

臨床遺伝学部門

Department of Clinical Genetics

当部門は遺伝子病を中心に、ヒトの代謝的個体差の全スペクトルを生化学的及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。現在は主に臨床神経遺伝学と薬理遺伝学の面から研究を進めている。

人事異動としては、平成3年4月1日付で渋谷健二が本学医学部第2外科から医員として赴任した。医員（研修医）の渡邊 広が同年4月1日付で本学大学院医学系研究科に入学し、当部門で研究活動を開始した。また中島 匡が同年6月1日より研究生として研究に従事している。

A. 家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）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

変異トランスサイレチン（TTR）の単離に基づくFAPの微量血漿診断法についてはすでに報告した。本年度はこの方法をさらに簡便迅速化する工夫を加えるとともに、TTR遺伝子との連鎖が示唆される肥大型心筋症（HCM）について検討を加えた。しかしHCM患者27名の血漿からは変異TTRは検出されなかった（遺伝学部門との共同研究）。

A. b. 孤発性FAPの遺伝子解析

前報で述べたように、起立性低血圧を主訴とした大阪府立成人病センターの症例は胃生検組織の酵素抗体法によりTTR由来のアミロイドが証明され、孤発性FAPと診断された。当部門では本症例に対し、Secondary Ion Mass Spectrometryと組合わせた微量血漿診断およびFAP第1型（TTR 30 Val→Met）のDNA診断を実施したが、変異を検出することはできなかった。今年度は患者のTTR遺伝子のエクソン4のPCR-直接シーケンス法によりnt.6752にA→Gの1塩基置換を検出した（図1）。これよりTTRのN主端から114番目のチロシン残基がシステインに置換していると推定される。この変異は1990年に阪大から報告されていたが、家系図と出身地からは両家系につながりは認められなかった。TTR遺伝子のイントロンのDNA多型を分析して確認する計画を進めている（大阪府立成人病センターとの共同研究）。

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）の病因に関する分子生物学的研究

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る。当部門ではオルニチン転送蛋白の変異を遺伝子上で同定することを目的として、アフィニティラベル法によりこの蛋白の精製を試みている。今年度は、すでにシト

ルリン合成系を用いたアフィニティラベル試薬のスクリーニングで得られたジアミン誘導体の T-46944 がオルニチン転送蛋白に作用して転送を阻害することを実証するため、ミトコンドリア膨化法により基礎的に検討した結果、オルニチンの転送には呼吸基質のコハク酸とリン酸が同時に存在することが必要であることが明らかになった。この系に T-46944 を添加すると、シトルリン合成を阻害した濃度よりも低濃度でミトコンドリアの膨化が抑えられ、オルニチンの転送が阻害されたと考えられた (図 2)。

