

---

〈化学物質および放射線による突然変異, 奇形, 癌の生成と閾値の機構〉

Comparative dose-effect relationship in mutagenesis, teratogenesis and carcinogenesis induced by radiation and chemicals

代表研究者	大阪大学医学部教授	近藤宗平
協同研究者	放射線医学総合研究所部長	松平寛通
	大阪大学医学部助教授	池永満生
	大阪大学医学部助手	野村大成
	大阪大学医学部技官	梁治子

Sohei KONDO, Mituo IKENAGA, Taisei NOMURA, Haruko RYO and Hiromichi MATSUDAIRA\*, Department of Fundamental Radiology, Faculty of Medicine, Osaka University, Osaka 530, \*Division of Biology, National Institute of Radiological Sciences, Chiba 280, Japan

Exposure of heterozygous mouse embryos on day 11 1/2 to urethan resulted in production of mutant color spots, brownish or light to dark gray, on the background of the black coat of the mice after their birth. The frequency of the spots increased linearly with doses of urethan from 250 to 1000  $\mu\text{g/g}$ . Treatment at a low dose rate with 4 nitroquinoline 1-oxide produced mutations in *Escherichia coli* 40-fold lower than treatment at a high dose rate but the dose-response relation showed no threshold effect. On the other hand, induction of dominant lethal mutations in *Drosophila melanogaster* by treatment with methyl methanesulfonate showed a seeming threshold effect when and only when the treated sperm was not stored in females for a week or more before oviposition. We found threshold effects for induction of malformations in mice by X rays and urethan for all the cases except for a rare case of low induction of polydactyly in a specific strain of mice. Exposure of adult mice to urethan produced lung tumors without threshold effects down to the dose of 3  $\mu\text{g/g}$ . However, similar treatments produced hepatic tumors only after a repeated treatment with urethan. In fish (*Oryzias latipes*), hepatic tumors were induced after one day exposure to methylazoxymethanol acetate with a seeming threshold value of 0.2 ppm. Exposure of sperm or oocytes of mice to urethan or X rays induced an enhanced incidence of malformations or tumors in the offspring, demonstrating that genetic damage in germ cells manifests in teratogenesis and carcinogenesis. Repair and other factors are discussed in relation to the observed threshold effects and to those to be tested in future.

---

研究目的

環境の人体影響の中で最も注目を浴びているのは、遺伝的影響, 奇形, 癌である。この3大疾病の要因は複雑で、まだその全貌はよくわかっていない。本研究では、この3種の疾病を実験生物に起こすことが知られている作用原を用いて、その

投与量を変えたときに、この3種の障害の発生に閾値があるか否かを中心にして、その生成機構を研究する。

環境汚染因子の及ぼす障害効果に、害のない“安全量域”があるか否かは、大きな社会的関心事である。しかし、この閾値の問題は、単に実験

データをふやしただけで解決するものではない。なぜなら、ある条件下の実験で、“安全量”があることを示唆する結果が得られても、別の条件下でも同じように安全量がある保証はないからである。これに対する一つの科学的解決の道は、注目している障害の生成機構をその素過程について明らかにし、それに基づいて、理論的に、安全量の有無を考えて実験的にテストして試みることである。物理学では、これはあたりまえの研究方法であるが、生物現象においては、関連要因が多様である上に、生物科学がまだ発達途上にあるため不明のことが多く、最近やっとこのような研究ができるようになったばかりである。したがって、本研究で用いる生物の種類や作用原については、研究の目的に応じて、それぞれに好都合なものを使わざるをえない。

上述のような研究の目標に対応させるため、本研究では次のような研究計画をたてた。作用原としては、一番よく研究されている放射線 (X線と紫外線) と、我々の研究室で長い研究経験をもつ化学発癌剤 4-ニトロキノリン1-オキシド (4NQO) とウレタンに重点をおき、これがうまく働かないときに別の化学物質を用いた。生物材料は、研究の目的に応じて、大腸菌、ショウジョウバエ、メダカ、マウス、ヒトの培養細胞の中から使い分けた。その中でも、マウスでは、奇形と癌についてはすでに研究が蓄積しているのだから、突然変異を体細胞レベルで検出する系の確立に重点をおいた。これによって、突然変異、奇形、癌の生成に関する閾値の有無を同一生物で比較することができるようになった。メダカは日本に自然にすんでいる最小脊椎動物の一つであって、これに生じる癌の閾値を研究した。これらの現象論的研究に対し、閾値をその生成機構まで立ち入って研究をする必要がある。そこで、まず、作用原によって DNA に傷がつくことから、突然変異、奇形、癌の生成の引金がかかれるという一般に認められている仮説を認めることにする。そうすると、閾値が存在しうる条件の一つとしては、DNA の傷が完全に無効になるような機構が存在すればよい。そこで DNA 修復が十分に働く条件下においたとき、突

