

Abstract

血友病 A 患者 101 例における第 VIII 因子遺伝子変異の同定: 逆位スクリーニングと、多重 PCR 法・コンフォメーション高感度ゲル電気泳動による点変異のスクリーニング、そして新規ミスセンス変異 10 種の分子モデリング

Identification of factor VIII gene mutations in 101 patients with haemophilia A: mutation analysis by inversion screening and multiplex PCR and CSGE and molecular modelling of 10 novel missense substitutions

G. Jayandharan, R. V. Shaji, S. Baidya, S. C. Nair, M. Chandy and A. Srivastava

血友病 A はヒト第 VIII 因子 (FVIII) 遺伝子における様々な遺伝子変異が原因で引き起こされる X 連鎖劣性遺伝性の血液凝固異常症である。今回我々は、血縁関係のないインド人血友病患者 109 例における FVIII 遺伝子変異を検討する目的で、これらの患者の DNA を解析した。このうち 89 例 (82%) は重症 [FVIII 活性レベル (FVIII:C) < 1%], 11 例 (10%) は中等症 (FVIII:C 1 ~ 5%), 9 例 (8%) は軽症 (FVIII:C 5 ~ 30%) であった。まず、一般的に認められるイントロン 22 およびイントロン 1 の逆位についてスクリーニングを行った。次に、逆位陰性であった症例を対象に、多重 PCR 法とコンフォメーション高感度ゲル電気泳動 (CSGE) による点変異のスクリーニングを行った。これらのスクリーニングにより 109 例中 101 例で遺伝子変異が同定された: イントロン 1 逆位 2 例 (2%), イントロン 22 逆位 51 例 (51%), 大欠失 4 例 (4%) および点変異 44 例 (43%)。逆位陰性であった 48 例で認められた遺伝子変異のうち、29 種は血友病 A の原因遺伝子変異として新規の遺伝子変異であり、その内訳はミス

センス変異 11 種、フレームシフト変異 7 種、ナンセンス変異 5 種、スプライス部位の異常 3 種および大欠失 3 種であった。新規ミスセンス変異 10 種について分子モデリングによる検討を行った。血縁関係のない 4 家系において 2 つの異なる遺伝子変異 (Thr2253Pro と Pro1392fs) がそれぞれ 2 家系で認められ、FVIII 遺伝子のハプロタイプ解析を行った結果、いずれの遺伝子変異についても共通のハプロタイプが認められ、創始者効果が示唆された。インビターは、109 例中 7 例で認められた。この 7 例のうち 4 例でイントロン 22 逆位が、1 例で新規の大欠失 (delexon 2-9) が、また 1 例でナンセンス変異 (Trp1535Stop) が認められ、残りの 1 例では、FVIII 遺伝子に変異は全く認められなかった。109 例中 2 例は女性患者であり、この 2 例では新規遺伝子変異 Thr2253Pro とイントロン 22 逆位が同定された。本検討で得られたデータは、他の地域から報告されている患者集団と同様に、インド人血友病 A 患者における遺伝子変異も極めて異質性が高いことを示している。