

第 XIII 因子 A サブユニット欠損症

福江 英尚*¹, 新井 盛夫*²

Factor XIII A subunit deficiency

Hidetaka FUKUE*¹, Morio ARAI*²

Key words : factor XIII, A subunit, factor XIII deficiency

I. 概念・歴史

血液凝固 XIII 因子は、フィブリン安定化因子 (fibrin stabilizing factor : FSF) と呼ばれ、血液凝固過程の最終段階におけるフィブリンの安定化 (架橋形成, クロスリンク) をはじめ、止血後の創傷治癒にも関与する幅広い役割を有する因子である。酵素活性を持つほかの血液凝固因子がすべてセリンプロテアーゼであるのに対し、XIII 因子は唯一トランスグルタミナーゼに属するユニークな存在でもある。血漿中の XIII 因子は分子量約 320,000 の巨大糖蛋白で、分子量約 85,000 の凝固活性を有する A サブユニットと分子量約 75,000 のキャリアー・プロテインとしての B サブユニットがそれぞれ非共有結合で二個づつ結合したテトラマー (A₂ B₂) の形で存在している。また血小板、子宮、胎盤、肺、前立腺などの組織中では A サブユニットのみのダイマー (A₂) として存在する¹⁾²⁾。

先天性 XIII 因子欠損症は、1960 年に Duckert ら³⁾ によって報告されて以来、海外での報告

例は 200 例を越えている。本邦においても 1996 年に鈴木ら⁴⁾ により最初の報告がなされ、1997 年の調査で 27 症例の生存症例が確認されている⁵⁾ 従来、先天性 XIII 因子欠損症は、A、B 両サブユニットが欠損する I 型と A サブユニットのみが欠損する II 型に分類されていた⁶⁾。しかし近年、I 型は B サブユニット遺伝子の変異による B サブユニットの欠損症で、2 次的に A サブユニットの低下を伴っていることが報告されている⁷⁻⁹⁾。また、II 型は A サブユニット遺伝子の変異に起因しているため、XIII 因子欠損症を遺伝子レベルで分類することが提唱されている¹⁰⁾。

II. 病態・遺伝子解析

1. 病態生理

1) XIII 因子の活性化

XIII 因子の活性化には、血漿 (A₂ B₂)、組織 (A₂) いずれの XIII 因子の場合もトロンビンとカルシウムイオン (Ca⁺⁺) の存在が不可欠であ

*1 東京医科大学霞ヶ浦病院中央検査部 [〒 300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央 3-20-1]
Division of Clinical Laboratory, Tokyo Medical University Kasumigaura Hospital [3-20-1 Chuo, Amimachi, Inashiki-gun, Ibaraki 300-0395, Japan.]
Tel.0298-87-1161, Fax.0298-87-6266

*2 東京医科大学臨床病理学教室 [〒 160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1]
Department of Clinical Pathology, Tokyo Medical University Hospital [6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan.]
Tel. 03-5339-3770, Fax. 03-5320-8816

