◆特集 先天性血小板機能異常症◆

血小板無力症

富山佳昭

Glanzmann thrombasthenia

Yoshiaki TOMIYAMA

富山佳昭

大阪大学大学院血液・腫瘍内科講師

1981年：大阪大学医学部卒業

1989-1991年：アメリカ南東ウィスコンシン血液センター留学

1993年：大阪大学医学部第二内科助手

1997年：同 講師

2004年より現職

Key words: Glanzmann thrombasthenia, GPIIb-IIIa, mutation, integrin, signaling

1. はじめに

血小板無力症 (Glanzmann thrombasthenia) は、1918年にスイスの Glanzmann 博士により血小板数が正常で血餅退縮能に異常を伴う出血性疾患群として初めて報告された。発表当初の論文では必ずしも現在の血小板無力症のみを記載しているわけではなく種々の先天性血小板機能異常症を含んでいたが、1960年代になりフランスの Caen らの詳細な解析により現在の血小板無力症の臨床像が確立された。血小板無力症はその名前からも明らかのように、代表的な先天性血小板機能異常症であり、本邦においては少なくとも192例が確認されており先天性血小板機能異常症のなかで最も頻度が高い疾患である。その分子異常は血小板インテグリン $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb-IIIa) の量的もしくは質的異常に起因することが明らかにされている¹⁾⁻³⁾。本項では血小板無力症の臨床像とその分子病態を含め概説する。

2. 症状および検査所見

本症の主症状は、幼少時より紫斑、鼻出血、

歯肉出血などの皮膚粘膜出血を繰り返し、重篤な症例では消化管出血も認める。また女性では過多月経がほぼ全例で認められる¹⁾。筆者らは、腹痛にて急性虫垂炎疑いとの診断にて緊急手術を受けた症例を経験しているが、腹痛の原因は排卵時における卵巣出血に伴う血腫であった。一方、血友病などの凝固系の異常で認められる関節内出血や筋肉内出血は一般には認めない。幼少時期の鼻出血や消化管出血ではしばしば輸血を必要とするが、一般的には成人になるに従い出血症状は軽減していく。

検査成績では、出血時間は著明に延長し、血小板凝集検査において、ADP、コラーゲン、エピネフリンなどで惹起されるフィブリノーゲン (Fg) 依存性の血小板凝集がすべて欠如する (図1)。一方、抗生物質であるリストセチンは非生理的な血小板凝集惹起物質であり他のアゴニストとは異なり GPIIb と von Willebrand 因子 (VWF) 依存性の血小板凝集を惹起するため、GPIIb-IX-V 異常症である Bernard-Soulier 症候群ではリストセチン凝集は欠如し、血小板無力症では惹起されるが、最大限の凝集には $\alpha_{IIb}\beta_3$ が必要であるため、その凝集曲線は正常コントロールと較べ若干障害されている (図1)。さ

大阪大学大学院医学系研究科 分子病態内科学 (血液・腫瘍内科) [〒565-0871 吹田市山田丘2-2, C9]

Department of Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine [C9, 2-2, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan]

Tel: 06-6879-3871 Fax: 06-6879-3879 e-mail: yoshi@hp-blood.med.osaka-u.ac.jp

図1 血小板無力症および Bernard-Soulier 症候群における血小板凝集能異常

血小板無力症では、ADP、エピネフリン、コラーゲン、トロンビン（成績示さず）などほとんどすべてのアドニストで惹起される血小板凝集が欠如し、この異常はコントロール血小板に RGD ペプチドを添加することにより再現することができる。

らに $\alpha_{Ib}\beta_3$ が高度に欠損するタイプ I 血小板無力症（後述）では血餅退縮が欠如するが、このことは血餅退縮にはフィブリンと $\alpha_{Ib}\beta_3$ との結合が必須であることを示している¹⁾。

流動条件下における血栓形成実験さらには生体における止血栓や病的血栓において、血小板膜糖蛋白 GPIIb-IX と $\alpha_{Ib}\beta_3$ を介する細胞接着が極めて重要な役割を果たしてしていることが明らかにされている⁴⁾。血小板無力症の血小板では、血小板粘着後の扁平、伸展化が低下しており、さらには血小板凝集塊形成が欠如することが最も特徴的な所見として挙げられる⁵⁾。

