◆ 総 説 ◆

日本人の先天性VII因子欠乏・異常症の遺伝子変異

高 宮 脩*

The mutation in Japanese congenital factor VII deficiency

Osamu TAKAMIYA*

Key words: congenital factor VII deficiency, Japanese, Factor VII, mutation, genotype, database

先天性VII因子欠乏症は常染色体劣性遺伝形式を呈する50万人に1人の発生頻度と推定される稀な先天性凝固障害症の一つである¹⁾。1951年にAlexanderらによってプロトロンビン時間1段法の著しい延長とプロトロンビン消費試験およびプロトロンビン時間2段法の正常検査所見を呈する出血性疾患として先天性SPCA (serum prothrombin conversion accelerator) 欠乏症として報告された²⁾。我が国では1962年に勝沼らが鼻出血、性器出血、歯肉出血、下血および皮下出血を主訴とした先天性VII因子欠乏症(女性, 24才)を報告し、同年に吉田らおよび安永らが各々異なった家系の先天性VII因子欠乏症を報告した³⁾。先天性VII因子異常症(CRM⁺例: cross-reacting material positive)は1977年にMazzucioniによって報告され³⁾、本邦では1985年に著者らが報告した⁴⁾⁻⁶⁾。

一般的にはVII因子活性(FVII:C)が健常人の2%以下を呈する先天性VII因子欠乏症のホモ接合体に出血症状が見られる⁷⁾。しかしながら、FVII:Cが1%以下を呈する重度の欠乏症でも無症候例があり、検査結果と出血症状が一致しないことが知られている⁸⁾。先天性VII因子欠乏症はまれに血栓症を伴う症例もある⁹⁾。我

が国では先天性VII因子欠乏症は乳児検診のヘパラスチンテストや術前の止血検査で見つかることが少なくない¹⁰⁾⁻¹⁴⁾。

毎年、厚生労働省の委託事業として血友病および血友病類縁疾患の全国調査(血液凝固異常症全国調査委員会 委員長 瀧 正志)が行われているが、血液凝固異常症全国調査平成18年度報告書では先天性VII因子欠乏症の生存者は男子26名、女子17名と報告された。

遺伝子検索法の普及によって先天性VII因子欠乏・異常症の責任遺伝子は明らかとなり、MRC (The Medical Research Council) のFVII Mutation Database (The Haemostasis Research Group, Medical Research Council Clinical Sciences Centre, London UK)¹⁵⁾に2002年までに約400例が登録されている。その後、多数例の報告¹⁶⁾⁻²⁰⁾や1症例の報告もあるが、既報論文に重複した症例があり、正確なところは明らかでない。諸外国での報告も国内での学会発表や英語以外の言語での論文報告についてはほとんど知ることが出来ないが、先天性VII因子欠乏・異常症は現在約150種類の変異、約600症例に及ぶものと考えられる。

本邦で報告された日本人のVII因子欠乏・異常症は地方学会や大学・病院の紀要などの報告

* 信州大学医学部保健学科病因・病態検査学講座 [〒690-802 長野県松本市旭 3-1-1]

Department of Biomedical Laboratory Sciences, School of Health Sciences, Shinshu University [3-1-1 Asahi Matsumoto Nagano 390-8621, Japan]

Tel: 0263-37-2391 Fax: 0263-37-2391 e-mail: itosamu@gipac.shinshu-u.ac.jp

図1 VII 因子遺伝子構造と VII 因子分子との関係

上段の VII 因子遺伝子の各エクソンは白抜き番号を記し、その下に遺伝子の最初と最後の塩基番号を示した。中段の VII 因子には各ドメインの最初と最後のアミノ酸番号を記した。VII 因子遺伝子の各エクソンに対応する VII 因子の各ドメインを線で結んだ。下段の成熟蛋白質-VII 因子は軽鎖と重鎖から成り、Arg152 と Ile153 との間がトロンビン、活性 X 因子および VIIa 因子-組織因子複合体によって切断されて VIIa 因子となる。

もあり、全ては検索出来なかったが、既報例に東京医科大学と著者の未発表症例を加えた。

先天性 VII 因子欠乏症の概説については本誌で既に報告²¹⁾したが、今回は、日本人の VII 因子欠乏・異常症の遺伝子異常について述べる。VII 因子の構造と機能、結晶解析については本誌 15 巻に水口らの優れた総説²²⁾²³⁾があるので参照していただきたい。

VII 因子遺伝子と蛋白質構造

VII 因子遺伝子と VII 因子分子の 1 次構造モデルの関係を図 1 に示す。VII 因子遺伝子は X 因子遺伝子と近接 (2.8Kb) した 13q34 染色体上に位置し、全長 12.8Kbp におよぶ²⁴⁾²⁵⁾。その遺伝子は 9 個のエクソンと 8 個のイントロンから構成される。mRNA は 2.4Kbp で VII 因子分子は 444 個 (466 個) のプレプロ蛋白質として合成された後、特異的な切断機構によって成熟型 VII 因子となる。エクソン 1a とエクソン 1b はプレプロドメインの -60~-38 と -39~-

-17 をコードする。エクソン 2 はプロペプチドドメイン (-18~-1 位) と γカルボキシグルタミン酸 (Gla) ドメイン (1~38 位) をコードする。エクソン 3 は芳香族アミノ酸クラスタードメイン (39~45 位) をコードする。第 1 上皮性細胞成長因子様 (EGF-1) ドメイン (46~83 位) と第 2 EGF ドメイン (EGF-2) (84~130 位) は各々エクソン 4 とエクソン 5 によってコードされる。エクソン 6 と 7 はアクチベーションペプチドドメイン (131-167 位と 168-208 位)、エクソン 8 はカタリティックドメイン (209-406 位) をコードする²⁴⁾²⁵⁾。VII 因子の promoter gene は TATA box と CAAT box を欠如する。HNF-4 と Sp1 の結合部位は -63~-58 塩基と -80~-108 塩基に位置し、これらの配列変異は promoter 活性を低下させ、VII 因子欠乏症の原因であることが報告された²⁶⁾²⁸⁾。また、Poly (A) tail を含む 3' non-coding 配列は 1026 塩基を含む。

