

遺伝学部門

Department of Genetics

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いて研究を行なった。

人事移動は以下のとおりである。西村泰治は、昭和60年8月31日より米国ハーバード大学へ留学していたが、昭和63年3月に帰国復職した。菊地郁夫は、昭和61年8月より米国シティ・オブ・ホープ研究所に留学し、昭和63年8月16日に退職した。松下祥は、昭和62年3月31日退職した。平山謙二は、昭和63年3月聖マリアンナ大学へ移籍した。九州大学大学院医学研究科学生として、稲光毅が昭和62年4月1日より、福井宣規が昭和63年4月1日より、九州大学研究生として西宏文が昭和61年10月1日より、本田耕土が昭和62年4月1日より、波多江健が昭和63年4月1日より研究に参加している。

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、その機能と構造に関する研究を行なった

A. a. 溶連菌細胞壁抗原 (SCW) 特異的 CD4⁺ T 細胞株による CD8⁺ サプレッサー T 細胞の活性化 (福永充、平山謙二、笹月健彦)

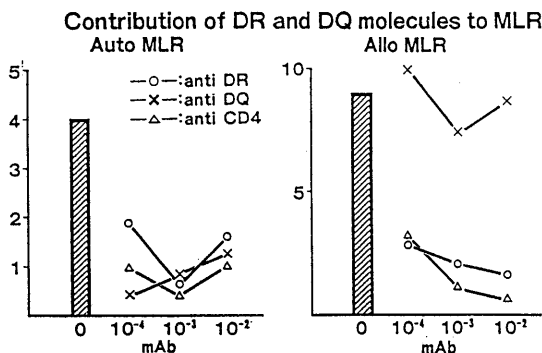
SCW に対する低応答性は、Is - SCW により、CD8⁺ サプレッサー T 細胞の誘導を介して支配されている。その機能を明らかにするために、多数のドナーより SCW 特異的 CD4⁺ T 細胞株を樹立し、自己 CD8⁺ T 細胞の活性化能を指標にスクリーニングした結果、サプレッサー・インデューサー活性を持つ T 細胞株 (YST4) を得ることができた。YST4 は、HLA - DR を主たる拘束分子として増殖し、CD8⁺ T 細胞を、自己の抗原提示細胞の存在下に、抗原特異的に活性化した。又、この活性化には、YST4 由来の可溶性因子を必要とし、さらに HLA クラス I 分子が深く関与していることが示唆された。活性化された CD8⁺ T 細胞は、抗原非特異的な免疫抑制能を示したが、細胞障害能は示さなかった。

A. b. リンパ球混合培養反応における、HLA - DR、DQ 分子の寄与

(藤沢和彦、上川路信博、安波道郎、平山謙二、木村彰方、笹月健彦)

HLA - DR, DQ 分子の機能的差異について、リンパ球混合培養反応 (MLR) の系を用いて解析を行った。単クローン抗体を用いた阻止実験では、アロ MLR においては、DR 分子が主たる刺激分子として機能するのに対し、DQ 分子の寄与は明らかでなかった。一方、自己 MLR においては、DR、DQ 分子が、アロ MLR 刺激活性に比べて小さいが、同程度の刺激活性を担うことが明らかとなった (図1)。

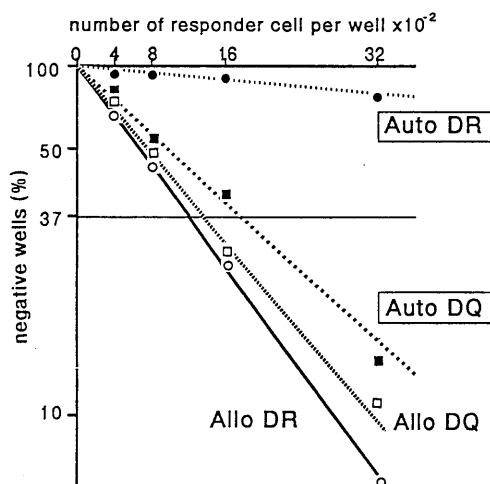
さらに、個々の分子の機能を詳細に検討する為、HLA - Dw12ハプロタイプより、HLA - DR2、DQw1、HLA - Dw15ハプロタイプより、HLA - DR4、DRw53、DQw4の各分子をコードする遺伝子を単離し、これらをマウス線維芽細胞株Ltk⁻細胞に遺伝子導入することにより、各分子を単独に発現した形質転換細胞を作製した。これらの細胞を刺激細胞として各分子のT細胞刺激活性について検討したところ、アロDR分子の刺激活性はアロDQ分子の刺激活性に比べ著明に大きいのにに対し、自己DR分子と自己DQ分子の刺激活性は同程度であることが明らかとなり、上記の単クローン抗体を用いた阻止実験と一致する結果を得た。



A. c. HLA - DR、DQ 分子に反応性を有する前駆 CD4⁺T 細胞比率の推定 (藤沢和彦、上川路信博、木村彰方、西村泰治、笹月健彦)

MLRにおけるDR、DQ分子の寄与の差を詳細に検討する為、形質転換細胞を用いた限界希釈法により、DR、DQ各分子に反応性を有する前駆CD4⁺T細胞のクローンサイズを推定した。アロDR、アロDQ、自己DQ分子に反応性を有するT細胞のクローンサイズは1/800 - 1/1800程度とほぼ同程度に推定されるのに対し、自己DR分子に反応性を有するT細胞クローンサイズのみが、1/7200 - 1/16000と著明な低値を示した(図2)。DQ分子の単球上での発現量がDR分子の発現量に比べ低下していることを考えるとアロMLRにおいてはアロDR、アロDQ分子に対するクローンサイズはほぼ等しいにもかかわらず、DR分子の発現量が大きい為にDR分子が主たる刺激活性を担うのに対し、自己MLRにおいては自己DR分子に対するクローンサイズは小さいが、DR分子の発現量が大きく、逆に、自己DQ分子に対するクローンサイズは大きいがDQ分子の発現量が小さく、これらの総合的な結果として、DR、DQ分子の寄与が同程度になったものと推測された。

Frequencies of DR and DQ reactive CD4⁺T cells



A. d. HLA - DRあるいはDQに拘束された抗原特異的CD4陽性ヒトT細胞の解析
(上川路信博、藤沢和彦、安波道郎、平山謙二、木村彰方、西村泰治、笹月健彦)

特定の抗原に対する免疫低応答性とHLA - DQとの相関、あるいは、低応答者におけるHLA - DQ単クローン抗体による免疫応答性の回復などの観察により、DQ分子が免疫低応答性に関与している可能性が示唆されてきた。

そこで、HLA - DQ分子に拘束された抗原特異的CD4陽性T細胞を樹立し、その機能をDR拘束性のそれと比較検討することを目的として研究を行なった。

まず、種々の抗原に特異的なT細胞を、IL - 2を添加した培養液を用いて樹立した。これらのT細胞は、すべてCD4陽性であった。T細胞株の抗原認識における拘束HLA分子を、抗HLAクラスII単クローン抗体によるT細胞増殖反応の阻止実験およびDRあるいはDQ分子を発現した形質転換L細胞による抗原提示を検討する事により同定した(表1)。ドナーN. K. (DR2, 4, DQw1, w4)より樹立した溶連菌細胞壁抗原に特異的なT細胞株は、DQw1分子を拘束分子とし、一方、ドナーM.F. (DR4, w9, DQw3, w4)より樹立したT細胞株は、DR4を拘束分子としていることが明らかになった。

現在、これらのT細胞株における、リンホカインに対する反応性、リンホカインの産生および免疫応答の調節における役割を比較検討中である。

表 1

Antigening Presenting Cells	Immune response (cpm)			
	Donor N.K.		Donor M.F.	
	(DR2, 4 DQw1, w4)		(DR4, w9 DQw3, w4)	
	Medium	SCV 15 μ g/ml	Medium	SCV 15 μ g/ml
(-)	293	1238	108	94
L-neo	850	393	165	164
L-DQw1	502	38916	154	160
L-DR2	268	296	106	145
L-DQw4	468	330	130	188
L-DR4	343	1219	141	55743
Auto PBL ¹	526	42368	197	63245

