

〔総 説〕

## 血液凝固系及びその制御系

Blood coagulation and its regulation pathway

林 辰 弥

血栓性疾患患者は、年々増加傾向にあり、近年、脳血管障害及び心血管障害を含めた総死亡者数は、悪性新生物による総死亡者数を凌駕する勢いである。血液凝固は、血中に存在する凝固因子としてのセリンプロテアーゼ前駆体の細胞膜上での逐次的な活性化により進行するが、その制御には、血液中に存在するセリンプロテアーゼインヒビターとプロテインC抗凝固経路が極めて重要な役割を担っていることは、セリンプロテアーゼインヒビターのアンチトロンピンやプロテインC抗凝固経路の構成因子のプロテインCの異常症・欠損症が先天性血栓性素因であることから明らかである。本総説では、血液凝固系に関して概説すると共に、その制御系としてのセリンプロテアーゼインヒビターによる制御系とプロテインC抗凝固制御系に関して、最新の知見を含めて紹介する。

【キーワード】血液凝固、セリンプロテアーゼインヒビター、プロテインC

### 1. 血液凝固系

血液凝固反応は傷害組織における止血と創傷治癒に不可欠な生体防御機構であり、外因系凝固機序と内因系凝固機序に大別される。前者は、創傷時に細胞表面に露呈した組織因子 (TF) が、血液中の凝固第VIIa因子と複合体を形成して開始される。他方、後者は、ガラスなどの異物面、活性化血小板膜、血中リポ蛋白質表面などでTF非依存性に凝固第XII因子が活性化されて開始される機序であり、接触相凝固機序とも呼ばれる。

凝固反応は基本的にはプロテアーゼによるプロテアーゼ前駆体因子や蛋白性補助因子の逐次的活性化反応であり、外因系凝固機序の場合、TFに結合した第VII因子は、凝固第IX因子及び第X因子を活性化し、最終的に生成されたトロンピンによって、不溶性のフィブリン血栓が形成される。この凝固反応は傷害細胞膜上に露呈するフォスファチジルセリンなどの陰性荷電リン脂質の上で進行する。プロテアーゼ前駆体因子の第VII因子、第IX因子、第X因子及びプロトロンピンのアミノ末端領域には陰性荷電アミノ酸の  $\gamma$ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) が約10残基存在し、これらのGla含有凝固因子はGla残基に結合した $Ca^{2+}$ を介して陰性荷電リン脂質膜に結合できるようになる。一方、蛋

白性補助因子の第VIII因子と第V因子はトロンピンにより限定分解を受けて活性化され、リン脂質膜に結合し、Gla含有蛋白質のレセプターになる。こうして、リン脂質膜上の蛋白性補助因子にGla含有プロテアーゼ凝固因子は強く結合し、プロテアーゼ前駆体凝固因子を効率よく限定分解する。特に、凝固反応を傷害部位に限定し、瞬時に大量のトロンピンを生成するための反応複合体として、第IXa因子、第VIIIa因子、 $Ca^{2+}$ 、リン脂質からなる第X因子活性化複合体 (テンナーゼ)、Xa因子、Va因子、 $Ca^{2+}$ 、リン脂質からなるプロトロンピン活性化複合体 (プロトロンビナーゼ) の形成過程が凝固反応の律速段階となる<sup>1)</sup> (図1)。

他方、内因系凝固機序は、異物面へのXII因子、XI因子、プレカリクレイン及び高分子キニノゲンの接触により開始される。この反応では、まず第XII因子が活性化され、続いて、第XIIa因子により第XI因子が活性化され、その後、順次、第IX因子に続いて第X因子が活性化され、最終的に生成されたトロンピンにより、可溶性のフィブリンゲンから不溶性のフィブリン血栓が形成される。さらに、トロンピン (IIa) は第XIII因子を活性化し、フィブリンを安定化する (図1)。

