

遺伝学部門

Department of Genetics

当部門は、昭和57年生医研発足と同時に新設された。笹月健彦は昭和58年3月1日当部門併任教授となり、昭和59年11月1日、東京医科歯科大学より当部門へ配置換えとなり、昭和60年3月31日まで、当部門と東京医科歯科大学の併任であり、昭和60年4月1日より、当部門専任となった。

当部門においては、人類を対象として、その正常および異常な遺伝形質を分子生物学的に解明し、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いて研究を行ない以下のような成果を得た。なお杉原純は、昭和58年10月1日より当部門助手に採用され、昭和59年4月1日に米国テキサスA&M大学へ留学し、昭和60年1月30日に退職した。木村彰方は、九州大学医学部附属遺伝情報実験施設から昭和58年5月16日に当部門助手に配置換えとなり、昭和58年9月29日よりフランス・パスツール研究所に留学し、昭和61年3月26日帰国した。西村泰治は、昭和59年10月1日東京医科歯科大学から当部門助手へ転任となり、昭和60年8月31日より米国ハーバード大学へ留学した。松下祥は、昭和58年10月1日当部門助手に採用された。菊池郁夫は、昭和59年4月1日当部門助手に採用された。平山謙二は、昭和60年4月1日より当部門医員として研究に参加した。五島寛が昭和60年4月1日より東京医科歯科大学大学院医学研究科から大学院医学研究科特別研究学生として研究に参加した。九州大学大学院医学研究科学生として原田文樹が昭和58年4月1日より、杉尾賢二、安波道郎が昭和59年4月1日より、福永充、藤沢和彦、佐々木雅之、本多一至、岩永知久が昭和60年4月1日より、九州大学医学部研究生として副島淳一が昭和60年4月1日より研究に参加した。

A. ヒト免疫抑制遺伝子の解析

HLA と密に連鎖したヒト免疫抑制遺伝子についてその作用機構につき、研究をおこなった。

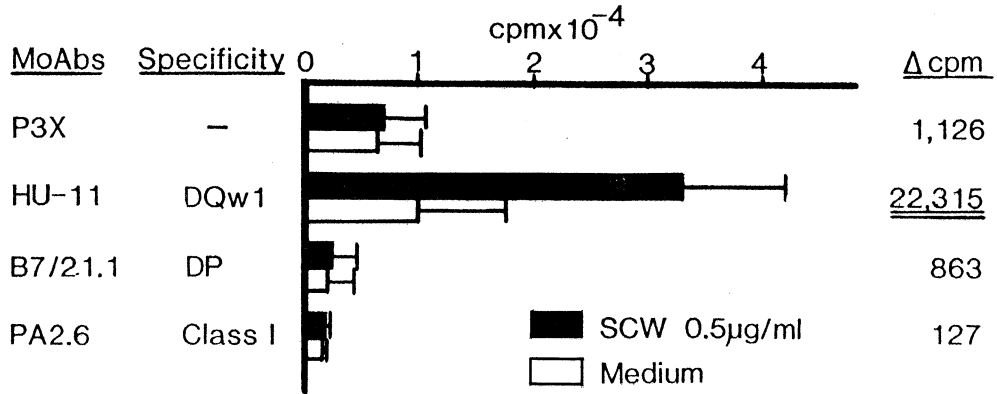
A. a. 溶連菌細胞壁抗原 (SCW) に対する免疫抑制遺伝子 (Is-SCW) の解析

(西村泰治, 菊池郁夫, 平山謙二, 福永 充, 笹月健彦)

HLA と連鎖した SCW 特異的免疫抑制遺伝子による SCW に対する免疫応答の遺伝的調節機構を細胞レベル、分子レベルで明らかにすることを目的として研究を行った。SCW 特異的サプレッサー T 細胞により低応答になっている低応答者の末梢血リンパ球に、抗原と各種抗 HLA 単クローン抗体を共培養し、図 1 に示したように、HLA-DQw1 に特異的な抗体である HU-11 により、応答性が回復した。このことは、この SCW 特異的免疫抑制に、HLA-DQ 分子

図 1

Restoration of the proliferative response of PBL to SCW by the anti DQ MoAb in a low responder



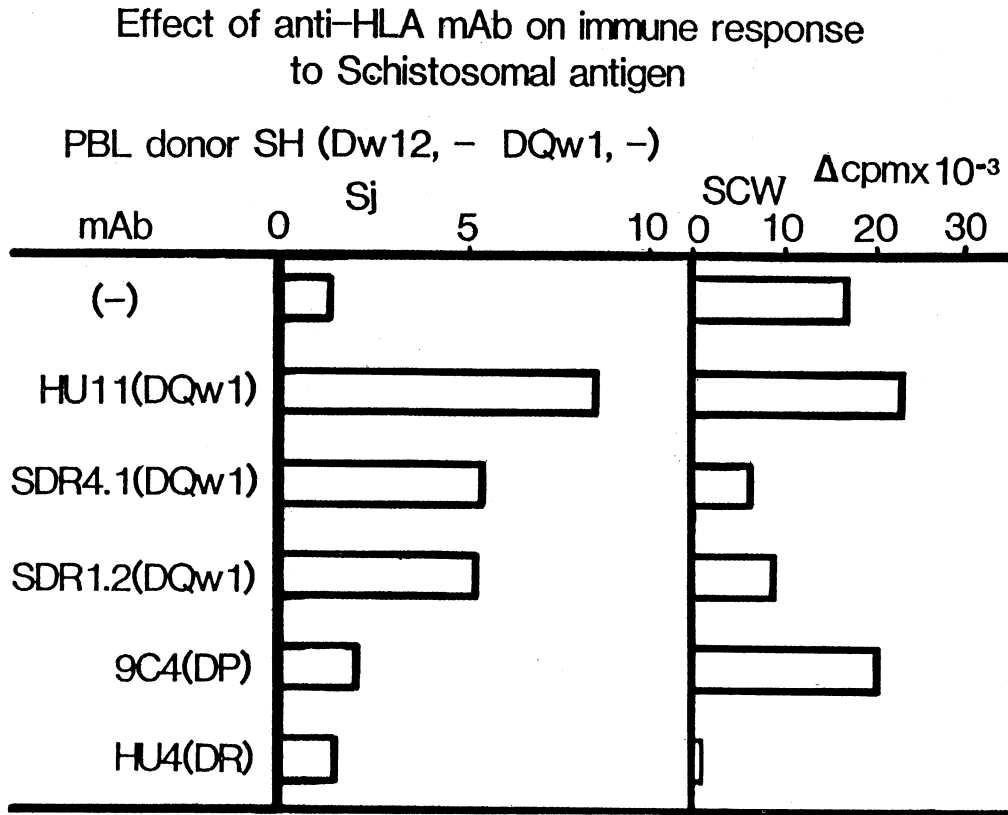
PBL(1×10^5 /well) donor:HLA-A2,-,B27,35,Cw1,3.1,DR1,2,DQw1

