

30-0256 W32-2

アンチトロンビン欠乏症患者の新規遺伝子変異と分泌異常機構

橋本 なつ子¹, 小澤 哲夫², 片山 鑑³, 田中 幸¹, ○今中 常雄¹(¹富山医薬大薬,
²富山医薬大医,³市立伊勢総合病院)

【目的】アンチトロンビン (AT) は血漿プロテアーゼインヒビターで、トロンビンや活性化凝固因子の作用を阻害し、血液凝固系を制御する上で重要な役割を担っている。AT の量的な低下は AT 欠乏症をもたらし、抗血栓性が弱まることで血栓塞栓症の原因となる。今回我々は、AT 欠乏症患者の遺伝子解析により、+67 の G が A に置換した非常に稀な多型を有し、かつ 103 番目のメチオニンの欠失をもたらす+2771/+2773 の 3 塩基欠損をもつ新規遺伝子変異を発見した。そこで、本 AT 欠乏症における AT 量低下と両遺伝子変異の関連性について検討した。

【方法】野生型 AT、変異型 AT(Δ Met103) cDNA をヒト肝癌細胞ならびに CHO 細胞に transfection し、生合成された AT の挙動をパルスチェイス法で解析した。一方、AT 遺伝子の転写調節領域 (-529/+78) を含むルシフェラーゼ・レポーターアッセイ系ならびに *in vitro* 転写/翻訳系を構築し、G67A 置換の AT 遺伝子発現に与える影響を検討した。

【結果・考察】生合成された野生型 AT は 58 kDa の mature 型として培地中に分泌されたが、変異型 AT (Δ Met103) は 52 kDa の premature 型として存在し、培地にほとんど分泌されず、細胞内で分解された。一方、G67A 置換は、ルシフェラーゼ活性ならびに *in vitro* での AT 遺伝子の転写、AT mRNA の翻訳に影響を与えなかった。よって、本 AT 欠乏症の原因は、生合成された変異型 AT (Δ Met103) フォールディングの異常を起こし、分解されるためである可能性が示唆された。現在、この細胞内分解機構について検討中である。