血栓溶解機序*

青 木 延 雄**

血栓の溶解は、血管の疎通性を保つための生理的な現象であり、顆粒球のプロテアーゼや貪食作用によるものと、プラズミノゲン・プラズミン系によるものとがある。現在では、後者が血栓溶解機序の主要なものとみなされている。プラズミノゲンはプラズミノゲン活性化酵素（アクチベーター）により活性化されて、プラズミンになる。プラズミンはフィブリンに親和性の高い蛋白分解酵素でフィブリンをかなり選択的に分解する。生体内で血栓溶解に最も重要な働きをしているプラズミノゲン活性化酵素は、血管内皮細胞において産生され循環血中に遊離して来る血管壁（プラズミノゲン）アクチベーターである。血管壁アクチベーターの産生と遊離は、トロンビンによって刺激され亢進する。血管壁アクチベーターは、血中に遊離しても、通常は、血流によってうすめられ、また、網内系細胞にて速やかに処理されるため、プラズミノゲンを有効的に活性化することはない。しかし、フィブリンが析出すると、フィブリンに血管壁アクチベーターはプラズミノゲンと共に吸着され、フィブリン上にアクチベーターとプラズミノゲンは濃縮局在化され、フィブリン上でプラズミノゲンの活性化が起きる。フィブリン上で生じたプラズミンは直ちにフィブリンを分解するように働く。このように、フィブリンという固相の上で生理的な有効な線溶現象が進行することは注目すべきで、フィブリン上以外でのいわば液相でのプラズミノゲンの活性化（たとえば、ウロキナ

ーゼのごときフィブリンに親和性のないアクチベーターの投与による活性化）は、線溶には効果的には働かない。血管壁アクチベーターによるフィブリン上でのプラズミノゲンの活性化反応が円滑に進むと、生体内にできた血栓は簡単に溶解し、特に血管損傷部位にできた止血のための血栓（止血栓）も容易に崩壊するため出血傾向を呈することになる。そのため、この血栓溶解機序に歯止めをかける線溶の阻止因子が生体内には存在する^{1,2)}。それは、 α_2 -plasmin inhibitor と称するプロテアーゼ阻止因子で、本インヒビターは、プラズミン活性を速やかに中和するのみならず、プラズミノゲンのフィブリンへの吸着を阻害し、かつ、凝固時にフィブリン分子に架橋結合してフィブリンにプラズミンへの抵抗性を与える³⁾等の複数の働きで、有効的に線溶に歯止めをかけている。これらのことは、先天性 α_2 -plasmin inhibitor 欠損症の観察によって確かめられた^{1,2)}。すなわち、患者の血液は、試験管内で正常と同様に凝固するが、数時間後には、線溶に対する効果的な阻止機構を欠如するため、凝塊は自然に溶解する。その際、プラズミノゲンのわずか 10% 以下が、活性化されるのみである²⁾。また、この凝塊の溶解は、精製 α_2 -plasmin inhibitor を採血直後に血液に添加することにより完全に阻止できる¹⁾。患者の重篤な出血傾向は、血管修復以前に止血栓が溶解してしまうためであると説明される^{1,2)}。以上のことより、血栓溶解機序を支配している因子は、主として血管壁プラズミノゲン活性化酵素（アクチベーター）の産生と遊離と、 α_2 -plasmin inhibitor の血中レベルであると考えられる。

* 1981年5月、第13回日本動脈硬化学会において発表

** 自治医科大学・血液医学研究部門

文 献

- 1) Aoki, N. et al.: J. Clin. Invest., **63**: 877-884 (1979).
- 2) Aoki, N. et al.: Blood, **55**: 483-488 (1980).
- 3) Sakata, Y. and Aoki, N.: J. Clin. Invest., **65**: 290-297 (1980).

Summary

Mechanism of Thrombolysis

Nobuo AOKI

Institute of Hematology and Department of Medicine, Jichi Medical School

The physiological mechanisms of fibrinolysis are regulated by vascular plasminogen activator and α_2 -plasmin inhibitor. The vascular plasminogen activator and plasminogen are adsorbed to fibrin, and plasminogen activation takes place on the surface of fibrin. This efficient mechanism of fibrinolysis is inhibited by α_2 -plasmin inhibitor which interferes with the adsorption of plas-

minogen to fibrin. The blood level of α_2 -plasmin inhibitor as well as the production and release of vascular plasminogen activator from blood vessels take determinant roles in the whole process of physiological fibrinolysis.

Key words: Vascular plasminogen activator, α_2 -plasmin inhibitor, Thrombolysis.