

血管壁と血液凝固系

富山医科薬科大学 検査部 桜川 信男

Blood Vessel Walls and Blood Coagulation System

Nobuo SAKURAGAWA

*Central Clinical Laboratory, Toyama Medical
and Pharmaceutical University.*

The causes of the recurrent thrombophlebitis are disorders of the coagulation-fibrinolytic systems, such as (1) antithrombin III deficiency or abnormality, (2) heparin cofactor II deficiency, (3) protein C or S deficiency, (4) plasminogen abnormality, (5) reduced release activity of plasminogen-activator and (6) reduced production activity of PGI₂ of the vessel walls.

In this paper, thrombotic tendency was discussed from the viewpoint of the coagulation-fibrinolytic characteristics of the vessel walls.

The main points of the discussion was interaction between antithrombin III or heparin cofactor II and glycosaminoglycans as the non-thrombogenic characteristics of the vessel walls.

Key words: vessel walls, blood coagulation, antithrombin III, heparin cofactor II, glycosaminoglycans.

血管壁, 血液凝固, アンチトロンビンⅢ, ヘパリン・コファクターⅡ, グリコサミノグリカンズ.

反復する血栓症の原因として注目されている凝固・線溶系異常について, (1) アンチトロンビンⅢ (ATⅢ) 欠乏症および異常症^{1) 2)}, (2) ヘパリン・コファクターⅡ (HCⅡ) 欠乏症³⁾, (3) プロテインCおよびS欠乏症^{4) 5)}, (4) プラスミノーゲン異常症⁶⁾, (5) 血管壁の組織プラスミノーゲン・アクチベータ低下⁷⁾, (6) プロスタサイクリン産生低下⁸⁾などが挙げられる。このうち前2者は, 血管内皮細胞で産生されるグリコサミノグリカンズ(GAG)と結合して抗凝固性を発揮し, 第Xa因子や

トロンピンを失活させる⁹⁾。一方, ヒスチジン・リッチ・グリコプロテイン(HRG)や血小板第4因子(pf4)のGAGに対する阻害効果により, ATⅢやHCⅡの抗トロンピン作用や抗第Xa因子作用は調節されている¹⁰⁾。プロテインCは血管内皮細胞に存在するトロンボモジュリン(TM)と血中のトロンピンとの複合体により活性化され(protein Ca), 凝固反応中の補酵素である第Vaや第Ⅷa因子を失活させる¹¹⁾。しかし, このTMと複合体を形成したトロンピンはATⅢ単独により部分的に

Print requests to: Nobuo Sakuragawa,
Central Clinical Laboratory, Toyama
Medical and Pharmaceutical University,
Sugitani 2630, Toyama 930-01, Japan.

印刷請求先: 〒930-01 富山市杉谷 2630
富山医科薬科大学 検査部 桜川 信男

阻害されるが、GAG と ATⅢ との複合体による阻害促進効果はみとめられない¹²⁾。

(4) と (5) は線溶系に関連するもので、プラスミノゲン異常症では組織プラスミノゲン・アクチベータ (t・PA) が正常であってもプラスミンへの転換がおこらず、また、血管壁の t・PA が減少している場合は、プラスミノゲン (plg) が正常でも同様にプラスミンへの転換が不十分になる^{6) 7)}。更に血小板機能を抑制する PGI₂ 産生低下でも同様に血栓症を惹起することが知られている⁸⁾。

以上のように血管壁に存在する凝固制御系に異常があれば、直ちに血栓症を惹起することになる。

人間は加齢と共に血栓形成傾向が強まるが、健康状態では非血栓形成性 (non-thrombogenic) であり、以下のごとく血管壁の特徴を有する。

1. 血管内皮の非血栓形成性

血管の内腔面は糖蛋白の glyocalix に被覆されており、陰性荷電を帯びて凝固活性化因子をもつ白血球や血小板を寄せつけない。従って凝固活性化の「trigger」となる物質が血管壁へ付着しないこととなる。

次に血管内皮細胞で産生されるものとして生理的作用を有するものは GAG である。血中の凝固阻害物質として重要なアンチトロンビンⅢ (ATⅢ) とヘパリン・コファクターⅡ (HCⅡ) はこれらと結合して生理的に作動することから、GAG の存在は重要であり、これの ATⅢ や HCⅡ への利用度や内皮細胞での産生能が血栓症の発現と関連する⁹⁾。

