

Handwritten signature

PROSIDING

TEMU ILMIAH

**PERSATUAN PELAJAR INDONESIA DI JEPANG
(PPI-JEPANG)**

**EDISI KHUSUS:
TEMU ILMIAH II PPI KORDA KANSAI**

Okayama, 21 Maret 1998

Tim Editor:

Rahmat Hidayat
Usman Ahmad
Danang Waluyo
Budiarto
Abdul Munif
Mukh Syaifudin

**Diselenggarakan oleh:
Persatuan Pelajar Indonesia di Jepang
1998**

Pengantar Redaksi

Assalamualaikum Wr. Wb.

Pada kegiatan Temu Ilmiah PPI-Kansai yang ke-2 ini, panitia telah menerima sejumlah 26 makalah dari berbagai disiplin ilmu seperti Ilmu Pertanian, Ilmu Ekonomi, Ilmu Teknik, Ilmu Teknik, Ilmu Terapan dan Ilmu Alam. Jumlah makalah yang masuk dalam Temu Ilmiah PPI-Kansai yang ke-2 ini lebih banyak dari pada dalam kegiatan yang sama tahun lalu. Selain dari dalam, makalah juga berdatangan dari luar Korda Kansai seperti Korda Kanto, Korda Jepang Tengah dan Korda Hiroshima.

Peningkatan mutu lainnya, bila bisa dikatakan, adalah tersedianya prosiding makalah pada saat seminar berlangsung. Ini merupakan hasil kerja ekstra keras panitia, mengingat sulitnya pengumpulan makalah dari para peserta dengan tepat waktu. Namun demikian hal ini tetap diusahakan, karena misi dari kegiatan semacam ini bukan hanya menyebar-luaskan hasil penelitian sesama warga PPI Korda Kansai dan sekitarnya, tetapi lebih dari itu menanamkan disiplin yang tinggi dalam upaya meningkatkan etos kerja kalangan peneliti dan akademisi sebagai pesertanya.

Akhirnya, kami berharap bahwa pertemuan semacam ini dapat ditingkatkan lagi mutu dan disiplin kerjanya di masa-masa mendatang, dan kita bisa belajar bersama dari segala aspek-aspek positif yang menyertainya.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.
Okayama, 21 Maret 1998