DIRECT SEQUENCE PATTERN OF EXON 4 OF TTR GENE

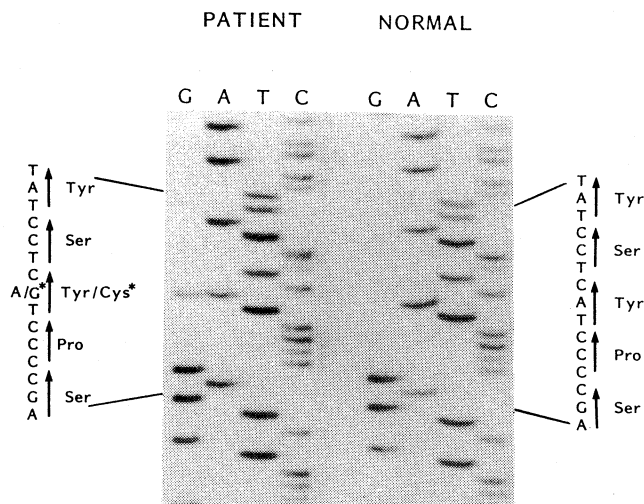


図 1

EFFECT OF T46944 ON MITOCHONDRIAL SWELLING WITH ORNITHINE

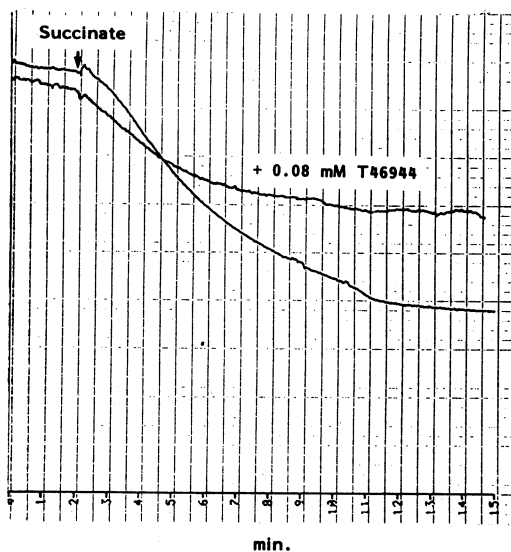


図 2

C. マススペクトロメトリーによる先天性代謝異常症の化学診断

平成3年2月に設置された最新鋭の二重収束型質量分析計により、微量生体試料の多成分一斉分析 (metabolic profiling) が可能になった。当部門では大分県下の病院・医療施設に案内し、診断困難な神経症候等を呈する患者の尿を提供してもらい、有機酸代謝異常を中心に、先天性代謝異常症の化学診断を開始した。この研究は大分県下の遺伝病の実態を明らかにし、その遺伝子解析と遺伝子治療へ向かう研究プロジェクトの重要な1段階となるものである。

D. Duchenne 型及び Becker 型筋ジストロフィーの DNA 診断

国療西別府病院の Duchenne 型及び Becker 型筋ジストロフィー家系の遺伝相談に協力するため、その DNA 診断を試みている。今年度はジストロフィン遺伝子の欠失を多重 PCR により検出する Chamberlain 法に加え、Beggs 法を併用して診断率の向上に努めた。39家系40名の患者を検索した結果、ジストロフィン遺伝子欠失は全患者の64.1%で検出された。これは遺伝子欠失例のほぼ99%が診断可能であることを意味する。また当院産科婦人科と共同で、1例の羊水 DNA 診断を行った (国療西別府病院との共同研究)。

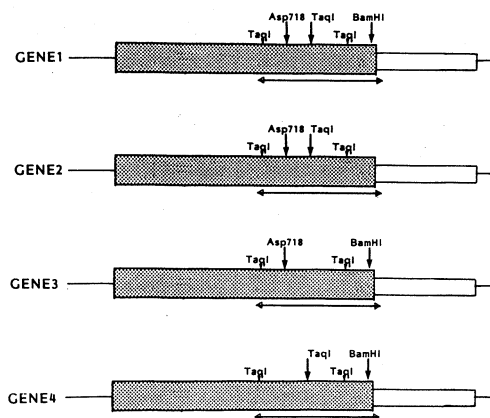
E. N-アセチル化多型の臨床分子遺伝学的研究

N-アセチル化多型は肝臓の N-アセチルトランスフェラーゼ (NAT) 多型により規定される薬理遺伝形質である。この多型は古くから広汎な薬剤の治療効果や副作用に係わることが知られていたが、最近では広く xenobiotics を対象に生態遺伝学的観点から種々の疾病との関連性が注目されている。当部門では N-アセチル化多型の研究に分子遺伝学的方法を導入し、新しい展開をはかりつつある。

E. a. PCR による簡便迅速な遺伝子型タイピング法の開発

我々は昨年度、NAT 遺伝子には3つの対立遺伝子が存在することを明らかにし、Southern プロット分析による遺伝子型タイピング法を開発した。今年度この方法を用いて多数例を検索中、異常パターンを示した症例で第4の対立遺伝子 (対立遺伝子4) を発見した。これはエクソン2の Kpn I 部位を欠き、さらにアミノ酸置換 (114Ile→Thr, 268 Lys→Arg) をひきおこす2つの点変異が認められた。また対立遺伝子1と4のキメラ遺伝子の発現実験により、対立遺伝子4では翻訳効率あるいは蛋白分子の安定性が低下していることが明らかとなった。これらの所見をもとに、以下に述べるような新しい遺伝子型タイピング法を開発した。

