

遺伝学部門

Department of Genetics

遺伝学部門では、HLAによる免疫システムフレームワークの決定、免疫応答の制御の研究を通じて免疫疾患および癌といった現代医学が解決を迫られている難病の成因の解明および治療法の開発に貢献することを目的に研究を行っている。人事移動は以下のとおりである。平成8年4月より助手の白澤専二がワシントン大学より研究室に復帰した。大学院生として、奥村幸司, Christopher J. Savoie が、研究生として西方宏昭が研究に参加した。

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

免疫応答は、生体防御のための精巧なシステムであるが、過剰な免疫応答は生体に不利益を与える側面を有する。免疫応答はT細胞が抗原を認識し活性化することで始まり、T細胞応答は、抗原提示細胞上のHLAペプチド複合体を認識し活性化する。これまでの研究で、HLA遺伝子群は非常に多型性に富んだ遺伝子群であることをDNAレベルで解明し、HLA分子上のわずかなアミノ酸の差異により、種々の疾患との感受性が大きく異なること、また、HLAに結合するペプチドのレパトアが大きく変化することを明らかにしてきた。本年度は、これまでも解析してきたHLAと疾患の相関、HLA結合ペプチドに関する研究、疾患と相関するHLAに結合するペプチドのモチーフより特定のHLAと結合して疾患の原因となるペプチドの解明をめざしたライブラリー法の研究を行った。

a. B型肝炎ワクチンを用いたヒト免疫制御機構の解析（田名 毅, 上川路信博, 笹月健彦）

人類集団には種々の抗原に対する高応答群と低応答群が存在する。われわれはこれまでにB型肝炎ワクチンに対する高応答性及び低応答性が、重回帰分析の結果HLA（クラスI及びクラスIIを含めて）に重相関係数0.5の確率で規定されていることを報告し、B型肝炎ワクチンに対する免疫応答性が遺伝的に制御されていることを明らかにした。その中でも各アレルでみた場合、HLA-A*1101, A*2602, B35, B70がそれぞれ単独で抗体産生にネガティブに寄与していたことは注目すべきことであった。また、細胞レベルでの解析としてHBs抗原の刺激により *in vitro* で増殖する細胞の表面マーカーをフローサイトメトリーを用いて解析したところ、B型肝炎ワクチンの高応答群及び低応答群のいずれにおいてもCD8陽性T細胞が増加しているドナーがみられた。本年度はこのCD8陽性T細胞の抗体産生に与える影響を検討するため、*in vitro* の抗体産生システムを作成しCD8陽性T細胞の機能の検定を試みたが、末梢血中のB細胞を使用した本方法では抗体の産生が不規則な分布を示しその評価は困難であった。現在、それに代わる抗体産生の評価法として各ドナーのB細胞をEBtransformation化した上で、HBS抗原特異的な抗体産生のシグナルが入った時にIgMからIgGへのクラススイッチがみられるような

系の作成を試みている。また、CD8陽性T細胞の細胞障害活性が抗体産生に与える影響を検定するため、EBtransformation 化されたB細胞に対する細胞障害活性を検定する系を作成するとともに、リコンビナント HBS 抗原のシーケンスを網羅した1アミノ酸オーバーラップの9merペプチドを203個作成した。これらの方法によりB型肝炎ワクチンに対する免疫応答性におけるCD8陽性T細胞の関与を今後とも明かにしていく方針である。

