

## 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主に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にしている。現在は主に臨床神経遺伝学、薬理遺伝学及び免疫・遺伝子治療学の領域で研究を進めている。本年の主な成果としては、まず新しい薬理・生態遺伝学的多型の発見（B-b）がある。また臨床神経遺伝学的領域で3つの新しい研究（A-a, b, c）をスタートさせることができた。そのひとつは遺伝子ターゲティングによる遺伝病の遺伝子治療の基礎研究である。先行するサイトカイン遺伝子を用いた癌の遺伝子治療の研究とともに、遺伝子治療は益々当部門の重要な研究テーマとなってきた。

人事異動としては、平成6年5月1日付で浅田みどり（大分医科大学大学院博士課程，第一内科）が特別研究学生として研究を開始した。また同年6月1日付で前田豊樹（大阪大学医学部神経内科）が助手に採用された。一方同年8月31日付で特別研究学生の大森隆史が大分医科大学大学院博士課程を中退した。

### A. 臨床神経遺伝学的研究

#### a. 家族性低トランスフェリン血症の分子遺伝学的研究（浅田みどり，前田豊樹，鈴木友和）

家族性低トランスフェリン（TF）血症は鉄欠乏性貧血，身体知能発育遅滞等を呈する極めて稀な先天代謝異常である。本症はTFの神経系や免疫系における生理的役割を解明する上で貴重な手掛かりを与えると考えられる。我々は世界で8例目の特異な自験症例とその家族を対象に、まずTF遺伝子の変異を検索中である。

#### b. GTPシクロヒドロラーゼI欠損症の遺伝子治療の基礎研究（波江野茂彦，前田豊樹，安部眞佐子，鈴木友和）

GTPシクロヒドロラーゼI（GTP-CH）はテトラヒドロピオプテリン（BH<sub>4</sub>）のde novo合成の律速酵素である。その欠損症はBH<sub>4</sub>を補因子とする3種類の芳香族アミノ酸水酸化酵素の機能を障害し、高フェニルアラニン血症やニューロトランスミッター（カテコールアミン，セロトニン）欠乏による重篤な中枢神経障害を呈する致死性疾患である。当部門では本症をモデルとして遺伝病の遺伝子治療に向けた基礎的技術的検討を行うため、2つのアプローチを進めている。

第一は本症のマウスミュータント *hph-1* を用いるものである。現在、第一段階として、そのGTP-CH遺伝子の変異を解析中である。すでにコーディング領域の約80%のシーケンシング

を終えたが、変異はまだ見い出されていない。第二のアプローチは2段階相同組換え法（勝木）により GTP-CH 変異遺伝子導入マウスを作製し、これに再度標的置換を行い、遺伝子治療のシミュレーションを行う。現在、マウス GTP-CH 遺伝子の精密な制限地図を作製中である（生医研細胞学部門・勝木元也教授，藤田保健衛生大学総合医科学研究所神経化学（Ⅱ）・永津俊治教授との共同研究）。

#### c. 脳内環状 DNA の解析（前田豊樹，鈴木友和）

高等脊椎動物の体細胞レベルでの生理的 DNA 組換えは、現在までのところ、リンパ球の分化過程でみられる免疫グロブリンや T 細胞受容体といった抗原受容体遺伝子以外には見られない。我々は免疫系外組換えの可能性を想定し、外部環境からの情報を認知、判断、記憶するといった複雑な高次機能を有する神経細胞ネットワークを形成している中枢神経系を対象として選び、その発達過程での DNA 組換えの検出を試みている。抗原受容体遺伝子組換えでは、切り出される DNA 配列が環状 DNA として欠失することが知られているので、脳組織から環状 DNA を抽出し解析することで、脳内の DNA 組換えを検出し得るのではないかと考えた。胎生 16 日令の胎仔マウスの脳と肝臓，生後 4 週令のマウスの脳，肝臓，胸腺より核内環状 DNA 分画を得，それより DNA ライブラリーを作製した。上記組織のうち，生後 4 週脳では環状 DNA クロームはほとんど得られず，脳内環状 DNA 形成は主として胎生期及び生後の限られた期間にのみおこると推定された。胎生 16 日脳環状 DNA ライブラリーより「繰り返し配列」を含まないクロームを 8 個選び出し，サザン法，ノザン法で解析したが，脳内での組換えや発現を示す結果は得られなかった。しかし 8 個のうち 1 クロームはヒトの DNA との相同性を示し，ある特定の時期に脳又は組織で発現する遺伝子の一部を含んでいる可能性が考えられた。現在このクロームの発現部位，発現時期ならびにこの環状 DNA 形成の際の組換え点の検索を進めている。

