

色素性乾皮症患者のリンパ球の姉妹染色 分体交換について

鈴木 誠

新潟大学歯学部附属病院検査室

石木 哲夫

新潟大学歯学部口腔病理学教室 (主任: 石木哲夫教授)

小黒 章 堀井 欣一

新潟大学歯学部予防歯科学教室 (主任: 堀井欣一教授)

(昭和55年6月30日受付)

A Study on Sister Chromatid Exchange in Lymphocytes from Xeroderma Pigmentosum Patients

Makoto SUZUKI

Division of Clinical Laboratory, Niigata University Dental Hospital

Tetsuo ISHIKI

*Department of Oral Pathology, Niigata University School of Dentistry
(Director: Prof. Tetsuo Ishiki)*

Akira OGURO and Kin-ichi HORII

*Department of Preventive Dentistry, Niigata University School of Dentistry
(Director: Prof. Kin-ichi Horii)*

要 旨

色素性乾皮症は、DNA修復欠損症として注目されるまれな遺伝性疾患である。本症は皮膚の紫外線に対する過敏症状を特徴とし、重症例では若年のうちに皮膚癌を続発し、また精神神経症状を伴う。本症患者から得た細胞を培養し、紫外線や発癌性化学物質等で処理すると、正常細胞に比べてコロニー形成能や不定期DNA合成能の低下を示すことから、色素性乾皮症患者では細胞のDNA修復機能に欠陥があることが明らかにされている。細胞遺伝学的には、傷害された色素性乾

皮症細胞では姉妹染色分体交換の頻度が正常細胞と比べてとくに明らかな差はないといわれている。今回、われわれは3人の色素性乾皮症患者を観察した。3例とも顔面に本症特有の皮膚症状を認め、1例では既に皮膚癌を発生していた。各例について末梢血リンパ球を培養し、姉妹染色分体交換の発生頻度を計測したところ、いずれも正常細胞に比較して上昇していた。姉妹染色分体交換は正常細胞においても種々の化学的、物理的刺激によって頻度が上昇することから、今回の検索例の姉妹染色分体交換頻度の上昇は抗腫瘍剤による治療の結果生じたことも考慮する必要があるが、



図 1 症例 1 の顔貌所見 (第 1 回検査時)

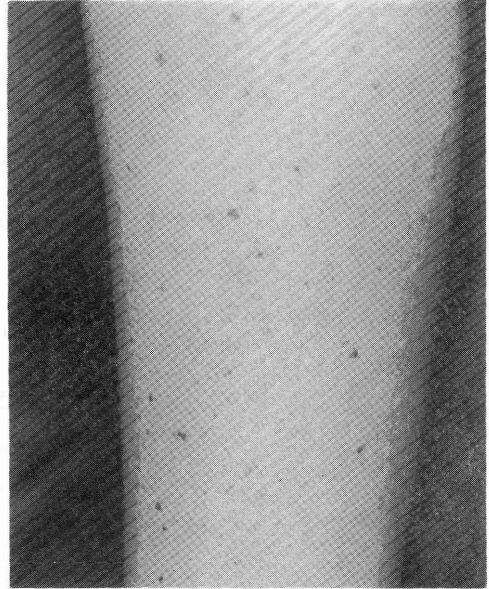


図 2 症例 1 の前腕の色素沈着 (第 1 回検査時)

未治療例でもその上昇が認められたので、これは色素性乾皮症細胞が生体内で既に受けた細胞傷害性の刺激を反映している可能性があると考えられた。

緒 言

色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum, 以下 XP と略す) は、常染色体性劣性に遺伝する疾患で、本症患者は皮膚が紫外線 (とくに近紫外線) に対して著しく過敏であり、皮膚炎の症状をくりかえすうちに次第に色素斑の沈着、皮膚の乾燥・粗糙化をきたし、しばしばこれに皮膚癌を併発する^{1)~3)}。近年、XP はその本態の解明が進み、本症が DNA 損傷の修復機構の欠陥にもとづく疾患であることが明らかにされた^{4),5)}。

XP は細胞遺伝学的には姉妹染色分体交換 (sister chromatid exchange, 以下 SCE と略す) の異常が目目されている^{6)~13)}。すなわち、培養 XP 細胞は、自然状態では SCE の発生頻度は正常細胞に比べてとくに明らかな差はないが、培養中に紫外線照射や発癌性化学物質による刺激を受けると SCE 値が著しく上昇するといわれる。しかし、XP の細胞遺伝学的研究の多くは継代を重ね

た細胞について行われており、患者からの新鮮材料 (初代培養細胞) による研究はあまり多いいえない。われわれは今回、3 人の XP 患者の末梢血リンパ球について SCE の分析を試み、XP における SCE の発生と DNA 修復欠損との関係、及び本症の高発癌性に関して考察した。

症 例

症例 1 及び 2 は精神遅延を伴う若年者で、de Sanctis Cacchione syndrome^{1),14)} と考えられる。なお、3 症例ともいずれの相補性群^{15),16)} に属するかについては未検索である。