Tim Editor

Rahmat Hidayat
Usman Ahmad
Danang Waluyo
Budiarto
Abdul Munif
Mukh Syaifudin

Daftar Isi

1. Genetic Transformation of Acremonium Endophyte - <i>Ahmad Yunus</i>	1
2. Produksi Embrio Sapi In vitro dengan Koleksi Oosit dari Ternak Hidup - <i>Syahrudin Said</i>	6
3. Peningkatan Populasi dan Mutu Genetik Ternak Melalui Pendekatan Bioteknologi Reproduksi - <i>Syahrudin Said</i>	11
4. Molecular-genetic Analysis of the <i>ASYMETRIC LEAVES 2 (AS2)</i> gene of <i>Arabidopsis thaliana</i> - <i>Endang Semiarti</i>	16
5. Pembuatan D & L Lactid Acid dari Mikroalgae yang Difermentasikan <i>Lactobacillus Amyloforus</i> - <i>Dwi Susilaningsih, dkk.</i>	22
6. Methods of Extraction Phycocolloid Yielding-Red Algae (<i>Rhodophyta</i>) and Brown Algae (<i>Phaeophyta</i>) - <i>Grevo S. Gerung, dkk.</i>	29
7. The Resistance of β -Lactoglobulin to Peptic and Chymotryptic Digestion - <i>Amhar Abubakar</i>	34
8. Algoritma Pengolahan Citra untuk Deteksi Tangkai Bibit Bunga Krisan - <i>Usman Ahmad</i>	40
9. Temperature Development in Solid Conveying Zone of Twin-screw extruder - <i>Chusnul Hidayat</i>	46
10. Budidaya Anggur di Indonesia - <i>Winarso D. Widodo</i>	51
11. Shadow Prices of Agricultural Environment in Three Selected Prefectures of Japan - <i>Irham</i>	56
12. Assessment of The Value of Agricultural Environment in Urban Area of Japan - <i>Irham</i>	63
13. The New Approach for Indonesia SME's Entering Japan Market - <i>Asmun A. Sju'eib</i>	69
14. Kualitas Udara Kota Jakarta dan Program Pengendaliannya - <i>Esrom Hamonangan</i>	78
15. Mutasi dan Induksi Kanker Akibat Radiasi In Utero Neutron ^{252}Cf dan Gamma ^{60}Co pada Mencit - <i>Mukh Syaifudin, dkk.</i>	85
16. Peninjauan Fenomena Interferensi Jaringan Listrik pada Signal Biomedik - <i>Adli</i>	91
17. Proses Pemisahan dan Kondisi Campuran pada Sistem Binari Partikel Padat - <i>Bambang Trisakti</i>	95
18. Aerodynamic Characteristics of Flexible Wing (Theory of Numerical Calculation Algorithm) - <i>Agus Aribowo</i>	101
19. Broaching-to Phenomenon in Waves - <i>Abdul Munif</i>	106
20. An Algorithm for Nonlinear Programming Optimization Problem with Constraints by Interior Point Methods - <i>Nina Nizarli</i>	112
21. Determination of Two-body Relaxation Time of Galaxies in the Expanding Universe - <i>Eliani Ardi</i>	118
22. Penentuan Sistem Koordinat Carrington dengan Metode Tiga Pemotretan Piringan Matahari - <i>Dhani Herdiwijaya, dkk.</i>	126
23. Rotasi Differensial dan Aliran Meridional Matahari - <i>Dhani Herdiwijaya, dkk.</i>	134
24. A Comparative Study of Fire Safety Concept Between Japan and USA Using Typical Plan of High-Rise Office Buildings - <i>Nizarli</i>	139
25. Gejala Transformasi di Pusat Kota-kota Besar di Indonesia - <i>Evawani Ellisa</i>	145
26. Kepedulian pada Warisan Budaya Arsitektur dan Kota: Gagasan Awal Memperindah Sembari Melestarikan Lingkungan-Binaan Bercitra Lokal (Kasus Kota Lama Kudus, Jepang - <i>Ria Wikantari</i>	153

Mutasi dan Induksi Kanker Akibat Radiasi *In Utero* Neutron ^{252}Cf dan Gamma ^{60}Co Pada Mencit

Mukh SYAIFUDIN dan Taisei NOMURA
Departemen Biologi Radiasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Osaka

Abstrak

Telah dilakukan penelitian efek radiasi *in utero* neutron ^{252}Cf pada mutasi somatik dan kanker menggunakan mencit strain PTHTF₁. Mutasi somatik yang teramati sebagai *coat color spot* semakin tinggi sebanding dengan bertambahnya dosis ^{252}Cf dan ^{60}Co demikian juga dengan paparan sinar-X. Laju induksi (*spot mutan/Gray*) adalah 0,08; 0,08 dan 0,53 berturut-turut untuk ^{60}Co , sinar-X dan ^{252}Cf . Efektivitas Biologi Relatif (*Relative Biological Effectiveness/RBE*) dari ^{252}Cf dan neutron ^{252}Cf untuk mutasi embrionik masing-masing adalah 6,6 dan 9,7. Timbulnya kanker tidak bertambah tinggi oleh radiasi *in utero* pada hari ke 10,5 masa kehamilan baik oleh paparan ^{252}Cf , ^{60}Co maupun sinar-X. Hepatoma dan tumor kulit terjadi secara nyata akibat radiasi *in utero* apabila setelah lahir diikuti dengan pemberian Na phenobarbital (NaPB) atau 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA). Laju induksi hepatoma oleh ^{252}Cf dengan promosi NaPB adalah 0,30/Gy, sedangkan oleh ^{252}Cf dengan promosi TPA adalah 0,91/Gy untuk hepatoma dan tumor kulit, sedangkan RBE yang diperoleh adalah sebesar 2,0 (2,5) dan 6,1-9,1 (8,8-13,5) untuk ^{252}Cf (dan neutron ^{252}Cf) masing-masing dengan promosi NaPB dan TPA.

