

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。

平成 11 年 4 月より大学院生として、讃井彰一、角田俊之が研究に参加した。また、平成 11 年 4 月より野田繭子が研究補助員として研究に参加した。

A. 免疫系のフレームワーク決定及び免疫制御の分子機構

免疫システムは多様な感染源との相互作用を通して進化してきた生体にとって必須の防御機構である。このため、T 細胞受容体 (TCR) は理論上 10^{15} を越す高度の多様性を獲得し得るが、実際には TCR は胸腺において自己の主要組織適合抗原 (MHC) およびそれと結合した自己ペプチドを同時に認識することによって、この多様性の中から (1) 自己 MHC による拘束性の獲得 (正の選択)、および (2) 自己反応性 TCR の除去 (負の選択)、という二大選択を受け、免疫システムのフレームワークが決定されている。

一方胸腺におけるこの二大選択を経て生き延びた T 細胞は、末梢において自己の MHC と結合した細菌やウイルス由来のペプチドを認識して、量的にも質的にも様々な免疫応答を惹起し、感染防御あるいは逆に自己免疫疾患発症など、生体にとっては正負の両面の機能を有する。

本研究は、胸腺における正および負の選択機構、末梢における MHC 多重遺伝子族による免疫応答の制御機構、をそれぞれ分子レベルで解明し、その理解に立脚して、先鋭的な免疫応答制御法を確立することで、感染症、自己免疫疾患、アレルギー、GvH 病、癌など現代医学が抱える難治性疾患の真の治療法、予防法の確立に資すると共に、生物学的見地から、免疫系の構築とその恒常性維持の分子機構を解明することを目的に研究を進めている。

a. T 細胞レパートリー形成における TCR-MHC / ペプチド複合体相互作用

胸腺内分化過程で、T 細胞は TCR-MHC / ペプチド複合体相互作用の結果、正と負の選択を受け、免疫応答に寄与する T 細胞レパートリーが決定される。我々は、これまでに I-A^b/E 52-68 複合体を単一 MHC クラス II / ペプチド複合体を発現するトランスジェニックノックアウトマウス (Tg-KO) において野生型 I-A^b 分子を発現したマウスのそれとほぼ同程度の多様性をもつ T 細胞レパートリーが形成される一方、この複合体と無関係な特異性を有する TCR 鎖を発現させることでその鎖が高度に制限されることを見出した。この知見は、正の選択においても特異的 TCR-ペプチド相互作用が関与し得ることを示す決定的な証拠を提

供するものである。本年度は、選択に関わる抗原ペプチドの構造がT細胞レパートリー形成に及ぼす影響は明らかとする目的で、E 52-68 の TCR コンタクト部位にあたるアミノ酸残基を置換したアナログペプチドを I-A^b 分子との単一 MHC クラス II / ペプチド複合体として発現する複数系統の Tg-KO を樹立し、その CD4⁺T 細胞分化及び TCR の構造を詳細に解析することで、TCR コンタクト部位のアミノ酸残基の側鎖の大きさや荷電の有無によって、正の選択における抗原ペプチドの関与の程度が異なり、結果として多様性や特異性を異にする T 細胞レパートリーが形成されることを明らかにした。

b. HBsAg ワクチンに対するヒト免疫応答の遺伝的制御機構

健康人の 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 細胞の欠如では説明できない。T 細胞増殖反応が認められるにもかかわらず低抗体産生に至るメカニズムを解明することを目的に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 クローン樹立した。高応答者より得られた T 細胞クローンは、CD4 陽性 TCR 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 型で -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 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 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。

c. 臓器特異的自己免疫疾患モデルマウスの樹立とその解析

単一 MHC クラス II / ペプチド複合体を胸腺において極めて低いレベルで発現する 1 系統のマウスにおいて、CD4⁺TCR T 細胞及びマクロファージの浸潤と脱髄性変化によって特徴づけられる末梢神経炎を自然発症することを見出した。検索した全ての末梢神経においては、その局在や機能にかかわらず、細胞浸潤を認めたが、中枢神経系も含めて他の臓器は正常であった。リンパ節 CD4⁺T 細胞の移入実験、骨髄キメラを用いた解析、単クローン抗体の in vivo 投与あるいは in vitro での T 細胞の機能解析等より、この末梢神経炎は、骨髄由来細胞上の MHC クラス II / ペプチド複合体の低発現に起因する不完全な負の選択の結果生じる自己免疫

