

遺伝学部門

Department of Genetics

当部門では、免疫フレームワークの形成とその制御機構を分子レベルで解明することを通じて免疫疾患、癌といった臨床医学の分野に貢献することを目的としている。このため、本年度は、HLA による免疫応答、疾患感受性の遺伝的制御機構及びT細胞レパートリー形成の分子機構を対象とし研究を行った。

人事異動は以下のとおりである。平成7年4月より助手の福井宣規が米国スタンフォード大学より研究室に復帰した。また、平成7年12月より助手の山本健が仏国 I.G.B.M.C. に留学した。大学院生として、古賀隆弘、行徳隆裕、佐野哲朗、小野高志が、また研究補助員として木下百合香、稲吉あゆみが研究に参加している。

A. HLA 多重遺伝子族による免疫応答および疾患感受性制御の分子機構の解明

免疫応答は、感染に対する必須の防御反応であるが、過剰な応答は生体に不利益をもたらす側面を有する。一方、癌にたいする免疫応答のように十分な応答をしない場合も知られている。そこで、免疫応答が真の生体防御機構であるための HLA 多重遺伝子族による免疫制御の分子機構の解明を目的に研究を行っている。これまでも解析してきた、疾患と HLA の相関、種々の抗原にたいする免疫応答と HLA の相関に関する研究がさらに進展したのと同時に、相関のデータに基づいて疾患の原因に迫るために、HLA 分子に結合しているペプチドに関する研究を行い、さらに、特定の HLA 分子に結合する結合モチーフを未知抗原の検索に応用するための HLA 結合ペプチドライブラリーの開発に成功した。

a. B型肝炎ワクチンを用いたヒト免疫制御機構の解析 (Wei-ping Min, 峯田 聖, 田名 毅, 笹月健彦)

われわれはこれまで B型肝炎ワクチンに対する高応答性及び低応答性が HLA の DRB1*0101 及び DRB1*0405 とそれぞれ相関することを報告し、B型肝炎ワクチンに対する免疫応答性が遺伝的に制御されていることを示してきた。細胞レベルでの解析として抗原特異的細胞増殖反応をみたところ、血清抗体価が低いにもかかわらず細胞増殖のみられるケースが多くみられ、これら抗体産生をヘルプしない T細胞の存在を考えた。

Min はワクチン低応答者及び高応答者より HBs 抗原特異的 T細胞ラインを樹立し、これを用いて HBs 抗原の T細胞エピトープを 2 個 (HBs16-31 及び HBs81-99) 同定した。このエピトープを用いて末梢血リンパ球の増殖反応をみたところ、HBs16-31 がワクチン高応答者及び低応答者いずれでも増殖反応がみられのに対し、HBs81-99 はワクチン高応答者のみ増殖反応がみられ

た．このことは HBs81-99が抗体産生を誘導するエピトープであることを示唆すると同時に、HBs16-31で誘導される T 細胞が前述した抗体産生をヘルプしない T 細胞である可能性も残している．

峯田は、健康人339名にワクチン接種した結果血清抗体価が連続形質であることを示し、HLA-classI (HLA-A 及び B) 及び class II (HLA-DRB1, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1) の各アレルの血清抗体価に対する寄与について重回帰分析を用いて検討した．重相関係数でみると、ローカス間ではわれわれが指摘してきたように HLA-DRB1が0.34と最も高いが、注目すべきは HLA-classI 全体及び HLA-classII 全体がそれぞれ0.36及び0.44と高くなることであり、さらにこれらを合わせると0.50となった．各アレルでみた場合、興味あるのは HLA-A1101, A2602, B35, B70がそれぞれ単独でネガティブに寄与していることであった．