Abstract

In utero effects of ^{252}Cf neutron on the somatic mutation and cancer were examined using the specific strain of mice PTHTF₁. Somatic mutation detected by coat color spots increased linearly with the increasing doses of ^{252}Cf and ^{60}Co as in the case of X-rays. Induced rate (mutant spots/Gray) was 0.08, 0.08 and 0.53 for ^{60}Co , X-rays, and ^{252}Cf , respectively. Relative Biological Effectiveness (RBE) of ^{252}Cf and ^{252}Cf neutron for embryonic mutation were about 6.6 and 9.7, respectively. Cancer did not increase by *in utero* (day 10,5) exposure of ^{252}Cf , ^{60}Co and X-rays. Hepatomas and skin tumors were induced significantly when *in utero* irradiations were followed by the postnatal treatment with Na phenobarbital (NaPB) or 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA). Induced rate of hepatoma by ^{252}Cf with NaPB promotion was 0.30/Gy, and those by ^{252}Cf with TPA promotion were 0.91/Gy for both hepatoma and skin tumor, yielding 2.0 (2.5) and 6.1-9.1 (8.8-13.5) for RBE of ^{252}Cf (and ^{252}Cf neutron) in NaPB and TPA promoted tumors, respectively.

Keywords : ^{252}Cf neutron, *in utero* exposure, PTHTF₁ mice, Na Phenobarbital, Hepatoma, Skin tumor.

PENDAHULUAN

Pertanyaan mengenai apakah iradiasi *in utero* dapat menyebabkan kanker telah didiskusikan sejak lama baik pada studi epidemiologi maupun eksperimen. Studi epidemiologi di Amerika dan Inggris terhadap paparan *in utero* pada diagnosa sinar-X menunjukkan adanya kenaikan sebesar 40% pada laju insiden leukemia. ¹⁻⁶⁾ Akan tetapi tidak ditemukan adanya pertambahan insiden kanker dan leukemia pada anak-anak yang terkena paparan radiasi atom *in utero*. ⁷⁾ Di lain pihak, hasil studi kasus iradiasi setelah lahir pada anak-anak akibat bom atom menunjukkan insiden leukemia yang jauh lebih tinggi daripada kelompok dewasa. ^{8,9)} Hasil penelitian dengan hewan juga menunjukkan hal yang sama, yakni bahwa radiasi menyebabkan tingginya insiden leukemia dan berbagai macam tumor padatan (*solid*). Radiasi *in utero* saja pada tahap dini masa kehamilan tidak menyebabkan timbulnya tumor pada anak yang lahir ^{3,10-12)}, meskipun frekuensi mutasi akibat paparan radiasi teramati tinggi pada fetus mencit. ¹³⁻¹⁵⁾ Radiasi saja tidak bersifat karsinogenik, akan tetapi bila setelah lahir diberikan senyawa karsinogen seperti urethan atau TPA maka akan terjadi kenaikan tumor paru-paru, kulit dan hati. ^{12,15)} Dari hasil studi, ternyata 40 tahun setelah paparan *in utero*,

teramati adanya kenaikan tumor. ¹⁶⁾ Hal ini menunjukkan bahwa iradiasi *in utero* berpotensi karsinogenik yang mengarah pada insiden kanker setelah waktu yang lama. ¹²⁻¹⁵⁾

Makalah ini adalah penelitian simulasi efek radiasi *in utero* bom atom di Hiroshima dengan menggunakan ²⁵²Cf (65% neutron and sisanya gamma). Mencit hasil perkawinan strain PT dan HT (menghasilkan anak dengan strain PTHTF₁) diberi paparan *in utero* ²⁵²Cf atau sumber standard sinar gamma ⁶⁰Co untuk mendeteksi mutasi somatik ¹³⁻¹⁵⁾ dan kemudian anak yang lahir diberikan promotor tumor NaPB atau TPA serta dihitung *Relative Biological Effectiveness* (RBE) dari ²⁵²Cf.

