

---

## 放射線および化学物質の複合効果の定量的解析と機構に関する 細胞遺伝学的研究

Studies on the mechanisms for the combined cytogenetic effects of  
radiation and chemical muta-carcinogens

代表研究者	大阪大学医学部教授 Prof., Sch. of Med., Osaka Univ. Kanehisa MORIMOTO	森 本 兼 真 MORIMOTO, Kanehisa
共同研究者	山梨医科大学教授 Prof., Yamanashi Med. Sch. Makoto HIGURASHI	日 暮 真 HIGURASHI, Makoto
	山梨医科大学助教授 Assoc. Prof., Yamanashi Med. Sch. Sumio IJIMA	飯 島 純 夫 IJIMA, Sumio
	杏林大学保健学部講師 Assit. Prof., Sch. of Hlth. Sci., Kyourin Univ. Tetuya KANEKO	金 子 哲 也 KANEKO, Tetuya
	山梨医科大学助手 Res. Assist., Yamanashi Med. Sch. Tatuya TAKESHITA	竹 下 達 也 TAKESHITA, Tatuya
	東京大学医学部助手 Res. Assist., Fac. of Med., Univ. of Tokyo Kunihiko MIURA	三 浦 邦 彦 MIURA, Kunihiko
	国立公害研究所研究員 Researcher, Nat. Inst. for Environ. Studies Fujio SHIRAISHI	白 石 不二雄 SHIRAISHI, Fujio
	東京大学医学部技官 Techn. Special., Fac. of Med., Univ. of Tokyo Kumiko TAKADAYA	高田谷 久美子 TAKADAYA, Kumiko
	東京大学医学系大学院 Grad. School of Med. Sci., Univ. of Tokyo Kanako SHINKAWA	新 川 加奈子 SHINKAWA, Kanako
	東京大学医学系大学院 Grad. School of Med. Sci., Univ. of Tokyo Cho-chung SONG	宋 朝 忠 SONG, Cho-chung
	東京大学医学部研究生 Res. Stud., Fac. of Med., Univ. of Tokyo Mayumi MIZUNO	水 野 真由美 MIZUNO, Mayumi

We have carried out four series of experiments to see the combined cytogenetic effects of various mutagenic/carcinogenic factors on peripheral human lymphocytes.

I. Quantitative analyses of combination effects of typical mutagens/carcinogens in our environment.

I-1. Synergism in the induction of dicentric and ring chromosomes in the combined treatment of radiation and benzene: Benzene is a typical environmental pollutant that has an association with human cancers. When human lymphocytes were treated with benzene in combination with  $\gamma$ -rays, it was found that benzene treatment enhanced synergistically the frequency of dicentrics and rings induced by  $\gamma$ -irradiation. Further experiments using fractionation method revealed that benzene at higher concentrations significantly inhibit the repair of radiation-induced chromosome breakage.

I-2. Antagonism in the combination effects of mercury and selenium compounds: The protective effects of sodium selenite against the cytogenetic toxicity of methyl mercury and mercuric chloride were investigated on human whole-blood cultures in relation to the induction of sister-chromatid exchange (SCE). Although both mercurials as well as sodium selenite induce SCEs, the simultaneous addition of selenite to cell cultures containing either methyl mercury or mercuric chloride prevented the induction of SCEs by the mercurial in a clear dose-related manner, the formation of high molecular complex consisting of glutathione-Se-Hg from sodium selenite and each mercurial involving the participation of glutathione in RBCs might play a key role in this antagonism between mercury and selenium.

I-3. Synergistic and antagonistic effects of vitamin C on the induction of SCEs by benz(a)pyrene or 4NQO: Vitamin C (ascorbic acid) is a well known anti-mutagenic/carcinogenic agent. Because vitamin C is a potent oxidant, metabolism of indirectly-acting mutagen/carcinogens into ultimate forms is very important in the combined effects of vitamin C and known mutagens/carcinogens. Benz(a)pyrene is oxidized while 4NQO is reduced before they act as DNA damaging agents. When human lymphocytes were treated with vitamin C and benz(a)pyrene or 4NQO, it was found that vitamin C synergistically induced SCEs when combined with 4NQO, but acts antagonistically when combined with benz(a)pyrene.

I-4. Mechanisms of cytogenetic effects of formaldehyde (HCHO) and ozone ( $O_3$ ) in the induction of SCEs: HCHO and  $O_3$  are major components of photoreactants in the air pollution. When human lymphocytes were treated with ozone and subsequently HCHO, synergistically enhanced frequency of SCEs were observed while the cells were treated with HCHO and then  $O_3$  showed significantly reduced SCE frequencies. The data indicate that  $O_3$  damages the protective property of the cell membranes against the cytogenetic effect of HCHO.

I-5. Ultra-violet (UV) light enhances the production of SCEs by the steroid hormone contained in contraceptive pills: When human-lymphocytes were combinedly exposed to steroid hormone (norethistrone) and relatively low dose of UV light, the subtoxic dose of UV enhanced the production of SCEs by the steroid. These data suggest synergistically enhanced damage in human cells exposed to steroid hormones and UV light.

I-6. MMC enhances the induction of SCEs by theophylline: Theophylline is one of the analogues of caffeine and is contained in various foods and drinks. Combined treatment with MMC and theophylline led to a synergistic induction of SCEs in human lymphocyte cultures.

II. Mechanisms of combination effects—1. Inhibition of the repair of radiation-induced chromosome breakage.

II-1. Effects of various metabolic inhibitors on the radiation-induced chromosomal damage: Human lymphocytes were exposed to 2-Gy of  $\gamma$ -rays or tritiated water  $\beta$ -ray along with various metabolic inhibitors such as ara-C, 3-AB, HU, FUdR, caffeine and CHX. A remarkably enhanced ratio of dicentric and ring frequencies was observed when cells were combinedly exposed to ara-C, varying from 2 to 5 among lymphocytes from different blood donors. Caffeine, FUdR or 3-AB also enhanced radiation-induced chromosome aberrations by 20–50% whereas HU and CHX appeared not to affect the radiation-induced dicentric and ring frequency.

II-2. Inhibitory effects of chromium compound ( $CrO_3$ ) of the radiation-induced chromosome breakage: When  $CrO_3$  was treated at different doses during the fractionated irradiation of  $^{137}Cs$ - $\gamma$ -rays. The data indicate that  $CrO_3$  can inhibit partially the repair of radiation-induced chromo-

some breaks at higher concentrations. The data indicate that besides DNA damaging effects of  $\text{CrO}_3$ , it acts as an inhibitor of chromosome-breakage rejoining.

III. Mechanisms of combination effects—2. Cell-cycle delay and maximum non-effecting dose.

III-1. Additive SCE response in human lymphocytes combinedly exposed to mitomycin-C (MMC) and 4-nitroquinoline-1-oxide (4NQO): Mitomycin-C and 4NQO produce almost completely different damage to chromosomal DNA. As a typical model of combined effects of DNA damaging muta/carcinogens, the combined effect of these two agents on the SCE frequency was investigated. Maximum SCE non-inducing dose (MND) and SCE doubling dose (DBD) were calculated from dose-response with these agents. Human lymphocytes were then combinedly exposed to MND or DBD of MMC and various concentration of 4NQO, or to MND or DBD of 4NQO and various concentrations of MMC. The data clearly indicate that the SCE response induced in these combined treatment were totally additive.

III-2. Effects of combined treatment with mitomycin-C (MMC) on the cigarette smoke condensate (CSC)-induced SCEs: Cigarette smoke condensates were shown to induce SCEs in human-lymphocyte cultures. When combined with MMC, it induced a lower-than-expected frequencies of SCEs. As a mechanism for this apparently antagonistic effect of mitomycin-C, we investigated the differential cell-cycle-delaying effect in these combination treatment protocols.

IV. Effects of genetic and life-style factors on the susceptibilities to the production of chromosome damage by well-known mutagens/carcinogens.

IV-1. Effects of treatment with diesel-tars on sister chromatid exchanges in lymphocytes from patients with hereditary diseases that have been shown to have hyper-sensitivity to the induction of chromosome damage by mutagens/carcinogens and to show higher incidence of cancers.

Lymphocytes from the patients with xeroderma pigmentosum (XP), Fanconi anemia (FA), ataxia telangiectasia (AT) and Bloom syndromes (BL) were treated with increasing concentrations of diesel exhaust condensates from light-duty diesel engines. XP and BL lymphocytes were shown to have higher SCEs, while FA cells had lower frequencies of SCEs compared to control cells. AT cells were shown to have almost similar sensitivities to the SCE induction by diesel-tars as did healthy-control cells.

IV-2. Effects of mitomycin-C-treatment on the SCEs in lymphocytes from active and passive smokers. The SCE frequencies in lymphocytes from smokers increased as a function of the numbers of cigarettes smoked per day. When these smokers' lymphocytes were exposed to MMC, it was found that lymphocytes from smokers only had the cells having more than 16 SCEs in a cell compared to those of non-smokers. Lymphocytes from passive smokers were also found to have hyper-sensitivity to the induction of SCEs by MMC-treatment.

IV-3. Induction of SCEs by MMC and 4NQO in lymphocytes from the patients with alcoholism. The frequencies of baseline and MMC- or 4NQO-induced SCEs were studied in peripheral-blood lymphocytes from alcoholism patients in abstinence for 1 to 90 days. The baseline SCE frequencies were found to decrease significantly with increasing days of abstinence up to 60 days, having a linear correlation of  $y = -0.054x + 10.2$  ( $0 < x < 60$ ;  $r = -0.46$ ;  $p < 0.02$ ) where  $x$ , days of abstinence;  $y$ , baseline SCEs per cell. The MMC-induced SCEs in cells from alcoholics were shown to have a tendency to decrease with increasing days of abstinence. The 4NQO-induced SCE frequencies in cells from alcoholics in abstinence for more than 60 days were still significantly higher than those in non-smoking control cells.

IV-4. Combination effects of various lifestyles on the sister chromatid exchanges. The peripheral lymphocytes from persons having poor, moderate, and good lifestyles were examined for baseline and MMC-induced SCE frequencies. The results showed that cells from persons with poor lifestyles had significantly higher baseline and MMC-induced SCE frequencies compared to those from persons with good lifestyles. Among eight lifestyles examined, cigarette smoking, alcohol drinking, and mental stress were found to have major effects on such SCE elevations.

IV-5. Combination effects of lifestyles on the sensitivities of peripheral lymphocytes to the inhibitory effect by ara-C of radiation-induced chromosome breakage. Experiments have been done to see if peripheral lymphocytes from persons having poor lifestyles might have increased

sensitivities to the inhibitory effects by cytosine arabinoside, a potent inhibitor of DNA repair, of the radiation-induced chromosome breakage using dicentric and ring chromosomes as parameters.

The data indicate that unhealthy lifestyles might make the cells more sensitive to the ara-C inhibitor of radiation-induced chromosome breakage.

## 研究目的

環境の生体影響研究では、複数の有害因子が同時に作用している現実があるにもかかわらず、従来の研究では、単一物質のそれぞれの影響を中心課題としてきた。本研究の特色は、これらの多数の有害環境因子をその生体影響の曝露形態からいくつかのカテゴリーに分類するとともに、それぞれのカテゴリーから検討の priority が高い物質に順位を付けて選び出し、それらの物質が同時に複合した場合における作用機構を定量的に検討することにある。また、本研究で生体影響の指標とする染色体の異常は、それ自身が定量的に把握することのできる遺伝物質そのものの変化であり、有害環境因子曝露に対して感受度の高い反応を示すことがよく知られている。また、近年では、染色体の変化は、発癌、老化、催奇形性、あるいは次

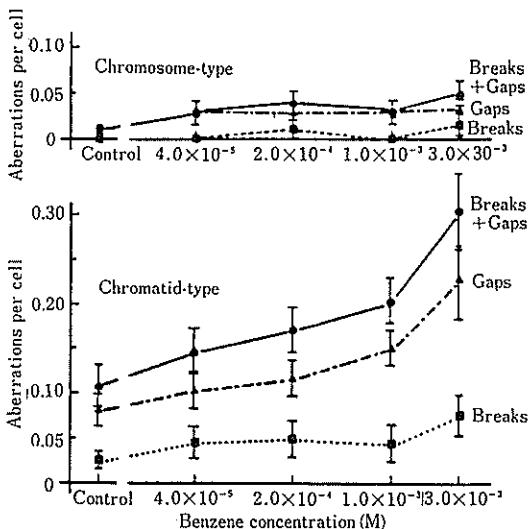


Fig. 1. Chromosome type and chromatid type aberrations in cultured human lymphocytes exposed to benzene at different concentrations.

