

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第14号		
所属	保健学専攻 医療生命科学分野 医療生命科学領域	氏名	向井 早紀
学位論文題目	Differences in the function and secretion of congenital aberrant fibrinogenemia between heterozygous γ D320G (Okayama II) and γ Δ N319- Δ D320 (Otsu I) (先天性異常フィブリノゲン血症ヘテロ接合体 γ D320G (Okayama II) と γ Δ N319- Δ D320 (Otsu I) の機能および分泌の違い)		
論文審査担当者	主査 石田 文宏 副査 相良 淳二 , 奥村 伸生		
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>向井早紀の研究は、フィブリノゲン(Fbg) γ鎖の320番アミノ酸置換症例(Okayama II; Ok II)と319・320番アミノ酸の欠失症例(Otsu I; Ot I)が重複するアミノ酸の異常にもかかわらず、血漿中のFbg活性濃度と、活性濃度と蛋白濃度の比が著しく異なっていた原因を明らかにするために行ったものである。</p> <p>遺伝子解析でγ320番コドンにGAT→GGTのヘテロ変異を認め、アミノ酸Asp→Glyの置換(γD320G)を引き起こすOk IIのFbg測定値は活性量0.41g/L、蛋白量0.85g/Lであり(比は0.482)、γ鎖遺伝子にAATGATのヘテロ欠失を認め、γAsn319とγAsp320の欠失($\gamma$$\Delta$N319-$\Delta$D320)を引き起こすOt IのFbg測定値は活性量0.09g/L、蛋白量1.43g/L(比は0.063)であった。</p> <p>患者血漿から精製したFbgについて抗γ鎖抗体を用いたウエスタンブロット法を行ったところ、Ok IIにおいて少量の異常γ鎖が観察されたのに対して、Ot Iでは正常γ鎖と同程度の異常γ鎖が存在していた。この異常γ鎖の濃度の違いは、Chinese Hamster Ovary細胞に発現させたりコンビナントFbg(γD320Gと$\gamma$$\Delta$N319-$\Delta$D320)の細胞内合成量と細胞外分泌量の比の違い(γD320G:0.11\pm0.02、$\gamma$$\Delta$N319-$\Delta$D320:0.66$\pm$0.18)により証明された。</p> <p>さらに、患者精製Fbgについてトロンビンによるフィブリン重合試験を行ったところ、Ok IIでは重合開始までの時間が正常コントロールよりわずかに低下しただけであったが、Ot Iでは30分以内に重合が起こらなかった。</p> <p>以上の結果より、Ok IIでは血漿Fbg中に存在する異常γ鎖の割合が低いため、フィブリン重合反応はほぼ正常に行われる一方で、Ot Iでは血漿Fbg中に存在する異常γ鎖の割合が高いため、重合反応が著しく低下したと結論付けた。これらの原因が総合され、2症例間で日常検査法のFbg活性測定値と活性濃度と蛋白濃度の比に大きな差を生じたものと推測した。なお本研究では、2アミノ酸欠失症例;Ot Iの蛋白分泌量の低下がわずかであったにもかかわらず、1アミノ酸の置換症例;Ok IIの蛋白分泌量が著しく低下した原因を明らかにすることはできなかった。</p> <p>平成27年12月25日に開催された学位論文審査会において、向井の研究概略説明および主査・副査の質問に対する回答は適切であった。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			