表1 日本人の先天性 VII 因子欠乏・異常症の遺伝子変異

No.	年令/性	PT 秒 / 試薬	FVII:C /試薬	FVII:Ag	出血症状	遺伝形式	exon/ intron	アミノ酸 変異 1	アミノ酸 変異 2	文献 番号
1	52Y/F		<1%/Rb	6%	重症	複合ヘテロ 接合体	Promoter IVS4	−96C>T	IVS4+1G>A	29
2	No.1 の兄		57%	57%	無症候	ヘテロ接合体	Promoter	−96C>T		29
3	82Y/M	13.3	10.7%/h	11%	無症候	ホモ接合体	exon 1A	L-26P		30
4	38Y/F	19.1/Rb 12.7/rh	9%/Rb 53%/rh	102%	軽症 (皮下出血)	複合ヘテロ 接合体	exon 2 exon 8	E20K	R277H	31
5	13Y/F	14.4/R 14.5/rh	37.5%/ Rb 30.5%/ rh	72%	軽症 (鼻出血)	ヘテロ接合体	exon 2	E20K		32
6	51Y/M		1%/R	21%	無症候	複合ヘテロ 接合体	exon 2 exon 8	E25K	His348Gln	29
7	35Y/F		<1%/rh	<1%	重症	複合ヘテロ 接合体	exon 4 exon 5	Y68C	1bp dele- tion	34, 35
8	58Y/M	16.4/Rb 11.0/h 35.3/b	11%/Rb 100%/h 150/B	93%	無症候	ホモ接合体	exon 4	R79Q		34, 35
9	No.8 の兄		8.6%/Rb 100%/h	100%	無症候	ホモ接合体	exon 4	R79Q		34, 35
10	No.8 の子		43%/Rb 101%/h	89%	無症候	ヘテロ接合体	exon 4	R79Q		34, 35
11	No.8 の甥		52%/Rb 101%/h	82%	無症候	ヘテロ接合体	exon 4	R79Q		34, 35
12	12Y/F		6%/Rb 38%/rh 36%/h 68%/b	65%	無症候	ホモ接合体	exon 4	R79Q		36
13	No.12 の妹		44%/Rb 95%/rh 80%/h 120%/b	105%	無症候	ヘテロ接合体	exon 4	R79Q		36
14	No.12 の父		38%/R, 95%/rh 90%/h 110%/b	100%	無症候	ヘテロ接合体	exon 4	R79Q		36
15	No.1 の兄		68/Rb	57%	無症候	ヘテロ接合体	IVS4	IVS4+1G>A		29
16	No.21 の母		53%	45%	無症候	ヘテロ接合体	IVS4	IVS4 splice		37
17	F		43%	46%	無症候	ヘテロ接合体	exon 5	G97S		未発表 (高宮脩)
18	34/M		25%/h	28%	無症候	ホモ接合体	exon 5	R110C		38
19	No.18 の父		62%/h	58%	無症候	ヘテロ接合体	exon 5	R110C		38
20	No.18 の母		73%/h	79%	無症候	ヘテロ接合体	exon 5	R110C		38
21	10Mo/M	24.0/Rb	<1.5%/ rh	<5%	重症	複合ヘテロ 接合体	IVS4 exon 8	Q211stop	IVS4 splice	37
22	No.21 の父		47%	40%	無症候	ヘテロ接合体	exon 8	Q211stop		37
23	45/F	15.8	28%/Rb 24%/h	25.9%	無症候	ホモ接合体	exon 8	R247H		39
24	No.23 の妹	15.8	18.5%/ Rb 16.5%/h	16.7%	無症候	ホモ接合体	exon 8	R247H		39
25	No.23 の妹	14.8	25.5%/ Rb 26.5%/h	27.5%	無症候	ホモ接合体	exon 8	R247H		39
26	No.23 の 子 1	14	42%/Rb 41%/h	47.4%	無症候	ヘテロ接合体	exon 8	R247H		39
27	No.23 の 子 2	14	52%/Rb 50%/h	65.0%	無症候	ヘテロ接合体	exon 8	R247H		39

表 1 つ づ き

28	No.23 の姪	12.9	62%/Rb 60%/h	67.3%	無症候	ヘテロ接合体	exon 8	R247H		39
29	No.23 の 祖父	14.1	52%/Rb 60%/h	69.6%	無症候	ヘテロ接合体	exon 8	R247H		39
30	No.23 の 祖母	13.8	52%/Rb 48%/h	65.9%	無症候	ヘテロ接合体	exon 8	R247H		39
31	48Y/F		52%/Rb	73%	軽症	ヘテロ接合体	exon8	G283S		40
32	37/M	40.8/Rb 21.5/rh 48.89/b (48.4-58.4)	<5%/Rb 16%/rh 60%/b	454 ng/ml (350-520)	無症候	ホモ接合体	exon8	R304W		41
33	58Y/F	35.4	1.2%/rh 1.8%/Rb	84%	無症候	ホモ接合体	exon8	G331S		42
34	12Y/M	14.4/Rb	34%/rh	40%	無症候	ヘテロ接合体	exon8	S339C		43
35	No.34 の母		36%/rh	42%	無症候	ヘテロ接合体	exon8	S339C		43
36	45Y/M	31.5/Rb	5.2%/Rb	60 ng/ml (350-520)	中等症	ホモ接合体	exon8	His348Gln		44
37	37Y/M		23%/Rb	24%	無症候	ヘテロ接合体	exon8	H348Q		40
38	5Y/F	14.8	44%/Rb	40%	無症候	ヘテロ接合体	exon8	H348Q		45
39	9M/F	14.3/Rb	56%/b		無症候	ヘテロ接合体	exon8	H348Q		未発表 (高宮脩)
40						複合ヘテロ 接合体	exon8 IVS5	H348Q	IVS5-1	未発表 (高宮脩)
41	27Y/F	14.1	5%	7.30%	軽症 (時々鼻出血)	ホモ接合体	exon8	G354C		46
42	No.41 の兄		56.6%	62%	無症候	ヘテロ接合体	exon8	G354C		46
43	No.41 の父		52.9%	41%	無症候	ヘテロ接合体	exon8	G354C		46
44	No.41 の母		52%	45.5%	無症候	ヘテロ接合体	exon8	G354C		46
45	66Y/F	36.4	1.6%h 0.8%/Rb	2	重症	ホモ接合体	exon8	T359M		47
46	33Y/F		<1%/Rb	2%	重症	ホモ接合体	exon8	T359M		40
47	67/M	78.9	5%	1%	無症候	ホモ接合体	exon8	T359M		48
48	No.47 の妹	13	52%	46%	無症候	ヘテロ接合体	exon8	T359M		48
49	69Y/M	30.5/h	1.35%/h	<1%	無症候	ホモ接合体	exon8	T359M		49
50	M		0.90%	0.8%	無症候	ホモ接合体	exon8	T359M		未発表 (高宮脩)
51	34Y/M		5%/Rb	<1%	重症	ホモ接合体	exon8	T359M		未発表 (永泉圭子)
52	56Y/M	31.9	<3%		出血傾向 と記載	ホモ接合体	exon8	T359M		50
53	6Y/M	49.9	<3%		時々鼻出血	ホモ接合体	exon8	T359M		50
54	5Mo/M	16.4	29%		ope 後に大 量吐血, 下血持続	ヘテロ接合体	exon8	R402Stop		50
55	35Y/F	26.1/Rb	<3%/R	<1%	軽症	複合ヘテロ 接合体	exon8	R402Stop	T359M	51

遺伝形式は Double Heterozygous および Compound Heterozygous と報告されているものは複合ヘテロ接合体とした (同じ遺伝子座-VII 因子遺伝子-に 2 つの異なった変異がある場合は Compound heterozygous, 異なった遺伝子座に各々変異がある場合を Double heterozygous と言う. MRC の FVII deatabase の中でも混同されている). PT および FVII : C の測定試薬の動物種は R ; ウサギ脳 / 肺由来の組織因子 : Rb, h ; ヒト胎盤由来組織因子, rh ; ヒト遺伝子組み換え組織因子, b ; ウシ脳由来組織因子として数字の後に記した.

