

遺伝学部門 Department of Genetics

遺伝学部門では、MHC 多重遺伝子族による免疫システムフレームワーク決定の分子機構、免疫制御の分子機構、および癌を含む多因子病の遺伝子解析を主要な研究テーマとして研究を行っている。

人事異動は以下のとおりである。平成10年12月助教授の上川路信博が県立嘉穂病院に転出し、平成11年2月より福井宣規が助教授に就任した。平成10年12月にフランスでの3年間の留学を終えて、助手の山本 健が復職した。平成10年4月より大学院生として、大野隆真、酒井健司、馬場 賀が、平成10年5月より研究生として馬 任強が研究に参加した。また、平成10年4月より園田美紀、平成11年2月より福山可八子、平成11年3月より於保真由美が研究補助員として研究に参加した。

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

これまでの研究により、HLA 領域遺伝子群が高度の多型性を有することをDNAレベルで解明し、種々の外来抗原に対する免疫応答や自己免疫疾患の感受性あるいは抵抗性がHLAにより遺伝的に支配されていること、HLA分子上のアミノ酸残基の差異により、HLAに結合しうべきペプチドのレパートリーが大きく異なること、などを明かにしてきた。本年度は、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に関し、以下の研究を行った。

a. HBsAg ワクチンに対するヒト免疫応答の遺伝的制御機構（上地みずき、佐野哲朗、上川路信博、笹月健彦）

健常人の5-10%がHBsAg ワクチンに対して抗体産生低応答者である。我々の研究室では、これまでに、特定のHLAタイプがこの低応答と相関すること、そして低応答であるにもかかわらず、その約半数においてHBsAgに対するT細胞増殖反応が認められることを証明しており、この低応答のメカニズムは単にHBsAgに特異的なT細胞の免疫応答の欠如では説明できない。本研究では、T細胞増殖反応が認められるにもかかわらず抗体産生が低いメカニズムを解明することを目的としている。

本年度は、高応答者および低応答者それぞれ3人よりHBsAg 特異的なT細胞クローンをそれぞれ約30クローン樹立し、そのサイトカイン産生パターンを検討した。高応答者より得られたT細胞クローンは、CD4陽性TCR $\alpha\beta$ 型のT細胞であり、HBsAg に対しIL-4優位の産生パターンで増殖反応を示すTh2タイプのT細胞であったが、一方、低応答者に関しては、CD4陽性

TCR $\alpha\beta$ 型で γ -IFN 優位のサイトカイン産生パターンを示す Th1 タイプの T 細胞クローンを主に有する個体, CD4 陽性 TCR $\alpha\beta$ 型で Th0 タイプの T 細胞クローンを主に有する個体, また, HBsAg 特異的に増殖を示す CD8 陽性 TCR $\alpha\beta$ 型 T 細胞クローンと CD4 陽性 T 細胞クローンの両者を有する個体, が認められた. これらの T 細胞クローンの機能, その拘束分子, 認識するペプチドをさらに詳細に解析し, HLA による免疫応答の制御機構を解明していく予定である.

b. 非血縁者間骨髄移植における HLA 遺伝子マッチングの影響 (笹月健彦, 小野高志, 上川路信博)

骨髄移植においては, 他の臓器移植と異なり宿主による移植片の拒絶のみならず, 移植片の宿主に対する強い免疫応答が, しばしば致死性 GVHD をもたらす予後を左右する. よって骨髄移植の成功のためには, GVHD を中心とした予後に対する HLA の寄与を詳細かつ正確に把握することが最重要である. 我々の研究室では, これまでに世界に先駆けて DNA レベルにおける HLA クラス I 遺伝子 (HLA-A, B) の一致が予後に良好な結果をもたらすことを明らかにした. 本年度は, GVHD, 移植予後と HLA 遺伝子のマッチングをさらに詳細に解析した. その結果, GVHD に関し, HLA-A 座単独のアリルレベルでのミスマッチに HLA-C 座のアリルレベルのミスマッチが加わることが, また HLA-C 座のアリルレベルのミスマッチが存在する場合, 他の HLA 座のアリルレベルのミスマッチがそれに加わることが, それぞれ GVHD の重要な危険因子になることが明かとなった. また, 移植予後に関しては, HLA-A 座単独のミスマッチが最も重要な危険因子となることが明かとなった. 今後は, 解析対象とする症例数を増やし, HLA-C 座のミスマッチと GVHD 発症の意義を明かにしていく.