然変異が低下し、その極限としてゼロに漸近するか否かを調べるのが有効な研究手段となる。これに関連して、大腸菌、ヒトの培養細胞、ショウジョウバエを用いて研究を行なった。

## 研究経過

### I. マウスにおける癌、奇形、体細胞突然変異の誘発

#### a. 癌

誕生後のマウス (21 日齢の ICR/JC1 系) にウレタンを投与し、5 か月後に肺に生じる腫瘍を調べた。用量と発癌率の反応曲線は、低用量域で直線に近く、閾値の存在を示唆する証拠は得られなかった (図 1)。最低量は、体重 1g 当たり 3  $\mu$ g という微量のウレタンでも、肺腫瘍が自然頻度より有意義に高い率で出現した。

胎児 15 日齢の時期に、母体を通してウレタンを注射で投与すると、肺腫瘍は、投与量にはほぼ、直線的に比例してその出現率がふえた。しかし、胎児の肺原基形成期 (7—11 日) およびそれ以前の幼胚期にウレタンを母体に投与しても、ほとんど肺腫瘍は発生しない (図 2)。

肝腫瘍は、出生後のマウスにウレタンを 1 回投与した場合ほとんど出現しなかったのに、数回の繰り返し投与では発生した。しかし、胎児の 12 日齢前後 4 日くらいの間に、母体を通してウレタ

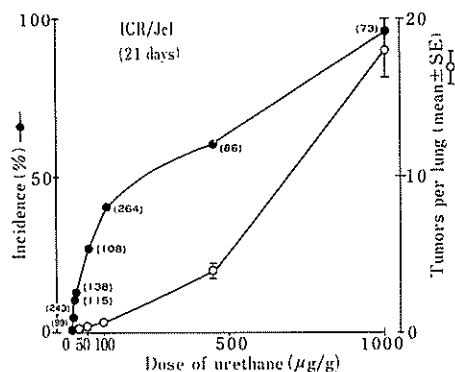


図 1. ウレタン投与量とマウスの腫瘍発生率の関係。21 日齢のマウスに、図に指示した量のウレタンを皮下注射 1 回で与え、5 か月後解剖して肺の腫瘍を調べた。黒丸は、発癌したマウスの頻度で、白丸は、肺当たり何個の腫瘍結節が生じたかを示す。

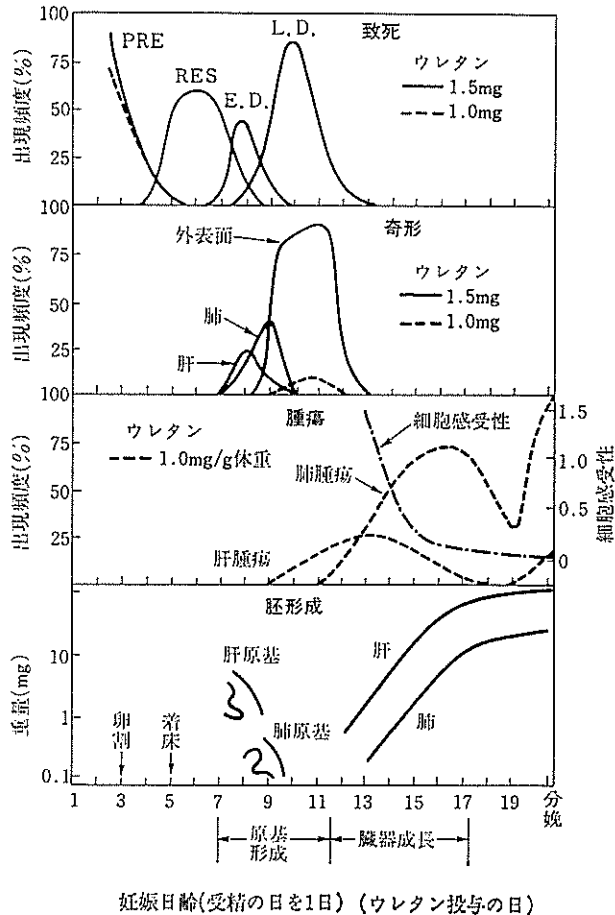


図 2. ウレタンによるマウス胎児の致死、奇形および腫瘍の誘発と胎児発生段階の関係  
細胞感受性は、肺腫瘍頻度をウレタン投与時の肺重量で割り、ウレタンの体内滞留期間の補正をしたもの。PRE: 着床前致死, RES: 吸収胚, E.D.: 早期胎芽死, L.D.: 後期胎児死

ンを1回投与すると肝腫瘍が発生する(図2)。もっと若い幼胚期にはウレタン投与しても肝腫瘍はほとんど生じない(図2)。

b. 奇形

奇形が生じるのは、胎児の原器形成の時期(7-11日齢)に作用原を投与したときにほとんど限られる(図2)。この時期にX線またはウレタンを投与したところ、奇形の発生率は、約100Rまたは約800 $\mu$ g/g以上で初めて自然発生率より有意義に上昇した(図3)。ただし、例外的な場合として、HT系統とPT系統の一代雑種の胎児にウレタンを投与したときに生じる多指の誘発については、閾値の存在を否定するような結果を

