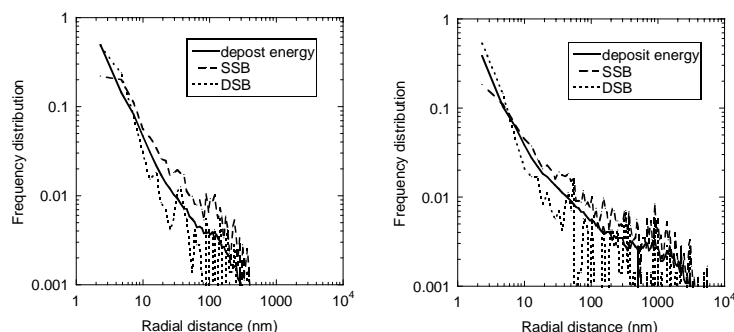
図6 2.5MeV/n Cイオン(上段)と10.4MeV/nのNeイオン(下段)のトラック構造とトラックに沿って生じたSSB(青), DSB(赤), complex DSB(黄色)の分布のシミュレーションの例.

図5には、Cイオンを照射した場合の、(a)SSB、(b)DSB、(c)塩基損傷における直接作用、間接作用の寄与の割合を示した。SSB、塩基損傷生成における間接作用は、ここではOHラジカルの反応であり、DSB生成においては、OHは、2本鎖の両方がそれぞれOHラジカルの反応によって切断された場合を意味し、hybridは、片方が直接作用、片方がOHラジカルにより切断した場合を意味する。ここでは、hybridも間接作用の一部として、OHとhybridを加えたものを間接作用

と分類してプロットした。図5から、LETに依存して直接作用の寄与は増加、間接作用の寄与は減少することがわかる。

このように、損傷のタイプにより、損傷生成に関わるプロセスが異なり、トラック構造の影響の受け方も大きく異なるという結果が得られた。さらに、LETが同じであっても、図4からわかるように、イオン種が異なると、DNA損傷の収率に違いが現れること、言い換えると、LETだけでは、エネルギー付与の分布を代表値としては不十分であり、より厳密に

図7 Cイオン(左)とNeイオン(右)によるエネルギー付与量とSSBおよびDSB収率の動径方向への分布.



トラック構造を代表可能なマイクロドジメトリ的な量を採用することにより、より物理現象とその後の生物現象との関係を普遍的に記述できるようになると考えられる(本誌「マイクロドジメトリとマイクロドジメトリの融合」佐藤達彦著参照)。

5. 重粒子線トラック内のDNA損傷分布

微視的なエネルギー付与分布とDNA損傷の関係を、より厳密に理解し、生物影響を、線量分布を基盤として記述するためには、前述のDNA損傷スペクトルに加えて、DNA損傷の細胞核内での空間分布に関する情報が必要となる。ここでは、まず損傷の空間分布を評価する際に基礎となる、トラック内のDNA損傷分布の解析結果の一例を紹介したい。

図6には、2.5MeV/nのCイオン(437keV/ μm)と、比較のためにほぼ同じLETのNeイオンのトラック構造と、そのトラックに沿って生じるDNA鎖切断の位置のシミュレーションの例を、イオンの進行方向および動径方向について示した。計算条件は、図4の場合と共通であるが、ここでは簡単のために、塩基損傷は含まず、鎖切断のみに着目した解析結果を示す。図6では、SSB、DSBに加えてcomplex DSBの位置を示した。complex DSBとは、DSBの両端から10塩基対以内に、さらに1つ以上の鎖切断を伴うDSBと定義したものであり、DSBの中でも複雑な損傷で、修復されにくいクラスター損傷の候補の一タイプである。図からわかるようにトラック構造に沿って損傷も生成しているが、SSBとDSBでは、分布が大きく異なり、DSBやcomplex DSBはイオンの軌跡の極近いところに集中して生じている。図7には、エネルギー付与の分布に対して、相対的にSSBとDSBがどのように分布しているかを示した。この図から、エネルギー付与の分布領域よりも、SSBは外側、DSBは内側に分布していることがわかる。すなわち、エネルギーあたりの生成効率が、動径方向の距離が大きくなるほどSSBに対しては高くなり、DSBの場合には低くなっている。DSB生成には、エネルギー付与が生じた中でも、高密度の領域であることが生成条件になるのに対し、SSB生成には、直接のエネルギー付与だけでなく、OHラジカルが寄与しているために、初期のエネルギー付与分布領域よりも生成可能領域が広がっていることが、空間分布に反映されているためである。また、ここで

同じLETのCイオンとNeイオンの場合を比較して明らかに分布の差があるように、生物影響にみられるイオン種による違いには、DNA損傷の収率だけでなく、このようなトラック内の分布の差というものが関わっている可能性も考慮すべきであろう。

6. まとめと今後の展望

ここで述べたようなモンテカルロシミュレーションで得られるナノメートルオーダーのトラック構造の情報に基づき、LETやイオン種によるDNA損傷スペクトルや空間分布の多様な変化を理解し得ることを示すことができた。特に、塩基損傷を含むクラスター損傷に関しては、LETに対して複雑、かつ細胞レベルでの致死や突然変異等の生物影響に見られるLET依存性が見られるのと同様の依存性を持つ可能性を示した。