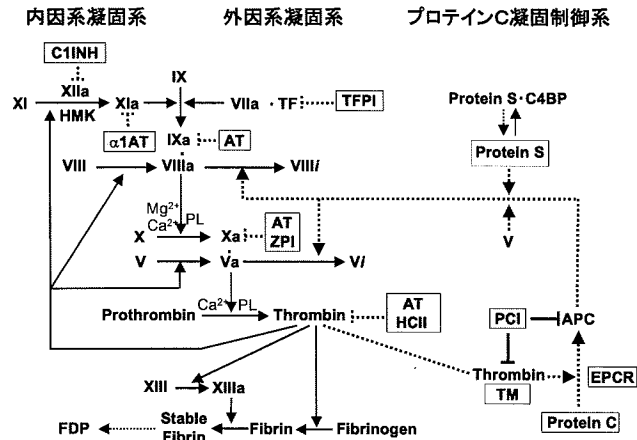


図1. 血液凝固系及び凝固制御系の概略

実線は血栓形成作用、点線は抗血栓性作用を示す。  
 APC:活性化プロテインC、AT:アンチトロンビン、 $\alpha$ 1AT: $\alpha$ 1アンチトリプシン、C4BP:C4b結合蛋白質、C1INH:C1インヒビター、EPCR:内皮細胞プロテインC受容体、FDP:フィブリン分解産物、HClI:ヘパリンコファクター-II、HMK:高分子キニノゲン、PCI:プロテインCインヒビター、PL:リン脂質、TF:組織因子、TFPI:組織因子経路インヒビター、TM:トロンボモジュリン、ZPI:プロテインZ依存性プロテアーゼインヒビター

## 2. 凝固制御系

正常な血管内には不要な血栓の形成を阻止して血液の流動性を維持するための複数の機構が存在し、これらの機構により、傷害部位以外での血液凝固反応は制御されている。この血液凝固制御反応は主に血管内皮細胞上で進行するものであり、その作用機序は、①プロテアーゼ凝固因子を阻害するプロテアーゼインヒビターによる制御系<sup>2)</sup> (図1)、及び②第Va因子や第VIIIa因子などの凝固促進因子を失活化するプロテアーゼによる制御系からなる<sup>3)</sup> (図1)。

### ①プロテアーゼインヒビターによる凝固制御系

#### a) 血漿セリンプロテアーゼインヒビター (SERPIN) による凝固制御系

血漿中には多数の凝固線溶因子を阻害するSERPINが存在する。 $\alpha$ 2マクログロブリン ( $\alpha$ 2M) と組織因子経路インヒビター (TFPI) もセリンプロテアーゼを阻害するが、構造上異なり、SERPINとは呼ばれない。抗凝固性SERPINには、C1インヒビター (C1INH)、 $\alpha$ 1アンチトリプシン ( $\alpha$ 1AT)、アンチトロンビン (AT)、ヘパリンコファクター-II (HClI) などがあるが、そのうち凝固制御に最も重要なものはATである。ATの完全欠損マウスは胎生期の微小血管内に血栓が生じ死に至るため、出産されない<sup>4)</sup>。また、先天性AT欠損症患者では、ヘテロ接合体患者でも、青年期から壮年期にかけて比較的高頻度に血栓症を発症す

る<sup>5)</sup>。ATはトロンビンに対する中心的制御因子であり、抗トロンビン活性はヘパリンによって著しく増強される。ヘパリンはトロンビン及びATと三因子複合体を形成し、トロンビン-AT複合体の形成を促進する。HClIも生理的なトロンビン阻害因子であり、ヘパリンのほかにデルマタン硫酸で強く活性が増強されることから、主に血管内皮下のトロンビン活性を制御されている<sup>6)</sup>。

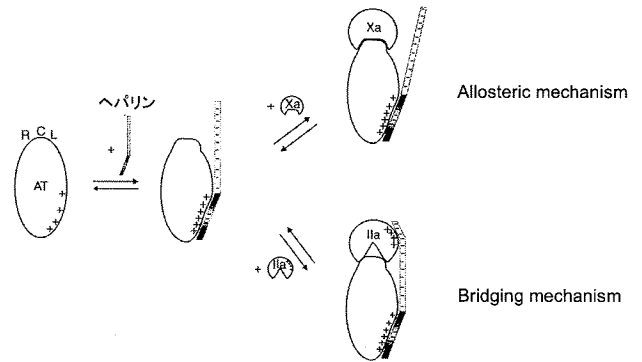


図2. アンチトロンビンによるプロテアーゼ阻害のヘパリンによる促進効果の模式図 (文献7から引用)