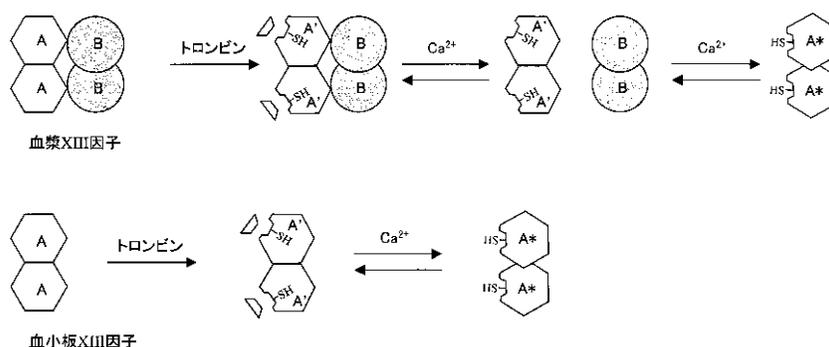


図 1 血漿および血小板 XIII 因子の活性化

る。血漿 XIII 因子 ($A_2 B_2$) と組織中 (血小板中: A_2) XIII 因子の活性化を比較してみると、まず凝固の最終段階で生成されたトロンビンによって A サブユニットの N 末端から数えて 37 番目の Arg と 38 番目の Gly の間が切断され、活性化ペプチド (activation peptide: 分子量 3,800) が遊離する¹¹⁾¹²⁾。この段階では両者共に酵素活性の発現はない。トロンビン修飾組織 XIII 因子 (A'_2) はこのあとすぐに Ca^{++} の作用を受け、立体構造が変化し活性型の XIII 因子 (A^*_2) となる。トロンビン修飾血漿 XIII 因子 ($A'_2 B_2$) の場合は、このあと Ca^{++} による A'_2 と B_2 との解離、さらに Ca^{++} によって A'_2 の立体構造の変化が生じ A^*_2 となる^{13)~15)} (図 1)。

2) 活性化 XIII 因子 (A^*_2) の作用

① フィブリン架橋形成 (クロスリンク)

XIII 因子の主な作用は、静電氣的そしてアミノ酸残基間での水素結合、疎水結合により集合しただけの不安定なフィブリン網に作用して、より強固な安定化フィブリンを作ることにある。この酵素反応は、フィブリン γ 鎖 C 末端から数えて 6 番目のリジンの ϵ アミノ基を acyl accepter, 14 番目のグルタミンの γ アミド基を acyl donor としてイソペプチド結合を作り、分子間交叉架橋を形成する反応である¹⁶⁾¹⁷⁾。またフィブリン鎖間にも 3 カ所の α - α クロスリンクを形成することがわかっている¹⁸⁾。

② その他の基質と創傷治癒との関連

XIII 因子の基質となる蛋白質はフィブリン

以外にも多数存在し、 α_2 プラスミン・インヒビター (α_2 PI)¹⁹⁾、フォン・ヴィレブランド因子²⁰⁾ や組織由来のコラーゲン²¹⁾、アクチン²²⁾、ミオシン²³⁾、フィブロネクチン²⁴⁾ などが報告されている。フィブリンに取り込まれた α_2 PI は、プラスミンの分解を防いで止血栓を保護し、フィブロネクチンは線維芽細胞の遊走と増殖の枠組みを提供し、創傷治癒を促進しているものと考えられている²⁵⁾。また血小板が強い XIII 因子活性を提供すること、血管内皮下組織のコラーゲンなどが基質となりフィブリンとクロスリンクすることなどを考えると、局所において XIII 因子は血栓、止血、創傷治癒過程をコーディネートしているものと考えられる。

③ B サブユニットの機能

B サブユニット欠損症では血漿 A サブユニットも低下している。また、胎盤由来 XIII 因子濃縮製剤 (A サブユニット) を輸注した時の A サブユニットの半減期が通常の 7~14 日に比較して約 3 日と短縮していた²⁶⁾。これらより、B サブユニットのひとつの機能は A サブユニットの安定化であると推測されている。

2. 症 候

XIII 因子欠乏状態では、安定化フィブリンの形成が不良となる。そのため、未架橋状態の不安定なフィブリンにより一度は止血されるが、その脆弱性のため遷延性の出血が起こってくる。フィブリン塊溶解法により、フィブリン架橋形成に必要な XIII 因子活性は 2~5% と比較

表 1 先天性 XIII 因子欠乏症 112 例における出血の部位と頻度²⁷⁾

出血部位	頻度 (数/112)	頻度 (%)
臍帯出血	90/112	約 80%
皮下出血	67	60
皮下血腫	62	50
口腔内 (歯肉) 出血	33	30
頭蓋内出血	33	30
筋肉内出血	30	27
外傷後の出血	29	26
関節内出血	27	24
術後出血	19	17
腹部の出血	16	14
鼻出血	11	10
性器出血	10	9
腎出血	9	8
末梢神経	7	6
眼出血	3	3
消化管出血	3	3
脾出血	3	3
耳出血	2	2
胸膜出血	1	1
創傷治癒遅延	14	13
出血死	23	21
出血部位		
頭蓋内	17	
臍帯	4	
口腔内	1	
後腹膜	1	

