

子宮頸癌患者のリンパ球姉妹染色分体交換 (SCE) に関する検討

広島大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 藤原 篤教授)

横田 康平 上田 克憲 竹中 雅昭 藤原 篤

国立呉病院産科婦人科

大浜 紘三

Sister Chromatid Exchange (SCE) in Lymphocytes of Patients with Cancer of Cervix Uteri

Kohei YOKOTA, Katsunori UEDA, Masaaki TAKENAKA
and Atsushi FUJIWARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima
(Director: Prof. Atsushi Fujiwara)

Koso OHAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kure National Hospital, Kure

概要 子宮頸癌と姉妹染色分体交換 Sister Chromatid Exchange (SCE) との関連性を解明する目的で、治療前の子宮頸癌患者31例 (0期: 7例, I期: 9例, II期: 6例, III期: 9例) および対照として子宮筋腫患者7例, 正常女性16例の末梢血リンパ球における自然およびMMC誘発SCE頻度を検討するとともに, SCE頻度に影響をおよぼす可能性のある因子 (年齢, 喫煙, 飲酒, 原爆被爆および癌家族歴) に関して調査し, 以下の成績を得た。

1) 子宮頸癌群と正常者群の平均年齢には差がなく, また加齢や喫煙, 原爆被爆によるSCE頻度への影響は認められなかったが, 癌家族歴を持つ子宮頸癌患者のMMC誘発SCE頻度は癌家族歴の無い者に比べ有意に高値であった。

2) 対象群別には子宮頸癌群の自然SCE頻度 (9.83 ± 1.74) は子宮筋腫群 (8.13 ± 0.81), 正常者群 (7.59 ± 0.85) に比較して有意な高値を示し, またMMC誘発SCEにおいても同様に子宮頸癌群 (20.27 ± 2.30) は子宮筋腫群 (17.62 ± 1.78), 正常者群 (17.60 ± 2.41) に比較して有意に高値であった。

3) 子宮頸癌群における進行期別自然SCE頻度は0期: 8.69 ± 1.31 , I期: 8.92 ± 1.04 , II期: 10.31 ± 1.67 , III期: 11.31 ± 1.60 と進行期とともに上昇し, いずれも正常者群に比べ有意な高値を示していた。MMC誘発SCE頻度も自然SCE頻度と同様な傾向が認められ, II期とIII期では正常者群に比べ有意差が認められた。

4) 各染色体群におけるSCE頻度を検討した結果, 子宮頸癌群におけるSCEの増加にはすべての染色体が同程度に関与することが判明した。

以上の結果子宮頸癌患者では正常者に比較して末梢血リンパ球のすべての染色体のDNAが障害されており, またその程度は癌の進行とともに増強していることが認められ, 子宮頸癌における担癌あるいは癌化の指標としてのSCE検索の有用性が示唆された。

Synopsis The frequency of spontaneous and Mitomycin C (MMC)-induced sister chromatid exchange (SCE) was investigated in peripheral lymphocytes of 31 untreated patients with cervical cancer (stage 0: 7 cases, stage I: 9 cases, stage II: 6 cases and stage III: 9 cases), as well as of 7 untreated patients with myoma uteri and 16 healthy women. Factors affecting SCE frequency were also investigated.

1) Age, smoking and atomic bomb exposure did not influence SCE frequency. However, a family history of cancer significantly increased MMC-induced SCE frequency in the cancer group.

2) The mean spontaneous SCE frequency in the cancer group (9.83 ± 1.74) was significantly higher than that in the myoma group (8.13 ± 0.81) and healthy women (7.59 ± 0.85). The mitomycin C-induced SCE frequency was also higher in the cancer group.

3) Spontaneous and MMC-induced SCE frequency gradually increased with the progression of cervical cancer.

4) All chromosome groups equally contributed to the increased SCE frequency in the cancer group. These results suggest that deoxyribonucleic acid of all chromosomes is damaged in patients with cervical cancer.

Key words: Sister chromatid exchange • Cervical cancer • Chromosome • Deoxyribonucleic acid

緒 言

姉妹染色分体交換 (Sister Chromatid Exchange, 以下 SCE と略す) は染色体 DNA 障害およびその修復状態を鋭敏に反映するとされ¹⁵⁾¹⁷⁾, 種々の変異原物質や癌原物質に曝露された細胞では SCE 頻度が増加することが知られている⁶⁾²²⁾. さらに白血病⁴⁾¹⁰⁾¹⁴⁾²¹⁾や乳癌¹⁸⁾, 肺癌¹²⁾患者などの骨髓細胞や末梢血リンパ球において SCE 頻度の増加が認められていることから, 癌化あるいは担癌状態と SCE との関連性が注目されている。

子宮頸癌患者末梢血リンパ球における SCE については, 正常者に比べ SCE 頻度が有意な高値を示したという報告と²⁾¹⁹⁾, 逆に有意差は認められなかつたとする報告³⁾があり, 現在論議されているところである。そこで今回我々は子宮頸癌患者における SCE 頻度を検討し, 子宮頸癌と SCE との関連性について興味ある成績を得たので報告する。

対象および方法

1983年9月から1985年8月の2年間に広島大学医学部産科婦人科を受診した子宮頸癌患者のうち31例 (以下, 子宮頸癌群) を対象とした。進行期別内訳は0期: 7例, I期: 9例, II期: 6例, III期: 9例で, 組織型の内訳は扁平上皮癌が29例, 腺扁平上皮癌およびカルチノイドが各々1例であった。なお対照としては子宮筋腫患者7例 (以下, 子宮筋腫群) および健康女性16例 (以下, 正常者群) を選び SCE を検討した。さらにこれらの対象者について SCE 頻度に影響をおよぼす可能性のある因子 (年齢および喫煙, 飲酒, 原爆被爆, 両親あるいは同胞内の癌家族歴の有無) を調査した。

SCE 標本は以下に述べる末梢血リンパ球培養法によつて作製したが, 今回の検討ではリンパ球を Mitomycin C (MMC) 非添加で培養して得られる自然 SCE 頻度と MMC 添加培養による MMC 誘発 SCE 頻度の両者について検討を行い,

子宮頸癌群, 子宮筋腫群では治療による影響を除外するため全例治療前に採血を行つた。

培養液としては20%牛胎仔血清加 Eagle's Minimum Essential Medium (MEM) に Phytohemagglutinin (PHA), Bromodeoxyuridine (BrdU) (最終濃度5 μ g/ml) を添加したものを用い, MMC 誘発 SCE の検討には MMC (最終濃度10ng/ml) を添加した。リンパ球培養70時間後に Colcemid (最終濃度0.075 μ g/ml) を添加し, さらに2時間培養し, 通常の染色体標本作製法に従つて低張液処理, 固定処理を行つて標本を作製した。標本作製後2ないし3日目に Hoechst 33258 (5.0 μ g/ml) にて12分間染色した後水洗し, 60℃に加温した McIlvaine 緩衝液 (pH 8.0) 中で蛍光燈 (20W $\times$ 2) 照射を1時間行い, 水洗・乾燥後2%ギムザ液中で5分間染色して姉妹染色分体の分染を行つた⁸⁾。

作製された SCE 標本を図1に示したが, このような第2回目の細胞分裂中期細胞, 30ないし50個について染色分体交換 (SCE) の頻度を算定し, 細胞当りの平均 SCE 頻度を各症例の SCE 頻度



図1 Fluorescence plus Giemsa 法による姉妹染色分体分染
子宮頸癌患者の自然 SCE で, この細胞における SCE 頻度は矢印で示す16である。

とした。さらに子宮頸癌群のうち14例（0期：4例，I期：5例，II期：3例，III期：2例）および正常者群のうち3例ではAからGの各染色体群別のSCE頻度もあわせて検討した。なおSCE頻度に関する統計学的検討にはt検定を用いた。

成 績

1. 年齢, 喫煙, 飲酒, 原爆被爆, 癌家族歴のSCE頻度におよぼす影響

各対象群の年齢分布は表1に示した。子宮頸癌群では50歳以上の例が約60%を占め、子宮頸癌群の平均年齢（51.4歳）は子宮筋腫群（42.4歳）に比べて有意（ $p<0.01$ ）に高かったが、正常者群（43.4歳）との間には有意差は認められなかった。また正常者群について各年代別のSCE頻度を検討したところ、表2に示すように自然および

