パポバウイルスの発癌遺伝子と癌蛋白質

BKV, SV 40, ポリオーマウイルスなどに代表されるパポバウイルスは、ハムスターなどのげっ歯類に腫瘍を誘発し、その培養細胞をトランスフォームすることができる。このうち、ポリオーマウイルスでは small T, middle T, large T と呼ばれる蛋白質がT抗原に含まれ、ウイルスの初期遺伝子の直接産物であると判明した。large T は癌状態の開始に、middle T は癌状態の維持に役立つ。一方、同じパポバウイルス群に属する癌ウイルスである BKV, SV 40 は middle T を遺伝子からつくることができない。このことから、本群に属するウイルスの発癌には、large T の機能に支配される型と middle T を介する型が存在すると考えられる。

添 田 栄 一 Eiichi SOEDA
国立遺伝学研究所

癌は、癌原性物質や放射線などほとんどの突然変異原が遺伝子核酸に損傷を与えることによって誘発されると考えられている。しかしながら、培養細胞に変異原を加えた場合、癌（トランスフォーメーション）の誘発率は核酸の損傷の程度と比べ著しく低い。これは、破損したDNAに細胞の修復機構が働き、癌化を防いだと解釈されるが、他方癌化に関与する特定の遺伝子が細胞のゲノムに局在し、変異原の標的になりにくいことも低誘発率の理由として挙げられる。ここでは、このような遺伝子を発癌遺伝子と呼び、その発現によって誘導され、細胞癌化に直接関与する蛋白質を癌蛋白質と呼ぶ。

発癌遺伝子の存在が明らかにされたのは、アデノウイルスなどDNA腫瘍ウイルスのゲノム断片を用いたトランスフォーメーションの実験からである。それ以来、発癌遺伝子の産物、とりわけ腫瘍に特異的なT抗原(tumor antigen)との関係に興味をもたれた。本稿では、ポリオーマウイルスの発癌遺伝子とその遺伝子産物(癌蛋白質)、およびT抗原との関係を明らかにするとともに、個々の癌蛋白質の細胞癌化における役割について筆者らの研究を紹介する。さらに、他の腫瘍原性ウイルスの発癌遺伝子と癌蛋白質の結果から類推した正常細胞の発癌遺伝子の賦活化について考察する。

1. 癌とトランスフォーメーション

細胞にはからだの組織により固有の親和力があり、秩序正しい増殖を行なっている。この細胞に何かがおこ

り、統制の機構が失われると、細胞分裂を始める。やがて、組織から他の組織へと移り、再び増え続ける。そして、生物の機能は破壊され、ついには死を迎える。このように正常な1個の細胞が何らかの原因で癌(ガン)細胞となり、からだのいたるところに転移増殖を繰り返すのが癌の特徴である。環境変異原、ウイルス、化学発癌物質が細胞の遺伝子に変化をおこし、癌を誘発するが、では細胞はどのようにして癌化されるのであろうか？

パポバウイルス(papova virus)は、ハムスターなどのげっ歯類に腫瘍を誘発し、その培養細胞をトランスフォーム(transform)する。トランスフォームした細胞は、腫瘍組織の細胞に特有な表現形質(phenotype)を示す。たとえば、正常細胞でみられる細胞間の接触阻害(contact inhibition)がなくなり、無秩序な増殖を始めた。細胞の形を保持しているマイクロフィラメントが喪失していくなどである。このようなトランスフォーム細胞を同系統の動物に移植すると、効率よく組織に腫瘍を誘発することができる。したがって、培養細胞でのトランスフォーメーションは試験管内での発癌であり、トランスフォーム細胞をやがて癌腫へ生長していく最初の癌細胞とみなすことができる。この試験管内での発癌は、動物実験でみられる免疫反応などさまざまな要因に煩わされることなく、短期間で効率よく扱えること、しかもウイルス遺伝子の発現によって癌が誘発されるため、ウイルスの遺伝学や分子生物学で得られた成果をその機構解明へ導入できる利点がある。