日本人の先天性 VII 因子欠乏・ 異常症の遺伝子異常

現在、報告されている日本人の先天性 VII 因子欠乏・異常症の遺伝子異常 34 家系 55 症例について表 1 にまとめた^{29)~51)}。

Promoter 領域に 1 家系 2 症例, prepropeptide 領域に 1 家系 1 症例, Gla 領域に 3 家系 3 症例, EGF-1 領域に 3 家系 8 症例, EGF-2 領域に 2 家系 4 症例および触媒領域には 22 家系 35 症例がある。また, 2 家系 2 症例に IVS4 splice site の塩基置換がある。VII 因子の 3 次構造に日本人の先天性 VII 因子欠乏・異常症のミスセンス変異およびナンセンス変異部位を示した(図 2)。

出血症状を重症, 中等症, 軽症, 無症候に分類することに異論もあると思われるが, 報告の記載に準拠すると, 遺伝形式と出血症状との関係はホモ接合体 20 例の内 3 例が重症, 13 例は無症候であった。ヘテロ接合体 28 例中無症候が 25 例, 中等症 1 例, 軽症が 1 例であった。No52-54 は症状が記載されていた。ヘテロ接合体で中等症であった VII 因子 Gly283 位の Ser 変異 (G283S, 以下 1 文字表記でアミノ酸番号の後ろに変異アミノ酸を記す) は FVII:C が 52%であった。複合ヘテロ接合体 7 例の内 3 例が重症で無症候は 1 例であった。出血症状は FVII:C の成績や変異箇所によっても異なるが, 日本人のホモ接合体は MRC の FVII Mutation Database や Mariani らの多施設調査¹⁸⁾に比べて無症候例が多い。

FVII Mutation Database には 128 種類以上の変異が報告されているが, 10 症例以上の報告がある変異例で日本人に報告のない VII 因子異常が 9 種類 (Q100R, IVS+5, A244V, A294V, M298I, R304Q, C310F, 11125-8delC) ある。Q100R は EGF-2 ドメイン内あり, VII:C は <1~6.5%で北欧家系に多く見られ重度な出血症状を呈する⁵²⁾。R244V は Catalytic domain 内の表面にあり VII:C は 3~14%で Moroccan と

Iranian Jews に多く見られるが, 無症候である⁵³⁾。A294V は 404 frameshift との複合ホモ接合体が数多く報告され, VII:C は <2%であるが, 無症候から中程度の出血症状を呈する。A294V ホモ接合体は VII:C が 4~5%であるが, 中程度の出血症状を呈する⁵⁴⁾⁵⁵⁾。また, M298I はホモ接合体で VII:C が 5~7%で中等度の出血症状を呈する症例と重症のものがある¹⁸⁾²⁰⁾⁵⁶⁾⁵⁷⁾。R304Q はウサギ脳由来組織因子 (ウサギ TF) で測定した FVII:C は著しく低下するがヒト胎盤由来組織因子 (ヒト TF) では基準値内にあり, 動物種の異なる TF によって FVII:C が乖離するが, 臨床的には無症候であった⁵⁸⁾。同じ R304Q でも VII:C が 14~27%であるものの中程度の出血症状を呈する症例も報告されている¹⁸⁾⁵⁹⁾。R304Q は数多くの症例が報告されているが, 日本人の報告はなく, アジア人に R304Q はないものと考えていたが, 中国から R304Q と R304W との複合ヘテロ接合体が報告された⁶⁰⁾。C310F は CRM⁺病型で VII:C が <1~4%と低下し, 中程度の出血症状を呈するが, VII:C が <1%の症例で無症候例がある⁵⁵⁾。

一方, FVII Mutation Database およびその後報告された論文に記載のない日本人のみの VII 因子遺伝子の変異は現在 10 例ある (-96C>T, L-26P, E20K, E25K, H211stop, R247H, R277H, G354C, R402stop)。E20K と R402stop を除きこれらは各々 1 家系のみの報告である。R277H は E20K との複合ヘテロ接合体異常である。今回の調査で日本人には VII 因子遺伝子に異なった 22 ケ所の変異が報告されているが, その約半数が日本人特有の変異であった。His247 位には Cys への変異が報告されている⁶¹⁾⁶²⁾が, R247H (No 22~No 29) は日本人のみにみられる変異である。興味あることに, T359M は 9 家系 (No 45~53, 55) の報告があり, 日本人の先天性 VII 因子欠乏・異常症の遺伝子変異で最も多かった。また, 6 症例がホモ接合体で FVII:C は <5%であったが, 3 例が重症 (No 45, 46, 51) で 3 例は無症候 (No

47, 49, 50) であった⁴⁰⁾⁴⁷⁾⁵¹⁾。日本人以外の T359M の出血症状は中等症から重症と報告されている¹⁵⁾¹⁸⁾。

日本人の先天性 VII 因子異常症 CRM⁺例

先天性 VII 因子欠乏症・異常症は血漿中の FVII : C と FVII : Ag との関係から Type 1 ; FVII : C と FVII : Ag がともに欠如した cross-reacting material negative (CRM⁻), Type 2 ; FVII : Ag は正常量存在するが, FVII:C の欠如した CRM⁺, Type 3 ; FVII:C が低下し FVII:Ag は中等度に減少した cross-reacting material reduced (CRM^R) の 3 つに分類される⁶³⁾。

MRC の FVII Mutation Database でも CRM⁺例は数少ないが, No4, 8, 9, 12, 32 および 33 は CRM⁺, No 6 は CRM^Rと考えられる。No 4, 8, 9, 12 および 32 は日常検査に汎用されているウサギ TF による FVII:C とヒト TF およびヒト遺伝子組換え型 TF で乖離を示した (後述)。FVII:Ag が存在しながら FVII:C が欠如する CRM^Rおよび CRM⁺例の VII 因子機能に興味もたれる。

Nagaizumi らは E25K (No6, H348Q との複合ヘテロ接合体) 変異型遺伝子組換え VII 因子を発現して野生型 VII 因子と比較し, FVII:Ag 量には差異がないものの, 凝固活性が低下していたと報告した²⁹⁾。VII 因子分子は Gla ドメインに 7 ケの Ca²⁺ と結合するが, Gla25 位はその領域を形成するアミノ酸の 1 つである。変異型 E25K の凝固能の低下は Gla 領域のミスホールディングではなく, Gla 残基の 1 つとして結合する Ca²⁺ とリン脂質との低下によると述べた²⁹⁾。

