

正常および先天性異常血小板の超微形態

鈴木 英紀

日本医科大学共同研究センター形態解析共同研究施設

Ultrastructure of Normal and Congenital Abnormal Platelets

Hidenori Suzuki

Division of Morphological and Biomolecular Research, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

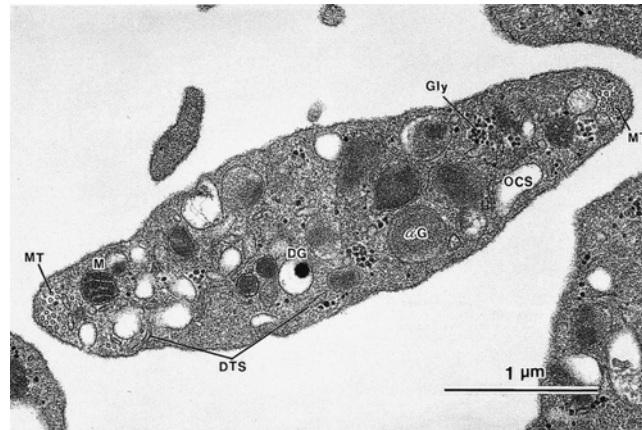


図1

血小板は骨髓巨核球の成熟に伴って形成された血小板分離膜 (demarcation membrane system) が、数珠状の proplatelet として伸び、さらにこれがちぎれるように分離し、円盤または碁石状の細胞片として血液循環に放出されたものである。したがって、血小板の細胞質には核はない。しかし、血小板を透過型電顕で観察すると、その細胞質には豊富な小器官があり、血小板固有の小器官として開放小管系、 α 顆粒、濃染顆粒、暗調小管系が存在する。さらにはほかの細胞と同様にミトコンドリア、細胞骨格、グリ

コーゲン粒子なども存在する。出血時には、血小板は出血部位で形態変化を起こしながら粘着、凝集して止血にあたる。一方、血小板の止血機能を欠如する先天性血小板異常症では、血小板の外形、サイズ、小器官などに変化が見られるものもある。本グラビアでは正常血小板と膜受容体異常症の代表例である血小板無力症 (Glanzmann thrombasthenia: GT) と Bernard-Soulier 症候群 (BSS) の血小板の電顕像を紹介する。

図1 正常血小板の電顕像

血小板は長径 2~3 μm 、短径 1 μm の円盤形または碁石状の外形を示す。胞体内には開放小管系 (OCS)、 α 顆粒 (αG)、濃染顆粒 (DG)、暗調小管系 (DTS)、ミトコンドリア (M)、グリコーゲン粒子 (Gly)、微小管 (MT) などの小器官が豊富に存在する。 αG には β -トロンボグロブリン、血小板第 4 因子の固有蛋白、フィブリノゲン、von Willebrand 因子などの接着蛋白、さらに抗血管新生因子、成長因子、ケモ&サイトカインなど多種の生理活性物質が内在している。DG には Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、ADP、ATP、セロトニン、ヒスタミンなどの低分子生理活性物質が含まれる。DTS は小胞体に相当する細長い管状小器官で、 Ca^{2+} の貯蔵部位である。血小板が刺激を受けると、まず細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇して血小板が活性化し、顆粒内の生理活性物質が OCS を介して放出される。

図2 正常、血小板無力症および Bernard-Soulier 症候群

患者の血小板像

正常血小板 (A) は長径 2~3 μm の円盤形を示し、豊富な α 顆粒、濃染顆粒などが見られる。

血小板無力症 (Glanzmann thrombasthenia: GT) は常染色体劣性遺伝性疾患で、細胞膜糖蛋白質である GPIIb/IIIa 複合体 (別名: integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$, CD 分類では CD41/CD61) の欠損または質的異常を示す。本複合体は凝集に必須なフィブリノゲンの受容体であるが、通常時にはフィブリノゲンが結合しない。血小板活性化時に、GPIIb/IIIa にフィブリノゲン結合部位が開き、そこにフィブリノゲンが結合し、フィブリノゲンは「糊」となって血小板を相互に凝集させる。本症では GPIIb/IIIa の機能異常のため、血小板凝集が見られず、重篤な出血傾向を示す。本症血小板 (B) は数および形態はほぼ正常であるが、 α 顆粒に数的減少とフィブリノゲンを含まない質的变化が見られる。

