

臨床遺伝学部門

Department of Clinical Genetics

当部門は遺伝病を中心に、ヒトの代謝的個人差の全スペクトルを生化学的および分子遺伝学的に深く研究することを通し、広く臨床医学において臨床遺伝学の担うべき役割を追究している。皮膚科学から内科学主体の教室への整備計画も2年目にはいり、文部省には標榜診療科名の変更を申請中である。

人事異動としては、昭和64年1月1日付で真下昌己医員が助手に昇任、また鈴木康代が神戸通信病院内科から医員として赴任した。平成元年7月1日には武藤正彦助手が山口大学医学部皮膚科学教室助手に移籍した。また西独ウルム大学へ留学していた古賀哲也助手が平成元年7月末帰国、同年8月1日付で佐賀県立病院好生館皮膚科に転出した。同年11月1日付で鈴木康代医員が助手に昇任、さらに平成2年2月16日には安部眞佐子が米国ラホーヤ癌研究所から助手として赴任した。また平成元年5月1日より大阪大学大学院医学研究科の中辻裕司が特別研究学生として当部門で研究に従事している。

A. 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 第1型の臨床神経遺伝学的研究 (鈴木康代、中辻裕司、鈴木友和)

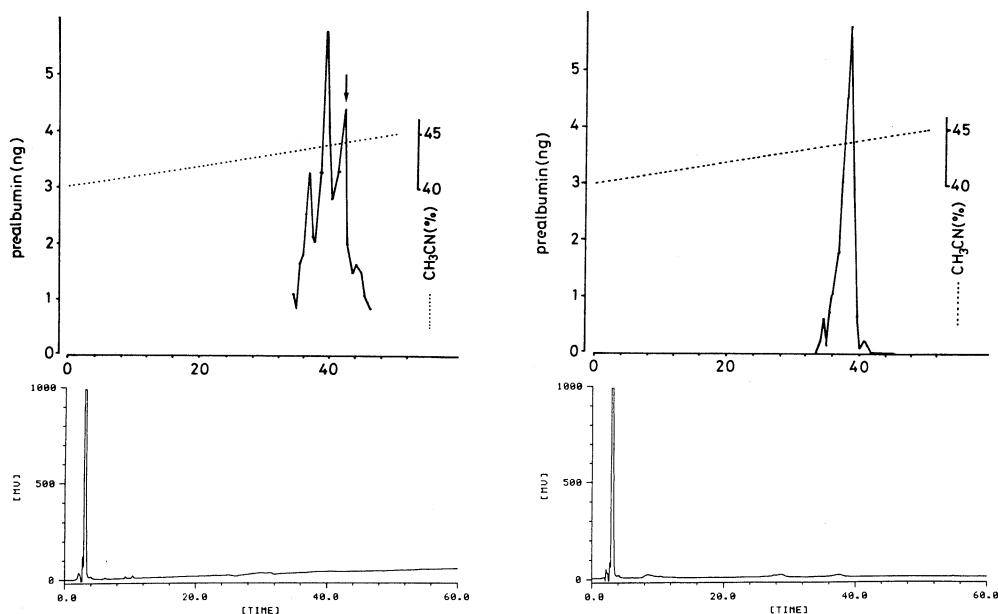
A. a. FAPの発症前診断法

我々は先にFAPの発症前診断が可能な方法として、血中変異トランスサイレチン (TTR) を逆相 HPLC により単離し、Secondary Ion Mass Spectrometry により同定する方法を発表した。この方法は臭化シアンやトリプシンを作用させることなく変異 TTR を単離同定する点で信頼性と特異性の高い方法であるが、試料として血漿5-10mlを必要とすることが難点であった。今回酵素免疫法 (ELISA) による高感度の TTR 定量法を開発し、クロマトグラム上の TTR ピークの同定に用いた結果、血漿0.2mlで診断可能となった (第1図)。