MMC誘発SCEともに年齢による影響は認められなかった。

喫煙常習者（2～20本/日）は子宮頸癌群に8例（0期：2例，I期：2例，II期：1例，III期：3例），子宮筋腫群に2例認められたが，アルコール常習者は各群とも1例も認められなかった。原爆被爆者は子宮頸癌群に9例（0期：2例，I期：2例，II期：2例，III期：3例）認められ，また癌家族歴のある者は子宮頸癌群の6例（胃癌：3例，子宮癌：2例，肝癌：1例）であつた。子宮頸癌群においてこれらの因子の有無とSCE頻度の関係を検討したところ，表3に示すように喫煙や被爆の有無では有意差は認めなかったが，癌家族歴の有った例のMMC誘発SCE頻度は無かった例に比較して有意（ $p<0.05$ ）な高値を示していた。

2. 対象群別のSCE頻度

各対象群の自然およびMMC誘発SCE頻度を検討した結果を表4に示した。子宮頸癌群では自然およびMMC誘発SCE頻度ともに他の2群に比較して有意な高値を示していたが，子宮筋腫群と正常者群との間には有意差は認められなかった。

3. 子宮頸癌群における進行期別SCE頻度

正常者群および子宮頸癌群の進行期別自然SCE頻度を検討した結果を図2に示した。正常者群の平均SCE頻度は 7.59 ± 0.85 であるのに対し，子宮頸癌群では0期： 8.69 ± 1.31 ，I期： 8.92 ± 1.04 ，II期： 10.31 ± 1.67 ，III期： 11.31 ± 1.60 といずれも有意な高値を示し，さらにこの頻度は進行期とともに上昇していた。各進行期間での有意差検定ではIII期と0およびI期との間に有意差を認めたが，II期と0およびI期の間には有意差は認められなかった。

表1 対象群別年齢分布

年齢(歳)	子宮頸癌群	子宮筋腫群	正常者群
20～29	0	0	6
30～39	7	3	0
40～49	5	4	4
50～59	8	0	0
60～69	9	0	6
70～79	2	0	0
計	31	7	16
平均年齢	51.4*	42.4*	43.4

* $p<0.01$

表2 正常者群における年代別SCE頻度

年代	例数	SCE頻度	
		自 然	MMC誘発
20歳代	6	8.12 ± 1.20 (2～17)	17.78 ± 3.77 (8～38)
40歳代	4	7.20 ± 0.27 (1～16)	18.15 ± 1.42 (10～32)
60歳代	6	7.31 ± 0.38 (2～17)	17.05 ± 1.17 (8～32)

平均±標準偏差
() : 範囲

表3 子宮頸癌群における喫煙, 原爆被爆, 癌家族歴の有無とSCE頻度

	喫 煙		原 爆 被 爆		癌 家 族 歴	
	有(n=8)	無(n=23)	有(n=9)	無(n=22)	有(n=6)	無(n=25)
自然SCE	10.22 ± 1.53	9.70 ± 1.82	9.48 ± 1.65	9.97 ± 1.80	10.30 ± 2.07	9.72 ± 1.68
MMC誘発SCE	20.41 ± 1.85	20.23 ± 2.48	21.48 ± 2.42	19.78 ± 2.11	$22.21\pm2.92^*$	$19.81\pm1.92^*$

* $p<0.05$

平均±標準偏差

表4 対象群別 SCE 頻度

	自然 SCE 頻度	MMC 誘発 SCE 頻度
子宮頸癌群 (n = 31)	9.83 ± 1.74 (1 ~ 30)	20.27 ± 2.30 (7 ~ 39)
子宮筋腫群 (n = 7)	8.13 ± 0.81 (1 ~ 19)	17.62 ± 1.78 (7 ~ 36)
正常者群 (n = 16)	7.59 ± 0.85 (1 ~ 17)	17.60 ± 2.41 (8 ~ 38)