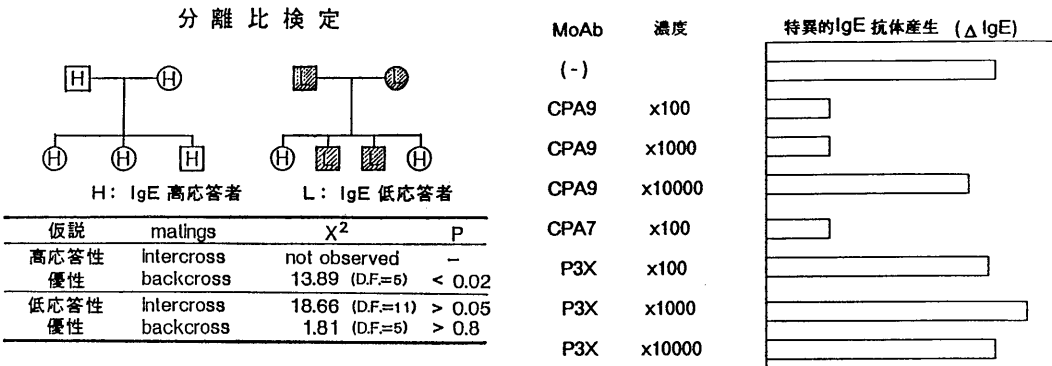
A. e. スギ花粉症の免疫遺伝学的解析(本多一至、松下祥、笹月健彦)

我々はこれまでに、スギ花粉抗原(CPAG)に対するIgE抗体産生における低応答性は、抗原特異的サプレッサーT細胞を介してもたらされていることを明らかにした。本年度は98家系525名の血漿中のCPAGに特異的なIgE抗体価を定量し、遺伝学的解析を行なった。1) 525名は低応答者群と高応答者群の2群に分類でき、分離比検定の結果、低応答性が高応答性に対して単純優性の遺伝形質であることを示した(図3)。2) 低応答性を規定する遺伝子はHLAと連鎖しており、その遺伝子頻度は0.44 - 0.60と考えられた。

87年度に血漿中スギ花粉抗原(CPAG)特異的なIgE抗体価の定量に際して用いたCPAGで免疫されたマウスの脾細胞とマウス骨髄腫細胞P3Xとの細胞融合により、Balb/cハイブリドーマを作製した。CPAGを固相に固定しハイブリドーマの培養上清とインキュベートした後、¹²⁵Iで標識した抗マウスIg抗体を加えラジオイムノアッセイ(RIA)にて、CPAGと特異的に反応する単クローン抗体8種

(CPA1、CPA3、CPA4、CPA5、CPA6、CPA9 – IgG₁及びCPA8 – 不明及びCPA7 – IgG_{2a})を同定した。単クローン抗体CPA7及びCPA9はスギ花粉症患者のCPA_g特異的in vitro IgE抗体産生を濃度依存的に抑制することから(図4)、CPA_gに対するIgE抗体クラスヘルパー・エピトープを認識するものであると考えられた。

単クローン抗体によるスギ花粉抗原特異的IgE免疫応答に対する影響



B. HLA トランスジェニックマウスを用いたヒト免疫抑制遺伝子の解析

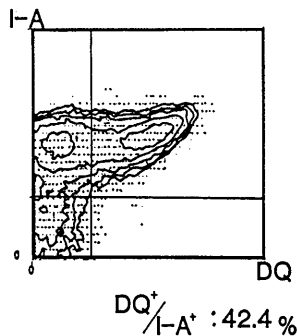
HLAと連鎖した免疫抑制遺伝子の分子レベルでの解析を行なうため、HLAクラスII遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを作製し、このマウスにおける免疫応答性を検討した。

B. a. HLA – DQw1 トランスジェニックマウスにおけるDQw1遺伝子の発現

(平山謙二、岩永和久、稲光毅、安波道郎、木村彰方、笹月健彦)

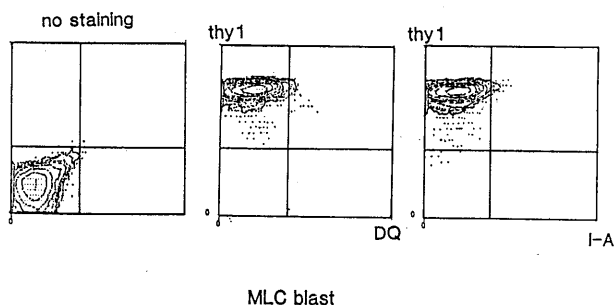
HLA – DQ分子の機能を解析する目的で、すでに昨年度樹立したHLA – DQw1 α および β 遺伝子を継代的に発現したC57BL/6マウス(DQw1-B6)における、DQw1トランスジーンを発現を解析した。DQw1 – B6においてDQw1 α および β 遺伝子は並列し、4~5コピーがマウス染色体DNAに組み込まれていることが明らかとなった。S1エクソヌクレアーゼマッピング法により、DQw1-B6マウスの脾細胞もヒトB細胞と同じ大きさで、スプライシングの差に由来する2種類のDQw1mRNAを発現していた。さらに東京都老人研・基礎病理の広川勝彦教授との共同研究により、抗DQw1単クローン抗体を用いた組織化学的検索を行ない、DQw1分子の発現の組織特異性は、マウス固有のI – A^b分子のそれとよく一致していた。つまり、胸腺、脾臓、リンパ節、骨髄などの組織で発現が認められた。脾細胞におけるDQw1分子の発現を蛍光抗体染色法および細胞自動分析装置(FACS)を用いて解析したところ、I – A^b陽性のB細胞およびマクロファージの約40%がDQw1陽性であった(図5)。さらに

FACS analysis of spleen cells from DQ transgenic mouse



DQw1分子の発現量は、I-Aのそれと比較すると少なく、MHCクラスII分子の発現量の差に関してDQw1-B6におけるI-A分子とDQw1分子の関係は、ヒトにおけるDR分子とDQw1分子との関係によく類似していた。リンパ球混合培養により活性化されたDQw1-B6マウスのリンパ節T細胞におけるDQw1分子およびI-A分子の発現は共に認められず(図6)、これはヒト活性型T細胞でDQw1分子の発現が認められる現象とは対照的であった。つまり、DQw1遺伝子の発現は完全にマウスのI-A遺伝子の発現調節機構と同様の機能で制御されていると考えられた。

FACS analysis of activated T cells from DQ transgenic mouse



B. b. HLA-DQw1トランスジェニックマウスに発現されたDQw1分子の免疫学的機能(西村泰治、稲光毅、福永充、柳川右千夫、平山謙二、笹月健彦)

すでに当部門においてHLA-DQによる免疫応答の遺伝子支配を解析する目的で樹立されたHLA-DQw1トランスジェニックC57BL/6マウス(DQw1-B6)は、DQw1分子をMHCクラスII分子としてしかるべき組織で発現していることが昨年度までの研究により明らかとなった。本年度はDQw1-B6においてDQw1分子が免疫学的機能を発現していることを証明した。

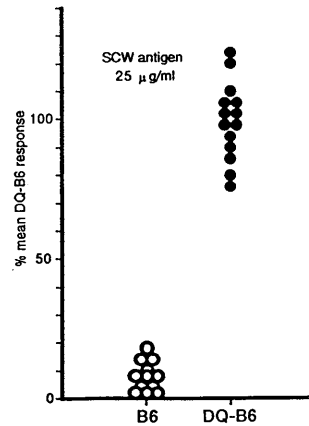
DQw1分子のDQw1-B6脾細胞における発現は、I-A^b分子と同様にマウスrIL-4により著明に増強した。DQw1-B6をC3Hと交配し、DQw1を発現したF₁マウス(DQw1-B/CF₁)とこれを発現していないF₁マウス(B/CF₁)を作製した。これらのマウスを、HLA-DR2-DQw1-Dw12ホモ接合体より樹立したBリンパ芽球様細胞株で数回免疫し抗血清を得た。これらをマウスL細胞で吸収した後、DQw1あるいはDR2を発現したL細胞と反応させ、間接蛍光抗体染色法により、抗DQw1あるいは抗DR2抗体を検出した。B/CF₁は両抗体を共に産生したが、DQw1-B/CF₁は抗DR2抗体のみ産生し抗DQw1抗体は産生しなかった。したがってDQw1トランスジェニックマウスは、DQw1分子に対する免疫学的寛容を獲得していると考えられた。DQw1-B6の脾細胞を刺激細胞とし、B6のリンパ節細胞を反応細胞としてリンパ球混合培養を行なったところ強いMLRが観察され、DQw1-B6に発現されたDQw1分子は異種MLRを刺激する能力を有することが明らかとなった。

DQw1-B6およびB6マウスを各種の抗原で免疫し、リンパ節T細胞のin vitroにおける二次免疫応答として観察される抗原特異的増殖反応を比較検討した。B6は溶連菌細胞壁抗原(SCW)に対して