次に血小板血栓に関与する物質として血小板粘着を抑制するプロスタサイクリン (PGI₂) が産生され⁸⁾。一方、凝固系ではトロンボモジュリン (TM) が血漿中のトロンビンを捕縛することから、一種の抗トロンビン作用を発揮している。TM-トロンビン複合体は一方では血中の protein C を活性化し、活性化された protein C は凝固系補酵素の第 Va や第 VIIa 因子を失活させることから重要な凝固制御機構である¹¹⁾。その後、トロンビンは TM から離れると endocytosis をうけてアミノ酸として再利用され、TM は血管壁で再び利用される¹³⁾。

線溶系に関する t・PA 血管壁より放出され、血管壁に付着したフィブリン体中のプラスミノゲンを活性化してプラスミンとし、このプラスミンがフィブリンを溶解する。

以上の凝固・線溶および血小板系の機能障害がみられると血栓形成が惹起することになる。一方、骨髄腫では異常蛋白が ATⅢ や HCⅡ と複合体を形成して阻害作用を強力とし、出血現象をもたらし、同時に血管壁内皮

細胞での GAG 産生を亢進して ATⅢ や HCⅡ との結合による、阻害作用を強力化して出血をもたすことになる¹⁴⁾。

2. 血管壁の凝固性

出血すると生命を脅かすほどに大量をもたらしことが疾病によってはみられるが、健康人では生理的には血管壁が、まず収縮して血流を緩徐にすることから出血の圧力が抑制されて出血量が減少し、また、血流によどみができて、凝固活性化がもたらされる。更に血管壁には collagen や microfibrus が露出すると、これに血小板が付着することから物理的に出血が抑制されることになる。この血小板が付着すると、血小板中の特異性蛋白体の β-トロンボグロブリン (β-TG) や血小板第 4 因子 (pf 4) をはじめとして放出されるが、これらはヘパリン中和能をもつ¹⁵⁾。更に重要なことは血小板表面における凝固反応に重要な第 V 因子であり、第 Va・L (低分子部分) と第 Va・H (高分子部分) があり、これが基盤となって第 Xa 因子活性化がみとめられる。これは所謂、リン脂質膜面上での反応であって、血管壁上でも同様の反応がおこる¹⁶⁾。

血管壁に存在する組織トロンボプラスチンは所謂、組織因子 (tissue factor: T・F) と云われるものであって、内皮細胞は T・F のリポタンパクを合成して T・F 活性を示すが、エンドトキシンや微量のトロンビンによりこれが刺激される¹⁷⁾。別に凝固因子が産生され、重要なものは、第 VIII 因子 (F・VIII R: Ag) であり、これには von Willsbrand 因子 (F・VIII R: WF) が含まれる。F・VIII R: Ag は血中に出現してから第 VIII 因子生物活性部分 (F・VIII C: Ag) と結合して F・VIII を形成する。F・VIII は血友病 A の出血症状に重要な物質であり、止血機構に関連するが、F・VIII R: WF は血小板凝集に関連する。一方、上述のように凝固活性化に重要な第 V 因子は同様に血管内皮細胞で産生され Mann らが唱導するごとく、F・Va-L 第 Va-H が作動しつつ 第 X 因子の活性化からプロトロンビンのトロンビン転化がみられる。この際 T・F と第 VIII 因子との関連が重要である¹⁸⁾。

その他、血管壁は血漿成分を吸着して凝固因子を有し、フィブリノーゲン 3.4±0.6mg/100mg、プロトロンビン 4.34±7.3μg/100mg、α-アンチトリプシン 2.3±0.8μg/100mg、アンチトロンビンⅢ 129±3.1μg/100mg が認められ、これらは凝固系へ影響を与える。

3. 内皮細胞機能テスト

これまで述べた血管壁内皮細胞に産生される物質は適時刺激により放出される。これらの物質の産生能をテス

トするには上腕をマンシュートで5分間加圧し、所謂、Rumpel-Leede 反応と同じく、その前後における血中の F・VIII R: Ag と t・PA 量を測定して、それらの増加を確認することから検索されるが、DDAVP 注入による放出反応からもうかがわれる¹⁹⁾。

4. グリコサミノグリカンズ (glycosaminoglycans: GAG) と抗凝固性:

