

## 臨床遺伝学部門

### Department of Clinical Genetics

当部門は遺伝子病を中心に、ヒトの代謝的個人差の全スペクトルを生化学的および分子遺伝学的に深く研究することを通し、広く臨床医学において臨床遺伝学の担うべき役割を追究している。かねてから文部省に申請していた標榜診療科名の変更が認められ、平成2年6月8日付で「皮膚泌尿器科」が「体質代謝内科」となった。同年9月8日研究所主催の「九州大学生体防御医学研究所附属病院体質代謝内科開設記念式典並びに講演会」が別府市のホテル白菊で施行された。高久史麿東大教授と柏木征三郎九大教授の特別講演は大勢の聴衆を魅了した。

人事異動としては、平成2年11月1日付で平松良二が米国ヴァンダービルト大学から医員として赴任した。大阪大学大学院医学研究科からの特別研究学生、中辻裕司は平成2年6月末日で予定滞在期間を終了し帰阪した。また同年4月1日より渡邊 広が医員（研修医）として初期研修を行っている。

#### A. 家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）第1型の臨床神経遺伝学的研究

##### A. a. FAP の微量血漿診断法の臨床応用（鈴木康代、鈴木友和）

我々は昨年度、酵素免疫法（ELISA）による高感度トランスサイレチン（TTR）定量法を開発し、変異 TTR の単離にもとづく FAP の血清診断法のセミマイクロ化に成功した。今年度はこの診断法の臨床応用を進めた。まず DNA 診断によりわが国では初のホモ接合体と考えられた信州大学第三内科の症例を検索した結果、TTR でモニターした HPL クロマトグラム上変異 TTR のピークのみを認め、遺伝子産物レベルでもホモ接合体であることを確認した。しかし起立性低血圧を主訴とし、胃生検組織の酸素抗体法により TTR 由来のアミロイドが証明された大阪府立成人病センターの症例は、血漿診断法および FAP 第1型の DNA 診断法でも変異を証明することができなかった。現在 TTR の変異の同定に努めている。

##### A. b. FAP第1型患者の血漿ゲルゾリン濃度について（鈴木友和、安部眞佐子、鈴木康代）

FAP 第1型ではその本態である TTR のほかに、アミロイド沈着や発症時期を決定する因子の存在が示唆されている。ごく最近FAP第4型のアミロイド蛋白はアクチン調節蛋白質であるゲルゾリンと相同性のあることが報告されたことから、我々は血漿ゲルゾリンがアミロイド生成機構に関与している可能性を想定し、FAP 第1型患者の血漿ゲルゾリン濃度を測定した。荒尾市在住の FAP 患者12名とその家族10名を対象に、間接的競合的酵素免疫法（ELISA）で定量した結果、FAP 患者群の血漿ゲルゾリン濃度は正常者群および無症候性保因者群に比し

低下していた。また FAP の病期別では、第 1 期（初期）で最も低く、病状の進行とともに軽減する傾向を示した。さらに検討を重ね、上記作業仮説に対する結論を出す予定である（阪大第三内科との共同研究）。

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

脳性麻痺を来す HHH の代謝異常の本態は肝ミトコンドリア内膜におけるオルニチン転送障害であると考えられている。我々はオルニチン転送蛋白の変異を実証することを目的として、その蛋白の生化学的性状を検討した。SH 試薬は Eosin-5-maleimide, pCMBS, Mersalyl, pCMB の順に、ラット肝ミトコンドリアのシトルリン合成系の阻害作用が強くなり、SH 基がオルニチンの転送に関与していることが示唆された。またこのシトルリン合成系を用いてアフィニティラベル試薬のスクリーニングを行った結果、ジアミン誘導体の T-46944 に強い阻害作用を認めた。そこで<sup>3</sup>H-T-46944 を合成し、オルニチン転送蛋白の精製の準備を進めている。

#### C. Duchenne 型筋ジストロフィーの DNA 診断法の検討（平松良二，安部眞佐子，鈴木友和）

国療西別府病院の Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）家系の遺伝相談に協力するため、PCR による DNA 診断法を試みた。Chamberlain らの方法に準じ、ジストロフィン遺伝子の欠失頻度の高い 9 つのエクソンを増幅するプライマーを調製し、30 例の DMD 患者を検索した結果、19 例に欠失が認められた。したがって診断率は 63% であった。現在さらに診断率を向上させるため、Southern ブロット分析の併用を検討している（国療西別府病院との共同研究）

#### D. N-アセチル化多型性の遺伝子型タイピング法の開発とその臨床応用（真下昌己，安部眞佐子，鈴木友和）

N-アセチル化多型性は広汎な薬剤の治療結果や副作用にかかわるだけでなく、膠原病や癌などの疾患とも相関する代表的な薬理遺伝形質である。我々は昨年度、preliminary ながら、その表現型と遺伝子型の対応をつけることに成功した。今年度はボランティア数を 51 名に増やして分析した結果、3 種類の多型を示す肝 N-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子（図 1）の存在を明らかにし、その組み合わせによる 5 つの遺伝子型を見出した（図 2）。そして遺伝子型 I（遺伝子 1 のホモ接合）は大部分従来の迅速型、遺伝子型 II（遺伝子 1 と 2 のヘテロ接合）と III（遺伝子 1 と 3 のヘテロ接合）は中間型、遺伝子型 IV（遺伝子 2 と 3 のヘテロ接合）と V（遺伝子 3 のホモ接合）は遅延型に、夫々対応した。この遺伝子型タイピング法は簡便、正確で、被検者に対する負荷が少なく、表現型も予測できるため、その臨床応用が大いに期待さ

れる。手始めにN-アセチル化多型と結腸直腸癌との相関を検索中である（東京都神経研との共同研究）。

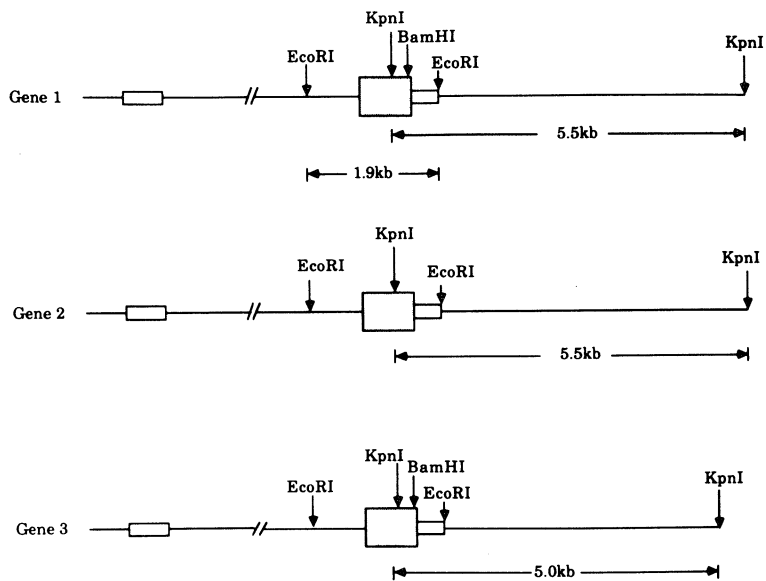


図1 多型を示す肝N-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子の構造

## Genotype

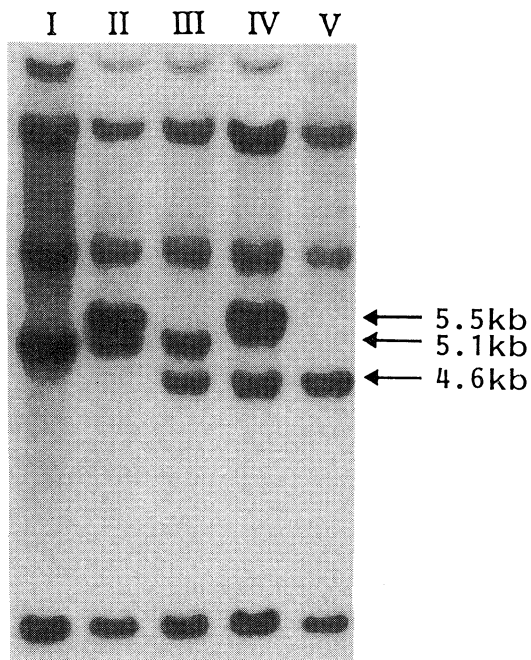


図2 Southernプロット分析によるN-アセチル化多型の遺伝子型タイピング

白血球DNAを制限酵素*Kpn* I+*Bam* HIで切断し、N-アセチルトランスフェラーゼcDNAをプローブとしてハイブリダイゼーションを行った。

### E. 各種皮膚疾患におけるサイトカインの発現異常に関する研究 (西村正幸)

尋常性乾癬は病因、病理機序不明の難治性皮膚疾患であり、その病変は組織学的に表皮角化細胞の増殖、分化異常と好中球、Tリンパ球を主体とする免疫細胞、炎症細胞の浸潤によって特徴づけられる。近年免疫、炎症反応のメディエーターとして注目を集めているサイトカインのいくつかは皮膚においても生理的条件下で発現されており、乾癬の病変部においてそれらの発現異常が指摘されている。それらのサイトカインの中でIL-1やIL-6は表皮角化細胞の増殖、免疫細胞の遊走、機能、分化を修飾する作用があり、それらの病変部での発現異常は病変形成維持に密接に関与しているものと思われる。本研究では皮膚の器官培養系を用いて上清中に分泌される種々のサイトカインの量的異常をELISA法で分析し、それらの疾患特異性について検討している。

## 業績目録

### 原著論文

1. Deguchi T., Mashimo, M., and Suzuki, T. 1990.  
Correlation between acetylator phenotypes and genotypes of polymorphic arylamine N-acetyltransferase in human liver.  
J.Biol.Chem. 265:12757-12760.
2. Sakoda S., Azuma, T., Hojo, K., Mizuno, R., Tsujino, S., Kishimoto, S., and Suzuki, T. 1990.  
Successful pregnancy and delivery in a patient with neurogenic orthostatic hypotension and achalasia: A case report.  
Jpn.J.Med. 29:411-413.
3. Suzuki Y., Suzuki, T., and Ikeda, S. 1991.  
Enzyme-linked immunosorbent assay of transthyretin devised for semimicro plasma diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy.  
J.Lab.Clin.Med. in press.
4. Azuma T., Suzuki, T., Sakoda, S., Mizuno, R., Tsujino, S., Kobayashi, T., Kishimoto, S., Hiraga, T., Matsubara, T., Yoshida, S., and Tone, K. 1991.  
Effect of long-term L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine administration on  $\alpha_2$ -adrenergic receptor in platelet membranes from patients with neurologic disorders.  
Acta Neurol. Scand. in press.
5. Sakoda S., Azuma, T., Mizuno, R., Tsujino, S., Kishimoto, S., Adachi, E., Arita, N., and Suzuki, T., 1991.  
A novel antineuronal antibody in serum and CSF of a patient with motor neuron disease.  
Eur.Neurol. in press.
6. Muto M., Mashimo, M., Urabe, K., Suzuki, T., and Sasazuki, T. 1991.  
Correlation between HLA-A2-Bw46-DRw8 haplotype and increased levels of complement components (C4 and C4a) in patients with psoriatic arthritis.  
Arch.Derma.Res. in press.
7. 池田修一, 中野 武, 柳澤信夫, 鈴木友和, 羽生憲直, 榊 佳之, 1991.  
家族性アミロイドポリニューロパチーの簡易的な遺伝子, 血清ならびに免疫組織化学的診断法.  
臨床神経, 印刷中.

8. Nishimura M., Matsuda,T., Muto,M., and Hori,Y., 1990.  
Zoon's balanitis.  
Int.J.Dermatol. 29:421-423.
9. Nishimura M., and Hori,Y. 1990.  
Late onset neurofibromas developed in a patient with psoriasis vulgaris during PUVA treatment.  
Arch.Dermatol. 126:541-542.
10. Urabe A., Matsukuma,A., Shimizu,N., Nishimura,M., Wada,H., and Hori,Y. 1990.  
Extramammary Paget's disease : Comparative histopathologic studies of intraductal carcinoma of the breast and apocrine adenocarcinoma.  
J.Cutan.Pathol. 17:257-265.
11. Okamoto-Inoue M., Nakayama,J., Taniguchi,S., Nishimura,M., and Hori,Y. 1990.  
Vascularity in neurofibromas demonstrated by immunostaining of smooth muscle  $\alpha$ -actin.  
In Tuberous sclerosis and neurofibromatosis: epidemiology, patho-physiology,biology and management, edited by Ishibashi Y. Hori Y. Elsevier Sci. Pub., pp 93-99.
12. Shiokawa S., Shingu,M., Nishimura,M., Yasuda,M., Yamamoto,M., Tawara,T., Wada, T., and Nobunaga,M.  
Multicentric reticulohistiocytosis associated with subclinical Sjögren's syndrome.  
Clin. Rheumatol. in press.
13. Nishimura M., and Hori,Y.  
Adamantinoid basal cell carcinoma-An ultrastructural study-  
Arch. Pathol.Lab.Med. in press.
14. 高野美香, 林 紀孝, 利谷昭治, 曾爾 彊, 西村正幸, 1990.  
外傷後に生じた血管腫.  
臨床皮膚44 : 1105-1108.
15. 西村正幸, 1990.  
18年にわたって四肢に再発をくりかえしているT細胞リンパ腫.  
皮膚のリンフォーマIX, 山田瑞穂編, 98-101.
16. 高野美香, 林 紀孝, 利谷昭治, 曾爾 彊, 西村正幸, 1990.  
分子遺伝学的に証明された慢性骨髄性単球性白血球とT細胞リンパ腫の合併例.  
皮膚のリンフォーマIX, 山田瑞穂編, 126-129.
17. 堀 嘉昭, 中山樹一郎, 桐生美麿, 西村正幸ほか, 1990.  
ヨウ素, デキストリンポリマー (NI-009) の難治性皮膚潰瘍に対する治療効果.

