

## 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および分子遺伝学的方法で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遺伝学の確立に寄与することを目標にしている。

今年度も主に臨床神経遺伝学、薬理遺伝学および免疫・遺伝子治療学の領域で研究を進めた。とくに DNA 修復酵素、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) の遺伝子多型の薬理遺伝学的基礎を確立し、脳腫瘍の疾患感受性への応用で成果を挙げることができた。

人事異動としては、平成9年3月末日付で研究生Bの後藤晴美が退学した。平成10年3月末日付で、教授の鈴木友和、助手の鈴木康代および安部眞佐子が退官した。また特別研究学生の井上亮が大分医科大学へ帰学した。さらに技能補佐員の大津真理、研究補助員の友永弘子、宮成洋子および堀美弥子が退職した。

#### A. 臨床神経遺伝学的研究

##### a. GTP シクロヒドロラーゼ I (GTP-CHI) 欠損症の発症機構と遺伝子治療に関する研究

(前田豊樹、小田和美、鈴木友和)

GTP-CHI はテトラヒドロbiopterin (BH<sub>4</sub>) の de novo 合成の律速酵素である。その異常は 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、脳内アミン合成障害による“悪性フェニルケトン尿症”や遺伝性進行性ジストニー（瀬川病）をひきおこす。当部門では GTP-CHI 欠損症に対し 2 種類のモデル動物を用いたアプローチを進めている。

##### i) マウスミュータント *hph-1* の発症機構の解析

N-エチル-N-ニトロソウレアにより作製された *hph-1* は、通常の酵素欠損症とは異なり、生後酵素活性が僅かに回復し、3 週令で高フェニルアラニン血症は消失するとされている。当部門では先にガスクロマト・質量分析法により 4-14 週令マウスの尿中有機酸代謝プロファイルを測定し、成熟後も僅かながら異常をとどめていることを明らかにした。一方、遺伝子解析では GTP-CHI 遺伝子のコード領域に変異を認めなかった。

本年度は 4 週令以前の肝 GTP-CHI 遺伝子発現量をノーザンプロット分析により検討した。その結果、*hph-1* における発現レベルは対照マウスに比し、生後 2, 3 週令では低く、4 週令ではほぼ正常レベルに達することがわかった。以上の所見より、*hph-1* の特異な表現型は、一部 GTP-CHI RNA の低発現によることが示唆された。

##### 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-CHI 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4,5,6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で置換したターゲティングベクターを構築した（藤田保健衛生大学総合医科学研究所 永津俊治教授，一瀬宏助教授および東京大学医科学研究所 勝本元也教授との共同研究）。

#### b. 遺伝性脊髄小脳変性症第1型（SCA1）の発症機構に関する研究（安部眞佐子，鈴木友和）

アタキシン1はSCA1の責任遺伝子SCA1が発現するタンパク質として同定された。しかしそれがSCA1の発症にどのように関与しているかは未知である。当部門ではヒト成人脳 cDNA ライブラリーを標的としてアタキシン1と相互作用するタンパク質のスクリーニングを酵母 two hybrid 法により試みている。1×10<sup>6</sup>個 cDNA ライブラリーからβ-ガラクトシダーゼ陽性のものを拾い、酵母クローンから直接塩基決定法により配列をみた。これを BLAST にかけ、タンパク質のコーディング領域を含むと予想され、かつβ-ガラクトシダーゼ活性を強く誘導したクローンを大腸菌に GST 融合タンパク質としてクローン化後、*in vitro*での結合を検討中である。

### B. 薬理遺伝学的研究

#### a. 脳の多型性アリルアミン N-アセチルトランスフェラーゼ（NAT2）に関する研究

（小川昌宣，安部眞佐子，鈴木友和）

代表的な薬理遺伝形質である NAT2に残された課題は肝臓以外の臓器，とくに比較的高い活性を有する脳における生理機能の解明である。脳 NAT2には血液脳関門の存在からみて，内因性基質の存在や脳室周囲器官などにおける特異的な高在が想定され，ひいてはある種の中樞神経変性疾患に対する感受性を規定している可能性がある。今年度は以下の3つのアプローチを行った。

