

[006]九州大学生体防御医学研究所年報 : 1991年

<https://hdl.handle.net/2324/2195856>

出版情報 : 九州大学生体防御医学研究所年報. 6, pp.1-, 1992. Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University

バージョン :

権利関係 :



遺伝学部門

Department of Genetics

当部門では、ヒトを対象として、その正常および異常な遺伝形質を分子レベルで解明し、医学の進展に寄与することを目的とする。このため免疫遺伝学、癌、原因不明の遺伝子病の各分野において研究を行った。

人事異動は次のとおりである。柳川右千夫は平成3年3月より、米国シティオブホープ研究所遺伝生化学部門に留学した。平成3年4月より、山本健、古瀬正徳、問田望が大学院生として研究に参加した。また研究生として森一博が平成3年1月より、濱島廣、藤田由香里が平成3年4月より研究に参加している。また久大3内科より西宏文、原田晴仁が、広大2外科より星野修司が、東京医歯大3内科より吉田雅幸、金子英司が、それぞれ当部門において共同研究を行った。

A. HLA による免疫応答の遺伝的制御機構の解析

HLA あるいはこれと密に連鎖した遺伝子による免疫応答性ないし疾病感受性・抵抗性の個体差の発現機序に関して研究を進展させた。実験系としては、従来の研究により免疫低応答性が HLA と連鎖した単純優性遺伝形質であることが明らかになっている、溶連菌細胞壁抗原 (SCW) に特異的なヒト末梢血 T 細胞増殖反応を中心に研究を進展させた。また特定の HLA-DR ないし DQ 対立遺伝子を発現したトランスジェニックマウスを作製し、これらマウスにおける T 細胞レパートリーと免疫応答性の変化を解析することで、*in vivo* における HLA による免疫応答調節機構を解明するための動物モデルを確立した。

A. a. SCW 低応答者より得られた自己反応性細胞傷害 CD8⁺T 細胞 (HYCD8) の解析 (吉住秀之, 上川路信博, 西村泰治, 笹月健彦)

前年度までに樹立した自己反応性 CD8⁺T 細胞株の免疫抑制活性の機序についてさらに解析を進めた。その結果、HYCD8 は自己の抗原提示細胞を傷害することにより、SCW 特異的 CD4⁺T 細胞の増殖を抑制していると考えられた。

⁵¹Cr を用いた細胞傷害活性試験の結果、HYCD8 はリンパ球培養上清中の液性因子存在下のみ、自己の単核球、B 細胞を傷害した。しかし、SCW 特異的 CD4⁺細胞に対してはその上清存在下でも傷害活性を示さなかった (表 1)。単核球、B 細胞のパネルを用いて検討した結果、HYCD8 は HLA-Bw52 または Bw54 分子を発現する標的細胞を傷害することが示された (図 1)。

HYCD8 の細胞傷害活性に及ぼす影響は既存のリンホカインでは代替できなかったため、リンパ球培養上清から液性因子の精製を現在行なっている。

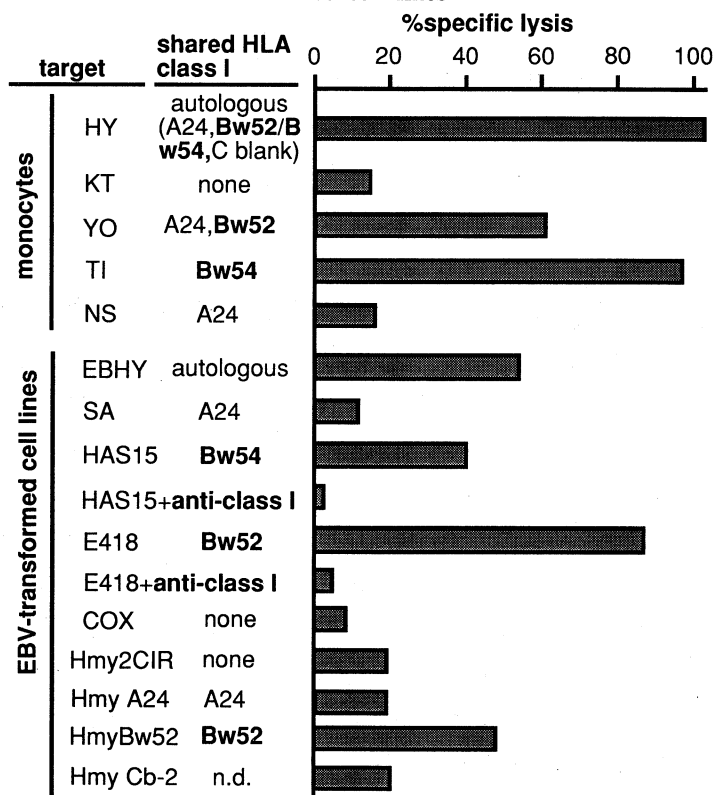
表 1. Cytotoxic activity of HYCD8 in the presence or absence of SFCA

Target cells	SFCA	Percent specific lysis ^a					
		E/T ratio					
		20/1	10/1	5/1	2.5/1	1.25/1	0.6/1
HY monocyte	+	99.2	81.8	44.5	27.3	13.9	12.4
	—	0.2	0	0	0	0	0
EB-HY	+	N.E.	44.5	36.8	13.0	6.5	6.3
	—	0.1	0.3	1.0	0	0	0
HY DQw6-restricted	+	0.4	0.2	0.6	0.2	0	0
CD4 ⁺ T cell line	—	0.7	0	0	N.E.	N.E.	N.E.
HY DR4-restricted	+	0.5	0	0	0	0	0
CD4 ⁺ T cell line	—	0.3	0.2	3.3	N.E.	N.E.	N.E.
K562	+	N.E.	1.7	7.6	4.4	4.1	1.8
K562+anti-CD3 mAb ^b	—	N.E.	51.0	50.9	35.6	16.5	16.7

a ⁵¹Cr-labeled target cells were incubated with HYCD8 for 6 h in the presence or absence of SFCA. Values given represent the median of triplicate determinations.

b Anti-CD3 mAb (OKT3) was added at a final concentration of 1/200 dilution of ascites. N.E.; not examined

图 1 HLA-B restricted cytotoxic activity of autoreactive CD8 T cells directed against panel of monocytes and EBV-transformed cell lines



A. b. 溶連菌M蛋白のT細胞エピトープの同定（上川路信博，藤田由香里，西村泰治，笹月健彦）

昨年までに，溶連菌細胞壁抗原に対する免疫低応答性とHLA-DQw6との相関を明らかにし，また，DQに拘束されたSCW特異的T細胞は低応答者にのみ認められるのに対し，DRに拘束されたSCW特異的T細胞は，低応答者でも高応答者でも認められることを明らかにしてきた．本年度は，これらのT細胞株の認識するエピトープをM12蛋白由来の合成ペプチド，リコンビナントM12蛋白を用いて同定した．合成ペプチドは，M12蛋白のA，B領域とC領域の一部を10-11merづつオーバーラップさせながら20-25merの長さのペプチドを30個合成した（表2）．DQw6に拘束されたSCW特異的T細胞株は，30個の合成ペプチドのうち，M12（345-365）に対してのみ，SCW同様強い増殖反応を示した．DPcp63に拘束されたT細胞は，M12（112-136）に対し，SCW同様強い増殖反応を示した．これに対し，DR2，DR4に拘束された，SCW特異的T細胞株は，30個のペプチドのいずれとも，また，リコンビナントM12蛋白（AB領域およびC領域）に対しても増殖反応を示さなかった（図2）．M12（345-365）は末梢血リンパ球に対しても，DQw6（DQA1*0103，DQB1*0601）陰性者に比べDQw6（DQA1*0103，DQB1*0601）陽性者で，有意に高い増殖反応を惹起した．従って，M12（345-365）は，DQw6に結合し，DQw6に拘束されたT細胞を強く活性化すると考えられた（図3）．今後，DRに拘束されたT細胞のT細胞エピトープを同定し，DR，DQ分子の機能的差異について検討していく予定である．

表2．溶連菌M蛋白合成ペプチド

M12(1- 25)	DHSDLVAEKQRLEDLGQKFERLKQR
M12(15- 36)	LGQKFERLKQRSELYLQQYYDN
M12(26- 46)	SELYLQQYYDNKSNKYKGDWY
M12(37- 59)	KSNKYKGDWYVQQLKMLNRDLEQ
M12(50- 72)	LKMLNRDLEQAYNELSGEAHKDA
M12(62- 83)	NELSGEAHKDALGKLGIDNADL
M12(73- 96)	LGKLGIDNADLKAKITELEKSVEE
M12(86-107)	KITELEKSVEEKNDVLSQIKKE
M12(97-120)	KNDVLSQIKKELEEAEEKDIQFGRE
M12(112-136)	EKDIQFGREVHAADLLRHKQEIAEK
M12(128-151)	RHKQEIAEKENVSKLNGELQPLK
M12(141-162)	SKENGELQPLKQKVDETDRNLQ
M12(152-175)	QKVDETDRNLQKEKQKVLSEQQQL
M12(165-187)	KQKVLSEQQQLAVTKENAKKDFE
M12(177-200)	VTKENAKKDFELAAEGHQLADKEY
M12(190-212)	ALGHQLADKEYNAKIAELESKLA
M12(202-225)	AKIAELESKLADAKKDFELAALGH
M12(216-239)	KDFELAALGHQHAHNEYQAKLAEK
M12(229-253)	HNEYQAKLAEKDGQIKQLEEQKQIL
M12(243-266)	IKQLEEQKQILDASRKGTARDLEA
M12(256-279)	SRKGTARDLEAVRQAKKATEAELN
M12(269-292)	QAKKATEAELNNLKAELAKVTEQK
M12(282-300)	KAELAKVTEQKQILDASRK
M12(290-308)	EQKQILDASRKGTARDLEA
M12(301-324)	GTARDLEAVRKAKAVEAANKQLEE
M12(315-338)	VEAALKQLEEQNKISEASRSLRRD
M12(326-345)	NKISEASRKGLRRDLTSRE
M12(335-355)	GLRRDLTSREAKKQVEKDLA
M12(345-365)	AKKQVEKDLANLTAELDKVKE
M12(366-386)	EKQISDASRQGLRRDLDSRE

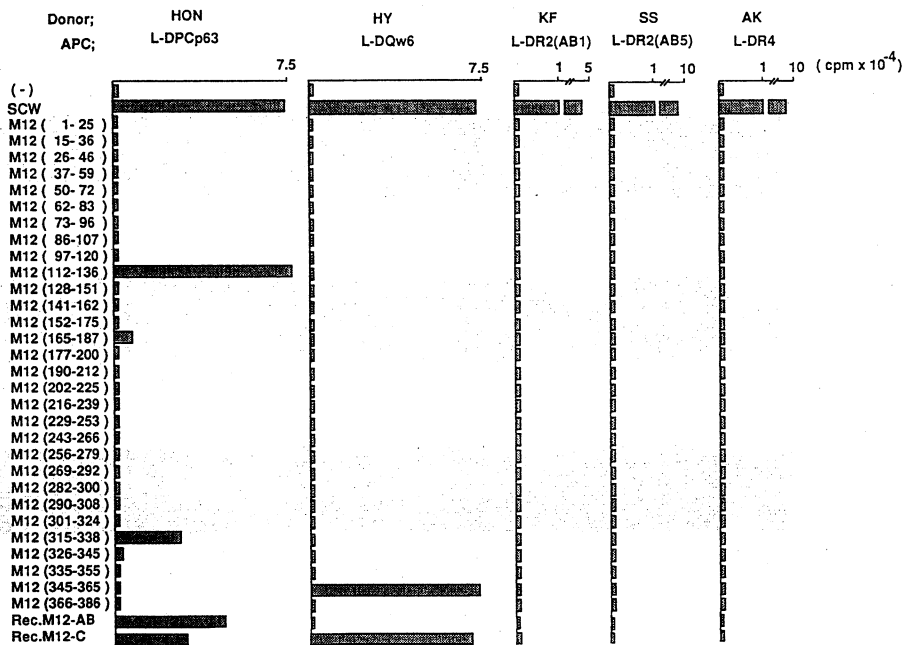


図2 DPcp63 (DPA1*0201, DPB1*0901), DQw6 (DQA1*0103, DQB1*0601), DR4 (DRB1*0405), DR2 (DRB1*1502), DR51 (DRB5*0102) に拘束された SCW 特異的 T 細胞株のリコンビナント M12 蛋白 (Rec-AB; リコンビナント M12 蛋白-AB 領域, Rec-C; リコンビナント M12 蛋白-C 領域) および, M12 蛋白由来の合成ペプチドに対する反応性。それぞれの抗原は $10 \mu\text{g/ml}$ で, 各クラス II 分子を抗原提示細胞として, ^3H -チミジンの取り込みで T 細胞増殖反応を測定した。測定は, トリプlicateで行ない, ばらつきは, $\pm 10\%$ 以内だった。

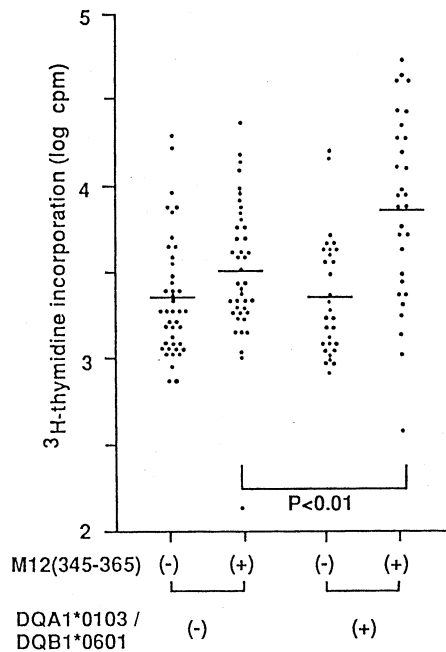


図3 DQw6 (DQA1*0103, DQB1*0601) の陽性のドナー10名と陰性のドナー14名の M12 (345-365) に対する免疫応答性。測定はトリプlicateで行ない全ての値を示した。

A. C. A群12型溶連菌M蛋白質 (M-12) の構造解析 (森 一博, 木村彰方, 上川路信博, 西村泰治, 笹月健彦)

教室では, 長年にわたってヒト末梢血リンパ球のA群12型 β 溶連菌 SS95/12株に由来する細胞壁抗原 (SCW) に対する免疫応答を解析してきた. SCW の主成分はM蛋白であることが明らかになったため, M遺伝子 (M-12) をクローニングし, 塩基配列の決定ならびに組み換えM蛋白の作製を行い, エピトープ解析に供した.

1. M-12遺伝子の塩基配列の決定

既に Robbins ら¹⁾により報告された CS24株由来の M-12遺伝子の塩基配列を参考に, PCR 法を用いて, A群12型 β 溶連菌 SS95/12株の M-12遺伝子を増幅した後, direct sequence 法により塩基配列を決定した.

その結果, 表3の如く, SS95/12株に由来する M-12遺伝子では, CS24株と比較して9ヶ所で塩基の変異が認められ, その結果, 6個のアミノ酸に変異を生じた.

特に, C領域の6ヶ所の変異の内, 5ヶ所は M-5遺伝子の塩基と, 4ヶ所は M-24および M-6遺伝子の塩基と一致した.

