

癌の遺伝的要因

癌化における突然変異の重要性

野村大成

癌の突然変異説は、最も古く、また最も新しい仮説である。分子レベルの癌研究の急速な進歩を横目で見ながら、日本人が世界で初めて、しかも個体レベルでその可能性を示した「癌は突然変異で起こる」証拠を紹介する。癌化は、複雑きわまりない個体での現象である。個体レベルの研究のむずかしさと、個体でなければわからないおもしろさを知っていただき、将来への癌研究の話題を提供できればと思う。

はじめに 癌発生に遺伝的要因が関与していることは古くから知られている。ヒトでは、網膜芽細胞腫、大腸ポリポーシス、色素性乾皮症などの代表的疾患について、発癌に至るまでの過程が細胞遺伝学的・分子生物学的に詳細に調べられているが、実験動物では、それらの因果関係がもっとはっきり調べられている。とくに、膨大な数の近交系が存在するマウスでは、A系統なら肺腫瘍、C3H系統なら乳癌と肝腫瘍、C57BL/6系なら肺腫瘍は発生しない代わりに細網細胞腫、といった具合に、どの系統ならどの腫瘍と明確に決まっています。これは、同じげっ歯類のラットでも同じことがいえるし、発癌実験にときどき用いられる魚類などについても同じである。また、自然発生腫瘍だけでなく、われわれの通常行なう発癌実験の場合も同じ傾向を示すといっても過言ではない。これら実験動物は、数十代あるいは100代以上も兄妹交配を行ってきたものであるから、それぞれの系統は遺伝学的には均質なものである。したがって、ここで述べている、発生するあるいは誘発される癌の系統による違いは、特定の臓器に特定の腫瘍を高頻度で発生させる遺伝的要因が存在することを如実に物語っている。

癌発生に遺伝的要因が関与することは疑う余地のない

ことであるが、発癌と突然変異の関係ということになると、話がかかなりむずかしくなる。一時、発癌物質の大多数が、サルモネラ菌などの細菌を用いた検出系で突然変異を誘発することが Ames 系によって大々的に報告され、発癌と突然変異が同一の現象であるかのごとき錯覚を与えたことがある。発癌物質は、DNA に作用する前に、はるかに多くの蛋白質や RNA などと反応しており、万一、突然変異が発癌の必要条件であったとしても、十分条件であるとはとても思えない。しかし最近、ある種の癌遺伝子 (oncogene) が、突然変異が加わることにより活性化されることが報告され、突然変異説が新たに注目されるようになった。これを、個体での発癌にどのように還元してゆくか、これからの問題である。

本稿では、まだ癌遺伝子という言葉すら使われていなかったころに始めた筆者の研究を紹介し、個体発癌における突然変異の占める役割とその発現過程の重要性について考察を加えたい。癌は本来、個体にしか発生しない現象である。個体でなければわからない発癌機構研究のむずかしさと、その利点を理解してもらえれば幸いである。

Taisei Nomura, 大阪大学医学部放射線基礎医学 (〒530 大阪市北区中之島 4-3-57) [Department of Radiation Biology, Faculty of Medicine, Osaka University, Nakanoshima 4-chome, Kita-ku, Osaka 530, Japan]

Heritable Factors in Carcinogenesis—Cancer-causing Mutations

Key word 【癌突然変異】【遺伝的要因】【マウス】

I. 癌は突然変異で起こるか

「癌が突然変異により起こるのかどうか、放射線や化学変異原を生殖細胞に作用させ、子孫に癌を誘発することができれば、これほど確かな証拠はない」——筆者は医学部卒業を目前にひかえて、将来自分は何をすべきか胸をふくらませていた。

