

Title	血小板凝集因子Aggrus/podoplaninの測定系の開発とその臨床応用
Author(s)	加藤, 幸成
Citation	癌と人. 34 P.30-P.31
Issue Date	2007-05-10
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23734
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

血小板凝集因子 Aggrus/podoplanin の測定系の開発とその臨床応用

加藤 幸成*

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。私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。

私は世界に先駆けて、新規の血小板凝集因子、転移促進因子を発見し、アグラス (aggrus) と名付けました。その後、ポドプラニン (podoplanin) という名前で他のグループから発表され、現在はポドプラニンという名前に統一されています。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。私は特に、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、産業技術総合研究所・糖鎖医工学研究センターにおいて、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がほぼ終了しました。また、ポドプラニンの血小板上のレセプターも解明し、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。この基礎研究結果をもとに、新しい転移抑制薬、血栓抑制薬を現在開発中です。

一般的に、新しい遺伝子が発見された場合、その遺伝子からできるタンパク質を認識する特異的抗体が必要となります。私はこれまでの研究生活の中で、あらゆるタンパク質に対する抗体を作製してきました。本研究においても、ヒトポドプラニンに対する感度・特異度の高いモノクローナル抗体を作製し、癌組織におけるポドプラニンの発現の上昇を病理学的に解析しました。脳腫瘍では、星細胞系腫瘍におけるポドプラニンの発現解析を行いました。星細胞系腫瘍はWHOの分類で、グレード1からグレード4に分類されます。グレードが上がると臨床的悪性度が高くなりますが、ポドプラニンの発現がグレードと相関して上昇していることが示されました。また、皮膚の扁平上皮癌でポドプラニンが発現していることが報告されていましたが、今回、肺や食道の扁平上皮癌においてもポドプラニンの発現が確認されました。精巣腫瘍

の組織アレイでは、セミノーマの全例においてポドプラニンの発現が見られたのに対し、他の組織型では全く発現が見られませんでした。このように、ポドプラニンが腫瘍マーカーとして有望であることを世界に先駆けて示しました。さらにポドプラニンを血中から検出可能なサンドイッチELISA系（抗体を組み合わせたタンパク質の検出系のひとつ）の確立にも成功しました。現在、アスベストが原因として起こる悪性中皮腫は社会的問題となっており、その腫瘍マーカーの開発が求められています。ポドプラニンが悪性中皮腫の特異的マーカーとなる可能性が期待されています。

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5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17年度一般学術研究助成金交付者