得た。

c. 体細胞突然変異

メスにPT系統を使い、オスにHT系統を使うと、それから生まれる子は、1代雑種で、(ln, pa, b, p, c<sup>ch</sup>, d, pe)の7種の皮ふ色支配遺伝子座に関し、ヘテロになっている。もし、この7種の遺伝子座の野生側のどれか一つに突然変異が起こると、前述の7種の劣性遺伝子座の一つがホモになる可能性が起こり、それに伴って、出生後のマウスでは、普通の黒色(a/aをもつから)の毛皮の中に淡色のスポットが出現する。このような遺伝特性をもつ胎児に、11.5日齢のとき、ウレタンを投与した。ウレタンの投与量(250, 500,

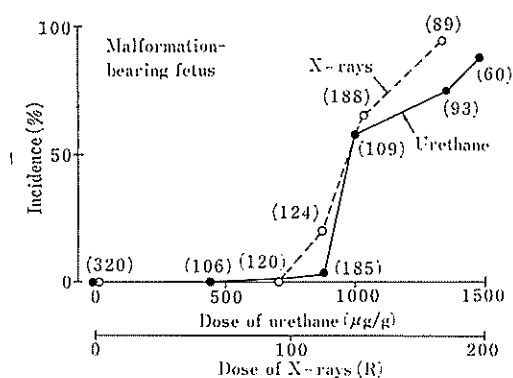


図 3. マウスにおける奇形発生率と X 線またはウレタンの投与量との関係。妊娠 10 日目のマウスに、図示した量の X 線またはウレタン（皮下注射）を与え、19 日目に解剖して奇形を調べたもの。

1000  $\mu\text{g/g}$  に応じて、スポットの出現頻度は直線的に増加し、250  $\mu\text{g/g}$  は倍加用量に近かった（図 4）。他方、メラニン合成幹細胞の致死によって生じるといわれている腹部正中線沿いの白色スポットでは、500  $\mu\text{g/g}$  以下では、自然率以上の出現がみられないで、閾値効果のみがみられた。

#### d. 「癌遺伝子」の誘発

癌化の初期過程が、ある遺伝子の突然変異によって起こるか否か、一番知りたい課題の一つである。この難問に答える一つの方法は、親の性細胞に突然変異原を作用させたとき、次代のマウスの

癌が対照区より有意義に上昇するか否かを調べることである。ICR/Jcl 系統のマウスのオスまたはメスに、X 線またはウレタンを投与し、無処理の相手と交配して、その子について調べたところ、肺腫瘍が対照区のものより有意義に上昇した。したがって、癌の少なくとも一部は、遺伝子の突然変異によって起こりうることはまちがいない。しかも、それは優性突然変異に属するものといえよう。ただし、肺腫瘍をもった個体でも、腫瘍の個数は個体当たり 1 個がふつうであるから、「癌遺伝子」が発現して腫瘍として病状が現われるためには、多くの生理的要因が関与していることになる。

#### II. メダカにおける発癌と閾値

メダカ（1~1.5 年齢）には、X 線照射では癌が生じなかったが、メチルアゾオキシメタノール（MAM）アセテートを飼育水中に加えると、2~3 か月後に肝腫瘍が発生した。MAM アセテートを 1 日だけ飼育水中に各種の濃度投与し、あと、正常水中で 2~3 か月飼育後に生じる肝腫瘍の出現率を調べた（図 5）。この場合は、0.25 ppm 以下では肝腫瘍の発生をみなかった。MAM アセテート 0.5 ppm 1 日投与による肝腫瘍の発生率に比べると、さらに、1 日 0.5 ppm 投与を追加した場合、肝腫瘍は 2 倍でなくて約 4 倍の頻度で起こった。2 回投与実験では、0.5 ppm 1 日投与

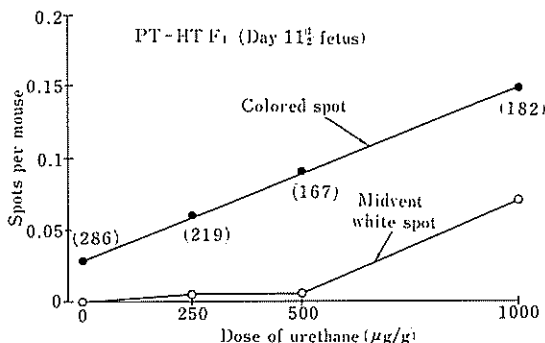


図 4. マウスの体細胞突然変異頻度とウレタン投与量との直線関係。PT 系メスマウスにオスの HT 系マウスを交配して、1 代雑種の胎児をつくる。妊娠 11½ 日目に、図示した量のウレタンを母親マウスに皮下注射で与え、胎児が生まれてから、黒色毛皮上に生じる淡色のスポットを調べ、それを体細胞突然変異とみなした。白丸は、腹部中央線上に生じる白いスポットで、メラニン幹細胞死によるもので、突然変異によるスポットではない。

