




## 審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2933 号	氏名	松尾 陽子
審査担当者	主 査	長 藤 宏 司	(印) 
	副主査	吉 里 謙 幸	(印) 
	副主査	山 本 健	(印) 
主論文題目： Factor X Deficiency with Heterozygous Mutations of Novel p. G435S and Known p. G244R in a Patient Presenting with Severe Umbilical Hemorrhage (重篤な臍出血により診断された新規の p. G435S と既知の p. G244R 変異をもつ複合ヘテロ接合体の先天性 X 因子欠乏症の解析)			

### 審査結果の要旨 (意見)

先天性 X 因子欠乏症の、遺伝子解析の報告である。

患児及びその家族の遺伝子解析から、複合ヘテロ接合体 (Gly244Arg, Gly435Ser) による Type1 型の先天性 X 因子欠乏症であることを明らかにしている。

変異 X 因子遺伝子を COS-1 細胞の導入することにより、細胞内で X 因子蛋白はウエスタンブロットで検出されたが、培養上清には X 因子蛋白が検出されず、遺伝子変異により、構造不安定化と分泌障害により X 因子が欠乏することを示唆する知見を得ている。さらに、この遺伝子異常を患児の同胞において同定することで、出生直後からの適切な凝固因子補充療法が可能となった。先天性 X 因子欠乏症の病態を詳細に解明した臨床的に極めて有意義な報告である。

### 論文要旨

わが国では、乳児期より重篤な出血症状を呈した先天性凝固第 X 因子 (FX) 欠乏症の報告はない。我々は、10 生日に臍断端からの大量出血により発症した重症 FX 欠乏症の 1 家系について、DNA シークエンス解析、cDNA 導入培養 COS-1 細胞を用いた FX 発現実験および異常 FX 立体構造解析を行い、その病態解析を明らかにした。

複合ヘテロ接合体 (Gly244Arg, Gly435Ser) が同定され、Gly435Ser の変異は新規の変異であり、家系内検索では、Gly244Arg の変異は父親由来、Gly435Ser の変異は母親由来であった。cDNA 発現実験では、細胞内での FX タンパク発現はみられるものの、培養液への分泌は全くみられなかった。また、Gly435Ser のタンパク立体構造を構築し解析すると、Ser435 は近くの Phe403 と干渉していた。このモデルは、このミスセンス変異が重大な構造不安定および分泌障害を引き起こす原因になることを示唆し、アミノ酸アラインメントで、Gly435 は、哺乳類のセリンプロテアーゼの間でもよく保存されたアミノ酸であることが確認され、Gly から Ser への置換は、重症 FX 欠乏症の新規の責任アミノ酸変異であると考えられた。