著者らは FVII:C と FVII:Ag が明らかに乖離する CRM⁺変異型 FVII G331S (No 32) を報告した⁴²⁾。発現した遺伝子組換え型 VII 因子は野生型 VII 因子と FVII:Ag 量には差異がないものの, 明らかに凝固活性が低下していた。この遺伝子組換え変異型 VII 因子を活性化して TF 存

在下で S-2288 のアミダーゼ活性を測定したところ, G331 S は野生型と差がなかった。一方, 活性化した VII 因子 (VIIa 因子) を TF 存在下で X 因子または IX 因子の活性化をそれらの合成基質で測定したところ, いずれも G331 S は野生型に比べて活性化の低下が認められた。VII 因子 Gly331 はヒト, ウサギ, ウシ, ニワトリ, フグおよびヒト X 因子, IX 因子, プロテイン C のビタミン K 依存性凝固因子とウシトリプシンに相同性を有する重要なアミノ酸と考えられる (図 3)。また, コンピュータグラフィックスでは置換した 331 位の Ser 側鎖が VIIa 因子の特異ポケットの底に位置する Asp338 の側鎖に近接して基質となる X 因子および IX 因子との相互作用の立体障害になることで変異型 VIIa 因子の酵素活性を著しく低下させたものと考えた (図 4)⁴²⁾。著者らの G331S は無症候であるが, International Factor VII Deficiency Study Group の報告では 3 例とも中等症である¹⁸⁾。イタリアとドイツには多くの G331S が見られ, 無症候と中等度の出血症状の症例がある¹⁶⁾。

VII 因子遺伝子変異と TF との反応性

Girolami らは異なった動物種から抽出された TF によって測定した FVII:C が乖離する VII 因子欠乏症の変異病型 (FVII Verona, FVII padua 1, FVII padua 2) を報告したが, その理由は明らかではなかった⁶⁴⁾⁶⁶⁾。その後, 英国の Clinical Research Centre のグループはウサギ TF で測定した FVII:C が著しく低下するも, ヒト TF では正常値を示す変異病型の遺伝子変異を明らかにし, FVII 分子の Arg304 位が Gln に置換していることを報告した⁵⁸⁾。FVII padua もまた遺伝子解析によって R304Q であることが明らかにされた⁶⁷⁾。

著者らは FVII:C の測定に用いる TF が動物種の違いによって検査成績に差異を生じる日本人 2 家系 7 症例 (No 7~No 13) を報告した³⁴⁾³⁶⁾。

図4 分子グラフィックソフトウェア (Swiss-PdbViewer version 3.5) を用いてヒト VIIa 因子-TF 複合体のデータベース (1DNA, PBD) から Gly331 に隣接する周辺構造を抽出したヒト VIIa 因子の 3 次構造 (A), B は Gly331 を Ser に置換して、その分子モデルを 100 回 steepest-descent energy-minimization した。Gly331 はカタラクトドメインを形成する His193, Asp242 および Ser344 の近くにあり、酵素の基質結合ポケットの底に位置する Asp338 と Cys310-Cys329 の間にあり、Gly331 の α C と Asp338 の側鎖は約 6.34 Å の距離がある。Gly331 を Ser に置換すると Asp338 の側鎖は近接 (約 3.8 Å) した。

図5 ヒト VIIa 因子-TF 複合体のデータベース (1DNA, PBD) をもとに分子グラフィックソフトウェア (ViewerLite 社) を用いて作成した EGF-1 ドメイン内の Arg79 位近傍 (10 Å) の 3 次構造。黄色の stick 構造は VIIa 因子、Arg79 は赤色の Ball & stick で表した。TF は灰色の stick 構造で表した。VIIa 因子の EGF-1 ドメイン内の Arg79 はヒト TF の Lys20 (灰色)、Ile22 (青色)、Glu24 (黄緑色) および Glu56 (空色) と隣接する。

図6 Arg79 に隣接するヒト (A) とウサギ (B) の TF の 3 次構造
データベース (1BOY) と (1A21) から Gln24 周辺 (10 Å) を抽出して分子グラフィックソフトウェア (ViewerLite 社) を用いて作成した。ヒト TF の Glu56 はウサギ TF では Glu56, Ile22 は Leu21 となり、3 次構造に相違が見られる。

これら症例は FVII 分子の EGF-1 ドメイン内の R79Q 変異を有し、ウサギ TF で測定した FVII:C はヒト TF で測定したものと明らかな乖離を呈した (表 1)。遺伝子組換え型 R79Q を用いて表面プラズモン共鳴法によって VII 因子分子の EGF-1 が TF との結合に重要であることを報告した⁶⁸⁾。Banner らは VIIa 因子-TF 複合体の結晶構造解析によって VIIa 因子と TF との相互作用領域は各々に 3ヶ所あることを示した⁶⁹⁾。VIIa 因子は Gla 領域 (Phe31, Glu35, Arg36, Lue39, Phe40, Ser43), EGF 領域 (Gln64, Ile69, Cys70, Phe71, Glu77, Gly78, Arg79, Gln88, Lue89, Ile90, Val92, Asn93) および触媒領域 (Phe275, Arg277, Arg304, Met306, Gln308, Asp309) の 3つの領域と TF の C-modul:C 末領域 (Trp158, Ser163, Lys165, Cys186, Val207), N-modul : N 末領域と C-modul (Thr17, Lys20, Ile22, Glu24, Lys48, Phe50, Glu56, Asp58, Gln110, Arg131, Leu133, Phe140), および N-modul (Gln37, Ser39, Gly43, Trp45, Arg74, Phe76, Pro92, Tyr94) の 3ヶ所とが相互作用する⁶⁹⁾。TF と結合した VIIa 因子は基質の X 因子および IX 因子を活性化して凝固を亢進する⁷⁰⁾。VIIa 因子は単独では酵素活性をほとんど示さないが、TF と結合することによって基質の X 因子および IX 因子を活性化して凝固を亢進する⁷⁰⁾。ヒト VIIa 因子-TF 複合体のデータベース (1DNA) をもとに分子グラフィックソフトウェア (ViewerLite 社) を用いて 3次構造を作成すると、VIIa 因子の EGF-1 ドメイン内の Arg79 位近傍 (10Å) と相互作用するヒト TF は Lys20, Ile22, Glu24 および Glu56 が隣接する (図 5)。ヒト VIIa 因子-ウサギ TF 複合体の結晶構造解析はされていないため、ヒト VIIa 因子の Arg79 位近傍 (10Å) と相互作用するものと考えられるウサギ TF (1A21) とヒト TF (1BOY) との 3次構造 (TF Glu24 位近傍の 10Å 範囲の構造) を比較すると相違がみられた (図 6)。ヒトとウサギの TF のアミノ酸配列は高い相同性⁶⁹⁾をもつが、VII