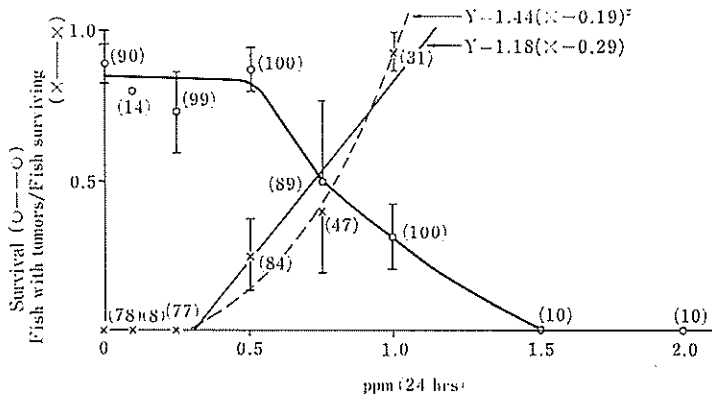


図 5. メダカの肝腫瘍発生に対するメチルアゾキシメタノールアセテートの用量効果曲線。飼育水の中に薬物を図示した濃度になるように加えて、1 日飼育し、以後メダカは正常水で飼育し約 3 か月後解剖して肝腫瘍を調べたもの。

後、次の 0.5ppm 1 日投与までの間隔を増しても、腫瘍頻度は低下するどころか、増加の傾向さえみられた。

<sup>3</sup>H チミジン投与によって肝細胞の DNA 合成を追跡してみたところ、MAM アセテート処理 (0.5 ppm を 1~3 日投与) 後 30 日までの間に 1 回 DNA 合成の山があり、30~60 日後の間にもう一つの低い DNA 合成の山がみられた。MAM アセテート (0.5 ppm を 2 日間) 投与後、カフェイン (20~30 ppm を 9 日間) を与えると、肝腫瘍はわずかながら増加した。これは、マウスにウレタンや 4NQO を投与して生じる肺腫瘍が、カフェインの後処理で著減するのと著しく違う結果になった。MAM アセテートが、イニシエータとしてよりプロモータとして発癌過程に大きく影響を与えているため、このような違いになったことが示唆される。

### III. ショウジョウバエにおける遺伝的および細胞的障害

#### a. 遺伝的障害と閾値

ハエのオスにメチルメタンサルホネート (MMS) をのみ水の中に溶かして 24 hr 与えた後、正常のメスと交配し、次代に現われる致死の障害、および孫の代で検出にかかる遺伝的障害を調べた。

#### 1) 優性致死 (卵のふ化率の低下で測定)

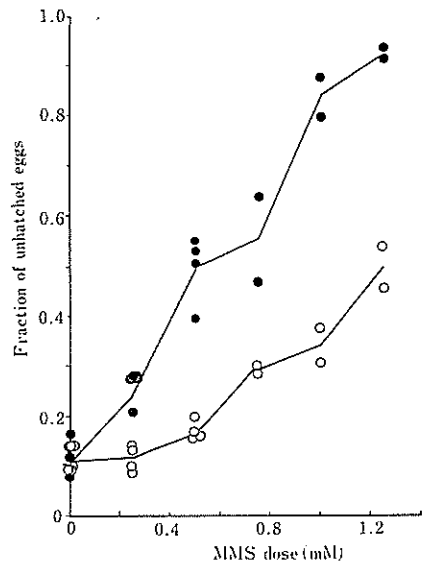


図 6. ショウジョウバエにおける優性致死障害の誘発とメチルメタンサルホネートの投与量との関係。オレゴン R 系統のオスに、図示した濃度で薬物を含むシロ糖水を飲料水として 1 日与え、そのあとでメスと交配する。産卵したものの中で、ふ化しない卵の割合を優性致死率とみなした。黒丸は、薬物処理を受けた精子をメスの貯精のう内で 1 週間貯蔵してから、卵に受精させた場合。白丸は精子貯蔵処理をしなかった場合。

MMS 処理した精子を、処理後すぐ卵細胞に受精させると、優性致死には閾値の存在が示唆されたが、精子を雌体内に 1 週間貯蔵後に卵細胞

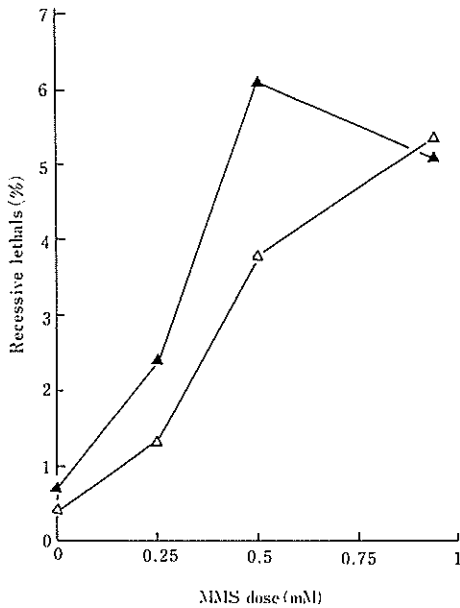


図 7. ショウジョウバエの劣性致死突然変異頻度と精子に与えたメチルメタンサルホネートの濃度の関係。薬物処理の方法は図 6 の説明に書いたとおりで、▲印は精子を 1 週間メスの体内で貯蔵した場合で、△印はこのような貯蔵処理をしなかった場合 (図 6 の説明参照)。劣性致死突然変異は、Muller 5 法によって、子の代に起ったものを孫の代で検出した。