世代への遺伝影響とも深くかかわりのあることが知られてきた。このような染色体変異の指標として従来染色体構造異常が採用されてきたが、最近では、姉妹染色分体交換 (sister chromatid exchange; SCE) が、化学物質による染色体 DNA 傷害の鋭敏な指標として特に注目されている。

## 研究結果と考察

### 1. 複合効果の定量的解析

#### 1.1 ベンゼンおよび放射線の複合によるヒト培養リンパ球染色体の変化

環式有機化合物として最も基本的な構造をもつベンゼンは、放射線類似作用物質 (radiomimetic substances) の一つとして放射線とともにその染色体異常誘発性について従来からよく検討されてきたが、それらはいずれも単一物質による毒性を主な対象としていた。本研究では、ベンゼン投与と放射線照射の複合によるヒト培養リンパ球への影響を、細胞周期と染色体異常頻度との関係を考慮に入れながら、*in vitro* の実験によって検討した。

まず、ベンゼンのみの処理によりどのような染色体構造異常が生ずるかを検討した結果 (Fig. 1), chromosome type の異常はほとんど増加せず、特に dicentrics+rings (以下 D+R と略記) は対照群を含め観察されなかった。一方 chromatid type の異常では最高濃度のベンゼン処理群でわずかに有意な増加を示した。次に、100 rads の放射線 ( $^{137}\text{Cs}-\gamma$  線) と同時に異なる濃度のベンゼン処理を行ない、それによる染色体構造異常頻度の増加を検討した (Fig. 2)。その結果、chromosome type の異常では特に D+R の頻度が添加ベンゼン濃度の上昇とともに増加したが、chromatid type の異常頻度の上昇はベンゼンのみの処理群のそれとほとんど同様な傾向を示した。

また、実験結果から、ベンゼンと放射線の複合

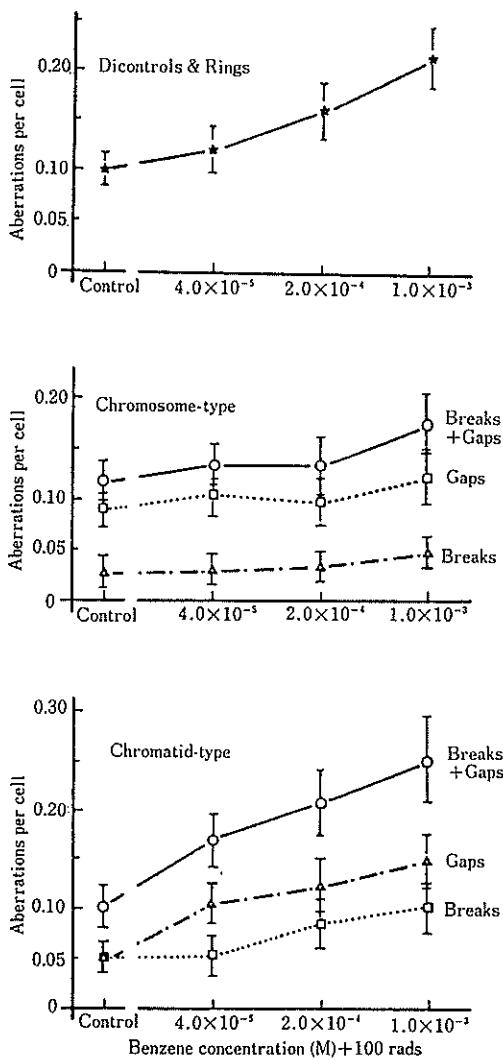


Fig. 2. Chromosomal changes in human lymphocytes combinedly exposed to 1 Gy  $\gamma$ -irradiation and various doses of benzene.

効果が相加的であるのか、相乗的であるのかをそれぞれの染色体異常ごとに定量的に検討するためには、次式で定義される相乗効果係数 (Synergistic Effect Factor: SEF) を計算した。

$$SEF = \frac{N(n, 100)}{N(n, 0) + N(0, 100) - N(0, 0)}$$

例えば、 $N(n, 100)$  は  $nM$  のベンゼン添加と 100 rads の放射線照射により処理した場合に観察される注目する染色体異常の頻度を表す。SEF が 1 である場合が完全な相加作用、1 より大きくなるに従って相乗作用が強いと判断される。SEF の計算結果 (Table 1) についてこれらベンゼンと放射線の複合効果を定量的に検討してみると、D+R についての値がベンゼン濃度の上昇とともに 2 以上に上昇し、相乗的な効果を示唆している。一方、その他の異常については、どのベンゼン濃度添加群における値もほぼ 1 前後を示し、ベンゼン投与と放射線照射を複合した場合に生じる染色体異常の増加は相加的となることを示している。

### 1.2 水銀化合物とセレン化合物のヒトリンパ球姉妹染色分体交換 (SCE) に対する複合影響の検討

水銀の生体影響についてはさまざまなレベルで検討されてきたが、中でも、共存するセレンによる水銀毒性の抑制作用が注目される。一方、水銀、セレン化合物は、DNA に直接作用し傷害を与える染色体構造異常を引き起こすことが知られているが、これら水銀化合物による染色体 DNA への作用に対するセレン化合物の修飾についてはほとんど知られていない。本研究では、染色体 DNA 傷害の指標として SCE 頻度を用い、メチル水銀と

Table 1. Synergistic effect factors calculated for lymphocyte cultures exposed to benzene and radiation.

Concentration of benzene treated	Cells with aberration	Dicentrics and rings	Chromosome-type deletions			Chromatid-type deletions		
			Breaks	Gaps	Breaks + Gaps	Breaks	Gaps	Breaks + Gaps
$4.0 \times 10^{-5} M$ (+ 100 rad)	1.00 $\pm 0.22$	1.17 $\pm 0.34$	1.28 $\pm 0.45$	0.41 $\pm 0.27$	0.94 $\pm 0.29$	0.84 $\pm 0.49$	1.63 $\pm 0.98$	1.21 $\pm 0.46$
$2.0 \times 10^{-4} M$ (+ 100 rad)	1.08 $\pm 0.21$	1.62 $\pm 0.49$	1.08 $\pm 0.38$	0.69 $\pm 0.41$	0.93 $\pm 0.33$	1.08 $\pm 0.48$	1.37 $\pm 0.68$	1.26 $\pm 0.44$
$1.0 \times 10^{-3} M$ (+ 100 rad)	1.21 $\pm 0.22$	2.15 $\pm 0.61$	1.39 $\pm 0.47$	0.93 $\pm 0.50$	1.20 $\pm 0.43$	1.35 $\pm 0.58$	1.20 $\pm 0.46$	1.22 $\pm 0.35$

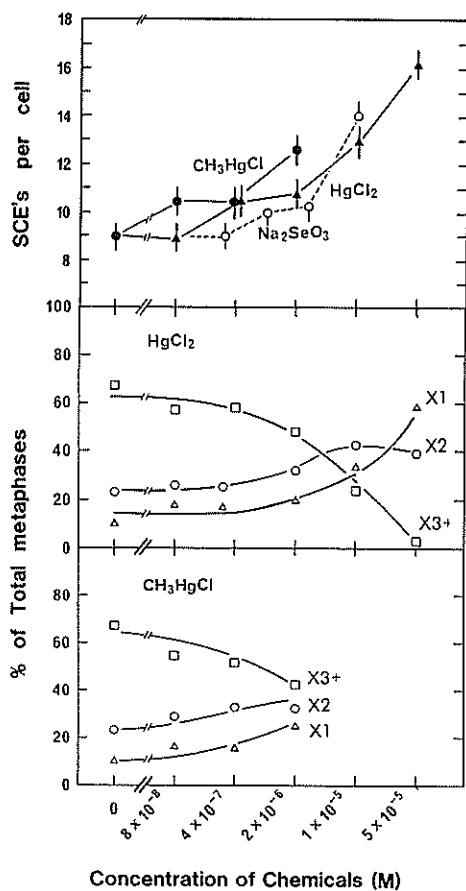


Fig. 3. The inductions of SCEs and disturbances of cell proliferation kinetics by mercury and selenium compounds.

塩化第二水銀による染色体DNA傷害作用に対する亜セレン酸ナトリウム同時処理の影響を検討した。

### 1) メチル水銀及び塩化第二水銀によるSCEの誘発と細胞分裂阻害作用

ヒト末梢リンパ球を異なる濃度のメチル水銀、塩化第二水銀を含む培養液 (BuDR 20 μM を含む) で 72 時間培養し、FPG 法にて染色体の分染を行なった。これらの標本から、培養開始後の分裂回数の異なる細胞の相対頻度と SCE 頻度を求めた。両作用ともメチル水銀の方が塩化第二水銀よりも数倍強いことが知られた (Fig. 3)。

### 2) メチル水銀、塩化第二水銀誘発SCEの亜セレン酸ナトリウム同時処理による抑制

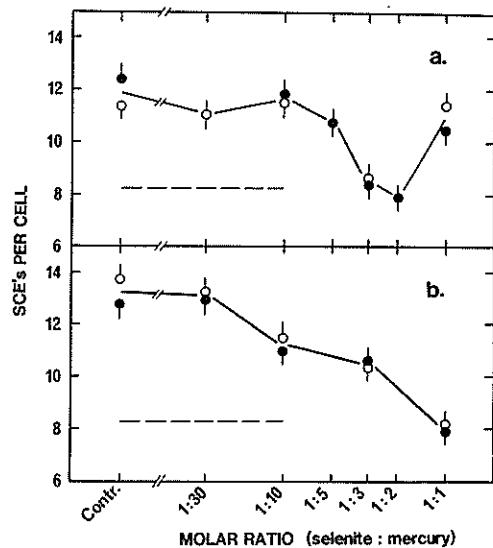


Fig. 4. The antagonistic effects of selenium compounds (a, methyl mercury; b, mercuric chloride) on the mercurial inductions of SCEs.

メチル水銀 ( $3 \times 10^{-6}$  M) あるいは塩化第二水銀 ( $1 \times 10^{-5}$  M) と亜セレン酸ナトリウム ( $1 \times 10^{-7}$  M ~  $3 \times 10^{-5}$  M) を同時に含む培養処理の場合、セレン濃度 (水銀とセレンの比) に応じて明らかな SCE の減少が見られた (Fig. 4)。メチル水銀 + セレンの場合、モル比 1:2 で、また、塩化第二水銀 + セレンではモル比 1:1 で SCE の完全な抑制が見られた。これらの結果から、前者では bis-(methyl mercuric)selenide:  $(CH_3Hg)_2Se$  が、また、後者では GSH-Se-Hg complex (氷沼、井村ら) の形成がこれらの抑制作用に重要な役割を果たしているものと考えられる。

### 1.3 Benzo(a)pyrene ならびに、4NQO 誘発染色体変異に対する Vitamin C の影響

Vitamin C は、生活関連要因中、発癌の抑制因子として近年特に注目されている。本研究では、これら Vitamin C の抑制機構を解明するために、ultimate carcinogens/mutagens への代謝経路が異なる二つの代表的な発癌剤、Benzo(a)pyrene ならびに、4-nitroquinoline-1-oxide (4NQO) による誘発 SCE 頻度に対する影響を検討した。これらの実験結果から、毒性発現のため

には、還元作用の必要な 4NQO と Vitamin C を同時に処理した場合、Vitamin C の投与濃度に応じて 4NQO 誘発 SCE 頻度は有意に増強された。一方、毒性発現には酸化作用が必要とされる Benzo(a)pyrene と Vitamin C との同時処理の場合には、あまねく知られているように Vitamin C 処理濃度に応じて Benzo(a)pyrene 誘発 SCE 頻度が顕著に減少した (Fig. 5)。

#### 1.4 ホルムアルデヒド (HCHO) とオゾン ( $O_3$ ) の複合による SCE の誘発

ホルムアルデヒドとオゾンは最も有害な大気汚染物質であり、光化学スモッグの構成要因として注目

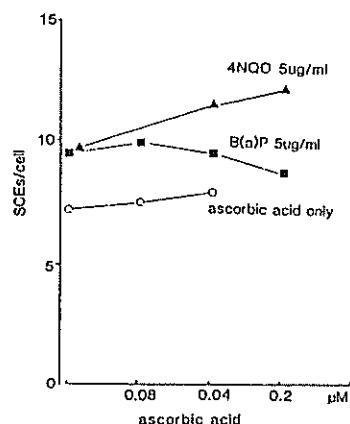


Fig. 5. Effects of vitamin C on the SCE frequencies induced by benzo(a)pyrene or 4NQO.

されている。また、最近では、これらの因子の癌原性、変異原性が大気汚染による健康被害のうち、最も重要なものの一つとして検討されているにもかかわらず、その細胞遺伝学的毒性に関してはほとんど報告が見られない。本研究では、これら 2 物質を複合させる時間的経緯を考慮して、SCE 誘発に対する検討を行なった。その結果 (Table 2)，これら両者はいずれもそれ自身は SCE 誘発能はあるが、 $O_3$  处理後、HCHO の処理をした場合と、逆に、HCHO 处理後、 $O_3$  处理をした場合では複合影響の現れ方が異なる。つまり、 $O_3$  を先行させた場合、顕著な SCE 誘発能の

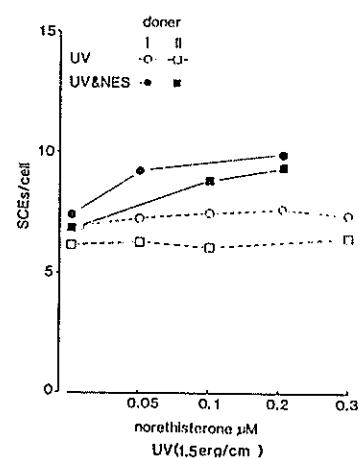


Fig. 6. Synergistic effects of norethisterone on the induction of SCEs by ultra-violet light.

Table 2. Effects of interaction between ozone and formaldehyde (HCHO) on sister chromatid exchanges (SCE) and growth inhibition of Chinese hamster V79 cells.

Group	Method of exposure		Induced-SCEs (mean ± SE/cell)	Significant difference	Growth inhibition (mean ± SE%)	Significant difference
	The first half (1 h)	The later half (1 h)				
A	Ozone +	Clean air	1.39 ± 0.17	a	26.5 ± 1.0	a
B	Ozone +	Ozone	2.03 ± 0.14	a+, b	43.5 ± 2.0	a+, b
C	HCHO +	Clear air	2.28 ± 0.14	c	5.8 ± 0.7	c
D	HCHO +	HCHO	5.07 ± 0.39	c+, d	14.0 ± 0.4	c+, d
E	Ozone +	HCHO	4.74 ± 0.65	a+, b+, c+, d-, e	33.0 ± 1.8	a+, b+, c+, d+, e
F	HCHO +	Ozone	2.75 ± 0.24	a+, b-, c-, d+, e+	10.5 ± 0.6	a+, b+, c+, d+, e+

Concentration of sample gases were experimented with 1.0 ppm of ozone and 2.0 ppm of HCHO.

