

February 9-14, 2014, Ventura, CA, USA.

坂野史明：モデルマウスを利用した日本人の
静脈血栓症の遺伝的特異性の解明. 第 39 回日
本脳卒中学会総会, 大阪市, 2014 年 3 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(別添4)

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
宮田敏行 喜多俊行	VI. 凝固線溶系 3. 内因性凝固反応と 血栓症	高久史麿 小澤敬也 坂田洋一 金倉 讓 小島勢二	Annual Review 血液2012	中外医学社	東京都	2012	236-244
宮田敏行、 坂野史明	VI凝固線溶系 3. 血栓症と炎症にお けるポリリン酸の役 割	高久史麿 小澤敬也 坂田洋一 金倉 讓 小島勢二	Annual Review 血液2014	中外医学社	東京都	2014	216-223

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kokame K, Sakata T, Kokubo Y, Miyata T	von Willebrand factor-to-ADAMTS13 ratio increases with age in a Japanese population.	J Thromb Haemost	9(7)	1426-1428	2011
Yamamoto H, Kokame K, Okuda T, Nakajo Y, Yanamoto H, Miyata T	NDRG4 protein-deficient mice exhibit spatial learning deficits and vulnerabilities to cerebral ischemia.	J Biol Chem	286(29)	26158-26165	2011
Neki R, Fujita T, Kokame K, Nakanishi I, Waguri M, Imayoshi Y, Suehara N, Ikeda T, Miyata T	Genetic analysis of patients with deep vein thrombosis during pregnancy and postpartum.	Int J Hematol	94(2)	150-155	2011
Kokame K, Kokubo Y, Miyata T	Polymorphisms and mutations of <i>ADAMTS13</i> in the Japanese population and estimation of the number of patients with Upshaw-Schulman syndrome.	J Thromb Haemost	9(8)	1654-1656	2011
宮田敏行、岡本 章、 小久保喜弘	加齢とプロテインS	臨床検査	55(4)	407-409	2011
小亀浩市	日本人の ADAMTS13.	日本血栓止 血学会誌	22	368-373	2011
Miyata T, Hamasaki N, Wada H, Kojima T	More on: racial differences in venous thromboembolism.	J Thromb Haemost	10(2)	319-320	2012
Banno F, Nojiri T, Matsumoto S, Kamide K, Miyata T	RGS2 deficiency in mice does not affect platelet thrombus formation at sites of vascular injury.	J Thromb Haemost	10(2)	309-311	2012

Eura Y, Yanamoto H, Arai Y, Okuda T, Miyata T, Kokame K	Derlin-1 deficiency is embryonic lethal, Derlin-3 deficiency appears normal, and Herp deficiency is intolerant to glucose load and ischemia in mice.	PLoS ONE	7(3)	e34298	2012
Kita T, Banno F, Yanamoto H, Nakajo Y, Iihara K, Miyata T	Large infarct and high mortality by cerebral ischemia in mice carrying the factor V Leiden mutation.	J Thromb Haemost	10(7)	1453-1455	2012
Shin Y, Akiyama M, Kokame K, Soejima K, Miyata T	Binding of von Willebrand factor cleaving protease ADAMTS13 to Lys-plasmin(ogen).	J Biochem	152(3)	251-258	2012
宮田敏行、小亀浩市、秋山正志、坂野史明、中山大輔、武田壮一	ADAMTS13 研究の最先端	臨床血液	53(7)	672-679	2012
宮田敏行、樋口由佳	血栓の病理と病態	Vascular Lab	9(6)	70-73	2012
杉本充彦、土井政明、松井英人、宮田敏行	マウス急性心筋梗塞モデルにおける ADAMTS13 の心筋保護作用	日本血栓止血学会誌	23(6)	590-593	2012
Miyata T, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y	ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japan.	Hämostaseologie	33(2)	131-137	2013
Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y	Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome.	Mol Immunol	54(2)	238-246	2013
Akiyama M, Nakayama D, Takeda S, Kokame K, Takagi J, Miyata T	Crystal structure and enzymatic activity of an ADAMTS-13 mutant with the East Asian-specific P475S polymorphism.	J Thromb Haemost	11(7)	1399-1406	2013
Liu W, Yin T, Okuda H, Harada KH, Li Y, Xu B, Yang J, Wang H, Fan X, Koizumi A, Miyata T	Protein S K196E mutation, a genetic risk factor venous thromboembolism, is limited to Japanese.	Thromb Res	132	314-315	2013
Honda S, Shirovani-Ikejima H, Tadokoro S, Tomiyama Y, Miyata T	The integrin-linked kinase-PINCH-parvin complex supports integrin α IIb β 3 activation.	PLoS ONE	8(12)	e85498	2013

Yin T, Miyata T.	Dysfunction of protein C anticoagulant system, main genetic risk factor for venous thromboembolism in Northeast Asians.	J Thromb Thrombolysis	37	56-65	2014
Eura Y, Kokame K, Takafuta T, Tanaka R, Kobayashi M, Fujimura Y, Miyata T	Candidate Gene Analysis Using Genomic Quantitative PCR: Identification of ADAMTS13 Large Deletions in Two Patients with Upshaw-Schulman Syndrome.	Mol Genet Genomic Med	In press		2014
宮田敏行、森下英理子	先天性血栓性素因	血栓と循環	21(1)	6-11	2013
坂野史明、宮田敏行、藤岡政行、杉本充彦	遺伝子改変血栓モデル：ADAMTS13 遺伝子欠損マウスを中心に	Thrombosis Medicine	3(2)	36-43	2013
小亀浩市	ADAMTS13 と血栓性血小板減少性紫斑病	循環器病研究の進歩	34(1)	69-75	2013
宮田敏行、水口 純、鈴木敦夫、小嶋哲人	特集：血液凝固の制御機構と臨床応用への展望、プロテインC/ プロテインS の基礎	日本血栓止血学会誌	印刷中		2014

III. 研究成果の刊行物・別刷

3. 内因系凝固反応と血栓症

国立循環器病研究センター分子病態部部長 宮田敏行
同 分子病態部研究員 喜多俊行

key words factor XI, intrinsic coagulation, polyphosphate, thrombosis, contaminated heparin

動 向

トロンビンの生成とフィブリン塊の形成を生じる凝固反応は、2つの異なった経路、すなわち傷害された血管壁への血液の接触、および血液内の因子への接触により始まり、それぞれを外因系および内因系凝固反応とよぶ。内因系凝固反応はXII、プレカリクレイン、XI、高分子キノーゲン

ンという4種のタンパク質が関与する(図1)¹⁾。XIIと高分子キノーゲンは陰電荷表面に結合する性質をもち、XIIは陰電荷表面上で構造変化を起こして活性型XIIaに変換される。血中で高分子キノーゲンはプレカリクレインおよびXIと複合体を形成しており、高分子キノーゲンが陰電荷表面に結合することにより、プレカリクレ