#### d. 家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）の発症に関する研究（鈴木康代，鈴木友和）

FAP の本態は解明されたが，変異トランスサイレチン（TTR）がアミロイドに変換され，発症にいたる分子機構はまだ明らかでない。我々はこれを分子病理学的に解明するため，先に開発した血漿からの変異 TTR 単離法をイムノアフィニティクロマトグラフィーにより更に改良し，無症候性のもも含めた変異 TTR のスクリーニングを続行中である。

#### e. 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（安部眞佐子，鈴木友和）

HHH は脳性麻痺を来す常染色体劣性の先天性アミノ酸代謝異常症である。その本態として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が想定されている。しかし意

外なことに、尿素サイクルの中で、このオルニチン転送の生化学的機構だけが未だに明らかにされていない。当部門では自験症例の病因を分子遺伝学的に解明することを最終目的にして、数年にわたりラットのオルニチン転送蛋白の単離を試みてきた。しかし難航したため本年は方向を変えてみた。まず塩基性アミノ酸転送蛋白のホモロジー・サーチを行ったが、オルニチン転送蛋白遺伝子の単離に向けたオリゴヌクレオチドプローブ作製に利用できるアミノ酸配列を見出すことはできなかった。一方、HHHの病因遺伝子が染色体13q34にマップされていることに着目し、候補遺伝子アプローチを計画中である。

#### f. Duchenne/Becker 型筋ジストロフィー (DMD/BMD) の PCR による保因者診断 (平松良二, 安部眞佐子, 鈴木友和)

遺伝子欠失を認める DMD/BMD 患者の遺伝子診断は Chamberlain 法と Beggs 法による Multiplex PCR により確実に行うことができるが、その母親の PCR による保因者診断は容易ではない。我々は内部標準のために N-アセチルトランスフェラーゼ (NAT 2) 多型の遺伝子型タイピング用のプライマーを用い、さらに<sup>32</sup>P-dCTP を添加して PCR を行い、その産物を電気泳動後 BASS 1000 (Fuji Photo Film) で解析し、放射活性の DMD/NAT 2 を求める方法を考案した。

### 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 N-アセチルトランスフェラーゼ (NAT 2) 多型に起因する代表的な薬理遺伝形質である。本多型は数多くのアリルアミン系薬物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病との関連性が注目されている。当部門ではすでにこの多型の分子機構を解明し、簡便迅速な遺伝子型タイピング法を開発した。

#### i) NAT 2 の新しい変異対立遺伝子の検索 (安部眞佐子, 浅田みどり, 鈴木友和)

先に実施したボランティア 51 名の 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 名認められた。今回、未知の変異対立遺伝子の存否を確かめるため、これら 3 例の NAT 2 のコーディング領域の全塩基配列を決定したが、新たな変異は検出されなかった。彼らの表現型はほかの要因 (肝・腎の不顕性機能障害等) で修飾されたものと考えられる。

一方、最近アフリカ系米国人の中に新しい変異遺伝子 M 4 (nt. 191 G → A. Arg<sup>64</sup> → Glu) が発見された (Bells ら 1993)。そこで日本人 250 名を対象に、この変異部を含む DNA フラグメントを PCR により増幅し、その産物を制限酵素 MspI と PstI で消化して電気泳動で検索したが、M 4 は検出されなかった。

したがって現在までのところ、日本では、すでに報告したように、4 種類の対立遺伝子の組

合わせて3種類の表現型が決まると考えられる。

ii) 薬理遺伝学に基づく個別薬物療法の試み (安部眞佐子, 波江野茂彦, 後藤晴美, 鈴木康代, 鈴木友和)