The induced-SCEs were expressed by subtracting control's SCE frequencies from sample's.

Significant difference were calculated by Student's *t*-test, compared between groups of same letters marked: a+, b+, c+, d+, e+;  $p < 0.05$ , and b-, d-; not significantly ( $n=4$ ).

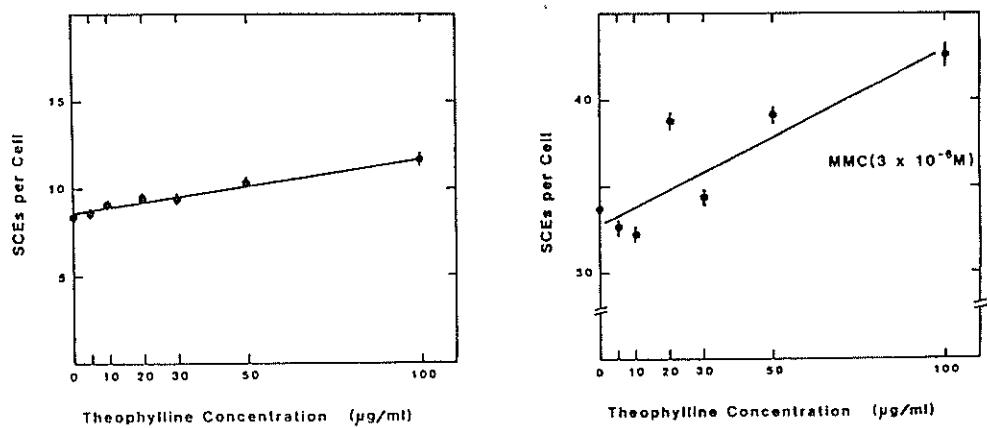


Fig. 7. Combined effects of theophylline and mitomycin C on the induction of SCEs.

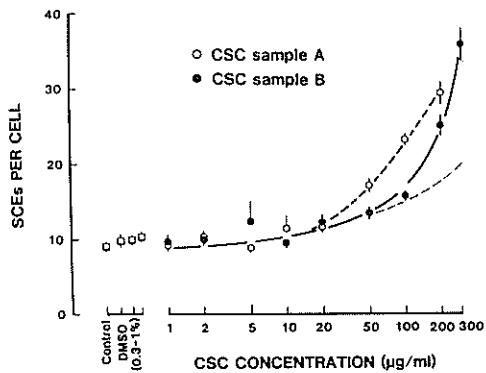


Fig. 8a. Induction of SCEs by cigarette smoke condensates (CSCs).

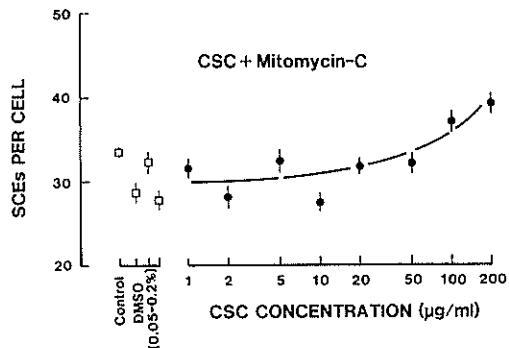


Fig. 8b. Apparently antagonistic effects of mitomycin-C on the CSC-induced SCEs.

増強が認められたにもかかわらず、HCHOを先行させた場合には、その複合影響はほとんど相加的であった。これらの結果は、 $O_3$ の作用機作は主として、その強い酸化力により細胞膜表面への傷害を生じ、以後、続いてHCHOの処理が行われた場合、細胞内へのHCHOの侵入濃度が有意に高まるために、相乗的な作用が発現するものと解釈された。一方、HCHOを先行して処理した場合には、 $O_3$ の細胞内への侵入を保護的に低めているものとも解釈される。

### 1.5 経口避妊薬に含まれるステロイドホルモンと紫外線の複合影響

近年、我が国でも経口避妊薬（ピル）による避妊が顕著に増加しつつあり、その健康影響は大き

な社会問題である。これら経口避妊薬中に含まれる合成ホルモンの代表として、ノレシスティロン（Norethisterone）と紫外線との複合影響を、ヒトリンパ球における誘発SCE頻度を指標として検討した。その結果（Fig. 6）、リンパ球に対し有意なSCE頻度の上昇をもたらさない量の紫外線照射（1.5 erg/m<sup>2</sup>）と複合させてNorethisteroneを高濃度（0.1 µM）以上で添加した際に、有意なSCE頻度の上昇が観察された。これらのことから、ピルとして長期にステロイドホルモンを服用した際に、他のDNA傷害性物質との相乗的な影響の可能性が示された。

### 1.6 テオフィリンとMMCの複合影響

カフェインとよく似た構造を持ち、コーヒーな

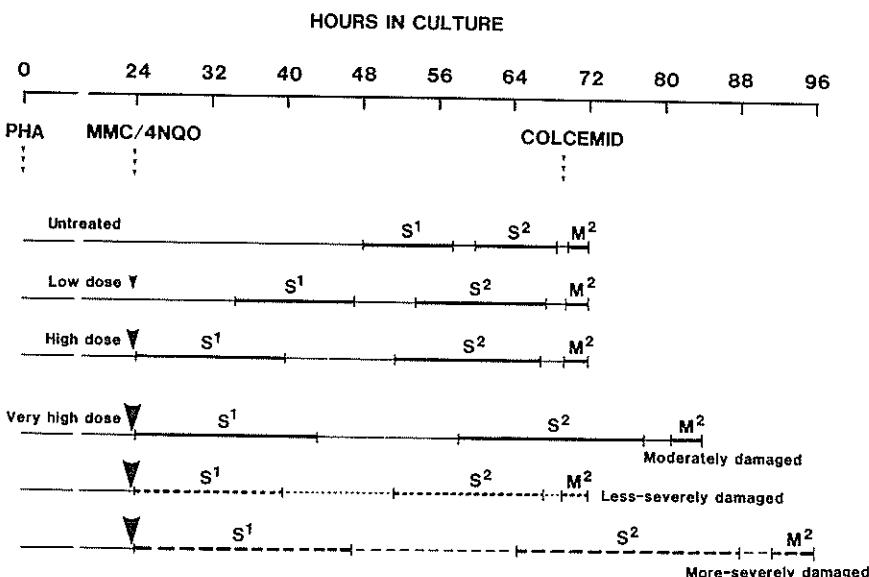


Fig. 9. An explanation for the bending down phenomena of dose-response curves seen after very high dose treatments of human lymphocyte cultures.

どにも含まれているテオフィリンと MMC の複合影響について検討した。その結果 (Fig. 7), テオフィリンと MMC ( $3 \times 10^{-6}$ M) とを複合的に処理した場合には、カフェインの 1/10 以下の濃度で、それら単独処理による SCE 誘発の値よりも高い SCE の値が観察された。

## 2. 複合効果の機構：細胞分裂遅延と無作用量

### 2.1 たばこ煙タールと MMC の複合影響機構

喫煙の影響は、肺癌や心疾患の増加など極めて大きな社会的健康問題として注目されている。ここでは、まず 2 種の標準方法で回収したたばこ煙タールでヒトリンパ球を処理した際に誘発される SCE 頻度が、MMC との複合処理によりどのように影響を受けるかを検討した。その結果、注目すべきことに MMC を複合させた場合、誘発される SCE 頻度はむしろ低下する傾向にあった (Fig. 8)。これら予想外の MMC を重複させた場合の SCE 低減機構として実験に用いた細胞系における differential cell cycle delay を考えた。つまり、たばこ煙そのものではなく高濃度まで dose-response curve が得られるものの、それに、さらに cytotoxic な MMC を重複させた場合には、Fig. 9 に見られるように、differential cell

cycle delay が生じ、72 時間培養の実験系では、more-severely damaged cells がより長い細胞分裂遅延を示す。その結果、全体の集団よりも低い頻度の SCE しか持ち得ていない subpopulation のみを観察している可能性がある。これら複合影響を検討する際の general な検出系の問題として、Fig. 10 にその dose-response curve への影響を図示した。

### 2.2 マイトマイシン C および 4-ニトロキノリノ-1-オキサイドの複合による姉妹染色分体交換 (SCE) 頻度への影響の検討

マイトマイシン C (mitomycin-C; MMC) は染色体 DNA 鎖に monoadducts および crosslink を形成するが、4-ニトロキノリノ-1-オキサイド (4-nitroquinoline-1-oxide; 4NQO) は UV type と X-ray type の双方の傷害を染色体 DNA 鎖に誘発する。これら機作の異なる二つの物質が複合した際に誘発された SCE 頻度について、最大無作用量に注目して以下の検討を行なった。

MMC および 4NQO の単独の dose-response curve から最大無作用量 (Maximum-non-SCE inducing dose; MND) および baseline SCE 頻度を 2 倍に上昇させる濃度 (SCE doubling dose;

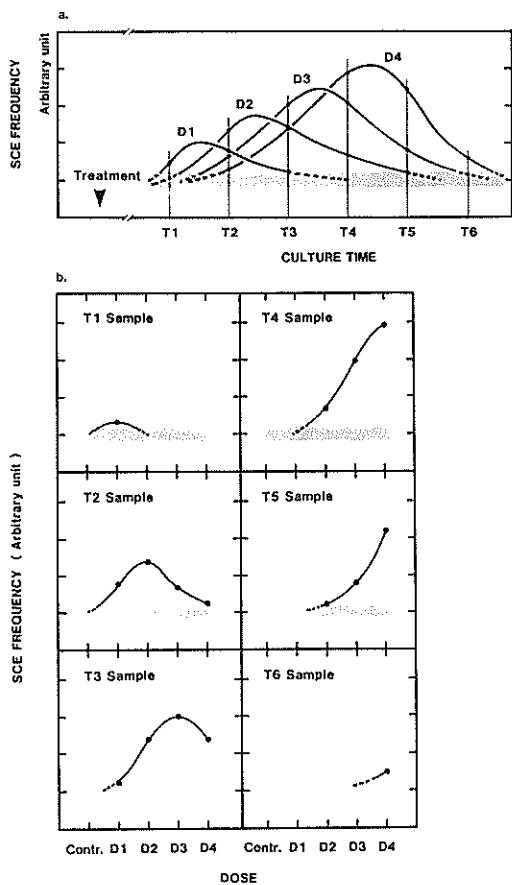


Fig. 10. Deformity of dose-response curves seen with sub-optimal culture times after very-high dose treatments.

DBD) を求める。次に、MMCについてのMND および DBD に複合させて異なる濃度の 4NQO を処理した場合、あるいは逆に、4NQO の MND および DBD に複合させて異なる濃度の MMC を処理した場合のそれぞれについて誘発する SCE 頻度を検討した (Fig. 11)。その結果、MMC あるいは 4NQO の MND に複合させた場合、MND の影響はなんら見られなかった。また、DBD に複合させた場合には、あたかも baseline SCE 頻度が 2 倍になったかのような dose-response curve が得られた。これらの結果から、染色体 DNA に対する作用機作が異なる MMC と 4NQO を複合させた際に生ずる SCE 頻度誘発効果は相加的であると判断された。

### 3. 複合効果の機構：染色体修復阻害

#### 3.1 放射線と各種代謝阻害剤との複合影響の検討

本研究では、複合影響機作のモデル化のためにその作用が既に知られている幾つかの代謝阻害剤、すなわち、DNA polymerase  $\alpha$  を阻害するとされている Cytosine arabinoside (ara-C) および Aphidicolin (APC), poly(ADP) ribose polymerase に対して阻害作用を示す 3-Aminobenzamide (3-AB), バクテリアにおける topoisomerase 活性を阻害することが知られている Novobiocin (NB), 諶歯類細胞における複製

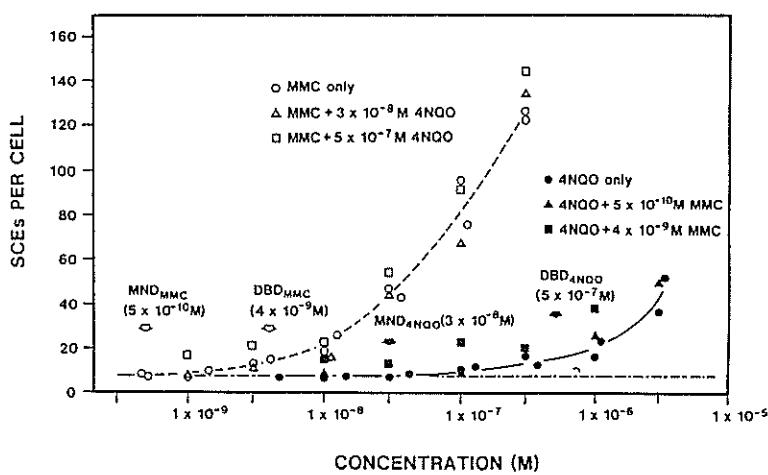


Fig. 11. Additive response in the SCE induced by the combined treatment of mitomycin-C and 4-nitroquinoline-1-oxide.