HBs 抗原のペプチドが HLA-classI に直接提示され CTL が誘導されるという報告もあり、前述した抗体産生をヘルプしない T 細胞としてこれら CD 8 T 細胞の存在も考えられる．現在、田名が HLA-A2602のモチーフ解析を行っており、同定できた時点で HBs 抗原シーケンスのなかからこれに合致するペプチドを設定、作成し CTL の誘導を検討する予定である．

b. スギ花粉症の遺伝要因の解明 (堀 俊夫, 上川路信博, 笹月健彦)

スギ花粉症は、スギ (*Cryptomeria japonica*) 花粉によって引き起こされる I 型アレルギー疾患である．我々は、PCR-SSOP 法による HLA-DNA タイピングを行い、本疾患と HLA クラス II 対立遺伝子との相関を解析した結果、HLA-DPA1*02022, 及び DPB1*0501対立遺伝子によってコードされる HLA-DP 5 抗原の頻度が、スギ花粉症患者集団において有意に増加していることを明らかにした．さらに、HLA-DP 5 抗原が、本疾患の病因に直接寄与しているか否かを検討するために、HLA-DP 5 (DPA1*02022/DPB1*0501) 陽性の 3 名の患者より、スギ花粉抗原 (CPAg) 特異的 T 細胞株を樹立した．このスギ花粉抗原特異的 T 細胞株が、HLA-DP 5 により抗原提示を受けているかを、HAL-DP 5 抗原を発現した L 細胞トランスフェクタントを用いて解析し、患者末梢血中に疾患と相関のある HAL-DP 5 拘束性の CPAg 特異的 T 細胞が存在することが明らかとなった．さらに、主要スギ花粉アレルゲンである Cry j 1の全長をカバーする 32種のオーバーラッピングペプチドを合成し、その中に HAL-DP 5 拘束性の Th 2 を誘導するペプチドを 1 種同定した．これらの結果より、HAL-DP 5 は、CPAg に対する IgE 抗体産生をヘルプすることにより、本疾患の病因に直接寄与していることが示唆された．

c. メチマゾールによる無顆粒球症と自己免疫 (須藤 徹, 笹月健彦)

メチマゾールによる無顆粒球症は、グレーブス病治療上、最も大きな問題となる副作用である．その原因は不明だが、以前より抗顆粒球自己抗体の関与が報告されている．当研究室において無顆粒球症の患者の HLA を検討したところ、HLA-DRB*08032および DRB1*1501が副作用

特異的に、非常に強く相関することが明らかになった。このことは自己抗体産生の原因として、特定の HLA 多型による T 細胞活性化が強く関与することを示すものであり、無顆粒球症はまさに、自己免疫機序によるものであることをうかがわせる。一般に、SH 基を有する薬剤は、無顆粒球症を起こしやすいことが報告されており、この SH 基のもつ環元能が自己構成ペプチドに何らかの修飾を加え、結果として免疫寛容をのがれ、自己反応性 T 細胞が活性化される可能性は、充分考えられる。今後自己ペプチドの同定へ向けてさらに研究を進めていく予定である。

d. HLA-A2サブタイプ間における結合ペプチドレパートリーの違い（須藤 徹，上川路信博，笹月健彦）

主要組織適合性複合体(MHC)クラス I 結合ペプチドが、MHC クラス I 分子におけるアミノ酸残基の違いにより如何に影響されるかを調べるために、3つの HLA-A2サブタイプ(HLA-A*0204, A*0206, A*0207)分子に結合したペプチドを抽出し、そのアミノ酸配列を検討した。各アリルは MHC クラス I 分子のペプチド結合グルーブ底部において、HLA-A*0201とアミノ酸のみ異なるアリルである。それぞれのアリルをホモ接合体で発現した EBvirus 形質転換細胞より、HLA-A2分子を HLA-A2特異的単クローン抗体を用いて精製し、酸変性させて結合ペプチドを抽出した。抽出したペプチドは、アミノ酸配列分析機および質量分析機により解析した。各アリル特異的結合ペプチドモチーフは第 2 および第 9 残基目の主要なアンカー部位において大きく異なっていた。質量分析機により同定された各アリルにおける 18 の自己ペプチドに対する相対的なシグナル強度は、正確にこれらペプチドモチーフを反映していた。以上より各アリルの結合ペプチドレパートリーは大きく異なることが明らかになった。さらにペプチドモチーフの違いと HLA クラス I 分子一次構造の違いとの関連を理解する為に、既に報告されている HLA 分子の結晶構造をもとに energy minimization によるペプチド-HLA 複合体のコンピューターモデリングを行った。これにより各アリル間のペプチドモチーフの違いは HLA 分子の高次構造の違いにより説明できた。これらの結果は、HLA-A2サブタイプ間の結合ペプチドレパートリーにおける精妙な違いを示すと共に、今後の抗原ペプチドの予測に大きく寄与すると考えられる。

