

総 説

日本人におけるサラセミアの遺伝子異常

服部幸夫

山口大学医学部保健学科病態検査医学講座 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 溶血性貧血, α サラセミア, β サラセミア, ドミナント型サラセミア, 不安定血色素症, 変異

はじめに

血色素 (Hb) は α 様鎖 (ζ, α) と非 α 様鎖 ($\varepsilon, \gamma, \delta, \beta$) の各2分子からなる4量体である¹⁾。胎芽期, 胎生期, そして出生後へとHbの成分がスイッチングし, 最終的に成人の末梢血ではHbA ($\alpha_2\beta_2$), HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$), HbF ($\alpha_2\gamma_2$) がそれぞれ96%, 3%, 1%以下の割合で存在する。Hbを構成する α 様鎖と非 α 様鎖はそれぞれ第16, 第11染色体の短腕末端に存在し, 赤芽球内で両グロビン鎖はバランス良く産生されている (Fig. 1)。しかし, 「サラセミア」では片方の遺伝子だけの産生が低下し, その結果, 赤芽球中のHb含量が減り, 小球性赤血球となる (Fig. 2)。他方の正常に産生された側のグロビンはパートナーを失った結果, 相対的に余剰となり, それが変性して赤血球膜に障害を与え溶血を起す¹⁻³⁾。サラセミアが溶血性貧血に分類される所以である。産生が低下する側のグロビン鎖の名をとって, α サラセミア, β サラセミアなどと称している。

サラセミアは地中海沿岸, アフリカ, 中東, インド/パキスタン, 東南アジア, 中国南部を中心に熱帯, 亜熱帯地域に高頻度に見られる。これらの地域ではマラリアが蔓延しているが, サラセミア保因児では脳マラリアを起し難いためにサラセミア遺伝子が選択されたものと考えられている⁴⁾。しかし, このように恩恵を受けるのは保因者 (ヘテロ接合体) であって, ホモ接合体では一般に重篤な溶血性貧血 (重症サラセミア) を示し, 個人的にも国家的にも多大なる苦痛と経済的負担を負う。特に, β 鎖は主

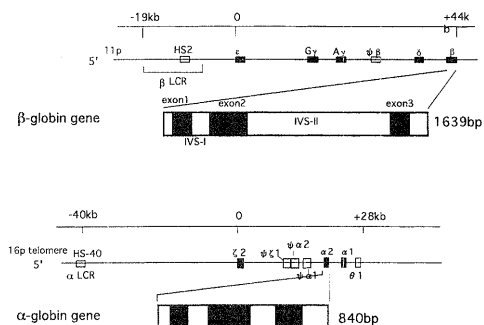


Fig 1. α - and β -globin genes

The solid box shows a functional gene, and the open a pseudogene. Locus control regions (LCR) which regulate the globin gene expression locate upstream of the ε - or ζ -globin gene.

The both α - and β -globin genes are composed of three exons.

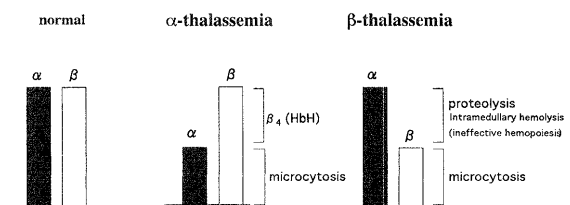


Fig 2. Pathogenesis of thalassemia syndromes.

として出生近くなって産生され始めるので, β サラセミアが発症するのは生後後である。したがって, 重症 β サラセミアの患児も「健康」に生まれ, 悲劇となる。日本はマラリアの蔓延地域でないので, サラセミアは少なく, かつては「存在しない」とさえ言われたこともあった。しかし, 実際には決して少なくはなく, 鉄欠乏性貧血 (IDA) と誤診されていたに過ぎない。ここでは過去10年間に山口大学医学部に分析を依頼された280家系の結果を中心に, 共

平成13年4月2日受理

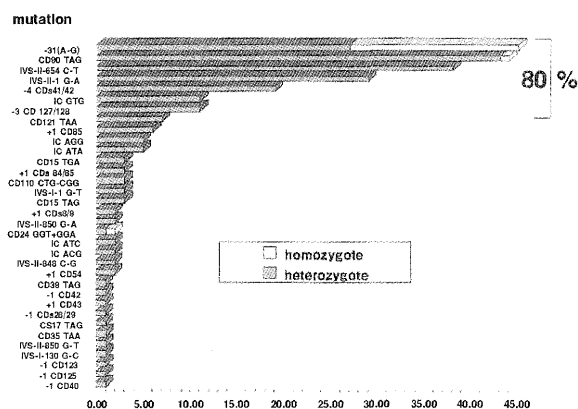


Fig 3. Frequencies of β -thalassemia mutations found in Japanese.