b. HLA 結合ペプチドライブラリーを用いたT細胞認識ペプチドの解析（上川路信博，田名 毅，須藤 徹，笹月健彦）

強い免疫応答をしたために発現する疾病群（アレルギー疾患，自己免疫疾患，感染後の重篤疾患，臓器移植後の拒絶反応やGvH病など）は，それぞれ何らかの抗原に対する過剰な免疫応答の結果起こっている疾患群であると考えられている。これらの疾患の原因抗原の解明を目指して，昨年度，HLA-DRB1*0405に結合するペプチドのモチーフ情報を利用したペプチドライブラリーをデザインし合成した。このライブラリーは，729個のペプチドのミクスチャー135組（10万種のペプチドを含む）からなる。HLA-DRB1*0405陽性の健常人の末梢血リンパ球は，ライブラリーを構成するペプチド群のほとんどに対し増殖反応を示したのに対し，DRB1*0405陰性のPBLはこのライブラリーに反応せず，このデザインがHLA-DRB1*0405により提示されるT細胞エピトープを効率的にカバーしていることが確かめられた。ポリクローナルと考えられる抗原特異的T細胞株については，このライブラリーを用いて効率にエピトープを検出できたが，クローン化したT細胞では反応するペプチドの検出率が低く，さらにライブラリーデザインの改良が必要であると考えられた。デザインの改良を重ねて，DRB1*0405と強い相関を示す慢性関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患の病因ペプチドの解明を試みる予定である。

c. アロ反応性の分子機構に関する研究（上川路信博，田名 毅，須藤 徹，笹月健彦）。

拒絶反応の *in vitro* のモデルと考えられるアロ反応性は，自己HLA・ペプチド複合体を認識するT細胞のアロHLA・ペプチド複合体との交叉反応と考えられている。HLA結合ペプチドライブラリーを用いて，DRB1*0405ドナーのPBLよりDRB1*08032特異的アロ反応性T細胞を樹立して，その認識する自己HLA結合ペプチドレパトアを検討した。DRB1*08032特異的アロ反応性T細胞クローンの一部が反応する自己結合ペプチドモチーフが同定された。このモチーフは，細菌由来のペプチドを含んでおり，アロ反応性への細菌への免疫応答との交差反応の関与が示唆された。

d. HLA-A*0217結合ペプチドモチーフの同定（上川路信博，Christopher J. Savoie，田名 毅，須藤徹，笹月健彦）

質量分析及びタンパクシーケンサーを用いて，HLA-A*0217ホモ接合体のB細胞株（AMALA）

より溶出した HLA-A*0217結合ペプチドのモチーフを解明した。この分子は、HLA-A*0201と95位がバリンからロイシンへ、99位がチロシンからフェニルアラニンに変化する以外は同じ分子構造であり、この2つのポジションが変化することで結合ペプチドの3番目の残基に大きな特徴が生じることが明らかとなった。すなわち、2番目がロイシンである点は同じであるが、3番目が HLA-A*0201では特に偏りが無いのに対し、HLA-A*0217ではプロリンが好まれることが明らかとなった。3番目は HLA-A*0201の結晶構造では、99位のチロシンと水素結合を作る部位であり、ここのアミノ酸の変化が、モチーフの差異の分子機構であると推測された。

e. HLA結合ペプチドライブラリーを用いた癌細胞傷害性T細胞の誘導（上川路信博，西方宏昭，笹月健彦）

細胞傷害性T細胞の誘導が困難である大腸癌、肺癌等の癌細胞に対する免疫システムの関与の可能性を解明することを目的に、HLA結合ペプチドライブラリーという新しい手段を用いた細胞傷害性T細胞の誘導システムの樹立を試みた。HLA-A*0201結合モチーフに基づき合成したペプチド群で、細胞傷害性T細胞（CTL）の誘導が可能であり、しかも、マスキリーニングに利用可能な凍結細胞として保存できることが確かめられ、現在収集中であるHLA-A*0201陽性の癌細胞株をターゲットとしたスクリーニングを行う予定である。