しかし、生物影響上重要と想定される数個以上の損傷から成るクラスター損傷が実際に存在するのか、仮にそういった損傷が生じた場合、細胞はどのように対処するのか、といったことに関してまだ不明な点が多い。先に述べたように、クラスター損傷の検出に関しては、塩基損傷と鎖切断が向かい合わせの近接した場所に生成したような損傷については、塩基除去修復酵素であるグリコシラーゼを作用させることによってDSBへと変換させて測定する検出法が唯一確立された方法である。このような手法を用いた研究では、高LET放射線照射の場合、酵素の作用効率が激減することが報告されている。クラスター損傷が高頻度で生成しているため、修復酵素が対応しきれないからであると推測される。しかし一方で、我々が示したように、塩基損傷の収率自体が減少するために、実際にクラスター損傷の収率も減少するのかもしれない。我々の持つ手段と研究が、実験手法の持つ限界により表に見えてこないけれども重要な側面を明らかにするために用いることができ、クラスター損傷など放射線によるDNA損傷の特徴の理解に貢献できると考えている。

今後は、より詳細にDNA損傷の実体を検出する実験系の確立が待たれる一方、より具体的に損傷のスペクトルを推測できる信頼性の高いシミュレーションも要求されると考えている。このためには、放射線化学の側面から見ると、現段階のモデルでは詳細なプロセスを省略して単純化して扱ってい

る初期の電離・励起に引き続いて DNA に安定な変化を起こすまでの中間状態の化学反応に関する知識が必要があると考えている。さらに、損傷の多様性には、空間分布だけではなく、化学構造にも様々なものがある。このような多様性をモデルに組み入れる必要があると考えている。さらに、細胞の環境下のような複数の高濃度の溶質からなる計において、希薄水溶液中で得られた反応速度定数、拡散定数といった知見を、どこまで適用できるのか、といった問題について、まだ検討する必要があると考える。

生物影響の LET 依存性を DNA 損傷レベルで解釈できるかどうかは、非常に興味深い課題であり、この点に関しては、今後生物学的な知見を導入して理解かつモデル化を進めていく予定である。これには、実験とシミュレーションが、放射線物理、放射線化学に加えて、構造生物学、分子生物学、など多岐にわたる分野で、一体となって研究を計画・実施していくことが重要だと考えられる

謝辞

本稿で紹介した研究を行うにあたり多大なご協力を頂きました。日本原子力研究開発機構の齋藤公明氏、田口光正氏、横谷明德氏、舟山知夫氏、小林泰彦氏、北里大学の和田成一氏、三菱総合研究所の佐藤理氏、久保田あさ子氏、高度情報化学技術研究機構の増子猷児氏、伊巻正氏に深く感謝申し上げます。

また、この研究の一部は、原子力基礎基盤クロスオーバー研究、および文部科学省科学研究費補助金(課題番号 21360470 及び 21310041)の援助を受けて行いました。

参考文献

- 1) D. T. Goodhead, *Int. J. Radiat. Biol.*, 1994, **65**, 7.
- 2) J. F. Ward, *Prog. Nucl. Acids and Mole. Biol.*, 1988, **35**,95.
- 3) H. Tomita, M. Kai, T. Kusama, Y. Aoki and A. Ito, *Radiat. Environ. Biophys.*, 1997, **36** 105.
- 4) R. Watanabe and K. Saito, *Radiat. Phys. Chem.*, 2001, **62** 217.
- 5) M. Taguchi, A. Kimura, R. Watanabe and K. Hirota, *Radiat. Res.* 2009, **171** 254.
- 6) G. V. Buxton, C. L. Greenstock, W. P. Helman and A. B. Ross, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 1988, **17** 513.
- 7) J. R. Milligan, J. A. Aguilera, J. F. Ward, *Radiat. Res.*, 1993, **133** 158.
- 8) R. Watanabe and K. Saito, *Radiat. Environ. Biophys.*, 2002, **41**, 207
- 9) M. Taguchi and T. Kojima, *Radiat. Res.* 2005, **163** 455.
- 10) J. A. LaVerne, *Radiat. Res.* 1989, **118**, 201
- 11) G. Taucher-Sholz and G. Kraft, *Radiat. Res.* 1999, **151** 595.
- 12) K. Hieda, *Int. J. Radiat. Biol.*, 1991, **59** 643.
- 13) L. Sanche, *Mass Spectrum. Rev.*, 2002, **21** 349.
- 14) D. Becker and M. D. Sevilla, *Adv. Radiat. Biol.*, 1993, **17** 121.
- 15) R. Watanabe, A. Yokoya, K. Fujii and K. Saito, *Int. J. Radiat. Biol.*, 2004, **80** 823.
- 16) A. Yokoya, S. M. T. Cunniffe and P. O'Neill, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124** 8859.
- 17) R. Roots and S. Okada, *Radiat. Res.*, 1975, **64** 306.
- 18) J. Fulford, H. Nikjoo, D. T. Goodhead and P. O'Neill, *Int. J. Radiat. Biol.*, 2001, **10** 1053.

< 著者の略歴 >

渡邊立子：日本原子力研究開発機構研究副主幹。飛跡構造シミュレーションに基づく放射線 DNA 損傷・生物影響メカニズム研究。