e. HLA 結合ペプチドの解析による癌細胞抗原群の同定（Christopher J.Savoi, 上川路信博，笹月健彦）

癌細胞特異的細胞傷害性 T 細胞を誘導するペプチドの同定を目的に、癌細胞上の HLA 分子に結合しているペプチドを解析した。これまでに樹立した活性化 Ki-ras 遺伝子を破壊した細胞株を用いて、活性化 Ki-ras 遺伝子の有無による HLA 分結合ペプチドの差異を解析した。Ki-ras を標的した細胞の HLA は、HLA-A*0201であったことから、両者の細胞を 10^4 のスケールで

量培養し、HLA-A*0201結合ペプチドを溶出し、タンデムマススペクトロメトリーを用いて解析した。量的に多く再現性の認められた20種のペプチドイオンについては、いずれも両者の細胞で認められ、現在の感度では、活性化Ki-ras遺伝子の発現に伴って発現するペプチドを検出することはできなかった。そこで、HLA結合ペプチドから腫瘍免疫に関与するペプチドを検索する新しい手段が必要と考えられ、HLA結合モチーフに基づいたペプチドライブラリーの可能性を検討した。これによる細胞障害性T細胞を誘導が確認され、今後、癌細胞を傷害するT細胞を誘導するペプチドの検索の新しい手段となると考えられた。

f. T細胞エピトープの同定を目指したHLA結合ペプチドライブラリーの開発（上川路信博，須藤 徹，笹月健彦）

HAL-DR 4（DRB1*0405）に拘束されたT細胞エピトープの解析から推定したHAL-DR 4（DRB1*0405）結合モチーフを利用して、HAL-DR 4（DRB1*0405）HAL-DR 4（DRB1*0405）結合ペプチドライブラリーの開発を試みた。これは、理論的にHAL-DR 4（DRB1*0405）によって提示されるすべてのエピトープを代表するペプチドを、ペプチドのライブラリーとして合成するものである。今回は、729種のペプチドのミクスチャー270組、すなわち20万種のペプチドを含むペプチドライブラリーを作製した。このペプチドライブラリーに対し、健常人および慢性関節リウマチ患者で末梢リンパ球の増殖反応が観察された。また、PPD的T細胞株、アロ反応性T細胞の認識するエピトープを検索することにも成功した。HAL-DR 4（DRB1*0405）は、日本人で比較的多いアリルであり、また、慢性関節リウマチをはじめとするいくつかの自己免疫疾患と強く相関することが知られている。今回作製した、HAL-DR 4結合ペプチドライブラリーは、このような原因不明の自己免疫疾患の原因となる抗原を検索する新しい手段と成りうると考えられた。

