

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号
------	-------	---

氏 名 鈴木 幸子

論 文 題 目

**Combined deficiency of factors V and VIII by chance  
coinheritance of parahaemophilia and haemophilia A,  
but not by mutations of either *LMAN1* or *MCFD2***

(*LMAN1* や *MCFD2* の遺伝子変異でなく、極めて稀な

パラ血友病と血友病 A の合併による FV/FVIII 合併欠乏症)

論文審査担当者

主 査 名古屋大学教授 永田 浩三

名古屋大学教授 早川 文彦

名古屋大学教授 小嶋 哲人

## 論文審査の結果の要旨



血友病 A は X 染色体 (Xq28) 上の血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) 遺伝子 (*F8*) 異常による FVIII 欠乏症で、X 連鎖劣性遺伝形式をとる出血性素因である。また、血液凝固第 V 因子 (FV) 遺伝子 (*F5*) の異常は、パラ血友病としても知られる常染色体劣性遺伝形式の FV 欠乏症による出血性素因を引き起こす。一方、まれな出血性素因に FV と FVIII が同時に欠乏する第 V・第 VIII 因子合併欠乏症 (combined FV/FVIII deficiency: F5F8D) も存在し、これは FV と FVIII の合成分泌時に細胞内運搬に働く LMAN1 (lectin mannose-binding 1) や MCFD2 (multiple coagulation factor deficiency 2) の欠損によるものとされ、その他に第 3 の遺伝子異常の存在の可能性も指摘されてきた。本研究では、当初 F5F8D と診断された患者において、これまで報告例のない血友病 A かつ FV 欠乏症を合併する極めてまれな日本人家系を解析し、その原因遺伝子の同定とその発症メカニズムを検討した。本研究の新知見と意義は要約すると以下の通りである。

1. 本家系に F5F8D の原因遺伝子とされる *LMAN1* および *MCFD2* のいずれにも遺伝子異常を認めなかった。
2. 一方、血友病 A の原因となる *F8* 遺伝子異常 (c. 6506G>A, p. Arg2169His) を解析した 3 症例すべてに同定した。
3. さらに、パラ血友病の原因となる *F5* 遺伝子異常 (c. 1600C>T, p. Arg534\*) を解析した 3 症例すべてに同定した。
4. *F5* および *F8* に同定された変異は、いずれも遺伝子変異のホットスポットとなる CpG 配列に存在した。
5. *F5* での SNP ハプロタイプ解析の結果、*F5* ナンセンス変異の対立アレルには APC コファクター活性が低下し血栓傾向になる FV R2 ハプロタイプが存在した。
6. トロンビン生成試験 (TGA) では、同一 *F8* 変異をもつ比較症例に比べ、発端者のトロンビン生成はより早期かつ良好で、出血症状の軽減につながったことが示唆された。

結論として、本家系で FV と FVIII の活性が同時に低下した原因は、F5F8D 原因遺伝子である *LMAN1* や *MCFD2* の異常ではなく、*F5* および *F8* にそれぞれ異常をもつことであった。FV と FVIII 両者の活性低下を認めた際には、F5F8D のみでなく *F5* および *F8* の個々の遺伝子異常も疑う必要性が示された。なお、本研究成果は血栓止血学英文専門誌・*Haemophilia* 誌 (IF: 2.768) に掲載された (*Haemophilia*. 24(1): e13-e16, 2018)。

以上の理由により、本研究は博士 (医療技術学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※第	号	氏名	鈴木幸子
試験担当者	主査 名古屋大学教授 永田 浩三		名古屋大学教授 早川 文彦	 名古屋大学教授 小嶋 哲人
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 血友病Aについて</li> <li>2. パラ血友病について</li> <li>3. 第V/第VIII因子合併欠乏症について</li> <li>4. FV R2ハプロタイプについて</li> <li>5. トロンビン生成試験 (TGA) について</li> <li>6. 本研究で得られた知見の臨床的意義について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、医療技術学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				