当部門では現在の画一的な薬物療法に代え, 個々の患者の薬物に対する反応性を簡便な遺伝子型タイピングで予知し, それに応じた処方をするにより, 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開発を目指している. 手はじめに当部門で開発したN-アセチル化多型の遺伝子型タイピング法を用いて結核症のイソニアジド (INH) 療法を再検討した. INHを含む初回抗結核療法をうけた肺結核患者103例を対象に, 一定のプロトコールにより臨床経過を記録・集計した結果, N-アセチル化多型とINHの副作用 (“ヒドラ疹”, 末梢神経炎, 肝機能障害) 及び治療効果に有意な関連性は見られなかった. INH単独療法でない限り正当な評価は困難と思われる (国療近畿中央病院内科との共同研究).

b. O<sup>6</sup>-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ (MGMT) 多型 (安部眞佐子, 鈴木友和)

MGMTはアルキル化によるDNA損傷を修復する酵素で, とくに癌との関連性が注目されている. 我々はヒトの培養皮膚線維芽細胞のMGMT活性に著明な個体差があるとの報告 (Rüdiger, 1991) に着目し, MGMTの遺伝的多型性を想定した. そこでMGMT遺伝子の4つのエキソンの夫々についてプライマーを調製し, 末梢白血球から抽出したゲノムDNAを鋳型としてPCR-SSCP法により変異を検索した. その結果, エキソン3に移動度の異なるバンドが検出され, 最も頻度の高い対立遺伝子 (W) のほかに2種類の対立遺伝子 ( $V_1$ ,  $V_2$ ) の存在が明らかになった (図1). 直接シーケンス法により, Wはすでに報告された塩基配列 (Nakatsu et al. 1993) と一致したが,  $V_1$ には2カ所で点変異が認められた. ひとつはnt. 171C→Tのサイレント変異で, もうひとつはnt. 262C→TでLeu<sup>64</sup>→Pheのアミノ酸置換が推定された. また $V_2$ ではnt. 207G→C点変異で, Try<sup>65</sup>→Cys置換が推定された. 健常日本人225名における対立遺伝子頻度はW0.842,  $V_1$  0.156,  $V_2$  0.002であった. 大腸癌患者173名における対立遺伝子頻度は健常者群のそれとほぼ同じであった. (生化学部門, 診療放射線室との共同研究).

### SSCP variants of MGMT exon3

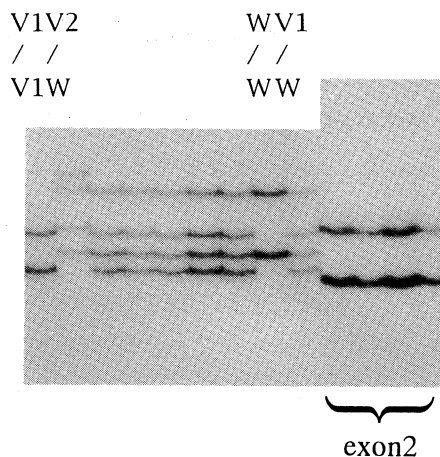


図1 O<sup>6</sup>-メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼ (MGMT) 遺伝子のエクソン 2, 3 の SSCP 分析.

エクソン 3 の SSCP 分析から 2 種類の変異対立遺伝子 (V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>) が発見された。

### C. IL-6 及び種々のサイトカイン遺伝子導入及び 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最も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 の分化過程には、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ことを我々はすでに示した。また IL-6 が KHF として作用すること及びリコンビナント IL-6 投与にて抗腫瘍効果を示すことをはじめて明らかにした。さらにマウス低免疫原性腫瘍に IL-6 cDNA を導入し著明な抗腫瘍効果をすでに得た。

