

臨床遺伝学部門

Department of Clinical Genetics

当部門は遺伝病を中心に、ヒトの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、患者の個性を重視した新しい臨床医学の誕生に寄与することを目標としている。これまで主に臨床神経遺伝学と薬理遺伝学の領域で研究を進めてきたが、平成5年1月1日付で岡田全司（大阪大学医学部第三内科助手）が当部門助教授に就任して免疫・遺伝子治療学が加わった。

人事異動としては、上記のほかに、平成5年4月1日付で渋谷健二医員が臨床腫瘍学部門助手に任ぜられ、その後任として同日大学院博士課程の田中文明（本学医学部第二外科）が当部門で研究を開始した。同年7月1日付で大森隆史（大分医科大学大学院博士課程、第三内科）が特別研究学生として、また後藤晴美（国療西別府病院小児科）が研究生として、研究を始めた。さらに同年12月1日付で波江野茂彦（大阪府立成人病センター第二内科）が医員に採用された。一方、同年9月30日付で渡邊 広が大学院博士課程を中退した。

A. 臨床神経遺伝学的研究

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

FAPの本態はすでに解明された。しかしアミロイド前駆物質である変異トランスサイレチン(TTR)がアミロイドに変換され、発症にいたる機構はまだ明らかではない。当部門ではこれを分子病理学的に明らかにするため、先に開発した血漿からの変異TTR単離法にさらに改良を加え、無症候性のものも含めた変異TTRのスクリーニングを続行中である。

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症)の病因に関する研究

HHH症は脳性麻痺を来す常染色体性劣性の稀な先天性代謝異常症である。その本態は肝細胞のミトコンドリア内膜にあるオルニチン転送蛋白の変異によるオルニチン転送障害と考えられている。しかし意外なことに、尿素サイクルの中で、このステップだけは未だに実体が明らかにされていない。当部門では自験症例の病因を遺伝子レベルで解明することを最終目標として、ラットのオルニチン転送蛋白の生化学的性状の検討とアフィニティラベル法による精製を行ってきた。

一方1992年後半、Indiveriらはラットのオルニチン転送蛋白を単離したと報告した。その生化学的性状は我々が先に観察した所見と類似していたため、今年度は主にその追試を行った。しかしついに彼らの所見を確認することができなかった。

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

当部門では大分県下の病院，施設で診断困難な神経症候を呈する患者の尿，血液を受けつけ，ガスクロマト・質量分析法（GC/MS）による多成分一斉分析（metabolic profiling）を行い，有機酸代謝異常症を中心にした先天性代謝異常症の化学診断サービスを実施している．表 A.1 は装置が設置された平成 3 年から平成 5 年 12 月末までに検索した件数を病院・施設別に集計したものである．合計 168 例に達する．その一部の症例は前報で報告した．この研究は大分県下の遺伝病の実態を把握するとともに，その病因・病態を分子レベルで解明して，遺伝子治療を目指すプロジェクトの重要なステップとなるものである．

表 A. 1 先天性代謝異常症のマススペクトロメトリーによる化学診断の実施件数
(平成 5 年 12 月末現在)

検査依頼のあった病院・施設名	症例数
生医研附属病院	29
別府発達医療センター	11
国立医療所西別府病院	87
国立別府病院	11
大分県立病院	25
大分医科大学	5
計	168

B. 薬理遺伝学的研究

a. N-アセチル化多型

N-アセチル化多型は肝臓のアリルアミン N-アセチルトランスフェラーゼ（NAT2）多型に起因する代表的な薬理遺伝形質である．この多型は数多くの薬剤の治療効果や副作用に係わるだけでなく，環境中の有害な微量化学物質 Xenobiotics の代謝にも関与し，生態遺伝学的観点から種々の多因子性疾患との関連性が注目されている．我々はすでに本多型の分子機構は解明し，簡便迅速な遺伝子型タイピング法を開発した．

i) NAT2 の新しい変異対立遺伝子の検索

先に実施したボランティアの N-アセチル化多型タイピングにおいて，遺伝子型と表現型の不一致例が 3 名みいだされた．これらの個体には既知の 4 種類の対立遺伝子以外に新しい変異遺伝子の存在が疑われるため，目下 NAT2 遺伝子の全塩基配列を決定しつつある．

ii) 薬理遺伝学に基づく個別薬物療法の試み

現在の薬物療法は患者の代謝的個性を考慮しない画一的なものである．我々はこれに代る新しいものとして，個々の患者の薬剤に対する反応性を簡便な DNA 診断で予知し，副作用を回避しつつ所期の治療効果を挙げる個別薬物療法の確立を目指している．そのモデルとして，当

