

6. 異常ヘモグロビン症の病態解析

— 不安定 Hb, Hb M-Hyde Park の一家系を中心に —

末次慶收

指導教授：湊川洋介

〔目的〕不安定 Hb, HbM-HydePark の一家系について, 異常 Hb の構造を決定するとともに, 異常 allele のハプロタイプを調べ, 遺伝性について当教室の過去の症例と合わせて検討する。

〔症例〕チアノーゼ様の口唇色を指摘された1歳男児(発端者)とその父(パキスタン人), および正常な母(日本人)と兄について調べた。血液検査所見上, 発端者と父は軽度の溶血性貧血を認めた。

〔方法〕溶血液の DEAE-HPLC 法, IEF 法による異常 Hb 検出, イソプロパノール沈殿法による不安定性試験, 単離グロビンのトリプシン消化物のアミノ酸分析から異常 Hb を同定した。白血球からの DNA の PCR-direct sequencing 法で塩基配列を決定した。また β グロビン様遺伝子群の7箇所の制限酵素多型部位を PCR-RFLP 法で, β グロビン遺伝子内の5箇所の SNP を direct sequencing 法で解析し, 異常 allele のハプロタイプを決定し家系内の遺伝性を検討した。

〔結果〕発端者は, 溶血液の HPLC では HbA₂ にほぼ重なる異常ピークを認め, IEF では HbA の陰極側に異常バンドを認めた。不安定性試験は陽性。トリプシン消化ペプチドのアミノ酸分析から, β 92His \rightarrow Tyr のアミノ酸置換を認めた。塩基配列は β codon92CAC \rightarrow TAC の変異が確認された。父にも同様の異常を認め, 母および兄は正常であった。この結果, 発端者と父が HbM-HydePark (β 92(F8)His \rightarrow Tyr) のヘテロ保因者と診断した。異常 allele のハプロタイプおよび SNP 解析から, 父から発端者への遺伝性が示された。本家系を含む HbM-HydePark 自検8例は, いずれもチアノーゼ様の口唇色と軽度の溶血性貧血など類似の臨床所見を呈している。過去の症例(日本人3家系6症例)と本家系(パキスタン人由来2症例)間でのハプロタイプの相違について現在検討中である。

〔今後の方針〕日本人に比較的多く発見されている Hb 異常症として, α 鎖異常である HbJ-Cape Town, Hb Ube-2, β 鎖異常である Hb Riyadh, Hb Takamatsu を取り上げ, ハプロタイプと異常 Hb の含量, 臨床所見との関連, また特異性や, 発見地域との関連などの検討を行う。