#### a. 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, 友永弘子, 高野純子, 入田良子, 深田智子, 鈴木友和, 岡田全司)

IL-6 transgenic SCID (IL-6 Tg SCID) にヒト PBL を i.p 投与して作製した。これらのマウスでは通常の SCID-hu に比し、脾、PEC 中のヒト CD 3 陽性、CD 8 陽性 T 細胞の生着が著明に増加した。さらに、アロヒト腫瘍 CESS で免疫すると、IL-6 Tg SCID-hu の方が通常 SCID-hu よりも強い CD 3<sup>+</sup>、E ロゼット陽性、アロ抗原特異的ヒトキラー T 細胞の分化増強が認められた。さらに種々のヒト消化器癌患者 (胃癌, 大腸癌, 食道癌, 胆のう癌) より高率に cell line 化した細胞を用い IL-6 Tg マウスに投与した。なかでも、ヒト胃癌細胞 GC930629 を IL-6 Tg

SCID-hu に投与した結果、同系癌に特異的なヒトキラーT細胞の分化誘導を認めた (図1)。通常の SCID-hu ではキラーT細胞の誘導は認められなかった。これらの結果よりIL-6 Tg SCID はIL-6 遺伝子を導入したヒト癌を用いずに、迅速に強力な抗腫瘍効果を解析しうるモデルとして有用であることが示唆された (図2)。(大阪大, 岸本忠三教授, 審良静男博士, 中外製薬研究所, 大杉義征博士との共同研究)

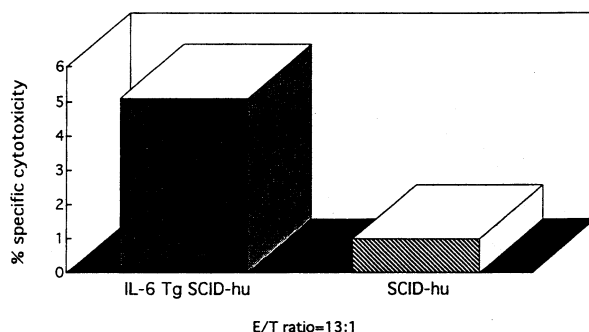


図2 Induction of cytotoxic cells against syngeneic tumor cells in spleen cells of IL-6 transgenic SCID-hu mice and SCID-hu mice constructed with PBL from the gastric cancer patient

b. SCID-hu 及び種々のサイトカイン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, 友永弘子, 高野純子, 入田良子, 深田智子, 鈴木友和, 岡田全司)

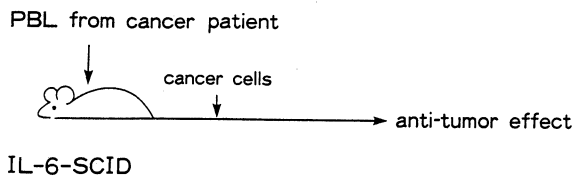
すでにIL-6 遺伝子をヒト肺癌細胞に導入し, これをヒト肺癌患者 PBL を投与して作製した SCID-hu に投与し, 肺癌細胞に対するヒトキラーT細胞及び延命効果を得た。すなわちヒト癌に対する生体内腫瘍免疫調節機構を解析しうるモデルをはじめて確立した。したがって, この系を用いて種々のサイトカイン遺伝子 (IL-2, IL-4, GM-CSF, IL-7 遺伝子) のみでなくB7-2 遺伝子を導入したヒト癌細胞の抗ヒト癌腫瘍免疫調節機構の解析を試みている。すでにこれらの gene のマウス・レトロウイルスベクターへの導入がなされ, packaging cell に導入しつつある。さらに, マウス癌の系でも平行して同様の遺伝子導入が進行中であり, マウス癌を用いた詳細な遺伝子治療モデルを作製中である。(九大生医研, 秋吉 毅教授及び外科グループ, 大阪大, 岸本忠三教授との共同研究)