的低い活性で十分であるとされている。

先天性 XIII 因子欠損症の出血部位と頻度を表 1 に示す²⁷⁾。なかでももっとも特徴的な出血は、臍帯出血と頭蓋内出血である。臍帯脱落部位の遅延性の再出血は 80% を越える患者が経験しており、生後 19 日までの間に起こる。もう一方の頭蓋内出血は、ごく些細な打撲などの外傷後にみられることが多く、約 30% にその既往が確認され、このうち約半数が死亡している。現在、当施設で管理している 4 症例でも、全例に頭蓋内出血の既往があり、そのうち 1 例は 2 回繰り返している。頭蓋内出血は、硬膜下出血、くも膜下出血、脳内出血など各種が報告されており、その種類による頻度の差はないようである。その他の出血症状としては、皮下出血、皮下血腫などが高頻度に認められている。しかし、血友病に認められる関節内出血や筋肉内出血な

どの深部出血は比較的少なく、出血性の関節症は通常みられない。また、創傷治癒に必要な XIII 因子活性は 30% 程度とされており、本疾患の術後などは、消費性の XIII 因子低下が生じるため創傷治癒の遅延を起こしやすい。記載のある 90 例の報告の中では、13 例に創傷治癒遅延が認められている²⁸⁾。また妊娠の維持には、ある程度の XIII 因子活性が必要とされており、本症の女性患者では、習慣性流産の原因となることがある²⁹⁾。

3. 臨床診断

先天性 XIII 因子欠損症では、凝固系のスクリーニング検査で汎用されている PT や APTT に異常は認めない。本症を疑うときには、XIII 因子の活性や抗原を測定し、特徴的な低値が確認できれば比較的容易に診断できる。この際の測定は、定性法 (活性: 1% モノクロル酢酸や 5 M 尿素によるフィブリン塊溶解法) や半定量法 (抗原: ラテックス凝集法) よりも定量法 (活性: 合成基質法, モノダシルカダペリン法, 抗原: Laurell 法, ELISA 法) で行うことが望ましい。

4. 遺伝子解析

先天性 XIII 因子欠損症の発生頻度は、Lorand らが英国においては約 500 万人に 1 人と推定している²⁷⁾。遺伝形式は常染色体性劣性遺伝である。XIII 因子 A サブユニットと B サブユニットは、別々の遺伝子によって認識されている。A サブユニットの遺伝子は、第 6 番染色体 p 22-24 に存在し、全長は約 160 kb 以上で 15 のエクソンと 14 のイントロンからなっている。cDNA は約 4 kb であり、うち 2193 塩基に 731 のアミノ酸がコードされている。B サブユニットの遺伝子は第 1 番染色体 q 31-32.1 に存在し約 25 kb の大きさである³⁰⁾。XIII 因子 A サブユニットをコードする cDNA がクローニングされて以来、先天性 XIII 因子 A サブユニットにおける分子生物学的解析が可能となった。1992 年の Kamura ら³¹⁾ による最初の報告以来、現在まで 36 種類の A サブユニット遺伝子の異常が報告されている³²⁾。遺伝子変異の位置は A サブ

ユニット遺伝子全体に渡っている。その中の半数近くはミスセンス変異であり、残りはナンセンス変異、スプライシング領域の点突然変異、欠失や挿入などである。これまでの報告では、血漿中に異常蛋白を認める症例はない。遺伝子変異により、mRNA の生成から蛋白の合成、細胞内での蛋白の修飾、運搬、細胞外への分泌にいたる過程のいずれかに障害をきたしているか、血漿中でのクリアランスが亢進しているものと考えられている。本稿では A サブユニット欠損症 (type II) の 1 家系の臨床症状、凝血学的検査所見、遺伝子解析を提示する³³⁾。

III. 症 例

1. 症 例

症例 1 (図 2 III-2) : 51 歳の男性。両親はいとこ結婚。生後 1 週間目の臍帯出血の既往や繰り返す皮下出血症状があり、24 歳時に当該疾患の診断がなされている。34 歳時に急性硬膜下出血、翌年の 35 歳時に脳内出血をきたした。36 歳時より XIII 因子濃縮剤の月 1 回の定期投与³⁴⁾が施行されている。その後、出血症状はほとんど認めていない。

症例 2 (図 2 III-4) : 46 歳の男性。21 歳時に脳内出血、25 歳時より左大腿の筋肉内出血を繰り返していた。28 歳時に腹腔内出血、33 歳時に