BAHAN DAN METODE PENELITIAN

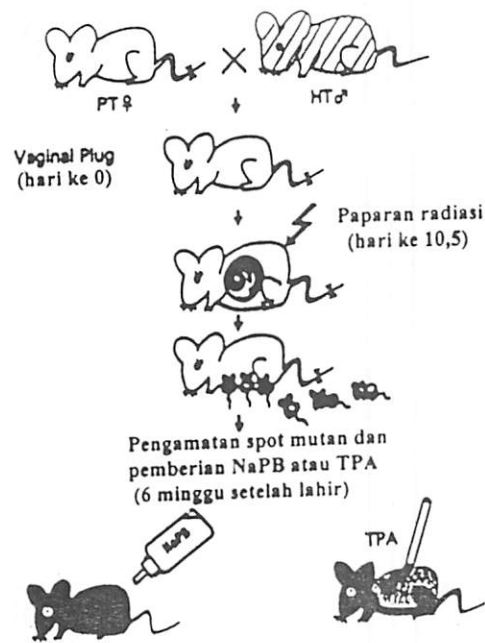
Mencit. Dalam penelitian ini digunakan mencit dengan strain hasil perkawinan mencit betina PT dan jantan HT dimana coat color gene-nya adalah *a/a, b/b, pc^{ch}/pc^{ch}, d/d* dan *+/, +/, +/+* untuk PT, dan *a/a, +/+, +/+, +/+, ln/ln, pa/pa* dan *pe/pe* untuk HT. ¹³⁻¹⁵⁾ Selama penelitian, mencit dipelihara di ruang *Specific Pathogen Free* (SPF) Departemen Biologi Radiasi dengan suhu ruangan berkisar 23°C, dan diberi makanan standard CRF-1 (Charles River Japan, Kanagawa, Japan) dan minuman. Penelitian dilakukan berdasarkan Buku Petunjuk Hewan Percobaan Universitas Osaka.

Paparan radiasi *in utero*. Bagan prosedur penelitian dapat dilihat pada Gambar 1. Mencit betina PT dikawinkan dengan mencit jantan HT dan keesokan harinya dilakukan pengecekan pada vagina (*vaginal plug*) untuk menentukan hari ke 0 masa kehamilan. Pada hari ke 10,5 masa kehamilan (ditentukan dengan metode tertentu), sekelompok pertama mencit hamil diiradiasi ²⁵²Cf (dilakukan di Research Institute for Radiation Biology and Medicine/RIRBM Universitas Hiroshima) dengan dosis 0; 0,15; 0,2; 0,3 Gy (laju dosis 0,58-1,0 mGy/menit), dan kelompok kedua diiradiasi sinar gamma ⁶⁰Co (dilakukan di Universitas Osaka) dosis 0; 0,6; 1,03 Gy (laju dosis 0,57 Gy/menit).

Pengamatan mutasi somatik. Enam minggu setelah lahir, mencit PTHTF₁ (*heterozygot* jenis ganas kecuali *a* dan 7 gen *coat color*-nya adalah *a/a, b/+, pc^{ch}/+/, dl/+, ln/+, pa/+* dan *pe/+*) dianestesi dengan 0,77% tribromoethanol (Aldrich Chemical Co. Ltd., Milwaukee, WI) untuk kemudian diamati *spot* mutan-nya. Bila terjadi mutasi pada gen *coat color* embrio, *spot* berwarna coklat~abu-abu akan muncul pada *coat color* hitam.

Pemberian NaPB atau TPA. Selanjutnya masing-masing kelompok diperlakukan dengan memberikan minuman NaPB 0,05% (Wako Pure Chemical Industry, Japan) atau mengoleskan 0,4 ml TPA 50 µg/ml (20 µg) (Consolidate Midland Corp, New York, NY) dua kali seminggu pada punggung mencit dengan terlebih dahulu mencukur bulunya seluas 2x3 cm. Pemberian NaPB atau pengolesan TPA masing-masing dilakukan selama 46 minggu.

Pengamatan tumor. Dua belas bulan setelah lahir, mencit dibedah dan ditentukan kadar leukosit, eritrosit dan neutrofil dalam darah, dan diwarnai dengan pewarna Giemsa. Tumor kulit dan organ dalam diamati patologinya secara makroskopik, khususnya tumor.

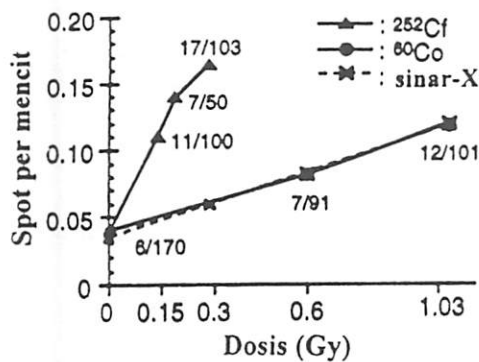


Gambar 1. Prosedur penelitian untuk mendeteksi mutasi somatik dan kanker.

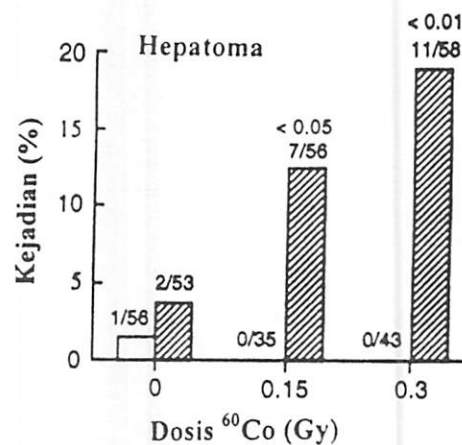
HASIL PENELITIAN

Terjadi kenaikan mutasi somatik yang nyata ($p < 0,001$) pada anak mencit bila saat dalam kandungan diiradiasi pada hari ke 10,5 masa kehamilan. Frekuensi *spot* mutan pada PTHTF₁ akibat radiasi gamma ^{60}Co bertambah sebanding dengan besarnya dosis radiasi (Gambar 2). Hasil ini mirip dengan hasil penelitian sebelumnya yakni dengan sinar-X.¹³⁾ Tidak ada perbedaan frekuensi mutasi antara sinar gamma ^{60}Co dan sinar-X. Di samping itu, dosis radiasi ^{252}Cf sangat rendah pun secara nyata dapat menyebabkan mutasi somatik ($p < 0,001$) dan pertambahannya linier.