病であると考えられた。現在，臓器特異的自己免疫疾患は，臓器特異的自己抗原ペプチドをある特定の MHC 分子が T 細胞に提示することで惹起されるというモデルが一般的である。しかしながら今回の知見は，臓器特異的自己免疫疾患の発症に，臓器特異的ペプチドに対する T 細胞応答は必須ではなく，むしろ T 細胞レパトリー形成に起因する全身性の自己反応性が関与している可能性があることを示している。

一方，HLA-DR2 ハプロタイプを有する多発性硬化症（MS）患者において認められる proteolipid protein（PLP）由来のペプチド（PLP 95-116）反応性 CD4⁺T 細胞の MS 発症における役割を明らかにするために，HLA-DR2 トランスジェニックマウスを用いた解析を行った（国立精神神経センター田平武部長らとの共同研究）。このマウスに PLP95-116 を免疫することで樹立した PLP95-116 特異的 HLA-DR2 拘束性 CD4⁺T 細胞株のうち 1 種類は，HLA-DR2 トランスジェニック RAG2 欠損マウスに移入することで疾患を惹起した。以上の結果は，HLA-DR2 を有する MS 患者において，この HLA に拘束された PLP 反応性 CD4 陽性 T 細胞が疾患発症に関与していることを明らかにしたのみならず，このマウスが今後 MS 研究の新しい材料として極めて有用であることを示している。

d．高親和性可溶 TCR の樹立とその応用

免疫応答は，TCR がそのリガンドである MHC に結合した抗原ペプチドを認識することで惹起される。それ故，TCR-MHC/ペプチド複合体相互作用を標的として抗原特異的に免疫応答を制御することが理論上可能であるが，この相互作用は極めて低親和性であり，特に解離速度（オフレート）が速いため，その実現を困難なものとしている。この点を克服するため，特定の MHC/ペプチド複合体に対して高親和性を有する可溶性 TCR の開発を行った。BIAcore を用いた解析にて，この TCR は，それが認識する MHC/ペプチド複合体に対して，極めて延長したオフレイトを示し，その親和性は約 300 倍上昇していた。また，この可溶性 TCR をマグネティックビーズと組み合わせることで，リガンドとなる MHC/ペプチド複合体を発現した細胞を容易に単離することができた。それ故，この方法論を用いて今後抗原特異的に免疫応答を制御することが可能になると期待される。

e．Motif aided peptide library（MAPL）法を用いた未知抗原ペプチドの同定とその応用

I-A^b/E 52-68 複合体を単一 MHC ペプチド複合体として発現する Tg-KO のリンパ節 CD4⁺T 細胞から野生型 I-A^b 分子に対する反応性を指標に樹立した T 細胞ハイブリドーマのいくつかは，I-A^d 分子に対しても反応性を示す。そこで，選択に関わる自己抗原ペプチドと免疫応答における抗原ペプチドの構造を比較すると共に，免疫応答とアロ MHC 抗原認識における

TCR-MHC / ペプチド複合体相互作用の異同を明らかにする目的で、これらの T 細胞ハイブリドーマが、I-A^b あるいは I-A^d の存在下で認識する抗原ペプチドを、それぞれの MHC に結合するペプチドのモチーフを基に、合成ペプチドライブラリーを作製する方法 (MAPL 法) にて同定した。また、同様の方法論を用いて、I 型糖尿病のモデルマウスである NOD から樹立した CD4⁺T 細胞株が認識する抗原ペプチドモチーフの同定を行った (大阪大学・菊谷仁教授との共同研究)。

f. 新規遺伝子の単離とその機能解析

免疫系の構築及びその恒常性維持において重要な機能を演ずると推測される新規遺伝子 HCH を単離した。現在、HCH を介するシグナル伝達系を解明すると共にその機能の全貌を明らかにすべくノックアウトマウスの樹立も含め、その解析を進めている。

g. Th1, Th2 免疫応答バランスを制御する転写共役因子の解析

末梢リンパ系臓器において抗原刺激を受けた CD4 T 細胞は Th1 あるいは Th2 CD4 T 細胞へと分化し、それぞれに特異的なサイトカインを産生して、細胞性あるいは液生免疫応答を誘導する。この分化に関与する転写因子はいくつか知られているが、これらと相互作用し、転写を制御するタンパク複合体を精製した。この複合体はヒストンアセチル化酵素および非特異的に DNA と結合する 4 種のタンパク質を含んでいた。現在転写制御に関する機能とサブユニットの同定を進めている。

B. 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様な多因子疾患と考えられるが、近年、CA repeat を有する microsatellite marker を用い、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、自己免疫性甲状腺疾患 (バセドウ病、橋本病) および日本人に多い胃がんを対象として、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。

102 組の自己免疫疾患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。現在これらの遺伝子領域をさらに narrowing し、疾病関連遺伝子の同定へと解析を進め

ている。また、胃がん同胞発症例がこれまでに、全国レベルでの検体収集により、87組収集され、MAPMAKER/SIBSによる解析が進行中である。

C. 発がんの分子機構の解析

当部門では、従来より家族性大腸腺腫症および大腸がんをモデルとして、発がんの分子機構の解析を行ってきた。特に、固形腫瘍において、高頻度に認められる変異 K-ras の発がんにおける生物学的意義について、大腸癌細胞株の変異 K-ras を特異的に欠失させたクローンを樹立することにより、詳細な解析を行ってきた。本年度は以下の3つの項目を中心に研究を進めた。

a. 新規がん関連遺伝子の単離・構造・発現解析

変異 K-Ras により発現制御される遺伝子として、XCS1, RG33, WntX, TrapX を単離し、それらの全長鎖 cDNA の塩基配列を決定し、ヒト正常組織、ヒトがん細胞株での発現解析を行った結果、種々のがん細胞株で強発現していることが確認された。その内、WntX に関しては、Wnt16 として発がんに関与する分子として既に報告され、現在は XCS1, RG33 を中心に解析を進めている。特に、XCS1 はマウスの cDNA も単離し、そのアミノ酸配列をヒトと比較した結果、82%の一致を認めた。XCS1 は既存のドメイン構造とホモロジーを持つ部位が存在せず、未知の機能を持つ遺伝子産物である可能性があり、遺伝子欠損マウスの作製により、その正常における機能を解明することを開始した。

b. Epiregulin の発がんにおける機能解析

Epiregulin は EGF ファミリーに属する膜結合型の増殖因子であるが、その発がんにおける役割については未だ報告がなされていない分子である。大腸がん細胞に認められた Epiregulin の強発現が変異 K-ras を欠失させることにより、ほとんど消失することが確認されたので、変異 K-ras を欠失させた HKe3 細胞に Epiregulin を強発現するクローンを樹立し、生物学的・生化学的解析を行った。その結果、ヌードマウスにおける造腫瘍性が回復すること、Epiregulin は膜結合型及び放出型として存在すること、及び TPA 刺激により ectodomain-shedding が起こることを明らかにした。

c. Hox11 遺伝子ファミリーの機能解析

Hox11 (Tlx-1) は急性T細胞性白血病の転座より癌遺伝子として単離されたホメオドメインを有する転写因子である。我々は Hox11 ファミリーである Enx, Rnx の遺伝子欠損マウス

を確立し、機能解析をこれまでに行ってきた。Enx, Rnx とともに神経系に特異的に発現し、その遺伝子欠損マウスは Enx が巨大結腸症を、Rnx が先天性中枢性呼吸不全症を呈することより、神経系の発生・分化に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。現在は、Rnx マウスの呼吸中枢における電気生理学的解析（昭和大学との共同研究）を進める一方、Hox11, Enx, Rnx のトリプル遺伝子欠損マウスを作製することにより、Hox11 ファミリーにおいて機能的相補性が推定される脳神経節における Hox11 ファミリーの機能的解析を行う計画を進行させている。