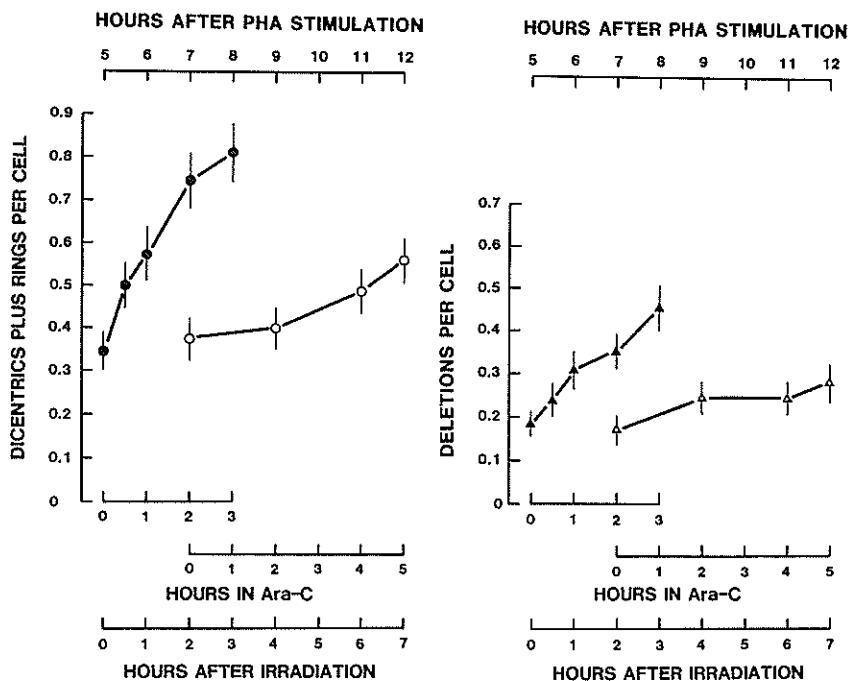


Fig. 12. Effect of ara-C-treatment for various time on the radiation induced chromosomal aberrations.

後修復を阻害するとされている Caffeine, たんぱく合成阻害剤として知られる Cycloheximide (CHX), DNA 合成阻害剤として知られる Hydroxyurea (HU) および核酸の類似物質で DNA 代謝阻害剤である Fluorodeoxyuridine (FUDR) を取り上げ, 放射線により誘発させた DNA 傷害およびその修復過程がこれらの物質の共存によりどのような修飾作用を受けるかを検討した。まず, PHA 賦活後 5 時間目のリンパ球に  $\gamma$  線 (2Gy) を照射し, 結果として誘発される交換型染色体構造異常, すなわち二動原体・環状染色体 (Dicentrics+rings; D+R) 頻度が,  $\gamma$  線照射後の ara-C 处理 (1~3 時間) によってどのような修飾作用を受けるかを検討したところ, D+R 頻度は ara-C の後処理によって最大 3 倍近くまで上昇し, しかも ara-C によって修飾される染色体の切断-誤結合過程は  $\gamma$  線照射後少なくとも数時間は継続していることが明らかとなった (Fig. 12)。次に, 上記の ara-C の修復阻害作用の性質を検討するため,  $\gamma$  線照射の前 5 時間から後 7 時間までの間の種々の時間に ara-C の 1 時間処理を行なった際の D

+R 頻度の変動を観察したところ, ara-C による修復阻害作用は照射ののみならず照射の数時間前の処理でも有効であることが明らかとなった (Fig. 13)。さらに放射線誘発染色体構造異常に対する種々の代謝阻害剤の修飾作用を検討したところ, HTO, あるいは,  $\gamma$  線誘発 D+R 頻度は ara-C の後処理によりそれぞれ約 4 倍および 2 倍にまで上昇することが示された (Table 3)。Caffeine および FUDR はともに D+R 頻度を 30~50% 上昇させ, 3-AB は 20% 程度の D+R 増加作用を示すが, HU および CHX は放射線誘発染色体構造異常に対してはほとんど修飾作用を示さないことも明らかとなった。ara-C が放射線誘発 D+R 頻度を大幅に上昇させる事実は既に報告されているが, 本研究では, この作用が放射線照射前の処理によっても効果的に誘発されることが明らかとなった。また, 同じ電離放射線でも,  $^{137}\text{Cs}$ - $\gamma$  線と HTO- $\beta$  線の線源の差により ara-C による誘発 D+R の増加率が異なることが注目される。これらの事実は, すなわち種々の agent の複合影響の解析の際の時間的な factor の重要性とともにそ

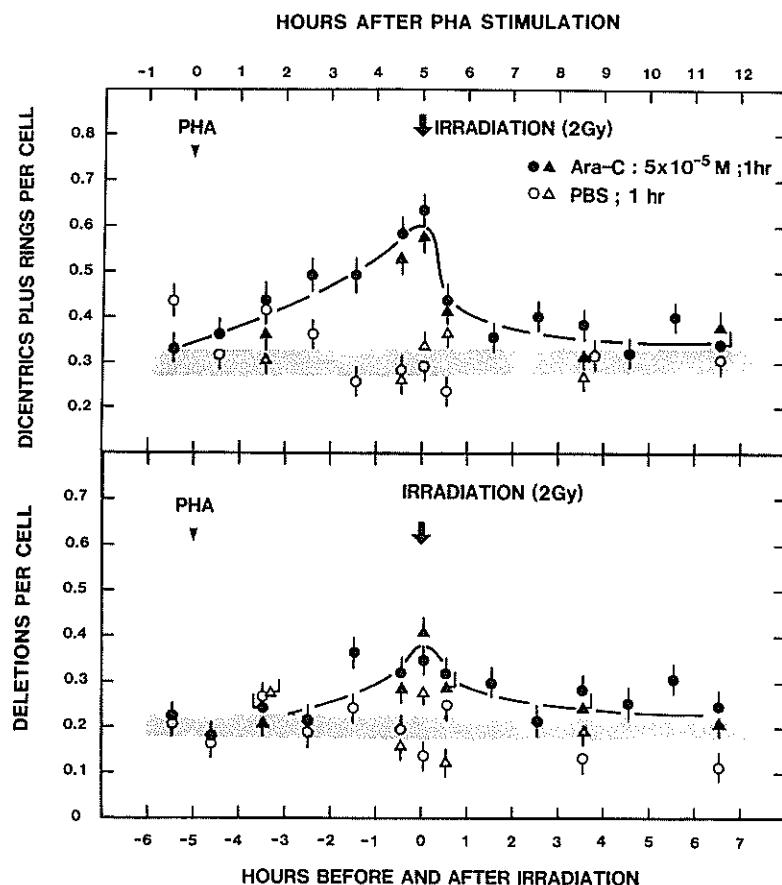


Fig. 13. Effect of ara-C-treatment (1 h) at different times before and after  $\gamma$ -irradiation on the induced chromosomal aberrations.

Table 3. Metabolic inhibitors testes and their effects of the enhancement ratios in the combined treatment of radiations (2 Gy) and each of the inhibitors.

Inhibitor	Enhancement ratio	
	HTO	$\gamma$ -ray
Caffeine 500 $\mu$ g/ml	1.37	1.67
FUDR 10 $\mu$ g/ml	1.54	1.33
CHX 10 $\mu$ g/ml	1.01	1.08
3AB 10 mM	1.18	1.25
HU 5 mM	1.00	1.17
Ara-C 50 $\mu$ M	4.20	1.95

Enhancement ratio:  

$$\frac{(D+R)_{HTO+ara-C}}{(D+R)_{HTO} + (D+R)_{ara-C}}$$

の複雑さを示すものといえよう。

### 3.2 ベンゼンの修復阻害作用

ベンゼンと放射線の染色体に対する複合作用で注目されるのは、D+Rが相乗的に増加する現象である。この機序について考察してみると、まず、D+Rは染色体を構成するDNA鎖の異なった部分での二つの切断（四つの切断端が誤って再結合）修復した結果生成する。したがって、ベンゼンを添加した培養液中で放射線に曝露したリンパ球においてこの頻度が上昇する原因として、染色体DNA鎖切断の修飾にあずかる酵素の活性が低下した結果染色体切断の修復能が低下している場合、あるいは、DNA鎖を保持して染色体を構成しているヒストンなどの構造たんぱくに何らかの

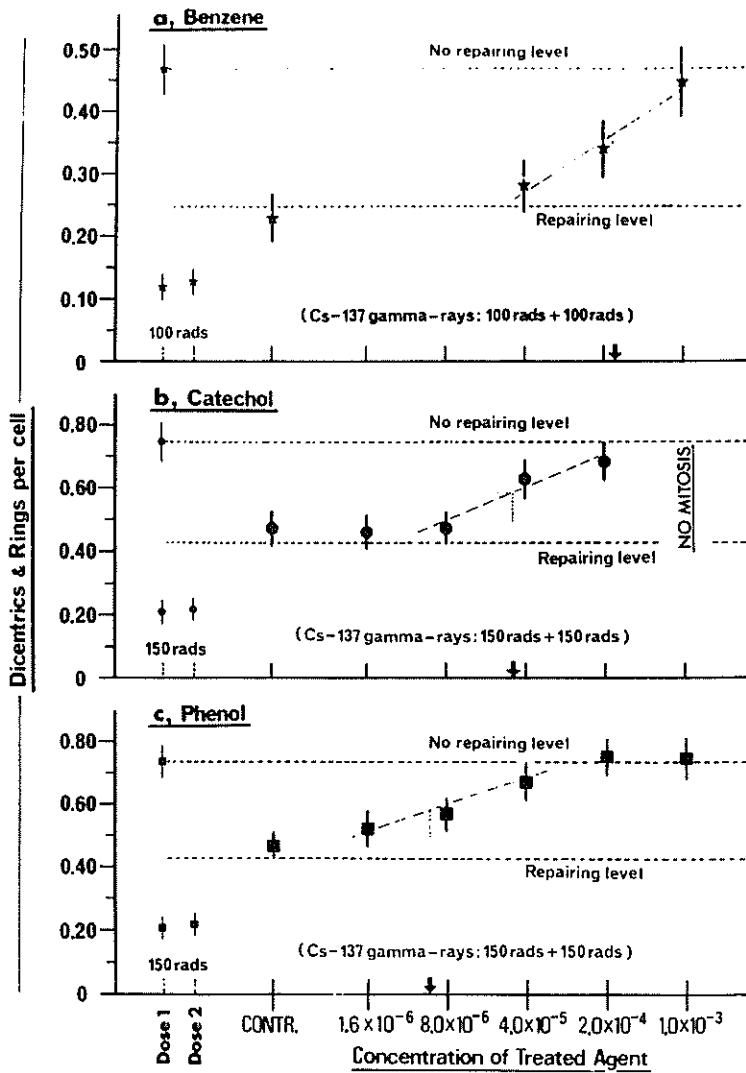


Fig. 14. Inhibitory effects of benzene and its major metabolites, catechol and phenol on radiation induced chromosome breakage.

変性が生じた結果、DNA鎖の切断端同士が互いに正常な場合よりも離れた状態で保持され、他の切断端と誤って再結合する機会が増加している場合などが考えられる。これらの仮説を検証するために、5時間の間隔でそれぞれ100 radsあるいは150 radsの放射線を照射し、その5時間の照射間にのみ異なる濃度のベンゼン、あるいはベンゼンの主要な体内代謝産物（フェノールあるいはカテコール）を添加し、これら化学物質添加によ

る放射線誘発染色体切断の修復阻害作用を検討した。その結果、Fig. 14に示すように、ベンゼン、あるいは、カテコール、フェノール類の添加により染色体切断の修復が阻害がされていることが示された。

### 3.3 クロム化合物による放射線誘発染色体傷害の修復阻害作用

前に述べたように、放射線( $^{137}\text{Cs}-\gamma$ 線)を分割照射した間に、被験物質を投与し、それによって

Table 4. Effects of  $\text{CrO}_3$  on the repair of radiation-induced chromosome breaks.

Dose 1* (rads)	Conc. of $\text{CrO}_3$ treated (M)	Dose 2* (rads)	No. of cells examined	No. of dicentrics & rings observed	Dicentrics & rings per cell	% Inhibition of complete repair
150	—	—	150	35	$0.233 \pm 0.039$	
150	$1.0 \times 10^{-4}$	—	150	32	$0.213 \pm 0.038$	
—	—	150	150	38	$0.253 \pm 0.041$	
—	$1.0 \times 10^{-4}$	150	150	35	$0.233 \pm 0.039$	
300	—	—	150	129	$0.860 \pm 0.076$	
150	0	150	150	72	$0.480 \pm 0.057$	0
150	$4.0 \times 10^{-6}$	150	150	89	$0.593 \pm 0.063$	30
150	$2.0 \times 10^{-5}$	150	150	87	$0.580 \pm 0.062$	26
150	$1.0 \times 10^{-4}$	150	150	94	$0.627 \pm 0.065$	39

\* Doses 1 and 2 were administered at 16 hr and 21 hr, respectively, after initiation of culture.

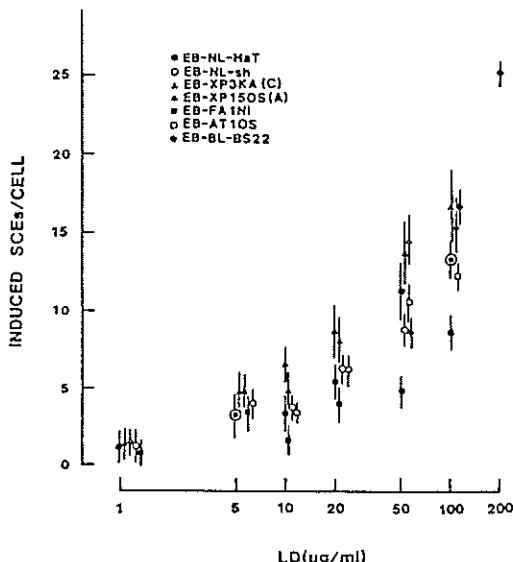


Fig. 15. Induction of SCEs by diesel-tars (light duty engine; LD) in EB-lymphoblastoid cells from the patients with cancer-prone hereditary diseases.