部門で開発したN-アセチル化学型の遺伝子型タイピング法を応用し、結核症のイソニアジド療法を再検討中である。すでに100例余りのタイピングを終え、臨床データの集計にとりかかっている（国療近畿中央病院内科との共同研究）。

iii) N-アセチル化学型の生態遺伝学的研究

生態遺伝学は病院の宿主要因と環境要因の接点を衝く新しい研究領域である。今年度はN-アセチル化多型とサルコイドーシスとの関連性を検討した。本症患者100名と健常者239名の遺伝子型タイピングを行い、両群における分布を比較した結果、有意差はみられず、N-アセチル化多型がサルコイドーシスの発症に関与している可能性は否定的であった（大阪府立病院内科との共同研究）。

iv) 脳におけるアリルアミンN-アセチルトランスフェラーゼの役割

脳にはアリルアミンN-アセチルトランスフェラーゼの高い活性が認められる。血液脳関門の存在を考慮すると、それは肝臓の場合とは異り、脳の内因性代謝に関与していると推定されるが、ほとんど謎に包まれている。我々はトリプトファンの“キヌレニン経路”の中心に位置するL-キヌレニンが一種のアリルアミンであることに着目し、そのN'-アセチル化が本経路の活性調節に関与していることを想定した。まず脳にN'-アセチル-L-キヌレニンが存在することを実証するため、その標品を化学合成し、現在マススペクトロメトリーによる特異的定量法を開発中である。

b. 家族性ブチルコリンエステラーゼ (BchE) 欠損症

BchEは広くエステル構造をもつ薬剤を代謝する酵素として知られている。またBchE欠損症は外科手術の際、サクニルコリンにより遷延性無呼吸をおこし、麻酔事故につながることで周知の薬理遺伝形質である。我々は先に福岡県在住のBchE欠損症の1家系の遺伝子解析を行い、その遺伝子変異を明らかにした。

i) BchE 欠損症の2家系の遺伝子解析

大分県在住の本症第2家系及び東京在住の1家系のBchE遺伝子解析を進めている。

ii) BchEのK-変異体の新しい検出法の開発

K-変異体 (Ala 539→Thr) はBchE変異体のうちで頻度が最も高く（白人では約20%がヘテロ接合体）、その活性は正常酵素に比し低いとされている。またその変異 (G/A 変異) は制限部位を新たにつくことも破壊することもしない。そこで我々はK-変異体を簡便迅速に検出するため、2段階のPCR-PIRA (Primer Introduced Restriction Analysis) による方法を開発した (図B.1)。第1段階 (スクリーニングテスト) で正常対立遺伝子に新たに *Fun* 4HI 制限部位を導入し、第2段階 (特異的テスト) で変異遺伝子に新たに *Mae* III 部位をつくり、両者を識別できるようにしたものである。この方法により解析した日本人116名中32名 (27.6%) がK-変異体のヘテロ接合、3名 (2.6%) がホモ接合体であった。その遺伝子頻度は0.164であった。

K-変異体の頻度は日本人と白人ではほぼ同じであることが明らかになった。

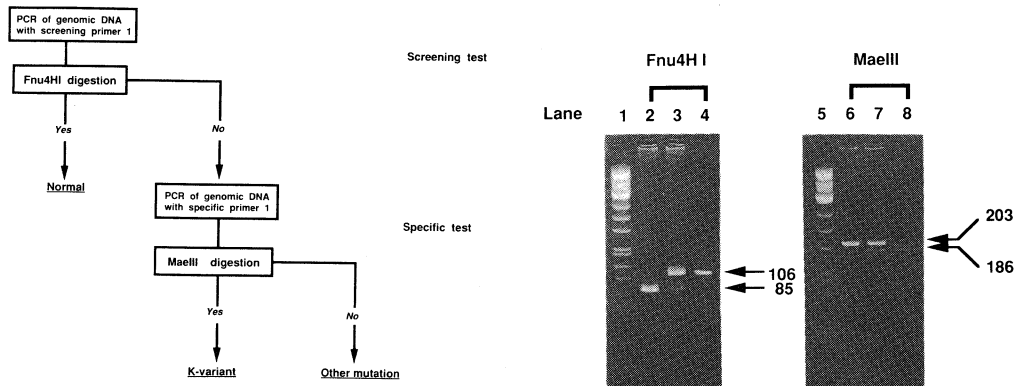


図 B1 プチリルコリンエステラーゼ K-変異体検出のための 2 段階 PCR-PIRA 法

① フローチャート

② PCR-PIRA 増幅 DNA の制限酵素による消化パターン
 レーン 1, 5 : 分子マーカー
 レーン 2, 6 : 正常者
 レーン 3, 7 : K-変異体のヘテロ接合体
 レーン 4, 8 : K-変異体のホモ接合体

c. O⁶-メチルグアニン-DNA メチランスフェラーゼ(MGMT)の遺伝的多型性の検討

DNA 修復酵素の MGMT の活性には著しい個人差のあることが報告されている。我々は生態遺伝学的観点から本酵素と癌との関連性に注目し、ヒトの MGMT の遺伝的多型性を検討中である。今年度は正常者 236 名と大腸癌患者 208 名を対象に、ヒト MGMT 遺伝子のエキソン 5 前半部 119 bp を含む領域を PCR-SSCP でスクリーニングした。その結果、少なくとも酵素の活性中心をコードする同部に明らかな多型は認められなかった（診療放射線室、生化学部門との共同研究）。