The dark columns stand for heterozygotes and the light for homozygotes. ordinate : mutations, abscissa: number of families

同研究の結果を加えて、日本人のサラセミア遺伝子の変異とそれから得られた知見を概説する。

I. β サラセミアの遺伝子異常

① **変異のスペクトラム**：1997年までに世界で179種類が報告されているが、そのうち35種類 (20%) が日本人に発見されている (Fig. 3)⁵⁻¹¹⁾。日本人の変異としては、-31A→G (17.2%)、コドン (CD) 90 GAG→TAG (ter) (16.8%)、IVS-II-654 C→T (14.5%)、IVS-II-1 G→A (11.1%) の4変異が全症例の60%を占め、続くCD 41/42 TTCTTT→TT (7.3%)、開始CD ATG→GTG (4.2%)、CD 121 GAA→TAA (ter) を入れると、これら8変異が全症例の約80%を占める¹²⁾。変異スペクトラムがこの「高頻度変異」に偏っていることで、遺伝子分析が極めて容易となった¹³⁾。この変異の偏りはサラセミアの多発地域ではもっと顕著で、2, 3種類の変異が95%以上をしめる。

② **外来型と固有型**：これら高頻度変異は日本人にしか見られないもの (-31, CD90, 開始CD, CD127/128) と外国人に多く見られるもの (IVS-II-654, CD41/42, IVS-II-1) で構成されていることが分かった¹²⁾。IVS-II-654, CD41/42は中国南部、東南アジアに極めて多く、これらの地域からの遺伝子の流入が伺えた。IVS-II-1は中東に多いが、韓国人、日本人はこの変異に連鎖した多型性 (CD91 C

Table I. Haplotype analysis for -31A-G chromosomes

polymorphism	5'e/Hc	G γ /HdIII	A γ /Hd	$\phi\beta$ /Hc	3' $\phi\beta$ /hc	β /ave3'	β /Bam
heterozygote 1 (Tohoku)	- +	+ -	- +	- +	- +	- +	- +
heterozygote 2 (Tohoku)	- +	+ -	- +	- +	- +	- +	- +
heterozygote 3 (Tohoku)	- +	+ -	- +	- +	- +	- +	- +
heterozygote 4 (Tohoku)	- +	+ -	- +	- +	- +	- +	- +
heterozygote 5 (Tohoku)	- +	+ -	- +	- +	- +	- +	- +
heterozygote 6 (Tohoku)	- +	+ -	- +	- +	nd	nd	+
homozygote 1 (Chiba)	- +	+ -	- +	- +	- +	- +	- +
homozygote 2 (Akita)	- +	+ -	- +	- +	- +	- +	- +
homozygote 3 (Chiba)	- +	+ -	- +	- +	- +	- +	- +
homozygote 4 (Tokyo)	- +	+ -	- +	- +	- +	- +	- +

The polymorphisms detected by endonuclease on the β -globin gene cluster were determined at 5'e (Hinc II), G γ (Hind III), A γ (Hind III), $\phi\beta$ (Hinc II), 3' $\phi\beta$ (Hinc II), β (Ava II) and 3' β (Bam HI). The + and - stand for the polymorphisms recognized and not recognized by the endonucleases, respectively. The major haplotype [-++++] linked with -31 A→G is seen in the inhabitants in the east part of Japan, while [-+++] is found less frequently around only metropolitan area. The latter might be brought about by possible gene conversion of the former.

→T) を共有している点で異なっている¹⁴⁾。日本人 β サラセミア症例の約40%が外来性の変異を有しており、残りは日本人固有の変異である¹²⁾。

③ **ホモ接合体**：日本人には β サラセミアのホモ接合体は存在しないと思われていたが、重症1名 (CD90)、中間型19家系 (-31:18家系, CD24 GGT→GGA:1家系) が存在することが明らかとなった (Fig. 3)。その中間型は重症型 (定期的輸血なしでは生きられない) と軽症型 (小赤血球症のみで無症状) の中間で、比較的軽い表現形である β^+ サラセミアのホモ接合体である¹⁴⁾。特に、-31 A→Gの変異が日本人の β サラセミア変異の中で最も多くなっている背景には、そのホモ接合体が生殖年齢まで生存可能であったことが考えられる¹¹⁾。コドン24 GGT→GGAの1家系は血族結婚によるものであった¹⁵⁾。CD90ナンセンス変異の1家系は重症であるはずであるが、正確な追跡が出来ていない¹¹⁾。