胞に受精させると優性致死の閾値効果は、実験誤差の中にかくれてしまっていて、その存在は認められなかった (図 6)。

## ii) 劣性突然変異

MMS 処理した雄と交配した雌から生まれた子同士を交配し、それから生まれる孫の代について、劣性致死突然変異率を Muller 5 法に従って検定した。突然変異頻度と投与量の間には閾値効果は認められなかった (図 7)。

## iii) 次代に現れる各種の遺伝的障害

性染色体の部分的、または全部の喪失、モザイクの出現は MMS 量に応じて増加し閾値は認められなかった。雌の卵細胞の分裂のときに自然に起こる染色体の不分離の反映と思われる異常形質の出現は、MMS 量に比例してかえって減少したが、この反応において閾値効果は認められなかった。

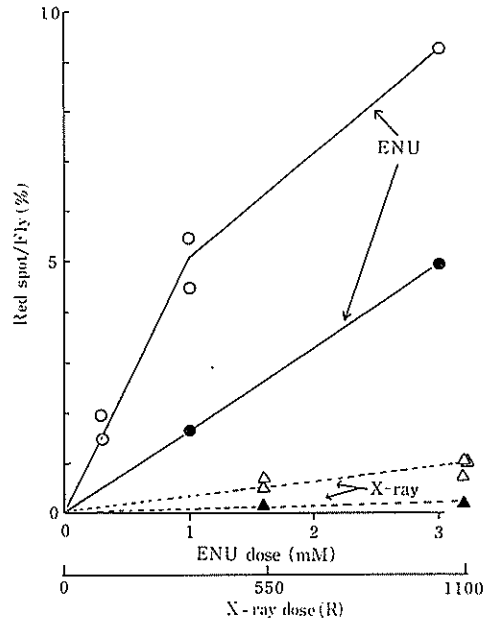


図 8. ショウジョウバエの体細胞突然変異と X 線および ENU (エチルニトロソウレア) の投与量の関係。Rasmuson が開発した系 (X 染色体上に w 座を 2 個もっていて、両者の間にトランスポゾンをもつ株 UZ ともたない株 SZ) を用いた。この系統のハエの幼虫 1 齢期に、図示した量の X 線または ENU (図示した濃度の水溶液をつくり、0.5 ml を牛乳びん内の幼虫のいる培地上に滴下) を与え、約 10 日後に羽化したハエを調べる。黄色の複眼中に、赤色スポットを調べ、その個体当たりの頻度をたて軸に示した。X 線または ENU 処理いずれの場合も、トランスポゾンを含む系 (UZ; ○印と△印) の方が正常の系 (SZ; ●印と▲印) より約 3 倍高い率で体細胞突然変異を起こした。

## b. 体細胞突然変異

複眼の眼色の突然変異が、トランスポゾンの介入によって著しく高められ、とくに体細胞突然変異でその効果が起こることが B. Rasmuson によって発見された。この系を Rasmuson から入手して、X 線とエチルニトロソウレア (ENU) による変異出現をテストしてみた。マウスに高率に変異を起こすことで最近注目をあびている ENU はショウジョウバエの幼虫に餌とっしょに与えた時、高率に体細胞変異を生じた (図 8)。この系は各種の環境化学

変異原の検出系として有効である。

#### IV. バクテリアにおける突然変異生成

バクテリアは変異検出感度が高く分子生物学的知識が豊富なため、突然変異の生成と閾値効果の機構の研究には優れている。

##### a. 突然変異ホットスポットの変異原特異的応

Ames のサルモネラ株は環境変異原検出系として現在、世界で一番よく使われているが、その変異機構の研究は意外に少ない。この株の一つ TA 1538 は紫外線に対し、検出にかかるレベルの変異反応を示さないが、これに“SOS 修復”活性を高める遺伝子をプラスミドにのせて導入すると (TA 98 株と呼ぶ)、紫外線誘発変異も検出にかかるようになった。これは、ホットスポットのところで起こる変異でなく、別のところで起こっている低い頻度の変異が SOS 修復の活性上昇によって著増したため、検出にかかるようになったと思われる。なぜならホットスポットに変異を起こす 4NQO による誘発変異頻度は、上記のプラスミドを導入すると、上昇するどころかかえって減少したからである。

