

## 【総合科目から】「血液の構造」要旨 ⑤⑥

## 二 宮 治 彦 (臨床医学系)

## ⑤「止血機構 (凝固・線溶)」

(2009年5月18日 筑波大学 5C216)

前回は、血小板が活性化して凝集をすることによって血栓形成に関与する際には、血小板は内包している顆粒内容を放出する、あるいは、血小板が産生する生理活性物質を放出する、というところまで話をしたと思います。この生理活性物質には、重要なものとしてTXA<sub>2</sub> (トロンボキサンA<sub>2</sub>) という物質があります。活性化の刺激を受けた血小板中では、細胞膜の成分であるリン脂質を材料としてアラキドン酸が産生され、これがさらにある酵素の働きを受けてTXA<sub>2</sub> が産生されます。これには、血小板の中でシクロオキシゲナーゼ (COX) という酵素が関与します。スイスのバイエルという会社が作った「バファリン」という解熱鎮痛薬にはこのCOXを抑制する作用があり、血小板の活性化を抑えたい場合、つまり、動脈性の血栓症 (たとえば、心筋梗塞における冠動脈の血栓などです) を予防したいときなどには、少量の「バファリン」の内服を続けることによって血栓 (動脈性) の発症リスクを減らすということが実際に臨床の場面で行われています。全世界で、非常に多くの患者さんがこの薬剤の内服を続けています。

前回お話した、血小板の中にある顆粒の一つである、濃染顆粒内に「ADP」という物質があります。これが血小板から放出されると、放出した血小板自体にも発現しているADP受容体 (リセプター) を (正に) 刺激して、いわゆるポジティブ・フィードバックを形成して、血小板をさらに活性化する現象が起きています。このシステムも血小板の活性化機構として重要な役割をしています。

さて、止血機構においては血小板の活性化により形成された一次血栓に加えて、これを「のり付け」することによって、より強固な2次血栓が形成され止血

が完成します。「生体糊 (=フィブリン)」を作る、これが「凝固」というシステムです。一方では、凝固という現象が生体内で起こった後、不必要に長い時間これ (=血栓) をそのままにしておく血栓形成によって遮断された血流によって支配されていた組織は「虚血」に陥ってしまいますので、適切に血栓を溶かして血流を再開させる必要があります。この血栓溶解システムを線維素溶解 (線溶) といいます。「凝固」と「線溶」が、バランスよく、適切に行われていない場合には、血栓症がおこりやすくなったり、逆に、出血傾向がおこることがあります。

血栓ができる、ここでは、病的な血栓のことを指していますが、この血栓を発症する要素として Virchow が提唱した3要素が知られています。第一は、血栓症発症の基盤としての血管壁の性状の変化 (=動脈硬化) です。血管内を覆っている血管内皮細胞は、生理的には抗凝固作用あるいは抗血小板凝集作用がある物質を放出したり、こういった作用のある蛋白をその表面に発現していますが、動脈硬化が進行すると、正常な血管内皮細胞が元来有している上記の機能が失なわれ、血管内腔が物理的に狭窄することも相まって、血栓、特に血小板が関与する血栓が形成されやすくなっています。第二の血栓形成の要素は血液の構成成分の変化による血液粘度の変化です。血液の細胞成分、おもに赤血球増加 (多血症) による粘度の増加や、血漿蛋白の増加による血漿粘度が増加すると、いわゆる「どろどろ」になった血液となって血栓ができやすくなっています。第三の要素は、血流です。微小な血栓ができたとしても正常な血流があれば大きな血栓に成長することはありませんが、血流が停滞したり、淀んだりする状況があると血栓は形成されやすくなります。元来、

