

## 肿瘤演发中肿瘤抑制基因的失活或丢失

陈汉源

(广州, 第一军医大学生物教研室 510515)

肿瘤发生从单个细胞的DNA损伤开始, 复经多步的遗传变化后, 丧失对细胞增殖和分化的控制。当前肿瘤分子遗传学研究有3方面<sup>[1,2,3]</sup>: (1) 经过突变、易位、重排或扩增后, 细胞癌基因不正常地激活, 在其他因素的联合作用下, 导致细胞癌变。(2) 肿瘤抑制基因(onco/tumor suppressos gene)产物能阻遏细胞癌基因的激活, 前者经过突变后失活或丢失, 解除对后者的阻遏, 由此诱发肿瘤<sup>[4]</sup>。(3) 调制基因(modulator)影响肿瘤细胞的渐进、侵袭、转移和机体免疫反应<sup>[1]</sup>。肿瘤抑制基因出现许多同义名称: 抗癌基因, 隐性癌基因, 制服基因(emergene)和阻遏癌基因(S oncogene)等。对这个领域的研究不仅阐明细胞癌变原理, 而且将为肿瘤诊治提供新的途径。

### 一、剑尾鱼的肿瘤抑制基因

中美洲的野生型剑尾鱼(Xiphophorus)表型正常, 体内的肿瘤抑制基因阻遏致癌基因的激活。但是某些种间杂种鱼自发黑素瘤, 由于解除上述阻遏<sup>[6]</sup>, 这种特性可传递到后代。此鱼的致癌基因存在于X性染色体的大黑素细胞位点内, 含有两个紧密连锁的基因Sd和Sp, 两者分别控制鱼体背鳍和两侧的大黑素细胞的发育。与此相对应的, 至少还有两个肿瘤抑制基因Diff和g, 控制成黑素细胞的分化, 两者定位于常染色体内, 并与酯酶1基因连锁, 由此可测知其存在。Diff具有多向潜能。在野生型纯合鱼体中, 成黑素细胞终末分化的树枝状大黑素细胞无DNA复制, 不能增殖, 也不会癌变。在X. maculatus和X. helleri种间

杂交的F1鱼体中, 只有一个Diff<sup>+</sup>复本, 致使Sd<sup>+</sup>部分激活, 由此发生黑素沉着病。但在F1与X. helleri回交的后代分离后出现(图1): (1) 1/2个体无Sd<sup>+</sup>, 表型正常。(2) 1/4个体的Sd<sup>+</sup>部分激活, 发生低度恶性黑素沉着病, 出现树枝状黑素细胞。(3) 1/4个体完全缺乏Diff<sup>+</sup>, 强烈激活Sd<sup>+</sup>, 演发高度恶性黑素瘤, 呈现纺锤形到卵圆形的成黑素细胞, 其DNA快速复制, 细胞持续增殖。

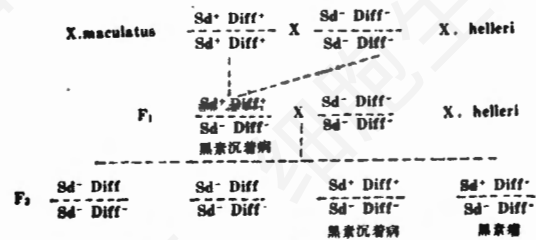


图1 剑尾鱼种间杂交种后代中Diff<sup>+</sup>基因的分离

未注明的个体表型正常(下同)<sup>[5]</sup>

另一方面, 当将上述罹患黑素瘤的杂种雌鱼与X. maculatus野生型纯合雄鱼杂交, 由于后者只有一个X染色体带有Sd<sup>+</sup>, 其子代都有Diff<sup>+</sup>, 所以发生黑素沉着病, 而不形成黑素瘤(图2), 也未出现过恶性表型的逆转体(revertant)。目前尚未从鱼体分离到专一的肿瘤抑制基因克隆。