C. 全身型甲状腺ホルモン不応症の 1 家系におけるトリヨードサイロニン受容体の分子生物学的解析

我々は先に TSH 不適合分泌と甲状腺腫を呈する全身型甲状腺ホルモン不応症の 1 家系についてトリヨードサイロニン (T₃) 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 450 番目のコドン TTC (Phe) → TTA (Leu) の新しい点突然変異を同定した。今年度はこの変異遺伝子から網状赤血球溶血液中での *in vitro* translation により蛋白を合成し、その T₃ 結合能を Scatchard プロットで調べた。その結果、正常受容体蛋白の親和定数は $8.3 \times 10^{10} \text{M}^{-1}$ であったのに対し、変異受容体蛋白は全く T₃ 結合能をもたなかった。（図 C1）。以上よりこの変異は本家系の全身型甲状腺ホルモン不応症の原因であると結論された（野口病院との共同研究）。

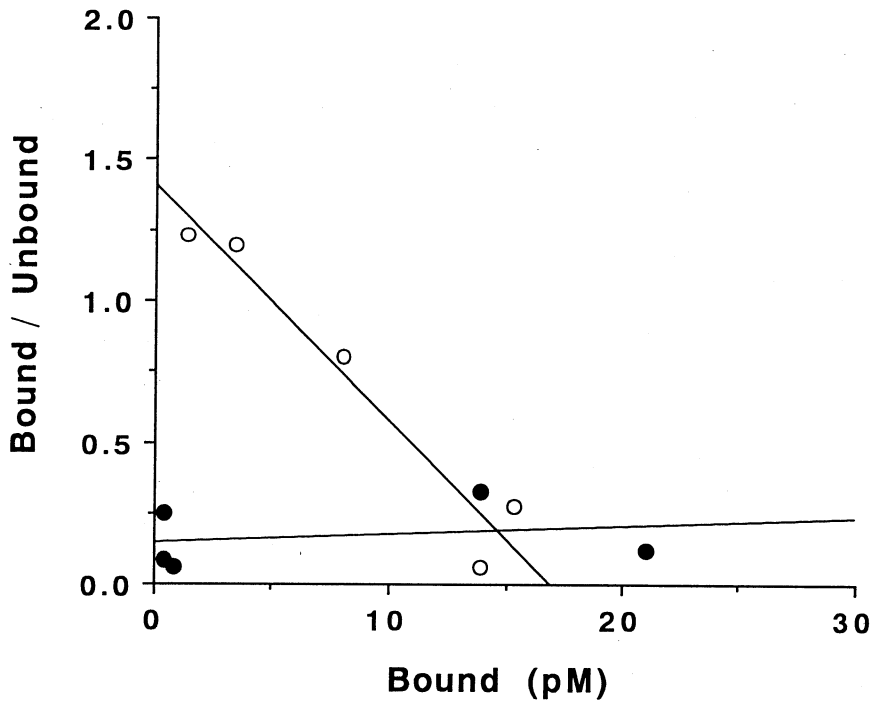


図 C.1 in vitro で翻訳された c-erbA β 受容蛋白に対する $[^{125}\text{I}] \text{T}_3$ 結合の Scatchard 分析
 ○: 野生型受容体蛋白
 ●: 変異受容体蛋白

D. IL-6遺伝子導入及び SCID マウスを用いた抗腫瘍効果の解析

ヒト悪性腫瘍に対する免疫監視機構において重要な役割を果たしている細胞としてキラーT細胞 (Tc) があげられる。Tc 前駆細胞がエフェクターTcに分化する過程に、IL-2とIL-2とは異なるTc分化因子 (KHF) の存在が必須である実験結果が我々の研究室をはじめ集積されつつある。我々はIL-6がKHFとして作用することを初めて明らかにし、さらに生体 (担癌マウス) においても、IL-6投与してTc分化を介する抗腫瘍効果を発揮することを明らかにした。しかしながら、ヒトの生体内における腫瘍に対する免疫応答機構は不明である。したがってこれを解明するために、サイトカイン遺伝子を導入することによる新しい、しかも強力な遺伝子治療の解明を行った。又、SCIDマウスを用いヒト癌治療生体モデルを確立した。

a. IL-6遺伝子及び他のサイトカイン遺伝子導入マウス癌細胞を用いた抗腫瘍効果 (岡田全司, 田中文明, 安部真佐子, 深田智子, 鈴木友和)

ヒト癌においては多数が低免疫原性腫瘍であり、したがって低免疫原性のBALB/Cマウス由来RL μ 8 thymomaをモデルに用いた。ヒトIL-6 cDNAを導入したRL μ 8を同系マウスに皮下投与すると80%のマウスで完全治癒が認められた。(図D1) これらの完全治癒を認めた