④ **地理的分布**：-31A→Gは圧倒的に東北地方に多い¹⁶⁾。東北地方、関東地方にはホモ接合体も少ない。しかし、その β グロビン遺伝子群のハプロタイプの分析では既に2種類が検出されており、発生の起源はかなり古いものと推測される (Table I)。日本人の人口増加から逆算すると、それは縄文期にまで遡る。一方、2番目に多い変異であるCD90の

Table II. α -thalassemia mutations found in Japan

【HbH病】(-- α)		
タイプ	家数	発見地
(日本人)		
--SEA/- $\alpha^{3.7}$	9	大阪、長崎、鹿児島、東京、沖縄、神奈川県、島根 2(母: フリピン)
--FIL/- $\alpha^{3.7}$	2	東京(母:台湾)、沖縄(祖父:フィリピン)
--SEA/- $\alpha^{4.2}$	1	千葉(母:台湾)
(外国人)		
--SEA/- $\alpha^{3.7}$	2	兵庫(ラオス)、滋賀(カンボジア)
--SEA/ α^{CS}	2	神奈川(ラオス)、千葉(タイ)
--SEA/ α^{Pakse}	1	静岡(ラオス)

計 17

【 α サラセミア保因者】(-- $\alpha\alpha$, - α - α)		
タイプ	家数	発見地
(日本人)		
--SEA/	10	東京 2、千葉 2(母:台湾)、熊本、長野、茨城(母:中国)、群馬、滋賀、鹿児島
--non SEA/	11	京都、神奈川、群馬 2、広島、山口 2、兵庫、東京 2、名古屋
(外国人)		
--SEA/	4	山口 2(マレーシア、中国広西省)、東京 2(父母:ベトナム、父母:東南アジア)
- $\alpha^{3.7}$ /- $\alpha^{3.7}$	2	東京 2(アフリカ、父母:タイ)

計 27

山口大学医学部で分析された検体のみ(1987年6月-1998年2月まで)。

ナンセンス変異は西日本を中心に分布しており、ハプロタイプの多様化もまだ見られない。韓国・中国人には一例も見出されていないので、日本列島渡来後に生じた突然変異と思われる。外来性のIVS-II-654 C→T, CD41/42 TTCTTT→TTは九州に多く、東南アジアに近いという地理的影響が強く考えられる¹¹⁾。

⑤頻度：1985年にImamuraらによって福岡地区での β サラセミアの頻度が検討され、約1000人に1名(4/4282)の割合であることが分かった¹⁷⁾。これは遺伝子診断以前の作業であったため実際より低めになっている可能性がある。1993年に我々と岩手医大の共同研究で岩手地区の頻度を求めた結果は670名に1名(3/2008)の頻度で、福岡地区より高めであった¹⁶⁾。これらの結果から、 β サラセミアは日本人の700-1000人に1名の割合で存在することが判明した。

II α サラセミアの遺伝子異常

①欠失遺伝子： α グロビン遺伝子は隣接して2個存在するために2倍体である人間には合計4個存在する。 β サラセミアの場合と異なり、 α サラセミアは不等交差によって引き起こされた遺伝子の欠失が殆どであることが分かっている⁴⁾。隣接する2個ともに

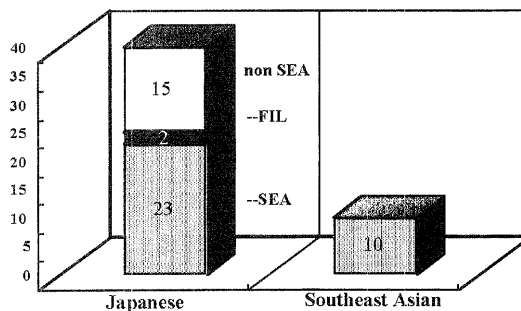


Fig 4. Frequency of α^0 -thalassemia chromosomes found in Japan.

--SEA: Southeast Asian type, --FIL: Filipino type, non-SEA: not -SEA, and yet undetermined.

