



Title	血液凝固第一相における第IX因子活性化反応に対する 辰巳因子の役割について
Author(s)	田中, 健一
Citation	大阪大学, 1967, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/29480">https://hdl.handle.net/11094/29480</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

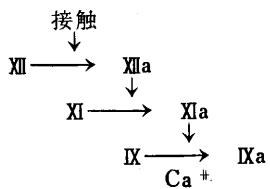
The University of Osaka

氏名・(本籍)	田 中 健 一
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 1253 号
学位授与の日付	昭和 42 年 6 月 12 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文名	血液凝固第一相における第 IX 因子活性化反応に対する辰巳因子の役割について
論文審査委員	(主査) 教授 陣内伝之助 (副査) 教授 山村 雄一 教授 曲直部寿夫

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

血液凝固過程において第 IX 因子は活性化される。この第 IX 因子活性化反応は血液凝固第 1 相において重要な位置を占めるが、まだ十分解明しつくされていない。



現在の所、左図の如く第 IX 因子は  $\text{Ca}^{+2}$  存在下に活性第 IX 因子の酵素的な作用を受けて活性化するものと考えられているが、早田らは彼等の見出しに新らしい凝固因子、辰巳因子がこの反応に関与すると主張している。

この研究は辰巳因子がどの様に第 IX 因子の活性化に参与するかを明らかにせんとするものである。

## 〔方法ならびに成績〕

1) 辰巳因子欠乏血漿・血清は奈良医大吉田教授より、第 XII 因子欠乏血漿は東京医大福武教授より供与を受け、第 IX 因子欠乏血漿はわれわれが 10 数年来経過を追っている患者より得た。

2) (a) 第 IX 因子の活性化は活性第 XII 因子 (XIIa) と  $\text{Ca}^{+2}$  のみの存在下でおこるか否か (吉田らの主張は正しいか否かの検討)。辰巳因子欠乏血漿に  $\text{CaCl}_2$  を加えてガラス管中で凝固反応を進行させ、経時的に第 IX 因子活性を Rapaport の変法で測定すると、正常血漿に比べ第 IX 因子活性化の明らかな阻害が認められた。この辰巳因子欠乏血漿に第 IX 因子乏血漿を添加すると、その濃度に応じて第 IX 因子活性化の阻害は解除され、正常血漿と同様の第 IX 因子活性化を示すようになる。すなわち第 IX 因子欠乏血漿中に含まれ、辰巳因子欠乏血漿中に欠ける因子が血液凝固過程における第 IX 因子活性化に必要なことがわかる。

(b) 血漿そのままを用いないで、目標とする凝固因子以外の凝固因子活性を除去した材料についての実験。活性第 XII 因子 (XIIa) として Margolis の方法で作った activation product (AP), 辰

已因子 (TF) として第 IX 因子欠乏 exhausted plasma (第 XII, IX 因子を除去した血漿), 第 IX 因子として辰巳因子欠乏 exhausted plasma を用いた。なお活性第 IX 因子 (IXa) は Schiffman らの方法で測定した。XIIa, TF, IX, Ca<sup>#</sup> の混液を 37°シリコン管で incubate すると充分な IXa が時間的経過に従って產生されるが, TF の存在しない場合には IXa の產生は著明に阻害される。すなわち Ratnoff ら, Schiffman らの主張と異なり, IX の活性化には TF の存在を必要とし, 吉田らの説を確認した。

3) IX の活性化には IXa と TF とが必要であるが, これら 2 つの因子を Ca<sup>#</sup> 存在下で preincubate してから IX に加えると, その incubation の時間に従って IX の活性化の速度が増大する。すなわち IXa と TF との間に Ca<sup>#</sup> 存在下におこる新らしい反応が存在する可能性を示す。Ca<sup>#</sup> の存在しない系では preincubation によってかかる促進は見られない。

4) 上記の反応は辰巳因子の活性反応ではないかと考え, 著者等の考察した方法 (thromboplastin screening test を応用する方法) によって血清中と血漿中の活性化された辰巳因子の量を比較測定すると血清中の方が血漿中のそれより高く, 凝固過程で辰巳因子は活性化するものと考えられる。

5) 正常血漿に Ca<sup>#</sup> を加えてガラス管で凝固反応を起こさせ, 経時的に XII, TF, IX, の活性を調べるとまず第 XII 因子が活性化され, ついで辰巳因子の活性化がおこり, それよりずっとおくれて第 IX 因子が活性化される。なお, 第 XII 因子の活性化しないシリコン試験管では正常血漿に CaCl<sub>2</sub> を添加しても辰巳因子は活性化されない。