が重要な役割りをになうことを示唆している。

A. b. 日本住血吸虫に対する免疫抑制の解析 (平山謙二, 笹月健彦)

日本住血吸虫抗原 (Sj) に対する in vitro T 細胞増殖性免疫応答性について、山梨県在住の暴露群を検討すると、低応答群と高応答群に分けられ、低応答群に、HLA-DR2-DW12ハプロタイプが著しく増加していた。すなわちこのハプロタイプと連鎖不平衡にある免疫抑制遺伝子の存在が示唆された。この低応答者の末梢血リンパ球(PBL)の反応は、Leu 2 陽性のサプレッサーT細胞を除くことにより回復する。このような低応答者のPBLの培養系に、各種抗HLA単クローン抗体を共培養することにより、HLA分子がこの免疫抑制にどのように関与しているか検討を加えた。その結果、抗HLA-DQ単クローン抗体によってのみ、低応答性を高応答性に転換させることができた。すなわち、抗原特異的免疫抑制を抗HLA-DQ抗体が阻止したのである(図2)。

図 2



このことは、HLA-Dw12ハプロタイプと連鎖不平衡にある免疫抑制遺伝子の産物がDQそのものである可能性を示唆している。

A. c. らいの免疫遺伝学 (菊池郁夫, 笹月健彦)

国立多摩研究所 小沢利治先生, 国立療養所菊池恵楓園 熊丸茂先生との共同研究により, らい菌抗原に対する免疫応答における拘束分子の検索をおこなった。

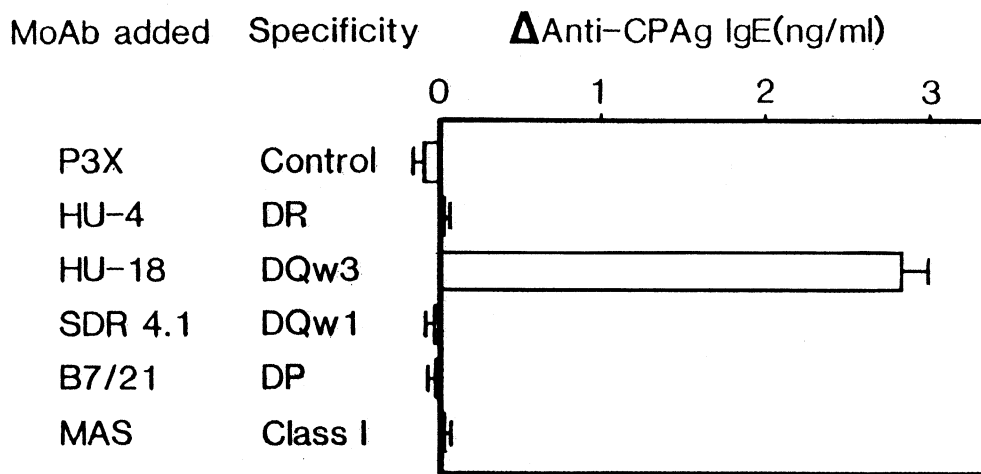
IL-2を用いて, T型らい末梢リンパ球(PBL)より, らい菌に特異的なT細胞株を樹立した。このT細胞株とアロの単球間の遺伝的拘束を検討し, DR様抗原は拘束分子として働いていないことが示された。T細胞株と自己の単球による免疫応答性は抗HLA-DP, DQ抗体では抑制は観察されなかったが, 抗HLA-DRフレームワーク抗体では著明な抑制が観察された。T型らい由来PBLの免疫応答性も抗HLA-DP, DQ抗体では抑制されなかったが抗HLA-DRフレームワーク抗体では著明な抑制が観察された。これらのことから, らい菌抗原に対する免疫応答の拘束分子はHLA-DR分子であることが明らかにされた。

A. d. スギ花粉抗原に対する免疫抑制遺伝子の解析 (松下 祥, 本多一至, 笹月健彦)

我々はこれまでに、スギ花粉症に対する抵抗性は単純優性遺伝形質であり、抗原特異的サブレッサーT細胞を介してHLAに連鎖した遺伝子により支配されていることを明らかにした。東京医歯大耳鼻咽喉科・斎藤洋三博士および本学耳鼻咽喉科・宗信夫博士との共同研究により本年度は以下のことを明らかにした。1)スギ花粉抗原(CPAg)特異的IgE免疫応答は抗HLA-DR単クローン抗体で阻止され、さらに抗原呈示細胞-T細胞相互作用には、HLA-DRによる遺伝的拘束性が存在することからHLA-DR分子は免疫応答遺伝子産物としての機能を有する。2)非応答者のCPAg特異的免疫応答は抗HLA-DQ単クローン抗体で回復する(図3)。

図3

Effect of Monoclonal Antibodies on CPAg-specific IgE Response of Nonresponder



PBL Donor: HLA-A 2/-, -Bw59/13, -Cw 1/3.2, -DR 4/-, -DQw3/-.
 Δ Anti-CPAg IgE = Anti-CPAg IgE in (CPAg+PWM+MoAb) -
 Anti-CPAg IgE in (PWM+MoAb)

すなわちHLA-DQ分子はCPAg特異的免疫応答における免疫抑制遺伝子産物である可能性がある。3)非応答者PBLの培養上清中には、自己PBLからLeu2⁺3⁻T細胞を除くことによりおこる特異的免疫応答を抑制する活性がある。