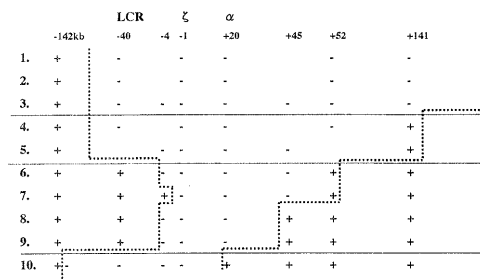


Fig 5. Deletions of non -SEA type α^0 -thalassemia chromosomes.

The symbols, + and - denote the portions of normal and a half gene dosages, respectively. Dashed lines indicate the presumed deletion size in each α^0 -thalassemia chromosome.

欠失したものを α^0 サラセミア(--/), 1個のみを欠失したものを α^+ サラセミア染色体(- α /)と称している。その組み合わせにより、4個欠失(--/--), 3個欠失(HbH病, --/ α), 2個欠失(α サラセミア保因者, --/ $\alpha\alpha$, - α / α), 1個欠失(無症候性保因者: - α / $\alpha\alpha$)のサラセミア個体が存在する。欠失数が多いほど症状が重い^{14, 15)}。4個欠失は胎児水腫となり、多くは死産で終わる。3個欠失では中間型を示すHbH病(--/ α)が生じ、少数であるが日本人にも存在する(Table II)¹⁸⁾。症状を有する α サラセミアの大部分は2個欠失の保因者(--/ $\alpha\alpha$)である。1個欠失(- α / $\alpha\alpha$)は無症状であるが、HbH出現の背景となる。

② α^0 サラセミア(--/)：欠失断端の決定は一部の変異でのみ明らかにされている¹⁹⁾。日本人の(--/)では東南アジア型(--SEA)がもっとも多く、 α^0 サラセミアの半数以上を占めることが分かった(Fig. 4)。--SEAはその名のとおりに、東南アジアに極めて多い。その欠失断端は $\varphi\alpha 2\sim 3'\theta 1$ までの約20kbに及

Table III. Frequencies of a single α and a triplicated α chromosomes

	α -thal (- α /)	triplication ($\alpha\alpha\alpha$ /)
Tohoku	24 (n=1548, 1.55%) (- $\alpha^{3,7}$ type, 24)	36 (n=1515, 2.39%)
Ube	2 (n=803, 0.25%) (- $\alpha^{3,7}$; 1; - $\alpha^{4,2}$, 1)	6 (n=803, 0.76%)
	p<0.01	p<0.01

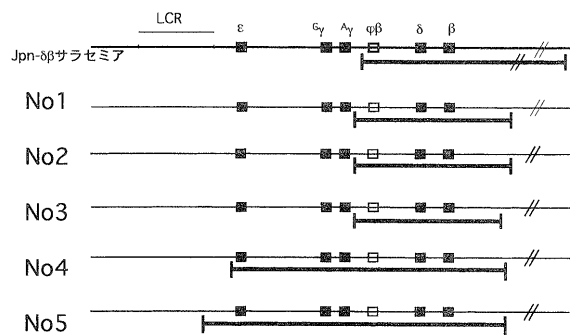


Fig 6. Rough estimation of deletion for novel $\delta\beta$ - and $\epsilon\gamma\delta\beta$ -thalassemias. The top is the Japanese-type $\delta\beta$ -thalassemia already known.

ぶ²⁰⁾。断端が決定されているのでギャップPCRにて容易に診断が可能である¹³⁾。次に頻度の高いのはフィリピン型 (--FIL) である。この断端は我々が決定し、--SEA同様簡易遺伝子診断が可能となった²¹⁾。残りの α^0 サラセミアの変異は未だ断端が決定されていないが、gene dosage法により大まかに欠失域を分類すると、① ζ , α グロビン遺伝子近傍の20~50kb, ② ζ , α グロビン遺伝子を含む200~300kb, ③ 16番染色体短腕テロメア直前から300kb以上, そして④ ζ , α グロビン遺伝子は残存しているのに、その上流のlocus control region (LCR) を欠失したタイプ, の4つに分けられることが分かった (Fig. 5)²²⁾。すべてテロメアは残存している。各タイプはいくつかの断端の異なった変異から成ると考えられる。これらは日本人特有の変異である可能性が高い。③頻度：日本人での α^0 サラセミアの頻度は正確にはわかっていないが、送付検体数から見ると、 β サラセミアの1/5程度の頻度である。しかし、在日外国人には α サラセミアは極めて頻度が高いことに注

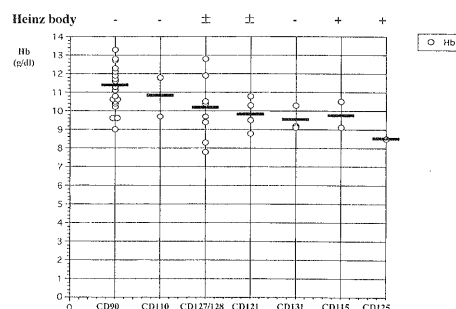


Fig 7. Hb levels of the dominant-type β -thalassemia mutations.