誘発される交換型染色体異常 (Dicentrics + rings) の頻度を検討することにより、放射線誘発染色体切断の修復に対する被験物質の修復阻害作用を定量的に検討することができる。ここでは産業医学のみならず、近年は産業廃棄物として一般住民への癌原性物として注目されている 6 倍クロムの健康影響のうち、染色体修復阻害作用を検討した。その結果 (Table 4)、高濃度の 6 倍クロム

処理により、放射線誘発染色体傷害の修復は約 40% が阻害されることが示された。これらの結果から、クロムの染色体 DNA の作用は直接作用とともに、これら細胞代謝の攪乱を通じても行なわれる可能性を示された。

#### 4. 染色体変異感受性の決定機構：遺伝的負荷とライフスタイル

##### 4.1 好発癌性遺伝性疾患患者由来リンパ球におけるディーゼルタル処理による複合影響

好発癌性遺伝性疾患は、正常人における発癌機構の中で遺伝要因の果たす役割を検討するために好個の材料として用いられてきた。本研究では、既にその遺伝的欠損がよく知られている好発癌性遺伝性疾患由来細胞を用い、近年環境中の発癌物質としてその影響評価が急がれるディーゼルタル排気物の影響を定量的に検討することにより、遺伝因子と有害環境因子が交絡した際に生ずる細胞遺伝学的影響の機構を検討した。

用いた好発癌性遺伝疾患細胞は、1) 柴外線などで生ずる thymine dimer の除去修復能が欠損しているため皮膚癌の多発で知られる色素性乾皮症 (XP) 細胞、2) 染色体 DNA 二重鎖間に生ずる cross link 傷害を修復する酵素の欠損で著名であり、白血病などを高頻度で誘発する Fanconi 貧血症 (FA) 細胞、3) 放射線損傷に対して非常に感受性の高い Ataxia telangiectasia 症 (AT) 細胞、

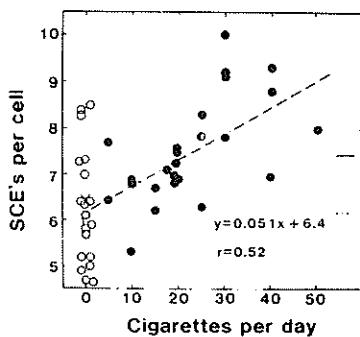


Fig. 16. Induction of SCEs in peripheral lymphocytes from cigarette smokers as a function of the numbers of cigarettes smoked per day.

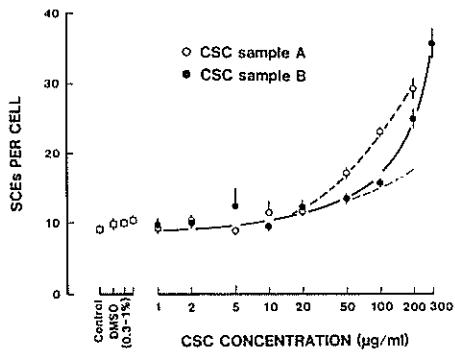


Fig. 17. Induction of SCEs in human lymphocytes exposed to cigarette smoke condensates sampled by the solvent-extracting method and the filter-trapping method.

および 4) 基底姉妹染色分体交換頻度が正常人の 10 倍程度と高く、すべての部位の発癌率が正常の 100 倍程度に発症することで著名な Bloom 症候群 (BL) 細胞の 4 種である。これらの患者由来リンパ球を EB ウィルスで transform して樹立した EB-transformant に対し、それぞれ異なる濃度でディーゼルタール (light duty) で処理し生ずる姉妹染色分体交換 (Sister-Chromatid Exchanges; SCEs) 頻度を検討した。その結果正常細胞における SCE 誘発頻度に比べ XP および BL 細胞は、高い SCE の誘発を、FA 細胞は低い SCE の誘発を、また、AT 細胞はほぼ同等の SCE の誘発を示した (Fig. 15)。これらの結果から、好発癌性遺伝性要因と有害環境因子との交絡は単純に相乗的なもののみならず、拮抗的な感受性への

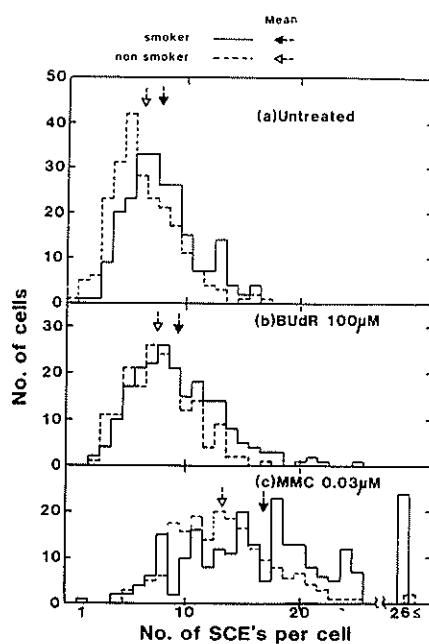


Fig. 18. Distribution of cells that have different numbers of SCEs in each cell.

影響を示す場合もあることから、単に有害環境因子に対する高感受性が、高頻度の発癌に結びついているとの単純な機構のみでは説明できない要因が存在する。

#### 4.2 喫煙者（間接受動喫煙者を含む）リンパ球における mitomycin-C 処理の影響の検討

喫煙は、健康に影響を及ぼすライフスタイルの中で最もその有害性が証明されている要因である。本研究では、まず、喫煙者の末梢リンパ球において一日の喫煙本数に応じて有意に SCE 頻度が増加することを示し (Fig. 16)，この SCE の増加がタバコ煙に含まれるタール成分の直接効果であることを実証するために、タバコタール（溶媒抽出法並びにフィルタートラップ法の双方にてサンプリング）を試験管内でヒトリンパ球に加えたところ濃度に依存して SCE の誘発が証明された (Fig. 17)。また、これら喫煙者並びに非喫煙者のリンパ球に mitomycin-C (MMC) を一定量 ( $3 \times 10^{-8} M$ ) 添加して培養し、生ずる SCE を各々の細胞に幾つの SCE が観察されたかをヒストグラムにしてみたところ (Fig. 18)，喫煙者のリンパ球で

Table 5. SCE frequencies of MMC-treated lymphocytes from active smokers, passive smokers, and non-smokers.

	Active smokers	Passive smokers	Non-smokers
Baseline	7.3±0.45	6.6±0.23	6.4±0.67
MMC-induced	27.8±0.44	27.6±0.20*	24.7±0.98

(\*;  $p < 0.05$ )

Table 6. The change in baseline SCE frequencies (Mean±S. E.) in lymphocytes from alcoholics as a function of days of abstinence.

Alcoholics ( $n=28$ ) <sup>a</sup> , duration of abstinence			Controls ( $n=51$ )	
1-30 days ( $n=13$ )	31-60 days ( $n=9$ )	61-90 days ( $n=6$ )	Smokers ( $n=25$ )	Non-smokers ( $n=26$ )
9.13±0.51 <sup>b</sup>	7.72±0.45 <sup>c</sup>	9.03±0.68 <sup>d</sup>	7.44±0.42	6.49±0.67

<sup>a</sup> All the alcoholics studied were smokers.

<sup>b</sup> Significantly higher ( $p < 0.05$ , Student's *t*-test) than the frequency in both smoker and non-smoker control cells.

<sup>c</sup> Significantly lower ( $p < 0.05$ , Student's *t*-test) than the frequency in cells from alcoholics in 1-30-day abstinence, but still significantly higher ( $p < 0.05$ , Student's *t*-test) than the frequency in non-smoker control cells.

<sup>d</sup> Not significantly different from the value in cells alcoholics in 31-60-day abstinence, but still significantly higher ( $p < 0.05$ , Student's *t*-test) than the value in non-smoker control cells.

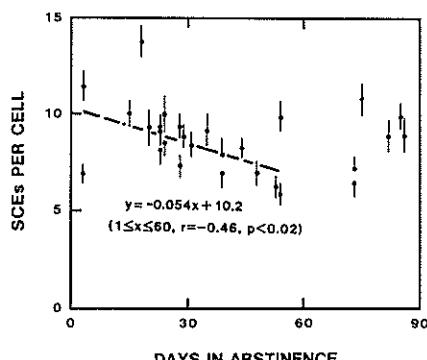


Fig. 19. The decrease of the baseline frequencies in lymphocytes from alcoholics in increasing days of abstinence.

は極めて多数の SCE を持つ細胞の割合が、非喫煙者のそれに比し顕著に増加していた。これらの結果、喫煙者の末梢リンパ球中には MMC などの発癌因子処理に対し感受性の高い細胞群が存在することを示唆している。

また、近年とみにその健康影響が注目されている間接受動喫煙者の影響を見るため、自らは非喫煙者でありながら喫茶店の給仕として長年労働し

ている人たちの末梢リンパ球における SCE 頻度を見たところ、MMC を処理した場合間接喫煙者の細胞では、非喫煙者のそれに比し有意な SCE 頻度が観察された (Table 5)。

#### 4.3 アルコール依存症患者由来リンパ球における MMC 並びに 4-nitroquinoline-1-oxide (4NQO) の影響

過度の飲酒は消化器系癌の多発など健康障害に結びつくことがよく知られている。そこで本研究では、アルコール依存症の治療のために入院している人々の末梢血における SCE 頻度が断酒期間に応じてどのように変動するかを検討した。その結果、断酒開始後 60 日以内にアルコール依存症患者末梢リンパ球の SCE 頻度は有意に減少することから (Fig. 19; Table 6)，アルコールの代謝物であるアセトアルデヒドにより生じた SCE 誘発傷害は、かなり短期間に修復・消失するものと考えられる。また、これらアルコール依存症患者のリンパ球に MMC ( $3 \times 10^{-8}$  M) あるいは 4NQO (40 ng/ml) で処理して誘発される SCE 頻度を見たところ (Table 7)，前者は断酒期間が長くなれ

**Table 7.** Days of abstinence and SCE frequencies (Mean  $\pm$  S. E.) in alcoholics lymphocytes from cultures exposed to MMC ( $3 \times 10^{-8}$  M) or 4NQO (40 ng/ml) for 72 h.

	Alcoholics (n=28) <sup>a</sup> , duration of abstinence			Controls <sup>b</sup> (n=5)
	1-30 days (n=13)	31-60 days (n=9)	61-90 days (n=6)	
MMC-treated	34.15 $\pm$ 2.66	35.39 $\pm$ 1.60	30.61 $\pm$ 3.30	30.47 $\pm$ 3.19
4NQO-treated	14.58 $\pm$ 0.85 <sup>c</sup>	13.58 $\pm$ 0.81 <sup>d</sup>	14.88 $\pm$ 0.69 <sup>c</sup>	11.36 $\pm$ 0.94

<sup>a</sup> All the alcoholics studied were smokers.

<sup>b</sup> Only 5 non-smoking control persons were examined because of shortage in the amount of blood samples supplied.

<sup>c</sup> Significantly higher ( $p < 0.05$ , Student's *t*-test) than the frequency in control cells.

<sup>d</sup> Not significantly different from the value in cells from alcoholics in abstinence for 1-30 days and from the value in those for 31-60 days.

**Table 8.** Good health practices examined.

1) Sleeping more than 6 hrs a day
2) Working less than 10 hrs a day
3) Eating breakfast everyday
4) Not smoking cigarettes
5) Not drinking alcohol too much
6) Balancing nutrition/salt intake
7) Doing physical-exercise actively
8) Keeping moderate stress level

Categorization with Health Practice Index (HPI)	
HPI score	Health-practice group
1-4	Poor
5, 6	Moderate
7, 8	Good

ばなるほど減少傾向を示した。また、4NQO処理の場合には90日の範囲で断酒期間によらず非喫煙対照群のSCE頻度に比して有意に高いことが明らかとなった。これらの結果は長期・過度の飲酒により、アルコール依存症患者中の細胞はMMCや4NQOなどの発癌因子に対する代謝能が変化している可能性を強く示唆している。

#### 4.4 健康に関連するライフスタイル間の複合影響——姉妹染色分体交換(SCE)を指標として——

発癌や遺伝影響は染色体DNAの変化と極めて関連性が深い。そこでライフスタイルと染色体DNAの変化の関係を定量的に把握することは、集団のレベルで遺伝的健康度を評価する良い科学

的指標となりうると考えられる。このような染色体DNAの変化としては、従来は染色体構造異常(放射線などの染色体DNA鎖を直接切断するタイプに極めて感受性が高い)、並びにSCE(染色体DNAを直接切断せず、そこに付加体を結合、挿入する修飾作用に対して感受性が極めて高い)などが近年よく用いられている。そこで我々は、Breslowの七つの健康習慣に自覚的なストレス量を加えた八つの日常生活習慣について調査し、葛飾区の区民健康診査を受診した人々の中から150人に協力を求め、そのリンパ球を培養して種々のライフスタイルの交絡の程度とSCEの頻度との関連性を調査した。ここでは八つの生活習慣のうちいくつ良い習慣を守っているかでTable 8のごとく三つのグループに被験群を分類した。各々の分類、男女ごとにbaseline SCE頻度と、発癌物質に対する感受性を検討する目的からDNA傷害性物質であるmitomycin-C(MMC)の一定量( $3 \times 10^{-8}$  M, 72時間処理)による誘発SCE頻度を検討したところ、ライフスタイルの良好な群ほど有意にSCE頻度が低いことが明らかとなった(Fig. 20; Fig. 21)。これら八つの生活習慣、すなわち、喫煙、飲酒、並びにストレスの量の三つを取って、三つの生活習慣のうち幾つ守っているかで4群に分けたところ、やはりライフスタイルの良いものほどSCE頻度の低い傾向が見られた(Fig. 22)。

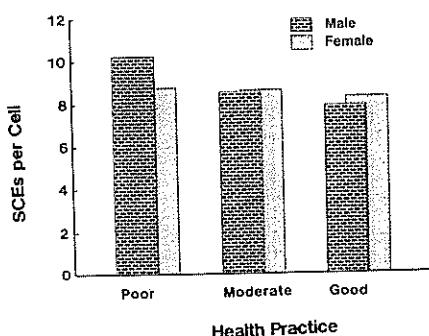


Fig. 20. Baseline SCE frequencies in lymphocytes from persons having poor, moderate, and good lifestyles.