B. HLA-D領域の解析

ヒト免疫抑制遺伝子がマップされるHLA-D領域の蛋白、細胞および遺伝子レベルでの解析をおこなった。

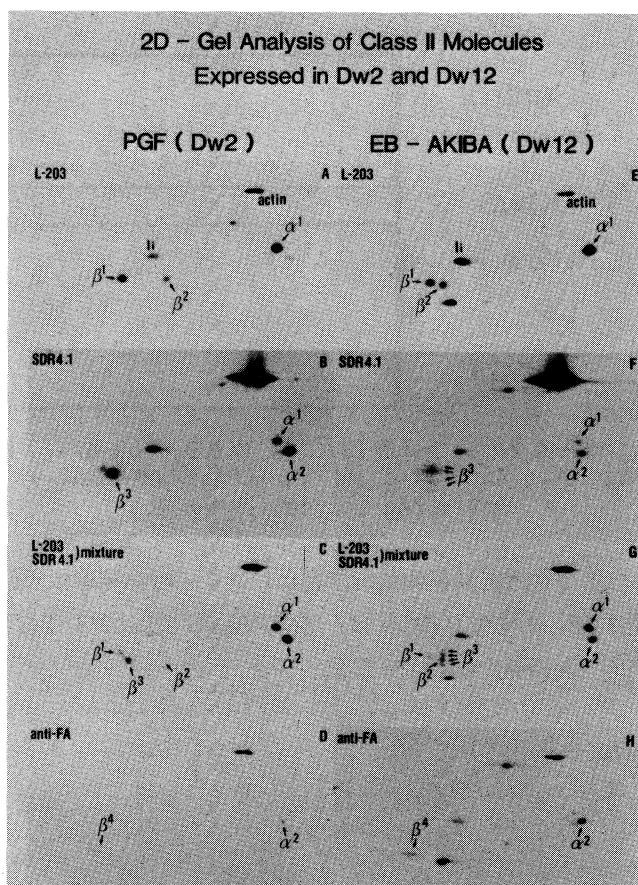
HLA-D領域には、大きく3つの亜領域(DR, DQ, DP)が存在する。各亜領域には、偽遺

伝子を含めて、DR に α 1個、 β 3個、DQ に α 2個、 β 2個、DP に α 2個、 β 2個の遺伝子がタンデムに並んでいることが明らかになっている。このうち、B細胞の表面に表現されているのは、DR2種($\alpha^1\beta^1$ 、 $\alpha^1\beta^2$)、DQ 1種($\alpha^2\beta^2$)及びDP($\alpha^3\beta^3$)の4つである。これらのHLA-クラスII分子について、分子レベル、機能レベルで解析した。

B. a. 蛋白レベルでの解析 (平山謙二, 西村泰治, 笹月健彦)

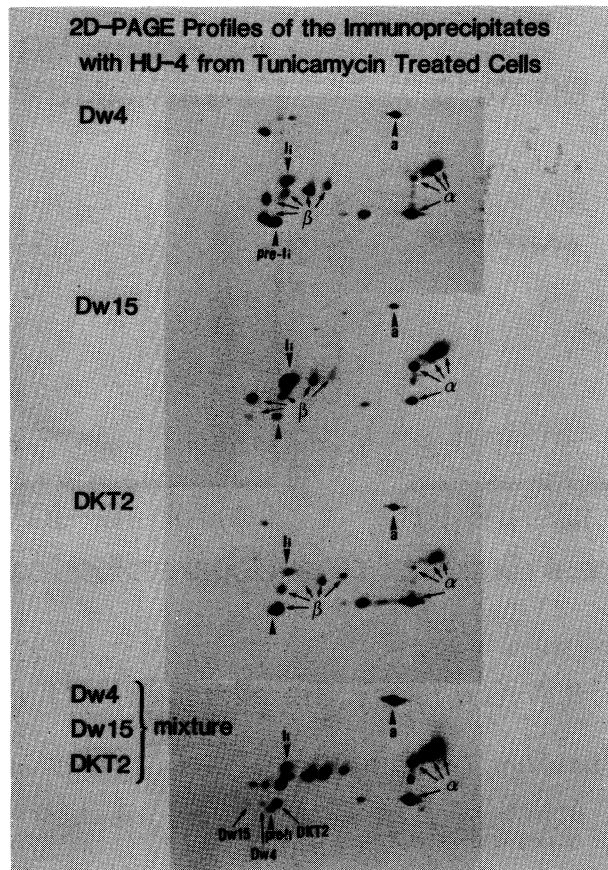
HLA-DR2関連の2つのハプロタイプ、Dw2とDw12、およびHLA-DR4関連の3つのハプロタイプ、Dw4、Dw15、DKT 2、について、それらの表現するクラスII分子の蛋白レベルでの解析を行った。DR2関連のDw12とDw2のホモ接合体のBリンパ球より、各種モノクローン抗体(抗DR、抗DQ、および抗DP)によって免疫沈降してくるクラスII分子を各々比較し、その異同を検討した。その結果、DR分子は2種表現され、一方がDR2特異性を有するDw2とDw12に共通の分子($\alpha^1\beta^1$)であり、他方が両者のMLRを惹起する異なる分子($\alpha^1\beta^2$)であることが明らかとなった。また、DQ分子は、 α 、 β 共に異なり、DP分子は、DRとほぼ同位置に α のスポットを認め、 β は両者で異なる特有のスポットを認めた。(図4)

図4



DR4関連の Dw4, Dw15, DKT 2 の各ハプロタイプについても DR2と同様の解析を行い、2種の DR 分子が存在し、共通の DRw53分子と3者で異なる DR4分子が表現されていることを明らかにした。(図5)

図5



B. b. 機能レベルでの解析 (平山謙二, 西村泰治, 福永 充, 笹月健彦)

リンパ球混合培養反応 (MLR) における刺激分子としての HLA-クラス II 抗原の活性を、各種モノクローン抗体による MLR の阻止実験により検討した。その結果、Dw2と Dw12の間の MLR には、両者で異なる DR ($\alpha^1\beta^2$) 分子が主要な刺激分子であり、DR2以外のハプロタイプとの MLR においては、2種の DR 分子がいずれも刺激分子となっていることが明らかとなった。(図6) さらに、これらの MLR によって芽球化したアロ反応性 T 細胞を、IL-2 を用い、限界希釈法によりクローニングし、各分子に特異的な T 細胞クローン (PLT クローン) を作成した。(図7)

图 6

Effect of Monoclonal Antibodies on MLR between Dw2 and Dw12

(stim. Dw2 HTC , resp. Dw12 HTC)

