

凝固と線溶

止血機構

通常は、生体内を流れている血液は、凝固しません。

出血し血液が血管外に流出した時に、血小板の凝集が起こり、血液凝固因子が活性化され、フィブリン網が形成される。その後、フィブリン網は、線維素溶解系(線溶系)で分解されます。

1. 血小板凝集(一次止血)

血小板凝集には、粘着、変形のみで血小板内顆粒の放出を伴わない可逆的な一次凝集と、顆粒の放出を伴う不可逆的な二次凝集とがある。

1). 一次凝集

血管内皮細胞が障害を受け剥離すると、血管内皮細胞下組織のコラーゲンに、von Willebrand 因子(**vWF**)が結合する。なお、vWF は、血管内皮細胞で合成される。血小板は、血小板膜糖蛋白の GPIb 受容体を介して、血管内皮細胞下組織の vWF と結合し、血管内皮細胞下組織に粘着する。あるいは、血小板は、コラーゲンと(GPVI などのコラーゲン受容体を介して)直接結合し、血管内皮細胞下組織に粘着する。粘着した血小板は、形態的に、円盤状から“とげをもった球状”に変形し、偽足を出す。

2). 二次凝集

粘着したことにより、変形した血小板内を、活性化信号が伝わり、血小板は活性化され、血小板内顆粒に含まれる物質が放出される: 血小板の収縮蛋白が働き、**Ca²⁺の存在下**に、顆粒の膜と解放小管系の膜が癒合し、顆粒内の物質が、血小板外に**放出**(分泌)される。濃染顆粒:**アデノシンニリン酸(ADP)**、**ATP**、**セロトニン**、Ca²⁺を含む。α顆粒:フィブリノゲン、vWF、凝固第V因子、血小板第4因子、血小板由来成長因子(PDGF)、fibronectin、α₁-antitrypsin、β-トロンボグロブリン(β-thromboglobulin: β-TG)、P-セレクチン、トロンボスポンジン(TSP)、などを含む。

また、活性化された血小板では、**トロンボキサン A₂(TXA₂)**が生成されたり、血小板表面に、血小板膜糖蛋白の GPIIb/IIIa 受容体が発現される。

なお、**血小板は、セロトニンを合成できないので、腸の粘膜内に存在する EC 細胞で合成されたセロトニンを、腸の血管内で取り込んで(能動輸送)、濃染顆粒内に貯蔵する**という。セロトニンは、血管を収縮させ、止血に関与する。

TXA₂ や ADP は、新たに血小板を凝集させる。**TXA₂**は二次凝集のみを、ADP は一次凝集と二次凝集を、起こす。なお、アドレナリンは一次凝集と二次凝集を、コラーゲンは二次凝集のみを、起こす。コラーゲンが、血小板膜のコラーゲン受容体と結合すると、(血小板のアデニル酸シクラーゼ(**AC**)の活性化→**cAMP**の産

生→)**ホスホリパーゼ A₂**の活性化→血小板内の**アラキドン酸**の増加→TXA₂の産生→血小板凝集と、反応が進む。活性化された血小板は、血小板表面に、血小板膜糖蛋白の GPIIb/IIIa 受容体を発現する。また、血液凝固反応の場となる、**マイクロパーティクル**を放出する。血小板の GPIIb/IIIa 受容体どうしを、粘着蛋白のフィブリノゲンやvWFなどがつなぎ、**血小板凝集塊**が形成される。粘着蛋白でつながれた血小板は、血流で生じる**ずり応力**で刺激され、活性化される。

血小板の GPIIb/IIIa 受容体と、vWF との結合は、PGI₂により抑制される。一次凝集では、粘着蛋白による結合は、可逆的で、凝集の解離が起こる。放出反応のある二次凝集では、粘着蛋白による結合(つなぎ)は安定化して、凝集は解離しない。粘着蛋白の安定化には、thrombospondin(TS)が関与している。血小板の膜には、フィブリノゲン、血液凝固因子(V、VIII、XI、XIII)などが、吸着されている。血小板凝集で形成される血小板血栓は、不安定なので、以下のような血液凝固反応により、フィブリン網が形成され、血小板血栓は、補強される。

2. 血液凝固(二次止血)

凝集した血小板のリン脂質は、血液凝固反応が効率的に進行するのに必要な場となり、血液凝固を促進する。血液凝固では、最終的に、フィブリノーゲン(第I因子)から、フィブリンポリマー(フィブリン網)が、形成される。

血液凝固機序には、12ケの**血液凝固因子**(ローマ数字で、I~XIII まで、第VI因子は欠番)と、リン脂質(血小板膜)と、カルシウムイオンが関与する。

血管外にもれた血液は凝固する(**外因系血液凝固**)が、血管内でも、血液の凝固は起こる(**内因系血液凝固**)。外因系血液凝固は速い(10~13秒で完了する)が 内因系血液凝固の進行は遅い(15~20分を要する)。

血液凝固因子は、I~XIII まで番号が付けられている(第VI因子は欠番で、存在しない)。血液凝固カスケードと、**カリクレイン・キニン系**との関連を、下図に示す。