平均 ± 標準偏差 (): 範囲

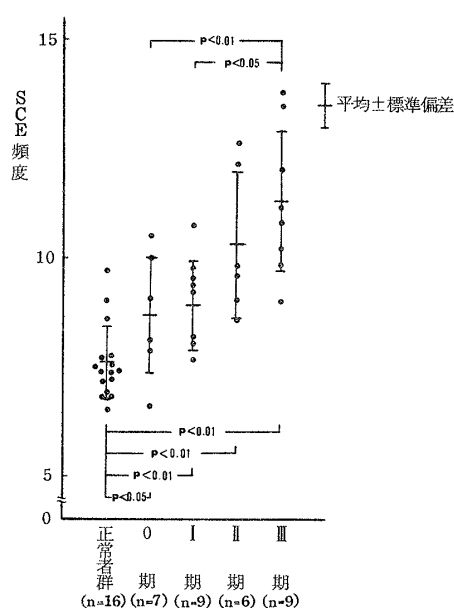


図2 子宮頸癌における進行期別自然 SCE 頻度

一方, MMC 誘発 SCE 頻度では図3に示したように0期: 18.58 ± 1.70 , I期: 19.40 ± 2.17 , II期: 21.72 ± 2.48 , III期: 21.51 ± 1.59 で, 自然 SCE 頻度と同様な増加傾向が認められたが, 0期, I期では正常者群との間に有意差を認めず, II期およびIII期で正常者群に対し有意差 ($p < 0.01$) が認められた. さらに各進行期間の検定ではIII期と0期, I期の間およびII期と0期の間にも有意差が認められた.

4. 各染色体群における SCE 頻度

子宮頸癌群における SCE 頻度の増加が特定の染色体 (あるいは染色体群) と関連があるか否かを, 子宮頸癌群および正常者群について検討したところ, 図4に示すように各染色体群別の SCE 頻度は子宮頸癌群と正常者群の間で有意差を認めなかった. 従って子宮頸癌群における SCE の増

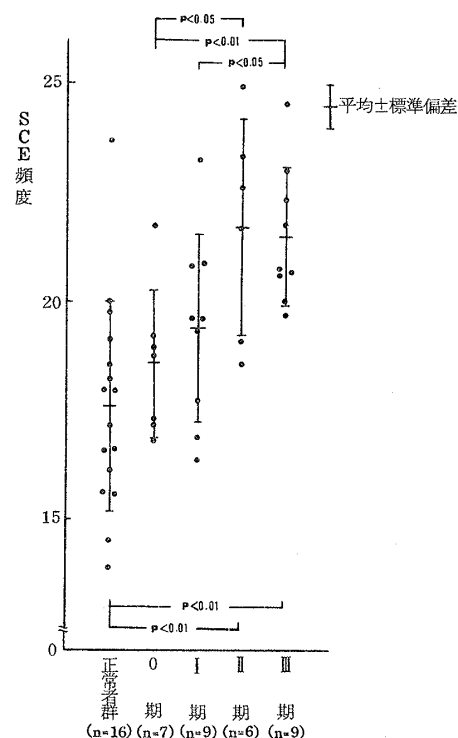


図3 子宮頸癌における進行期別 MMC 誘発 SCE 頻度

加にはすべての染色体が同程度に関与していることが判明した.

一方, 各染色体群の SCE 頻度について染色体の相対的長さの割合を期待値として検討したところ, 両群とも A および B 群では期待値よりも高く, 逆に E, F および G 群では低く, SCE そのものは各染色体によつてその発生頻度が異なることが推察された.

考 案

1974年 Chaganti et al.⁵⁾は高発癌性遺伝病として知られている Bloom 症候群患者のリンパ球では BrdU によつて SCE が高頻度に生じることを

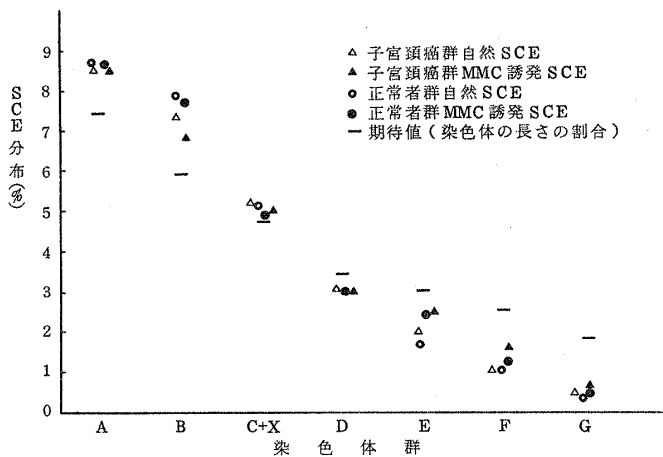


図4 染色体群別 SCE 分布

報告し、これを契機として SCE とヒトの発癌との関係が注目されるようになった。その後白血病⁴⁾¹⁰⁾¹⁴⁾²¹⁾や悪性リンパ腫¹⁶⁾²⁴⁾においても末梢血リンパ球や骨髓細胞の SCE 頻度が高いことが相次いで報告された。しかし SCE 頻度は年齢、性別、遺伝要因などに加え、喫煙、飲酒、放射線、化学物質などの環境因子や標本作製時の培養条件(培養液、BrdU の濃度)など多くの因子によつて変動する可能性がある¹⁾。従つて特定の疾患と SCE の関係を検討する場合にはこれらの因子の影響を十分考慮するとともに、同一の実験系における対照を設定する必要がある。