### 二、黑腹果蝇的肿瘤抑制基因

果蝇的肿瘤抑制基因为正常发育所必需, 在纯合隐性突变后演发肿瘤。黑腹果蝇至少有24个隐性基因突变后诱发肿瘤综合症, 包括成神经细胞瘤, 器官原基瘤和血细胞瘤<sup>[5]</sup>。其中研究最多的是隐性致死(2)巨幼虫突变体,

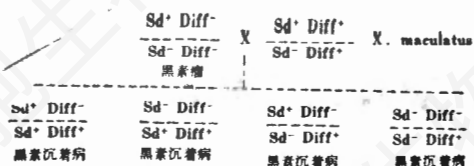


图2 罹患黑素瘤的杂种雌鱼和正常雄鱼回交阻遏后代的肿瘤演发<sup>[5]</sup>

在1(2)gl<sup>4</sup>基因突变后,引起幼虫的预定成虫外皮原基和成虫盘非浸润性肿瘤,并于幼虫脑的预定成虫视觉中心形成恶性成神经细胞瘤<sup>(6)</sup>。但是其他染色体的非等位基因突变体也能发生相同形态的成神经细胞瘤,暗示有多个遗传位点与神经发育及其肿瘤演发相关。

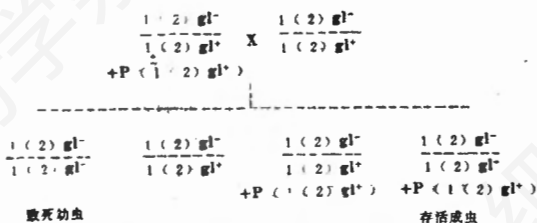


图3 转移1(2)gl<sup>4</sup>基因果蝇的后代对肿瘤的阻遏<sup>[5]</sup>

已从果蝇基因组分离DNA克隆,这能与正常多线染色体2最左端21A区域原位杂交,但不能与缺失1(2)gl<sup>4</sup>基因的染色体2杂交,表明1(2)gl<sup>4</sup>定位于此。Jacob(1987)从染色体2片段分离到13.1 kb的1(2)gl<sup>4</sup>转录单位<sup>(6)</sup>,与其cDNA顺序结构比较表明,前者含有10个外显子,能转录6 kb mRNA,编码1161氨基酸(aa),合成p 127,这包含核心和尾部蛋白。另外,转录本经过交互拼接,又产生约4.5 kb mRNA,能编码708 aa,合成p 78,这只含N端核心蛋白,已截除C端尾部蛋白。两种蛋白均存在于细胞膜和胚胎细胞之间的基质中。1(2)gl<sup>4</sup>为首先建立的肿瘤抑制基因克隆。经P转座因子(transposable element)介导,将该基因转移到杂合的果蝇受精卵中,并将选出的转基因动物与受试果蝇杂交,在分离的后代中,原来为1(2)gl<sup>4</sup>纯合缺失的动物在转移1(2)gl<sup>4</sup>后,回复到正常表型,而且,仅p 78产物已

能阻遏肿瘤的演发(图3)。

### 三、融合细胞成瘤性的阻遏

肿瘤细胞与正常双倍体细胞融合后,当保留全部或某些正常染色体时,接种到同基因或裸小鼠体内,呈现无或低度成瘤性,推测肿瘤细胞原已丢失或失活的肿瘤抑制基因,可由正常细胞补偿<sup>[1,5,7]</sup>。融合细胞在丢失某些正常染色体后,能够重现高度成瘤潜能,这现象常见于相对稳定的种内融合细胞中。例如,HeLa宫颈癌细胞与正常角质细胞融合后,分化为良性鳞形角质化细胞,由此遗传分离的恶性细胞则为低度分化<sup>[7]</sup>。细胞遗传学表明,人正常染色体11或14压制HeLa细胞的成瘤性<sup>[8]</sup>。小鼠正常染色体4阻遏癌、黑素瘤、肉瘤和淋巴瘤细胞的恶性特征<sup>[1]</sup>。在种间融合细胞中,人正常染色体2抑制中国仓鼠卵巢肿瘤细胞的成瘤性<sup>[1]</sup>。人染色体1阻碍叙利亚仓鼠肾瘤细胞的转化表型<sup>[5]</sup>,可见各种融合细胞可以通过不同机理阻遏肿瘤特征。至于恶性肿瘤细胞之间,有些癌与癌或癌与淋巴瘤的融合细胞仍有高度成瘤性。但是有些癌和肉瘤、癌和黑素瘤,或HeLa和HT 1080纤维肉瘤的融合细胞又均无成瘤能力。这表明肿瘤细胞内存在两类不同的遗传互补群,由一组基因,而不只单一基因控制肿瘤细胞的恶性表型。