D. 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，友永弘子，高野純子，入田良子，深田智子，鈴木友和）

非増殖型アデノウイルス・ベクター（E1a, E2b, E3欠損株）にヒトIL-6 cDNAを組み込み（Adex 1 SRIL-6），これをFBL-3（白血病）担癌C57 BL/6マウスにi.p投与した（図3）。その結果，FBL-3に対するCD4<sup>-</sup>8<sup>+</sup>キラーT細胞が脾，リンパ節，PEC中に誘導された。このキラー活性は他の同系腫瘍RL $\delta$ 2TやEL-4，及びNK感受性YAC-1に対し発揮されず，FBL-3腫瘍特異的であることが示された。一方，コントロールとしてIL-6 cDNAを導入しないアデノウイルス・ベクター（Adex 1 SRW）投与群ではFBL-3に対するキラーTの誘導は認められなかった。さらに延命効果（抗腫瘍効果）を検討した結果，Adex 1 SRIL-6投与群では60%の完全治癒を認めた。これに対しAdex 1 SRW投与群では全例死亡した。

本研究ではサイトカイン遺伝子を導入したアデノウイルス・ベクターを直接担癌生体に投与して抗腫瘍効果を初めて明らかにした。他の研究室よりの報告はない。したがって本法ではサイトカイン（IL-6）遺伝子を直接生体内投与でき，多くのヒト癌に適用可能であり，キラーT分化を介す抗腫瘍免疫解析モデルとして有用であることが示唆された。（東京大，斎藤 泉博士，大阪大，岸本忠三教授との共同研究）

(A) IL-6-SCID (CB-17SCID×C57BL/6J-H-2L<sup>d</sup> promotor hIL-6 cDNA)



(B) SCID

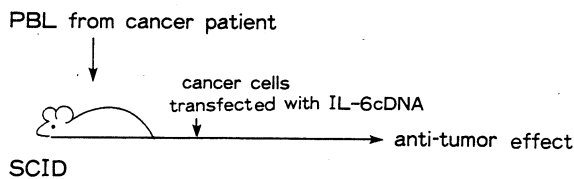


図3

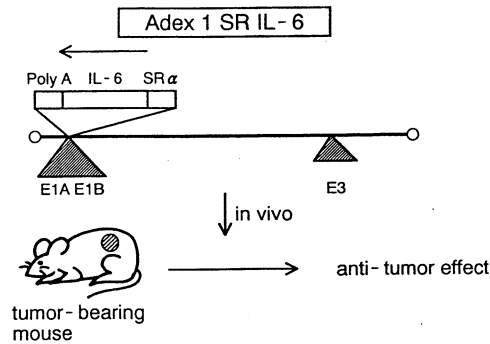


図4 In vivo anti-tumor effect by IL-6 gene using adenovirus vector

**E. IL-6 遺伝子ノックアウトマウス及び IL-6 transgenic マウスを用いた抗腫瘍効果 (岡田全司, 田中文明, 安部真佐子, 友永弘子, 高野純子, 入田良子, 深田智子, 鈴木友和)**

IL-6 遺伝子をノックアウトしたマウス, 及びIL-6 遺伝子を導入したマウスを用い, キラー T細胞分化を検討した. その結果, *in vitro* のみでなく, *in vivo* におけるキラーT分化誘導は, IL-6 ノックアウトマウスでは正常マウスに比し著明に低下していることを初めて明らかにした. 一方IL-6 Tg マウスではキラーT分化の著明な増強が認められた. すなわちこれらの結果, IL-6 がキラーT分化及び抗腫瘍効果に極めて重要な役割を果たしていることを示しており, 我々の一連の研究を強く支持する結果を得た. (Max Planck 研究所, G.Kohler 博士, 大阪大, 岸本忠三教授, 多賀哲也博士, 大阪母子保健センター, 末松佐知子博士, 吉田進昭博士との共同研究)

**F. 種々のサイトカインキラーT分化に関与する遺伝子導入及びノックアウトマウスを用いた抗腫瘍効果の解析**

IL-6 遺伝子導入マウスとこれらの transgenic マウスを交配させ, T細胞分化及び抗腫瘍効果の解析が進行中である.