f. 多発性硬化症の感受性HLAの解析（小野高志，上川路信博，笹月健彦）

神経組織における代表的な自己免疫疾患である多発性硬化症（MS）は、白人患者においてDR2特にDRB1*1遺伝子の頻度が半数を占め、健康群に比べ顕著に増加することが知られている。一方、日本人においては白人と異なり、脊髄に中心病変を持つ患者が一部見られる（Asian type）。そこで、MSを二つの疾患群（Western type, Asian type）に分けて、HLA遺伝子を解析し比較検討を行った。HLA-DRB1*1501-DQA1*01021-DQB1*0602haplotypeは、Western typeではControlに比べ有意に増加していたが、Asian typeでは1例も認められず、二つのtypeの間で顕著な差を認めた。さらに、HLA-A, BについてもDNAレベルで現在順次解析中であり、有意差には至っていないが、一部Controlに比べ増加しているalleleを認めた。今後症例するを増やした解析を行う予定である。

g. 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）

厚生省骨髄移植調査研究事業 HLA型適合に関する研究を組織し班共同研究として、平成4年度に設立された公的骨髄バンクを介した骨髄移植例440例について、HLA-A, B, C, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1遺伝子のDNAタイピングをドナーを含めて行い、HLAの遺伝子レベルでの一致が予後に及ぼす影響につき調査検討した。その結果、

GVH 病発症を指標にした場合、HLA-A, B, C 遺伝子の一致が予後に良好な結果をもたらすこと、生存を指標にした場合は、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。これに対し、HLA クラス遺伝子 (DR, DQ, DP) の一致は、すでに血清学的に DR が一致しているという条件のもとでは、予後への影響がクラス遺伝子に比べ小さいことが示された。特に、HLA-DPA1, DPB1 の一致は、予後への影響がほとんどないことが明かとなった。これらの結果を踏まえて、骨髄バンクにおいても血清学的 HLA-A, B, DR のマッチングに加えて、HLA-A, B に関しても DNA レベルでのマッチングがスタートし移植予後の改善に寄与すると期待されている。

B. T 細胞受容体による MHC クラス II/ペプチド複合体の認識機構

主要組織適合抗原 (MHC) は自己抗原及び外来抗原由来の抗原ペプチドを結合した形で細胞表面に発現し、その複合体を T 細胞受容体 (TCR) が認識することで、多様な T 細胞の運命が決定される。すなわち、胸腺での TCR による MHC/ペプチド複合体認識の結果、胸腺細胞には‘分化’あるいは‘死’という相異なる運命がもたらされ、末梢で免疫応答に寄与する T 細胞レパートリーが決定される。一方、この認識により、末梢では、種々のサイトカインの産生を伴う T 細胞の‘増殖’あるいは‘不応答’といった状態がもたらされる。このような相異なる T 細胞の運命を決定する TCR・MHC ペプチド相互作用を分子レベルで解析すべく以下のような研究を行った。

a. 胸腺内 T 細胞分化における TCR・MHC・ペプチド相互作用の解析 (福井宣規, 石本達郎, 行徳隆裕, 古賀隆弘, 笹月健彦)

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、胸腺において相異なるレベルで発現した 3 系統のトランスジェニックマウスを樹立した。胸腺での I-A^b/E α ペプチド複合体の発現量が比較的低い 2 系統においては、正および負の選択を経て、CD4 陽性 T 細胞の分化が認められたが、その発現が最も高い 1 系統においては、CD4 陽性 T 細胞の分化は観察されず、負の選択が正の選択を凌駕していた。以上より、同一の MHC クラス II/ペプチド複合体が、正と負の両方の選択におけるリガンドとなり、その胸腺における発現量が、CD4 陽性 T 細胞の分化に劇的に影響することを *in vivo* で明らかにした。このような劇的な影響は、正と負の選択を経て分化を許容される TCR の MHC クラス II/ペプチド複合体に対する‘affinity window’が比較的に狭いことに起因すると考えられる。今後可溶性 TCR, 可溶性 MHC クラス II/ペプチド複合体を用いてその相互作用の affinity, kinetics につき無細胞系で検討する予定である。また、胸腺での相異なる T 細胞の運命を決定する TCR シグナル伝達について、タンパク質及び遺伝子のレベルで解析を行う予定である。

b. MHC クラスII/ペプチド複合体の kinetic stability の解析 (福井宣規, 行徳隆裕, 笹月健彦)

