



Title	癌と血栓症
Author(s)	福留, 健司
Citation	癌と人. 2002, 29, p. 39-40
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23662
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

癌と血栓症

福留健司*

過去に癌を誘発するウイルスの研究に携わったことはあるのですが、そのときは癌の本質や対策に真剣に取り組んでいなかったので大した成果を上げることはできませんでした。その後、癌とは無関係と思われた（実はそうではないのですが）血液凝固の研究を始めて、今日にいたっています。この9年間、血液凝固制御機構の解明に取り組んできたのですが、その延長上に再び癌の姿が現れたので驚いています。血液凝固制御の研究を始めようと思ったのは、脳梗塞や心筋梗塞に代表される血栓症が癌とならんで主要な死因となっているからです。外傷などによって、体外に放出されることを避けるために血液には凝固する機能が備わっています。この機能が失われると出血、不適切に働くと血栓症になるので、血液凝固は常に適切にコントロールされている必要があります。我々は、血液凝固制御に要求される新たな分子を発見し、機能解析を行ってきました。その過程で、この分子が癌細胞に発現していることを見つけ、その意義を明らかにしようとしているところです。癌患者では頻繁に血液凝固異常を合併しますが、凝固関連分子の発現誘導によってある程度説明できるのではと考えています。

血液を固めることができるのは血流を蛋白分解酵素として循環している凝固因子群です。外傷等を引き金に各因子が活性型のプロテアーゼに逐次変換されて凝固反応が起こります。更に、この反応系には酵素として機能する因子以外に補酵素として機能する分子も重要な機能を果たしています。特に有名なのは第Ⅹ因子という補酵素で、この分子の欠損が血友病の原因となっています。凝固系が、このような複雑なシステムになっている理由は、止血反応に要求されるトロンビンという酵素を必要に応じて素早く大

量に供給するためです。トロンビンは、血中に存在するフィブリノーゲンという分子をフィブリンファイバーに変換してネット状の構造を構築させ、更に血小板を凝集させることで出血を止めます。血液凝固とは生体には不可欠な機能ですが、これが暴走すると不適切なところで凝集塊ができて血栓症を誘発します。そのようなことが起こらないようにしているのが血液凝固制御機構です。これには大きく分けて2つの異なるメカニズムが存在します。先に記述したように凝固因子の多くはプロテアーゼとして機能しますので、その酵素活性をプロテアーゼインヒビターによって抑制しているのが第1のメカニズムです。これとは異なる制御機構がプロテインC経路と呼ばれているものです。活性化されたプロテインCは酵素として機能する凝固因子ではなく、補酵素として機能する分子を失活させることで凝固反応を抑止します。このような機能は前駆体には備わっていないので、活性化のステップがプロテインCの機能発現にとって必須です。プロテインCの活性化反応は血管内皮細胞上で進行することが分かっていたのですが、この活性化機構に要求される新たな分子であるプロテインCレセプターをクローニングすることに成功しました。我々は、これまでの研究で、この分子が生理的な条件下でのプロテインCの活性化に必須の分子であることや、この分子の機能障害によって致死的な血栓症が誘導されることなどを明らかにしてきました。

プロテインCレセプターは健常人においては血管内皮細胞に特異的に発現している分子ですが、幾つかの癌由来の細胞株で発現が検出されました。そこで実際の癌組織を調べたところ、乳癌組織にこのレセプターが高頻度で発現して

いることが分かりました。現在、他のタイプの癌での発現を検討しているところです。また、癌組織で発現しているプロテインCレセプターの一部が血流中に放出される可能性があるので、その検出によって癌の早期発見が可能かどうかを検討しています。この分子が癌細胞に発現している意義がわかれば、新たな治療法につ

ながるのではと考えて生物学的な解析も行っているところです。この研究を通じて少しでも癌の早期発見、治療に貢献できればと考えています。

*佐賀医科大学免疫血清学講座 平成12年度一般学術研究助成金交付者