### 総説および著書 (分担執筆)

1. 鈴木友和. 1990.  
神経系の疾患, 病態とニューロトランスミッター. 代謝異常を伴う遺伝疾患.  
Clin. Neurosci. 8 : 1134-1135.
2. 鈴木友和. 1990.  
ドプスの臨床薬理.  
薬の知識 41 : 3 - 8.
3. 鈴木友和, 佐古田三郎. 1991.  
Reverse genetics.  
最新医学, 別冊「遺伝子ノートⅡ : 古典的遺伝学から遺伝子工学まで (笹月健彦編)」印刷中.
4. 鈴木友和. 1991.  
全身性アミロイドーシスにみられる臓器障害一症候論と診断法一自律神経系.  
日本臨牀, 印刷中.
5. 西村正幸. 1990.  
肉芽腫症.  
吉田彦太郎, 津田真五著, 安田利顕監修. “皮膚の好酸菌浸潤とその周辺”. 臨床医薬研究協会. pp 200-213.

### 学会発表

#### a. 国際シンポジウム

Suzuki T: 1990. Evening lecture. Prospects for DNA diagnosis and gene therapy now and in the future (in Japanese). Beppu Harbor Symposium. December. Beppu.

#### b. 国内学会 (総会)

1. 林 昭, 和田芳直, 藤田富雄, 木戸口公一, 清水 章, 鈴木友和 : 1990. 遺伝性低トランスフェリン血症の分子病理学. 第52回日本血液学会総会, 3月, 東京.
2. 鈴木康代, 中辻裕司, 鈴木友和, 池田修一, 柳澤信夫 : 1990. 変異トランスサイレチンの単離にもとづく家族性アミロイドポリニューロパチーの微量血漿診断法. 第31回日本神経学会総会, 5月, 横浜.
3. 真下昌己, 鈴木友和, 出口武夫 : 1990. ヒトのN-アセチル化多型の分子機構とその臨床応用. 日本人類遺伝学会第35回大会, 8月, 福井.
4. 中辻裕司, 鈴木友和, 佐古田三郎, 後藤義一, 行正秀文 : 1990. ラット肝ミトコンドリア

のオルニチン転送蛋白の性質と阻害物質のスクリーニングについて. 第63回日本生化学会大会, 9月, 大阪.

5. 牛山雅夫, 池田修一, 柳澤信夫, 鈴木友和, 辻野精一: 1990. Acute Pandysautonomia の1例における長期L-threo-DOPS療法の臨床薬理学的検討. 第43回日本自律神経学会総会, 10月, 旭川.
6. Nishimura M, and T. Shino: 1990. Skin explants synthesise interleukin (IL)-6 and release it into the culture supernatant. 第15回日本研究皮膚科学会年次学術大会, 10月, 浦安.

### c. 国内学会 (地方会)

1. 渡辺 広, 鈴木康代, 鈴木友和, 宮崎総一郎: 1990. 頭蓋内石灰沈着, 甲状腺機能低下を伴ったdystoniaの1例. 第211回日本内科学会九州地方会, 11月, 大分.
2. 西村正幸: 1990. (1)Multicentric reticulohistiocytosis (2)皮膚, リンパ管型スポロトリコーシス. 第48回日本皮膚科学会大分地方会, 6月, 大分.
3. 西村正幸: 1990. 組織学および免疫組織学的に増殖性天疱瘡の所見を示すこめかみの結節性病変. 第49回日本皮膚科学会大分地方会, 11月, 別府.
4. 西村正幸: 1990. 九大生医研症例供覧. 第49回日本皮膚科学会大分地方会, 11月, 別府.
5. 西村正幸: 1990. 特別講演, 表皮の増殖異常とサイトカイン. 第273回日本皮膚科学会福岡地方会, 7月, 久留米.

### その他

1. 鈴木友和, 中辻裕司: 1990. 高オルニチン血症・高アンモニア血症, ホモシトルリン尿症候群の病態と病因に関する研究. II. オルニチン転送蛋白の精製に関する研究. 厚生省特定疾患「難病の宿主要因」調査研究班平成1年度研究報告書, pp94-97.
2. 鈴木友和, 辻野精一, 牛山雅夫, 柳澤信夫: 1990. 長期L-threo-DOPS療法における臨床薬理学的問題点. III. 安定同位元素標識L-threo-DOPS負荷試験による検討. 厚生省特定疾患運動失調症調査研究班平成元年度研究報告書, pp. 109-111.