

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

血栓症患者の遺伝子異常についての検討

研究分担者

瀧 正志 聖マリアンナ医科大学小児科学教授  
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科部長

研究協力者

山下 敦己 聖マリアンナ医科大学小児科  
足利 朋子 聖マリアンナ医科大学小児科  
長江 千愛 聖マリアンナ医科大学小児科

**研究要旨**

本邦の血栓症患者における先天性血栓性素因の遺伝子異常の発現頻度、各遺伝子異常の血栓症発症リスクについて検討するため、血栓症を発症した患者のアンチトロンビン、プロテインC、プロテインSの遺伝子解析を行った。解析した6家系の内3家系においてアンチトロンビンの遺伝子異常、1家系にプロテインCの遺伝子異常を認めた。凝固制御因子の活性値測定のみによる診断は正確性に欠け、先天性血栓性素因の診断に遺伝子解析は極めて有用であることが示唆された。

**A. 研究目的**

日本人における先天性血栓性素因の多くは、アンチトロンビン(AT)異常症、プロテインC(PC)異常症、プロテインS(PS)異常症の3つであることが知られている。そこで先天性血栓性素因の遺伝子異常の発現頻度、各遺伝子異常の血栓症発症リスクについて検討するため、血栓症を発症した患者のアンチトロンビン、プロテインC、プロテインSの遺伝子解析を行った。

**B. 研究方法**

対象は、血栓塞栓症を発症し先天性血栓性素因の存在が疑われ、遺伝子検査のための検体採取に対して同意が得られた患者である。患者の静脈血を採取し、九州大学病院臨床検査部でアンチトロンビン、プロテインC、プロテインSの遺伝子検査を行った。この遺伝子検査のために必要な採血量は1回2mlであり、採血は1回のみである。

(倫理面への配慮)

聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会へ本研究の実施申請を行い、2013年3月に「血栓症患者の遺伝子解析」の実施が承認された(承認番号 第2365号)。

**C. 研究結果**

6家系10名の遺伝子解析を行い、その内4家系7名において先天性血栓性素因の遺伝子異常を認めた。その内訳はAT異常症が3家系、PC異常症が1家系であった。

一方、2家系においては遺伝子異常を認めなかった。

**D. 考察**

遺伝子異常が認められた4家系の患者家族に対して、正確な先天性血栓性素因の診断、正しい情報提供を行うことができた。

一方、遺伝子異常が認められなかった2家系においては、凝固制御因子の活性値

測定を経時的に行い、凝固制御因子の一過性の活性値低下か否かを追跡する予定である。

凝固制御因子の活性値測定のみによる診断は、正確性に欠け、先天性血栓性素因の診断に遺伝子解析は極めて有用であることが示唆された。

## E. 結論

先天性血栓性素因の正確な診断に遺伝子解析は極めて有用であることが示唆された。今後症例を増やして血栓症患者における遺伝子異常の頻度や各遺伝子異常の血栓症発症リスクについて検討したい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 長江千愛、瀧 正志：小児科領域のDIC、臨床に直結する血栓止血学、朝倉英策（編著）p 227-234、中外医学社（発行）2013
- 2) Imamura H, Akioka Y, Taki M, Terasawa F, Okumura N, Hattori M: Successful living-related kidney transplantation in a boy with inherited dysfibrinogenemia. *Pediatric Nephrology*, 17: E161-E164, 2013
- 3) Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, Fukushima K, Kang D, Hara T, Japan Childhood Thrombophilia Study Group: Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int*. 55:267-71, 2013
- 4) 瀧 正志：出血性疾患に対する臨床的ならびに検査からのアプローチ、日本小児血液・がん学会雑誌、50(3)：450-456、2013

### 2. 学会発表

- 1) Satoshi Yamazaki, Shigenobu Takayama, Noriko Suzuki, Noriko Yamazaki, Masashi Taki, Masahiro Ieko, Yoko Kawai, Standardization Subcommittee of Laboratory test for Thrombosis and Hemostasis: Reevaluation of activated partial thromboplastin time (APTT) reagents in Japan, XXVIth

International Symposium on Technological Innovations in Laboratory Hematology, 2013.5

- 2) Atsuki Yamashita, Chiai Nagae, Tomoko Ashikaga, Shinji Muto, Mieko Akita, Satoshi Yamazaki, Shigenobu Takayama, Shinobu Tatsunami, Masashi Taki: Pathogenesis of hemostatic abnormalities by L-asparaginase in children with acute leukemia. XXIVth ISTH, 2013.6
- 3) Tomoko Ashikaga, Atsuki Yamashita, Shinji Muto, Chiai Nagae, Mieko Akita, Noriko Suzuki, Satoshi Yamazaki, Shigenobu Takayama, Shinobu Tatsunami, Masashi Taki: Pulsed methylprednisolone therapy markedly increases thrombin generation potential in a rabbit experiment. XXIVth ISTH, 2013.6

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし