



プロテイン S 欠乏症

中山 享之*¹, 小嶋 哲人*²

Protein S Deficiency

Takayuki NAKAYAMA*¹ and Tetsuhito KOJIMA*²

Key words : protein S, anticoagulant protein C pathway, thrombosis

プロテイン S とは

プロテイン S (PS) はビタミン K 依存性蛋白の 1 つで、分子量が約 80,000 の一本鎖蛋白である。大部分は肝で合成されるが、内皮細胞、単球、骨髄巨核球などでも産生される。PS 遺伝子 (α -遺伝子) は 3 番染色体の p11.1~q11.2 に局在し、全長約 45 kb で 15 個のイントロンと 14 個のエクソンからなる。また、約 95% の相同性を有する偽遺伝子 (β -遺伝子) が存在する。偽遺伝子は、第 1 エクソンが存在しないこと、第 2 エクソンの acceptor splice site の変異があること、3 カ所のストップコドンと 2 塩基欠損によるフレームシフト変異のために転写されないと推定されている。しかしながら偽遺伝子の存在のため PS の遺伝子解析が困難となっている。蛋白自身は大きく 5 つのドメイン構造からなっている。すなわち N 末端から Gla ドメイン、芳香族残基の豊富な疎水領域、PS に特有なトロンビンによる分解を受けやすい領域、および 4 つの EGF ドメインはほかのビタミン K 依

存性血漿因子に類似しているが、ほかのセリンプロテアーゼ蛋白と異なるのは後半部の活性ドメインがステロイドホルモン相同性の高い構造を示すことである。血漿中では補体系制御因子の 1 つである C4 BP と全体の 60% が結合しており、活性を示すのは 40% の遊離型である¹⁾。血漿中には 20 から 25 mg/L の濃度で分布しており²⁾、同じくビタミン K 依存性蛋白の 1 つであるプロテイン C (PC) の co-factor として働く。PC は、図 1 のごとく生理的には血管内皮細胞上のトロンビンレセプターの 1 つであるトロンボモジュリンに結合したトロンビンにより活性化される。活性化されたプロテイン C (APC) は、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター 1 (PAI-1) を不活化し線溶効果を発揮するとともに血小板や血管内皮細胞上で進展する血液凝固反応を強く阻害する。この凝固阻害反応は、APC が凝固補酵素蛋白である活性化第 V 因子および活性化 VIII 因子を選択的に限定分解することによる。また Heeb らは、PS が、活性化 X 因子および活性化 V 因子に直接結合し

*¹ 名古屋大学医学部第一内科 [〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65]

First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine [65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya. 466-8550, Japan]

Tel: 052-744-2145 Fax: 051-744-2161 Email: tnaka@med.nagoya-u.ac.jp

*² 同 保健学科 [〒461-8673 名古屋市東区大幸南 1-1-1]

Department of Medical Technology, Nagoya University School of Health Sciences [1-1-1 Daiko-Minami, Higashi-ku, Nagoya, 461-8673, Japan]

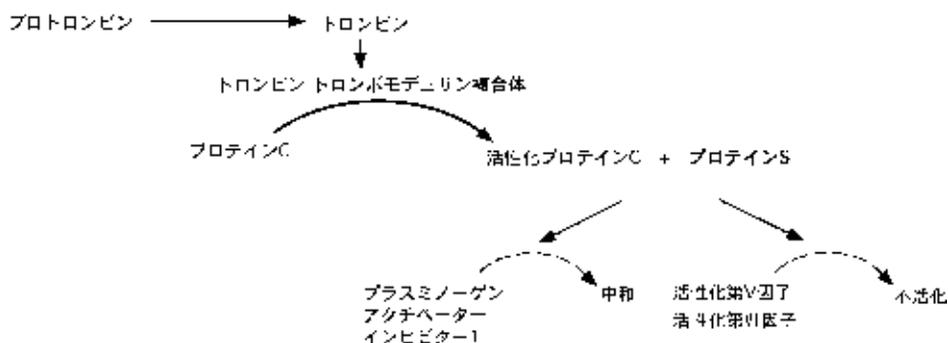


図1 プロテインC凝固制御系

prothrombinase 活性を阻害するといった APC とは独立した抗凝固機構があることを報告している³⁾⁴⁾。したがって、血漿中の PS が量的もしくは質的に異常がある PS 欠乏症においては APC の効果および PS 自体の抗凝固効果が妨げられ種々の血栓塞栓性疾患が生じる。ゆえに若年発症のものや反復する血栓症例を発見したならば、後述するように PS 欠乏症の頻度は比較的高いため念頭に入れておく必要がある。