GAG は酸性ムコ多糖類あるいはプロテオグリカンと云われ、次のものがこれに属する。ヘパリンは血管壁の肥満細胞中に産生され、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸、コンドロイチンポリ硫酸 (CPS)、デルマトン硫酸、デキストラン硫酸などは血管壁内皮細胞で産生され、これらのうちヘパラン硫酸が最も多い²⁰⁾。

これらは機能的に血管壁を支持し、血液成分との相互反応を行う。すなわち、血管壁透過性の制御、脂質の調節や細胞増殖の調節を行って、緊密にすることにつとめている。この GAG は凝固制御機械においては ATⅢ や HCⅡ との関連が重要である。

ATⅢ はデルマトン硫酸を除くほかの GAG と結合して抗第 Xa 因子、抗トロンビン作用を発揮し、HCⅡ は全ての GAG と反応して抗トロンビン作用を示す²¹⁾。ところが、ATⅢ や HCⅡ と GAG との反応による抗凝固作用は pf4 や HRG により、量論的に阻害されることが知られている。しかも HRG はヘパリンと CPS によってのみ ATⅢ や HCⅡ の抗凝固性を阻害するが、pf4 は全ての GAG と ATⅢ 及び HCⅡ との反応を阻害することから、pf4 が幅広く阻害作用を示すことになる¹⁰⁾。

凝固阻害反応の他の1つの経路である protein C による場合を考えると、まず、トロンビンが TM と結合して protein C を活性化し、このトロンビンは ATⅢ や HCⅡ によって量論的に阻害される。一方、GAG と結合した場合 ATⅢ や HCⅡ とは TM-トロンビン複合体は関係を示さず、それらによるトロンビンや第 Xa 因子を直接阻害する経路とは異なることを示している¹²⁾。GAG の産生能がこれらの抗凝固性と関連し、骨髄腫では GAG が多く産生されて出血をみることは前述した¹⁴⁾。一方、動脈硬化や糖尿病によって血管壁が阻害されれば、GAG の産生やその利用も障害されることになるが、血小板由来成長因子 (PDGF) が、これらの産生に大きく影響を与えていることがこれらとの関連で追求されよう²²⁾。

5. 血小板由来成長因子 (PDGF)

血小板に含まれ、 α 顆粒から放出される物質であるが、

巨核球で産生される。2本鎖の分子量2,800~3,100の糖類である。好中球や単球を活性化し、好中球の粘着や凝集をもたらして創傷治療をもたらす、その作用は GAG の産生促進、タンパク合成促進、PGI₂ 産生促進をもたらす。一方、 α_2 -マクログロブリンと結合する^{23) 24)}。

PDGF と同様な作用を来すものは内皮細胞に存在する成長因子 (endothel cell growth factor) や血管壁内皮細胞のもの (vascular endothel cell proliferation factor: VEPF) がある²⁵⁾。

6. エイコサペンタエン酸との関連

飽和脂酸は血小板凝集を促進することにより凝集系を促進するが、不飽和脂酸はこれに反して血小板機能を阻害する。

回遊魚を食するとエイコサペンタエン酸が摂取され、後者の脂酸が増え、凝固阻止となる。北欧とエスキモー人の脳出血と脳梗塞の比率が注目され、後者では脳梗塞が少ないことから、回遊魚の食餌が注目されている²⁶⁾。

ま と め

血管壁の性状を凝血系より考察し、血栓形成の機構を血液成分との関連で概説した。

この小論文が諸学兄のお役に立てば幸いである。

参 考 文 献

- 1) Egeberg, O.: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 13: 516~530, 1965.
- 2) Sakuragawa, N., Takahashi, K., Koide, T. et al.: Antithrombin III Toyama: A hereditary abnormal antithrombin III of a patient with recurrent thrombophlebitis. *Thrombos. Res.* 31: 305~317, 1983.
- 3) Train, T.H., Bounameaux, H., Bonkanen, et al.: Association of hereditary heparin cofactor II deficiency with thrombosis. *Lancet* 24: 413~414, 1985.
- 4) Griffin, J.M., Evatt, B., Zimmerman, T.S. et al.: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J. Clin. Invest.* 68: 1370~1373, 1981.
- 5) Kamiya T., Sugihara, T., Ogata, K. et al.: Inherited deficiency of protein S in a Japanese family with a recurrent venous thrombosis: A study of three generation. *Blood* 67: 402~410, 1986.