RCL:反応部位ループ、AT:アンチトロンビン、Xa:Xa因子、IIa:トロンビン。  
 Allosteric mechanismは、AT上のヘパリン結合部位にヘパリンが結合することにより、ATの反応部位が分子の外側に露呈され、プロテアーゼの活性中心と容易に反応できるようになる機構であり、Bridging mechanismは、ヘパリンがトロンビンとATを架橋し、安定な複合体形成を促がすことにより、プロテアーゼを阻害する機構である。

AT分子内にはセリンプロテアーゼの活性Serとアシル結合するプロテアーゼ反応部位 (reactive site) とヘパリン結合部位が存在する。これまでに、血栓症を発症して発見された先天性AT分子異常症の解析結果から、AT分子のN末端近くの領域はヘパリンとの結合に関与し、またC末端近くの反応部位とその周辺領域はトロンビンとのアシル結合複合体の形成とその維持に重要なことが示唆されている<sup>5)</sup>。最近、AT単独、AT-ヘパリン複合体、他のプロテアーゼ-AT複合体などの結晶構造が解析され、AT上のヘパリン結合部位にヘパリンが結合することにより、ATの反応部位が分子の外側に露呈され、プロテアーゼの活性中心と容易に反応できるようになる機構 (allosteric mechanism)、及び、ヘパリンがトロンビンとATを架橋し、安定な複合体形成を促がすことにより、プロテアーゼを阻害する機構 (bridging mechanism) が明らかにされた (図2)<sup>7)</sup>。

ヘパリンに代わる生理的物質としては、血管内壁のヘパリン硫酸などの酸性ムコ多糖体が結合したプロテ

オグリカンが推定されている。ヘパリン硫酸内にはヘパリン様構造が認められ、トロンビンとATの複合体形成を促進する。ATが結合するヘパリン硫酸プロテオグリカンにはryudocanやsyndecanがある<sup>8)</sup>。また、ATにはトロンビンやXa因子を阻害する抗凝固作用のみならず、内皮細胞上のヘパリン様分子を介して細胞内にシグナルを伝達し、抗炎症作用を発現することが報告されている。この抗炎症作用の発現機構は、ATが炎症関連転写因子のNuclear factor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B)の活性化を阻害し、プロスタサイクリンの産生を促進することが示唆されており、ATの抗炎症活性の医療への応用が期待されている<sup>9)</sup>。他方、プロテアーゼインヒビター活性を持たないプロテアーゼ分解型AT並びにlatent型ATが血管新生抑制活性を有することも報告されている<sup>10)</sup>。

#### b) TFPI及びプロテインZ依存性凝固インヒビター (ZPI) による凝固制御

外因系凝固開始反応は、組織因子経路インヒビター (TF pathway inhibitor: TFPI) により阻害される<sup>11,12)</sup>。TFPIは、主に肝臓で合成されるKunitz型構造を有するインヒビターで、分子内には、Kunitz型インヒビター構造が3個連なって存在する。TFPIの作用機構については、TFPIは最初に第Xa因子を阻害し、次に、この第Xa因子-TFPI複合体がTF-第VIIa因子複合体を阻害し、最終的に第Xa因子-TFPI-第VIIa因子-TF複合体が形成される。TFPIの第1 KunitzドメインはTF-第VIIa因子複合体を阻害し、第2 Kunitzドメインは第Xa因子を阻害し、第3 Kunitzドメインはヘパリンに結合する<sup>13)</sup>。先天性TFPI欠損症患者は発見されていないが、TFPIノックアウトマウスは胎生致死であることから、TFPIは成長過程に重要な因子であると考えられている<sup>14)</sup>。最近では、TFPIの第Xa因子阻害活性がプロテインSにより促進されることが報告されている<sup>15)</sup>。

プロテインZはビタミンK依存性血漿蛋白質であるが、その機能は不明であった。1998年、アメリカのBrozeらにより、プロテインZ依存性に第Xa因子を阻害するプロテアーゼインヒビターが血漿中から単離・精製され、プロテインZ依存性プロテアーゼインヒビター (ZPI) と命名された<sup>16)</sup>。ZPIは、血漿SERPINの1つで、第Xa因子や第IXa因子を阻害するが、第Xa因子の阻害はプロテインZ、リン脂質、Ca<sup>2+</sup>依存性であ

り、第IXa因子の阻害には必ずしもプロテインZを必要としない<sup>17)</sup>。先天性ZPI異常患者では、血栓症の発症リスクが増加すると報告されていることから、ZPIは生理的に重要な抗血栓性因子の可能性がある<sup>18)</sup>。

#### プロテアーゼによる凝固制御系 - プロテインC凝固制御系

プロテインC凝固制御系は、健常時の凝固制御に重要と考えられている。プロテインCはGla含有凝固関連因子 (ビタミンK依存性蛋白質) の1つである。通常、トロンビンは傷害部位の血栓形成に関わるが、傷害部位以外では血管内皮細胞上の高親和性受容体のトロンボモジュリン (TM) に結合し、プロテインCを選択的に活性化する。このトロンビン-TM複合体によるプロテインCの活性化は内皮細胞上のプロテインC受容体 (endothelial protein C receptor: EPCR) の存在下に促進される。EPCRはプロテインCを血管内皮上に濃縮する役割があると推定されている<sup>19)</sup>。活性化プロテインC (APC) は、凝固促進因子の第Va因子と第VIIIa因子を限定分解し、凝固反応を制御する<sup>20,21)</sup>。このAPCの凝固阻害反応は、ビタミンK依存性蛋白質のプロテインSによって促進される。血中のプロテインSには、遊離型と補体系制御因子C4b結合蛋白質 (C4BP) との複合体型が存在し、遊離型プロテインSのみがAPCの抗凝固活性を促進する。他方、プロテインSは直接、第Va因子と第Xa因子に結合することにより凝固反応を阻害し、第Va因子阻害活性は遊離型のみ、第Xa因子阻害活性は遊離型と複合体型の両者に存在するという<sup>22)</sup>。

他方、トロンビン-TM複合体は、トロンビン活性化線溶阻害因子 (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor: TAFI) 前駆体を活性化する。TAFIはカルボキシペプチダゼB (U) であり<sup>23)</sup>、活性化TAFIは、フィブリン鎖C末端のプラスミノゲン結合Lys残基を切除し、組織プラスミノゲンアクチベータ (tissue type plasminogen activator: t-PA) によるフィブリン分解反応を阻害する。

上記の、プロテインC凝固制御系の活性化には、血管内皮細胞上のTMが不可欠である。TM分子は、N末端から、レクチン様ドメイン、6個の連続した上皮細胞増殖因子 (EGF) 様ドメイン、O型糖鎖に富むドメイン、膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインからな

る<sup>24)</sup>。トロンピンはTM分子内のN末端から5番目と6番目のEGF様構造に結合し、4番目のEGF様構造に結合したプロテインCを活性化する<sup>25, 26)</sup>。また、TAFIの活性化には3番目及び4番目のEGF様構造が必要である<sup>27)</sup> (図3)。プロテインC凝固制御系の構成因子であるプロテインC、プロテインS、TM及びEPCRの異常症・欠損症は、それらのいずれもが先天性血栓性素因であり、それらのヘテロ接合体が深部静脈血栓症、表在性血栓性静脈炎、肺梗塞などの血栓症を起こすことから、プロテインC凝固制御系は生理的にもきわめて重要な血液凝固制御系であるといえる。