**G. 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**

IL-6 がRA 疾患の病因・病態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 Tg BDF<sub>2</sub>, マウスでは著しいコラーゲン関節炎を誘導した. 組織学的にも RA 様変化が認められ, IL-6 Tg マウスは良い RA 解析モデルとなることが示された. さらにIL-6 Tg SCID と RA 患者 PBL を用いてヒト RA 発症モデルを作製中である. (主として臨床免疫部門, 神宮正男博士, 江崎一子博士らとの共同研究による)



## 原著論文

1. Shibuta,K., Abe,M. and Suzuki,T. 1994.  
A new detection method for the K variant of butyrylcholinesterase based on PCR primer introduced restriction analysis (PCR-PIRA).  
J. Med. Genet., 31, 576-579.
2. Hiramatsu,R., Abe,M., Morita,M., Noguchi,S. and Suzuki,T. 1994.  
Generalized resistance to thyroid hormone : Identification of a novel c-erb A  $\beta$  thyroid hormone receptor variant (Leu<sup>490</sup>) in a Japanese family and analysis of its secondary structure by the Chou and Fasman method.  
Jpn. J. Human Genet., 39, 365-377.
3. Shibuta,K., Nakashima,T., Abe,M., Mashimo,M., Suzuki,T., Mori,M., Ueo,H., Akiyoshi,T., and Sugimachi,K. 1994.  
Molecular genotyping for N-acetylation polymorphism in Japanese patients with colorectal cancer.  
Cancer, 74, 3108-3112.
4. Suzuki,Y., Honjo,S., Kawamura,H., Koishi,F., Suzuki,T. and Hirohata,T. 1994.  
Cancer mortality in low radon spa area.  
Jpn. J. Cancer Res., 85, 1063-1066.
5. Nishimura,M., Kwon,K.S., Shibuta,K., Yoshikawa,Y., Oh,C-K., Suzuki,T., Chung, T.-A. and Hori,Y. 1994.  
An improved method for DNA diagnosis of leprosy using formaldehyde-fixed, paraffin-embedded skin biopsies.  
Mod. Pathol., 7, 253-256.
6. Kihara,M., Yasuda,M., Watanabe,H., Suenaga,Y., Shiokawa,S., Wada,T., Nonaka,S., Suzuki,T. and Nobunaga,M. 1994.  
Coexistence of ochronosis and rheumatoid arthritis.  
Clin. Rheumatol., 13, 135-138.
7. Okada,M. and Kishimoto,T.  
Cytokines in cancer treatment.  
Cancer Res. (in press).

## 総 説

1. Vatsis,K.P., Weber,W.W., Bell,D.A., Dupret,J.-M., Evans,D.A.P., Grant,D.M., Hein,D.W., Lin,H.J., Meyer,U.A., Relling,M.V., Sim,E., Suzuki,T. and Yamazoe,Y.

Nomenclature for N-acetyltransferases.

Pharmacogenetics (in press).

2. 鈴木友和. 1994.  
L-threo-DOPSの開発の歴史.  
Prog. Med., 14, 470-490.
3. 勝部純基, 榎博太郎, 林 昭, 田中千賀子, 鈴木友和. 1994.  
ノルエピネフリン前駆アミノ酸, L-スレオードプスの医薬品開発.  
薬事, 36, 1219-1244.
4. 勝部純基, 榎博太郎, 林 昭, 田中千賀子, 鈴木友和. 1994.  
ノルエピネフリン前駆アミノ酸, L-スレオードプスの医薬品開発.  
薬学雑誌, 114, 823-846.
5. 鈴木友和. 1994.  
遺伝子治療.  
産科婦人科, 61, 1685-1691.
6. 鈴木友和. 1994.  
医者の匙加減—臨床遺伝学の挑戦.  
九大学報, No.1336, 5-10.
7. 田中文明, 岡田全司. 1994.  
IL-6 遺伝子による癌治療.  
血液・腫瘍科, 28, 381-387.
8. 田中文明, 岡田全司.  
キラーT細胞分化因子(KHF)“血液・尿化学検査, 免疫学的検査”  
日本臨牀, 増刊号(印刷中).