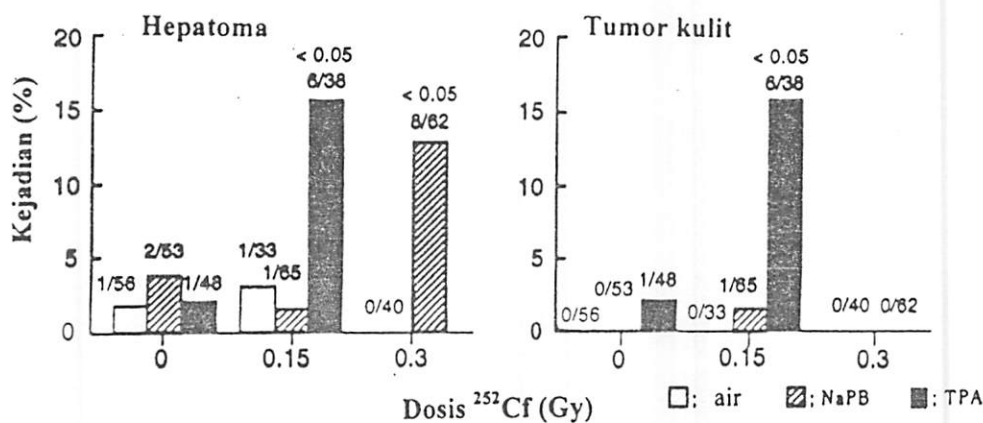
Gambar 3 menunjukkan bahwa paparan *in utero* sinar gamma ^{60}Co pada fetus PTHTF₁ dan kemudian setelah lahir diberikan NaPB dapat menyebabkan tumor. Tidak ada penambahan insiden tumor oleh paparan sinar gamma ^{60}Co saja. Meskipun tidak ada penambahan insiden tumor dan hanya sedikit pertambahan tetapi tidak nyata akibat pemberian NaPB saja, paparan *in utero* sinar gamma ^{60}Co yang diikuti pemberian NaPB menyebabkan pertambahan secara nyata insiden hepatoma. Seperti sinar gamma ^{60}Co , paparan *in utero* ^{252}Cf saja tidak menyebabkan tumor (Gambar 4). Paparan 0,30 Gy ^{252}Cf diikuti pemberian NaPB secara nyata menyebabkan hepatoma, sedangkan dosis 0,15 Gy tidak menyebabkan pertambahan tumor. Pemberian TPA setelah paparan *in utero* ^{252}Cf secara nyata menyebabkan tingginya insiden hepatoma dan tumor kulit. Dalam penelitian ini, tumor yang timbul adalah tumor paru-paru. Akan tetapi insidennya tidak berbeda nyata dengan kontrol. Sebagai tumor yang jarang terjadi, diketahui bahwa melanoma, leukemia, dan kanker kandungan (uterine) banyak terjadi pada anak turun.



Gambar 2. Induksi mutasi somatik in vivo oleh ^{252}Cf dan ^{60}Co pada mencit PTHTF₁.



Gambar 3. Induksi hepatoma oleh paparan ^{60}Co dan pemberian NaPB setelah lahir.



Gambar 4. Induksi hepatoma dan tumor kulit oleh paparan in utero ^{252}Cf dan pemberian NaPB atau TPA setelah lahir.

Dari hasil di atas, dapat diketahui laju induksi mutasi somatik dan dapat dihitung nilai RBE dari ^{252}Cf . Mutasi somatik bertambah secara linier dengan dosis radiasi. Jika dalam hal mutasi antara sinar gamma ^{60}Co dan sinar-X tidak berbeda, maka nilai RBE adalah 1. Dengan paparan ^{252}Cf , nilai RBE sebesar 6,6; dan ^{252}Cf yang terdiri 65% neutron maka nilai RBE untuk neutron adalah 9,7. Ini dianggap berasal dari mutasi *in vivo* yang disebabkan oleh neutron ^{252}Cf adalah seperti proses fisika, bakteri dan kultur sel atau lainnya. Karena insiden tumor secara nyata bertambah apabila diberi promotor NaPB atau TPA, maka insiden tumor pada mencit tak diiradiasi tetapi diberi NaPB atau TPA dapat ditentukan dari insiden tumor oleh ^{252}Cf dan diberi NaPB atau TPA, dan nilai RBE dari ^{252}Cf untuk induksi tumor dapat dihitung. Karena laju induksi hepatoma oleh ^{252}Cf dan NaPB sebesar 0,30/Gy sedangkan 0,15/Gy oleh sinar gamma ^{60}Co , maka nilai RBE untuk insiden tumor akan menjadi 2,0. Nilai RBE untuk neutron sekitar 2,5 dan konsisten dengan hasil penelitian Yokoro dkk yang menggunakan mencit dewasa.¹⁹⁾ Akan tetapi dengan pemberian TPA, RBE untuk ^{252}Cf adalah 6,1~9,1; RBE untuk neutron ^{252}Cf adalah 8,8~13,5, seperti halnya mutasi.