Presence (+) or absence (-) of Heinz body is shown at the top. The Hb levels for CD90 mutation is presented as a common β -thalassemia control which gives the average Hb levels of 11.4 g/dl

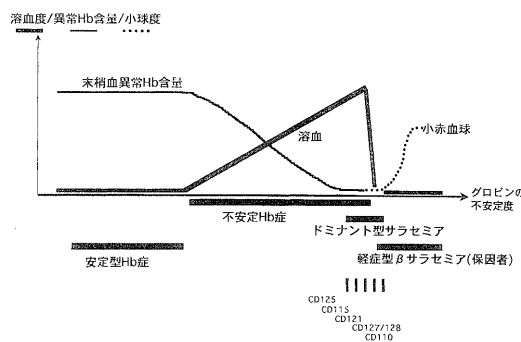


Fig 8. Pathogenetic relation of unstable hemoglobinopathy, dominant β -thalassemia and thalassemia minor.

意が必要である。 α^+ サラセミアは世界中の民族に見られるが、日本人では65~400人に1名ほどで、宇部地区より東北地方に有意に高い (Table III)²³⁾。不等交差により α^+ サラセミア遺伝子 (- α /) が形成される時、その相方として形成される多重 α グロビン遺伝子 ($\alpha\alpha\alpha$ /, $\alpha\alpha\alpha\alpha$ /) も東北地方に高いことが分かった²³⁾。

III. 新しい欠失型サラセミア

日本人には $\delta\beta$ サラセミア1家系 (Jpn型) が知られているが、 $\varphi\beta$, δ , β グロビン遺伝子の全部を欠如した新しい $\delta\beta$ サラセミアが3例検出された。何れも松江/鳥取付近であり、同一の変異である可能性が高い。さらに、 $\epsilon\gamma\delta\beta$ サラセミア²⁴⁾ が2種類検出され、そのうち1例は β LCRも含めて欠失していた。これら新しいサラセミアが日本人に初めて見出された (Fig. 6)。 (未報告)

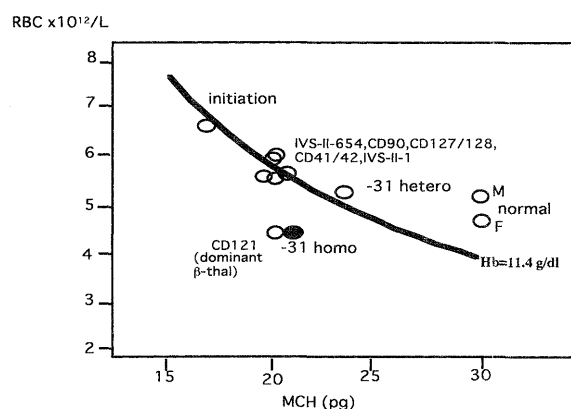


Fig 9. Erythremic compensation for anemia in the β -thalassemia mutations.

The circle represents the mean value for each mutation. The solid line keeps the Hb level of 11.4 g/dl. The mutations below the line have hemolytic involvement.

IV. ドミナント型 β サラセミア

サラセミアは小球性赤血球症という意味では優性遺伝と考えられるが、溶血症状としては劣性遺伝である。ところが、一部の遺伝子異常ではヘテロ接合体でありながら、溶血症状が出現する変異がある。これをドミナント（優性遺伝）型サラセミアと称している²⁴。山口大学で経験された6変異を示す（Fig. 7）。CD110（C→T, missense）²⁵、CD127/128（CAGGCT→CCT, deletion）^{8, 26}、CD121（GAA→TAA, ter）²⁷、CD131（CAG→TAG, ter）、CD115（GCC→GAC, missense）、CD125（-A, frameshift）であり、いずれも日本人 β サラセミアに於けるHb平均値11.4g/dlを下回る。また、この順に貧血、網球増多は増強する。特に後2者では著しいHeinz小体が末梢血に認められ、この場合“Heinz body thalassemia”とも称される²⁴。前4者（CD110, CD127/128, CD121, CD131）では通常はHeinz小体は認められないが、CD127/128, CD121では稀にHeinz小体が観察される。CD121では、ごく微量（0.05-0.1%）のtruncated peptideが観察されており、確かに異常Hbが作られては速やかに処理されていることがつきとめられた²⁸。しかし、CD127/128ではこれは観察されなかった²⁶。また等電点電気泳動法ではいずれも異常Hbの存在は証明されなかった。一方、MCVはこの順に次第に大き