因子分子の EGF-1 ドメイン内の Arg79 が Gln 変異することによってウサギ TF との親和性に変化をもたらし、凝固活性に差異を生じたものと考えられた。

また、R277H と E20K との複合ヘテロ接合体 (No 4) もウサギ TF で測定した FVII:C はヒト TF で測定したものと明らかな乖離を呈した (表 1)。VII 因子分子の Arg277 位は TF の N-modul と反応相互作用するため、His に変異したことで動物種の異なる TF の N-modul との親和性に相違が生じて凝固活性に差異がものと考えられる。

R304W (No 34) は Matsusita らによって詳細に研究され、Arg304 が TF との相互作用に重要であることを示唆した⁴¹⁾。FVII:C 活性の測定に用いる TF が動物種の違いによって検査成績に乖離を呈するが、R79Q ならびに R277H と同様に動物種の異なる TF との相互作用に相違が生じるものと考えられる。

R79Q, R277H および R304W は VIIa と TF との 3ヶ所の相互作用領域の一部が変異したことでヒト、ウサギおよびウシ TF との相互作用に変化をもたらしたものと考えられた。臨床的にはホモ接合体例の 79Q (No 8, 9, 12) および R304W (No 34) は無症候であり、ヒト TF によって測定される FVII:C が *in vivo* を反映するものと考えられるが、E20K と R277H との複合ヘテロ接合体例 (No 4) はヒト遺伝子組換え型 TF で測定した FVII:C は 53% で皮下出血を呈する³¹⁾。

遺伝子多型

VII 因子の遺伝子多型は現在までに 8ヶ所が報告されているが、血漿 VII 因子量に影響を及ぼすものはプロモーター領域の -323bp への 10bp 挿入⁷²⁾、-402G → A⁷³⁾、-401G → T⁷³⁾、イントロン 7 の variable number of tandem repeat (VNTR)⁷⁴⁾ および触媒領域の 10976A → G (R353Q)⁷⁵⁾ が知られている (表 2)。この内、

表 2 VII 因子の遺伝子多型

polymorphism type	nucleotide position	location	amino acid	FVII
dimorphism	— 402 (G>A)	5'region		↓
dimorphism	— 401 (G>T)	5'region		↑
insertion	— 323 (+CCTATATCCT)	5'region		↓
dimorphism	74 (G>A)	intron 1a		
dimorphism	7,880 (C>T)	exon5	His115	
dimorphism	10,916 (G>A)	exon8	Ser333	
dimorphism	10,976 (G>A)	exon8	Arg353Gln	↓
dimorphism	10,523 (G>A)	intron7		
VNTR		IVS7		↓

-323bp への 10bp 挿入，イントロン 7 の VNTR および R353Q は VII 因子の低下に関与し，心筋梗塞などの血栓性疾患との関係についての数多くの報告がある²⁸⁾⁻³⁰⁾。R353Q とプロモター領域への 10bp 挿入 2 つの遺伝子多型をホモ接合体にもつ個体は非保因者に比べて VII 因子は活性および抗原量ともに 60% にまで低下する⁷⁶⁾⁷⁷⁾。

VII 因子の遺伝子多型の有無は先天性 VII 因子欠乏・異常症の診断にとって家系内の遺伝関係の有力な手掛かりとなるばかりではなく，VII 因子の成績判定に重要な情報をもたらす。しかしながら VII 因子の遺伝子多型を VII 因子異常症として報告⁷⁸⁾⁷⁹⁾された日本人症例が見られた。

おわりに

血液凝固異常症全国調査平成 18 年度報告書の先天性 VII 因子欠乏症患者とのマッチングは明らかではないが，遺伝子変異が明らかにされた日本人の VII 因子欠乏・異常症は現在 34 家系 55 症例が報告されている。先天性 VII 因子欠乏・異常症は 50 万人に 1 人の発生頻度と推定されているので日本人の人口から推定すると報告された患者の 3～5 倍の VII 因子欠乏・異常症患者がいるものと考えられる。遺伝子解析は患者（患者の親）の同意だけでなく，医療関

係者，有識者および一般市民から構成される遺伝子医倫理委員会（医倫理委員会）の審議を尽くして承諾を得る必要があるため，遺伝子解析に至る症例は多くはないと考えられる。

FVII Mutation Database およびその後に報告された諸外国の論文から先天性 VII 因子欠乏・異常症は現在約 150 種類におよぶ変異があるものと考えられる。日本人の VII 因子遺伝子変異は 22 種類あったが，その約半数が日本人特有の変異であった。また，出血症状は FVII:C の成績や変異箇所によっても異なるが，日本人のホモ接合体は諸外国の症例に比べて無症候例が多かった。これらが人種差によるものかは詳細な検討が必要であるが，興味深い成績と考えられる。

また，先天性 VII 因子欠乏・異常症の出血症状と *in vitro* の VII:C が必ずしも一致しないことは多くの疑問を残す。その原因として *in vivo* での凝固初期相に関わる止血機構⁸⁾や *in vitro* での測定上の問題点⁷⁰⁾が推測されてきた。測定上の問題点については著者らが全国レベルでのコントロールサーベイによって低濃度の VII:C が施設間での互換性に乏しいことを明らかにした⁸⁰⁾。施設間での互換性は測定方法や使用される試薬によって改善されるものと考えられる。

本論文で記述した成績が日本人の先天性 VII 因子欠乏症の遺伝子変異のデータベースの基となり，研究や病因・病態解明，治療への手がか

りになれば幸いである。

謝辞：東京医科大学臨床検査医学講座 永泉圭子先生，富山大学附属病院検査部 仁井見秀樹先生，北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系 歯科麻酔科学分野 金沢 香先生には先天性VII因子欠乏症の遺伝子変異の貴重な情報とご意見を頂き有難うございました。

