

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指している。今年度もひきつづき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た。

人事異動としては、平成7年4月1日付で小川昌宣が本学大学院医学研究科に入学し、当部門で研究を開始した。同年8月1日付で大屋和之（国立療養所西別府病院小児科）が研究生B、また同年10月1日付で井上 亮（大分医科大学大学院，脳神経外科）が特別研究学生として夫々研究を始めた。さらに同年9月末日付で技能補佐員の小石文子が退職し、その後任として大津真理が採用された。

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）

本症は鉄欠乏性貧血，身体知能発育障害等を呈する極めて稀な先天代謝異常である。我々は世界第2例の特異な自験症例とその家族を対象に，その特異な臨床像を分子レベルで解明するため，トランスフェリン遺伝子の変異を検索中である。17エキソンのほとんど全ての塩基配列を決定した結果，患者には父由来の対立遺伝子に nt.1210G→A トランジション変異があり，Glu404Lys のアミノ酸置換が推定された。また母由来の対立遺伝子には nt.898が899の C 欠失が疑われ，その確認を行っている。

b. GTP シクロヒドロラーゼ 1 欠損症の発症機構と遺伝子治療に関する研究（前田豊樹，波江野茂彦，安部眞佐子，鈴木友和）

GTP シクロヒドロラーゼ (GTP-CH) はテトラヒドロbiopterin (BH₄) の de novo 合成の律速酵素であり，その異常は BH₄ 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する。そのため GTP-CH 欠損症は高フェニルアラニン血症やニューロトランスミッター（カテコールアミン及びセロトニン）の欠乏による重篤な中枢神経障害を，また GTP-CH 部分欠損症は遺伝性進行性ジストニア（瀬川病）を夫々呈する。当部門では本症に 2 つのアプローチを進めている（細胞学部門及び，藤田保健衛生大学総合医科学研究所分子遺伝学研究部門との共同研究）。

i) マウスミュータント *hph-1* の発症機構の解析

hph-1 の GTP-CH 遺伝子の全コード領域及び 5' 上流領域 (−749-1) のシーケンシングを終えたが、変異は認められなかった。現在さらに上流を検索中である。一方ガスクロマト・質量分析法により測定した成熟マウスの有機酸代謝プロフィールではフェニルピルビン酸が有意に増加、ホモバニリン酸が有意に低下しており、*hph-1* の表現型分析の有用な指標になると考えられる。

ii) 標的組換えによる遺伝子修正治療の基礎研究

第一段階として GTP-CH 遺伝子変異マウスを作製するため、ゲノム遺伝子のエキソン 2, 3 を含む領域を neo 遺伝子と gpt 遺伝子を隣接させたカセットに置き換えたターゲッティングベクターを構築中である。

c. 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の発症機構に関する分子病理学的研究

(鈴木康代, 鈴木友和)

FAP の病因は解明されたが、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至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 単離法に改良を重ね、これを質量分析法と組合わせ、無症候性のものも含めた変異 TTR の同定法を検討中である。

d. 脳髄黄色腫症 (CTX) の分子遺伝学的研究 (大屋和之, 安部眞佐子, 鈴木友和)

1978年に村上らが報告した本邦第二例と考えられる別府在住の“甲状腺機能亢進を伴った Cerebrotendinous xanthomatosis”の孤発例における遺伝子異常を同定することにした。末梢血リンパ球 DNA を鋳型として sterol 27-hydroxylase (CYP27) 遺伝子断片を PCR 増幅し、塩基配列を決定しつつある (村上神経内科クリニックとの共同研究)。

e. 脳内環状 DNA の解析 (前田豊樹, 鈴木友和)

脳内での DNA 組換え検出を目的として、胎仔マウス脳組織中の環状 DNA から作製したライブラリーよりヒトゲノム DNA に相同性を示すクローンを得、解析を進めている。このクローン内のエキソンの発現を調べる目的で、これをプローブとして胎生 16 日と生後 3～4 週の時期での脳、肝臓、脾臓、胸腺 (これは生後 3 週のみ) より抽出した total RNA についてノザンブロットを行ったが、発現を認めなかった。一方、これらの組織より抽出した環状 DNA について本クローンの検出を PCR-サザンブロットにより試みたところ、胎生 16 日の脳と肝臓にのみ本クローンの存在を認めた。このことは、本体は不明ながら組織特異的環状 DNA 形成のメカニズムの存在を示唆するものである。また、このライブラリー中の繰り返し配列を含むクローンについても解析を進め、胎生 16 日の脳と肝臓にのみ検出されるものを得ている。このクロー