## 著 書

1. 鈴木友和. 1994.  
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 ㊟ 神経治療学の進歩と発展. pp109-116 フジレビオ 東京.
2. 鈴木友和.  
遺伝子治療.  
内科学書, 全訂第4版(島田 馨ら編). 中山書店, 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.  
先天代謝異常.  
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)
5. 前田豊樹, 鈴木友和.  
伴性劣性無ガンマグロブリン血症.  
臨床 DNA 診断法 (古庄敏行ら編). 金原出版, 東京. (印刷中)
6. 前田豊樹, 鈴木友和.  
Wiskott-Aldrich 症候群.  
臨床 DNA 診断法 (古庄敏行ら編). 金原出版, 東京. (印刷中)
7. 前田豊樹, 鈴木友和.  
高 IgM を伴う伴性免疫不全症.  
臨床 DNA 診断法 (古庄敏行ら編). 金原出版, 東京. (印刷中)
8. 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 (日本自律神経学会編). 第 2 版. 文光堂, 東京. (印刷中)
9. 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 (ed. Puzsta, L., Levis, C. and Yay, E.) Oxford Univ. Press. (in press).

## 学会発表

1. 岡田全司. (1994, 3/14)  
サイトカイン遺伝子導入と SCID マウスを用いた抗腫瘍効果の解析.  
文部省がん特別研究 (I) 「担癌宿主に於けるサイトカインネットワーク分子機構の解析」.  
班長 松島網治, 東京.
2. Okada, M. (1994, 3/25-27)  
Cytokine gene therapy for human cancer in use of SCID mouse and IL-6 gene transfer, "Gene manipulation in malignant cells meeting".  
The U.S.A.-Japan Cooperative Cancer Research Symposium, Maui, USA.
3. 鈴木康代, 渡辺 広, 大森隆史, 平松良二, 岡田全司, 鈴木友和, 村上俊一. (1994, 5/7)  
ターナー症候群を合併した副甲状腺機能低下症による脳内石灰沈着症の 1 例.  
第225回日本内科学会九州地方会, 大分.
4. 岡田全司. (1994, 5/13)

IL-6 遺伝子導入と SCID マウスを用いたヒト癌，遺伝子治療。

第 3 回遺伝子治療説明会（東北大学加齢医学研究所），仙台。

5. Suzuki,T., Abe,M., Shibuta,K. and Mashimo,M. (1994, 7/18-20)  
Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) polymorphism in the Japanese population.  
10th International Symposium on Microsomes & Drug Oxidations, Toronto, Canada.
6. Suzuki,T., Abe,M., Mashimo,M., Shibuta,K., Deguchi,T. and Kondo,T. (1994, 7/24-29)  
Molecular genotyping of N-acetylation polymorphism.  
XIIIth International Congress of Pharmacology, Montreal, Canada.
7. 安部眞佐子，渋谷健二，鈴木友和。(1994, 9/7-10)  
血清ブチリルコリンエステラーゼの K-変異体について。  
第67回日本生化学会大会，大阪。
8. 大塚 誠，安部眞佐子，関口睦夫，鈴木友和。(1994, 9/7-10)  
ヒトの O<sup>6</sup>-メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼの多型および変異の検討。  
第67回日本生化学会大会，大阪。
9. 渋谷健二，安部眞佐子，鈴木友和。(1994, 10/18-20)  
家族性ブチリルコリンエステラーゼ異常症：K変異体の新しい検出法の開発と応用。  
日本人類遺伝学会第39回大会，千葉。
10. 平松良二，安部眞佐子，鈴木友和。(1994, 10/18-20)  
遺伝子欠失を認める Duchenne/Becker 型筋ジストロフィーの PCR による保因者診断。  
日本人類遺伝学会第39回大会，千葉。
11. 安部眞佐子，大塚 誠，関口睦夫，鈴木友和。(1994, 10/18-20)  
ヒトの O<sup>6</sup>-メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼ多型に関する研究。  
日本人類遺伝学会第39回大会，千葉。
12. 浅田みどり，後藤晴美，安部眞佐子，鈴木康代，渋谷健二，鈴木友和，立花暉夫。(1994, 10/18-20)  
サルコイドーシス患者における N-アセチル化多型の解析。  
日本人類遺伝学会第39回大会，千葉。
13. 岡田全司，田中文明，安部眞佐子，深田智子，友永弘子，原田志津子，斎藤 泉，岸本忠三，鈴木友和。(1994, 10/19-21)  
アデノウイルス・ベクターを用いた IL-6 遺伝子生体内投与による抗腫瘍効果。  
第53回日本癌学会総会，名古屋。
14. 田中文明，安部眞佐子，深田智子，友永弘子，上尾裕昭，秋吉 毅，審良静男，野村達治，大杉義征，岸本忠三，鈴木友和。(1994, 10/19-21)  
IL-6 遺伝子導入 SCID 及び SCID を用いた，ヒト T 細胞による抗腫瘍効果。