症例 1: 第 1 回検査時、13 歳の女子 (図 1, 2)。幼時から顔面に紅斑や色素沈着を生じていたという。検査時には顔面や口唇に大小の暗褐色の色素斑や小形の結節状隆起が多数みられ、粗糙であった。また頸部や上下肢端部にも小さな色素斑が散在していた。衣服により被覆されている皮膚面には明らかな変化は認められなかった。顔面皮膚に悪性変化は未だ確認されていなかったが、予防的に週 3 回ずつ丸山ワクチンの投与を受けていた。精神発達は遅延していた。なお、同胞 (兄) も XP 患者で、既に 15 歳時に死亡していた (直接死因は

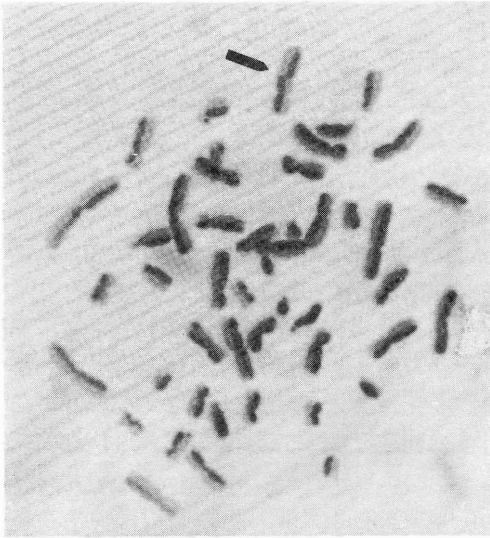


図3 正常人リンパ球の SCE
6カ所に SCE がみられる (矢印はその例)

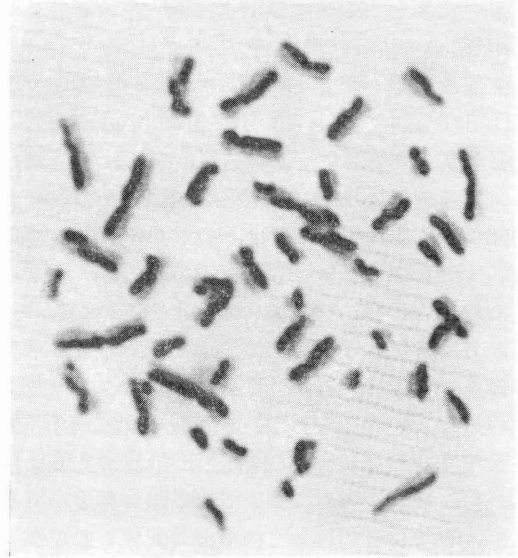


図4 XP 患者 (症例3) のリンパ球の SCE
15カ所に SCE が生じている

消化器出血であったという)。

第2回検査時 (15歳, 第1回検査の1年11ヵ月後)には前回に比べ, 顔面皮膚の色素沈着はわずかに亢進しており, 左頬部には小さなびらん様病巣が1カ所認められた。癌化はやはり確認できなかった。また, 神経学的障害が認められるようになっていた。すなわち, やや難聴の傾向があり, また歩行中つまづき易く, ときに転倒することがあるという。丸山ワクチンは引き続き投与されていた。

症例 2: 12歳男子。精神発達は著しく遅延し, 3歳児相当であった。顔面のほぼ全体にわたり皮膚の紅斑及び色素沈着がみられた。鼻尖部及び右眼瞼下部の皮膚に癌を発生していたため, この分析のための採血の前日, これらの癌病巣を手術的に除去されていた。摘出した病変は病理組織学的には基底細胞型の扁平上皮癌であった。患者は手術日の前日までの10日間, プレオマイシンを1日あたり 10 mg, 総量 100 mg を連日投与されていた。

症例 3: 48歳女子。若年時から顔面に色素沈着を生じていたという。検査時, 顔面全体に多数の褐色調の色素斑がみられ, とくに両側上下眼瞼部

では発赤やびらんを伴っていた。精神遅延は認められなかった。近親に血族婚はなく, また3子あるが, いずれも正常であるという。

分析 方法

リンパ球培養及び染色体スライドの作製:

患者の静脈血を採取し, 以下のようにリンパ球の培養を行った。すなわち, Dulbecco's modified Eagle's medium (和光純薬) 80%と非働化した牛胎児血清 (GIBCO 社) 20%とからなる混合液 1 ml あたり, heparin (Novo 社) 20単位, Phytohemagglutinin M (DIFCO 社) 0.02 ml, penicillin (明治製菓) 100単位及び streptomycin 100 μ g を加え, さらに 5-bromodeoxyuridine (BUdR, 和光純薬) を 10^{-5} M の濃度で添加した。この培養液 5 ml を容れた培養用試験管に患者の末梢血 (全血) を 0.2 ml 加え, 5%炭酸ガス下で 37°C で72時間, 遮光して培養した。培養完了の2.5時間前に培養液に対し 0.5 μ g/ml の濃度となるように colchicine (和光純薬) を加えた。培養完了後, 0.075 M KCl により低調処理を行い, 酢酸1対メタノール3の割合で混合した固定液で3回固定し, 細胞を含んだ固定液をスラ