另一方面,对融合细胞成瘤性的阻遏表现为染色体或基因的剂量效应<sup>[7]</sup>。人正常染色体1或4阻遏近二倍体HT 1080细胞的恶性表型,而对四倍体HT 1080细胞则否。在小鼠TKAUT瘤细胞和成纤维细胞之间,具有高度成瘤性的融合体中含有畸变染色体15达5—6复本,而正常染色体15数目从2降为1。但在低度成瘤潜能的融合细胞内,两种染色体维持原来比例3:2<sup>[1]</sup>。小鼠MCF-B瘤细胞原有重排myc和种系myc的复本比例为1:1,从MCF-B瘤细胞和成纤维细胞的融合体分离的后代,呈现弱的成瘤能力,两者之比从1:3变成2:1或3:1<sup>[1]</sup>。即使应用显带技术,

融合细胞中染色体的来源仍不易辨认。Stanbridge(1982)曾以人染色体11的DNA克隆为探针,进行限制酶切片长度多态性(RFLP)分析表明,在无成瘤能力的HeLa细胞和成纤维细胞的融合体中,保留正常染色体11。有成瘤性的融合细胞内至少丢失一个正常染色体11。至于正常染色体14与成瘤性无明显关系。

#### 四、肿瘤细胞逆转和负调控顺序

体外转化细胞和肿瘤细胞能够自发地或诱发性地逆转为正常表型<sup>[8]</sup>。(1)病毒转化细胞由于转化基因的丢失或失活,不能表达,或表达有缺陷的癌蛋白,这仍可用同种癌基因再转化。(2)甲基亚硝基胍转化细胞中出现逆转细胞,后者能继续表达转化蛋白p21<sup>ras</sup>,但细胞表型类似正常,缺乏成瘤性,也不能再转化。而且,同一种癌基因既有转化潜能,又能制止肿瘤生长,这取决于不同的靶细胞。激活的ras或v-src基因能转化成纤维细胞,但可阻遏大鼠嗜铬细胞瘤PC12的增殖<sup>[1,9]</sup>。逆转细胞为分析肿瘤抑制基因提供材料来源。Schaefer(1988)将人HRAS(Ha-ras)转化的大鼠FE-8细胞再经人正常DNA转染后,以乌本苷(uabain)选出其中正常表型细胞,由此分离18 kb DNA克隆<sup>[9]</sup>。后者能使HRAS转化的FE-8细胞部分地呈现正常表型。

细胞原癌基因的正确表达受到邻接负调控顺序或基因的影响,制止癌基因的不正常激活。例如:(1)经LTR激活的c-mos基因能够转化NIH3T3细胞,但在小鼠c-mos位点上游1500 kb处的UMF顺序却能抑制下游LTR对mos的激活<sup>[1]</sup>,当将UMF顺序插入v-mos的启动子和ATG之间,前者就成为转录的终止密码。(2)v-fos不能转化小鼠成纤维细胞,将fos与LTR连接,并缺失3'端非编码顺序后才有转化潜能<sup>[1]</sup>。这缺失区段位于编码区下游627—693 bp或poly(A)添加位上游123—189 bp处,为富含AT的67 bp顺序。