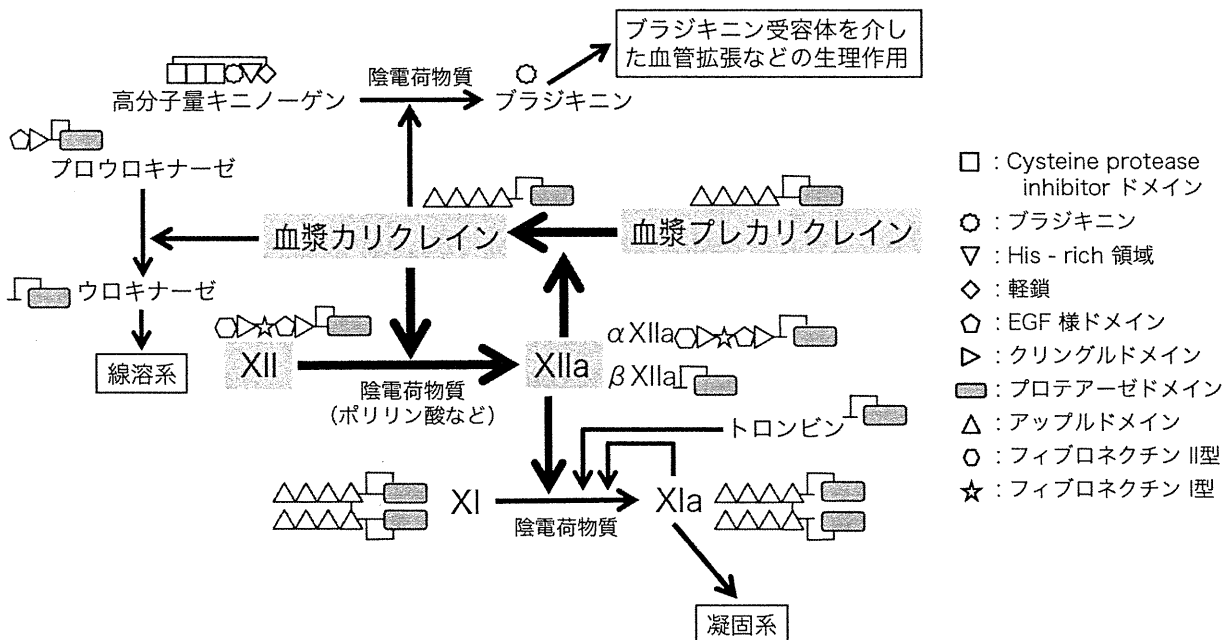


図1 内因系凝固開始反応と線溶系, 炎症

それぞれのタンパク質のドメイン構造も示す。ヘパリン製剤に混入した過硫酸化コンドロイチン硫酸はXIIを活性化し、XIIaによりブラジキニンを産生して血圧低下などの有害事象が発症したと推定される。

ンとXIが陰電荷表面に濃縮され、XIIaによるプレカリクレインとXIの活性化が素早く進行し、凝固系とキニン系が作動する。生成したカリクレインはXII活性化能をもつので、陰電荷表面上でXIIとプレカリクレインが次々に活性化されることとなる。一方、生成したカリクレインは高分子キニノーゲンに作用して炎症メディエーターであるブラジキニンを遊離する(図1)¹⁾。ブラジキニンはブラジキニンB2受容体に結合し、細胞内にシグナルを伝達し、血管拡張、血管透過性亢進を行う。また、カリクレインはプロウロキナーゼを活性化する能力も有する。このように、陰電荷をもつ物質上に酵素とその基質となるタンパク質が濃縮され内因系凝固が起こるので、この反応を接触相での活性化(contact phase activation)とよぶことがある。

陰電荷をもつ物質として、カオリン、ガラス、エラジン酸などが知られていたが、これらは生体内の物質ではないため、内因系凝固反応の意義自体が長い間、疑問視されていた。最近になり、ポリリン酸²⁾、細胞外RNA³⁾、変性タンパク質凝集塊⁴⁾、I型コラーゲン⁵⁾といった生体内の物質が、内因系凝固を惹起する能力を示すことが報告された。中でも、ポリリン酸が長年にわたって追求められていた真の内因系凝固の惹起物質であることが、次第に明らかになってきた⁶⁾。ポリリン酸はトロンビン刺激により血小板の濃染顆粒中から放出され、XII因子の活性化を行うだけでなく、V因子活性化促進や太いフィブリン線維の形成にも関与する。XI欠損症患者の軽度の出血は、トロンビンによるXIのフィードバック活性化で説明されるが、Vaがこの活性化を促進するコファクターとして機能することが示された。

血小板上でのXIの活性化に関しては古くから研究が進められているが、2007年Walshのグループの4つの報告が撤回され、その存在自体が疑問視された。しかし、XIが血小板のGPIb α の

N末端領域のLeucine-richリピート配列に結合することは確かなようである。また、最近ApoER2というLDL受容体の一種のタンパク質が血小板上の受容体として働くことが示された⁷⁾。このApoER2は活性化プロテインCの受容体であることも示されている。

A. XIの立体構造

XIは607アミノ酸からなるセリンプロテアーゼ前駆体で、血漿中では二量体構造をとる。N末端領域に90-91アミノ酸残基からなるアップルドメインが4回繰り返す(A1~A4)、C末端側にトリプシン様の触媒領域をもつ(図1)。このようにXIのドメイン構造はビタミンK依存性凝固因子とは全く異なる。ほぼ全てのXIは血中で高分子キニノーゲンと複合体を形成している。プレカリクレインはXIと相同のドメイン構造をもち、単量体として血中に存在し、75~90%のプレカリクレインは高分子キニノーゲンと結合している。XIとプレカリクレインは進化上極めて近い⁸⁾。

結晶構造解析によりXIの立体構造が決定された⁹⁾。XIやプレカリクレインのアップルドメインは、PAN(plasminogen, apple, nematode)モジュールファミリーの一員である。アップルドメインは7本の β 鎖と1本の α ヘリックスからできている(図2A)。4つのアップルドメインは平板状の構造をとり(図2B)、その上に球状の触媒領域が乗る構造をとっている。XIの全体の構造(図2C)は“カップとソーサー”構造とよばれる。A2ドメインには高分子キニノーゲン結合部位、A3ドメインには血小板GPIb α の結合領域があり、A4ドメインのC321は二量体形成に関与する。