Tabel I. Laju induksi dan RBE mutasi somatik dan hepatoma akibat paparan *in utero* ^{252}Cf dan pemberian NaPB.

Radiasi	Mutasi		Hepatoma	
	Induksi spot/Gy	RBE	Laju induksi/Gy	RBE
^{60}Co	0,08	1	0,15	1
Sinar-X	0,08	1	-	-
^{252}Cf	0,53	6,6 (9,7)	0,30	2,0 (2,5)

Tabel II. Laju induksi dan RBE hepatoma dan tumor kulit akibat paparan *in utero* ^{252}Cf dan pemberian TPA.

Radiasi	Hepatoma		Tumor kulit	
	Laju induksi/Gy	RBE	Laju induksi/Gy	RBE
Sinar-X	0,15	1	0,10	1
^{252}Cf	0,91	6,1 (8,8)	0,91	9,1 (13,5)

Catatan : Angka dalam kurung menunjukkan RBE neutron ^{252}Cf (0,3 Gy)

DISKUSI

Radiasi dan senyawa kimia dapat menyebabkan tingginya insiden mutasi pada embrio mencit dan hal tersebut dapat dibuktikan dalam penelitian ini. Diketahui untuk pertama kali bahwa paparan *in utero* ^{252}Cf kurang lebih enam kali lebih tinggi dalam menginduksi mutasi pada tubuh mamalia daripada sinar gamma ^{60}Co dan kurang lebih sepuluh kali lebih besar daripada neutron ^{252}Cf . Penelitian ini juga membuktikan bahwa mutasi dapat diinduksi pada sel embrio meskipun oleh senyawa promotor kanker yang lemah. Akan tetapi hepatoma dan tumor kulit secara sangat nyata diinduksi oleh NaPB atau TPA.

Seperti halnya sinar-X^{12,15)}, beberapa perubahan yang mengarah pada insiden tumor dapat diinduksi pada sel embrio akibat paparan *in utero* sinar gamma ^{60}Co dan ^{252}Cf yang kemudian diperbesar oleh pemberian promotor. Hal ini akan sama sebagai suatu memori yang dapat ditransmisikan sampai beberapa puluh kali pembelahan sel mutasi.²⁰⁻²²⁾ Induksi mutasi pada sel pigmen fetus dapat juga terjadi dalam sel organ lainnya. Apabila frekuensi mutasi rendah, insiden tumor setelah pemberian NaPB atau TPA juga rendah. Demikian juga jika frekuensi mutasi tinggi maka insiden tumor juga tinggi. Nilai RBE ^{252}Cf untuk insiden tumor dengan pemberian NaPB atau TPA adalah lebih tinggi. Karena itu proses promosi berperan penting dalam proses karsinogenesis radiasi daripada mutasi sebagai proses awal.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi penambahan kanker jenis dewasa pada korban bom atom yang terkena paparan *in utero*. Hal ini disebabkan karena kondisi manusia dan hewan adalah berbeda, dimana manusia senantiasa terkena paparan berbagai senyawa promotor tumor dalam makanan dan lingkungan kehidupannya yang sangat berbeda dengan hewan.^{12,15)} Dalam kenyataannya, pada umur 40 tahun, korban yang terkena paparan *in utero* mencapai umur/waktu timbulnya kanker dan berbagai macam kanker dewasa tereksresi empat kali daripada kontrol.^{16,23)}

DAFTAR PUSTAKA

1. Bithell, J.F. and Steward, A.M., Pre-natal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford Survey, *Br. J. Cancer* **35** (1975) 271-287.
2. Harvey, E.B., Boice, J.D., Honeyman, M. Jr. and Franmery, J.T., Prenatal X-ray exposure and childhood cancer in twins, *N. Eng. J. Med.* **312** (1985) 541-577.
3. Brent, R.L., Effects of ionizing radiation on growth and development, *Contr. Epidemiol. Biostat.* **1** (1979) 147-183.
4. Hempelmann, L.H., Epidemiological studies of leukemia in persons exposed to ionizing radiation, *Cancer Res.* **20** (1960) 18-27.
5. MacMahon, B., Prenatal X-ray exposure and childhood cancer, *J. Natl. Cancer. Inst.* **28** (1962) 1173-1191.
6. Shiono, P.H., Chang, C.S. and Myriantopoulos, N.C., Preconception radiation, intrauterine diagnostic radiation, and childhood neoplasia, *J. Natl. Cancer Inst.* **65** (1980) 681-686.
7. Kato, H., Mortality of *in utero* children exposed to the A-bomb and of offspring of A-bomb survivors, IARC-SM-224/603, ed. Vienna : International Atomic Energy Agency (1978) 49-60.
8. Kato, H. and Schull, W.J., Studies on the mortality of A-bomb survivors, 9, Mortality, 1950-78, Part 1: Cancer mortality, *Radiat. Res.* **90** (1982) 395-432.
9. Ichimaru, M. and Ohkita, T., Leukemia, multiple myeloma, and malignant lymphoma, *Gann Monogr.* **32** (1986) 113-127.
10. Upton, A.C., Odell, T.T. and Smiffen, E.P., Influence of age at time of irradiation on induction of leukemia and ovarian tumors in RF mice, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **104** (1960) 769-772.
11. Sasaki, S., Kasuga, T., Sato, T., and Kawashima, N., Late effects of fetal mice X-irradiated at middle or late intrauterine stage, *Gann* **69** (1978) 167-177.
12. Nomura, T., Induction of persistent hypersensitivity to lung tumorigenesis by *in utero* X-irradiation in mice, *Environ. Mutagen* **6** (1984) 33-40.
13. Nomura, T., Quantitative studies on mutagenesis, teratogenesis, and carcinogenesis in mice, In : Tazima, Y., Kondo, S. and Kuroda, Y. eds. *Problem of Threshold in Chemical Mutagenesis*, p. 27-34, Shizuoka : Environmental Mutagen Society of Japan (1984).
14. Nomura, T., Comparative inhibiting effects of methyl-xanthines on urethan-induced tumors, malformation, and presumed somatic mutations in mice, *Cancer Res.* **43** (1983) 1342-1346.
15. Nomura, T., Nakajima, H., Hatanaka, T., Kinuta, M. and Hongyo, T., Embryonic mutation as a possible cause of *in utero* Carcinogenesis in mice revealed by postnatal treatment with 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate, *Cancer Res.* **50** (1990) 2135-2138.
16. Kato, H., Yoshimoto, Y., and Schull, W.J., Risk of cancer among children exposed to A-bomb radiation *in utero*: a review, *IARC Sci. Publ.* **96** (1989), 365-374.
17. Neuhauser-Klaue, A., An approach towards the standardization of the mammalian spot test, *Arch. Toxil.* **48** (1981) 229-243.
18. Nomura, T., An analysis of the changing urethan response of the developing mouse embryo in relation to mortality, malformation, and neoplasia, *Cancer Res.* **34** (1974) 2217-2231.
19. Nitta, Y., Kamiya, K. and Yokoro, K. J., Carcinogenic effect of *in utero* ²⁵²Cf and ⁶⁰Co irradiation in C57BL/6N, C3H/HeF₁, *Radiat. Res.* **33** (1992) 319-333.
20. Russell, W.L., Russell, L.B. and Kelly, E.M., Dependence of mutation rate on radiation intensity, *Science* **128** (1958) 1546-1550.
21. Nomura, T., Carcinogenesis by urethan via mother's milk and its enhancement of transplacental carcinogenesis in mice, *Cancer Res.* **33** (1973) 1677-1683.
22. Nomura, T., X-ray-induced germ-line mutation leading to tumors - its manifestation in mice given urethan post natally, *Mutat. Res.* **121** (1983) 59-65.
23. Yoshimoto, Y., Kato, H. and Schull, W.J., Cancer risk among *in utero*-exposed survivors, *J. Radiat. Res.* **32** (1991) 231-238.