推测在体内这区段顺序能阻止c-fos原癌基因激活成为致瘤性转化基因<sup>[10]</sup>。(3)连接增强子的c-myc转基因小鼠诱发前B细胞淋巴瘤。再以激活的膜结合型免疫球蛋白重链基因转移到此鼠中,显著地降低致瘤性<sup>[5,6]</sup>。而分泌型重链基因并无影响<sup>[11]</sup>,暗示分化基因涉及细胞的肿瘤易感性。

#### 五、成视网膜瘤细胞的基因突变

许多儿童肿瘤中肿瘤抑制基因的丢失或失活,可能激活细胞癌基因。其中研究最多的为成视网膜细胞瘤(RB)。大约40% RB患者为常染色体显性遗传的双侧瘤,其余为散发性非遗传的单侧瘤<sup>[5]</sup>。Knudson(1970)认为遗传型RB患者发生二次遗传变化:(1)受精以前的生殖细胞发生隐性突变,因而涉及机体全身细胞(Rb+/rb-或Rb+/-),这种杂合基因型并不影响机体表型。(2)出生后机体的体细胞隐性突变,这仅限于成视网膜细胞(rb-/rb-或rb-/-),结果形成纯合(homozygosity)或半合(hemizyosity)基因型,由此演发RB肿瘤<sup>[12]</sup>,至于散发性非遗传的RB患者发生的两次隐性突变均限于成视网膜细胞中,其他细胞仍属正常。这种理论也适用于解释其他儿童肿瘤的演发机理。细胞遗传学显示,少数RB细胞有染色体13缺失del(13)(q13.1—14.5),这些缺失的最小交叉区域为13q14.11,推测此为RB肿瘤易感性基因位点Rb。此外, RB细胞尚有其他染色体畸变,包括i(6p), +1q和16重排<sup>[12]</sup>,暗示RB有多种遗传变化。遗传型RB患者偶有各种次级性原发性瘤,如成骨肉瘤(OS)和软组织肉瘤<sup>[5]</sup>,这些次级瘤患者也可无RB病史<sup>[4]</sup>,或为散发性<sup>[13]</sup>,但其发病机理都涉及Rb基因突变。应用RFLP分析,检测酯酶D同功酶或标记DNA连锁基因表明,部分RB和OS的易感性基因Rb呈现纯合或半合状态<sup>[13]</sup>,乃由于野生型等位基因的丢失或失活所致。RNase保护试验显示,几乎所有RB均有突变的Rb等位基因<sup>[15]</sup>。这现象是通

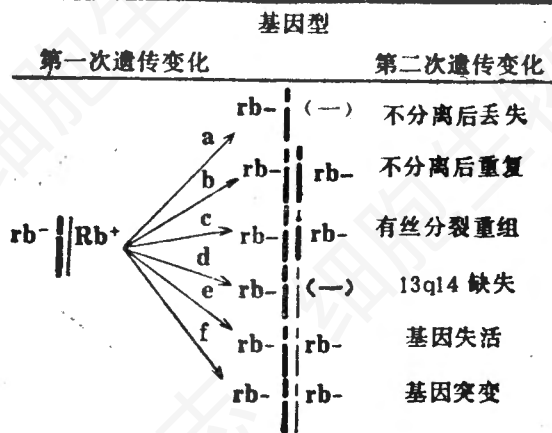


图4 RB患者Rb基因位点突变成成为纯合基因型或半合基因型的机理<sup>[12]</sup>

过染色体不分离或有丝分裂重组等机理实现的<sup>[14]</sup>(图4)。

分离肿瘤抑制基因以分析其结构和功能是当前的工作要点。应用染色体步行法(chromosome walking), 从染色体13q14带分离候选的易感性基因Rb。现已获得cDNA克隆: Rb-1, Rb-2, Rb-5和p4.7R等<sup>[15-17]</sup>。以此等DNA探针进行分子杂交显示, RB和OS细胞基因组内存在不同的DNA片段的纯合或杂合缺失(图5)。而且, 在正常成视网膜膜细胞中能检测到4.7kb mRNA, 但在RB和OS细胞中, 突变的等位基因表达不正常转录本或不能转录。通过这些试验可以辨认受患家属成员