B. 主要組織適合抗原/ペプチド複合体の形成と T 細胞受容体による複合体認識機構

主要組織適合抗原 (MHC) は自己及び外来の抗原ペプチドを結合することで細胞表面に発現し, この複合体を T 細胞受容体 (TCR) が認識することで T 細胞の多様な運命が決定される. 胸腺において, TCR-MHC-ペプチド相互作用の結果, T 細胞は正と負の相異なる選択を受け, '分化' あるいは '死' という運命が決定される. 一方, 末梢においては, この相互作用により, 質的あるいは量的に異なる免疫応答が惹起され, 感染防御に貢献すると同時に自己免疫を誘発するという負の側面を有する. このように, 免疫系において中心的役割を演ずる TCR-MHC-ペプチド相互作用の生物学的意義と自己免疫疾患発症における関与を分子レベルで解析することを目的に, 本年度は以下のような研究を行った.

a. T 細胞レパトリー選択における TCR-MHC-ペプチド相互作用とそれに関連する分子の同定 (福井宣規, 橋本 修, 大野隆真, 稲吉あゆみ, 笹月健彦)

正の選択における自己抗原ペプチドの関与を明らかにする目的で, I-A^b/E α ペプチド複合

体を単一 MHC クラス II / ペプチド複合体として発現するトランスジェニックノックアウトマウス (Tg-KO; B2L TKO) を用いて、この複合体上で分化した CD4 陽性 T 細胞の TCR レパートリーを、再構成した TCR β 導入遺伝子の存在下あるいは非存在下で詳細に検討した。TCR β 導入遺伝子の非存在下においては、TCR β レパートリーは少なくとも 10^6 の多様性を有し、野生型 I-A^b 分子により形成されるそれとほぼ同程度であった。しかし、TCR β 鎖を固定することにより、I-A^b/E α ペプチド複合体上で分化した CD4⁺CD8⁻ T 細胞は、V α 18 あるいはそれと極めて類似した V α を発現しており、その CDR3 領域のアミノ酸残基は高度に制限されていた。現在、この‘多様性’と‘特異性’という一見矛盾した結論を説明し得る新しいモデルの検証を新規 Tg-KO の樹立、解析を通じて行っている。また、造血細胞に特異的に発現し、構造上シグナル伝達に関与すると考えられる新規遺伝子を単離し、現在その機能解析を進めている。

b. 単一 MHC/ペプチド複合体を発現したトランスジェニックノックアウトマウス (Tg-KO) における臓器特異的自己免疫 (福井宣規, 橋本 修, 大野隆真, 行徳隆裕, 西方宏昭, 笹月健彦)

I-A^b/E α ペプチド複合体を単一 MHC/ペプチド複合体として胸腺において最も低いレベルで発現した Tg-KO (H3 TKO) において 10 週令以降に下肢の運動不全と筋力の低下を主徴とする病態が認められた。組織学的解析より、CD4 陽性 TCR $\alpha\beta$ 陽性 T 細胞、マクロファージの浸潤と脱髄性変化が末梢神経系において観察されたが、中枢神経系および他の臓器は正常であった。しかしながら、non-transgenic littermate (TKO) や I-A^b/E α ペプチド複合体をより高いレベルで発現する B2L TKO においては、このような病態は観察されない。一方、H3 TKO の骨髄を放射線照射した B2L TKO に移入することで、同様の病態を惹起できるが、TKO に移入しても発症しない。以上のことから、H3 TKO に観察される神経炎は自己免疫によるもので、負の選択に関与する髄質骨髄由来細胞上の I-A^b/E α ペプチド複合体の低発現がその発症に寄与していることが示唆された。この知見は、臓器特異的自己免疫疾患の発症に、その臓器由来の自己抗原ペプチドに対する CD4 陽性 T 細胞の免疫応答は必須ではないことを示しており、MHC クラス II 分子と自己免疫疾患発症の相関の分子機序に新しい視点を導入するものと期待される。

c. 高親和性可溶性 TCR の樹立 (福井宣規, 具嶋敏文, 岩田英子, 笹月健彦)