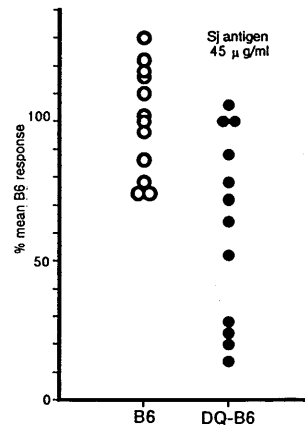
低応答を、日本白血吸虫抗原 (Sj) に対して高応答を示したが、DQw1 - B6 のすべてが SCW に対する高応答性を (図7)、また約1/3がSjに対する低応答性を獲得した (図8)。DQw1 - B6に対する免疫応答は抗DQw1あるいは抗CD4単クローン抗体 (mAb) により阻止された。さらに抗I - A^b mAbによっても免疫応答は阻止された (図9)。免疫沈降により得たDQw1およびI - A^b分子を、二次元電気泳動法により解析したが、異種ハイブリッドクラスII分子の形成は認められなかった。したがってDQw1 - B6のT細胞レセプターは、抗原提示細胞上のDQw1分子とSCWを認識しCD4分子がI - A分子と結合することにより免疫応答が成立していると考えられた。つまりDQw1遺伝子は免疫応答遺伝子として機能していることが明らかとなった。今後、SCWを特異的に認識するT細胞の拘束分子の同定に関してT細胞クローンを作製して解析を進める予定である。

DQw1 - B6でSjに対して免疫低応答性を示したマウスのin vitro免疫応答系に抗DQw1 mAbを加えても免疫応答の回復は認められなかった。HLA - Dw12に由来するDQw1はヒト集団でSjに対する低応答性と強く相関しており、この低応答性は抑制性T細胞により発現されている。さらに抗DQw1mAbにより免疫応答性の回復が観察されており、この点はDQw1 - B6の場合と異なっていた。今後DQw1 - B6に発現されたSjに対する免疫低応答性が、抑制性T細胞の誘導によるものか、あるいは反応性T細胞の欠失によるものか検討する方針である。以上の研究結果より、DQw1 - B6ではDQw1分子が免疫学的機能を発現し、B6マウスの免疫応答性を変化させたことが明らかとなった。したがってDQw1 - B6はHLA - DQの機能、とりわけ免疫低応答性の遺伝子支配を研究するうえで有用なモデルを提供するものと考えられる。

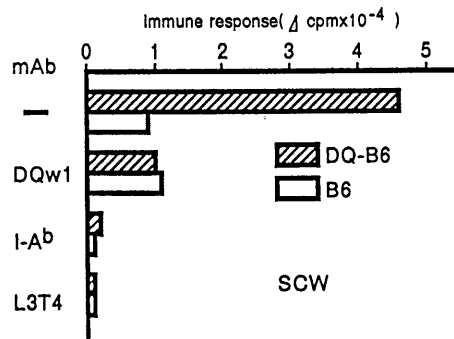
Acquisition of high responsiveness to streptococcal cell wall(SCW) antigen in HLA-DQw1 transgenic mice



Loss of immune responsiveness to schistosoma japonicum(Sj) antigen in HLA-DQw1 transgenic mice



Effects of monoclonal antibodies on the proliferative response of T cells to SCW antigen



B. c. HLA – DQw1 分子を発現した NOD マウスにおける糖尿病の解析

(福井宣規、岩永知久、稲光毅、西村泰治、安波道郎、木村彰方、笹月健彦)

HLA – DQ 分子はインスリン依存型糖尿病 (IDDM) への抵抗性あるいは感受性を支配する重要な遺伝要因であることが明らかにされ、白人においては、DQ β 鎖の 57 番目のアミノ酸の重要性が指摘されている。

日本人において IDDM 抵抗性を担っていると考えられる Dw12 ハプロタイプ由来の DQw1 α 、 β 遺伝子を B6 マウスの受精卵に導入してトランスジェニックマウスを作製し、NOD マウスとのもどし交配により、DQw1 分子の糖尿病発症に及ぼす影響を検討した。マウスのクラス II MHC 遺伝子型をサザンハイブリダイゼーションにより 4 群に分類して、雌についてテストテープにて尿糖を検索した。DQw1 遺伝子のみが導入された NOD マウスにおいて、DQw1 分子の機能的発現にかかわらず、尿糖発症の阻止は観察されなかった (表 2)。

Incidence of glycosuria of backcross progeny with different Class II phenotype					
	n	Class II phenotype		Glycosuria	Onset of glycosuria
BC GROUP 1	7	I-A ^b (+)	DQw 1(+)	0/7	
BC GROUP 2	14	I-A ^b (-)	DQw 1(+)	2/14	22-23 weeks old
BC GROUP 3	13	I-A ^b (+)	DQw 1(-)	0/13	
BC GROUP 4	11	I-A ^b (-)	DQw 1(-)	2/11	15 weeks old

C. HLA クラス II 遺伝子の発現制御 (木村彰方、笹月健彦)

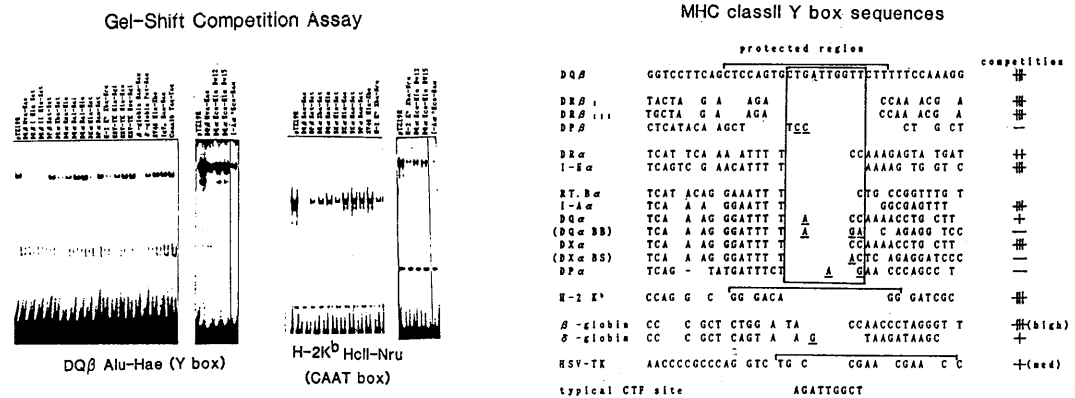
免疫応答系の制御に関与する HLA クラス II 遺伝子群の発現制御に関しては、① B 細胞、活性化 T 細胞、胸腺上皮上に発現する (組織特異的恒常性発現)、② 抗原提示細胞上では IFN γ により誘導的に発現する (サイトカイン誘導性)、③ DQ 分子の発現は DR 分子に比して低い (遺伝子特異的発現活性)、④ マウスでは活性化 T 細胞上に MHC クラス II 分子が発現しない (発現の種特異性) などの機構が知られている。

HLA クラス II 遺伝子群は、DR、DQ、DP をそれぞれの α 、 β 鎖遺伝子群によって構成される多重遺伝子族であり、共通の祖先遺伝子から重複・分岐し、変異を蓄積して現在に至ったと考えられている。蓄積した変異は、構造領域に存在し著明な遺伝的多型性を示すとともに、その発現に関与する領域にも及んだため、DQ 分子の発現は DR 分子とは異なっているとも考えられる。このような発現制御機構における変異が、ひいては DR と DQ に機能上の分化をもたらしたのではないかという多重遺伝子族における進化上の仮説を実証するために以下の研究を行った。

C. a. プロモーター領域の塩基配列の比較と核蛋白の結合

HLA – Dw12 ハプロタイプより DR、DQ、DP、DX それぞれの α 、 β 鎖遺伝子を単離し塩基配列を決定した結果、全てのクラス II 遺伝子に共通に存在する X、Ybox が保存されることを確認した。このうち Ybox に特異的に結合する核蛋白を、B.T. 線維芽細胞系の細胞株に見出した。この核蛋白はまたクラス I 遺伝子、グロビン遺伝子、TK 遺伝子プロモーターとも特異的に結合し、その結合塩基配列が

ら、CAAT結合核蛋白に類似していると考えられた(図10)。DQ α 、DP α 、DP β 遺伝子では、それぞれYbox内に変異が存在するが、このためYbox結合核蛋白との親和性が低く、このことがDQ、DP分子がDR分子に比して低い発現量を有する原因と考えられた(図11)。また各々のプロモーター活性を、CAT融合遺伝子を作成して比較したところ、DQ α プロモーターは、B.T. 線維芽細胞のいずれにおいてもDR α あるいはI-A α に比して低いことが確認された。



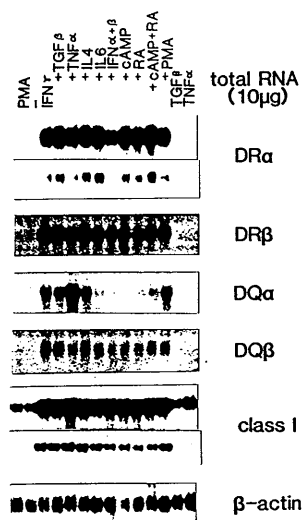
C. b. クラスIIプロモーターの組織特異的発現

DR α 、DQ α 、DR β 、DQ β 、I-A α プロモーターをCAT遺伝子に連結し、トランスフェクション法により種々の細胞株に導入し、その活性をCATアッセイによって比較した。その結果、これらの遺伝子は、B.T細胞系の細胞株では、いずれも比較的良好に発現したが、赤芽球系細胞株では全く発現しなかった。またこれらの細胞株中ではIFN γ による活性の上昇は認められなかった。このことにより、クラスIIプロモーターはリンパ球系細胞株に特異的に発現すると考えられた。

C. c. IFN γ による誘導的発現

HeLa細胞、T98G細胞ではIFN γ により、クラスII遺伝子が発現した(図12)。これらの細胞においては、上記のクラスIIプロモーター・CAT融合遺伝子はIFN γ による誘導的発現が認められた。現在のところ、IFN γ による誘導にはDR α は-250、DQ α は-600、DQ β は-450までの領域が関与することが明らかである。この領域内にはIFN α や β によって誘導性に発現する遺伝子に共通の配列(IRS)に相同性を有するWbox(またはZbox)が存在する。

Expression of HLA Class II Genes in a Glioblastoma cell line (T98G)



C. d. トランスジェニックマウスを用いた解析

DR α 遺伝子 (上流5kbを含む)、DQ α 遺伝子 (上流0.8kbを含む)、DQ β 遺伝子 (上流10kbを含む) を導入したトランスジェニックマウスを用いた解析では、いずれも胸腺、脾に発現したため、組織特異的発現には用いた遺伝子領域で充分であると考えられた。しかしながら、いずれの遺伝子も、活性化T細胞上には発現しない (分子レベルおよびmRNAレベル) ため、マウス特異的な発現制御下にあるものと考えられ、種特異的発現制御機構の研究に有用であると思われた。

D. 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、占部和敬、柳川右千夫、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。

D. a. 対立遺伝子欠損の検索

FPC 遺伝子および発がんに抑制的に作用する遺伝子を検索する目的で、RFLP 解析による対立遺伝子欠損の有無の検索を前年度よりさらに症例数およびDNAプローブを増やし全ての常染色体について行なった。この結果、FPC 由来大腸がんにおける対立遺伝子欠損は15本の染色体において観察され、20%以上の頻度で観察されたものは第5、14、17、18および22染色体であった (表3)。これは非ポリポシス性大腸がん (NPCC) においても同様であったことから、大腸がん発生に関与するがん抑制遺伝子はこれら複数の染色体上に存在し、FPC、NPCC両者に共通して関与することが示唆された。また対立遺伝子欠損が認められた大腸がんのうち、第5および17染色体の対立遺伝子欠損を合併したものはNPCC12例中4例 (33%)、FPC14例中0例であったことから (表4)、変異FPC 遺伝子は発がんに関して欠損と同等の役割を果たすことが推測された。

Chromosome	FPC		NPCC
	adenoma	carcinoma	
1	1/38 (3%)	2/13 (15%)	0/15
2	0/24	1/13 (8%)	0/13
3	0/19	0/8	0/10
4	0/26	0/6	0/5
5	1/42 (2%)	4/17 (24%)	7/22 (32%)
6	1/37 (3%)	2/14 (14%)	2/15 (13%)
7	0/18	0/12	0/11
8	0/23	0/6	1/4 (25%)
9	0/28	1/8 (13%)	0/6
10	0/7	0/3	0/3
11	0/21	1/10 (10%)	0/10
12	1/39 (3%)	3/18 (17%)	2/18 (11%)
13	0/21	0/10	0/11
14	1/38 (3%)	2/10 (20%)	3/10 (30%)
15	0/7	1/3 (33%)	0/8
16	0/25	1/6 (17%)	0/8
17	3/44 (7%)	5/16 (31%)	6/22 (27%)
18	2/31 (6%)	4/10 (40%)	3/15 (20%)
19	0/24	0/5	0/6
20	0/12	1/5 (20%)	0/3
21	1/22 (5%)	1/7 (14%)	0/6
22	1/38 (3%)	6/17 (35%)	4/21 (19%)

FPC	lost chromosome						NPCC	lost chromosome					
	5	14	17	18	22	others		5	14	17	18	22	others
PLX 45C	●						KUCO 3C	●					
KUPL24Cs	●					20	KUCO17C	●	●				
KUPL24Cr	●			●	●		COK 32C	●				●	12
KUPL35C	●			●	●	1, 6, 11	KUCO 2C	●		●		●	
KUPL15C				●	●	15	KUCO 4C	●	●	●	●		
KUPL40C		●	●	●	●	1, 21	KUCO13C	●		●	●		
KUPL14C			●		●		KUCO18C	●		●			
KUPL31C			●			2, 16	COK 29C			●			
KUPL36C			●			9	COK 23C			●		●	6
PLX 8C				●		12	KUCO15C					●	
PLX 12C					●		KUCO14C	●		●			6, 8
PLX 24C					●	12	COK 34C						12
KUPL16C		●											
PLX 21C						12							

D. b. がん抑制遺伝子の解析

大腸がん発生に抑制的に作用する遺伝子の同定を目的として、ヒト染色体をマイクロセル法を用いてがん細胞への移入を行っている。正常ヒト第5染色体をマウス肝がん細胞株7R. 1へ導入して得た雑種細胞BG15-6では、ヌードマウスにおける造腫瘍性が抑制され、さらにin vitro細胞培養において増殖速度の低下、血清要求性の増大が認められた。一方、長腕の一部が欠失した同染色体を導入した雑種細胞BG15-7、BG15-9では、ヌードマウスにおける造腫瘍性は抑制されなかった（表5）。

Cell	Introduced human chromosome	Tumorigenesis in nude mice	Serum requirement for cell growth
7R.1		10/10	low
BG15-6	5pter-qter	2/10	high
BG15-7	5pter-q22	5/5	high
BG15-9	5pter-q23	8/8	high

E. 神経芽細胞腫における遺伝子解析（杉尾賢二、柳川右千夫、西村泰治、笹月健彦）

九州大学医学部小児外科、中川原章先生と池田恵一先生との共同研究により、神経芽細胞腫におけるN-myc遺伝子の増幅および発現とMHC class I遺伝子の発現との関係について検討した。手術摘出標本33例について遺伝子増幅および発現はそれぞれ、Southern法、Northern法により行ない、発現量は（-）～（5+）で判定した。その結果、N-mycの増幅（20～100倍）は9例に認められ、そのうち8例は進行例であり予後因子と相関していた。N-myc増幅とMHC class I遺伝子発現との関係については、表6、7に示されるように、N-myc増幅によりMHCclass I遺伝子の発現が抑制されることが認められた。また、表2より、N-myc遺伝子発現量の増加している例では、MHC class I遺伝子の発現量が抑制される傾向があることを認めた。これらから、神経芽細胞腫においてN-mycの増幅および発現によりMHC class I遺伝子が調節を受けることが示唆された。

ASSOCIATION BETWEEN AMPLIFICATION OF N-myc AND EXPRESSION OF MHC CLASS I IN NEUROBLASTOMA

N-myc Amplification	MHC class I Expression		
	(+)	(2+)	(3+)
(-)	10	6	8
(+)	7	2	

ASSOCIATION OF THE EXPRESSION BETWEEN N-myc AND MHC CLASS I GENES IN NEUROBLASTOMA

N-myc Expression	MHC class I Expression		
	(+)	(2+)	(3+)
(-)	1	3	3
(+)	16	5	5

F. C4、21-ヒドロキシラーゼ遺伝子の構築

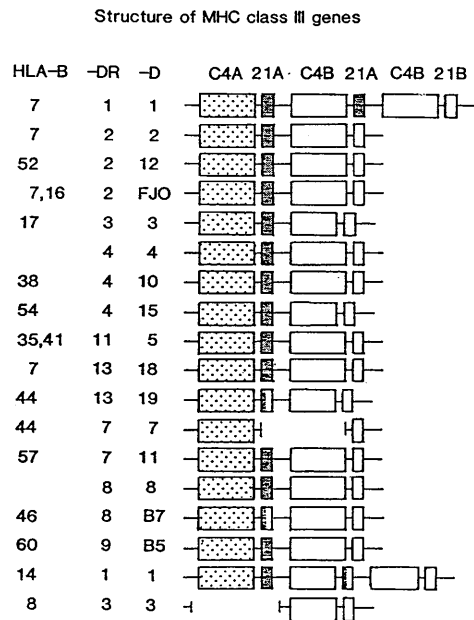
（占部和敬、木村彰方、安波道郎、笹月健彦）

補体第4成分（C4）、21-ヒドロキシラーゼ遺伝子は、HLAクラスⅢ領域に位置し、C4AおよびC4B遺伝子の下流に、それぞれCYP21AおよびB遺伝子が存在する。これらの遺伝子は一組のC4と

