

Title	Bernard-Soulier syndrome with a homozygous 13 base pair deletion in the signal peptide-coding region of the platelet glycoprotein Ib β gene.
Sub Title	血小板膜糖蛋白GPIb β 遺伝子のシグナルペプチドをコードする領域に13塩基のホモ接合性欠失を認めたBernard-Soulier症候群
Author	渡部, 玲子
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.2 (2005. 6) ,p.46-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050602-0046

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Bernard-Soulier syndrome with a homozygous 13 base pair deletion in the signal peptide-coding region of the platelet glycoprotein Ib β gene.

(血小板膜糖蛋白GPIb β 遺伝子のシグナルペプチドをコードする領域に13塩基のホモ接合性欠失を認めたBernard-Soulier症候群)

渡 部 玲 子

内容の要旨

Bernard-Soulier症候群 (BSS) は、稀な遺伝性出血性疾患のひとつであり、病因としては、血小板膜表面蛋白GPIb/V/IX複合体の質的、量的な異常が考えられている。今回我々は、著明な出血のエピソードを繰り返すBSSの一家系の、蛋白、mRNA、遺伝子の解析を行い、GPIb/V/IX複合体の受容体としての機能のみならず、血小板産生や形態形成における役割について考察した。

発端者は24歳男性で幼少時より皮下出血、鼻出血を繰り返していた。血小板数は3.5万/ μ lと減少し、鏡検で巨大血小板を認め、出血時間延長、血小板機能検査でリストセチン凝集の欠如を認めた。姉にも同様の出血症状を認めたが、父母には認められなかった。

電顕による解析では、発端者血小板の内部構造の異常(巨大 α 顆粒の存在)を認めた。特異抗体を用いたフローサイトメトリー法では、GPIXの血小板膜表面への発現が著減し、GPIb α とGPVもやや減少していた。免疫プロット法による解析では、血小板GPIb β /GPIXは検出されず、GPVも減少し、GPI α はごくわずかに検出された。またELISA法による発端者血漿中の可溶性GPIb α 量は著減していた。

単核球から分離したゲノムDNA解析ではGPIb β 遺伝子のシグナルペプチドをコードするアミノ酸-9の部位に13塩基の欠失が認められた。この欠失によりフレームシフトが生じ、異なる22アミノ酸配列の後停止コドンが生じ、GPIb β の完全欠損を生じたと考えられる。PCR法によりこの欠失部位を含んだ部位を増幅したところ、発端者と姉では236塩基、健常者では249塩基のDNA産物が得られたが、両親の検体では両者が得られ、ヘテロ接合性にこの欠失を保因していると考えられた。血小板mRNAのRT-PCRを行なったが、同様の欠失を認めた。

GPIb/V/IX複合体におけるGPIb β の機能は詳細には知られていない。ジスルフィド結合によってGPIb α と結合すること、細胞内領域の166Serのprotein kinase Aリン酸化部位が、刺激に対する血小板細胞骨格の変化に関与することが想定されている。GPIb β の欠損した本例において、電顕所見での巨大な α 顆粒の存在が認められたことは興味深い。これまでのBSS症例で、GPIb α 、GPIXの異常は多いが、GPIb β の異常は4例のみ報告されている。いずれも本症例とは異なる遺伝子異常であるが、血小板膜表面への特にGPIXの発現にGPIb β は必須である可能性が示唆されている。本例でもGPIX発現量は高度に、GPIb α はやや減少していたことがこれまでの報告と一致する。

本研究においてGPIb β 遺伝子に新たな変異を認めたBSS患者の血小板を解析することにより、血小板造血、形態形成や機能発現におけるGPIb β の役割を探求する上で重要な知見を得た。

論文審査の要旨

稀な遺伝性出血性疾患であるBernard-Soulier症候群 (BSS) の一家系の遺伝子解析を行った。BSSは血小板膜糖蛋白GPIb/V/IX複合体の量的、あるいは質的異常を認め、巨大血小板の出現、リストセチン凝集や血小板粘着能の欠如を来す。GPIb/V/IXを構成する4つのサブユニットのなかで、本例ではGPIb β 遺伝子異常(シグナル遺伝子の欠失)により、GPIb β 蛋白を完全に欠損していることが明らかになった。他のサブユニット蛋白発現を検討したところGPIXの発現が認められず、GPIb α の著減、GPVの減少を認めた。GPIb β の機能については未だに不明点が多いが、GPIb/V/IX複合体の血小板膜上への発現に必須であることが明らかとなった。また発端者血小板の電子顕微鏡観察では α 顆粒の巨大化が認められ、血小板顆粒形成にもGPIb β が重要な役割を果たすことが示唆された。発端者とその姉はホモ接合体でBSSを発症しているが、両親はヘテロ接合体で血液学的異常を認めなかった。

審査ではまず、BSS症例での血小板数の減少、巨大化は、産生過程が問題なのか、破壊が亢進するのかとの質問がなされた。稀な疾患であり、血小板の体内動態について検討されていないが、脾摘後にも血小板数の改善の見られない例が散見され、GPIb/V/IX複合体が細胞骨格蛋白に結合し形態保持に重要な役割を果たしていることを考えると、血小板生成過程の異常が主に推測されると回答された。発端者の血小板膜表面のGPIb α が一部血小板で正常に発現しているように認められる理由について質問があった。その理由は明らかではないが、発端者血漿中の可溶性GPIb α が微量に検出されており、GPIb α が単独でも血小板膜上へ発現し得る可能性も考えられると回答された。GPIb β 遺伝子は染色体22q11.1に位置するが、BSSでは他にどのような異常が生じる可能性があるか、との質問がなされた。22q11.1の微小欠失によりDiGeorge症候群を発症し、胸腺形成不全、外表奇形、精神神経異常などを生じることが知られ、これまでに複合ヘテロ接合体にてDiGeorge症候群とBSSを合併した報告があると回答された。また α 顆粒の巨大化はなぜ生じたのかとの質問がなされた。GPIb β 遺伝子のN末端近傍にあるSeptin遺伝子が血小板の放出反応に関係し、GPIb β 遺伝子のノックアウトマウスのモデルにおいて形態学的に血小板 α 顆粒が大型化するという報告があることから、本例においてもこのSeptinの関与の可能性が考えられ今後さらに検討が必要であると回答された。

以上のように本研究では今後検討されるべき課題を残しているものの、稀な症例の遺伝子解析を通して血小板生成過程・機能発現におけるGPIb β の役割の一部を解明した点で、有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 池田 康夫
分子生物学 清水 信義 医化学 末松 誠
先端医科学 河上 裕
学力確認担当者：北島 政樹、清水 信義
審査委員長：清水 信義

試問日：平成17年 3月 1日