放射線や化学物質により突然変異が誘発されることは、ヒト以外の調べられたかぎりすべての生物で証明されていた。事実、哺乳動物においても、Russell らがマウスの毛色や骨格の変異あるいは白内障を指標にして、劣性および優性の遺伝子突然変異が放射線や発癌物質などにより誘発されることを証明していた⁴⁾。しかし、発癌についてはほとんど研究が進んでいなかった。それは、「まさか」と思われたのと、癌の場合は膨大な数の動物を必要とするだけでなく、飼育に数カ月から数年と長期間を要するため、よほどの暇人でないかぎり手を出さなかったのであろう。しかし、実験はやってみなければわからないものである。予想したよりもはるかに早く仔に癌が発生したのである。それは、通常の突然変異の百倍近い高頻度で誘発された。まず最初に、癌が突然変異により誘発されることを証明した最初の実験を紹介しよう。

方法は簡単である⁵⁾。雄または雌マウスを、X線あるいは化学変異原で処理したあと、一定の間隔において正常マウスと交配した。照射あるいは注射してからすぐに交配させると、精子期または卵細胞の成熟期で作用を受けることになり、また雄マウスを処理したあとの交配ま

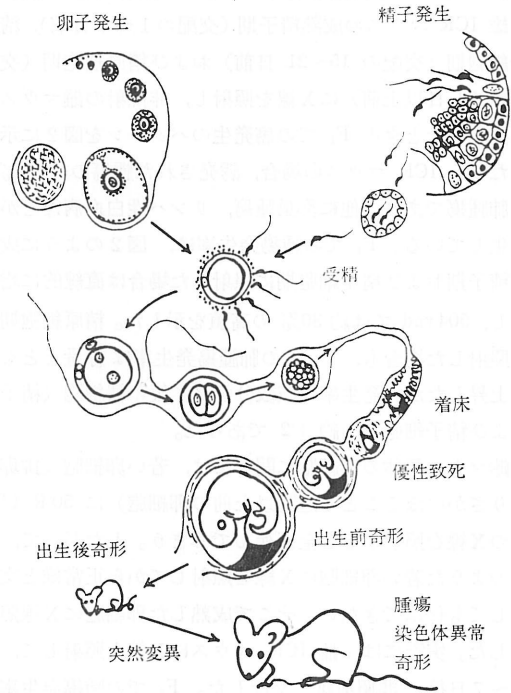


図1. 方法と原理 (野村原図)

での間隔が長くなればなるほど、精子細胞期、精原細胞期の被曝ということになる(図1)。そして、これら放射線または化学変異原の作用を受けた生殖細胞に由来する次代の子(F₁)について、優性致死、奇形、癌、染色体異常などが発生するかどうかを調べた。さて、癌は子孫にどのように発生したのであろうか。

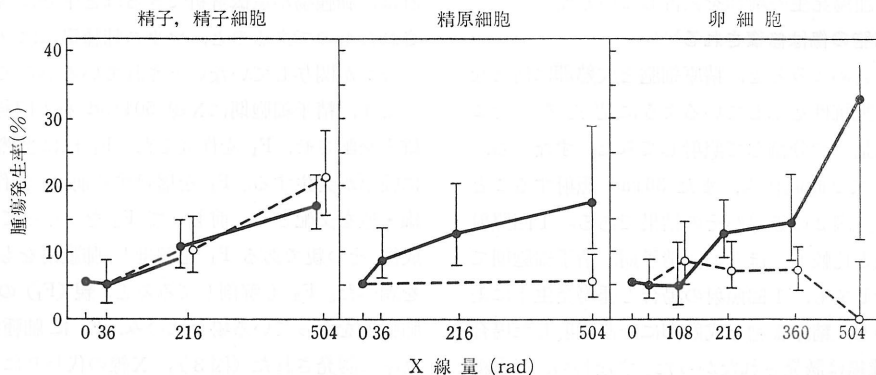


図2. 精子期および精子細胞期(1~21日前), 精原細胞期(64~80日前), および成熟卵(排卵1~7日前)に、X線を一括および分割照射して非照射マウスと交配させたときのF₁での腫瘍発生。実線は一括照射(72 rad/分)、破線は分割照射(36 radを2時間間隔)を示す^{5, 6, 9)}。