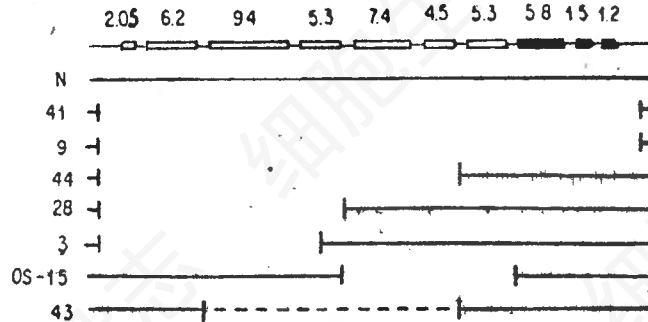


图5 RB和OS细胞基因组DNA的缺失图解<sup>[17]</sup>

上列为DNA片段的分布次序和长度(kb), 这是以染色体11的3.8kb和0.9kb DNA为探针的杂交所得, 分别示以白盒和黑盒。左侧为受试患者的基因组DNA, 正常(N), RB(41, 9, 44, 28, 3和43)与OS-15。实线代表该DNA区段为双复本, 括号内空白区段为纯合缺失, 括号内虚线表示杂合缺失。

中染色体13或Rb基因的亲代来源, 藉此诊断产前胎儿和出生婴儿罹患RB的危险性。近来已从正常人基因库中分离Rb基因克隆, 全长约200kb, 其中包含两个间隙(gap), 因而分成3个顺序区段, 至少有27个外显子<sup>[5, 10]</sup>。Rb基因cDNA长4757n, 编码蛋白p110<sup>Rb</sup>(或p105<sup>Rb</sup>), 产物位于核内, 能与DNA结合。这蛋白也能与腺病毒E1A或SV40的大T蛋白结合, 后两者均有转化活性<sup>[20, 21]</sup>。这些结果暗示肿瘤抑制基因可能阻遏癌基因的致瘤潜能。RB和OS细胞的Rb基因原已丢失或失活, 但在转移Rb基因克隆后, 能够制止

其恶性表型, 并降低成瘤性<sup>[20]</sup>, 呈现补偿作用。

## 六、其他肿瘤的基因突变

Wilms瘤(WT)为儿童肾细胞瘤, 大多数为散发性非遗传的单侧瘤, 只有5%为家族性遗传的双侧瘤。细胞遗传学显示部分WT细胞为del(11)(p11-13), 推测易感性基因Wg即位于11p13, 但是经典家系分析未能证实。应用微细胞介导的单个染色体转移技术表明, WT细胞的成瘤性可被染色体11所阻止<sup>[23]</sup>, 而染色体13和X无影响。应用染色体11标记

DNA的RFLP分析表明,部分WT的基因型为纯合子或半合子,证实WT有与RB相同的发病机理。但是在WT演发中,第一次遗传突变发生于父源染色体11,在第二次突变后,后者保留,而母源染色体11非随机地丢失。Wilkins(1988)认为是由于基因组印记(genome-imprinting),致使母源染色体11受Wg控制的转化基因Tr失活,而未印记的父源染色体11的Tr,由于解除Wg的阻遏,能够高度表达所致<sup>[24]</sup>。

通常WAGR(Wilms tumor, Aniridia, Genetourinary abnormalities and motor/mental Retardation)综合症患者同时呈现WT、无虹膜(AN2),泌尿生殖系统发育不良、动作和智力迟钝等症状,并有染色体11缺失del(11)(p13-15),由于有关致病基因紧密连锁所致。现已证明WT和AN2基因位点彼此分开<sup>[25]</sup>(图6)。应用染色体介导的基因转移技术,得到富有染色体11p内含HRAS-1的E67-1细胞系,从中分离到多个DNA重组体,只定位于11p13,推想此为WAGR基因位点,后者与c-Ha-ras-1连锁<sup>[26]</sup>。但是Grundy(1988)和Huff(1988)未能证实WT基因位于11p13,认为WT的病原是异质

