

## 膵内分泌腫瘍の遺伝子異常

吉本勝彦\*

### はじめに

膵に発生する腫瘍のなかで、ホルモンを産生・分泌する腫瘍を膵内分泌腫瘍と呼び、膵腫瘍の約5%を占める。膵内分泌腫瘍の大部分は膵島細胞腫瘍(islet cell tumor)である。しかし、これらの膵島細胞腫瘍がすべて膵 Langerhans 島(ラ島)から発生しているという明らかな証拠はない。また正常膵にはラ島以外に膵管上皮や外分泌領域にもホルモン産生細胞が散在しているため、本稿では、これらを区別せず膵内分泌腫瘍として取り扱うこととする。

ラ島には、インスリン、グルカゴン、ソマトスタチン、膵ポリペプチド(PP)の産生細胞が確認されているが、膵内分泌腫瘍ではこれらのホルモンのほかに、ガストリン、vasoactive intestinal polypeptide(VIP)、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、カルシトニン、成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)、コルチコトロピン放出ホルモン(CRH)、抗利尿ホルモン(ADH)、gastrin-releasing peptide(GRP)、パングレアスタチンなどの産生も報告されている。このうちGHRHのペプチドおよびcDNAは本来このホルモンを産生・分泌する視床下部からではなく、先端巨大症を示す患者の膵内分泌腫瘍から最初に単離された。これらの産生されるホルモンのうち、その過剰分泌によりなんらかの症候を伴うものと、伴わないものがある。前者の代表としてはインスリン産生による低血糖症状やガストリン産生による難治性消化性潰瘍(Zollinger-Ellison症候群)、GHRH

産生による先端巨大症(異所性GHRH症候群)、VIP産生によるWDHA症候群などがあげられる。それに対して腫瘍が大量のホルモンを産生・分泌しているにもかかわらず、ホルモン過剰の臨床症候を呈さないものの代表としてPP産生腫瘍が挙げられる。それぞれの膵内分泌腫瘍の特徴を表1に掲げておく<sup>1)</sup>。

日本の例での膵内分泌腫瘍の内訳は、第19回日本消化器外科学会総会アンケート調査報告<sup>2)</sup>によると、総数348例のうち、機能性が83%と圧倒的に多く非機能性は17%と少ない。機能性のうちではインスリノーマ83%、ガストリノーマ12%、グルカゴノーマ1%、WDHA症候群1%の順である。また膵内分泌腫瘍に関して臨床的に重要な点は、一部の症例が多発性内分泌腺腫瘍症1型(MEN1型)に属する可能性があることである。膵内分泌腫瘍はMEN1型の主要な病変の一部であり、この場合には膵に多発性に腫瘍が発生する点に特徴がある。日

表1 膵内分泌腫瘍の比較

	膵原発	悪性化率	転移率	多発性	サイズ
gastrinoma	>75%	60%	50~80%	20~40%	medium
insulinoma	95~99%	5~16%	31%	10%	small
glucagonoma	100%	82%	>50%	2~4%	large
VIPoma	100%	50%	low	20%	small
somatostatinoma	68%	>90%	75%	10%	large
PPoma	100%	66%	100%	—	medium

(Mozell E et al. 1990<sup>1)</sup>より)

\* 徳島大学医学部臨床分子栄養学(大塚)講座(徳島市蔵本町3-18-15 〒770)  
Otsuka Department of Clinical and Molecular Nutrition, School of Medicine, The University of Tokushima  
Katsuhiko Yoshimoto: Gene abnormalities of endocrine pancreatic tumors

本で1966年から1989年までに報告されたMEN 1型症例106例のうち、63%に膵内分泌腫瘍が認められた<sup>3)</sup>。内訳では Zollinger-Ellison 症候群 (52%) とインスリノーマ (42%) が高率にみられ、まれに異所性 GHRH 症候群や WDHA 症候群を生じる (表 2)。また多発性腺腫のうち3例にインスリノーマとガストリノーマの合併が認められた。上記の MEN 1 型と関連のない膵内分泌腫瘍と比べると、MEN 1 型では Zollinger-Ellison 症候群の発生率が

4倍以上に高いことがわかる。

本稿では、実験動物で人為的に誘発した膵内分泌腫瘍およびヒトでは主として MEN 1 型における膵内分泌腫瘍の腫瘍化機構について、これまでに分子レベルで明らかにされた知見について述べる。

I. 実験動物における膵内分泌腫瘍

1) 化学物質により誘起されたインスリノーマ

実験動物にアロキサンやストレプトゾトシンなどのラ島B細胞に特異性を有する細胞毒を投与すると、高血糖状態と糖尿病の状態に陥る。その際、ニコチン酸アミドなどのポリ ADP リボース合成阻害剤を併用すると、糖尿病の発症は防止される。ポリ ADP リボース合成阻害剤を併用せず放置した動物の一部のラ島B細胞は腫瘍化し、インスリノーマが発生する (図 1)<sup>4)</sup>。岡本らはこのように化学物質により誘起されたラットインスリノーマ cDNA ライブラリーにより、インスリノーマで発現が増加している遺伝子を正常ラットラ島とインスリノーマ cDNA ライブラリー間でのサブトラクション法により単離し、*nig* (rat insulinoma gene) と命名した<sup>5)</sup>。*nig* 遺伝子は145アミノ酸からなる DNA 結合蛋白をコードしている。しかも *nig* 遺伝子はウイルスで誘発したハムスターインスリノーマや外科的に切除されたヒトインスリノーマでも発現が増加しているが、正常ラ島、再生ラ島、肝、腎、脳での発現量は低いことを明らかにした。しかもこの *nig* 遺伝子は、ラット、ハムスター、ヒトにおいて145個のアミノ酸すべてが保存されていた。

表 2 MEN1 型における膵病変の症候・病理

	家族性	散发性	合計
膵病変の症例数	19	48	67
男	6	20	26
女	13	28	41
症候の記載あるもの	18	33	51
Z-E 症候群	7	19	26
インスリノーマ	9	13	22
WDHA 症候群	0	1	1
異所性 GHRH 症候群	2	0	2
病理所見の記載あるもの	16	45	61
過形成	0	5	5
過形成+腺腫	3	4	7
腺腫 (単発)	0	8	8
(多数)	8	20	28
(数不明)	1	2	3
癌	1	3	4
癌+過形成	0	1	1
癌+腺腫+過形成	0	2	2
カルチノイド	1	0	1
腫瘍とのみ	2	0	2

Z-E 症候群: Zollinger-Ellison 症候群 (吉本勝彦ら, 1991<sup>3)</sup>より)

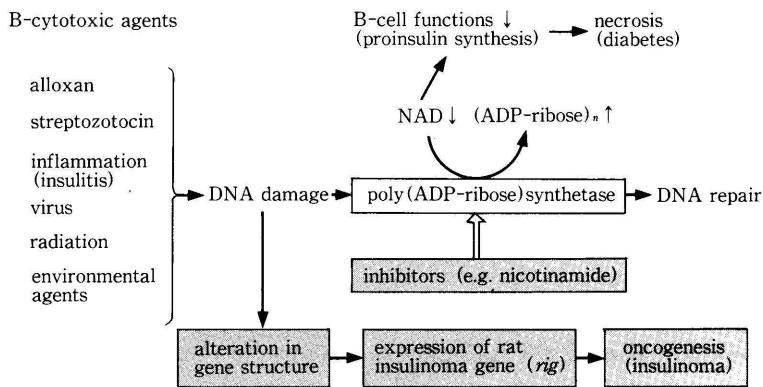


図 1 ラ島B細胞毒の催糖尿病性、催腫瘍性効果に対する Okamoto モデル (Okamoto H. 1990<sup>4)</sup>より)

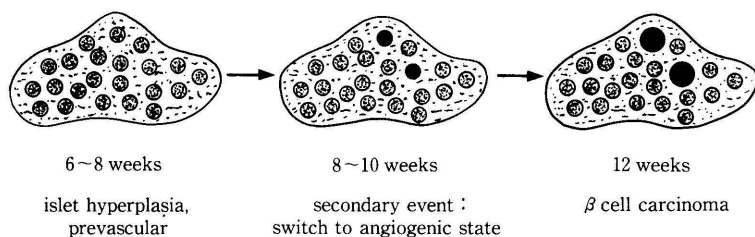


図 2 ラ鳥 B 細胞腫瘍化に対する血管新生の役割  
 少数の過形成部分が血管新生能を獲得し腫瘍化する。  
 (Hanahan D. 1989<sup>11)</sup>より)