そこで今回の検討ではまず子宮頸癌、子宮筋腫、正常者の各対象群について年齢および喫煙、飲酒、

原爆被爆、癌家族歴の有無について調査を行つたところ、子宮頸癌群と正常者群の平均年齢の間には有意差がなく、また正常者群における検討では加齢は SCE 頻度に影響を与えないとの結果が得られた。加齢と SCE については Livingston et al.¹⁸⁾、Oikawa et al.²⁰⁾も同様な報告をしており、これらの結果から対象者の年齢は余り考慮しなくてもよいと考えられた。Livingston et al.¹⁸⁾および Hedner et al.⁹⁾は喫煙や飲酒が SCE 頻度を増加させると報告しているが、今回の対象者にはアルコール常用者は 1 例もなく、また喫煙常習者は子宮頸癌群に 8 例、子宮筋腫群に 2 例みられたが SCE 頻度の間に有意な相関は認められなかつた。さらに子宮頸癌群にみられた 9 例の原爆被爆者での検討でも、被爆が SCE 頻度を増加させるとの結果は得られなかつた。今回の検討では喫煙や被爆歴のある例が子宮頸癌群に偏つていたため、これらの成績からただちに喫煙や被爆が SCE に影響しないとは結論できないが、少なくとも今回の子宮頸癌群の SCE 頻度に関しては、これらの因子の影響を考慮する必要はないものと考えられる。一方癌家族歴は子宮頸癌群 31 例中 6 例に認められ、癌家族歴のない者に比べ有意に MMC 誘発 SCE 頻度が高く、この点は前述した Bloom 症候群に類似しており興味ある結果であると思われる。

固型腫瘍と SCE に関しては表 5 に示すように

表 5 固型腫瘍患者における SCE の頻度に関する報告

報 告 者 (年)	疾 患	対 照	SCE	結 果
Schönwald et al. ²³⁾ (1977)	肺 癌	正 常 者	自 然 Benzpyrene 誘発	有意差なし
Hollander et al. ¹¹⁾ (1978)	肺癌(喫煙常習者)	正 常 者 非癌喫煙者	自 然	有意差なし
Hopkin et al. ¹²⁾ (1980)	肺癌(喫煙常習者)	正 常 者 非癌喫煙者	自 然 喫煙凝縮物誘発	有意差あり
Husum et al. ¹³⁾ (1981)	乳 癌	線維性乳腺腫症	自 然	有意差なし
Livingston et al. ¹⁸⁾ (1983)	乳 癌	正 常 者 治療後 5 年以上経過者	自 然	有意差あり
Der-Sarkissian et al. ⁷⁾ (1982)	網膜芽細胞腫	正 常 者	自 然 MMC 誘発	有意差なし 有意差あり
Mitra et al. ¹⁹⁾ (1982)	子宮頸癌	正 常 者	自 然	有意差あり
Adhvaryu et al. ³⁾ (1985)	子宮頸癌	正 常 者	自 然 MMC 誘発	有意差なし
曾 ら ²⁾ (1985)	子宮頸癌	正 常 者	自 然 MMC 誘発	有意差あり

肺癌, 乳癌, 網膜芽細胞腫および子宮頸癌についての検討結果が報告されている。すなわち肺癌については Schönwald et al.²³⁾や Hollander et al.¹¹⁾は正常者と差のないことを報告し, Hopkin et al.¹²⁾は有意に増加しているとの報告をしている。乳癌では Husum et al.¹³⁾は線維性乳腺腫症患者と差のないことを報告し, 一方 Livingston et al.¹⁸⁾は未治療の乳癌患者の自然 SCE 頻度が正常者に比べ有意に高値を示したのに対し, 治療後5年以上経過した患者では正常者とほぼ同じレベルであることを報告し, SCE が癌化, 担癌のみならず癌の治癒過程の指標としても有用であることを示唆している。また Der-Sarkissian et al.⁷⁾は網膜芽細胞腫患者での MMC 誘発 SCE は正常者に比して有意に高いが, 自然 SCE では有意差は認められないとし, 自然 SCE としては検出できない染色体 DNA 障害が, 強力な SCE inducer である MMC によつてはじめて顕在化する場合のあることを指摘している。