2. ウイルスの生活環と遺伝子地図

地図

BKV, SV 40, ポリオーマウイルスなどパポウイルスが、許容細胞 (permissive cell) (表) に 37°C で感染すると、初期遺伝子が働き、細胞質に 20 S RNA が蓄積する。8 時間後には、核に T 抗原 (tumor antigen) が検出される。感染 20 時間後、ウイルス DNA の複製が開始され、同時に後期遺伝子から 16S, 18 S, 19 S RNA が生成され、ウイルス外殻蛋白 VP1, VP3, VP2 がそれぞれつくられる。そして、24~48 時間後に細胞は破壊され、子ウイルス粒子の放出がおこる。

一方、パポウイルスが、ハムスターなど非許容 (non-permissive) 細胞に感染すると(表)、大部分の細胞は一時的にトランスフォーム状態を示す (abortive transformation)。そして、細胞分裂を数代繰り返した後に正常細胞の状態へ戻る。ただし、数%の細胞はさらに分裂を続け、永代に続く安定なトランスフォーム細胞となる (stable transformation)。

細胞がトランスフォーム状態を示すとき、細胞質には常に初期遺伝子からの m RNA が存在し、T 抗原が検出さ

図 1 ポリオーマウイルスの遺伝子地図とコード領域⁽¹⁾

内円の時計状に配置した 0 から 100 の数字は、制限酵素 *Eco* RI の切断点を基点とする任意の遺伝子単位、外側との帯状の中には、*Hpa* II による切断箇所と、その結果生成されたフラグメントの番号、外円の 0 から 5292 の数字は、制限酵素 *Hpa* II によって生じたフラグメント 3 と 5 の切断点からのヌクレオチドの番号を示している。さらに、外側の 3 つの円は、ウイルスの mRNA と遺伝子 DNA との関係を表わしている。太い矢印は蛋白質の N 末端から C 末端に至るコード領域であり、その中の番号はヌクレオチドの番号である。点線は先導配列 (leader sequence) であり、シグザグは介入配列 (intervening sequence) 部位を示す。細い線は非コード領域である。

れる。トランスフォーム細胞は、必ずウイルス DNA を数コピー染色体に組み込んでいるが、その他遊離のウイルス DNA も存在する。このトランスフォーム細胞を、ウイルスが感染していない許容細胞と融合させると、感染性をもつ子ウイルスを救出することができる。

BKV, SV 40, ポリオーマは、いずれも約 5,200 塩基対の環状二重鎖 DNA をウイルスゲノムとする。これら DNA は制限酵素 *Eco* RI によって 1 箇所切断される。便宜上、この点を基点とし、環状 DNA を 100 等分し、遺伝子地図単位としている。制限酵素 *Hpa* II はポリオーマ DNA を 8 箇所、*Hind* II + III は SV 40 DNA を 13 箇所、*Mbo* I は BKV DNA を 10 箇所切断し、電気泳動で容易に分離できるフラグメントを生成する。各フラグメントに名付けられた名称も、遺伝子地図単位同

BKV, SV 40, ポリオーマウイルスの各種細胞への感染

細胞	ウイルス		
	BKV	SV 40	ポリオーマ
ヒト	p	sp	np
マウス		np	p
サル		p	
ラット		np または sp	sp
モルモット		np または sp	
ウサギ		np または sp	
ウシ		np または sp	
ハムスター	np または sp	sp	sp
トカゲ		sp	

p : 許容 (permissive) 細胞, np : 非許容 (non-permissive) 細胞, sp : 半許容 (semi-permissive) 細胞

様によく用いられている (図 1)。

3. T 抗原 (癌蛋白質) の構成

パポバウイルスによって腫瘍を誘発した動物の血清中には、腫瘍に特有な免疫抗体ができる。この抗体は、同ウイルスによって誘発された動物組織の細胞、あるいはトランスフォーム細胞に存在する新しい抗原 (T 抗原) と免疫反応をおこす。SV 40 感染細胞の T 抗原を電気泳動で分離すると、分子量 17, 37, 53, 77, 90K ダルトンの蛋白質 (癌蛋白質) が分離される。このうち、17 および 90K ダルトンの蛋白質はそれぞれ small T と large T と呼ばれ、ウイルス初期遺伝子の直接産物であることが各種の実験から明らかにされていた。これら以外の蛋白質、たとえば 53K ダルトン蛋白質は細胞由来であり、免疫反応の際にウイルス由来の癌蛋白質とともに沈澱したものである⁽²⁾。ポリオーマの感染細胞の T 抗原を同様に分離すると、3つの癌蛋白が主要成分として得られる。これらの分子量は 100, 55, 22K ダルトンであり、それぞれ large T, middle T, small T と呼ばれる⁽³⁾。分子量の総計は 177 K ダルトンであり、これはポリオーマ初期遺伝子 DNA 2741 塩基対のコード能力をはるかに越えている。当初、SV 40 の場合と同様に、large T と small T がウイルス遺伝子の直接産物であると考えられていたが、middle T が細胞膜に結合していることがわかり⁽⁴⁾、これが細胞由来か、ウイルス由来か興味もたれていた。筆者らの研究の結果、middle T もポリ