他方、APCやTMには、抗凝固作用だけではなく、抗炎症作用や血管新生促進作用も示唆されている。APCは、EPCRの存在下で単球上のトロンピンレセプターの1つであるPAR (protease-activated receptor) -1を活性化し、単球におけるNF $\kappa$ Bの活性化を阻害することにより腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor- : TNF- ) などのサイトカインの産生を阻害し、抗炎症効果を発揮する<sup>28)</sup>。臨床的には、欧米におけるAPCの重症敗血症に対する大規模臨床研究により、APCが重症敗血症患者の死亡率を有意に改善することが報告されている<sup>29)</sup>。また、APCの血管新生促進作用にも、そのプロテアーゼ活性が重要で、その作用はEPCR及びPAR-1を介して発現されることが知られている<sup>30)</sup>。

TMの抗炎症作用は、TMのレクチン様構造に基づくもので、この部分を欠いたTMの発現マウスでは、エンドトキシン誘発性の致死率が上昇すると共に、血中のサイトカイン濃度も野生型に比較して高値を示し、さらに、レクチン様ドメイン欠損TMを発現する内皮細胞に対する好中球の付着は著しく低下することが明らかになっている<sup>31)</sup>。最近、TMのレクチン様ドメインの抗炎症効果は、TMのレクチン様ドメインが細菌細胞膜表面のリポポリサッカライド (LPS) のシアル酸に結合することによりLPSを中和することに起因することが示された<sup>32)</sup>。この結合は、同時にLPSの血中からの除去にも働いているといい、また、一方で、TMのレクチン様ドメインはトロンピン結合後の細胞内への内在化に関与するとの報告もある<sup>33)</sup> (図3)。

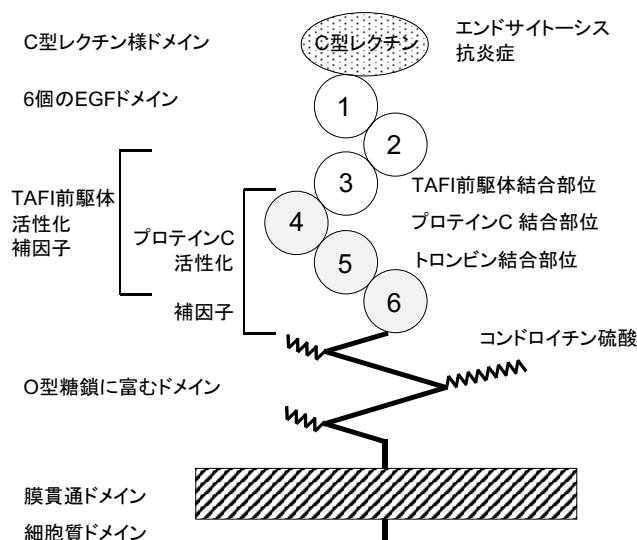


図3. トロンボモジュリンの立体構造の模式図および機能ドメイン

EGF:上皮細胞増殖因子、TAFIはトロンピン活性化線溶阻害因子

表1. プロテインCインヒビターにより制御されるセリンプロテアーゼ

凝固及び抗凝固	活性化プロテインC トロンピン-トロンボモジュリン複合体 トロンピン Xa因子 XIa因子 血漿カリクレイン
生殖系	前立腺特異抗原 (PSA) アクロシン
線溶及び癌転移	組織プラスミノゲンアクチベータ (t-PA) ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ (u-PA)

プロテインCインヒビターの血漿カリクレイン以外のプロテアーゼに対する阻害活性はヘパリンにより促進される。

APC活性は、血中のSERPIN蛋白質の1つであるプロテインCインヒビター (PCI) により阻害される。PCIは、APCの他、カリクレイン、トロンピン、第Xa因子などの凝固促進系プロテアーゼやウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ (urokinase type plasminogen activator: u-PA) などの線溶系プロテアーゼを阻害する<sup>34)</sup>。PCIは血中では主にAPCを阻害し、APCの凝固阻害作用や抗炎症作用を調節する<sup>35)</sup>。また、PCIは肝細胞増殖因子活性化因子 (hepatocyte growth factor activator: HGFA) を阻害して、肝再生を制御する<sup>36, 37)</sup>。腎臓では、主として、PCIは近位尿管上皮細胞で産生され、u-PA活性を制御してu-PAのクリアランスに関与することが報告されている一方で<sup>38)</sup>、近位尿管上皮細胞由来の腎癌ではその発現が著しく低