くなる傾向がある。これは網球増多症も一因であるが、Heinz小体が多いほど、サラセミアの特徴である「小球性赤血球症」の程度が軽くなり、不安定血色素の特徴が強くなっていくことを示している（Fig. 8）。つまり、異常Hb（ β 鎖異常）の不安定性が増すとその含量は減少する。そして、ついには検出されなくなり、Heinz小体のみが検出される。このHeinz小体は正常に産生された α 鎖変性体であることが分かっている²⁹。グロビンがもっと不安定（超不安定）になると溶血症状、Heinz小体は見られなくなり、小球症となる（つまり、軽症型サラセミア）。グロビンが作られるや否や赤芽球中の蛋白分解酵素に処理されるためと考えられている²⁹。ドミナント型 β サラセミアは、おそらく異常グロビンの処理が少し遅れた結果、溶血性貧血と、場合によってはHeinz小体出現をきたした状態（つまり高度の不安定Hb症とサラセミアの間）と位置づけられる。

V. 赤血球増多症とサラセミア

サラセミアは小赤血球症で特徴付けられる。しかし、貧血になるとは限らない。各変異での赤血球数（RBC）とMCV（あるいはMCH）の平均値を縦横軸にそれぞれプロットしてみると（Fig. 9）のようになる。-31ヘテロ接合体、すべての開始コドン変異、その他の変異はそれぞれ一塊となって、Hb=11.4 g/dlの曲線上に配列する。つまり、血球が小さくなるほど血球数が多くなって、11.4 g/dlのHb値を守ろうとする代償機構が働いている³⁰。サラセミアが多血症で発見されることが少ない理由がここにある。特に、開始コドンの変異では赤血球が著しく小さいので必ず赤血球増多症を示す³¹。ただ、開始コドン変異で何故赤血球が一段と小さいのか未だ解明されていない。一方、-31ホモ接合体やドミナント型サラセミアでは11.4 g/dlのラインから下に外れ、十分に代償されていないことが分かる。つまり、貧血がひどくなる³⁰。

VI. 結 語

日本人に見られるサラセミアの遺伝子異常と特徴を現状で分かっていることを述べた。サラセミアは

鉄欠乏性貧血に酷似するが、厳密に鑑別し不要な鉄剤投与は慎まれねばならない。それ以上に、重篤なホモ接合体を作らないために、保因者はそれを知っておく必要がある。多発地域では保因者の認識キャンペーンだけで、重症型を激減させることに成功した³²⁾。診断的には広範囲欠失の効率的な同定法がまだなく、 α -、 $\epsilon\gamma\delta\beta$ -サラセミアの診断で困難をきたしているが、現在遺伝子診断が最も臨床応用されている分野でもある。開始コドン変異で小赤血球症が著しいことなど、まだ解決待ちのテーマが少なくない。