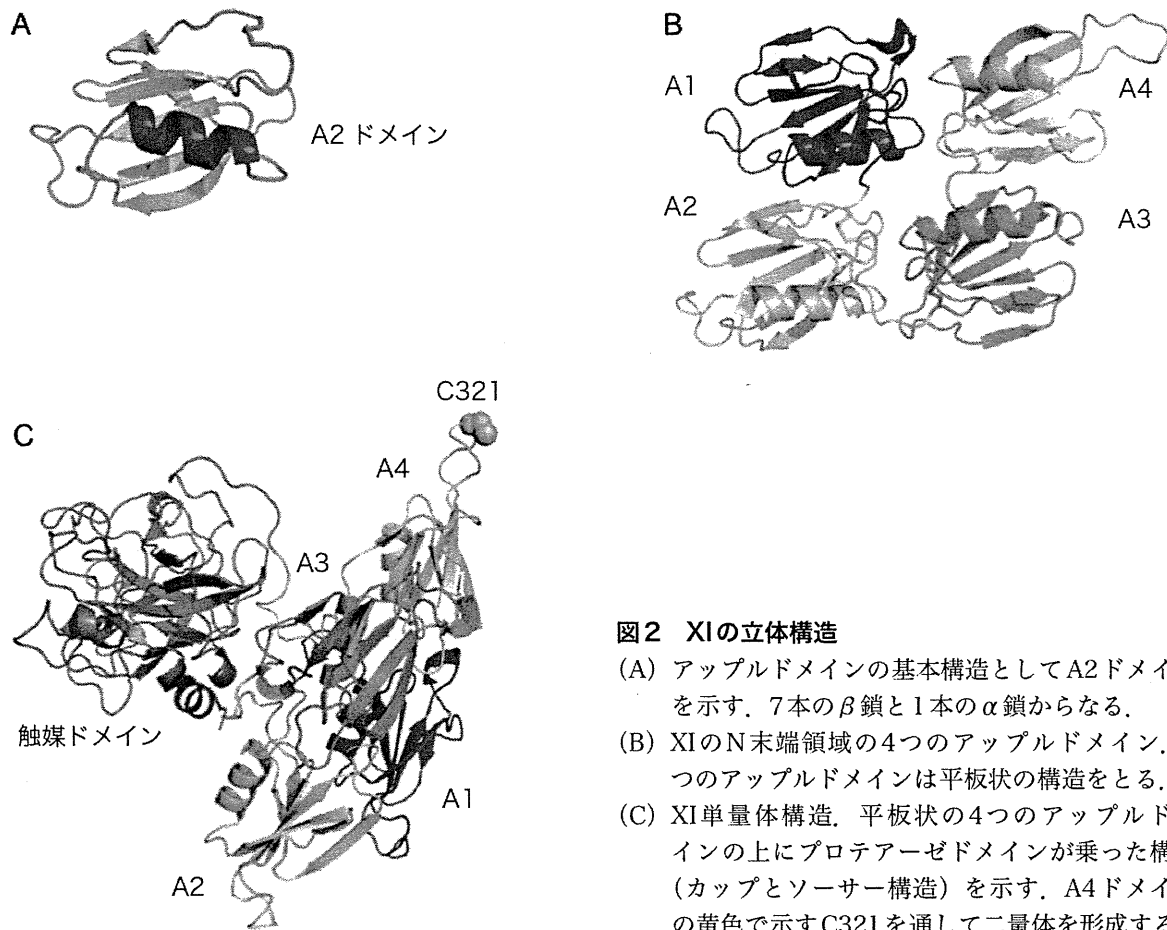


図2 XIの立体構造

- (A) アップルドメインの基本構造としてA2ドメインを示す。7本のβ鎖と1本のα鎖からなる。
- (B) XIのN末端領域の4つのアップルドメイン。4つのアップルドメインは平板状の構造をとる。
- (C) XI単量体構造。平板状の4つのアップルドメインの上にプロテアーゼドメインが乗った構造(カップとソーサー構造)を示す。A4ドメインの黄色で示すC321を通して二量体を形成する。

B. トロンビンによるXIの活性化

先天性XII欠損症は全く出血傾向を示さないが、先天性XI欠損症は程度の差はあるが出血を示す。これを説明するため、XII以外のXI活性化因子が想定された。1991年内藤、藤川はトロンビンがXIを活性化するという先駆的な報告を行った¹⁰⁾。また同年GailaniとBrozeも同様のフィードバック活性化機構を提唱し注目された¹¹⁾。しかし、その後、血漿中ではこの反応が起こるとい報告¹²⁾と起こらないという報告¹³⁾がなされ、混沌とした状態が続いた。確かに、in vitroでの反応効率は悪く、何らかのコファクターを要求すると考えられたが、生理的なコファクターは見出されなかった。しかし、ついに2010年

Maasらは、VaがトロンビンによるXIのフィードバック活性化のコファクターとして働くことを見出し¹⁴⁾、約20年間続いた議論に決着がついたと考えられる。In vitro系で、トロンビンがXIを活性化する際にVaを添加するとXI活性化が促進される。Vを欠損した血漿ではXI活性化が抑制され、Vaを不活化する活性化プロテインC添加血漿でもXI活性化は抑制された。また、Vaが不活化されにくいV Leiden変異血漿に活性化プロテインCを添加してもXI活性化の抑制はみられなかった。これらの結果は、血漿中でもVaがトロンビンによるXI活性化のコファクターとして働き、XI活性化を促進することを示していた。トロンビンがXIを活性化することは、先天性XI欠損症が出血を示すことをうまく説明する。

C. ポリリン酸による凝固反応の促進機構

ポリリン酸はリン酸が高エネルギー無水結合でつながった直鎖ポリマーである。ポリリン酸は微生物や単細胞真核生物中の酸性で Ca^{2+} に富む顆粒 (acidocalcisome) 中に mM レベルから M レベルで存在する¹⁵⁾。ヒト血小板では酸性 (pH 5.4) で Ca^{2+} に富む (2.2 M と報告されている) 濃染顆粒中に存在する。濃染顆粒は、 Ca^{2+} 、ATP、ADP、セロトニン、ピロリン酸、ポリリン酸を含んでいる。ヒト血小板は3~8個の濃染顆粒を含み、この顆粒をもたない患者は出血を呈する¹⁶⁾。血小板 10^8 個当たり0.74nMのポリリン酸 (ポリリン酸のモル数はリン酸基のモル数で示す) を含み、これらはトロンビン刺激により放出され、血中で $3\mu\text{M}$ 程度になるという²⁾。血小板凝集が起こる部位では、顆粒内容物の放出によりさらに高いポリリン酸濃度になると考えられる。2006年、このポリリン酸が内因系凝固反応をはじめいくつかの凝固反応の素過程に作用し、反応を促進すると報告された²⁾。最近、細胞の核から放出されるHMGB1やヒストン、DNAが病態の進行に大きくかかわると報告され注目されているが^{17,18)}、ポリリン酸も微生物や生体内の細胞から放出される血栓促進メディエーターと位置付けることができる¹⁹⁾。

ポリリン酸の凝固反応への作用を表1にまとめた。ポリリン酸の作用を少し詳しく解説したい。

1) ポリリン酸は内因性凝固開始反応を促進する。内因系凝固開始反応はXIIと高分子キノーゲンが結合する陰電荷物質を必要とするが、ポリリン酸は陰電荷をもち、内因系凝固開始反応を促進する性質をもつ。ポリリン酸はXIIと高分子キノーゲンに強く結合し、XIIはポリリン酸と結合すると活性化し、生成したXIIaが血漿プレカリクレインを活性化する⁶⁾。生じた血漿カリクレインは高分子キノーゲンから炎症メディエー

表1 ポリリン酸の凝固反応への作用

- | |
|----------------------------------|
| 1) ポリリン酸は内因性凝固開始反応を促進する |
| 2) ポリリン酸はトロンビンおよびXaによるV活性化を促進する |
| 3) ポリリン酸は線溶系を遅延させる |
| 4) ポリリン酸存在下で生成したフィブリン線維は太い |
| 5) ポリリン酸はポリマーの長さにより凝固系に異なった効果を示す |

ターであるブラジキニンを遊離させる。事実、マウスにポリリン酸を投与すると血管透過性が亢進するが、この透過性の亢進はXII欠損マウスやブラジキニン受容体欠損マウスでは観察されない。また、XIIaの活性阻害剤やB2受容体アンタゴニストを投与したマウスでも血管透過性の亢進は観察されない。ポリリン酸はXIIの活性化を通してXIを活性化しトロンビン生成に繋がる。野生型マウスにポリリン酸を静脈内投与すると肺の微少循環に致死性のフィブリン血栓が形成された。