以上のように、 $\alpha_{Ib}\beta_3$ は血小板と血小板の細胞間接着現象である血小板凝集に必要不可欠な分子であり、そのため血小板無力症では血栓が増大することが著しく障害されている。

3. インテグリン $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb-IIIa) の構造

インテグリンは細胞—細胞あるいは細胞—細胞外マトリックスの接着を司る主要な細胞上の

接着レセプターファミリーである⁶⁾。 $\alpha_{Ib}\beta_3$ は血小板/巨核球系に特異的に発現しているインテグリンであり、 β_3 インテグリンに分類されるが、 β_3 インテグリンサブファミリーには $\alpha_{Ib}\beta_3$ と $\alpha_V\beta_3$ が存在している⁷⁾。 $\alpha_{Ib}\beta_3$ は血小板に存在する最も豊富な接着レセプターであり、血小板あたり約 80,000 分子存在する。 $\alpha_{Ib}\beta_3$ は生理的な Fg および VWF のレセプターとして機能し、 $\alpha_{Ib}\beta_3$ とこれらの接着性蛋白との結合の一部はリガンド側に存在する Arg-Gly-Asp (RGD) 配列を介していることが明らかにされている⁶⁾。このことは正常血小板に Arg-Gly-Asp-Trp (RGDW) ペプチドを添加すると血小板無力症と同一の機能異常を誘導しうることからも理解できる (図 1)。

インテグリンの立体構造は長い間不明であったが 2001 年に $\alpha_V\beta_3$ の構造が⁸⁾、2004 年に $\alpha_{Ib}\beta_3$ の構造が明らかにされた⁹⁾。 α_{Ib} と β_3 は 1:1 の比率で Ca イオン依存性の複合体を形成しており、 α_{Ib} は 1,008 個のアミノ酸残基（約 140kDa）、 β_3 は 762 アミノ酸残基（約 90kDa）

図2 $\alpha_{IIb}\beta_3$ の構造

α_{IIb} と β_3 は Ca イオン依存性に 1:1 の複合体を形成している。 α_{IIb} の β -プロペラドメインと β_3 の I-like ドメインが球状の頭部を形成し、この部分がリガンド結合部位として機能する（文献 8 より引用し改変）。

よりなる I 型膜蛋白である。いずれのサブユニットもそのほとんどが細胞外領域から構成されており、細胞内領域は短くそれぞれ α_{IIb} が 20 残基、 β_3 が 47 残基より構成されているのみであり、キナーゼドメインは存在しない。 α_{IIb} は N 末端約 450 残基が β -プロペラドメインを形成し、それに引き続き Thigh（太股の意）ドメイン、Calf-1（ふくらはぎの意）ドメイン、Calf-2 ドメインより構成される。 β_3 の N 末端は PSI（plexins, semaphorins and integrins）ドメインを形成し、それに引き続き Hybrid ドメイン、そして I（Inserted）-like ドメインが Hybrid ドメインに挿入された形で存在し、EGF（epidermal growth factor）-1, EGF-2, EGF-3, EGF-4, β -tail ドメインより成り立っている（図 2）。 α_{IIb} の β -プロペラドメインは β_3 の I-like ドメインと共に球状の頭部を形成し、この部分がリガ

ンド結合部位として機能している（後述）。

4. 血小板無力症の分子異常

血小板無力症は常染色体劣性遺伝形式をとる。血小板無力症は $\alpha_{IIb}\beta_3$ の量的異常と質的異常（variant 型）に分類することができる。量的異常はさらに便宜上 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 量が正常の 5% 以下に著減しているタイプ I と $\alpha_{IIb}\beta_3$ 量が正常の 10～20% 存在するタイプ II に分類される（図 3）¹⁾。タイプ I では血餅退縮は欠如し血小板内フィブリノーゲンが著減しているが、タイプ II では血餅退縮や血小板フィブリノーゲン量はほぼ正常に近い。しかしながら、残存する $\alpha_{IIb}\beta_3$ 量と臨床症状との相関は明らかではない。本疾患は常染色体劣性遺伝形式であり患者の両親は異常遺伝子と正常遺伝子のヘテロ接合体であるた