左大腿部血腫を認め、この血腫は増悪と消退を繰り返していた。35 歳時に 2 度目の腹腔内出血を生じ、この時から XIII 因子濃縮剤の月 1 回の定期投与が施行されている。その後は出血症状はほとんど認めていない。本症例の弟は小児期に頭部打撲後の脳内出血で死亡している。また本症例は、家系図のように症例 1 と血縁関係にあり、さらにこの家系には同一地域の出身者が多いことが確認されている。

2. 血漿 XIII 因子活性値と抗原量

本家系の中で検査可能であった患者 2 名とその家族 5 名の血漿 XIII 因子活性値と A, B サブユニットそれぞれの抗原量 (Laurell 法) を表 2 に示す。患者 2 名は活性値, A サブユニット抗原量ともに検出感度以下であり、B サブユニットも 37%, 41% と低下していた。

3. XIII 因子 A サブユニット遺伝子の塩基配列

XIII 因子 A サブユニット遺伝子のイントロン/エクソン接合部を含む全エクソン領域を検索するため、15 組の PCR プライマーを合成した。また、検出された変異を確認するため、1 塩基のミスマッチを挿入した Mutagenic プライマー、F 13 E 11 Mut および F 13 Emut を作成した (表 3)。上記プライマーを用いて解析したところ、エクソン 14 内の 2068 番の塩基が両症例で C から T に変異していた。この変異によ

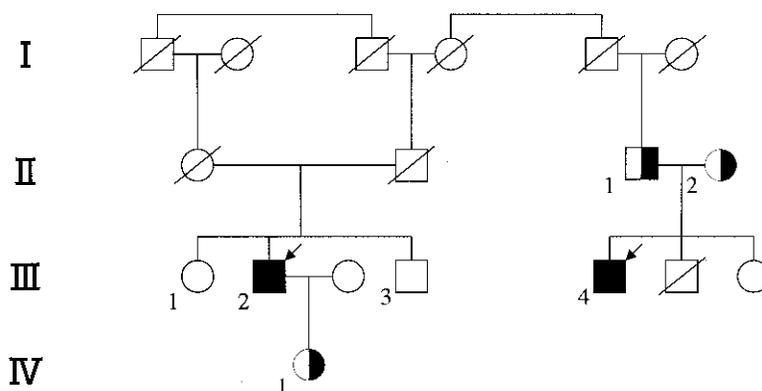


図 2 先天性 XIII 因子欠損症³⁴⁾の家系図

■ ● heterozygote, □ ○ deceased.

表 2 XIII 因子活性と抗原量

Subject	Sex	Activity (%)	A subunit (%)	B subunit (%)
II-1	M	51	32	60
II-2	F	54	32	61
III-1	F	116	125	131
III-2 (case 1)	M	<1	<5	37
III-3	M	136	121	126
III-4 (case 2)	M	<1	<5	41
IV-1	F	72	60	77

N.D. : not determined

表 3 XIII 因子 A サブユニット遺伝子解析用 PCR プライマー

Exon		primer Sequence
1	F13E1F	5'-(Fwd) (BamHI) TGACCAAAGGGGACGGGTGG-3'
	F13E1R	5'-TGGCTCATAGGGTGCAGGGG-3'
2	F13E2F	5'-(Fwd) (BamHI) ACATGCCTTTTCTGTGTGTC-3'
	F13E2R	5'-(Rev) (CcoRI) GGGAAGGGGGGTATGCTCAT-3'
3	F13E3F	5'-(Fwd) (BamHI) GATTATTTTCTTCAACCCTTG-3'
	F13E3R	5'-TCTACAATGCAACCCATGG-3'
4	F13E4F	5'-(Fwd) (BamHI) AATGGCTTGTGAAATCAACC-3'
	F13E4R	5'-(Rev) (EcoRI) GAAAACATAAATGTCTGCCTC-3'
5	F13E5F	5'-(Fwd) (BamHI) AACAGTCTGGTTTGGTAATA-3'
	F13E5R	5'-GAAGTAAAAATGTCCTTGAC-3'
6	F13E6F	5'-(Fwd) (BamHI) CTTGCAGAGTGAACACTAGT-3'
	F13E6R	5'-AGGCAAATGACAGGTGTAAC-3'
7	F13E7F	5'-(Fwd) (BamHI) CTTTCTTCTTCTCACTTCT-3'
	F13E7R	5'-TGTCTTAGAGTGAAGTTTCC-3'
8	F13E8F	5'-(Fwd) (BamHI) GGAAGAAAGCCCCACAAGA-3'
	F13E8R	5'-CTGTGCTGTTGAATGGCTCT-3'
9	F13E9F	5'-(Fwd) (BamHI) TTAACCTTTCTGGGCTTGTG-3'
	F13E9R	5'-TAGAAGCAAGTCCCAGAGG-3'
10	F13E10F	5'-(Fwd) (BamHI) TGAAGTTGGGAACACTGGTC-3'
	F13E10R	5'-(Rev) (EcoRI) GTTGGGGAGAAAAACAGCAC-3'
11	F13E11F	5'-(Fwd) (BamHI) ATGGCTAATGCTCTCCTCTC-3'
	F13E11R	5'-CTCAATGGACTTGGGCAAAT-3'
12	F13E12F	5'-(Fwd) (BamHI) TGCCTGTCATTATCTCTGGA-3'
	F13E12R	5'-(Rev) (EcoRI) GACAGCGAGTCTCACAAAGA-3'
13	F13E13F	5'-(Fwd) (BamHI) AAAGTAAAGCAGACCCTGTC-3'
	F13E13R	5'-TGAGACGCTAAGACTGACCT-3'
14	F13E14F	5'-(Fwd) (BamHI) TGCTGCTAATGACCTGCATTC-3'
	F13E14R	5'-(Rev) (EcoRI) ACAGCTCTGCACTGCCTG-3'
15	F13E15F	5'-(Fwd) (BamHI) GAACCTCTCCTCTCTTTTCC-3'
	F13E15R	5'-CTCTTATGAGCTTAGAGAGC-3'
	F13E11Mut	5'-AAATGTGGATGCCACCTACA-3'
	F13E14Mut	5'-CAGGACCATCCAGGTGTACCCAGACATTGC-3'

Fwd : 5'-TGTA AACGACGGCCAGT-3'

BamHI : 5'-CGGATCCG-3'

Rev : 5'-gaaacagcttagaccatg-3'

EcoRI : 5'-CGAATTCG-3'

て 661 番の Arg (CGA) は stop codon (TGA) になる。また、他領域での異常は認められず、この変異が病因と考えられた。

4. Mutagenic プライマーを用いた PCR 産物の解析

Arg 661 stop : F 13 E 14 Mut を用いて増幅

したエクソン 14 の PCR 産物を CfoI で切断し、変異の有無を解析した。正常遺伝子であれば 163 bp の PCR 産物は、Cfo I で 133 bp と 30 bp の 2 本に切断されるが、本家系の 2 症例は 163 bp のバンドのみが認められ、塩基配列の解析結果と同様 Arg 661 stop の変異をホモ接合体で有していることが明らかであった。また、II-1,2 および IV-1 では 163 bp と 133 bp の両方のバンドが認められ、Arg 661 stop の変異をヘテロ接合体で有していることが判明した。

5. 保因者診断

通常、保因者は A サブユニットおよび活性値は正常の 40~70% と低下しており、B サブユニットにおいても 70~90% と若干の低下傾向が認められる。この傾向は ELISA 法でも確認されている³⁵⁾。1978 年に Barbuti ら³⁶⁾ は家系調査の成績からサブユニット B/A 比を測定することにより保因者の検索が可能と報告し、その有用性を赤塚ら³⁷⁾ や白幡ら³⁸⁾ も指摘している。われわれの検討でもこの比は約 1.5 と高値となっており、この比を求めることも保因者診断の一助となるものと思われる。本家系では、表 2 のデータと前述の遺伝子解析より、保因者は II-1, 2 と IV-1 の 3 名と診断した。