業績目録

原著論文

1. Kawamura, K., Yamamura, T., Yokoyama, K., Chui, D.H., Fukui, Y., Sasazuki, T., Inoko, H., David, C.D., Tabira, T.
Induction of autoimmune encephalitis by proteolipid protein 95-116-specific T cells from HLA-DR2 (DRB1*1502) transgenic mice.
J. Clin. Invest., in press.
2. Shirasawa, S., Arata, A., Onimaru, H., Roth, K., Brown, G., Horning, S., Arata, S., Okumura, K., Sasazuki, T. and Korsmeyer, S.
Rnx-deficiency results in congenital central hypoventilation.
Nature Genetics, in press.
3. Dilworth, F.J., Fromental-Ramain, C., Yamamoto, K., and Chambon, P.
ATP-driven chromatin remodeling activities and coactivator histoneacetyltransferases act sequentially during transcriptional activation by RAR/RXR heterodimers in vitro.
Molecular Cell, in press.
4. Nishimura, H., Washizu, J., Naiki, Y., Hara, T., Fukui, Y., Sasazuki, T., Yoshikai, Y. 1999.
MHC class II-dependent NK1.1⁺ T cells are induced in mice by Salmonella infection.
J. Immunol., 162, 1573-1581.
5. Sano, T., Yamamoto, K., Fukui, Y., Sasazuki, T. 1999.

Spontaneous clustering of Thy-1 antigens on CD4⁺ CD8⁺ thymocytes lacking TCR engagement by MHC/peptide complexes.

Eur. J. Immunol, 29, 403-412.

6. Okumura, K., Shirasawa, S., Nishioka, M., Sasazuki, T. 1999.
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., 59, 2445-2450.
7. Hansen, J.A., Yamamoto, K., Petersdorf, E., Sasazuki, T. 1999.
The role of HLA matching in hematopoietic cell transplantation.
Rev. Immunogenetics, 1, 359-373.
8. Savoie, C.J., Kamikawaji, N., Sasazuki, T. 1999.
The peptide binding motif of HLA-A*0217.
Immunogenetics, 49, 567-570.
9. Brand, M., Yamamoto, K., Staub, A., and Tora, L. 1999.
Identification of TATA-binding protein-free TAFII-containing complex subunits suggests a role in nucleosome acetylation and signal transduction.
J. Biol. Chem., 274, 18285-18289.
10. Hamaguchi, K., Kimura, A., Seki, N., Higuchi, T., Yasunaga, S., Takahashi, M., Sasazuki, T., Kusuda, Y., Okeda, T., Itoh, K., Sakata, T. 2000.
Analysis of tumor necrosis factor- promoter polymorphism in type 1 diabetes: HLA-B and -DRB1 alleles are primarily associated with the disease in Japanese.
Tissue Antigens, 55, 10-16.
11. Kodera, Y., Morishima, Y., Kato, S., Akiyama, Y., Sao, H., Matsuyama, T., Kawa, K., Sakamaki, H., Nakagawa, S., Hirabayashi, N., Dohji, H., Okamoto, S., Hiraoka, A., Gondo, H., Tsuchida, M., O H, Harada, M., Asano, S., Juji, T., Sasazuki, T., and Takaku, F/ for the Japan Marrow Donor Program. 1999.
Analysis of 500 bone marrow transplants from unrelated donors (UR-BMT) facilitated by the Japan Marrow Donor Program: confirmation of UR-BMT as a standard therapy for patients with leukemia and aplastic anemia.