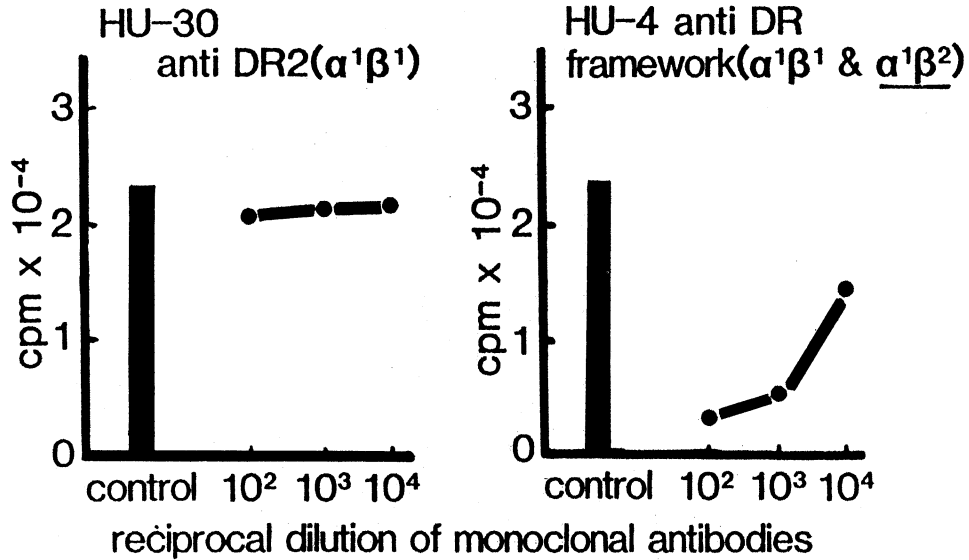
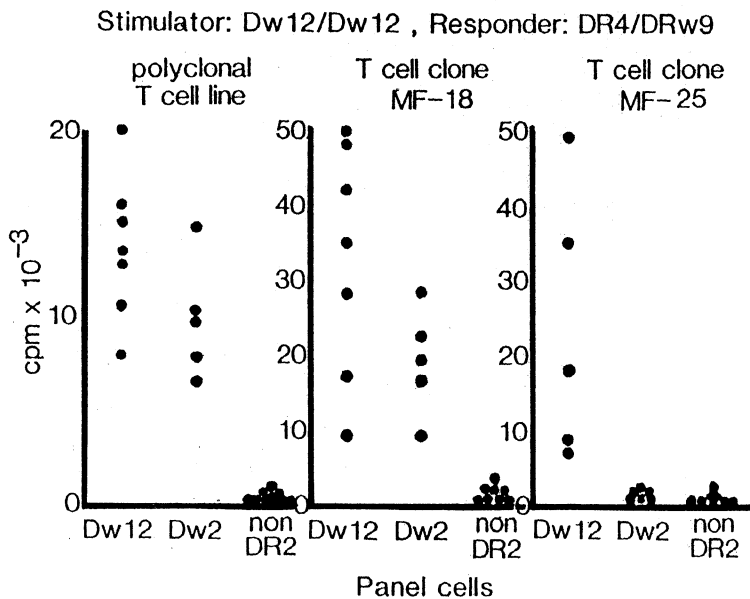


图 7

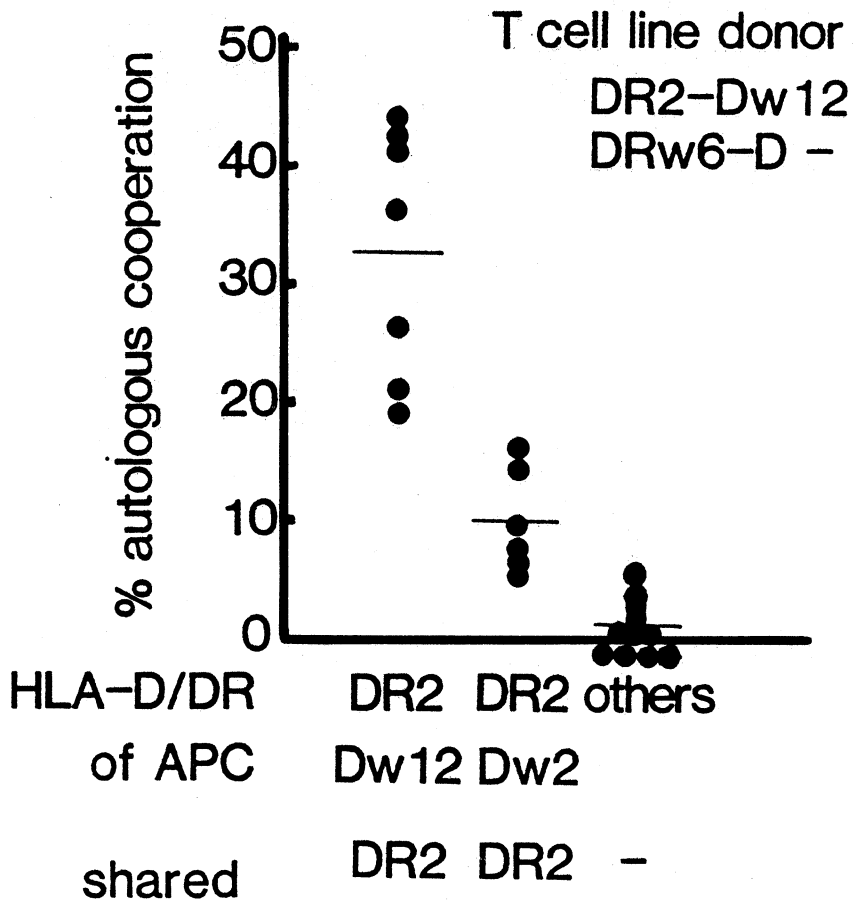
Analysis of HLA-Dw12 by the alloreactive T cell clones



さらに、可溶性抗原(溶連菌細胞壁抗原 SCW)に特異的なT細胞株を樹立し、マクロファージのT細胞株への抗原呈示に際しての拘束分子としてのクラスII分子の機能について解析した。(図8)に示すように、Dw12ヘテロ由来のT細胞株は、2種のDR分子($\alpha^1\beta^1$, $\alpha^1\beta^2$)の

図8

Antigen presentation of allogeneic APC to SCW specific Tcell line established from Dw12 heterozygote



いずれかを共有すれば、抗原提示を受けて、増殖性免疫応答を示した。

DR4関連D抗原, Dw4, Dw15 DKT 2 のハプロタイプについても DR2と同様の解析を行い、同様に、DR 分子($\alpha^1\beta^1$)が主要な MLR 刺激分子であり、T細胞株に対するマクロファージの抗原提示に際して拘束分子として機能していることを明らかにした。