Bernard-Soulier 症候群は同様に常染色体劣性遺伝性疾患で、GPIb/V/IX 複合体 (CD42a~d) の欠損または質的異

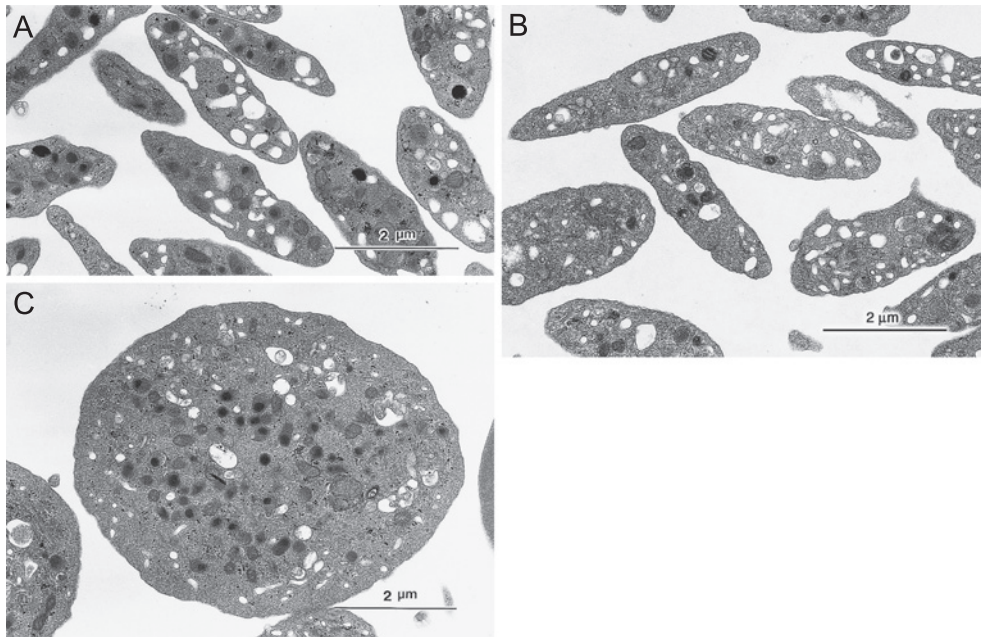


図 2

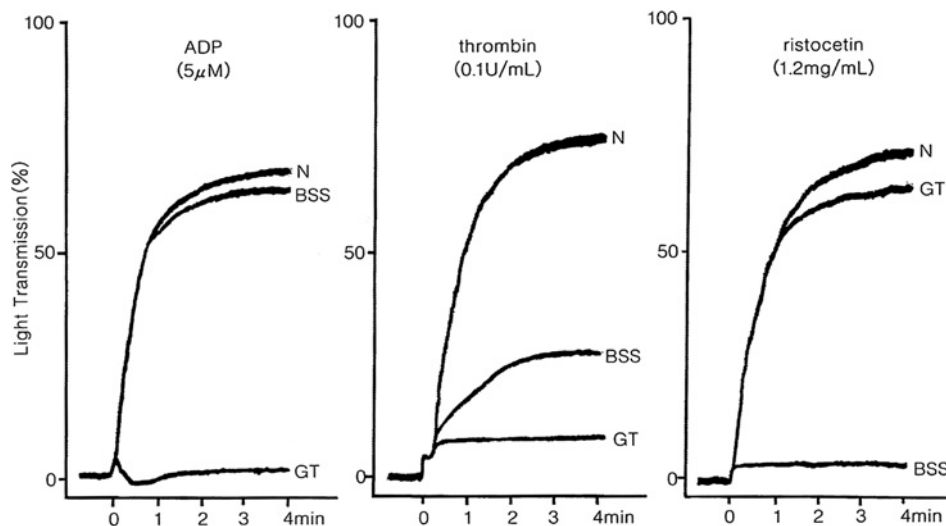


図 3

常が知られている。本複合体は粘着に必須な von Willebrand 因子の受容体である。本症は出血時間の延長、粘着の不良、抗生物質の一種であり、GPIb/V/IX と von Willebrand 因子の結合を仲介するリストセチンによる血小板凝集の欠如を特徴とする。本症血小板 (C) は数が減少し、球状の大型血小板像を示す。α 顆粒などは正常に存在するが、微小管の配列に乱れが見られる。

図 3 正常、血小板無力症 (GT)、Bernard-Soulier 症候群 (BSS) 患者血小板の凝集曲線

血管からの出血時に、血小板は露出した内皮下組織に接着した von Willebrand 因子に GPIb/V/IX を介して結合して粘着する。次いで、出血部で生じた ADP、トロンビン、トロンボキサン A₂ などの刺激剤により GPIIb/IIIa が活性化され、そこにフィブリノゲンが結合して血小板は相互に凝集して止血にあたる。血小板凝集の測定は血小板機能異常の把握に必須である。図は正常、血小板無力症 (GT)、

Bernard-Soulier 症候群 (BSS) 患者血小板の ADP、トロンビン (thrombin)、リストセチン (ristocetin) 凝集を吸光度法で測定したものである。正常血小板では ADP、トロンビンのほかにエピネフリン、コラーゲンなどの生理活性物質でも活性化し、GPIIb/IIIa にフィブリノゲンが結合して血小板は最終的に凝集 (aggregation) する。GT 患者血小板は GPIIb/IIIa 異常のためにフィブリノゲンが結合できず、抗生物質のリストセチンを除いた ADP ははじめ種々の刺激剤で凝集しない。リストセチンによる凝集は上記のような生体物質による凝集とは異なり、特に agglutination と呼ばれている。リストセチンは GPIb/V/IX と von Willebrand 因子との結合を介して血小板を凝集させる。BSS 患者血小板は GPIIb/IIIa は正常であるために、通常の刺激剤で凝集するが、トロンビン受容体でもある GPIb/V/IX の機能異常のために、トロンビンでは凝集低下、リストセチンでは惹起しない。