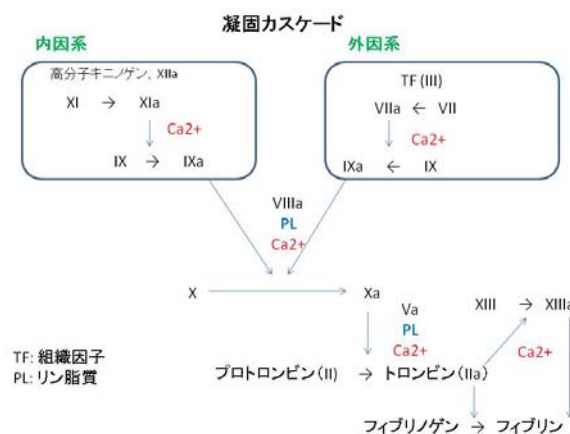
静脈は血流が緩やかです。長時間同じ格好で座位や臥位をしていると、下肢の静脈では血栓ができやすくなっています。一般にも知られている「エコノミークラス症候群」という状態はこのような要素による血栓症の代表です。動脈は血流の圧力が高い血管ですが、動脈内でも血流が淀む状況が生まれると血栓は発生します。「心房細動」という、心房が不規則に収縮している状況では、心房内に血栓ができますし、動脈瘤などでも血管壁や瘤内に血栓が形成されることがあります。

凝固系が止血機構に果たす役割は、前回お話した血小板と協同して作用します。凝固には「内因系」と「外因系」との2系列が知られていますが、血管の破綻、すなわち出血に関しては「外因系」の方がより重要な役割を發揮しているとおもわれますので、そちらについてお話しします。血管内皮の下に存在する因子＝「組織因子」(第III因子)が血液(正確には血漿中の凝固蛋白)に直接接するようになる、これを凝固の「引き金(トリガー)」といいます。そうすると、凝固のカスケードに関連する因子が次々に活性化して、最終的にはフィブリノゲン(第I凝固因子)がフィブリンに変換される、血液は凝固したということになります。

体内では血液は凝固しづらく、体外では凝固が起こることに関して、最大の理由は血液が内皮細胞に囲まれている環境か否かであるという話を以前の講義でしました。それは血管内皮細胞が産生している物質、「プロスタサイクリン」、「一酸化窒素」、「CD39」等によって、血管が拡張したり、血小板の凝集が抑制されたりしていることにもよります。

血液凝固を抑える作用についても血管内皮細胞は重要な働きをしています。その中心はトロンボモジュリンという蛋白の血管内皮細胞上への発現です。凝固のカスケードの図を参照していただくとわかるのですが、トロンビン(IIa)という物質(酵素)が産生されると、フィブリノゲンは分解されてフィブリンに変わってしまいます。つまりトロンビンが産生された段階というのは、凝固系では最終段階ということになります。

トロンビンを如何にコントロールするかというのが、抗凝固系の作用点として重要です。一つはアンチトロンビンという肝臓が産生する因子です、文字通りトロンビン自体を不活化します。しかし、この因子だけでは凝固を抑えることができません。体外に持ち出された(=採血した)血液はアンチトロンビンを含んでいるにもかかわらず凝固してしまうことからこのことは明らかです。内皮細胞の上に発現するトロンボモジュリンはトロンビンに結合するとトロンビンを「変質(モジュレート)」させます。トロンビンは凝固を促進させる物質ですが、トロンボモジュリンと結合すると、むしろ抗凝固的に働く酵素に変化させ、プロテインCという血漿中の抗凝固タンパク質を活性化(分解)することによって、産生された活性化プロテインCは凝固カスケードの(トロンビンより)上流をブロックします。この作用があるために血管内皮に囲まれている血液は簡単には凝固しないようになっていると考えられています。



### (凝固カスケード)

血液が凝固する過程でもう一つ重要な因子はカルシウムイオン(Ca<sup>2+</sup>)です。凝固カスケードの図を見ると途中の段階でカルシウムイオンがないと進まない段階があります。従って、病院で血液検査をする際など

に血液を凝固させたくない場合には抗凝固剤としてカルシウムイオンをブロック（キレート）する薬剤が入った試験管（スピッツ）に採血をして検査を行っています。カルシウムイオンは凝固だけでなく重要な体内の機能に関わっていますので、体内にこういった物質を投与することはできませんので、抗凝固剤といっても試験管のなかだけで使うことのできる物質です。