この微量化により変異 TTR の単離にもとづく血漿診断法の実用化をさらに一歩進めることができた。

A. b. 遺伝子工学的的方法による変異 TTR 産生の試み (鈴木友和)

この研究は変異 TTR の物理化学的性状やアミロイド線維形成機構を検討するための材料を大量に調製することを目的とする。まずヒト正常 TTR cDNA を site directed mutagenesis により変異させ、変異 TTR cDNA を作製した。これを RSV の LTR をプロモーターとして pSV2-neo に組み込み、マウス L 細胞へ導入した。G418を加えた無血清培地により変異 TTR 遺伝子の導入された細胞を選択し、免疫組織化学的方法により、TTR の産生を確認することができた。しかし培



第1図 正常者(左)およびFAP患者(右)のトランスサイレチン(TTR, 別名プレアルブミン)の逆相HPLクロマトグラム。

下段のたて軸は254nmにおける吸光度、上段のそれはELISAにより定量したTTRである。患者では正常ピークよりやや遅れて溶出される異常ピーク(変異TTR, ↓)が認められる。

養上清のWestern blot解析ではTTRを検出することはできなかった。今後別の動物細胞ベクター系の検討を行う予定である(阪大第三内科臨床遺伝研究室との共同研究)。

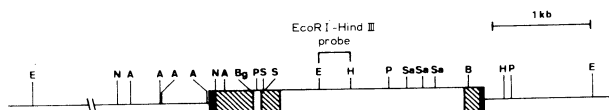
B. 高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症(HHH)の病因に関する研究(中辻裕司、鈴木友和)

脳性麻痺をきたすHHHの代謝異常の本態は肝ミトコンドリア内膜におけるオルニチン転送障害であると考えられている。我々はオルニチン転送蛋白の変異を実証することを目的として、アフィニティラベル法を用いてこの蛋白を精製する計画を立て、まずアフィニティラベル試薬のスクリーニングを行った。スクリーニング法としてはラット肝ミトコンドリアによるシトルリン合成系を用い、その阻害作用を指標とした。オルニチン類似化合物、高アンモニア血症惹起化合物、ジアミン誘導体など合計67種類の化合物を検索した結果、ジアミン誘導体の中に阻害作用を有する化合物がいくつか見出された。現在これらがラベル試薬となり得るか否か検討中である。

C. ホスホグリセレートムターゼ欠損症の分子遺伝学的研究(鈴木友和)

ホスホグリセレートムターゼの筋型(M型)サブユニットのゲノム遺伝子のクローニングを行っ

た。この遺伝子は456、181、203bpの3つのエクソンが2つのイントロンによって隔てられた構造をしていた(第2図)。上流に存在するTATAボックスとCCAATボックスの間にある9bpの配列(GGGGCTGGG)は他の酵素の骨格筋特異的サブユニット遺伝子上流にも認められることから、これらの遺伝子の筋特異的発現に参与するエレメントである可能性が考えられる(阪大第三内科臨床遺伝研究室との共同研究)。



第2図 ヒトのM型ホスホグリセレートムターゼ遺伝子
3つのエクソン(▨)と2つのイントロン(□)より成る。エクソンの中黒く塗りつぶされた部分は5'側および3'側非翻訳部分を示す。制限酵素による切断部位をあわせて示す。

D. N-アセチル化多型に関する研究(真下昌己、鈴木友和)

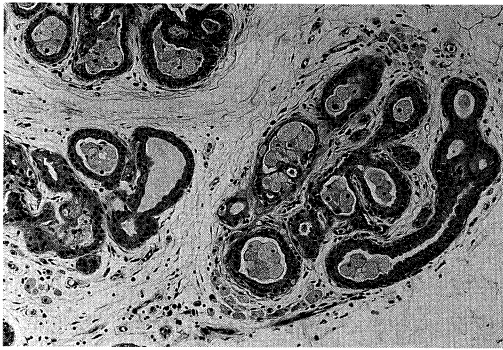
N-アセチル化多型は広汎な薬剤の治療効果や副作用に係るだけでなく、膠原病や癌に対する疾患感受性とも相関する代表的な薬理遺伝形質である。我々はこの多型の分子機構を明らかにする目的で、まず29名のボランティアにイソニアジド経口負荷試験を実施し、その形質型を決定した。次いで夫々の白血球のゲノムDNAをごく最近クローニングされた肝N-アセチルトランスフェラーゼcDNAをプローブとするサザンブロッティングに供し、形質型と遺伝子の対応をつけることができた。この研究結果は、preliminaryではあるが、過去30年に亘り世界の多くの研究者がとり組んだテーマにひとつの終止符をうつものである(東京都神経研 出口武夫博士との共同研究)。