マウスでは、CD8⁺腫瘍特異的 Tc が、生体内脾細胞、リンパ節、PEC 中に著明に誘導された。さらに、あらかじめ抗 CD8 抗体もしくは抗 CD4 抗体を投与したマウスでは、transfectant による抗腫瘍効果が阻止された。すなわち、IL-6 遺伝子導入癌細胞は、IL-6 の産生を介して生体内での CD4 陽性 T 細胞のみならず CD8 陽性キラー T の分化を導入し、生体内抗腫瘍効果が発揮されることが示された。rIL-6 の担癌マウスへの systemic な投与は免疫原性腫瘍では効果をほとんど示さない。したがって IL-6 gene therapy が低免疫原性癌にも有効であることより、IL-6 gene はヒト癌に対する gene therapy の強力な武器となることが示唆された。

さらに、IL-4 cDNA を pM5G neo レトロウイルス、ベクターにすでに組み込み pM5G neo-IL-4 を作製した。これを packaging 細胞に導入し、癌細胞に IL-4 遺伝子を導入し IL-6 と IL-4 の相乗効果をめざしている。(大阪大、北原美佐博士、島本卓也博士、審良静男博士、岸本忠三教授、京都大、渡部好彦助教、三重大、栗林景容教授との共同研究)

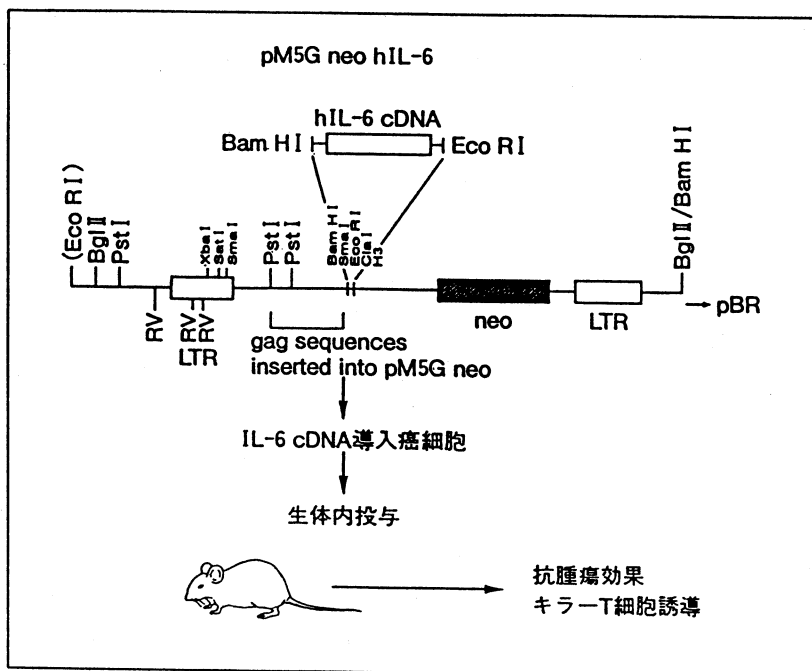


図 D.1 IL-6 cDNA 導入癌細胞による生体内抗腫瘍効果

b. SCID-hu 及び IL-6遺伝子導入ヒト癌細胞を用いた生体内抗ヒト腫瘍免疫調節機構 (田中文明, 安部真佐子, 深田智子, 鈴木友和, 岡田全司)

ヒト成人PBLをSCIDマウスにi.p投与することによりSCIDマウス脾, リンパ節, PEC中にヒトT細胞が生着したSCID-huを作製した. これにヒト・アロ腫瘍細胞CESSをi.p投与, SCID-huの脾, リンパ節, PEC中のキラー活性を検討した. その結果, ヒトキラーT細胞が誘導されることが判明した. すなわち, このキラー活性はEロゼット陽性, ヒトCD3陽性T細胞によって発揮された. また, CESSに特異的でNK感受性K562細胞に対し全くキラー活性を示さず, 抗原特異的CD3⁺ヒト・キラーT細胞がSCID生体内で分化誘導されることが示された. さらにこのSCID-huよりCESS特異的ヒト・キラーT細胞株を長期培養し確立した. このように再現性の高い生体内ヒト・キラーT誘導モデル条件を確立した. すでに我々はrIL-6をこの系にi.p投与し, IL-6は生体内ヒト・キラーTの分化誘導を増強することを報告したが, さらにIL-6遺伝子導入肺癌細胞, B腫瘍細胞をSCID-huにi.p投与しキラーT分化増強作用及び抗腫瘍効果(延命効果)を得た. まずヒトB腫瘍細胞CESSにIL-6遺伝子を導入した細胞をSCID-huにi.p投与した. その結果, SCID-huの末梢リンパ組織中(脾, リンパ節, PEC)にキラー細胞の著明な誘導増強効果が, IL-6遺伝子を導入していないCESS投与SCID-hu群よりも, より強く認められた. さらに肺癌患者PBLを投与して作製したSCID-huにIL-6遺伝子導入自己肺癌細胞を投与した. その結果, 肺癌細胞に対するキラー細胞が誘導された(図D.2). さらに, IL-6遺伝子導入肺癌細胞投与群では, IL-6遺伝子を導入していない肺癌細胞投与群に比し明らかに延命効果が認められた. さらに, ヒト消化器癌(胃腺癌, 大腸腺癌, 食管扁平上皮癌, 肝癌)患者より得たfreshな癌細胞をSCIDマウスに生体投与する方法及びASF101培地を用いることにより効率的(約50%)に癌細胞株が確立された. 又, メラノーマは100%株化された. さらに, これらの癌細胞にIL-6遺伝子を導入し抗腫瘍効果を解析中である. (大阪大, 岸本忠三教授, 中原数也博士, 審良静男博士, 実中研, 野村達次博士との共同研究)