*rig* mRNA の 5' 部分に相補的な antisense oligonucleotide をハムスターインスリノーマ細胞 (InIII RI) にマイクロインジェクションすると DNA 合成を抑制すること<sup>6)</sup>, また *rig* 遺伝子は食道癌や大腸癌などのヒト腫瘍やヒト神経芽細胞腫株, NIH/3T3 細胞, ラット胎仔線維芽細胞でも発現が認められること, さらにラット再生肝や同調培養したラット初代培養肝細胞でも発現が認められ, その発現は DNA 合成に先だつて認められ, しかも *rig* 蛋白質は S 期に核に存在することが明らかにされた<sup>7)</sup>. これらより *rig* 遺伝子は当初インスリノーマに特異的に発現し腫瘍化させる遺伝子と考えられていたが, 現在ではむしろ広く細胞増殖一般にかかわっている遺伝子であると考えられている.

またゲノム *rig* 遺伝子もヒト食道癌 DNA ライブラリーより単離され, 4 個のエクソンよりなり, エクソン 3 に核移行シグナルと DNA 結合モチーフが存在すること, また 5' 上流域に TATA box, CAAT box を欠き, CpG island 構造を有する点で house keeping gene としての特徴を有していることが明らかにされている<sup>8)</sup>.

また最近 *rig* 遺伝子はリボゾーム蛋白 S15 をコードしていることが報告されている.

2) トランスジェニックマウスを用いた系

1985 年 Hanahan らがラットインスリン II 遺伝子プロモーター (- 660 から + 8 の領域) 下に SV40 large T antigen を結合させたハイブリッド遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを作製している<sup>9)</sup>. このマウスでは誕生時すべてのラ鳥に T antigen 蛋白質が発現されていた. その後 4 ~ 6 週でラ鳥が大きくなり, 細胞構成は次第に B 細胞優位となり 9.5 週までに 50% のラ鳥がほとんど B 細胞となる. そして過形成像を示すラ鳥の数%のみが 12 週以降

で明らかな腫瘍 (インスリノーマ) を形成する. この腫瘍は高度に血管に富み, 内皮細胞の増殖を伴っている. この過程のラ鳥を分離し *in vitro* の系で血管新生能を検討したところ, 過形成の一部から血管新生能を示すようになり, この頻度 (3 ~ 4%) は腫瘍に移行した細胞の頻度 (約 2%) と一致した<sup>10)</sup>. このことより, 腫瘍形成には癌遺伝子の発現, B 細胞の過形成が必要であるが, それだけでは不十分で血管形成能の獲得が腫瘍化の重要なステップであると推測されている (図 2).

癌遺伝子として SV40 large T antigen のかわりに, *c-myc* 遺伝子やポリオーマウイルスの large T antigen を発現させても B 細胞腫瘍を生ずるが, *v-fos* 遺伝子や *p53* 遺伝子では腫瘍を生じない. そこで Efrat らはインスリン遺伝子の膵 B 細胞における特異的発現を司るプロモーター下に, コドン 12 に変異を有する *c-H-ras* 1 遺伝子を組み換えてマウス受精卵に導入させたところ, B 細胞の腫瘍化を起こさず, むしろ B 細胞の変性を起こし糖尿病状態になることを報告している<sup>13)</sup>. この糖尿病は生後 5 か月程度の時期に出現し, 最終的に糖尿病で死亡する. この B 細胞の変性は雄で認められるが, 雌ではほとんど認められない. この雌における糖尿病に対する抵抗性はエストロゲンの作用であることも明らかにされている<sup>14)</sup>.

