

遺伝学部門

Department of Genetics

当部門においては、ヒトを対象とし、その正常および異常な遺伝形質を分子レベルで解明し、医学の進展に寄与することを目的とする。このために免疫遺伝学、癌、遺伝子病の分野における研究を行った。

人事の異動は以下のとおりである。昭和63年4月より学振研究員として研究に参加していた柳川右千夫が平成元年4月1日より助手に就任した。九州大学大学院医学研究科学生として、岡本安弘、白沢専二、須藤徹、千住覚、土屋邦喜、利谷幸二、吉住秀之が平成元年4月1日より、また中国政府留学生、董瑞平が10月1日より、それぞれ研究に参加している。

1. HLA による免疫応答の遺伝子支配

従来の研究により、HLA の個体差が特定の抗原に対する免疫応答あるいは疾患感受性の個体差を遺伝的に決定していることが明らかとなった。この機序を解明すべく分子生物学的手法を応用してヒトおよび HLA 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを対象として研究を遂行した。ヒトの溶連菌抗原に対する免疫低応答性は、CD8⁺抑制性 T 細胞の誘導を介して、HLA と連鎖した単純優性の遺伝形質として発現されている。この低応答性が数多く存在する HLA 遺伝子の中のどれによって決定されているのかを解析するために、低応答性と相関の強い HLA を DNA レベルで同定し、個々の HLA 遺伝子を単独に発現した L 細胞トランスフェクタントを用いて機能的解析を行った。その結果、HLA-DQ が低応答性の発現に重要な役割を果たしているという従来の作業仮説を支持する結果を得た。同様の解析を、予防接種により計画的な感作が成立し、抗原の構造も明らかな B 型肝炎ウイルス S (HBs) 抗原に関しても行い低応答性と強く相関する HLA ハプロタイプを同定した。さらにインスリン依存性糖尿病、橋本病、およびグレーブス病などの自己免疫性内分泌疾患と強く相関する HLA 遺伝子を DNA レベルで解析した。

制約の多いヒトを対象とした研究に突破口を開くべく作製した HLA-DQw6 トランスジェニックマウス (DQw6-B6) では、発現された DQw6 分子が主要組織適合抗原としての機能を有していることが昨年までの研究により明らかとなっている。DQw6-B6 に生じた免疫学的変化の解析を続行したところ、DQw6 分子の断片がマウスのクラス I 分子と結合している可能性が、これを特異的に認識する CD8⁺細胞傷害性 T 細胞の存在により示された。DQw6 遺伝子はインスリン依存性糖尿病、橋本病あるいは慢性関節リウマチと負の相関を示すことより、これらの疾患への抵抗性を決定していると考えられる。そこで、上記の疾患のモデルマウスを DQw6-B6 と交配することにより前者に DQw6 遺伝子を導入し、疾患感受性に及ぼす DQw6 遺伝子の影響を検討した。

また新たに HLA クラス II トランスジェニックマウスを数系統樹立した。

以下にそれぞれの研究成果を示す。

1. A. HLA-DQ にコントロールされた溶連菌壁抗原に対する免疫低応答性の解析 (上川路信博、吉住秀之、木村彰方、西村泰治、笹月健彦)

我々は、健康人の溶連菌壁抗原 (SCW) に対する免疫低応答性が HLA に連鎖した遺伝子により単純優性遺伝形質として発現することを家系調査により明らかにしてきた。また、単クローン抗体を用いた実験により HLA-DQ が低応答性を、HLA-DR が応答性をコントロールしている可能性及び、低応答性に CD8⁺T 細胞が関与している可能性を示してきた。そこで低応答性を規定している DQ 対立遺伝子を同定するために、DNA タイピングを行い、SCW に対する免疫応答性を検討した。DQA1*0102 (DQw6)、DQA1*0103 (DQw6)、DQB1*0601 (DQw6) が溶連菌に対する低応答群と相関すること、及び、DQA1*0301 (DQw3、DQw4) が高応答群と相関することが明らかになった。また、低応答性と相関のあるハプロタイプと高応答性と相関のあるハプロタイプのヘテロ接合体である DQA1*0102 または DQA1*0103/DQA1*0301 のドナーの応答性は、DQA1*0102 ないし DQA1*0103 のホモ接合体同様、低い応答性を示し、優性形質として低応答性を支配する免疫制御遺伝子の存在が家系調査同様確認された (図 1)。

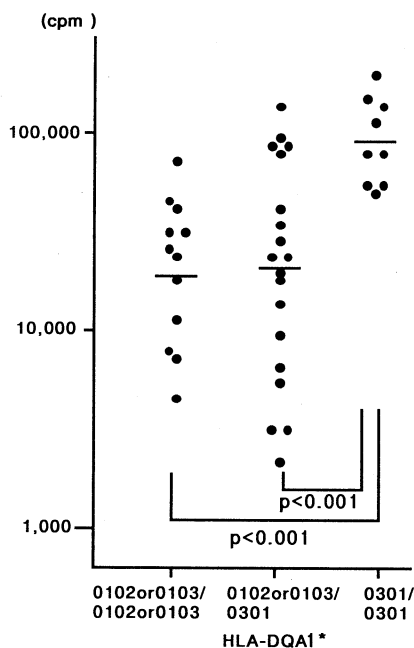


図 1 低応答性を支配する HLA DQ 対立遺伝子の免疫抑制効果

HLA-Dw12 (DR2-DRw (-) -DQw6 (DQA1 * 0103, DQB1 * 0601) /Dw15 (DR4-DRw53-DQw4 (DQA1*0301, DQB1*0401)) のヘテロ接合体で、SCW 抗原に対する低応答者のドナーより、抗原特異的 T 細胞を樹立し、DR2 (AB1), DR2 (AB5), DQw6, DR4, DRw53, DQw4 のうち、いずれの分子が T 細胞に抗原提示を行っているのかを検討した。T 細胞株を抗原の存在下に、DQw6, DR2 (AB1), DR4 形質転換細胞と混合培養した場合に増殖反応が認められ、これらのクラス II 分子に拘束された T 細胞の存在が確認された (図 2 a)。DQ に関してみると、低応答群と相関に認められた DQw6 のみ、抗原提示分子として機能しており、高応答群と相関のある DQw4 に拘束された T 細胞は認められず、DQw6 により抗原提示された T 細胞の低応答性への関与が考えられた。この T 細胞株を、DQw6 のみあるいは、DR4 のみを共有する アロ PBL をそれぞれ抗原提示細胞として培養することにより、DQw6 単独あるいは、DR4 単独に

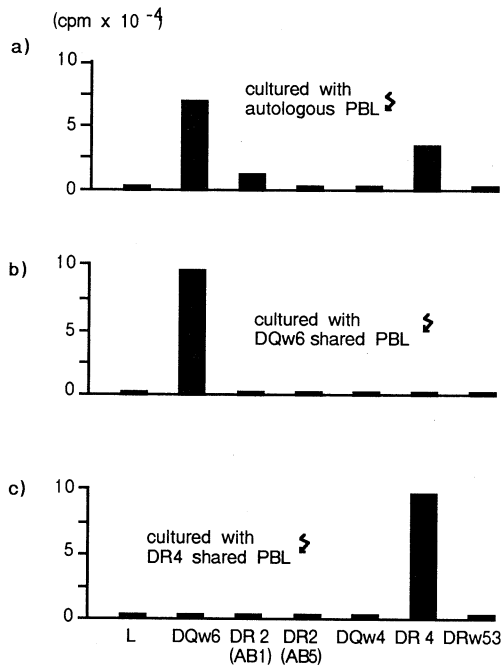


図2 DQ及びDRに拘束されたSCW特異的T細胞株

拘束されたT細胞を分離した。得られたT細胞株は、それぞれ、DQw6形質転換細胞+SCW (図2b)あるいは、DR4形質転換細胞+SCWの存在下においてのみ増殖反応を示した(図2c)。

アロ抗原提示細胞と培養して得られたDQw6あるいはDR4拘束性T細胞株には、いずれもCD8⁺T細胞が少量存在していたが、再び自己のPBLを抗原提示細胞として培養すると、DQw6拘束性T細胞株では、CD8⁺T細胞の割合が、時間経過と共に増大したのに対し、DR4拘束性T細胞株では、時間経過と共にCD8⁺T細胞の割合は徐々に減少した(図3)。つまり、DQに拘束されたCD4⁺T細胞は、DRに拘束されたCD4⁺T細胞に比べ、より効果的にCD8⁺T細胞を活性化すると推測された。

DQw6拘束性T細胞株の中で増殖してきたCD8⁺T細胞の免疫抑制活性を、CD4⁺T細胞にCD8⁺T細胞を種々の割合で加え1週間培養した後の生細胞数と、その中のCD4⁺T細胞の割合より検討した。CD8⁺T細胞とCD4⁺DR4拘束性T細胞株を、APCとして自己のディッシュ付着細胞、SCW、IL-2と共に培養した。7日間培養後に回収されるCD4⁺T細胞は、最初に加えたCD8⁺T細胞の量が多くなるにしたがい減少していった(図4)。すなわち、今回得られたDQ拘束性T細胞に依存するCD8⁺T細胞は、CD4⁺T細胞と培養するとCD4⁺T細胞の増殖を明らかに抑制し、免疫抑制に関与するT細胞であると推測された。

1. B. HBs ワクチンに対する免疫応答の遺伝子支配

(波多江健、大久保亮子、上川路信博、木村彰方、西村泰治、笹月健彦)

HBs ワクチン接種後の抗体産生とHLA抗原の相関についての集団調査とHLA分子の機能を解析した。まず血漿由来のワクチンを20 μ gずつ0ヵ月、1ヵ月、6ヵ月に皮下接種し、最終接種後1ヵ月目に血清を検定し応答者と低応答者に集団をわけた。図1に抗血清によるHLAの解

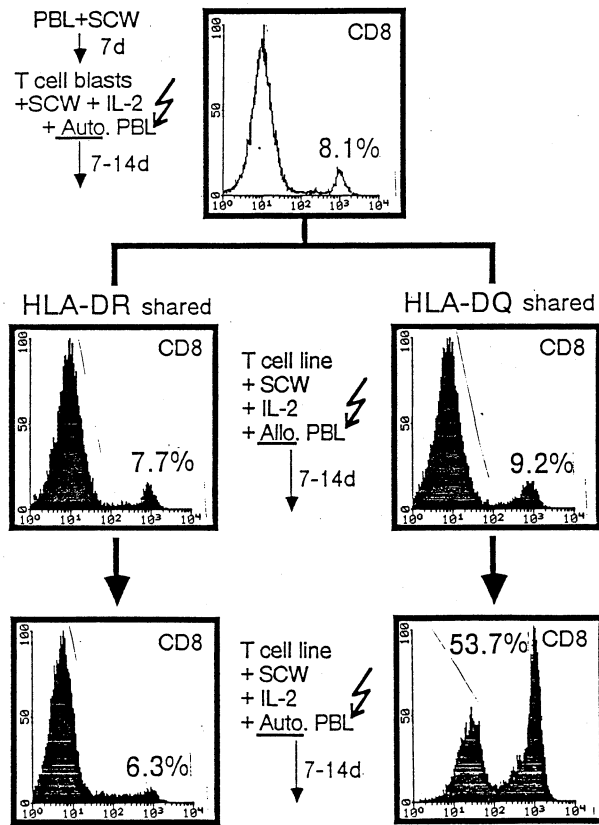


図3 CD8陽性細胞の増殖へのDQ、DRの効果

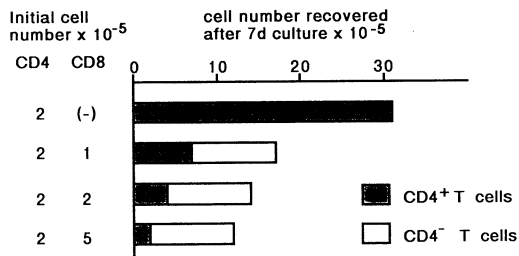


図4 CD8陽性T細胞によるCD4陽性T細胞の増殖抑制

析の結果、有意差を認めた対立遺伝子を示す。低応答者では Dw15ハプロタイプに連鎖する Bw54、DR4、DRw53、DQw4が増加し、一方 Dw1ハプロタイプの B7、DR1、DQw1が減少していた。これらの結果から、HBs 抗原に対する応答性は、ハプロタイプによって決まっていることが考えられた。つぎに DNA レベルでの解析を行った。検査は、PCR 法により HLA 遺伝子を増幅し、各対立遺伝子に特異的なオリゴマーとのドットハイブリダイゼーションをおこない、DQA、DQB、DPB について解析した。応答者集団は、DQA は DQA1*0301 との相関を、DQB では、DQB1*0401 との強い相関を認めた。(表 1, 図 5) これらの DQA1*0301 および DQB1*0401 からは Dw15

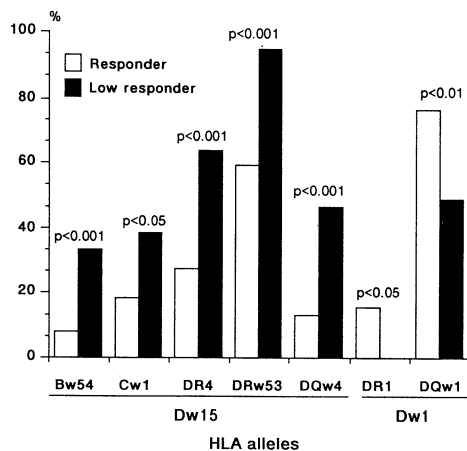
表 1 Association between HLA and immune response to HBs vaccine

HLA DNA typing	Low responder N=30 (%)	High responder N=49 (%)	Relative incidence	χ^2
DQA1*0101	2 (6.7)	13 (26.5)	0.20	3.57
0103	8 (26.7)	24 (49.0)	0.38	3.84*
0301	27 (90.0)	27 (55.1)	7.33	10.48**
DQB1*0501	1 (3.3)	9 (18.4)	0.15	2.57
0601	8 (26.7)	22 (44.9)	0.45	2.63
0401	16 (53.3)	7 (14.3)	6.86	13.75***

DQA1*0101-DQB1*0501	1 (3.3)	9 (18.4)	0.15	2.57
DQA1*0103-DQB1*0601	8 (26.7)	22 (44.9)	0.45	2.63
DQA1*0301-DQB1*0401	16 (53.3)	7 (14.3)	6.86	13.75***

* : $p < 0.05$ DQA1*0101-DQB1*0501 : DQw5-DR1 (Dw1), DRw10
 ** : $p < 0.01$ DQA1*0103-DQB1*0601 : DQw6-DR2 (Dw12), DRw8 (DB7)
 *** : $p < 0.001$ DQA1*0301-DQB1*0401 : DQw4-DR4 (Dw15)

Association between HLA and low responsiveness to HB vaccine



Phenotype frequency 図 5

ハプロタイプの DQw4 が分子として形成され、この結果は血清学的検査を裏付ける結果となった。なお DPB とは相関を認めなかった。

次に HBs 抗原の認識が、どのような機構により行われているかを知るために、ワクチン接種者の末梢血より単核球を採取し、その増殖が、HLA クラス II 分子のいずれに拘束されているかを研究した。ブロッキングにより、抗原特異的な細胞の増殖は、抗 DR モノクローナル抗体により最も強く阻止された (図 6)。解析をすすめるため、HBs 抗原特異的な T 細胞株を樹立した。

Effects of monoclonal antibodies on the proliferative response of PBL to HBs Ag

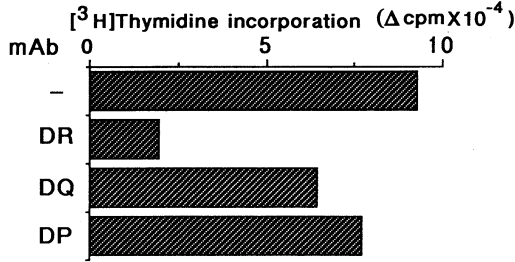


図 6

Effects of monoclonal antibodies on the proliferative response of T cell line, B7-2 to HBs Ag

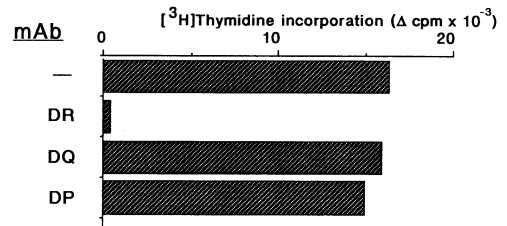


図 7

Recognition of HBs-Ag in the context of HLA DR molecule expressed on L cell transfectants by T cell line, B7-2

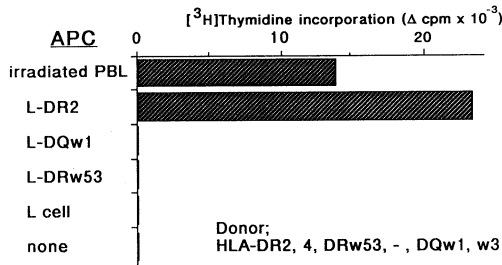


図 8

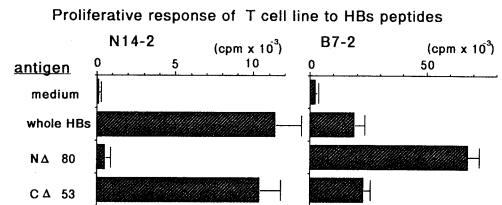


図 9

得られたT細胞株を irradiation した autologous-PBL と抗原とともに3日間培養し、その12-18時間前にトリチウムラベルしたサイミジンを加えることによりその増殖能を測定した。この株も、抗 DR モノクローナル抗体により増殖が阻止されることが分かった (図 7)。これらから、抗原特異的な増殖は DR 分子により支配されていることが考えられた。モノクローナル抗体を用いた増殖活性への影響をみる実験は、間接的な拘束性の証明でしかないため、直接的な各 HLA 分子の働きを証明するために、HLA クラス II 分子を発現したマウス L 細胞を抗原提示細胞として T 細胞株の増殖を調べた。この結果、DR2 のみに反応が見られ、他のクラス II 分子に対しては、反応はみられなかった (図 8)。次に、これら細胞株の抗原エピートープを解析するために、HBs 抗原の N 末端の 80 個のアミノ酸あるいは C 末端の 53 個のアミノ酸を欠いたペプチドを抗原とした。N14-2 株では、N 側に特異的なエピートープの存在が考えられた。B7-2 株ではいずれの抗原にも反応が見られ、これからは、複数のエピートープを認識する Mixed cell line である可能性と、中央部分を認識する Cell line である可能性が考えられた (図 9)。これらの細胞株の実験から T 細胞が認識する HBs 抗原のエピートープは複数個存在し、また個体差も存在することが明らかとなった。