ンが先のクローンの組換え点を含むかどうか目下検討中である。

B. 薬理遺伝学的研究

a. 脳のアリルアミン N-アセチルトランスフェラーゼ (NAT) に関する研究 (小川昌宣, 安部眞佐子, 鈴木友和)

我々は最近の一連の研究により肝臓の NAT 多型の分子機構を解明することができた。NAT に残された最大の課題は肝臓以外の臓器、とくに脳に存在する NAT の生理機能の解明である。脳の NAT はその高い活性と血液脳関門の存在からみて、肝 NAT のような外来性アリルアミンだけでなく、未知の内因性アリルアミンを基質とし、ニューロンの機能あるいはそれを防御維持する上で重要な役割を担い、ある種の中枢神経疾患に対する感受性を規定していることが考えられる。

本研究では NAT の脳内分布及び細胞局在を明らかにする一方、脳 NAT の内因性基質の有力候補としてキヌレニンに着目し、NAT が最近エイズ痴呆複合やハンチントン病等の疾患で注目される“キヌレニン経路”の制御に関与している可能性を実証することを目標にしている。本研究は今年度スタートした。

b. O⁶-メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼ (MGMT) 遺伝子多型の生態遺伝学的研究 (井上 亮, 安部眞佐子, 鈴木友和)

アルキル化剤による DNA 損傷を修復する酵素 MGMT の活性には著明な個体差のあることが報告されている。我々はそれが MGMT 遺伝子の多型に起因する可能性を想定し、日本人一般集団を対象に PCR-SSCP 法により遺伝子変異を検索してきたが、新たに第三の変異対立遺伝子を発見し、MGMT 遺伝子多型の存在が明らかになった (図 B1)。図 B2 は W (野生型), V1, V2 がメンデルの法則に従って分離することを示すとともに、複合ヘテロ接合体 (V1/V2) の発端者とその妹 (II-7) が夫々大腸癌、甲状腺癌に罹患していることが興味をひく。本多型は生態遺伝学的に癌、中枢神経変性疾患等の多因子病との関連性が注目される。

今年度は高発がん家系の発端者である大腸癌患者 30 人の MGMT 遺伝子多型の分布を健常者群のそれと比較したが、両群に有意差は認められなかった。また大腸癌組織から抽出した 41 例の DNA 検体について MGMT 遺伝子の変異を検索したが、その分布は健常者群の末梢リンパ球を材料にして得たものと有意差はなかった。したがって MGMT 遺伝子多型が大腸癌の発症に関与している可能性は否定的である。一方、xenobiotics の関与が強く示唆されるパーキンソン病患者 100 人の本多型遺伝子型タイピングを行い、健常者群と比較したが、有意差は認められなかった。本多型がパーキンソン病の発症に関与している可能性も否定的である。

現在 V1, V2 の発現実験を進めている (生化学部門, 臨床腫瘍学部門, 遺伝学部門との共同研究)。

Structure of human MGMT alleles

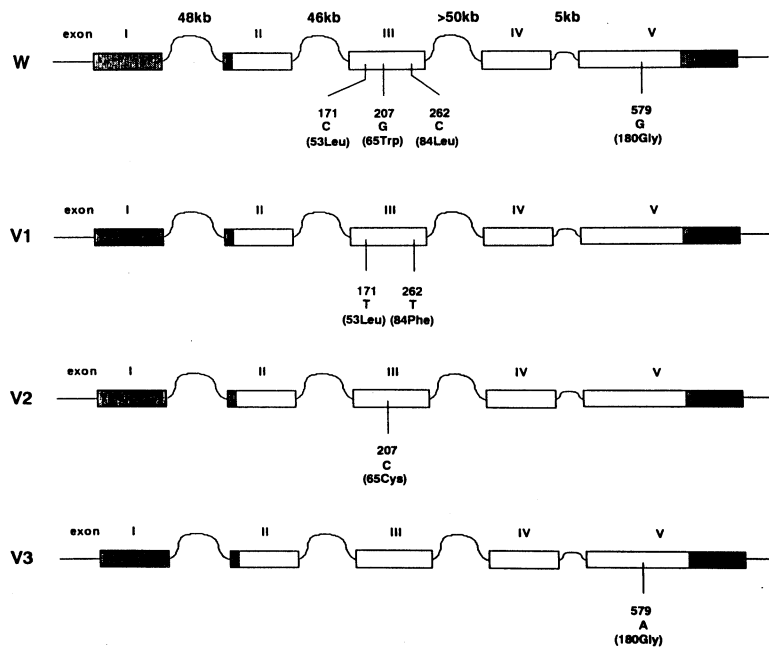


図 B 1 ヒト MGMT 対立遺伝子の構造

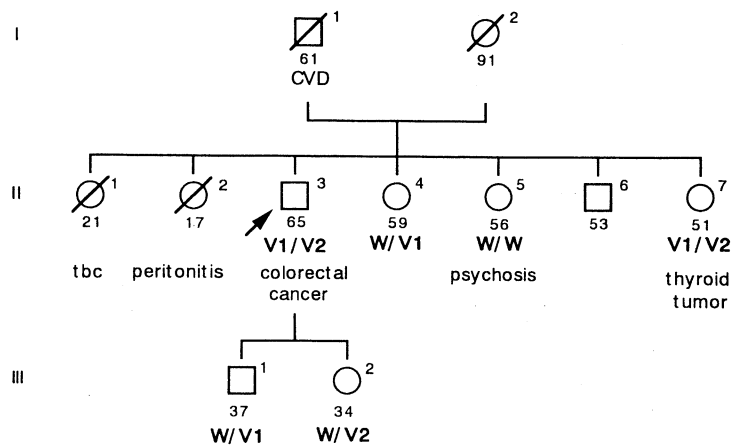


図 B 2 大腸癌患者を発端者とする 1 家系における MGMT 遺伝子多型

C. 免疫・遺伝子治療学的研究

a. 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

非増殖型アデノウイルス・ベクターにヒト IL-6cDNA を組み込み、直接担癌マウスに生体内投与し抗腫瘍効果を検討した（東大・斉藤泉博士、阪大・三内・岸本忠三教授との共同研究）。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Tc分化因子（KHF）の存在が必須であることを、我々は初めて報告し、一連の実験で詳細を明らかにしてきた。なかでも、IL-6はKHFとして作用し、リコンビナントIL-6を担癌マウスに投与し抗腫瘍効果を示すこと、及びIL-6遺伝子導入癌細胞を担癌マウスに投与し著明な抗腫瘍効果を得た。今回、より多数の癌疾患に適用可能であるアデノウイルスベクターを用いてサイトカイン遺伝子治療を解析した。

i) IL-6遺伝子を導入したアデノウイルス・ベクターを用いた抗癌効果（岡田全司，田中文明，安部眞佐子，友永弘子，高野純子，入田良子，鈴木友和）

IL-6遺伝子導入アデノウイルスベクター（Adex 1 SR IL-6: Adex IL-6）をFBL-3（白血病）担癌 C57BL/6マウスにi.p投与した結果60%（10匹中6匹）の完全治癒を認めた。さらに強力なCD8⁺FBL-3特異的Tcが誘導され、完全治癒がもたらされた（図C1）。

ヒト癌においては大多数が低免疫原性腫瘍であり、したがって次にマウス低免疫性癌RL δ 2T及びEL-4リンパ腫をモデルとして用いた。これらの癌が生着した担癌マウスにAdex・IL-6を投与し、癌の著明な増殖抑制効果と延命効果が認められた。また生体内の脾・リンパ節・PECでCD8⁺腫瘍特異的キラーTが誘導された。すなわち、キラーTの分化誘導が極めて困難である低免疫原性腫瘍に対してもAdex IL-6はTc分化誘導を介して抗腫瘍効果を発揮することが示された。

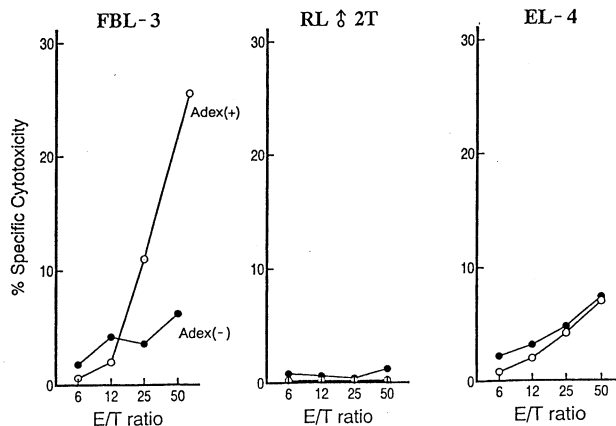


図 C1 Induction of cytotoxic T cells against syngeneic FBL-3 tumor cells by in vivo transfection of IL-6 cDNA with adenovirus-vector (Adex 1 SR IL-6)