- Bone Marrow Transplantation, 24: 995-1003,.
12. Djoulah, S., Busson, M., Sasazuki, T., Maillere, B., Yasunaga, S., Kimura, A., Charron, D., Hors, J. 1999.
A new predictive model for insulin-dependent diabetes mellitus susceptibility based on combinations of molecular HLA-DRB1 and HLA-DQB1 pockets.
Tissue Antigens, 54, 341-348.
 13. Juji, T., Watanabe, Y., Ishikawa, Y., Fujiwara, K., Tonami, H., Tanaka, H., Satake, M., Akaza, T., Tadokoro, K., Koderu, Y., Sasazuki, T., Morishima, Y., Takaku, F. 1999.
Human platelet alloantigen (HPA)-5a/b mismatch decreases disease-free survival in unrelated bone marrow transplantation.
Tissue Antigens, 54, 229-234.
 14. Allgayer, H., Wang, H., Shirasawa, S., Sasazuki, T., Boyd, D. 1999.
Targeted disruption of the K-*Ras* oncogene in an invasive colon cancer cell line down-regulates urokinase receptor expression and plasminogen-dependent proteolysis.
Brit. J. Cancer, 80, 1884-1891.
 15. Matsuki, N., Ogasawara, K., Takami, K., Namba, K., Takahashi, A., Fukui, Y., Sasazuki, T., Iwabuchi, K., Good, R.A., Onoe, K. 1999.
Prevention of infection of influenza virus in DQ6 mice, a human model, by a peptide vaccine prepared according to the cassette theory.
Vaccine, 17, 1161-1168.
 16. Yoshitake, S., Kimura, A., Okada, M., Yao, T., Sasazuki, T. 1999.
HLA class II alleles in Japanese patients with inflammatory bowel disease.
Tissue Antigens, 53, 350-358.
 17. Date, Y., Seki, N., Kamizono, S., Higuchi, T., Hirata, T., Miyata, K., Ohkuni, M., Tatsuzawa, O., Yokota, S., Joo, K., Ueda, K., Sasazuki, T., Kimura, A., Itoh, K., Kato H. 1999.
Identification of a genetic risk factor for systemic juvenile rheumatoid arthritis in the 5'-flanking region of the TNF gene and HLA genes.
Arthritis & Rheumatism, 42, 2577-2582.

学会発表

1. 笹月健彦, 福井宣規. (1999, 6-26-7/1).
'Diversity' versus 'specificity' of T cell repertoire selected by a single peptide-MHC complex.
日米免疫セミナー, サンフランシスコ.
2. 笹月健彦, 福井宣規. (2000, 1/24).
How peptide/MHC complex shapes the T cell repertoire in the thymus?
第2回アジア・オセアニア免疫学会, バンコク.
3. 笹月 健彦, 福井宣規. (1999, 12/7-10).
MHC の多型性および TCR の多様性と寄生体の戦略.
第22回日本分子生物学会年会, 福岡市.
4. 笹月健彦. (1999, 9/29-10/1).
免疫システム枠組み決定機構とがん免疫.
第58回日本癌学会, 広島市.
5. 福井宣規, 笹月健彦. (1999, 10/8).
T細胞レパトリー選択と自己免疫疾患.
第27回日本臨床免疫学会総会, 宇都宮市.
6. 笹月健彦(代表), 文部省「罹患同胞対法を用いた胃がん関連遺伝子の解明」班
(1999, 9/29-10/1).
罹患同胞対法および相関解析による胃がん発症関連遺伝子座の同定.
第58回日本癌学会, 広島市.
7. 綿屋洋, 上川路信博, 中西洋一, 富山浩一, 原信之, 笹月健彦. (1999, 9/29-10/1).
B細胞株にパルスされた癌関連抗原決定基の結合及び解離に関する検討.
第58回日本癌学会, 広島市.
8. 奥村幸司, 白澤専二, 笹月健彦. (1999, 9/29-10/1).
ヒト大腸癌細胞株における変異 Ki-Ras による SEK1-JNK のシグナル伝達制御機構の解析.
第58回日本癌学会, 広島市.
9. 白澤 専二, 奥村 幸司, 馬場 賀, 笹月 健彦. (1999, 9/29-10/1).
大腸癌細胞を用いた変異 Ki-Ras により発現制御される遺伝子の単離機能解析.
第58回日本癌学会, 広島市.