CYP21 遺伝子が哺乳類の適応放散時代以前に重複し分岐したことにより現在の構築をとったと考えられている。4つの遺伝子は、制限酵素 Taq I で消化した時、C4A は 6.4kb、C4b は 6.0kb (C4B long) および 5.4kb (C4Bshort)、CYP21A は 3.2kb、CYP21B は 3.7kb のそれぞれのバンドで区別できる。HLA 領域ホモ接合体の DNA を用い、これらの遺伝子の構築を調べた。その結果、HLA - B17 - DR3、HLA - B54 - DR4 および HLA - B44 - DRw13 ハプロタイプにおいて、C4B 遺伝子が short form をとっていた。また HLA - B7 - DR1 および HLA - B14 - DR1 ハプロタイプにおいては C4B、CYP21A 遺伝子のバンドの濃度が 2 倍あり、これらの遺伝子が重複していることが示唆された。この構造は不等交叉により生じたものと思われる。

CYP21 遺伝子の第 8 エクソンにおいて、本来 CYP21B では CTGCAG の配列があり、一方、CYP21A ではこの部位が CTGTAG であり Pst I site が無い。しかし、HLA - B44 - DRw13 および HLA - Bw46 - DRw8 ハプロタイプにおいては CYP21A においても Pst I site が存在した。このことより、CYP21A の第 8 エクソン部位が部分的に CYP21B 遺伝子に変換していることが示唆された。

このように、C4、CYP 遺伝子領域では、不等交叉や遺伝子変換が頻発していることが推定された。また、遺伝子変換が示唆された部位では、21 - ハイドロキシラーゼ欠損症患者においては逆に CYP21B の一部が CYP21A に遺伝子変換している例があり、CYP21 遺伝子間では両方向性に遺伝子変換が生じていることが示唆された (図 13)



G. 21 - ハイドロキシラーゼ欠損症

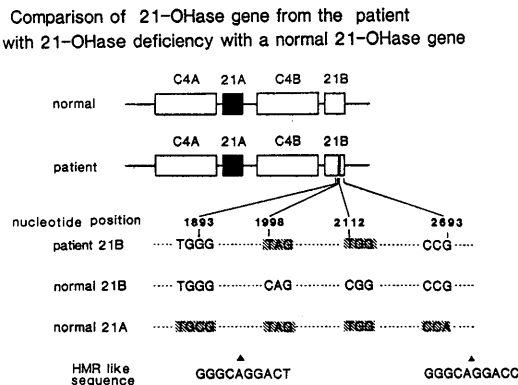
(占部和敬、木村彰方、原田文樹、岩永知久、笹月健彦)

ステロイド 21 - ハイドロキシラーゼをコードする遺伝子 (CYP21B) は、その上流に偽遺伝子である CYP21A 遺伝子を伴って、HLA クラス III 領域に存在する。この遺伝子の異常により、単純劣性遺伝病である 21 - ハイドロキシラーゼ欠損症が生じることが知られている。

本症塩喪失型患者より CYP21B 遺伝子を単離し、塩基配列を決定した。その結果 9 塩基の置換が認められたが、うち 4 塩基が偽遺伝子である CYP21A 遺伝子の塩基配列と一致していた。その内で、第 8 エクソンの 1998 番と 2112 番目の C - T 置換が顕著な変異であった。この変異により第 8 エクソンを含む領域の塩基配列が CYP21A 遺伝子と一致し、さらに前者の変異が終止コドンをもたらし、正常の酵素の合成を阻止していた (図 14)。このことより、CYP21B 遺伝子の一部が偽遺伝子である

CYP21A 遺伝子に遺伝子変換したことにより、本症が発症したことが示唆された。遺伝子変換部位の近傍にヒトのhomologous recombination に関与するhuman minisatellite repeat (HMR) と90%の相同性を示す塩基配列が存在し、この配列が何らかの意味で遺伝子変換の発生に関与していると考えている。

本症単純男性型の患者についても塩基配列の決定を行っている。



H. 珪肝症の遺伝要因の解析（本田耕二、平山謙二、菊地郁夫、井上まさみ、木村彰方、笹月健彦）

心療内科玉井一講師との共同研究により、大分県佐伯市在住の珪肝症患者集団116名を対象としてHLAクラスⅠ抗原の血清学的タイピング（表8）を行ない、さらにこの中より無作為に抽出した46名を対象として、HLAクラスⅡ抗原の血清学的タイピング、HLA－DQ αあるいはDQ β CDNAを用いたRFLP解析によるHLAタイピング、C4 cDNAを用いたクラスⅢ領域のRFLP解析を行なった。その結果、HLA－A11－Bw54－Cw1－C4A3B5－DR4－（Dw15）－DRw53－（DQw4）が疾患感受性ハプロタイプであり、HLA－A24－Bw52－DR2－Dw12－DQw1が疾患抵抗性ハプロタイプであることが明らかとなった。また免疫グロブリン入鎖V領域DNAをプローブとしてもちいたRFLP解析により患者集団で3.3kbのバンドに関してホモ接合体が有意に増加していた。

HLA Ag	Control(n=472)			Scleriosis (n=116)						
	n	Al		n	Al	R.R.	X2	P	Pc	
A 24	323	0.08		57	0.49	0.45	15.16	<0.0001	<0.001	
A 11	81	0.17		30	0.26	1.68	4.60	<0.05	ns	
8 5	171	0.30		17	0.15	0.30	19.93	<0.00001	<0.0001	
8 51	67	0.14		10	0.09	0.57	2.54	ns	ns	
Bv 52	111	0.24		7	0.06	0.21	17.74	<0.00005	<0.005	
Bv 22	90	0.19		44	0.38	2.59	18.83	<0.00005	<0.005	
Bv 54	66	0.14		37	0.32	2.88	20.88	<0.000005	<0.0005	
Bv 61	111	0.24		15	0.13	0.48	6.20	<0.05	ns	
Cw 1	130	0.28		47	0.41	1.79	7.45	<0.01	ns	

Control(n=108)		Scleriosis(n=46)		P
(1)	(2)	(1)	(2)	
C4A3B5	18	35	2.5	<0.02

Control(n=472)		P
(1)	(2)	
DR 2	33	0.7
DR 1	41	1.9
DRv 53	63	2.1

Control(n=58)		P
(1)	(2)	
DQ2-DQ12	21	0.2

I. サルコイドーシスとHLA（上川路信博、大久保亮子、笹月健彦）

九大呼吸器科、重松信昭教授との共同研究により、サルコイドーシス患者46例についてHLAを検討した。表に示すように、患者群で、Bw51、Bw46、DRw8、DR5、DRw8、DRw52の増加と、B7、DR1の減少が認められた。ハプロタイプでみるとBw46－DRw8－DRw52、A33－Bw44－DRw52－DRw13、Bw51－DR5－DRw52及びBw51－DRw8－DRw52の増加と、A24－B7－DR1の減少と考えられた（表9）。これらの中で最も相関が強く、また各ハプロタイプに共通しているのはDRw52である。

一方、白人での報告を調べると、サルコイドーシス患者群でB8、Cw7、DR3の抗原頻度の増加が示されており、特に急性例でこのハプロタイプの増加が報告されている。このハプロタイプもまた、DRw52と連鎖不平衡にあり、サルコイドーシスの遺伝要因としてHLA－DRw52あるいはこれと密に連鎖した遺伝子の重要性が示唆された。

クラスⅠ抗原

	HLA抗原頻度(%)			
	サ症 (N=46)	対照 (N=108)	相対危険度	P
B51	30.2	13.9	2.7	<0.05
B7	2.3	18.5	0.1	<0.05
B46	16.3	2.8	6.8	<0.01

クラスⅡ抗原

	HLA抗原頻度(%)			
	サ症 (N=43)	対照 (N=108)	相対危険度	P
DR1	2.2	20.4	0.1	<0.01
DR2	32.6	41.7		
DR5	24.0	10.2	2.8	<0.05
DR6	30.0	24.1		
DR8	39.1	21.3	2.4	<0.05
DR9	32.6	21.3		
DRw52	78.3	54.6	3.0	<0.01
DRw53	47.8	60.2		

J. Graves病の遺伝要因の解析（品川裕利、大久保亮子、木村彰方、笹月健彦）

1987年11月にニューヨークで行なわれた国際HLAワークショップのdisease partとして、Graves病における遺伝要因の解析をHLAタイピング、C4、C2、Bf、Km、Gmアロタイピング、及びHLA領域遺伝子DNAを用いたSouthern blottingによって行なった。

検体は心療内科玉井一講師の協力のもとに神戸市 隈病院より95名のGraves病患者の血液を得て、当部門においてHLAタイピング及びSouthern blottingを、また大阪医科大学法医学教室松本秀雄教授、鈴木広一講師の協力により、C4、C2、Bf、Gm、Kmのアロタイピングを行なった。

結果はHLAタイピングにおいてHLAクラスⅠ抗原（HLA－A2、Bw46、Cw11）との強い相関を認めたが、クラスⅡ抗原（DRw8）とは弱い相関を認めるのみであった。（表10）

