

質疑応答

(質問) 新しい血液凝固の仕組みについてご教示ください。

(宮城県：M・Y)

(回答) 森田隆司*

血液凝固カスケードは図1 aに示した様に、「内因系」と「外因系」の2つのカスケード経路が存在するといわれ、多くの医学書や一般の生化学の教科書には「内因系」と「外因系」が対等に記述されている。しかし、最近の研究成果から外因系、すなわち組織因子・凝固Ⅶa因子複合体を引き金とする一連のビタミンK依存性凝固因子の活性化経路の方が生理的経路であることが明確になってきた。従来の内因系凝固因子とされてきた凝固Ⅸ因子と凝固Ⅷ因子の異常症や欠損症は強い出血性素因であることから、両因子が生理的に重要なものは明らかである。しかし、その生理的重要性を図1のカスケード中のⅧ因子やⅨ因子の位置付けだけで説明することは困難である。この点は、凝固Ⅸ因子は組織因子・凝固Ⅶa因子複合体によっても活性化されることが1977年に見出されたことで部分的には解決された¹⁾。しかし、凝固Ⅸ因子の重要性を完全に説明することはできなかった。

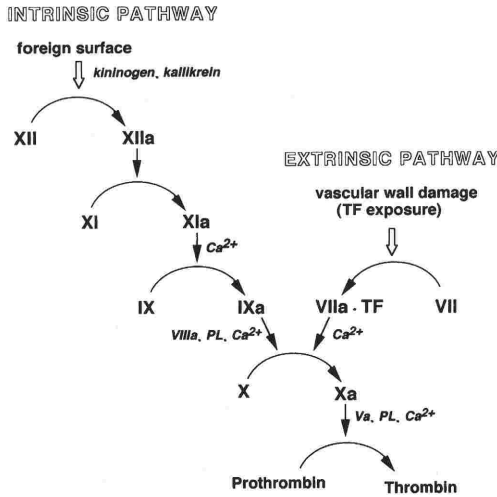
血漿中にはCa²⁺イオン(血漿中の遊離イオン濃度0.8-1.2 mM)に加え、遊離型のMg²⁺イオン(遊離イオン濃度0.4-0.6 mM)も比較的高濃度に含まれているが、血液凝固反応系に対するMg²⁺イオンの効果については殆ど無視されてきた。最近、筆者らは血漿マグネシウムイオンが凝固Ⅸ因子の高次構造と生理活性に対し大変重要な役割を果たすことを見出し、凝固Ⅸ因子の血液凝固反応における寄与は従来の古いカスケードで考えられていたよりは、はるかに大きいことを明らかにしてきた²⁾。さらに、血液凝固カスケードにおけるⅨ因子の位置付けを考慮し、Mg²⁺イオンとⅨ因子の機能について詳細に解析したとこ

ろ、Ⅸ因子が関与した凝固反応系にはすべてMg²⁺イオンが必要であることが明らかになった³⁾。in vitroの凝固時間測定には従来、リン脂質として75% w/vのフォスファチジルコリン(PC)と25% w/vという高濃度のフォスファチジルセリン(PS)を含んだリン脂質ミセルを用いてきた。しかし、生体内にはこれほど高濃度のフォスファチジルセリン(PS)が局在化していないので、これも非常に非生理的であった。最近、フォスファチジルエタノールアミン(PE)含有のリン脂質ミセル系を用いて凝固Ⅷ因子の機能発現に対する効果が検討された⁴⁾。その結果、フォスファチジルエタノールアミン(PE)含有のリン脂質ミセル系を用いると、生理的に近い低濃度のフォスファチジルセリン(PS)でも凝固Ⅷ因子が効率よく活性化することが示された。以上の最近の研究結果を考慮し、著者らは生理的な凝固カスケードの基本的な流れは、図1 bに示した様な凝固Ⅶa因子・組織因子複合体→Ⅸ因子→Ⅹ因子→プロトロンビン→フィブリノーゲンの逐次的活性化であることを提案した³⁾。今後は血小板やTFPI(Tissue Factor Protease Inhibitor)などを含んだ生理的な条件下で凝固反応⁵⁾を解析する必要があると考える。

血液凝固は組織因子の血中への露出(曝露)とⅧ因子の活性化反応により開始される。Ⅶ因子をⅦa因子に変換するアクチベータは今日、Ⅶa因子やⅨa因子、Ⅹa因子、トロンビンなどが知られている。これらの活性型凝固因子が生ずるためにはあらかじめ血液凝固が多少とも活性化されていなければならない。この矛盾を説明できる事実として、血中にはすでに活性型Ⅶ因子(Ⅶa因子)が極微量(2.6-2.7 ng/ml)存在することが知ら

*明治薬科大学生体分子学教室

a. current cascade model



b. new model

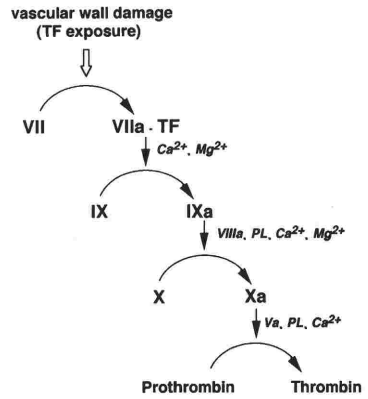


図1 新旧の血液凝固カスケード

a. 旧来の血液凝固カスケード

b. 新規の改良された血液凝固カスケード³⁾

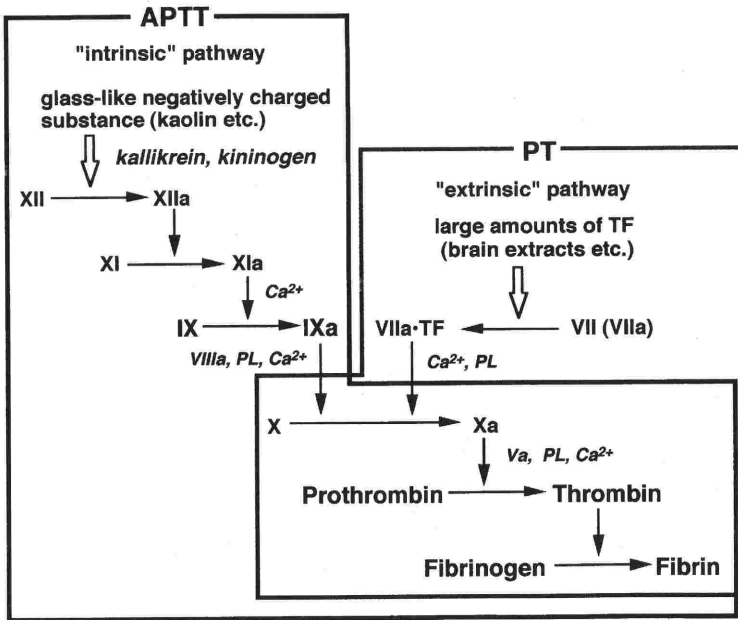


図2 血液凝固カスケードにおけるPTとAPTTの測定範囲

れている⁶⁾。なお、血中に含まれるVII a因子の発生機序は動脈硬化性の疾患との関連⁷⁾を考えると、重要な課題といえよう。

長年にわたり臨床で用いられている部分トロンボプラスチン時間 (APTT) およびプロトロンビン時間 (PT) の測定法は図2に示した様に、そ

れぞれ従来のカスケードの「内因系」と「外因系」の凝固能を測定するものと考えられている。しかし、これらの測定法はいずれも in vivoでの血液凝固カスケード反応を正しく反映していない。例えば、血友病AとBの患者由来の血漿でもPTでは正常と判定される場合が多い。少なくとも

PTの測定法で血液凝固反応上重要な凝固Ⅸ因子活性が検出できないことは致命的な欠点といえ、早急にⅨ因子も検出できるPTの改良が望まれる⁷⁻⁹⁾。

以上をまとめると、

1. 血液凝固には内因系と外因系が存在するとされているが、「内因系」は試験管の中で観察されるものであり、非生理的な反応である。生理的に意味があるのは組織因子の血流への露出で始まる「外因系」である。

2. 生理的な凝固カスケードの基本的な流れは凝固Ⅶa因子・組織因子複合体→Ⅸ因子→Ⅹ因子→プロトロンビン→フィブリノーゲンの逐次的活性化である。

3. 現在臨床で用いられているプロトロンビン時間 (PT) および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) は *in vivo* での血液凝固カスケードを正しく反映しておらず、新しい凝固カスケードに基づくPTとAPTTアッセイの改良が望まれる。

文 献

- 1) Osterud B., Rapaport S.I. : Activation of Factor IX by the reaction product of tissue factor and Factor VII: Additional pathway for initiating blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 74 : 5260-5264, 1977
- 2) Sekiya F., Yamashita T., Atoda H., et al : Regulation of the tertiary structure and function of coagulation factor IX by magnesium (II) ions. *J Biol Chem* 270 : 14325-14331, 1995
- 3) Sekiya F., Yoshida M., Yamashita T., et al : Magnesium (II) is a crucial constituent of the blood coagulation cascade. Potentiation of coagulant activities of factor IX by Mg²⁺ ions. *J Biol Chem* 271 : 8451-8544, 1996
- 4) Gilbert G.E., Arena A.A. : Phosphatidylethanolamine induces high affinity binding sites for Factor VIII on membranes containing phosphatidyl-L-serine. *J Biol Chem* 270 : 18500-18505, 1995
- 5) Hoffman M., Monroe D.M., Oliver J.A., et al : Factors IXa and Xa play distinct roles in tissue factor-dependent initiation of coagulation. *Blood* 86 : 1794-1801, 1995
- 6) 菊尾七臣・宮田敏行 : 心血管系疾患の新規リスクファクターとしての活性型凝固第Ⅶ因子. *血栓止血誌* 5 : 288-292, 1994
- 7) Sekiya F., Morita T. : A new cascade theory of blood coagulation: magnesium (II) is a crucial constituent of the blood coagulation, In: Takada A., Collen D., Gaffney, P. J. eds., *Recent Progress in Blood Coagulation and Fibrinolysis*, Elsevier, PP. 3-7, 1997
- 8) 森田隆司 : ワルファリンの薬理—抗凝固薬の適正な使い方— (櫻井信男・青崎正彦・上塚芳郎・和田英夫編), 医歯薬出版株式会社 : 6-18, 2000
- 9) 森田隆司 : 止血機序と血栓形成機序 凝固機序, *medicina*, 33 : 1247-1249, 1996
- 1) Osterud B., Rapaport S.I. : Activation of Factor IX by the reaction product of tissue factor and Factor VII: Additional