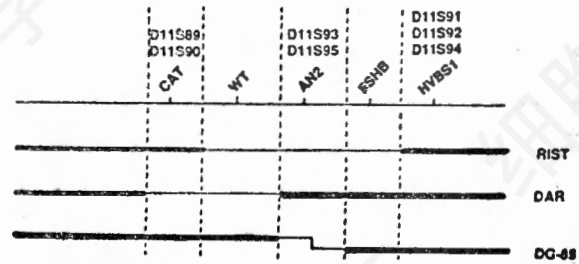


图6 WAGR基因位点的DNA缺失图解<sup>[28]</sup>

上列为染色体11pDNA探针。次列为基因位点的排列次序:CAT触酶、FSHB促滤泡素B亚基。HVBS1乙肝病毒插入,右侧为受试的患者细胞;R18T为病毒转化的淋巴细胞系,来源于无虹膜和生殖腺官能不足的WT患者,有del(11)(p13-14.1)。DAR为有虹膜的WT患者细胞与小鼠细胞的融合细胞系,有del(11)(p12-13),不保留正常染色体11。DG-85为家属性无虹膜患者的成纤维细胞系,有t(11;22)(p13;q12.2)。

的<sup>[27,28]</sup>。Beckwith-Wiedemann(BW)综合症儿童全身过度生长,其中多于10%患者发生肿瘤,包括WT、成肝细胞瘤、肾上腺癌和横纹肌肉瘤,并有标记染色体dup(11)(p13-15)<sup>[29]</sup>。

此外,尚有许多不同种类肿瘤,包括遗传的或散发的,儿童的和少数成人的也都有类似的发病机理(表1)<sup>[2,5,14,30]</sup>。肿瘤抑制基因或

表1 人体肿瘤基因位点的丢失<sup>[2,5,14,30]</sup>

肿瘤类别	染色体类别	肿瘤类别	染色体位点
成视网膜细胞瘤	13q14	结肠息肉病	5q21-22
骨肉瘤	13q14	结肠癌	5q, 17p, 18q, 22
滑液肉瘤	13q14	胃癌	13q
Wilms瘤	11p13	急髓白血病	17
WAGR综合症	11p13-15	急淋白血病	9p21-22
BW综合症	11p13-15	滤泡性非何金淋巴瘤	6p
成肝细胞瘤	11p13	多发性神经纤维瘤(NF-1)	17q12-22
肝细胞癌	11p13	听神经瘤(NF-2)	22q11-13
横纹肌肉瘤	11p13	脑膜瘤(NF-2)	22q12-ter
膀胱变移细胞癌	11p	胰岛瘤(MEN-1)	11q
乳腺癌	11p, 13p	髓状甲状腺癌(MEN-2)	1p, 10
肺癌	3p21-23	嗜铬细胞瘤(MEN-2)	1p, 22
肾细胞癌	3p11-21	VHL综合症	3p25

q长臂, p短臂, NF神经纤维瘤病, MEN多发性内分泌肿瘤 VHL von Hippel-Lindau

者调节基因(regulator)经过两次遗传变化后丢失或失活,解除对致癌基因或者表达基因(expressor)的阻遏,这是肿瘤演发的重要步骤<sup>[12]</sup>。而且,不同位点的多次突变和基因DNA顺序丢失片段大小,势必涉及肿瘤的演发和渐进。表明致癌转化是细胞的多步遗传变化的过程。