C57BL/6 (H-2^bハプロタイプ) に E α ペプチドを免疫して得られた T 細胞ハイブリドーマの特異性や E α ペプチドに対する免疫応答を詳細に検討することにより, 同じ MHC クラス II 分子により提示される細胞内でプロセシングされた自己抗原ペプチドとそれに相当する合成ペプチドが, 異なる 'kinetic stability' を有する相異なる TCR リガンドになること, すなわち MHC クラス II /合成ペプチド複合体は, short-lived 型および long-lived 型の複合体を形成するのに対して, 内因性にプロセシングされた自己抗原ペプチドは long-lived 型の複合体を主に形成し, long-lived 型複合体に対してのみ免疫寛容が誘導されることを明らかにした. また, TCR の認識に直接関わる E α ペプチドのアミノ酸残基が long-lived 型複合体と short-lived 型複合体で異なることより, E α ペプチドの I-A^b 分子への結合様式そのものが両者で異なっていることが示唆された. 今後抗原提示細胞内で, short-lived 型複合体の除去に関与する分子の同定および short-lived 型複合体の自己免疫疾患発症における関与につき検討を加える予定である.

c. HLA-トランスジェニックマウスを用いた解析 (石本達郎, 福井宣規, 笹月健彦)

内因性マウス MHC クラス I およびクラス II 分子の発現を欠く HLA-DQ6 あるいは HLA-DR α トランスジェニックマウスを樹立した. HLA-DQ6 あるいは DR α E β 分子により正に選択された CD4 陽性 T 細胞は I-A^b 分子を認識し, in vitro で強い増殖反応を示し, また in vivo で皮膚移植片の拒絶を惹起した. 以上より, 弱い異種間の混合リンパ球反応は, 従来考えられていたように胸腺での選択や末梢での認識にかかわる MHC の相同性の低さというより, 免疫応答に関わる他の分子の種特異性に依るところが大きいことが示唆された.

d. 新しい単クローン抗体の樹立とそのリガンドの解析 (佐野哲郎, 福井宣規, 古賀隆弘, 笹月健彦)

CD4⁺CD8⁺胸腺細胞特異的に染色する単クローン抗体 1D11 は GPI アンカー型膜タンパク質を認識し, その認識は他の抗 Thy1 抗体で阻害あるいは増強された. Thy1 遺伝子を CHO 細胞に導入し, これを抗 Thy1 抗体でクロスリンクすることにより 1D11 で染色された. 以上より, 1D11 は, 数分子介合した Thy1 抗原を認識すると考えられた. 1D11 で染色される CD4⁺CD8⁺胸腺細胞は, 染色されない CD4⁺CD8⁺胸腺細胞に比較して早期アポトーシスに陥った. また, 抗 Thy1 抗体のクロスリンクによる胸腺細胞のアポトーシスは 1D11 で染色される集団に限局していた. このことから, 介合した Thy1 分子を介したシグナルが分化を許容されない胸腺細胞の除去に関わっていることを示唆された.

C. 自己免疫疾患の遺伝子解析 (白澤専二, 笹月健彦)

自己免疫疾患は遺伝要因と環境要因の複雑な相互作用により発症する多因子疾患と考えられる。我々の研究室では、これまでに種々の自己免疫疾患と多重遺伝子族である HLA の特定のハプロタイプとの相関を明らかにしてきた。自己免疫疾患が基本的には T 細胞依存性であり、免疫応答が抗原提示細胞の HLA/ペプチド複合体を T 細胞が認識することによる事を考えると、この結果は当然とも言え、HLA の重要性を再認識させる。しかしながら、HLA のみで自己免疫疾患の発症を説明することはできない。そこで、HLA 以外の疾患感受性を規定する遺伝子座の決定をすることは急務であるが、これまでに、自己免疫疾患の動物モデルのゲノム解析の結果、MHC が最も疾患感受性を決定していることのみならず、約40個の non-MHC の遺伝子座が同定され、候補遺伝子として免疫系の発生・分化に関与する種々の遺伝子が考えられている。臓器特異的で発症率の高いリウマチ (RA), Graves' 病及び全身性に病変の存在する SLE を中心に、同胞発症例の情報・DNA を収集し、Microsatellite マーカーを用い疾患に連鎖する遺伝子座を affected sibpair 法を用いて解析し、同定するプロジェクトを本年より開始した。