1. C. トランスジェニックマウスを用いた、混合リンパ球培養反応によるヒト主要組織適合抗原、HLA-DQw6遺伝子産物に特異的なマウスT細胞の誘導—マウスクラスI抗原に提示されたヒトクラスII抗原を認識するキラーT細胞—

(稲光毅、西村泰治、笹月健彦)

当部門において樹立した、ヒト HLA DQw6 遺伝子を発現したトランスジェニックマウス (DQw6-B6) を用いて、DQw6 分子による混合リンパ球培養反応 (MLR) の誘導機序の解析を行った。

C57BL/6 (B6) と DQw6-B6 における DQw6 分子に対する免疫応答の差異を検討する目的で二次混合リンパ球培養反応を行った。DQw6-B6 において、B6 に MLR をおこしうる DQw6 分子に対して免疫寛容が成立していること、B6 の DQw6 分子に対する MLR は、抗 DQ 単クローン抗体 (mAb) で阻止され (図10)、刺激細胞を DQw6 を発現したヒト末梢血細胞とした場合にも B6 由来の反応細胞は増殖反応を示すことから、この反応は、DQw6 分子そのものに向けられていることが明らかになった。

この DQw6 特異的 T 細胞を株化する過程で、異種クラス II による刺激であるにも関わらず、CD8⁺

細胞の増加を認めため、CD8⁺T 細胞を分離し、

その細胞傷害活性の特異性をクロミウム遊離法を用いて検討した。DQw6-B6 の脾細胞由来の

lipopolysaccharides (LPS) 芽球を標的細胞にした場合、20-30% の特異的傷害活性を認め

たが、B6 由来の LPS 芽球では特異的傷害活性は認められなかった (図11)。H-2^b ハプロタイプ

クラス I 分子による拘束性を検討する目的で、DQw6-B6 と DBA1 と F1 マウスを DBA1 マウス

に戻し交配して得た F2 マウスの脾細胞を標的

細胞を用いて検討した。

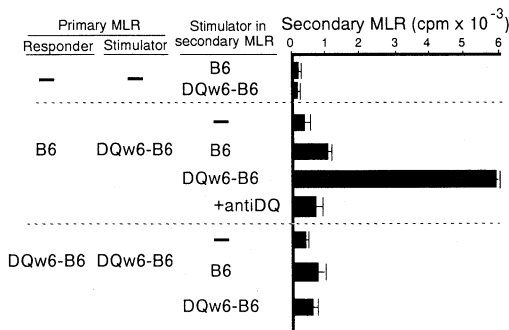


図10

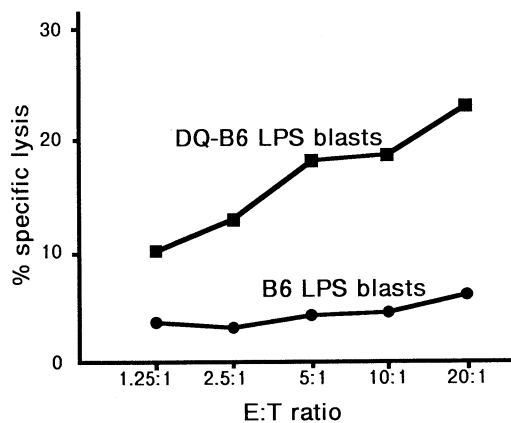


図11

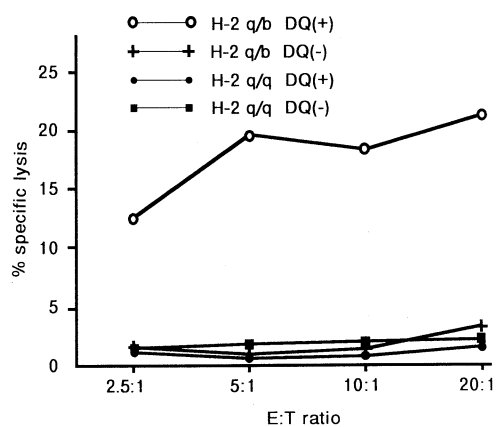


図12

表2 細胞傷害活性の抗体による阻止実験
標的細胞：DQw6-B6 spleen cell LPS blast

mAb	specific lysis	%inhibition
—	53.4%	—
anti-Lyt2.2	14.9	72.1%
HU-11 (anti-DQ)	52.0	2.6
GK1.5 (anti-CD4)	47.1	11.8
anti-K ^b	47.5	11.0
anti-D ^b	3.1	94.2

細胞として用いたところ、H-2^{u/b}DQ(+)のF2マウス由来のLPS芽球のみ約20%の特異的細胞傷害を受けた(図12)。さらにマウスのクラスIに対するmAbを用いた実験でこの細胞傷害反応は、抗D^b、抗Lyt2.2mAbで阻止されたが、抗K^b、抗DQ、抗L3T4mAbでは阻止されなかった(表2)。以上の結果からこのCD8⁺T細胞株は、マウスのクラスIであるH-2D^bに拘束され、導入されたDQw6遺伝子産物、DQw6ペプチドを認識しているものと考えられた。

1. D. HLA DQw6 遺伝子のマウス・コラーゲン誘導性関節炎に対する抑制効果

(川原田富朗、岡本安弘、稲光毅、西村泰治、笹月健彦)

慢性関節リウマチ(RA)患者ではDR4-DRw53-Dw15-DQw4ハプロタイプの有意な増加および、DR2-DQw6ハプロタイプの有意な減少が認められており、前者は疾患感受性を、後者は疾患抵抗性を支配していると考えられる。コラーゲン誘導性関節炎(CIA)はRAの動物モデルのひとつと考えられ、CIAはII型コラーゲン(CIⅡ)を、ある種のマウス、ラット、サル等に免疫することにより誘発できる慢性多発性関節炎である。マウスのCIAの感受性はMHC Class II遺伝子であるI-A領域に支配されている。今回我々は、CIAの発症におよぼすDQw6遺伝子の効果を検討する目的で、DQw6遺伝子を導入したトランスジェニックマウスDQw6-B6(I-A^b)とCIA好発系であるDBA/1Jマウス(I-A^q)とを交配し、その子孫におけるCIAを検討した。マウスに、CIⅡを免疫し、関節炎発症状況の観察および血清採取を行い、ELISA法にて抗CIⅡ特異IgG抗体価(抗-CIⅡ-IgG)を測定した(図13、14)。DBA×DQw6-B6のF1はDQw6(+)、I-A^{u/b}とDQw6(-)、I-A^{u/b}とに分けられるが、F1ではDQw6(-)群に比べ、DQw6(+)群において関節炎発症率および抗体価(CIⅡ免疫後5W)の有意な減少が認められた。2群間比較での関節炎発症率は、DQ(-)群66.7%対DQ(+)群35.5%、(P<0.05)であり、抗体価ではDQ(-)群456.0±299.7μg対DQ(+)群193.0±160.9μg、(t=3.65、P<0.01)であった。戻し交配群(Back cross; DBA×DQw6(+)F1)では、I-A^{u/b}、DQw6(+)とI-A^{u/b}、DQw6(-)との2群間で比較すると、関節炎発症では、DQ(-)群88.8%対DQ(+)群62.5%(P<0.17)で

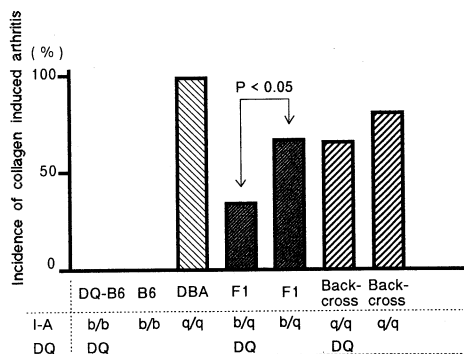


図13

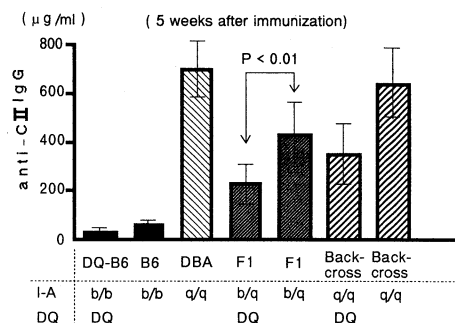


図14

あり、抗体価ではDQ(-)群 $483.7 \pm 291.5 \mu\text{g}$ 対DQ(+)群 $388.0 \pm 244.0 \mu\text{g}$ ($t=1.70$, $P<0.10$)と、関節炎発症率および抗体価において、I-A^{q/b}、DQw6(-)群に比し、I-A^{q/b}、DQw6(+)で減少傾向が認められたが、有意ではなかった。

つまり、F₁においては、DQw6遺伝子の発現が、関節炎発症および抗-CII-IgG産生に、抑制的に作用することが、統計学的有意差をもって観察された。その機序としては、優性形質として低応答性が獲得されたことより、DQw6遺伝子の発現によるコラーゲン反応性T細胞レパトワの減少あるいは抑制性T細胞の誘導などが考えられ、今後これらを検討する予定である。戻し交配群では統計学的有意差がみられなかったが、これはMHC以外の遺伝子群の個体差によると考えられた。CIAの誘導に関しては入部英明先生(九大・歯・生化)の御指導および御協力を頂いた。

1. E. HLA-DQw1 (DQw6) 遺伝子導入マウスを用いた実験自己免疫性甲状腺炎の解析 (品川裕利、稲光毅、木村彰方、西村泰治、笹月健彦)

以前に行った橋本病、Graves病の解析より、HLA-DQw1がこの2つの甲状腺自己免疫疾患に対する抵抗性を規定していることが示唆された。そこでDw12ハプロタイプ由来のDQw1 (DQw6) 遺伝子導入C57BL/6 (DQ-B6) マウスを用いて実験自己免疫性甲状腺炎多発系であるC3H/He

Mice used for Experimental Autoimmune Thyroiditis

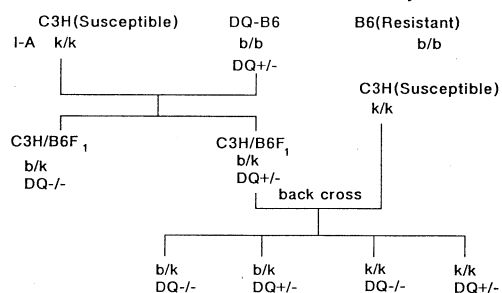


図15

(C3H) マウスとの間でF₁を作成し、そのF₁をさらにC3Hに戻し交配することにより、I-A^k表現型及びDQw6の有無で4群に分けられるバッククロスプロジェクトを得た(図15)。

マウス甲状腺抽出物100 μgを1週間の間隔で2回免疫し、初回免疫時より4週後に甲状腺組織病変とサイログロブリンに対する血清抗体価をELISA法を用いて測定した(図16)。血清抗体価はC3Hが高応答性、B6、DQ-B6は低応

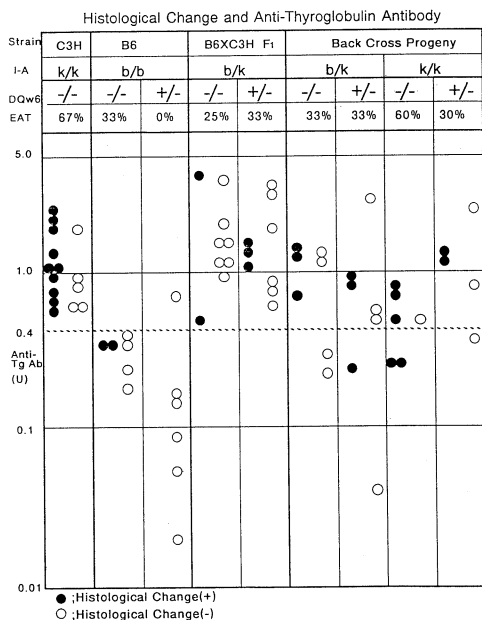


図16

答性であった。F1及びバッククロスプロジェニーはすべて高応答性を示し、血清抗体価の上昇はI-A^kの存在によって規定されていると考えられた。組織病変の発症率はC3Hが高応答性、B6、DQ-B6は低応答性、F₁及びバッククロスプロジェニーはI-A^{b/k}でDQw6陰性のバッククロスプロジェニー以外はすべて低応答性を示した。このことより組織病変の発症はI-A^bの存在によって抑制されることが考えられた。

いずれの場合にもHLA-DQw6遺伝子の効果は明らかでなく、今後の検討が必要と考えられた。

1. F. HLA クラス II 遺伝子を導入したマウスの樹立

(福井宣規、稲光毅、木村彰方、西村泰治、笹月健彦)

日本人集団においてDR2-DQw6-Dw12ハプロタイプとDR4-DQw4-Dw15ハプロタイプは共に典型的なハプロタイプであり、多くの自己免疫疾患の感受性、抵抗性を規定していると考えられる。今回新たにDRA、DR4B、DQ4A、DQ4B 遺伝子をC57BL/6の受精卵に導入し、9系統のトランスジェニックマウスを得た。現在これらのマウスにおいてトランスジーンが発現をmRNA、タンパクのレベルで検討中である。

1. G. 日本人インスリン依存性糖尿病 (IDDM) における疾患感受性・抵抗性遺伝子の解析 (福井宣規、木村彰方、西村泰治、笹月健彦)

IDDMはHLA-DQ抗原との相関が指摘されており、近年白人IDDMにおいて、HLA-DQβ鎖の57位のアスパラギン酸の有無が疾患抵抗性の感受性を規定していることが報告された。今回日本人IDDM 45人、健常対照者91人を対象とし、DQB遺伝子のエクソン2の多型に富む領域をPCR法を用いて増幅しSSOを用いて塩基配列を決定した(表3)。DQA1*0301は疾患と強い相関を示した。この対立遺伝子は、白人黒人におけるDR4-DQw8、黒人におけるDR7-DQw2、DR9-DQw2といった疾患感受性ハプロタイプのDQα鎖をコードしている。一方感受性と考えられるDQB1*

表3 日本人における HLA と IDDM の相関

HLA	IDDM (45)	control (91)	R.R.	Pc
DQA1*0301	93.3%	68.1%	6.6	Pc < 0.05
DQB1*04	68.9%	31.9%	4.7	Pc < 0.01
DQA1*0103	13.3%	44.0%	0.2	Pc < 0.01
DQB1*0104	13.3%	44.0%	0.2	Pc < 0.01

Serology			DNA type		amino acid at position 57		IDDM association
DR	DQ	D	DQA	DQB	DR β	DQ β	
4	w4	w15	0301	0401	Ser	Asp	+
9	w9	w23	0301	0303	Val	Asp	(+)
2	w6	w12	0103	0104	Asp	Asp	-

+は正の相関、-は負の相関を示す。DR9-DQw9-Dw23ハプロタイプと IDDM の相関は、今回の我々の研究では認められなかった。

04も抵抗性と考えられる DQB1*0104も共にその57位にアスパラギン酸を有していた。

2. HLA クラス II 抗原遺伝子群の発現制御機構に関する研究

(木村彰方、笹月健彦)

HLA クラス II 抗原は、線維芽細胞、血管内皮細胞、脳グリア細胞等には発現しないが、活性化 T 細胞の産生する IFN γ 等のサイトカインによる誘導性の発現が観察される。免疫反応局所に

Expression of HLA Class II-CAT Constructs in T98G

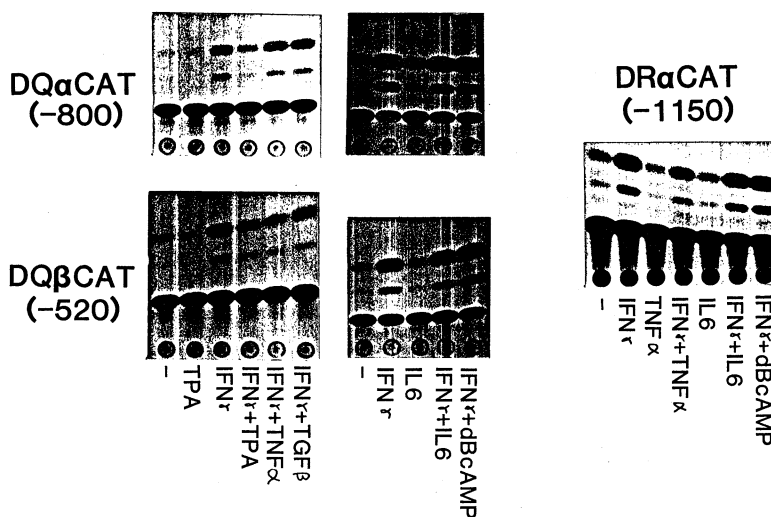


図17

Gel shift analysis of DQA promoter

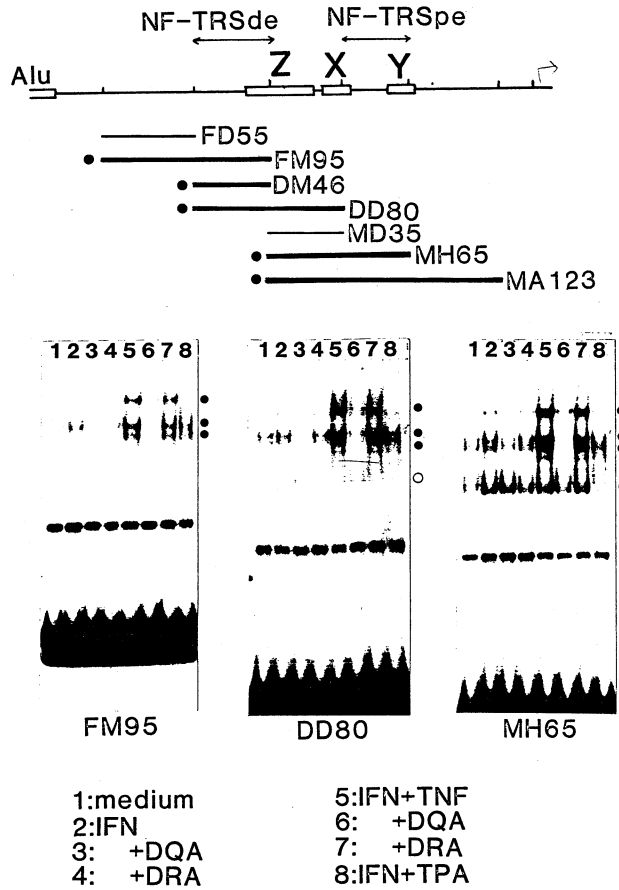


图18

Sequence comparison of the promoter from TNF α inducible genes

	H-2 TF1 site	GGGGATTCCCC	
H - 2 k ^b -177	CAGGGGCT	GGGGATTCCCC	ATCTCCA
IL 2 R α -269	CAACGGCA	GGGGAATCTCC	CTCTCCT
IL - 6 - 82	ATCAAATG	TGGGATTTTCC	CATGAGT
DQA -162	CACAACA	GGGGATTGCC	TGTCTCC
DQA - 93	TCACCATA	GGGGATTTTCT	TAATTGG
	NF κ B consensus	GGGGACTTTCC	

图19

おける細胞間相互のサイトカインによる免疫応答関連抗原の誘導発現は、免疫応答における細胞相互の役割りを理解する上で解明すべき課題の1つである。ことに共通の祖先遺伝子から重複・分岐したクラスII抗原遺伝子群であるHLA-DR, DQ, DPは、それぞれ発現量が全く異なっており、さらに種々のサイトカイン(TNF α 、IL-6)によるその発現調節が異なることから、これらはそれぞれ異なる機能を担うことが推察される。従って、前年度に引き続き、グリオブラストーマT98G細胞株を用いて、TNF α によるDQA遺伝子の特異的転写活性化の分子機構を研究した。

DQA遺伝子プロモーター(-800~+450)・CAT、DRA遺伝子プロモーター(-1150~+30)・CAT、DQB遺伝子プロモーター(-520~+100)・CAT、DRB遺伝子プロモーター(-4500~+30)・CATを作製し、T98Gに導入した後、種々のサイトカインの存在下でCAT活性を測定した(図17)結果、全てのプロモーターは1FN γ によりその転写活性が増加したが、TNF α による増強はDQAプロモーターに限定していた。

DQAプロモーターの種々のDNA断片を、種々のサイトカインで処理したT98G由来の核蛋白と結合することによって、図18に示すように、TNF α によって誘導されるDNA結合核蛋白が、DQAプロモーター-150、-75領域の2箇所に結合することを見出した。メチル化阻害反応実験により、この核蛋白の認識塩基配列は、TNF α によりその発現が誘導される遺伝子(MHCクラスI抗原、IL-2レセプター、IL-6)のエンハンサーと類似していた(図19)。このことより、この核蛋白(NF-TRS)はH2TF1/NF κ Bファミリーに属すると考えられ、合成オリゴヌクレオチドを用いた実験もこの考えを指示した。現在、DQA転写制御におけるNF-TRSの意義を検討している。

3. A. HLA-DQA、DQB遺伝子の多型性の検討

(木村彰方、千住覚、波多江健、董瑞平、笹月健彦)

HLAクラスII遺伝子群は著明な遺伝的多型性を示すが、その多型性は主に抗原結合部位である第1細胞外ドメインに集中している。従って、この部分をコードする第2エクソン部分をPCR法を用いて増幅し、各アレルに対応する合成オリゴヌクレオチド(SSO)をプローブとしたドットプロットハイブリダイゼーションを行なうことにより、各個人の遺伝子型を決定すること(HLA-DNAタイピング)が可能であり、また集団における多型性を明らかにできる。この方法により、従来の血清学的HLAタイピングでは区別できなかったアレルを更に細分化することが可能となり、疾患との相関等がより詳細に検討できる。

本年度は、まずDQA-DQB遺伝子のDNAタイピングを目的とした。表3に示すようなDQA10種、DQB13種のSSOを用いた。健常人および種々の自己免疫疾患患者に対して行った結果を表4に示した。DQA-DQB遺伝子は強い連鎖不平衡にあり、ハプロタイプを形成しているが、それぞれの疾患において異なるハプロタイプが相関することが明らかになった。今後DRB、DPA、DPB遺伝子の多型性を同様の方法により検討することで、それぞれの疾患と第1義的な相関を

表 4

List of DQA-SSO probes

No	Sequence	Td (°C)		Specificity
		3M TMAC	1M NaCl	
1	CACGTAGAACTCCTCATC	58	54	0101
2	CACGTAGAACTGCTCATC	58	54	0102,0103,0501
3	CTCCTTCCTCTCCAGGTC	58	58	0101,0102,0201,0301
4	GTCTCCTTCTTCTCCAGG	58	56	0103
5	CAGAGGCAACTTCCAGAC	58	56	0201
6	ATCTTCTAAATCTGCGGA	58	50	0301
7	TCAGACTGTTCAAGTTAT	58	48	0501
8	CGTAGAACTGCTCGTCTC	58	56	0401,0601
9	TCATGGGTGTACTGGCCA	58	56	0101,0102,0401,0501
10	TCATGGGTGAACTGGCCA	58	56	0103,0201,0601

List of DQB-SSO probes

Name	Sequence	Td (°C)		Specificity
		3M TMAC	1M NaCl	
2341	GGGACCGAGCTCGTGC	56	58	0401
2611	GGGTGTGACCAGACACAT	57	58	0501,0502,0503
2614	GCGTTATGTGACCAGATAC	59	58	0601,0301
2615	CGTCTTGTGACCAGATAC	58	56	0602,0302,0303
2617	CGTCTTGTAAACCAGATACA	59	56	0605
5711	GGGGCGCCTGTTGCCGAGT	58	72	0501,0604
5712	GCGGCCTAGCGCCGAGT	57	62	0502
5713	GCGGCCTGACGCCGAGTA	57	64	0503,0601
5715	GCGGCCTGATGCCGAGTA	58	62	0602,0603
5720	GCTGCCTGCCGCCGAG	58	60	0201
5731	TGGGGCCGCTGACGCCGAG	60	74	0301,0303
5732	TGGGGCCGCTGCCGCCGAG	60	76	0302
5740	GCGGCTTGACGCCGAGT	60	60	0401,0402

示す遺伝子を明らかにする予定である。

3. B. HLA-DQB 抗原細胞内ドメインの多型性の検討

(木村彰方、千住覚、笹月健彦)

前年度までに、人類集団を対象として、HLA-DQB 遺伝子第5エクソン（細胞内ドメイン）の利用における遺伝的多型性の存在を明らかにして来た。本年度は、第5エクソンを含む領域をPCR法により増幅し、エクソンを使用するタイプ、使用しないタイプをそれぞれ検出するオリゴヌクレオチドを合成し、これをプローブとして検討した。その結果、DQB1*0503と0601アレルのみがエクソン5を使用し得ることが確認された。更に同様の手法で旧世界猿を調べたところ、

表 5

Frequency of DQA1-DQB1 haplotype in autoimmune diseases

DQA1*	DQB1*	DQ	ass. DR-D	Control	IDDM	RA	Hashi	Graves	MCTD	Silicosis	Aortitis
0101	0501	w5	1, w10	18.2%	11.8	16.2	8.8	1.9*	14.7	20.4	4.2
0101	0502	w5	w6	1.5	0	0	0	0	0	0	4.2
0101	0503	w5	w14(Dw9)	3.8	0	2.7	7.0	13.0	2.9	8.2	4.2
0102	0602	w6	2(Dw2)	15.2	5.9	8.1	3.5	14.8	8.8	24.5*	25.0*
0102	0604	w6	w13(Dw19)	9.8	11.8	8.1	10.5	11.1	5.9	4.1	8.3
0103	0601	w6	2(w12)	31.1	8.8*		22.8	13.0*		2.0*	
0103	0601	w6	w8(Dw8.3)	12.9	8.8	27.0	22.8	16.7	44.1	16.3	75.7*
0103	0603	w6	w13(Dw18)	0	5.9	0	0	0	0	6.1	0
0201	0201	w2	7	0.8	0	0	3.5	0	2.9	0	0
0301	0301	w7	4	4.5	2.9	10.8	7.0	0	11.8	4.1	12.5
0301	0302	w8	4	13.6	5.9		5.3	11.1		12.2	
0301	0302	w8	w8(Dw8.2)	0.8	14.7*	8.1	3.5	1.9	14.7	2.0	16.7
0301	0303	w9	9	27.3	35.3		33.3	38.9		30.6	
0301	0303	w9	5(NJ28)	0.8	0	40.5	1.8	1.9	52.9*	0	20.8
0301	0401	w4	4(Dw15)	28.0	61.8*	64.9*	36.8	38.9	14.7	49.0	8.3
0301	0402	w4	4, w8(Dw8.2)	0.8	2.9	0	1.8	3.7	0	0	0
0401	0302	w8	w8(Dw8.2)	3.0	0	2.7	0	0	0	0	0
0401	0402	w4	w8(Dw8.1)	3.8	2.9	0	1.8	1.9	2.9	4.1	0
0402	0201	w2	3	0.8	2.9	0	3.5	0	0	0	0
0402	0301	w7	5	10.6	5.9	8.1	15.8	18.5	14.7	6.1	4.2
0403	0301	w7	w8(Dw8.3)	2.3	0	0	3.5	3.7	0	0	4.2
no. exam.				132	34	37	57	54	38	49	24

アフリカミドリザルにおいてエクソン5を使用しないアレルが検出されたことにより、このエクソンの不活化は、少なくとも旧世界猿分岐以前にさかのぼることが明らかとなった。