我々と並行して欧米のグループもGraves病の遺伝要因の解析を行なったが、疾患感受性とより強い相関を示すものはHLA－B8（クラスⅠ抗原）であった。

HLA	Control		Graves' D		R. E.	X ²	P	Pc
	N=120	%	N=65	%				
A 2	44	37	43	66	3.38	14.72	0.00015	0.0014
A 24	75	63	29	45	0.48	5.48	0.02	0.18
Bw52	32	27	5	8	0.23	9.49	0.002	0.044
B 7	22	18	2	3	0.14	0.69	0.003	0.066
Bw35	19	16	11	17	1.08	(0.04)		
Bw46	6	5	16	25	6.20	15.48	<0.0001	0.002
Cw 8	10	8	14	22	3.02	6.51	0.012	0.11
Cw11	6	5	12	18	4.30	8.70	0.003	0.027
	N=120		N=64		R. E.	X ²	P	Pc
	N=120	%	N=64	%				
DR 1	23	19	1	2	0.07	11.40	0.0007	0.007
DR 2	51	43	20	31	0.61	(2.23)		
DR 5	16	13	12	19	1.50	(0.95)		
DRw8	26	23	36	56	2.03	4.35	0.04	0.4
DR 9	30	25	22	34	1.57	(1.81)		
BQw1	94	78	39	61	0.43	6.30	0.013	0.04

この結果より Graves 病の疾患感受性遺伝子は HLA クラス I 抗原とより強い相関を示すことが確認された。

このことは自己免疫疾患の発症において、これまで提唱されて来たようなクラス II 遺伝子の作用のみならず、クラス I ないしクラス III 領域の遺伝子が関与するという新たな考え方を提示した。

K. 橋本病の遺伝要因の解析（本田耕士、大久保亮子、笹月健彦）

心療内科玉井一講師との共同研究により神戸市 隈病院を受診した橋本病患者 142 名を対象とし、これを以下の二群にわけて HLA との相関を検討した。(i) 自己抗体陽性群 (抗サイログロブリン抗体+、抗マイクロゾーム抗体+あるいは抗サイログロブリン抗体-、抗マイクロゾーム抗体+) 99 名、(ii) 自己抗体陰性群 (抗サイログロブリン抗体-、抗マイクロゾーム抗体-) 43 名。正常集団と比較し (i)、(ii) 共通に見られるのは DRw53 の著しい増加と Bw46, Cw11 の若干の増加であった (表 11)、特に (i)、(ii) を区別しているのは (ii) における DQw4 の増加と DQw1 の減少であった。以上より橋本病に対する疾患感受性は DRw53 遺伝子そのもの、あるいはこれと密に連鎖した遺伝子により支配され、DQw4 遺伝子そのもの、あるいはこれと密に連鎖した遺伝子が病型を規定していると推測される。

Association between HLA and Seropositive HT or Seronegative HT							
HLA		Seropositive HT			Seronegative HT		
		(%)	RR	P	(%)	RR	P
Bw	46	14	3.1	<0.02	16	3.7	<0.02
Cw	11	14	3.1	<0.01	16	3.7	<0.02
DRw	53	83	3.3	<0.0002	81	3.0	<0.01
DQw	1	69	0.6		49	0.3	<0.0002
DQw	4	37	2.1	<0.02	49	3.3	<0.002

L. HTLV-1 associated Myelopathy (HAM) と HLA との相関

(平山謙二、大久保亮子、笹月健彦)

非遺伝性孤発的であるとされている HTLV-1 associated Myelopathy (HAM) における宿主の遺伝要因を検討するために患者集団の HLA を決定した。

九大医学部神経内科及び長崎中央病院との共同研究により、長崎在住の患者 36 名を対象とし、患者と HLA、A31、B7、DR1 との有意な相関を明らかにした (表 12)。

今回の検索では、HLA ハプロタイプの同定は出来ないものの、患者集団では日本人特有の HLA-A24-B7-Cw7-DR1-DQw1 ハプロタイプの頻度が高いことが予想された。

TABLE. The association between HLA-A31, B7 or DR1 and Japanese patients with HTLV-1 associated Myelopathy.

HLA	HAM(n=36)		Control(n=472)		R.R.	x ²	P	Pc
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)				
A31	12(33%)	59(13%)	3.50	12.1	<0.002	<0.03		
B7	12(33%)	61(13%)	3.37	11.3	<0.002	<0.07		
DR1	14(39%)	57(12%)	4.63	20.0	<0.0001	<0.0008		

M. 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なった。

M. a. 肥大型心筋症（HCM）

肥大型心筋症は、家系内集積を認め、単純優性遺伝に従うと考えられている。久留米大学第3内科（戸嶋裕徳教授）との共同研究により、多発家系構成員（17家系、77人うちHCM38人）を対象として、種々のプローブを用いたRFLP解析を行ない、Mortonの逐次検定法による連鎖検定を行なっている。現在のところ、連鎖を証明できていないが、数種のプローブについては、これまでに連鎖が示唆されて来たHLAを含めて、密な連鎖は否定的である（表13）。

Marker	Chromosome	recombination fraction			
		0.05	0.1	0.2	0.3
D1S57	1p	0.931	1.152	0.968	0.55
MYCL	1p	0.07	0.236	0.258	0.158
pRM3	1	-1.905	-1.117	-0.448	-0.184
D2S44	2 pter-q32	-3.757	-2.033	-0.688	-0.212
FMS	5 q34	-0.721	-0.444	-0.194	-0.076
D4A/D4B	6 p21.3	-6.438	-3.795	-1.538	-0.568
MY8	6 q21-q23	-2.626	-1.561	-0.642	-0.24
pEF070.2	6	-0.651	-0.208	0.064	0.082
COL1A2	7 q21.3-q22.1	0.328	0.451	0.392	0.222
D8S16	8	0.516	0.430	0.268	0.128
D8S18	8	-2.368	-1.348	-0.508	-0.178
pMCT96.1	9	-2.163	-1.332	-0.582	-0.228
HRA51	11 p15.5	-2.831	-1.575	-0.568	-0.188
D12S8	12 q14-qter	-0.463	-0.229	-0.060	-0.010
COL2A1	12 q14.3	-0.205	-0.014	0.074	0.052
D12S7	12 q14.3-qter	-0.668	-0.243	0.014	0.040
D13S1	13 q12-q14	-0.463	-0.229	-0.060	-0.012
D13S3	13 q22-qter	0.258	0.215	0.134	0.084
D14S1	14 q32.2	-0.598	-0.007	0.272	0.198
D15S1	15 q14-q21	-3.072	-1.755	-0.652	-0.210
HBA	16 q22.1	-0.668	-0.243	0.014	0.04
D17S5	17 p13.3	-2.761	-1.339	-0.310	-0.030
D18S6	18 pter-p11	-0.721	-0.444	-0.194	-0.076
PALB	18 q11.2-q12.1	1.565	1.325	0.854	0.426
D18S5	18 q21.3-qter	-0.856	-0.222	0.138	0.134
D18S10	18	0.258	0.215	0.134	0.084
D19S7	19 cen-q12	-0.205	-0.014	0.074	0.052
APOC2	19 q12-q13.2	-2.626	-1.561	-0.642	-0.24
D20S6	20 p12	-0.721	-0.444	-0.194	-0.076
D20S4	20 q13.2	-0.721	-0.444	-0.194	-0.076
APP	21	-0.463	-0.229	-0.060	-0.012
D22S9	22 q11	-2.092	-1.096	-0.324	-0.070

M. b. 拡張型心筋症（DCM）

厚生省特発性心筋症調査研究班において、全国8施設より61例のDCM患者について血液試料を収集し、HLA、免疫グロブリン、T細胞レセプター遺伝子等のRFLPを利用した関連の検討を行なった。DCM群では免疫グロブリン鎖V領域プローブ（pV3.3）を用いた場合に有意の相関が認められたが、この傾向は殊に若い患者群に顕著であった（表14）。

RFLP analysis of IGLV in DCM					
Genotype	Control n=127	DCM			Myocarditis n=10
		Total n=51	<45 yo n=33	≥45 yo n=18	
1/1	36	3*	5	4	3
1/2	67	29	13	16	6
2/2	24	23**	15***	8	1

* RR=0.44, $\chi^2=4.18$
 **RR=2.60, $\chi^2=7.77$
 ***RR=3.58, $\chi^2=10.02$

N. 抗HLA血清のスクリーニング（大久保亮子、原田聡子、笹月健彦）

血清学的HLAタイピングに供することを目的として、分娩血より抗HLA血清のスクリーニングを行った。本年度は九大医学部産婦人科、分娩部の協力により、初産、経産を問わず、180検体のスクリーニングを行った。

HLAが既知の集団（約50名）のリンパ球パネルを用いてMicrodroplet cytotoxicity testにより、抗HLA抗体の有無、さらに抗体の特異性を判定した。本年度は抗DR血清が多く検定され、DR5あるいは、DRw6を細分化する抗血清が得られた。

