

遺伝学部門

Department of Genetics

当部門では、人類を対象として、その正常および異常な遺伝形質を、細胞レベルならびに分子レベルで解析し、それらの医学的意義の解明に努めることを目的とする。このため免疫遺伝学、癌、遺伝子病の分野において研究を行い以下のような成果を得た。

なお人事面での移動は以下のようになっている。助教授西村泰治は昭和60年8月31日よりの米国ハーバード大への留学を延長した。助手菊池郁夫は、昭和61年8月10日より、米国シティオブホープ研究所へ留学した。原田文樹、五島寛は昭和62年3月大学院を修了した。昭和61年4月1日より品川裕利、占部和敬が九州大学大学院医学研究科学生として、上川路信博、井上まさみが研究生として、また昭和61年10月1日より西宏文が研究生として新たに研究に参加している。

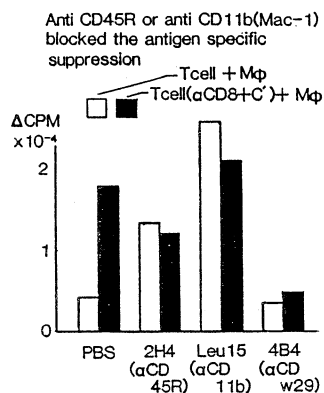
A. ヒト免疫抑制遺伝子の解析

H L A と連鎖したヒト免疫抑制遺伝子の作用機序についての研究を行った。

A. a. 溶連菌細胞壁抗原 (S C W) に対する免疫抑制遺伝子 (Is-SCW) の解析 (平山謙二、笹月健彦)

S C W に対する低応答性は、Is-SCW により、抗原特異的サブプレッサー T 細胞の誘導を介して支配されている。このサブプレッサー T 細胞の作用発現に関わる T 細胞あるいはマクロファージ上の分化抗原について検討するために第3回白血球分化抗原国際ワークショップに提出された約80種の単クローン抗体を用いてその低応答性に及ぼす影響を解析した。図1に示すように、低応答者のサブプレッサー T 細胞の機能は、抗CD45R抗体あるいは抗CD11b抗体により阻止され、これらの分子が直接免疫抑制に関与していることが示唆された。

図 1

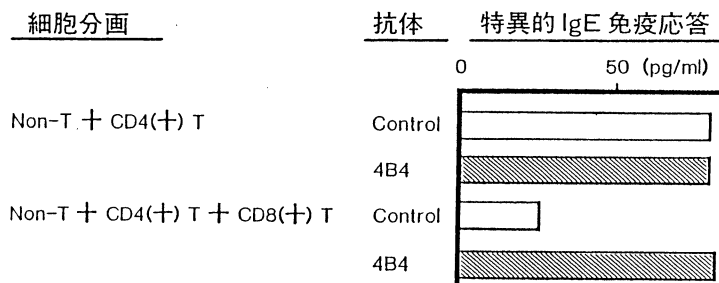


A. b. スギ花粉抗原 (C P) 特異的 I g E 免疫応答系における、Is-CP の解析
(松下洋、本多一至、平山謙二、笹月健彦)

C P に対する I g E 非応答性を、in vitro スギ抗原特異的 I g E 産生系を用いて解析し、C P 特異的 C D 8 陽性サプレッサー T 細胞の機能は、抗 C D w 29 抗体 (4 B 4) により完全に阻止されることが明らかとなった (図 2)。C D w 29 分子は、ヘルパー T 細胞上に表現されており、サプレッサー T 細胞の標的分子となっていることが示唆された。

図 2

単クローン抗体 4B4 は免疫抑制を阻止する



A. c. B 型肝炎ウイルスワクチンに対する非応答性の免疫遺伝学的解析 (渡辺洋、松下祥、平山謙二、上川路信博、笹月健彦)

H B s 抗原、抗体陰性の医学生 85 名を、通常の方法で 3 回 H B s ワクチンにて免疫し、その後の血中抗体価あるいは、in vitro 抗体産生系を指標に H B s 抗原に対する免疫応答性を解析した。その結果 22.4% が非応答者であった。さらに、85 名の H L A タイピングを行い、非応答者群において、B w 54 あるいは、D R 4、D R w 53 が有意に増加しており、さらに H L A - B w 54 - D R 4 - D R w 53 ハプロタイプが有意に増加し ($X^2 = 12.91$ 、 $r. r. = 5.75$)、応答群にこのハプロタイプがまったくみられないことが明らかとなった。Thomson と Bodmer の方法を用いて遺伝解析を行い、H L A と連鎖した Is-HBs が非応答性を支配し、非応答性が優性の遺伝形質であることが推測された。さらに、この非応答群の中には in vitro HBs 特異的抗体産生系において、C D 8 陽性のサプレッサー T 細胞を有する者が存在し、これによって非応答性がもたらされていたことを証明した。(表 1)

表 1

The CD8⁺ suppressor T cell in nonresponders to HB vaccine

Donor ^a	Cell fraction			Anti-HBs (IU/ml)			Anti-CPAg (pg/ml)		
	B+Mo	CD4 ⁺ T	CD8 ⁺ T	PWM only	HBsAg+PWM	ΔAb	PWM only	CPAg+PWM	ΔAb
MS	0.5	0.5	-	*	10.5	10.5	145	370	225
	0.5	0.5	0.25	*	*	0	100	390	290
KH	0.5	0.5	-	3.0	29.0	26.0	Not tested		
	0.5	0.5	0.25	*	*	0	Not tested		
MM	0.5	0.5	-	3.0	46.0	43.0	70	380	310
	0.5	0.5	0.25	3.0	7.0	4.0	30	300	270
HS	0.5	0.5	-	3.0	28.0	25.0	90	165	75
	0.5	0.5	0.25	*	*	0	80	140	60

a : PBL from the all donors showed no HBsAg-driven immune response in vitro.

* < 3 local units.

Anti-CPAg(Cryptomeria pollen antigen) was detected by solid phase RIA on IgE response in culture supernatants(16). The lower limit of this assay system was 3.0 pg/ml.