1. F_1 での癌発生と通常のマウス突然変異との比較
雄 ICR マウスの成熟精子期 (交配の 1~7 日前), 精子細胞期 (交配の 15~21 日前) および精原細胞期 (交配の 64 日以上前) に X 線を照射し, 非照射の雌マウスと交配したときの F_1 での癌発生のパターンを図 2 に示した⁵⁻⁷⁾。ICR マウスの場合, 誘発された腫瘍の約 90% は肺腫瘍であり, 他に卵巣腫瘍, リンパ性白血病などが発生している。 F_1 での腫瘍発生率は, 図 2 のように成熟精子期および精子細胞期に照射した場合は直線的に増加し, 504 rad では約 30% の高値を示した。精原細胞期に照射した場合も, F_1 での肺腫瘍発生率は線量とともに上昇したが, 発生率は減数分裂終了後の精細胞 (精子および精子細胞) の約 1/2 であった。

雌マウス個体の卵細胞に関しては, 若い卵細胞 (排卵よりさかのぼること 4 週間以上前の卵細胞) に 50 R 以上の X 線を照射すると全部死んでしまう。したがって, そのような若い卵細胞に X 線を照射してから正常雄と交配しても仔はできない。そこで成熟した卵細胞に X 線照射した。実際には, 雌 ICR マウスに X 線を照射して, 1~7 日後に非照射雄と交配した。 F_1 での腫瘍発生率は図 2 に示したように, 108 rad までは非照射の場合と差がなかったが, 200 rad を超えると急激に癌発生率が上昇した。しかし, 卵細胞がすべて低線量の X 線に抵抗性があるのかということ, そうでもない。もう少し若い卵細胞 (排卵前 8~28 日) に照射すると, きわめて高頻度に F_1 に腫瘍が誘発される。これは何も X 線にかぎったことでなく, 化学物質でも同じことで, 実際に, ウレタン (ethyl carbamate) を雄または雌 ICR マウスに注射した場合にも, F_1 に有意に高率に腫瘍が誘発された⁵⁻⁷⁾。Tomatis も, わずかな匹数だが, まったく同じ方法でラットに ENU (*N*-ethyl-*N*-nitrosourea) を注射し, F_1 での腫瘍発生の増加を報告している⁸⁾。

A. 生殖細胞の傷は修復される^{5,6)}

図 2 をよく眺めてみると, 精原細胞と成熟卵は何となく X 線に対し抵抗性を示しているように思える。そこで, X 線を少量ずつ分割して照射してみた。すなわち, 36 rad 照射して 2 時間休み, また 36 rad 照射することを繰り返した。図 2 の破線がその結果である。1 回照射の場合の実線と比較してほしい。精子期, 精子細胞期では, 分割照射しても, 1 回照射の場合と腫瘍発生率に差はない。しかし, 精原細胞と成熟卵に分割照射した場合は, F_1 には腫瘍は誘発されなかった。すなわち, 精原細胞および成熟卵は, 少量の X 線の傷なら治してしまうようである。

表 1. マウスでの放射線誘発腫瘍突然変異と通常の突然変異の比較^{5-7,9,10)}

	腫瘍	突然変異
感受性		
精子と精子細胞	++++	++++
精原細胞	++	++
卵細胞 (高線量)	++++	++++
分割効果		
精子と精子細胞	-	-
精原細胞	+	+
卵細胞	+	+

a) 特定座位および優性骨格突然変異¹⁻³⁾

B. 通常のマウス突然変異との比較¹⁻⁷⁾

放射線によるマウス突然変異の誘発に関しては, Russell らによる数百万匹を用いた膨大な特定座位突然変異の資料がある^{1,2)}。また, Ehling による優性遺伝の特性を示す骨格異常突然変異や白内症突然変異の研究もある^{3,4)}。これら通常のマウス突然変異と, 本稿で述べた「 F_1 で腫瘍を発生する原因」の放射線による起こり方を比較してみる。表 1 に示すように, 生殖細胞の時期による F_1 での腫瘍発生感受性の差および発生頻度に及ぼす分割効果の有無をみても, 「 F_1 で腫瘍を発生する原因」と突然変異は, きわめて似ていることがわかる。したがって, F_1 に腫瘍の発生をもたらした生殖細胞の変化は, 突然変異そのものであることを強く示唆している。では, それを証明しなければならない。