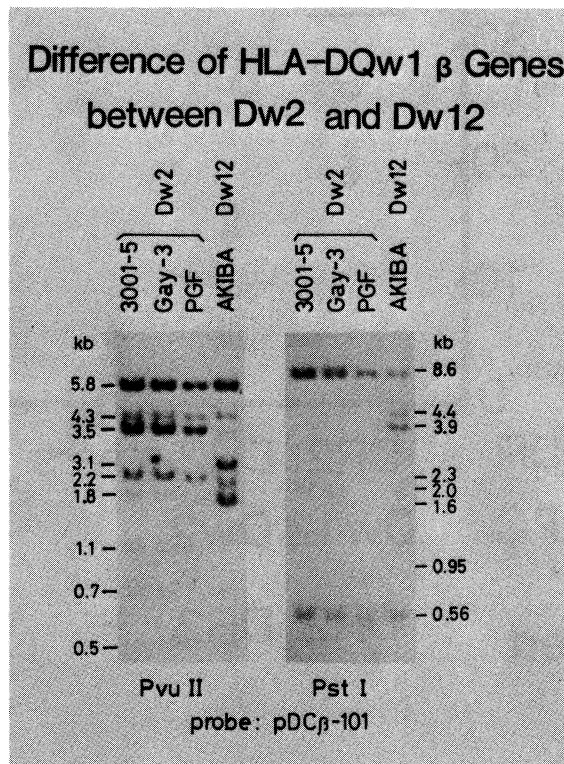
以上のような HLA-DR 分子の機能は、マウスの Ir-Ia 分子の機能とまったくよく対応し、HLA-DRこそヒトにおける免疫応答遺伝子産物であることが判明した。HLA-DQの機能に関しては、免疫抑制遺伝子の項で記述した。

B. c. HLA クラスII遺伝子 (安波道郎, 笹月健彦)

HLA クラスII分子(DR, (DRw), DQ, DP 分子)は、分子量30~34KDの α 鎖と27~30KDの β 鎖から成るヘテロ2量体として、抗原提示細胞、Bリンパ球及び活性化Tリンパ球等の表面に発現している糖蛋白質であり、免疫応答の際の抗原提示の拘束分子として機能するなど細胞間相互作用に重要な役割を果たすことが知られている。また、マウスにおける相同分子である Ia 抗原からの類推で、免疫応答遺伝子の産物と考えられている。

HLA クラスII分子をコードする遺伝子は第6染色体短腕上の HLA-D 領域に、遺伝子重複により生じたと考えられる多重遺伝子族として存在する。各遺伝子座には、制限酵素断片長の相違として検出される高度の DNA 多型が認められる (RFLP)。 (図9)

図9



鎖との間でよく保存されており、クラスII分子の何らかの機能に関与する可能性が示唆された。

さらにDw12ホモ接合体の遺伝子ライブラリーを作製し、DQ β 遺伝子の大部分を含むEcoRI 18kb断片をクローニングし、現在解析を進めている。

C. 家族性大腸ポリポーシスの遺伝子解析

高発癌性遺伝性疾患である家族性大腸ポリポーシスの発現に関与する主遺伝子およびその遺伝子産物を解明することを目的として、以下の解析を行った。

C. a. 癌遺伝子解析 (杉尾賢二, 笹月健彦)

本症患者3例の癌、ポリープ、正常部位大腸粘膜の各組織間における既知がん遺伝子の発現量をノーザンブロットおよびドットブロット分析により定量したところ、c-Ha-ras 遺伝子が正常大腸粘膜に比較し、ポリープ、癌組織とも5~10倍の発現増加を認めた。またc-myc遺伝子が2例についてポリープ組織で2~4倍、癌組織で約5倍の発現増加を認めた。すなわち、前癌病変であるポリープの時点ですでにこれらの癌遺伝子の発現異常が起こっており、細胞増殖機能に関与している可能性を示唆する。

さらに6例の手術材料(癌組織4例、ポリープ組織5例、正常大腸粘膜6例)についてサザンブロット分析にてc-Ha-ras, c-Ki-ras, c-myc, c-fos, c-sisの各遺伝子の増幅等の解析を行った。この結果、癌組織の1例にc-myc 遺伝子の約16倍の増幅を認めた。さらに別の癌組織1例についてはv-Ki-rasをプローブとしたTaq I切断にて通常観察される断片の他に0.8kbの断片が検出されるとともにv-fosをプローブとしたEcoRI切断にて9kbの断片の他に3.1kbの断片が検出された。この2例の癌遺伝子の異常は、非病変部の大腸粘膜やポリープ組織では認められないことから、いずれも癌化過程での変化と考えられ、点突然変異・再構成の可能性について解析中である。

NIH/3T3細胞を用いてトランスフォーミング遺伝子の検出を試みているが現在の所、検出されていない。一方、遺伝的素因を備えていると考えられる本症患者の皮膚線維芽細胞に活性化Ha-ras 遺伝子、v-myc 遺伝子をトランスフェクションすることによりトランスフォーム能の検索を行った。また発癌プロモータのTPA存在下にも同様に行ったが、用いた9例の患者線維芽細胞について形質転換を認めることはできなかった。

C. b. 本症大腸ポリープおよび大腸粘膜特異的単クローン抗体の作製

(佐々木雅之, 副島淳一, 笹月健彦)

一般人大腸癌組織により免疫したマウス脾細胞とマウス骨髄腫細胞P3xの細胞融合により作製したハイブリドーマを間接蛍光抗体法にてスクリーニングし、大腸癌組織のみに反応する

もの24種、正常大腸粘膜のみに反応するもの118種、両者とも反応するもの295種を得た。これらの抗体と反応する分子を、二次元電気泳動法を利用し、ポリープ、癌、正常大腸粘膜につき比較検討中である。また本症癌組織より樹立された細胞株 KMS-4 (川崎医大・難波正義博士より供与) を用いての単クローン抗体の作製も進めている。

D. 21-ヒドロキシラーゼ欠損症 (原田文樹, 岩永知久, 笹月健彦)

21-ヒドロキシラーゼ欠損症は臨床的に塩喪失型、単純男性型に分けられるが両型とも HLA と密に連鎖した単純劣性形質として遺伝することが明らかにされており、単純劣性遺伝病の中ではもっとも頻度の高いものの一つである。本症を単純劣性遺伝病のモデル疾患として取り上げその分子遺伝学的解析を行った。C4 cDNA, 21-ヒドロキシラーゼ cDNA をプローブとしてヒト遺伝子ライブラリーから HLA クラスIII領域遺伝子のクローニングを行い、21-ヒドロキシラーゼ遺伝子は補体第4成分遺伝子(C4A, C4B)に隣接して、21A遺伝子(偽遺伝子)と21B遺伝子が存在し、それらは Tag I 及び Bgl II断片の大きさの違いによって区別されることを確認した。