2) ポリリン酸はトロンビンとXaによるVの活性化を促進し、これにより迅速にVaが形成される²⁾。生成したVaはXaと複合体を形成する。この複合体中のXaは組織因子経路インヒビター tissue factor pathway inhibitor (TFPI) による阻害を免れ、凝固反応をさらに促進する (ポリリン酸によるTFPI抗凝固作用の減弱化)。Vは血漿中だけでなく血小板の α 顆粒にも存在する。トロンビンは血小板 α 顆粒からVを放出させ、濃染顆粒からポリリン酸を放出させるので、ポリリン酸存在下で血小板から放出されたVは効率よく活性化され、凝固を促進すると考えられる。

3) ポリリン酸は線溶系を遅延させる²⁾。ポリリン酸は組織プラスミノゲン活性化因子やウロキナーゼによるフィブリン塊の溶解を遅らせる。カルボキシペプチダーゼであるthrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) は、分解されたフィブリンのC末端Lys残基を切り取る

作用をもつ。プラスミノゲンと組織プラスミノゲン活性化因子はC末端Lys残基に結合するので、TAFIはLys残基を切り取りこれらの因子がフィブリン上に集合しないようにして線溶を抑制する。ポリリン酸の線溶抑制機序は、ポリリン酸によりVが迅速に活性化されてトロンビンが生成し、このトロンビンにより素早くTAFIが活性化され、活性化TAFIがフィブリン上のLys残基を切り取り、線溶系が抑制されると考えられる。

4) ポリリン酸はフィブリンの濁度を上げる²⁰⁾。1.5mMポリリン酸存在下で生成したフィブリン線維は太い。重合したフィブリンにはポリリン酸が取り込まれており、ポリリン酸を含んだフィブリンは固さが増し、フィブリン塊の溶解時間も延長していた（ポリリン酸非存在下での溶解時間28.5分、1mMポリリン酸存在下での溶解時間120分）。このようにポリリン酸存在下で形成されたフィブリン塊は溶解しにくい性質を示すので、外科手術の際に出血を止める目的で使用される“フィブリン糊”に、より適しているかもしれない。

5) ポリリン酸は、ポリマーの長さにより、凝固系に異なった効果を示す²¹⁾。微生物が放出するリン酸が500個以上繋がった長鎖ポリマーは内因系凝固開始反応の活性化能がきわめて高い。血小板が放出するリン酸が60～100個程度繋がった短鎖ポリマーはV活性化能が高く、TFPIの抗凝固活性を減弱させる能力を保持している。また、固いフィブリン塊を形成させたいフィブリンを作るには250個以上のリン酸が繋がったポリマーが最適である。リン酸が2個繋がったピロリン酸もポリリン酸と一緒に血小板の濃染顆粒から放出されるが、ピロリン酸はフィブリン塊を固くするポリリン酸の能力を阻害する。このように、ポリリン酸は鎖長の違いにより、凝固反応への作用点が異なる。微生物が放出する長鎖ポリリン酸が内因系凝固反応を開始させることは、微生物の

感染にも重要である可能性がある。

D. XII欠損マウスおよびXI欠損マウスにみられる動脈血栓の抑制

XII欠損マウスおよびXI欠損マウスが作製され、出血症・血栓症との関連が詳細に検討された。その結果、驚くべきことに、XII欠損マウスおよびXI欠損マウスは動脈血栓が起こりにくく、XII欠損マウスの局所脳虚血実験では脳梗塞巣が明らかに小さいことが示された。これまで、XIIやXIは生体内でのフィブリン形成にかかわっていないと思われていたので、この結果は驚きをもって迎えられた^{22,23)}。

2005年、XII欠損マウスおよびXI欠損マウスの血栓形成能が3種の動脈系の血栓モデルを用いて調べられ、どの部位の血栓でも、遺伝子欠損マウスの血小板血栓形成の抑制が観察された²⁴⁾。2006年、XII欠損マウスもしくはXII活性を阻害するPro-Phe-Argクロロメチルケトンを経注したマウスの局所脳虚血実験で、脳梗塞巣が明らかに小さいことが報告された²⁵⁾。尾の出血時間を調べたところ、ヘパリン静注マウスでは出血時間は著明に延長するが、XII活性阻害剤静注マウスでは出血時間が延長せず、中大脳動脈閉塞による脳梗塞モデルでも出血は梗塞後7日間にわたってみられなかった。このことから、XIIの阻害剤は出血を伴わない新しい脳梗塞治療薬の候補になる可能性が提案された²⁵⁾。

2008年、重度のXI欠損症患者は虚血性脳梗塞の発症が少ないと報告された²⁶⁾。本研究では、重度のXI欠損患者（15U/dl以下）115名のうち、虚血性脳梗塞の発症はわずか1名であった。コントロール群（9509名）では脳梗塞患者は1528名なので、115名当たり19名の脳梗塞患者となる。このように、XI欠損症患者の脳梗塞発症の割合は明らかに低く、XI欠損により脳梗塞発症

が抑制されると考えられた。一方、このXI欠損症患者115名には19名の心筋梗塞患者がみられたので、XI欠損は心筋梗塞発症を抑制しないと報告された。

E. 接触相の抑制による新規抗血栓薬の開発の流れ

これまでのマウスを用いた研究から、XIIおよびXIの活性を抑制する薬剤は、出血を伴わずに動静脈の血栓症を抑制する抗血栓薬として有望である可能性が指摘されている^{22,23)}。これまでに示されたXII活性やXI活性の阻害物質の作用点を(図3)に示す。

ダニの顎下腺に発現するクニッツ型トリプシンインヒビター Ir-CPIは、XIIa, XIa, 血漿カリクレインを特異的に阻害し、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) を延長する。Ir-CPIをラットとマウスに静注すると、動静脈の血栓形成が抑制された²⁷⁾。またコラーゲン惹起肺塞栓症によ

る死亡率を改善した。Ir-CPI投与による出血は観察されなかった。吸血性カメムシはカザール型トリプシンインヒビタードメインを有するインフェスチンをもつ。この第4ドメインであるインフェスチン-4は強力なXIIa阻害活性を示す。インフェスチン4をヒトアルブミンとの融合タンパク質として発現させ、その抗凝固活性が調べられた。融合タンパク質はaPTTを延長させ、マウスとラットへの投与では動脈閉塞を抑制し、出血を伴わずに脳梗塞を抑制した²⁸⁾。

XIの抑制には第2世代のアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) が用いられた²⁹⁾。第2世代のASOは肝で発現する遺伝子を効率よく発現抑制する。このASO投与により、肝でのXI合成能が低下し、それにより血中XI活性が低下し、動静脈の血栓形成能が抑制された²⁹⁾。また、XIの機能を抑制する単クローン抗体をマウスや霊長類であるヒヒに投与し、血中のXI活性を抑制した動物を用いて血栓形成を調べた研究が発表された^{30,31)}。ヒヒの動静脈シャントモデルで、内径