2. 肺腫瘍好発の特性は遺伝する^{5,6,9,10)}

F_1 に腫瘍をつくった生殖細胞の変異が本当に突然変異ならば, F_2 , F_3 と伝わってゆくはずである。しかし, これを証明するのはたいへんな作業である。そこで筆者は, F_1 に誘発された腫瘍の中でも, 肺腫瘍を選んだ。それは, 肺腫瘍が遺伝解析できるほど十分に高頻度で誘発されたものであるのと, マウス肺腫瘍にはウイルスやホルモンが関与していないとされているからである。

まず, 精子細胞期に X 線 504 rad を 1 回照射し, 正常雄と交配させ, F_1 を作成した。 F_1 には当然ながら高率に腫瘍が発生する。 F_1 を屠殺する前に, 無作為に F_1 の雄・雌を交配させ, 前もって F_2 をつくっておく。 F_2 作成後, その親である F_1 を解剖し, 肺腫瘍をもつかどうかを調べた。 F_2 も解剖してみると, 親 (F_1) のいずれかが肺腫瘍をもっている場合にのみ, F_2 に肺腫瘍が有意に高率に誘発された (図 3)。X 線の代わりにウレタンや 4NQO (4-nitroquinoline 1-oxide) を用いたときも同じ結果になった (表 2)。また, F_2 雄を正常なマウスと交

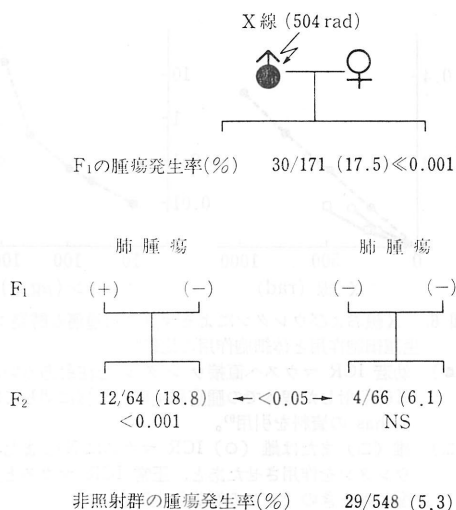


図3. X線により生殖細胞に誘発されたF₁に肺腫瘍をつくる変異の遺伝性⁹⁾

配し、F₃をつくって観察した場合も、F₂が腫瘍を持っている場合のみ、有意に高率に(22.7%)肺腫瘍が発生した。以上の結果から、次世代に肺腫瘍をつくる変異は、約40%の浸透率で優性に遺伝していることがわかった。

しかも、自然発生腫瘍では、このような遺伝性は認められない。表3に示したように、本実験に用いたICRマウスには、どの世代でも平均して自然に4%前後に肺腫瘍が発生するが、腫瘍あり(+)と腫瘍なし(-)の交配を行ってみても、次世代での腫瘍発生率はやはり4%前後である。肺腫瘍好発系のA/Jでも同じことであるし、肺腫瘍以外の腫瘍でも同じ結果であった¹⁰⁾。したがって、X線あるいは化学変異原の作用により次世代

表2. X線、4NQOおよびウレタンにより次世代に誘発された肺腫瘍の遺伝性⁹⁾

親(F ₁)の性質	次世代(F ₂)での肺腫瘍発生率(%)		
	X線	4NQO	ウレタン
(+)×(-)	15/76 (19.76) ^{a)}	7/28 (25.0) ^{b)}	4/19 (21.2)
(-)×(-)	4/67 (5.8)	5/108 (4.9)	9/113 (8.2)

a) p < 0.05, b) p < 0.01

表3. JCRマウス自然発生肺腫瘍の遺伝性¹⁰⁾

親の性質	子の腫瘍発生率(%)
(+)×(-)	2/49 (4.1)
(-)×(-)	24/499 (4.8)