さらに本症患者について Southern プロット法により本症遺伝子の構造解析を行ったところ、本症の罹患ハプロタイプの約30%において21B遺伝子に対応する3.7kb Tag I断片が認められず21A遺伝子に対応する3.2kb Tag I断片のみが認められた。しかしながらその罹患ハプロタイプの多くでは21B遺伝子に対応する11kb Bgl II断片は保たれていることから、21A遺伝子と21B遺伝子の間で遺伝子変換が生じている可能性が示唆された。欠失や点変異の他に重複した遺伝子間においてのみ生じるこのような機構の存在が本症の遺伝子頻度を高率にし、臨床型にも多様性をもたらしているものと考えられる。今後患者の遺伝子ライブラリーから変異遺伝子をクローニングし、変異点の塩基配列を明らかにすることで、遺伝子変換の存在を証明してゆきたい。

E. 珪肺 (菊池郁夫, 笹月健彦)

九州大学医学部心療内科 玉井一先生との共同研究により、大分県佐伯地方の珪肺患者の HLA-A, B, C 抗原系の検索を行った。

91名の合併症を有しない珪肺患者の HLA-A, B, C 抗原の検索では HLA-A24抗原の有意の減少(相対危険度0.45, $P < 0.015$) HLA-Bw54抗原の有意の増加(相対危険度7.78, $P < 0.007$) が観察された。臨床経過を考慮に入れて、安定群(N=18)と進行群(N=11)に分けて検討した。安定群では HLA-Bw54抗原の有意な増加は観察されなかったが(相対危険度1.31, $P < 0.20$), 進行群では HLA-Bw54抗原の有意な増加が観察された(相対危険度4.98, $P < 0.025$)。これらの事から、遊離珪酸に対して高感受性集団である珪肺症患者の遺伝要因を解析する手がかりが得られた。。

F. 第9回日本HLAワークショップ(五島 寛, 笹月健彦)

福岡大 内藤説也助教授により主宰された本ワークショップが, 60年6月28, 29日, 福岡大学で開催された。当教室は血清部門に参加し, HLA-DRw52抗原に対する抗血清の評価を報告した。また新たなHLAパネルを75名樹立した。

G. 第3回アジア・オセアニアHLAワークショップ(松下 祥, 平山謙二, 五島 寛, 笹月健彦)

1986年6月27日~7月1日札幌において開催される第3回アジア・オセアニアHLAワークショップ(3 AOHWC)に関し, 以下の企画および研究を行った。1) Disease Subcommitteeを主催し, 12種の疾患に関する研究グループを組織した(IgA deficiency, Narcolepsy, Psoriasis, Viral hepatitis, SLE, Tbc, NPC, RA, JOD, Leprosy, Diseases of the thyroid gland and ATL)。2) アジア・オセアニア地区から提出された抗血清のプレスクリーニングに参加した。3) 健康人パネル約80名の血清学的HLAタイピングおよびDタイピングと若干の家系調査を行った。4) 本研究所中溝慶生教授との共同研究により乾癬患者50名および多発家系10家系のHLAタイピングを行った。

研究発表

(1) 学会誌等

1. Numano, F., Isohisa, I., Ohta, N. and Sasazuki, T. : HLA-DR MT and MB antigens in Takayasu disease. *Tissue Antigens* 21 : 208-212, 1983.
2. Sasazuki, T., Nishimura, Y., Muto, M. and Ohta, N. : HLA-1 inked genes controlling the immune response and disease susceptibility. *Immunological Reviews* 70 : 51-75, 1983.
3. Nishimura, Y. and Sasazuki, T. : Suppressor T cells control the HLA-linked low responsiveness to streptococcal antigen in man. *Nature* 302 : 67-69, 1983.
4. Kaneoka, H., Perez-Rojas, G., Sasazuki, T., Benike, C.J. and Engleman, E.G. : Human T lymphocyte proliferation induced by a pen-T monoclonal antibody (anti-Leu 4) : Heterogeneity of response is a function of monocytes. *Journal of Immunology* 131 : 158-164, 1983.
5. Ohta, N., Minai, M. and Sasazuki, T. : Antigen-specific suppressor T lymphocytes (Leu -2a⁺3a⁻) in human schistosomiasis japonica. *Journal of Immunology* 131 : 2524-2528, 1983.
6. Kasahara, M., Takenouchi, T., Ogasawara, K., Ikeda, H., Okuyama, T., Ishikawa, N., Moriuchi, J., Wakisaka, A., Kikuchi, Y., Aizawa, M., Kaneko, T., Kashiwagi, N., Nishimura, Y. and Sasazuki, T. : Serologic dissection of HLA-D specificities by the use of monoclonal antibodies. *Immunogenetics*, 17 : 485-495, 1983.
7. Nishimura, Y., N. Yasuda, T. Sasazaki and S. Shaw : 1984 The gene frequency of SB alleles in the Japanese population. *Tissue Antigens* 23 : 314-315.

8. Sasazaki, T., Y. Nishimura, M. Muto and Y. Saito : 1984 MHC-linked immune suppression genes and antigen specific suppressor T cells in man. in *Progress in Immunology V*, eds. Yamamura, Y. and Tada, T., Academic Press Japan, Tokyo, p949–958.
9. Sasazuki, T., Y. Nishimura, M. Muto and Y. Saito : 1984 MHC-linked immune suppression genes and their role in immunological disorders. in *IMMUNOGENETICS-Its Application to Clinical Medicine*, eds. Sasazuki, T. and Tada, T., Academic Press Japan, Tokyo, p21–37.
10. Kojima, S., A. Yano, T. Sasazuki and N. Ohta : 1984 Association between HLA and immune responses in individuals with chronic schistosomiasis japonica. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 78 : 325–329.
11. Sakoda, S., T. Suzuki, S. Higa, M. Ueji, S. Kishimoto, Y. Wada, A. Hayashi, H. Matsumoto, T. Miyazaki, T. Sasazaki, K. Nishimura, M. Egami, K. Omoto, K. Tokunaga, Y. Takaba and A. Nakajima : 1984 The genetic studies of familial amyloid polyneuropathy in the Arai district of Japan : II. Studies of genetic markers in blood. *Japanese Journal of Human Genetics* 29 : 51–57.
12. Tamai, H., Goto, H. Uno, T. Sasazuki, K. Kuma, Y. Hayashi and S. Matsubayashi : 1984 HLA in Japanese patients with subacute (De Quervain's) thyroiditis. *Tissue Antigens* 24 : 58–59.
13. Nishimura, Y., K. Tsukamoto, T. Sone, K. Hirayama, T. Takenouchi, K. Ogasawara, M. Kasahara, A. Wakisaka, M. Aizawa and T. Sasazuki : 1984 Molecular and functional analysis of class II molecules characteristic to HLA-Dw 2 and Dw12. in *Histocompatibility Testing 1984*, eds. Albert, E. D., Bauer, M. P. and Mayr, W. R., Springer-Verlag, Berlin, p504–508.
14. Sasazuki, T., F. Harada, M. Sada, T. Kamiya, Y. Yanase and T. Kawasaki : 1984 Kawasaki Disease (Mucocutaneous Lymph Node Syndrome : MCLS). in *Histocompatibility Testing 1984*, eds. Albert, E.D., Bauer, M.P. and Mayr, W. R., Springer-Verlag, Berlin, p402–403.
15. Sasazuki, T., Y. Nishimura, M. Muto and N. Ohta : 1984 HLA-linked immune suppression genes : A mechanism for the statistical association between HLA and disease. in *Histocompatibility Testing 1984*, eds. Albert, E.D., Bauer, M.P. and Mayr, W.R., Springer-Verlag, Berlin, p615.
16. Kikuchi, I., T. Ozawa and T. Sasazuki : 1984 Immunogenetic analysis of leprosy in Japan. in *Histocompatibility Testing 1984*, eds. Albert, E.D., Bauer, M. P. and Mayr, W. R., Springer-Verlag, Berlin, p662.
17. Sasazuki, T., Y. Nishimura, K. Tsukamoto, K. Hirayama, and T. Sone. Molecular and functional analysis of HLA-class II molecules. in *HUMAN T CELL CLONE 1985* eds. M. Feldman, J.R. Lamb. and J. N. Woody. HUMANA PRESS. Clifton. p91–103.
18. Nishimura, Y., T. Sasazuki, K. Amamiya, and K. Hirose. An HLA-linked immune suppression gene to streptococcal antigen and its role in the pathogenesis of rheumatic heart disease. in *Recent advances in streptococci and streptococcal diseases. 1985*. eds Y, Kimura,