図3 血小板無力症の分類

血小板無力症は $\alpha_{Ib}\beta_3$ の量的異常と質的異常 (variant 型) に分類することができる。リガンド結合部位に障害を有する variant 型では、OP-G2 などのリガンド類似抗体の結合が障害されることより同定可能である。図に代表的なフローサイトメーターでの成績を示している。

め、 $\alpha_{Ib}\beta_3$ 量は正常に比べ約 50% に減少している。しかし患者の両親には出血傾向を認めず、また血小板凝集能検査でも異常を認めないため、正常な血小板機能発現には 50% の $\alpha_{Ib}\beta_3$ 発現で充分であると考えられる。従って 50% 以上の $\alpha_{Ib}\beta_3$ 発現があるにも拘わらず血小板無力症の病態を呈する場合は、その機能異常 (variant 型) が考えられる。リガンド結合部位に障害を有する variant 型では、OP-G2 などのリガンド類似抗体の結合が障害されることより同定可能である (図 3)。

$\alpha_{Ib}\beta_3$ の量的異常に起因する血小板無力症の遺伝子異常を明らかにすることは、 $\alpha_{Ib}\beta_3$ の発現に関わる重要な部位を同定する上で重要であり、一方、質的異常 (variant 型) の血小板無力症の解析からは、 $\alpha_{Ib}\beta_3$ のリガンド結合部位を含めた機能発現に重要な部位の同定に極めて重要である。

1) $\alpha_{Ib}\beta_3$ の量的異常

α_{Ib} と β_3 はそれぞれ異なる遺伝子産物であり、どちらも染色体 17q21-22 に存在するが、 β_3 遺伝子は α_{Ib} 遺伝子の 365kb 以上離れた上流に位置することが示されている。血小板無力症では α_{Ib} および β_3 の両者が著減するが、 $\alpha_{Ib}\beta_3$ が巨核球で生合成され細胞表面に発現するためには小胞体 (ER) で α_{Ib} の前駆体 (pro α_{Ib}) と β_3 が安定な複合体を形成することが必要であり、 α_{Ib} 鎖もしくは β_3 鎖のどちらか一方に異常があり安定な複合体が形成できないと $\alpha_{Ib}\beta_3$ は Golgi 装置に移行することなく、早期に分解されることが明らかにされた¹⁰⁾。つまり、どちらか一方の遺伝子異常により α_{Ib} および β_3 の両者が欠損するようになるわけである。現在までに約 70 種類以上の血小板無力症の遺伝子異常が明らかにされており、その異常は多岐にわたるが大部分は点突然変異やそれによるスプライシング異常、数十 bp の欠失や挿入である¹¹⁾⁻¹³⁾。

図4 $\alpha_{IIb}\beta_3$ の機能発現過程

$\alpha_{IIb}\beta_3$ は通常、非活性化状態にあり Fg などのリガンドを結合しない。アゴニスト刺激により生じた inside-out シグナルにより $\alpha_{IIb}\beta_3$ が構造変化し活性化型となりリガンドを結合するようになる。リガンドが結合すると $\alpha_{IIb}\beta_3$ はさらに構造を変化させるとともに、細胞内への outside-in シグナルを生じ、血小板の扁平、伸展化や血餅退縮を生じると考えられる。