##### b. 除去修復の促進による変異抑制効果

DNA に生じた変異原性の傷を除去すれば、突然変異は著減することはわかっている。そこで、逆に除去修復を促進したとき、突然変異に

対して閾値効果が現れるか否かをテストしてみた。

大腸菌を分裂しない状態に 6 時間保持し、その間に一定流速で 4NQO 液 (低濃度) を連続して与えると、全投量を 1 時間与えた場合に比べ、突然変異頻度は約 1/40 に低下したが、そ

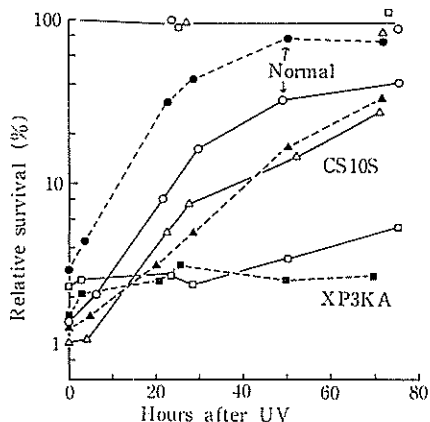


図 9. 紫外線照射を受けたヒト細胞の液体保持回復。正常人、コケイン氏症患者 (CS10S)、および色素性乾皮症患者 (XP3KA) の細胞をシャーレに高密度にまき培養し、細胞分裂が停止するのをまっけて、生存率が数%になるように紫外線をあて、条件付培養液を加えて培養する。図示した時間がたってから、一部を取出し、細胞をばらばらにして、希釈して別のシャーレにまいて、コロニー形成能を検定したものを。

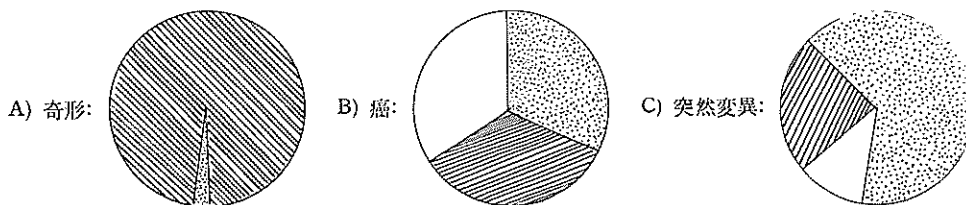


図 10. 閾値型反応の存在の割合を示す模式図。斜線部位: 閾値型反応; 点分散部位: 直線型反応; 白地部位: 無作用型反応, A) 奇形: X 線, ウレタンともマウスに対する奇形 (多指型を除く) で閾値型の作用効果を示した。B) 癌の発生: 原器形成期以降のマウスにウレタンを与えると肺腫瘍の発生は準直線型の反応を示した。出生後のマウスの繰り返しウレタン処理による肝腫瘍誘発とメダカの MAM アセテートによる肝腫瘍の発生では、閾値型反応が示唆された。マウスの胚およびマウスの出生後の肝は 1 回のウレタン投与に対し無作用型の反応を示した。C) 突然変異: マウスとハエの体細胞突然変異, ハエの精子の突然変異, 大腸菌の突然変異は、いずれも直線型反応を示した。ハエの精子への優性致死損傷については準閾値型反応がみられた。マウスの卵母細胞の未熟なものは無作用型反応を示すことが W.L. Russell によって報告されている。

れでも閾値効果は認められなかった。低濃度暴露効果は除去修復機能を欠く菌ではほとんど認められなかった。

#### V. 正常ヒト培養細胞と修復欠損症候群細胞の比較

紫外線照射した細胞を DNA 合成の起こらない状態で長期間保持すると、生存率が正常細胞とコケイン氏症候群で著増したが、除去不能の色素性乾皮症細胞では、ほとんど回復しなかった(図9)。正常ヒト細胞にみられるようなすばらしい回復は大腸菌では似た条件下で認められなかった。

#### 研究成果

図 10 に、本研究の成果をまとめてみた。閾値効果や無作用反応の存在は証明が至難なもので、注意深い実験によってのみ信頼できる結果が得られる。他方、理論的には環境作用原の生体影響において閾値効果が存在しうる可能性は、次の四つの場合に大別できるだろう。

[ I ] 作用原の到達範囲外にある標的細胞—海外防衛模型

[ II ] 多重標的—影武者模型

[ III ] 多段階生物反応—外ほり内ほり模型

[ IV ] 標的損傷の完全修復—国内完璧防衛模型

#### 1. 奇形

マウスにおける奇形の誘発に際して、閾値効果が現れるのは、[ II ] の反映と考えられる。多重標的模型(各器官の原基は多数個の同類の細胞から成り立っていて、傷ついたものは自爆し無傷なものがとってかわる体制)が成り立っていれば閾値効果が現れる。

