動脈壁凝固線溶能にかんする研究

第 I 編 Vasculokinase 様物質について

新潟大学医学部松岡内科 (指導 松岡松三教授)

大 石 正 晃

STUDIES ON THE COAGULATION AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF THE HUMAN AORTA I. VASCULOKINASE LIKE SUBSTANCE IN THE AORTA

Masaaki OISHI

The First Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Niigata

(Director: Prof. M. Matsuoka)

概要 動脈壁の凝固能を測定し、血栓形成への関与ならびに動脈硬化症との関連につき、種々検索した。新鮮剖検例より得た大動脈壁を $1/10$ MpH 4.6のacetate bufferとともにhomogenizeし、凍結融解操作を行なつて得た抽出液には、Caの存在のもとにフィブリノーゲンをフィブリンに転化せしめるvasculokinase様物質の存在することが証明された。この物質は疾患別による有意差は認められなかつたが、高令者で活性が上昇する傾向を示し、粥状硬化の強いものほど活性の増強が認められ、硬化度と活性度で密接な相関関係が証明された。次に抽出液中の各凝固因子を検索し、プロトロンビン、第V、第VIII因子複合体、血小板第3因子様作用の存在が認められ、これらの因子とvasculokinase様活性物質との相関が考えられた。以上のことより動脈硬化とvasculokinase様活性物質とは密接な関係があり、動脈硬化の発生原因として重要な意義を持ちうるものと推論された。

I. 緒 言

動脈硬化症の発生因子については、従来いろいろ論議されているが、未だ一定の見解は得られていない。血漿の脂質組成の変化、脂質代謝異常などとともに、最近動脈壁自体の代謝異常による脂質浸潤説、さらにDuguid¹⁾による血栓原性説を始めとする血管壁の凝固線溶能についての研究が注目されて来た²⁾⁵⁾¹⁰⁾¹²⁾。

1959年Astrup²⁾が人間の動脈壁には組織トロンボプラスチン活性と組織アクチベーターが認められ、組織トロンボプラスチン活性は内膜に最も強く、中膜・外膜の順に活性低下し、これと反対に

組織アクチベーターは外膜・中膜・内膜の順で、内膜にはほとんど活性が認められないと報告し、各方面でこの種の研究が追試されている。

Stevenson¹⁰⁾らは血小板第3因子様活性の存在を認め、粥状硬化の程度により一定の相関があると述べている。最近Murray¹²⁾¹³⁾、Johnson¹⁶⁾らは人間の大動脈にCaの存在においてフィブリノーゲンをフィブリンに転化せしめる物質があり、この物質を“vasculokinase”といい、しかも粥状硬化と密接な相関があると報告した。

著者は動脈壁抽出液に存在するvasculokinaseとして測定される凝固活性 (vasculokinase様物質) について検索し、その抽出液中の組織トロンボ

〔昭和44年2月10日受稿〕

ラスチン活性, 血小板第3因子様作用との関連, さらに動脈硬化性病変との関係について種々検索したので報告する.

II. 実験材料ならびに試薬

- 1) $1/10$ M pH 4.6酢酸緩衝液
- 2) フィブリノーゲン: ミドリ十字KK大阪製, 蒸留水にて 1,700mg/dlに溶解
- 3) 組織トロンボプラスチン・カルシウム液: DADE reagents co.—ミドリ十字KK 大阪, 活性トロンボプラスチンと同容の20mM CaCl_2 をあらかじめ混和した.
- 4) 硫酸バリウム: 関東化学試薬特級.
- 5) ベントナイト: 関東化学試薬一級.
- 6) 硫酸バリウム吸着血漿: 正常人蔘酸血漿 1 mlを 100mgにて吸着した.
- 7) ベントナイト吸着血漿: 正常人蔘酸血漿 1 mlを50mgにて吸着した.
- 8) トロンボプラスチン加血清: 組織トロンボプラスチンを加え, 採血後直ちに凝固させ, 室温で24時間放置後分離し, 第VII因子源として用いた.
- 9) 第V因子欠乏血漿: Wolf法で正常人蔘酸血漿を 37°C に24時間放置して, プロトロンビン時間が60秒に延長したものをを用いた.
- 10) Bell-Alton液: 家兎脳を用い原法にしたがつて作製した.
- 11) セライト: Filter-Cel. 米国, Johns-Manvill社製.
- 12) カオリン: 関東化学試薬.

III. 実験方法

1) 大動脈抽出液作成法

死後12時間までの新鮮剖検例より得たウシ, ウマおよびヒトの胸部大動脈片を冷水で1時間水洗し, 周囲組織および附着血液を完全に除去したものを細分して, 同量の $1/10$ M pH4.6のacetate bufferとともに乳鉢で約15分 hand homogenizeし, そのhomogenateを 3,000rpm15分遠心沈殿して得た上清を抽出液とした.

2) vasculokinase様活性の測定法

Vasculokinase様活性は, フィブリノーゲン液に動脈抽出液と $1/10$ M CaCl_2 を加えたmixtureを, 恒温槽内で 37°C にincubateして, 凝塊の形成されるまでの時間により測定するのであるが, Murrayらによる方法では, バラツキが多く, 必ずしも最適とはいえない. そこで以下の基礎的検討を行なった. フィブリノーゲンはミドリ十字のものを使用, 1,700mg/dlの濃度に溶解した. その各凝固因子を測定したところ, すべて1%以下で, このフィブリノーゲン液と CaCl_2 だけでは凝固せず, これら凝固因子によるcontaminationはないものとする. 大動脈片の水洗時間は30分, 1時間, 2時間, 3時間では凝塊形成時間に変化を与えず, 5時間で軽度延長, 24時間では凝塊は形成されなかつた. これは死後の, 経過による組織変化のためと考えられ, したがって附着血液を完全に除去し, しかも活性低下の軽度な1時間を水洗時間とした.

遠心沈殿では16,000rpm 1時間の高速遠心でも, 3,000rpm15分の場合と同様の結果を得た.

フィブリノーゲン量による凝塊形成時間の変動は, 図1のように0.1 ml, 0.4 ml, 0.5 mlでは凝固せず, 0.2 mlは変動しやすい. 抽出液ならびに CaCl_2 の量および濃度を種々変えて検索した結果, 1,700 mg/dl フィブリノーゲン液 0.3 mlに $1/10$ M CaCl_2 0.1 mlと抽出液 0.1 mlのreaction mixtureが最も短時間に凝塊が出現し, 再現性がある.

図1. Fibrinogen量の変動による凝塊形成時間

写真1. Grade 0

l: Hematoxylin-Eosin staining m: Elastic
van Gieson staining r: Sudan III staining

写真2. Grade I

写真3. Grade II

写真4. Grade III

写真5. Grade IV

るという結果を得たので、次のごとき方法で測定した。

フィブリノーゲン (1,700mg/dl)	0.3ml
CaCl ₂ (0.1M)	0.1ml
動脈抽出液	0.1ml

以上のmixtureを恒温槽内で、37°Cにincubateし、凝塊の形成時間を求めて、この時間の短いほど活性が強いものとした。

3) 抽出液中の各凝固因子の測定

松岡⁸⁾の方法にしたがつて、血漿中の凝固因子測定に準じて行ない、正常人血漿を100%とした稀釈曲線から活性を求めた。

プロトロンビン(松岡一段法)： 抽出液 0.1

mlにD A D E製 トロンボプラスチンCa溶液 0.2 mlを加え、フィブリン析出時間を測定した。プロトロンビン (owren法) : 抽出液を生理的食塩水で10倍に稀釈し測定した。第V因子 (Wolf変法), 第VII因子 (Bentonite法), トロンボプラスチン形成試験: incubation mixtureの5倍稀釈BaSO₄吸着血漿および10倍稀釈血清の代りに, 同稀釈の抽出液を用い, 抽出液中の第V, 第VIII因子と第IX, 第X因子の活性を推定した。血小板第3因子様活性⁹⁾ : トロンボプラスチン形成試験で, 血小板浮遊液の代りに抽出液を用いて測定した。組織トロンボプラスチン活性: 松岡一段法における家兎脳組織トロンボプラスチン液の代りに抽出液を用い, これを各種濃度に稀釈して, 正常人血漿プロトロンビン時間を求めた標準曲線によつて算出した。

4) 動脈硬化度の分類

大動脈切片の粥状硬化度はStevenson¹⁰⁾伊藤ら¹¹⁾²⁰⁾による肉眼的所見と, haematoxylin-eosin, van Gieson, sudan III染色により組織学的に検討し, 次のごとく分類した。

肉眼的所見	組織学的所見
0度: アテロームの認め(写真1)られない正常と思われるもの。	内膜に全く硬化性病変を認めないもの。
I度: わずかにアテローム斑の認められるもの。(写真2)	内膜に軽度の線維化が認められ, 中・外膜に変化をみないもの。
II度: ところどころにアテローム・プラークが散在しているもの。(写真3)	内膜に線維化が進み脂肪滴が認められるもの。
III度: ほとんどアテローム(写真4)ム・プラークで被われているもの。	内膜の線維化, 脂肪沈着が増加し, 中膜にも脂肪沈着が認められるもの。
IV度: 完全にアテローム(写真5)で被われて, しかもCa沈着および潰瘍化の認められるもの。	内膜の線維化, 脂肪沈着が高度となり, 中膜深層にも脂肪沈着が認められるもの。

5) 対象

成熟ウシ・ウマおよび昭和40年5月より41年1月まで, 本学病理学教室において剖検された25例で, いずれも死後12時間以内に大動脈片を切除したものである。年齢は生後40週より79才まで, 男

18例, 女7例である。

IV. 実験成績

1) Vasculokinase様物質の性状

Murray¹⁴⁾¹⁵⁾らは, vasculokinaseは, a) フィブリンノーゲンをフィブリンに転化せしめるのにCaの存在が必要である。b) antithrombinにより非活性化されない。c) トロンビンによるフィブリンのN-末端基はtyrosineとglycineであるが, vasculokinaseではphenylalanineである。としてトロンビンとは異なる物質であると報告している。著者の実験でも上記のごときmixtureで凝塊を生じ, CaCl₂を除くとclotはできず, CaCl₂の存在が必要であることがわかった。

内膜と外膜を分離して抽出し, 比較すると, 明らかに内膜に活性が高く, 他の組織, 脳・肝臓・腎臓について同様の方法で抽出検討してみたが, いずれもvasculokinase様活性は認められなかった。熱処理による活性度の変化は, 図2のごとく, 37°C30分でほとんど変化せず, 56°C10分, 100°C10分で完全に活性低下をきたした。吸着薬による影響は抽出液1 mlに対し, BaSO₄ 100mg, bentonite 50mg, celite50mg, Kaolin50mgで活性は失われた。

抽出液を生食水で稀釈した場合は, 1/10では変わらず, 1/100~1/1,000で徐々に活性低下し,

図2. vasculokinase様活性の熱・吸着薬および稀釈処置による変動

1/10,000で完全に活性は失われた。

2) 各種大動脈のvasculokinase様活性

剖検例より得たヒト胸部大動脈25例についての年齢、粥状硬化およびその抽出液の凝塊形成時間は、表1、2に示した。生後285日で肺炎で死亡した例では粥状硬化度0で、凝塊形成時間は24時間以上であつて、vasculokinase様活性はみられなかった。29才、女性の僧帽弁閉鎖不全症で死亡した例では硬化度0で、凝塊形成時間は24時間と低活性を示し、65才、男性、胃癌の例では粥状硬化

表1. 大動脈抽出液の凝塊形成時間 (I)

No.	name	age	sex	疾患名	粥状	凝塊形
					硬化	成時間
7	E.T.	0	M.	肺炎	0	×
137	O.M.	14	M	再生不良性貧血	0	6
233	K.K.	25	M	慢性腎炎	II	5
184	T.U.	27	F	肝性昏睡	0	17
197	H.T.	29	F	僧帽弁閉鎖不全症	0	24
111	I.Y.	32	F	慢性骨髄性白血病	0	4
142	T.H.	35	M	尿毒症	II	6
155	K.Y.	40	F	尿毒症	II	5
186	E.T.	44	F	重症筋無力症	I	9
180	A.S.	44	M	急性骨髄性白血病	0	4
164	N.K.	48	M	肝臓癌	I	4.5
141	W.K.	50	F	亜急性肝萎縮症	I	6
209	S.K.	50	M	慢性骨髄性白血病	I	6
17	S.Y.	52	M	胃癌	III	1.5
219	H.K.	54	M	胃癌	III	0.5

表2. 大動脈抽出液の凝塊形成時間 (II)

No.	name	age	sex	疾患名	粥状	凝塊形
					硬化	成時間
4	H.S.	57	M	肝臓癌	I	24
183	S.K.	57	M	胃癌	III	2.5
19	O.S.	58	M	胃癌	II	3
165	Y.K.	61	M	縦隔洞腫瘍	I	8
6	I.K.	63	M	急性骨髄性白血病	II	3.5
179	S.M.	63	F	胃潰瘍癌	IV	2
198	H.T.	65	M	胃癌	IV	0.5
121	M.Y.	66	M	脾臓癌	III	1.5
N-28	F.B.	70	M	脳軟化症	IV	5
173	A.K.	79	M	脳動脈血栓症	II	2
ウシ						24
ワフ						5

度IV度で凝塊形成時間も0.5時間と活性が高く、ウシでは24時間ウマは5時間であつた。

a) 疾患別によるvasculokinase様活性

図3のごとく、胃癌・胃潰瘍・脳血栓に高く、肝性昏睡、僧帽弁閉鎖不全症で低活性を示したが、胃癌の例は50才以上の高令者ばかりであり、硬化度も強く、後者は若年者であることなど考慮しなければならない。

b) 年齢別によるvasculokinase様活性

図4のごとく、0才では活性はみられず、29才の例では24時間と低活性であり、年齢とともに高活性が認められる傾向を示しているが、57才の例で24時間と低活性であるのは、粥状硬化度が年齢の割合に軽度であつたことが関係しているものと思われる。実際高令者群と若年者群にわけみると、50才まではすべて4時間以上で(平均9.3時間)、50才以上は30分から5時間(平均4.5時間)と短縮し、高令者に高活性が認められるようであるが、推計学的には相関は認められなかった。

c) 粥状硬化度とvasculokinase様活性

図5は硬化度に年齢を加味してプロットしたものであるが、0度およびI度のものはほぼ同様の傾向を示し、4時間から24時間と比較的低活性で、II度では2時間から6時間、III度になるとすべて2.5時間以下で最も高活性を示し、IV度の例では30分から5時間と、粥状硬化の程度により凝塊形成時間の短縮が認められた。

図3. 各疾患とvasculokinase様活性

推計学的に処理してみると、硬化の少ない0～I群と、強いII～IV群では、 $11.4 \pm 8.0h$ と $2.9 \pm 1.8h$ で明らかに有意の差が認められ、さらに相関係数 -0.60 と5%の危険率で密接な相関関係が認められた。

d) 動脈壁抽出液中の各凝固因子とvasculoki-

図4. Vasculokinase様活性の年齢による相違

図5. 粥状硬化度とvasculokinase様活性

表3. 動脈壁抽出液の各凝固因子とvasculokinase様活性

凝固因子	症例	ウマ	57yM 肝臓癌	79yM 脳血栓	66yM 肺臓癌	52yM 胃臓癌	65yM 胃臓癌
Quick		<1%	<1%	<1%	<1%	<1%	<1%
Prothrom.		4%	<1%	4.6%	9%	33%	11.5%
Factor V.		<1%	1%	30%	5%	7.8%	6.5%
Fact. VII. com		<1%	1%	<1%	<1%	3%	10%
T.G.T.	Pl.	<1%	<1%	<1%	<1%	2%	
	Ser.	<1%	1%	1.3%	1%	1%	
血小板第3因子様活性		<1%		54%	43%	34%	
トロンボプラスチン活性		10%			23%	18%	28%
凝塊形成時間		5hrs.	24hrs.	2hrs.	1.5hrs.	1.5hrs.	0.5hrs.

nase様活性

さきの実験によつて示された動脈壁の抽出液中に存在するvasculokinase様物質の凝固因子活性を検討した。成績は表3のごとく、凝塊形成時間が24時間でvasculokinase様活性の弱いものではプロトロンビン、第V因子は1%以下であるが、凝塊形成時間が30分～2時間と活性の高い例ではプロトロンビン 4.5～11.5%，第V因子 5～30%，第VII因子複合体 3～10%，さらに血小板第3因子様活性34～54%，家兎脳トロンボプラスチンと比較した組織トロンボプラスチン活性は18～28%と、いずれも高値を示し、動脈壁のvasculokinase様物質中には多くの凝固因子が含有されていることがわかつた。

V. 総括ならびに考案

Astrup²⁾らは動脈壁に組織トロンボプラスチン活性と組織アクチベーターの存在を指摘し、その後多くの同様の成績が報告されている。

Murray, Johnson¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾らは1962年、ヒトの動脈壁にCaの存在のもとにフィブリノーゲンをフィブリンに転化せしめる物質が存在し、これはトロンビンとは違つたもので、この物質をvasculokinaseといい、これが粥状硬化度と密接な関係があり、硬化の進んだものほど、活性が強いと報告している。すなわちMurray⁶⁾⁷⁾らは最初intra-vascular clotとextravascular clotはureaに対する態度が異なる点より、intra-vascular clotは従来いわれているthrombin-fibrinogen systemではなく、動脈壁にあるthrombin様作用(=vasculokinase)によるものと考え、いろいろ検索した結果、本活性は大動脈・上腸間膜動脈・膝窩動脈・下大静脈・総腸骨静脈・冠状動脈に存在し、心内膜・Willis動脈輪・内頸静脈には認められなかつたが、Willis動脈輪には動脈硬化が全然認められなかつたことは考慮されねばならないとしている。検索したvasculokinase活性の全平均と、動脈硬化のない血管のvasculokinase活性を比べると、後者の方に低く、平均動脈硬化度と、vasculokinase活性の認められない血管の動脈硬化度を比べると、前者の方が高

いことより、*vasculokinase*活性は動脈硬化性血管に高活性が認められるとし、本活性と粥状硬化度との間に密接な関係があるといつた。さらに生化学的に検索し、*vasculokinase*はheparinで一部中和されるが、antithrombinでは不活性化されず、熱には比較的弱く、Caは必要であるが、Na, Mg, Kでは活性化されない一種のproteinであると報告している。

これらのことから、著者は動脈壁に存すると考えられる*vasculokinase*様物質について測定法の検討と、硬化度との関連についていろいろ検索した。抽出は死後変化の比較的少ない死後12時間までの新鮮剖検例より得た動脈片を $1/10 M$ pH 4.6のacetate bufferとともにhomogenizeし、遠心して得た上清を抽出物とした。本活性を測定するreaction mixtureをMurrayらの原法にもとづきいろいろ検討した結果、フィブリノーゲンは0.3 ml, $1/10 M$ $CaCl_2$ 0.1 ml, 動脈抽出液 0.1 mlのmixtureが最も短時間に凝塊が出現し、再現性のあることがわかった。

上記mixtureで本活性を測定すると、明らかに動脈壁には*vasculokinase*様活性の存在が認められ、疾患別でみてみると胃癌例に高く、その他には有意の差は認められないが、胃癌の例は50才以上の高令者ばかりであり、動脈硬化の進んだものが多い点を考慮すれば、各疾患による*vasculokinase*様活性の差は特にないと推論される。年令別では、50才まではすべて4時間以上で、50才以上は30分から5時間と短縮し、高令者に高活性が認められる傾向を示した。

以上のことから、この粥状硬化の程度と*vasculokinase*様活性とはいかなる関係にあるのか検討した。Murrayらは粥状硬化の認められない群と全体の平均で*vasculokinase*活性を比較し、硬化のない群に活性が低値であることより、*vasculokinase*活性は硬化と関係があるだろうと推論している。著者はさらに厳密に硬化度を分類し、これによる*vasculokinase*様活性の関係を検討した。

硬化の少ない0～I群は $11.4 \pm 8.0 h$ で、II～

IV群は $2.9 \pm 1.8 h$ で、明らかに硬化群と非硬化群の間には有意の差が認められ、相関係数 -0.60 と*vasculokinase*様活性と粥状硬化度との間には密接な相関関係が認められた。これはMurrayらの成績と一致して動脈硬化を論ずる上に、非常に興味ある所見と考える。

次にこの動脈壁抽出液中に存在する*vasculokinase*様活性の凝固因子活性を検討し、凝塊形成時間が30分～2時間と凝固活性の高い例ではプロトロンビン、第V因子、血小板第3因子、組織トロンボプラスチン活性は高値を示し、動脈壁の*vasculokinase*様活性中には多くの凝固因子が含まれていることがわかった。前川、伊藤²⁰⁾らはヒト胸部大動脈壁中に強力な血小板第3因子活性があり、硬化性病変の進展に伴って上昇し、ヒト大動脈壁には第V、第VIII因子、プロトロンビン、フィブリノーゲンおよびトロンビン転化促進因子の存在を認めているが、著者もこれとほぼ一致した結果を得た。

ここでこれらの因子の由来について考えてみると、組織トロンボプラスチン活性、あるいは血小板第3因子様活性は多く組織中に存在するものであるからよいとして、その他の因子について考える必要がある。大動脈片を1時間水洗し、周囲組織および附着血液を除去しているので、血液中の因子のcontaminationはないものと考えられる。

そこで動脈壁と血液の関係をみると、動脈のvasa vasorumは外膜と中膜の $1/3$ に分布し、内膜と中膜の $2/3$ は直接血液からの拡散によつて栄養をうけているといわれている。したがつて血液蛋白を構成する凝固因子は拡散によつて動脈壁に滲透すると考えられ、これらの凝固因子は血液に由来すると推定される。

このように血中からの拡散によつて滲透した各種凝固因子が、血管壁中でなんらかの変化により*vasculokinase*様物質としてあらわれ、これがfibrinogenをfibrinに転化せしめ壁内血栓、壁血栓を形成し、ひいてはDuguid³⁴⁾のいう血栓原性説に立脚すれば、動脈硬化の発生原因に重要な意義をもつものと推論できる。

VI. 結 論

新鮮剖検例より得たウシ、ウマおよびヒト胸部大動脈25例について、その抽出液のvasculokinase様活性と、その中に含まれる各凝固因子・血小板第3因子様活性・組織トロンボプラスチン活性を検索し、次の結果を得た。

1) 新鮮動脈片をpH4.6, $\frac{1}{10}M$ acetate bufferとともにhomogenizeし、遠心沈殿して得た抽出液中にはCaの存在のもとにフィブリノーゲンをフィブリンに転化せしめるvasculokinase様活性の存在が認められた。

2) 本活性は56°C 10分加熱で大部分消失し、100°C 10分ではまったく活性を失い、硫酸バリウム、ベントナイト、セライト、カオリンなどの吸着薬によつて吸着され、稀釈により順次活性は低下して1/10,000で完全に消失した。

3) 疾患別では有意の差は認められず、年令別で高令者に活性が上昇する傾向を示した。

4) 粥状硬化の程度でみると、硬化の少ない0~I群は11.4±8.0hで、II~IV群は2.9±1.8hと硬化の強いものほど高活性が得られ、相関係数-0.60で硬化度と活性度で密接な相関関係が認められた。

5) 抽出液中の各凝固因子活性として、プロトロンビン、第V、第VII因子複合体、血小板第3因子様活性、組織トロンボプラスチン活性が認められ、これらが多いほどvasculokinase様活性は高値を示した。

以上の成績より動脈硬化とvasculokinase様活性物質とは密接な関係があり、動脈硬化の発生原因として重要な意義を持ちうるものと推論された。

文 献

- 1) Duguid, J.B.: Thrombosis as a factor in pathogenesis of aortic atherosclerosis. *J. Path. Bact.* 60: 57, 1948. —2) Astrup, J., Albrechtsen,

- O.K., Classen, M. and Rasmussen, J.: Thromboplastic and fibrinolytic activity of the human aorta. *Circulation Res.*, 7: 969, 1959. —3) Duguid, J.B.: Pathogenesis of atherosclerosis, *The Lancet*, 19: 925, 1949. —4) Duguid, J.B.: Mural thrombosis in arteries. *Brit. Med. Bull.* 11: 36, 1955. —5) Gore, I. and Stare, F.J.: Atherosclerosis and Thrombosis. *Circulation*, 25: 753, 1962. —6) Murray, M.: Observation on Intravascular Clots. Eighth Annual Symposium on Blood. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* 3: 15, 1959. —7) Murray, M.: The Solubility of Fibrin Clots of Diverse Origins in Urea. *Amer. J. clin. Path.* 33: 400, 1960. —8) 松岡松三: 血液凝固検査, 金原出版, 東京1965. —9) Biggs, R. and Macfarlane, R.G.: *Human blood coagulation and its Disorders*. 3rd Ed. Blackwell. Oxford, 1957. —10) Stevenson, T.D., Schrodt, G.R. and Reed, L.M.: The Coagulant Properties of Normal and Atherosclerotic Aortas. *Amer. J. Med. Sci.*, 241: 632, 1961. —11) 伊藤琢夫: 動脈壁Thromboplastic activityの研究, 日内会誌 53: 972, 1964. —12) Murray, M.: Vasculokinase, A New Factor in Blood Coagulation. *Abst. 9th Annual Sympo. on Blood Coag.* Detroit. Mich. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* 5: 604, 1961. —13) Murray, M.: Vasculokinase, A Clotting Substance from Arteries. *Amer. J. clin. Path.* 36: 500, 1961. —14) Murray, M.: Partial Purification of Vasculokinase. *Fed. Proc.* 20: 560, 1961. —15) Murray, M. and Chadwick, M.: Methods of Purification of Bovine Vasculokinase. *B. et B. Acta.* 58: 338, 1962. —16) Murray, M., Johnson, R.: The Distribution of Vasculokinase in Human Blood Vessels. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* 8: 96, 1962. —17) Murray, M.: The Distribution of Fibrinolytic and profibrinolytic Activity in Plasma of Patients with various Disease Entities. *Amer. J. clin. Path.*, 31: 107, 1959. —18) Murray, M. and Ghodes, P.: Role of Coagulase reacting Factor in the Activation of Fibrinogen. *J. Bact.* 78: 450, 1959. —19) Murray, M. and Ghodes, P.: Purification of Staphylococcal Coagulase. *Biochem. et Biophys. Acta*, 40: 518, 1960. —20) 前川正, 伊藤琢夫: 動脈壁内凝固因子活性よりみた動脈硬化, 脈管学 6: 37, 1966.