表3. M12遺伝子塩基配列の比較

A B 領域	cs24株 (Robbinsら ¹⁾)		ss95/12株
	塩基番号 2333	A	del
領域	2339	A	del
	2347	A	del
	2432	A	G
C 領域	2644	C	G
	2732	G	A
	2788	T	A
	2921	A	G
	2966	G	A

1) J. C. Robbins et al., J. Bacteriol. 169, 5633 (1987)

2. 組み換え M-12蛋白の作製

上記の M-12遺伝子を AB 領域と C 領域に分け、各々を蛋白発現ベクター-pIH821 (E. coli host は TB-1) に組み換え、マルトース結合蛋白 (MBP) との融合蛋白を発現させ、affinity column を用いて組み換え M-12蛋白を精製した。

Western blot 法で、C 領域は抗 M 蛋白 C 領域モノクローナル抗体 (10B6) と、AB 領域は家兎抗 M-12血清と反応し、組み換え蛋白が確かに M 蛋白であることを確認した。

図には、このようにして作製した MBP-M12 (C 領域) 融合蛋白の SDS-PAGE および Western blot を示す。

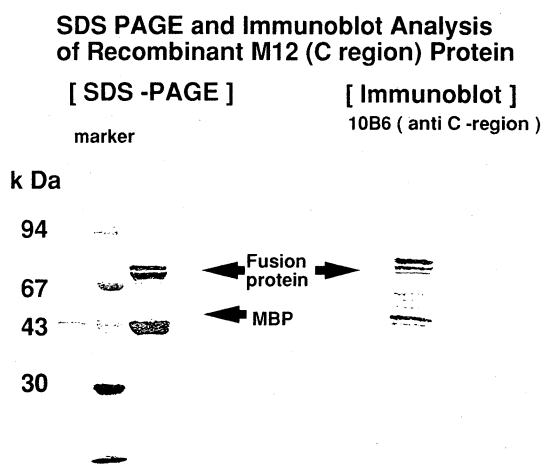


図 4. 組み替え M12 蛋白の電気泳動像

A. d. 溶連菌細胞壁抗原 (SCW) と HLA-DR4 とを認識する T 細胞株に特異的に反応するモノクローナル抗体 R1-21 の解析 (岡本安弘, 濱島廣, 上川路信博, 木村彰方, 西村泰治, 笹月健彦)

我々は、HLA-DR4 並びに DQw6 に拘束され、SCW に特異的な CD4 陽性の T 細胞株をマウスに免疫し、その脾細胞をマウスのミエローマ細胞 P3X-63-U1 と細胞融合させハイブリドーマを作製し、HLA の拘束性により T 細胞の細胞表面抗原に差を生ずるかを検討した。その過程にて DR4 拘束性の T 細胞株にのみ反応するモノクローナル抗体 R1-21 を得た。R1-21 は健常人の末梢血 T リンパ球とも数 % の反応性を有し、I を用いた免疫沈降では抗 T 細胞レセプター抗体と同様のパターンを得たため、ある特定の V、あるいは D、J ファミリーに特異的に反応する抗 TCR イデオタイプ抗体であると推測された。そこで、T 細胞レセプターの V 領域に特異的なプライマーと C 領域のプライマーを用い PCR を行ったがその特異性が決定されなかったため、現在迄報告のない新しいファミリーとして、インバース PCR 法を用いその特異性を決定しているところである。

B. HLA クラスII分子と発現するトランスジェニックマウスの作製とこれを用いた免疫応答支配の遺伝的制御に関する研究

昨年度までに樹立した HLA-DQw6 トランスジェニックマウスを用いた SCW 抗原への免疫応答性の解析を進展した。さらに HLA-DR α , HLA-DR β , HLA-DQw4 分子をそれぞれ発現したトランスジェニックマウスの作製と免疫遺伝学的解析を行った。

B. a. HLA-DQw6 トランスジェニックマウスを用いた DQ 特異的溶連菌スーパー抗原の精製及びその生物活性の解析 (須藤 徹, 西村泰治, 上川路信博, 笹月健彦)

HLA-DQw6 トランスジェニック C57BL/6 マウス (DQw6-B6) は, M 蛋白を主成分とする溶連菌細胞壁抗原 (SCW) への免疫応答を獲得したことをこれまでに報告してきた。今日さらに, DQw6 分子に結合し T 細胞を活性化する M12 蛋白配列に含まれる 21 アミノ酸よりなるペプチドを合成し, このペプチドに対して DQw6-B6 が DQw6-B6 に拘束された免疫応答を獲得していることを確認した (図 5)。一方 M6 及び M12 溶連菌をペプシンによって限定分解することにより得られる抗原 (pepM6, pepM12) が, マウスクラス II に比べ HLA-DQw6 に対し非常に強い親和性を有するスーパー抗原であることが, 以下の観察により明らかとなった。① pepM6, pepM12 は感作されていない DQw6-B6 の T 細胞を増殖させこれは抗 DQ モノクローナル抗体で抑制されるが, B6 の T 細胞はほとんど増殖しない。② B6 より得た T 細胞は DQw6-B6 由来の抗原提示細胞の存在下に, pepM6, pepM12 に対して増殖反応を示す。③ pepM6 で増殖する T 細胞はマウスにおいて TCRV β 8 の増加がみられる。pepM12 に関しても, 同定できていないが特定の TCRV β が増加している可能性が, 強く示唆される (表 4)。現在 pepM12 の精製を進めている

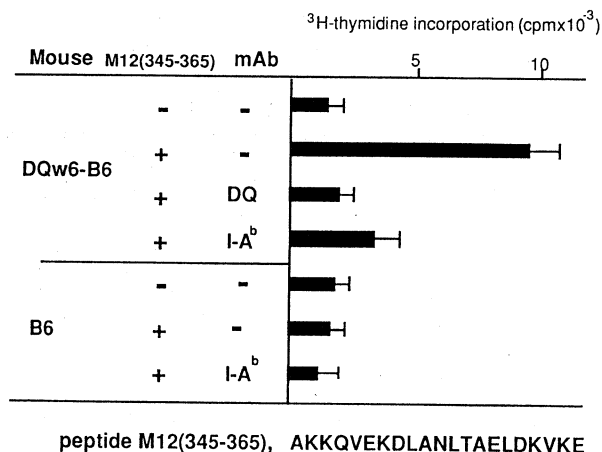


図 5 Acquisition of immune responsiveness to Streptococcal M12 (345-365) peptide and inhibition of proliferative response of T cells to M12 (345-365) by anti-DQ or anti-I-A^b mAb in DQw6-B6 mice

るが、イオン交換クロマトグラフィ、ゲルろ過、逆相カラムにより、活性のあるスーパー抗原は、塩基性、分子量10～20kDaの蛋白であり、ほぼ単離できつつある（図6）。今後アミノ酸配列の同定を行ない、さらに、溶連菌感染症における宿主の免疫応答にどのような役割を演じているか検討する予定である。

表4. TCRV β -specific proliferation of murine T cells
in response to pepM12 and pepM6

stimulus mAb	%positive T cells				
	before stimulation	SEA	pepM12 (4d culture)	pepM12 (long term culture)	pepM6 (4d culture)
V β 3(Kj25)	5.9	27.0	6.2	0.0	1.2
V β 5(MR9-4)	3.2	0.7	5.2	0.2	0.4
V β 6(RR4-7)	9.1	0.2	2.9	1.3	0.6
V β 8(F23.1)	25.8	4.0	12.9	0.1	42.1
V β 9(MR10-2)	0.9	0.0	0.8	0.4	0.1
V β 11(RR3-15)	6.5	23.2	2.6	1.1	1.2

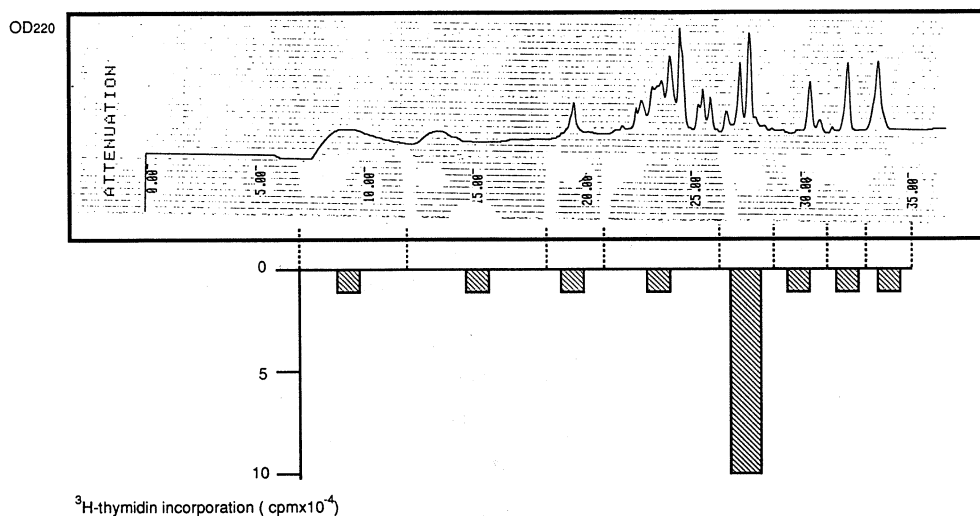


図6 RPC C4-HPLC profile of partially purified Streptococcal superantigen (fraction Q1G3) derived from pep M12, and proliferative response of unprimed DQw6-B6 spleen cells to each fractions

B. b. HLA-DRA 遺伝子の発現を異にする 3 系統のトランスジェニックマウスにおける免疫制御機構の解析 (福井宣規, 山本 健, 江崎幸雄, 木村彰方, 西村泰治, 笹月健彦)

HLA-DRA ゲノム遺伝子を導入した 3 系統のトランスジェニックマウスを樹立した. ノザンブロット法にて, I-A α の遺伝子の転写産物は, 胸腺, 脾, 肺においていずれの系統も同程度に観察された. DRA 遺伝子の転写産物は系統24において胸腺, 脾, 肺に認められ, 系統60においては胸腺と痕跡程度脾に認められたが, 系統30においては胸腺のみに確認された. FACS 及び免疫組織染色にて, 系統24は胸腺上皮細胞, B 細胞, マクロファージ, 樹状細胞上に DR α E β 分子の発現を認め, 系統60においては, 胸腺上皮細胞と IL-4 処置にて一部の B 細胞あるいはマクロファージにその発現が観察された. しかしながら, 系統30においては DR α E β 分子は胸腺上皮細胞にのみ発現を認め, IL-4, IFN- γ による処置にても骨髓由来免疫担当細胞上にその発現を観察し得なかった. 系統24と系統60の脾細胞は, T 細胞ハイブリドーマに対する抗原提示能を有していたが, 系統30の脾細胞においては認められず, 機能的にも, 骨髓由来免疫担当細胞上の DR α E β 分子の発現は検出限界以下と考えられた. しかしながら, いずれの系統においても自己反応性 T 細胞の欠失は, ほぼ同程度に認められた. このことは, 骨髓由来免疫担当細胞上に発現された MHC クラス II 分子のみならず, 胸腺上皮細胞上に発現された MHC クラス

	24		30	60
	F homo or M	F hemi		
<u>integration site of the DRA gene</u>	X	X	AC	AC
<u>expression of DRαEβ molecules</u>				
<u>thymus</u>				
medulla	+	+	+	+
cortex	+	+	+	+
<u>periphery</u>				
B cell	+	+	—	+ ³⁾
macrophage	+	+	—	±
dendritic cells	+	+	—	±
] large variance in the proportion of DR α E β positive cells				
<u>immunological function</u>				
antigen presentation	+++	ND	±	+
Ab production	++	+— ± ¹⁾	—	+
negative selection	+	+— ± ²⁾	+	+

1) no correlation with the proportion of DR α E β positive spleen cells

2) correlation with the proportion of DR α E β positive spleen cells

3) heterogeneous

図 7 Summary of three lines of HLA-DRA transgenic mice

II分子自己反応性T細胞の欠失に寄与し得ることを示唆する。このトランスジェニックマウスは、各免疫担当細胞上に発現されたMHCクラスII分子のin vivoにおける機能分担を明らかにする上で有用なモデルになると思われる(図7)。

B. c. HLA-DR2, DR4分子を発現したトランスジェニックマウスの樹立(福井宣規, 江崎幸雄, 山本 健, 木村彰方, 西村泰治, 笹月健彦)

HLA-DR2 β およびHLA-DR4 β 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを樹立した。先に樹立したHLA-DRA トランスジェニックマウスと交配しHLA-DR2, DR4分子の発現を脾細胞において確認した。現在これらの分子の機能を検討中である。

B. d. H-2^q ホモ接合体マウスにおけるDRの分子の機能的発現(山本 健, 福井宣規, 江崎幸雄, 木村彰方, 西村泰治, 笹月健彦)

我々は、既にC57BL/6マウスにて樹立したDRA トランスジェニックマウス(DRA-B6)において、DRの分子が異種混合アイソタイプDR α E β 分子として発現し、MHCとして機能し得ることを報告した。今回、このDR α -B6マウスをE β 分子の発現を欠く、DBA/1マウスに戻し交配し、サザンブロット法にてDRA遺伝子の存在を確認した。DRA-H-2^{q/q}マウスにおいても、DRの分子が細胞表面に発現することを明らかにした(図1)。このマウスにおいて、Mls-1^a反応性T細胞レパトアの完全欠失を認め(図8), DR α 分子がMls-1^a抗原を提示し、T

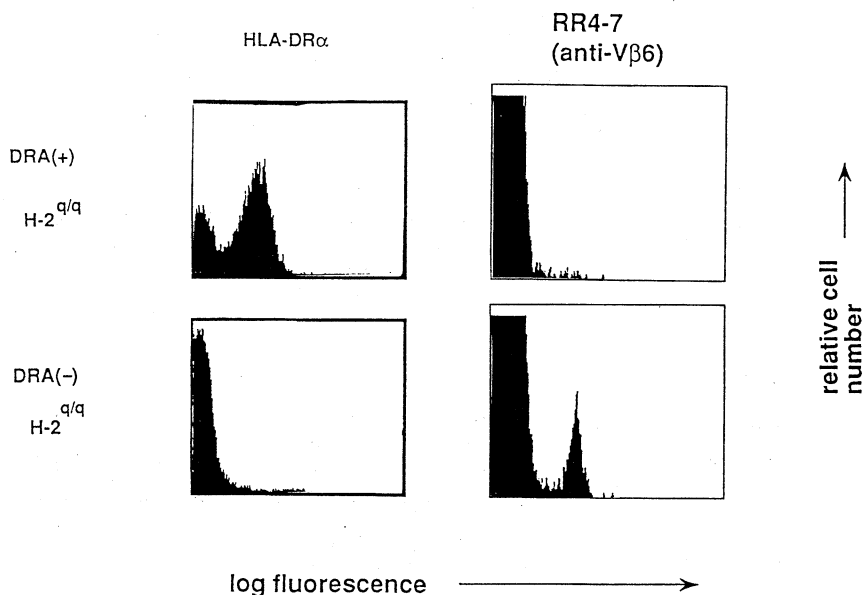


図8 DRA-H-2^{q/q} mice express DR α molecule on spleen cells and V β 6-positive LN T cells are clonally deleted in these mice completely.

細胞の負の選択に関与することが示唆された。又、q ハプロタイプのマウスはコラーゲン誘導性関節炎 (CIA) を高率に発症するハプロタイプとして知られており、その発症に Mls-1^a 反応性 T 細胞の関与が示唆されているが、DRA-H-2q/q マウスにおいて、CIA の発症はコントロールマウスと差を認めず、Mls-1^a 反応性 T 細胞レパトアの完全欠失は、CIA の発症を抑制しなかった (図 9)。

DRA-H-2q/q マウスにおいては DR α A β ^a 分子の発現が考えられ現在検討中である。

Mice	Incidence	Day of onset	Arthritic index (Mean $\pm$ SEM)
DRA(+)-H-2 ^q	5/7	39.2	5.6 $\pm$ 1.2
DRA(-)-H-2 ^q	6/6	37.3	3.6 $\pm$ 0.8

図 9 Incidence, onset and severity of arthritis in transgenic mice

B. e. C57BL/6 マウスに導入された HLA-DQw4 遺伝子の機能的発現 (江崎幸雄, 福井宣規, 山本健, 木村彰方, 西村泰治, 笹月健彦)

DR4-DQw4-Dw15 ハプロタイプ EB-YT よりクローニングした HLA-DQw4A 遺伝子を C57BL/6 (B6) に導入したトランスジェニックマウス (DQw4A-B6) と DQw4B 遺伝子を B6 に導入したトランスジェニックマウス (DQw4B-B6) を交配させ、DQw4A 及び DQw4B 両遺伝子を発現したトランスジェニックマウス (DQw4AB-B6) を昨年樹立した。本年度は、そのトランスジェニックマウスにおける DQw4 分子の機能を解析した。DR2-DQw6-Dw12 ハプロタイプのホモ接合体である EB-TOK または DR4-DQw4-Dw15 ハプロタイプのホモ接合体である EB-YT を B6 及び DQw4AB-B6 に免疫し、DQw4 及び DQw6 分子に対する抗体産生を L 形質転換細胞を用いて検討した。B6 が DQw4, DQw6 のいずれに対しても抗体を産生するのに対して、DQw4AB-B6 は DQw6 に対しては抗体を産生するが、DQw4 には抗体産生を認めなかった。これらは DQw4AB-B6 が DQw4 分子に対する免疫寛容を獲得しており、DQw4 分子と DQw6 分子の識別が可能であることを示唆する。また、DQw4AB-B6 の脾細胞は DQw4 分子の発現が非常に微量であるのに、ペプシン処理した溶連菌 M12 蛋白 (pepM12) に対して未免疫で強い増殖反応を示し、B6 は増殖反応を示さなかった。この pepM12 に対する増殖反応は DQw4A-B6 でも認められたが、その反応は DQw4AB-B6 の場合に比べ弱かった (図10)。これらは、pepM12 が DQ α 鎖と T 細胞レセプターに作用し T 細胞を活性化したことを示唆し、DQw4AB-B6 に発現した DQw4 分子

が溶連菌スーパー抗原 (pepM12) に対するリガンドとして機能することを示すものである。

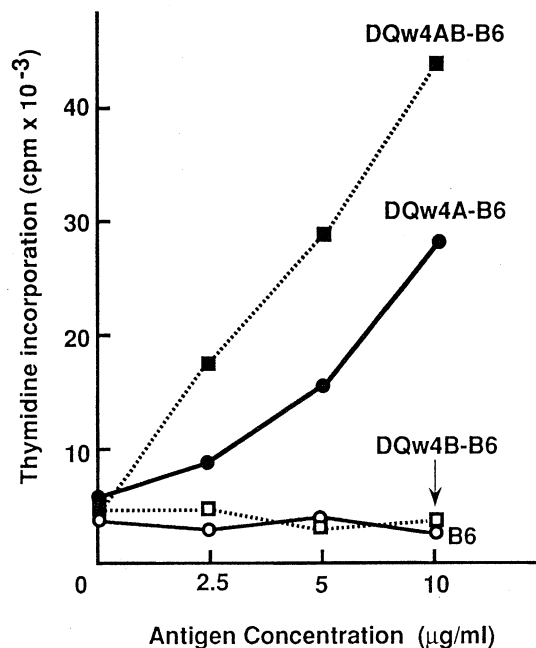


図10 Proliferative response of unprimed T cells to streptococcal superantigen pepM12

C. 第11回国際 HLA ワークショップ

HLA は免疫応答に関わる重要な分子であるが、その遺伝子は HLA 領域に存在する多重遺伝子族であり、抗原ペプチドとの結合に関与する細胞外ドメインをコードするエクソンに著明な遺伝的多型性を有する。この遺伝的多型性は、PCR 法と塩基配列特異的オリゴヌクレオチドプローブを組み合わせた HLA-DNA タイピング法により、DNA レベルで解析することができる。当教室では、1991年11月に横浜で開催された第11回国際 HLA ワークショップにおいて、中心となる HLA-DNA タイピング部門（木村彰方，笹月健彦）および疾患部門（西村泰治，笹月健彦）を主催した。本ワークショップでは、従来の血清学的手法により明らかにされて来た種々の自己免疫疾患と HLA との相関を DNA レベルで更に詳細に解析することが、メインテーマの 1 つであった。当教室で行っている研究内容は本ワークショップに引きつづいて行なわれた国際 HLA 会議において高い評価を得た。

C. a. HLA-DNA タイピング法の確立 (木村彰方, 薫瑞平, 千住覚, 原田晴仁, 笹月健彦)

第11回国際 HLA ワークショップ DNA 部門を主催し, HLA クラス II 遺伝子群の DNA レベルでのタイピング法を確立した. すなわち座位ならびに対立遺伝子群特異的 PCR 法の導入と塩基配列特異的プローブの作製ならびに標準化を行った. 表5, 6に HLA-DNA タイピング標準化に用いたプローブの塩基配列を, 表7, 8にこれを用いて決定した HLA ホモ接合体由来の標準化β細胞株の HLA 対立遺伝子を示す.