下すること<sup>39)</sup>、またPCIは癌細胞の増殖、浸潤・転移を阻害することも報告されており<sup>40)</sup>、血中PCIの血液凝固制御以外での機能に興味もたれる。また、生殖腺では、カリクレイン様プロテアーゼである前立腺特異抗原 (prostate specific antigen: PSA) を阻害して精液の溶解を制御し、また、精子先体アクロソームに存在するアクロシンを阻害し、精子の受精能獲得現象を制御する<sup>41)</sup> など、組織 (臓器) 依存性に多様なプロテアーゼを阻害し、多様な生理機能を発現する (表1)。先天性PCI欠損症患者は未だ発見されていないが、PCI遺伝子欠損マウスの雄は精子形成不全となり、不妊症を来す<sup>42)</sup>。

おわりに

血液凝固系及びその制御系に関して、最近の知見を含めて概説した。近年、種々の血液凝固制御因子が血液凝固制御以外の機能を有すること、さらにはそれらの機能の生理的重要性についても認知されつつある。これからの血液凝固制御因子研究の進展に興味を持たれる。

#### 【参考文献】

1. 岩永貞昭: “止血・血栓・線溶. 松田道生、鈴木宏治編”, 中外医学社, 1994, p.103-p.109.
2. 鈴木宏治. 血液凝固制御系の異常. “図説 分子病態学 第4版. 一瀬白帝、鈴木宏治編”, 中外医学社, 2008, p.262-p.270.
3. Dahlback B, Villoutreix BO. Molecular recognition in the protein C anticoagulant pathway. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1525-1534.
4. Ishiguro K, Kojima T, Kadomatsu K, Nakayama Y, Takagi A, Suzuki M, Takeda N, Ito M, Yamamoto K, Matsushita T, Kusugami K, Muramatsu T, Saito H. Complete antithrombin deficiency in mice results in embryonic lethality. *J Clin Invest* 2000; 106: 873-878.
5. Lane DA, Bayston T, Olds RJ, Fitches AC, Cooper DN, Millar DS, Jochmans K, Perry DJ, Okajima K, Thein SL, Emmerich J. Antithrombin mutation database: 2nd (1997) update. For the plasma coagulation inhibitors subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 197-211.
6. Tollefsen DM. Insight into the mechanism of action of heparin cofactor II. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1209-1214.
7. Huntington JA. Mechanisms of glycosaminoglycan activation of the serpins in hemostasis. *J Thromb Haemostas* 2003; 1: 1535-1549.
8. Shworak NW, Kojima T, Rosenberg RD. Isolation and characterization of ryudocan and syndecan heparan sulfate proteoglycans, core proteins, and cDNAs from a rat endothelial cell line. *Haemostasis* 1993; 23: 161-176.
9. Oelschlanger C, Romisch J, Staubitz A, Stauss H, Leithauser B, Tillmanns H, Holschermann H. Antithrombin III inhibits nuclear factor kappaB activation in human monocytes and vascular endothelial cells. *Blood* 2002; 99: 4015-4020.
10. O'Reilly MS, Pirie-Shepherd S, Lane WS, Folkman J. Antiangiogenic activity of the cleaved conformation of the serpin antithrombin. *Science* 1999; 285: 1926-1928.
11. Sanders NL, Bajaj SP, Zivelin A, Rapaport SI. Inhibition of tissue factor/factor VIIa activity in plasma requires factor X and an additional plasma component. *Blood* 1985; 66: 204-212.
12. Broze GJ Jr, Miletich JP. Isolation of the tissue factor inhibitor produced by HepG2 hepatoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 1886-1890.
13. Broze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 1995; 74: 90-93.
14. Huang ZF, Higuchi D, Lasky N, Broze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor gene disruption produces intrauterine lethality in mice. *Blood* 1997; 90: 944-951.
15. Hackeng TM, Sere KM, Tans G, Rosing J. Protein S stimulates inhibition of the tissue factor pathway by tissue factor pathway inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006; 103 3106-3111.
16. Han X, Fiehler R, Broze GJ Jr. Isolation of a protein Z-dependent plasma protease inhibitor. *Proc*

