

血液検査でわかる血栓症体質
—プロテイン S 比活性測定法の開発—
隈 博幸
薬学部薬学科 臨床検査学研究室

Screening for “thrombophilia” by blood test:
development of protein S specific activity assay

Hiroyuki Kuma

Division of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Department of Pharmacy,
Faculty of Pharmaceutical Sciences

Abstract

The activated protein C (APC) system regulates the anticoagulant activity by degradation factors VIIIa and Va via APC/Protein S complexes, when excessive blood coagulation has occurred. Actually, the protein S dysfunction in Asians is risk factors for venous thromboembolism (VTE). Therefore, detection of a qualitative abnormality in protein S—that is, a genetic mutation accompanied by a decline in total protein S activity—is important for implementing protective measures against VTE in Asian populations. In order to achieve this purpose, we have developed a “protein S-specific activity assay system,” which measures total protein S activity and amount as a means of quantitatively assessing the activity of the protein S molecule in patients’ plasma.

In this study, we measured this protein S specific activity to healthy individuals and carriers of abnormal protein S molecules. As a result, it was clearly shown that our method was useful for screening for “thrombophilia”, because of quantifying all protein S antigen and activity levels present in a plasma sample.

Keywords: protein S, venous thromboembolism (VTE), protein S specific activity

【要旨】

活性化プロテイン C (APC) 凝固制御系は、APC とプロテイン S の複合体が血液凝固第 VIIIa 因子と第 Va 因子を切断することによって過剰な血液凝固を抑制している。そのためアジア地域においては、プロテイン S の異常症が静脈血栓症 (VTE) の主要な危険因子となっており、それゆえにプロテイン S 活性低下を伴う遺伝子変異の検出は、アジア系人種における VTE の予防対策において重要であると考えられる。この目的を達成するため、我々は血中に存在するプロテイン S の総蛋白量と総活性を測定することによりプロテイン S 異常症を遺伝子検査することなしにスクリーニングする手法「プロテイン S 比活性測定法」を開発した。

今回、体質（血栓性素因）を知ることによって発症を未然に防ぐことができるとの考え方から、本法を健常人とプロテイン S 異常分子保有者に実施した。その結果、血漿検体中に存在するプロテイン S の蛋白量と活性を定量的に測定することによって「血栓症を起こし

やすい体質」であるかどうかの判定を行うことが可能であることを示し、本法の有用性を確認することができた。

キーワード：プロテイン S、静脈血栓症（VTE）、プロテイン S 比活性

【背景と目的】

欧米白人に多く、日本人などアジア人には少ないと考えられていた静脈血栓塞栓症は、日本人やアジア人でも稀な疾病でないことが明らかになっている。その中でも、血液凝固制御因子プロテイン S の異常症は我が国における血栓症発症三大要因の一つであり、特にプロテイン S 徳島（K196E）と呼ばれるアジア人特有の多型保因者は静脈血栓症発症のリスクが高い上、健常人の約 2% にみられることが分かっている。このような血栓症を起こしやすい遺伝体質を「血栓性素因」といい、血栓症患者のみならず、健常人においても自分が血栓症体質であるかどうかを前もって知っておくことは、血栓症発症を未然に防ぐという「予防医学」の観点から非常に意義深いと考える。今回、我々が開発したプロテイン S 比活性測定法を用いると、プロテイン S 遺伝子変異の有無を遺伝子検査無しにスクリーニングすることができることが示されたので紹介する。

【対象と方法】

対象：健常人 238 名（男性 137 名、女性 101 名）、及びプロテイン S 遺伝子（*PROS1*）変異を有する 9 名（患者 7 名と患者家族 2 名）を測定対象とした。*PROS1* 変異の内訳はプロテイン S 徳島ヘテロ 7 名、ホモ 1 名、I 型異常症（分泌異常）の変異である C247F ヘテロ 1 名である。

方法：血漿中総プロテイン S 活性（IU/mL）は比色法にて、総プロテイン S 蛋白量（IU/mL）は抗プロテイン S 抗体を用いたラテックス凝集法にて測定した。得られた各数値から比活性（＝ 総活性／総蛋白量）を算出することにより、プロテイン S 機能異常の鑑別を試みた。

【結果と考察】

健常人 238 名中、13 名のプロテイン S 比活性が基準範囲の 0.86（-2SD）未満であり、そのうち 6 名は凝固亢進状態とした 0.78（-3SD）未満であった。その 6 名のうち同意が得られた 2 名について遺伝子検査を実施したところ、両者ともにプロテイン S 徳島ヘテロ保因者であった。また、*PROS1* 変異を有する 9 名の比活性は全て 0.78 未満を示したことから、易血栓症状態の予知マーカーとしての有用性が確認できた。同意の得られなかった 4 名、及び境界領域とした比活性 0.78～0.86 の数値を示す検体についても何らかの変異を有する可能性が否定できず、遺伝子検査が推奨されると思われる。このように、予防医学や治療の面においてもプロテイン S 比活性測定は有用であるということが示唆された。