IV. 治療の進歩・現状

1. 治療製剤

本症の XIII 因子補充療法には、以前は全血や新鮮凍結血漿 (FFP) やクリオ分画製剤などが用いられていた。その後、胎盤抽出 XIII 因子 (組織由来) である XIII 因子濃縮製剤 (A₂) が用いられていた。現在ではドナー段階で、肝炎ウイルスなどの感染症がチェック可能な血漿由来の XIII 因子濃縮製剤 (フィプロガミン® P, アベンティスファーマ: A₂ B₂) が用いられている。さらにリコンビナント XIII 因子も開発されており、近い将来利用可能になることが期待される³⁹⁾。

2. XIII 因子製剤の生体内回収率と半減期

XIII 因子濃縮製剤投与による活性値の上昇率は、 $1.52 \pm 0.67\% / \text{U/kg}$ (平均±標準偏差) であり、生体内回収率は $99.7 \pm 14.4\%$ (平均±標準偏差)、血中半減期は 10.1 ± 3.3 日 (平均±標準偏差) である⁴⁰⁾。凝固因子の中では比較的血中半減期が長く、特別な消費機転が働かなければ、輸注された XIII 因子の濃度は長時間維持される。それを利用して、XIII 因子欠損症患者には XIII 因子濃縮製剤の定期投与による出血予防がなされる。

3. 投与量と投与間隔

一般に先天性 XIII 因子欠乏症にみられる日常的な小出血の場合、単に止血という面からだけみれば血漿 XIII 因子レベルを 2~5% に上げるだけで止血領域に入るとの報告が多く、XIII 因子製剤の 1 回輸注によって通常は止血が得られる。しかし、大きな手術を受ける場合には創部での XIII 因子の消費が大きいこと、また創傷治癒に必要な XIII 因子の働きも考慮すると、XIII 因子レベルをさらに上げておく方が好ましい。われわれは、頭蓋内血腫除去術の際、術前に XIII 因子製剤を投与して約 100% あった血漿 XIII 因子活性が術直後に 50% まで減少し、製剤の追加投与を行った症例を経験している。これらの経験をもとにして、日常みられる小出血では血漿 XIII 因子レベルを 10% に、卵巣出血や程度の強い深部筋肉内出血では 20~30% に、小手術時には 50% 以上に、頭蓋内出血などの重篤な出血や大手術時には 100% 以上にすることを一応の目安として補充計画を立てている。また妊娠の維持には、XIII 因子レベルを 5% 以上に保つような定期的補充が必要だと思われる。

一般的に、体重とヘマトクリットより循環血漿量を求め、XIII 因子製剤 (フィプロガミン® P) の投与量を計算する。標準血漿中の XIII 因子活性を 1 U/ml (100%) としたときフィプロガミンは約 250 U/バイアルで、2,500 ml の循環血漿量であれば 1 バイアルの輸注で XIII 因

子は10%の上昇が期待できる。しかし、待機的手術などの場合は製剤の輸注試験を行って生体内回収率や血中半減期を確認し、さらに創部での消費量まで考慮した上で投与量や投与間隔を決めるべきであろう。

4. 定期的予防投与

先天性 XIII 因子欠乏症は、頭蓋内出血の頻度が高く、致命的となる場合も少なくない。近年多くの施設で、患者の出血予防を目的として XIII 因子製剤の定期的投与が行われている。われわれの施設でも4名の成人症例(全例に頭蓋内出血の既往あり)に、1,000~1,250 Uの投与を4週間隔で行い、自然出血の頻度が著減し、生活の質の向上が得られている³⁴⁾。凝血学的にも、投与4週間後の血漿 XIII 因子活性は5~7%であり、*in vitro* でフィブリンの γ -ダイマー形成が認められている。現在、定期的予防投与により XIII 因子欠損症の生命予後は良好であるといえる。