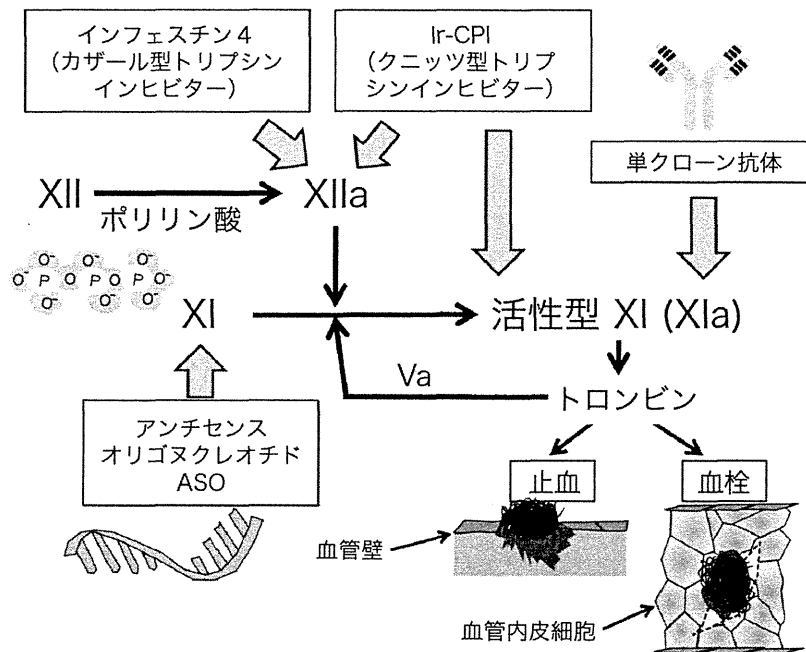


図3 抗血栓薬の創出を目指したXIIおよびXIの活性阻害物質の作用点

4mmのグラフトの内腔に血栓惹起物質コラーゲンを固相化し血栓形成が調べられた。XIの単クローン抗体投与によりXI活性の99%が阻害される系では、トロンビン産生が減少しグラフト内の血小板やフィブリンの沈着が抑制された。内径2mmのグラフトは通常閉塞するが、XIの抗体投与によりグラフトは閉塞しなかった。アスピリンでもグラフトの閉塞は抑制されるが、出血時間の延長が認められる。しかし、単クローン抗体でXIを抑制した系では、出血時間に変化はみられなかった。以上の結果は、コラーゲン表面をもつグラフト表面では、トロンビン産生が増幅され血栓形成に進展するが、XI活性が著しく低下した状態では、この増幅が見られず血栓が進展しないことを示している³⁰⁾。同様の結果は、他の研究者が作成したXIの単クローン抗体を用いた研究でも確認された³¹⁾。

これら研究はいずれも、XIIおよびXIの活性を著しく低下させると、動静脈血栓の抑制につながることを示している。また、XIIおよびXIの活性が低下したマウスに脳虚血を起こさせると、梗塞巣は減少するが出血は観察されないと述べている。

F. ヘパリン中に混入した不純物のXII活性化による有害事象

2007年から2008年にかけて、米国で血液透析の患者に血圧低下などの有害事象が多発し、不幸にも死に至るケースが報告された。この有害事象は、中国産のヘパリン製剤に混入した過硫酸化コンドロイチン硫酸 oversulfated chondroitin sulfate (OSCS) が原因であり、OSCSによりXIIが活性化され、XIIaによりブラジキニンが産生することにより起こされたと推定されている³²⁻³⁴⁾。

ヘパリンやコンドロイチン硫酸は、ウロン酸-

ヘキソサミンの2糖からなるポリマーがコアタンパク質に結合したプロテオグリカンとして産生される。通常、2糖あたりの硫酸基の数は、ヘパリンは2.5、コンドロイチン硫酸A・B・Cは1.0、コンドロイチン硫酸Eは1.5である。今回ヘパリンに混入していたOSCSは2糖あたり4.0の硫酸基をもち³²⁾、合成ポリマーであるデキストラン硫酸がもつ硫酸基の数に匹敵した。XIIの活性化は陰電荷の密度に依存する。コンドロイチン硫酸E、ヘパリン、デキストラン硫酸はXII活性化能を示すが、デキストラン硫酸とOSCSだけが血漿中でXIIを活性化する。内在性のヘパリンが血漿中でXIIを活性化しないのは、ヘパリンはアンチトロンビンと複合体を形成するので、XII活性化能が減弱するためと考えられる。また、生体内ではヘパリンはマスト細胞の分泌顆粒中で β -トリプターゼ（プロテアーゼ）と複合体を形成して存在するため、このプロテアーゼとの結合により、ヘパリンの陰電荷が中和され、XII活性化能が低下すると考えられる。コンドロイチン硫酸は結合組織（特に軟骨）に豊富にあり、通常血漿に接することはない。

ヘパリン混入物OSCSでは、かゆみやじんま疹がないので、マスト細胞の活性化によるヒスタミンなどのメディエーターを介した反応ではないと考えられる。最も考えられる反応は、陰電荷をもつOSCSによりXIIが活性化され、生成したXIIaによりプレカリクレインがカリクレインとなりキニノーゲンからブラジキニンが産生し血圧低下を起こしたというものである（図1）³⁴⁾。もう1つ別の血圧低下の考え方は、カリクレインやプラスミンによる補体系アナフィラトキシンであるC3aとC5aの産生である³³⁾。これらの複数の物質により、ヘパリンの有害事象が引き起こされたと考えられる。