オーマ遺伝子の直接産物であり、しかもこれが癌化の中心課題をなす癌状態の維持に関与していることが判明した^(1,8,19)。

4. 初期遺伝子の突然変異株と発癌機構

1) tsA 変異株

パポバウイルスの温度感受性 (ts) 変異株は 5~6 群に分類される。このうち、初期遺伝子に関する変異株が ts A 群である。ts A は、32℃ で許容細胞に感染させて培養を行なうと子ウイルスを増殖できるが、39℃ では増殖できない変異株として単離された。他方、ts A を非許容細胞に高温で感染させると、トランスフォーメーションの効率は著しく低下する。しかし、一旦、低温で tsA を感染させて得られたトランスフォーム細胞は、高温で正常細胞の状態へ復帰する N 型細胞と、温度とは無関係にトランスフォーム状態を示す A 型細胞に分類される。

N 型のトランスフォーム細胞では、ウイルス遺伝子のもつ tsA の機能がトランスフォーメーション特有の表現形質を支配していることになる。tsA の変異領域は初期遺伝子の 3' 末端にあり、温度感受性の large T をつくる (図 2)。許容細胞における tsA の機能の 1 つは、その遺伝子産物である large T がウイルス DNA の複製原点に結合し、ウイルス DNA の複製を開始させることにある。他方、トランスフォーム細胞ではウイルス遺伝子は細胞 DNA に組み込まれ、核には large T が検出される。したがって、large T が、いわば宿主 DNA の複製

図 2 ポリオーマウイルス初期遺伝子 DNA のコードフレームと癌蛋白質

DNA 塩基配列の 3 つのコードフレーム中の蛋白合成停止暗号の位置を短い縦線で表わした。また、癌蛋白質に変異をもたらす変異株の変異領域も併記した。

のイニシエーター (initiator) として働き、異常な DNA 合成が引き金となり、休止していた細胞が増殖を開始する過程が、N型細胞での発癌機構であるといわれていた。

筆者らは、この仮説に基づいてポリオーマ DNA の複製原点付近の構造解析を始めた。すなわち、large T がイニシエーターとして働くならば、単にウイルス複製原点のみならず、これと似た構造が宿主 DNA 内に存在し、異常な DNA 合成の開始点となることが予想される。そこでまず、ポリオーマ DNA の複製原点の塩基配列を決めた⁽⁵⁾。この近傍の塩基配列は AT と GC に富む部分に分かれ、GC の部分は自己鎖内で水素結合し、ヘアピン状の構造、あるいは dyad symmetry という高次構造をとりうる。同じパポウイルスである BKV, SV 40 の DNA 複製原点の塩基配列と比較すると、高度なヌクレオチドホモロジーが存在していた^(6,7)。

他方、ポリオーマの A 型のトランスフォーム細胞の観察から、M. Fried は癌化の過程を温度感受性である開始 (確立) と非感受性である維持とに分け、tsA の高温で失われる機能は開始 (確立) に関与すると提案した⁽⁹⁾。したがって、これによれば、large T は癌状態の開始 (確立) に関与し、癌状態の維持には関与しないことになる。しかし、よく注意すると、高温で tsA を感染させると一時的であるが細胞は癌状態を示していたことに気がつく (abortive transformation)。このことは、tsA 以外のウイルスの機能が癌状態の維持に関与していることを示唆する。

2) ポリオーマの hr-t (host range non-transforming mutant) と SV 40 の dl 54/59 変異株

ポリオーマウイルスが許容細胞であるマウス 3T3 細胞株に感染すると、感染した大部分の細胞では子ウイルスが増殖し、細胞は死滅する。ただし、感染細胞のごくわずかはトランスフォーム細胞として生き残る。hr-t 変異株は、このようなトランスフォーム細胞株に感染しウイルス増殖を行なうが、未感染のマウス 3T3 細胞株では増殖できない変異株として選択された⁽¹⁰⁾。宿主域 (host range) という名は、他のマウスのトランスフォーム細胞、たとえばレトロウイルス、化学発癌剤、自然に生じたトランスフォーム細胞やマウス胎児の初代培養細胞に感染すると、効率は低いが子ウイルスを増殖できることなど、宿主依存性を示すことに由来する。しかし、通常

の非許容細胞はまったくトランスフォームできず、ハムスターなどの動物に対する腫瘍原性をもたない⁽¹¹⁾。hr-t の大部分は、初期遺伝子の 5' 側の DNA が欠失する変異株であり (図 2), tsA と相補的に働き、細胞のトランスフォーメーションを誘発する^(11,12)。

SV 40 の dl 54/59 変異株は、59~54 遺伝子単位間に DNA が欠失する変異株を総称する⁽¹³⁾。許容細胞であるアフリカミドリザル腎細胞やその株化細胞で自己増殖できる点を除き、ポリオーマの hr-t と数多くの共通点をもつ。すなわち、本変異株の感染細胞は軟寒天上で生育できるトランスフォーム細胞とならないが、tsA とは相補的に働き、細胞をトランスフォームする⁽¹⁴⁾、また本変異株の DNA 欠失領域が hr-t のそれとほぼ一致し、ちょうど large T の介在配列部位に位置する点などである。large T の生成、分子量は野生株の場合と同じであるが、small T は DNA の欠失の程度に応じ小さくなっているか、あるいはまったく検出されない⁽¹⁵⁾。tsA との相補試験では、細胞のトランスフォーメーションには tsA と hr-t (または dl 54/59) で欠失する 2 つの機能が必要であることを示唆する。そして、large T が tsA の機能である癌状態の開始に、small T が hr-t (または dl 54/59) の機能である癌状態の維持に関与すると考えられていた。しかし、T 抗原の電気泳動のパターンを比べると、hr-t では middle T のバンドが消失しているのに対し、SV 40 の dl 54/59 ではそれに相当する 53K ダルトンの蛋白質 (非ウイルス性 middle T) のバンドは野生株と同様に認められる。

5. ポリオーマの初期遺伝子と T 抗原 (癌蛋白質) との関係

SV 40 の T 抗原中、small T と large T が初期遺伝子の直接産物であることはすでに知られていた。ポリオーマの場合、これらの他に middle T もウイルス遺伝子の直接産物であることを、mRNA の構造解析、DNA の塩基配列、癌蛋白質のペプチド分析、DNA 欠失変異株と癌蛋白質との関係などの各種実験結果から明らかにされた⁽¹⁶⁾。

その概略を示せば、ポリオーマ初期遺伝子は small T, middle T, large T を直接コードする重複遺伝子であり^(8,18) (図 2), 3 つの癌蛋白質の N 末端は 73.8 遺伝子単位の ATG に始まるコードフレーム 1 から生成する。

N末端は同一のアミノ酸配列をもつが、mRNAのスプライスによってコード領域が分断され、その後他のフレームに乗り換える。つまり、large T のC末端側のコード領域は、80~85 遺伝子単位間を飛び越え、85~25.6 遺伝子単位間のフレームに移る。他方、small T と middle T の mRNA は、85~86 遺伝子単位間でスプライスを受け、middle T はフレーム 3 へ移って 86~98.7 遺伝子単位を、small T は 86 遺伝子単位から元のフレーム 1 へ戻り、すぐに終了暗号を迎える⁽²⁰⁾。すなわち、3 つの癌蛋白質の頭部は同じであるが、スプライスによって胴体がそれぞれ違うキメラ状の3つの蛋白質が同じ遺伝子からつくられたと考えるとよい(図4)。

dl8, dl23 は 90 塩基対と 102 塩基対を欠く DNA 欠失変異株である。したがって、欠失後の分子量の小さい middle T と large T を生成するが、small T の分子量は野生株と同じである⁽⁸⁾(図2)。hr-t は、80~85 遺伝子単位間を欠く DNA 欠失変異株である。その代表株 NG 18 の分析の結果、187 塩基対が欠失するフレームシフト (frame shift) 変異株でもあった⁽¹⁹⁾。野生株では small T と middle T のコード領域であるので(図2)、NG 18 では欠失後フレームシフトによって停止暗号が表われ、small T, middle T の合成は途中で止まる。ま

た、NG 18 の変異領域は large T の介在配列部分にあたるので、NG 18 の感染細胞では野生株と同様に large T がつくられている。この結果は、middle T がポリオーマの初期遺伝子の直接産物であることを裏づけただけでなく、細胞の癌化に直接関与する根拠を与えた⁽¹⁹⁾。mRNA の S₁ マップ、および RNA 塩基配列から推定されたコードフレームが実際に蛋白質の合成に使われていることは、初期 mRNA を試験管内の蛋白質合成系に入れ、つくられた3つの癌蛋白質のペプチド分析から明らかにされた⁽²¹⁾。

6. パポウイルスの遺伝子構成

現在、BKV^(23,24)、SV 40^(25,26)、ポリオーマDNA⁽¹⁾の全構造が明らかにされているが、遺伝子解析により塩基配列をアミノ酸配列に翻訳し、各ウイルスを比較すると、初期遺伝子の small T, large T, および後期遺伝子の VP1, VP2, VP3 間には高度なペプチドホモロジーの存在することがわかる(図3)^(27~29)。これに分子進化の法則を適用し、系統樹を組み立てると、ウイルスの自然宿主、すなわちポリオーマ・ネズミ、SV 40—サル、BKV—ヒトの系統樹のパターンと一致していた。この結果から、3つのウイルスは自然宿主とともに分岐し、進

図3 BKV, SV 40, ポリオーマウイルス遺伝子から生成される癌蛋白質間のペプチドホモロジー⁽¹⁾
ウイルス DNA を複製原点から直線状に配置した。DNA の塩基配列をアミノ酸配列に翻訳したところ、各遺伝子間のホモロジーが見いだされた。BKV と SV 40 がポリオーマの癌蛋白質とペプチドホモロジーをもつ部分を黒くで囲った。

図 4 BKV, SV 40, ポリオーマウイルスの初期遺伝子産物

3つの癌蛋白質, small T, middle T, large T のコード領域を対比し, ペプチドホモロジーの高い部分を同一模様の帯で示した。点線の部分は介在配列。

化したと考えられる⁽³⁰⁾。他方, これらのウイルス遺伝子間には相違もみられる(図 4)。初期遺伝子の large T の mRNA がスプライスを受けた部分, すなわち介在配列部位である。ポリオーマでは2つの蛋白質をコードできる DNA 断片がこの部分に挿入されたため, large T の一部分と middle T の C 末端側半分がつくられる。しかし, BKV, SV 40 では, この断片を欠き, middle T を直接つくることができない。三者は, いずれもホモロジーの高い small T をコードできる遺伝子領域をもっている。しかし, BKV の亜株 MM は, C 末端半分のコード領域を欠くが⁽²³⁾, トランスフォーメーションと腫瘍原性能は保持している⁽²²⁾。SV 40 の dl54/59 およびポリオーマの hr-t もこの領域を欠失している変異株である。しかし, dl54/59 は最近, ヌードマウス, ハムスターに対する腫瘍原性を保持していること, 条件を選べば細胞をトランスフォームできることがわかった⁽³¹⁾。すなわち, small T のみが癌状態の維持に関与していることは否定される。BKV, SV 40, ポリオーマはすべて腫瘍原性をもつ, 三者に共通する初期遺伝子産物 (T 抗原) は large T のみである。しかし, これもポリオーマでは C 末端の tsA 変異領域を完全に除去した DNA でも腫瘍原性をもつこと⁽³²⁾, C 末端側が大部分欠失している large T のポリオーマのトランスフォーム細胞株が見いだされているので⁽⁸⁾, 必ずしも large T 全分子を必要としているわけではない。hr-t は NG 18 をはじめ, その大部分はフレームシフトによる middle T 欠失株である^(17,19)。しかも, 正常な large T は生成されている。以上のことから, ポリオーマの middle T が癌状態の維持に関与していることが結論できる。middle T は細胞膜と結合し, 蛋白リン酸化酵素活性と密接に関連し, 自らも

リン酸化されていることなど⁽³³⁻³⁵⁾, レトロウイルスの src 遺伝子産物とよく似ている。このことは, middle T を直接コードできない SV 40 や BKV はどの蛋白質がこの機能を果たすかという問題点を提起した。