血小板無力症の遺伝子異常のデータベースはニューヨークの Mount Sinai School of Medicine 内の <http://sinaicentral.mssm.edu/intranet/research/glanzmann/menu> にて検索することが可能である。特にミスセンス変異は $\alpha_{IIb}\beta_3$ の生合成過程に重要な部位を限定する上で貴重な情報を提供するが、 $\alpha_{IIb}\beta_3$ の生合成を障害するミスセンス変異は α_{IIb} の Ca イオン結合部位の近傍に多く検出され、この領域が α_{IIb} の生合成過程に重要であると考えられる¹²⁾。筆者らは本邦における血小板無力症を解析し、欧米例とは異なり β_3 の欠損例が少ないこと、 β_3 に比べ α_{IIb} の著減例が多いことを明らかにした¹⁴⁾。遺伝子解析の結果もこの成績と合致しており、 α_{IIb} 遺伝子に異常が存在することが多い¹²⁾。また、本邦例では異なる家系にも係わらず α_{IIb} の Gln747 → Pro 変異や exon 18 のスキップ、 β_3 の His280 → Pro 変異など同一の遺伝子異常が比較的高率に存在することが明らかされている^{12) 13)}。この成績は邦人の単民族性に起因すると考えられる。

2) $\alpha_{IIb}\beta_3$ の機能異常

a) $\alpha_{IIb}\beta_3$ の機能発現機構

血小板は $\alpha_{IIb}\beta_3$ を常に表面に発現しているにもかかわらず、正常血管内で凝集することはない。このことは、*in vitro* において非活性化状態の血小板が液相の Fg を結合できず、Fg 結合には ADP などのアゴニストで血小板を活性化させる必要があることと対応している。つまり、 $\alpha_{IIb}\beta_3$ は通常非活性化状態にあり、血小板活性化に伴うシグナル (inside-out シグナル) により非活性化型より活性化型に構造を変え、Fg や VWF 受容体として機能するわけである。最近、血栓形成過程において $\alpha_{IIb}\beta_3$ の構造は図4のようにダイナミックに変化しており血小板内外にさまざまなシグナルを伝達し、血小板機能を調節していることが明らかになってきた。 $\alpha_{IIb}\beta_3$ がそのレセプター機能を発現するためには 1) $\alpha_{IIb}\beta_3$ の活性化、2) Fg 結合、3) Fg 結合後の変化、の少なくとも 3 つの過程が必要であると考えられている^{15) 16)}。非活性化血小板上の $\alpha_{IIb}\beta_3$ は非活性化の状態にあり可溶性 Fg を結合することはできない。アゴニストによる血小

図5 Variant 型血小板無力症における分子異常

現在までに明らかにされた variant 型血小板無力症の分子異常を示している。 α_{IIb} N 末端の β -プロペラドメイン、 β_3 N 末端の I-like ドメインが機能部位として重要である。また、 β_3 細胞内領域の変異により $\alpha_{IIb}\beta_3$ の活性化障害を生じることが明らかにされている。

板内から外への inside-out シグナルにより $\alpha_{IIb}\beta_3$ の機能部位が構造変化し ($\alpha_{IIb}\beta_3$ の活性化) Fg を結合するようになる。最近, Takagi らは構造生物学的手法を用いて活性化の有力なモデルとして機能部位であるインテグリン頭部が細胞膜の方へ折れ曲がっており, inside-out シグナルにより「ジャックナイフ」のように起き上がるとのモデルを示している¹⁷⁾。 $\alpha_{IIb}\beta_3$ は Fg 結合により, さらに構造変化し LIBS (ligand-induced binding sites) を発現するとともに血小板外から内への outside-in シグナルを生じ, Src や Syk, FAK などのチロシンキナーゼを活性化させアクチンなど細胞骨格蛋白の再構築をもたらす, 血小板の伸展や血小板凝集, 血餅退縮を引き起こすと考えられている。

上記の $\alpha_{IIb}\beta_3$ の機能発現過程における障害として以下の異常が明らかにされている。

b) リガンド結合部位の障害

$\alpha_{IIb}\beta_3$ のリガンド結合部位は α_{IIb} の β -プロペ

ラドメインと β_3 の I-like ドメインにより構成されており, 球状の頭部を形成している。これらの機能部位の解析に, variant 型血小板無力症の解析結果は極めて重要な情報を提供しうる。

β -プロペラドメインは, α 鎖の N 末端部分に存在しアミノ酸約 60 残基よりなる 7 回の繰り返し構造 (W1 ~ W7) により構成されている。 α_2 , α_L , α_M など約半数のインテグリン α 鎖では, β -プロペラドメインの 2 番目 (W2) と 3 番目 (W3) の繰り返し構造の間に I (Inserted) ドメインが存在しリガンド結合部位として機能している¹⁸⁾。一方, α_{IIb} や α_5 などでは I ドメインは存在せず, β -プロペラドメインそのものが機能部位として働いている¹⁹⁾。筆者らは α_{IIb} の変異による variant 型血小板無力症を初めて明らかにしたが, この症例 (KO) では N 末端部分の 160 番 Phe と 161 番 Ser の間に 2 アミノ酸 (Arg-Thr) が挿入されていた。この部位は β プロペラ構造の W3 の 4-1 ループに対

応し、さらにこのループのアミノ酸残基の alanine への変異実験にて 163 番の Asp がリガンド結合部位の一つとして重要であると考えられた²⁰⁾。また、 $\alpha_{\text{Ib}}\beta_3$ の発現異常を伴う血小板無力症において W3 の 4-1 ループの Tyr143 → His 変異や Pro145 → Ala 変異, W3 の 2-3 ループの Leu183 → Pro 変異により $\alpha_{\text{Ib}}\beta_3$ の機能も障害されることが示されている (図 5)²¹⁻²³⁾。

α 鎖の I ドメインは低分子 G-タンパクなどと同種の立体構造 (Rossmann-fold) をとり、そこに存在する MIDAS モチーフ (metal ion-dependent adhesion site) がリガンド結合に重要であることが明らかにされているが¹⁸⁾, β_3 には I ドメインに相同性の高い I-like ドメインが存在し、このドメインが β_3 の機能部位として働く²⁴⁾。事実, variant 型血小板無力症の解析にて 119 番の Asp の Tyr への変異や 214 番の Arg の Trp や Gln への変異にて $\alpha_{\text{Ib}}\beta_3$ のリガンド結合能が失われることが示されている¹¹⁾¹²⁾。

以上のようにインテグリンの α 鎖および β 鎖にリガンド結合部位が存在するが、これらのリガンド結合部位は α 鎖と β 鎖の接合部位において一つの機能部位として働いており, RGD リガンドにおいて R (Arg) の側鎖が α 鎖の β -プロペラドメインと, D (Asp) の側鎖が β 鎖の I-like ドメインの MIDAS モチーフと結合することが明らかにされた²⁴⁾。

c) $\alpha_{\text{Ib}}\beta_3$ 活性化の障害

$\alpha_{\text{Ib}}\beta_3$ の活性化はアゴニストによる inside-out シグナルにより調節されている。Variant 型血小板無力症の解析にて β_3 の細胞内領域において 752 番 Ser の Pro への変異を有する例や β_3 が 724 番目で truncate される variant 型が同定された²⁵⁾²⁶⁾。これらの変異では, RGD ペプチドなどとの結合性は保たれているが, $\alpha_{\text{Ib}}\beta_3$ がアゴニストの inside-out シグナルに不応性になることが明らかにされた。一方, これらの変異により $\alpha_{\text{Ib}}\beta_3$ 依存性の細胞の扁平, 伸展化など outside-in シグナルも障害されることが示さ

れている²⁵⁾²⁷⁾。このように, β_3 (ならびに α_{Ib}) の細胞内領域を介して inside-out シグナルが $\alpha_{\text{Ib}}\beta_3$ を活性化させるが, その詳細は依然不明な点が多い。最近になり, inside-out シグナルの伝達分子としてタリンと β_3 の細胞内領域の結合がインテグリン活性化の最終段階を制御していることが明らかにされた²⁸⁾。また, 筆者らは $\alpha_{\text{Ib}}\beta_3$ が正常であるにもかかわらず variant 型血小板無力症類似の病態を呈する症例を見いだしており, 本例では $\alpha_{\text{Ib}}\beta_3$ 活性化の inside-out シグナルそのものに障害があると考えられる²⁹⁾。