D. 神経発生・分化に関与する Hox11 遺伝子ファミリーの機能的解析 (白澤専二, 奥村幸司, 笹月健彦)

Hox11 は急性 T 細胞性白血病の転座より単離された癌遺伝子であり、オルファン (クラスター上に存在しない) ホメオボックス遺伝子に属する転写因子であると推定される。その予測されるアミノ酸配列はヒトとマウスの間で、ホメオドメインで100%、その他の領域でも95%のアミノ酸の一致を認め、非常に強く保存された遺伝子であり、発生学的に重要な遺伝子であることが推定されていたが、その遺伝子欠損マウスの表現型は無脾症であり、脾臓の発生における重要な転写因子であることが証明された。

我々は、マウス Hox11 遺伝子をプローブとしてヒトの遺伝子ライブラリーをスクリーニングした結果、Hox11 類似遺伝子 (Hox11L2) を単離した。このヒト Hox11L2 をプローブとして、マウスの胎児 cDNA ライブラリーをスクリーニングした結果、マウス Hox11L1, マウス Hox11L2 の2種類の遺伝子を単離した。Hox11L2 におけるマウスとヒトの間でのアミノ酸一致率は、ホメオドメインを含む94アミノ酸が完全に一致しており、Hox11 と同様に Hox11L2 遺伝子も発生学上重要な遺伝子であることが推定された。これまでに、我々は Hox11 遺伝子ファミリー (Hox11L1 (Enx), Hox11L2) のマウスにおける RNA プローブを用いた詳細なる発現パターンの解析を行い、更に遺伝子欠損マウスを樹立した。Enx および Hox11L2 は神経系に特異的な発現パターンを呈し、Enx では脳神経節、脊髄神経節 (DRG), 自立神経節および腸管神経系に発現を確認した。Hox11L2 では、Enx と同様に脳神経節、DRG に発現を認め、更に延髄・脊髄の背側部位および新小脳の顆粒細胞に特異的な発現パターンを観察した。Enx 遺伝子欠損 (-/-) マウスは、神経細胞の Hyperplasia 及び巨大結腸症を呈し、Hox11L2 (-/-) マウスは

neonatal lethal であり、呼吸中枢の異常が疑われ、現在、病理学的、電気生理学的解析を行っている。

Hox11遺伝子ファミリーはそれぞれにホメオドメインで約95%のアミノ酸の一致を認め、さらにN末にHep (Hlx, Engrailed, Pax) モチーフ及び核内レセプターであるRXR α と高いホモロジーを示すモチーフを持つ転写因子であると推定されることから、これらは他の蛋白と複合体を形成して機能すると推定されるので、それらの結合蛋白を解明することにより、Hox11ファミリーの機能的解析を行うと同時に、Enx, Hox11L2 により転写制御される遺伝子を同定することにより、神経発生の分子機構を明らかにしたいと考えている。