##### i) NAT2の脳内局在

ラット脳組織片を用いて *in situ* ハイブリダイゼーションの条件を種々検討した。

##### ii) 内因性基質

トリプトファンの“キヌレニン経路”上の L-キヌレニンが脳 NAT2の内因性基質である可能性を検討した。リコンビナント NAT2を作製し，*in vitro*で酵素実験を行ったが，L-キヌレニンから N'-アセチル-L-キヌレニンへの変換はみられなかった。L-キヌレニンが NAT2の基質である可能性は否定的である。

##### iii) アルツハイマー病との生態遺伝学的関連性について

先にアポリポタンパク質 E（Apo E）多型の遺伝子型が決定されたアルツハイマー病患者80人と健常者257人について NAT2多型の遺伝子型タイピングを行い，その分布を両群で比較した。その結果，NAT2多型は Apo E ε 4 対立遺伝子非保有者が晩発性アルツハイマー病に罹患

する危険を修飾することが示唆された（筑波大学臨床医学系神経内科吉澤利弘講師との共同研究）。

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）多型の研究（井上 亮，安部眞佐子，鈴木友和）

MGMTはアルキル化剤によるDNA損傷を修復する酵素である。当部門では先にヒトMGMT遺伝子の変異を検索し、野生型（W）のほかに3種類の変異対立遺伝子，V1（Leu 53 Leu, Leu 84 Phe），V2（Trp 65 Cys），V3（Gly 180 Gly）を発見し、遺伝子多型の存在を明らかにした。さらにV1，V2をMer<sup>+</sup>のHeLa MR細胞および大腸菌に発現させ、V1，V2変異タンパク質の生化学的性状を検討した。

今年度はひきつづきW，V1，MGMTの酵素速度論的解析などを行い、V1，V2変異タンパク質の性状に新しい知見を加えた。さらにHeLa MR細胞にV1とW MGMTを共発現させ、アルキル化剤MNNGへの曝露実験を行ったところ、その細胞はV1 MGMT，W MGMT単独発現の場合に比し、感受性が亢進していた（図B. 1）。次いでMGMT多型の臨床研究として、N-ニトロソ化合物に対する曝露が危険因子とされる脳腫瘍との生態遺伝学的関連性を検討した。その結果、原発性脳腫瘍患者58人中膠芽腫患者18人のみで、W/V1の頻度が健常者に比し有意に高かった（ $p < 0.05$ ，オッズ比3.64）。本多型が膠芽腫の発症に関与している可能性が示唆された（生化学部門および大分医科大学脳神経外科との共同研究）。

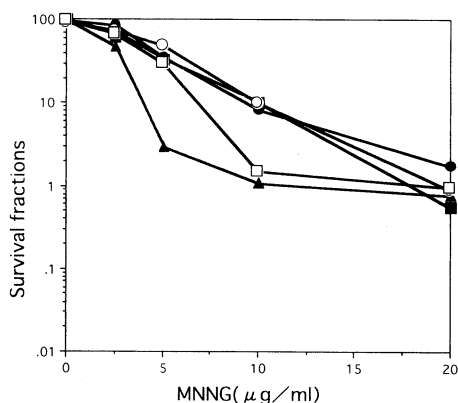


図 B. 1 アルキル化剤 MNNG 処理が V1 および W MGMT を共発現させた HeLa MR 細胞の生存率に与える影響

● : W-HeLa MR 細胞, ■ : V1-HeLa MR 細胞, ▲ : V2-HeLa MR 細胞,  
○ : HeLa MR 細胞, □ : W/V1-HeLa MR 細胞.

### c. アルカプトン尿症の特異的薬物療法の開発（鈴木康代，小田和美，鈴木友和）

アルカプトン尿症はホモゲンチジン酸 1，2-ジオキシゲナーゼが欠損し，尿中に大量のホモゲンチジン酸が排泄される先天代謝異常である．従来その予後は良好とされてきたが，患者は中年以後組織褐変症に苦しむ．しかしこれまで有効な治療法はない．当部門では昨年度，p-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼの阻害剤である2-（2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル）-1，3-シクロヘキサネジオン（NTBC）をアルカプトン尿症モデルマウス（Montagutelli ら，1994）に経口投与し，ガスクロマト・質量分析法により有機酸代謝プロファイルを測定した．その結果，NTBC は本症に対する初めての有効な治療薬候補になると考えられた．