B. T細胞レパートリー形成の分子機構

胸腺内T細胞分化過程において、T細胞受容体（TCR）は自己の主要組織適合抗原（MHC）/ペプチド複合体を認識し、その結果正および負の選択を受ける。T細胞レパートリー形成を分子レベルで解析するには、正および負に選択されるTCRとそのリガンドであるMHC/ペプチド複合体を同定することが必須であるが、実際MHCに結合するペプチドは理論上 $\sim 10^9$ のオーダーで存在するため困難である。この問題を克服するため、本年度は以下に述べる新しいトランスジェニックマウス（TGM）を樹立し、また細胞表面分子を可溶化するための新しいシステムを確立した。

a. 単一 MHC クラス II-ペプチド複合体を発現した TGM の樹立とそれを用いた T 細胞分化における TCR・MHC・ペプチド相互作用の解析 (福井宣規, 石本達郎, 行徳隆裕, 笹月健彦)

1. マウス E α 鎖由来の 17mer のペプチドが I-A^b 分子に結合し, その複合体を単クローン抗体 Y-Ae が認識することが知られている. このペプチドに相当する塩基配列を I-A β^b 遺伝子の第 3 位と第 4 位のアミノ酸をコードする領域に挿入したキメラ遺伝子を構築し, これを I-A β^b 遺伝子及びインバリアント鎖の発現を欠くマウス導入させたトランスジェニックマウス (B 2 HA* Ii^*) を樹立した. このマウスの脾細胞において, 48.6% および 4.3% で抗 I-A^b 抗体である Y 3 P 陽性の B 細胞および非 B 細胞 (マクロファージ, 樹状細胞) が認められたが, いずれも Y-Ae により pre-treatment をすることにより消失した. またこのマウスの脾細胞において 44.3% および 4.3% の Y-Ae 陽性 B 細胞および非 B 細胞が認められた. 以上より, このマウスにおいて MHC クラス II 分子として, E α 鎖由来の 17mer のペプチドのみを結合した I-A^b 分子だけが発現していることが示唆された. また同様の方法を用いて, MHC クラス II 分子として I-A^b/E α 由来ペプチド複合体のみを, B 2 HA* Ii^* とは異なるレベルで発現している 2 系統のトランスジェニックマウス (H 3 A* Ii^* , B 2 LA* Ii^*) も樹立している. 現在これら 3 系統のトランスジェニックマウスを用いて以下の 4 点に関し精力的に解析を行っている.

1) MHC クラス II に結合したペプチドを単一にすることで, それにより正に選択される CD 4 陽性 T 細胞上に発現された TCR の構造上の特徴

2) 正および負に選択される TCR とそのリガンドである単一 MHC クラス II/ペプチド複合体との相互作用とそれにおける affinity および kinetics

3) 単一 MHC クラス II/ペプチド複合体の発現量の T 細胞レパートリー形成に及ぼす影響

4) 胸腺内 T 細胞分化過程におけるアロ反応性 T 細胞の選択機構

b. GPI アンカーシャトルベクターの樹立とそれを用いた新しい実験系の開発 (福井宣規, 石本達郎, 古賀隆弘, 笹月健彦)

glycosyl-phosphatidylinositol (GPI) anchor を有する蛋白質は PI-PLC により細胞表面から切り出される, および細胞と培養することにより細胞膜にとりこまれ細胞表面に発現するといった特徴を有する. 我々は, 非 GPI アンカー型細胞表面分子の細胞内ドメインを容易に GPI アンカーに置換できるシャトルベクターを構築し, これを用いて現在以下に述べるような研究を行っている.

1) GPI アンカー型単一 MHC クラス II/ペプチド複合体を胸腺上皮細胞株に 'protein transfer' することにより, in vitro で胸腺内 T 細胞分化における TCR・MHC・ペプチド複合体を解析し得る系の樹立

2) GPI アンカー型単一 MHC クラス II/ペプチド複合体の 'tetramerization' により抗原特異的 TCR を flow cytometry で検出できるような系の樹立

3) GPI アンカー型蛋白を用いた新しい単クローン抗体樹立のための方法論

c. CD4⁺CD8⁺胸腺細胞に特異的に反応する単クローン抗体のリガンドの同定 (佐野哲朗, 小野高志, 山本 健, 福井宣規, 笹月健彦)

CD4⁺CD8⁺胸腺細胞に特異的に反応する単クローン抗体 (1D11, 2A3) を樹立し, expression cloning 法を用いて, これらが認識する遺伝子産物の同定を試みている.