トランスジェニックマウスにおいて作製できる膵内分泌腫瘍はインスリノーマだけではない. プレプログルカゴン遺伝子のプロモーター下に SV40 T antigen を発現させるとグルカゴノーマ (A 細胞腫瘍) が生じる. また, メタロチオネイン遺伝子プロモーター, パゾプレッシン遺伝子プロモーターや major histocompatibility (MHC) クラス I 遺伝子エンハンサーに SV40 T antigen 遺伝子を結合させた

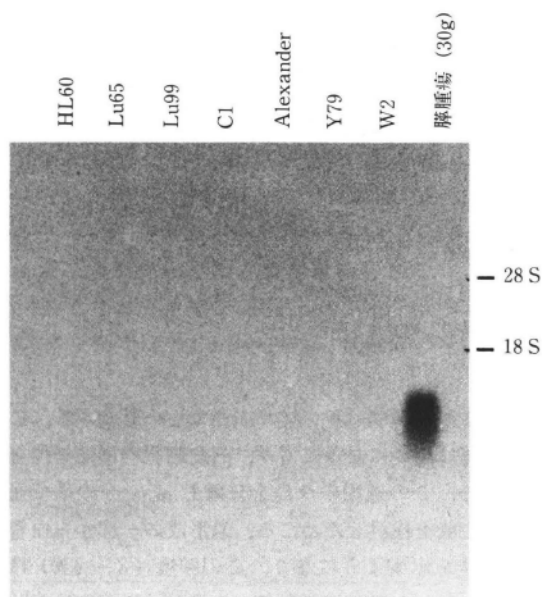


図3 GHRH産生腺腫瘍(MEN1型)におけるGHRH遺伝子の発現

HL60:前骨髄球性白血病細胞, Lu65, Lu99:肺巨細胞癌細胞, C1:大腸癌細胞, Alexander:肝癌細胞, Y79:網膜芽細胞腫細胞, W2:Wilms腫瘍細胞. プローブはGHRH cDNAを用いた.

ハイブリッド遺伝子を用いても膵内分泌腫瘍が生じることが報告されている<sup>15-17</sup>). メタロチオネインプロモーターの場合は, 膵内分泌腫瘍のほかに肝細胞癌や脱髄性末梢神経障害を伴う. パゾプレッシンプロモーターの場合は膵内分泌腫瘍と下垂体腫瘍が生じる. MHCクラスIエンハンサーの場合にはchoroid plexus papilloma, lymphoid hyperplasiaのほかに, 膵, 下垂体, 甲状腺, 副腎, および睾丸に腫瘍が生じ, これらの内分泌腫瘍は悪性増殖を示すと報告されている.

また宮崎らはトランスジェニックマウスを用いて, グルコースに対して正常ラットとほぼ同程度のインスリン分泌の反応性を有する細胞株の樹立に成功した<sup>18</sup>). しかもこのB細胞細胞株(MIN6)は肝タイプのグルコース・トランスポーター(Glut2)を発現していること, またインターフェロン $\gamma$ 処理でのMHCクラスI誘導能やインターフェロン $\gamma$ と, TNF $\alpha$ の併用でのMHCクラスII誘導能を有するなど, 正常B細胞の性質を保っていることが報告されている.

## II. ヒトにおける膵内分泌腫瘍

ヒトでの膵内分泌腫瘍における腫瘍化機構の研究は, 主にMEN1型での腫瘍化機構との関連ですすめられてきた.

1988年, Larssonら<sup>19)</sup>により, MEN1型の原因遺伝子が連鎖分析により第11染色体長腕(11q12-q13)に位置すること, 2人のMEN1型患者での悪性インスリノーマやB細胞過形成において, ともに第11染色体上のRFLP(restriction fragment length polymorphism)を示すプローブを用いて遺伝子の欠失の指標となるヘテロ接合性の消失(loss of heterozygosity)が第11染色体全体にわたって認められ, MEN1型の原因遺伝子は網膜芽細胞腫と同様に腫瘍抑制遺伝子としての性格を有していることが示唆された.