表 5. List of Workshop SSPOs

DRB SSOP			
DRB1001	TAAGTTTGAATGTCATT	DRB2801	CGGTTGCTGGAAGATGC
DRB1002N	CCTAAGAGGGAGTGTGAT	DRB2802	GTTTACTGGAGAGACACT
DRB1003	GTACTCTACGCTCTGAGTG	DRB2803	TGGAAAGACTCTTCTATA
DRB1004	GAGCAGGTAAACATGAG	DRB2804	GTATCTGCACAGAGGCAT
DRB1005	AGAAATAACACTACCCG	DRB2805N	GTTCTGTCACAGAGCAT
DRB1006	TGGCAGGTAAGTATAAG	DRB2806N	GTTCTGTCACAGAGCAT
DRB1007	GAAGCAGGTAAGTTTGA	DRB2807	GGGCTACCTGGACAGATA
DRB1008N	GAGCAGGTAAAGTTTGA	DRB2808	GTTCTGTCACAGACTT
DRB1009	CAGCAGGATAAGTATGAG	DRB2809	TTCCTGGAGAGATACTTC
DRB1010N	GAGCTGCTAAGTCTGAG	DRB2810	GCGAGTGTGGAACCTGAT
DRB1011	GAGCTGCTAAGTCTGAG	DRB2811	GCGAGTGTGGAACCTGAT
DRB1012	GAGCAGGTAAGTGTGAG	DRB2812	AAGTATCTCTCCAGGAAC
DRB1013	TCTGAGTGTCAATTCTTC	DRB2813	GTTCTGTCACAGACTT
DRB3701	CCAAGAGGAGTCCGTGG	DRB3702	AACGAGGAGGAGTCCGTG
DRB3703N	ACCAGGAGGAGACGTGC	DRB3704N	ATCAGGAGGAGGAGTACG
DRB3705	CCAGAGGAGTCTCTGCG	DRB3706	CCAAGAGGAGTACGTGG
DRB3707	AACCAAGAGGAGAACGTG	DRB3708	GCGGCTACTCTCTTGGT
DRB3709	GGAGGACTTCCGCTTGA	DRB3710	CAGGAGGAGTCTCTGCG
DRB3711	AGGAGGAGTACGCGGGT	DRB3712	CAGGAGGAGTCTCTGCG
DRB3713	GCGGACGACTCTCTTGT	DRB3714	TAACCAAGAGGAGTCCGT
DRB3715	ATCAGGAGGAGGAGTCCG	DRB3716	AACGGGAGGAGAACCTGC
DRB5701	GCTGTATCCGAGTACTG	DRB5702N	GCTTACGCGGAGTACTG
DRB5703	GCTGTATGAGGAGTACTG	DRB5704N	GCTGTGCGGAGTACTG
DRB5705	GCTGTGCGGAGTCTCTG	DRB5706	GCTGTACGCGGAGTACTG
DRB5707	GCTGTACGCGGAGTACTG	DRB5708	GCTGTATGCTGAGTACTG
DRB5709	GCTGTGCGGAGTCTCTG		
DRB7001	TCTTGAGCAGAGCGGG	DRB7002N	GACTTCTTGAAGACAGG
DRB7003N	GACTTCTTGAAGACAGG	DRB7004	GGCGGGTGGACACTAC
DRB7005	ACCGGGCGCGGCTTCTGC	DRB7006N	GCAGAGCGCGGCGAGGT
DRB7007N	ACATCCTTGAAGACAGG	DRB7008	ACTTCTTGAAGACAGG
DRB7009	AGCGAGCGCGGCGGAGG	DRB7010	GGACATCTTGAAGACAG
DRB7011	GACATCTTGAAGACAGG	DRB7012	ACCGGGCGCGGCTTCTGC
DRB8501	AACCTACGGGGTGTGAG		
DRB8502	AACCTACGGGGTGTGAG		
DRB8503	AACCTACGGGGTGTGAG		
DQB SSOP			
DQB2301	GACCGAGCTCTGCGGGG	DQB2501	CGGGGTGTGACAGACAC
DQB2302N	AACGGGACGAGCGCGTG	DQB2502	CGTTATGTGACAGATAC
		DQB2503	CGTTCTTGTGACAGATAC
		DQB2504	CGTTCTTGTGACAGATAC
		DQB2505	CGTTCTTGTGACAGATAC
		DQB2506	CGTTCTTGTGACAGATAC
DQB3701	AGGAGTACGTGCGCTTCG	DQB3702N	AGGAGGAGTCTGCGCTTCG
DQB3703	TAACCGAGAGAGTACGT		
DQB4501N	GAGCTGAGGAGTATCCGG	DQB4501	GCTGTACGCGGAGTAC
DQB4502N	GCTGTATGCGGCGGTGAC		
DQB5701	CGCGGCTGTGCGGAGTA	DQB5702	CGCGGCTAGCGCGGAGTA
DQB5703	CGCGGCTAGCGCGGAGTA	DQB5704	CGCGGCTAGCGCGGAGTA
DQB5705	CGCGGCTAGCGCGGAGTA	DQB5706	CGCGGCTAGCGCGGAGTA
DQB5707	CGCGGCTAGCGCGGAGTA	DQB5708	CGCGGCTAGCGCGGAGTA
DQB7001	GGACAGGATGTGCAGACA		
DQB7002	GGACAGGATGTGCAGACA		
DQB7003	GGACAGGATGTGCAGACA		
DQB7005	GGACAGGATGTGCAGACA		

表 6. List of Workshop SSPOs

DPB SSOP			
DPB0901N	GAATTACCTTTTCCAGGGA	DPB3501	GGGAGGAGTTCGCGGCT
DPB0902	GTGTACCACTTACGGGAG	DPB3502	GGGAGGAGTTCGCGGCT
DPB0903N	GTGTACCACTTACGGGAG	DPB3503N	GGGAGGAGTTCGCGGCT
DPB0904	GTGTACCACTTACGGGAG	DPB3504	ACAACGGGAGGAGTACG
DPB0906	CCAGGAGCAGAGGAATG	DPB3505	GGGAGGAGTTCGCGGCT
DPB8501	AGCTGGGCGGCGCATGA		
DPB8502	AGCTGGTGGGCGCATGA		
DPB8503	AGCTGGAGAGGCGGCTGA		
DQA SSOP			
DQA2501	TGGCCAGTACACCATGA	DQA3401	GAGATGAGGAGTTCTAG
DQA2502	TGGCCAGTACACCATGA	DQA3402	GAGATGAGGAGTTCTAG
DQA2503	TGGCCAGTACACCATGA	DQA3403	GAGATGAGGAGTTCTAG
DQA7502	CTTGAACATCTGATTAA		
DQA7504N	CTTGAACATCTGATTAA		
DPA SSOP			
DPA3101	AGATGAGATGTTCTATG	DPA5001	AGTTGGCCAGCCTTTT
DPA3102N	AGATGAGGAGTTCTATG	DPA5002	AGTTGGCCAGCCTTTT
Framework SSOPs			
control SSO-1	CCACGTCGCTGTGGAAGC	(DRB1 except DRB1*1001 + DRB3 + DRB5 + DQB1 + DPB1)	
control SSO-2	AGCTCCGTCACGCGCGG	(DRB1 + DRB5 + DPB1 + DRB3*0101 + DRB3*0301)	
DQA LSO	TCTCCATCAATTCATGG	(DQA1 + DQA2)	

表7. HLA genotypes of B-1 lymphoblastoid cell lines

WSNo	Name	B	DR	DRs	Dw	DRA*	DRB1*	DRB3*	DRB4*	DRB5*	DRB6*	DQ	DQA1*	DQB1*	DQB2*	DP	DPA1*	DPB1*
9003	KAS116	51	1	-	1	0101	0101	-	-	-	0101	5	0101	0501	1.2	-	0201	1301
9004	JESTHOM	27	1	-	1	0101	0101	-	-	-	0101	5	0101	0501	1.2	4	01	0401
9005	HOM2	27	1	-	1	0101	0101	-	-	-	0101	5	0101	0501	1.2	-	01	0401
9006	WT100B1S	35	1	-	1	0101	0101	-	-	-	0101	5	0101	0501	1.2	1	0201	0101
9080	EHM	35	1	-	1	0101	0101	-	-	-	0101	5	0101	0501	1.2	4	01	0401/0402
9002	M2070782	14	1	-	20	0101	0102	-	-	-	0101	5	0101	0501	1.2	4	01	0401
9078	PMG075	65	1	-	20	0101	0102	-	-	-	0101	5	0101	0501	1.2	3/4	01/0201	0301/0401
9079	LWAGS	14	1	-	20	0101	0102	-	-	-	0101	5	0101	0501	1.2	3/4	01	0301/0401
9008	D0208915	18	15	51	2	0102	1501	-	-	0101	0201	6	0102	0602/0603	1.1/1.2	2/4	01	02012/2301
9013	SCAU	7	15	51	2	0102	1501	-	-	0101	0201	6	0102	0602	1.1	-	01	0402
9014	WJAR	8	15	51	2	0102	1501	-	-	0101	0201	6	0102	0602	1.2	4	01	0401
9010	AWAI	53	15	51	2	0101	1503	-	-	0101	0201	6	0102	0602	1.2	-	0301	0402
9017	WT8	7	15	51	2	0102	1501	-	-	0101	0201	6	0102	0602	1.1	2/4	01	02012/0401
9081	EA	7	15	51	2	0102	1501	-	-	0101	0201	6	0102	0602	1.1	4	01	0401
9083	LD28	7	15	51	2	0102	1501	-	-	0101	0201	6	0102	0602	1.1	4	01	0401
9082	H0104	7	15	51	-	0102	1501	-	-	0101	0201	6	0102	0602	1.1	4	01	0401
9011	E4181324	52	15	51	12	0102	1502	-	-	0102	0201	6	0103	0601	1.2	2/4	01	02012/0401
	TOK	52	15	51	12	0102	1502	-	-	0102	0201	6	0103	0601	1.2	Cp63	0201	0901
	AKIBA	52	15	51	12	0102	1502	-	-	0102	0201	6	0103	0601	1.2	Cp63	0201	0901
9009	KAS011	37	16	51	21	0101	1601	-	-	02	0202	6	0102	0502	1.2	3/4	01/0201	0401/1401
9016	RML	51	16	51	22	0101	1602	-	-	02	0202	7	0501	0301	1.2	-	01	0402
9007	DEM	57	4/16	51/53	-	0101	0401/1602	-	0101	02	0202	5/8	0102/03	0502/0302	1.1/1.2	3/4	01	0301/0401
9018	LO081785	18	17	52	3	0101	0301	0202	-	-	-	2	0501	0201	1.2	3	01	0301
9019	DUCAF	18	17	52	3	0101	0301	0202	-	-	-	2	0501	0201	1.2	-	01	0202
9020	QBL	18	17	52	3	0101	0301	0202	-	-	-	2	0501	0201	1.2	2	01	0202
9022	COX	8	17	52	3	0102	0301	0101	-	-	-	2	0501	0201	1.1	3	01	0301
9023	VAVY	8	17	52	3	0102	0301	0101	-	-	-	2	0501	0201	1.1	1	0201	0101
9086	LOS41265	8	3	52	-	0102	0301	0101	-	-	-	2	0501	0201	1.1	1/4	01/0201	0101/0401
9087	STEJMLIN	8	3	52	3	0102	0301	0101	-	-	-	2	0501	0201	1.1	1/4	01/0201	0101/0401
9088	PFD4015	8	3	52	-	0102	0301	0101	-	-	-	2	0501	0201	1.2	1	02022/0301	0101/0402
9021	RSN	42	18	52	RSN	0102	0302	0101	-	-	-	4	0401	0402	1.2	1	01	0401
9025	DEU	35	4	53	4	0101	0401	-	0101	-	-	7	03	0301	1.2	-	01	0402
9081	MLF	62	4	53	4	0101	0401	-	0101	-	-	7	03	0301	1.2	-	01	0402
9029	WT51	65	4	53	4	0101	0401	-	0101	-	-	8	03	0302	1.1	2	01	02012
9031	BOLETH	62(75)	4	53	4	0101	0401	-	0101	-	-	8	03	0302	1.1	4	01	0401
9032	BSM	62(75)	4	53	4	0101	0401	-	0101	-	-	8	03	0302	1.1	2	01	02012
9033	BM14	7	4	53	4	0101	0401	-	0101	-	-	8	03	0302	1.1	4	01	0401
9034	SAVC	7	4	53	4	0101	0401	-	0101	-	-	8	03	0302	1.1	-	0201	1001
9026	YAR	38	4	53	10	0101	0402	-	0101	-	-	8	03	0302	1.1	4	01	0401
9030	JHAF	51	4	53	13	0101	0407	-	0101	-	-	7	03	0301	1.2	3	01	0301
9028	PE117	60/61	4	53	14	0101	0404	-	0101	-	-	8	03	0302	1.1/1.2	4	01	0401
9082	BMS2	51	4	53	14	0101	0404	-	0101	-	-	8	03	0302	1.2	-	01	0402
9107	LKT3	54	4	53	15	0101	0405	-	0101	-	-	4	03	0401	1.2	5	02022	0501
	YT	54	4	53	15	0101	0405	-	0101	-	-	4	03	0401	1.2	NT	01/02022	0202/0501
	YAS	35/54	4	53	15	0101	0405/0410	-	0101	-	-	4	03	0401/0402	1.2	NT	02022	0301/0501

表8. HLA genotypes of B-1 lymphoblastoid cell lines

WSNo	Name	B	DR	DRs	Dw	DRA*	DRB1*	DRB3*	DRB4*	DRB5*	DRB6	DQ	DQA1*	DQB1*	DQB2*	DP	DPA1*	DPB1*	
9036	SPO010	44	11	52	DE2	0101	1101	0202	-	-	-	5	0102	0502	1.2	2	01	02012	
9043	BM21	41	11	52	5	0101	1101	0202	-	-	-	7	0501	0301	1.2	-	0201	1001	
9039	JVM	18	11	52	JVM	0101	1102	0202	-	-	-	7	0501	0301	1.1	2	01	02012	
9040	BM15	49	11	52	5	0101	1102	0202	-	-	-	7	0501	0301	1.2	3	01	0301	
9042	TJ51	35	11	52	new	0101	1103	0202	-	-	-	7	0501	0301	1.2	-	01	0402	
9089	BOB	51	11	52		0101	1104	0202	-	-	-	7	0501	0301	1.2	2	4	01	0402
9045	TUBO	51	11/12	52	5	0101/0102	1104/1201	0202	-	-	-	7	0501	0301	1.2/2.1	2/4	01	02012/0402	
9038	BM16	18	12	52	DE6	0102	1201	0202	-	-	-	7	0501	0301	2.1	2	01	02012	
9058	OMW	45	13	52	18	0102	1301	0101	-	-	-	6	0103	0603	1.1	1	0201	0101	
9060	CB68	62	13	52	18	0101	1301	0202	-	-	-	6	0103	0603	1.1	-	02021	1901	
9062	FDV	38	13	52	18	0102	1301	0101	-	-	-	6	0103	0603	1.2	4	01	02012/0401	
9065	HSNB	7	13	52	18	0102	1301	0101	-	-	-	6	0103	0603	1.1	4	01	0401	
9055	H0301	14	6	52	19	0102	1302	0301	-	-	-	6	0102	0605	1.1	5	0201	0501	
9097	EKJ	60	13	52	19	0102	1302	0301	-	-	-	6	0102	0604	1.1	3/4	01	0301/0401	
9063	WT47	44	13	52	19	0102	1302	0301	-	-	-	6	0102	0604	1.1	2	01	1601	
9056	KOSE	35	13/14	52	9/19	0101/0102	1302/1401	0301/0202	-	-	-	5	0101/0102	05031/0604	1.1/1.2	2	01/0201	1301/02012	
9054	EK	44	14	52	9	0102	1401	0202	-	-	-	5	0101	05031	1.1	-	01	0402	
9057	TEM	38	14	52	9	0101	1401	0201	-	-	-	5	0101	05031	1.1	4	01	0401	
9061	31227ABO	18	14	52	9	0102	1401	0202	-	-	-	5	0101	05031	1.2	4	01	0401	
9064	AMALA	62(75)	14	52	16	0102	1402	0101	-	-	-	7	0501	0301	1.2	-	01	0402	
9099	LZL	62(75)	14	53	16	0102	1402	0101	-	-	-	7	0501	0301	1.2	-	01	0402	
9093	BER	13	7	53	7	0101	07	-	0101	-	-	2	0201	0201	1.2	2/4	01	02012/0401	
9094	CF996	14	7	53	7	0101	07	-	0101	-	-	2	0201	0201	1.1	4	01	0401/0402	
9050	MWU	44	7	53	17	0101	07	-	0101	-	-	2	0201	0201	1.2	2	01	02012	
9051	PITOUT	44	7	53	17	0101	07	-	0101	-	-	2	0201	0201	1.2	4	01	0401	
9047	PLH	47	7	53	DB1	0101	07	-	0101	-	-	2	0201	0201	1.2	-	01	1501	
9048	LBUF	13	7	53	DB1	0101	07	-	0101	-	-	2	0201	0201	1.2	-	01	1701	
9055	WIN	57	7	53		0101	07	-	0101	-	-	2/9	0201	0201/03032	1.1/1.2	4	01/0201	0401/1301	
9106	MAKIA	30	7	53		0101	07	-	0101	-	-	2/3	0201	0201/03032	1.1/1.2	NT	01/0201	0401/1301	
9052	DB6	57	7	53	11	0101	07	-	0101	-	-	9	0201	03032	1.2	4	01	0401	
9067	BTB	27	8	-	8.1	0102	0801	-	-	-	-	4	0401	0402	1.2	4	01	0401	
9068	BM9	35	8	-	8.1	0102	0801	-	-	-	-	4	0401	0402	1.2	2	01	02012	
9069	MADURA	60	8	-	8.1	0102	0801	-	-	-	-	4	0401	0402	1.2	4	01	0401	
9071	OLGA	62	8	-	8.2	0102	0802	-	-	-	-	4	0401	0402	1.2	3	01	0301/0402	
9072	SPACH	62	8	-	8.2	0102	0802	-	-	-	-	4	0401	0402	1.2	4	01	0402	
9070	LUY	51	8	-	8.3	0102	08032	-	-	-	-	7	0601	0301	1.2	1/4	01/0201	0101/0401	
9066	TAB089	46	8	-	8.3	0102	08032	-	-	-	-	6	0103	0601	1.2	-	02022	0202	
	Hi-2	46	8	-	8.3	0102	08032	-	-	-	-	1	0103	0601	1.2	NT	02022	0202	
9075	DNB	60	9	53	23	0101	0901	-	0101	-	-	9	03	03032	1.2	4	01	0401	
9076	T7526	46	9	53		0101	0901	-	0101	-	-	3	03	03032	1.2	-	0401	1301	

本研究を通じて、当教室において多くの新たな対立遺伝子を明らかにしており、HLA 研究において、非常に大きな貢献を行った。図11～14に当教室の結果を含めた HLA クラス II 対立遺伝子の推定されるアミノ酸配列を示す。

D R B 1		10	20	30	40	50	60	70	80	90
DRB1*0101	DR1 D*1	RFLWQLKFECHFFNGTERVLLERCINQGESEVRFDSQVGEYRAVTELGRPDAEYVNSQKDLLEGRAAAVDITYCRNHYGVGESFTVQRR								
DRB1*0102	D*20	-----AV-----								
DRB1*0103	DR B*	-----I--DE-----								
DRB1*1501	DR2 D*2	---P-R-----F-D-YF-----F-----I--A-----V-----								
DRB1*1502	D*12	---P-R-----F-D-YF-----F-----I--A-----V-----								
DRB1*1503		R-----F-D-YF-----F-----I--A-----								
DRB1*1601	D*21	---P-R-----F-D-YF-----F-----F--D-----								
DRB1*1602	D*22	---P-R-----F-D-YF-----F-----D-----								
DRB1*0301	DR3 (DR*17)	---EYSTS-----Y-D-YFE---N-----F-----K-GR--N-----V-----								
DRB1*0302	(DR*18)	---EYSTS-----F--YFE---N-----K-GR--N-----								
DRB1*0401	DR4 D*4	---E-V-H-----F-D-YF-H---Y-----K-----								
DRB1*0402	D*10	---E-V-H-----F-D-YF-H---Y-----I--DE-----V-----								
DRB1*0403	D*13	---E-V-H-----F-D-YF-H---Y-----E-----V-----								
DRB1*0404	D*14	---E-V-H-----F-D-YF-H---Y-----V-----								
DRB1*0405	D*15	---E-V-H-----F-D-YF-H---Y-----S-----E-----V-----								
DRB1*0406	DK72	---E-V-H-----F-D-YF-H---Y-----E-----V-----								
DRB1*0407	D*13	---E-V-H-----F-D-YF-H---Y-----E-----								
DRB1*0408	D*14	H-----F-D-YF-H---Y-----								
DRB1*0409		H-----F-D-YF-H---Y-----S-----K-----								
DRB1*0410		-----F-D-YF-H---Y-----S-----V-----								
DRB1*0411		-----F-D-YF-H---Y-----S-----E-----V-----								
DRB1*1101	DR5 (DR*11)	---EYSTS-----F-D-YF---Y-----F-----E-----F--D-----								
DRB1*1102	(DR*11)	---EYSTS-----F-D-YF---Y-----F-----E-----I--DE-----V-----								
DRB1*1103	(DR*11)	---EYSTS-----F-D-YF---Y-----F-----E-----F--DE-----V-----								
DRB1*1104	(DR*11)	---EYSTS-----F-D-YF---Y-----F-----E-----F--D-----V-----								
DRB1*1201	(DR*12)	---EYSTG-Y-----EFB---LL-----F-----V-S-----I--D-----AV-----								
DRB1*1202	(DR*12b)	---EYSTG-Y-----EFB---LL-----F-----V-S-----F--D-----AV-----								
DRB1*1301	DR6 (DR*13-D*11)	---EYSTS-----F-D-YFE---N-----F-----I--DE-----V-----								
DRB1*1302	(DR*13-D*11)	---EYSTS-----F-D-YFE---N-----F-----I--DE-----V-----								
DRB1*1303	(DR*13-DEAG)	---EYSTS-----F-D-YF---Y-----S-----I--DK-----								
DRB1*1304	(DR*13)	---EYSTS-----F-D-YF---Y-----F-----S-----I--DE-----V-----								
DRB1*1305	(DR*13-FEV)	---EYSTS-----F-D-YFE---N-----F-----F--D-----								
DRB1*1401	(DR*14-D*1)	---EYSTS-----F-D-YFE---F-----A--H-----E--E-----V-----								
DRB1*1402	(DR*14-D*1)	---EYSTS-----F--YFE---N-----								
DRB1*1403	(JX6)	---EYSTS-----F--YFE---N-----D--L-----								
DRB1*1404	(DR*14)	---EYSTG---F-D-YFE---F-----A--E-----E--E-----V-----								
DRB1*1405	(DR*14c)	---EYSTS-Q---F-D-YFE---F-----A--E-----E--E-----V-----								
DRB1*1406		S-----F--YFE---N-----								
DRB1*1407		EYSTS-----F-D-YFE---F-----A--E-----R--E-----G-----								
DRB1*1408		EYSTS-----F-D-YFE---F-----E-----R--E-----V-----								
DRB1*0701	DR7 D*17	---G-YK-----G--LF---F-----V-S-----I--D-GQ--V-----								
DRB1*0702	DB1	---G-YK-----G--LF---F-----V-S-----I--D-GQ--V-----								
DRB1*0801	DR*8 D*8.1	---EYSTG-Y-----F-D-YF---Y-----S-----F--D--L-----								
DRB1*0802	D*8.2	---EYSTG-Y-----F-D-YF---Y-----F--D--L-----								
DRB1*0803	D*8.3	---EYSTG-Y-----F-D-YF---Y-----S-----F--D--L-----								
DRB1*0804		---EYSTG-Y-----F-D-YF---Y-----F--D--L-----V-----								
DRB1*0901	DR9	---K-D-----Y-H-G---K-----V-S-----F--R--E--V-----								
DRB1*1001	DR*10	---EEV-----FVE---YA-Y-----R-----								

図11

D R B 3 . 4 . 5		10	20	30	40	50	60	70	80	90
DRB1*0101	DR1 D*1	RFLWQLKFECHFFNGTERVLLERCINQGESEVRFDSQVGEYRAVTELGRPDAEYVNSQKDLLEGRAAAVDITYCRNHYGVGESFTVQRR								
DRB3*0101	DRw52a	---ELR-S-----Y-D-YFH---FL-----V-S-----K-GR--N-----								
DRB3*0201	b	---EL-S-----F--HFH---YA-----R-----K-GQ--N-----V-----								
DRB3*0202	b	---EL-S-----F--HFH---YA-----R-----K-GQ--N-----V-----								
DRB3*0301	c	---EL-S-----F--YFH---F-----V-S-----K-GQ--N-----V-----								
DRB4*0101	DRw53	---E-A-C---L---WN-I-Y---YA-YN--L--Q-----R--E---Y---V-----								
DRB5*0101	DR2 D*2	---Q-D-Y-----F-H-D---DL-----F--D-----								
DRB5*0102	D*12	---Q-D-Y-----F-H-G---N-----F--D-----								
DRB5*0201	D*21	C--Q-D-Y-----F-H-G---N-----I--A-----AV-----								
DRB5*0202	D*22	C--Q-D-Y-----F-H-G---N-----I--A-----AV-----								

図12

DQA

	10	20	30	40	50	60	70	80
DQA1•0101	DHVASCGVNL	YQFYGP	SGQYTHE	FDGDEEF	YVDLER	KETAWR	WPEFSK	EGGFD
DQA1•0102				Q				
DQA1•0103			F	Q	K			
DQA1•0104								
DQA1•0201	Y	S	F		V-KL-L-HRLR*	F-T-I-L	L-S	
DQA1•0301	Y	S	S		V-QL-L-RR-RR	F-T-I-L	V-S	
DQA1•0302	Y	S	S		V-QL-L-RR-RR	F-T-I-L	V-S	
DQA1•0401	Y	S		Q-G	V-CL-VLRQ-R*	F-T-I-T	L-S	
DQA1•0501	Y	S		Q-G	V-CL-VLRQ-R*	F-T-I-L	SL-S	
DQA1•0601		S	F	Q	G	V-CL-VLRQ-R*	F-T-I-T	L-S

DQB

	10	20	30	40	50	60	70	80	90
DQB1•0501	DFVYQFKGL	CYFTNG	TERVGR	VIYRN	REEYVR	FSDS	DVGYYRA	VTTPQGR	PVAYWNS
DQB1•0502									S
DQB1•0503									D
DQB1•0504									S
DQB1•0601	L-AM	Y-Y	D				DI-ED		
DQB1•0602	F-M	L-Y	A				DI-RT-EL-T		F
DQB1•0603		L	A				T-EL-T		
DQB1•0604	M	L	A				RT-EL-T		G
DQB1•0605		L-Y	A				RT-EL-T		G
DQB1•0201	M	L-S-S	I		EF	LL-L-A	DI-RK-A		QLEL-TT
DQB1•0301	AM	Y-Y	A		E	L-P-D	RT-EL-T		QLEL-TT
DQB1•0302	M	L-Y	A			L-P-A	RT-EL-T		QLEL-TT
DQB1•0303	M	L-Y	A			L-P-D	RT-EL-T		QLEL-TT
DQB1•0401	F-M	L-Y	A			L-LD	DI-ED		QLEL-TT
DQB1•0402	F-M	L-Y	A			L-LD	DI-ED		QLEL-TT

图13

D P A

	10	20	30	40	50	60	70	80
DPA1*0101	DHVS	YAA	FVQ	THR	PTG	EFM	FEF	DE
DPA1*0102	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DPA1*0103	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DPA1*0201	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DPA1*0202	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DPA1*0301	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DPA1*0401	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

D P B

	10	20	30	40	50	60	70	80	90
DPB1*0101	DPB 1	NYVYQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEYARFSDVGEFRAVTELGRAAEYWNQKQDILEEKRAVPDRVCRHNYELDEAVTLQRR							
DPB1*0201	DPB 2.1	--LF-----	FV-----	DE-----	E-----	M-----	GGPM----		
DPB1*0202	DPB 2.2	LF-----	LV-----	E-----	E-----	M-----	GGPM----		
DPB1*0301	DPB 3	--L-----	FV-----	DED-----	L-----	E-----			
DPB1*0401	DPB 4.1	--LF-----	F-----	F-----	E-----	M-----	GGPM----		
DPB1*0402	DPB 4.2	--LF-----	FV-----	DE-----	E-----	M-----	GGPM----		
DPB1*0501	DPB 5	LF-----	LV-----	E-----	E-----	M-----			
DPB1*0601	DPB 6	--L-----	FV-----	DED-----	L-----	E-----	M-----		
DPB1*0801	DPB 8	LF-----	FV-----	DE-----	E-----	E-----			
DPB1*0901	DPB 9	--H-L-----	FV-----	DED-----	E-----	E-----			
DPB1*1001	DPB10	--H-L-----	FV-----	DE-----	E-----	E-----			
DPB1*1101	DPB11	--L-----	Q-----	E-----	L-----	R-----	M-----		
DPB1*1301	DPB13	--L-----		E-----	E-----	I-----			
DPB1*1401	DPB14	--H-L-----	FV-----	DED-----	L-----				
DPB1*1501	DPB15	--L-----	Q-----	E-----	L-----	R-----	M-----	VGPM----	
DPB1*1601	DPB16	LF-----	FV-----	DE-----	E-----	E-----	M-----		
DPB1*1701	DPB17	--H-L-----	FV-----	DED-----	E-----	E-----	M-----		
DPB1*1801	DPB18	--L-----	FV-----	DE-----	E-----	E-----	M-----	VGPM----	
DPB1*1901	DPB19	LF-----	FV-----	E-----	E-----	E-----	I-----		
DPB1*2001		--L-----	FV-----	DED-----	L-----	E-----	M-----		
DPB1*2101	NEW-D	--L-----	LV-----	E-----	E-----	E-----	M-----		
DPB1*2201	NEW-H	--LF-----	LV-----	E-----	E-----	E-----	M-----		
DPB1*2301	NEW-B	--LF-----	FV-----	E-----	E-----	E-----	M-----	GGPM----	
DPB1*2401	NEW-C	--LF-----	F-----	E-----	E-----	E-----	M-----	GGPM----	
DPB1*2501	NEW-E	--L-----	FV-----	DE-----	L-----				
DPB1*2601		--L-----							
DPB1*2701		--L-----					M-----		
DPB1*2801		--LF-----	F-----	DE-----	L-----	E-----	M-----	VGPM----	
DPB1*2901	NEW-G	--L-----	FV-----	DED-----	L-----	E-----	M-----		
DPB1*3001		--H-L-----	FV-----	E-----	E-----	E-----	M-----		
DPB1*3101	NEW-F	--LF-----	F-----	E-----	L-----	L-----	M-----		
DPB1*3201	NEW-I	--LF-----	FV-----	DEV-----	E-----	E-----	M-----	GGPM----	
DPB1*3301		--LF-----	F-----	E-----	E-----	E-----	M-----	GGPM----	
DPB1*3401		--H-L-----	LV-----	E-----	L-----	L-----	M-----	VGPM----	
DPB1*3501		--L-----	FV-----	DED-----			M-----		
DPB1*3601	NEW-A	--L-----	LV-----	E-----			M-----		

図14

C. b. HLA DNA タイピングによる自己免疫病疾患感受性および抵抗性遺伝子の解析 (薫瑞平, 木村彰方, 西村泰治, 笹月健彦)

我々は、HLA と連鎖した Graves 病、高安病、MCTD、SLE および橋本病などについて自己免疫病の疾患感受性および抵抗性遺伝子を同定する目的で PCR/SSOP 法を用いた DNA タイピングにより患者の HLA 型を決定した。表 9～13 にその結果を示すが、それぞれの疾患に特徴的な HLA クラス II 対立遺伝子の関与が明らかとなった。ことに Graves 病では HLA-A2 (クラス I 抗原) と HLA-DPBI*0501 (クラス II 抗原) の両者がその疾患感受性を規定することを明らかとし、これまで本疾患と HLA との相関について一定の見解のなかった理由が解明された。すなわち、血清学的、細胞学的には同定できなかった HLA-DP 対立遺伝子を DNA レベルで同定し、疾患感受性には同時に特定のクラス I 対立遺伝子の存在が必要であることを解明した。

本研究から、その感受性の決定に主にクラス II 対立遺伝子が関与する自己免疫疾患 (慢性関

節リウマチなど) と, クラス I, クラス II 両者の特定の対立遺伝子が関与する自己免疫疾患の存在がより明確となり, 各々の自己免疫疾患の発症機序における HLA 遺伝子群の役割りがそれぞれ異なることを示す.

