

Gene analysis of inherited factor X deficiency and functional consequences of G114R and G223V mutations in a human factor X variant

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Hirano, Kyoko メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/19497

平成 19 年 2 月 14 日

博士論文審査結果報告書

学位授与番号 医博甲第 1868 号

学籍番号

氏 名 平野 京子

論文審査員

主 査 (職名) 大竹 茂樹 (大竹)

副 査 (職名) 田中 淳之 (田中)

副 査 (職名) 森下 英理子 (森下)

論文題目 Gene analysis of inherited factor X deficiency and functional consequences of G114R and G223V mutations in a human factor X variant

論文審査結果

本研究は先天性 FX 欠損 2 家系について遺伝子解析および変異タンパクの機能解析を行った。症例 1 の発端者の FX 活性 (FX:C) は 45%、FX 抗原量 (FX:Ag) は 50% と低下しており、遺伝子解析の結果 FX Gly-114→Arg (G114R) への一アミノ酸置換を認め、同変異を有するヘテロ接合体であった。症例 2 の発端者の FX:C は 35%、FX:Ag は 61% と低下しており、遺伝子解析の結果 FX Gly 223→Val (G223V) の一アミノ酸置換を認めた。発端者はこの変異を有するヘテロ接合体であり、発端者の母および弟も同変異のヘテロ接合体であった。

次に、野生型および G114R 変異型、G223V 変異型 FX cDNA を作製し、U373MG 細胞を用いて、一過性形質導入し、蛍光免疫染色法により細胞内の FX の局在を検討した。G114R 変異型は野生型と同じような局在が認められたが、G223V 変異型では細胞質により強い FX の局在が認められた。また、培養上清中の FX タンパクをウェスタンブロッティング法にて検出した。G114R 変異型は野生型と同じ分子量のバンドが確認されたが、G223V 変異型ではバンドは確認されなかった。次に、培養細胞 BHK21 に安定形質導入し、細胞上清中の FX 抗原量を ELISA 法にて、FX 活性を凝固時間法にて測定した。G114R 変異型の細胞上清中の FX:C は野生型 FX を 100% とした場合 37%、FX:Ag は同じく 30% に減少していた。一方、G223V 変異型の細胞上清では FX:C、FX:Ag とともに検出されなかった。以上の事より、G114R 変異 FX は分泌後のタンパクの安定性に障害があることが予測されたが、タンパクの安定性の程度は今回の実験では確認できなかった。一方、G223V 変異 FX はタンパクの分泌障害が、血中 FX 低下の原因であろうと考えられた。

本研究は、FX 変異タンパクの機能を明らかにした点において、血液凝固学の発展に寄与する労作と評価された。