筆者らも家族性のMEN1型患者に発生した2個の膵内分泌腫瘍において第11染色体上の欠失を見出した<sup>20)</sup>. この症例は36歳男性で, 父と妹がMEN1型と診断されている. 既往歴としては31歳時に副甲状腺摘出術をうけ, 33歳時に手足の肥大, 血清GH値高値, トルコ鞍拡大より先端巨大症と診断されている. その後腹部CTにて膵尾部に腫瘍が発見され, 血清GHRH値が高値より異所性GHRH症候群と診断し膵腫瘍を2個摘出した<sup>21)</sup>. そのうち1個はGHRHを産生・分泌している30gの腫瘍でGHRH mRNAの存在が確認されている(図3). 他の1個は組織学的には典型的なラウ腫瘍の像を示しグルカゴンおよびPPを産生している2gの腫瘍であり, 2つの腫瘍は組織学的にも, また産生するホルモンも異なっていた. 図4および図6に示すように30gの腫瘍では, 第11染色体上のマーカーを用いて検索したところHRAS1(11p15.5)からD11S151(11p13)にいたる広い範囲の欠失が, また2gの腫瘍ではHRAS1とD11S151に欠失が認められた. しかもHRAS1とD11S151座位で欠失を示した対立遺伝子は2つの腫瘍の両方に共通していた. 一方, 第11染色体長腕(11q)で検討した4つの遺伝子座(PGA, INT2, APOA1, ETS1)はこの症例ではhomozygousであり, loss of heterozygosityの有無については情報が得られなかった. しかしPGA座では白血球および腫瘍でのシグナルをDXYS1(Xq21, 31, Yp11)座のプローブを内部標準としてデンストメーターで定量したところ, 腫瘍での欠失を認めら

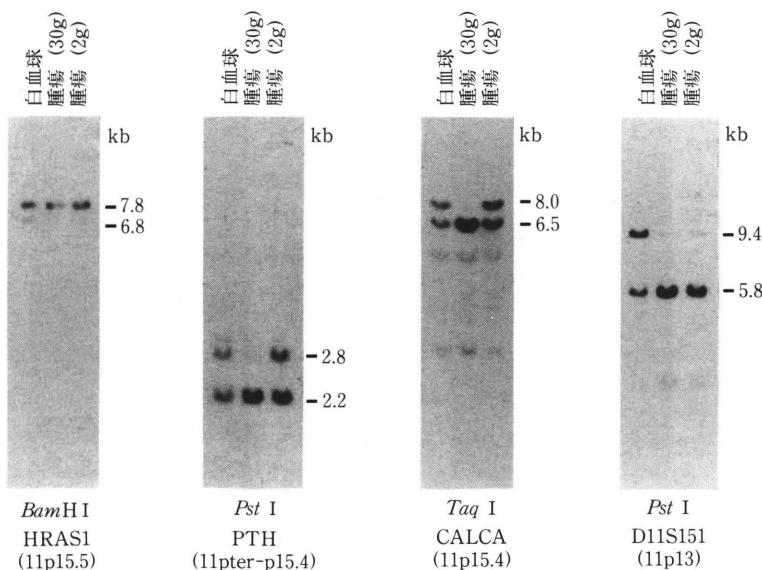


図 4 家族性 MEN 1 型症例の 2 個の膵内分泌腫瘍での第 11 染色体短腕部位の欠失

れなかった. また他の染色体座 (20 染色体 32 遺伝子座) では 30g の腫瘍で D9S1 にて欠失を認めただけで, 2 個の腫瘍に共通した欠失部位は第 11 染色体短腕 (11p) のみであった. また検討した 19 種の癌遺伝子 (*HRAS1*, *KRAS2*, *NRAS*, *MYC*, *NMYC*, *MYCL*, *MYB*, *FMS*, *FOS*, *MET*, *MOS*, *RAF*, *FES*, *ETS*, *INT2*, *ERBA1*, *ERBA2*, *ERBB1*, *ERBB2*) には増幅や明らかな再編成を認めなかった. さらにこれらの腫瘍より得られた高分子 DNA を NIH/3T3 細胞にトランスフェクションしても腫瘍を生じなかった. ヒト腫瘍株で RAS 系遺伝子の活性化に伴って正常アレルの欠失がしばしば認められ, 変異のある RAS 遺伝子が正常アレルに対して過剰発現していることが, 腫瘍細胞の増殖にとって有利である可能性が示唆されている. そこで 2 個の腫瘍で共通に残存している *HRAS1* 遺伝子に小さな欠失や点突然変異が認められるかどうか *HRAS1* 遺伝子をクローニングして, 全エクソン部分の塩基配列を決定したが, 異常は認められなかった.