E. HLA からみた乾癆性関節炎の病因解析に関する研究(武藤正彦、鈴木友和)

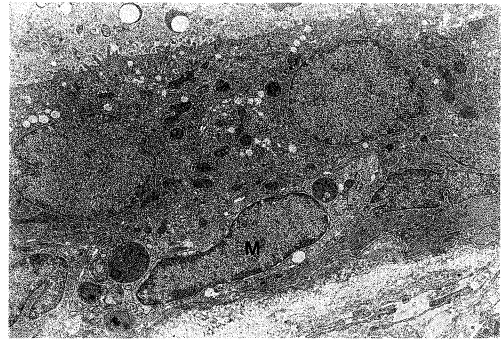
乾癆性関節炎(PA)とHLAとの相関の解析から、HLA-A₂と連鎖した優性遺伝子が本症の発症に関与していることが判明した。次に、HLA-A₂とPAとの相関の生物学的メカニズムを解明するために、アミノ酸配列からHLA-A₂と相同性を有する微生物をコンピュータにより検索した結果、A₂と6個のアミノ酸を共有する微生物として大腸菌が挙げられた。大腸菌由来の膀胱炎が乾癆の増悪あるいは発症因子となり得ることを考え合わせると、HLA-A₂と大腸菌との分子レベルでの相互作用がPAの発症に関与している可能性が推測された(蛋白質工学研究所 藤 博幸博士との共同研究)。

F. アポクリン腺のメタプラシアに関する研究(西村正幸)

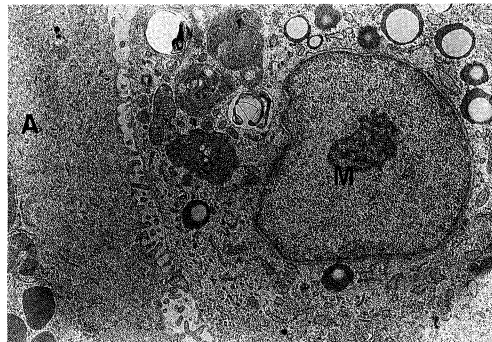
“アポクリン腺のメタプラシア”と呼ばれている変化の本態解明をテーマとして形態学的に研



第3図 アポクリン腺の腺腔内にアポクリン上皮のメタプラシアと考えられてきた泡沫状の細胞質をもつ細胞がみられる。同様の細胞は結合織間にも散見され、アポクリン上皮のメタプラシアという考えでは説明がつかない（ヘマトキシリン-エオシン染色）。



第4図 アポクリン腺上皮壁にマクロファージ(M)が浸潤している。上皮壁をはさみ左上方が管腔で右下方は間質である。



第5図 腺腔内にライソゾーム様顆粒と脂肪滴を豊富にもつマクロファージ(M)がみられ、これが光顕レベルで観察された泡沫状細胞と考えられる。左はアポクリン腺分泌細胞(A)である。

究した結果、この変化は従来考えられているようなアポクリン上皮の化生ではなく、マクロファージが自己のアポクリン上皮を攻撃破壊貪食したものであることを明らかにした(第3、4、5図)。

G. 肉芽腫症の免疫薬理学的研究 (西村正幸)

活性型ビタミン D₃ の肉芽腫症に対する影響をテーマに研究し、肉芽腫の大きさ、酵素活性(アンジオテンシン転換酵素) および脾臓リンパ球の T・B 比、T 細胞サブセットの比率に影響を及