さらに、エクソン5を使用するDQB1*0601遺伝子と使用しないDQB1*0401遺伝子を第4イントロン内で組み換え、エクソン5を使用しないDQB1*0601S遺伝子を作製した。これらの遺伝子を導入した形質転換細胞を樹立し、現在抗原提示能、MLR惹起能を検討することで、第5エクソン使用における多型性の生物学的意義を明らかにしたい。

4. 家族性大腸ポリポーシスの遺伝学的解析

(佐々木雅之、柳川右千夫、占部和敬、利谷幸治、白澤専二、笹月健彦)

高発がん性遺伝性疾患である家族性大腸ポリポーシス (FPC) の発症を規定する主遺伝子および発がんに関与する遺伝子の解明を目的として以下の解析を行った。

4. A. 大腸腫瘍における P53遺伝子の変異

FPC および非遺伝性の大腸がんにおいて第5、14、17、18、22の各染色体に高頻度のヘテロ接合性の消失を検出し、これらの染色体上にがん抑制遺伝子の存在を示唆してきた。その中で第

17染色体短腕に位置する P53遺伝子が、がん抑制遺伝子の候補として注目されている。P53DNA をプローブとして RFLP 解析を行い、FPC および非遺伝性の大腸がんで高頻度のヘテロ接合性の消失を認めた (表 6)。残存する P53遺伝子について、exon5から exon7の領域の塩基配列を検索し FPC 由来の腺腫で 2 例 (1例は13塩基の欠損、1例は点突然変異)、大腸がんで 1 例 (点突然変異) について、変異を同定した。以上の結果は、本症における腺腫の形成およびがんへの進展にも P53遺伝子が重要な役割を果たしている可能性を示唆している。

表 6 Loss of Heterozygosity in Colorectal Tumors
<probe> p53cDNA
<enzyme> Ban II

FPC		NPCC
adenoma	carcinoma	carcinoma
3/22 (14%)	5/9 (56%)	3/7 (43%)

4. B. がん抑制遺伝子の解析

FPC 主遺伝子が第 5 染色体長腕 (5q21-22) に位置することが報告され、また大腸がんでは第 5 染色体のヘテロ接合性の消失が高頻度に認められている。本症主遺伝子の役割あるいは第 5 染色体のがん抑制効果を検討する目的にて、正常ヒト第 5 染色体を大腸がん細胞株 SW620 に微小核融合法を用いて移入を行った。第 5 染色体を移入した 3 種の SW620 クローンはいずれも親細胞株に比較して *in vitro* での腫瘍増殖速度の低下を認めた (図 20)。このことより、第 5 染色体上に FPC の主遺伝子も含めてがん抑制効果を持つ遺伝子の存在が示唆された。

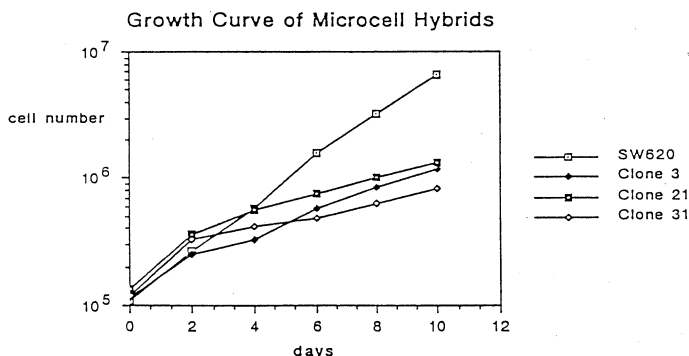


図 20

6. 特発性心筋症の遺伝要因の解析

(西宏文、木村彰方、笹月健彦)

特発性心筋症 (肥大型心筋症、拡張型心筋症) の発現に関与する遺伝要因の解明を目的として以下の解析を行った。

a) 肥大型心筋症 (HCM)

肥大型心筋症は、常染色体単純優性遺伝に従うと考えられている。久留米大学医学部第三内科 (戸

表7

Linkage Analysis of HCM (Lod score)

Locus	Probe	Chromosome	Enzyme	Recombination Fraction						
				0.00	0.001	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4
D1S57	pYNZ2	1p	TaqI	-14.21	-10.12	-2.08	-0.79	0.11	0.27	0.17
MYCL	L-myc	1p	EcoRI	-2.47	-1.79	-0.22	0.00	0.12	0.09	0.02
D2S44	pYNH24	2pter-q32	PvuII	-17.14	-12.42	-3.80	-2.13	-0.71	-0.18	-0.01
D3S2	pHF12-32	3p14-p21	MspI	-11.62	-9.38	-3.65	-2.30	-1.01	-0.42	-0.13
AFP	pHAF2	4q11-q13	PstI	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
CSF1R	v-fms	5q33-q34	EcoRI	-0.17	-0.17	0.00	0.07	0.09	0.06	0.01
DQ1A	pDQ101	6p21.3	EcoRI	-4.86	-2.89	-0.74	-0.27	0.04	0.07	0.02
DQ1A	pDQ101	6p21.3	BamHI	-9.83	-7.55	-2.70	-1.50	-0.47	-0.11	-0.01
DQ1B	pDQ107	6p21.3	EcoRI	-11.57	-7.72	-2.23	-1.17	-0.34	-0.08	-0.01
DQ1B	pDQ107	6p21.3	EcoRI	-16.81	-11.07	-3.57	-2.03	-0.70	-0.20	-0.03
DQ1A/DQ1B				-11.45	-8.86	-3.55	-2.08	-0.74	-0.21	-0.03
MYB	c-myb	6q21-q23	EcoRI	-11.77	-8.50	-2.75	-1.63	-0.65	-0.23	-0.05
D6S39	pTHH5	6	BamHI	0.31	0.31	0.29	0.26	0.17	0.08	0.02
D6S44	pYNZ132	6	MspI	-8.69	-6.86	-2.51	-1.52	-0.63	-0.25	0.07
COLIA2	NJ3.5	7q21.3-q22.1	EcoRI	-0.31	-0.28	0.18	0.28	0.27	0.16	0.04
MOS	pHM2A	8q11-q23	EcoRI	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
D9S14	pMCT96.1	8q	RsaI	-10.59	-7.66	-2.62	-1.67	-0.75	-0.30	-0.07
D10S26	pEED70.2	10q	PstI	-3.22	-3.22	-1.83	-1.12	-0.50	-0.26	-0.13
HRAS1	c-Ha ras1	11p15.5	MspI	-16.48	-11.47	-3.26	-1.85	-0.68	-0.21	-0.04
D12S7	pDL32B	12q14.3-qter	MspI	-1.18	-1.15	-0.47	-0.21	-0.01	0.02	0.01
D12S8	p7G11	12q14-qter	MspI	-0.87	-0.86	-0.59	-0.46	-0.32	-0.21	-0.10
COL2A1	pgHCOLIA	12q14.3	HindIII	-0.18	-0.17	0.00	0.07	0.09	0.05	0.01
KRAS2	p640	12p12.1	TaqI	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
D13S1	p7F12	13q12-q14	MspI	-3.10	-2.36	-0.67	-0.35	-0.09	-0.01	-0.00
D13S4	p1E8	13q22-q31	MspI	-13.11	-9.05	-2.41	-1.29	-0.40	-0.10	-0.01
D13S3	p9A7	13q22-qter	MspI	-6.59	-5.23	-1.74	-1.01	-0.36	-0.11	-0.02
TCRA		14q11	TaqI	-4.17	-3.52	-1.34	-0.72	-0.17	0.00	0.01
D14S1	pAW101	14q32.2	EcoRI	-9.59	-7.46	-1.91	-0.84	-0.08	0.07	0.03
D15S1	pMS1-14	15q14-q21	MspI	-5.10	-4.48	-2.08	-1.31	-0.53	-0.17	-0.03
HBA	JW101	16q22.1	TaqI	-2.76	-1.23	0.37	0.54	0.52	0.36	0.17
D17S30	pYNZ22	17p13.3	MspI	-25.93	-19.36	-7.32	-4.58	-2.06	-0.88	-0.28
D17S1	pHF12-1	17p13	MspI	-5.64	-4.62	-1.90	-1.15	-0.48	-0.18	-0.04
D17S24	pRMU3	17q	RsaI	-4.45	-2.91	-0.95	-0.53	-0.18	-0.06	-0.01
PI		17	XbaI	-4.22	-2.91	0.23	0.63	0.67	0.42	0.17
D18S23	pEED70.3	18	PstI	-7.66	-5.94	-2.24	-1.42	-0.64	-0.28	-0.09
D18S3	B74	18p11.3	MspI	-2.29	-2.27	-1.56	-1.10	-0.53	-0.22	-0.05
D18S6	L2.7	18pter-p11	PstI	-2.65	-1.87	-0.05	0.26	0.36	0.22	0.06
PALB	pHH64	18q11.2-q12.1	MspI	3.17	3.16	2.76	2.35	1.56	0.86	0.33
D18S5	OS-4	18q21.3-ter	TaqI	-11.89	-8.68	-2.03	-0.87	-0.04	0.14	0.09
			PstI	-9.27	-6.80	-1.70	-0.79	-0.12	0.03	0.02
D18S10	Fr8-12	18	PstI	-2.24	-1.84	-0.37	-0.12	0.03	0.04	0.01
D19S7	p4.1H2	19cen-q12	MspI	-3.08	-2.28	-0.62	-0.33	-0.12	-0.06	-0.03
D19S9	PIJ2	19q12-q13.2	TaqI	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			EcoRI	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			MspI	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
D19S24	pMCT6	19	BamHI	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
APOC2	pCII-711	19q12-q13.2	TaqI	-4.45	-3.69	-1.63	-1.06	-0.49	-0.19	-0.04
D20S6	pD3H12	20p12	TaqI	-1.748	-1.43	-0.66	-0.41	-0.18	-0.07	-0.01
D20S4	pMS1-27	20q13.2	MspI	-0.74	-0.73	-0.47	-0.32	-0.15	-0.06	-0.01
D20S5	pR12.21	20p12	MspI	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
APP	pAZ11	21q21	EcoRI	-0.74	-0.73	-0.47	-0.32	-0.15	-0.06	-0.01
D22S9	p22/34	22q11	TaqI	-1.84	-1.81	-1.09	-0.70	-0.29	-0.10	-0.02
D22S1	pMS3-18	22p11.2-qter	TaqI	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

* Penetrance was set to 90%

嶋裕徳教授)との共同研究により、多発家系構成員(29家系、117人のうちHCM70人)を対象として、種々のプローブについてRFLP解析を行い、LIPEDプログラムを用いた連鎖検定を行っている。これまでに、18番染色体上の遺伝マーカーPALBにおいて、Lod scoreが3.0を越え、日本人において肥大型心筋症主要原因遺伝子とPALBが連鎖している可能性が示唆された。今後近傍の遺伝マーカーを用いてtwo point linkageを行っていくとともに、更に家系数を増やし検討を行っていく予定である。(表7)

b) 拡張型心筋症 (DCM)

これまで関連が示唆されていたHLAについて、今回PCRを用いたHLA-DNAタイピング(DQ)を、厚生省特発性心筋症調査研究班において全国9施設より収集したDCM患者を対象に行った。その結果DQB1*0503、0604アレルの増加傾向とDQB1*0302の減少傾向を認めた(表8)。

表8 HLA-DQB typing in DCM

DQB1*	Control	DCM		
		Total	<45yo	Severe case
0501	18.2%	17.5%	26.7%	18.2%
0502	2.3	0	0	0
0503	5.3	14.0*	16.7*	13.6
0601	43.9	31.6	36.7	27.3
0602	15.2	10.5	10.0	4.8**
0603	0	1.8	0	4.8
0604	9.8	17.5**	16.7	18.2
0201	0.8	0	0	0
0301	17.4	21.1	13.3	36.4*
0302	16.7	7.0**	3.3**	4.8
0303	26.5	17.5	16.7	18.2
0401	26.5	31.6	33.3	22.7
0402	4.5	5.3	6.7	0
n =	132	57	30	22

6. 抗HLA血清スクリーニング及び日本人集団におけるHLA抗原出現頻度の検討 (大久保亮子、角尚子、波多江健、笹月健彦)

血清学的にHLA抗原型を決定する為に、HLA抗体を含んでいる抗血清を用いて、リンパ球細胞毒試験を行っている。

HLA抗血清としては、モノクローナル抗体も使用されているが、妊婦血清が主流である。本年度は、前年度と同様九大医学部産婦人科、分娩部の協力により、初産(108)、経産(192)合計300検体のスクリーニングを行い20本の使用可能と思われる抗血清を検出した。特にB遺伝子座の交差反応が多く見られるB5-B35-Bw62(15)系統のmonospecificな抗血清が得られ、今後の

当教室における HLA タイピングの標準血清として活用する。

昨年までにスクリーニングを終えた1680検体の中から第11回国際組織適合性ワークショップ及び第10回日本ワークショップに抗血清の R 値0.85以上、抗血清総量100ml以上の条件を満たす抗血清7本を提出し、内6本が第11回国際組織適合性ワークショップの HLA タイピングに使用されることになった。

さらに本年度は、健康人集団118名のタイピングを行い、これまでにノーマル・コントロールとしてきたパネル120名を加え、日本人集団における HLA 抗原の出現頻度のバランスを第3回アジア・オセアニア組織適合性ワークショップデータ(日本人集団全国集計分)と比較検討を行った。当教室のパネルには、日本人特異的な HLA ハプロタイプ(遺伝子組合せ) Aw33-B44-DRw13-DQw1の出現頻度が全国のデータよりやや高くなっているが他の数値には、大きな差は見られない。今後の HLA 抗原と疾患との相関を検討する際にこの集団をノーマル・コントロールとして使用する。

業 績 目 録

(1)原著論文

1. Ando, M., Hirayama, K., Soda, K., Okubo, R., Araki, S., and Sasazuki, T. : HLA-DQw3 in Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis induced by *Trichosporon cutaneum* Am. Rev. Resp. Dis., vol. 140, 4 : 948-950, 1989
2. Honda, K., Tamai, H., Morita, T., Kuma, K., Nishimura, Y., and Sasazuki, T. : Hashimoto thyroiditis and HLA in Japanese. J. Clin. Endocrinol. Metabo. 196 : 1268-1273, 1989
3. Sasazuki, T., Kamikawaji, N., Fujisawa, K., Yoshizumi, H., Yasunami, M., Kimura, A., and Nishimura, T. : Differential roles of HLA-DR and DQ in immune regulation. Progress in Immunology VII, Springer verlag, Berlin., p853-860, 1989
4. Shigematsu, N., Hayashi, S., Kamikawaji, K., Ogino, H., Yagawa, K., and Sasazuki, T. : Idiopathic pulmonary fibrosis : Pathogenesis, interstitial pneumonia of unknown etiology, P225-234, 1989
5. Fukunaga, M., Hirayama, K., and Sasazuki, T. Activation of human CD8⁺ suppressor T cells by an antigen specific CD4⁺ T cell line. Hum. Immunol., 25 : 157-168, 1989
6. Sasazuki, T., Kikuchi, I., Hirayama, K., Matsushita, S., Ohta, N., and Nishimura, Y. : HLA-linked immune suppression in humans. Immunology, Supplement 2 : 21-24 : 1989
7. Sasaki, M., Okamoto, M., Sato, C., Sugio, K., Soejima, J., Iwama, T., Ikeuchi, T., Tonomura, A., Miyaki, M. and Sasazuki, T. : Loss of constitutional heterozygosity in colorectal tumors from patients with familial polyposis coli and those with non-polyposis colorectal carcinoma. Can-

- cer Res., 49 : 4402-4406, 1989
8. Matsushita, S., and Sasazuki, T. : Genetic control of IgE Immune response Clin. Rev. in Allergy, 7 : 2, 125-139, 1989
 9. Ottenhoff, THM., Walford, C., Nishimura, Y., Reddy, N. B. B., and Sasazuki, T. : HLA-DQ molecules and the control of Mycobacterium Leprae specific T cell nonresponsiveness in lepromatous leprosy patients. Eur. J. Immunol. 1990 in press
 10. Begovich, A. B., Helmuth, R. C. Oksenberg, J. R., Sakai, K., Tabira, T., Sasazuki, T., Steinman, L., and Erich, H. A. : HLA-DP β and susceptibility to multiple sclerosis : an analysis of caucasoid and Japanese patient populations. Hum. Immunol. 1990 in press
 11. Nishimura Y. Iwanaga T. Inamitsu T. Yanagawa Y. Yasunami M. Kimura. A. Hirokawa K. and Sasazuki T. : Expression of human major histocompatibility complex HLA-DQw6 genes alters the immune response in C57BL/6 mice. J. Immunol. 145 : 353-360, 1990
 12. Sasazuki T. : HLA linked immune suppression genes. Jpn. J. Humam Genit. 35 : 1-13, 1990
 13. Urabe K. Kimura A. Harada F. Iwanaga T. and Sasazuki T. : Gene conversion in steroid 21-hydroxylase genes. Am. J. Human Genet. 46 : 1178-1186, 1990
 14. Sasaki M. Sugio K. and Sasazuki T. : K-ras activation in colorectal tumors from patients with familial polyposis coli. Cancer 1990 in press
 15. Fukui Y. Nishimura Y. Iwanaga T. Kimura A. Inamitsu T. Hanaoka Y. Kitagawa T. and Sasazuki T. : Glycosuria and insulinitis in NOD mice expressing the HLA-DQw6 molecule. J. Immunogenet. 16 : 445-453, 1989
 16. Sasazuki T. Iwanaga T. Inamitsu T. Yanagawa Y. Yasunami M. Kimura A. Hirokawa K. and Nishimura Y.: Expression and function of human major histocompatibility complex HLA-DQw6 genes in the C57BL/ 6 mouse. Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology vol 54, 513-520, 1990
 17. Muto M. Yasuda N. Urabe K. Mashimo M. Kimura H. Suzuki T. Nakamizo Y. Asagami C. and Sasazuki T. : Genetic profiles of psoriasis vulgaris : Family and population study. Proceedings of the 6th Japan-Korea Joint Meeting of Rermatology 1990 in press
 18. Nakagawara A. Ikeda k. Higashi K. and Sasazuki, T. : Inverse correlation between N-myc amplification and catecholamine metabolism in children with advanced neuroblastoma. Surgery, vol. 107, 1 : 43-50, 1990
 19. Todd, J. A., Fukui, Y., Kitagawa, T., and Sasazuki. T. : The A3 allele of the HLA-DQA1 locus is associated with susceptibility to type I diabetes in Japanese. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 87 : 1094-1098, 1990.
 20. 上川路信博 : DR ではなく DQ に拘束された CD4陽性 T細胞による CD8陽性 T細胞の活性化