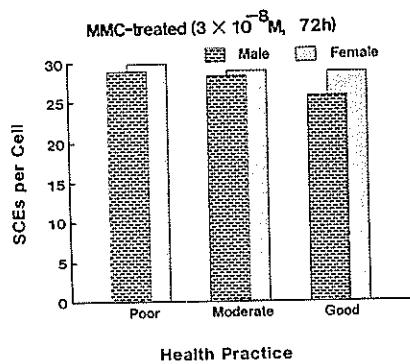


Fig. 21. Mitomycin C-induced SCE frequencies in lymphocytes from persons having poor, moderate, and good lifestyles.

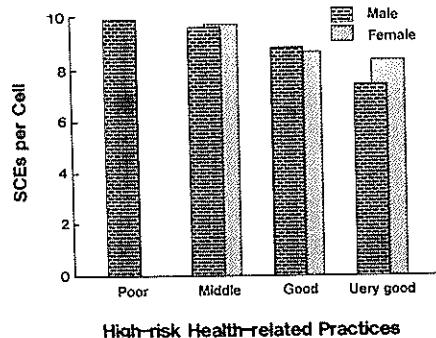


Fig. 22. SCEs in lymphocytes from persons having different numbers of high-risk health-related practices.

#### 4.5 健康に関連するライフスタイル間の複合影響——染色体修復阻害に対する感受性を指標として——

次に染色体の構造異常を指標にしてライフスタイル

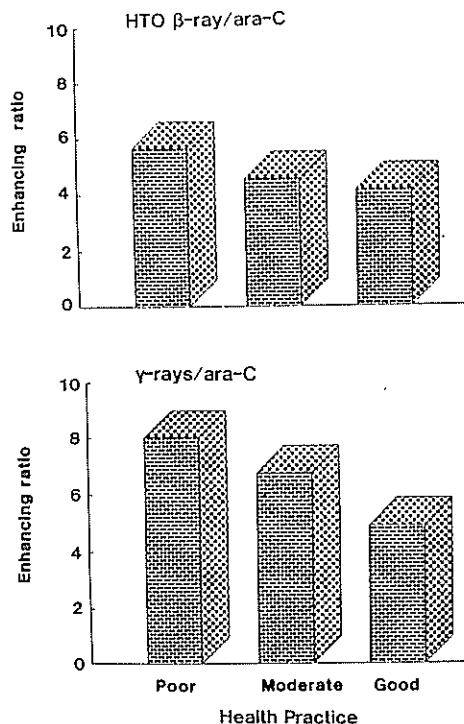


Fig. 23. Enhancing-ratios of dicentric and ring chromosomes by ara-C treatment in lymphocytes exposed to 2 Gy of  $\gamma$ -rays or  $\beta$ -rays: Combined effects of eight lifestyles.

イルの遺伝毒性的な影響を評価した。我々が採った方法は、放射線の一定線量(2 Gy)により一定量の染色体DNAの切断をまず生じさせる。これらの切断は各々のリンパ球中に存在する修復酵素により通常数十分以内にほとんどが再結合して修復することが知られている。ところが、これらのうちある切断端は元のとおりに再結合せず、誤って他の切断端と再結合した結果二動原体染色体が生ずることが良く知られている。一方、これらの染色体DNAの切断端の修復を阻害する物質としてcytosine arabinoside(ara-C)が良く知られている。そこで我々は一定線量でリンパ球を照射しながらara-Cで処理することにより、修復阻害に対する個人のリンパ球の感受性を観察した。その結果、修復阻害剤であるara-C処理による染色体構造異常(二動原体染色体と環状染色体)の上昇比は驚くべきことにライフスタイルの悪い

(Table 8 に述べた健康習慣のうち、守っている数の少ない) 人ほど ara-C 処理による染色体構造異常頻度の上昇比が大きい傾向を示した (Fig. 23)。現在までのところ 30 名についての分析結果であり、サンプルサイズが小さいことから統計的な有意性には至っていないが、以下対象者を増加して解析を継続しており、その結果が注目されるところである。

以上述べてきたように、我々の最近の知見は、胃癌や肺癌などと直接的なかかわりの深い日常生活習慣が、発癌遺伝影響や加齢現象と極めて密接な関連にある染色体の変化とも定量的な関連性を持つことを示している。ただこれらはいずれも集団の平均値であり、その集団の個々人のバラツキや変化はかなり大きく、その個人間のバラツキの多くは他のライフスタイル・環境要因と遺伝要因で説明可能と考えられるが、その実証的な研究はこれから課題である。

#### 謝 辞

本研究を 3 年間にわたりご援助いただいた財團法人日産科学振興財團に深謝致します。本総合報告書をまとめるにあたり、大阪大学医学部環境医学教室のスタッフ、特に浅野春美氏に原稿推敲上多大のお世話いただいた。ここに感謝致します。

#### 論文発表・編著書・報告書刊行

- 1) Morimoto, K., T. Kaneko, K. Iijima and A. Koizumi: Proliferative kinetics and chromosome damage in trisomy 21 lymphocyte cultures exposed to  $\gamma$ -rays and bleomycin. *Cancer Res.*, 44, 1499-1504 (1984).
- 2) Morimoto, K., K. Miura, T. Kaneko, K. Iijima, M. Sato and A. Koizumi: Human health situation and chromosome alterations: Sister chromatid exchange frequency in lymphocytes from passive smokers and patients with hereditary diseases. In: R. Tice and A. Hollaender (eds.) *Sister Chromatid Exchange: Twenty-five Years of Experimental Study*, Plenum Press Inc., New York, p. 801-812 (1984).
- 3) Morimoto, K., K. Miura and A. Koizumi: Rapid estimation of the duration of  $\gamma$ -ray-induced proliferation delay in human lymphocytes by the herlequin staining technique. *Radioisotopes*, 33, 21-25 (1984).
- 4) Morimoto, K.: Proliferative kinetics and chemical-induced sister chromatid exchanges in human lymphocyte cultures. In: R. Tice and A. Hollaender (eds.) *Sister Chromatid Exchange: Twenty-five Years of Experimental Study*, Plenum Press Inc., New York, p. 677-694 (1984).
- 5) Tice, R., B. Lambert, K. Morimoto and A. Hollaender: A review of the international symposium on sister chromatid exchanges—25 years of experimental research. *Environmental Mutagenesis*, 6, 737-752 (1984).
- 6) Morimoto, K., K. Miura and M. Sato-Mizuno: Development of the monitoring system for human exposure to tritium: Chromosome aberrations in human G<sub>0</sub> lymphocytes exposed to HTO. Summaries of Special Research Project on Nuclear Fusion (Group II). K. Kawamura (ed.), 245-246, Tokyo (1984).
- 7) Iijima, K., K. Morimoto, A. Koizumi, M. Higurashi and M. Hirayama: Bleomycin-induced chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in Down lymphocyte cultures, *Human Genet.*, 66, 57-61 (1984).
- 8) Morimoto, K., M. Sato-Mizuno and A. Koizumi: Sister-chromatid exchanges and cell cycle kinetics in human lymphocyte cultures exposed to alkylating mutagens: apparent deformity in dose-response relationships. *Mutation Res.*, 152, 187-196 (1985).
- 9) Morimoto, K.: Development of the monitoring system for human exposure to tritium. Chromosome aberration in human lymphocytes exposed at G<sub>0</sub> to HTO. In: Matsudaira, H., et al. (eds.) *Tritium Radiobiology and Health Physics*, NIRS, Chiba, pp. 173-181 (1985).
- 10) Morimoto, K., M. Sato-Mizuno and A. Koizumi: Adaptation-like response to the chemical induction of sister chromatid exchanges in human lymphocytes. *Human Genet.*, 73, 81-85 (1986).
- 11) Miura, K., K. Morimoto and A. Koizumi: Effects of temperature on chemically induced sister chromatid exchange in human lymphocytes. *Mutation Res.*, 174, 15-20 (1986).
- 12) Iijima, K. and K. Morimoto: Cell-stage dependence of mutagen-induced sister chromatid exchanges in human lymphocyte cultures. *Mutation Res.*, 162, 121-129 (1986).
- 13) Morimoto, K., et al.: Genotoxicity of diesel exhaust emissions in a battery of *in-vitro* short-term and *in-vivo* bioassays. In: N. Ishinishi et al. (eds.) *Carcinogenic and Mutagenic Effects*

- of Diesel Engine Exhaust, Elsevier, Amsterdam, pp. 85-101 (1986).
- 14) Morimoto, K.: Life-styles and health situations: Importance of genetic health and quality of life; Position paper for the workshop on social learning and coping options, WHO Document of the International Conference on Health Promotion, WHO/EURO Office, Copenhagen (1986).
  - 15) Shinkawa, K. and K. Morimoto: Enhancing effect of ara-C on mutations in cultured Chinese hamster cells treated with EMS. *Ann. Rep. Natl. Inst. Genet.*, 36, 42 (1986).
  - 16) Morimoto, K.: Combined cytogenetic effects of environmental agents in human lymphocytes: Effect of various metabolic inhibitors on radiation-induced chromosome aberrations. In: A. Okada and O. Manninen (eds.) Recent Advances in Researches on the Combined Effects of Environmental Factors. Kyoei Publishing Co., Kanazawa, pp. 731-736 (1987).
  - 17) Morimoto, K.: Social and psychophysical factors correlated with the quality of life and life satisfaction of the elderly living in different environments. In: Quality of Life in Aging Societies: Proc. of U.S.-Japan Conference on Aging, Nihon University Population Research Institute, Tokyo, pp. 135-136 (1987).
  - 18) Tachi-Shinkawa, K., K. Morimoto, et al.: Combined effects of ethyl methanesulfonate and cytosine arabinoside on mutation induction of Chinese hamster V79 cells. In: A. Okada and O. Manninen (eds.) Recent Advances in Researches on the Combined Effects of Environmental Factors. Kyoei Publishing Co., Kanazawa, pp. 737-744 (1987).
  - 19) Tachi-Shinkawa, K., K. Morimoto, et al.: Enhancing effects of cytosine arabinoside on ethyl methanesulfonate-induced 6-thioguanine resistance mutations in Chinese hamster V79 cells. *Mutation Res.*, 191, 37-40 (1987).
  - 20) Iijima, S., T. Takeshita, S. Higurashi, M. Segawa and M. Funahashi: Spontaneous and mitomycin-C-induced sister chromatid exchanges in cells from patients with *Tuberous sclerosis*. *Proc. Jpn. Acad.*, 61, Ser. B, 32-34 (1984).
  - 21) Iijima, S., T. Takeshita, S. Higurashi, M. Segawa and M. Funahashi:  $\gamma$ -ray-induced sister chromatid exchanges and chromosomal aberrations in cells from patients with *Tuberous sclerosis* (Abstract). *Teratology*, 30, 24A (1984).
  - 22) Higurashi, M., S. Iijima, K. Takadaya and N. Kobayashi: Growth and development in chromosomal abnormalities. In: Arima, M., Y. Suzuki and H. Yabuuchi (eds.) *The Developing Brain and Its Disorders*, University of Tokyo Press, Tokyo, pp. 185-196 (1984).
  - 23) Takeshita, T. and M. Conner: Persistence of cyclophosphamide-induced damage in bone marrow as indicated by sister chromatid exchange analysis. *Carcinogenesis*, 6, 1097-1102 (1985).
  - 24) Takeshita, T., et al.: Long-term persistence of ethyl carbamate-induced sister chromatid exchanges in lymphocytes. *Cancer Res.*, 45, 4115-4121 (1985).
  - 25) Shiraishi, F. and H. Bandow: The genetic effects of the photochemical reaction products of propylene plus  $\text{NO}_2$  on cultured Chinese hamster cells exposed *in vitro*. *J. Toxicol. Environ. Health.*, 15, 531-538 (1985).
  - 26) Iijima, K., M. Higurashi and H. Hirayama: Behavior of Y chromatin in the neonatal period. In: Sandberg, A. (ed.) *The Y Chromosome*, Vol. 6A, Alan R. Liss Inc., New York, pp. 527-536 (1985).
  - 27) Shiraishi, F., S. Hashimoto and H. Bandow: Induction of sister-chromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells by exposure to the photochemical reaction products of toluene plus  $\text{NO}_2$  in the gas phase. *Mutation Res.*, 173, 135-139 (1986).
  - 28) Iijima, S., M. Higurashi, T. Takeshita, et al.: The frequencies of sister chromatid exchanges in cells from patients with neurofibromatosis induced by mitomycin-C. *Proc. Jpn. Acad.*, 62, Ser. B, 388-390 (1986).
  - 29) Takeshita, T., S. Iijima and M. Higurashi: Vinyl acetate-induced sister chromatid exchanges in murine bone marrow cells. *Proc. Jpn. Acad.*, 62, Ser. B, 239-242 (1986).
  - 30) 森本兼義, 小泉 明: 公衆衛生における細胞遺伝学研究 (その1)—健康状態と染色体の異常—, 公衆衛生, 48, 202-209 (1984).
  - 31) 森本兼義, 小泉 明: 公衆衛生における細胞遺伝学研究 (その2)—姉妹染色分体交換(SCE)と環境科学—, 公衆衛生, 48, 359-370 (1984).
  - 32) 森本兼義, 小泉 明: 公衆衛生における細胞遺伝学研究 (その3)—変異原がん原物質への曝露と染色体の変化—, 公衆衛生, 48, 434-445 (1984).
  - 33) 森本兼義: 姉妹染色分体交換研究の最近の進歩—25周年記念国際シンポジウムから—, トキシコロジーフォーラム, 7, 113-121 (1984).
  - 34) 森本兼義, 西 義介, 白石行正, 三浦邦彦: 姉妹染色分体交換の研究の現状—国際シンポジウム