### 摘 要

在正常细胞内,肿瘤抑制基因拮抗致癌基因,保持平衡。剑尾鱼的种间杂交体和黑腹果蝇的隐性突变体均能演发肿瘤。人体经过两次隐性突变后,前者丢失或失活,解除对后者的阻遏,触发致瘤过程。经过家系分析、细胞遗传学检查,细胞融合,肿瘤细胞逆转和标记DNA的多态性分析表明,许多儿童和少数成人肿瘤均有上述共同发病机理,目前已经或正在分离肿瘤抑制基因克隆。这对阐明细胞癌变和肿瘤临床诊治有重要意义。

### 参 考 文 献

- [1] Klein, G., 1987, *Science*, 238: 1539.
- [2] Spandidos, D. A., Anderson, M. L. M., 1989, *J. Path.*, 157: 1.
- [3] Klein, G., 1989, *Acta Oncol.*, 27: 427.
- [4] Israll, M. A., 1989, *J. Natl. Cancer Inst.*, 81: 404.
- [5] Schwab, M., 1989, *Biochem. Biophys. Acta*, 989: 49.
- [6] Jacob, L. et al., 1987, *Cell*, 50: 215.
- [7] Harris, H., 1986, *J. Cell Sci., Suppl.* 4: 431.
- [8] Strivatsan, E. S. et al., 1986, *Cancer Res.*, 46: 6174.
- [9] Schacter, R. et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 85: 1590.
- [10] Meijlink, F. et al., 1985, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 82: 4987.
- [11] Mussenzwing, M. C., 1988, *Nature*, 236: 446.
- [12] Murphree, A. L., Benedict, W. F., 1986, *Science*, 223: 1028.
- [13] Toguchida, J. et al., 1988, *Cancer Res.*, 48: 3933.
- [14] Green, A. R., 1988, *Brit. J. Cancer*, 58: 115.
- [15] Dunn, J. M. et al., 1988, *Science*, 241: 1797.
- [16] Lee, W. H. et al., 1987, *Science*, 235: 1394.
- [17] Friend, S. H. et al., 1986, *Nature*, 323: 643.
- [18] Fung, Y. K. T. et al., 1987, *Science*, 236: 1657.
- [19] Bookstein, R. et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 85: 2210.
- [20] Whyte, P. et al., 1989, *Cell*, 58: 67.
- [21] Ludlow, J. W. et al., 1989, *Cell*, 56: 57.
- [22] Huang, H. T. S. et al., 1988, *Science*, 242: 1563.
- [23] Weissman, B. E. et al., 1987, *Science*, 236: 175.
- [24] Wilkins, R. J., 1988, *Lancet*, 1: 329.
- [25] Davis, L. M. et al., 1988, *Science*, 241: 840.
- [26] Porteous, D. J. et al., 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 84: 5355.
- [27] Huff, V. et al., 1988, *Nature*, 322: 377.
- [28] Grundy, P. et al., 1988, *Nature*, 336: 374.
- [29] Seemayer, T. A., Cavenee, W. K., 1986, *Lab. Invest.*, 60: 985.
- [30] Ponder, B., 1988, *Nature*, 333: 400.

### 《细胞研究(Cell Research)》征稿启事

《Cell Research》是由中国科学院上海细胞生物学研究所承办的英文版国际性学术性刊物。向国外介绍我国细胞生物学各领域的研究成果,促进国际学术交流,推动我国细胞生物学的发展。1990年创刊,暂为半年刊,由科学出版社出版。1992年起由科学出版社纽约分社向国外发行。

刊登内容:动、植物细胞生物学方面的短篇综述、论著、研究简报和评论性文章等。主要包括细胞器结构和功能、基因表达调控,细胞生长和分裂,细胞膜、受体和信号传递,细胞间相互关系,发育细胞分子生物学,免疫细胞和癌细胞生物学,植物细胞分子生物学以及细胞工程等基础性论文。欢迎细胞生物学学会会员和广大细胞生物学工作者投稿。

(下转114页)

所共通的分化,分泌过程的有价值的模型。以往长期形成的对肥大细胞及其功能的认识正在迅速转变,它意味着对肥大细胞及其功能的认识上的重要进步,也不可避免地提出新的问题。正因为此,不难预料肥大细胞的研究将更加活跃和深入。