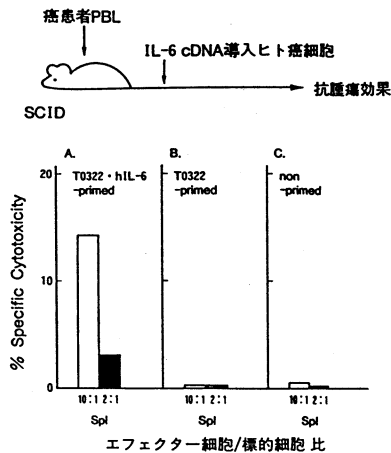


図 D.2 IL-6遺伝子導入ヒト肺癌細胞と SCID-hu を用いた生体内ヒト抗腫瘍効果.

c. IL-6 transgenic マウスを用いた抗腫瘍効果

i) IL-6 transgenic マウスを用いた生体肉 IL-6 の強力な抗腫瘍作用の重要性 (岡田全司, 田中文明, 安部真佐子, 深田智子, 鈴木友和)

我々は, IL-6 が極めて強い抗腫瘍効果を示しうるか否かを IL-6 transgenic (Tg) マウスを用いて解析した. まず C57BL/6 IL-6 transgenic (H-2L^d, hIL-6) マウスにアロ腫瘍の p815 (H-2^d) マストサイトーマを投与すると, 7 日後にはアロ抗原特異的 CD4⁺8⁺キラーT が誘導された. 通常の C57BL/6 では 7 日目ではまだキラー T は分化しない. さらに同系の FBL-3 癌細胞を投与すると, IL-6Tg マウスは 9 日後に腫瘍は全く認められなくなった (図 D3). これに比し正常マウスでは, 腫瘍細胞の増殖が著明な腹水中に認められた. IL-6Tg マウスでは, FBL-3 癌に特異的な CD8⁺キラーT が強く誘導されるが, 正常マウスでは全く誘導されない. これらの結果は, IL-6 は持続的に高濃度産生されれば極めて強い抗癌効果を生体内で発揮することを示しており, 我々の一連の研究が一層勇気づけられる結果を得た. 現在低免疫原性腫瘍を用いて解析が進行中である. (大阪母子保健センター, 末松佐智子博士, 吉田進昭博士, 阪大, 岸本忠三教授との共同研究)

ii) IL-6 transgenic SCID-hu を用いた抗ヒト腫瘍免疫 (田中文明, 安部真佐子, 深田智子, 鈴木友和, 岡田全司)

上記の IL-6Tg C57BL/6 マウスと SCID を交配し, IL-6Tg SCID を作製した. これにヒト・アロ腫瘍 CESS を投与すると通常 SCLD-hu に投与した場合に比し著明に強い, E ロゼット陽性 CD3⁺ヒト・キラーT 細胞の導入を脾細胞で得た. 又, 同系癌を IL-6Tg SCID-hu に投与し同系癌に対するキラーT 誘導を得た. (中外製薬研究所, 大杉義征博士, 大阪大, 岸本忠三教授との共同研究)

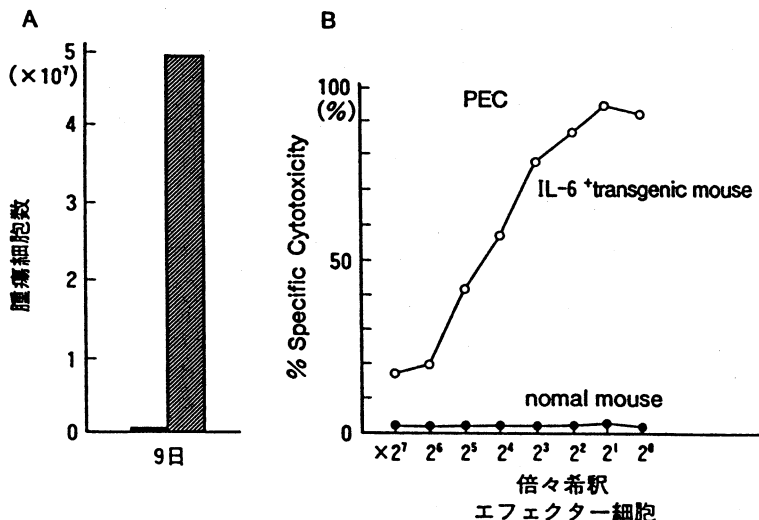


図 D.3 IL-6 transgenic C57BL/6 マウスにおける抗腫瘍効果キラーT 細胞誘導作用.