I-A^b/E α ペプチド複合体及びこれを認識する N3-5TCR $\alpha\beta$ を対象に、それぞれのリガンドを直接単離、同定できる分子の樹立を試みた。TCR $\alpha\beta$ は細胞外ドメインのみで発現させると十分な量のヘテロダイマーが回収できない。これは 1 つに α 鎖、 β 鎖の会合不全によると考えられる。そのため、それぞれの C 端にロイシンジッパー構造のアミノ酸配列を導入し、また

一方のロイシンジッパー配列のC末端にはシステイン残基をコードするようにした。このコンストラクトをバキュロウイルスベクターを用いて昆虫細胞で発現、精製した後（N3-5LZ）、遊離システインを特異的にビオチン化した。BIAcoreを用いた無細胞系での結合動態において、ストレプトアビジンセンサーチップ上でビオチン化N3-5LZを用いて四量体を形成させると単量体を固相化した時に比べて著明な解離時間の延長を認め、親和性は約300倍増加した。この方法論は、TCRが認識する未知抗原ペプチドの同定に応用されると考えられる。

C. 連鎖解析による Common diseases の疾患感受性遺伝子の同定

Common diseasesは種々の遺伝要因と環境要因の相互作用で発症する多因子疾患である。癌、自己免疫疾患もこのような多因子疾患と考えられる。近年、CA repeatを有するmicrosatellite markerが多数同定され、さらにオートシーケンサーの発達により、whole-genomeに対する連鎖解析が比較的容易となった。ポストゲノム時代が間近に迫った今、多因子病の疾患感受性遺伝子座の同定を行うことは、基礎的、臨床的にも重要な研究課題であると考えられ、当研究室では、罹患同胞対法を用いたwhole-genome scanによるmultipoint mappingの連鎖解析を行っている。

a. 自己免疫性甲状腺疾患（AITD）の遺伝子解析（白澤専二，酒井健司，山本 健，笹月健彦）

本年度は、48組のAITDの罹患同胞対に対して、MAPMAKER/SIBSを用いた罹患同胞対法による連鎖解析を行った結果、Lod Scoreが第5，8染色体でそれぞれ3.2，2.8を示す遺伝マーカーを同定することに成功した。又，Lod Scoreが1.5以上ある領域を合計6ヶ所同定した。現在，罹患同胞対法の数を増やすこと，及びdense mappingを行うことを進行中である。

b. 罹患同胞対法による胃がん関連遺伝子の解明（笹月健彦，山本 健，白澤専二，酒井健司，徳安智子，園田美紀，福山可八子，於保真由美）

細胞のがん化は，複数の遺伝要因と環境要因とが多段階で相互作用を繰り返すことによって引き起こされる。遺伝性がんあるいはがん多発家系を解析することにより，これまでAPCを始め多くのがんの原因遺伝子が同定された。このように，がんの多発家系は，発がんの遺伝要因を解明する上で貴重な研究対象となる。本研究は，1）胃がんの若年発症同胞対を対象として，400種のDNA多型マーカーを用い罹患同胞対法により連鎖解析を行うこと，および2）胃がんの若年発症孤発例と日本人健常対照群間で各マーカーのアリルの相関を解析すること，により胃がんの発症を規定している遺伝子座を同定し，最終的には胃がん関連遺伝子を単離することを目的に進められている。

D. 遺伝子標的法を利用した発癌の分子機構の解析（白澤専二，奥村幸司，馬場 賀，西岡美晴，笹月健彦）

大腸癌に高頻度に検出される変異 Ki-ras を，大腸癌細胞株において遺伝子標的法を用いて特異的に欠失させることにより，変異 Ki-ras の発癌における役割をこれまでに解明してきた。

本年度は，変異 Ki-ras が TPA 刺激により SEK-1-JNK の活性化経路を特異的に抑制することを明らかにした。又，親株と変異 Ki-ras を欠失させたクローン間でサブトラクションライブラリーを作製し，親株にのみ強発現するクローンを解析し，最終的に cDNA の全長と考えられる領域の塩基配列を決定した結果，EGF ドメインを持つ GFX，Myb と相同性をもつ XCS-1，bromodo-main 類似の構造を持つ RG33 の未知のがん関連遺伝子を単離した。現在，構造，機能解析を進行中である。

又，神経発生・分化に深く関与する Hox11 ファミリーの Enx，Rnx についても遺伝子欠損マウス，トランスジェニックマウスを用いて解析を進めている。

E. アロ反応性のメカニズムの解明（酒井健司，上川路信博，笹月健彦）

移植免疫反応において中心的役割を担うと考えられるアロ反応のメカニズムを明かにし，移植免疫反応の免疫寛容誘導技術を開発する目的で以下の研究を進めている。

単一 MHC/ペプチド複合体 ($E\alpha 52-68/I-A^b$) を発現したトランスジェニックマウスにおいて正に選択された T 細胞より，何らかの自己ペプチドが結合した同一 MHC 分子 ($I-A^b$) およびアロ MHC 分子 ($I-A^d$) に反応する T 細胞ハイブリドーマを樹立した。この T 細胞が認識するペプチドをそれぞれの MHC を発現した B 細胞株より以下のように同定する。1) B 細胞株からの MHC の精製と結合ペプチドの溶出，2) HPLC による溶出ペプチドの分画，3) それぞれの MHC を発現した CHO 細胞を APC として用いた T 細胞ハイブリドーマ反応分画の決定，4) 質量分析計を用いた，反応分画に含まれるペプチドの配列の決定。これらによって，同一 T 細胞に関し，正の選択に寄与したペプチド，免疫応答に寄与したペプチド ($I-A^b$ から得られたペプチド)，アロ反応性に寄与したペプチド ($I-A^d$ から得られたペプチド) の 3 者の情報が得られ，これらを解析することにより，アロ反応特異的免疫寛容誘導の可能性を検討する。

F. 転写共役因子，クロマチンレベルにおける組織特異的な転写制御機構の解明

受精後の未分化細胞の分化増殖によって達成される個体の発生，分化組織の組織特異的機能の発現，および細胞外からの刺激に対応する組織特異的生化学反応が，時間的にそして空間的にコントロールされた特異的遺伝子の発現に基づいていることは周知である。現在までに，これに関わる多くの制御転写因子が見い出され解析されてきた。また一方では，クロマチンレベルでの基本転写制御にかかわるタンパク群が酵母あるいはショウジョウバエで見い出され，近年，マウスおよびヒトにおいてもそのホモログが同定され解析されている。本研究では，組

織特異的な制御転写をクロマチンレベルにおいて制御するタンパク複合体を同定しその機能を解析することによって、制御転写と基本転写のクロマチンレベルでの転写制御の関連を明らかにすることを目的とする。

a. T細胞分化段階に特異的な転写共役因子複合体の同定（山本 健，園田美紀，笹月健彦）

Tリンパ球は、未熟胸腺細胞の分化段階で正負の選択を受け成熟T細胞へと分化し、末梢リンパ系臓器において外来抗原を認識し活性化される。この一連の分化、増殖のプロセスには種々の転写因子が関与し、それぞれが、ある特定の分化段階での遺伝子発現を調節しているが、中にはいくつかの異なった分化段階で発現し、異なる標的遺伝子の発現を制御しているものが知られている。本研究は、一つの転写因子が時間的（分化段階）あるいは空間的（組織）に多元的に機能しうるメカニズムが、その転写制御作用を仲介する転写共役因子複合体の差異に起因する可能性に着目し、T細胞を材料として進められている。

b. 細胞刺激によって誘導されるクロマチン結合タンパク群の同定（山本 健，園田美紀，笹月健彦）

細胞は、膜分子を介した、あるいは脂溶性低分子の細胞内タンパクへの結合を介したシグナルによって、最終的にはその刺激に応じて種々の遺伝子を発現するが、そのいずれにおいても遺伝子発現に先んじて、あるいはほぼ同時にゲノム遺伝子のクロマチン構造の変化が伴う。クロマチン構成タンパク、リモデリングファクターには種々のものが知られているが、一部の核内レセプターを除き、細胞外からの刺激・シグナル・クロマチン構造の変化・転写の活性化あるいは不活化という一連の流れの中の、クロマチンレベルにおける転写制御の分子機構は不明な部分が多い。本研究では、ある細胞刺激によって誘導されるクロマチン結合タンパクを同定し、その機能を解析することによって、上記の分子機構の一端を解明することを目的としている。

原著論文

1. Allgayer, H., Wang, H., Shirasawa, S., Sasazuki, T. and Boyd, D.

Targeted disruption of the activated K-Ras gene in an invasive colon cancer cell line downregulates urokinase receptor expression and plasminogen-dependent proteolysis.