### 摘 要

本文综述了肥大细胞的分化及调节研究的进展。肥大细胞广泛存在于机体,来源于骨髓,是多能造血干细胞的后裔。肥大细胞的分化具有独特的过程,其调节主要与T细胞来源的生长因子,成纤维细胞的接触依赖性刺激有关,近年来一些作者还报告了其它调节机制。

### 参 考 文 献

- [1] Kitamura, Y., et al., 1977, *Nature*, 268: 442—443.  
 [2] Kitamura, Y., et al., 1981, *Nature*, 291: 159—169.  
 [3] Sonoda, T. et al., 1982, *J. Cell Physiol.*, 112: 136—140.  
 [4] Kitamura, Y. et al., 1979, *Blood*, 53: 1085—1088.  
 [5] Hatanaka, K., et al., 1979, *Blood*, 53: 142—147.  
 [6] Kitamura, Y., et al., 1979, *Nature*, 281: 154—155.  
 [7] Kitamura, Y., et al., 1978, *Blood*, 52: 447—452.  
 [8] Kuriu, A., et al., 1989, *Blood*, 71: 925—928.  
 [9] Kitamura, Y. & Fujita, J., 1988, *Bio-Essays*, 10: 193—196  
 [10] Ruitenberg, E. J. et al., 1976, *Nature*,

- 264: 258—260.  
 [11] Ihle, J. N. et al., 1983, *J. Immunol.*, 131: 282—287.  
 [12] Fung, M. C. et al., 1984, *Nature*, 307: 233—237.  
 [13] Yokoda, T. et al., 1984, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 81: 1070—1074.  
 [14] Lee, F. et al., 1986, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 83: 2061—2065.  
 [15] Noma, Y. et al., 1986, *Nature*, 319: 640—646.  
 [16] Nakahata, T. et al., 1986, *Nature*, 324: 65—67.  
 [17] Hamaguchi, Y. et al., 1987, *J. Eep. Med.*, 165: 268—273.  
 [18] Kitamura, Y. et al., 1979, *J. Exp. Med.*, 150: 482—490.  
 [19] Fujita, J. et al., 1988, *J. Cell Physiol.*, 134: 78—84.  
 [20] Fujita, J. et al., 1988, *Blood*, 72: 463—468.  
 [21] Fujita, J. et al., 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 86: 2888—2891.  
 [22] Ebi, Y. & Kitamura, Y., 1990, *Biomedicine & Therapeutics*, 24: 13—16.  
 [23] Chabot, B. et al., 1988, *Nature*, 335: 88—89.  
 [24] Geissler, E. N. et al., 1988, *Cell*, 55: 185—192.  
 [25] Jarboe, D. L. et al., 1989, *J. Immunol.*, 142: 2405—2417  
 [26] Onoue, Y. et al., 1989, *Blood*, 74: 1557—1561.  
 [27] Sonoda, T. et al., 1982, *Am. J. Pathol.*, 106: 312—317.  
 [28] Kanakura, Y. et al., 1988, *Blood*, 71: 573—580.  
 [29] Hultner, L. et al., 1990. *Exp. Hemat.*, 18: 873—877.  
 [30] Thompson-Snipes, L. et al., 1990, *Exp. Hemat.*, 18: 612.

(上接106页)

《Cell Research》发表下列文章:

1. 创造性论文(Original articles): 以A<sub>4</sub>纸打字每页27行, 18页以内为宜。
2. 研究简报(Short communications)
3. 短综述(Minireview): 此栏文章由主编、副主编或编委会约稿。作者在撰写前请先将论文题目及写作提纲寄主编或编委会征求意见。
4. 评论性文章(Commentary)。
5. 论文选登(Selected articles): 选取近期在国内有关刊物上以中文发表的重要细胞生物学学术论文, 请作者译为英文后发表, 此栏文章可由编委或有关期刊编辑部推荐。

(下转插页2)