文献

- 1) Borissoff JI, Spronk HM, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1746-60.
- 2) Smith SA, Mutch NJ, Baskar D, et al. Polyphosphate modulates blood coagulation and fibrinolysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 903-8.
- 3) Kannemeier C, Shibamiya A, Nakazawa F, et al. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 6388-93.
- 4) Maas C, Govers-Riemslog JW, Bouma B, et al. Misfolded proteins activate factor XII in humans, leading to kallikrein formation without initiating coagulation. *J Clin Invest*. 2008; 118: 3208-18.
- 5) van der Meijden PE, Munnix IC, Auger JM, et al. Dual role of collagen in factor XII-dependent thrombus formation. *Blood*. 2009; 114: 881-90.
- 6) Muller F, Mutch NJ, Schenk WA, et al. Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo. *Cell*. 2009; 139: 1143-56.
- 7) White-Adams TC, Berny MA, Tucker EI, et al. Identification of coagulation factor XI as a ligand for platelet apolipoprotein E receptor 2 (ApoER2). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29: 1602-7.
- 8) Emsley J, McEwan PA, Gailani D. Structure and function of factor XI. *Blood*. 2010; 115: 2569-77.
- 9) Papagrigroriou E, McEwan PA, Walsh PN, et al. Crystal structure of the factor XI zymogen reveals a pathway for transactivation. *Nat Struct Mol Biol*. 2006; 13: 557-8.
- 10) Naito K, Fujikawa K. Activation of human blood coagulation factor XI independent of factor XII. Factor XI is activated by thrombin and factor XIa in the presence of negatively charged surfaces. *J Biol Chem*. 1991; 266: 7353-8.
- 11) Gailani D, Broze GJ, Jr. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science*. 1991; 253: 909-12.
- 12) Kravtsov DV, Matafonov A, Tucker EI, et al. Factor XI contributes to thrombin generation in the absence of factor XII. *Blood*. 2009; 114: 452-8.
- 13) Pedicord DL, Seiffert D, Blat Y. Feedback activation of factor XI by thrombin does not occur in plasma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 12855-60.
- 14) Maas C, Meijers JC, Marquart JA, et al. Activated factor V is a cofactor for the activation of factor XI by thrombin in plasma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 9083-7.
- 15) Ruiz FA, Lea CR, Oldfield E, et al. Human platelet dense granules contain polyphosphate and are similar to acidocalcisomes of bacteria and unicellular eukaryotes. *J Biol Chem*. 2004; 279: 44250-7.
- 16) Hernandez-Ruiz L, Saez-Benito A, Pujol-Moix N, et al. Platelet inorganic polyphosphate decreases in patients with delta storage pool disease. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 361-3.
- 17) Xu J, Zhang X, Pelayo R, et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med*. 2009; 15: 1318-21.
- 18) Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 15880-5.
- 19) Caen J, Wu Q. Hageman factor, platelets and polyphosphates: early history and recent connection. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 1670-4.
- 20) Smith SA, Morrissey JH. Polyphosphate enhances fibrin clot structure. *Blood*. 2008; 112: 2810-6.
- 21) Smith SA, Choi SH, Davis-Harrison R, et al. Polyphosphate exerts differential effects on blood clotting, depending on polymer size. *Blood*. 2010; 116: 4353-9.
- 22) Gailani D, Renne T. Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27: 2507-13.
- 23) Stoll G, Kleinschnitz C, Nieswandt B. Molecular mechanisms of thrombus formation in ischemic stroke: novel insights and targets for treatment. *Blood*. 2008; 112: 3555-62.
- 24) Renne T, Pozgajova M, Gruner S, et al. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *J Exp Med*. 2005; 202: 271-81.
- 25) Kleinschnitz C, Stoll G, Bendszus M, et al. Targeting coagulation factor XII provides protection from pathological thrombosis in cerebral ischemia without interfering with hemostasis. *J Exp Med*. 2006; 203: 513-8.
- 26) Salomon O, Steinberg DM, Koren-Morag N, et al. Reduced incidence of ischemic stroke in patients

- with severe factor XI deficiency. *Blood*. 2008; 111: 4113-7.
- 27) Decrem Y, Rath G, Blasioli V, et al. Ir-CPI, a coagulation contact phase inhibitor from the tick *Ixodes ricinus*, inhibits thrombus formation without impairing hemostasis. *J Exp Med*. 2009; 206: 2381-95.
- 28) Hagedorn I, Schmidbauer S, Pleines I, et al. Factor XIIa inhibitor recombinant human albumin infestin-4 abolishes occlusive arterial thrombus formation without affecting bleeding. *Circulation*. 2010; 121: 1510-7.
- 29) Zhang H, Lowenberg EC, Crosby JR, et al. Inhibition of the intrinsic coagulation pathway factor XI by antisense oligonucleotides: a novel antithrombotic strategy with lowered bleeding risk. *Blood*. 2010; 116: 4684-92.
- 30) Tucker EI, Marzec UM, White TC, et al. Prevention of vascular graft occlusion and thrombus-associated thrombin generation by inhibition of factor XI. *Blood*. 2009; 113: 936-44.
- 31) Cheng Q, Tucker EI, Pine MS, et al. A role for factor XIIa-mediated factor XI activation in thrombus formation in vivo. *Blood*. 2010; 116: 3981-9.
- 32) Guerrini M, Beccati D, Shriver Z, et al. Oversulfated chondroitin sulfate is a contaminant in heparin associated with adverse clinical events. *Nat Biotechnol*. 2008; 26: 669-75.
- 33) Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2457-67.
- 34) Blossom DB, Kallen AJ, Patel PR, et al. Outbreak of adverse reactions associated with contaminated heparin. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2674-84.

3. 血栓症と炎症におけるポリリン酸の役割

国立循環器病研究センター分子病態部部长 宮田敏行
同 分子病態部 坂野史明

key words factor XII, intrinsic coagulation, polyphosphate, thrombosis, kinin

動 向

血液凝固の内因系経路はXII, XI, プレカリクレイン, 高分子キノーゲンの4種のタンパク質が関与し, 陰電荷物質の表面でXIIが活性化され, 生成したXIIaがXIと血漿プレカリクレインを活性化する。しかし, 内因系経路の活性化に要求される陰電荷物質が永らく同定されていなかったため, 内因系経路の生体内での意義が説明できなかった。2004年, 血小板濃染顆粒中にポリリン酸が貯蔵されており, トロンビンなどの血小板活性化刺激により放出されると報告された¹⁾。次いで, 2006年に, ポリリン酸が内因系経路を活性化する陰電荷物質として報告された。加えて, ポリリン酸は内因系経路だけでなく, 凝固反応の多段階で極めて強力に凝固促進的に働くことが示された²⁾。ポリリン酸の作用をまとめると, ポリリン酸は, 1) XIIの自己活性化, 2) トロンビンによるVの活性化の促進, 3) トロンビンによるXIのフィードバック活性化の促進, 4) 太くて強いフィブリン線維の形成, 5) プレカリクレインの活性化を通じたブラジキニンの遊離, 6) ブラジキニンによる血管透過性の亢進, などに関与する³⁻⁵⁾。すなわち, ポリリン酸は血液凝固の内因系経路の活性化を通してトロンビン形成とフィブリン塊の形成を行うだけでなく, プレカリクレイ

ンの活性化を通してブラジキニン産生を介した炎症も惹起することが明らかになった。活性化血小板は60~100個のリン酸が結合した中鎖ポリリン酸を放出する。一方, ポリリン酸は全ての生物にあまねく存在する物質であり, 原核生物の顆粒中には数百個~数千個のリン酸が繋がった長鎖ポリリン酸が存在する。この長鎖ポリリン酸は血小板由来のポリリン酸に比べ, 極めて強力なXIIとプレカリクレインの活性化物質であるため, 凝固と炎症を強く惹起する。ポリリン酸の生物活性を中和する物質の開発も進められている。

A. ポリリン酸とは

ポリリン酸はリン酸が高エネルギー無水結合でつながった陰電荷をもつ直鎖ポリマーである(図1)。生物種によって, 数個から数千個のリン酸が繋がったものまで存在し, 長さに大きな違いがみられる。ポリリン酸は, 原核生物や単細胞真核生物から高等動物細胞まで, あまねく存在する。ポリリン酸は酸性でCa²⁺に富むacidocalcisomeとよばれる細胞内顆粒中にmMレベルからMレベルで存在する¹⁾。ポリリン酸はATPから酵素的に合成される。原核生物では, 飢餓や環境ストレス時にポリリン酸からATP合成を行うので,

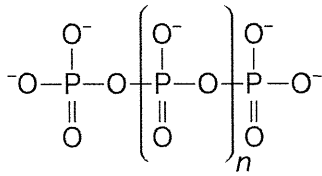


図1 ポリリン酸の化学構造

ポリリン酸は陰電荷をもつリン酸が繋がった直鎖ポリマーである。ヒト血小板の濃染顆粒中には60～100個のリン酸が繋がった中鎖ポリリン酸が存在し、微生物中には数百～数千個のリン酸が繋がった長鎖ポリリン酸が存在する。