- 報告一, 放射線生物研究, 19, 9-21 (1984).
- 35) 森本兼義: 姉妹染色分体交換(SCE)—その基礎と環境科学への応用—, トキシコロジーフォーラム, 7, 326-327 (1984).
- 36) 森本兼義: 有害環境因子と SCE—リンパ球培養による人間集団のモニタリング—, トキシコロジーフォーラム, 7, 384-394 (1984).
- 37) 森本兼義: 姉妹染色分体交換(SCE)とその組織培養への応用—特集によせて, 組織培養, 10, 239 (1984).
- 38) 森本兼義: ヒトリンパ球培養と化学物質誘発姉妹染色分体交換, 細胞培養, 10, 255-260 (1984).
- 39) 森本兼義: 遺伝毒性, 医学のあゆみ, 129, 952 (1984).
- 40) 森本兼義:  $G_0$ 期ヒトリンパ球におけるトリチウム水誘発染色体異常—ヒトにおけるトリチウム曝露モニター系の開発—, エネルギー特別研究(核融合)昭和58年度研究成果報告集, トリチウム理工学・環境動態・生物影響総括班, 51-52, 東京 (1984).
- 41) 森本兼義: 細胞遺伝学, トキシコロジーフォーラム, 8, 480 (1985).
- 42) 森本兼義: ヒトリンパ球の培養と SCE. In: 小泉明, 森本兼義(編) SCE—姉妹染色分体交換と環境科学—, サイエンスフォーラム, 東京, pp. 324-339 (1985).
- 43) 森本兼義, 小泉 明: 発癌性物質—主としてその検出の立場から, 癌と化学療法, 12, 789-797 (1985).
- 44) 森本兼義, 高田谷久美子: 損傷の修復と SCE の誘発. In: 小泉 明, 森本兼義(編) SCE—姉妹染色分体交換と環境科学—サイエンスフォーラム, 東京, pp. 209-238 (1985).
- 45) 森本兼義, 三浦邦彦: 喫煙・飲酒と SCE. In: 小泉 明, 森本兼義(編) SCE—姉妹染色分体交換と環境科学—, サイエンスフォーラム, 東京, pp. 574-587 (1985).
- 46) 西 義介, 森本兼義: 培養細胞を用いた変異原性試験について, 生態化学, 7, 3-23 (1985).
- 47) 森本兼義:  $G_0$ 期ヒトリンパ球における HTO 誘発染色体異常—ヒトにおける HTO 曝露モニター系の開発—, トリチウム理工学・環境動態・生物影響班研究成果報告集, エネルギー特別研究(核融合)第2班「トリチウム理工学及び生物影響」総括班, pp. 111-112, 東京 (1985).
- 48) 森本兼義, 三浦邦彦: ヒト末梢リンパ球染色体異常測定法, トリチウム生物影響研究まとめ, 昭和57, 58, 59年度, エネルギー特別研究(核融合)第2班「トリチウム理工学及び生物影響」, pp. 76-77, 東京 (1985).
- 49) 森本兼義: ライフスタイルと健康教育カウンセリング, 医学のあゆみ, 188, 150-151 (1986).
- 50) 森本兼義: ライフスタイルは寿命を決定するか?, 東京大学原子力研究総合センターニュース誌, 13, 11-14 (1986).
- 51) 森本兼義(訳・解説): 職場における健康増進のための公衆衛生学的介入のモデル, JAMA 日本語版, 7, 27-33 (1986).
- 52) 新川加奈子, 森本兼義: ヒトリンパ球小核試験—遺伝疫学の応用について—, トキシコロジーフォーラム, 9, 619-627 (1986).
- 53) 小泉 明, 森本兼義他: 高齢化社会の健康問題, 公衆衛生, 50, 410-419 (1986).
- 54) 西 義介, 森本兼義: 姉妹染色分体交換(SCE)—その基礎と遺伝毒性学への応用—, 化学品安全, 4, 25-35 (1986).
- 55) 白石不二雄, 森本兼義他: 二酸化窒素, オゾン, 及びそれらの複合暴露によるラット末梢リンパ球姉妹染色分体交換への影響, 国立公害研究所研究報告, No. 101, 51-60 (1986).
- 56) 森本兼義: 健康教育—理論と実践—, 東京栄養士会, 東京 (1986).
- 57) 森本兼義: 代謝と毒性発現機構—遺伝毒性—, テクノアイ, 東京 (1986).
- 58) 森本兼義他: 心身の健康, (財)高齢者雇用促進開発協会, 東京 (1986).
- 59) 小泉 明, 森本兼義(編著): SCE—姉妹染色分体交換と環境科学—サイエンスフォーラム, 東京 (1986).
- 60) 森本兼義:  $G_0$ 期ヒトリンパ球における HTO 誘発染色体構造異常—ヒトにおける HTO 曝露モニター系の開発—, トリチウム理工学・環境動態・生物影響班研究成果報告集, エネルギー特別研究(核融合)第2班「トリチウム理工学及び生物影響」総括班, 東京 (1986).
- 61) 森本兼義: 動物細胞を用いた変異原性試験の開発に関する研究—in vitro SCE の細胞感受性比較に関する研究, 労働省委託研究報告書, 日本化学物質安全情報センター, 東京 (1986).
- 62) 杉本兼義: 健康づくり習慣の実態とその確立に関する調査研究, 健康づくり技法に関する研究報告書, 東京都衛生局, 東京 (1986).
- 63) 森本兼義: ライフステージと生活課題—健康科学の立場から—Health Sciences, 3, 24-25 (1987).
- 64) 森本兼義: ライフスタイルと健康1—身体的健康度と精神的健康度—, 公衆衛生, 51, 135-143 (1987).
- 65) 森本兼義: ライフスタイルと健康2—遺伝的健康度—, 公衆衛生, 51, 274-282 (1987).
- 66) 森本兼義: ライフスタイルと健康3—主観的生活満足度と Quality of Life—, 公衆衛生, 51, 415-419 (1987).
- 67) 森本兼義: プライマリケア, 産業医学ジャーナル, 10, 77-79 (1987).
- 68) 森本兼義(責任編集), 小泉 明(監訳): プライマリ・ケア家庭および地域包括医療の実践—その理論的基盤—, 医学書院サウンダース, 東京 (1987).

- 69) 高田谷久美子, 日暮 真: 先天異常と遺伝. In: 石川 中他(編) 母子看護, 看護学構座, Vol. 4, 朝倉書店, 東京 (1987).
- 70) 飯島純夫: 胎仔細胞の培養と SCE. In: 小泉 明, 森本兼義(編) SCE—姉妹染色分体交換と環境科学一, サイエンスフォーラム, 東京, pp. 304-305 (1985).
- 71) 飯島純夫: 胎仔における SCE. In: 小泉 明, 森本兼義(編) SCE—姉妹染色分体交換と環境科学一, サイエンスフォーラム, 東京, pp. 462-468 (1985).
- 72) 飯島純夫, 竹下達也, 三浦邦彦: 化学物質による *in vivo* SCE の誘発. In: 小泉 明, 森本兼義(編) SCE—姉妹染色分体交換と環境科学一, サイエンスフォーラム, 東京, pp. 432-443 (1985).
- 73) 金子哲也: アルツハイマー病と SCE. In: 小泉 明, 森本兼義(編) SCE—姉妹染色分体交換と環境科学一, サイエンスフォーラム, 東京, pp. 497-503 (1985).
- 74) 金子哲也, 西山 勇: アルツハイマー病患者由来培養リンパ球における誘発姉妹染色分体交換(SCE)と細胞分裂動態の関連の検討, 杏林医学会雑誌, 16, 367-373 (1985).
- 75) 竹下達也, 日暮 真: 各種臓器の *in vivo* SCE 比較. In: 小泉 明, 森本兼義(編) SCE—姉妹染色分体交換と環境科学一, サイエンスフォーラム, 東京, pp. 452-461 (1985).
- 76) 高田久美子, 日暮 真: ダウン症の細胞特性, 小児科 Mook, 38, 74-81 (1985).
- 77) 三浦邦彦: SCE 形成機構. In: 小泉 明, 森本兼義(編) SCE—姉妹染色分体交換と環境科学一, サイエンスフォーラム, 東京, pp. 31-54 (1985).

## 学会 発表

- 1) Morimoto, K. and A. Koizumi: Metabolism of benzene and its genotoxicity, XXI-th International Congress on Occupational Health (Sept., 1984, Ireland).
- 2) Morimoto, K.: Development of the human monitoring system for human exposure to tritium: Chromosome aberrations in human lymphocytes exposed at  $G_0$  to HTO, U.S.-Japan Cooperative Program: International Symposium on Health Effects of Tritium (Oct., 1984, Japan).
- 3) Morimoto, K.: Monitoring of occupational exposure to toxic chemicals by the SCE frequency in peripheral blood lymphocytes. International Symposium on Monitoring of Occupational Exposure to Genotoxins (June, 1985, Helsinki).
- 4) Morimoto, K., K. Miura and A. Koizumi: Effects of life styles on sister chromatid exchange frequencies in peripheral blood lymphocytes. Fourth International Conference on Environmental Mutagens (June, 1985, Stockholm).
- 5) Morimoto, K., et al.: Genotoxicity of diesel exhaust emissions in *in-vitro* short-term assays, International Symposium on Toxicological Effects of Emissions from Diesel Engines: Satellite Symposium of 4th International Congress of Toxicology (July, 1986, Tsukuba).
- 6) Morimoto, K. and K. Miura: Life-style factors affecting the frequencies of sister chromatid exchanges and chromosomal aberrations in lymphocytes exposed to carcinogens, Seventh International Congress of Human Genetics (Sept., 1986, Berlin).
- 7) Morimoto, K., K. Miura, M. Sato-Mizuno et al.: Sensitivities of peripheral lymphocytes from mono- and di-zygotic twins and their parents to chemical and radiation induction of chromosome damage, Seventh International Congress of Human Genetics (Sept., 1986, Berlin).
- 8) Morimoto, K.: Life-style and genetic health situations, International Symposium on Human Population Monitoring (Sept., 1986, Berlin).
- 9) Morimoto, K.: Life satisfaction as an index of the quality of life of the elderly, Fourth U.S.-Japan Conference of Aging (Sept., 1986, Tokyo).
- 10) Morimoto, K.: Combined cytogenetic effects of environmental agents in human lymphocytes I: Effects of various metabolic inhibitors on chromosome aberrations, Second International Conference on the Combined Effects of Environmental Factors (Oct., 1986, Kanazawa).
- 11) Morimoto, K., K. Miura and A. Koizumi: Combined cytogenetic effects of environmental agents in human lymphocytes II: Chemical-chemical and chemical-physical interactions in the induction of sister chromatid exchanges (SCEs), Second International Conference on the Combined Effects of Environmental Factors (Oct., 1986, Kanazawa).
- 12) Tachi-Shinkawa, K., Y. Kuroda, K. Morimoto and A. Koizumi: Combined effects of ethyl methanesulfonate and cytosine arabinoside on mutation induction of Chinese hamster V 79 cells, Second International Conference on the Combined Effects of Environmental Factors (Oct., 1986, Kanazawa).
- 13) Morimoto, K.: Different psycho-physical and socio-economic factors are associated with the quality of life in the Japanese elderly, WHO