病型分類および診断

1992年にドイツのミュンヘンで開催された Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Subcommittee on Protein C and Protein S の提唱によれば、PS 欠乏症は表 1 のように 3 型に分類される。ほかの凝固因子欠乏症の場合と同様に量的欠損と質的異常に大別されるが、PS の場合は C4 BP との結合によって活性が失われるためほかの凝固因子欠乏症にはみられない分布異常といった特殊な病態も存在する。現在までの報告はほとんどが Type I または Type III で、質的異常である Type II はわずかに 3 例の報告があるにすぎない^{5)~7)}。

PS 欠乏症の診断は、凝固時間法による PS 活性値の低下によって確定され、ELISA 法による総 PS 抗原値および遊離 PS 抗原値の測定結果を考慮して subtype が決定される。しかしなが

表 1 PS 欠乏症の分類

	PS 活性	PS 抗原		特記
		total	free	
TYPE I	低下	低下	低下	分子異常
TYPE II	低下	正常	正常	
TYPE III	低下	正常	低下	

ら subtype によって特徴的な症状があるわけではなく後述するように血漿中の PS 活性値によるところが大きい。PS はビタミン K 依存性蛋白の 1 つであるから抗ビタミン K 製剤投与により血漿 PS 値は著明に低下する。したがって血栓症の治療のためすでに抗ビタミン K 製剤が投与されている症例では PS 欠乏症でなくとも血漿における PS 抗原値が低下しているため、その値のみで診断をくだすのは難しい。ゆえにほかのビタミン K 依存性蛋白抗原値 (プロトロンビン, 第 VII 因子, 第 IX 因子, 第 X 因子) の低下と相対的に比較することが肝要である。

病態および臨床

PS 欠乏症は、種々の疾患や薬剤投与に附随しておこる後天性の病態と遺伝子異常により発生する先天性疾患が知られている。先述したように抗ビタミン K 製剤投与により血漿 PS 抗原値の低下は必発であるし経口避妊薬服用でも減少することが知られている。遊離型 PS 量の低下をきたす疾患に肝疾患、ネフローゼ症候群、

敗血症, 重症感染症, DIC などがありこれらにおける向血栓性の原因となっていると考えられている⁸⁾。リン脂質抗体症候群や水痘などのウイルス感染症, SLE に合併して抗 PS 抗体が出現した PS 欠乏症症例も報告されている^{9)~11)}。

先天性 PS 欠乏症は常染色体優性遺伝をし, 染色体 2 本のうち 1 本に異常がある heterozygote と, 2 本とも異常がある homozygote および combined heterozygote とがある。大部分の報告例が heterozygote で血中の PS レベルは 30~50% に低下している。臨床的には青年期まではほとんど無症状であるが, その後は下肢静脈血栓症や肺梗塞といった静脈血栓症を起こしやすい。しかしながら, 動脈血栓症, なかでも脳動脈系血栓症をひきおこした症例が報告されている¹²⁾。一方, 同程度に血中 PS レベルが低下している heterozygote でも中年以降でまったく血栓症を起こさない症例も多い。heterozygote の中には, 血栓症の頻度の高いもの (clinically dominant type) と低いもの (clinically recessive type) があるようである。両者が臨床的になぜ異なるか不明であるが血栓症発症にほかの要因も関与していると考えられる。治療は, 抗ビタミン K 製剤の経口投与が中心となるが急速な増量は PC 等の半減期の短い抗凝固因子の低下を招き皮膚壊死の原因となるので注意が必要である。無症状の PS 欠乏症患者に抗凝固療法を予防的に施行すべきかどうかは議論のあるところであるが副作用などを考え当教室では行っていない。しかしながら手術後に長期臥床が予測される場合や, 長時間の乗り物による移動予定がある場合には検討すべきである。

homozygote および combined heterozygote はきわめて稀で世界で数例程の報告があるに過ぎない^{13)~15)}。血中の PS レベルは 0~5% と著明に低下しており, 新生児期に電撃性紫斑病といわれる激症の出血症状を呈することが多い。生後 1~2 日に足底部などの皮膚の出血性壊死を主徴とし, 全身の紫斑や多発性血栓による臓