今年度は血中 NTBC 濃度測定法を開発した．すなわち血漿 50  $\mu$  l を簡単に前処理したあと，Sumipax ODS A212 カラムの HPLC に注入し，254nm で検出する．本法によると，正常マウスに NTBC を経口投与した場合，血中 NTBC 濃度は 1 時間後に最大となり，以後漸減し，12 時間後では僅かに認められる程度であった．今後 NTBC のヒトへの応用を進める予定である．

### D. 免疫・遺伝子治療学的研究

#### a. SCID-PBL/hu マウスとアデノウイルス・ベクター（IL-6 遺伝子 + IL-6R 遺伝子 + gp130 遺伝子）を用いた生体内抗ヒト腫瘍効果（岡田）

SCID マウスにヒト PBL を i.p 投与しヒトリンパ球が生着した SCID-PBL/hu を作製し，これにヒト癌を投与して担ヒト癌 SCID-PBL/hu とし，サイトカイン遺伝子治療を行った．ヒト B 腫瘍細胞 CESS が生着した SCID-PBL/hu に IL-6 遺伝子 + IL-6R 遺伝子 + gp130 遺伝子で治療を行った．その結果 IL-6 遺伝子単独投与群に比しはるかに強い（約 50 倍）相乗的な腫瘍特異的ヒト・キラー T 細胞分化の誘導が認められた．さらに自己の EB ウイルス transformed B 腫瘍細胞を自己ヒト癌モデルとして用いた．IL-6 遺伝子 + IL-6 レセプター遺伝子治療により自己ヒト癌に特異的なキラー T 分化誘導の相乗効果が認められた．NK 活性の増強は認められなかった．これらの結果より，ヒト自己癌に対してもこれら三者の遺伝子治療は強力な武器を提供することが示された（実中研・野村達治所長との共同研究）．

#### b. (bcl-2 遺伝子 + IL-6 関連遺伝子) 導入によるキラー T 細胞長期生存と抗腫瘍効果に対する相乗作用の解析（岡田）

(bcl-2 + IL-6) double transgenic (Tg) マウスを bcl-2 Tg マウスと IL-6 Tg マウスを交配させ作製した．この (bcl-2 + IL-6) double Tg マウスの脾 T 細胞や胸腺 T 細胞を同系癌 FBL-3 leukemia や同種異系癌 p815 で in vitro 刺激すると，T 細胞の長期（20 日間）生存数は単独 IL-6 遺伝子導入マウスや bcl-2 遺伝子導入マウス T 細胞に比し約 200 倍の増強効果が認められた．さらに通常の T 細胞ではキラー T 活性が 0 % となる 30 日後の MLTC においても，10~30% のキラー

活性を維持することを初めて明らかにした。このキラー活性は抗原特異的であった。さらに *in vivo* においてもキラー活性を保持したまま長期生存することをはじめて明らかにした（大阪大学・辻本賀英教授らとの共同研究）。すなわち、PCR 法を用いてこの double Tg マウス脾 T 細胞あるいはリンパ節 T 細胞を同系の正常レシビエントマウスに尾静脈から adoptive transfer すると、2 ヶ月後の脾・リンパ節より IL-6 遺伝子と bcl-2 遺伝子が導入された T 細胞が強く検出され、しかも抗原特異的なキラー活性を保持したままであった（図 D. 1）。

さらに、この double Tg マウス・リンパ球に IL-6 レセプター遺伝子 + gp130 遺伝子をアデノウイルスベクターを用いて導入した。その結果 bcl-2 遺伝子 + IL-6 遺伝子導入よりもはるかに強いキラー T 細胞の相乗的誘導効果が示された。この 4 者の遺伝子導入 T リンパ球を用いることによりヒト癌患者への adoptive transfer のリンパ球短命を克服でき画期的な癌免疫療法が臨床応用可能となる。一方（IL-6 遺伝子 + bcl-2 遺伝子）ダブルノック・アウトマウスを作製した。このマウスの脾細胞の大きさは正常マウスの 1/20~1/40 であり、*in vitro* でのキラー T 誘導は全く認められなかった。このことより bcl-2 遺伝子と IL-6 遺伝子はキラー T 分化と生存に極めて重要な役割を果たしていることが示唆された。