E. アデノウイルス・ベクターによる直接的生体内サイトカイン遺伝子導入 (岡田全司, 田中文明, 安部真佐子, 深田智子, 鈴木友和)

アデノウイルス, ベクターにサイトカイン遺伝子を導入し担癌生体へ直接投与して抗腫瘍効果を示す非常に興味深い結果を得た. 非増殖型アデノウイルス・ベクター (E1A, E1B, E3欠損株) にヒト IL-6cDNA を組み込み, これを直接 FBL-3担癌マウスに生体内投与した. その結果, 8日後に腫瘍の退縮を認めた. また β -gal 染色で確かに生体内腫瘍細胞内に IL-6遺伝子が移入されていた. この群では腫瘍特異的キラーTが誘導された. 以上の結果より, IL-6遺伝子を用いた遺伝子治療はマウス低免疫原性癌のみならず, ヒト癌に対しても有効であることが強く示唆された. さらにサイトカイン遺伝子を直接生体内投与しても抗腫瘍効果を得られることより多くの癌にこの方法が適用されることが考えられる. (東京大, 斎藤泉博士, 大阪大, 岸本忠三教授との共同研究)

F. IL-6遺伝子導入マウスを用いた慢性関節リウマチ疾患モデルの作製

RA 疾患の病因, 病態, 増殖因子については不明な点が多い. したがって IL-6が RA 疾患にいかに関与するか, IL-6 transgenic マウスを用いて解析した. IL-6 transgenic C57BL/6マウスとコラーゲン誘発関節炎モデルマウスの DBA/1を交配して, IL-6 transgenic F₁マウスを作製した. これにコラーゲンを投与し関節炎を誘発しえた. 現在 IL-6遺伝子を導入していない F₁マウスとその病理所見や免疫学的機能について比較検討中である. さらに, IL-6 transgenic SCID-hu と RA 患者 PBL, 関節液中リンパ球を用いてヒト RA 疾患モデルの作製を試みつつある. (主として臨床免疫学部門, 神宮正男博士らとの共同研究による)

業 績 目 録

原著論文

1. Abe, M., Deguchi, T. and Suzuki, T. 1993.
The structure and characteristics of a fourth allele of polymorphic N-acetyltransferase gene found in the Japanese population.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 191, 811-816.
2. Abe, M., Suzuki, T. and Deguchi, T. 1993.
An improved method for genotyping of N-acetyltransferase polymorphism by polymerase chain reaction.
Jpn. J. Human. Genet. 38, 163-168.
3. Hayashi, A., Wada, Y., Suzuki, T. and Shimizu, A. 1993.

- Studies on familial hypotransferrinemia: Unique clinical course and molecular pathology.
Am. J. Hum. Genet. 53, 201-213.
4. Shibuta, K., Abe, M. and Suzuki T.
A new detection method for K variant of butyrylcholinesterase based on PCR primer introduced restriction analysis (PCR-PIRA).
J. Med. Genet. (in press.)
5. Kihara, T., Yasuda, M., Watanabe, H., Suenaga, Y., Shiokawa, M., Wada, T., Nonaka, S., Suzuki, T. and Nobunaga, M.
Coexistence of ochronosis and rheumatoid arthritis.
Clin. Rheumatol. (in press.)
6. Nishimura, M., Kwon, K.S., Shibuta, K., Yoshikawa, Y., Oh, C.K., Suzuki, T., Chung, T.A. and Hori, Y.
An improved method for DNA diagnosis of leprosy using formaldehyd-fixed, paraffin-embedded skin biopsies.
Modern Pathol. (in press.)
7. Okada, M. and Kishimoto, T.
The potential application and limitations of cytokine/growth factor manipulation in cancer therapy.
In Regulation of the Proliferation of Neoplastic Cells (Pusztá, L., Levis, C. and Yay, E. eds.) Oxford Univ. Press (in press.)
8. 真下昌己, 鈴木友和, 安部眞佐子. 1993.
ヒトの N-アセチル化多型の DNA 診断法の開発とその臨床薬理学的応用.
臨床薬理の進歩'93, 91-100.

総 説

1. 鈴木友和. 1993.
カテコールアミン-先天性カテコールアミン代謝異常症からみたその意義-
nano GIGA 2, 1564-1570.
2. 鈴木友和. 1993.
L-threo-DOPS の開発の歴史.
Prog. Med. 14, 470-490.
3. 岡田全司. 1993.
キラー細胞へのサイトカイン遺伝子導入による悪性腫瘍の治療.
医学のあゆみ 165, 116.

4. 岡田全司. 1993.
免疫応答の生体モデル “臨床遺伝学” ’93-癌解明への新しいアプローチ”.
最新医学増刊号 48, 235-251.
5. 北原美佐, 岡田全司. 1993.
キラー・リンパ球の分化とサイトカイン.
臨床免疫 25, 161-168.
6. 北原美佐, 岡田全司. 1993.
IL-6遺伝子導入細胞による抗腫瘍効果.
造血因子 4, 51-59.