生存に不可欠な物質とされている。ポリリン酸は脱リン酸化酵素で容易に分解を受ける。哺乳動物のアルカリ性脱リン酸化酵素 (alkaline phosphatase) は強力なポリリン酸分解酵素であり、ポリリン酸の血中半減期は1.5～2時間である。ポリリン酸は、1) 鎖長が大きく異なり、2) 陰電荷をもち、3) 各種金属イオンをキレートし、4) 柔軟な構造をもち、5) ある種のタンパク質への結合能をもつ足場物質である⁶⁾。原核生物の主要なポリリン酸合成酵素 polyphosphate kinase は真核微生物にも同定されているが、哺乳動物には存在せず、何らかの別酵素が合成を担うと考えられる。微生物はポリリン酸が欠乏すると、成長、運動、集団感知、バイオフィーム (菌膜) 形成、毒性が低下する。ポリリン酸は病原菌を含む微生物の生存に必要なので、ポリリン酸の合成に関わる polyphosphate kinase は病原菌に対する新規の創薬標的と考えられる。

B. ポリリン酸による凝固促進機構

ポリリン酸はヒト血小板では、酸性 (pH 5.4) で Ca^{2+} に富む濃染顆粒 (デルタ顆粒ともよばれる) 中に存在する。濃染顆粒は、 Ca^{2+} 、ATP、ADP、セロトニン、ピロリン酸、ポリリン酸を含んでいる。ヒト血小板は、3～8個の濃染顆粒を含む。健常者では、 10^8 個の血小板には約1

nmolのポリリン酸 (ポリリン酸のmol数はリン酸基のmol数で示す) を含むが、濃染顆粒の形成不全を示す delta storage pool disease 患者のポリリン酸量は健常者の約1/10であった⁷⁾。血小板のポリリン酸はトロンビン、ADP、コラーゲン刺激により放出される。血小板凝集が起こる部位では、顆粒内容物の放出によりポリリン酸が高濃度になると考えられる。2006年、このポリリン酸が凝固内因系経路をはじめ、凝固反応のいくつかの段階を促進すると報告された²⁾。最近、細胞の核から放出された HMGB1 やヒストン、染色体DNAが血栓を含めた病態の進行に大きくかわると報告され注目されているが^{8,9)}、ポリリン酸も微生物や生体内の細胞から放出される血栓促進メディエーターと位置づけることができる¹⁰⁾。ポリリン酸の凝固反応への作用を順に紹介する。

1. ポリリン酸は血液凝固の内因系経路を活性化し、凝固と炎症を促進する

ポリリン酸は陰電荷をもつので、XIIと高分子キニノーゲンが結合する。XIIはポリリン酸に結合すると自己活性化し、生成したXIIaが高分子キニノーゲンに結合したXIとプレカリクレインをそれぞれ活性化する。生成した血漿カリクレインはXIIの活性化能を示すので、ポリリン酸の陰電荷表面でXIIとプレカリクレインが相互に活性化する反応が進行する (図2)。ポリリン酸による内因系経路の活性化能は、ポリリン酸の鎖長で異なり、リン酸が500個以上繋がった微生物が放出する長鎖ポリマーは活性化能が極めて高く、60～100個のリン酸からなる血小板が放出する中鎖ポリリン酸の活性化能は弱い。

野生型マウスにポリリン酸を静注すると血栓により死亡する。この際、肺にフィブリン血栓が観察されることから、これは急性肺塞栓モデルと考えられる。このマウスモデルでは、生体内でポリリン酸がXIIを活性化し、XIの活性化を介してト

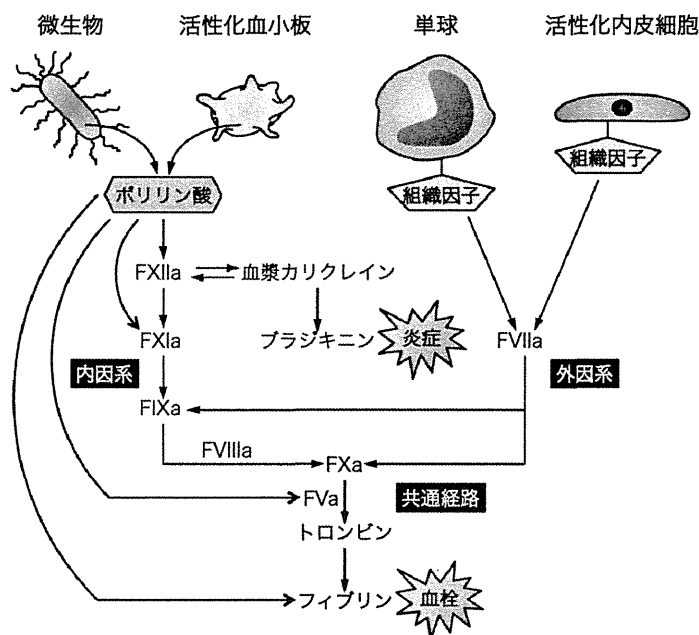


図2 ポリリン酸による凝固カスケードの活性化

微生物や血小板から放出されたポリリン酸は陰電荷物質としてXIIを活性化し、凝固内因系経路の惹起物質として働く。形成されたXIIaはXIを活性化し、トロンビン産生とフィブリン形成を通して血栓形成に働く。また、XIIaはプレカリクレインの活性化とそれに続くブラジキニンの産生を通して炎症に働く。ポリリン酸の血栓惹起物質としての機能は、組織因子-VIIa複合体だけで説明されていた凝固開始反応を考え直す契機となっている。

ロンビンが生成、フィブリンが形成したと考えられる。XII遺伝子欠損マウス、XIIa活性阻害剤前投与マウス、XI遺伝子欠損マウスにこの急性肺塞栓モデルを用いると、生存率が大きく改善した³⁾。

マウスを用いた研究から、ポリリン酸はプレカリクレインを活性化させ、高分子キノーゲンから炎症メディエーターであるブラジキニンを遊離させることが明らかになった(図2)³⁾。マウスにポリリン酸を投与すると血管透過性が亢進するが、この透過性の亢進はXII欠損マウスやブラジキニン受容体B2欠損マウスでは観察されなかった。また、XIIaの活性阻害剤やB2受容体アンタゴニストを投与したマウスでも血管透過性の亢進は観察されなかった。

2. ポリリン酸はトロンビンによるVの活性化を促進する

ポリリン酸はトロンビンによるVの活性化を極めて強く促進する(図2)。トロンビンにより迅速に大量のVaが形成されると、VaとXaはプロトロンビナーゼ複合体を形成する。この複合体のXaは組織因子経路インヒビター(tissue factor pathway inhibitor: TFPI)による阻害を免れ、凝固反応を更に促進する(ポリリン酸によるTFPI抗凝固作用の減弱化・無効化)とともに、トロンビンの爆発的な大量産生に繋がる²⁾。

トロンビンには2カ所の陽性に荷電したエクソサイトが存在し、エクソサイトIはフィブリノーゲンなどの基質結合部位、エクソサイトIIはヘパリンなどの陰電荷ポリマーの結合部位である。ポリリン酸はトロンビンに強く結合し(Kdは約5

nM), 結合部位はエクソサイトIIである¹¹⁾。しかし, ポリリン酸はヘパリンと部分的に競合する程度であり, ヘパリンによるアンチトロンビン依存性のトロンビン不活化を阻害しない。