- S. Kotani., and Y. Shiokawa, Reedbooks, Berkshire. p266-268.
19. Nishimura, Y., K. Hirayama, K. Tsukamoto., and T. Sasazuki, The role of HLA-DR molecule in the antigen presentation of streptococcal cell wall antigen to helper T cells. In Recent advances in streptococci and streptococcal diseases. 1985 eds Y. Kimura, S. Kotani, and Y. Shiokawa, Reedbooks, Berkshire, p268-270.
 20. Sone, T., K. Tsukamoto, K. Hirayama, Y. Nishimura, T. Takenouchi, M. Aizawa and T. Sasazuki, 1985. Two distinct class II molecules encoded by the genes within the HLA-DR subregion of HLA-Dw2 and HLA-Dw12 can act as stimulating and restriction molecules. *J. Immunol.* 135 : 1288-1298
 21. Hirayama, K., Y. Nishimura, K. Tsukamoto and T. Sasazuki : 1986. Functional and molecular analysis of three distinct HLA-DR4 β -chains responsible for the MLR between HLA-Dw4, Dw15 and DKT2. *J. Immunol.* in press.
 22. Sasazuki, T., Y. Nishimura., I. Kikuchi., K. Hirayama., K. Tsukamoto, M. Yasunami, S. Matsushita, M. Muto, T. Sone and T. Hirose. HLA-linked immune suppression gene maps within HLA-DQ subregion in Proceeding of 6th International Ir-gene Workshop. 1986 in press.

(2) 綜 説

1. 笹月健彦：1984 HLA-構造と機能-。The Japanese Journal of Genetics 59 : 537-558.
2. 西村泰治・武藤正彦・笹月健彦：1984 スギ花粉抗原に対するヒトの IgE 免疫応答の遺伝子支配。医学のあゆみ 128 : 88-91.
3. 西村泰治・笹月健彦：1984 難病の遺伝的解析-主遺伝子の同定とその遺伝子効果の解析-。医学のあゆみ 131 : M3-8
4. 西村泰治・笹月健彦：1984 HLA-疾患との関わり合い-。診断と治療 72 : 1711-1716.
5. 菊池郁夫・武藤正彦・笹月健彦：1984 スギ花粉症の遺伝的素因。感染・炎症・免疫 14 : 359-363.
6. 松下 祥・武藤正彦・笹月健彦：1984 アトピーと遺伝 (HLA)。免疫と疾患 8 : 21-24
7. 五島 寛・笹月健彦：1984 膠原病-遺伝要因。Medicina 21 : 1586-1587.
8. 笹月健彦：1984 ヒトの主要組織適合抗原系。免疫科学 6「免疫の遺伝」, 岩波書店, P 309-396.
9. 平山謙二：1985 HLA クラス II 分子によるヒト免疫応答の遺伝的拘束。お茶の水医学雑誌 33 : 65-81.
10. 塚本喜久雄：1985 HLA クラス II 遺伝子とその発現に関する研究。お茶の水医学雑誌 33 : 103-117.
11. 菊池郁夫・笹月健彦：1985 組織適合性遺伝子とその臨床的意義。臨床病理, 臨時増刊 65 : 160-173.
12. 笹月健彦：1985 免疫応答の遺伝的制御における主要組織適合抗原の役割。日本臨床免疫学会会誌 8 : 289-287.

13. 笹月健彦・原田文樹：1985 川崎病の免疫遺伝学的解析。小児内科 17：798-801.
14. 松下 祥・笹月健彦：1985 遺伝と免疫(1)。アレルギーの臨床 5：1077-1081.
15. 笹月健彦：1986 慢性関節リュウマチの遺伝。リュウマチ 25：409-413.
16. 平山謙二・笹月健彦：1986 RA と遺伝との関係。Medical Practice. 3：40-41.
17. 松下 祥・笹月健彦：1986 遺伝と免疫(2)。アレルギーの臨床 6：131-134.
18. 松下 祥・笹月健彦：1985 組織適合抗原。Medical Immunology. 10：653-657.
19. 松下 祥・笹月健彦：1985 免疫遺伝学。Medical Immunology. 10：805-808.
20. 原田文樹・笹月健彦：1985 21-ヒドロキシラーゼ欠損症の分子遺伝学。実験医学 3：315-320.