E. 活性化Ki-ras遺伝子, c-myc 遺伝子によるアポトーシス・シグナル伝達の解析 (白澤専二, 大森真理子, 奥村幸司, 笹月健彦)

大腸癌においてKi-ras 遺伝子の変異は約半数に認められることより、その発癌に寄与する意義は大きいと考えられる。我々は、これまでにKi-ras 遺伝子に変異を有するヒト大腸がん細胞株を用いて、相同組み換え技術により、変異したKi-ras 遺伝子を破壊することによりヌードマウスにおける造腫瘍性の消失、軟寒天培地における腫瘍形成能の低下を観察すると同時に、過剰に発現されていたc-myc 遺伝子が増殖速度に関係なく約1/10程度になることを見出し、大腸癌においてKi-ras とc-myc の共調作用が発癌に重要な役割を果たしていることを報告してきた。更に、血清, TPA 刺激に対して、活性化Ki-ras 遺伝子を有するとc-Jun の応答性が微弱であるが、変異Ki-ras を欠損させることによりこの応答性が強く認められることを見出した。c-Jun はストレス等におけるアポトーシスに深く関与する分子であるので、現在種々のストレスに対するアポトーシス誘導およびc-Jun の反応性等を解析することによりK-ras のアポトーシスにおける役割を解明したいと考えている。現在、この大腸癌細胞の系に対して、遺伝子発現誘導のシステムを確立させることにより、c-myc, c-jun 遺伝子のアポトーシスにおける機能的解析を行いたいと考えている。更に、変異Ki-ras 遺伝子を有しない細胞にのみ血清非存在下でチロシンがリン酸化されている蛋白が存在することを見出したので、この蛋白を同定することにより、Ki-ras を介する新規のシグナル伝達経路を発見することができるのではないかと考えている。

原著論文

1. Shirasawa, S., Yunkers, A.M.R., Roth, K.A., Brown, G.A., Horning, S., and Korsmeyer, S.J. Enx (Hox11L1)-deficient mice develop myenteric neuronal hyperplasia and megacolon. Nature Medicine, in press.
2. Fukui, Y., Ishimoto, T., Utsuyama, M., Gytoku, T., Koga, T., Nakao, K., Hirokawa, K., Katsuki, M., and Sasazuki, T.

Positive and negative CD4+ thymocyte selection by a single MHC class II/peptide ligand affected by its expression level in the thymus. *Immunity*, in press.

3. Takeshita, T., Fukui, Y., Yamamoto, K., Yamane, K., Inamitsu, T., Kamikawaji, N., and Sasazuki, T.

Identification of HLA-DQ6-Derived peptide recognized by mouse MHC class I H-2Db-restricted CD8+ T cells in HLA-DQ6 transgenic mice. *Jpn. J. Human Genet.*,

4. Mori, K., Kamikawaji, N., and Sasazuki, T.

Persistent elevation of immunoglobulin G titer against the C region of recombinant group A streptococcal M protein in patients with rheumatic fever.

Pediatric Research 39 : 336-342, 1996.

5. Higashi, Y., Kamikawaji, N., Suko, H., and Ando, M.

Analysis of HLA alleles in Japanese patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 11 : 241-246, 1996.

6. Min, W., Kamikawaji, N., Mineta, M., Tana, T., Kashiwagi, S., and Sasazuki, T.

Identification of an Epitope for T Cells Correlated with Antibody Response to Hepatitis B Surface Antigen in Vaccinated Humans.

Human Immunol. 46 : 93-96, 1996.

7. Muto, M., Date, Y., Ichimiya, M., Morikawa, Y., Mori, K., Kamikawaji, N., Kimura, A., Sasazuki, T., and Asagami, C. Significance of antibodies to streptococcal M protein in psoriatic arthritis and their association with HLA-A*0207.

Tissue Antigens. 48 : 645-650, 1996.

8. Hori, T., Kamikawaji, N., Kimura, A., Sone, T., Komiyama, N., Komiyama, S., and Sasazuki, T.

Japanese cedar pollinosis and HLA-DP5.

Tissue Antigens. 47 : 485-491, 1996.

総 説

1. 福井宣規. 1996.

胸腺 T 細胞の正と負の選択における T 細胞レセプターと MHC/抗原ペプチド複合体との相互作用, *臨床免疫*, 第28巻11号 pp1363-1370, 1996.

2. 上川路信博 慢性関節リウマチ研究の最近の進歩 慢性関節リウマチの遺伝要因.

最新医学 51:2296-2301, 1996.