Br. J. Cancer, in press.

2. Okumura, K., Shirasawa, S., Nishioka, M. and Sasazuki, T.

Activated Ki-Ras suppresses 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced activation of the c-Jun NH₂-terminal kinase pathway in human colon cancer cells.

Cancer Res., in press.

3. Nishimura, H., Washizu, J., Naiki, Y., Hara, T., Fukui, Y., Sasazuki, T. and Yoshikai, Y.
MHC class II -dependent NK1.1⁺ γ δ T cells are induced in mice by Salmonella infection.
J. Immunol., in press.
4. Sano, T., Yamamoto, K., Fukui, Y. and Sasazuki, T.
Spontaneous clustering of Thy-1 antigens on CD4⁺CD8⁺ thymocytes lacking TCR engagement by MHC/peptide complexes.
Eur. J. Immunol., in press.
5. Matsuki, N., Ogasawara, K., Takami, K., Namba, K., Takahashi, A., Fukui, Y., Sasazuki, T., Iwabuchi, K., Good, R.A. and Onoe, K.
Prevention of infection of influenza virus in DQ6 mice, a human model, by a peptide vaccine prepared according to the cassette theory.
Vaccine, in press.
6. Brand, M., Yamamoto, K., Staub, A. and Tora, L.
Identification of TATA-binding Protein-free TAFII-containing Complex Subunits Suggests a Role in Nucleosome Acetylation and Signal Transduction.
J. Biol. Chem., in press.
7. Savoie, C.J., Kamikawaji, N. and Sasazuki, T. : The peptide binding motif of HLA-A* 0217.
Immunogenetics, in press.
8. Yoshitake, S., Kimura, A., Okada, M., Yao, T. and Sasazuki, T.
HLA class II alleles in Japanese patients with inflammatory bowel disease.
Tissue Antigens, in press.
9. Fukui, Y., Hashimoto, O., Inayoshi, A., Gytoku, T., Sano, T., Koga, T., Gushima, T. and Sasazuki, T. 1998.
Highly restricted T cell repertoire shaped by a single major histocompatibility complex-peptide ligand in the presence of a single rearranged T cell receptor β chain.
J. Exp. Med., 188 : 897-907.
10. Gapin, L., Fukui, Y., Kanellopoulos, J., Sano, T., Casrouge, A., Malier, V., Beaudoin, E., Gautheret, D., Claverie, J.M., Sasazuki, T. and Kourilsky, P. 1998.
Quantitative analysis of the T-cell repertoire by a single peptide/MHC complex.
J. Exp. Med., 187 : 1871-1883.
11. Gytoku, T., Fukui, Y. and Sasazuki, T. 1998.

An endogenously processed self peptide and the corresponding exogenous peptide bound to the same MHC class II molecule could be distinct ligands for TCR with different kinetic stability.

Eur. J. Immunol. 28 : 4050-4061.

12. Okada, F., Rak, J.W., Croix, B.S., Lieubeau, B., Kaya, M., Roncari, L., Shirasawa, S., Sasazuki, T. and Kerbel, R.S. 1998.

Impact of oncogenes in tumor angiogenesis : Mutant *K-ras* upregulation of VEGF/VPF is necessary, but not sufficient for tumorigenicity of human colorectal carcinoma cells.

Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A. 95 : 3609-3614.

13. Toh, H., Kamikawaji, N., Tana, T., Sasazuki, T. and Kuhara, S. 1998.

Molecular dynamics simulations of HLA-DR4 (DRB1*0405) complexed with analogue peptide : conformational changes in the putative T-cell receptor binding regions.

Protein Engineering 11 : 1027-1032.

14. Ono, T., Zambenedetti, M.R., Yamasaki, K., Kawano, Y., Kamikawaji, N., Ito, H., Sakurai, M., Nishimura, Y., Kira, J., Kanazawa, I. and Sasazuki, T. 1998.

Molecular analysis of HLA class I (HLA-A and-B) and HLA class II (HLA-DRB1) genes in Japanese patients with multiple sclerosis (Western type and Asian type).

Tissue Antigens 52 : 539-542.