- 6) Kazama, M., Tahara, C., Suzuki, Z. et al.: Abnormal plasminogen: A case of recurrent thrombosis. *Thrombos. Res.* 21: 517~522, 1981.
- 7) Isacson, S. and Nilsson, I.M.: Defective fibrinolysis in blood and vein walls recurrent "idiopathic" venous thrombosis. *Acta Chir. Scand.* 138: 313~319, 1972.
- 8) Johnsson, M., Harrison, H.E., Raftery, A.T. et al.: Vascular prostacyclin may be reduced in diabetes in man. *Lancet* 1: 325~326, 1979.
- 9) 桜川信男: 凝固制御機能異常とその調節因子, 日本内科学会雑誌, 日内会誌, 76: 8~13, 1987.
- 10) 高橋 薫, 佐藤伸二, 桜川信男: Histidine-rich glycoprotein と platelet factor 4 の硫酸ムコ多糖中和作用について, 第27回日本臨床血液学会で発表, (1985年).
- 11) Kiesiel, W., Canfield, W.M., Ericsson, L.H. et al.: Anticoagulant properties of bovine plasma protein C following activation by thrombin. *Biochemistry* 16: 5824~5831, 1977.
- 12) 桜川信男, 丹羽正弘, 山岸良一, 他: トロンビン-トロンボモジュリン複合体に対する各種阻害物質の作用, 第27回日本脈管学会総会(山梨)で発表, (1986年).
- 13) Murayama, I. and Majerus, P.W.: The turnover of thrombin-thrombomodulin complex in cultured human umbilical vein endothelial cells and A 549 lung cancer cells. Endocytosis and degradation of thrombin. *J. Biol. Chem.* 260: 15432~15438, 1985.
- 14) Khoory, M.S., Nesheim, M.E., Bowie, E.J.W. et al.: Circulating heparan sulfate proteoglycan anticoagulant from a patient with a plasma cell disorder. *J. Clin. Invest.* 65: 666~674, 1980.
- 15) 桜川信男, 星山真理, 高橋 薫, 他: 血管内凝固症候群と阻害因子, 日本血液学会雑誌, 40: 218~226, 1977.
- 16) Nesheim, M.E. Hibbard, L.S. Tracy, P.B. et al.: Participation of factor Va in prothrombinase. In "The regulation of coagulation" (Ed. Mann, K.G. et al) N.Y. Elsevier, North Holland, pp. 145~159, 1980.
- 17) Brox, J.H. Østerud, B. Bjørud, B. Bjørklid, et al.: Production and availability of thromboplastin in endothelial cells: the effects of thrombin, endotoxin and platelets. *Br. J. Haemat.* 57: 239~246, 1984.
- 18) Mann, K.G., Nesheim, M.E. Hibbard, L.S. et al.: The role of factor V in the assembly of the prothrombinase complex. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 370: 378~388, 1981.
- 19) 小林 勲: DDAVP の治療, 立山シンポジウム I (凝固, 線溶, 血小板研究) 89~94頁, 宇宙堂八木書店, 東京, 1982年.
- 20) Sixma, J.J.: Role of blood vessel, platelet and coagulation interactions in hemostasis. *Hemostasis and Thrombosis.* (Ed. by Bloom, A.L. & Thomas, D.) Churchill Livingstone, London, pp. 252~267, 1981.
- 21) 山岸良一, 丹羽正弘, 桜川信男: ヘパリン依存性蛋白質に関する研究, *Biomedical Science* 6: 131~134, 1986.
- 22) Witte, L.P., Cornicelle, S.A., Miller, R.W. et al.: Effects of platelet-derived and endothelial cell-derived growth factors on the low density lipoprotein receptor pathway in cultured human fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 257: 5392~5401, 1982.
- 23) Goughlin, S.R., Moskowitz, M.A., Zetter, B.R. et al.: Platelet-dependent stimulation of prostacyclin synthesis by platelet derived growth factor. *Nature* 288: 600~602, 1980.
- 24) Huang, J.S., Huang, S.S. and Deuel, T.F.: Specific covalent binding of platelet-derived growth factor to human plasma α_2 -macroglobulin. *Proc Natl. Acad. Sci. (USA)* 81: 342~346, 1984.
- 25) Miyazono, K., Okabe, T., Urabe, A. et al.: A platelet factor that stimulates the proliferation of vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 126: 83~88, 1985.
- 26) Bang, H.O., Dyerberg, T. and Hjørne, H.: The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med. Scand.* 200: 69~73, 1976.