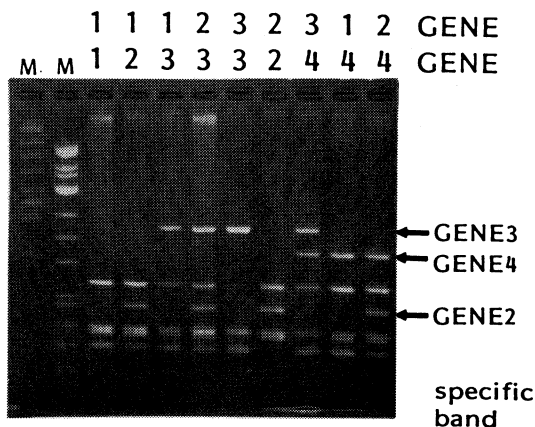
まず図3に示すように、NAT 遺伝子の3'翻訳領域 (←→) を PCR により増幅し、それを B am HI, Asp718さらに Taq I により消化したあとアガロースゲル電気泳動を行う (図4)。所要時間は僅かに約1日である。この方法により、10種類の遺伝子型を識別し、3種類の表現型を推定することができるようになった (東京都神経研との共同研究)。



Asp718; isoschizomer of KpnI

図3. N-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子の4つの対立遺伝子の構造

←→: PCRで増幅した領域。



M; MARKER

図4. N-アセチル化多型のPCRによる遺伝子型タイピング。

E. b. 薬理遺伝学に基づく個別薬物療法の試み

古典的な抗結核薬のイソニアジド (INH) は NAT で不活性化される代表的な薬剤である。したがってその治療効果や副作用は個々の患者の N-アセチル化多型のタイプにより少なからず影響されることが推測される。しかしながらこれまで簡便で信頼できるタイピング法がなかったため、画一的な処方しか行われていない。今回我々は INH 療法 (INH 0.4g/日) をうけた結核患者83名の N-アセチル化多型の遺伝子型タイピングを行い、INH 療法の結果との対応を比較検討した。preliminary ながら、INH の副作用である“ヒドラ疹”の出現頻度は遅延型の患者で有意に高く、治療効果は迅速型の患者で劣る傾向が認められた (国療刀根山病院との共同研究)。

E. c. N-アセチル化多型と諸疾患との関連性

①大腸癌：本症患者では迅速型の頻度が高いとする報告がある。しかしその結果は試験薬剤の経口負荷試験により得られたもので、方法論上問題がある。当部門では大腸癌患者234名を対象に、疾患の影響をうけない遺伝子型タイピングを行い、推定表現型の分布を正常対照者群のそれと比較した結果、統計学的に有意の差異が認められた (表1)。この所見は大腸癌の発症に N-アセチル化多型が関与していることを示唆している (臨床腫瘍学部門等との共同研究)。

表1. Distribution of predicted acetylator phenotype in 234 patients with colorectal cancer and 56 normal subjects

Acetylator phenotype	Number of patients (%)	Number of normal subjects (%)
Rapid	96 (41.0)	27 (48.2)
Intermediate	112 (47.9)	25 (44.6)
Slow	26 (11.1)	4 (7.1)
Total	234 (100.0)	56 (99.9)

χ^2 value=8.22, p <0.02

②脊髄小脳変性症：本症患者45名の推定表現型の分布を正常対照者群のそれと比較すると，統計学的に有意差はなかったが，本症患者群では遅延型の頻度が高い傾向が認められた．症例を増やしてさらに検討を重ねる予定である（北大第一病理，同神経内科等との共同研究）．

③乾癬：本症患者129名の N-アセチル化多型の遺伝子型タイピングを行い，推定表現型の分布を正常対照者群のそれと比較した結果，両群に有意の差異は認められなかった．

F. 家族性ブチリルコリンエステラーゼ（BChE）欠損症の遺伝子解析

本症は筋弛緩剤のサクシニルコリンにより遷延性無呼吸をおこすことでよく知られた薬理遺伝形質である．1990年にヒト BChE 遺伝子がクローニングされてから，遺伝子レベルで本症における変異を同定することが可能になった．今回，血清 BChE 活性が測定感度以下の症例とその家系構成員の BChE 遺伝子の解析を行った．まず発端者のゲノム DNA で Southern プロット上 Taq I による RFLP がみられた．同部位を含む DNA 断片を PCR により増幅し，直接シーケンス法により塩基配列を決定した．同定された TTTGGA→TTTCGA の点変異は BChE の N 末端から365番目で GLy→Arg の置換をひきおこすと推定される．発端者の両親は血族結婚で，この変異遺伝子のヘテロ接合体であった．我々は別の1家系でも同じ変異を同定した．この変異は外国ではまだ報告がないが，1991年度の国内学会等で数家系が報告され，人類遺伝学的にも興味もたれる（野口病院との共同研究）．

G. 甲状腺ホルモン不応症の遺伝子解析

本症は常染色体性優性の遺伝形式をとる甲状腺ホルモン受容体異常症で，本邦では20例近い報告があり，その中2家系で遺伝子解析が行われている．当部門では本症の1家系について甲状腺ホルモン受容体 c-erbA β の遺伝子解析を行い，甲状腺ホルモン結合ドメインに対応する部位に C→A の点変異を検出した．蛋白レベルでは N 末端から450番目の conservative な残基 Phe が Leu に置換し，立体構造上著しい変化が起っていると推定される．この変異はまだ報告が

ない。(野口病院との共同研究)。

H. 尋常性乾癬病変部皮膚におけるサイトカインの発現異常と薬剤によるその制御に関する研究

尋常性乾癬は病因、病態に不明な点の多い難治性皮膚疾患で、その病変は組織学的に表皮の肥厚、不全角化(増殖、分化の異常による)とTリンパ球を主体とする細胞浸潤および真皮乳頭の毛細血管拡張によって特徴づけられる。一連の研究の結果、IL-1とIL-6の発現異常が本症の病態と密接に関係しているらしいことがわかったので次の段階として、本症における病変部でのサイトカインの発現異常を制御する薬剤を見出し、新しい乾癬の治療薬として実用化できるか否かについて検討中である。

I. 抗酸菌感染症診断へのDNA診断法の応用

迅速かつ実用的な診断法を開発するために、PCR法を用いて、ホルマリン固定、パラフィン包埋標本からの結核菌、非定型抗酸菌およびらい菌のDNAの検出および末梢血単球中のらい菌のDNAの検出を試みている(検査部との共同研究)。

原著論文

1. 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., 118, 194-199.

2. Azuma,T., Suzuki,T., Sakoda,S., Mizuno,R., Tsujino,S., Kobayashi,T., Kishimoto,S., Hiraga,T., Matsubara,T., Yoshida,S., and Tone,K.

Effect of long-term L-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine administration on α_2 -adrenergic receptors in platelet membranes in neurologic disorders.

Acta Neurol. Scand., 84, 46-50.

3. Tsujino,S., Suzuki,T., Azuma,T., Higa,S., Sakoda,S., and Kishimoto,S. 1991.

Hyperornithinemia, hyperammonemia and homocitrullinuria-a case report and study of ornithine metabolism using in vitro deuterium labelling.

Clin. Chim. Acta 201, 129-134.

