

AL06 新しい視点から見た血液凝固因子と血管新生因子に関する研究 New Perspective Studies on the Blood Coagulation Factors and Vascular Endothelial Growth Factors

森田 隆司 (Takashi MORITA)

明治薬科大学大学院薬学研究科 (Meiji Pharmaceutical University)

プロトロンビンなどの血液凝固因子の生化学的な研究は、1970年代に集中的に行われた。その結果、タンパク質はモジュール構造からなり、その重複や組み合わせで新タンパク質ができるというタンパク質の典型的な進化過程を示す最初の例となった。その後、我々はヘビ毒中に含まれる凝固因子結合タンパク質を用いての新しい視点から見た研究を行った。本講演ではその背景と研究結果、そしてその意義について述べる。

1. ビタミンK依存性血液凝固因子に関する研究

我々は多くの凝固因子のうちでも凝固IX因子（抗血友病因子）がCa²⁺結合部位とは独立したMg²⁺結合部位を持ち、凝固活性に大きく影響を与えることを見出した。さらに、生理的凝固系の基本的な流れは、組織因子・VIIa因子→IX因子→X因子→プロトロンビン→フィブリノーゲンの逐次的活性化反応であるという新規カスケード系を提案した。

凝固IX因子やX因子のN末端側には血小板・血管内皮細胞膜上に結合するG1a（γ-カルボキシグルタミン酸）ドメインが存在する。これは血液凝固因子の効率的な活性化反応に必須の領域である。我々が見出した凝固IX因子/X因子結合タンパク質（IX/X-bp）や凝固X因子結合タンパク質（X-bp）は、G1aドメインにモル比1:1で強固に結合し、抗凝固活性を示す。IX/X-bpは一次構造上、C型レクチンと相同性を有するペプチド鎖の2量体で、レクチン活性は無いことから、C-type lectin-like protein (CLPと略)と称されている。我々は水野洋博士との共同研究のもと、IX/X-bpは、その原型である単量体のC型レクチンから、3Dドメイン・スワッピングという興味深いタンパク質分子の進化過程を経て、二量体タンパク質に変化し、大きな“くぼみ”をもつ二量体の新規タンパク質が形成されたと考えている (Nature Struct. Biol., 1997年)。その“くぼみ”に凝固X因子のG1aドメインがすっぽりと結合していた (PNAS, 2001年)。その結果、今までその立体構造が決定されていなかった血液凝固X因子のG1aドメインの結晶構造を決定することができた。

最近、血液凝固X因子のG1aドメインが、アデノウイルス表面に存在するAd5ヘキソンに直接結合し、肝細胞感染を誘導することが明らかにされた。遺伝子導入に頻用されているアデノウイルス（サブグループCに属する5型）と宿主細胞との結合機構は今まで十分には明らかにされていなかった。この研究で、我々が見出した凝固X因子G1aドメイン結合タンパク質（X-bp）が有効な研究ツールとして用いられたので、その研究の一部を紹介する (Cell, 2008年)。

2. 血管新生因子 (VEGF) 関連タンパク質に関する研究

我々は2種のVEGFホモログを単離し、それぞれvammin、VR-1と命名した。両者はVEGFレセプター1 (Flt-1)には結合せず、VEGFレセプター2 (KDR)のみに特異的に結合した。この性質は従来のVEGFのレセプターに対する結合活性とは全く異なるレセプター結合特異性であることから、7番目のVEGFとしてVEGF-Fと命名した。Vammin (VEGF-F)はヒトVEGF-A₁₆₅よりもHUVECに対する細胞増殖活性が1.5倍強いものであった (JBC, 2003年)。さらに、Vamminの立体構造決定にも成功している (JBC, 2005年)。

概して動物毒は生体に害をなすものとしてのみ捉えがちである。しかし、裏を返せば生体機構を新しい切り口で探る有用なツールとなる。この点を強調しつつ、新しい視点から見た血液凝固因子の位置付けを再考する。

謝辞：本研究に協力していただいた明治薬科大学・旧田無校生化学教室と生体分子学教室のスタッフ、大学院生および学部学生、そして水野洋博士をはじめとする多くの共同研究者に深く感謝申し上げます。