器不全をきたし予後は不良である。治療は, 急性期にはヘパリンやプロテアーゼインヒビターであるメシル酸ガベキサート, メシル酸ナファモスタットなどによる抗凝固療法と凍結新鮮血漿による補充療法をおこなう。症状が落ち着けば抗ビタミン K 製剤の経口投与やヘパリンの皮下注射によりコントロールを図っていくが通常は困難である。先天性 PS 欠乏症の発生頻度は PC 欠損症よりも高いとされ, 野村らは, 一般人口における 18 歳から 58 歳までの男性 213 名と 18 歳から 60 歳までの 179 人の女性について検討を行いそのうちの 2.04% が PS 欠乏症であったと結論づけている¹⁶⁾。しかしながらこれだけの頻度で広く存在するのであれば電撃性紫斑病の報告はもっと多いはずであり, PC 欠乏に起因する電撃性紫斑病の報告が全世界で 30 例程度あることから考えても今後の検討が必要と思われる。

自験例の呈示

当教室で経験した PS 欠乏症患者の症例を示す。発端者の男性は, 1981 年に 30 代半ばで右下肢の腫脹で発症した。これは深部静脈血栓症によるものと静脈造影で確認された。その後も抗ビタミン K 製剤の経口投与にもかかわらず 2 カ月から 6 カ月に 1 度は下肢の深部静脈血栓症を繰り返し, 血栓溶解剤による入院治療を余儀無くされた。1984 年には深部静脈血栓症にともなう肺塞栓症を発症した。現在でもコントロー

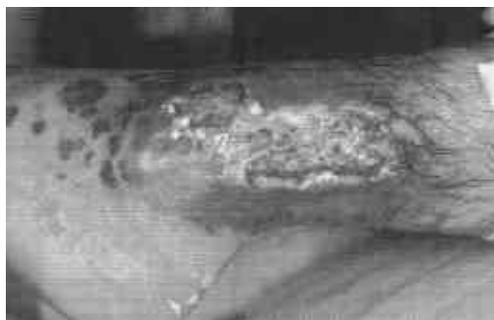


写真 1 PS 欠乏症患者における下腿潰瘍

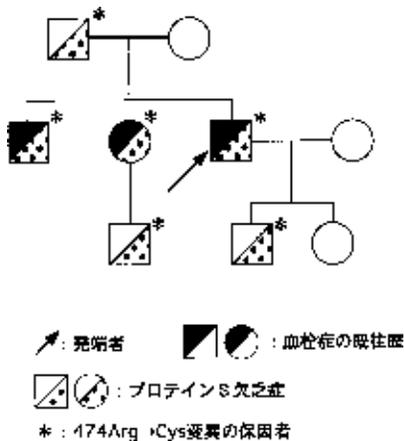


図2 先天性プロテインS欠乏症の一家系

ルは困難であり皮膚潰瘍も併発している (写真1)。発端者の同胞にも同様の血栓症の既往が認められたため (図2)、血栓症の原因を探るべくPS, C4BP, PC, アンチトロンビンIII, プラスミノゲン値を調べたところ、総PS抗原値45%, 遊離PS抗原12%, PS活性値は16%と減少していた。その他の因子の異常は認められず抗リン脂質抗体やAPCレジスタンスの存在も否定的なことからPS欠乏症と診断された。血栓症の既往がある同胞においても同程度のPS抗原値とPS活性値の低下が確認された。現在までにPS欠乏症においては113種類の遺伝子異常が報告されている (The Human Gene Mutation Database URL: <http://archive.wcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd/search.html>) が、発端者の末梢血リンパ球より抽出したDNAを用いて行った遺伝子解析では474 Arg (CGT) をコードするシトシンのチミンへの一塩基置換が確認されPS Nagoyaと名付けられた。このためミスセンス変異をおこし474 Cys (TGT) となることが予想された。474 Arg部位の各種動物のPSならびにその関連蛋白におけるホモロジー検索では、いずれもArgもしくはLysの塩基性アミノ酸に保存されていることが判明した。発現実験においてはLys置換体がほぼ正常に分泌されたのに対しCys, Ala, Gln置

換体では分泌異常と細胞内分解が観察された。非還元下SDS-PAGEでも正常PSと474 CysPSの分子量には大きな差が認められた。以上からこの部位のCysへの置換がPSの構造に大きな変化をもたらし、それが細胞内分解につながり分泌不全型のPS欠乏症の病因となっていることが推測された¹⁷⁾。