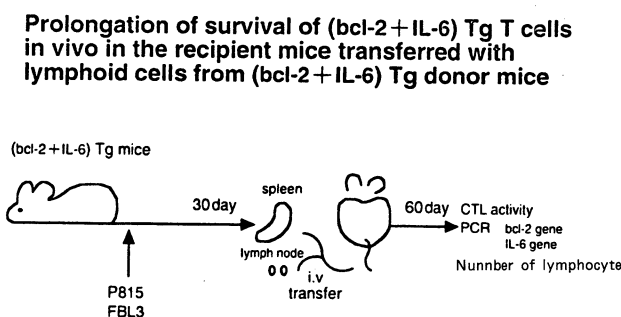


図 D. 1

c. (IL-7+IL-6) 遺伝子導入 T 細胞及び ( $\beta$ -IFN+IL-6) 遺伝子導入 T 細胞における T 細胞長期生存とキラー活性保持機構の解析 (岡田)

( $\beta$ -IFN+IL-6) double Tg マウスでは単独  $\beta$ -IFN Tg 及び IL-6 Tg マウスに比しメモリー・キラー T 細胞誘導の相乗効果を示した。in vitro 長期30日培養でもキラー T 活性を発揮し、しかも T 細胞 (脾 T 及び胸腺 T) 生存率が著明に上昇した (5 倍~20倍)。さらに (IL-7+IL-6) Tg マウスではキラー T 細胞の長期生存の相乗的増強作用を示した (約50倍)。長期培養でも、(IL-7+IL-6) 遺伝子導入 T はキラー活性を維持したままであった。これらの結果よりキラー T 活性を維持しかつ長期生存に重要な役割を果たしている結果が得られた IL-6, IL-7,  $\beta$ -IFN に bcl-2 の遺伝子を組み合わせると最も強力な、キラー T 細胞による抗腫瘍免疫治療が開発できることが示唆された (東京大、岩倉洋一郎教授、塩野義中央研西本宏史博士との共同研究)。

d. HLA-B7遺伝子および LeIF 遺伝子+IL-6遺伝子治療の抗腫瘍効果増強作用

HLA-B7遺伝子を liposome を用いて担ヒト癌 (CESS) SCID-PBL/hu を治療する系にアデノウイルスベクターに組み込んだ IL-6遺伝子を生体内投与すると、単独投与よりも、強力な CESS 特異的ヒト・キラー T 分化が生体内で誘導された (Michigan 大学 G. Nabel 教授との共同研究)。

さらに、IL-12誘導を示す LeIF gene (ライシユマニアよりクローニング) で作製した LeIF+IL-6 gene 組み合わせで担癌マウスにおいて相乗的抗腫瘍効果を示した。

e. サイトカイン遺伝子導入と遺伝子欠損モデルを用いたヒト癌・遺伝子治療の国際調査研究

すでにヒト癌に遺伝子治療を臨床応用している研究施設、種々のサイトカイン遺伝子及びレセプター遺伝子を単離した研究施設、ならびに遺伝子導入及び遺伝子ノックアウトマウス作製で有名な研究施設との共同研究 (ハーバード大学・遺伝子学 R.C. Mulligan 教授、ミシガン大学・内科学 G.T. Nabel 教授、コリキシア研究所長 S. Gillis 博士、米国国立癌研究所・外科部長 S.A. Rosenberg 博士、ノース・カロライナ大学 O. Smithies 教授、ミュンヘン工科大学・臨床実験研究所所長 B. Gansbacher 教授)。R. Mulligan 教授との共同研究で GM-CSF 遺伝子+IL-6遺伝子治療により担癌マウスで相乗的抗腫瘍効果が示された。GM-CSF 遺伝子を先に投与して治療し、3~7 日後に IL-6遺伝子治療を行うことが非常に有効であった。また、HLA-B7 遺伝子および LeIF 遺伝子をそれぞれ IL-6遺伝子と組み合わせると相乗的抗腫瘍効果を得た (前述)。本年前は昨年度に加えるに独国より IL-2遺伝子治療で高名な G. Gansbacher 教授も班員として共同研究者に選んだ。