著 書

1. Suzuki, T. 1993.
Autonomic failure in familial amyloidotic polyneuropathy: treatment with L-threo-DOPS. In Norepinephrine Deficiency (Narabayashi, H. and Mizuno, Y. eds.) pp 151-162.
The Parthenon Publishing Group, Lancs and New York.
2. 鈴木友和.
起立性低血圧のノルアドレナリン直接・間接補充療法.
メディコピア29 神経治療学の進歩と発展 (山中 學ら編) 富士レビオ, 東京, 印刷中.
3. 鈴木友和.
薬理遺伝学と環境生態遺伝学.
人類遺伝学-基礎と応用 (柳瀬敏幸編) 改訂版, 金原出版, 東京, 印刷中.
4. 鈴木友和.
遺伝子治療
内科学, 全訂第4版 (島田 肇ら編) 中山書店, 東京, 印刷中.

学会発表

1. 鈴木友和. (1993, 1/28)
個人差と臨床医学-薬理遺伝学的アプローチ.
日本総合健診医学会第21回大会教育講演, 別府.
2. 鈴木康代, 渡辺 広, 平松良二, 鈴木友和. (1993, 2/17)
強直性脊椎炎にバーター症候群を合併した一例.
平成4年度会員による学術集会, 別府.
3. 鈴木友和, 真下昌己. (1993, 4/1-4/3)
N-アセチル化多型に関する研究 II. 難治性疾患との関連性.

- 第90回日本内科学会講演会，岡山。
4. 平松良二，安部眞佐子，鈴木友和，森田三雄，野口志郎。(1993, 6/3-6/5)
全身型甲状腺ホルモン不応症の1家系におけるトリヨードサイロニン受容体の遺伝子解析。
第66回日本内分泌学会学術総会，金沢。
 5. 安部眞佐子，鈴木康代，鈴木友和，近藤智善，佐藤健一。(1993, 6/9-6/11)
N-アセチル化多型とパーキンソン病との関連性について。
第34回日本神経学会総会，千葉。
 6. 岡田全司，田中文明，審良静男，中原数也，野村達次，大杉義征，岸本忠三，鈴木友和。
(1993, 6/24)
rIL-6及びIL-6遺伝子導入による抗腫瘍効果。
文部省がん特別研究総括班ワークショップ：癌化学療法の分子標的，東京。
 7. Okada,M., Tanaka,F., Akira,S., Nakahara,K., Nomura,T., Osugi,Y., Kishimoto.T. and Suzuki,T.(1993, 8/17-8/21)
Anti-tumor effect of IL-6 by using transfection with IL-6 gene and SCID mice.
Combined meeting of the 8th International Lymphokine Workshop and the 4th International Workshop on Cytokines, Osaka.
 8. 鈴木康代，渡辺 広，平松良二，岡田全司，鈴木友和。(1993, 9/4)
強直性脊椎炎とバーター症候群を合併した1例。
第222回日本内科学会九州地方会，佐賀。
 9. 岡田全司，田中文明，審良静男，野村達次，大杉義征，岸本忠三，鈴木友和。(1993, 9/8-9/10)
SCID マウスを用いた生体内・抗ヒト腫瘍免疫調節機構の解析モデル（ワークショップ：サイトカインと免疫病態）。
第21回日本臨床免疫学会総会，札幌。
 10. 岡田全司。(1993, 9/10-9/11)
IL-6遺伝子導入及び欠損による生体内（SCID）抗ヒト腫瘍免疫機構。
がん特別研究合同班会議，金沢。
 11. 岡田全司，北原美佐，審良静男，藤井義敬，中原数也，野村達次，大杉義征，岸本忠三，鈴木友和。(1993, 10/5-10/7)
IL-6遺伝子導入 SCID 及び，IL-6遺伝子導入癌細胞を用いた抗ヒト腫瘍効果。(ワークショップ：遺伝子治療に向けての基礎的研究)。
第52回日本癌学会総会，仙台。
 12. 鈴木康代，鈴木友和，本莊 哲，廣畑富雄。(1993, 10/5-10/7)
低ランド温泉地域における癌死亡率。

第52回日本癌学会総会，仙台。

13. 岡田全司. (1993, 10/12)

IL-6遺伝子導入及び欠損による生体内 (SCID) 抗ヒト腫瘍免疫機構.

平成5年度文部省新バイオがん全体会議，東京.

14. 平松良二，安部眞佐子，鈴木友和，森田三雄，野口志郎. (1993, 10/21-10/23)

全身型甲状腺ホルモン不応症の1家系におけるトリヨードサイロニン受容体の分子生物学的解析.

日本人類遺伝学会第38回大会，東京.

15. 岡田全司，田中文明，安部眞佐子，末松佐知子，吉田進昭，審良静男，大杉義征，岸本忠三，鈴木友和. (1993, 11/17-19)

IL-6トランスジェニック・マウスにおけるキラーT細胞分化と抗腫瘍効果.

第23回日本免疫学会総会，仙台.

厚生省研究班報告書

1. 鈴木友和，安部眞佐子，真下昌己，鈴木康代，出口武夫，近藤智善. 1993.

N-アセチル化多型の臨床分子遺伝学的研究. 第3報

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4年度研究報告書, pp 61-64.

2. 安部眞佐子，鈴木友和. 1993.

HHH症候群の分子遺伝学的研究.

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4年度研究報告書, pp 84-86.

3. 三宮邦裕，三吉野産治，藤木 伸，平松良二，安部眞佐子，鈴木友和. 1992.

PCR法を用いた進行性筋ジストロフィー患者の遺伝子診断.

筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝相談及び疫学に関する研究 平成3年度研究報告書, pp 65-69.

4. 三宮邦裕，三吉野産治，平松良二，安部眞佐子，鈴木友和，和気徳夫. 1992.

筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝相談及び疫学に関する研究 平成3年度研究報告書, pp 39-41.

文部省研究報告書

1. 岡田全司，川瀬一郎，審良静男，小倉 剛. 1993.

IL-6遺伝子と欠損によるヒト生体 (SCIDマウス) 内抗腫瘍免疫調節機構の解析.

文部省科学研究費重点領域研究「バイオサイエンスの進展に基づくがんの重点研究」平成

- 4年度研究報告書, pp 200-203.
2. 鈴木友和, 鈴木康代, 真下昌己, 安部眞佐子. 1993.
HHH症候群の病因に関する分子生物学的研究 (研究課題番号: 02454247)
平成4年度科学研究費補助金 (一般研究B) 研究成果報告書
 3. 鈴木康代, 鈴木友和. 1993.
変異トランスサイレチンのマススクリーニングとその分子病理学的研究への応用 (研究課題番号: 03670145).
平成4年度科学研究費補助金 (一般研究C) 研究成果報告書.

講演

1. 鈴木友和. (1993, 2/24)
起立性低血圧をとりまく諸問題—up to dateの話題を中心に、
神経原性起立性低血圧治療研究会特別講演, 東京.
2. 鈴木友和. (1993, 3/9)
臨床遺伝学について
大分家庭裁判所調査研修会, 大分.
3. 鈴木友和. (1993, 3/27)
L-threo-DOPSの開発の歴史.
第1回カテコールアミノと神経疾患研究会招待講演, 東京.
4. 鈴木友和. (1993, 11/7)
日常診療の中の遺伝学.
大分県遺伝相談講習会, 大分.
5. 鈴木友和. (1993, 11/23)
プロローグ.
第4回別府ハーバー国際シンポジウム
—難病の病因解明と根治療法への分子遺伝学的アプローチ—, 別府.
6. 鈴木友和. (1993, 12/10)
個人差と臨床遺伝学 薬理遺伝学的アプローチ.
久留米大学小児科学教室クリニカルカンファレンス, 久留米.

生医研臨床遺伝セミナー

- 第6回 講師 近藤郁子 (愛媛大学医学部衛生学教室教授)
「知的障害の遺伝解析」
症例検討

1. 古城昌展 (大分医科大学小児科)
尿中に大量の乳酸と 4-ヒドロキシフェニル乳酸が認められた超未熟児の 1 例.
2. 森田三雄 (野口病院)
全身型甲状腺ホルモン不応症の 1 例.
(1993, 5/22).

マグノリアセミナー

- 第 1 回 講師 岡田全司 (臨床遺伝学部門助教授)
「サイトカイン遺伝子及び SCID マウスを用いたヒト癌の遺伝子治療」
(1993, 3/4).
- 第 2 回 講師 野口志郎 (野口病院院長, 臨床遺伝学部門非常勤務講師)
「多因子性甲状腺疾患」
(1993, 6/21).
- 第 3 回 講師 宮井 潔 (甲子園大学栄養学部教授, 大阪大学名誉教授)
「中枢性クレチン症—新しい病態の発見と, その遺伝子解析並びに早期発見—」
(1993, 10/15).
- 第 4 回 講師 竹中繁織 (九州工業大学情報工学部生物化学システム工業科助教授)
「有機化学とバイオテクノロジーの新しい接点—新規核酸分離・分析技術の開発—」
(1993, 12/6)

第 4 回別府ハーバー国際シンポジウム

- 「難病の病因解明と根治療法への分子遺伝学的アプローチ」
DNA repeat expansions in hereditary neurological disease.
Kenneth H. Fischbeck (ペンシルヴァニア大学, 米国)
- Molecular genetics of catecholamine systems.
永津俊治 (藤田保健衛生大学).
- Cytokines in health and disease.
岸本忠三 (大阪大学).
- Sry and the molecular genetics of mammalian sex determination.
Robin H. Lovell-Badge (MRC 国立医学研究所, 英国).
- Gene targeting in mice as a strategy for understanding lipid metabolism and atherosclerosis.
Nobuyo Maeda (ノースカロライナ大学, 米国).
- Animal Models of human genetic diseases.

Oliver Smithies (ノースカロライナ大学, 米国).

Construction and analysis of p53-deficient mice by a novel gene replacement system

勝木元也 (九州大学).

(1993, 11/23) ss オリアナ号, 別府.