* CQバンド法: 染色体蛍光分染法のひとつ。ヘキスト33258でCバンドを、キナクリンマスタードでQバンドを同時に観察する。

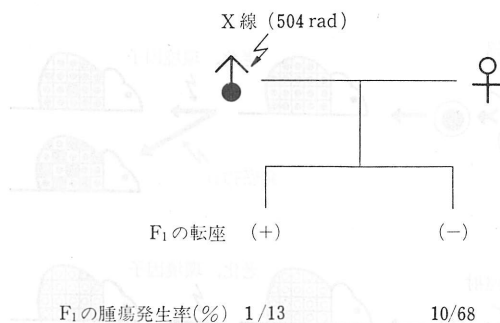


図4. 転座と腫瘍の相関
精子細胞期に504radを一括照射し、F₁を屠殺して第1精母細胞での転座と腫瘍を検出したもの^{5,10)}。

に遺伝性腫瘍が誘発されたのは、生殖細胞に新たにつくられた変異すなわち突然変異によるものと考えられる。

3. 癌突然変異の性質

次世代に癌をつくる生殖細胞の遺伝性変異の大きさを知るために、まず、転座と腫瘍発生との関係を調べたのが図4である。X線504radを精子細胞期に1回照射し、F₁での腫瘍とF₁の精細胞での転座を調べた。一般の予想に反し、転座をもったF₁と転座をもたないF₁で、腫瘍発生率にまったく差がなかった^{5,6)}。現在、骨髓細胞を用いてCQバンド法*で解析を行なっているが、現在のところ、変異マウスにも特異的な染色体異常はみつかっていない¹⁰⁾。光学顕微鏡で検出されるような染色体異常が癌突然変異とは関係がないことを示すいくつかの間接的証拠もある。ウレタンを生殖細胞に作用させると、X線と同じようにF₁に腫瘍が誘発されたが、転座はまったく誘発されなかった。このことは、ショウジョウバエを使って遺伝的にも証明済みである¹¹⁾。

ショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) にウレタンガスを5.5時間吸入させると、γ線3,000radと等頻度の劣性致死突然変異が誘発されたが、転座はγ線の1/30しか誘発されなかった。また、ウレタンにより誘発された突然変異は単シストロン内に局限された変異であることも相補性試験で証明できた(野村・黒川・Crow: 未発表)。したがって、癌突然変異は、染色体レベルの大きな変異でなく、遺伝子突然変異(もちろん小さな欠失を否定するものでない)、あるいはそれに近いものと考えられる。

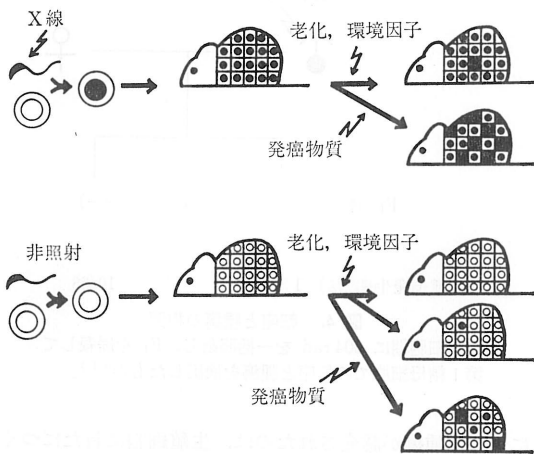


図5. 癌突然変異モデル

●は腫瘍突然変異を起こした細胞, ■は腫瘍細胞, ○は正常細胞を示す¹²⁾。

II. 突然変異だけで癌になるか¹²⁾

癌は、複雑きわまりない個体に起こる現象である。癌研究に残された問題点は数多くあるが(後述)、発癌に至るまでの多くの過程の1つに突然変異が関与していることを、筆者は初めて動物個体で直接証明できた。そこで、発癌を癌突然変異とその発現過程とに大きく2つに分けて考えてみよう。

