OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 血小板凝集因子ポドプラニンの受容体解析とその臨床応用 |
| Author(s) | 金子, 実華 |
| Citation | 癌と人. 2009, 36, p. 42-42 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/23567 |
| rights | |
| Note | |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

# 血小板凝集因子ポドプラニンの受容体解析とその臨床応用

金 子 美 華*

癌細胞は血行性転移の際，血流中で血小板凝集を誘導し凝集塊を形成することが知られています。特に，転移能が高い癌細胞では血小板凝集能も高い傾向があります。癌細胞による血小板凝集という現象は，血流中の癌細胞が２次臓器の微小血管にトラップされることを容易にすると考えられています。このように，癌細胞による血小板凝集が転移形成に重要であることが示唆されてきましたが，癌細胞上に発現している血小板凝集因子は同定されていませんでした。我々はこれまでの研究により，癌転移に関わる癌細胞上の血小板凝集因子ポドプラニンの同定に成功し，さらに新薬の開発を目的として精力的に研究を進めてきました。

ポドプラニンは現在，リンパ管マーカーとしても知られており，世界中の多くの病理医によって診断に使用されています。このポドプラニンの発見により，リンパ管研究が飛躍的に発展しました。我々は特に，ポドプラニンによる血小板凝集のメカニズムに焦点を絞って研究を進めてきました。ヒトのポドプラニンはマウスのポドプラニンとホモロジーが低いにも関わらず，マウスの血小板凝集をも引き起こし，種を超えて血小板凝集能が保存されていました。詳細な変異実験により，EDXXVTPGという特徴的なペプチド配列（PLAG domainと命名）がポドプラニンの血小板凝集の活性中心であることを決定しました。また，ポドプラニンによる血小板凝集活性には，PLAG domainのスレオニンに付加されているO-結合型糖鎖上のシアル酸が重要であることを証明しました。最近では，本センターにおいて，最新の質量分析計やレクチンアレイ法を用い，ポドプラニンの糖鎖構造解析を行い，disialyl-core1構造がその活性に重要であることがわかりました。また，ポドプラニンの血小板上のレセプターとしてCLEC-2という分子を発見し，ポドプラニンによる血小板凝集機構の全貌が明らかになってきました。

我々はこれまでに，ヒトポドプラニンに特異的に反応するラットモノクローナル抗体NZ-1を樹立しました。また，他の抗ポドプラニン抗体として，D2-40やAB3，18H5というクローンがよく知られており，本研究において，これらのエピトープの比較を行いました。その結果，NZ-1はポドプラニンのPLAG (Platelet aggregation-stimulating) domainの三回繰り返し構造のうちのPLAG-2/3を認識するのに対し，他の抗体はPLAG-1/2を認識することがわかりました。興味深いことに，NZ-1抗体のみが，ポドプラニンとCLEC-2の相互作用を阻害し，さらにポドプラニンによる血小板凝集活性を阻害することから，NZ-1抗体のエピトープであるPLAG-2/3がポドプラニンの活性に重要であることが明らかとなりました。この結果は，ポドプラニンの血小板凝集活性に重要なdisialyl-core1構造が，PLAG domainの中でPLAG-3のみに付加しているという事実とも一致します。

本年度，財団法人大阪癌研究会より研究助成を頂きましたことにより，ポドプラニンに関する研究成果を２報の論文にまとめ，国際誌に発表することができました。心より御礼申し上げます。

*産業技術総合研究所
糖鎖医工学研究センター
平成19年度一般学術研究助成金交付者