著 書

1. Sasazuki, T., and Fukui, Y.
Positive and negative CD4+ thymocyte selection by a single MHC class II /peptide ligandi in vivo. HLA 1996, in press.
2. 上川路信博
HLAクラス結合ペプチドと自己免疫疾患. 1996.
免疫疾患の最新到達点 (高久史磨監修, 奥村康編) pp75-81, メディカルレビュー社.
3. 上川路信博
修飾ペプチドを応用した感染免疫. 1996.
生体防御の最前線—粘膜免疫機構をめぐって (清野宏編). pp77-81, 医歯薬出版.

学会発表

1. 白澤専二, 笹月健彦, Stanley J. Korsmeyer (1996, 10/10-12).
マウス hox11L1, hox11L2 遺伝子の発現様式および機能解析.
第55回日本癌学会総会, 横浜.
2. 佐野哲朗, 山本 健, 福井宣規, 笹月健彦 (1996, 10/7-9).
胸腺内 T 細胞分化と Thy-1 抗原.
第 6 回 Kyoto T cell Conference, 京都.
3. 福井宣規, 石本達郎, 宇津山正典, 広川 勝, 笹月健彦 (1996, 10/7-9).
単一 MHC クラス II /ペプチド複合体による胸腺内 CD4 陽性 T 細胞の選択.
第 6 回 Kyoto T cell Conference, 京都.
4. Christopher J. SAVOIE, Nobuhiro Kamikawaji, Tohru Sudo, Takehiko Sasazuki (1996, 11/26-28).
Tissue Specific Differences in MHC Class I Associated Peptides: Identification of a Novel Colon Specific Peptide by Comparative Tandem Mass Spectrometry.
第26回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜.
5. 福井宣規, 石本達郎, 広川 勝, 笹月健彦 (1996, 11/26-28).
単一 MHC クラス II /ペプチド複合体による胸腺内 CD4 陽性 T 細胞の選択.
第26回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜.
6. 石本達郎, 山本 健, 福井宣規, 笹月健彦 (1996, 11/26-28).
異なる MHC クラス II 分子によってなされる胸腺内 CD4+ 陽性 T 細胞の正と負の選択.
第26回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜.
7. 小野高志, 上川路信博, 笹月健彦 (1996, 11/26-28).
多発性硬化症における HLA-A, HLA-class II 遺伝子多型性の解析.

- 第26回日本免疫学会総会・学術集会，横浜。
8. 佐野哲朗，山本 健，福井宣規，笹月健彦 (1996, 11/26-28).
CD4+CD8+胸腺細胞特異的モノクローナル抗体の認識する抗原とその胸腺内 T 細胞分化との関連性。
第26回日本免疫学会総会・学術集会，横浜。
9. 古賀隆弘，福井宣規，笹月健彦 (1996, 11/26-28).
glycosyl-phosphatidylinositol (GPI) アンカー導入による単一TCR α 鎖の発現とそれを用いた簡便な単クローン抗体のスクリーニング。
第26回日本免疫学会総会・学術集会，横浜。
10. 上川路信博，須藤 徹，笹月健彦 (1996, 10/10-10/12).
HLA 結合ペプチドライブラリーを用いた癌特異的 T 細胞の誘導および癌抗原同定法の開発。
第55回日本癌学会総会，横浜。
11. 上川路信博，須藤 徹，笹月健彦 (1996, 9/25-9/27).
HLA クラス結合性ペプチドと自己免疫疾患 (シンポジウム).
第24回日本臨床免疫学会総会，東京。
12. 上川路信博，須藤 徹，近藤正一，笹月健彦 (1996, 5/23-5/25).
HLA-DR4(DRB1*0405)結合性ペプチドライブラリーを用いた健常人および慢性関節リウマチ患者における T 細胞応答の解析 (ワークショップ).
第40回日本リウマチ学会総会，福島。
13. 上川路信博 (1996, 3/27-3/29) MHC クラスによる抗原の提示 (シンポジウム).
第69回日本細菌学会総会，福岡。