

先天性血栓性素因の分子病態解析

研究分担者：松下 正 名古屋大学医学部附属病院 教授

研究協力者：鈴木伸明 名古屋大学医学部附属病院

田村彰吾 北海道大学医学部保健学科

鈴木敦夫 名古屋大学医学部附属病院

研究要旨

国内の特発性血栓症症例を対象に原因遺伝子変異の同定を進め、マウス静脈血栓症モデルを用いてアンチトロンビン抵抗性プロトロンビン (ATR-FII) ノックインマウスの効果的な抗血栓療法について検討した。

先天性血栓性素因については、計 10 例の遺伝子解析を実施。プロテイン C 欠損症 1 例、プロテイン S 欠損症 3 例、FVLeiden1 例の病的バリエーションの同定をした。ATR-FII マウスモデルにおいては未分画ヘパリン、フォンダパリヌクスの抗血栓効果を実施。未分画ヘパリンの抗血栓効果が高いことが示されている。

A. 研究目的

国内の特発性血栓症症例を対象に原因遺伝子変異の同定を進め、それぞれの遺伝子変異の分子病態を解明すること。および、マウス静脈血栓症モデルを用いて、本邦にて同定されたアンチトロンビン抵抗性プロトロンビン (ATR-FII) ノックインマウスの効果的な抗血栓療法について検討することを目的とする

B. 研究方法

名古屋大学医学部附属病院を受診した特発性血栓症患者を対象に血栓性素因の検索を行い先天性の素因が疑われるものを対象に遺伝子解析を実施。ATR-FII に関してはオリジナル作製した遺伝子組み換えマウスを用いて、下大静脈結紮モデルによる抗血栓症薬の評価を実施した。

C. 研究結果

計 10 例の遺伝子解析を実施。プロテイン C 欠損症 1 例、プロテイン S 欠損症 3 例、FVLeiden1 例の同定を行った。ATR-FII マウスモデルにおいては未分画ヘパリン、フォンダパリヌクスの抗血栓効果を実施。フォンダパリヌクスの効果が弱く、未分画ヘパリンの抗血栓効果が高いことから、低分子ヘパリンによる評価を開始、現在も進行中である。

D. 考察

ATR-FII の抗血栓薬に関してはトロンビンに対する直接作用を持つ薬剤が効果的と考えられるが、低分子ヘパリンの有効性によっては評価が変わる可能性がある。

E. 結論

特発性血栓症患者に見られる先天性素因に関しては従来と同様の素因が同程度の頻度で確認された。

ATR-FII に関しては低分子ヘパリンの結果待ちであるが、直接トロンビン作用を持つ薬剤の有効性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishihori M, Araki Y, Suzuki N, Tamura S, Hattori M, Izumi T, Goto S, Yokoyama K, Uda K, Matsushita T, Saito R. Medical Management of a Mural Thrombus Inducing Repeated Ischemic Strokes in a Patient with Congenital Afibrinogenemia.

J Stroke Cerebrovasc Dis. 2022 Jul;31(7):106526. doi:

10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106526. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35489183.

2. 【血液疾患のすべて】出血・血栓性疾患 von Willebrand 病

Author: 松下 正(名古屋大学医学部附属病院 輸血部)

Source: 日本医師会雑誌(0021-4493)151 巻特別 1 Page S314-S316(2022. 06)

論文種類: 解説/特集

2. 学会発表

- ・先天性アンチトロンビン欠乏症に同定した新規 SERPINC1 変異(AT-I218F)の分子病態解析 第44回日本血栓止血学会学術集会
- ・異常フィブリノゲン血症の臨床症状と分子遺伝学的特徴の関連 第70回日本輸血・細胞治療学会学術集会

3. 一般向け講演会

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他 : なし