B. H L A - D 領域の構造・機能の解析

ヒト免疫抑制遺伝子がマップされる H L A - D 領域について、その遺伝子構造ならびにその産物の細胞レベルでの機能解析を行った。

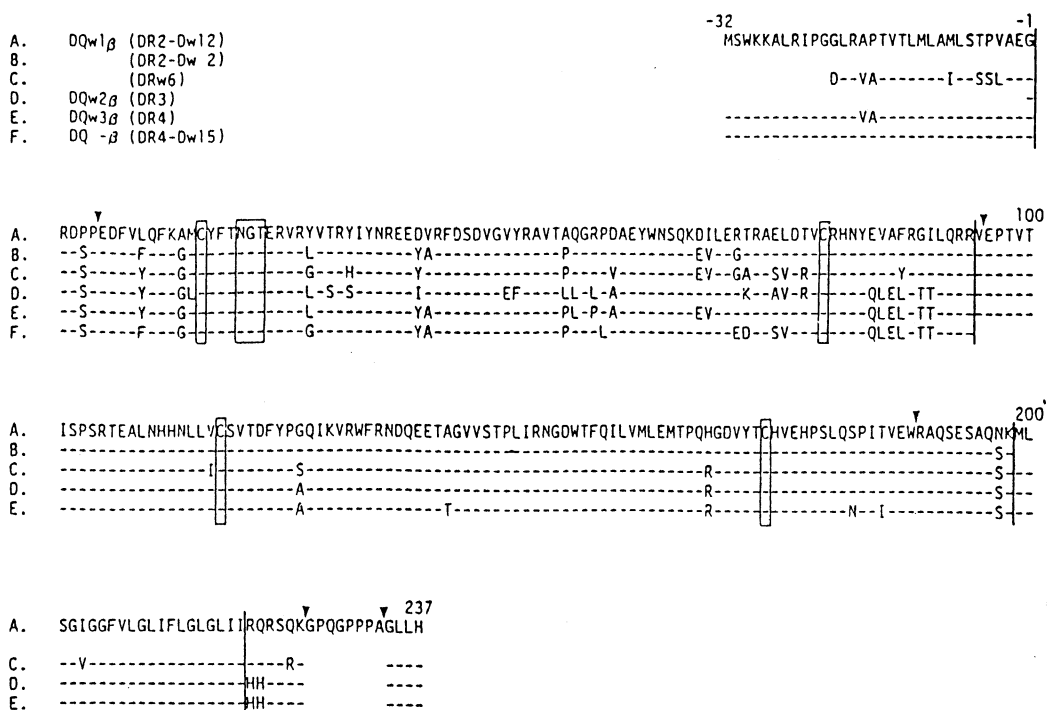
H L A - D 領域には、大きく 3 つの亜領域 (D R, D Q, D P) が存在する。各亜領域には、偽遺伝子を含めて、D R に α 1 個、 β 3 個、D Q に α 2 個、 β 2 個、D P に α 2 個、 β 2 個の遺伝子が存在している。このうち免疫担当細胞 (抗原提示細胞、B 細胞、活性化 T 細胞) の表面に表現されているのは、D R 2 種 ($\alpha\beta$ _I、 $\alpha\beta$ _{III})、D Q 1 種 ($\alpha\beta$)、D P 1 種 ($\alpha\beta$) の 4 種である。これらの H L A クラス II 分子について、ことに免疫応答性を規定する H L A - D R ならびに免疫抑制性を規定する H L A - D Q 分子の機能ならびに遺伝子レベルでの構造解析を行った。

B. a. 機能レベルでの解析 (西村泰治、福永充、平山謙二、笹月健彦)

H L A - D w 12 の H T C である T O K を刺激細胞、H L A - D R 4 ホモの H R を反応細胞として M L R を行い、7 日間培養後の T 細胞芽球をただちに限界希釈法によりクローニングし、T O K に対する P L T クローンを得た。これらのクローンのうち 1 個は D P を認識するもので

あったが、残りはいずれもDRに対するものであった。DR反応性のクローンは、DR2であればDw12でもDw2でも同様に反応するグループと、Dw12のみに反応するグループに分けられ、Dw12リンパ球上に発現する2種のDR分子であるDR $\alpha\beta_1$ 、およびDR $\alpha\beta_2$ 分子をそれぞれ認識するクローンであることが推測された。しかし、Dw12のみと反応するクローンであるHR42は、DR $\alpha\beta_1$ (DR2に共通な分子) に向けられた抗体であるHU-30により、その反応が完全に阻止されたことから、DR $\alpha\beta_1$ における、Dw2とDw12間の1~2個のアミノ酸の置換を認識して反応していることが推測された。

図3



B. b. HLAクラスII遺伝子の構造解析 (木村彰方、安波道郎、品川裕利、笹月健彦)

HLAクラスII分子をコードする遺伝子群は、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。これらの分子は蛋白レベルで著明な遺伝的多型性を示すが、同時に遺伝子レベルでも制限酵素断片長の多型(RFLP)が認められる。

蛋白レベルでの多型性(血清学的HLAタイピング)を、RFLPと対応させる試みを、既にHLAタイプの明らかな健康人58名を対象として行った(HLA-DNAタイピング)。図4に示すようにHLA-DQ α およびDQ β 遺伝子をプローブすると著明なRFLPを認める。各RFLPとHLA型の対応を表2に示すが、これらの組み合わせより、特定のHLA型に対応するRFLPパターンが得られ、これはまたHLA-Dタイプと相関しており(表3)わず

图 4

RFLP analysis of HLA-DQ subregion

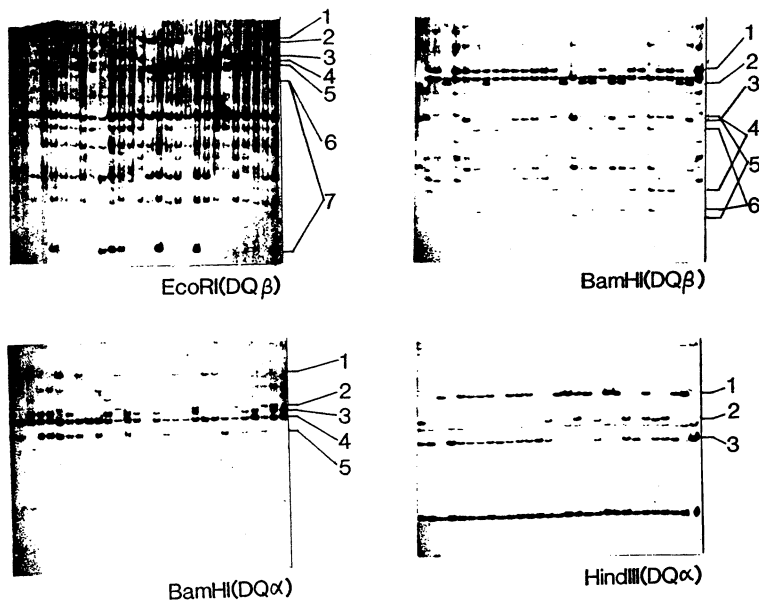


表 2

RFLP analysis with DQ α and DQ β probes

Enzyme	probe	Allele	fragment length(Kb)	corresponding DR
EcoRI	DQ β	1	20.0	4, 8
		1a	19.0	8
		2	18.0	2, 5(w11), 8.1
		3	13.5	5(w12), 8, 9
		4	12.5	4, 5(w12), 8
		5	11.5	1, 6(w14), 8, 10
		6	9.2	5(w12)
		7	9.2, 2.3	2, 6(w13)
BamHI	DQ β	1	12.0	5(w12), 8, 9
		1a	12.0, (5.2)	4
		2	10.0	8.1
		2a	10.0, (4.8)	2
		3	6.6	6(w13)
		4	6.6, 3.6	4, 5(w11), 5(w12), 6(w13), 8
		5	6.6, 2.9	2
		6	5.9, 3.1	1, 6(w14), 10
BamHI	DQ α	1	27.0	4, 6(w13)
		2	13.0	2
		3	12.0	2, 8.1
		3a	12.0, (16.0)	1, 6(w14), 10
		4	10.0	4, 5(w11), 5(w12), 8
		5	7.4	4, 5(w12), 8, 9
HindIII	DQ α	1	7.6	1, 2, 4, 6(w13), 6(w14), 8.1, 10
		2	6.0	4, 5(w11), 5(w12), 8
		3	4.8	4, 5(w12), 8, 9

表 3

RFLP analysis with DQ α and DQ β probes

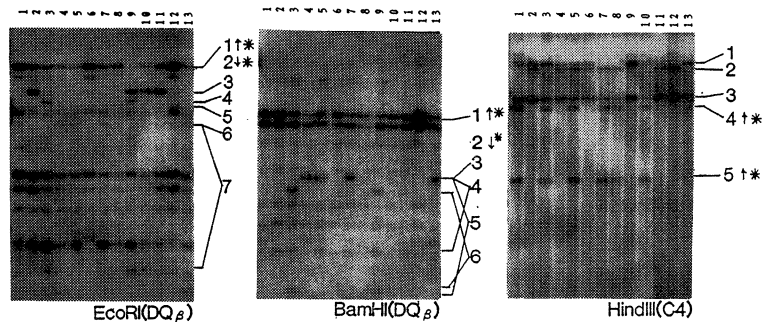
DR	DQ	D	Eco(β)	Bam(β)	Bam(α)	Hind(α)	Examined no.
1	w1	w1	5	6	3a	1	9
2	w1	w2	7	5	2	1	10
	w1	w12	2	2a	3	1	14
4	w3	w4	4	4	5	3	3
(4.1)	w3	KT2	1	1a	5	3	} 22
	Wa	w15	1	1a	5	3	
	w3	-	7	4	1	1	
	-	-	1	1a	4	2	
5(w11)	w3	w5	2	4	4	2	1
5(w12)	w3	-	4	4	4	2	3
5(w12)	w3	-	3	1	5	3	2
	w3	-	6	1	4	2	1
6(w13)	w1	w19	7	3	1	1	8
6(w14)	w1	w19	7	4	1	1	1
	w1	-	5	6	3a	1	4
w8(8.1)	w1	DB7	2	2	3	1	8
	Wa?	-	1	1	4	2	4
	w3	-	4	4	4	2	3
	w3	-	1a	1	5	3	3
	w3	-	3	1	5	3	1
w9	w3	DB5	3	1	5	3	16
w10	w1	-	5	6	3a	1	1

か 3 種の制限酵素との組み合わせで、H L A タイピングが一部可能となることが示された。

この解析を H L A - D 領域にその疾患感受性および抵抗性が規定される若年性糖尿病 (I D D M) 患者 13 名を対象として行ったところ、図 5 に示すように患者全員が有する特定のバンドの証明ができた。また D R 8 を有する患者では、その H L A - D Q 遺伝子の R F L P パターンが健常人とは全く異なった分布を示すことがわかり、I D D M 疾患感受性を規定する遺伝子が、H L A - D Q 重領域近傍に存在することが示唆された。

図 5

RFLP analysis of IDDM



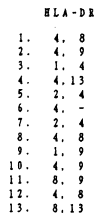
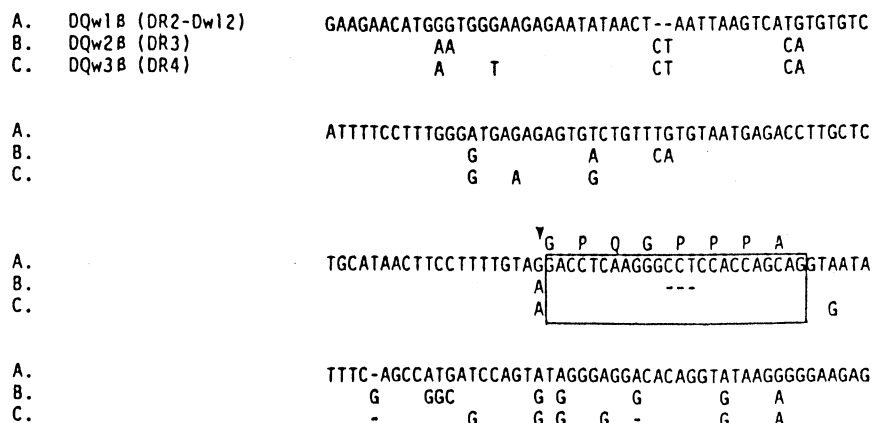