4. 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., 31, 430-433.
5. 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.Dermatol.Res., 283, 347-349.
 6. Mashimo,M., Suzuki,T., Abe,M., and Deguchi,T.
Molecular genotyping of N-acetylation polymorphism to predict phenotype.
Hum.Genet.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.
遺伝子診断, 血漿アミロイド前駆蛋白ならびに組織アミロイド蛋白の同定法による家族性アミロイドポリニューロパチーの総合診断法.
臨床神経 31, 363-371.
 8. Nishimura,M., and Hori,Y. 1991.
Adamantinoid basal cell carcinoma. -An ultrastructural study-.
Arch. Pathol. Lab.Med., 115, 624-6.
 9. Nishimura,M., Noda,S., Nojima,H., and Hori,Y. 1991.
Effects of oral administration of 1α (OH) D_3 on immunophenotypic expression of spleen lymphocytes in mice infected with *Schistosoma mansoni*.
Jap.J.Parasitol., 40,137-41.
 10. Nishimura,M., Hara,A., Nojima,H., Noda,S., Mashimo,M., Hori,Y. 1991.
Possible role of the hormonal form of vitamin D_3 in the granuloma-associated angiotensin-converting enzyme activity.
Sarcoidosis, 8, 101-4.
 11. Nishimura,M., Kimata,K., Hayashi,M., and Hori,Y. 1991.
Immunohistological characterization of granuloma extracellular matrix in mice infected with *Schistosoma mansoni*-Athymic mice lack laminin and heparan sulfate proteoglycan-.
Acta Dermatol. (Kyoto), 86, 201-5.
 12. Nishimura,M., Shingu,M., Hamamatsu,N., Shino,T., Nobunaga,M., and Hori,Y. 1991.
Psoriatic skin secretes an increased level of interleukin-6 in vitro.
Acta Dermatol. (Kyoto), 86, 153-7.
 13. Nishimura,M., Hori,Y. 1991.
Chalazion coexisting with Dacryolithiasis.
J.Dermatol., 18, 676-9.

14. Shiokawa,S., Shingu,M., Nishimura,M., Yasuda,M, Yamamoto,M., Tawara,T., Wada,T., and Nobunaga,M. 1991.
Multicentric reticulohistiocytosis associated with subclinical Sjogren's syndrome.
Clin.Rheumatol., 10, 201-5.
15. Nishimura,M., Matsuda,T., and Hori,Y.
Mucha-Haberman's disease resolved after tonsillectomy.
Int.J.Dermatol. in press.
16. Nishimura,M., Takano,Y., Yano,I., Hayashi,N., and Toshitani,S.
Necrobiotic xanthogranuloma in an HTLV-1 carrier.
J. Am. Acad. Dermatol. in press.
17. 西村正幸, 1991.
皮膚リンパ管型スポロトリコーシス.
大分医学, 9, 197-200.
18. 西村正幸, 堀 嘉昭, 1991.
Adamantinoid Basal Cell Carcinoma.
西日皮膚, 53, 509-511.
19. 西村正幸, 神宮政男, 延永 正, 篠 力, 堀 嘉昭, 1991.
Tumor necrosis factor- α による尋常性乾癬病変部皮膚からの interleukin-6分泌の亢進.
西日皮膚, 53, 758-761.
20. 西村正幸, 神宮政男, 延永 正, 堀 嘉昭, 1991.
培養系における尋常性乾癬の病変部皮膚および末梢血単球の tumor necrosis factor 分泌活性.
西日皮膚, 53, 751-754.
21. 西村正幸, 神宮政男, 延永 正, 堀 嘉昭, 1991.
尋常性乾癬患者末梢血単球の interleukin-1 α , interleukin-1 β および interleukin-6分泌活性.
西日皮膚, 53, 755-757.
22. 西村正幸, 堀 嘉昭, 1991.
丘疹性梅毒疹.
大分医学, 10, 63-64.
23. 西村正幸, 堀 嘉昭, 1991.
梅毒性脱毛症.
大分医学 10, 65-66.
24. 西村正幸, 堀 嘉昭, 1991.
インドメサシンが著効を示した好酸球性膿疱性毛包炎.