表9. Association between Graves disease and HLA alleles in the Japanese population

HLA type	Patients n=76	Controls n=317	Relative risk	P
A2	67.1%	41.6%	2.86	P <0.0001
A24	47.4	61.5	0.56	P <0.03
B7	1.3	11.4	0.10	P <0.02
Bw46	21.1	10.7	2.22	P <0.02
Bw52	11.8	24.0	0.43	P <0.03
Cw11	15.8	7.3	2.94	P <0.03
DR1	2.6	11.4	0.21	P <0.05
DR8	28.9	23.7	1.31	n. s.
DR9	31.6	31.2	1.02	n. s.
DQw1	61.8	71.9	0.63	n. s.
DQw3	60.5	59.0	1.07	n. s.
DPB1*0501	89.5	61.5	5.32	<0.00001

表10. Association between Takayasu arteritis and HLA alleles in the Japanese population

HLA alleles	Patients N=64	Controls N=317	Relative risk	X ²	P
DRB1*					
1502	46.9%	24.0%	2.80	14.21	<0.0003
0405	10.9	28.0	0.31	8.30	<0.006
DRB4*					
0101	50.0	63.7	0.57	4.23	<0.05
DRB5*					
0102	46.9	24.0	2.80	14.21	<0.0003
DQA1*					
0103	59.4	39.1	2.27	8.94	<0.004
0301	53.1	68.1	0.53	5.32	<0.03
DQB1*					
0601	57.8	38.8	2.16	7.90	<0.006
0401	10.9	27.8	0.32	8.05	<0.006
DPB1*					
0901	43.8	20.5	3.02	15.59	<0.0001
Bw52	54.7	24.0	3.87	24.33	<0.00001

表11. Association between MCTD and HLA class
II alleles in the Japanese population

HLA alleles	Patients N=64	Controls N=317	Relative risk	X^2	P
DRB1*1501	9.4%	13.9%	0.64	0.95	
*0401	18.8	4.4	4.99	17.21	<0.00003
*0405	15.6	28.1	0.47	4.29	<0.04
*1302	4.7	12.3	0.35	2.42	
*0901	43.8	30.3	1.79	4.40	<0.04
DRB4*0101	81.3	63.7	2.47	7.36	<0.007
DQA1*0102	14.1	24.9	0.49	3.53	
*0301	82.8	68.1	2.25	5.52	<0.03
DQB1*0602	9.4	12.6	0.72	0.53	
*0604	4.7	10.7	0.41	1.58	
*0301	29.7	22.7	1.44	1.42	
*0302	18.8	14.2	1.39	0.87	
*0303	42.2	31.2	1.61	2.89	
*0401	15.6	28.4	0.47	4.48	<0.04

表12. Association between SLE and HLA class
II alleles in the Japanese population

HLA alleles	Patients n=53	Controls n=317	Relative risk	X^2	P
DRB1*1501	32.1%	13.9%	2.93	10.92	<0.001
DRB5*0101	32.1	13.9	2.93	10.92	<0.001
DQA1*0102	37.7	24.9	1.83	3.80	ns
DQB1*0602	32.1	12.6	3.27	13.19	<0.0003
DPB1*0201	50.0	37.9	1.70	3.25	ns

表13. Association between Hashimoto's disease and
DPB1 alleles in the Japanese population

DPB1*	Patients N =57	Controls N =317	Relative Risk	P
0202	12.8%	5.0 %	2.75	<0.05
0401	0.0	10.1 %	0.00	<0.05

C. c. 慢性関節リウマチ (RA) 患者の HLA-クラス II 遺伝子の解析 (土屋邦喜, 木村彰方, 笹月健彦)

国立福岡中央病院整形外科の近藤正一氏との共同研究により日本人 RA 患者に関する HLA タイピングをおこなってきた。昨年は DR4 遺伝子を DR4 グループ特異的プライマーを用いた group specific amplification によって増幅し, DR4 遺伝子のサブタイピングをおこなってきたが, 本年はさらにタイピングを進め, すべての DRB1 対立遺伝子および DQA1, DQB1, DPA1, DPB1 対立遺伝子を同定した。日本人において認められる DRB1 対立遺伝子の中では DRB1*0405 のみが RA と有意な相関を示し, さらに DR4 グループの他の対立遺伝子は DRB1*0405 とアミノ酸の異なる数が多いほど感受性は低下すると考えられた (表14)。DRB1*0803 対立遺伝子の頻度は患者集団中で有意に減少していた。一方 DRB1*1502 は DRB1*0803 と同じ DQ 遺伝子 (DQA1*0103-DQB1*0601) と連鎖しているにも関わらず DRB1*1502 頻度は有意な減少を示さないことから RA 感受性のみならず疾患抵抗性も DRB1 遺伝子により決定されていると考えられた。さらに DRB1*0803 の頻度は DRB1*0405 陽性者集団中でも有意に減少しており, DRB1*0803 は DRB1*0405 に対し優性に RA 抵抗性を支配していると考えられた (表15)。

表14. Association between DR4 associated DRB1 alleles and RA in Japanese

DRB1 alleles	RA (N=204)		control (N=293)		odds ratio	amino acid residues 37/57/70/71/74/86							number of amino acid residues differing from DRB1*0405
	N	%	N	%		Y	S	Q	R	A	G		
DR4 negative	60	29.4	172	58.7									
DRB1*0405	120	58.8	84	28.7	4.10	Y	S	Q	R	A	G		0
DRB1*0410	8	3.9	8	2.7	2.87	—	—	—	—	—	V		1
DRB1*0407	1	0.5	1	0.3	2.87	—	D	—	—	E	—		2
DRB1*0401	10	4.9	14	4.8	2.05	—	D	—	K	—	—		2
DRB1*0403	5	2.5	9	3.1	1.59	—	D	—	—	E	V		3
DRB1*0406	8	3.9	16	5.5	1.43	S	D	—	—	E	V		4

表15. Resistance to RA controlled by DRB1*0803 may be dominant over susceptibility controlled by DRB1*0405

DRB1 phenotype		RA (N=204)		control (N=293)		odds ratio
		N	%	N	%	
0405—	0803—	77	37.7	171	58.4	
0405—	0803+	7	3.4	38	13.0	0.41
0405+	0803—	120	58.8	73	24.9	3.65
0405+	0803+	0	0	11	3.8	0.096

C. d. HLA-DNA タイピングによるベーチェット病における疾患感受性遺伝子の解析
(川原田富朗, 木村彰方, 薫瑞平, 上川路信博, 西村泰治, 笹月健彦)

九州大学眼科 (猪俣孟教授) および久留米大学眼科 (望月學教授) との共同研究において, ベーチェット病の遺伝要因としての HLA との相関をより明らかとするために, 従来の血清学的方法による HLA クラス I タイピングに加え, 対立遺伝子をさらに細分化することが可能な PCR-SSO 法による HLA-DNA タイピング法を用い, クラス II 領域の HLA-DRB, -DQA1, -DQB1, -DPA1 および -DPB1 遺伝子の多型性を検討した. また, 従来血清学的方法でしか同定できなかった HLA-B51 抗原についても, PCR-SSO 法を用いて同定できることが明らかとなったため, ベーチェット病患者群においても, HLA-B51 抗原の DNA タイピングを血清学的タイピングと同時に施行した. ベーチェット病患者, 54 名および健康人 317 名における各 HLA 対立遺伝子の頻度をイーツの補正をもちいたカイ二乗検定法を用いて比較検討した.

ベーチェット病との相関が報告されている HLA-B51 は, 今回の患者群における血清学的検査結果においても, 強い相関を示していた (B51: 68.5% vs. 12.0%, relative risk (R.R.) = 16.0, $P < 10^{-11}$). クラス II 対立遺伝子の DNA タイピングでは, 患者群において, HLA-DRB1*0802, -DQA1*0401, -DQB1*0402, および -DPB1*0201 等の頻度が有意に増加していた (DRB1*0802: 22.2% vs. 6.3%, R.R. = 4.2, $P < 0.00035$, DQA1*0401: 14.8% vs. 2.5%, R.R. = 6.7, $P < 0.0002$, DQB1*0402: 22.2% vs. 6.0%, R.R. = 4.5, $P < 0.00025$, DPB1*0201: 66.7% vs. 37.5%, R.R. = 3.3, $P = 0.00015$). B51 と上記の各クラス II アリル間の連鎖の検定により, B51 および DPB1*0201 以外の DRB1*0802, DQA1*0401, および DQB1*0402 は, 連鎖不平衡にあり, ハプロタイプを形成していた. さらに, 患者群における DPB1*0201 対立遺伝子および DRB1*0802-DQA1*0401-DQB1*0402-ハプロタイプの頻度の増加は, 患者群における B51 の遺伝子頻度の増加による二次的なものではなく, 各々独立したものであることが明らかとなった (表 16). したがって B51 と強く連鎖している遺伝子以外に, DPB1*0201 対立遺伝子および DRB1*0802-DQA1*0401-DQB1*0402-ハプロタイプと連鎖不平衡にある遺伝子が, ベーチェット病の疾患感受性遺伝子として存在している可能性が示唆された.

表16. Associations of HLA-B51 with DRB1*0802, DQA1*0401, DQB1*0402, and DPB1*0201 in the patients with Behcet's disease and in the controls

	Patients (n=54)		Controls (n=317)	
	B51-positive (n=37)	B51-negative (n=17)	B51-positive (n=41)	B51-negative (n=276)
DRB1*0802	16.2%	35.3%	7.3%	6.2%
positive	(n=6)	(n=6)	(n=3)	(n=17)
DQA1*0401-	10.8%	23.5%	7.3%	1.8%
positive	(n=4)	(n=4)	(n=3)	(n=5)
DQB1*0402-	24.3%	17.6%	12.2%	5.1%
positive	(n=9)	(n=3)	(n=5)	(n=14)
DPB1*0201-	67.6%	64.7%	46.3%	36.2%
positive	(n=25)	(n=11)	(n=19)	(n=100)

The patients and the controls were subdivided into HLA-B51-positive groups and HLA-B51-negative groups.

D. HLA 領域遺伝子群の遺伝的多型性に関する研究

HLA 領域遺伝子群は、抗原ペプチドとの結合に関与する細胞外ドメインのみならず、その発現を調節するプロモーター領域や細胞内ドメインにも遺伝的多型性の存在することをこれまでに明らかにして来たが、引き続き研究を継続した。

D. a. 発現調節領域における遺伝的多型性 (木村彰方, 笹月健彦)

昨年までに、DQA1遺伝子プロモーター領域の遺伝的多型性を明らかにしたが、本年度は、この遺伝的多型性による塩基相違が発現調節に関わる転写因子 NF-Y, NF-TRs との結合親和性に影響していることを明らかにした。さらに DRB 遺伝子群においても発現調節領域に遺伝的多型性の存在すること、またこれらが転写因子との結合親和性に影響することを明らかにした (図15～図19)。これらの事実、対立遺伝子毎に転写因子の寄与がそれぞれ異なることを示し、発現レベルでの対立遺伝子間の相違を示唆した。

D. b. SSCP 法による HLA の遺伝的多型性の解析 (木村彰方, 星野修司, 笹月健彦)

HLA はヒトゲノム中で最も著明な遺伝的多型性を示す遺伝子群であり、対立遺伝子間の相違は一般には数塩基対以上に及ぶ。我々は放射性同位元素を用いずに 1 本鎖 DNA 構造多型性 (SSCP) が検出できることを、HLA クラス II 遺伝子群を用いて明らかにした (図20)。我々の開発した改良 SSCP 法では、単塩基置換の多くを検出できることが明らかであり (図21)、移植における HLA 適合性検定法の 1 つになりうることを示した。

```

consensus  CTAATAATTGGGGCTAAAAATACCGCCCAATTAAAGTGTTTTACATGCAACTGGTTCAAACCTTTCAAGTACTAAATTAA•AACAATCCTTTAAAGAAGGAAATTCGTTCAGAA
RBP13.2b  -----C-C-GCT-----G-----T-----A
RBP14.2b  -----C-C-GCT-----G-----T-----A
RBP 1.1a  -----C-C-GCT-----G-----T-----A
RBP15.1a  -----C-C-G-A-----A-----T-----A
RBP 3.1a  -----C-C-G-A-----A-----T-----A
RBP 9.1c  -----C-C-G-A-----A-----T-----A
RBP14.1a  -----C-C-G-A-----A-----T-----A
RBP 9.1a  -----C-C-GG-A-G-----C-A-----T-----G
RBP14.2a  -----C-C-GG-A-G-----C-A-----T-----G
RBP 8.3a  -----G-----G-----G-----G
RBP 8.2a  -----G-----G-----G-----G
RBP14.1b  -----G-----G-----G-----G
RBP11.1a  -----G-----G-----G-----G
RBP13.2a  -----C-C-G-GG-A-A-----G-----C-----
RBP 4.1a  -----C-C-GG-A-A-----G-----C-----
RBP 4.1b  -----C-C-GG-A-A-----G-----C-----
RBP 9.1b  -----C-C-GG-A-G-----C-A-----T-----A
RBP 7.1a  -----C-C-G-A-----A-----T-----T-----A
RBP 9.1d  -----C-C-GG-A-G-----G-----A-----T-----T-----A
RBP  B5  -----C-C-GG-A-G-----G-----A-----T-----T-----A

```

	X box										Y box										caat box									
consensus	GAGGACCTTCATACAGCATCTCTGACAGCAACTGATGATGCTATTGAACTCAGATGCTGATTGGTTTCTCCAACACGAGATTACCAATCC										AGGAGCAAGGAAATCAGTAACCTCTCT•C																			
RBP13.2b	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP14.2b	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP 1.1a	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP15.1a	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP 3.1a	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP 9.1c	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP14.1a	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP 9.1a	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP14.2a	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP 8.3a	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP 8.2a	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP14.1b	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP11.1a	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP13.2a	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP 4.1a	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP 4.1b	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP 9.1b	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP 7.1a	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP 9.1d	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									
RBP B5	C-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G-G										C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C									

图15 Polymorphism in the Promoter Region of DRB Gene

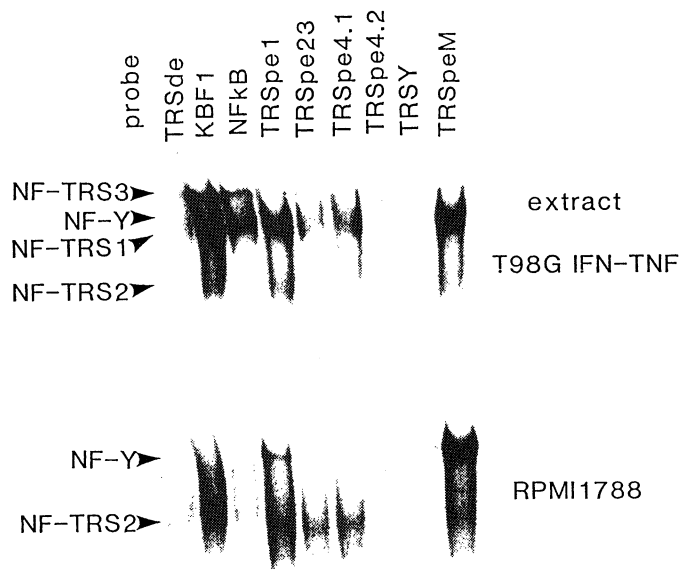


图16 Gelshift Assay for NF-TRS/NF-Y

	Sequence	binding		
		TRS1	TRS2	Y
TRS de	CACAAGGGGATTGCCCCGTCTCCTTC	++	±	—
TRS pe1	CCATAGGGGATTTTTCTAATTGGCCA	##	+	++
TRS pe23	CCATGGGGGATTTTTCTAATTGGCCA	++	++	+
TRS pe4.1	TCATAGGGGATTTTTCTAATAGGCCA	++	+	±
TRS pe4.2	TCATAGGGGAGTTTTCTAATAGGCCA	+	±	±
TRS Y	ATACCCGATTTTTCTGATTGGCCA	—	—	+
TRS peM	CCATAGGGGATTTTTCTGATTGGCCA	##	++	##
KBF1	GGGCTGGGGATTCCCCATCT	##	##	—
NFkB	CAGAGGGGACTTCCGAGA	##	±	—

NF-TRS

NF-Y

图17 Binding Affinity of Oligonucleotide Probe for NT-TRS/NF-Y

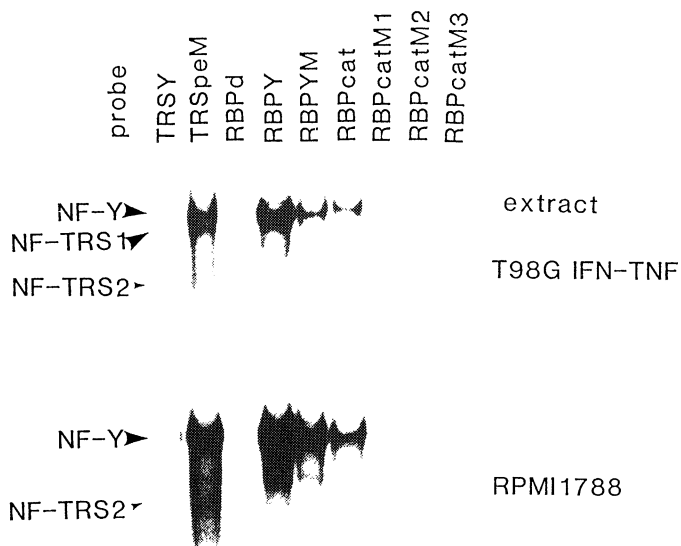


图18 Gelshift Assay for NF-Y

	Sequence	binding
RBPY	AACTCAGATGCTGATTGGTTCCTCCAACACG	###
RBPYM	AACTCAGATGCTGATTCGTTCTCCAACACG	++
RBPcat	ACACGAGATTACCCAATCCACGAGCAAGGA	++
RBPcatM1	ACACGAGATTACCCAACCCAGGAGCAAGGA	±
RBPcatM2	AGAGTACCCAAACCAAGGAGGAA	—
RBPcatM3	AGATTACCCGACCCAGGAGCAA	—
RBP d	ACAATAGCTCCCCAATTAAG	±
RBPY	CGTGTTGGAGAACCAATCAGCATCTGAGTT	###
RBPYM	CGTGTTGGAGAACGAATCAGCATCTGAGTT	++