6) 3) で述べた如く XIIa, TF, Ca<sup>#</sup> の 37°C での incubation は IX を活性化する activity の増大をもたらす。この activity の產生される量は, Ca<sup>#</sup> を至適濃度にし, XIIa の量を一定にすると, 反応系に与える TF の量によって規定される。またこの activity の產生される速さは至適 Ca<sup>#</sup> 存在下で TF を一定にすると, XIIa の濃度が至適温度より減少するに従って漸次おそくなる。このことからこの実験条件では TF が基質として XIIa が酵素的に働くものと考えられる。すなわち 4) で考えたように XIIa による TF 活性化反応を想定したい。

7) この TF 活性化反応の初速度 (反応開始 15 秒間に生成される TFa の量), と XIIa 濃度との間には直線的関係がみられ, また反応速度の逆数と TF 濃度の速数との間には直線的関係が得られた。すなわち XIIa による辰巳因子活性反応は Michaelis 型の反応と考えられる。

8) XIIa, TF, Ca<sup>#</sup> を incubate して得た活性辰巳因子は相当不安定で 37°C, 1 時間保温で活性の 2/3 を失う。

9) XIIa, TF, Ca<sup>#</sup> の incubation による辰巳因子活性化反応をクエン酸ソーダ添加により時間的に中断して 37°C, 4 時間保温し, 辰巳因子のすでに活性化している部分を失活せしめ, 残存 TF を新らしく XIIa, Ca<sup>#</sup> を与えて測定すると, 初めに活性化された TF と残存 TF は相補的な関係になる。このことから活性 TF は TF に由来すると思われる。

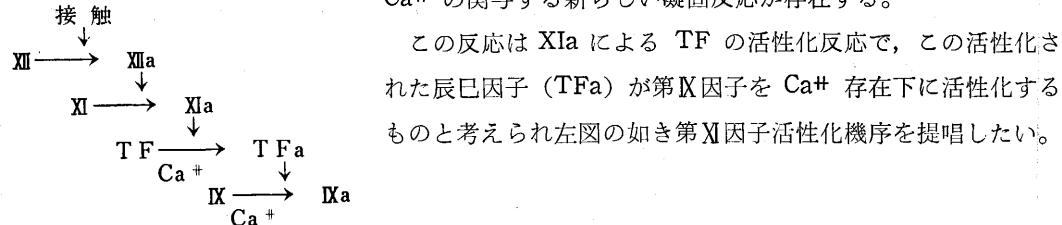
10) 6) 冒頭で述べた Ca<sup>#</sup> 存在下に IX を活性化させる activity すなわち TFa による IX の活性化反応を検討した。XIIa, TF, Ca<sup>#</sup> の incubation で生成された活性辰巳因子 (TFa) を種々の濃度とし, 第 XII 因子を一定量とした反応系, および TFa を一定量とし, 第 IX 因子を種々の濃度とした反応系の 2 系について, それぞれ第 IX 因子活性化反応を行ない, 第 IX 因子活性を Schiffman らの方法

で測定すると、TFA はこの反応の速度を、第 XI 因子は生成される活性第 XI 因子の量を規定する。これは IXa は IX に由来するという Nossel の説、また IX 活性反応において基質となるものは IX であるという Ratnoff らおよび Schiffman らの説に一致する。

11) 10) で用いた TFA に oxalate を添加してから第 IX 因子に作用させても第 IX 因子は活性化されない。このことから TFA F a による第 IX 因子活性化反応にも Ca<sup>#</sup> が必要であると思われる。

### 「総括」

血液凝固第 1 相において、第 IX 因子が活性化する以前に活性第 XI 因子 (XIa), 辰巳因子 (TF)) Ca<sup>#</sup> の関与する新らしい凝固反応が存在する。



### 論文の審査結果の要旨

本論文は血液凝固第 1 相における第 IX 因子活性反応に及ぼす辰巳因子の役割を論じ、辰巳因子が Ca<sup>#</sup> 存在下に活性第 XI 因子により活性化され、活性辰巳因子が Ca<sup>#</sup> 存在下に第 IX 因子を活性化するものと考えられる新知見を得たものである。特に辰巳因子活性化反応は血液凝固機序の上で今まで知られていなかった新しい凝固反応で、本論文は血液凝固学上価値あるものと認められる。