これらの抗血清を第10回日本及び、第11回国際HLAワークショップに提出し、評価に応じて今後のHLAタイピングの標準血清として活用する。よりクオリティーの高いHLAタイピングを行うために、抗血清の抗体価の調整及び、複数の特異性を有する抗血清を吸収操作により monospecific な抗血清にした。

業 績 目 録

(1)原著論文

1. Phonda, R.Wachsmuth, Janardan, P.Pandey, Joseph, A.Fedrick, Nishimura, Y. and Sasazuki, T :
Interactive effect of Gm and Km allotypes on cellular Immuneresponses to streptococcal cell wall antigen.
Expl. clin. Immunogenet. 4 : 163 – 166 : 1987
2. Sasazuki, T., Harada, F. and Kawasaki, T :
Genetic analysis of Kawasaki disease. Alan R.Liss, Inc. Kawasaki Disease : 251 – 255 : 1987.
3. Sasazuki, T. and Matsushita, S :
MHC – linked immune suppression genes determine the phenotype of immune response to some natural antigens in humans.
J. Immunogenetics. 14 : 99 – 101 : 1987
4. Harada, F., Kimura, A., Iwanaga, T., Shimozaawa, K., Yata, J. and Sasazuki, T :
Gene conversion-like events cause steroid 21 – hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 84 : 8091 – 8094 : 1987.
5. Matsushita, S., Muto, M., Suemura, M., Saito, Y. and Sasazuki, T :
HLA – linked nonresponsiveness to cryptomeria japonica pollen antigen. I. Nonresponsiveness is mediated by antigen – specific suppressor T cell. Journal of Immunology, 138 : 109 – 115, 1987.
6. Sasazuki, T., Hirayama, K., Matsushita, S., Kikuchi, I., Morimoto, C., F, Schlossman and Zhang Chen :
The effect of monoclonal antibodies on the suppression of IgE response to cryptomeria japonica pollen antigen. in Leukocyte Typing III ed A. McMichael. 1987.
7. Tsukamoto, K., Yasunami, M., Kimura, A., Inoko, H., Ando, A., Hirose, T., Inayama, S. and Sasazuki, T :
DQw1 gene from HLA – DR2 – Dw12 consists of six exons and expresses multiple DQw1 polypeptides through alternative splicing.
Immunogenetics, 25 : 343 – 346, 1987
8. Hirayama, K., Matsushita, S., Kikuchi, I., Iuchi, M., Ohta, N. and Sasazuki, T :
HLA – DQ is epistatic to HLA – DR in controlling the immuneresponse to schistosomal

antigen in humans.

Nature. 327 : 426 – 430, 1987.

9. Harada, F., Nishimura, Y., Suzuki, K., Matsumoto, H., Oohira, T., Matsuda, I., and Sasazuki, T. :
The Patient with combined deficiency of Neuraminidase and 21 – hydroxylase. Human Genetics, 75 : 91 – 92, 1987
10. Harada, F., Onisawa, S., Suzuki, K., Matsumoto, H. and Sasazuki, T. :
HLA and C4 in subacute sclerosingpanencephalitis.
Tissue Antigen, 30 : 73 – 75, 1987
11. Sasazuki, T. and Harada, F. : Genetic analysis of 21 – hydroxylase deficiency – Possible role of gene conversion in monogenic disease – Acta Paediatr. jpn. 29 : 495 – 499, 1987.
12. Ohta, N., Hayashi, M., Tormis, L.C., Blas, B.L., Nosenas, J. S. and Sasazuki, T. :
Immunogenetic factors involved in the pathogenesis of distinct clinical manifestations of schistosomiasis japonica in the Philippine population. Transact. Royal Soc. Trop. Med. Hyg. 81 : 292 – 296, 1987
13. Sasazuki, T., Matsushita, S., Hirayama, K., Kimura, A., Kikuchi, I., Nishimura, Y., Tsukamoto, K., Yasunami, M., Muto, M., Sone, T. and Hirose, T. : HLA – linked immune suppression gene maps within the HLA – DQ subregion. in “New approach to genetic diseases” Academic Press, London, p89 – 97, 1987.
14. Watanabe, H., Matsushita, S., Kamikawaji, N., Hirayama, K., Okumura, M., and Sasazuki, T. :
Immune suppression gene on HLA – Bw54 – DR4 – DRw53 haplotype controls nonresponsiveness in humans to hepatitis B surface antigen via CD8 + suppressor T cells.
Human Immunology, 22 : 9 – 17, 1988.
15. Sasazuki, T., Kikuchi, I., Hirayama, K., Matsushita, S., Ohta, N., and Nishimura, Y. :
Epistatic interaction between HLA – DR and DQ controls the immune response in humans. Immunology, 1989. in press
16. Honda, K., Hirayama, K., Kikuchi, I., Nagato, H., Tamai, H., and Sasazuki, T. :
HLA and Silicosis in japan.
New Engl. J. Med. 1989. in press
17. Matsushita, S., Morimoto, C., Schlossman, S.F., and Sasazuki, T. :
Monoclonal antibody 4B4 blocks suppression of the immune response to cryptomeria

japonica pollen antigen

Human Immunology, 22 : 1 – 7, 1988.

18. Okamoto, M., Sasaki, M., Sugio, K., Sato, C., Iwama, T., Ikeuchi, T., Tonomura, A., Sasazuki, T., and Miyaki, M. : Loss of constitutional heterozygosity in colon carcinoma from patients with familial polyposis coli. Nature 331 : 273 – 277, 1988.
19. Sugio, K., Kurata, S., Sasaki, M., Soejima, J. and Sasazuki, T. : Differential expression of c – myc gene and c – fos gene in premalignant and malignant tissues from patients with familial polyposis coli. Cancer Res. 48 : 4855 – 4861, 1988

(2)総 説

1. 本多一至・笹月健彦 : 1988. 花粉症の遺伝. JOHNS. 4 : 213 – 218
2. 本多一至・笹月健彦 : 1988. スギ花粉症の免疫遺伝学的解析. アレルギーの臨床. 89 : 111 – 115
3. 本多一至・笹月健彦. 1987. 体質とアレルギー. 毎日ライフ. 3 : 23 – 26
4. 杉尾賢二、佐々木雅之、笹月健彦 : 1988. 家族性大腸腺腫症の遺伝子解析. 臨床科学 24 : 381 – 389.
5. 波多江健・西村泰治・笹月健彦 : 1988. HLA と腎疾患、Medical Immunology 16 : 353 – 361
6. 品川裕利・木村彰方・笹月健彦 : 1987 自己免疫疾患と遺伝、Medical Immunology 14, 753–759
7. 木村彰方 : 1987 MHC 遺伝子群の発現制御 Medical Immunology 13, 391 – 401
8. 木村彰方 : 1988 MHC 遺伝子発現の調節 蛋白質・核酸・酵素 33, 1130 – 1138
9. 笹月健彦・木村彰方 : 1988 TNF と自己免疫疾患 Medical Immunology 16, 149 – 153
10. 安波道郎・笹月健彦 : 1988 MHC 代謝 25, 373–380
11. 西村泰治 : 1988 CD3 (T3) 複合体 代謝 25 巻 臨時増刊号「代謝病ハイライト」p385–389
12. 西村泰治 : 1988 ヒト T 細胞における付着分子 Medical Immunology 16, 561 – 568
13. 西村泰治・笹月健彦 : RA の治療指針と HLA リウマチ 28 巻 6 号 463 – 466

著書)

1. 佐々木雅之・笹月健彦 : 1988
遺伝マーカーと疾患の相関 現代病理学大系 10A、病理論 I、中山書店

(3)学会発表

1. Sasazuki, T. : 1988. “HLA – DQw1 transgenic mouse ” 6th HLA/H-2 Cloning Workshop. May, Airlie, VA, U.S.A.
2. Nishimura, Y. : 1988. “HLA – linked immune suppression genes” Immunology Seminar, June, Leiden, Netherland