图 6

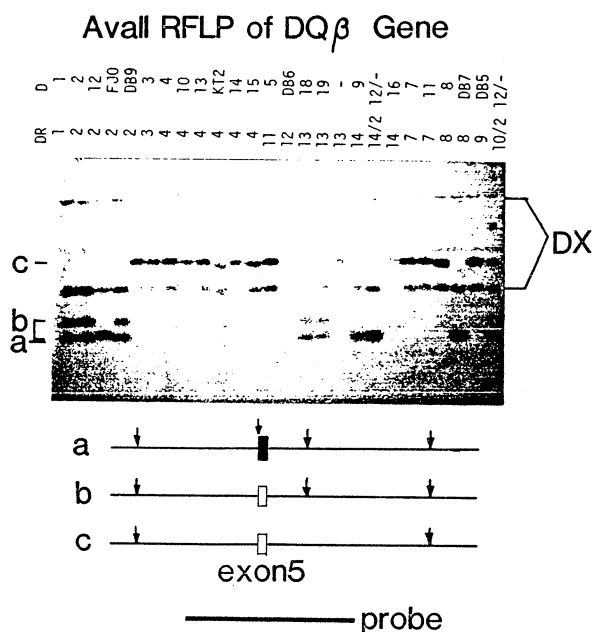
– 37 –

図 7



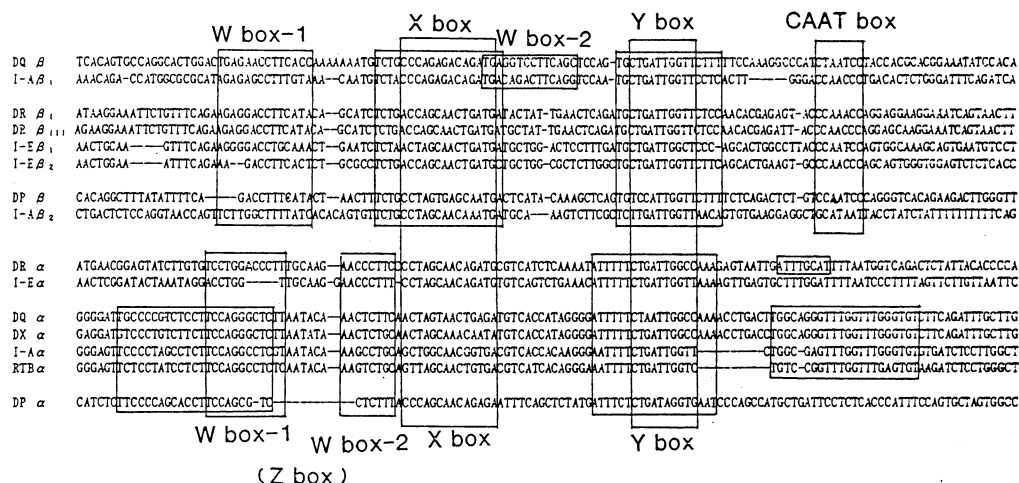
7) このためこの第5エクソンを使用し得ることが示された。この第5エクソン部分における alternative splicing は S 1 マッピングにより mRNA レベルでも証明された。またこの第5エクソンスプライス部位が、第5エクソンを使用しうるタイプでは Ava II 切断部位となることを利用し、HLA-D領域ホモ接合体由来のDNAを用いてサザンブロットング法により解析した。この結果、HLA-DR2-DW12ハプロタイプ以外にもHLA-DR8-DB7およびHLA-DRw13-Dw9ハプロタイプでもこの第5エクソンを利用し得ることが示された(図8)。このことにより、日本人の約20%において第5エクソンを利用している、即ち細胞内ドメインが8アミノ酸だけ長くなったDQ β 分子を持っていることが推定されるが、IDD患者では13例中1例もこの第5エクソンを利用できるタイプが存在せず、このことは第5エクソンの利用がIDDの疾患抵抗性と相関することを示唆する。

図 8



H L A クラス II 分子は、抗原提示細胞、B 細胞、活性化 T 細胞に表現され、また種々のリンホカインによる発現誘導 (I F N γ 、I L - 4 などによる) 現象が知られている。一方 H L A - D Q 分子は、D R 分子に比してその発現量が低いことも知られている。一般に遺伝子の発現制御は、そのプロモーター領域によって担われているため、H L A - D w 12 ハプロタイプより種々のクラス II 遺伝子を単離し、そのプロモーター領域の塩基配列の決定と比較を行った。図 9 に示すように、全てのクラス II 遺伝子にて保存される領域が見出され (W box、X box お

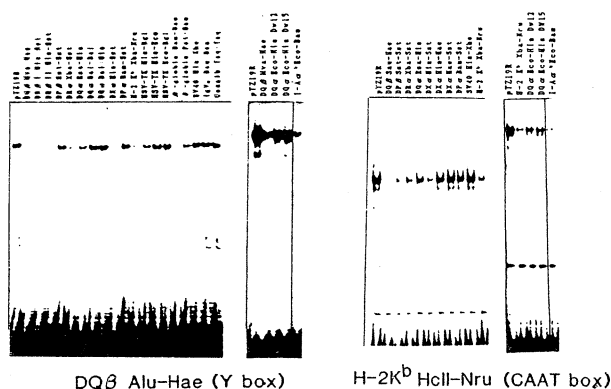
Sequence Comparison of MHC classII promoters



および Y box)、これら塩基配列の発現制御機構への関与が示唆された。見出された塩基配列のうち Y box は CAAT box と逆配列であるため、この部分に C T F (CAAT box binding Transcription Factor) が結合することが推察された。事実 B 細胞株より抽出した核蛋白はこの塩基配列を認識し結合することを見出した (図10)。

図10

Gel-Shift Competition Assay



さらに Y box への核蛋白の結合は、DQ α 、DP α 、DP β 遺伝子プロモーターにおいては弱く、この親和性がそれぞれのクラス II 分子の発現程度と逆相関にあることを証明した。このことより Y box 塩基配列中の数塩基が、この結合蛋白との結合親和性に影響し、このことがその遺伝子の発現レベルを規定すると考えられた。

B. c. HLA クラス II 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスの作製 (岩永知久、木村彰方、安波道郎、笹月健彦)

HLA クラス II 分子の機能を個体レベルで解析する場合に、ヒトを対象としたものでは複数の分子が同時に関与するため解析が困難となる。そこで、ヒトより単離した特定の HLA クラス II 遺伝子のみを持つトランスジェニックマウスを作製し、個々のクラス II 分子の生体レベルでの機能の解析を試みた。

HLA-Dw12 由来の DR α 遺伝子、および DQ α 、DQ β 遺伝子を別々にマウス受精卵へマイクロインジェクションし、偽妊娠マウスの子宮腔内へ戻すことにより、1067 個の受精卵より DR α 遺伝子を持つトランスジェニックマウス 5 匹、DQ α β 遺伝子を持つトランスジェニックマウス 1 匹を得た。DR α トランスジェニックマウスのうち 4 系統と DQ α β トランスジェニックマウスは、移入した HLA クラス II 遺伝子が親から子へと移ることを確認した。これらのトランスジェニックマウスを用いることにより、HLA クラス II 分子の機能が個体レベルで解析できることが期待される。