- Natl Acad Sci USA 1998; 95: 9250-9255.
17. Han X, Huang ZF, Fiehler R, Broze GJ Jr. The protein Z-dependent protease inhibitor is a serpin. *Biochemistry* 1999; 38: 11073-11078.
  18. van de Water N, Tan T, Ashton F, O'Grady A, Day T, Browett P, Ockelford P, Harper P. Mutations within the protein Z-dependent protease inhibitor gene are associated with venous thromboembolic disease: a new form of thrombophilia. *Br J Haematol* 2004; 127: 190-194.
  19. Esmon CT, Gu JM, Xu J, Qu D, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S. Regulation and functions of the protein C anticoagulant pathway. *Haematologia* 1999; 84: 363-368.
  20. Suzuki K, Stenflo J, Dahlback B, Teodorsson B. Inactivation of human coagulation factor V by activated protein C. *J Biol Chem* 1983; 258: 1914-1920.
  21. Eaton D, Rodriguez H, Vehar GA. Proteolytic processing of human factor VIII. Correlation of specific cleavages by thrombin, factor Xa, and activated protein C with activation and inactivation of factor VIII coagulant activity. *Biochemistry* 1986; 25: 505-512.
  22. Resende SM, Simmonds RE, Lane DA. Coagulation, inflammation, and apoptosis: different roles for protein S and the protein S-C4b binding protein complex. *Blood* 2004; 103: 1192-201.
  23. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995; 270: 14477-14484.
  24. Suzuki K, Kusumoto H, Deyashiki Y, Nishioka J, Maruyama I, Zushi M, Kawahara S, Honda G, Yamamoto S, Horiguchi S. Structure and expression of human thrombomodulin, a thrombin receptor on endothelium acting as a cofactor for protein C activation. *EMBO J* 1987; 6: 1891-1897.
  25. Suzuki K, Hayashi T, Nishioka J, Kosaka Y, Zushi M, Honda G, Yamamoto S. A domain composed of epidermal growth factor-like structures of human thrombomodulin is essential for thrombin binding and for protein C activation. *J Biol Chem* 1989; 264: 4872-4876.
  26. Hayashi T, Zushi M, Yamamoto S, Suzuki K. Further localization of binding sites for thrombin and protein C in human thrombomodulin. *J Biol Chem* 1990; 265: 20156-20159.
  27. Kokame K, Zheng X, Sadler JE. Activation of thrombin-activable fibrinolysis inhibitor requires epidermal growth factor-like domain 3 of thrombomodulin and is inhibited competitively by protein C. *J Biol Chem* 1998; 273: 12135-12139.
  28. Ruf W, Dorfleutner A, Riewald M. Specificity of coagulation factor signaling. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1495-1503.
  29. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
  30. Uchiba M, Okajima K, Oike Y, Ito Y, Fukudome K, Isobe H, Suda T. Activated protein C induces endothelial cell proliferation by mitogen-activated protein kinase activation in vitro and angiogenesis in vivo. *Circ Res* 2004; 95: 34-41.
  31. Conway EM, Van de Wouwer M, Pollefeyt S, Jurk K, Van Aken H, De Vriese A, Weitz JI, Weiler H, Hellings PW, Schaeffer P, Herbert J-H, Collen D, Theilmeyer G. The lectin-like domain of thrombomodulin confers protection from neutrophil-mediated tissue damage by suppressing adhesion molecule expression via nuclear factor kappaB and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Exp Med* 2002; 196: 565-577.
  32. Shi CS, Shi GY, Hsiao SM, Kao YC, Kuo KL, Ma CY, Kuo CH, Chang BI, Chang CF, Lin CH, Wong CH, Wu HL. Lectin-like domain of thrombomodulin binds to its specific ligand Lewis Y antigen and neutralizes lipopolysaccharide-induced inflammatory response. *Blood* 2008; 112: