

α_2 -plasmin inhibitor (α_2 -PI) 欠損症

広 沢 信 作*

Deficiency of α_2 -plasmin Inhibitor

Shinsaku HIROSAWA*

Key words : α_2 -plasmin inhibitor, plasmin inhibitor, knockout mouse, fibrinolysis

1. 概念・歴史

線維素溶解酵素としてプラスミンの存在が1970年以前から知られていた。プラスミンの阻害因子として従来、 α_2 -macroglobulinや α_1 -antitrypsinが主要なものとされていた。諸井、青木らにより、1976年にヒト血漿よりプラスミンの特異的阻害因子として、 α_2 -plasmin inhibitor (α_2 -PI) が分離・同定された¹⁾。 α_2 -antiplasminとも呼ばれていたが、現在は(plasma) plasmin inhibitor (PI) の名称が推奨されている。その後、1979年に α_2 -PI欠損症の症例が報告され²⁾、その臨床的重要性が再確認された。

2. 病態・遺伝子解析

病態生理

プラスミノゲン・アクチベーターにより、プラスミノゲンはプラスミンに変換し、フィブリンを分解し線維素溶解(線溶)がおこる。 α_2 -PIはこの線溶機構の過程で、生成された血漿中のプラスミンを即時的に阻害する。その他、フィブリンに結合してプラスミノゲンのフィブリン

への結合を阻害し線溶機構そのものに深く干渉している。 α_2 -PIが欠損すると、一旦形成された止血栓が壊されて、1~2日後に“後出血”がおこる。

α_2 -PIの遺伝子は、第17番染色体上(17p13)に存在し、全長は約16 kb程であり、10個のエクソンと9個のイントロンより成る³⁾。cDNAは、全長で約2.4 kbであり、27個のシグナルペプチドがはずれて464個の成熟蛋白(Met-form)となる。血漿中では更に452個の蛋白(Asn-form)となる。Met-formとAsn-formの比率は大体4:6である⁴⁾。

遺伝子変異

欠損症では、われわれが3症例(本邦2例、フランス1例)の解析を行ない⁵⁾⁻⁷⁾、デンマークより1例の報告がある⁸⁾。異常症では1家系の報告がある⁹⁾。

本邦の1例目は第10エクソンの、451番と452番目のプロリン(CCC)をコードしている領域に1塩基(C)の挿入がみられた⁵⁾。その結果、C末端に本来の12個でなく178個のアミノ酸が付加された(α_2 PI-Nara)。本邦の別の家系では、第7エクソンに149番目のグルタミン酸(GAA)をコードする3塩基の欠失が認められ

*東京医科歯科大学学生体応答調節学講座(第一内科) [〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45]

First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University [5-45 Yushima-1-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan.] Tel. 03-5803-5202, Fax. 03-5803-0131, e-mail: hirotsawa.med1@med.tmd.ac.jp

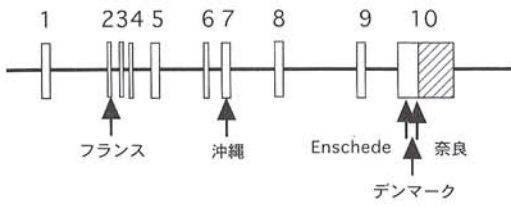


図1 報告されている α_2 -PI遺伝子異常の部位

た⁶⁾(α_2 PI-Okinawa)。フランスの症例は第2イントロンのスプライスドナー部位(GT)がGからAへの塩基置換をおこしていた⁷⁾。デンマークの例は、384番目のVal(GTG)のGがAに変異し、Met(ATG)へのアミノ酸の置換がみられている⁸⁾。

α_2 -PIの異常症は、 α_2 -antiplasmin Enschedeとよばれ、366番から368番の4つのアラニン(GCG)をコードする領域に新たに3塩基(GCG)の挿入がみられることが明らかになった⁹⁾。これらの変異部位は図1に示す部位の如くである。

3. 症例・家系の提示, 症状, 検査所見, ノックアウトマウスの成績との整合性

症状

最初に沖縄で発見された症例について提示する²⁾。発端者は25歳男性で外傷後の遷延性の出血が頻回にみられた。例えば、足裏の外傷が治癒するのに2カ月かかり、股関節脱臼後の整復で関節内と周囲組織に出血して3カ月間臥床を余儀なくされている。血胸のドレナージで輸血を受けた。発端者は α_2 -PI欠損症のホモ接合体であるが、発育や成長も問題ない。両親や兄弟のヘテロ接合体の人にはまったく出血傾向がみられていない。

その他のホモ接合体の症例では、臍帯出血や外傷・手術後の遷延性の出血が頻回にみられる。女性では生理がひどい例もある。

α_2 -PIのヘテロ接合体の患者では、まったく出血傾向がみられていない例から、手術に際して、抜歯の後に出血が遷延しているものもある。

表1 ノックアウトマウスとヒトフェノタイプとの比較

	ヒトのホモ接合体	ノックアウトマウス (α_2 -PI ^{-/-})
出産	正常	正常
臓器異常	無し	無し
成長	正常	正常
出血傾向	遷延性 後出血	みられない

79歳と高齢になってから診断されている例もある。

検査所見

通常の出血時間、血小板数や凝固系の検査は正常である。線溶系の検査では、ユーグロブリン溶解時間や全血クロット溶解時間が短縮する。 α_2 -PIの抗原量や活性を測定すると欠損症では共に低下がみられ、異常症では抗原量に比べて活性の低下がみられる。

α_2 -PI ノックアウトマウス (α_2 -PI^{-/-})

α_2 -PI^{-/-}マウスは正常に生まれてくる。特に出血傾向もみられず、成長や生殖も正常である¹⁰⁾。 α_2 -PI^{-/-}マウスでは、 α_2 -PIのmRNAは腎臓や肝臓で検出できず、血漿の α_2 -PIも検出できない。 α_2 -マクログロブリンが軽度増加していたが、その他は正常マウスと変わりなかった。¹²⁵I標識血漿クロットの溶解は α_2 -PI^{-/-}マウスの体内の方が顕著であり、 α_2 -PI^{-/-}マウスから作成した血漿クロットの方が溶解が速やかであった。 α_2 -PI^{-/-}マウスにエンドトキシン投与して、腎臓へのフィブリン沈着をみると、糸球体や髄質の毛細血管へのフィブリン沈着が著明に減少していた。

ノックアウトマウスとの整合性 (表1)

ヒトでも α_2 -PI欠損症のホモ接合体は正常に生まれ、発育、成長などまったく問題なく、ノックアウトマウスの成績と一致する。マウスではホモ接合体でも出血傾向があまりみられていない。ヒトにおける感染症に伴う臓器障害の軽減の有無は不明である。

4. 治療の進歩, 現状

出血傾向がみられる場合は, 線溶阻害剤として, トラネキサム酸 (tranexamic acid) やアミノカプロン酸 (aminocaproic acid) を用いる。

5. 解析・診断施設の紹介

東京医科歯科大学第一内科

再出血や漏出性出血などの症状がみられる場合は, 線溶亢進による出血を疑い, α_2 -PI を測定すれば, 診断できる。

文 献

- 1) Moroi M, Aoki N: Isolation and characterization of α_2 -plasmin inhibitor from human plasma. A novel proteinase inhibitor which inhibits activator-induced clot lysis. *J Biol Chem.* **251**: 5956-5965, 1976.
- 2) Aoki N, Saito H, Kamiya T, Koie K, Sakata Y, Kobakura M: Congenital deficiency of α_2 -plasmin inhibitor associated with severe hemorrhagic tendency. *J Clin Invest.* **63**: 877-884, 1979.
- 3) Hirosawa S, Nakamura Y, Miura O, Sumi Y, Aoki N: Organization of the human α_2 -plasmin inhibitor gene: *Proc Natl Acad Sci USA* **85**: 6836-6840, 1988.
- 4) Koyama T, Koike Y, Toyota S, Miyagi F, Suzuki N, Aoki N: Different NH₂-terminal form with 12 additional residues of α_2 -plasmin inhibitor from human plasma and culture media of HepG2 cells. *Biochem Biophys Res Commun* **200**: 417-422, 1994.
- 5) Miura O, Hirosawa S, Kato A, Aoki N: Molecular basis for congenital deficiency of α_2 -plasmin inhibitor. A frameshift mutation leading to elongation of the deduced amino acid sequence. *J Clin Invest* **83**: 1598-1604, 1989.
- 6) Miura O, Sugahara Y, Aoki N: Hereditary α_2 -plasmin inhibitor deficiency caused by a transport-deficient mutation (α_2 -PI-Okinawa). Deletion of Glu137 by a trinucleotide deletion blocks intracellular transport. *J Biol Chem* **264**: 18213-18219, 1989.
- 7) Yoshinaga H, Hirosawa A, Chung DH, Miyasaka N, Aoki N, Favier R: A novel point mutation of the splicing donor site in the intron 2 of the plasmin inhibitor. *Thromb Haemost* (in press).
- 8) Lind B, Thorsen S: A novel missense mutation in the human plasmin inhibitor (α_2 -antiplasmin) gene associated with a bleeding tendency. *Br J Haematol* **17**: 317-322, 1999.
- 9) Holmes WE, Lijnen HR, Nelles L, Kluft C, Nieuwenhuis HK, Fijken DC, Collen D: α_2 -Antiplasmin Enschede: alanine insertion and abolition of plasmin inhibitor activity. *Science* **238**: 209-211, 1989.
- 10) Lijnen HR, Okada K, Matsuo O, Collen D, Dewerchin M: α_2 -antiplasmin gene deficiency in mice is associated with enhanced fibrinolytic potential without overt bleeding. *Blood* **93**(7): 2274-2281, 1999.