文 献

- Williams WJ, Ernest B, Allan JE, Marshall AL : Hematology. 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1983, 1393-1394.
- Alexiander B, Goldstein R, Landwehr G, Cook CD : Congenital SPCA deficiency : A hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions. *J Clin Invest* **30** : 596-608, 1951.
- 浅井紀一：凝固第2相，福武勝博，山中 學，編集，血液凝固一止血と血栓・下，東京，宇宙堂八木書店，1983，92-117.
- 高宮 脩，船橋修二，木下清二，吉岡慶一郎，千原寛子：先天性VII因子異常症の一例，第46回日本血液学会，東京，1985.
- Takamiya O, Kinoshita S, Yoshioka K : Electroimmunoassay of Factor VII antigen. *Thromb Res* **42** : 847-853, 1986.
- Takamiya O, Funahashi S, Kinoshita S, Yoshioka A, Yoshioka K, Ikawa H : Factor VII activity and antigen in a factor VII abnormality. *J. Lab & Clin. Haematol* **10** : 159-165, 1988.
- McVey JH, Boswell E, Mumford AD, Kembell-Cook G, Tuddenham EG : Factor VII deficiency and the FVII mutation database. *Hum Mutat* **17** : 3-17, 2001.
- Cooper DN, Millar DS, Wacey A, Banner DW, Tuddenham EG : Inherited factor VII deficiency : molecular genetics and pathophysiology. *Thromb Haemost* **78** : 151-160, 1997.
- Mariani G, Herrmann FH, Schulman S, Batorova A, Wulff K, Etro D, Dolce A, Auerswald G, Astermark J, Schved JF, Ingerslev J, Bernardi F : International Factor VII Deficiency Study Group : Thrombosis in inherited factor VII deficiency. *J Thromb Haemost* **1** : 2153-2158, 2003.
- 井川寛子，山本よし子，大園恵一，竹内 滋，高宮 脩：一ヶ月健診時のヘパラスチンテストにより発見された先天性第VII因子異常症の一例，小児科診療 **52** : 261-264, 1988.
- 田中能久，滝沢恭子，高宮 脩：先天性第VII因子欠乏症の1乳児例，小児科臨床 **41** : 1169-1173, 1986.
- 石原明子，伊東恭子，高田 哲，西野昌光，李 容桂，高宮 脩，木下清二，吉岡慶一郎：1ヵ月健診時のヘパラスチンテストにより発見された先天性第VII因子欠乏症の1例，小児科臨床 **43** : 2935-2938, 1990.
- Fujita I, Takahashi Y, sakaguchi T, Joh K, Ueda K, Takamiya O : Congenital factor VII abnormality discovered in an infant at a routine checkup. *Am J Pediatr Hematol Oncol* **13** : 47-48, 1991.
- 木村晋也，越智和夫，山本昭吾，丸尾直幸，近藤元治，三上貞昭，高宮 脩：Cross Reacting Material 陽性先天性第VII因子異常症の1例，日本輸血学会誌 **38** : 463-466, 1992.
- Haemostasis Research Group Database Resource Site, WWW document, Complete list of FVII mutations. <http://europium.csc.mrc.ac.uk>
- Etro D, Pinotti M, Wulff K, Marchetti G, Rocino A, Herrmann FH, Bernardi F : The Gly331Ser mutation in factor VII in Europe and the Middle East. *Haematologica* **88** : 1434-1436, 2003.
- Fromovich-Amit Y, Zivelin A, Rosenberg N, Tamary H, Landau M, Seligsohn U : Characterization of mutations causing factor VII deficiency in 61 unrelated Israeli patients. *J Thromb Haemost* **2** : 1774-1781, 2004.
- Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, Batorova A, Etro D, Peyvandi F, Wulff K, Schved JF, Auerswald G, Ingerslev J, Bernardi F : International Factor VII Deficiency Study Group : Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost* **93** : 481-487, 2005.
- Jayandharan GR, Viswabandya A, Nair SC, Chandy M, Srivastava A : Molecular basis of hereditary factor VII deficiency in India : five novel mutations including a double missense mutation (Ala191Glu ; Trp364Cys) in 11 unrelated patients. *Haematologica* **92** : 1002-1003, 2007.
- Giansily-Blaizot M, Verdier R, Biron-Adréani C, Schved JF, Bertrand MA, Borg JY, LeCam-Duchez V, Briquel ME, Chambost H, Pouymayou K, Dutrillaux F, Favier R, Martin-Toutain I, Verdy E, Gay V, Goudemand J, Navarro R, Durin A, d'Oiron R, Lambert T, Pernod G, Barrot C, Peynet J, Bastenaire B, Sie P, Stieltjes N, Torchet MF, de Moerloose P : Study group of FVII deficiency : Analysis of biological phenotypes from 42 patients with inherited factor VII deficiency : can biological tests predict the bleeding risk? *Haematologica* **89** : 704-709, 2004.
- 高宮 脩，沖本由理：先天性第VII因子欠乏症，日本血栓止血学会誌 **12** : 320-327, 2001.
- 水口 純，副島見事，岩永貞昭：血液凝固VII因子の活性発現メカニズム—そのとき凝固カスケードは動き始める—～前編～，血栓止血誌 **15** : 94-106, 2004.
- 水口 純，副島見事，岩永貞昭：血液凝固VII因子の活性発現メカニズム—そのとき凝固カスケードは動き始める—～後編～，血栓止血誌 **15** : 233-237, 2004.
- Hagen FS, Gray CL, O'Hara P, Grant FJ, Saari GC, Woodbury RG, Hart CE, Insley M, Kiesel W, Kurachi K, Davie EW : Characterization of a cDNA coding for human factor-VII. *Proc Natl Acad Sci USA* **83** : 2412-2416, 1986.
- O'Hara PJ, Grant FJ, Haldeman BA, Gray CL, Insley MY, Hagen FS, Murray MJ : Nucleotide sequence of the gene coding for human factor VII, a vitamin K-dependent protein participating in blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA* **84** : 5158-5162, 1987.
- Pollak ES, Hung HL, Godin W, Overton GC, High KA : Functional characterization of the human factor VII 5'-flanking region. *J Biol Chem* **271** : 1738-1747, 1996.
- Arbini AA, Pollak ES, Bayleran JK, High KA, Bauer KA : Severe factor VII deficiency due to a mutation disrupting a hepatocyte nuclear factor 4 binding site in the factor VII promoter. *Blood* **89** : 176-182, 1997.
- Carew JA, Pollak ES, High KA, Bauer KA : Severe factor VII deficiency due to a mutation disrupting an Sp1 binding site in the factor VII promoter. *Blood* **92** : 1639-1645, 1998.
- Nagaizumi K, Inaba H, Suzuki T, Hatta Y, Hagiwara T, Amano K, Arai M, Fukutake K : Two double heterozygous mutations in the F7 gene show different manifestations. *Br J Haematol* **119** : 1052-1058, 2002.
- Ozawa T, Takikawa Y, Niiya K, Ejiri N, Suzuki K, Sato S, Sakuragawa N : Factor VII Morioka (FVII L-26P) : a homozygous missense mutation in the signal sequence identified in a patient with factor VII deficiency. *Br J Haematol* **101** : 47-49, 1998.