癌突然変異は生殖細胞に起こった変異であるから、変異マウスのすべての細胞が同じ変化をもっている。したがって、突然変異だけで癌になるのであれば、全身が癌だらけになるはずである。しかし、肺のみみると、せいぜい1~2個の腫瘍ができるだけで、浸透率も40%ぐらいしかなかった。しかし、浸透率は、生後8カ月ぐらいのマウスでは低い、年をとるとともに上昇することがわかった。どうも突然変異だけでは癌化せず、生後、種々の環境因子や老化現象などが加わって初めて癌化するものと思われる。

この仮説を図5に模式化して示した。もし、この考えが正しければ、癌突然変異の起こったマウスに、生後、発癌物質またはプロモーターといわれている物質を作用させれば、肺は癌だらけになるはずである。事実、ウレタン(0.45 mg/g 体重)を生後21日目に皮下注射してみると、正常(癌突然変異を誘発していない)マウスでは平均約3個であるのに、生殖細胞にX線照射した場合はF₁に平均約18個(多いものでは50個近く)も腫瘍をもったマウスが現われた。さらに、胎生15日目の

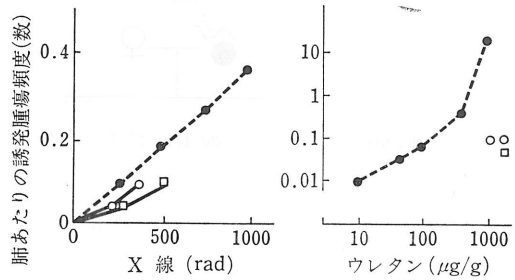


図6. X線およびウレタンによるマウス肺腫瘍の誘発: 生殖細胞作用と体細胞作用の比較⁹⁾

(●) 幼若 ICR マウスへ直接ウレタンを注射あるいはX線照射した個体での腫瘍発生率。X線に関してはYuhasの資料を引用⁹⁾。
(○, □) 雄(□)または雌(○) ICR マウスにX線またはウレタンを作用させたあと、正常 ICR マウスと交配したときのF₁での腫瘍発生率。

雄の生殖細胞にX線を作用させてみても、F₁には癌突然変異が誘発されなかった。また、このF₁にウレタンを注射しても肺腫瘍はほとんど出現しなかった。すなわち、癌突然変異そのものは非常に弱い発癌力しかもたないが、これなしでは、発癌物質を投与してみても、癌が発生しにくいことを示している。

癌突然変異は癌化の必要条件だが十分条件ではない。もし、癌化にイニシエーションやプロモーションというものがあるとすれば、本モデルで初めて両ステップを分離して研究できるものであって、他のモデル系で同一個体(細胞)に2種の因子を作用させて、これがイニシエーター、あれがプロモーターなどというのは論外である。本稿では、なるべくこういう用語はさけて、個体レベルの研究であるが、遺伝(子)的変異およびその発現と表現させていただく。

1. 普通の発癌実験ではどうなのか

では、通常われわれが行なっている発癌実験では、発癌物質はいったいどちらに作用しているのだろうか。図6を見てほしい。X線とウレタンを生殖細胞に作用させF₁に肺腫瘍を誘発させた場合と、直接にマウスに作用させたときのその個体での肺腫瘍の誘発頻度を比較した⁹⁾。X線の場合は、生殖細胞を介して作用させても直接作用させても誘発頻度には大差がないのに反し(正式には約2倍)、ウレタンでは体細胞に直接作用させると、生殖細胞を介した場合(癌突然変異)の数倍の頻度で肺腫瘍が発生した。X線は、生殖細胞にも肺の体細胞にもまったく同じ変異すなわち遺伝(子)的変異を起こさせるのに対し、通常われわれが発癌実験を行なうときと

同じように、ウレタンをマウスに注射すると、遺伝子突然変異だけでなく、その数百倍強い別の作用を体細胞に及ぼしていることがよくわかる。本実験では、化学発癌物質は、人工的につくられた発癌性の変異(癌突然変異)を実際に発現させるものであると考えるのが妥当である。

2. 発癌性変異は自然にも存在する

なにも、分子生物学者のいう発癌遺伝子 (oncogenic gene) だけが発癌性変異ではない。冒頭に述べたように、マウスでは、発生する(あるいは誘発される)腫瘍の種類は系統によって決まっており、特定の腫瘍を好発する多くの系統も存在している。これらのマウスは、その系統内ではどのように交配しようとも、各世代でまったく同じ頻度でそれぞれ特定の腫瘍が発生していることは前に述べたとおりである。すなわち、特定の癌をつくる遺伝的変異(発癌性変異)は、すでに自然界に存在しているのである。

これは、腫瘍好発系と嫌発系を交配したときにはっきりする。古くは、Heston らによって行なわれたように、肺腫瘍好発系の A 系と嫌発系の C 57 BL あるいは C 57 L 系とを交配させると、F₁ は浸透率は低いが好発系に傾く。すなわち、優性に遺伝する。筆者も、腫瘍好発系、嫌発系、F₁ などに発癌物質を投与し、定量的解析を行なっているが、その曲線は、大腸菌の修復欠損株と野生株の変異原に対する生存曲線と見まがうほど、大きな差を示している。特定の系を組み合わせると、その系統間には肺腫瘍をつくる1つの優性遺伝子の差しかないことも明らかになってきた。最近、森脇らは、マウス肺腫瘍好発遺伝子が H-2 領域にあることを証明している^{13,14)}し、志佐と日合は、胸腺リンパ腫好発系ラットに存在する2つの優性遺伝子についてすばらしい研究を展開している。

おわりに あまりにも我田引水の記述が多いので、最後に、癌突然変異に関する筆者の研究に対する国内外からのコメントと残された問題点についてまとめ、その解決に読者諸兄の御教示をいただければと思う。

1. 悪性肺癌か?

誘発された腫瘍の大多数が肺腫瘍であったため、国内では良性の腫瘍しかできなかったという誤解を受けた。しかし、肺腫瘍、リンパ性白血病などで調べたかぎり、

誘発された腫瘍のほとんどは移植可能であった。したがって、癌突然変異マウスとそのマウスに発生した腫瘍は、継代あるいは凍結され保存されている。今後、種々の分子生物学的研究が可能である。

2. あまりにも高頻度では?

そのとおりである。マウスにおける優性骨格突然変異の20倍、劣性特定座位突然変異の100倍の高さである。そのため、癌研究の立場よりも、放射線の遺伝的影響研究の新しい手技として、あるいはヒト遺伝リスクの根本的見直しの必要性を示した論文として、国連科学委で大きく取り上げられた。同時に、重要きわまりない研究として、各国で追試が開始された。特定の系統のマウスの肺腫瘍に特異的な現象では困るからである。筆者らも ICR に加えて、N 5, LT の2系統のマウスで実験を続けているが、まったく同じパターンで、F₁ に肺腫瘍やリンパ性白血病が X 線により誘発されている。

高い頻度で F₁ に腫瘍が誘発された理由については論議の多いところである。肺腫瘍発生に関与する遺伝子座が100近くあるとしても不思議ではない。事実、それを示す論文もある。また、誘発頻度だけでなく自然発生頻度も高い。変異を起こしやすい遺伝子座に関与しているのだろうか。

稿を終えるにあたり、長野久美子、村上佳子、木田誠子嬢、中島裕夫君の協力に感謝する。

参 考 文 献

- 1) Russell, W. L., Russell, L. B., Kelly, E. M.: Radiation Dose Rate and Mutation Frequency. *Science*, **128**, 1546-1550 (1958)
- 2) Russell, W. L.: Mutation Frequencies in Female Mice and the Estimation of Genetic Hazards of Radiation in Women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 3523-3527 (1977)
- 3) Ehling, U. H.: Dominant Mutations Affecting the Skeleton in Offspring of X-irradiated Male Mice. *Genetics*, **54**, 1381-1389 (1966)
- 4) Ehling, U. H., Favor, J., Neuhauser-Klaus, A.: Dominant Catact Mutations in Mice Induced by Radiation or Ethylnitrosourea. *Mutat. Res.*, **92**, 181-192 (1982)
- 5) Nomura, T.: Changed Urethan and Radiation Response of the Mouse Germ Cell to Tumor Induction. in *Tumors of Early Life in Man and Animals*. (ed. L. Severi), pp. 873-891, Perugia Univ. Press, Perugia (1978)
- 6) Nomura, T. Parental Exposure to X Rays and Chemicals Induces Heritable Tumors and

