

## Abstract

## 血縁関係にある重症血友病患者3例で認められた、インヒビター発現リスクを極めて高くしている FVIII 遺伝子大欠失

### Large FVIII gene deletion confers very high risk of inhibitor development in three related severe haemophiliacs

R. Salviato, D. Belvini, A. Are, P. Radossi and G. Tagariello

血友病Aでは遺伝子異常の多様性の幅が広く、臨床的重症度も様々である。重症例における凝固因子製剤補充療法関連の主な合併症はインヒビターの発現であり、インヒビターをもつ患者のほとんどに大きな遺伝子転位や点突然変異がみられ、これらが循環血液中の正常な第VIII因子 (FVIII) の産生を妨げている。本研究で我々は、血縁関係にあり、いずれも高力価インヒビターをもつ3例の重症血友病A患者について検討を加えた。これらの患者において広範囲PCR法を用いてFVIIIにおける遺伝子逆位の検出を試みた結果、非常に稀なパターンがみられた。そこで我々は、立体構造感受性ゲル電気泳動によりFVIIIの全遺伝子をスクリーニングすることとした。その

結果、exon 2 から exon 25 にわたる大きな遺伝子欠失が認められ、18.5 kbのPCR産物を得た。このPCR産物は、この突然変異に特異的にみられ、この家系における保因者の決定に有用である。この大きな遺伝子欠失をもつこれら3例の血友病患者は全例が類似の臨床歴および高力価インヒビターをもっており、インヒビターの発現が遺伝的特性によるものであることを支持していた。これらの結果から我々は、補充療法を行う際は可能な限りこれを開始する前に突然変異の解析を行い、インヒビター発現リスクが極めて高いこのような患者を特定すべきと結論した。

**Fig. 2.** Long-range PCR analysis of the FVIII gene. A) PCR products for FVIII gene inversion. Lane M: molecular weight marker, lambda DNA digested by *Hind*III; lane 1: haemophilia A patient DNA with unusual banding pattern; lane 2: normal DNA; lane 3: haemophilia A patient with FVIII gene inversion. (B) Long-range PCR analysis of the FVIII gene using primers 1A and 26B. Lane 1: normal DNA as template, no PCR product; lane 2: haemophilia A patient DNA: 18.5-kb PCR product; lane M: molecular weight marker, lambda DNA digested by *Hind*III.