NF-Y

图19 Binding Affinity of Oligonucleotide Probe for NF-Y

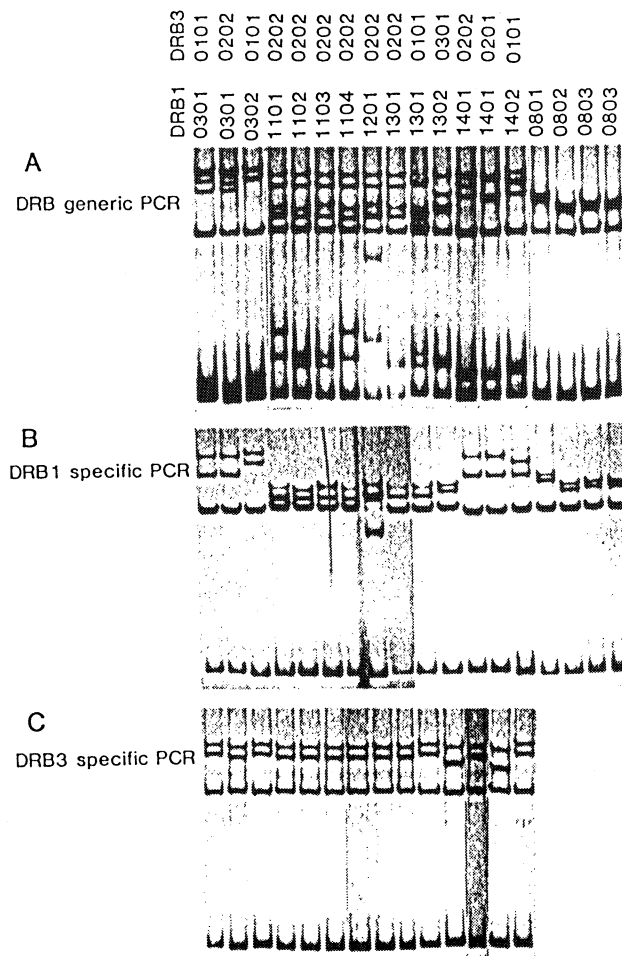


图20 PCR-SSCP analysis of DRw52 associated DRB alleles

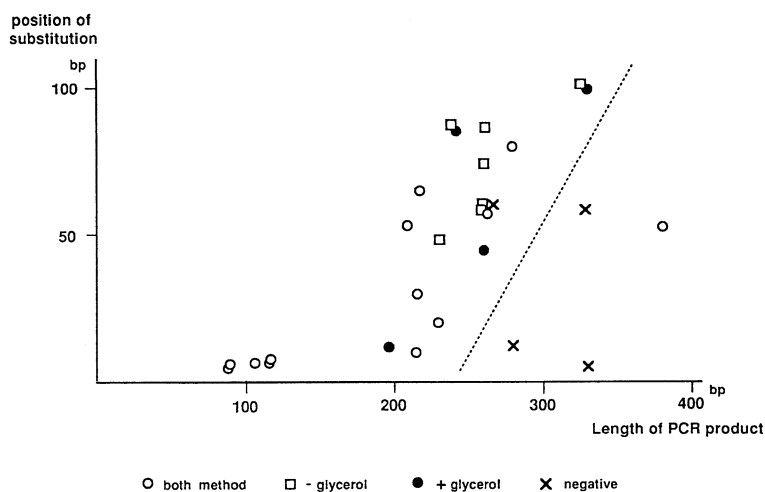


图21 Detection of One Base Substitution by the Modified PCR-SSCP Method

表17. Oligonucleotide Probes for the HLA-B typing.

Region ¹⁾	Name	Sequence	Corresponding amino acid residues ²⁾
A	BL01	5'-GAGGAAGGAGCCGCGGGC-3'	^{4,4} RKEPRA ^{4,9}
	02	GAGGACGGAGCCCCGGGC	RTEPRA
	07	GAGGATGGCGCCCCGGGC	RMAPRA
	09	GAGTCCGAGAGAGGAGCC	ASPREE
B	03	ACACGGAACATGAAGGCC	^{6,4} TRNMKA ^{6,9}
	04	ACACAGATCTCCAAGACC	TQISKT
	05	ACACAGATCTTCAAGACC	TQIFKT
	08	ACACAGATCTGCAAGACC	TQIFKT
	10	ATCTACAAGGCCCAGGCA	IYKAQA
	11	AAGTACAAGCGCCAGGCA	KYKRQA
	12	ATCTGCAAGGCCAAGGCA	ICKAKA
C	13	ACTGACCGAGAGAGCCTG	^{7,3} TDRESL ^{7,8}
	14	GACTTACCGAGAGAACCT	TYRENL
	15	GACTGACCGAGAGAACCT	TDRENL
	16	TTACCGAGAGGACCTGCG	TYREDL
	17	ACTTACCGAGAGAGCCTG	TYRESL
	18	ACTGACCGAGTGAGCCTG	TYRVSL
D	20	TGCGGACCGCGCTCCGCT	^{7,9} RTALRY ^{8,4}
	21	CGGAACCTGCGCGGCTAC	RNLRGY
	22	CGGACCCTGCTCCGCTAC	RTLRLY
	23	CGGATCGCGCTCCGCTAC	RIALRY

1) Regions corresponding to four highly polymorphic regions in exon 2 of HLA-B gene 1.

2) Corresponding amino acid residues to the SSOPs.

表18. HLA-B alleles and their hybridization with SSOPs.

EC-B ¹⁾	HLA-B	Amplification		SSOP ⁴⁾			
				A ⁵⁾	B ⁵⁾	C ⁵⁾	D ⁵⁾
		4/5x2 ²⁾	4/5x3 ³⁾	0000 1279	0000111 3458012	111111 345678	2222 0123
44	44	+	-	+---	-+-----	-+-----	+---
49	49	+	-	+---	-+-----	-+-----	----+
47	w47	+	-	+---	-+-----	----+---	---+-
58	w58	+	-	-+---	+-----	-+-----	----+
52	w52	+	-	-+---	-+-----	-+-----	----+
37	37	+	-	-+---	-+-----	----+---	---+-
51*	51,w53	+	-	-+---	-+-----	-+-----	----+
57	w57	+	-	---+-	+-----	-+-----	----+
13	13	+	-	---+-	-+-----	-+-----	+---
59	w59	+	-	---+-	-+-----	-+-----	----+
38	38	+	-	---+-	-----+	-+-----	---+-
27.4	27	+	-	---+-	-----+	+-----	---+-
27.1	27	+	-	---+-	-----+	-----	---+-
40*	40(w60,w61),41,45,w50	-	+	+---	-+-----	-----+	-+---
48.2	w48	-	+	+---	-+-----	-----	-+---
18	18	-	+	-+---	-+-----	-----+	-+---
35	35	-	+	-+---	-+-----	-----+	-+---
62*	w62,w75	-	+	---+-	-+-----	-----+	-+---
46	w46	-	+	---+-	-----+	-----+	-+---
75.2	w75	-	+	---+-	-----	-----+	-+---
48.1	w48	-	+	---+-	-+-----	-----+	-+---
8	8	-	+	---+-	-+-----	+-----	-+---
14*	14,39,w65	-	+	---+-	---+---	+-----	-+---
70	w70	-	+	---+-	---+---	-----+	-+---
7*	7,42,w55,w56,w67	-	+	---+-	---+---	-----+	-+---
54	w54	-	-	NT	NT	NT	NT

1) Epitope combination group for HLA-B determined by hybridization pattern with SSOPs.

2) 5'sided primer was mixture of CG4 and CG5. 3'sided primer was CG2. Alleles indicated by + are classified into group I.

3) 5'sided primer was mixture of CG4 and CG5. 3'sided primer was CG3. Alleles indicated by + are classified into group II.

4) SSOPs are listed in Table1.

5) Highly polymorphic regions denoted in Table17.

D. c. HLA-B 遺伝子の DNA タイピング (木村彰方, 吉田雅幸, 金子英司, 笹月健彦)

DNA レベルでの HLA タイピングはクラス II 抗原についてのみ行われているが, 同様の方法で HLA-B 遺伝子の DNA タイピングが可能かどうかを検討した. PCR に用いるプライマーを種々テストした結果, HLA-B54 以外の全ての HLA-B 対立遺伝子を増幅できるプライマー群を見出した. さらに種々の SSO を用いることによって HLA-B 対立遺伝子群が 25 種に分別できることを明らかにした (表 17, 18).

D. d. HLA-DQB1 遺伝子第 5 エクソンの機能解析 (千住覚, 木村彰方, 吉住秀之, 上川路信博, 西村泰治, 笹月健彦)

HLA-DQB1*0503 及び *0601 遺伝子は, 第 5 エクソンのオールタナティブスプライシングにより細胞内ドメインの長さの異なる 2 種類の DQB 鎖を産生する. その機能的意義を解析する目的で, DQB1*0601 遺伝子に由来する 2 種類の B 鎖のうち各々一方のみを発現する遺伝子を作成, マウス L 細胞に導入し, 野性型 DQB1*0601 遺伝子を導入した細胞との抗原提示機能の比較を行った. 3 種類の遺伝子導入細胞は, 細胞表面上の DQ 分子の発現量に応じ, ほぼ同程度の抗原提示機能を有することが判明した.

E. 血清学的手法による HLA タイピング

E. a. HLA タイピング (大久保亮子, 徳安智子, 笹月健彦)

本年度は, 11 月に横浜で行われた第 11 回国際 HLA ワークショップ関連のデータ (健康人: 118 名, IDDM: 55 名, SLE: 54 名) の抗血清反応パターン及び, 統計解析を軸に, 血清学的 HLA タイピングが DNA タイピングにおいて細分化される遺伝子レベルを検出可能であるか検討を行った.

表 19. Association between HLA and Subacute Thyroiditis in the Japanese population

HLA	S-T	(N=56)	Normal (N=238)		Relative risk	χ^2	P
	%	(n)	%	(n)			
Bw52	9%	(5)	24%	(57)	0.31	5.28	<0.02
B35	71%	(40)	12%	(29)	18.02	88.59	<10 ⁻⁵
Bw67	16%	(9)	2%	(4)	11.20	18.94	<10 ⁻⁴
Cw3	70%	(39)	40%	(96)	3.39	15.68	<10 ⁻⁴
DRw12	18%	(10)	8%	(18)	2.66	5.58	<0.02
DQw1	57%	(32)	77%	(183)	0.40	9.00	<10 ⁻³
DQw3	70%	(39)	54%	(128)	1.97	4.65	<0.02

この結果、血清学的にも十分に遺伝子レベルでの細分化が可能であることが、第11回国際 HLA ワークショップに提出された抗血清を用いて明らかとなった。これより当教室において分娩血による HLA 抗血清 Screening を行う際に使用されるパネル細胞は DNA タイピングにより遺伝子型が決定された細胞に限定し、抗原特異性の決定を遺伝子レベルにより行う。更に、在庫の抗血清においても、DNA パネル細胞を用いて再度 Screening を行い、血清学的 HLA タイピングのレベルアップをはかる。

Disease Study として本年度は、心療内科玉井一助教授との共同研究により、亜急性甲状腺炎56名、Graves病50名の HLA-Class I, II タイピングを行い、健康人集団との比較検討を行った。亜急性甲状腺炎患者集団においては、HLA-B35, Bw67が有意に増加し、疾患との相関が明らかとなった (表19)。

この集団は今後 DNA タイピングを行い遺伝子レベルの検索を行う。

E. b. 抗 HLA 血清のスクリーニング (徳安智子, 大久保亮子, 笹月健彦)

血清学的 HLA タイピングに供することを目的として、分娩血より抗 HLA 血清のスクリーニングを行った。九大医学部産婦人科分娩部の協力により、初産、経産を問わず、本年度は約160検体のスクリーニングを実施した。

HLA 型既知の正常人集団 (約50名) のリンパ球パネルを用いて Microdroplet cytotoxicity test により、抗 HLA 抗体の有無と抗体の特異性を判定した。また、よりクオリティの高い HLA タイピングを行うために、抗血清の抗体価の調整及び、複数の特異性を有する抗血清を吸収操作により monospecific な抗血清にした。スクリーニングで pick up された抗血清を、第11回国際ワークショップに5本提出しいずれも高い評価を受けた。

さらに、DNA タイピングによりタイプが決定しているパネルを使用し、これまでにスクリーニングで検出された抗血清について、DNA 遺伝子レベルでの細分化を目的としたスクリーニングを行った。今後、Serology レベルのタイピングを DNA レベルに近づけるために抗血清のレベルアップを検討する。

F. 家族性大腸ポリポーシスの遺伝学的解析および大腸がん細胞株に対する遺伝子相同組み換え (白澤専二, 利谷幸治, 今村利朗, 古瀬正徳, 笹月健彦)

大腸の腫瘍発生機構を解明する目的で、高発がん性遺伝性疾患である家族性大腸ポリポーシス (FPC) における腫瘍発生に関与する遺伝子を解析し、さらに、発がんの分子機構にのっとった治療法の開発を目指し、遺伝子相同組み換えの手法をもちいて、大腸がん発生に関与する遺伝子の破壊および置換をするための系を確立した。

F. a. FPC 腫瘍における遺伝子変異

本症の示す病態は多様であるが、ポリープ数5千を基準にして、密生型、非密生型に分類し、各々の腺腫、腺癌について、大腸腫瘍発生に深く関わっていることが示されてきた K-ras 遺伝子の点突然変異による活性化、第5染色体長腕 (5q)、第17染色体短腕 (17p)、第18染色体長腕 (18q) での対立遺伝子欠損、さらに17p、18qの標的遺伝子として同定され、癌抑制遺伝子の候補として注目されている p53遺伝子、DCC(deleted in colorectal carcinoma)遺伝子、これらの遺伝子変異を観察し、(図22)、遺伝的異質性について検討した。

その結果、K-ras 遺伝子の点突然変異の頻度および、各染色体の対立遺伝子欠損頻度が、密生型腺腫において、有意に高かった。したがって、密生型腺腫は、非密生型腺腫に比べ、悪性の方向へ一歩進んだ状態であることが示唆された。

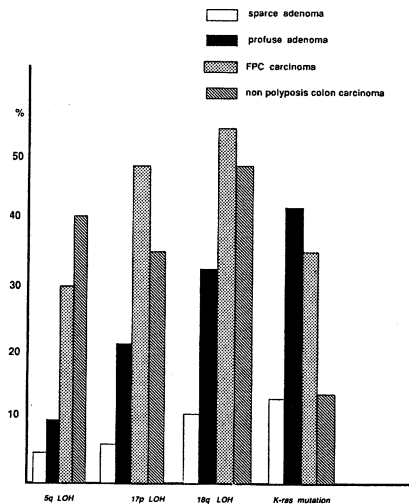


図22 Gene alterations in colorectal tumors

F. b. 大腸がん細胞株に対する遺伝子相同組み換え

さきに述べた大腸腫瘍発生に深く関与している、癌遺伝子 K-ras 遺伝子、癌抑制遺伝子 p53 遺伝子、DCC 遺伝子などに変異をきたしている大腸がん細胞株を対象に、遺伝子相同組み換えを行った。

K-ras 遺伝子に関しては、点変異をおこしている側の遺伝子を選択的に破壊し、細胞形態の変化および in vitro, in vivo での腫瘍特性の消失を認めた (表20)。このことから、K-ras 遺伝子の点突然変異は大腸がん発生過程で重要な役割を果たしていることが示唆された。

表20. Properties of parent cells and K-ras disruption clones

Cell	K-ras disruption	Tumorigenicity in nude mice		Soft agar cloning efficiency (%)
inoculation of 10 ⁷ cells				
DLD-1	parental cell	5/5	(14days)	20.0
DKs-5	NHR	5/5	(14days)	21.8
DK0-1	HR-N	5/5	(14days)	24.0
DK0-3	HR-M	0/7	(2months)	0.0
DK0-4	HR-M	0/7	(2months)	0.0
DKs-8	HR-M	0/6	(2months)	0.0
HCT-15	parental cell	3/3	(14days)	24.0
TKj-1	HR-M	0/3	(2months)	0.3
HCT116	parental cell	5/5	(14days)	18.6
H-neoTK		3/3	(14days)	21.6
HK2-10	NHR	3/3	(14days)	19.3
HK2-8	HR-M	0/5	(2months)	2.5
HKf-1	HR-M	0/5	(2months)	4.6
HKe-3	HR-M	0/7	(2months)	0.9
HKh-2	HR-M	0/8	(2months)	0.0

NHR, non-homologous clones

HR-M, activated K-ras disruption clones

HR-N, normal K-ras disruption clone

G. 特発性心筋症の遺伝要因の解析（西宏文，原田晴仁，木村彰方，笹月健彦）

特発性心筋症（肥大型心筋症）の発現に関与する遺伝要因の解明を目的として以下の解析を行った。

最近欧米人大家系を対象とした解析により，肥大型心筋症患者に心筋ミオシン重鎖遺伝子の変異が報告され本症の原因として注目されている．しかしながら，肥大型心筋症においては疾患の異質性も報告されている．特にこれに基づき，我々は日本人 HCM 患者101人を対象に，心筋 β ミオシン遺伝子のエクソン部について PCR-SSCP 法を用いた解析を行っている．その結果，心筋 β ミオシン重鎖遺伝子エクソン16内のミスセンス変異（ $^{615}\text{Lys} \rightarrow \text{Asn}$ ）を1例に認めた（図23，24）．