- Anomalies in Mice. *Nature*, **296**, 575-577 (1982)
- 7) Nomura, T.: Transmission of Tumors and Malformations to the Next Generation of Mice Subsequent to Urethan Treatment. *Cancer Res.*, **35**, 264-266 (1975)
- 8) Tomatis, L., Cabral, J. R. P., Likhacheu, A. J., Ponomarkov, V.: Increased Cancer Incidence in the Progeny of Male Rats Exposed to Ethylnitrosourea before Mating. in *Environmental Mutagens and Carcinogens* (eds. T. Sugimura, S. Kondo, H. Takebe), pp. 231-238, Alan R Liss, New York (1982)
- 9) Nomura, T.: Quantitative Studies on Mutagenesis, Teratogenesis, and Carcinogenesis in Mice. in *Problems of Threshold in Chemical Mutagenesis* (eds. Y. Tazima *et al.*), pp. 153-160, eny. Mutat. Coc. Jpn., Mishima (1984)
- 10) Nomura, T.: Further Studies on X-ray and Chemically Induced Germ-line Alterations Causing Tumors and Malformations in Mice. in *Genetic Toxicology of Environmental Chemicals*. (eds. C. Ramel *et al.*), pp. 13-20, Alan R. Liss, Inc. (1986)
- 11) Nomura, T.: Potent Mutagenicity of Urethan (ethyl carbamate) Gas in *Drosophila Melanogaster*. *Cancer Res.*, **39**, 4224-4227 (1979)
- 12) Nomura, T.: X-Ray-Induced Germ-line Mutation Leading to Tumors: Its Manifestation in Mice Given Urethane Post-natally. *Mutat. Res.*, **121**, 59-65 (1983)
- 13) 宮下信泉・森脇和郎: 肺腫瘍発生の遺伝要因, 実験医学, **3**, 169-176 (1985)
- 14) Smith, G. S., Walford, R. L.: Influence of H-2 and H-1 Histocompatibility Systems upon Life Span and Spontaneous Cancer Incidences in Congenic Mice. *Birth Defects*, **14**, 281-312 (1978)

●お知らせ●

第 38 回 タンパク質構造討論会

共 催: 日本化学会, 日本生化学会, 日本生物物理学会, 日本薬学会, 日本農芸化学会, 日本分子生物学会

日 時: 昭和 62 年 10 月 16 日 (金), 17 日 (土)

会 場: 京都大学農学部 1 階大講義室 (W-100)

講演申込み締切: 5 月 23 日 (土) 必着

- 講演は断片的な研究発表でなく, 討論の対象になり得るものに限ります。第 60 回日本生化学会大会の直後ですので, 同大会へ発表するものと同様の講演の申込みは御遠慮願います。
- 講演総数は約 25 件に限って, 討論を充分にしたいと考えております。申込みが多数の場合の採否は世話人にお任せ願います。
- 講演時間は, 討論を含めて 30 分の予定です。

- 講演申込みは, 発表者, 所属, 連絡先, 題目, および要旨 (1,200 字) を, すべて B 5 判, 400 字詰め横書き原稿用紙に記入して, 世話人宛にお送り下さい。

講演要旨原稿締切: 8 月 1 日 (土)

詳細は採択講演の申込み者に直接連絡致します。

参加費: 1,500 円

要旨集代: 1,500 円

懇親会費: 3,000 円 (学生 1,500 円) [いずれも予定]

申込みおよび連絡先:

〒 606 京都市左京区北白川追分町
京都大学農学部 廣海啓太郎

電話 075-751-2111

内線 6266~8