- 31) 金沢 香, 垂水隆志, 水上和博, 内藤澄悦, 武田美香, 中林 透, 家子正裕, 能登谷 京, 小池隆夫, 永泉圭子, 福武勝幸: 重複ヘテロ遺伝子変異を認めた先天性凝固第 VII 因子欠乏症. 血栓止血誌 **15**: 456, 2004.
- 32) 金沢 香, 垂水隆志, 佐藤陽美, 吉田美香, 内藤澄悦, 中林 透, 家子正裕, 熊坂泰磨: 第 4 回北海道凝固線溶異常研究会発表, 2007.
- 33) 永泉圭子, 鈴木隆史, 稲葉 浩, 清田育男, 大瀧 学, 高明志, 天野景裕, 福武勝幸: 先天性凝固第 VII 因子欠乏症で検出した複合ヘテロ接合体変異. 臨床病理 **55**: 181, 2007.
- 34) Takamiya O, Abe S, Yoshioka A : Nakajima K, McVey JH : Tuddenham EGD, Factor VIIshinjo : a dysfunctional factor VII variant homozygous for the substitution Gln for Arg at position 79. Haemostasis **25**: 89-97, 1995.
- 35) Takamiya O, Kmball-Cook G, Martin DM, Cooper DN, Von Felten A, Meili E, Hann I, Prangnell DR, Lumley H, Tuddenham EG : Detection of missense mutations by single-strand conformational polymorphism (SSCP) analysis in five dysfunctional variants of coagulation factor VII. Hum Mol Genet **2**: 1355-1359, 1993.
- 36) Takamiya O, Takeuchi S : Dysfunctional factor VII variant (FVII Tondabayashi) with R79Q: determination of mutated site with monoclonal anti-human factor VII antibody (B101/B1). Clin Chem **44**: 1993-1995, 1998.
- 37) Takamiya O, Okimoto Y : Severe factor VII deficiency with recurrent intracranial haemorrhages owing to double heterozygosity for a splice site mutation of an IVS4 and a novel nonsense mutation in exon 8 (Gln211-->Term). Br J Haematol **114**: 369-374, 2001.
- 38) Suto M, Uchiumi H, Tsukamoto N, Nojima Y, Tamura J, Naruse T : Factor VII R110C : a novel missense mutation (Arg110Cys) in the second epidermal growth factor-like domain causing factor VII deficiency in members of a Japanese family. Blood Coagul Fibrinolysis **11**: 415-419, 2000.
- 39) Ohiwa M, Hayashi T, Wada H, Minamikawa K, Shirakawa S, Suzuki K : Factor VII Mie : homozygous asymptomatic type I deficiency caused by an amino acid substitution of His (CAC) for Arg (247) (CGC) in the catalytic domain. Thromb Haemost **71**: 773-777, 1994.
- 40) 永泉圭子, 稲葉 浩, 伊藤武善, 山中 晃, 鈴木隆史, 西田恭治, 萩原 剛, 天野景裕, 香川和彦, 新井盛夫, 福武勝幸: 先天性第 VII 因子欠乏症 3 家系のミスセンス変異. 血栓止血誌 **12**: 133-143, 2001.
- 41) Matsushita T, Kojima T, Emi N, Takahashi I, Saito H : Impaired human tissue factor mediated activity in blood clotting factor VII Nagoya (Arg304->Trp). Evidence that a region in the catalytic domain of factor VII is important for the association with tissue factor. J Biol Chem **269**: 7355-7363, 1994.
- 42) Takamiya O, Kimura S : Molecular mechanism of dysfunctional factor VII associated with the homozygous missense mutation 331Gly to Ser. Thromb Haemost **93**: 414-419, 2005.
- 43) Takamiya O, Seta M, Tanaka K, Ishida F : Human factor VII deficiency caused by S339C mutation located adjacent to the specificity pocket of the catalytic domain. Clin Lab Haematol. **24**: 233-238, 2002.
- 44) Katsumi A, Matsushita T, Yamazaki T, Sugiura I, Kojima T, Saito H : Severe factor VII deficiency caused by a novel mutation His348 to Gln in the catalytic domain. Thromb Haemost **83**: 239-243, 2000.
- 45) 高宮 脩, 降旗謙一, 岡村 孝: FVII H348Q: 触媒領域に新しい変異が見い出された先天性凝固第 VII 因子欠乏症. 血栓止血誌 **9**: 252, 1998.
- 46) Takamiya O, Hino K : A patient homozygous for a Gly345Cys mutation in factor VII that results in severely impaired secretion of the molecule, but not complete deficiency. Br J Haematol **124**: 336-342, 2004.
- 47) Ozawa T, Niiya K, Higuchi W, Sakuragawa N : Factor VII Toyama (Thr 359 Met) : a homozygous missense mutation causing severe type I deficiency. Thromb Haemost **78**: 987-989, 1997.
- 48) 大倉由希子, 森下英里子, 黒田加奈子, 表 美香, 吉田知孝, 山崎和美, 寺崎 靖, 朝倉英策, 中尾眞二, 大竹茂樹: 出血傾向を認めなかった Thr359Met 変異のホモ接合体第 VII 因子欠乏症の一例. 日本検査血液学会雑誌 **6**: 377-382, 2005.
- 49) 宮崎浩二, 梶原耕一, 渡辺真理子, 大坂 学, 毛利 博, 東原正明: 点突然変異 (Thr359Met) を伴う第 VII 因子欠乏症の軽症例. 血栓止血誌 **16**: 98-103, 2005.
- 50) 仁井見秀樹, 尾川智美, 扇谷晶子, 野手良剛, 宇治義則, 小澤哲夫, 北島 勲: 高度先進医療としての先天性第 VII 因子欠乏症遺伝子診断の取り組み—Factor VII Toyama を中心に—. 臨床病理 **55**: 198, 2007.
- 51) 勝田逸郎, 岡本昌隆, 丸山文夫, 江崎幸治, 市原慶和: Arg402Stop と Thr359Met のヘテロ二重変異が原因の新規第 VII 因子欠乏症. 臨床病理 **55**: 181, 2007.
- 52) Kavlie A, Orning L, Grindflek A, Stormorken H, Prydz H : Characterization of a factor VII molecule carrying a mutation in the second epidermal growth factor-like domain. Thromb Haemost **79**: 1136-1143, 1998.
- 53) Tamary H, Fromovich Y, Shalmon L, Reich Z, Dym O, Lanir N, Brenner B, Paz M, Luder AS, Blau O, Korostishevsky M, Zaizov R, Seligsohn U : Ala244Val is a common, probably ancient mutation causing factor VII deficiency in Moroccan and Iranian Jews. Thromb Haemost **76**: 283-291, 1996.
- 54) Arbini AA, Bodkin D, Lopaciuk S, Bauer KA : Molecular analysis of Polish patients with factor VII deficiency. Blood **84**: 2214-2220, 1994.
- 55) Giansily-Blaizot M, Aguilar-Martinez P, Biron-Andreani C, Jeanjean P, Igual H, Schved JF : Study Group of Factor Seven Deficiency. Analysis of the genotypes and phenotypes of 37 unrelated patients with inherited factor VII deficiency. Eur J Hum Genet **9**: 105-112, 2001.
- 56) Bernardi F, Liney DL, Patracchini P, Gemmati D, Legnani C, Arcieri P, Pinotti M, Redaelli R, Ballerini G, Pemberton S, et al. : Molecular defects in CRM+ factor VII deficiencies : modelling of missense mutations in the catalytic domain of FVII. Br J Haematol **86**: 610-618, 1994.
- 57) Giansily-Blaizot M, Aguilar-Martinez P, Biron-Andreani C, Jeanjean P, Igual H, Schved JF : Study Group of Factor Seven Deficiency : Analysis of the genotypes and phenotypes of 37 unrelated patients with inherited factor VII deficiency. Eur J Hum Genet. **9**: 105-112, 2001.
- 58) O'Brien DP, Gale KM, Anderson JS, McVey JH, Miller GJ, Meade TW, Tuddenham EG : Purification and characterization of factor VII 304-Gln : a variant molecule with reduced activity isolated from a clinically unaffected male. Blood **78**: 132-140, 1991.
- 59) Peyvandi F, Jenkins PV, Mannucci PM, Billio A, Zeinali S, Perkins SJ, Perry DJ : Molecular characterisation and three-dimensional structural analysis of mutations in 21 unrelated families with inherited factor VII deficiency. Thromb Haemost **84**: 250-257, 2000.
- 60) Ding QL, Wang HL, Wang XF, Wang MS, Fu QH, Wu WM, Hu YQ, Wang ZY : Inherited coagulation factor VII