また連鎖検定については，従来からの久留米大学医学部第三内科（戸嶋裕徳教授）との共同研究に，北海道大学循環器内科も新たに加わり研究を続けている．これまでの検討で連鎖の示唆されている18番染色体上の遺伝マーカーPALBとの間には42家系全てに組換えを認めず，ロッド値も6.98を示し従来にも増して連鎖が強く示唆された（表21）．今後18番染色体上の新たな遺伝マーカーの単離を行い，原因遺伝子のマッピングおよび単離に向けて研究を継続していく予定である．

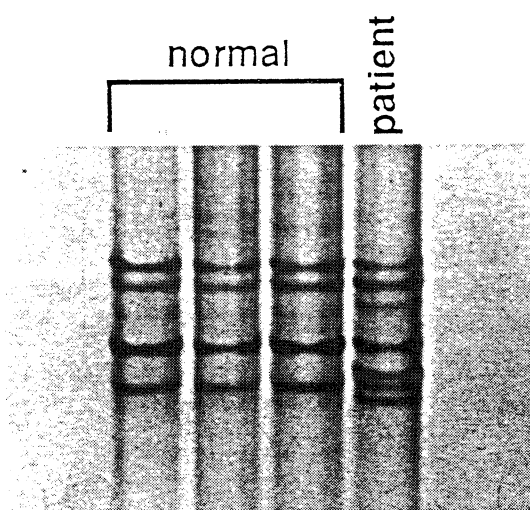


图23 SSCP Analysis of Cardiac β Myosin Heavy Chain Gene (Exon 16)

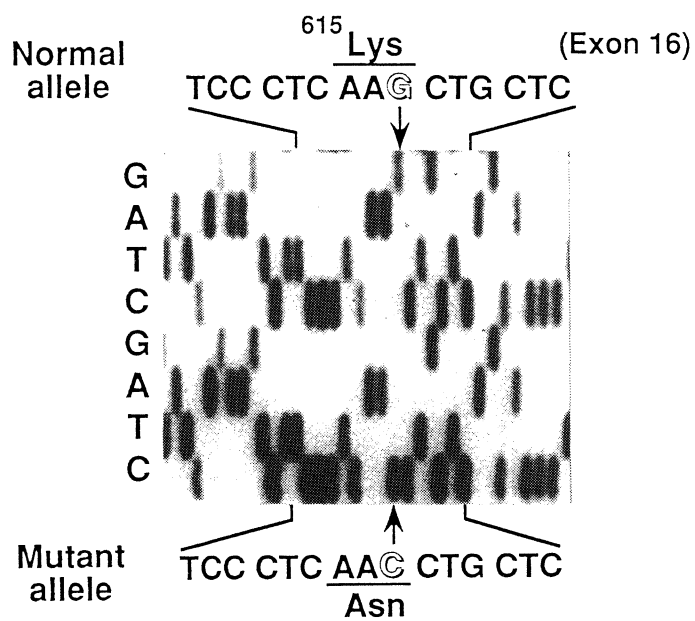


图24 Mutation of Cardiac β MHC Gene in a Patients with HCM

表21. Lod scores between HCM and PALB in 42 multiplex families with HCM.

Family number	Recombination Fraction (θ)						
	0.00	0.001	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4
Study-1							
1-31	3.58	3.57	3.11	2.65	1.76	0.97	0.36
Study-2							
32-42	3.40	3.38	2.96	2.54	1.73	0.97	0.35
Total	6.98	6.95	6.07	5.19	3.49	1.94	0.71

原著論文

1. Sugio,K., Nakagawara,A., and Sasazuki,T., 1991.
Association of expression between N-myc gene and major histocompatibility complex class I gene in surgically resected human neuroblastoma.
Cancer 67, 1384-1388.
2. Kamikawaji,N., Fujisawa,K., Yoshizumi,H., Fukunaga,M., Yasunami,M., Kimura,A., Nishimura,Y., and Sasazuki T., 1991.
HLA-DQ-restricted CD4⁺T cells specific to streptococcal antigen present in low but not in high responders.
J.Immunol. 146, 2560-2567.
3. Fujisawa,K., Kamikawaji,N., Yasunami,M., Kimura,A., Nishimura,Y., and Sasazuki,T., 1991.
High precursor frequency of human T cells reactive to HLA-DQ molecules expressed on mouse L cell transfectants.
Eur.J.Immunol. 12, 2341-2347.
4. Shirasawa,S., Urabe,K., Yanagawa,Y., Toshitani,K., Iwama,T., and Sasazuki,T., 1991.
p53 gene mutations in colorectal tumors from patients with familial polyposis coli.
Cancer Res., 51, 2874-2878.
5. Nagafuchi,S., Kashiwagi,S., Okada,K., Anzai,K., Nakamura,M., Nishimura,Y., Sasazuki,T., and Niho,Y., 1991.
Reversal of non-responders and postexposure prophylaxis by intradermal hepatitis B vaccination in Japanese medical personnel.
JAMA 265, 2679-2683.
6. Nishimura,Y., Okubo,R., Minato,S., Itoyama,Y., Goto,I., Mori,M., Hirayama,K., and Sasazuki,T., 1991.
A possible association between HLA and HTLV-I associated myelopathy (HAM) in Japanese.
Tissue Antigens 37, 230-231.
7. Nishimura,Y., Kamikawaji,N., Fujisawa,K., Yoshizumi,H., Yasunami,M., Kimura,A., and Sasazuki,T., 1991.
Genetic control of immune response and disease susceptibility by the HLA-DQ gene.
Research in immunology, 142 : 459-466.
8. Inamitsu,T., Nishimura,Y., and Sasazuki,T., 1992.
Different recognition of transgenic HLA-DQw6 molecules by mouse CD4⁺ and CD8⁺

T cells. Immunogenetics, 35 : 46-50.

9. Muto,M., Yasuda,N., Urabe,K., Mashimo,M., Kimura,H., Suzuki,T., Nakamizo,Y., Asagami,C., and Sasazuki,T.:
Genetic profiles of psoriasis vulgaris: Family and population study.
Proceedings of the 6th Japan-Korea Joint Meeting of Dermatology, in press.
10. Dong,R.P., Kimura,A., Numano,F., Nishimura,Y., and Sasazuki,T.
HLA-linked susceptibility and resistance to Takayasu arteritis.
Heart and Vessels, Supplement 7 : in press.
11. Nishimura,Y., Kamikawaji,N., Fujisawa,K., Yoshizumu,H., Yasunami,M., Kimura,A., and Sasazuki,T.
Contribution of the HLA-DQ gene in controlling immune response and disease susceptibility. In "The proceedings of the international congress on genetic intervention for diseases with unknown etiology" Ed by T.Yoshida, Elsevier Science Publisher, pp159-169.
12. Dong,R.P., Kimura,A., and Sasazuki,T., 1992.
Sequence analysis of three novel DRw14-DRB1 alleles, Immunogenetics 36, 130-133.
13. Dong,R.P., Kimura,A., Numano,F., Yajima,M., Hashimoto,Y., Kishi,Y., Nishimura,Y., and Sasazuki,T., 1992.
HLA-DP antigen and Takayasu arteritis.
Tissue Antigens 39, 106-110.
14. H,Nishi., A,Kimura., S,Fukuta., R.Kusukawa., K,Kawamura., Y,Nimura., M,Nagano., H,Yasuda., C,Kawai., T,Sugumoto., R,Okada., Y,Yazaki., H,Tanaka., K,Harumi., Y, Koga., T,Sasazuki and H,Toshima.
Genetic analysis of dilated cardiomyopathy: HLA and Immunoglobulin genes may confer susceptibility. Jpn Circ J (in press)
15. Tamaki,K., Yamamoto,T., Uchihi,R., Katsumata,Y., Kondo,K., Mizuno,S., Kimura,A., and Sasazuki,T., 1991.
Frequency of HLA-DQA1 alleles in the Japanese population. Hum. Hered., 41, 209-214.
16. Kimura,A., and Sasazuki,T.
HLA-DQA gene is differently regulated from other HLA class II genes.
Molecular approaches to the study and treatment of human diseases (T.Yoshida ed) Elsevier, in press.
17. Senju,S., Kimura,A., Yasunami,M., Kamikawaji,N., Yoshisumi,H., Nishimura,Y., and Sasazuki,T.

- Allele-specific expression of the cytoplasmic exon of HLA-DQB1 gene.
Immunogenetics, in press.
18. Yoshida,M., Kimura,A., Numano,F., and Sasazuki,T.
DNA typing of HLA-B antigens by PCR method. in HLA 1991 Vol II . (Sasazuki,T.,
Aizawa,M., Tsuji,K. eds.)
Oxford University Press, Oxford, in press.
19. Ogawara,S., Kimura,A., Michinaga,I., Naito,S., Sasazuki,T., and Arakawa,K.
Nucleotide Sequences of DRB1 pseudogene linked to HLA-DRw15 haplotypes.
in HLA 1991 Vol. II . (Sasazuki,T., Aizawa,M., Tsuji,K. eds.)
Oxford University Press. Oxford, in press.
20. Hoshino,S., Kimura,A., Fukuda,Y., Dohi,K., and Sasazuki,T.
PCR-matching analysis of polymorphism in DPA1 and DPB1 genes: a simple and
rapid method for donor screening.
in HLA 1991 Vol. II . (Sasazuki,T., Aizawa,M., Tsuji,K. eds.) Oxford University
Press, Oxford, in press.
21. Kimura,A. and Sasazuki,T.
Polymorphism in 5'flanking region of HLA-DQA1 gene and its relation to DR-DQ
haplotype.
in HLA 1991 Vol. II . (Sasazuki,T., Aizawa,M., Tsuji,K. eds.) Oxford University
Press, Oxford, in press.
22. Hamaguchi,K., Kimura,A., Dong,R.-P., Noda,N., Okeda,T., Chikuba,N., Nunoi,K.,
Fujishima,M., Nagataki,S., Takaki,R., and Sasazuki,T.
Specific combination of HLA DRB and DQB alleles confer susceptibility,while DQB
gene determines resistance to IDDM in Japanese.
in HLA 1991 Vol. II . (Sasazuki,T., Aizawa,M., Tsuji,K. eds.) Oxford University
Press, Oxford, in press.
23. Tsuchiya,K., Kondo,M., Kimura,A., Nishimura,Y., and Sasazuki,T.
DRB1 and/or DQB1 locus control susceptibility and DRB1 controls resistance to RA.
in HLA 1991 Vol. II . (Sasazuki,T., Aizawa,M., Tsuji,K. eds.) Oxford University
Press, Oxford, in press.
24. Senju,S., Kimura,A., Yasunami,M., Kamikawaji,N., Yoshizumi,H., Nishimura,Y., and
Sasazuki,T.
Polymorphism in usage of cytoplasmic exon in HLA-DQB1 gene.
in HLA 1991 Vol. II . (Sasazuki,T., Aizawa,M., Tsuji,K. eds.) Oxford University

- Press, Oxford, in press.
25. Kamikawaji,N., Yoshizumi,H., Mori,K., Fujita,Y., Kimura,A., Nishimura,Y., and Sasazuki,T.
 Identification of T cell epitopes in M protein fom group A streptococcus.
 in HLA 1991 Vol. II . (Sasazuki,T., Aizawa,M., Tsuji,K. eds.) Oxford University Press, Oxford, in press.
 26. Fukui,Y., Esaki,Y., Yasunami,M., Kimura,A., Hirokawa,K., Nishimura,Y., and Sasazuki,T.
 T cell repertoire and self-tolerance in the transgenic mice with HLA-DRA on X chromosome.
 in HLA 1991 Vol. II . (Sasazuki,T., Aizawa,M., Tsuji,K. eds.) Oxford University Press, Oxford, in press.
 27. Esaki,Y., Fukui,Y., Yasunami,M., Kimura,A., Hirokawa,K., Nishimura,Y., and Sasazuki,T.
 Functional expression of HLA-DQw4 genes in a line of transgenic C57BL/6 mouse.
 in HLA 1991 Vol. II . (Sasazuki,T., Aizawa,M., Tsuji,K. eds.) Oxford University Press, Oxford, inpress.
 28. Yoshizumi,H., Kamikawaji,N., Okumura,K., Nishimura,Y., and Sasazuki,T.
 Down regulation of immuneresponse by CD8⁺ cytotoxic T cells specific to autologous antigen-presenting cells.
 in HLA 1991 Vol. II . (Sasazuki,T., Aizawa,M., Tsuji,K. eds.) Oxford University Press, Oxford, in press.
 29. Kimura,A. and Sasazuki,T.
 Organization and design of the DNA component of the 11th HLA Workshop.
 in HLA 1991 Vol. I . (Tsuji,K., Aizawa,M., Sasazuki,T.eds.) Oxford University Press, Oxford, in Press.
 30. Kimura,A., and Sasazuki,T.
 Workshop reference protocol of the HLA-DNA typing technique.
 in HLA 1991 Vol. I . (Tsuji,K., Aizawa,M., Sasazuki,T. eds.) Oxford University Press, Oxford, in press.
 31. Kimura,A., Dong,R.-P., Harada,H., and Sasazuki,T.
 DNA-typing of HLA class II genes in B-lymphoblastoid cell lines homozygous for HLA.
 in HLA 1991 Vol. I . (Tsuji,K., Aizawa,M., Sasazuki,T. eds.) Oxford University

- press, Oxford, in press.
32. Kimura,A. and Sasazuki,T.
Report on the pre-workshop of the DNA component of the 11th HLA workshop.
in HLA 1991 Vol. I . (Tsuji,K., Aizawa,M., Sasazuki,T. eds.) Oxford University
Press, Oxford, in press.
 33. Kimura,A., Kamikawaji,N., and Sasazuki,T.
HLA-DNA typing : Data collection, processing and analysis.
in HLA 1991 vol. I . (Tsuji,K., Aizawa,M., Sasazuki,T. eds.) Oxford University
Press, Oxford, in press.
 34. Kimura,A., Erlich,H.A., and Sasazuki,T.
Summary of the HLA-DNA typing technical workshop.
in HLA 1991 Vol. I . (Tsuji,K., Aizawa,M., and Sasazuki,T. eds.) Oxford UniversityPr
ess, Oxford, In press.
 35. Kimura,A., Hoshino,S., Yoshida,M., and Sasazuki,T.
PCR-SSCP analysis of HLA class II genes.
in HLA 1991 Vol. I . (Tsuji,K., Aizawa,M., Sasazuki,T. eds.) Oxford University
Press, Oxford, in press.
 36. Kimura,A. and Sasazuki,T.
Epitope analysis of workshop panels: combined study of oligotyping and serological
typing.
in HLA 1991 Vol. I . (Tsuji,K., Aizawa,M., Sasazuki,T. eds.) Oxford University
Press, Oxford, in press.
 37. Tait,B.D., Bodmer,J.G., Erlich,H.A., Ferrara,G.B., Albert,E., Begovich,A., Kimura,
A., Varney,A., and Klitz,w.
DNA typing: DPA and DPB analysis.
in HLA 1991 Vol. I . (Tsuji,K., Aizawa,M., Sasazuki,T. eds.) Oxford University
Press, Oxford, in press.

総説

1. 西村泰治, 1991
ヒトの免疫応答と疾病感受性の遺伝子支配
からだの科学, 12, 149-155
2. 西村泰治, 1991
自己免疫疾患と HLA 遺伝子

- 細胞工学, 10, suppl. 2, 161-170
3. 本多一至, 西村泰治, 1991
免疫応答の遺伝的制御とアレルギー
臨床免疫, 23, 1745-1756
 4. 柴村知久, 西村泰治, 1991
免疫遺伝子からみたスギ花粉症
科学, 61, 93-97
 5. 西村泰治, 笹月健彦, 1991
HLA-DQ による免疫応答の制御
Medical Immunology, 21, 171-177
 6. 西村泰治
HLA の分子生物学と自己免疫疾患
実験医学, 10, 33-39
 7. 木村彰方, 1991
遺伝子発現研究法
最新医学, 46, 821-827
 8. 木村彰方, 1991
Bare lymphocyte syndrome と HLA 転写異常
臨床科学, 27, 1260-1267
 9. 木村彰方, 1991
疾患発症における HLA の関与
Annual review 免疫1992, 237-244
 10. 玉井 一, 木村彰方, 1991
橋本病と HLA
医学のあゆみ, 158, 198
 11. 木村彰方, 1991
ヒト主要組織適合抗原系 HLA
「新・免疫学読本」(笹月健彦編) pp30-38, 日本評論社, 東京
 12. 上川路信博, 1991
MHC タイピングと疾患
Immunology Frontier 1, 96-97
 13. 上川路信博, 1991
MHC による T 細胞レパトアの決定
Medical Immunology 21, 187-192

14. 福井宣規, 笹月健彦, 1991
IDDM の成因と分子生物学—HLA 遺伝子と IDDM の発症
Diabetes Frontier 35-41
15. 福井宣規, 西村泰治, 笹月健彦, 1991
遺伝要因としての HLA
ホルモンと臨床 39, 3-11
16. 福井宣規, 笹月健彦, 1991
HLA トランスジェニックマウス
Medical Immunology, 21, 687-697
17. 吉住秀之, 笹月健彦, 1991
主要組織適合抗原とその機能発現
代謝, 28 (臨時増刊) 373-377
18. 吉住秀之, 笹月健彦, 1991
HLA の役割と疾患
検査と技術, 19, 645-647
19. 須藤 徹, 西村泰治, 笹月健彦, 1991
免疫病の遺伝学
臨床科学 27, 1057-1062
20. 岡本安弘, 西村泰治, 1991
RA 感受性を支配する HLA 遺伝子
Medical Topics Series. リウマチ '91, 15-23
21. 董 瑞平, 西村泰治, 1991
SLE の遺伝要因.
医学のあゆみ, 158, 1-5
22. 山本 健, 笹月健彦, 1991
MHC と疾病感受性
Current in Hemato immunology 7, 4-10
23. 白澤専二, 柳川右千夫, 笹月健彦, 1991
大腸癌, 大腸ポリポース
癌と化学療法, 18, 14-21
24. 白澤専二, 笹月健彦, 1991
大腸癌における p53 遺伝子
血液・腫瘍科, 22, 542-549.
25. 白澤専二, 笹月健彦, 1991