#### 2. 癌

Adult のマウスやメダカの肝には低用量の癌原性化学物質の 1 回投与で腫瘍が生じなかった。このことは [ III ] によって説明できる。DNA に傷がついても細胞分裂が起こらない限り癌化の第一歩も突然変異も起こらない。

#### 3. 遺伝的影響

[ IV ] は [ I ] の場合を除き、突然変異に閾値効果をもたらしうる数少ない可能性である。しかし、*E. coli* では除去修復の促進により変異を低下するのに成功したが、閾値効果は認められ

なかった。ところがヒト細胞は、長期の分裂停止状態の間に完全に近い除去修復を行なうことが試験管内で証明できた。この条件下で突然変異の誘発にも閾値が現れる可能性がある。特別の変異原がある種の遺伝障害に無反応、または“見掛けの閾値”反応を起こすことがありうると思われる。有名な W.L. Russell の X 線照射実験で、マウスの卵母細胞の未熟期のものが無作用型反応を示したのは、このような完璧な DNA 修復の存在を示唆するのかもしれない。

#### 英文発表論文

- 1) Sohei Kondo: Possibility that genetic effects of atomic radiation may be detected in the first few generations of offspring. Abstracts of 6th Int. Congr. Rad. Res., Tokyo, p. 179 (1979).
- 2) Sohei Kondo: Evolutionary considerations of DNA repair in relation to mutagenesis, teratogenesis and carcinogenesis. Nucleic Acids Research, Symp. Ser. No. 6, London, pp. 47-50 (1979).
- 3) P. Hanawalt and S. Kondo: Modes of DNA repair and replication, Proc, 6th Int. Congr. Rad. Res. Tokyo, pp. 434-438 (1979).
- 4) Haruko Ichikawa-Ryo and Sohei Kondo: Differential antimutagenic effects of caffeine and the protease inhibitor antipain on mutagenesis by various mutagens in *Escherichia coli*. *Mutation Res.*, 72, 311-322 (1980).
- 5) H. Ryo, K. Ito and S. Kondo: Increment kinetics of recessive lethal mutations and dominant lethals in offspring of *Drosophila melanogaster* on storage of methyl-methane-sulfonate-treated sperm in females. *Mutation Res.*, 88, 179-190 (1981).
- 6) Sohei Kondo: Molecular Biology of 4-Nitroquinoline 1-Oxide in the Prokaryotic System. In, The Nitroquinoline (Ed. T. Sugimura), Carcinogenesis Vol. 6, Raven Press, New York, pp. 47-64 (1981).
- 7) Sohei Kondo: Resistance to cancer induction by carcinogens at early developmental stages and the latent period of induced neoplasms. In, Phyletic Approaches to Cancer (Eds. by C.J. Dawe *et al.*), Japan Sci. Soc. Press, Tokyo, pp. 347-354 (1981)
- 8) Sohei Kondo: A note on cellular responses to mutagenic agents. In, Molecular and Cellular Mechanisms of Mutagenesis (Eds. J.F. Lemontt



- et al.) Plenum Press, N.Y. (in press), (1982).
- 9) E. Nakono, H. Ichikawa-Ryo and S. Kondo: Comparative mutability of the Ames tester strains of *Salmonella typhimurium* by ultraviolet radiation and 4-nitroquinoline 1-oxide. *Mutation Res.*, **93**, 35-44 (1981).
  - 10) Kazuo Aoki and Hiromichi Matsudaira: Induction of hepatic tumors in a teleost (*Oryzias latipes*) after treatment with methylazoxymethanol acetate. *J. Natl. Cancer Inst.* **59**, 1747-1749 (1977).
  - 11) Kaoru Egawa, Kazuo Aoki and Yoshihiro Yamamoto: Development of the pituitary and thyroid gland in the medaka, *Oryzias latipes*. *Zoological Magazine*, **89**, 104-110 (1980).
  - 12) Hiromichi Matsudaira, Akiko M. Ueno and Ikuko Furuno: Iodine contrast medium sensitizes cultured mammalian cells to X rays but not to  $\gamma$  rays. *Radiation Research*, **84**, 144-148 (1980).
  - 13) Kazuko Aoki and Hiromichi Matsudaira: Factors influencing tumorigenesis in the liver after treatment with methylazoxymethanol acetate in a teleost, *Oryzias latipes*. In, *Phyletic Approaches to Cancer*, (C.J. Dawe et al. Eds.), Japan Sci. Soc. Press Tokyo, pp. 205-216 (1981).
  - 14) M. Ikenaga, M. Inoue, T. Kozuka and T. Sugita: The recovery of colony forming ability and the rate of semi-conservative DNA synthesis in ultraviolet-irradiated Cockayne and normal human cells. *Mutation Res.*, **91**, 87-91 (1981).
  - 15) Mituo Ikenaga and Hiraku Takebe: Actions of 4-nitroquinoline 1-oxid on eucaryotic cells: Molecular and cellular studies. In *Carcinogenesis*, Vol. 6: The Nitroquinolines (ed. by Takashi Sugimura), Raven Press, New York, pp. 65-91 (1981).
  - 16) Mituo Ikenaga, Mariko Tada and Yutaka Kawazoe: Measurement of base damage caused by 4-nitroquinoline 1-oxid. In *DNA Repair*, A Laboratory Manual of Research Procedures, Vol. 1, part A (ed. by E.C. Friedberg and P.C. Hanawalt), Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 187-201 (1981).
  - 17) Nomura, T.: Similarity of molecular mechanisms among mutagenesis, teratogenesis, and carcinogenesis. *Teratology*, **18**, 144 (1978).
  - 18) Isa, Y., Sakamoto, Y., Kimura, S., Kanzaki, T., Tanaka, H. and Nomura, T.: Enhancement effect of barbital and phenobarbital on aminopyrine-initiated teratogenesis in mice. *Teratology*, **18**, 144 (1978).
  - 19) Nomura, T.: Changed urethan and radiation response of the mouse germ cell to tumor induction. In, *Tumors in Early Life in Man and Animals* (L. Severi, ed.), Perugia Quadrennial International Conferences on Cancer, Perugia, Monteluce, Italy, 873-891 (1978).
  - 20) Nomura, T.: Mutagenesis, teratogenesis, and carcinogenesis; evidence obtained by caffeine post-treatment after carcinogens. *ibid.*, 821-842 (1978).
  - 21) Nomura, T.: Potent mutagenicity of urethan (ethyl carbamate) gas in *Drosophila melanogaster*. *Cancer Res.*, **39**, 4224-4227 (1979).
  - 22) Nomura, T., Kimura, S., Hata, S., Kanzaki, T. and Tanaka, T.: The synthetic surfactants AS and LAS interrupt pregnancy in mice. *Life Sciences*, **26**, 49-54 (1980).
  - 23) Nomura, T.: Timing of chemically induced neoplasia in mice revealed by the antineoplastic action of caffeine. *Cancer Res.*, **40**, 1332-1340 (1980).
  - 24) Nomura, T. and Masuda, M.: Carcinogenic and teratogenic activities of diethyl stilbestrol in mice. *Life Sciences*, **26**, 1955-1965 (1980).
- 和文発表論文・著書**
- 近藤宗平: 環境の危険と遺伝子の自然治療, 遺伝, **34**, (7) 3-9 (1980).
- 近藤宗平: 癌化の突然変異説と問題点「癌と遺伝」(小林 博他編), 講談社サイエンティフィック, 6章, pp. 184-202 (1981)
- 近藤宗平: 突然変異と癌化の関連—ショウジョウバエとヒトまで—「癌 '81」(杉村, 山村編) 代謝 **18** 巻増刊号 pp. 189-196 (1981)
- 口頭発表**
- 1) 近藤宗平, 梁 治子, 藤川和男: 環境変異原検出系の問題点とショウジョウバエの複眼体細胞突然変異, 第9回日本環境変異原学会講演要旨集, p. 82 (1980).
  - 2) 青木一子, 松平寛通: MAM アセテート誘発メダカ肝腫瘍と X 線照射の効果, 第36回日本癌学会 (1977).
  - 3) 青木一子, 松平寛通: MAM アセテートによるメダカ肝腫瘍誘発の濃度-効果関係および分割投与の効果, 第37回日本癌学会 (1978).
  - 4) 青木一子, 松平寛通: MAM アセテートによるメダカ肝腫瘍誘発に対するカフェイン後処理の効果, 第38回日本癌学会 (1979).
  - 5) 青木一子, 松平寛通: MAM アセテート処理後のメダカ肝の  $^3\text{H}$ -サイミジンの取込み, 第39回日本癌学会 (1980).
  - 6) 野村大成: X 線及びウレタンの生殖細胞への暴露による次世代での腫瘍発生, 第38回癌学会 p. 21 (1979).

- 7) 野村大成: アンチパインのウレタン誘発肺腫瘍及び奇形に対する抑制効果, 第38回癌学会 p. 53 (1979).
- 8) 野村大成, 木村 栄, 秦 信輔, 神崎 徹, 田中 弘二: Alcohol sulfate 及び linear alkylbenzene sulfonate のマウス胎芽への作用, 第8回日本環境変異学会 p. 38 (1979).
- 9) 野村大成: ウレタン誘発腫瘍及び奇形に対するメチルキサンチンの抑制作用, 第39回日本癌学会 総会記事 p. 46 (1980).
- 10) 野村大成他: 1,3-di(4-sulfamoylphenyl)-triazene の妊娠マウス投与による細網リンパ系及び奇形の誘発, 同上 p. 70 (1980).
- 11) 野村大成他: 13-*trans*-retinoic acid によるウレタン誘発奇形の抑制, 同上, p. 70 (1980).
- 12) 野村大成: ウレタン及び X 線による突然変異, 奇形, 癌の生成と閾値, 第9回日本環境変異原学会, p. 64 (1980).