C. 家族性大腸ポリポシスの遺伝学的解析 (杉尾賢二、佐々木雅之、副島淳一、笹月健彦)

高発癌性遺伝性疾患である家族性大腸ポリポシス (FPC) の発症を規定する主遺伝子の同定と、発癌機構の解明を目的として以下の解析を行った。

C. a. 連鎖検定

FPC 主遺伝子の同定のため、RFLP による連鎖検定を行った。現在までに染色体 1、2、3、5、6、11、12、15、17、21、22 番の計 20 個の DNA プローブにつき解析を行った。この結果、Bodmer らの報告した第 5 染色体上のマーカーとの連鎖は現時点では有意と言えなかった。またその他に第 2、12、17 染色体上のマーカーとの連鎖の可能性が残り、さらに解析を進めている。

一方、過去に連鎖が示唆された HLA 抗原について、相関および連鎖の検定を行ったが、相関・連鎖ともに否定された。

C. b. 大腸腫瘍における heterozygosity 消失の検索

FPC 大腸腫瘍 27 例および非遺伝性大腸癌 19 例について RFLP 解析による heterozygosity

の消失を検索した。その結果、F P Cでは第5、6、12、15、22番に、非遺伝性大腸癌で第12、22番に heterozygosity の消失を認めた（表4、5、図11、12）。この結果、 heterozygosity 消失は、大腸癌で報告のあった第5染色体に必ずしも特異的ではなく、F P Cおよび一般大腸癌においては複数の染色体に癌抑制遺伝子が存在する可能性を示唆した。（本研究は、都臨床研、宮木博士との共同研究である。）

表4

Loss of heterozygosity in colorectal tumors

Chromosome	FPC		NPCC cancer
	cancer	adenoma	
5	1/ 3(33.3%)	0/ 5(0%)	0/ 4(0%)
6	1/ 5(20)	1/ 7(14.3)	1/ 6(16.7)
12	2/13(15.4)	1/15(6.7)	2/16(12.5)
15	2/ 4(50)	0/ 3(0)	0/ 9(0)
22	6/16(37.5)	0/21(0)	4/20(20)

表5

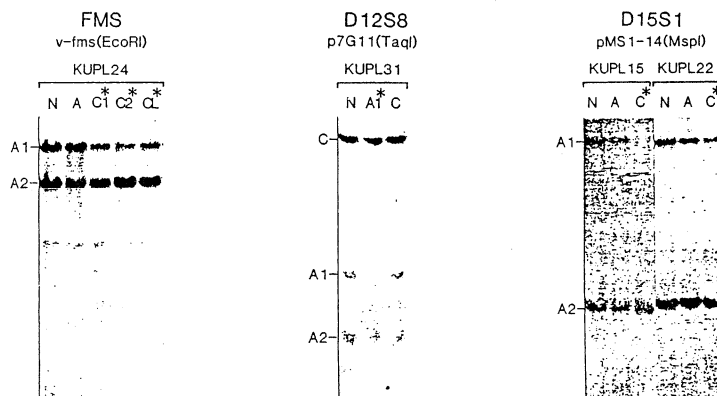
Heterozygosity in colorectal tumors

Chromosome	Locus	Probe	(Enzyme)	Number of heterozygotes		
				FPC		NPCC
				C/N	A/N	C/N
1	MYCL	c-myc	(EcoRI)	5/ 5	8/ 8	7/ 7
2	CRYG	p5G1	(TaqI)	10/10	12/12	12/12
3	D3S2	pHF12-32	(MspI)	5/ 5	4/ 4	10/10
7	COL1A2	NJ-3	(EcoRI)	6/ 6	5/ 5	9/ 9
11	HRAS1	c-Ha-ras1(B or M)		10/10	11/11	10/10
17	D17S1	pHF12-2	(MspI)	5/ 5	4/ 4	2/ 2
18	D18S1	pHF12-62	(TaqI)	4/ 4	7/ 7	7/ 7

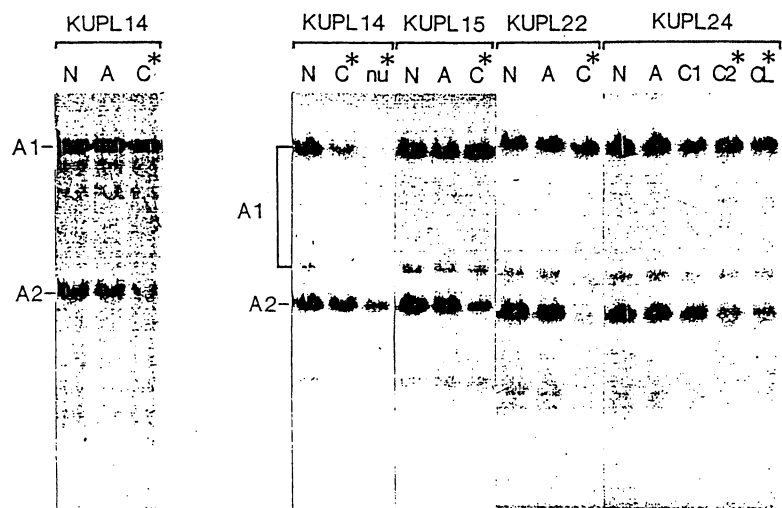
C : cancer, A : adenoma, N : normal
B or M : BamHI or MspI digestion

図11

Loss of heterozygosity in colorectal tumors



IGLC
Hu λ C-RI-HIII(EcoRI)



F P C 大腸粘膜・腺腫・癌の各組織間における各種癌遺伝子発現の解析から、c-myc 遺伝子が正常粘膜から腺腫・癌と段階的に発現増加すること、一方 c-fos 遺伝子は腺腫・癌で著明に減少することが認められた(図13)。c-myc 遺伝子は細胞増殖に、c-fos 遺伝子は大腸粘膜上皮特異的分化に関与していることが示唆された。

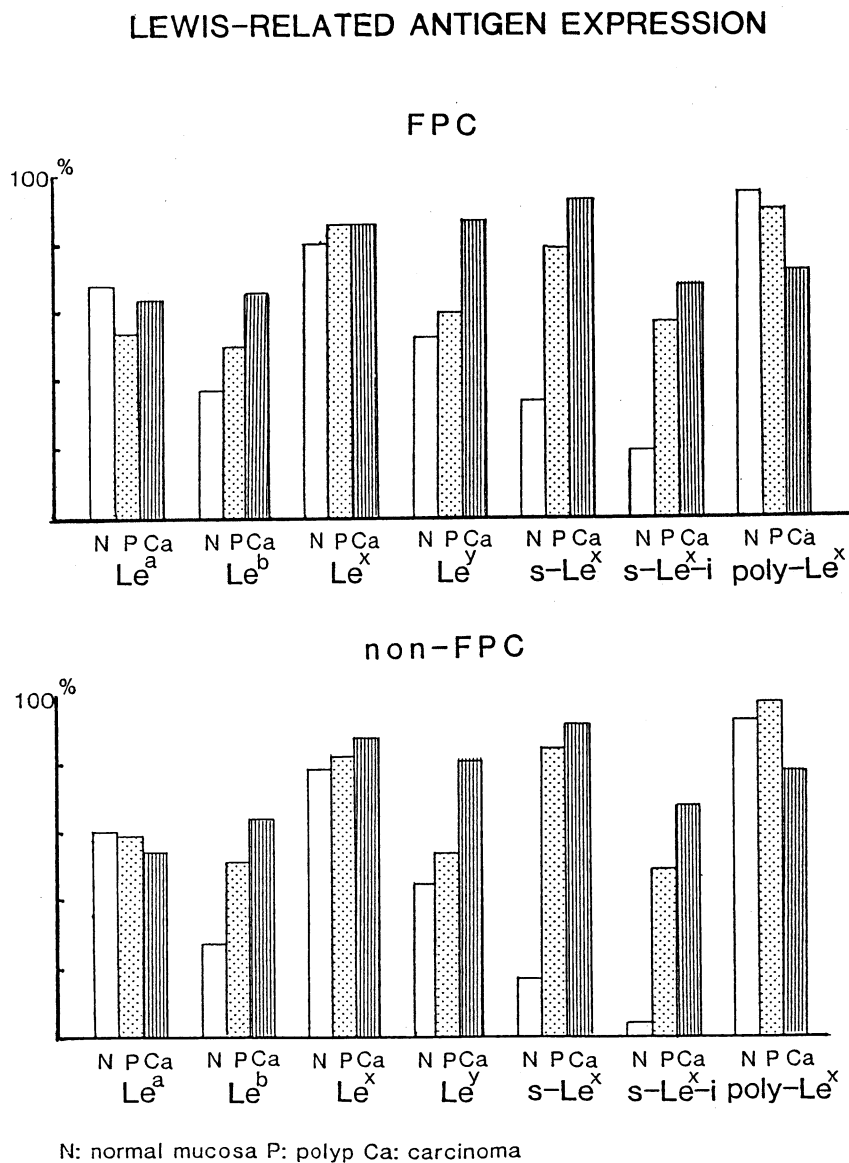


F P C大腸癌 1 例に c-myc 遺伝子増幅を認め。c-myc 遺伝子上流に Pvu II で検出できる突然変異を認め、その解析から、重複 c-myc 遺伝子を単位として増幅することが示唆された。

C. d. 各種単クローン抗体を用いた F P C大腸病変の抗原解析

癌関連抗原と考えられる Lewis 血液型関連抗原 (Le^a、Le^b、Le^x、Le^y、sialylated-Le^x、sialylated-Lex-i、polyfucosylated-Le^x) に対する単クローン抗体を用いて F P C大腸腫瘍および非遺伝性大腸腫瘍を比較検討した。(図14)

図14



- ① Le^b、Le^y、s-Le^x、s-Le^{x-i} は、正常粘膜＜腺腫＜癌と発現量が増加する。
- ② s-Le^x、s-Le^{x-i} は、腺腫の異型度と、s-Le^x は腺腫の大きさと相関がある。
- ③ 近位大腸粘膜において、s-Le^x、s-Le^{x-i} が、遠位大腸粘膜において Le^b、Le^y、s-Le^{x-i} が F P C 組織に一般正常大腸より有意に発現増加を認めた。
- 以上の結果から、F P C では正常粘膜においてもすでに腫瘍化が進んでいることが示唆された。

D. 21-ハイドロキシラーゼ欠損症（原田文樹、占部和敬、岩永知久、木村彰方、笹月健彦）

21ハイドロキシラーゼ欠損症は臨床的に塩喪失型、単純男性化型に分けられるが、いずれも H L A と蜜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（約5000出生に1人）。本症を H L A に連鎖する単純劣性遺伝病のモデルとして取り上げ、その分子遺伝学的解析を行った。

H L A ホモ接合体である本症患者3名よりそれぞれ21-ハイドロキシラーゼ遺伝子をクローニングした。うち塩喪失型患者1名については、サザーン・プロット法による解析から、本来機能を有する21-O H B 遺伝子が、すぐ近傍に存在する偽遺伝子21-O H A により遺伝子変換されたことが推察されたので、21-O H B 遺伝子の部分的塩基配列の決定を行った。この結果、予測されたように本症患者の21-O H B 遺伝子は、その塩基配列が21-O H A 遺伝子と全く一致し遺伝子変換による本症発症機序が塩基レベルで証明された（図15）。

他の2名の患者についても同様に塩基配列の決定を行っている。

図15

```

AAATTCCTAGTCTCAAATGATCCTCCACCTCAGCCTCAAGTGTGAGCCACCTTTGGGG-CATCCCCAATCC---AGGTC
G      G      G      G      G      C      G T      TCC

CCTGGAAGCTCTTGGGGGCGATATCTGGTGGGAGAAAGCAGGGGTTGGGGAGGCCGAAGAAGGTCAGGCCCTCAGCTGC
A      TCA A AG      T A      A      G T

CTTCATCAGTTCCACCCCTCCAGCCCCACCTCCTCCTGCAG      yr Lys Leu Val Ser Iys Asn Thr Pro
GG      G      AC AAG CTG GTG TCT AAG AAC TAC CCG

Asp Leu Ser Leu Gly Asp Tyr Ser Leu Leu Trp Lys Ala His Lys Lys Leu Thr Arg Ser
GAC CTG TCC TTG GGA GAC TAC TCC CTG CTC TGG AAA GCC CAC AAG AAG CTC ACC CGC TCA
G      ••••• T

Ala Leu Leu Leu Gly Ile Arg Asp Ser Met Glu Pro Val Val Glu Gln Leu Thr Gln Glu
GCC CTG CTG CTG GGC ATC CGT GAC TCC ATG GAG CCA GTG GTG GAG CAG CTG ACC CAG GAG

Phe Cys Glu
TTC TGT GAG      GTAAGGCTGGGCTCCTGAGGCCACCTCGGGTCAGCCTCGCCTCTCACAGTAGCCCCGCCCTG-CC
C

GCTGCACAGCGGCTGCTGAACCTCACACTGTTTCTCCACAG      Arg Met Arg Ala Gln Pro Gly Thr Pro
CGC ATG AGA GCC CAG CCC GGC ACC CCT

Val Ala Ile Glu Glu Glu Phe
GTG GCC ATT GAG GAG GAA TTC