他のパポウイルスの遺伝子解析もなされている。たとえば, ポリオーマと同じくネズミを自然宿主とする K ウイルスは, 培養細胞をトランスフォームできるが, 動物に対する腫瘍原性はない。興味深いことに, K ウイルスの感染細胞では middle T に相当する蛋白質を検出できない(伊藤嘉明氏, 私信)。また, ヒトのパポウイルスである JC ウイルスは, BKV と異なり, middle T に関する遺伝子部位をもつといわれる。

7. パポウイルスによる細胞の発癌機構

パポウイルス発癌遺伝子に関する温度感受性変異株 (tsA) で細胞をトランスフォームすると, その表現形質が温度感受性となる N 型細胞と非感受性である A 型細胞とに分かれる。この相違を, 細胞におけるウイルス DNA の組み込まれた状態や, 各癌蛋白質の構成とそれぞれの機能との関係から説明する試みは, まだ成功していない。

ウイルスでトランスフォームした細胞の DNA には, 必ず初期遺伝子部位のウイルス DNA が組み込まれている。ポリオーマでトランスフォームしたマウス系細胞では, large T の C 末端領域の一部を欠くものが見いだされているが, SV 40 のトランスフォーム細胞では初期遺伝子のほぼ全域が組み込まれ, 完全分子の large T が存在する。ポリオーマの large T (tsA の機能) がトランスフォーメーションの開始に, middle T (hr-t の機能) が維持に役立つとすると, A 型のトランスフォーム細胞の特徴をよく説明できる。一般に, ポリオーマの tsA では, A 型トランスフォーム細胞が多く, N 型の例は少ない。一方, SV 40 の tsA でのトランスフォーメーションでは N 型と A 型が折半する。図 3 に示すように, SV 40 は自己の遺伝子から直接 middle T を生成することはできないが, ポリオーマとよく似た large T を生成する。とくに, tsA の変異領域でのペプチドの相同性は高く, 両ウイルスの large T が蛋白質としてまったく異なる機能をもつとは考えられない。では, どのようにして SV 40 はトランスフォーメーションの維持をはかるのであろうか。SV 40 の感染細胞, あるいはトランスフ

フォーム細胞のT抗原を調べると, small T, large T の他にいくつかの癌蛋白質が存在する。このうち, ポリオーマの middle T に相当する 53 K ダルトンの蛋白質が注目されている。これはリン酸化蛋白質で, 細胞由来であるが, 免疫反応で他の T 抗原とともに沈殿したものである。興味あることに, この蛋白質は化学発癌剤, X線, レトロウイルスなどでトランスフォームしたマウス細胞, あるいは肉腫や白血病を誘発した同系のマウスにみられる。さらに, 未分化である奇形癌(teratocarcinoma)や胸腺細胞にも存在する。つまり, この蛋白質が検出される細胞はいずれも活発に細胞増殖を行なっているもので, 細胞周期の一時期に必要なであると予測される。これは SV 40 の初期遺伝子の発現によって誘発されるのであるが, N 型と A 型を決定する細胞側の因子は何であるのだろうか。

このようにパポバウイルスのトランスフォーメーションのパターンについてまだ結論を下せる段階でないが, パポバウイルスのトランスフォーム細胞の表現形質は, large T に支配されるタイプと, 直接 middle T を介入するタイプの 2 種類が存在すると予測される。

本稿執筆にあたり, 御教示, 御鞭撻いただいた賀田恒夫博士に感謝いたします。

文 献

- 1) E. Soeda, J. R. Arrand, N. Smolar, J. E. Walsh & B. E. Griffin : *Nature*, 283, 445 (1980).
- 2) D. P. Lane, & L. V. Crawford : *Nature*, 278, 261 (1979).
- 3) Y. Ito, N. Spurr & R. Dulbecco : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74, 1259 (1977).
- 4) Y. Ito, J. R. Brocklehurst & R. Dulbecco : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74, 4666 (1977).
- 5) E. Soeda, K. Miura, A. Nakaso & G. Kimura : *FEBS Lett.*, 79, 383 (1977).
- 6) E. Soeda, G. Kimura & K. Miura : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75, 162 (1978).
- 7) E. Soeda, J. R. Arrand, N. Smolar & B. E. Griffin : *Cell*, 17, 357 (1979).
- 8) Y. Ito, N. Spurr & B. E. Griffin : *J. Virol.*, 35, 219 (1980).
- 9) M. Fried : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 53, 486 (1966).
- 10) T. L. Benjamin : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 67, 394 (1970).
- 11) M. M. Fluck, R. Staneloni & T. L. Benjamin : *Virology*, 77, 610 (1977).
- 12) W. Eckhart : *Virology*, 77, 589 (1977).
- 13) T. E. Shenk, J. Carbon & P. Berg : *J. Virol.*, 18, 664 (1976).
- 14) M. M. Fluck & T. L. Benjamin : *Virology*, 96, 205 (1979).
- 15) L. V. Crawford, C. N. Cole, A. E. Smith, E. Paucha,

- P. Tegtmeier, K. Rundell & P. Berg : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75, 117 (1978).
- 16) 添田栄一, 伊藤嘉明 : 蛋白質核酸酵素, 24, 1067 (1979).
- 17) J. Hattori, G. G. Carmichael & T. L. Benjamin : *Cell*, 16, 505 (1979).
- 18) E. Soeda, J. R. Arrand & B. E. Griffin : *Nucleic Acid Res.*, 7, 839 (1979).
- 19) E. Soeda, & B. E. Griffin : *Nature*, 276, 294 (1978).
- 20) J. Favaloro, R. Treisman & R. Kamen : "Method in Enzymology, Vol. 65, Nucleic Acid and Protein Synthesis", ed. by S. P. Colowick and N. O. Kaplan, 1980, p. 718.
- 21) T. Hunter, M. A. Hutchingson & W. Eckhart : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75, 5919 (1978).
- 22) J. P. Costa, P. M. Holley, F. Legallais, C. Yee, N. Young & S. A. Rabson : *J. Natl. Cancer Inst.*, 58, 1147 (1977).
- 23) R. C. A. Yang, & R. Wu : *Science*, 206, 456 (1979).
- 24) I. Seif, G. Khoury & R. Dhar : *Cell* 18, 963 (1979).
- 25) V. B. Reddy et al. : *Science*, 200, 494 (1978).
- 26) W. Fiers et al. : *Nature*, 273, 113 (1978).
- 27) E. Soeda : *Nucleic Acids Res. Symp. Series*, 6, s 157 (1979).
- 28) E. Soeda, J. R. Arrand & B. E. Griffin : *J. Virol.*, 33, 606 (1980).
- 29) J. R. Arrand, E. Soeda, J. E. Walsh, N. Smolar & B. E. Griffin : *J. Virol.*, 33, 619 (1980).
- 30) E. Soeda, T. Maruyama, J. R. Arrand & B. E. Griffin : *Nature*, 285, 165 (1980).
- 31) A. M. Lewis & R. G. Martin : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76, 4299 (1979).
- 32) J. L. Moore, K. Chowdhury, M. A. Martin & M. Israel : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77, 1336 (1980).
- 33) A. E. Smith, R. Smith, B. E. Griffin & M. Fried : *Cell*, 18, 915 (1979).
- 34) W. Eckhart, M. A. Hutchingson & T. Hunter : *Cell*, 18, 925 (1979).
- 35) B. S. Schaffhausen & T. L. Benjamin : *Cell*, 18, 935 (1979).

次号予定目次

<解説>

細胞性プロテアーゼと組織蛋白の分解機構

.....勝沼 信彦

DL-アミノ酸による地球化学試料の年代測定

.....半田 暢彦

食用種子タンパク質の構造と

その食品利用への展開.....森 友彦

今日の話題 : プロテオグリカン・木全弘治/アスパラガス
根のフラクト・オリゴ糖と合成系酵素・塩見徳夫/低温で
も働くホルモン・窪川かおる, 石居 進/光による DNA
の修復・岩槻紀夫

水と生体.....上 平 恒

<セミナー室——マクロ分子の消化と吸収の機構>

3. 脂質の消化と吸収.....菅野 道廣

<作物を診断する>

3. 冷害気象と水稻の生育・収量.....阿部 亥三

<生物コーナー>

植物培養細胞における不定胚の分化.....藤村 達人

<海外だより>

熱帯農業研究の一断面——南米コロンビア

での研究活動から.....河野 和男