治 療

血小板無力症の治療は, 皮膚粘膜の小出血に関しては局所の処置およびトロンビン局所用や抗線溶剤などにて対応可能である。しかしながら, 重篤な出血や外科手術においては血小板輸血が現在のところ唯一の治療法である。また, リコンビナント活性型血液凝固第 VII 因子 (FVIIa) 製剤が有効性であるとの報告も散見される³⁰⁾。リコンビナント FVIIa は 2004 年にヨーロッパにおいて「血小板輸血不応性となった血小板無力症の患者における止血管理」に対して適応の承認を受けたところであり, 本邦においてはインヒビターを有する血友病 A または血友病 B にのみ適応があり, 血小板無力症は現在のところ保険適応外である。

5. 今後の展望

インテグリン $\alpha_{\text{Ib}}\beta_3$ は血小板無力症の臨床像より止血・血栓の中核を担う接着レセプターであり, c7E3 Fab (abciximab; ReoProTM) で代表されるように $\alpha_{\text{Ib}}\beta_3$ を分子標的とした治療により, PTCA 術後の冠動脈の急性再狭窄さらには術後 6 カ月間における再狭窄が有意に抑制されるなど良好な成績が得られている³¹⁾。血小板無力症の分子異常を含めた $\alpha_{\text{Ib}}\beta_3$ の機能発現機

構の詳細な解析は、 $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ のより良い制御法の開発に寄与するもの確信する。

文 献

- George JN, Caen JP, Nurden AT: Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood* **75** : 1383-1395, 1990
- Nurden AT: Inherited abnormalities of platelets. *Thromb Haemost* **82** : 468-480, 1999
- 富山佳昭: 先天性血小板機能異常症の遺伝子解析. 日本内科学会雑誌 **89** : 41-47, 2000
- Savage B, Almus-Jacobs F, Ruggeri ZM: Specific synergy of multiple substrate-receptor interactions in platelet thrombus formation under flow. *Cell* **94** : 657-666, 1998
- Tsuji S, Sugimoto M, Miyata S, Kuwahara M, Kinoshita S, Yoshioka A: Real-time analysis of mural thrombus formation in various platelet aggregation disorders: distinct shear-dependent roles of platelet receptors and adhesive proteins under flow. *Blood* **94** : 968-975, 1999
- Hynes RO: Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* **69** : 11-25, 1992
- Shattil SJ: Function and regulation of the β_3 integrins in hemostasis and vascular biology. *Thromb Haemost* **74** : 149-155, 1995
- Xiong JP, Stehle T, Diefenbach B, Zhang R, Dunker R, Scott DL, Joachimiak A, Goodman SL, Arnaout MA: Crystal structure of the extracellular segment of integrin $\alpha_v\beta_3$. *Science* **294** : 339-345, 2001
- Xiao T, Takagi J, Collier BS, Wang JH, Springer TA: Structural basis for allostery in integrins and binding to fibrinogen-mimetic therapeutics. *Nature* **432** : 59-67, 2004
- O'Toole TE, Loftus JC, Plow EF, Glass AA, Harper JR, Ginsberg MH: Efficient surface expression of platelet GPIIb-IIIa requires both subunits. *Blood* **74** : 14-18, 1989
- French DL, Collier BS: Hematologically important mutations: Glanzmann thrombasthenia. *Blood Cell Mo Dis* **23** : 39-51, 1997
- Tomiyama Y: Glanzmann thrombasthenia: integrin $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ deficiency. *Int J Hematol* **72** : 448-454, 2000
- 安保浩伸, 半田 誠: 本邦における血小板無力症の遺伝子変異. 日本血栓止血学会誌 **10** : 243-250, 1999
- Tomiyama Y, Kashiwagi H, Kosugi S, Shiraga M, Kinoshita S, Kanayama Y, Kurata Y, Matsuzawa Y: Demonstration of a marked reduction in the amount of GPIIb in most type II patients with Glanzmann's thrombasthenia. *Br J Haematol* **87** : 119-124, 1994
- Shattil SJ, Kashiwagi H, Pampori N: Integrin signaling: the platelet paradigm. *Blood* **91** : 2645-2657, 1998
- Shattil SJ, Newman PJ: Integrins: dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets. *Blood* **104** : 1606-1615, 2004
- Takagi J, Petre BM, Walz T, Springer TA: Global conformational rearrangements in integrin extracellular domains in outside-in and inside-out signaling. *Cell* **110** : 599-511, 2002
- Lee JO, Rieu P, Arnaout MA, Liddington R: Crystal structure of the A domain from the α subunit of integrin CR3 (CD11b/CD18). *Cell* **80** : 631-638, 1995
- Springer TA: Folding of the N-terminal, ligand-binding region of integrin α -subunits into a β -propeller domain. *Proc Natl Acad Sci USA* **94** : 65-72, 1997
- Honda S, Tomiyama Y, Shiraga M, Tadokoro S, Takamatsu J, Saito H, Kurata Y, Matsuzawa Y: A two-amino acid insertion in the Cys146-Cys167 loop of the α_{IIb} subunit is associated with a variant of Glanzmann thrombasthenia: critical role of Asp163 in ligand binding. *J Clin Invest* **102** : 1183-1192, 1998
- Kiyoi T, Tomiyama Y, Honda S, Tadokoro S, Arai M, Kashiwagi H, Kosugi S, Kato H, Kurata Y, Matsuzawa Y: A naturally occurring Tyr143His α_{IIb} mutation abolishes $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ function for soluble ligands but retains its ability for mediating cell adhesion and clot retraction: comparison with other mutations causing ligand-binding defects. *Blood* **101** : 3485-3491, 2003
- Basani RB, French DL, Vilaire G, Brown DL, Chen F, Collier BS, Derrick JM, Gartner TK, Bennett JS, Poncz M: A naturally occurring mutation near the amino terminus of α_{IIb} defines a new region involved in ligand binding to $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$. *Blood* **95** : 180-188, 2000
- Grimaldi CM, Chen F, Wu C, Weiss HJ, Collier BS, French DL: Glycoprotein IIb Leu214Pro mutation produced Glanzmann thrombasthenia with both quantitative and qualitative abnormalities in GPIIb/IIIa. *Blood* **91** : 1562-1571, 1998
- Xiong JP, Stehle T, Zhang R, Joachimiak A, Frech M, Goodman SL, Arnaout MA: Crystal structure of the extracellular segment of integrin $\alpha_v\beta_3$ in complex with an Arg-Gly-Asp ligand. *Science* **296** : 151-155, 2002
- Chen Y-P, Djaffar I, Pidard D, Steiner B, Cieutat AM, Caen JP, Rosa JP: Ser752 $\rightarrow$ P mutation in the cytoplasmic domain of integrin β_3 subunit and defective activation of platelet integrin $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ (glycoprotein IIb-IIIa) in a variant of Glanzmann thrombasthenia. *Proc Natl Acad Sci USA* **89** : 10169-10173, 1992
- Wang R, Shattil SJ, Ambruso DR, Newman PJ: Truncation of the cytoplasmic domain of β_3 in a variant form of Glanzmann thrombasthenia abrogates signaling through the integrin $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$. *J Clin Invest* **100** : 2393-2403, 1997
- Chen Y-P, O'Toole TE, Ylanne J, Rosa JP, Ginsberg MH: A point mutation in the integrin β_3 cytoplasmic domain (S752 $\rightarrow$ P) impairs bidirectional signaling through $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ (platelet glycoprotein IIb-IIIa). *Blood* **84** : 1857-1865, 1994
- Tadokoro S, Shattil SJ, Eto K, Tai V, Liddington RC, de Pereda JM, Ginsberg MH, Calderwood DA: Talin binding to integrin β tails: a final common step in integrin activation. *Science* **302** : 103-106, 2003
- Tomiyama Y, Shiraga M, Kinoshita S, Ambo H, Kurata Y, Matsuzawa Y, Kunicki TJ: A Glanzmann thrombasthenia-like phenotype caused by a defect in inside-out signaling through the integrin $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$. *Thromb Haemost* **80** : 735-742, 1998
- Bellucci S, Caen J: Molecular basis of Glanzmann's Thrombasthenia and current strategies in treatment. *Blood Rev* **16** : 193-202, 2002
- Topol EJ, Byzova TV, Plow EF: Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* **353** : 227-231, 1999