ぼすことを示唆する所見を得た。

業績目録

原著論文

1. Tsujino S., S. Sakoda, R. Mizuno, T. Kobayashi, T. Suzuki, S. Kishimoto, S. Shanske, S. DiMauro, and E.A. Schon : 1989. Structure of the gene encoding the muscle-specific subunit of human phosphoglycerate mutase. *J. Biol. Chem.* 264 : 15334-15337.
2. Muto M., N. Yasuda, K. Urabe, M. Mashimo, H. Kimura, T. Suzuki, Y. Nakamizo, C. Asagami, and T. Sasazuki : Genetic profiles of psoriasis vulgaris : Family and population study. *Proceedings of 5th Japan-Korea Dermatological Joint Meeting.* in press.
3. Nishimura M., A. Urabe, and Y. Hori : 1989. Nature of so-called "metaplasia of the apocrine epithelium" -Macrophages attack the apocrine epithelium-. *Am. J. Dermatopathol.* 11 : 563-569.
4. Takano Y., M. Nishimura, A. Urabe, H. Hayashi, and T. Toshitani : 1989. Malignant hidroacanthoma simplex. *J. Dermatol. (Tokyo)* 16 : 59-62.
5. Nishimura M., T. Matsuda, M. Muto, and Y. Hori : Plasma cell orificial mucositis of the glans penis. *Int. J. Dermatol.* in press.
6. 山本貴弘 西村正幸 木村秀人。1989。エビプロスタットと片仔廣（漢方薬）の併用による多形紅斑型薬疹、皮膚臨床、31 : 505-508。
7. 武藤正彦 西村正幸 橋本裕之。1989。毛の脱落を伴った Lentigo maligna melanoma 一症例報告および眼瞼部悪性黒色腫の統計的考察一、皮膚臨床、31 : 587-590。
8. 高野美香 林紀孝 利谷昭治 曾爾彊 西村正幸。外傷後に生じた血管腫、臨床皮膚、印刷中。
9. 西村正幸。18年間にわたって四肢に再発をくりかえしている T細胞リンパ腫、皮膚のリンフォーマⅨ、山田瑞穂編、印刷中。
10. 高野美香 林紀孝 利谷昭治 曾爾彊 西村正幸。分子遺伝学的に証明された慢性骨髄単球性白血病と T細胞リンパ腫の合併例、皮膚のリンフォーマⅨ、山田瑞穂編、印刷中。
11. Nishimura M : 1989. Eosinophilic pustular folliculitis effectively controlled with topical indomethacin. *Int. J. Dermatol.* 26 : 206.
12. Nishimura M., M. Mashimo, Y. Suzuki, T. Suzuki, and Y. Hori : 1989. Digital arterial occlusions without acral ischemic change as the first manifestation of polycythemia vera. *Arch. Dermatol.* 125 : 1439.
13. Nishimura M., and Y. Hori : Late onset neurofibromas developed in a patient with psoriasis vulgaris during PUVA treatment. *Arch. Dermatol.* in press.
14. 松田哲男 西村正幸。1989。基底細胞母斑症候群、西日皮膚、51 : 431-432。

総説および著書 (分担執筆)

1. 鈴木友和：1989。アミロイドポリニューロパチー。神経研究の進歩、33：312-318。
2. 鈴木友和：1989。L-threo-DOPS による神経性起立性低血圧の治療。代謝 臨時増刊号「脳代謝とその異常」26：305-309。
3. 鈴木友和：1989。起立性低血圧。重要となるノルエピネフリンの動態。Mebio 6：90-96。
4. 鈴木友和：1989。臨床遺伝学の最近の進歩。大分県医学会雑誌 7：101-104。
5. 西村正幸、占部篤道、堀嘉昭：1989。腋窩のアポクリン腺癌。皮膚病診療11：793-796。
6. 西村正幸：1989。腋窩の乾癬。皮膚病診療11：796-770。
7. 西村正幸：1989。顔面の湿疹皮膚炎 —診断と治療—。大分医学 8：1-6。
8. 西村正幸：肉芽腫症。“皮膚の始酸球浸潤とその周辺” 編集吉田彦太郎、津田真五、監修安田利顕。臨床医薬研究会。印刷中
9. 鈴木友和：1989。臨床遺伝学。医学生のための卒後進路ガイダンス。卒後進路ガイダンス編集委員会編。pp.66-67。金芳堂。
10. 鈴木友和：1990。自律神経機能の把握と起立性低血圧。低血圧の診断と治療。pp.143-153、メディカルトリビューン。

学会発表

a. 国際学会

1. Nishimura M, A. Hara, M. Muto, and H. Nojima : 1989. "Effects of oral administration of 1α (OH) D_3 on serum and tissue angiotensin converting enzyme activity in murine schistosomiasis. "ESDR-JSID-SID Tricontinental Meeting. April, Washington, D. C.
2. Nishimura M, A. Hara, M. Muto, and H. Nojima : 1989. "Induction of granuloma angiotensin-converting enzyme by oral administration of 1α (OH) D_3 in murine schistosomiasis." 1st World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders Meeting. October, Estril-Lisbon coast.
3. Muto M, N. Yasuda, K. Urabe, M. Mashimo, H. Kimura, T. Suzuki, Y. Nakamizo, C. Asagami, and T. Sasazuki : 1989. "Genetic profiles of psoriasis vulgaris : Family and population study." The 6th Japan-Korea Joint Meeting of Dermatology. November, Tokyo.

b. 国内学会 (総会)

1. 東 強、鈴木友和、佐古田三郎、水野隆三、辻野精一、小林智則、岸本 進、平賀定一、松原 毅、吉田 茂：1989。起立性低血圧患者における無拘束下血圧日内変動とそれに及ぼす L-threo-DOPS の影響、第30回日本神経学会総会、5月、水戸。
2. 佐古田三郎、水野隆三、辻野精一、東 強、岸本 進、有田憲生、安達栄治郎、鈴木友和：1989。運動ニューロン病の1例における抗脊髄前角細胞抗体について—第一報、第30回日本

神経学会総会、5月、水戸。

3. 辻野精一、佐古田三郎、水野隆三、小林智則、岸本 進、鈴木友和：1989。ホスホグリセレートムターゼ筋特異型サブユニットのゲノム遺伝子構造とプロモーター領域の解析、第30回日本神経学会総会、5月、水戸。
4. 水野隆三、佐古田三郎、辻野精一、東 強、岸本 進、鈴木友和：1989。遺伝子工学的手法による異常トランスサイレチン (Val³⁰ → Met) 産生の試み—動物細胞を用いて、第30回日本神経学会総会、5月、水戸。
5. 鈴木康代、中辻裕司、鈴木友和：1989。変異トランスサイレチンの単離同定にもとづく家族性アミロイドポリニューロパチー血漿診断法の微量化、日本人類遺伝学会第34回大会、10月、松江。
6. 辻野精一、佐古田三郎、水野隆三、小林智則、岸本 進、鈴木友和：1989。ホスホグリセレートムターゼ骨格筋特異型サブユニット (PGAM-M) のゲノム遺伝子構造と5'側隣接領域の解析、第62回日本生化学会大会、11月、京都。
7. 西村正幸、武藤正彦、野島尚武：1989。1 α (OH)D₃経口投与のマウスの生体免疫系への影響。第88回日本皮膚科学会総会、5月、金沢。

c. 国内学会 (地方会)

1. 鈴木康代、中辻裕司、真下昌己、鈴木友和：1989。周期性四肢麻痺で発症し、尿細管性アシドーシス、シェーグレン症候群が発見された一例、第206回日本内科学会九州地方会、9月、熊本。
2. 西村正幸：1989。顔面の湿疹・皮膚炎—診断と治療—。大分県医師会平成元年度臨床医学研修会、6月、大分。
3. 武藤正彦、真下昌己、西村正幸：1989。一部に悪性変化をみとめた eccrine poroma、第41回日本皮膚科学会西部支部総会学術大会、10月、久留米。

その他

1. 鈴木友和、辻野精一、東 強、佐古田三郎：高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症症候群の病態と病因に関する研究。厚生省特定疾患難病の宿主要因調査研究班昭和63年度研究報告書、1989。pp.114-117。
2. 鈴木友和、東 強、辻野精一、水野隆三、小林智則、佐古田三郎：L-threo-DOPS 長期療法における臨床薬理学的問題点、II. 無拘束下血圧日内変動の検討、厚生省特定疾患運動失調症調査研究班昭和63年度研究報告書、1989、pp.144-146。
3. 延永 正、麻生 幸、矢永尚士、和気徳夫、鈴木友和、藤野喜久命：九大生医研における温泉理学療法の実態。大分県温泉調査研究会報告第40号、1989。
4. 鈴木友和、佐古田三郎：1990。Reversed genetics. 笹月健彦編 難病の遺伝要因解析法、厚生省特定疾患研究「難病の宿主要因」調査研究班、pp. 9-15。