```

E. 第10回国際HLAワークショップ（品川裕利、大久保亮子、木村彰方、安波道郎、平山謙二、笹月健彦）

1987年11月に米国ニューヨークで行われる第10回国際HLAワークショップに関し、以下の企画および研究を行った。①血清学的HLAタイピングの標準化血清の検討②サザーン・ブロッティングによるHLA遺伝子群の多型性の検討－SacIによる72 core DNAの解析－③サザーン・ブロッティングによる疾患感受性とHLA領域遺伝子群RFLPの相関決定。笹月健彦が本件 Graves 病の chairman となるため、九州大学医学部心療内科 玉井一講師と共同で、Graves 病患者93名より末梢血リンパ球、顆粒球DNAならびに血清を分離確保した。これらの試料および健常人41名を対象とした血清学的HLAタイピングを行っている。またHLAタイプの一致した Graves 病患者45名と健常人35名についてHLA領域の種々の遺伝子（HLA-B7、C4、Bf、C2、21-OH、DRβ、DQα、DPβ）をプローブとするサザーン・ブロッティングを行っている。さらに、大阪医大法医学 鈴木広一講師、松本秀雄教授らとの共同研究により、Graves 病患者のC4、Gm、Kmアロタイピングを行いつつある。これらの総合解析により、多因子遺伝病である Graves 病の病因解析を行っている。

F. 抗HLA血清のスクリーニング（井上まさみ、大久保亮子、笹月健彦）

血清学的HLAタイピングを行うために、分娩血を対象として抗HLA抗血清をスクリーニングしている。これらのスクリーニングは、九大医学部産婦人科 中野教授との共同研究により、市内数ヶ所の病院の協力の下に行われているが、これまでにHLAクラスI、クラスIIそれぞれ数種ずつの特異的抗血清が見出されている。

G. 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）

特発性心筋症は大きく2つの病型に分類される。すなわち、単純優性遺伝形式をとる肥大型心筋症（HCM）と、遺伝様式は明らかではないが、その発症に免疫学的機序が関与すると推定される拡張型心筋症（DCM）である。いずれも病因、治療法の不明な致命的疾患である。

これらの疾患の遺伝要因を解明することを最終目的として、久留米大医学部第3内科 古賀義則助教授、戸嶋裕徳教授との共同研究を行っている。本年度はまず対象として、HCM発端者83名、HCM多発家系構成員（13家系）、HCM同胞発症対（17対）、DCM患者（20名）より末梢血リンパ球ならびに顆粒球DNAを分離採取した。現在これらを対象として血清学的HLAタイピング及び種々の免疫関連遺伝子群をプローブとしたサザーン・ブロッティング解析を進行中である。

業 績 目 録

(1)原著論文

1. 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,Dw 15 and DKT2 .J.Immunol. 137 :924 - 933 .
2. Sasazuki,T.,Y.Nishimura,I.Kikuchi,K.Hirayama,K.Tsukamoto.,M.Yasunami.,S.Matsushita,M.Muto,T.Hirose: 1986 .HLA-linked immune suppression gene maps within HLA-DQ subregion. in Regulation of Immune gene expression. eds.M.Feldmann and A.McMicheal.HUMANA PRESS. Clifton.p 197 - 206 .
3. Matsushita,S.,M.Muto,M.Suemura,Y.Saito and T.Sasazuki. 1987. HLA-linked nonresponsiveness to cryptomeria japonica pollen antigen I.Non responsiveness is mediated by antigen-specific suppressor T cell. J.Immunol. 138 :109 - 115 .
4. Tsukamoto,K.,M.Yasunami,A.Kimura,H.Inoko,A.Ando,T.Hirose,S.Inayama and T.Sasazuki: 1987 .DQw1 β gene from HLA-DR2-Dw 12 consists of six exons and expresses multiple DQw1 β polypeptides through alternative splicing. Immunogenetics. 25 :343 - 346 .
5. Sasazuki,T.,S.Matsushita,K.Hirayama,A.Kimura,I.Kikuchi,Y.Nishimura,K.Tsukamoto,M.Yasunami,M.Muto,T.Sone,and T.Hirose: 1987 .HLA-linked immune suppression gene maps within the HLA-DQ subregion. in the New Approach to the Genetic Diseases.
6. Harada,F.,Y.Nishimura,K.Suzuki,H.Matsumoto,T.Oohira,I.matsuda,and T.Sasazuki: 1987. The patient with combined deficiency of neuraminidase and 21 -hydroxylase. Hum. Genet. 75 :91 - 92 .
7. Hirayama,K.,S.Matsushita,I.Kikuchi,M.Iuchi,N.Ohta,and T.Sasazuki 1987 .HLA-DQ is epistatic to HLA-DR in controlling the immune response in humans. Nature. 327 :426 - 430 .
8. Kikuchi,I.,T.Ozawa,K.Hirayama,and T.Sasazuki: 1986 .An HLA-linked gene controls susceptibility to lepromatous leprosy through regulation. Lepr. Rev. 57 ,Suppl 2, 139 - 142 .
9. Sasazuki,T.,K.Hirayama,S.Matsushita,I.Kikuchi,C.Morimoto,Stuart F.Schlossman and Zhang Chen: 1987 .The effect of monoclonal antibodies on the suppression of I gE response to cryptomeria japonica pollen antigen.in Leukocyte Typing III ed A.McMichael.in press.
10. Harada,F.,M.Sada,T.Kamiya,Y.Yanase,T.Kawasaki,and T.Sasazuki: 1986 . Genetic ana-

lysis of Kawasaki Syndrome. The Am. J. Hum. Genet. 39 : 537 - 539 .

11. Hirayama, K., I. Kikuchi, M. Fukunaga, Y. Nishimura, and T. Sasazuki: 1987 . HLA- linked immune suppression genes map within the HLA-DQ subregion. in HLA in Asia-Oceania. 1986 ed M. Aizawa, 873 - 876 .
12. Tsukamoto, K., K. Hirayama, T. Hirose, M. Yasunami, A. Kimura, and T. Sasazuki: 1986 . Molecular basis for mapping of HLA-linked immune suppression genes within HLA-DQ subregion. in HLA in Asia-Oceania 1986 ed M. Aizawa. 866 - 869 .
13. Sasaki, M., K. Sugio, J. Soejima, T. Ikeuchi, A. Tonomura, T. Iwama, J. Utsunomiya, and T. Sasazuki: 1987 . Lack of association and linkage between HLA and familial polyposis coli. Human Genetics 77 : 36 - 39 .