C. HLA における免疫応答の遺伝的制御機構の解析

HLA 領域内遺伝子群の遺伝的多型性を DNA レベルで詳細に解析するシステムを新たに開発するとともに, すでに我々が確立したシステムを用いて自己免疫疾患や悪性腫瘍の疾患感受性・抵抗性や同種移植における組織適合性と拒絶反応についての検討を行った.

a. HLA 領域遺伝子群の遺伝的多型性の解析 (ミリアン・ザンベネデッチ, 安永晋一郎, 笹月健彦)

前回までに我々は, HLA-DQA1 遺伝子が従来詳細に解析されてきた第2エクソンのみならず第3および第4エクソンにおいても多型性に富むことを明らかにした. それに引き続いて, PCR-SSOP 法により DQA1 遺伝子第1エクソンの多型性をプロモーター領域の多型性ととも

に解析するシステムを開発し, 新たに DR10 に連鎖する DQA1*0105 と DR4 に連鎖する DQA1*0303 の2種類の対立遺伝子を発見した.

HLA クラス I 領域遺伝子については, HLA-A 遺伝子に引き続いて, HLA-B 遺伝子の PCR-SSOP 法による DNA タイピング法の開発を試みた. HLA-B 遺伝子の特異的増幅は, 他のクラス I 遺伝子との塩基配列の類似性と PCR 反応時の DNA 2次構造のため困難をきわめたが, 第3イントロンの塩基配列を多数の対立遺伝子について決定することと, PCR 反応時に 7 deaza-dGTP を使用することによりこの特異的増幅を達成できた. 現在塩基配列特異的プローブを多数作成し反応性を検討している.

b. 同種骨髄移植および疾患感受性における HLA 多型の意義の解析 (小野高志, 井上琢哉, 田中敏博, 安永晋一郎, 上川路信博, 笹月健彦)

血清学的に A, B, DR の適合した同種骨髄移植施行された 363 人の患者についてドナーとレシピエントそれぞれの DNA タイピングを A, B, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1 の各遺伝子座について行い, その適合性と移植片対宿主病 (GVHD) の重症度や生存確率との相関について検討した. 新しい知見として, クラス I 抗原である HLA-A および B を DNA レベルで適合させることが同種骨髄移植の予後を向上させる上で重要であることが明らかになった.

昨年に引き続き、疾患と HLA の相関を DNA レベルにて検討した。ウィリス動脈輪閉塞症（モヤモヤ病）の解析を44名の血縁関係のない患者群について行い、正常群と比較したところ、特に若年発症群について DRB 1 *1602-DQA 1 *01022-DQB 1 *0502ハプロタイプが正に相関することが明らかとなった。今後症例数を増やす予定である。また現在、亜急性壊死性リンパ節（菊池病）患者88名および多発性硬化症患者44名について HLA 遺伝子の解析を進行中である。

D. a. がん関連遺伝子を標的とした遺伝子操作に関する研究（富田秀司，松添大助，大森真理子，笹月健彦）

大腸癌において Ki-Ras 遺伝子の変異は高頻度であることから、その発癌に寄与する意義は大きいと考えられる。我々は、これまでに Ki-Ras 遺伝子に変異を有するヒト大腸がん細胞株を用いて、相同組み換え技術により、変異した Ki-Ras 遺伝子を破壊することによりヌードマウスにおける造腫瘍性の消失、細胞増殖速度の低下、軟寒天培地における腫瘍形成能の低下を認めたことを報告した。今回、さらにこのノックアウト細胞株を用いて、がん抑制遺伝子の代表とも云うべき p 53遺伝子を破壊したダブルノックアウト細胞株を作成中である。ダブルノックアウト細胞株の腫瘍特性を調べることで、Ki-Ras, p 53遺伝子の癌化における役割を明らかにすると共に、がん遺伝子治療へ向けての理論的根拠を得ることが出来ると考えている。