- General Program Seminar (Oct., 1986, Copenhagen).
- 14) Morimoto, K.: Factors affecting the quality of life (life satisfaction) of the elderly living in different environments, The 12th Congress of the International Society for Research on Civilization Disease and Environment (Nov., 1986, Yokohama).
  - 15) Miura, K., K. Morimoto *et al.*: Sister chromatid exchange frequencies in cells from passive smokers, The 12th Congress of the International Society for Research on Civilization Disease and Environment (Nov., 1986, Yokohama).
  - 16) Hoshi, T., K. Morimoto *et al.*: Relationship between daily health practice and objective physical health, The 12th Congress of the International Society for Research on Civilization Disease and Environment (Nov., 1986, Yokohama).
  - 17) Niino, N., K. Morimoto *et al.*: The relationship between depressive mood and social support among the elderly, The 12th Congress of the International Society for Research on Civilization Disease and Environment (Nov., 1986, Yokohama).
  - 18) Morimoto, K.: Lifestyle and health—importance of genetic health, WHO International Conference on Health Promotion: Workshop on Learning and Coping (Nov., 1986, Ottawa).
  - 19) 森本兼彌, 小泉 明: 間接喫煙の末梢リンパ球姉妹染色分体交換 (SCE) 頻度に及ぼす影響について, 第 54 回日本衛生学会総会 (1984 年 4 月・島根).
  - 20) 森本兼彌, 小泉 明: 姉妹染色分体交換 (SCE) 頻度を指標とした集団細胞遺伝学的研究 (続報), 第 57 回日本産業衛生学会 (1984 年 6 月・札幌).
  - 21) 森本兼彌, 水野真由美, 三浦邦彦, 小泉 明: G<sub>0</sub> 期ヒトリンパ球におけるトリチウム水誘発染色体異常—ヒトに於けるトリチウム水曝露モニター系の開発—, 日本放射線影響学会第 27 回大会 (1984 年 10 月・千葉).
  - 22) 森本兼彌, 三浦邦彦, 小泉 明: 化学物質負荷法による喫煙及び飲酒のヒト末梢リンパ球 SCE への影響の検討, 日本環境変異原学会第 13 回大会 (1984 年 10 月・東京).
  - 23) 森本兼彌, 小泉 明: ベンゼンによるヒトリンパ球姉妹染色分体交換 (SCE) の誘発の機構, 第 43 回日本癌学会総会 (1984 年 10 月・福岡).
  - 24) 森本兼彌: 姉妹染色分体交換の細胞遺伝学的基礎と応用 (シンポジウム・染色体研究法の新しい展開), 日本人類遺伝学会第 29 回大会 (1984 年 11 月・富山).
  - 25) 森本兼彌, 水野真由美, 三浦邦彦, 小泉 明: ヒト末梢リンパ球の血清無添加培養と細胞分裂動態及び誘発染色体傷害について, 日本人類遺伝学会第 29 回大会 (1984 年 11 月・富山).
  - 26) 三浦邦彦, 森本兼彌, 水野真由美, 小泉 明: ヒトリンパ球染色体傷害に及ぼす代謝阻害剤の影響, 日本人類遺伝学会第 29 回大会 (1984 年 11 月・富山).
  - 27) 森本兼彌, 三浦邦彦, 小泉 明: 有害環境因子の複合影響に関する細胞遺伝学的研究 I—修復・代謝阻害剤の影響について—, 第 58 回日本産業衛生学会 (1985 年 3 月・北九州).
  - 28) 三浦邦彦, 森本兼彌, 小泉 明: リンパ芽球様細胞株の産業衛生への応用について I—細胞周期の検討—, 第 58 回日本産業衛生学会 (1985 年 3 月・北九州).
  - 29) 森本兼彌, 三浦邦彦, 小泉 明: Life style が末梢リンパ球姉妹染色分体交換頻度に及ぼす影響について, 第 55 回日本衛生学会総会 (1985 年 4 月・熊本).
  - 30) 森本兼彌, 三浦邦彦, 小泉 明他: アルコール依存症患者に於ける末梢リンパ球 SCE 頻度について, 第 55 回日本衛生学会総会 (1985 年 4 月・熊本).
  - 31) 白石不二雄, 森本兼彌他: 大気汚染物質のラット末梢血リンパ球姉妹染色分体交換への影響 II—オゾン—, 第 55 回日本衛生学会総会 (1985 年 4 月・熊本).
  - 32) 森本兼彌, 三浦邦彦, 小泉 明: MMC 及び 4NQO の複合処理による姉妹染色分体交換 (SCE) 頻度への影響の検討, 第 14 回日本環境変異原学会 (1985 年 9 月・秋田).
  - 33) 新川加奈子, 森本兼彌, 小泉 明他: 培養細胞に対する化学変異原の複合効果 II—EMS と Ara-C による突然変異誘発作用—第 14 回日本環境変異原学会 (1985 年 9 月・秋田).
  - 34) 白石不二雄, 森本兼彌: 培養細胞の SCE 頻度に及ぼす HCHO と O<sub>3</sub> の相互作用, 日本環境変異原学会第 14 回大会 (1985 年 9 月・秋田).
  - 35) Morimoto, K., K. Miura and A. Koizumi: Effects of life style and environmental carcinogen exposure on the SCE frequency in peripheral blood lymphocytes, 第 44 回日本癌学会総会 (1985 年 10 月・東京).
  - 36) Morimoto, K., *et al.*: ACNU-induced sister chromatid exchange and its correlation to clonogenic cell assay in malignant glioma cells *in vitro*, 第 44 回日本癌学会総会 (1985 年 10 月・東京).
  - 37) 三浦邦彦, 森本兼彌, 小泉 明他: Life style・各種日常生活習慣の内的相関構造解析に関する研究, 第 44 回日本公衆衛生学会 (1985 年 10 月・富山).
  - 38) 三浦邦彦, 森本兼彌, 小泉 明, 山田一朗, 浅香

- 昭雄：双生児由来末梢リンパ球に於ける染色体構造異常並びに姉妹染色分体交換 (SCE) 頻度について、日本人類遺伝学会第 30 回大会（1985 年 11 月・名古屋）。
- 39) 森本兼彌：特別報告—染色体情報と環境科学、第 56 回日本衛生学会総会（1986 年 3 月・津）。
- 40) 森本兼彌、三浦邦彦：有害環境因子に対する感受性における遺伝要因の検討—好発癌性遺伝性疾患患者並びに双生児における末梢リンパ球 SCE 頻度について一、第 59 回日本産業衛生学会（1986 年 4 月・広島）。
- 41) 森本兼彌：がん原性物質暴露による染色体傷害形成の感受性決定要因、第 9 回日本がん疫学会シンポジウム—がん病因における宿主要因と環境要因（1986 年 6 月・千葉）。
- 42) 森本兼彌：遺伝毒性、薬物代謝と毒性発現機構フォーラム（1986 年 6 月・東京）。
- 43) 星 旦二、森本兼彌、内部環境としてのライフスタイルと肝がん発症の関連性について、第 9 回日本がん疫学会シンポジウム—がん病因における宿主要因と環境要因（1986 年 6 月・千葉）。
- 44) 森本兼彌、飯島純夫：ディーゼル排気物質による染色体傷害の誘発、ディーゼル排気ガスの健康影響に関するフォーラム（1986 年 7 月・東京）。
- 45) 森本兼彌：ヒトリンパ球染色体構造異常を指標としたトリチウム水暴露モニター系の開発、第 2 回文部省科学研究費エネルギー特別研究（核融合）成果研究報告（1986 年 8 月・東京）。
- 46) 森本兼彌：日本環境変異原学会奨励賞受賞記念講演—ヒト末梢リンパ球における姉妹染色分体交換 (SCE) 誘発に関する研究、日本環境変異原学会第 15 回大会（1986 年 10 月・東京）。
- 47) Morimoto, K., K. Miura and T. Hoshi: Life-style and chromosome damage: Effect of passive smoking on the sister chromatid exchange frequency in peripheral lymphocytes, 第 45 回日本癌学会総会（1986 年 10 月・札幌）。
- 48) 森本兼彌、三浦邦彦他：ディーゼルエンジン排気物質抽出物による末梢リンパ球姉妹染色分体交換 (Sister Chromatid Exchange) 誘発について、日本環境変異原学会第 15 回大会（1986 年 10 月・東京）。
- 49) 新川加奈子、森本兼彌他：培養ヒトリンパ球における小核出現頻度と細胞分裂動態、日本環境変異原学会第 15 回大会（1986 年 10 月・東京）。
- 50) 渡部秀次、森本兼彌他：新規制がん原物質の遺伝毒性評価、第 45 回日本癌学会総会（1986 年 10 月・札幌）。
- 51) 森本兼彌、三浦邦彦他：健康意識と行動に関する研究—面接による全国調査の解析一、第 1 報～第 3 報、第 45 回日本公衆衛生学会総会（1986 年 10 月・仙台）。
- 52) 森本兼彌、三浦邦彦他：人間集団における染色体感受性の検討—Life style が放射線誘発染色体構造異常に及ぼす影響について、第 45 回日本公衆衛生学会総会（1986 年 10 月・仙台）。
- 53) 森本兼彌、三浦邦彦他：老人の Quality of life に影響を及ぼす要因—ホーム在住老人における生活満足度関連要因の比較一、第 45 回日本公衆衛生学会総会（1986 年 10 月・仙台）。
- 54) 星 旦二、森本兼彌、三浦邦彦他：日常生活習慣と身体的健康度との関連性、第 45 回日本公衆衛生学会総会（1986 年 10 月・仙台）。
- 55) 新川加奈子、森本兼彌他：リンパ球小核頻度を指標とした人間集団のモニタリング、第 45 回日本公衆衛生学会総会（1986 年 10 月・仙台）。
- 56) 飯島久美子、森本兼彌：ヒトリンパ球における放射線及び mitomycin-C の複合影響（染色体構造異常及び姉妹染色分体交換頻度を指標として）、日本人類遺伝学会第 31 回大会（1986 年 11 月・東京）。
- 57) 三浦邦彦、森本兼彌他：双生児家族における末梢リンパ球姉妹染色分体交換 (SCE) 頻度の検討、日本人類遺伝学会第 31 回大会（1986 年 11 月・東京）。
- 58) 森本兼彌：高齢者支援技術の主観的評価、第 2 回ライフサポートテクノロジー (LST) 学会（1986 年 11 月・東京）。
- 59) 森本兼彌、三浦邦彦他：染色体傷害を指標としたライフスタイルの健康影響評価 I—姉妹染色分体交換 (SCE) を指標として一、第 57 回日本衛生学会総会（1987 年 4 月・東京）。
- 60) 森本兼彌、三浦邦彦他：染色体傷害を指標としたライフスタイルの健康影響評価 II—染色体構造異常を指標として一、第 57 回日本衛生学会総会（1987 年 4 月・東京）。
- 61) 新川加奈子、森本兼彌他：DAPI-DNA 蛍光染色法による細胞分裂動態と小核出現の機構解析、第 57 回日本衛生学会総会（1987 年 4 月・東京）。
- 62) 新野直明、森本兼彌、小泉 明他：老人における抑うつ症状の有症率、第 57 回日本衛生学会総会（1987 年 4 月・東京）。
- 63) 田宮菜奈子、森本兼彌他：痛み・不安及び抑うつの計測について、第 57 回日本衛生学会総会（1987 年 4 月・東京）。
- 64) 森本兼彌、三浦邦彦他：ディーゼル排気物の遺伝毒性評価—ディーゼルタールによるヒトリンパ球 SCE の誘発とその donor 感受性分布について、第 60 回日本産業衛生学会（1987 年 4 月・東京）。
- 65) 森本兼彌、宋 朝忠他：動物データのヒトへの外挿に関する新しい実験法—ヒトリンパ球のマウス腹腔内暴露系の開発、第 60 回日本産業衛生学会（1987 年 4 月・東京）。
- 66) 新川加奈子、森本兼彌他：ディーゼル・タールによるヒトリンパ球の小核及び SCE の誘発について、第 60 回日本産業衛生学会（1987 年 4 月・東京）。

- 67) 中村桂子, 森本兼義他: 中小企業における日常生活習慣と予防に関する意識及び身体的健康, 第 60 回日本産業衛生学会 (1987 年 4 月・東京).
- 68) 飯島純夫, 竹下達也, 日暮 真: 神経皮膚症候群に於ける姉妹染色分体交換の検討, 第 54 回日本衛生学会総会 (1984 年 4 月・島取).
- 69) 中島正治, 木村喜代二, 井原章夫, 渥美和彦: レーザー光化学療法とハイパーサーミアの併用による新しい癌治療法の研究, 第 23 回日本 ME 学会大会 (1984 年 5 月・東京).
- 70) 飯島純夫, 竹下達也, 日暮 真, 濑川昌也, 舟橋満寿子:  $\gamma$  線による結節性硬化症由来培養リンパ球での SCE 及び染色体異常の誘発, 第 24 回日本先天異常学会学術集会 (1984 年 7 月・東京).
- 71) 中島正治, 木村喜代二, 井原章夫, 渥美和彦: アルゴンレーザーのヒトリンパ球に及ぼす影響, 第 5 回日本レーザー医学会大会 (1984 年 11 月・札幌).
- 72) 高田谷久美子, 小室敦美, 辻本 元, 速水正憲, 平山宗宏: ヒト白血病ウィルス及びサル由来近縁ウィルス感染リンパ球の細胞遺伝学的研究, 日本人類遺伝学会第 29 回大会 (1984 年 11 月・富山).
- 73) 白石不二雄, 坂東 博, 秋元 雄, 村上正孝, 久保田憲太郎: ガス状アルデヒド類の曝露による培養細胞の姉妹染色分体交換, 第 25 回大気汚染学会 (1984 年 11 月・宇部).
- 74) 日暮 真, 飯島純夫, 竹下達也他: 新生児集団における先天性多発奇形症候群の頻度に関する研究, 第 55 回日本衛生学会総会 (1985 年 4 月・熊本).
- 75) 飯島純夫, 竹下達也, 日暮 真他: 農薬による姉妹染色分体交換誘発の検討 (第 2 報), 第 28 回日本産業衛生学会北陸甲信越地方総会 (1985 年 10 月・新潟).
- 76) 飯島久美子, 日暮 真他: テオフィリン誘発姉妹染色分体交換 (SCE) 頻度について, 日本人類遺伝学会第 30 回大会 (1985 年 11 月・各古屋).
- 77) 飯島純夫, 竹下達也他: 農薬によるヒト末梢リンパ球での姉妹染色分体交換誘発の検討, 第 56 回日本衛生学会総会 (1986 年 3 月・津).
- 78) 日暮 真, 飯島純夫, 竹下達也他: ダウン症児の健康管理, 第 56 回日本衛生学会総会 (1986 年 3 月・津).
- 79) 竹下達也, 飯島純夫, 日暮 真: マウス骨髓細胞における酢酸ビニルの SCE 誘発性, 第 56 回日本衛生学会総会 (1986 年 3 月・津).