ii) IL-6遺伝子+IL-6レセプター遺伝子+gp130遺伝子導入による抗腫瘍効果の相乗作用

さらに、IL-6遺伝子のみでなくIL-6レセプター遺伝子をアデノウイルス・ベクターに組み込み、FBL-3担癌マウスに投与すると脾・リンパ節・PEC中にFBL-3に特異的なCD4⁺8⁺キラーT誘導を相乗的に増強した。すなわち、(IL-6遺伝子+IL-6R 遺伝子) 導入及び (IL-6遺伝子+gp130R 遺伝子) 導入で相乗効果が認められた。さらに、(IL-6遺伝子+IL-6R 遺伝子+gp130R 遺伝子) 導入により最も強力な相乗作用 (Adex IL-6単独の約50倍) が認められた。また、in vitroで (IL-6遺伝子+IL-6R 遺伝子+gp130R 遺伝子) 導入胸腺T細胞で最も強力なキラーT分化が発現された。これらの結果より、生体内において癌細胞の周囲のT細胞に導入されたこれらの遺伝子と癌細胞に導入されたIL-6遺伝子により抗腫瘍作用の相乗効果が発揮されることが示唆された。

iii) 種々のキラーT細胞分化に関与するサイトカイン遺伝子治療

Adex IL-6投与はAdex IL-2やAdex IL-7投与よりもRL δ 2T腫瘍腿縮効果が最も強い結果が得られた。(Adex IL-6+Adex IL-7) 投与群と (Adex IL-6+Adex IL-2) 投与群で脾細胞中のキラー活性の相乗作用が示された。

b. SCID-hu モデルを用いてのIL-6遺伝子導入アデノウイルス・ベクターの直接的生体内投与による抗ヒト腫瘍効果 (田中文明, 安部眞佐子, 友永弘子, 高野純子, 入田良子, 鈴木友和, 岡田全司)

最近、我々はSCIDマウスにヒトPBLを投与し、アデノウイルス・ベクターを用いたサイトカイン遺伝子導入による極めて再現性が高く (ほぼ100%の確率) 抗ヒト腫瘍免疫を解明するSCID-PBL/hu (略してSCID-hu) の系を初めて確立した (図C2)。

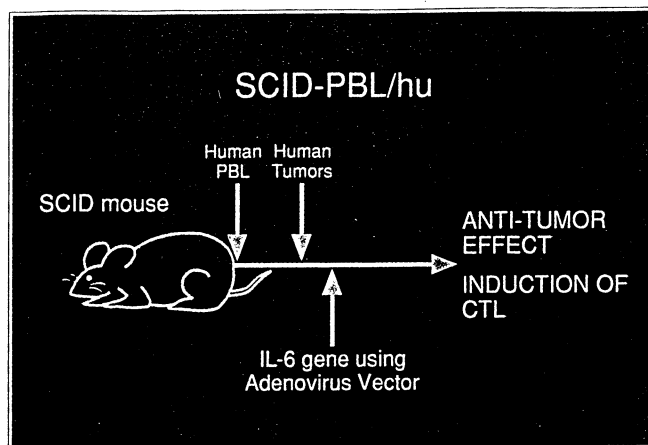


図 C2

i) 同種異系・ヒト腫瘍に対する抗ヒト腫瘍効果

ヒト（健常人）PBLをi・p投与して作製したSCID-huにヒトB腫瘍細胞CESS（EBウイルストランスフォームド）をi・p投与し担癌状態とした．これに，Adex IL-6を直接生体内投与した．その結果，Adex IL-6投与群では有意な生存率上昇と延命効果が認められた（ $p<0.01$ ）．Adex IL-6投与群では腹腔内腫瘍結節数と大きさが著明に減少し，腫瘍腿縮効果も発揮した．これらのAdex IL-6投与群では脾細胞と，PECに強いキラー活性が誘導された．この活性は $CD3^+CD8^+$ ヒト・キラーTによって発揮され，CESSに特異的であった．

ii) 自己ヒト癌（同系）に対する抗ヒト癌効果

癌患者〔3例の胃癌患者（GC629，GC408，及びGC814）と1例の大腸癌患者（RC422）〕のPBLをそれぞれ投与してSCID-huを作製した．これらに各々の自己癌を投与して担癌SCID-huを作製し，Adex IL-6を直接i・p投与して治療を行った．胃癌患者PBLと自己胃癌細胞株GC629を投与して作製した担癌SCID-huをAdex・IL-6で治療すると，PBL投与14日後の生体内脾細胞，PEC中に自己の癌細胞に特異的なヒト $CD3^+$ ， $CD8^+$ キラーT細胞が誘導された．すなわち，このキラー活性は他の胃癌GC408，GC814，大腸癌RC422や他の数種のヒト癌細胞に対しては認められなかった（図C3）．一方，大腸癌患者PBLと自己大腸癌細胞RC422を投与して作製した担癌SCID-huをAdex・IL-6で治療すると自己の大腸癌RC422に特異的なヒト $CD3^+$ ， $CD8^+$ キラーTが生体内で分化・誘導された．前述のキラーTとは逆に胃癌GC629に対し活性を示さなかった．

さらに，抗腫瘍効果の解析を行った．ヒト胃癌PBLと自己の胃癌GC629を投与して作製した担癌SCID-huをAdex・IL-6で治療した群では腹腔内や他の臓器の腫瘍塊は全く認められなかった．一方，IL-6遺伝子を導入していないAdex・SWで治療した群では腫瘍塊の形成と脾臓に癌転移結節が認められた．

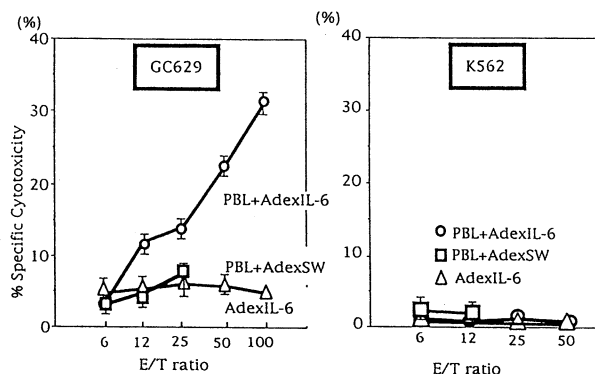


図 C3

c. (bcl-2遺伝子+IL-6遺伝子) double transgenic マウスを用いた解析

IL-6遺伝子導入マウスと bcl-2遺伝子導入マウスを交配させ (bcl-2+IL-6) double transgenic マウスを作製した。これらの IL-6遺伝子と bcl-2遺伝子の両遺伝子が強制発現されたリンパ球においては in vitro のみでなく, in vivo においてもキラーTの分化・増強の相乗効果のみでなくキラー活性を保持したまま長期生存することを始めて明らかにした (大阪大学医学部辻本賀英教授らとの共同研究)。

d. サイトカイン transgenic マウス及びサイトカイン遺伝子ノックアウトマウスを用いた抗腫瘍免疫調節機構の解析

IL-6 transgenic (Tg) マウスではキラーTの分化誘導を介した抗腫瘍効果を強力に示した。一方 IL-6遺伝子ノックアウトマウスではキラーT誘導の抑制とともに抗腫瘍効果の著明な低下を示した。(IL-7+IL-6) double transgenic マウスでは単独サイトカイン遺伝子導入マウスに比べ, キラーT分化誘導の相乗効果を示した。

e. RA 発症モデルマウスとサイトカイン遺伝子

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 BDF₁マウスでは著しいコラーゲン関節炎を誘導し, 良いRA解析モデルとなることが明らかになった。さらにこのマウスに IL-6R 遺伝子及び gp130遺伝子を導入し解析を行なった。その結果より強力な関節炎が誘導される可能性が示唆された (主として臨床免疫学部門, 神宮政男博士, 江崎一子博士らとの共同研究による)。

業 績 目 録

原著論文

1. Sasaki,H., Wakisaka,A., Takada,A., Yoshiki,T., Ihara,T., Suzuki,Y., Hamada,T., Iwabuchi,K., Onari,K., Tada,J., Suzuki,T., and Tashiro,K. 1995.
Mapping of the gene for Machado-Joseph disease within a 3.6-cM interval flanked by D14S291/D14S280, and D14S81, on the basis of studies of linkage and linkage disequilibrium in 24 Japanese families.
Am. J. Hum. Genet. 56, 231-242.
2. Suzuki,Y., Watanabe,H., Haeno,S., Omori,T., Hiramatsu,R., Asada,M., Tanaka,F., Maeda,T., Okada,M., Suzuki,T., and Murakami,S. 1995.
Primary hypoparathyroidism in Turner's syndrome.

- Int. Med. 34, 1071-1073.
3. Maeda,T., Suzuki,Y., Haeno,S., Asada,M., Hiramatsu,R., Tanaka,F., Okada,M., and Suzuki,T.
Two sisters with Ehlers-Danlos syndrome and congenital heart anomalies.
Int. Med. in press.
 4. Otsuka,M., Abe,M., Nakabeppu,Y., Sekiguchi,M., and Suzuki,T.
Polymorphism in the human O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase gene detected by PCR-SSCP analysis.
Pharmacogenetics in press.
 5. Ushiyama,M., Ikeda, S.,Suzuki,T., Yazawa,M., Yanagisawa,N., and Tsujino,S.
Acute pandysautonomia : mass spectrometric and histopathological studies of the sympathetic nervous system during long-term L-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine administration.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. in press.
 6. Ezaki,I., Okada,M., Yoshikawa,Y., Fujikawa,Y., Hashimoto,M., Yamamoto,K., Otsuka,M., Nomura,T., Watanabe,T., Shingu,M., and Nobunaga,M.
Human monoclonal rheumatoid factors augment arthritis in mice by the activation of T cells.
Clin. Exp. Immunol. in press.
 7. 鈴木友和, 小田和美, 波江野茂彦. 1995.
GTP シクロヒドロラーゼ I 欠損症モデルマウス *hph-1* の有機酸代謝プロフィール.
日本医用マススペクトル学会講演集 20, 87-88.
 8. 鈴木康代, 波江野茂彦, 平松良二, 田中文明, 浅田みどり, 前田豊樹, 岡田全司, 鈴木友和. 1995.
広汎な脳梗塞を併発した遺伝性脊髄小脳変性症の 1 例.
大分県脳卒中懇話会誌 19, 40-42.

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., Sin,E., Suzuki,T., and Yamazoe,Y. 1995.
Nomenclature for N-acetyltransferases.
Pharmacogenetics 5, 1-17.
2. 鈴木康代, 鈴木友和. 1995.

- アスピリン. 制御可能な発熱.
総合臨牀 44, 2384-2387.
3. 田中文明, 岡田全司. 1995.
キラーT細胞分化因子 (KHF).
日本臨牀 増刊号 (血液・尿化学検査, 免疫学的検査) 53, 638-642.
4. 田中文明, 岡田全司. 1995.
ウイルスのCTLよりの逃避機構.
臨床免疫 27, 1129-1135.
5. 岡田全司.
IL-6を用いた癌の免疫療法.
治療学 印刷中

著 書

1. 鈴木友和. 1995.
遺伝子治療.
遺伝子ターゲッティングの基礎と応用 (緒方靖哉, 村上浩紀編), pp.129-149, コロナ社, 東京.
2. 鈴木友和. 1995.
遺伝子治療.
内科学書 全訂第4版 (島田 馨編), pp.125-127, 中山書店, 東京.
3. 鈴木友和. 1995.
先天代謝異常.
人類遺伝学—基礎と応用—改訂第2版 (柳瀬敏幸編), pp.337-345, 金原出版, 東京.
4. 鈴木友和. 1995.
薬理遺伝学と環境生態遺伝学.
人類遺伝学—基礎と応用—改訂第2版 (柳瀬敏幸編), pp.347-357, 金原出版, 東京.
5. 鈴木友和. 1995.
血中カテコールアミン変動—体位変換試験.
自律神経機能検査第2版 (日本自律神経学会編), pp.270-273, 文光堂, 東京.
6. 前田豊樹, 鈴木友和. 1995.
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), pp.733-734, 金原出版, 東京.
7. 前田豊樹, 鈴木友和. 1995.
Wiskott-Aldrich症候群.

- 臨床 DNA 診断法 (古庄敏行ら編), pp.738-739, 金原出版, 東京.
8. 前田豊樹, 鈴木友和. (1995)
高 IgM を伴う伴性免疫不全症.
臨床 DNA 診断法 (古庄敏行ら編), pp.740-741, 金原出版, 東京.
9. 鈴木友和. 1995.
カテコールアミン代謝異常.
最新内科学大系 8 (井村裕夫ら編), 中山書店, 東京, 印刷中.
10. 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. (eds. Puzstai, L., Lewis, C., and Yap, E.), Oxford Univ. Press. Oxford, in press.
11. 岡田全司.
サイトカインと腫瘍免疫.
新医科学大系 第 8 巻 B (岸本忠三編), 中山書店, 東京, 印刷中.

学会発表

1. 鈴木康代, 波江野茂彦, 平松良二, 田中文明, 浅田みどり, 前田豊樹, 岡田全司, 鈴木友和 (1995, 1/28).
広汎な脳梗塞を併発した遺伝性脊髄小脳変性症の一例.
第19回大分県脳卒中懇話会, 別府.
2. 前田豊樹, 浅田みどり, 波江野茂彦, 平松良二, 鈴木康代, 鈴木友和 (1995, 2/4).
Ehlers-Danlos 症候群の姉妹例.
第228回日本内科学会九州地方会, 福岡.
3. 前田豊樹, 浅田みどり, 波江野茂彦, 平松良二, 鈴木康代, 鈴木友和 (1995, 2/25).
Ehlers-Danlos 症候群の姉妹例.
会員による学術講演会, 別府.
4. 小林知加子, 原 英記, 坂谷光則, 上田英之助, 後藤晴美, 鈴木康代, 鈴木友和 (1995, 4/10-11).
結核のISONIAZID療法における N-アセチル化多型の意義の再検討.
第70回日本結核病学会総会, 名古屋.
5. 浅田みどり, 鈴木康代, 鈴木友和, 立花暉夫 (1995, 4/4-6).
N-アセチル化多型に関する研究 Ⅲ. サルコイドーシスとの関連性.
第92回日本内科学会講演会, 名古屋.

6. Suzuki,T., Otsuka,M., Abe,M., Nakabeppu,Y., and Sekiguchi,M. (1995, 5/4-5).
Polymorphism in the human O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase gene detected by PCR-SSCP.
IBC's First Annual Conference on Pharmacogenetics, Bethesda, U.S.A..
7. 波江野茂彦, 前田豊樹, 安部眞佐子, 鈴木友和, 一瀬 宏, 永津俊治 (1995, 5/17-19).
GTP シクロヒドロラーゼ I 欠損症モデルマウス *hph-1* の遺伝子解析.
第36回日本神経学会総会, 名古屋.
8. Okada,M., Tanaka,F., Abe,M., Tomonaga,H., Takano,J., Nyuta,R., Akiyoshi,T., Akira,S., Nomura,T., Osugi,Y., Harada,S., Saito,I., Kishimoto,T., and Suzuki,T. (1995, 5/21).
Anti-tumor effect of IL-6 gene therapy using adenovirus vector and SCID mice.
The First Annual Meeting of Japanese Society of Gene Therapy, Tokyo.
9. Okada,M., Tanaka,F., Abe,M., Tomonaga,H., Takano,J., Nyuta,R., Harada,S., Saito,I., Kishimoto,T., and Suzuki,T. (1995, 7/23-29).
Anti-tumor effect of IL-6 gene therapy using adenovirus vector.
9th International Congress of Immunology, San Francisco, U.S.A.
10. Tanaka,F., Abe,M., Akira,S., Osugi,Y., Akiyoshi,T., Kishimoto,T., Suzuki,T., and Okada,M. (1995, 7/23-29).
Anti-tumor effect in IL-6 transgenic SCID mice.
9th International Congress of Immunology, San Francisco, U.S.A..
11. 田中文明, 安部眞佐子, 友永弘子, 高野純子, 入田良子, 秋吉 毅, 鈴木友和, 岡田全司 (1995, 8/26).
IL-6 transgenic SCID マウスを用いた抗ヒト腫瘍効果.
第5回大分サイトカイン研究会, 大分.
12. 友永弘子, 田中文明, 安部眞佐子, 高野純子, 入田良子, 鈴木友和, 岡田全司 (1995, 8/26).
IL-6遺伝子導入アデノウイルスベクターを用いた生体内抗腫瘍効果の解析.
第5回大分サイトカイン研究会, 大分.
13. 波江野茂彦, 前田豊樹, 安部眞佐子, 鈴木友和, 一瀬 宏, 永津俊治 (1995, 9/15-18).
GTP シクロヒドロラーゼ I 欠損症モデルマウス *hph-1* の遺伝子解析.
第68回日本生化学会大会, 仙台.
14. 前田豊樹, 鈴木康代, 小川昌宣, 鈴木友和 (1995, 9/20-22).
遺伝子診断により診断し得た Crouzon 症候群の一孤発例.
日本人類遺伝学会第40回大会, 熊本.

15. 安部眞佐子, 渋谷健二, 鈴木友和 (1995, 9/20-22).
多型性 N-アセチルトランスフェラーゼとチトクローム IA1の誘導性による大腸癌発症年齢への相乗効果.
日本人類遺伝学会第40回大会, 熊本.
16. 波江野茂彦, 前田豊樹, 安部眞佐子, 小田和美, 鈴木友和, 一瀬 宏, 永津俊治 (1995, 9/20-22).
GTP シクロヒドロラーゼ I 欠損症モデルマウス *hph-1* の発症機構の解析.
日本人類遺伝学会第40回大会, 熊本.
17. 鈴木友和, 小田和美, 波江野茂彦 (1995, 9/28-30).
GTP シクロヒドロラーゼ I 欠損症モデルマウス *hph-1* の有機酸代謝プロフィール.
第20回日本医用マススペクトル学会年会, 名古屋.
18. 鈴木友和 (1995, 10/3-5).
ワークショップ16. DNA 複製エラーとミスマッチ修復. O⁶-メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼの変異と大腸癌.
第54回日本癌学会総会, 京都.
19. 岡田全司, 田中文明, 安部眞佐子, 友永弘子, 高野純子, 入田良子, 斎藤 泉, 岸本忠三, 鈴木友和 (1995, 10/3-5).
IL-6遺伝子の担癌生体内投与による抗腫瘍効果.
第54回日本癌学会総会, 京都.
20. 田中文明, 安部眞佐子, 友永弘子, 高野純子, 入田良子, 秋吉 毅, 斎藤 泉, 審良静男, 大杉義彬, 岸本忠三, 鈴木友和, 岡田全司 (1995, 10/3-5).
IL-6遺伝子導入による抗ヒト腫瘍効果.
第54回日本癌学会総会, 京都.
21. 岡田全司, 田中文明, 安部眞佐子, 鈴木友和 (1995, 11/28-30).
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 “シンポジウム: 腫瘍免疫の展望”
第25回日本免疫学会総会, 福岡.
22. 田中文明, 安部眞佐子, 友永弘子, 高野純子, 入田良子, 秋吉 毅, 斎藤 泉, 岸本忠三, 鈴木友和, 岡田全司 (1995, 11/28-30).
IL-6遺伝子導入による抗ヒト腫瘍免疫調節機構.
第25回日本免疫学会総会, 福岡.
23. 岡田全司, 田中文明, 安部眞佐子, 友永弘子, 高野純子, 入田良子, 斎藤 泉, 岸本忠三, 鈴木友和 (1995, 11/28-30).
アデノウイルスベクターを用いた IL-6関連遺伝子生体内投与によるキラーT分化.

第25回日本免疫学会総会，福岡．

文部省研究班報告書

- 1．岡田全司，安部眞佐子，秋吉 毅（1995）．

IL-6遺伝子導入と SCID マウスを用いた抗腫瘍効果の研究．

文部省平成 7 年度がん重点研究報告集録，pp.691-694．

厚生省研究班報告書

- 1．鈴木友和，安部眞佐子，大塚 誠，中別府雄作，関口睦夫．1995．

多因子難病の分子生態遺伝学的研究．

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 6 年度研究報告書，
pp.67-70．

- 2．岡田全司，田中文明，安部眞佐子，永井弘子，高野純子，入田良子，鈴木友和，秋吉 毅，
原田志津子，斎藤 泉，岸本忠三．1995．

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 6 年度研究報告書，
pp.124-128

講 演

- 1．岡田全司（1995，4/1）．

サイトカイン IL-6遺伝子導入と SCID マウスを用いた抗腫瘍効果の解析．

第 5 回別府ハーバーシンポジウム，別府．

- 2．鈴木友和（1995，6/9-10）．

人はなぜヒトか～臨床遺伝学の立場から～（特別講演）

日本生理人類遺伝学会 第34回大会，別府．

- 3．鈴木友和（1995，9/13）．

遺伝子病．

久留米医師会臨床内科懇話会，久留米．

- 4．鈴木友和（1995，10/30）．

遺伝子治療．

久留米医師会臨床内科懇話会，久留米．

- 5．鈴木友和（1995，11/11）．

遺伝子ターゲティングの発展．遺伝子治療．

日本農芸化学会 第20回化学と生物シンポジウム，福岡．

6. 鈴木友和 (1995, 12/6).

質量分析と分子医学.

第35回北陸質量分析談話会, 金沢.

生医研臨床遺伝セミナー

第9回 講師 木戸口公一 (大阪府立母子保健総合医療センター母性内科部長)

「妊娠は負荷試験：内科医はそこに何を見い出せるか—未病としての予防医学の実践—」

症例検討

1. 前田豊樹 (九大生医研附属病院 体質代謝内科)

遺伝子診断により診断し得た Crouzon 症候群の 1 孤発例.

2. 斎藤伸道 (大分市医師会立アルメイダ病院 産婦人科)

胎児染色体異常スクリーニングにおける母血清 α -フェトプロテイン測定の意義.

(1995, 6/3)

マグノリアセミナー

第7回 講師 坂本憲広 (九州大学工学部情報工学科)

「医学のための情報科学—インターネットと知的データベース—」(1995, 3/14)

第8回 講師 野口志郎 (野口病院院長・臨床遺伝学部門非常勤講師)

「甲状腺癌の臨床疫学」(1995, 3/20)

第9回 講師 Leonard Hayflick (Professor of Anatomy, University of California, School of Medicine)

「Why do we age ?」(1995, 5/9)

第10回 講師 安達栄治郎 (北里大学医学部解剖学 助教授)

「基底膜と膠原線維—臓器骨格としての線維性コラーゲン—細胞外基質と病変：I型コラーゲンの異常と骨形成不全症」(1995, 5/26)

第11回 講師 高橋正行 (キューリー研究所 主任研究員)

「DNA・タンパク質の相互作用—分光学的方法による解析」(1995, 12/5)

第12回 講師 岩下 宏 (国立療養所筑後病院院長・臨床遺伝学部門非常勤講師)

「ALSをめぐる」(1995, 12/26)