イドグラス上に滴下して乾燥させた。

SCE の分染及び観察：

上記のスライドを Hoechst 33258 溶液 (4 $\mu\text{g}/\text{ml}$) で10分間染色し, citrate-phosphate buffer (pH 7.0) を滴下してカバーグラスで封じ, 水銀ランプ (東芝 SHL-100 UV) により約 30 cm の距離から 1 時間照射した後, カバーグラスを除去して Giemsa 液 (pH 6.8) で染色した¹⁷⁾。これにより, 2 回目の分裂期に入った細胞の染色分体の一方は濃染し, 他方は淡染する。そして, ときに染色の濃淡が染色分体間で入れ換わった部分が認められる。これが SCE である (図 3, 4)。

染色体の観察は 1000 倍油浸下で行い, 46 染色体からなる核板のみについて SCE の頻度を計測した。動原体部については計測の対象としなかった。

分 析 結 果

3 症例の末梢血リンパ球の核板あたりの SCE の頻度は次のとおりであった。対照群は 7 人の男女からなる。

SCE 発生頻度 (核板あたり)

症 例	性	年 齢	計測板 板 数	SCE (Mean \pm S. D.)
1	♀	13	54	18.74 \pm 5.62
		15	37	15.68 \pm 6.45
2	♂	12	20	16.20 \pm 4.38
3	♀	48	21	14.52 \pm 5.50
対照群	♀ ♂	17~36	520	8.71 \pm 3.40

考 察

色素性乾皮症 (XP) は Fanconi 症候群, 末梢血管拡張性失調症 (Louis-Bar 症候群) 等とともに DNA に生じた損傷を修復する機能に欠陥のある“修復欠損症”として知られる。本症は常染色体性劣性に遺伝し, 臨床的には日光に曝露された皮膚の発赤, 乾燥, 色素沈着, 上皮の萎縮, さらに部分的な色素脱失等を呈する。また, このような罹患部皮膚に高率に皮膚癌を続発し¹⁾⁻³⁾, 進行例では皮膚癌の多発を伴い, しばしば若くし

て死亡する。XP のうち de Sanctis Cacchione syndrome と呼ばれるタイプは幼少時から発症し, 精神神経症状を伴い, 進行性の経過をたどることが多い^{1), 14)}。XP の本態は DNA 修復機構の欠陥であり⁴⁾, そのうちもっとも重要なものは, 紫外線に被曝した DNA に生じる pyrimidine dimer 等の損傷部分を切り出し, 正常な nucleotide 鎖で埋める除去修復 (excision repair) の最初の段階における欠陥である。Cleaver⁴⁾ は紫外線照射後の XP 細胞の BUdR のとりこみが正常より少ないこと (修復合成能の低下), 及びオートラジオグラフで観察される不定期 DNA 合成 (UDS) が低下することより除去修復の欠陥を証明した。これは DNA の損傷部分を切り出す酵素 endonuclease の欠損による^{4), 5)}。その後, 多くの研究者により, XP は症例によって DNA 修復欠損に程度の差があり, これは欠陥遺伝子の相違によることが明らかにされた^{15), 16), 18)}。すなわち, 欠陥遺伝子の異なる 2 種の XP 細胞を融合させると UDS の回復がみられ, DNA 修復能が正常細胞と同じレベルにまで達することがわかり, これによって XP は数種のグループ (遺伝的相補性群) に分類されるようになった⁷⁾。現在までに XP は A, B, C, D, E, F, G の 7 相補性群と variant type をあわせて 8 型が知られている^{16), 19)-24)}。また, variant type では除去修復は正常であり, DNA の複製後修復に欠陥があるとされていたが^{24), 25)}, variant type にも除去修復能のわずかな低下のある可能性が考えられている²⁶⁾。さらに Sutherland は XP 細胞では光回復酵素 (photo-reactivating enzyme) の活性も低下していることを報告した^{27), 28)}。

培養 XP 細胞は紫外線型の刺激 (紫外線, 4NQO, AF2, AAAF, BCNU, MC 等) によって正常細胞よりも強く影響を受けるが²⁹⁾⁻³⁹⁾, X 線型の刺激 (X 線, MMS, MNNG 等) に対する反応の程度は正常細胞の場合と比べ, とくに著しい差はない^{19), 29), 31), 32)}。これは刺激後の XP 細胞のコロニー形成能の低下^{20), 34)}, BUdR のとりこみの減少^{29), 32)}, オートラジオグラフによる UDS の低下^{30), 31), 33), 35), 36)}, 及び遺伝子突然変異の上昇³⁴⁾ 等によ