本年度は世界の遺伝子治療の最先端をリードするハーバード大学 R. Mulligan 教授及び G. Gansbacher 教授を九大・生医研・臨床遺伝学に文部省国際学術研究の班員として招へいし、多大な情報交換と共同研究の進展をみた。

## 業績目録

### 原著論文

1. Uto, Y., Kondo, H., Abe, M., Suzuki, T. and Takenaka, S. 1997.  
Electrochemical analysis of DNA amplified by the polymerase chain reaction with a ferrocenylated oligonucleotide.  
Anal. Biochem. 250, 122-124.
2. Tanaka, F., Abe, M., Akiyoshi, T., Nomura, T., Sugimachi, K., Kishimoto, T., Suzuki, T. and Okada, M. 1997.  
The anti-human tumor effect and generation of human cytotoxic T cells in SCID mice given human peripheral blood lymphocytes by the *in vivo* transfer of the *Interleukin-6* gene using adenovirus vector.  
Cancer Res. 57, 1335-1343.
3. Asada, M., Goto, H., Abe, M., Tachibana, T., Suzuki, Y. and Suzuki, T. 1997.  
N-acetylation polymorphism in Japanese patients with sarcoidosis.  
Pharmacogenetics. 7, 341-344.
4. Abe, M., Inoue, R. and Suzuki, T. 1997.  
A convenient method for genotyping of human O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase polymorphism.  
Jpn. J. Human Genet. 42, 425-428.
5. Suzuki, Y., Yoshikawa, Y., Maeda, T., Okada, M. and Suzuki, T. 1998.  
A case of cerebral aspergillosis.  
Int. Med. in press.
6. 鈴木康代, 波江野茂彦, 前田豊樹, 千住みどり, 岡田全司, 鈴木友和. 1997.  
脾頭十二指腸切除術後6年を経て発症したビタミンE欠乏性ポリニューロパチーの1例.  
日内会誌 86, 2309-2310.
7. 小田和美, 鈴木康代, 鈴木友和. 1997.  
アルカプトン尿症の特異的薬物療法の開発.  
日本医用マスペクトル学会講演集 22, 131-132.
8. 鈴木康代, 小田和美, 鈴木友和. 1997.  
アルカプトン尿症の新しい薬物療法の試み.  
日本臨床代謝学会記録 34, 64.

## 総 説

1. 岡田全司. 1997.  
IL-6遺伝子を用いた遺伝子治療.  
血液・腫瘍科 34, 353-363.
2. 鈴木友和. 1998.  
カテコールアミン代謝異常.  
血本臨牀 領域別症候群シリーズ No.19 先天代謝異常症候群, 640-644.
3. 岡田全司. 1998.  
腫瘍の免疫機構を介する遺伝子治療.  
臨床医 印刷中.
4. 岡田全司. 1998.  
ヒト腫瘍のモデルーヒト癌に対するサイトカイン遺伝子治療モデル.  
日本疾患モデル学会誌 印刷中.

## 著 書

1. 岡田全司. 1997.  
ヒト腫瘍のモデル (SCID-PBL/hu 疾患モデル研究).  
SCID・疾患モデル研究 (安部千之編), pp.33-46, 日本医学館, 東京.
2. 岡田全司. 1997.  
ヒト腫瘍モデル総論.  
SCID・疾患モデル研究 (安部千之編), pp.47-62, 日本医学館, 東京.
3. 鈴木友和. 1998.  
コリン欠乏症, コリンホスホトランスフェラーゼ欠損症, アルカプトン尿症, 遺伝性メトヘモグロビン血症, 先天性無ハプトグロビン血症, フェロケラターゼ, 無カタラーゼ血症, メトヘモグロビン血症, 血液透析, 血清膠質反応, WDHA 症候群, 先天性無フィブリノーゲン血症.  
生化学辞典, 第3版, 東京化学同人, 東京. 印刷中.
4. 鈴木友和. 1998.  
遺伝子治療.  
内科学書 改訂第5版 (責任編集 島田 馨), 中山書店, 東京. 印刷中.
5. 鈴木友和. 1998.  
アミロイドーシス.  
内科学 第7版 (杉本恒明, 小俣政男ら編), 朝倉書店, 東京. 印刷中.