(2)総説

1. 笹月健彦 : 1986 慢性関節リウマチの遺伝. リウマチ 25 : 409-413
2. 平山謙二・笹月健彦 : 1986 RA と遺伝との関係. Medical Practice. 3 : 40-41.
3. 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
4. 笹月健彦 : 1986 HLA と疾病. 代謝 23:33-38.
5. 笹月健彦 : 1986 免疫応答におけるHLAの役割. 実験医学 4 : 25-31.
6. 平山謙二・笹月健彦 : 1986 自己免疫とHLA. 免疫薬理 4 : 130 -135 .
8. 平山謙二・笹月健彦 : 1987 ヒトMHCと免疫応答. 免疫薬理 5 : 23-28.
9. 木村彰方 : 1986 H-2クラスI遺伝子群の構造と発現. 細胞工学 5 : 697 -706 .
10. 木村彰方 : 1987 MHC遺伝子群の発現とその制御. Medical Immunology 13 : 391 -401 .
11. 菊池郁夫・笹月健彦 : 1986 癌体質の遺伝. 代謝. 癌 '86 23 : 167 -174 .
12. 杉尾賢二・笹月健彦 : 1987 癌の遺伝的背景. 蛋白質 核酸 酵素 32 : 375 -385 .

(3)学会発表

1. Kikuchi, I. and T. Sasazuki: 1986 . " Immunogenetic Analysis of Leprosy in Japan II " 6th International Congress of Immunology. July, Tronto, Canada.
2. Hirayama, K. and T. Sasazuki: 1986 . " Molecular and Functional Analysis of Immune Suppression gene in Schistosomiasis in man . " The 6th International Congress of Immunology. July, Tronto, Canada.
3. Hirayama, K. and T. Sasazuki: 1986 . " Molecular and Functional Analysis of Immune Suppression gene to schistosomal antigen in man . " The 21 th Joint Conference on Parasitic Diseases. Japan-U.S. Cooperative Medical science program. September, Chiba.
4. 平山謙二・笹月健彦・薬袋勝・井内正彦・太田伸生, 1986 日本住血吸虫に対する免疫抑

- 制の解析, 第55回日本寄生虫学会 6月, 札幌.
5. 安波道郎・木村彰方・品川裕利・笹月健彦、1986 HLA-DQ遺伝子の解析, 日本人類遺伝学会第31回大会, 11月, 東京.
 6. 松下祥・笹月健彦・宗信夫・斉藤洋三, 1986 スギ花粉症の免疫遺伝学的解析V, 単クローン抗体による免疫抑制の阻止, 日本人類遺伝学会第31回大会, 11月, 東京.
 7. Hirayama,K.,I.Kikuchi,M.Fukunaga,S.Matsushita,Y.Nishimura,and T.Sasazuki: 1986 . “ HLA linked Immune Suppression Genes Map within the HLA-DQ subregion,3rd Asia Oceania Histocompatibility Workshop Conference,Sapporo.
 8. Matsushita,S.and T.Sasazuki: 1986 . “ HLA-DQ molecules are involved in the nonresponsiveness to cryptomeria pollen Antigen. The 6th International Congress of Immunology,July,Tronto.Canada.
 9. Sasazuki,T.,K.Tsukamoto,I.Kikuchi,K.Hirayama,S.Matsushita,and M.Yasunami: 1986 . “ HLA-linked Immune Suppression gene maps within HLA-DQ Subregion. The 6th International Congress of Immunology,July,Tronto.Canada.
 10. Sasazuki,T.,K.Tsukamoto,Yasunami,M.and A.Kimura: 1986 . “ Structural Analysis of DQ w1 β gene from HLA-DW 12 . HLA and H-2 cloning workshop.September.Geneve.
 11. Sasazuki, T., I. Kikuchi, K. Hirayama, and T. Ozawa: 1986 . “An HLA-linked gene controls susceptibility to lepromatous leprosy through T cell regulation.Symposium on the immunology of Leprosy,September,Oslo.
 12. 本多一至・松下祥・笹月健彦・安田徳一・十字猛夫: 1986. スギ花粉症の免疫遺伝学的解析 VI .In vivo 特異的 I g E抗体価に基づく家系分析. 日本人類遺伝学会第31回大会, 11月, 東京.
 13. 松下祥・平山謙二・斉藤洋三・笹月健彦: 1986. 単クローン抗体による免疫抑制の阻止: スギ花粉症アレルギーをモデルとして 第16回日本免疫学会総会, 12月, 東京.
 14. 平山謙二・松下祥・菊池郁夫・福永充・上川路信博・笹月健彦: 1986. 単クローン抗体による免疫抑制の阻止-HLAと連鎖した免疫抑制遺伝子の細胞レベルでの解析, 第16回日本免疫学会総会, 12月, 東京.
 15. 木村彰方 インターフェロンによるH-2クラスI遺伝子の発現制御機構: 1986. 第58回日本遺伝学会, 12月, 名古屋.
 16. 安波道郎・木村彰方・品川裕利・岩永知久・占部和敬・笹月健彦: 1986. HLA-DQ β 遺伝子転写産物の解析. 第58回日本遺伝学会, 12月, 名古屋.
 17. 杉尾賢二・倉田俊一・笹月健彦: 1986. 家族性大腸ポリポーシスの遺伝子解析(1)・本症大腸病変における癌遺伝子の構造異常. 第45回日本癌学会総会, 10月, 札幌.
 18. 佐々木雅之・杉尾賢二・副島淳一・笹月健彦: 1986. 家族性大腸ポリポーシスの遺伝子解析(2)・HLAとの連鎖の検定. 第45回日本癌学会総会, 10月, 札幌.

19. 杉尾賢二・笹月健彦：1986. 家族性大腸ポリポーシスの遺伝子解析（Ⅱ）・本症大腸癌における c-myc 遺伝子の増幅. 第31回日本人類遺伝学会, 11月, 東京.
20. 佐々木雅之・副島淳一・杉尾賢二・笹月健彦：1986. 家族性大腸ポリポーシスの遺伝子解析；H L A との連鎖の検定. 第31回日本人類遺伝学会, 11月, 東京.