ところで子宮頸癌患者の SCE に関しては, 1982年, Mitra et al.¹⁹⁾が自然 SCE 頻度は正常者に比較して有意に高く子宮頸癌の preclinical marker となる可能性があるとして報告したのが最初である。しかしその後 Adhvaryu et al.³⁾は自然および MMC 誘発 SCE 頻度の両者について検討し, 子宮頸癌患者と正常者の間には有意な差異は認められなかったと報告した。ただこれらの報告では対象とした子宮頸癌患者の進行期が明示されておらず, 両者の成績を単純に比較するには問題がある。これに対し曾ら²⁾の成績では子宮頸癌患者では正常者と比較して自然および MMC 誘発 SCE 頻度は高く, しかも進行期とともに有意な増加を認めている。

今回の成績では子宮頸癌患者は, 正常者や子宮筋腫患者に比較して自然および MMC 誘発 SCE 頻度は有意に高く, さらに SCE 頻度は子宮頸癌の臨床的進行に従つて増加することが判明し, 曾らの結果と一致した成績が得られた。また子宮頸癌群, 正常者群における SCE 頻度の分布を各染色体群別に検討したところ, 長い染色体ほど期待値より高い頻度を示したものの, 子宮頸癌患者に

おける SCE 頻度の増加や進行期に伴つて増加する SCE は特定の染色体あるいは染色体群とは無関係であることが認められた。従つて子宮頸癌における SCE の増加は特定の癌遺伝子あるいは染色体異常などとは本質的に異なつた機序によるものであることが推察される。

以上の結果から子宮頸癌患者では正常者に比較して末梢血リンパ球の染色体 DNA 障害が強く, その程度は癌の進行とともに増強し, またこの障害はすべての染色体に生じていることが判明した。この点について, リンパ球は全身を循環し癌細胞を含む種々の異物を検知し, リンパ球間あるいは他の細胞との間で情報を交換しあいながら免疫監視機構を形成しているので, 正常細胞の癌化あるいは癌細胞の存在をリンパ球が認識する過程において何らかの DNA 障害が生じ, これが結果的に癌患者での SCE 頻度の増加として観察されるものと考えられる。しかし今回の成績でみられたように癌家族歴のある患者では癌家族歴のない患者に比べ SCE 頻度がより高値であつた結果を考慮してみると, 何らかの原因でリンパ球の DNA 障害が高度となつている個体があり, もともと SCE 頻度の高い個体が癌化しやすい, という全く別の可能性も否定できない。従つて SCE の発生機序の解明とともに発癌や癌の進行に伴つて増加する SCE の臨床的意義を明らかにすることは極めて重要であり, 今後の大きな課題の一つになると考えられる。

本論文の要旨は第38回日本産科婦人科学会学術講演会(東京, 1986)において発表した。

文 献

1. 森本兼曇: ヒトリンパ球の培養と SCE. SCE (小泉 明ら編), 324, サイエンスフォーラム, 東京, 1985.
2. 曾 宗仁, 小沢信義, 高林俊文, 莊 漢一, 田勢亨, 土岐利彦, 及川直弘, 和田裕一, 矢嶋 聡, 鈴木雅洲: 子宮頸癌患者末梢血リンパ球の自然発生と MMC 誘発姉妹染色分体交換の検討. 日産婦誌, 37: 1681, 1985.
3. Adhvaryu, S.G., Vyas, R.C., Dave, B.J., Trivedi, A.H. and Parikh, B.N.: Spontaneous and induced sister chromatid exchange frequencies and cell cycle progression in lymphocytes of patients with carcinoma of the uterine cervix.

