




審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2980号	氏名	大崎 浩一
審査担当者	主査	山本 健	
	副主査	山下 格史朗	
	副主査	中島 収	
主論文題目： Factor VII Deficiency Due to Compound Heterozygosity for the p.Leu13Pro Mutation and a Novel Mutation in the HNF4 Binding Region (-58G>C) in the F7 Promoter (凝固第VII因子 p.Leu 13Pro 変異および新規 F7 プロモーター領域 HNF4 結合部変異(-58G>C) のヘテロ接合体による凝固第VII因子欠損症)			

審査結果の要旨 (意見)

本研究では、希少疾患である凝固第VII因子欠損症の変異検索がなされ、Factor VII Morioka として報告されている p.Leu13Pro ミスセンス変異と、5' プロモーター領域の -58G>C の新規変異を同定した。この新規変異は HNF4 結合部位に位置しており、ゲルシフトアッセイによって、HNF4 の結合が失われることを証明した。また、Morioka p.Leu13Pro と -58G>C 変異が異なる染色体上にあることを患者検体の当該領域増幅産物をクローニングしシーケンスすることによって示し、本症例が複合ヘテロ接合であることを証明した。以上より、本症例が、HNF4 結合部位に新規変異を有する凝固第VII因子欠損症であることが明確に示され、凝固因子欠損症の遺伝学的理解を進める意義ある研究と考え、本学の学位論文として適格であると判断した。

論文要旨

日本人凝固第VII因子欠損症の分子病態を解析し、ヘテロ接合体変異を同定した。患者の凝固第VII因子活性および抗原量はそれぞれ正常対照の 5.0%および 6.5%であった。凝固第VII因子遺伝子(F7)の全エクソン、エクソン-イントロンの境界部、さらに凝固第VII因子遺伝子プロモーター領域 5'側を PCR 法にて増幅し PCR 産物のシーケンスを行ったところ、Factor VII Morioka として既報の pLeu13Pro のミスセンス変異とともに、5'プロモーター領域に-58G→C の新規変異が確認された。ゲルシフトアッセイ (EMSA)の結果、このプロモーター領域の変異は転写因子である hepatocyte nuclear factor の F7 プロモーター領域への結合を低下させることが示され、これが凝固第VII因子の合成および発現低下の原因となったものと推察された。本症例の解析結果とこれまでの報告例から、F7 プロモーター領域のヌクレオチド-55 から-65 が転写に特に重要な部分であることが推察された。