3. Sasazuki, T.: 1988. "Human suppressor T cells" The meeting of the Scandinavian Society of Immunologists, July, Trondheim, Norway
4. Sasazuki, T.: 1988. "HLA - linked immune suppression" The meeting of the European Society of Immunologists, August, Strasbourg, France
5. Sasazuki, T.: 1988. "HLA - linked immune suppression" International Congress of Human Genetics, Toronto, Canada, August
6. Sasazuki, T.: 1988. "HLA - linked immune suppression gene and its clinical relevance" International Congress of Internal Medicine, Brussels, Belgium, September
7. Sasazuki, T.: 1988. "HLA - linked immune suppression" Logical structure of Immune system, June, London, U.K.
8. Sasazuki, T.: 1988. "HLA - DQw1 control immune response and disease susceptibility in human and transgenic mice" US - Japan immunology board symposium, December, Kyoto, Japan
9. 安波道郎・木村彰方・平山謙二・福永 充・藤沢和彦・笹月健彦: 1987, HLA クラス II 抗原の構造と機能 - 形質転換細胞を用いた解析、日本人類遺伝学会第 32 回大会、11 月、前橋
10. 平山謙二・岩永知久・木村彰方・安波道郎・笹月健彦: 1987, HLA クラス II 抗原の構造と機能 - 遺伝子導入マウスを用いた解析、日本人類遺伝学会第 32 回大会、11 月、前橋
11. 木村彰方・笹月健彦: 1987, HLA クラス II 遺伝子群プロモーターに結合する核蛋白の解析、日本人類遺伝学会第 32 回大会、11 月、前橋
12. 渡辺 洋・平山謙二・笹月健彦: 1987, B 型肝炎ワクチンに対する免疫応答の免疫遺伝学的解析、日本人類遺伝学会第 32 回大会、11 月、前橋
13. 武藤正彦・木村秀人・中溝慶生・笹月健彦: 1987, HLA と乾癬、日本人類遺伝学会第 32 回大会、11 月、前橋
14. 品川裕利・木村彰方・大久保亮子・西 宏文・占部和敬・安波道郎・笹月健彦・玉井 一・松林直・隈 寛二・鈴木広一・松本秀雄: 1987, Graves 病の遺伝要因の解析、日本人類遺伝学会第 32 回大会、11 月、前橋
15. 占部和敬・木村彰方・安波道郎・笹月健彦: 1987, 21 ハイドロキシラーゼ遺伝子における遺伝子変換、日本人類遺伝学会第 33 回大会、11 月、前橋
16. 安波道郎・木村彰方・占部和敬・笹月健彦: 1987, 日本人に特徴的な HLA ハプロタイプにおけるクラス II・III 遺伝子の構造解析、第 17 回日本免疫学会、11 月、金沢
17. 平山謙二・岩永知久・木村彰方・安波道郎・藤沢和彦・福永 充・笹月健彦: 1987, HLA - Dw12, Dw15 のクラス II 遺伝子の構造と機能 - 形質転換細胞及び遺伝子導入マウスを用いた解析、第 17 回日本免疫学会、11 月、金沢
18. 木村彰方・笹月健彦: 1987, HLA クラス II 遺伝子群プロモーターに結合する核蛋白質の解析、第

17回日本免疫学会、11月、金沢

19. 占部和敬・木村彰方・岩永知久・安波道郎・笹月健彦：1987、HLAクラスⅢ領域の遺伝子解析：21-ハイドロキシラーゼ遺伝子における遺伝子変換、第17回日本免疫学会、11月、金沢
20. 渡辺洋・奥村恂・笹月健彦：1987、B型肝炎ワクチンに対する免疫応答の免疫遺伝学的解析、第17回日本免疫学会、金沢
21. 杉尾賢二・佐々木雅之・副島淳一・笹月健彦：1987、家族性大腸ポリポーシスの遺伝学的解析(3)、大腸病変における癌遺伝子異常の解析、第46回日本癌学会総会、9月、東京
22. 佐々木雅之・杉尾賢二・副島淳一・笹月健彦：1987、家族性大腸ポリポーシスの遺伝学的解析(4)、RFLPによる連鎖の検定、第46回日本癌学会総会、9月、東京
23. 副島淳一・佐々木雅之・杉尾賢二・笹月健彦：1987、家族性大腸ポリポーシスの遺伝学的解析(5)、Lewis血液型関連抗原の組織学的検討、第46回日本癌学会総会、9月、東京
24. 杉尾賢二・佐々木雅之・副島淳一・笹月健彦：1987、家族性大腸ポリポーシスの遺伝子解析(Ⅳ)大腸腺腫・癌におけるc-mycとc-fos遺伝子の発現異常、第32回日本人類遺伝学会、11月、前橋
25. 佐々木雅之・杉尾賢二・副島淳一・岡本美恵子・宮木美知子・笹月健彦：1987、家族性大腸ポリポーシスの遺伝子解析(Ⅴ)大腸腫瘍におけるHeterozygosityの消失、第32回日本人類遺伝学会、11月、前橋
26. 副島淳一・佐々木雅之・杉尾賢二・笹月健彦：1987、家族性大腸ポリポーシスにおけるLewis血液型関連抗原の発現、第32回人類遺伝学会、11月、前橋
27. 杉尾賢二・佐々木雅之・副島淳一・岡本美恵子・宮木美知子・笹月健彦：1987、家族性大腸ポリポーシスの遺伝子解析、大腸腫瘍におけるHeterozygosityの消失、第10回日本分子生物学会年会、11月、京都
28. 木村彰方・笹月健彦：1987、HLAクラスⅡ遺伝子群の発現調節。第10回日本分子生物学会年会、11月、京都
29. 西村泰治・Steven J. Burakoff：1988 ヒトT細胞におけるCD5分子の発現とIL-1反応性の獲得。第32回日本人類遺伝学会、9月、札幌
30. 福永充・平山謙二・笹月健彦：1988、抗原特異的CD4⁺T細胞株によるCD8⁺T細胞の活性化、第33回日本人類遺伝学会、9月、札幌
31. 本田耕士・平山謙二・菊地郁夫・木村彰方・品川裕利・松林直・長門宏・玉井一・笹月健彦：1988、珪肺症の免疫遺伝学的解析、日本人類遺伝学会第33回大会、9月、札幌
32. 藤沢和彦・上川路信博・安波道郎・木村彰方・平山謙二・笹月健彦：1988、リンパ球混合培養反応を用いたHLAクラスⅡ抗原の機能解析、第33回日本人類遺伝学会
33. 木村彰方・岩永知久・稲光毅・平山謙二・安波道郎・福永充・藤沢和彦・福井宣規・西村泰治・笹月健彦：1988、遺伝子導入マウスを用いたHLAクラスⅡ分子の機能解析 [I]、第33回日本人

類遺伝学会

34. 笹月健彦・岩永知久・安波道郎・稲光毅・福永充・平山謙二・木村彰方・西村泰治・広川勝昱：1988、遺伝子導入マウスを用いたHLAクラスII分子の機能解析（II）、第33回日本人類遺伝学会
36. 佐々木雅之・杉尾賢二・岡本美恵子・佐藤千恵子・宮木美知子・笹月健彦：1988、家族性ポリポーシスの遺伝学的解析(6)、本症大腸腫瘍におけるがん抑制遺伝子の検索、第47回日本癌学会総会、9月、東京
37. 杉尾賢二・柳川右千夫・笹月健彦・中川原章・池田恵一：1988、神経芽細胞腫におけるN-myc増幅と発現異常によるMHC Class I 遺伝子発現の調節、第47回日本癌学会総会、9月、東京
38. 佐々木雅之・杉尾賢二・岡本美恵子・佐藤千恵子・宮木美知子・笹月健彦：1988、家族性大腸ポリポーシスの遺伝学的解析（VI）本症大腸腫瘍におけるがん抑制遺伝子の検索、第33回日本人類遺伝学会、9月、札幌
39. 笹月健彦・杉尾賢二・佐々木雅之・副島淳一：1988、パネルIII 大腸癌、ポリポーシスおよび大腸がんの遺伝子解析、第47回日本癌学会総会、9月・東京
40. 笹月健彦・稲光毅・福永充・平山謙二・安波道雄・木村彰方・岩永知久・西村泰治：1988、HLA-DQw1トランスジェニックマウスにおける免疫応答の遺伝子支配、第18回日本免疫学会、12月、京都
41. 木村彰方・岩永知久・安波道郎・平山謙二・稲光毅・広川勝・笹月健彦：1988、HLA-クラスII遺伝子の発現調節、第18回日本免疫学会、12月、京都
42. 藤沢和彦・上川路信博・安波道郎・木村彰方・平山謙二・西村泰治・笹月健彦：1988、自己HLA-クラスII分子に反応性を有するCD4⁺T細胞サブセットの解析、第18回日本免疫学会、12月、京都
43. 福永充・平山謙二・笹月健彦：1988、ヒト抗原特異的CD4⁺T細胞株を用いたCD8⁺T細胞の活性化、第18回日本免疫学会総会、12月、京都
44. 木村彰方・笹月健彦：1988、HLAクラスII遺伝子群の発現調節、第11回日本分子生物学会、12月、東京
45. 本多一至・松下祥・笹月健彦・宗信夫・上村卓也：1987、スギ花粉抗原に対するIgE免疫応答の調節機構の解析、第21回九州ブロック連合地方部会学術講演会、8月、福岡
46. 上川路信博・本田耕士・平山謙二・木村彰方・菊地郁夫・松林直・玉井一・長門宏・林真一郎・矢川克郎・重松信昭・笹月健彦：1988、サルコイドーシス、シリコーシスとHLA、第38回日本体質学会総会、9月、福岡