大腸がんにおける遺伝子変異

BIOMedica, 6, 311-314

26. 利谷幸治, 柳川右千夫, 笹月健彦, 1991
家族性大腸ポリポーシスにおける腫瘍発生機構
日本大腸肛門病会誌, 44, 1200-1205
27. 杉尾賢二, 佐々木雅弘, 和気徳夫, 利谷幸治, 笹月健彦, 1991
染色体遺伝学の進歩と臨床応用
日本臨床, 49, 2816-2821
28. 西 宏文, 木村彰方, 1991
肥大型心筋症における DNA 多型を用いた連鎖解析
日本臨床, 49, 232-238
29. 西 宏文, 木村彰方, 1991
肥大型心筋症における連鎖解析
最新医学, 49, 942-947
30. 西 宏文, 木村彰方, 1991
心筋症と遺伝
診断と治療, 79, 2375-2380

訳書

1. 吉住秀之, 笹月健彦, 共訳, 1991
遺伝病の分子生物学, 南江堂, 東京

学会発表

1. Sasazuki, T. 1991.
Genetic control of immune response and disease susceptibility by the HLA-DQ gene.
International symposium on Ir gene, Paris.
2. Kimura, A. (1991, 3/20-3/22)
DNA component of the 11th International HLA workshop.
5th European histocompatibility conference, Nijmegen.
3. Yoshida, M., Kimura, A., Numano, F., and Sasazuki, T. (1991, 11/6-11/13)
DNA typing of HLA-B antigens by PCR method.
11th International HLA workshop and Conference, Yokohama.
4. Ogawara, S., Kimura, A., Michinaga, I., Naito, S., Sasazuki, T., and Arakawa, K. (1991, 11/6-11/13)

- Nucleotide sequences of DRBX pseudogene linked to HLA-DRw15 Haplotypes.
11th International HLA workshop and Conference, Yokohama.
5. Dong, R.-P., Kimura, A., and Sasazuki, T. (1991, 11/6-11/13)
Polymorphism of HLA class II genes in Japanese population.
11th International HLA workshop and Conference, Yokohama.
 6. Hoshino, S., Kimura, A., Fukuda, Y., Dohi, K., and Sasazuki, T. (1991, 11/6-11/13)
PCR-matching analysis of polymorphism in DPA1 and DPB1 genes : a simple and rapid method for donor screening.
11th International HLA Workshop and Conference, Yokohama.
 7. Kimura, A. and Sasazuki, T. (1991, 11/6-11/13)
Polymorphism in 5' flanking region of HLA-DQA1 gene and its relation to DR-DQ haplotype.
11th International HLA Workshop and Conference, Yokohama.
 8. Fukuda, Y., Kimura, A., Hoshino, S., Dohi, K., and Sasazuki, T. (1991, 11/6-11/13)
Role of HLA-DQ antigen in one HLA-DR matched kidney transplantation.
11th International HLA Workshop and Conference, Yokohama.
 9. Hamaguchi, K., Kimura, A., Dong, R.-P., Noda, N., Okeda, T., Chikuba, N., Nunoi, K., Fujishima, M., Nagataki, S., Takaki, R., and Sasazuki, T. (1991, 11/6-11/13)
Specific combination of HLA DRB and DQB alleles confer susceptibility, while DQB gene determines resistance to IDDM in Japanese.
11th International HLA workshop and Conference, Yokohama.
 10. Tsuchiya, K., Kondo, M., Kimura, A., Nishimura, Y., and Sasazuki, T. (1991, 11/6-11/13)
DRB1 and/or DQB1 locus control susceptibility and DRB1 controls resistance to RA.
11th International HLA workshop and Conference, Yokohama.
 11. Muto, M., Kawaharada, T., Kimura, A., Nakano, J., Takata, I., Nagai, K., Nishimura, Y., and Sasazuki, T. (1991, 11/6-11/13)
An HLA-linked susceptibility gene to psoriatic arthritis in Japanese.
11th International HLA Workshop and Conference, Yokohama.
 12. Kawaharada, T., Kimura, A., Dong, R.-P., Kamikawaji, N., Nishimura, Y., Inomata, H., and Sasazuki, T. (1991, 11/6-11/13)
DNA typing of HLA class II genes in Behçet's disease in Japanese.
11th International HLA Workshop and Conference, Yokohama.
 13. Senju, S., Kimura, A., Yasunami, M., Kamikawaji, N., Yoshizumi, H., Nishimura, Y., and Sasazuki, T. (1991, 11/6-11/13)

- Polymorphism in usage of cytoplasmic exon in HLA-DQB1 gene.
11th International HLA Workshop and Conference, Yokohama.
14. Kamikawaji,N., Yoshizumi,H., Mori,K., Fujita,Y., Kimura,A., Nishimura,Y., and Sasazuki,T. (1991, 11/6-11/13)
Identification of T cell epitopes in M protein from group A streptococcus.
11th International HLA Workshop and Conference, Yokohama.
 15. Bencova,M., Kimura,A., Porubska,S., Yoshida,M., Hoshino,S., Buc,M., and Sasazuki,T. (1991, 11/6-11/13)
The role of HLA-DR, -DQ, and -DP subregions Compatibility in induction of cytotoxic T lymphocytes in tissue transplantation from living donor.
11th International HLA Workshop and conference, Yokohama.
 16. Fukui,Y., Esaki,Y., Yasunami,M., Kimura,A., Hirokawa,K., Nishimura,Y., and Sasazuki,T. (1991, 11/6-11/13)
T cell repertoire and self-tolerance in the transgenic mice with HLA-DRA on X chromosome.
11th International HLA workshop and Conference, Yokohama.
 17. Esaki,Y., Fukui,Y., Yasunami,M., Kimura,A., Hirokawa,K., Nishimura,Y., and Sasazuki,T. (1991, 11/6-11/13)
Functional expression of HLA-DQw4 genes in a line of transgenic C57BL/6 mouse.
11th International HLA Workshop and Conference, Yokohama.
 18. Yoshizumi,H., Kamikawaji,N., Okumura,K., Nishimura,Y., and Sasazuki,T. (1991, 11/6-11/13)
Down regulation of immune response by CD8⁺ cytotoxic T cells specific to autologous antigen presenting cells.
11th International HLA Workshop and Conference, Yokohama.
 19. Nishimura,Y. (1991, 11/6-11/13)
Summary of the disease component.
11th International HLA workshop and Conference, Yokohama.
 20. Sasazuki,T. (1991, 11/6-11/13)
Summary of the DNA component.
11th International HLA workshop and Conference, Yokohama.
 21. Kimura,A. (1991, 11/6-11/13)
PCR-SSCP analysis of HLA genes:A practical and rapid method of histocompatibility testing.

- 11th International HLA workshop and Conference, Yokohama.
22. Kimura,A. (1991, 11/6-11/13)
Epitope analysis of workshop panels.
11th International HLA Workshop and Conference, Yokohama.
23. Kimura,A. (1991, 11/6-11/13)
Comprehensive analysis.
11th International HLA Workshop and Conference, Yokohama.
24. Yasuharu Nishimura (1991.9.1-3)
Down regulation of immune response by an autoreactive CD8⁺ cytotoxic T cells
specific to HLA-B molecules expressed on antigen presenting cells.
International Workshop on Primary Immunodeficiency diseases, Tomamu, Hokkaido,
Japan.
25. 西村泰治 (1991.6.8)
シンポジウム I, 自己免疫疾患の成因
HLA による免疫制御
第19回日本臨床免疫学会総会, 長崎
26. 西村泰治 (1991.7.27)
HLA クラス II 分子の機能と疾患発症への関与
文部省科研費総合研究 B シンポジウム 「HLA 研究の現状と将来」, 旭川
27. 木村彰方 (1991.7.27)
HLA-DNA タイピングの現状と将来
文部省科研費総合研究 B シンポジウム
「HLA 研究の現状と将来」 旭川
28. 西村泰治 (1991.8.3)
免疫応答の個体差と遺伝
遺伝医学コロキウム, 福岡
29. 西村泰治 (1991.10.24-26)
免疫応答の分子遺伝学的研究
日本人類遺伝学会第36回大会奨励賞受賞講演, 山口
30. 木村彰方 (1991. 9/16)
21水酸化酵素欠損症の分子遺伝学
第19回日本マススクリーニング学会シンポジウム, 東京
31. 木村彰方, 笹月健彦 (1991, 11/27-11/29)
HLA 領域遺伝子群の遺伝的多型性

第21回日本免疫学会総会, 熊本

32. 木村彰方, 原田晴仁, 星野修司, 吉田雅幸, 笹月健彦 (1991, 12/17-12/20)

PCR-SSCP 法による HLA クラス II 遺伝子群の解析

第14回日本分子生物学会年会, 福岡

33. 木村彰方, 笹月健彦 (1991, 10/24-10/26)

HLA クラス II 遺伝子群の遺伝的多型性

第36回日本人類遺伝学会大会, 山口

34. 上川路信博, 吉住秀之, 藤田由香里, 森一博, 木村彰方, 西村泰治, 笹月健彦 (1991, 10/24-10/26)

HLA-DQ と結合し T 細胞を活性化する T 細胞エピトープの同定

第36回日本人類遺伝学会, 山口

35. 上川路信博, 藤田由香里, 森一博, 吉住秀之, 木村彰方, 西村泰治, 笹月健彦 (1991, 11/27-11/29)

溶連菌細胞壁抗原に対する免疫応答性を規定する T 細胞エピトープの同定

第21回日本免疫学会総会, 熊本

36. 福井宣規, 江崎幸雄, 山本 健, 木村彰方, 広川勝晃, 西村泰治, 笹月健彦 (1991, 10/24-10/26)

HLA-DRA 遺伝子の発現を異にする 3 系統のトランスジェニックマウスにおける免疫制御機構の解析

第36回日本人類遺伝学会, 山口

37. 福井宣規, 江崎幸雄, 山本 健, 木村彰方, 広川勝晃, 西村泰治, 笹月健彦 (1991, 11/27-11/29)

DR_αE_β分子の細胞分布及び発現量を異にする系統の HLA-DRA トランスジェニックマウスにおける DR_αE_β分子による免疫制御機構の解析

第21回日本免疫学会, 熊本

38. 住吉秀之, 上川路信博, 奥村 康, 西村康治, 笹月健彦 (1991, 10/24-10-26)

溶連菌細胞壁抗原に対する低応答者より得られた自己反応性 T 細胞による免疫抑制

第36回日本人類遺伝学会, 山口

39. 吉住秀之, 上川路信博, 奥村 康, 西村泰治, 笹月健彦 (1991, 11/27-11/29)

HLA-B 拘束性に自己の抗原提示細胞を傷害する CD8⁺T 細胞の解析

第21回日本免疫学会総会, 熊本

40. 須藤 徹, 西村泰治, 上川路信博, 笹月健彦 (1991, 10/24-26)

HLA クラス II 分子依存性であるが, 遺伝的拘束性のない T 細胞による抗原認識

第36回人類遺伝学会, 山口

41. 須藤 徹, 西村泰治, 上川路信博, 笹月健彦. (1991, 11/27-11/29)
HLA-DQw6分子に親和性を有する溶連菌細胞壁由来の超抗原
第21回日本免疫学会, 熊本
42. 岡本安弘, 上川路信博, 吉住秀之, 浜島 廣, 木村彰方, 西村泰治, 笹月健彦. (1991, 10/24-10/26)
HLA-DR4と溶連菌細胞壁抗原を認識するT細胞レセプターの解析
第36回日本人類遺伝学会, 山口.
43. 岡本安弘, 上川路信博, 吉住秀之, 浜島 廣, 木村彰方, 西村泰治, 笹月健彦. (1991, 11/27-11/29)
ヒトT細胞レセプターの多様性を識別する新しい単クローン抗体の作製
第21回日本免疫学会総会, 熊本 (1991, 11/27-11/29)
44. 土屋邦喜, 近藤正一, 木村彰方, 西村泰治, 笹月健彦
慢性関節リウマチへの感受性あるいは抵抗性を決定するクラスII遺伝子の同定
第21回日本免疫学会, 熊本市
45. 土屋邦喜, 近藤正一, 木村彰方, 西村泰治, 笹月健彦 (1991, 10/24-10/26)
慢性関節リウマチ (RA) 感受性および抵抗性HLA-クラスII遺伝子の検討
第36回日本人類遺伝学会, 山口市
46. 江崎幸雄, 福井宣規, 山本 健, 木村彰方, 西村泰治, 笹月健彦 (1991, 10/24-10/26)
C57BL/6マウスに導入されたHLA-DQw4遺伝子の機能的発現
第36回日本人類遺伝学会大会, 山口
47. 董 瑞平, 木村彰方, 沼野藤夫, 矢島途好, 橋本裕二, 岸 幸夫, 鬼木俊行, 西村泰治, 笹月健彦 (1991, 4/3-4/5)
DNAタイピングによる高安病疾患感受性遺伝子の解析
第88回日本内科学会総会, 京都.
48. 董 瑞平, 木村彰方, 笹月健彦. (1991, 10/24-10/26)
アジア民族に見出される3種の新たなDRw14-DRB1遺伝子
第36回日本人類遺伝学会, 山口
49. 董 瑞平, 木村彰方, 玉井 一, 大久保亮子, 西村泰治, 笹月健彦 (1991, 11/27-11/29)
HLAタイピングによるGraves病疾患感受性遺伝子の解析
第21回日本免疫学会総会, 熊本
50. 山本 健, 福井宣規, 江崎幸雄, 木村彰方, 西村泰治, 笹月健彦 (1991, 10/24-10/26)
X染色体上に導入されたHLA-DRAトランスジェニックマウスにおける免疫寛容の解析
第36回日本人類遺伝学会, 山口

51. 山本 健, 福井宣規, 江崎幸雄, 木村彰方, 西村泰治, 笹月健彦 (1991, 11/27-11/29).
H-2^aホモ接合体マウスにおける HLA-DR の遺伝子の機能的発現.
第21回日本免疫学会総会, 熊本.
52. 川原田富朗, 木村彰方, 董 瑞平, 西村泰治, 笹月健彦, 猪俣 孟 (1991, 10/18-10-20).
ベーチェット病における疾患感受性遺伝子の解析.
第45回日本臨床眼科学会, 広島.
53. 川原富朗, 木村彰方, 董 瑞平, 上川路信博, 西村泰治, 猪俣 孟, 笹月健彦. (1991, 10/24-10/26)
ベーチェット病における疾患感受性遺伝子の解析.
第36回日本人類遺伝学会大会, 山口.
54. 川原田富朗, 木村彰方, 董 瑞平, 上川路信博, 西村泰治, 猪俣 孟, 笹月健彦 (1991, 11/27-11/29).
HLA クラス II 領域に存在するベーチェット病疾患感受性遺伝子の解析.
第21回日本免疫学会総会, 熊本.
55. 利谷幸治, 柳川右千夫, 白澤専二, 今村利朗, 笹月健彦. (1991, 9/11-9/13)
家族性大腸ポリポーシス (FPC) における遺伝学的解析 (9).
本症大腸腫瘍における DCC 遺伝子の変異.
第50回日本癌学会総会, 東京.
56. 白澤専二, 今村利朗, 利谷幸治, 柳川右千夫, 和気徳夫, 笹月健彦 (1991, 9/11-9/13).
大腸がん細胞株の染色体, 遺伝子解析.
第50回日本癌学会総会, 東京.
57. 柳川右千夫, 利谷幸治, 白澤専二, 今村利朗, 古市正人, 山本三毅夫, 笹月健彦 (1991, 9/11-9/13).
肝細胞の腫瘍化に関連した遺伝子クローニング (2).
第50回日本癌学会総会, 東京.
58. 今村利朗, 笹月健彦, 和気徳夫 (1991, 9/11-9/13).
子宮内膜がん発生機序の遺伝子解析.
第50回日本癌学会総会, 東京.
59. 西 宏文, 木村彰方, 松山公明, 古賀義則, 笹月健彦, 戸嶋裕徳. (1991, 3/31-4/2).
肥大型心筋症における心筋ミオシン重鎖遺伝子の解析.
第55回日本循環器学会総会, 京都.
60. 西 宏文, 木村彰方 (1991, 3/31-4/2).
特発性心筋症の遺伝要因の検討 (シンポジウム「心筋症の発生機序」).
第55回日本循環器学会総会, 京都.

61. 西 宏文, 木村彰方, 原田晴仁, 古賀義則, 戸嶋裕徳, 笹月健彦 (1991, 10/24-26).
拡張型心筋症の遺伝要因の検討.
第36回日本人類遺伝学会, 山口.
62. 原田晴仁, 木村彰方, 西 宏文, 古賀義則, 戸嶋裕徳, 笹月健彦. (1991, 10/24-26)
肥大型心筋症における心筋ミオシン重鎖遺伝子の解析.
第36回日本人類遺伝学会, 山口.
63. Nishi H, Kimura A, Harada H, Koga Y, Sasazuki T, and Toshima H.
HLA and Immunoglobulin Gene May Confer Susceptibility to Dilated Cardiomyopathy.
64th American Heart Association Scientific Session, November 11 (11-14) 1991,
Anaheim, California, U.S.A.