10. 馬場 賀, 白澤 專二, 奥村 幸司, 笹月 健彦. (1999, 9/29-10/1) .
活性化 Ki-Ras により発現制御される新規遺伝子 XCS1 の同定・発現解析 .
第 58 回日本癌学会, 広島市 .
11. 笹月健彦, 十字猛夫, 猪子英俊, 森島泰雄, 赤座達也, 佐治博夫, 絹川直子, 能瀬善明,
上川路信博, 山本健, 小寺良尚. (1999, 12/1-3) .
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 —厚生科学研究感覚器障害
及び免疫・アレルギー等研究事業「造血細胞移植と免疫応答に関する研究」
第 29 回日本免疫学会, 京都市 .
12. 川村和之, 山村隆, 福井宣規, 笹月健彦, 猪子英俊, 田平武. (1999, 12/1-3) .
HLA-DR2 トランスジェニックマウスにおけるヒト myelin basic protein と proteolipid
protein に対する T 細胞応答の解析 .
第 29 回日本免疫学会, 京都市 .
13. 吉田謙二, 上川路信博, 山本健, Cristian Munz, 中野直子, Hans-Georg Rammensee ,
笹月健彦, 岸本忠三, 菊谷仁. (1999, 12/1-3) .
NOD マウス由来 I-A⁹⁷ 拘束性脾島反応性 T 細胞が認識するペプチドモチーフの決定 .
第 29 回日本免疫学会, 京都市 .
14. 前田亜希子, 大黒浩, 前田忠郎, 鍋田裕樹, 佐藤卓, 西村泰治, 笹月健彦, 佐藤昇志.
(1999, 12/1-3) .
癌関連網膜症における HLA-A24 拘束性自己抗原ペプチドを用いた腫瘍傷害性 CTL 誘
導 .
第 29 回日本免疫学会, 京都市 .
15. 大野 隆真, 福井 宣規, 讃井 彰一, 広川 勝 , 笹月 健彦. (1999, 12/1-3) .
胸腺での T 細胞レパトリー形成が末梢の免疫応答に及ぼす質的影響 .
第 29 回日本免疫学会, 京都市 .
16. 西方 宏昭, 上川路 信博, 福井 宣規, 笹月 健彦. (1999, 12/1-3) .
単一 MHC クラス II/ペプチド複合体によって形成される T 細胞レパトリーの機能的
多様性の解析 .
第 29 回日本免疫学会, 京都市 .
17. 福井 宣規, 大野 隆真, 讃井 彰一, 広川 勝 , 笹月 健彦. (1999, 12/1-3) .
選択に関わる抗原ペプチドの構造によって影響される T 細胞レパトリーの多様性と特
異性 .
第 29 回日本免疫学会, 京都市 .

18. 笹月 健彦, 上川路信博, 山本健, 十字猛夫, 赤座達也, 猪子英俊, 森島泰雄, 佐治博夫, 絹川直子, 能瀬善明, 小寺良尚. (1999, 11/17-19) .
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 —厚生科学研究, 感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業「造血細胞移植と免疫応答に関する研究」共同研究—
第44回日本人類遺伝学会, 仙台市 .
19. 福井 宣規, 橋本 修, 大野 隆真, 笹月 健彦. (1999, 11/17-19) .
単一 MHC クラス II/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 .
第44回日本人類遺伝学会, 仙台市 .
20. 白澤専二, 酒井健司, 山本健, 笹月健彦, 石川直文, 伊藤国彦, 玉井一, 隈寛二, 赤水尚史, 谷村雅子. (1999, 11/17-19) .
罹患同胞対法による自己免疫性甲状腺疾患の疾患感受性遺伝子座の同定 .
第44回日本人類遺伝学会, 仙台市 .
21. 山本健, 笹月 健彦, 文部省がん特定領域「罹患同胞対法を用いた胃癌関連遺伝子の解明」班班長. (1999, 11/17-19) .
罹患同胞対法を用いた胃癌関連遺伝子座の同定(第一報) —文部省がん特定領域「罹患同胞対法を用いた胃癌関連遺伝子の解明」班共同研究 —
第44回日本人類遺伝学会, 仙台市 .
22. 藤英博, Christopher J. Savoie, 上川路信博, 笹月健彦, 久原哲. (1999, 12/7-10) .
HLA-A2 分子のアミノ酸置換による結合ペプチドのモチーフ変化の分子機構: アンカー残基としてのプロリン .
第22回日本分子生物学会年会, 福岡市 .