り確認され、いずれも XP 細胞の修復欠陥を反映した現象であると考えられている¹⁹⁾。

XP の細胞遺伝学的研究では、本症に固有の染色体の数的異常や構造の異常は知られていない。XP 患者の末梢血リンパ球や継代皮膚線維芽細胞等を用いて染色体異常や SCE に関する研究が行なわれている。無処置の XP 細胞では染色体異常の発生頻度は正常人と同程度といわれるが、紫外線、化学物質などの作用を受けるとより高頻度に生じる。一般に紫外線³⁰⁾、4NQO^{38),39)}、MC³⁷⁾等の紫外線型刺激は XP 細胞に染色体異常を高頻度に発生させるのに対し、X 線³⁵⁾、MMS³⁹⁾、MN-NG³⁸⁾等の X 線型刺激では正常細胞と同程度の染色体異常の発生を示すにとどまる。SCE は分裂期細胞の染色体において姉妹染色分体間に部分的に segment の交換がおこる現象で、正常細胞でも一定の限度内で生じ、培養ヒト細胞では細胞あたり平均 7~8 カ所に認められる⁴⁰⁾。in vitro または in vivo における正常細胞に対する種々の刺激、たとえば可視光線⁴¹⁾、紫外線^{42),43)}、X 線や⁶⁰Co 等の放射線^{44),45)}、Virus⁴⁶⁾、抗生物質及び抗腫瘍剤^{45),47)-50)}、化学発癌物質^{43),45),49),51)}等により SCE は種々の程度に上昇する。Kato^{7),42),43)}は紫外線による SCE 上昇作用を DNA 修復機構と関連づけて考え、caffeine によって SCE の上昇が抑制されることから SCE は複製後修復に何らかの関係をもつ現象であろうと考えた。このような外的刺激により SCE の発生頻度が上昇することは DNA に与えられた傷害に対する細胞の反応性を示すと同時に、加えられた細胞傷害性の刺激の強さを反映するものとみなされ、SCE の計測は変異原性（または発癌性）物質の検出に応用される⁴⁵⁾。正常細胞でも自然発生的に数カ所に SCE を生じることから SCE の少なくとも一部は DNA 合成をめぐる一連の過程に不可避免的に生じる DNA 鎖の傷害を修復するための細胞の正常な機能を反映しているとも考えられるが⁴⁰⁾、DNA 損傷、またはその修復の程度がただちに並行して SCE の上昇として反映されるとは限らない^{6),7),12),40),44)}。SCE の発生機序に関しては未知の部分が多く⁴⁰⁾、SCE 値の上昇と突然変異⁴⁹⁾や

染色体異常⁷⁾の頻度の上昇との間には相関関係がみられる場合とみられない場合とがあり、SCE と染色体異常とはその発生機序が一部異なると考えられている^{7),52)}。

XP は Fanconi 症候群や末梢血管拡張性失調症等の修復欠損症、及び Bloom 症候群等とともに高発癌性疾患である^{21),53),54)}。このうち、Bloom 症候群では自然状態で SCE が著しく高頻度に生じ、細胞あたり数十カ所に及ぶことが知られ、SCE は Bloom 症候群の診断上重要視される。XP ではこのような著しく高い SCE 値は自然発生的には認められず、正常人と同レベルないしごく軽度の上昇にとどまるといわれる^{6),53),54)}。紫外線や化学発癌物質の作用により XP 細胞は正常細胞に比べて SCE 値の上昇が顕著である⁸⁾⁻¹²⁾。化学物質による影響については一般に紫外線型作用をもつ物質によって XP 細胞の SCE 値は著明に上昇し、X 線型の物質では正常細胞程度の上昇を示す。傷害された XP 細胞における SCE の上昇は、やはり修復機構の関連によることが想定されるが、現段階では既知の修復のメカニズムのみでは十分明らかな説明は困難である^{7),11),12)}。たとえば正常細胞における SCE の発現について Kato は複製後修復の関与の可能性を考えたが^{7),42)}、Wolff⁶⁾及び Weerd-Kastelein¹⁰⁾は無処置の XP 細胞や紫外線照射後の variant type 及び E 群の XP 細胞で SCE がとくに明らかな上昇を示さないことから、XP 細胞の SCE の発現に関する複製後修復の欠陥の影響を疑問視している。このようなことから Kato⁴⁰⁾は正常細胞で自然発生的に生じている SCE と、特殊な疾患で高レベルに生じる SCE や誘発 SCE とはその発現機序が異なる可能性があるともみなしている。また Pant¹³⁾は XP 細胞も正常細胞も MMC による SCE 上昇が同程度であることを根拠に、XP 細胞における SCE の発現に修復障害は関与していないと考えた。従来の XP の SCE に関する報告は、主として継代維持された細胞^{6),7),10)-13)}について行われたものが多いが、末梢血リンパ球の初代培養による報告もみられる^{8),9),13)}。いずれも無処置の XP 細胞の SCE は正常細胞ととくに明らかな差はな

いとされている。Wolff⁶⁾, Cheng¹²⁾ 及び Pant¹³⁾ 等の報告では XP 細胞では若干 SCE が正常細胞より高い傾向はあるものの、明らかな有意差はない。しかし、紫外線^{8),9),10),12)} や化学発癌物質¹¹⁾⁻¹³⁾ の作用を受けた XP 細胞では正常細胞より明らかに高い SCE の上昇を示す。