## その他

1. 鈴木友和. 1997.  
病院の“はしご”考.  
生医研・別府 Today 7, 2.
2. 鈴木友和. 1998.  
ヒト・ゲノム・プロジェクトからの贈り物.  
別府市医師会報 29, 28.
3. 鈴木友和. 1998.  
ゼノバイオティクスに対する反応性の個体差と疾患感受性—生態遺伝学的アプローチ—.  
九州大学研究紹介 15, 47-48.

## 学会発表

1. 鈴木康代, 波江野茂彦, 前田豊樹, 千住みどり, 岡田全司, 鈴木友和 (1997, 2/8).  
脾頭十二指腸切除術後6年を経て発症したビタミンE欠乏性ポリニューロパチーの一例.  
第236回日本内科学会九州地方会, 福岡.
2. 鈴木康代, 鈴木友和, 呉 啓貴, 秋吉 毅, 神宮政男 (1997, 2/22).  
脾頭十二指腸切除術後に発症したビタミンE欠乏性ポリニューロパチーの1例.  
平成8年度会員による学術講演会, 別府.
3. Suzuki, T., Inoue, R. and Abe, M. (1997, 4/7-4/8).  
O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase polymorphism 3. Expression of variant methyltransferase cDNA.  
IBC's Third Annual Conference on Pharmacogenetics, Washington, DC.
4. 鈴木康代, 小田和美, 鈴木友和 (1997, 4/18-4/19).  
アルカプトン尿症の新しい薬物療法の試み.  
第34回日本臨床代謝学会学術総会, 大阪.
5. 鈴木友和 (1997, 4/24-4/26).  
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. 第2報.  
第94回日本内科学会講演会, 大阪.
6. Okada, M., Abe, M., Tomonaga, H., Takano, J., Nyuta, R., Nomura, T., Akiyoshi, T., Tanaka, F., Saito, I., Kishimoto, T. and Suzuki, T. (1997, 5/10).  
Synergistic anti-human tumor effect of IL-6 gene+IL-6 receptor gene+gp130 receptor gene.  
The 3rd Annual Meeting of Japanese Society of Gene Therapy, Tokyo.
7. 小川昌宣, 井上 亮, 安部眞佐子, 鈴木友和, 吉澤利弘 (1997, 5/14-5/16).

アルツハイマー病の環境生態遺伝学的研究.

第38回日本神経学会総会, 横浜.

8. 岡田全司 (1997, 6/4-6/5).

IL-6遺伝子+IL-6レセプター遺伝子+gp130遺伝子投与による生体内抗ヒト腫瘍効果.

第1回がん分子標的治療研究会総会, 東京.

9. 鈴木友和, 安部眞佐子, 井上 亮 (1997, 7/17-7/19).

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の簡便な遺伝子型タイピング法の開発.

第4回日本遺伝子診療学会, 仙台.

10. 井上 亮, 安部眞佐子, 中別府雄作, 関口睦夫, 鈴木友和 (1997, 9/22-9/25).

ヒト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変異タンパク質の性質について. 第2報.

第70回日本生化学会大会, 金沢.

11. 小田和美, 鈴木康代, 鈴木友和 (1997, 9/25-9/27).

アルカプトン尿症の特異的薬物療法の開発.

第22回日本医用マスメクトル学会年会, 佐賀.

12. 岡田全司, 辻本賀英, 安部眞佐子, 友永弘子, 入田良子, 堀美弥子, 鈴木友和 (1997, 9/25-9/27).

IL-6関連遺伝子導入とbcl-2遺伝子導入による相乗的抗腫瘍効果の解析. シンポジウム9「癌の遺伝子治療」.

第56回日本癌学会総会, 京都.

13. 安部眞佐子, 井上 亮, 中別府雄作, 関口睦夫, 鈴木友和 (1997, 10/15-10/17).

ヒト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の研究 第3報. 変異タンパク質の性質について.

日本人類遺伝学会第42回大会, 神戸.

14. 鈴木康代, 小田和美, 吉河康二, 鈴木友和 (1997, 10/15-10/17).

アルカプトン尿症に対する新しい薬物療法の試み.

日本人類遺伝学会第42回大会, 神戸.

15. 岡田全司, 辻本賀英, 安部眞佐子, 友永弘子, 入田良子, 堀美弥子, 秋吉 毅, 斎藤 泉, 鈴木友和 (1997, 10/29-10/30).