参考文献

- 1) Wetharall DJ, Clegg JB. *The Thalassemia syndromes*. 3rd ed. Blackwell, Oxford, 1981.
- 2) Ohba Y. Unstable hemoglobins. *Hemoglobin* 1990 ; **14** : 353-388.
- 3) 服部幸夫, 赤血球, 藤井寿一編, 医学書院, 東京, 1998, 179-194.
- 4) Bunn HF, Forget BG. *Hemoglobin: Molecular, Genetic and Clinical Aspects*. Saunders, Philadelphia, 1986.
- 5) Huisman THJ, Carver MFH, Baysal E. *A syllabus of thalassemia mutations*. The Sickle Cell Anemia Foundation, Augusta, Ga, USA 1997.
- 6) Hattori Y, Yamane A, Yamashiro Y, Matsuno Y, Yamamoto Ki, Yamamoto Ku, Ohba Y, Miyaji Y. Characterization of β -thalassemia mutations among Japanese. *Hemoglobin* 1989 ; **13(7&8)** : 657-670.
- 7) Yamashiro Y, Hattori Y, Matsuno Y, Ohba Y, Miyaji T, Yamamoto Ki, Yamamoto Ku, Nakayama Y, Abe Y. Another example of Japanese β -thalassemia[-31cap(A→G)]. *Hemoglobin* 1989 ; **13(7&8)** : 761-768.
- 8) Hattori Y, Yamamoto Ku, Yamashiro Y, Ohba Y, Miyamura S, Yamamoto Ki, Matsuno Y, Morishita M, Era T. Three β -thalassemia mutations in Japanese : IVS-II-1(G→A), IVS-II-848(C→G), and codon 90(GAG→TAG). *Hemoglobin* 1992 ; **16(1)** : 93-97.
- 9) Hattori Y, Okayama N, Ohba Y, Yamashiro Y, Yamamoto Ku, Yamamoto Ki, Koyama S, Sawada U. A new β -thalassemia mutation at codon 26 (GAG-GTAG) found in a Japanese. *Hemoglobin* 1998 ; **21(1)** : 79-82.
- 10) Hattori Y, Ohba Y, Shigetomi S, Okayama N, Yamashiro Y, Yamamoto Ku, Yamamoto Ki, Kubo M, Ohara A. Two new β -thalassemia mutations, codon 88 (CAG→C-) and codons 83-86 (GGC/ACC/TTT/GCC→GGCC). *Hemoglobin* 1999 ; **23(2)** : 187-192.
- 11) Ohba Y, Hattori Y, Harano T, Harano K, Fukumaki Y, Ideguchi H, Cho H-I, S-S. Park S-S. β -Thalassemia mutations in Japanese and Koreans. *Hemoglobin* 1997 ; **21(2)** : 191-200.
- 12) 服部幸夫, 血色素異常症. *小児科臨床* 1998 ; **51(10)** : 2077-2086.
- 13) 服部幸夫, 大庭雄三, サラセミアの遺伝子診断. *遺伝子診断: 基礎から臨床へ. 最新医学* 1997 ; **52(10)** : 2141-2146.
- 14) Park S-S, Lee YJ, Kim J, Joo SE, Hattori Y, Ohba Y, Cho HK. Beta-thalassemia in the Korean population. 2001, submitted.
- 15) Hattori Y, Yamashiro Y, Matsuno Y, Ohba Y, Miyaji Y, Yamamoto Ki, Yamamoto Ku, Omine M, Shimada I. A β^+ thalassemia (codon24 GGT→GGA) found in a Japanese. *Hemoglobin* 1988 ; **12(5&6)** : 655-660.
- 16) 伊藤薫樹, 石田陽治, 碁石祥子, 厨信一郎, 山内文俊, 細川久昭, 服部幸夫, 岡山直子, 大庭雄三, 山城安啓, 山本邦光, 山本きよみ, 岩手県での β サラセミアの頻度と分子遺伝学的特徴, *臨床血液* 1996 ; **37(10)** : 1230.
- 17) Imamura T, Yokota E, Naito Y, Kagimoto M, Naritomi Y, Kawaguchi T, Sugihara J, Ohta Y. Thalassemia in Japan. *Nippon Ketuekigakkai Zasshi* 1985 ; **48** : 2029-2037.
- 18) Hattori Y, Morishita M, Yamashiro Y, Yamamoto Ki, Yamamoto Ku, Matsuno Y, Ohba Y, Miyaji T. Three Japanese families with HbH disease : Gene analysis and their characterization *Hemoglobin* 1990 ; **14(5)** : 559-567.