3. ポリリン酸はトロンビンによるXIの活性化を促進する

先天性XI欠損症患者は出血傾向を示すが, XII欠損症患者は出血を示さない。この症状の違いは, XIがXIIa以外の因子で活性化されることを示唆していた。1991年に2つのグループがトロンビンによるXIのフィードバック活性化を報告し, これが凝固系の爆発的な活性化に要求されるとした^{12,13)}。しかし, トロンビンによるXIの活性化反応は未知の陰電荷物質を要求するため, 生理的な反応であるかどうかに関して議論があった。そこで, 陰電荷物質であるポリリン酸がこの反応を促進するか調べられたところ, 血小板から放出される中鎖ポリリン酸はトロンビンによるXI活性化反応を著しく促進した(図2)¹⁴⁾。したがって, これまで疑問視されていた「トロンビンによるXIのフィードバック活性化機構」は, 血小板から放出されるポリリン酸を補助因子として進行することが明らかになった。

4. ポリリン酸存在下のフィブリン線維は太く, 溶解に抵抗する

ポリリン酸は直接フィブリノーゲンと可溶性フィブリンに結合する(図2)¹⁵⁾。ポリリン酸存在下で形成したフィブリン線維は太い。ポリリン酸は重合したフィブリンに取り込まれ, フィブリンの固さを増し, フィブリン塊の溶解時間を延長した(ポリリン酸非存在下での溶解時間28.5分, 1 mMポリリン酸存在下での溶解時間120分)¹⁶⁾。XIIIaによる架橋は変化しないが, ポリリン酸存在下のフィブリン線維網は線維の結び目がみられ, 線維が存在しない大きなポアが点在するなど,

特徴のあるフィブリン線維網を示した。このようにポリリン酸存在下で形成されたフィブリン塊は溶解しにくい性質を示すので, 外科手術の際に出血を止める目的で使用される「フィブリン糊」に適しているかもしれない。また, 塞栓の発症と関係があるかもしれない。

5. ポリリン酸は線溶系を遅延させる

ポリリン酸は組織プラスミノゲン活性化因子(tPA)やウロキナーゼによるフィブリン塊の溶解を遅らせる。カルボキシペプチダーゼであるThrombin-activatable fibrinolysis inhibitor(TAFI)は, プラスミンで切断されたフィブリンのC末端Lys残基を遊離させるカルボキシペプチダーゼ活性を持つ。プラスミノゲンとtPAはC末端Lys残基に結合するので, TAFIはLys残基を切り出しこれらの因子がフィブリン上に集合しないようにして線溶を抑制する。ポリリン酸の線溶抑制機序は, ポリリン酸によりVが迅速に活性化されてトロンビンが生成し, このトロンビンにより素早くTAFIが活性化され, 活性化TAFIaがフィブリン上のLys残基を切り出し, 線溶系を抑制すると考えられる²⁾。ポリリン酸は2段階で線溶を抑制すると考えられる。まず, ポリリン酸存在下でフィブリンの構造が変化し, プラスミンによる分解に抵抗する。次いで, 部分的に分解されたフィブリン上のLys残基がTAFIaにより遊離することにより, 有効なLys結合部位が減り, tPAとプラスミノゲンの結合が低下しプラスミン産生と線溶が低下すると考えられた¹⁵⁾。

6. ポリリン酸はフォンビルブランド因子(VWF)に結合する

ポリリン酸はVWFに結合する。脱リン酸化酵素で処理したVWFのリストセチンコファクター活性, すなわち血小板GPIIbに結合するVWFの機能は低下した。VWFのコラーゲン結合能と多

表1 長鎖と中鎖のポリリン酸の作用の違い

	中鎖ポリリン酸	長鎖ポリリン酸
ポリリン酸の鎖長	60~100のリン酸長	数百~数千のリン酸長
局在性	血小板の濃染顆粒中	微生物中のacidocalcisome中
フォスファターゼによる分解	受ける	受ける
凝固内因系経路の活性化能	弱い	強い
強固なフィブリンの形成能	弱い	強い
トロンビンによるXIのフィードバック活性化能	強い	強い
トロンビンによるV活性化能	強い	強い
多量のVa産生によるTFPI活性中和能	強い	強い

量体化には変化がなかった。このことから、ポリリン酸はVWFの血小板GPIbとの結合に関与する可能性が指摘されている¹⁷⁾

7. ポリリン酸はポリマーの長さにより凝固系に異なった効果を示す

微生物が放出するリン酸が500個以上繋がった長鎖ポリマーは血液凝固の内因系経路の活性化能が極めて強い(表1)。血小板が放出するリン酸が60~100個程度繋がった中鎖ポリマーはV活性化能が高く、TFPIの抗凝固活性を減弱させる能力を保持している¹⁸⁾。また、固いフィブリン塊を形成させ太いフィブリンを作るには250個以上のリン酸が繋がったポリマーが最適である。リン酸が2個繋がったピロリン酸もポリリン酸とともに血小板の濃染顆粒から放出されるが、ピロリン酸はフィブリン塊を固くするポリリン酸の能力を阻害する。このように、ポリリン酸は鎖長の違いにより、凝固反応への作用点が異なる。微生物が放出する長鎖ポリリン酸が内因系経路を強力に開始させることは、微生物の感染にも重要である可能性がある。

8. ポリリン酸はfactor VII-activating protease(FSAP)を活性化する

FSAPは肝で合成されるVIIとプロウロキナーゼを活性化するセリンプロテアーゼである(血漿濃度, 12 $\mu\text{g/mL}$)。当初, ヒアルロン酸に結合

する性質を用いて精製されたので, hyaluronic acid binding protein 2 (HABP-2) ともよばれる。FSAPはArg313-Ile314結合が切断されて活性化される。この切断は, FSAPがヘパリン, 核酸, デキストラン硫酸といった陰電荷物質に結合し, 自己触媒的に生じる。生成した活性型FSAPaは更にFSAPを活性化する。ポリリン酸はFSAP活性化能を示し, リン酸が65個程度の合成ポリリン酸は未分画ヘパリンより強いFSAP活性化能を示した¹⁹⁾。しかし, 血小板由来のポリリン酸(リン酸数は60~100個程度)のFSAP活性化能は低かった。合成品と精製品との結果に齟齬がみられ, 更に検討が必要と思われる。

C. ポリリン酸の低分子中和剤の開発

既に述べたように, ポリリン酸は強力な凝固促進物質である。ポリリン酸に結合しその血栓作用を中和する低分子化合物は, 新規の抗血栓薬に繋がる可能性が考えられる。最近, ポリリン酸の凝固促進能を中和する物質を探索した研究が発表された^{20,21)}。

核酸結合ポリマー(nucleic acid-binding polymer: NABPs)はRNAからなるアプタマーに結合し, その活性を中和する物質として注目されている。NABPsは, ポリリン酸, RNA, DNAに結合する。NABPsの中の, 陽イオン性ポリマーPAMAM G-3は, FeCl_3 傷害によるマウスの頸動