- 第53回日本癌学会総会，名古屋．
15. 立花暉夫，鈴木友和，鈴木康代．(1994, 10/20-21)  
サルコイドーシスの生態遺伝学的研究，N-アセチル化多型との関連性．  
第14回サルコイドーシス学会総会，広島．
  16. 岡田全司，田中文明，安部真佐子，友永弘子，高野純子，入江良子，深田智子，原田志津子，斎藤 泉，岸本忠三，鈴木友和．(1994, 3/14)  
アデノウイルス・ベクターを用いたIL-6 遺伝子生体内投与によるキラーT分化．  
第24回日本免疫学会総会，京都．
  17. 田中文明，安部真佐子，友永弘子，高野純子，入江良子，深田智子，審良静男，大杉義征，秋吉 毅，末松佐知子，吉田進昭，岸本忠三，鈴木友和，岡田全司．(1994, 11/29-12/1)  
IL-6 トランスジェニックマウスを用いた抗ヒト腫瘍免疫機構．  
第24回日本免疫学会総会，京都．

### 文部省研究報告書

1. 岡田全司，安部真佐子，審良静男，秋吉 毅．1994．  
IL-6 遺伝子導入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5年度研究報告書，pp.177-182．
2. 末松佐知子，岡田全司．1994．  
IL-6 遺伝子導入マウスを用いた形質細胞腫発生機構及び細胞障害性T細胞機能の解析．  
文部省「がん」特別研究，研究報告集録平成5年度報告集，pp.658-660．

### 厚生省研究班報告書

1. 鈴木友和，安部真佐子，後藤晴美，鈴木康代，立花暉夫．1994．  
N-アセチル化多型の臨床分子遺伝学的研究．第4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5年度研究報告書，  
pp.67-70．
2. 岡田全司，田中文明，安部真佐子，深田智子，友永弘子，鈴木友和，秋吉 毅，岸本忠三．  
1994．  
サイトカイン遺伝子導入による癌の遺伝子治療．  
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5年度研究報告書，  
pp.121-125．

## 生医研臨床遺伝セミナー

第7回 講師 乾 幸治 (大阪大学医学部小児科学教室講師)

「クラッペ病原因遺伝子 (ガラクトセレブロシダーゼ) のクローニングとその病態に関する研究」

症例検討

1. 法化 囃陽一 (大分県立病院神経内科)

Nasu 病の 1 症例

2. 斎藤 伸道 (大分市医師会立アルメイダ病院 産婦人科)

筋強直性ジストロフィーの 1 家系

(1994, 7/2)

第8回 講師 黒木良和 (神奈川県立こども医療センター重症心身障害児施設長)

「染色体異常研究の新しい展開」

症例検討

1. 前田 豊樹 (九大生医研附属病院体質代謝内科)

家族歴を有する先天性心疾患に気管支喘息, 肺気腫, 口内炎が加わった若年女性の 1 症例.

2. 浅田 みどり (九大生医研附属病院体質代謝内科)

18p 症候群の 1 症例.

(1994, 12/3)

## マグノリアセミナー

第5回 講師 林 昭 (大阪府立母子保健総合医療センター企画調査部長)

「家族性低トランスフェリン血症-20年の重み-」

(1994, 2/15)

第6回 講師 岩下 宏 (国立療養所筑後病院長・臨床遺伝学部門非常勤講師)

「神経難病の臨床-最近の問題点-」

(1994, 12/6)