- 大分医学, 10, 107-108.
25. 西村正幸, 堀 嘉昭, 1991.
限局性皮膚型 (固定型) スポロトリコーシス.
大分医学, 10, 109-110.
26. 山本貴弘, 西村正幸, 1991.
比較的大きな顔面皮膚腫瘍の巾着縫合を加えた open treatment. 一症例報告および実施上の注意点に関する考察一.
大分医学, 10, 60-62.
27. Yu Shong Zao, 西村正幸, 神宮政男, 安田正之, 延永 正, 1991.
血管内皮細胞および滑膜細胞における低出力レーザー照射による微細構造の変化.
リウマチ科, 5, 279-286.
28. TV-02軟膏研究会, 1991.
TV-02軟膏の乾癬に対する有効性の検討. 一Placebo (軟膏基剤) との二重盲検法による左右比較臨床試験成績一.
西日皮膚, 53, 1252-1261.
29. 高野美香, 西村正幸, 曾 爾彊, 林 紀孝, 利谷昭治.
経過中白血化した皮膚原発と考えられるT細胞リンパ腫.
西日皮膚 in press.

総 説

1. 鈴木友和, 佐古田三郎, 1991.
病気の分子遺伝学的アプローチ. Reverse genetics.
最新医学, 46増刊号, 763-773.
2. 鈴木友和, 1991.
アミロイドーシス. 自律神経系.
日本臨牀, 49, 880-885.
3. 鈴木友和, 1992.
私の治療法. 起立性低血圧.
臨床科学, 印刷中.
4. 西村正幸, 堀 嘉昭, 1991.
II. 尋常性乾癬. B-8 温熱療法.
皮膚臨床, 33, 1061-1064.
5. 西村正幸, 堀 嘉昭, 1991.
V. 掌蹠膿疱症. B-2 温熱療法.

皮膚臨床, 33, 1125-1127.

6. 堀 嘉昭, 西村正幸, 1991.

妊婦によくみられる皮膚疾患.

産婦人科治療, 63, 32-36.

7. 堀 嘉昭, 西村正幸, 1991.

各科診療に役立つ皮膚病変の知識. I. 他臓器疾患に伴う皮膚病変.

大分医学, 10, 6-9.

8. 堀 嘉昭, 西村正幸, 1991.

各科診療に役立つ皮膚病変の知識. II. 全身性系統的疾患における皮膚病変.

大分医学, 10, 10-13.

9. 西村正幸, 利谷昭治, 1991.

日常診療における皮膚科領域の一般細菌感染症とその治療.

大分医学, 10, 20-26.

10. 西村正幸, 1991.

スポロトリコーシス.

大分医学, 9, 115-116.

11. 西村正幸, 堀 嘉昭, 1991.

Adamantinoid Basal Cell Carcinoma.

西日皮膚, 53, 461-462.

12. 西村正幸, 堀 嘉昭, 1991.

第二期顕症梅毒.

大分医学, 10, 1-2.

著 書

1. 鈴木友和.

血中カテコールアミン変動-体位変換試験.

自律神経機能検査法第1版(日本自律神経学会編), 文光堂, 東京, 印刷中.

学会発表

a. 国際学会

1. Suzuki, Y., Suzuki, T., and Ikeda, S. (1991, 9/1-9/6).

A Semimicro diagnostic method for familial amyloidotic polyneuropathy by isolation of variant transthyretin from plasma.

8th Asian and Oceanian Congress of Neurology, Tokyo.

2. Suzuki, T., Tsujino, S., Azuma, T., Higa, S., Sakoda, S., and Kishimoto, S. (1991, 9/1-9/6).
Hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria : A case report and study on ornithine metabolism using stable isotope tracer method.
8th Asian and Oceanian Congress of Neurology, Tokyo.
3. Mashimo, M., Deguchi, T., Abe, M., and Suzuki, T. (1991, 10/6-10/11).
Molecular typing of human N-acetylation polymorphism and its clinical application.
8th International Congress of Human Genetics, Washington, D.C.
4. Suzuki, Y., Suzuki, T., and Ikeda, S. (1991, 10/6-10/11).
A semimicro diagnostic method for familial amyloidotic polyneuropathy by isolation of variant transthyretin from plasma.
8th International Congress of Human Genetics, Washington, D.C.
5. Suzuki, T. (1991, 10/27).
Autonomic failure in familial amyloidotic polyneuropathy : Treatment with L-threo-DOPS.
Satellite Symposium. Norepinephrine deficiency and its treatment with L-threo-DOPS in Parkinson's disease and the related disorders.
International Symposium on Parkinsonism, Tokyo.