- deficiency caused by double heterozygotic mutations Arg304Gln and Arg304Trp. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* **20** : 279-283, 2003 (Chinese).
- 61) Peyvandi F, Jenkins PV, Mannucci PM, Billio A, Zeinali S, Perkins SJ, Perry DJ : Molecular characterisation and three-dimensional structural analysis of mutations in 21 unrelated families with inherited factor VII deficiency. *Thromb Haemost* **84** : 250-257, 2000.
 - 62) Millar DS, Kembell-Cook G, McVey JH, Tuddenham EG, Mumford AD, Attock GB, Reverter JC, Lanir N, Parapia LA, Reynaud J, Meili E, von Felton A, Martinowitz U, Prangnell DR, Krawczak M, Cooper DN : Molecular analysis of the genotype-phenotype relationship in factor VII deficiency. *Hum Genet* **107** : 327-342, 2000.
 - 63) Tuddenham EG, Pemberton S, Cooper DN : Inherited factor VII deficiency : genetics and molecular pathology. *Thromb Haemost* **74** : 313-321, 1995.
 - 64) Girolami A, Falezza G, Patrassi G, Stenico M, Vettore L : Factor VII verona coagulation disorder : double heterozygosis with an abnormal factor VII and heterozygous factor VII deficiency. *Blood* **50** : 603-610, 1977.
 - 65) Girolami A, Cattarozzi G, Dal Bo Zanon R, Toffanin F : Factor VII Padua 2 : another factor VII abnormality with defective ox brain thromboplastin activation and a complex hereditary pattern. *Blood* **54** : 46-53, 1979.
 - 66) Croze M, Brizard CP : Factor VII Padua 1. Another case. *Haemostasis* **11** : 185-188, 1982.
 - 67) James HL, Girolami A, Hubbard JG, Kumar A, Fair DS : The dysfunction of coagulation factor VII Padua results from substitution of arginine-304 by glutamine. *Biochim Biophys Acta* **1172** : 301-305, 1993.
 - 68) O'Brien DP, Kembell-Cook G, Hutchinson AM, Martin DM, Johnson DJ, Byfield PG, Takamiya O, Tuddenham EG, McVey JH : Surface plasmon resonance studies of the interaction between factor VII and tissue factor. Demonstration of defective tissue factor binding in a variant FVII molecule (FVII-R79Q). *Biochemistry* **33** : 14162-14169, 1994.
 - 69) Banner DW, D'Arcy A, Chéne C, Winkler FK, Guha A, Konigsberg WH, Nemerson Y, Kirchhofer D : The crystal structure of the complex of blood coagulation factor VIIa with soluble tissue factor. *Nature*. **380** : 41-46, 1996.
 - 70) 高宮 脩 : VII 因子の基礎と臨床, 一瀬白帝, 編集, 図説血栓・止血・血管学 血栓症抑制のために, 東京, 中外医学社, 2005, 313-327.
 - 71) 宮田敏行, 岩永貞昭 : 第 VII 因子・組織因子, 松田道生, 鈴木宏治, 編集, 血栓・止血・線溶, 東京, 中外医学社, 131-138, 1994.
 - 72) Marchetti G, Patracchini P, Papacchini M, Ferrati M, Bernardi F : A polymorphism in the 5' region of coagulation factor VII gene (F7) caused by an inserted decanucleotide. *Hum Genet* **90** : 575-576, 1993.
 - 73) van't Hooft FM, Silveira A, Tornvall P, Iliadou A, Ehrenborg E, Eriksson P, Hamsten A : Two common functional polymorphisms in the promoter region of the coagulation factor VII gene determining plasma factor VII activity and mass concentration. *Blood* **93** : 3432-3441, 1999.
 - 74) Marchetti G, Patracchini P, Gemmati D, DeRosa V, Pinotti M, Rodorigo G, Casonato A, Girolami A, Bernardi F : Detection of two missense mutations and characterization of a repeat polymorphism in the factor VII gene (F7). *Hum Genet* **89** : 497-502, 1992.
 - 75) Green F, Kelleher C, Wilkes H, Temple A, Meade T, Humphries S : A common genetic polymorphism associated with lower coagulation factor VII levels in healthy individuals. *Arterioscler Thromb* **11** : 540-546, 1991.
 - 76) Humphries S, Temple A, Lane A, Green F, Cooper J, Miller G : Low plasma levels of factor VIIc and antigen are more strongly associated with the 10 base pair promoter (-323) insertion than the glutamine 353 variant. *Thromb Haemost* **75** : 567-572, 1996.
 - 77) 高宮 脩 : 日本人における第 VII 因子遺伝子多型 (プロモーター領域内の 10bp 挿入および R353Q) の出現頻度と第 VII 因子との関係, 血栓止血誌 **9** : 45-51, 1998.
 - 78) 三木 真, 横山孝雄, 馬庭浩子, 杉山幸八郎 : 353 位のアミノ酸の変異 (Arg → Gln) を認めた先天性第 VII 因子異常症の一例, 西尾市民病院紀要 **12** : 51-53, 2001.
 - 79) 中村 豊, 木花咲子, 中川篤俊, 郷田智世, 山岡利佳, 田中亮二郎, 村上龍助, 小林弘子, 松尾武文, 松尾雅文 : 先天性第 VII 因子異常症の 1 家系, 日本小児科学会雑誌 **103** : 295-299, 1999.
 - 80) Takamiya O, Ishikawa S, Ohnuma O, Suehisa H, Iijima K, Kayamori Y, Bando S, Higashi K : Japanese collaborative study to assess inter-laboratory variation in factor VII activity assays. *J Thromb Haemost* **5** : 1686-1692, 2007.