15. Sasazuki, T., Juji, T., Morishima, Y., Kinukawa, N., Kashiwabara, H., Inoko, H., Yoshida, T., Kimura, A., Akaza, T., Kamikawaji, N., Kodera, Y. and Takaku, F. 1998.

Effect of matching of class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from an unrelated donor.

New Engl. J. Med. 339 : 1177-1185.

16. Takahashi, A., Ogasawara, K., Matsuki, N., Fujinaga, K., Nakaya, T., Ikuta, K., Auwanit, W., Honda, M., Fukui, Y., Sasazuki, T., Iwabuchi, K. and Onoe, K. 1998.

Development of peptide vaccines inducing production of neutralizing antibodies against HIV-1 viruses in HLA-DQ6 mice.

Vaccine 16 : 1537-1543.

17. Savoie, C.J., Kamikawaji, N., Sudo, T., Furuse, M., Shirasawa, S., Tana, T. and Sasazuki, T. 1998.

MHC class I bound peptides of a colon carcinoma cell line, a Ki-ras gene-targeted progeny cell line and a B cell line.

Cancer Letters 123 : 193-197.

18. Tana, T., Kamikawaji, N., Savoie, C.J., Sudo, T., Kinoshita, Y. and Sasazuki, T. 1998.

A HLA binding motif-aided peptide epitope library : A novel library design for the screening of HLA-DR4-restricted antigenic peptides recognized by CD4⁺ T cells.

J. Human Genet. 43 : 14-21.

総 説

1. 福井宣規, 笹月健彦. 1998.

胸腺内 T 細胞の正の選択における TCR-MHC-ペプチド相互作用.

Molecular Medicine, 臨時増刊号「免疫1998-99」, pp56-64.

2. 福井宣規. 1999.

胸腺 T 細胞の正と負の選択.

遺伝子医学, vol.3, No.1, pp94-100.

3. 福井宣規. 1999.

胸腺内 T 細胞のセレクション.

血液・免疫・腫瘍, Vol.4, No.1, pp41-48.

学会発表

1. Takehiko Sasazuki, Yoshinori Fukui (1998, 11/6).

Single vs multiple peptide-MHC complex to determine T cell repertoire.

国際免疫学会シンポジウム, ニューデリー.

2. 笹月健彦, 福井宣規 (1998, 12/2).

TCR-MHC-peptide interaction in T cell repertoire selection.

第28回日本免疫学会総会シンポジウム, 神戸.

3. 福井宣規, 橋本 修, 大野隆真, 笹月健彦 (1998, 12/2-3).

単一 MHC/ペプチド複合体を発現したトランスジェニックノックアウトマウスにおける臓器特異的自己免疫病変.

第28回日本免疫学会総会, 神戸.

4. 具嶋敏文, 福井宣規, 笹月健彦 (1998, 12/2-3).

可溶性四量体 MHC クラス II /ペプチド複合体を用いた抗原特異的 CD4陽性 T 細胞の同定.

第28回日本免疫学会総会, 神戸.

5. 橋本 修, 福井宣規, 笹月健彦 (1998, 12/2-3).

T 細胞レパトリー形成における自己抗原ペプチドの役割.

第28回日本免疫学会総会，神戸．

6. 福井宣規，橋本 修，笹月健彦（1998，10/8-9）．

T細胞レパトリー形成における自己抗原ペプチドの関与．

京都T細胞カンファレンス，京都．

7. 白澤専二，奥村孝司，笹月健彦（1998，9/30-10/2）．

大腸癌細胞におけるPCR法を利用したサブトラクション法による変異Ki-rasにより発現制御される遺伝子の同定．

第57回日本癌学会大会，横浜．

8. 奥村孝司，白澤専二，笹月健彦（1998，9/30-10/2）．

大腸癌細胞におけるTPA刺激により誘導されるJNK/SAPK活性化の変異Ki-rasによる抑制．

第57回日本癌学会大会，横浜．

9. 白澤専二（1999，1/12）．

罹患同胞対法を用いた自己免疫性甲状腺疾患の疾患感受性遺伝子の解析．

厚生省特定領域疾患調査研究班公開シンポジウム「難病の分子医学」．

10. 白澤専二（1999，1/21）．

Hox11遺伝子ファミリーの発現・機能解析．

平成10年度大阪大学微生物病研究所公開シンポジウム「発生の分子プログラム疾患解明への新たなアプローチ」．