b. 国内学会

1. 安部眞佐子, 中辻裕司, 鈴木友和 (1991, 5/23-5/25).
HHH 症候群の病因に関する研究—オルニチン転送蛋白について.
第32回日本神経学会総会, 東京.
2. 安部眞佐子, 鈴木友和, 野口志郎 (1991, 10/2-10/5).
家族性血清ブチリルコリンエステラーゼ欠損症の遺伝子解析.
第64回日本生化学会大会, 東京.
3. 安部眞佐子, 真下昌己, 鈴木友和, 出口武夫 (1991, 10/24-10/26).
多型性を示す N-アセチルトランスフェラーゼの新しい変異遺伝子について.
日本人類遺伝学会第36回大会, 山口.
4. 鈴木康代, 鈴木友和 (1991, 3/9).
酵素免疫法 (ELISA) によるトランスサイレチンの定量法の開発とその臨床応用.
平成2年度会員による学術講演会, 別府.
5. 平松良二, 安部眞佐子, 鈴木友和, 三宮邦裕, 三吉野産治 (1991, 3/9).
Polymerase Chain Reaction (PCR) 法による Duchenne 型および Becker 型進行性筋ジスト

ロフィーの診断.

平成2年度会員による学術講演会, 別府.

6. 安部眞佐子, 鈴木友和, 野口志郎 (1991, 6/13).

家族性ブチリルコリンエステラーゼ欠損症の解析.

平成3年度第1回集談会, 特別講演会, 臨床セミナー, 別府.

7. 渡邊 広, 鈴木友和, 川村熙子 (1991, 10/26).

マススペクトロメトリーによる遺伝子病の診断.

平成3年度第2回集談会, 特別講演会, 別府.

講演

1. 鈴木友和 (1991, 3, 12).

遺伝子病研究最近の進歩.

第12回八女筑後医師会学術講演会, 八女市.

2. 鈴木友和 (1991, 5, 26).

分子医学と臨床検査.

大分県臨床検査技師会特別講演会, 大分市.

3. 鈴木友和 (1991, 6, 8).

臨床遺伝学からみた治療学の将来.

別府市医師会メディカル・セミナー, 別府市.

4. 鈴木友和 (1991, 11, 30).

分子遺伝学の臨床応用ー現状と将来ー.

国立福岡中央病院生涯教育講座, 福岡市.

5. 鈴木友和.

神経疾患への分子遺伝学的アプローチ.

大分県神経カンファレンス冬期セミナー, 大分市.

厚生省特定疾患調査研究班研究報告

1. 鈴木友和, 真下昌己, 安部眞佐子, 出口武夫, 1991.

N-アセチル化多型の臨床分子遺伝学的研究. 遺伝子型タイピング法の開発.

厚生省特定疾患難病の宿主要因調査研究班 (班長 鈴木友和) 平成2年度研究報告書, pp. 75-78.

2. 安部眞佐子, 中辻裕司, 鈴木友和, 1991.

HHH症候群の分子遺伝学的研究ーオルニチン転送蛋白のラベリングー.

厚生省特定疾患難病の宿主要因調査研究班 (班長 鈴木友和) 平成2年度研究報告書, pp.

94-96.

3. 鈴木康代, 鈴木友和, 安部眞佐子, 佐古田三郎, 伊藤裕章, 山本英夫, 1991.

家族性アミロイドポリニューロパチー第1型患者の血漿ゲルゾリン濃度について.

厚生省特定疾患運動失調症調査研究班 (班長 平山恵造) 平成2年度研究報告書, pp.122-124.

生医研臨床遺伝セミナー

第2回 講師: 松本 勇教授 (金沢医科大学総合医学研究所人類遺伝学研究部門)

「器械で診断する」

(2/23, 1991).

第3回 講師: 浜口秀夫 (筑波大学基礎医学系人類遺伝)

「動脈硬化性体質の遺伝子分析—早期発見と早期予防のために—」

(11/16, 1991).