V. 解析・診断施設の紹介

先天性 XIII 因子欠損症の診断・解析は東京医科大学臨床病理学教室や山形大学分子病態学教室で行われている。

謝 辞: 本稿を執筆するにあたり貴重なアドバイスをいただいた一瀬 白帝教授(山形大学分子病態学教室)に深謝いたします。

文 献

- Schwartz ML, Pizzo SV, Hill RL, McKee PA: The subunit structures of human plasma and platelet factor XIII (fibrin stabilizing factor). *J Biol Chem* **246**: 5851-5854, 1971.
- Chung SI, Lewis MS, Folk JE: Relationships of catalytic properties of human plasma and platelet transglutaminases (activated blood coagulation factor XIII) to their subunit structures. *J Biol Chem* **249**: 940-950, 1974.
- Duckert F, Jung E, Shmerling DH: A hitherto undescribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency. *Thromb Diath Haemorrh* **5**: 179-186, 1960.
- 鈴木弘文, 花沢恵子, 福武勝博: 先天性 XIII 因子 (F.S.F.) 欠乏症の1例. *臨床血液* **7**: 110, 1966.
- HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班報告書(厚生省), 1997, p34
- Girolami A, Burul A, Fabris F, Betterle C: A tentative classification of factor XIII deficiency in two groups. *Acta Haematol* **58**: 318-320, 1977.
- Hashiguchi T, Saito M, Morishita E, Matsuda T, Ichinose A: Two genetic defects in a patient with complete deficiency of the *b*-subunit for factor XIII. *Blood* **82**: 145-150, 1993.
- Hashiguchi T, Ichinose A: Molecular and cellular basis of deficiency of the *b* subunit for factor XIII secondary to a Cys430-Phe mutation in the seventh Sushi domain. *J Clin Invest* **95**: 1002-1008, 1995.
- Izumi T, Hashiguchi T, Castaman G, Tosetto A, Rodeghiero F, Girolami A, Ichinose A: Type I factor XIII deficiency is caused by a genetic defect of the *b* subunit: Insertion of triplet AAC in exon III leads to premature termination in the second Sushi domain. *Blood* **87**: 2769-2775, 1996.
- Ichinose A, Izumi T, Hashiguchi T: The normal and abnormal genes of the *a* and *b* subunits in coagulation factor XIII. *Semin Thromb Hemost* **22**: 385-391, 1996.
- Takagi T, Doolittle RF: Amino acid sequence studies on factor XIII and the peptide released during its activation by thrombin. *Biochemistry* **13**: 750-756, 1974.
- Folk JE, Finlayson JS: The ϵ -(γ -glutamyl) lysine crosslink and the catalytic role of transglutaminases. *Adv Prot Chem* **31**: 1-133, 1973.
- Curtis CG, Stenberg P, Chou CH, Gray A, Brown KL, Lorand L: Titration and subunit location of active center cysteine in fibrinolytic (thrombin-activated fibrin stabilizing factor). *Biochem Biophys Res Commun* **52**: 51-56, 1973.
- Cooke RD, Pestell TC, Holbrook JJ: Calcium and thiol reactivity of human plasma clotting factor XIII. *Biochem J* **141**: 675-682, 1974.
- Cooke RD: Calcium induced dissociation of human factor XIII and the appearance of catalytic activity. *Biochem J* **141**: 683-691, 1974.
- Hornyak TJ, Bishop PD, Shafer JA: α -thrombin-catalyzed activation platelet factor XIII: Relationship between proteolysis and factor XIIIa activity. *Biochemistry* **28**: 7326-7332, 1989.
- Chen R, Doolittle RF: γ - γ crosslinking site in human and bovine fibrin. *Biochemistry* **10**: 4487-4491, 1971.
- McDonagh RP, Waggoner WG, Hindenach BR: Studies of α -chain crosslinking of human fibrin. XVI Internatl Cong Hematol Kyoto (abstr): 311, 1976.
- Sakata Y, Aoki N: Cross-linking of α 2-plasmin inhibitor to fibrin by fibrin-stabilizing factor. *J Clin Invest* **65**: 290-297, 1980.
- Hada M, Kaminski M, Bockenstedt P, McDonagh J: Covalent Crosslinking of von Willebrand factor to fibrin. *Blood* **68**: 95-101, 1984.
- Nyman D, Duckert F: Factor XIII, fibrin and col-

- lagen. *Thromb Diath Haemorrh* **34**: 551, 1975.
- 22) Mui PT, Ganguly P: Cross-linking of actin and fibrin fibrin stabilizing factor. *Am J Physiol* **233**: 346-349, 1977.
- 23) Cohen I, Young-Bandala L, Blankenberg TA, Siefiring GE Jr., Bruner-Lorand J: Fibrinolytic-catalysed cross-linking of myosin from platelet and skeletal muscle. *Arch Biochem Biophys* **192**: 100-111, 1979.
- 24) Mosher DF: Cross-linking of plasma and cellular fibronectin by plasma transglutaminase. *Ann NY Acad Sci* **312**: 38-42, 1978.
- 25) 松田道生, 中三川千鶴子: フィブロネクチンおよびその関連物質と組織修復, 風間睦美, 松田道生, 桜川信男, 編集, 凝固・線溶・血小板研究—基礎と研究, 東京, 宇宙堂八木書店, 1982, 175-182.
- 26) Saito M, Asakura H, Yoshida T, Ito K, Okafuji K, Yoshida T, Matsuda T: A familial factor XIII subunit B deficiency. *Br J Haematol* **74**: 290-294, 1990.
- 27) Lorand L, Losowsky MS, Miloszewski KJM: Human factor XIII: Fibrin-stabilizing factor, in Spaet TH (ed): *Progress in Hemostasis and Thrombosis*, vol. 5. London, Academic Press, 1980, 245-290.
- 28) Lorand L, Urayama T, de Kiewiet JWC, Nossel HL: Diagnostic and genetic studies on fibrin stabilizing factor with a new assay based on amine incorporation. *J Clin Invest* **48**: 1054-1064, 1969.
- 29) Fisher S, Rikover M, Naor S: Factor 13 deficiency with severe hemorrhagic diathesis. *Blood* **28**: 34-39, 1966.
- 30) Ichinose A and Davie EW: Characterization of the gene for the a subunit of human factor XIII (plasma transglutaminase), a blood coagulation factor. *Proc Natl Acad Sci USA* **85**: 5829-5833, 1988
- 31) Kamura T, Okamura T, Murakawa M, Tsuda H, Teshima T, Shibuya T: Deficiency of coagulation factor XIII A subunit caused by the dinucleotide deletion at the 5' end of Exon III. *J Clin Invest* **90**: 315-319, 1992.
- 32) Anwar R, Miloszewski KJA: Factor XIII deficiency. *Brit J Haematol* **107**: 468-484, 1999.
- 33) 吉田信一, 稲葉 浩, 永泉圭子, 萩原 剛, 新井盛夫, 嶋緑倫, 吉岡 章, 福武勝幸: 日本人先天性第 XIII 因子 A サブユニット欠損症に認められた 2 つの点突然変異の検出. *血栓止血誌* **9**: 110-119, 1998.
- 34) 吉田信一, 福江英尚, 杉村大作, 大石 毅, 服部雅俊, 山元泰之, 小池克昌, 新井盛夫, 福武勝幸: 先天性 XIII 因子 a サブユニット欠損症に対する第 XIII 因子濃縮製剤の定期予防輸注の有用性. *日輸血会誌* **42**: 173-177, 1996.
- 35) Yorifuji H, Anderson K, Lynch GW, Walter LVD, McDonagh J: B protein of factor XIII: differentiation between free B and complexed B. *Blood* **72**: 1645-1650, 1988.
- 36) Barbui T, Rodeghiero F, Dini E, Mariani G, Paa ML, De Biasi R, Murillo RC, Umana CM: Subunit A and S inheritance in four families with congenital factor XIII deficiency. *Br J Haematol* **38**: 267-271, 1978.
- 37) 赤塚順一, 広津卓夫, 富田英嗣, 田丸 操, 有泉隆裕, 石山徳子: 先天性 XIII 因子欠乏症の 1 例—Subunit b/a 比による heterozygote の検出法について—. *臨床血液* **20**: 1497-1504, 1979.
- 38) 白幡 聡, 中村外士雄, 朝倉昭雄, 椎木みどり, 白川 充: 先天性 XIII 因子欠乏症—自験例 2 例と本邦報告例の文献的考察—. *臨床血液* **23**: 1383-1389, 1982.
- 39) Karges HE, Metzner HJ: Therapeutic factor XIII preparations and perspective for recombinant factor XIII. *Semin Thromb Hemost* **22**: 427-436, 1996.
- 40) 杉村大作, 田中朝志, 佐藤 猛, 福武勝幸: BI71.023 (パストリゼーション処理血漿由来第 XIII 因子濃縮製剤) の先天性 XIII 因子欠乏症患者における生体内回収率および半減期等の検討. *新薬と臨床* **42**: 32-39, 1993.