IL-6関連遺伝子導入とbcl-2遺伝子導入によるキラーT細胞長期生存と分化機構.

第27回日本免疫学会総会, 札幌.

16. 鈴木康代, 前田豊樹, 岡田全司, 鈴木友和, 吉河康二 (1998, 2/7).

アスペルギルス性内頸動脈炎による多発性脳梗塞の1例.

第240回日本内科学会九州地方会，福岡．

17. 岡田全司 (1998, 2/7).

IL-6関連遺伝子導入と bc1-2遺伝子導入による相乗的抗腫瘍効果．

平成9年度がん重点領域公開シンポジウム〈がん遺伝子治療の基礎的研究〉，東京．

18. 岡田全司，安部眞佐子，秋吉 毅，Mulligan, R. C., Nabel, G. J., Rosenberg, S. A., Smithies, O. and Gansbacher, B. (1998, 2/27).

サイトカイン遺伝子導入と遺伝子欠損モデルを用いたヒト癌・遺伝子治療の国際調査研究．  
文部省国際学術研究がん特別調査研究報告会，名古屋．

## 文部省研究班報告書

1. 岡田全司. 1997.

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研究．

文部省「がん重点研究報告集録」重点領域研究報告書平成8年度，661-613.

2. 岡田全司，安部眞佐子，秋吉 毅，Mulligan, R. C., Nabel, G. J., Gillis, S., Rosenberg, S. A. and Smithies, O. 1997.

サイトカイン遺伝子導入と遺伝子欠損モデルを用いたヒト癌・遺伝子治療の国際調査研究  
International Study on Cytokine Gene Therapy of Human Cancer (Using Gene-Transfer and Gene-Deletion).

文部省国際学術研究がん特別調査研究報告集録 (Monbusho International Scientific Research Special Cancer Research 1996 Report) 平成8年度，42-43.

3. 岡田全司. 1998.

(サイトカイン+bc1-2) 遺伝子導入・欠損と SCID マウスを用いた抗腫瘍効果．

文部省「がん重点研究報告集録」重点領域研究報告書平成9年度，印刷中．

4. 岡田全司，安部眞佐子，秋吉 毅，Mulligan, R. C., Nabel, G. J., Gillis, S., Rosenberg, S. A., Smithies, O. and Gansbacher, B. 1998.

サイトカイン遺伝子導入と遺伝子欠損モデルを用いたヒト癌・遺伝子治療の国際調査研究  
International Study on Cytokine Gene Therapy of Human Cancer (Using Gene-Transfer and Gene-Deletion).

文部省国際学術研究がん特別調査研究報告集録 (Monbusho International Scientific Research : Special Cancer Research 1997 Report) 平成9年度，印刷中．

## 生医研臨床遺伝セミナー

第11回 三 木 哲 郎（大阪大学医学部老年病医学助教授）

「成人病・老年病の遺伝子診断」

（1997, 1/25）

第12回 福 嶋 義 光（信州大学医学部衛生学教授）

「遺伝子診断に対応した遺伝カウンセリングとは—信州大学病院遺伝子診療部の試み」

（1997, 12/13）

第13回 1. 佐古田 三 郎（大阪大学医学部神経内科助教授）

「Cu/Zn SOD 変異に起因する家族性筋萎縮性側索硬化症の発症メカニズムと治療法の開発」

2. 笹 月 健 彦（九州大学生体防御医学研究所遺伝学部門教授）

「非血縁者間骨髄移植における HLA 遺伝子マッチングの重要性」

3. 鈴 木 友 和（九州大学生体防御医学研究所臨床遺伝学部門教授）

「遺伝子診療の世紀の治療学」

（1998, 3/28）

## マグノリアセミナー

第16回 岩 下 宏（国立療養所筑後病院長）

「スモン研究の昔と今」

（1997, 1/28）

第17回 野 口 志 郎（野口病院長）

「多発性内分泌腫瘍症（MEN）」

（1997, 3/3）

第18回 岩 下 宏（国立療養所筑後病院長）

「神経難病の医療・福祉・QOL」

（1998, 2/6）

第19回 野 口 志 郎（野口病院長）

「原発性副甲状腺疾患」

（1998, 2/16）