では、凝固をコントロールする、すなわち凝固しづらくしたいときはどうするか。一つは先ほどお話ししたアンチトロンビンの作用を体内で高めてやることです。この薬剤には「ヘパリン」という物質（薬剤）があります。注射薬ですが血栓症の急性期にはよく用いられています。では、慢性期に血栓症を予防するにはどうするのか？凝固のカスケードを見ていただくと、凝固因子の複合体がリン脂質(PL)に結合して反応が促進される過程があります。このリン脂質への結合にはII, VII, IX, X 因子のアミノ酸残基の $\gamma$ -カルボキシルグルタミン酸修飾が重要であることがわかっています。これらの凝固因子は肝臓でビタミンK依存性に産生されることがわかっているので、ビタミンKと拮抗する作用のある薬剤を内服するとこれらの凝固因子の体内での産生を抑制することができます。このような薬剤である「ワーファリン」が抗血栓の予防薬として広く使われているのです。

## ⑤「造血幹細胞と骨髄」

(2009年5月25日 筑波大学 5C216)

これまでの講義で、血液の組成とその役割（機能）について話をしました。簡単に振り返ると、血液は血球と呼ばれる三種類の細胞と血漿成分から構成されています。このなかで、白血球と総称される細胞群は外界から人体に侵入してくる異物や病原微生物に対して身体を防御する役割を果たしています。この防御反応は、時にはヒトにとって不都合な反応を引き起こすこともあります。アレルギー疾患などがこの例にあたります。赤血球は主に酸素を体の隅々に運搬する働きをしています。これは赤血球がヘモグロビンという酸素に結合する蛋白を細胞内に含有しているためですが、それ以外にも、組織における代謝で産生された二酸化炭素を赤血球内で代謝して肺へと、そして体外へと排出する機構にも赤血球は関与しています。血小板は前回および前々回の講義でお話したように、血漿中の凝固因子と協同して止血機構に関与します。血液はこのような細胞成分と凝固因子以外にも、血流を利用して様々な物質を運搬しています。

体の内外の情報を収集してそれに対応するシステムには、一つには神経系があります。温痛覚に関する感覚神経は中枢神経（脊髄や脳）で処理されて、ヒトに何らかの反応を起こさせます。これはおもに随意的な運動神経によってなされます。これ以外にも、ヒトが無意識に体調を維持するために持っている神経系として自律神経系があります。感情の変動を含めて、自律神経の変化は血液を運搬している血管にも変化を与えて、血流量を変化させます。血流を介して運ばれる物質には、一般にホルモン（あるいは内分泌）と呼ばれる物質があります。この後、述べようとしている造血の調整なども、体に起こっている変化を感知し、一種のホルモンがこれを調節するために分泌され、変調を修正しようとします。神経系と血流、内分泌系は協同して、身体に起こった様々な変化に対応してヒトの活

動を支援しているということができます。

血液を造る、ここでは、血球を造るという意味ですが、これを造血（hematopoiesis）といいます。造血の発生というのは個体の発生、すなわち受精卵に始まり生命が成長する段階で、造血の場や質はどのように変化するのか？というテーマについて、まずお話しをします。胎生初期に、赤血球系の原始的な造血が卵黄嚢（yolk sac）と呼ばれる部分で観察されます。このとき産生されている赤血球は胚性赤血球と呼ばれています。胚（=embryo）ではその後の造血で見られる胎児型あるいは成人型の赤血球とは質的に異なる赤血球造血がなされています。胎生期（8週以降～妊娠中期まで）の造血では胎児型と呼ばれる赤血球が産生されるようになり、この段階になると白血球や血小板の造血も観察されています。胎児期造血の最大の特徴は、造血の場所です。この時期には肝臓や脾臓が造血の中心部位です。これは成人型造血の場所が骨髄であるのと対比的です。また、造血の場所の変化が赤血球に含まれるヘモグロビンのグロビン構成の変化と連動している点が非常に興味深い点です。なぜ、胎児期のヘモグロビンはヘモグロビンF（ $\alpha 2 \gamma 2$ ）で成人のヘモグロビンはヘモグロビンA（ $\alpha 2 \beta 2$ ）なのか？理由はよくわかりませんが、これが胎児にとって都合がいいということは説明ができます。胎児の循環系は母体の循環系とは胎盤組織で接していて、ここで母のヘモグロビンから胎児のヘモグロビンへと酸素の移動がなされるわけです。このときに胎児のヘモグロビンの方の酸素親和性がより高ければ胎児は母体から酸素を受け取りやすいということができます。胎児は自ら肺呼吸で酸素を取り入れることができないわけですから、このようなヘモグロビンの酸素親和性の違いは胎児にとって有利に働いていると理解できるでしょう。

発生段階において、同じ幹細胞が場所を変えて造血の発生が行われているのかについて確証はありません。

幹細胞は造血幹細胞だけでなくいろいろな組織に幹細胞が存在することが知られています。ES (胚性幹細胞) や iPS (誘導性多能性幹細胞) という言葉も新聞などで皆さんも聞いたことがあるかもしれません。幹細胞という (自己複製能、多分化能といった) 概念を考えると、ヒトが一生にわたって造血し、組織の細胞を更新して生き続けていることは理解しやすいことがわかってきました。つまり、一生に必要な血球をあらかじめ貯蔵しておくのではなく、必要に応じて血球を造ることのできる様々な細胞のもとになるものを準備しておけばうまくいくはずだと理解できます。幹細胞の特徴として、何にでも分化できる能力に加えて、必須の条件は「自己複製能」です。その能力を有した細胞が枯渇しないためには、幹細胞が一方向的に分化してしまわないで、この段階の細胞のリザーブを残しておく必要があるのです。

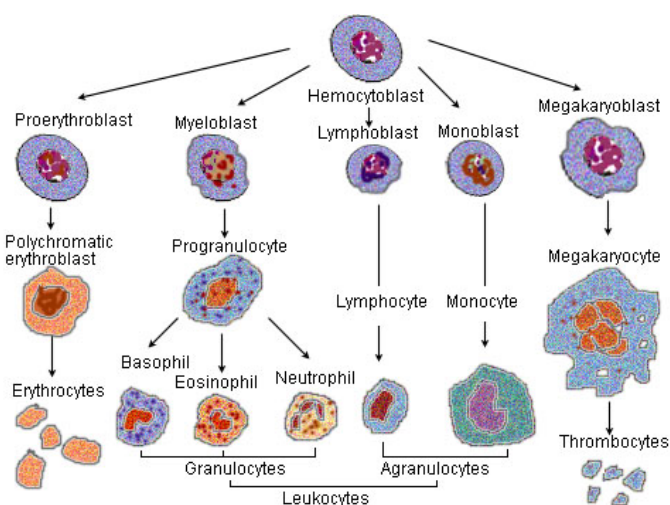
ています。幹細胞の環境や幹細胞に働きかける様々な因子が、細胞内でこのような転写因子の関与を通じて、幹細胞の増殖や分化が促されていることが解明されようとしています。

造血を調節している因子を「造血因子」と総称しています。代表的な造血因子は約100年前に発見されたエリスロポエチン (Epo) ですが、造血因子の一覧表にあるように、様々なサイトカインがインターロイキン (IL) やCSF (コロニー刺激因子) などの名前を冠して発見されています。

### 代表的なサイトカイン(造血因子)

造血因子	IL-3	IL-5	Epo	GM-CSF	G-CSF	M-CSF
分化系統	Neu Mon Mast Ery Meg	Eos	Ery (Meg)	Neu Mon Eos	Neu Mon	Mon

Neu: 好中球、Mon: 単球、Mast: 肥満細胞、Ery: 赤芽球、Meg: 巨核球



### (造血幹細胞からの血球の分化)

このような造血幹細胞 (全能性) から次の段階への「分化 (differentiation)」がおこると、いわゆる、コミットメント (=方向付け) がなされます。つまり、後戻りができない段階の幹細胞や前駆細胞へと分化が起こります。このような方向付けに細胞内で転写因子が+あるいは-に制御をしていることが明らかにされ

本日は、時間になったので、次回は造血環境について簡単に触れた後で、いよいよ、血液の疾患 (病気) についての話を始めたいと思います。