



Title	血液凝固第ⅩⅢ因子の活性化とフィブリノーゲンの限定分解について
Author(s)	中村, 伸
Citation	大阪大学, 1975, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31306
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【12】

氏 名 ・ (本籍)	中 村 伸
学 位 の 種 類	理 学 博 士
学 位 記 番 号	第 3301 号
学位授与の日付	昭和50年3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学 位 論 文 題 目	血液凝固第XⅢ因子の活性化とフィブリノーゲンの 限定分解について
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 成 田 耕 造 (副査) 教 授 鈴 木 友 二 教 授 倉 橋 潔

論 文 内 容 の 要 旨

血液の凝固反応は第XⅢ因子(ハーゲマン因子)の活性化を発端に連続的な酵素反応の後、第XⅢ因子(プロトランスグルタミナーゼ)の活性化およびフィブリンクロットの生成を伴いつつ、最終的には活性XⅢ因子によるフィブリン分子間での ϵ -(r-glutamyl)-lysine 結合の形成(γ -ダイマーおよび α -ポリマーの生成)、即ち分子間架橋によるフィブリンクロットの安定化で終結する。

このXⅢ因子の活性化には、スロンビンおよび Ca^{2+} が必須であるが、その機作については、最近までほとんど不明であった。一方フィブリノーゲンについては、数多くの研究者がプラスミンによるプロテアーゼ分解を活用してその構造解析を進めつつあるが、この蛋白質の重要な機能であるフィブリンクロットおよびクロスリンク形成に關与するサブユニット鎖($\text{A}\alpha$, $\text{B}\beta$, γ)の役割については、まだまだ未知な点が多かった。本研究は、この二つの課題を蛋白化学的に検討したものである。XⅢ因子の活性化の研究に当っては、ウシ血漿より高木等の精製法に若干の改良を加えて分離した高純度標品を用いた。またフィブリノーゲンはBlombäck法に従い精製した後、リジンセファローズにより爽雜するプラスミノゲンを完全に除去した標品を用いた。

I. 第XⅢ因子の活性化について

XⅢ因子のスロンビンによる活性化の際、分子量約4,000の“活性化ペプチド”が前駆体蛋白から遊離される。この“活性化ペプチド”を単離し、そのアミノ酸配列を決定した。構造研究に当っては、“活性化ペプチド”を常法に従いプロテアーゼで断片化し、各断片のアミノ酸配列をダンシルーEdman法および酵素法により分析した。また本ペプチドのN末端はダンシルクロリドに対して未反応性のものであったが、アシルアミノ酸遊離酵素およびヒドラジン分解などでN-アセチルアミノ酸であるこ

N-Ac-Sér-Glu-Ser-Ser-Gly⁵-Thr-Ala-Phe-Gly¹⁰-Gly-Arg-Arg-Ala-Ile¹⁵-Pro-Pro-Asn-Thr-Ser-Asn²⁰-Ala-Ala-Glu-Asp²⁵-Asp-Pro-Pro-Thr-Val³⁰-Glu-Leu-Gln-Gly³⁵-Leu-Val-Pro-Arg-OH

II. フィブリノーゲンの限定水解について

以上の事実より、フィブリノーゲン分子の表面には $A\alpha$ が配置されて、その内側に $B\beta$ および γ 鎖が位置されていると考えられる。また、 $A\alpha$ 鎖には微生物プロテアーゼによって水解され易い、構造的にルーズな領域の存在が示唆される。更にこの $A\alpha$ 鎖はクロット形成には極めて重要な役目を果しており、その C 末部分にはクロスリンク形成に關与する部分の存在が強く示唆された。

血液凝固の際には、凝固系第Ⅱ因子すなわちトロンビンによってフィブリノーゲンからフィブリンへと変換したのち、生成したフィブリンゲルが凝固系第Ⅲ因子の作用をうけることによって cross-link されたフィブリン塊を形成して、血液凝固の終結をみる。第Ⅲ因子は血中では不活性の前駆体

として存在し、プロトロンビンがトロンビンに活性化されるとこのトロンビンによって第ⅩⅢ因子も活性化され、トランスグルタミナーゼ作用をもつようになり、その際活性化にともなうペプチドの遊離がおきる。すなわちトロンビンはフィブリノーゲン→フィブリン変換をおこす作用と第ⅩⅢ因子の活性化を行う2つの作用をもつことになる。

中村はウシ血液の第ⅩⅢ因子がトロンビンで活性化をうけるときの活性化ペプチドを分離し、それがN-アセチルセリンをアミノ末端とする37個のアミノ酸からなるものであることを決定した。たまたま外国においても同時にヒトのものについて行われ、ほぼ同時に発表されたので、両者の比較ができ、ヒトとウシとでは5個のアミノ酸の入れ替りがあり、かつヒトのものではアミノ酸1残基の欠けていることが分った。

また中村はウシのフィブリノーゲンに種々のプロテイナーゼを働かせ、そのときの切断される様子からフィブリノーゲンの構造のあらましの姿をさぐろうとし、A α 鎖のフィブリノペプチドA部分の全部をふくむペプチドが遊離されると、フィブリンへの変換のおきにくいことをはじめ、カルボキシル末端部では一般に α 鎖、 β 鎖、 γ 鎖の順にプロテイナーゼで分解され、 α 鎖がもっとも外側に γ 鎖がもっとも内側に位置すると推定した。このことは血中におけるフィブリノーゲンの代謝回転や血管でのいわゆるパラコアグレーション(消費性凝固障害)などを考えるときのよい参考になろう。

以上の研究は血液凝固における2-3の問題で重要な知見を与えた。よって本論文は理学博士の学位論文として十分な価値があるものと認める。