21. 占部和敬：21ハイドロキシラーゼ欠損症の遺伝子解析 福岡医学雑誌 81巻 2号 1990
22. 品川裕利：自己免疫性甲状腺疾患の発症に及ぼす HLA クラスⅡ 遺伝子の効果 福岡医学雑誌 81巻 2号 1990

(2)総 説

1. 西村泰治：HLA-DQ トランスジェニックマウス：1989. 代謝26巻増刊号「免疫 '89」 P159-168
2. 西村泰治：免疫抑制と MHC：1989. 臨床免疫、21：1362-1372
3. 西村泰治：ヒトの免疫抑制遺伝子：1989. 医学のあゆみ、151：582-585
4. 西村泰治：HLA-DQ と免疫抑制：1989. Annual Review 免疫1990：156-164
5. 木村彰方、笹月健彦：組換え DNA 技術の現状と応用：1989. 医学のあゆみ、150：378-381
6. 木村彰方：組織適合抗原遺伝子の発現調節機構：1989. 今日の移植、2：484-485
7. 木村彰方：自己免疫疾患の遺伝解析-HLA 領域遺伝子群を中心に：1989. BIO medica、4：28-33
8. 木村彰方：アロ反応性 T 細胞が認識する MHC 構造およびペプチド：1989. 臨床免疫、22：303-310
9. 木村彰方、笹月健彦：HLA クラスⅡ分子の DNA タイピング：1989. 新生化学実験講座12、分子免疫学Ⅰ、177-188
10. 佐々木雅之、杉尾賢二、笹月健彦：1989. I、染色体分析の基礎、E、腫瘍における heterozygosity の消失、臨床病理、80：47-57
11. 柳川右千夫、笹月健彦：1989. 家族性大腸ポリポーシス症における発がん、癌と化学療法、16：3093-3098
12. 柳川右千夫、笹月健彦：1990. 癌抑制遺伝子、Medical Immunology、19：87-92
13. 笹月健彦：1989. がん抑制遺伝子の特集にあたって、BIO medica、4：1096-1097
14. 福井宣規：1990. インスリン依存性糖尿病、細胞工学 8：973-980
15. 占部和敬：1989. 家族性大腸ポリポーシスにおけるがん抑制遺伝子、BIO medica、4：1115-1119
16. 占部和敬、笹月健彦：1990. 染色体異常と発癌、欠失と癌抑制遺伝子、生体の科学、41：

講 演

- 1 笹月健彦 1989. 「免疫抑制遺伝子の発見」 人類遺伝学会賞受賞講演、第34回人類遺伝学会、10月、松江
- 2 西村泰治 第9回免疫アレルギー懇話会 平成元年7月8日、東京

「HLA-DQ トランスジェニックマウスを用いた免疫応答・疾患感受性の研究」

- 3 西村泰治 第2回リウマチ懇話会 平成元年11月21日、福岡
「慢性関節リウマチの発症、重症度および薬剤反応性と HLA 遺伝子」
- 4 西村泰治 第130回関西ホルモン同好会 平成2年1月20日、京都
「内分泌疾患の免疫遺伝学」
- 5 西村泰治 第8回明日のアレルギーを考える会 平成2年3月10日、東京
「ヒト免疫応答の個体差とその遺伝」
- 6 Yasuharu Nishimura,
“Genetic control of immune response by HLA-DQ genes in human and transgenic mouse”
at the Department of Molecular Biology and Biochemistry, Harvard University, Cambridge,
Massachusetts, U.S.A. November 6, 1990
- 7 Yasuharu Nishimura,
“Genetic control of immune response by HLA-DQ genes in human and transgenic mouse”
at the Memorial Sloan Kettering Cancer Institute, New York, New York, U.S.A. November 9,
1990

学会発表

1. Sasazuki, T. et al : 1989. “Differential Roles of HLA-DR and DQ in Immune Regulation”, 7 th International Congress of Immunology, August, Berlin, FRG.
2. Sasazuki, T. et al : 1989 “Expression and function of human major histocompatibility complex HLA-DQw6 genes in the C57BL/6 mouse”, Cold Spring Harbor Symposium, May, New York, USA
3. Sasazuki, T. : 1989 “Difference between HLA-DQ and DR in regulating the immune response to streptococcal cell wall antigen”, H-2/HLA cloning meeting, October, Les Peusieres, France
4. Sasazuki, T. : “HLA-DQw6 transgenic B6 mouse”, U.S.-JAPAN cooperative cancer research program meeting, December, Napa Valley, USA
5. Sasazuki, T. : 1989 “DR and DQ in generation of helper and suppressor responses”, Genes and susceptibility to multiple sclerosis workshop, July, Cambridge, UK
6. Sasazuki, T. : 1989. “Molecular and Genetic Analysis of FAP” Polyposis meeting, May, Leed Castle, UK.
7. Sasazuki, T. : 1989. “Loss of heterozygosity and familial polyposis coli. Suppression of tumor by human chromosome 5” AACR and JCA Joint Meeting, May, Honolulu, USA.
8. Sasazuki, T. : 1989. “Genetic and molecular analysis of FPC” Fourth International Meeting, November, Kobe, Japan.

9. Sasazuki, T.: 1989. "Loss of heterozygosity and familial polyposis coil" Toyobo Biotechnology Foundation Workshop, February, Kyoto, Japan.
10. 笹月健彦: 1989. 家族性大腸ポリポーシス症における Loss of heterozygosity と発がん、がん特公開・合同シンポジウム、2月、東京
11. 佐々木雅之・金田安史・占部和敬・柳川右千夫・杉尾賢二・内田驍・笹月健彦: 1989. ヒト第5染色体のがん抑制効果、第48回日本癌学会総会、10月、名古屋
12. 占部和敬・佐々木雅之・金田安史・占部和敬・柳川右千夫・杉尾賢二・佐々木正夫・和氣徳夫・内田驍・笹月健彦: 1989. 家族性大腸ポリポーシスの遺伝学的解析(7)、本症大腸腫瘍における K-ras の変異および第5染色体の大腸がん抑制効果第48回日本癌学会総会、10月、名古屋
13. 占部和敬・白澤専二・金田安史・佐々木雅之・柳川右千夫・杉尾賢二・佐々木正夫・和氣徳夫・内田驍・笹月健彦: 1989. 第5染色体の大腸がん抑制効果、日本人類遺伝学会第34回大会、10月、松江
14. 柳川右千夫: 1989. 優性遺伝性疾患の最近の知見、家族性大腸ポリポーシス、日本人類遺伝学会第34回大会10月、松江
15. 西村泰治: 1989. HLA 領域によるリウマチ感受性および薬剤反応性の遺伝子支配、第33回日本リウマチ学会総会、5月、東京
16. 西村泰治: 1989. 免疫応答および疾患感受性を支配する遺伝要因、第39回日本体質学会総会、9月、東京
17. 西村泰治・須藤徹・上川路信博・稲光毅・笹月健彦: 1989. HLA-DQ 反応性 T 細胞における T 細胞レセプターと CD4 分子が認識する MHC クラス II 分子の解離、第34回日本人類遺伝学会、10月、松江
18. 西村泰治・須藤徹・上川路信博・稲光毅・笹月健彦: 1989. HLA-DQ 拘束性 T 細胞に発現された CD4 分子のリガンドの解析、第19回日本免疫学会総会、11月、札幌
19. 木村彰方・笹月健彦: 1989. HLA-DR、DQ 遺伝子の発現調節における相違、第19回日本免疫学会総会、11月、札幌
20. 木村彰方・笹月健彦: 1989. HLA クラス II 遺伝子群の発現調節、第12回日本分子生物学会、12月、仙台
21. 木村彰方・笹月健彦: 1989. HLA クラス II 遺伝子群の発現調節機構における相違、日本人類遺伝学会第34回大会、10月、松江
22. 稲光毅・西村泰治・木村彰方・笹月健彦: 1989. トランスジェニックマウスを応用した、HLA-DQ 分子の機能解析、第34回人類遺伝学会、10月、松江
23. 稲光毅・西村泰治・笹月健彦: 1989. HLA-DQw6 トランスジェニックマウスにおける T 細胞レパトアの解析、第19回日本免疫学会、11月、札幌

24. 福井規宣・稲光毅・木村彰方・西村泰治・笹月健彦：1989. 日本人 I 型糖尿病における疾患抵抗性遺伝子の解析、日本人類遺伝学会第34回大会、10月、松江
25. 福井規宣・稲光毅・木村彰方・西村泰治・笹月健彦：1989. HLA-DQw6を導入した NOD マウスにおける尿糖および膵島炎の解析、第19回日本免疫学会総会、11月、札幌
26. Fukui, Y., Iwanaga, T., Inamitsu, T., Nishimura, Y., Yasunami, M., Kimura, A. and Sasazuki, T. : 1989. "Analysis of diabetes in NOD mice expressing HLA-DQw1 molecules." August, Berlin, FRG.
27. Nishi, H., Kimura, A., Matsuyama, K., Koga, Y., Toshima, H., and Sasazuki, T. : 1989. "Localization of the gene for hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 18q" October, New Orleans, USA.
28. 西宏文・木村彰方・佐々木雅之・松山公明・古賀義則・戸嶋裕徳・笹月健彦：1989. 肥大型心筋症の遺伝要因の解析-第2報-、第53回日本循環器学会総会、3月、名古屋