またもう 1 例は家族歴の明らかでない 31 歳の女性で, 副甲状腺摘出術をうけ, 血清プロラクチン高値に対して, プロモクリプチンの投与を受けている MEN 1 型症例である. 低血糖症状よりインスリンノーマ症候群と診断し膵尾側切除術を施行した. 10 個の腺腫と多発性のラ島過形成 (1mm 大) が見出され

た. そのうちの 1 個の腫瘍 (東京女子医科大学内分泌疾患総合医療センター藤本吉秀教授より提供) について第 11 染色体での各遺伝子座の loss of heterozygosity の有無について検討した. 図 5 および図 6 に示すように *INS* (11p15.5) から *PBGD* (11q23.2-qter) にいたる広範囲に欠失を認めた. *HRAS1* および *D11S151* 座については homozygous のため欠失の有無についての情報は得られなかった. これらの結果より, 本腫瘍では第 11 染色体全体の欠失が存在すると考えられた<sup>22)</sup>.

その後, Teh ら<sup>23)</sup>により家族性の MEN 1 型患者に生じた無症候性の膵内分泌腫瘍において MEN 1 型の原因遺伝子座に近い *INT2* (11q13) での欠失を認め, この欠失した対立遺伝子は正常な母由来であること, また MEN 1 型とは関連の認められない (散發性) のグルカゴノーマでも同様に *INT2* の欠失を認めた. また Radford ら<sup>24)</sup>は, 副甲状腺摘出術をうけた MEN 1 型症例で, 同時に見出された膵尾部でのインスリンノーマと膵頭部でのグルカゴノーマの 2 個の腫瘍とともに *INT2* および *HRAS1* 座位での欠失を認め, しかも 2 個の腫瘍ともに同じ対立遺伝子が欠失していることを見出した. 本年になって Bale ら<sup>25)</sup>は確実な家族性の MEN 1 型の 2 症例での膵内分泌腫瘍 (VIPoma, インスリンノーマ) および MEN 1 型疑い例 1 例 (副甲状腺腫瘍を合併) での悪