今回のわれわれの 3 症例では、培養期間内に何ら細胞傷害性の刺激を加える処置を行わなかったにもかかわらず、いずれも対照群に比べて有意に SCE 値が高い ($P > 0.001$)。この SCE 値の上昇の原因について考察してみたい。

症例 1 については丸山ワクチンが投与されており、2 回の検査とも SCE は高値を示しているが、丸山ワクチンが SCE にいかなる影響を及ぼすかについては明らかでなく、本症例での SCE の上昇との関連は不詳である。

症例 2 では検査直前まで投与されていたブレオマイシンの影響によって SCE が上昇したことが十分に考えられ、XP そのものと SCE との関連は明らかでない。

症例 3 では抗癌化学療法はなされていない。したがって SCE の上昇に治療要因はとくに明らかな関連があるとは思われない。

症例 3 の SCE の上昇の原因として治療要因が考えられないとすれば、SCE の上昇は XP 細胞の基本的性格にもとづくものである可能性がある。DNA 修復欠陥を有する XP 患者では正常人に比べ、より小さな刺激でも細胞傷害をこうむる可能性があると考えられる。SCE の上昇が少なくともその一部は DNA 修復の異常を反映する現象であるとするならば、正常人の細胞の SCE には影響を与えない程度の日常の種々の刺激でも XP 患者には為害性に作用し、その結果として SCE の上昇がおこるかもしれない。もしそうであるならば、症例 1 及び 2 についても、このような原因による SCE 上昇の可能性が考えられる。

培養条件が SCE に与える影響についても一応考慮しなければならないが、BUdR 濃度については他の XP 研究におけるものと比べて高くはない。培地や血清の状態及び遮光等については細心の注意を払ったが、なお未知の因子が SCE の影

響を与えたか否かは不明である。たとえば virus の関与が考えられるが、Wolff⁶⁾ は SV₄₀ による transformation を経た継代 XP 細胞でわずかに SCE が高いことから、これに viral genome が関与していた可能性も考えている。

なお、SCE 値は同一個人でも検査時により多少の変動があるといわれ、今回の症例についても検査時に一過性に高かった可能性も完全には否定できないが、少なくとも症例 1 では 2 回ともほぼ同じレベルで高値である。

従来の XP の SCE に関する研究は継代した細胞を用いて行われることが多く、継代に伴う SCE 値の変動についても考慮しておく必要がある。培養細胞における継代の SCE に及ぼす影響については、正常細胞では長期継代により SCE 値が上昇するともいわれるが⁷⁾, Schneider⁵⁵⁾ はヒト二倍体細胞に生じる誘発 SCE の頻度は継代により低下すると報告している。Schneider の説が継代培養された XP 細胞についてもあてはまるとすれば、生体内において XP 細胞の SCE 値が高い場合でも、継代に伴い低下していく可能性がある。したがって、XP における SCE の臨床的意義を分析するためには継代細胞だけでなく、末梢血やその他の組織の初代培養細胞についてもより詳しく検討されるべきであろう。

XP 患者では主として日光にさらされ易い皮膚、とくに顔面に発癌し易く、顔面皮膚、口唇、眼瞼等に基底細胞癌、扁平上皮癌、悪性黒色腫、腺癌、及び神経鞘腫、線維肉腫、血管肉腫等が生じることが報告されている^{1)-3),56)}。一般に皮膚の悪性腫瘍が多数生じるが、浸潤は比較的弱く、中には自然消退をきたしたと思われる例も報告されている⁵⁷⁾。

XP における高発癌率については修復の欠陥と関連づけて考えられてきたが、詳細は明らかでない^{5),18)}。Cleaver⁵⁾ は、損傷を受けた XP 細胞の DNA が修復されないため突然変異や染色体異常をおこしたり、腫瘍ウイルスによる transformation をきたし易く、それらが癌化につながると考え、また Stich^{32),34)} は、XP 細胞の修復機構の欠陥によって、(1) 突然変異率の上昇、(2) 染色

体異常の発生, (3) 細胞死を補填するための細胞増殖の過程で生じた異常な clone の成長, 等をもたらされ, それらが易発癌性に関連するのではないかと考えた。Setlow⁵⁸⁾及び武部⁵⁹⁾は, XP では除去修復が欠損するため, これを補う複製後修復がおこるが, これは誤まりがち修復 (error-prone repair) であるため突然変異が生じ易いと考えている。しかし, 武部⁶⁰⁾はまた, XP 患者の皮膚病変の癌化は, 紫外線による障害が除去されないため, 火傷と同様の非特異性損傷が蓄積し, これが二次的に高率の発癌をまねく, という可能性も否定できないとしている。

XP における高発癌性が本質的に修復欠損にもとづくものであるならば, 実験的に XP 細胞が化学発癌物質に感受性が高いこととあわせて, 皮膚のみでなく各種臓器が環境発癌因子により腫瘍化する可能性を考えさせる。XP の剖検例は少なく, 皮膚以外の腫瘍の発生頻度については十分明らかでないが^{61), 62)}, 皮膚癌の他に胃癌を併発した例⁶²⁾等が報告されている。XP 患者の皮膚以外の臓器では, 修復欠損が皮膚と同レベルであるのにもかかわらず腫瘍の発生が皮膚ほど高頻度でないとするならば, それは修復欠陥による細胞傷害が紫外線刺激を受け易い皮膚で著明におこるのに対し, 他臓器の紫外線以外の要因による影響, たとえば食物因子による消化管の変化等にそれに比べると弱く, 若年死することの多い XP 重症例では臨床的に明らかな癌化に至らないのではないかと推測できる。

SCE の上昇が発癌と関連しているか否かについては十分明らかな報告はないが, Burgdorf^{63), 64)}は, 喘息等の治療のため砒素剤を長期投与された後, 皮膚癌を発生した患者及び dyskeratosis congenita の患者でいずれも SCE が上昇していることを観察し, SCE の上昇と発癌との関連する可能性を考えている。

今回のわれわれの観察した症例については, SCE の上昇が発癌と関連するか否かについては明らかでなく, さらに経過を追って検討する必要がある。SCE の発現機序が単一の原因によるものでないとするならば, SCE の変動を発癌ま

たは癌の進行と直接関連づけて考えることは困難かもしれない。SCE の臨床的意義, とくに癌化との関連についてさらに各種の症例を重ねて検討する必要があると思われる。

謝 辞

稿を終るにあたり, 御助力を賜った新潟大学医学部皮膚科学教室設楽篤幸先生, 新潟大学脳研究所神経内科学部門林万里先生, 及び新潟労災病院皮膚科中村雄彦先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Robbins, J. H., et al.: Xeroderma pigmentosum: An inherited disease with sun sensitivity, multiple cutaneous neoplasms, and abnormal DNA repair. *Ann. Intern. Med.*, **80**: 221-248, 1974.
- 2) Giannelli, F.: Xeroderma pigmentosum. In *Scientific Foundations of Oncology*, ed. Symington, T. and Carter, R. L., pp. 476-489, William Heinemann Medical Books Ltd., London, 1976.
- 3) Friedberg, E. C.: Xeroderma pigmentosum: Recent studies on the DNA repair defects. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **102**: 3-7, 1978.
- 4) Cleaver, J. E.: Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature, Lond.*, **218**: 652-656, 1968.
- 5) Cleaver, J. E.: Xeroderma pigmentosum: A human disease in which an initial stage of DNA repair is defective. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **63**: 428-435, 1969.
- 6) Wolff, S., et al.: Sister chromatid exchange in xeroderma pigmentosum cells that are defective in DNA excision repair or post-replication repair. *Genetics*, **81**: 349-355, 1975.
- 7) Kato, H. and Stich, H. F.: Sister chromatid exchanges in aging and repair-deficient human fibroblasts. *Nature, Lond.*, **260**: 447-448, 1976.
- 8) Bartram, C. R., et al.: Chromatid exchanges in ataxia telangiectasia, Bloom

- syndrome, and xeroderma pigmentosum. *Ann. Hum. Genet., Lond.*, **40**: 79-86, 1976.
- 9) Schönwald, A. D. and Passarge, E.: UV-light induced sister chromatid exchanges in xeroderma pigmentosum lymphocytes. *Hum. Genet.*, **36**: 213-218, 1977.
 - 10) Weerd-Kastelein, E. A. de, et al.: Induction of sister chromatid exchanges in xeroderma pigmentosum cells after exposure to ultraviolet light. *Mutation Res.*, **45**: 253-261, 1977.
 - 11) Wolff, S., et al.: Sister chromatid exchanges induced by mutagenic carcinogens in normal and xeroderma pigmentosum cells. *Nature, Lond.*, **265**: 347-349, 1977.
 - 12) Cheng, W. S., et al.: Ultraviolet light-induced sister chromatid exchanges in xeroderma pigmentosum and in Cockayne's syndrome lymphocyte cell lines. *Cancer Res.*, **38**: 1601-1609, 1978.
 - 13) Pant, G. S. and Kamada, N.: Sister chromatid exchange and their relevance to defective DNA repair in xeroderma pigmentosum cells. *Indian J. Exp. Biol.*, **16**: 1194-1195, 1978.
 - 14) Reed, W. B., et al.: De Sanctis-Cacchione syndrome: A case report with autopsy findings. *Arch. Dermatol.*, **113**: 1561-1563, 1977.
 - 15) Weerd-Kastelein, E. A. de, et al.: Genetic heterogeneity of xeroderma pigmentosum demonstrated by somatic cell hybridization. *Nature New Biol.*, **238**: 80-83, 1972.
 - 16) Kraemer, K. H., et al.: Genetic heterogeneity in xeroderma pigmentosum: Complementation groups and their relationship to DNA repair rates. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**: 59-63, 1975.
 - 17) Goto, K., et al.: Simple differential Giemsa staining of sister chromatids after treatment with photosensitive dyes and exposure to light and the mechanism of staining. *Chromosoma*, **53**: 223-230, 1975.
 - 18) Bootsma, D., et al.: Different inherited levels of DNA repair replication in xeroderma pigmentosum cell strains after exposure to ultraviolet irradiation. *Mutation Res.*, **9**: 507-516, 1970.
 - 19) Cleaver, J. E.: Xeroderma pigmentosum: Genetic and environmental influences in skin carcinogenesis. *Intern. J. Dermatol.*, **17**: 435-444, 1978.
 - 20) Andrews, A. D., et al.: Relation of D. N. A. repair processes to pathological aging of the nervous system in xeroderma pigmentosum. *Lancet*, i, 1318-1320, 1976.
 - 21) 武部 啓: DNA 修復と発癌. *がん——その分子生物学, 細胞生物学からその医科学, 環境科学まで*. pp. 42-53, 共立出版, 東京, 1979.
 - 22) Cheesbrough, M. J. and Kinmont, P. D. C.: Xeroderma pigmentosum—a unique variant with neurological involvement. *Brit. J. Dermatol.*, **99** (Suppl. 16): 61, 1978.
 - 23) Arase, S., et al.: A sixth complementation group in xeroderma pigmentosum. *Mutation Res.*, **59**: 143-146, 1979.
 - 24) Lehmann, A. R., et al.: Xeroderma pigmentosum cells with normal levels of excision repair have a defect in DNA synthesis after UV-irradiation. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**: 219-223, 1975.
 - 25) Lehmann, A. R.: Postreplication repair of DNA in mammalian cells. *Life Sci.*, **15**: 2005-2016, 1974.
 - 26) Day, R. S.: Xeroderma pigmentosum variants have decreased repair of ultraviolet-damaged DNA. *Nature, Lond.*, **253**: 748-749, 1975.
 - 27) Sutherland, B. M., et al.: Xeroderma pigmentosum cells contain low levels of photoreactivating enzyme. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**: 103-107, 1975.
 - 28) Sutherland, B. M. and Oliver, R.: Low levels of photoreactivating enzyme in xeroderma pigmentosum variants. *Nature, Lond.*, **257**: 132-134, 1975.
 - 29) Cleaver, J. E.: Repair of alkylation damage in ultraviolet-sensitive (xeroderma pigmentosum) human cells. *Mutation Res.*

- 12: 453-462, 1971.
- 30) Parrington, J. M., et al.: Unscheduled DNA synthesis, u.v.-induced chromosome aberrations and SV₄₀ transformation in cultured cells from xeroderma pigmentosum. *Ann. Hum. Genet., Lond.*, **35**: 149-169, 1971.
- 31) Stich, H. F., et al.: Various levels of DNA repair synthesis in xeroderma pigmentosum cells exposed to the carcinogens N-hydroxy and N-acetoxy-2-acetylaminofluorene. *Nature New Biol.*, **238**: 9-10, 1972.
- 32) Cleaver, J. E.: DNA repair with purines and pyrimidines in radiation- and carcinogen-damaged normal and xeroderma pigmentosum human cells. *Cancer Res.*, **33**: 362-369, 1973.
- 33) Stich, H. F., et al.: Increased sensitivity of xeroderma pigmentosum cells to some chemical carcinogens and mutagens. *Mutation Res.*, **17**: 127-137, 1973.
- 34) Maher, v. M., et al.: Effect of DNA repair on the cytotoxicity and mutagenicity of polycyclic hydrocarbon derivatives in normal and xeroderma pigmentosum human fibroblasts. *Mutation Res.*, **43**: 117-138, 1977.
- 35) Evans, H. J., et al.: Chromosome aberrations and unscheduled DNA synthesis in X- and UV-irradiated lymphocytes from a boy with Bloom's syndrome and a man with xeroderma pigmentosum. *Cytogenet. Cell Genet.*, **20**: 124-140, 1978.
- 36) Ahmed, F. E. and Setlow, R. B.: DNA repair in xeroderma pigmentosum cells treated with combinations of ultraviolet radiation and N-acetoxy-2-acetylaminofluorene. *Cancer Res.*, **39**: 471-479, 1979.
- 37) Hartley-Asp, B.: The influence of caffeine on the mitomycin C-induced chromosome aberration frequency in normal human and xeroderma pigmentosum cells. *Mutation Res.*, **49**: 117-126, 1978.
- 38) Stich, H. F., et al.: Chromosome aberrations in xeroderma pigmentosum cells exposed to the carcinogens, 4-nitroquinoline-1-oxide and N-methyl-N'-nitro-nitrosoguanidine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **142**: 1141-1144, 1973.
- 39) Sasaki, M. S.: DNA repair capacity and susceptibility to chromosome breakage in xeroderma pigmentosum cells. *Mutation Res.*, **20**: 291-293, 1973.
- 40) Kato, H.: Spontaneous and induced sister chromatid exchanges as revealed by the BUdR-labeling method. *Intern. Rev. Cytol.*, **49**: 55, 1977.
- 41) Ikushima, T. and Wolff, S.: Sister chromatid exchanges induced by light flashes to 5-bromodeoxyuridine- and 5-iododeoxyuridine substituted chinese hamster chromosomes. *Exptl. Cell Res.*, **87**: 15-19, 1974.
- 42) Kato, H.: Induction of sister chromatid exchanges by UV light and its inhibition by caffeine. *Exptl. Cell Res.*, **82**: 383-390, 1973.
- 43) Kato, H.: Induction of sister chromatid exchanges by chemical mutagens and its possible relevance to DNA repair. *Exptl. Cell Res.*, **85**: 239-247, 1974.
- 44) Wolff, S., et al.: Sister chromatid exchanges induced in chinese hamster cells by UV irradiation of different stages of the cell cycle: The necessity for cells to pass through S. *Mutation Res.*, **25**: 73-81, 1974.
- 45) Perry, P. and Evans, H. J.: Cytological detection of mutagen-carcinogen exposure by sister chromatid exchange. *Nature, Lond.*, **258**: 121-125, 1975.
- 46) Brown, R. L. and Crossen, P. E.: Increased incidence of sister chromatid exchanges in Rauscher leukemia virus infected mouse embryo fibroblasts. *Exp. Cell Res.*, **103**: 418-420, 1976.
- 47) Latt, S. A.: Sister chromatid exchanges,

- indices of human chromosome damage and repair: Detection by fluorescence and induction by mitomycin C. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **71**: 3162-3166, 1974.
- 48) Stoll, C., et al.: Effect of vincristine on sister chromatid exchanges of normal human lymphocytes. *Cancer Res.*, **36**: 2710-2713, 1976.
- 49) Carrano, A. V., et al.: Sister chromatid exchange as an indicator of mutagenesis. *Nature, Lond.*, **271**: 551-553, 1978.
- 50) Suzuki, M. and Ishiki, T.: Sister chromatid exchange in lymphocytes from tumor patients. *Jpn. J. Human Genet.*, Vol. **25**, 1980 (in press).
- 51) Craig-Holmes, A. P. and Shaw, M. W.: Effects of six carcinogens on SCE frequency and cell kinetics in cultured human lymphocytes. *Mutation Res.*, **46**: 375-384, 1977.
- 52) Kato, H. and Sandberg, A. A.: Effects of herpes simplex virus on sister chromatid exchange and chromosome abnormalities in human diploid fibroblasts. *Exp. Cell Res.*, **109**: 423-427, 1977.
- 53) 武部 啓: 色素性乾皮症細胞の修復欠損と発癌の関連性, 昭和48年度日本癌学会シンポジウム, 化学発癌・その分析と総合(3), II. 細胞レベル. *医学のあゆみ*, **86**: 799-804, 1973.
- 54) 佐々木正夫: ヒトの遺伝的疾患. *組織培養*, **4**: 251-257, 1978.
- 55) Schneider, E. L. and Monticone, R. E.: Aging and sister chromatid exchange: II. The effect of the in vitro passage level of human fetal lung fibroblasts on baseline and mutagen-induced sister chromatid exchange frequencies. *Exp. Cell Res.*, **115**: 269-276, 1978.
- 56) Montgomery, H.: Xeroderma pigmentosa. In *Dermatopathology*, Vol. **1**, pp. 123-127, Harper & Row, Publishers, New York, Evanston, and London, 1967.
- 57) Lynch, H. T., et al.: Spontaneous regression of metastatic malignant melanoma in 2 sibs with xeroderma pigmentosum. *J. Med. Genet.* **15**: 357-362, 1978.
- 58) Setlow, R. B., et al.: Evidence that xeroderma pigmentosum cells do not perform the first step in the repair of ultraviolet damage to their DNA. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **64**: 1035-1041, 1969.
- 59) 武部 啓: 紫外線による突然変異と発癌. *医学のあゆみ*, **84**: 805-810, 1973.
- 60) 武部 啓: DNA 修復: 色素性乾皮症細胞を用いたヒトの DNA 修復機構の研究. *日皮会誌*, **85**: 764-769, 1975.
- 61) 高木 実: 色素性乾皮症の2剖検例—特に本症でみられる DNA 修復障害と高発癌性についての考察—. *口病誌*, **46**: 145-152, 1979.
- 62) Okayasu, I., et al.: Fetal case of xeroderma pigmentosum—First report of an autopsy case—. *Acta Path. Jap.*, **28**: 459-464, 1978.
- 63) Burgdorf, W., et al.: Elevated sister chromatid exchange rate in lymphocytes of subjects treated with arsenic. *Hum. Genet.*, **36**: 69-72, 1977.
- 64) Burgdorf, W., et al.: Sister chromatid exchange in dyskeratosis congenita lymphocytes. *J. Med. Genet.*, **14**: 256-257, 1977.