(3) 口頭発表

1. Sasazuki, T. : 1984 Kawasaki disease (Mucocutaneous Lymph Node Syndrome : MCLS) . The 9th International Histocompatibility Workshop, May, Munich, ERG.
2. Sasazuki, T. : 1984 HLA-linked immune suppression genes : a mechanism for the statistical association between HLA and disease. The 9th International Histocompatibility Workshop, May, Wien, Austria.
3. Sasazuki, T. : 1984 Molecular and functional analysis of HLA-class II molecules responsible for the primary MLR in man. Human T Cell Clones, September, Oxford, UK.
4. Sasazuki, T. : 1984 HLA-linked immune suppression genes and thier role in clinical medicine. The 10th Annual Meeting of American Society of Immunogenetics and Histocompatibility, November, Miami, USA.
5. Sasazuki, T. : 1984 Immunogenetic analysis of allergy to cedar pollens. International Symposium on Immunogenetics, December, Rotnest Island, Australia.
6. Nishimura, Y. : 1984 Molecular and functional analysis of class II molecules characteristic to HLA-Dw2 and Dw12. The 9th International Histocompatibility Workshop, May, Wien, Austria.
7. Nishimura, Y. : 1984 An HLA-linked immune suppression gene to streptococcal antigen and its role on the pathogenesis of rheumatic heart disease. The 9th Lancefield International Symposium on the Streptococci and Streptococcal Diseases, September, Lake Yamanaka, Japan.
8. Nishimura, Y. : 1984 The role of HLA-DR molecule in the antigen presentation of streptococcal cell wall antigen to helper T cells. Th 9th Lancefield International Symposium on the Streptococci and Streptococcal Diseases, September, Lake Yamanaka, Japan.
9. Kikuchi, I. : 1984 Immunogenetic analysis of leprosy in Japan. The 9th International Histocompatibility Workshop. May, Wien, Austria.
10. 西村泰治・原田文樹・笹月健彦：1984 自動細胞分析・分離装置 (FACS) を用いたヒトB細胞性ハイブリドーマの分離および樹立。日本人類遺伝学会第29回大会, 11月, 富山.

11. 塚本喜久雄・平山謙二・西村泰治・笹月健彦：1984 HLA-Dw2および Dw12で発現されている HLA クラスII 抗原系の解析：新しいクラスII 抗原の同定とその機能，日本人類遺伝学会第29回大会，11月，富山。
12. 塚本喜久雄・猪子英俊・安藤麻子・広瀬忠明・稲山誠一・笹月健彦：1984 HLA-Dw12で発現されているクラスII β 鎖遺伝子の解析：DQw1 β および DR β cDNA の構造，日本人類遺伝学会第29回大会，11月，富山。
13. 塚本喜久雄・安波道郎・笹月健彦：1984 HLA クラスII 抗原遺伝子群の多様性の解析，日本人類遺伝学会第29回大会，11月，富山。
14. 菊池郁夫・小沢利治・笹月健彦：1984 らいの免疫遺伝学IV，日本人類遺伝学会第29回大会，11月，富山。
15. 平山謙二・西村泰治・笹月健彦：1984 ヒト免疫応答の遺伝的制御，日本人類遺伝学会第29回大会，11月，富山。
16. 松下 祥・武藤正彦・高橋洋三・笹月健彦：1984 スギ花粉症の遺伝的制御機構の解析，日本人類遺伝学会第29回大会，11月，富山。
17. 原田文樹・川崎富作・笹月健彦：1984 川崎病における遺伝要因の検討，日本人類遺伝学会第29回大会，11月，富山。
18. 西村泰治・塚本喜久雄・笹月健彦：1984 HLA-Dw2および Dw12において同定された新しいヒト・クラスII 抗原系の解析，第14回日本免疫学会総会，12月，大阪。
19. 塚本喜久雄・安波道郎・笹月健彦：1984 HLA クラスII 抗原遺伝子の多様性とその発現，第14回日本免疫学会総会，12月，大阪。
20. 平山謙二・西村泰治・笹月健彦：1984 ヒト免疫担当細胞相互作用における拘束分子としての HLA-DR2，DR4関連D抗原の解析，第14回日本免疫学会総会，12月，大阪。
21. 五島 寛・宇野久光・玉井 一・林 吉夫・松林 直・笹月健彦：1984 亜急性甲状腺炎と HLA との相関およびその遺伝様式の解析，第14回日本免疫学会総会，12月，大阪。
22. 菊池郁夫・笹月健彦：1984 らいの臨床免疫，日本らい学会第57回大会シンポジウム，4月，東京。
23. 杉尾賢二・笹月健彦・倉田俊一・岩間毅夫：1985 家族性大腸ポリポーシスにおける Ha-ras と myc 遺伝子の発現，第30回日本人類遺伝学会，11月，名古屋。
24. 安波道郎・藤沢和彦・笹月健彦・塚本喜久雄：1985 HLA クラスII 遺伝子の解析，第30回日本人類遺伝学会，11月，名古屋。
25. 平山謙二・福永 充・西村泰治・笹月健彦：1985 クローン化T細胞を用いた HLA クラスII 分子の多型の解析，第30回日本人類遺伝学会，11月，名古屋。
26. 菊池郁夫・小沢利治・笹月健彦：1985 宿主-寄生物相互作用の遺伝的統制，第15回日本免疫学会，12月，福岡。
27. 安波道郎・塚本喜久雄・広瀬忠明・藤沢和彦・笹月健彦：1985 HLA-DQ β 遺伝子の解析，第15回日本免疫学会，12月，福岡。

28. 平山謙二・葉袋 勝・井内正彦・笹月健彦：1985 日本住血吸虫抗原に対するヒト免疫応答の遺伝子支配, 第15回日本免疫学会, 12月, 福岡.
29. 松下 祥・宗 信夫・斎藤洋三・笹月健彦：1985 スギ花粉抗原に対する IgE 免疫応答の制御機構の解析, 第15回日本免疫学会, 12月, 福岡.
30. 西村泰治・福永 充・笹月健彦：1985 アロクラス II 分子反応性 T 細胞クローンをを用いた HLA-Dw12 の解析, 第15回日本免疫学会, 12月, 福岡.
31. 原田文樹・岩永知久・笹月健彦：1985 21-ハイドロキシラーゼ欠損症の分子遺伝学的研究. 第30回日本人類遺伝学会, 11月, 名古屋.

T. Sasazuki "Genetic Control of Immune Response in Man"

10th ASHI Meeting

Miami, November 1984.

T. Sasazuki "Cedar Allergy and HLA"

International Symposium on Immunogenetics

Perth, December 1984.

T. Sasazuki "HLA-linked Is-gene in man"

US-Japan Cooperative Medicine

Stanford, February 1985.

T. Sasazuki "Structure of cDNA Clone of DQ β from HLA-Dw12"

3rd H-2/HLA cloning meeting

Stanford, July 1985.

T. Sasazuki "HLA-linked immune suppression genes"

6th Ir-gene workshop

Oxford, September 1985.