

# フィブリノゲンからフィブリンへ —フィブリン血栓の形成と機能発現の分子機作

松田 道生

自治医科大学血液医学研究部門教授

## 血栓形成阻止機構とその異常

鈴木 宏治

三重大学医学部分子病態学教授

フィブリノゲン (fibrinogen, Fbg) は肝で産生されて血中へと放出され、血管内および組織液に広く分布する分子量  $3.4 \times 10^5$  の糖タンパク質である。Fbg は血液凝固酵素トロンビンの生理的基質としてフィブリン (fibrin, Fbn) に転換されて止血血栓の基材となるとともに、血小板凝集にも関与して止血に寄与する。Fbg は対をなす3種類のサブユニット鎖:  $A\alpha$ 、 $B\beta$  および  $\gamma$  鎖から成る化学的二量体で  $(A\alpha-B\beta-\gamma)_2$  と表示されるが、化学的分析ならびに電顕学的観察から、中央のEドメインと両外側に対称的に配置される二つのDドメインが桿状構造 (3本のサブユニット鎖がコイル状に縊り合わされている) で結びつけられた形をしていることが知られている。Fbg に固有の機能部位の多くはこれらのドメインに内在し、トロンビンによる Fbn への転換と重合による線維状構築の形成とともに分子表面に露呈され、その生理的機能を全うして止血や損傷組織の修復に貢献する。

この講演では、Fbg-Fbn 転換に伴う機能発現のメカニズムと意義を考えてみたい。

1. トロンビンとの結合: Fbg および Fbn へのトロンビンの結合 — Fbnへの転換と凝固の自己制御。
2. Fbn・モノマーの重合 (polymerization) の分子機作。
  - a. 2本鎖原線維の形成と活性型Ⅻ因子 (Ⅻa) に触媒された  $\gamma$  鎖間架橋の導入による Fbn 原線維の安定化
  - b. 2本鎖原線維への線溶因子 (t-PA, プラスミノゲン) の結合 — 線溶系の始動 (二次線溶): 組織修復機構のはじまり。
  - c. 線溶阻害物質  $\alpha_2$  プラスミン・インヒビターのⅫa による架橋結合 — Fbnをプラスミンから保護し初期の止血を保障。
  - d.  $\alpha$  鎖の開環と原線維の側々結合と分岐 — Fbn束～Fbn 網の形成: Fbnゲルの完成。
  - e. Ⅻaによるフィブロネクチン(FN)の  $\alpha$  鎖への結合 — FN とともに接着分子として、線維芽細胞、筋原細胞などの侵入と増殖を誘導 ----- 創傷治癒。

血栓形成反応は単に傷害血管からの出血を阻止するだけでなく、感染の阻止や免疫反応の増強、傷害組織の修復など生体防御の基本的反応の一つであり、その異常は出血性素因として以前から多くの研究がなされてきた。他方、正常な血管内には血液の流動性を維持するための血栓形成阻止機構が備わっており、生命の維持・進展に不可欠な末梢組織への栄養分や血漿蛋白質、血液細胞などの移送を可能にしている。この血栓形成阻止機構の異常は、高齢化社会や過栄養社会を迎えて増加する血栓塞栓症の原因の一つとして、近年特に盛んに研究が行われている。

血栓形成阻止反応には、血液凝固阻止因子、線溶因子、血小板凝集阻止因子、血管弛緩因子などの多くの血漿因子と細胞性因子が関与している。なかでも凝固阻止因子は血栓形成を直接的に制御調節する上で最も重要であり、その先天性異常症は高頻度に血栓塞栓症を来することが知られている。血液凝固阻止反応は、その作用機序の違いから、(1) Anti-thrombin III (AT III) や Tissue factor pathway inhibitor (TFPI: 組織因子阻害因子) などのプロテアーゼインヒビターによるプロテアーゼ凝固因子の阻害反応と、(2) プロテアーゼの Activated Protein C (APC) による凝固系補酵素蛋白のVa因子とVIIIa因子の失活化反応に大別される。後者の反応系は Protein C Anticoagulant Pathway (プロテインC抗凝固系) と呼ばれ、この系に関与する因子の先天性異常症は高頻度に血栓塞栓症を来す。本シンポジウムでは、血栓形成阻止機構の異常の原因となる先天性ATIII異常症やProtein C異常症、Protein S異常症、最近欧米で関心の高まっているAPCレジスタンスなどとともに、これらの因子の関係する抗リン脂質抗体症候群などの後天性異常症について、演者らの成績と最近の研究動向を御紹介したい。