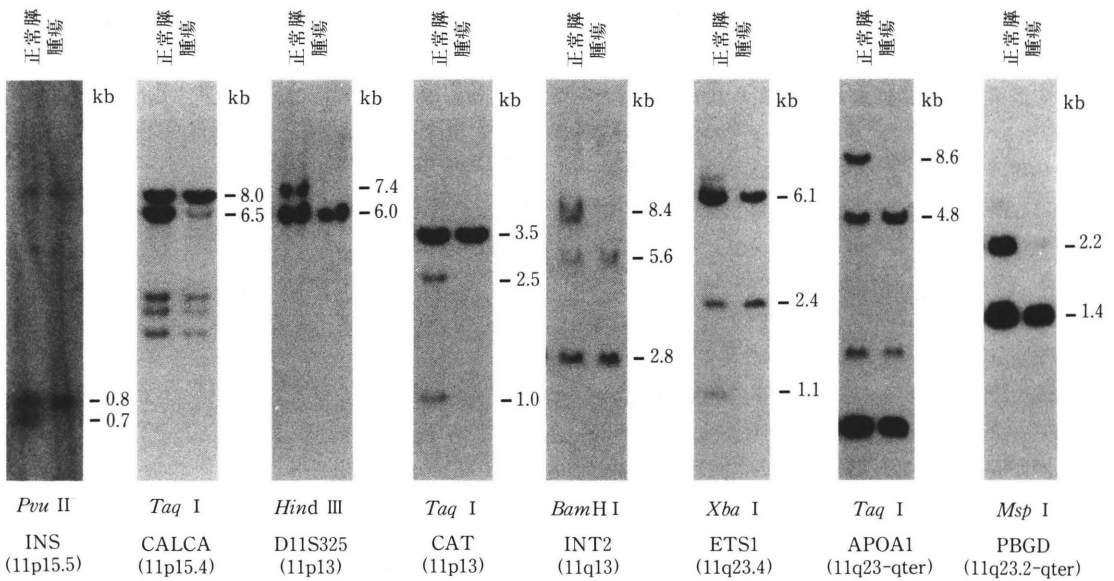


図 5 MEN 1 型症例でのインスリノーマにおける第 11 染色体の欠失

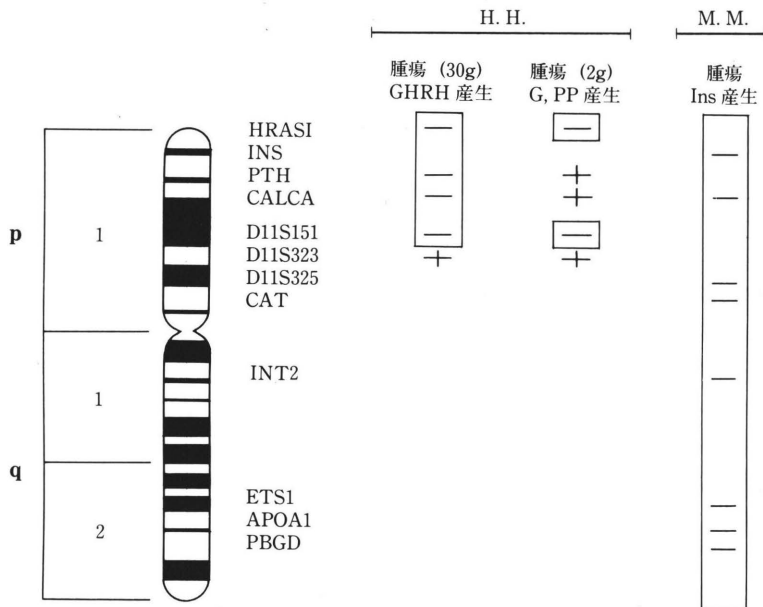


図 6 MEN 1 型症例の膵内分泌腫瘍での第 11 染色体における対立遺伝子の欠失  
+はヘテロ接合性が保たれていること, -はヘテロ接合性が消失していることを表す。

性の無症候性ラ島腫瘍において 11q13 でのマーカー (D11S149, PGA, PYGM, D11S146, INT2) や INS (11p15.5), D11S29 (11q23) での欠失を認め、いずれも第 11 染色体全体にわたっているが、散発性の膵内分泌腫瘍ではいずれも第 11 染色体の欠失は認

められなかったと報告している。

これらの知見を総合すると、MEN1 型での膵内分泌腫瘍では原因遺伝子座である 11q13 領域を含んで第 11 染色体全体にわたって欠失が認められることが多いことが明らかである。この結果は MEN1 型

の副甲状腺腫瘍<sup>26-28)</sup>や下垂体腫瘍<sup>29)</sup>においても11q13領域の欠失が認められることと一致し、同部位にMEN1型の発症に関係する腫瘍抑制遺伝子が存在することはほぼ確実であると考えられる。しかし筆者らの症例のように第11染色体短腕部位の欠失も高頻度で認められることより、第11染色体長腕以外に短腕部位にもMEN1型の発症に関連した別の腫瘍抑制遺伝子が存在する可能性が否定できない。

またMEN1型の膵内分泌腫瘍の病理学的特徴として、「多発性である点とともに過形成から腺腫、癌、カルチノイドにいたるまで組織型が多彩である点」があげられる。日本の例でも過形成と腺腫、過形成と癌、過形成と腺腫と癌の共存がそれぞれ6,1,2例に認められること(表2)より、それぞれの組織型においてこのような悪性度を規定する遺伝子変化が存在するものと予想される。ある種の遺伝子変化の結果、トランスジェニックマウスでのインスリノーマの例のように、血管新生因子の産生が生じるような場合も1つの可能性として考えられる。筆者らは先にふれたMEN1型の3個の腫瘍と、散発性のインスリノーマおよびガストリノーマ各1例についてH-, K-, N-ras 遺伝子のコドン12,13,61, Gs α 遺伝子のコドン201,227<sup>31)</sup>, Gi2 α 遺伝子のコドン179<sup>30)</sup>を含む領域を、またp53 遺伝子ではエクソン5,6,7,8部分をPCRで増幅後、塩基置換を1本鎖DNAの立体構造の差に基づく泳動度の差として検出できるsingle-strand conformational polymorphism法<sup>30)</sup>にて分析した。これらの遺伝子については変異が検出されず、膵内分泌腫瘍の腫瘍化にこれらの遺伝子変異の関与は少ないことが示唆された<sup>32)</sup>。

### む す び

膵内分泌腫瘍の腫瘍化機構に関する現在までの知見を遺伝子異常の面から概説した。現在MEN1型の原因となる腫瘍抑制遺伝子の単離にむけて努力が続けられており、やがて原因遺伝子が単離され、その性質も明らかとなるものと考えられる。しかし、この単一な原因遺伝子だけの変化でMEN1型の多彩な病変を説明するのは困難で、各内分泌組織特異的な腫瘍化機構や悪性度をそれぞれ規定する遺伝子変異があるものと推測される。このような遺伝子変異は散発性の膵内分泌腫瘍にもあてはまるものと思

