

—血小板の粘着と凝集—

—細胞膜インテグリンによる細胞外環境との接着— 正方形の細胞→

<https://l-hospitalier.github.io>

2019.7

感染対策の基礎知識

#198

腫瘍細胞は液体培地に懸濁された状態で成長できるが、正常細胞は周囲に土台や基底といったものがないと成長も分裂もできない。【歴史】細胞膜は生細胞と非生物環境の間の境界をなす。1950年代シカゴ大のモスコーナは腎臓の細胞と肝臓の細胞をトリプシンでバラバラにしてから混ぜ合わせて旋回培養（右図）を行うと一度は肝細胞と腎細胞の混ざった単一の細胞塊を形成するが、徐々に肝細胞は肝細胞同士、腎細胞は腎細胞同士が集まって別の塊を形成するのを見た。但しマウスと鶏の軟骨形成細胞のように異種動物間ではキメラ細胞塊を作り時間がたっても分離することはない。これから細胞と細胞の接着には相手の細胞を選別する蛋白質などのメカニズムが予想された。【フィブロネクチン】

1973年英国のRハインズが細胞外マトリックスにあるフィブロネクチン蛋白を発見、1976年にはNIHのケネス・ヤマダが培養皿にフィブロネクチンを撒くと細胞が皿に接着するフィブロネクチンの細胞接着活性を発見した。右最上段の写真は、シャーレにフィブロネクチンを正方形に塗ってその上で血管上皮細胞を培養したもので細胞は正方形に広がっている。緑色は細胞質のアクチン蛋白を蛍光染色したもので青い楕円は核。【インテグリン】

1985年フィブロネクチン受容体に結合する糖蛋白 (Glyco-Protein) がE ルースラーティにより単離され、Rハインズによりインテグリン

integrin と命名された。インテグリンは動物のみに存在する膜蛋白質ファミリーで細胞内と細胞外の環境をつなぐ重要な役割を持つ。インテグリンと結合する細胞外蛋白質はアルギニン-グリシン-アスパラギン酸 (アミノ酸の一字表記で RGD) のトリペプチド配列をもつ¹。フィブロネクチン、ビトロネクチン、フィブリノーゲン、フォンビルブランド因子などが RGD 配列を持ちこれら可溶性蛋白と血小板特異的インテグリン ($\alpha_{IIb}\beta_3$) の相互作用が血小板凝集の開始点となり、血液凝固は血小板凝集から始まる。【血小板膜糖蛋白質 II b-III a (GP II b-III a)】

インテグリン $\alpha_{IIb}\beta_3$ 、CD41/CD61 ともいう。血小板と巨核系細胞に特異的に発現している α_{IIb} 鎖と β_3 鎖のヘテロ 2 量体で (右の 2 図) 活性型になると図の右側のように inside-out (裏返し) がおき RGD 結合部位がむき出しとなり

コラーゲンやフィブリンを伸介として凝集が始まる。活性化は細胞内で蛋白質 (ここではタリン) が β 鎖と結合することで 2 つのサブユニットが離れ、inside-out (裏返し) がおきる (右図)。TxA₂、ADP、アドレナリン、コラーゲン、トロンビンなどが GP II b/III a 受容体の発現を誘導する。インテグリンと RGD 配列の意味が判明したことで GP II b/III a 阻害薬が血小板凝集を有効に阻害することが理解できる。作用機序から予想される通り有害出血事象は多く、拮抗薬が結合した GP II b/III a が新規抗原となる血小板減少症が 1~5%にある。欧米では血小板 GP II b/III a 阻害薬としてモノクローナル抗体 abciximab、非ペプチド性の RGD 模倣薬 tirofiban、合成ペプチドの KGD 模倣薬 eptifibatide の 3 種が認可されているが、日本ではいずれも未認可。

作用機序から予想される通り有害出血事象は多く、拮抗薬が結合した GP II b/III a が新規抗原となる血小板減少症が 1~5%にある。欧米では血小板 GP II b/III a 阻害薬としてモノクローナル抗体 abciximab、非ペプチド性の RGD 模倣薬 tirofiban、合成ペプチドの KGD 模倣薬 eptifibatide の 3 種が認可されているが、日本ではいずれも未認可。

¹ RGD 配列の他に KGD 配列 (Lysine-Glycine-Aspartate) をもつインテグリンのリガンドもある。eptifibatide は KGD 配列を持ち KGD 配列で活性化されるインテグリン・ファミリーの 3 番目の拮抗薬として市販。

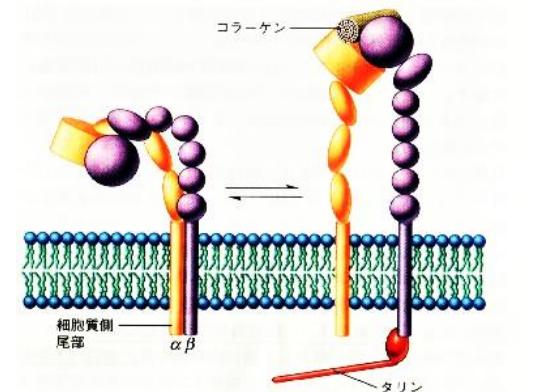
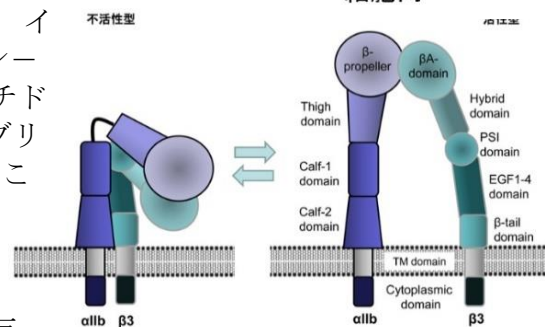
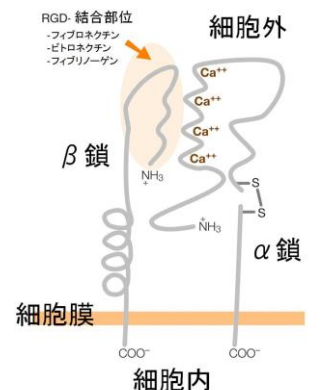
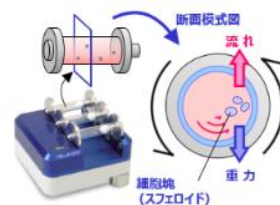
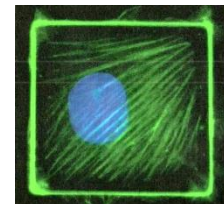


図 7-11 インテグリンの活性化モデル 曲がった不活性型コンホ