- 19) Kattamis AC, Camaschella C, Sivera P, Surrey S. Human α -thalassemia syndromes: Detection of molecular defects. *Am J Hematol* 1996 ; **53** : 81-91.
- 20) Nicholls RD, Fischel-Ghodsian, N, Higgs DR. Recombination at the human α -globin gene : cluster : sequence features and topological constraints. *Cell* 1987 ; **49** : 369-378.
- 21) Hattori Y, Okayama N, Ohba Y, Yamashiro Y, Yamamoto K, Tsukimoto I, Kohakura M. The precise breakpoints of a Filipino-type α -thalassemias-1 deletion found in two Japanese. *Hemoglobin* 1999 ; **23(3)** : 239-248.
- 22) Okayama N, Hattori Y, Shigetomi Y, Ohba Y, Yamashiro Y, Yamamoto Ku, Yamamoto Ki. Approach to breakpoint determination by gene dosage in α -thalassemia-1. 5th Asian Conference of Clinical Pathology, Program & Abstract Book, 1998, pp63
- 23) Yamamoto Ku, Shigetomi Y, Hattori Y, Okayama N, Ohba Y, Yamashiro Y, Yamamoto Ki. α -globin gene abnormalities in Touhoku district. 5th Asian Conference of Clinical Pathology, Program & Abstract Book, 1998, pp64
- 24) Kazazian HH, Jr, Dowling CE, Hurwitz RL, Coleman M, Stopeck A, Adams JG, 3rd. Dominant thalassemia-like phenotypes associated with mutations in exon 3 of the β -globin gene. *Blood* 1992 ; **79** : 3014-3018.
- 25) Kobayashi Y, Fukumaki Y, Komatsu N, Ohba Y, Miyaji T, Miura Y. A novel globin structural mutant, Showa-Yakushiji (β 110 Leu \rightarrow Pro) causing a β -thalassemia phenotype. *Blood* 1989 ; **70** : 1688.
- 26) Fucharoen S, Fucharoen G, Fukumaki Y, Nakayama Y, Hattori Y, Yamamoto K, Ohba Y. Three-base deletion in exon 3 of the β -globin gene produced a novel variant (β ^{Gamma}) with a thalassemia-like phenotype. *Blood* 1990 ; **76** : 1894
- 27) Yamamoto Ku, Yamamoto Ki, Hattori Y, Yamashiro Y, Hoshitani M, Morishita M, Ohba Y. Two β -thalassemia mutations in Japan: Codon 121 (GAA-TAA) and IVS-I-130 (G \rightarrow C). *Hemoglobin* 1992 ; **16(4)** : 259-302.
- 28) Adams JG, III, Steinberg MH, Kazazian HH, Jr. Isolation and characterization of the translation product of a β -globin gene nonsense mutation (β 121GAA \rightarrow TAA). *Brit J Haematol* 1990 ; **75** : 561-567.
- 29) Beris P, Miescher JC, Diaz-Chico I-S, Kutlar A, Hu H, Wilson JB, Huisman THJ. Inclusion body β -thalassemia trait in a Swiss family is caused by an abnormal hemoglobin (Geneva) with an altered and extended β chain carboxy-terminus due to a modification in codon β 114. *Blood* 1988 ; **72** : 801.
- 30) 服部幸夫. 貧血：診断と治療の進歩，ヘモグロビン異常. 日本内科学会雑誌 1999 ; **88(6)** : 1010-1015.
- 31) Hattori Y, Yamashiro Y, Ohba Y, Miyaji T, Morishita M, Yamamoto Ku, Yamamoto Ki, Narai S, Kimura A. A new β -thalassemia mutation (initiation codon ATG \rightarrow GTG) found in the Japanese population. *Hemoglobin* 1991 ; **15(4)** : 317-325.
- 32) Cao A, Saba L, Galanello R, Rosatelli MC. Molecular diagnosis and carrier screening for β -thalassemia. *JAMA* 1997 ; **278** : 1273-1277.

Gene Abnormalities of Thalassemia Syndromes in Japan

Yukio HATTORI

*Division of clinical Laboratory Sciences, Faculty of Health Sciences,
Yamaguchi University School of Medicine, 1-1-1, Minami-kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan*

SUMMARY

Japanese individuals with thalassemia (thal) are mostly heterozygous and asymptomatic except for microcytosis. The frequency of β -thal in Japan is one in 700-1000, and that of α -thal appears to be one-fifth of β -thal. Mutations for β -thal is heterogenous, with 8 types of mutation comprising almost 80% of all Japanese β -thalassemiacs. About 40% of the mutations seem to have been contacted from abroad. Twenty homozygotes from more than 280 thalassemiacs have been found. Eighteen homozygotes have A-G mutation at the second base of TATA box (-31 A-G) bringing about relatively mild phenotype (β^+). The -31 A-G mutation is most frequent of all Japanese β -thal's. Six rare mutations, despite being heterozygote, showed hemolytic anemia which is also called, "dominant-type thalassemia", and some of them demonstrated Heinz bodies in the red blood cells. The microcytosis which is characteristic of all thal, is well compensated for by an increased number of red blood cells. However, dominant-type and homozygotes for β -thal have not been compensated, resulting in anemia. The initiation codon mutations, in particular, have revealed remarkable erythremia. More than half of the α^0 -thal found in the Japanese have been of the Southeast Asian type (-SEA), followed by the Filipino type (-FIL). The precise breakpoints for nearly 40% of the α^0 -thal mutations remain undetermined. However, rough estimation has suggested heterogenous deletions. The α^+ thal chromosomes which are the base for emerging HbH disease, have been found in 0.25-1.55% of general population.