b. HLA 遺伝子群の多型性と胃癌発症の相関解析（大森真理子，安永晋一郎，笹月健彦）

細胞の癌化は、多段階の遺伝子変化によって起こるという考え方が一般的となっている。この考え方に従うと、多くの遺伝子変化によって今まで自己にはなかった新しいタンパクが出現し、この新しいタンパク由来のペプチドは HLA 分子によって提示され、CTL を誘導し癌を退縮させるという仮説が成り立つ。つまり、癌由来のペプチドを認識し、排除できる HLA 型をもつ人は癌になりにくと考えられる。我々は、日本人に多い胃癌を対象として、88人の胃癌患者末梢血より DNA を抽出し HLA クラス II 遺伝子群（HLA-DRB 1, -DQA 1, -DQB 1, -DPA 1, -DPB 1 遺伝子群）ならびに HLA-A 遺伝子の遺伝的多型を PCR-SSOP 法によって解析し、HLA 型を DNA レベルで決定する DNA タイピングを行った。その結果、健常人525と比較して DRB 1 *0101-DQA 1 *0101-DQB 1 *0501の頻度が胃癌患者において減少していた。一方、DRB 1 *1401-DQA 1 *0104-DQB 1 *05031の頻度は、胃癌患者で増加していた。HLA-A では有為差を認めなかった。HLA-B は現在 DNA タイピング法を開発中であり、DNA レベルでの解析が可能となれば、HLA クラス II 遺伝子群と連鎖不平衡にある HLA-B 対立遺伝子と胃癌発症との相関についても明らかにできると考えている。

原著論文

1. Shintaku,S., Kimura,A., Fukuda,Y., Date,Y., Tashiro,H., Hoshino,S., Furukawa,M., Sasazuki,T. and Dohi,K. 1995.
Polymerase chain reaction-based HLA-A genotyping and its application to matching in kidney transplantation.
Transplantation Proceedings, 27, 689-92.
2. Sudo,T., Kamikawaji,N., Kimura,A., Date,Y., Savoie,C.J., Nakashima,H., Furuichi,E., Kuhara,S. and Sasazuki,T. 1995.
Differences in MHC class I self peptide repertoires among HLA-A2 subtypes.
Journal of Immunology, 155, 4749-56.
3. Rak,J., Mitsuhashi,Y., Bayko,L., Filmus,J., Shirasawa,S., Sasazuki,T. and Kerbel,R.S. 1995.
Mutant ras oncogenes upregulate VEGF/VPF expression: implications for induction and inhibition of tumor angiogenesis.
Cancer Research, 55, 4575-80.
4. Ohsako,N., Tamai,H., Sudo,T., Mukuta,T., Tanaka,H., Kuma,K., Kimura,A. and Sasazuki,T. 1995.
Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing.
Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 80, 3653-6.
5. Wan,X.L., Kimura,A., Dong,R.P., Honda,K., Tamai,H. and Sasazuki,T. 1995.
HLA-A and -DRB4 genes in controlling the susceptibility to Hashimoto's thyroiditis.
Human Immunology, 42, 131-6.
6. Demesova,V., Buc,M., Ferencik,S., Sasazuki,T., Shawkatova,I. and Porubska,S. 1995.
The role of HLA class II antigens in the induction of cytotoxic T lymphocytes.
European Journal of Immunogenetics, 22, 425-34.
7. Fukuda,Y., Kimura,A., Hoshino,S., Tashiro,H., Furukawa,M., Shintaku,S., Hori,H., Sasazuki,T. and Dohi,K. 1995.
Significance of the HLA-DQB matching in one-haplotype identical kidney transplant pairs and the matching analysis by the polymerase chain reaction (PCR)-heteroduplex-polymorphism method.
Tissue Antigens, 45, 49-56.
8. Haas,J.P., Kimura,A., Truckenbrodt,H., Suschke,J., Sasazuki,T., Volgger,A. and Albert, E.D. 1995.

- Early-onset pauciarticular juvenile chronic arthritis is associated with a mutation in the Y-box of the HLA-DQA1 promoter.
Tissue Antigens, 45, 317-21.
9. Dong, R.P., Kamikawaji, N., Toida, N., Fujita, Y., Kimura, A. and Sasazuki, T. 1995.
Characterization of T cell epitopes restricted by HLA-DP9 in streptococcal M12 protein.
Journal of Immunology, 154, 4536-45.
 10. Nishi, H., Koga, Y., Koyanagi, T., Harada, H., Imaizumi, T., Toshima, H., Sasazuki, T. and Kimura, A. 1995.
DNA typing of HLA class II genes in Japanese patients with dilated cardiomyopathy.
Journal of Molecular & Cellular Cardiology, 27, 2385-92.
 11. Muto, M., Nagai, K., Mogami, S., Nakano, J., Sasazuki, T. and Asagami, C. 1995.
HLA antigens in Japanese patients with psoriatic arthritis.
Tissue Antigens, 45, 362-4.
 12. Macaubas, C., Hallmayer, J., Kalil, J., Kimura, A., Yasunaga, S., Grumet, F.C. and Mignot, E. 1995.
Extensive polymorphism of a (CA)_n microsatellite located in the HLA-DQA1/DQB1 class II region.
Human Immunology, 42, 209-20.

総 説

1. 安永晋一郎, 笹月健彦. 1995.
主要組織適合性遺伝子複合体クラス I, II, KEY WORD 1995-'96 癌 (赤沢修吾, 塚越 茂, 新津洋司郎編), pp150-151, 先端医学社, 東京.

学会発表

1. 安永晋一郎, 木村彰方, 笹月健彦 (1995, 7/13-15).
DR 10に連鎖する新たな DQA 1 対立遺伝子.
第 4 回日本組織適合性学会大会, 福岡.
2. 大森真理子, 安永晋一郎, 笹月健彦, 杉町圭蔵 (1995, 7/13-15).
胃癌患者における HLA-DNA タイピング,
第 4 回日本組織適合性学会大会, 福岡.
3. 吉武佐枝子, 安永晋一郎, 笹月健彦, 木村彰方, 岡田光男, 八尾恒良 (1995, 7/13-15).
炎症性腸疾患と HLA class II allele.
第 4 回日本組織適合性学会大会, 福岡.

4. 木村彰方, 伊達是志, 安永晋一郎, 笹月健彦, 徳永勝士, 赤座達也, 十字猛夫, 酒巻建夫, 柏原英彦, 松原亨一, 吉田孝人, 成瀬妙子, 猪子英俊, 加藤俊一
(厚生省骨髓移植調査研究班) (1995, 7/13-15).
非血縁者間骨髓移植における HLA-DNA タイピングの意義.
第4回日本組織適合性学会大会, 福岡.
5. 安永晋一郎, 木村彰方, 笹月健彦 (1995, 9/6-8).
インスリン依存性糖尿病の疾患感受性に対する HLA-DR および DQ の役割.
ワークショップ, HLA typing の進歩と疾患.
第23回日本臨床免疫学会総会, 岡山.
6. 安永晋一郎, 木村彰方, 笹月健彦 (1995, 9/20-22).
DQA1 *0302 の第1エクソンにおける多型性によるスピリット.
日本人類遺伝学会第40回大会, 熊本.
7. 大森真理子, 安永晋一郎, 笹月健彦, 杉町圭蔵 (1995, 9/20-22).
胃癌発症と HLA 遺伝子型との相関解析.
日本人類遺伝学会第40回大会, 熊本.
8. 峯田 聖, 谷村雅子, 田名 毅, MIN Wei-Ping, 上川路信博, 木村彰方, 笹月健彦
(1995, 9/20-22).
HB ワクチンに対する免疫応答性の遺伝子支配.
日本人類遺伝学会第40回大会, 熊本.
9. C.J.Savoie, 上川路信博, 須藤徹, 笹月健彦 (1995, 9/20-22).
活性化 ki-ras 癌遺伝子を knockout した大腸癌細胞株における MHC クラス II 結合ペプチド
の変化.
日本人類遺伝学会第40回大会, 熊本.
10. 上川路信博, 須藤 徹, 笹月健彦 (1995, 9/20-22).
HLA 結合性合成ペプチドライブラリーを用いた T 細胞応答の解析.
日本人類遺伝学会第40回大会, 熊本.
11. 須藤 徹, 上川路信博, 木村彰方, 久原 哲, 笹月健彦 (1995, 9/20-22).
HLA クラス II 結合ペプチドの同定, 及び高次構造のモデリング.
日本人類遺伝学会第40回大会, 熊本.
12. 堀 俊雄, 上川路信博, 木村彰方, 笹月健彦 (1995, 9/20-22).
スギ花粉症の感受性に寄与する HLA-II ペプチドの同定.
日本人類遺伝学会第40回大会, 熊本.
13. 安永晋一郎, 木村彰方, 笹月健彦 (1995, 11/28-30).
HLA-DQA1 遺伝子第1エクソンにおける多型性の解析.

- 日本人類遺伝学会第40回大会, 熊本.
14. 山本 健, 福井宣規, 笹月健彦 (1995, 11/28-30).
胸腺細胞の正の選択における骨髓由来抗原提示細胞上に発現された MHC 分子の役割.
日本人類遺伝学会第40回大会, 熊本.
 15. 福井宣規, J.Jay Boniface, Mark M. Davis. (1995, 10/5-6).
可溶性主要組織適合抗原.
第5回京都T細胞カンファレンス (KTCC), 京都.
 16. 石本達郎, 山本 健, 福井宣規, 笹月健彦 (1995, 7/13-15).
HLA-DR, DQ トランスジェニックマウスにおける HLA 拘束性抗原特異的 T 細胞の出現.
第4回日本組織適合性学会, 福岡.
 17. Mineta,M., Tanimura,M., Tana,T., Min,W-P., Kamikawaji,N., Kimura,A., and Sasazuki,T. (1995, 11/28-11/30).
Contribution of HLA to the immune response to hepatitis B surface antigen in humans detected by multiple regression analysis.
第25回日本免疫学会総会, 福岡.
 18. 田名 毅, 上川路信博, 峯田 聖, MIN Wei-Ping, 笹月健彦 (1995, 11/28-11/30).
B型肝炎ワクチン接種者における HBs 抗原特異的抗体産生系を用いた抗体産生制御機構の解析.
第25回日本免疫学会総会, 福岡.
 19. Mineta,M., Tanimura,M., Yssel,H., Tana,T., Min,W-P., Kamikawaji,N., Kimura,A., and Sasazuki,T.
HLA and the immune response to hepatitis B surface antigen in humans.
9th International Congress of Immunology, San Francisco.
 20. Sasazuki,T., Yamamoto,K., Yamane,K., and Fukui,Y.
Interaction with bone marrow derived cells is required for early T cell development in the thymus.
9th International Congress of Immunology, San Francisco.
 21. Tamai,H., Sudo,T., Matsubayashi,S., Kimura,A., Sasazuki,T. (1995, 9/10-9/15).
A study of susceptibility genes of HLA class II antigen in Graves' patients with methimazole-induced agranulocytosis.
11th International Thyroid Congress, Toronto.