文 献

- 1) Dahlback B: Inhibition of protein Ca cofactor function of human and bovine protein S by C4b-binding protein. *J Biol Chem* **261**: 12022-12027, 1986.
- 2) Dahlback B: Purification of human vitamin K-dependent protein S and its limited proteolysis by thrombin. *Biochem J* **209**: 837-846, 1983.
- 3) Heeb MJ, Mesters RM, Tans G, Rosing J, Griffin JH: Binding of protein S to factor Va associated with inhibition of prothrombinase that is independent of activated protein C. *J Biol Chem* **268**: 2872-2877, 1993.
- 4) Heeb MJ, Rosing J, Bakker HM, Fernandez JA, Tans G, Griffin JH: Protein S binds to and inhibits factor Xa. *Proc Natl Acad Sci* **91**: 2728-2732, 1994.
- 5) Schwarz HP, Heeb MJ, Lottenberg R, Roberts H, Griffin JH: Familial protein S deficiency with a variant protein S molecule in plasma and platelets. *Blood* **74**: 213-221, 1989.
- 6) Bertina RM, Ploos van Amstel HK, van Wijngaarden A, Coenen J, Leemhuis MP, Deutz-Terlouw PP, van der Linden IK, Reitsma PH: Heerlen polymorphism of protein S, an immunologic polymorphism due to dimorphism of residue 460. *Blood* **76**: 538-548, 1990.
- 7) Hayashi T, Nishioka J, Shigekiyo T, Saito S, Suzuki K: Protein S Tokushima: abnormal molecule with a substitution of Glu for Lys-155 in the second epidermal growth factor-like domain of protein S. *Blood* **83**: 683-690, 1994.
- 8) Hesselvik JF, Malm J, Dahlback B, Blomback M J M, B D, M B: Protein C, protein S and C4b-binding protein in severe infection and septic shock. *Thromb Haemost* **65**: 126-129, 1991.
- 9) Malnick SD, Stoeber ZM: Autoimmune protein S deficiency. *N Engl J Med* **329**: 1898, 1993.
- 10) Peyvandi F, Faioni E, Alessandro Moroni G, Rosti A, Leo L, Moia M: Autoimmune protein S deficiency and deep vein thrombosis after chickenpox. *Thromb Haemost* **75**: 212-213, 1996.
- 11) Morange PE, Alessi MC, Barthelet MC, Aillaud MF, Harle JR, Piquet P, Juhan-Vague I: Acquired protein S deficiency, likely due to anti-PS autoantibodies, following a thrombotic event in a patient with a systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* **78**: 1416-1417, 1997.
- 12) Sacco RL, Owen J, Mohr JP, Tatemichi TK, Grossman BA: Free protein S deficiency: a possible association with cerebrovascular occlusion. *Stroke* **20**: 1657-1661, 1989.

- 13) Mahasandana C, Suvatte V, Chuansumrit A, Marlar RA, Manco-Johnson MJ, Jacobson LJ, Hathaway WE: Homozygous protein S deficiency in an infant with purpura fulminans. *J Pediatr* **117**: 750-753, 1990.
- 14) Gomez E, Ledford MR, Pegelow CH, Reitsma PH, Bertina RM: Homozygous protein S deficiency due to a one base pair deletion that leads to a stop codon in exon III of the protein S gene. *Thromb Haemost* **71**: 723-726, 1994.
- 15) Pung-amritt P, Poort SR, Vos HL, Bertina RM, Mahasandana C, Tanphaichitr VS, Veerakul G, Kan-kirawatana S, Suvatte V: Compound heterozygosity for one novel and one recurrent mutation in a Thai patient with severe protein S deficiency. *Thromb Haemost* **81**: 189-192, 1999.
- 16) Nomura T, Suehisa E, Kawasaki T, Okada A: Frequency of protein S deficiency in general Japanese population. *Thromb Res* **100**: 367-371, 2000.
- 17) Yamazaki T, Katsumi A, Kagami K, Okamoto Y, Sugiura I, Hamaguchi M, Kojima T, Takamatsu J, Saito H: Molecular basis of a hereditary type I protein S deficiency caused by a substitution of Cys for Arg474. *Blood* **87**: 4643-4650, 1996.
- 18) Yamazaki T, Katsumi A, Kagami K, Okamoto Y, Sugiura I, Hamaguchi M, Kojima T, Takamatsu J, Saito H: Molecular basis of a hereditary type I protein S deficiency caused by a substitution of Cys for Arg474. *Blood* **87**: 4643-4650, 1996.
- 18) Yamazaki T, Sugiura I, Matsushita T, Kojima T, Kagami K, Takamatsu J, Saito H: A phenotypically neutral dimorphism of protein S: the substitution of Lys155 by Glu in the second EGF domain predicted by an A to G base exchange in the gene. *Thromb Res* **70**: 395-403, 1993.