- Cancer Genet. Cytogenet., 14: 67, 1985.
4. *Becher, R., Zimmer, G. and Schmidt, C.G.* : Sister chromatid exchange and growth kinetics in untreated acute leukemia. *Int. J. Cancer*, 27: 199, 1981.
 5. *Chaganti, R.S.K., Schonberg, S. and German, J.* : A manyfold increase in sister chromatid exchanges in Bloom's syndrome lymphocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 71: 4508, 1974.
 6. *Craig-Holmes, A.P. and Shaw, M.W.* : Effects of six carcinogens on SCE frequency and cell kinetics in cultured human lymphocytes. *Mutat. Res.*, 46: 375, 1977.
 7. *Der-Sarkissian, H., Bonatti-Pellié, C., Briard-Guillemot, M.L. and Zucker, J.M.* : Sister chromatid exchanges in patients with retinoblastoma. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 7: 73, 1982.
 8. *Goto, K., Maeda, S., Kano, Y. and Sugiyama, T.* : Factors involved in differential giemsa-staining of sister chromatids. *Chromosoma (Berl.)*, 66: 351, 1978.
 9. *Hedner, K., Wadstein, J. and Mitelman, F.* : Increased sister chromatid exchange frequency in chronic alcoholic users. *Hereditas*, 101: 265, 1984.
 10. *Heerema, N.A., Palmer, C.G. and Baehner, R. L.* : Elevated sister chromatid exchange and cell cycle analysis in bone marrow in childhood ALL. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 6: 323, 1982.
 11. *Hollander, D.H., Tockman, M.S., Liang, Y.W., Borgaonkar, D.S. and Frost, J.K.* : Sister chromatid exchanges in the peripheral blood of cigarette smokers and in lung cancer patients; and the effect of chemotherapy. *Hum. Genet.*, 44: 165, 1978.
 12. *Hopkin, J.M. and Evans, H.J.* : Cigarette smoke-induced DNA damage and lung cancer risks. *Nature*, 283: 388, 1980.
 13. *Husum, B., Wulf, H.C. and Niebuhr, E.* : Sister chromatid exchanges in lymphocytes in women with cancer of the breast. *Mutat. Res.*, 85: 357, 1981.
 14. *Kakati, S., Abe, S. and Sandberg, A.A.* : Sister chromatid exchange in Philadelphia chromosome (Ph⁺)-positive leukemia. *Cancer Res.*, 38: 2918, 1978.
 15. *Kato, H.* : Spontaneous and induced sister chromatid exchanges as revealed by the BUdR-labelling method. *Int. Rev. Cytol.*, 49: 55, 1977.
 16. *Kurvink, K., Bloomfield, C.D., Keenan, K.M., Levitt, S. and Cervenka, J.* : Sister chromatid exchange in lymphocytes from patients with malignant lymphoma. *Hum. Genet.*, 44: 137, 1978.
 17. *Latt, S.A.* : Microfluorometric detection of deoxyribonucleic acid replication in human metaphase chromosomes. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 70: 3395, 1973.
 18. *Livingston, G.K., Cannon, L.A., Bishop, D.T., Johnson, P. and Fineman, R.M.* : Sister chromatid exchange: Variation by age, sex, smoking, and breast cancer status. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 9: 289, 1983.
 19. *Mitra, A.B., Murty, V.V.V.S. and Luthra, U. K.* : Sister chromatid exchanges in leukocytes of patients with cancer of cervix uteri. *Hum. Genet.*, 60: 214, 1982.
 20. *Oikawa, A., Sakai, S., Horaguchi, K. and Tohda, H.* : Sensitivities of peripheral lymphocytes from healthy humans to induction of sister chromatid exchanges by chemicals. *Cancer Res.*, 43: 439, 1983.
 21. *Otter, M., Palmer, C.G. and Baehner, R.L.* : Sister chromatid exchange in lymphocytes from patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hum. Genet.*, 52: 185, 1979.
 22. *Perry, P. and Evans, H.J.* : Cytological detection of mutagen-carcinogen exposure by sister chromatid exchange. *Nature*, 258: 121, 1975.
 23. *Schönwald, A.D., Bartram, C.R. and Rüdiger, H.W.* : Benzpyrene-induced sister chromatid exchanges in lymphocytes of patients with lung cancer. *Hum. Genet.*, 36: 261, 1977.
 24. *Slavutsky, I., Vinuesa, M.L., Larripa, I., Pargament, M.M. and Salum, S.B.* : Sister chromatid exchange in malignant lymphomas. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 13: 153, 1984.

(特別掲載 No. 6065 昭61・10・14受付)