われ、今後のMEN1型の腫瘍化の分子機構に関する研究の進歩に期待がよせられる。

最後に本稿を校閲して頂いた板倉光夫教授に感謝します。

### 文 献

- 1) Mozell E, Woltering E A, Stenzel P, Rosch J & O'Dorisio T M. *Current Problem Surgery* p.303, June (1990)
- 2) 中村卓次, 笹野伸昭, 黒田 慧. 第19回日本消化器外科学会総会アンケート調査報告 主題: 膵島細胞腫瘍, 中村卓次監修. 膵島細胞腫瘍 p.259 (医学図書出版, 1983)
- 3) 吉本勝彦, 斎藤史郎. *日内分泌会誌* **67**, 764 (1991)
- 4) Okamoto H. *The molecular basis of experimental diabetes*: ed by Okamoto H. *Molecular Biology of the Islets of Langerhans*. p.209 (Cambridge Univ Press, Cambridge U K, 1990)
- 5) Takasawa S, Yamamoto H, Terazono K & Okamoto H. *Diabetes* **35**, 1178 (1986)
- 6) Inoue C, Shiga K, Takasawa S et al. *Proc Natl Acad Sci USA* **84**, 6659 (1987)
- 7) Inoue C, Igarashi K, Kitagawa M et al. *Biochem Biophys Res Commun* **150**, 1302 (1988)
- 8) Shiga K, Yamamoto H & Okamoto H. *Proc Natl Acad Sci USA* **87**, 3594 (1990)
- 9) Hanahan D. *Nature* **315**, 115 (1985)
- 10) Folkman J, Watson K, Ingber D & Hanahan D. *Nature* **339**, 58 (1989)
- 11) Hanahan D. *Science* **246**, 1265 (1989)
- 12) Hanahan D. *Ann Rev Genet* **22**, 479 (1988)
- 13) Efrat S, Fleischer N & Hanahan D. *Mol Cell Biol* **10**, 1779 (1990)
- 14) Efrat S. *Endocrinology* **128**, 897 (1991)
- 15) Messing A, Chen H Y, Palmiter R D & Brinster R L. *Nature* **316**, 461 (1985)
- 16) Murphy D, Bishop A, Rindi G et al. *Am J Pathol* **129**, 552 (1987)
- 17) Reynolds R K, Hoekzema G S, Vogel J, Hinrichs S H & Jay G. *Proc Natl Acad Sci USA* **85**, 3135 (1988)
- 18) Miyazaki J, Araki K, Yamato E et al. *Endocrinology* **127**, 126 (1990)
- 19) Larsson C, Skogseid B, Öberg K, Nakamura Y & Nordenskjöld M. *Nature* **332**, 85 (1988)
- 20) Yoshimoto K, Iizuka M, Iwahana H et al. *Cancer Res* **49**, 2716 (1989)

- 21) Yamasaki R, Saito H, Sano T et al. *Endocrinol Jpn* **35**, 97 (1988)
- 22) Yoshimoto K et al. unpublished data
- 23) Teh B T, Hayward N K, Wilkinson S et al. *Br J Cancer* **62**, 253 (1990)
- 24) Radford D M, Ashley S A, Wells Jr S A & Gerhard D S. *Cancer Res* **50**, 6529 (1990)
- 25) Bale A E, Norton J A, Wong E L et al. *Cancer Res* **51**, 1154 (1991)
- 26) Thakker R V, Bouloux P, Wooding C et al. *N Engl J Med* **321**, 218 (1989)
- 27) Friedman E, Sakaguchi K, Bale A E et al. *N Engl J Med* **321**, 213 (1989)
- 28) Byström C, Larsson C, Blomberg C et al. *Proc Natl Acad Sci USA* **87**, 1968 (1990)
- 29) Yoshimoto K, Iwahana H, Kubo K et al. *Jpn J Cancer Res*, in press
- 30) Lyons J, Landis C A, Harsh G et al. *Science* **249**, 655 (1990)
- 31) Orita M, Suzuki Y, Sekiya T & Hayashi K. *Genomics* **5**, 874 (1989)
- 32) Yoshimoto K et al. unpublished data