

1. 糖鎖機能の解明と糖鎖関連バイオマーカーの開発

4) 血小板凝集因子ポドプラニン (Podoplanin) の分子生物学的解析

加藤幸成・金子(加藤)美華・成松 久

マウス高転移性細胞株より同定されたポドプラニン (Podoplanin, 別名 Aggrus) は、血小板凝集能/転移促進活性をもつI型膜貫通型糖タンパクである。機能部位解析により、ポドプラニンの活性部位 (PLAG domain : platelet aggregation-stimulating domain) が種を越えて保存されていることがわかった。さらに詳細な糖鎖構造解析により、ヒトポドプラニンの PLAG domain に含まれる、52番目のスレオニンに付加された disialyl-core1 構造がその機能に重要であることがわかってきた。また近年、ポドプラニンの血小板上のレセプターとして CLEC-2 が同定された。ポドプラニンは、特異的なリンパ管マーカーであるだけでなく、種々のヒト腫瘍にも悪性度と相関した発現が認められている。

はじめに

癌細胞の血行性転移において、癌細胞による血小板凝集が認められることが報告されている (図 1)。癌細胞は血管に侵入すると、宿主の免疫系による攻撃を受け、また物理的衝撃により即座に破壊され、わずかな癌細胞しか生き残れない。しかし、血小板凝集を引き起こすことにより、これらの過程から守られると考えられている。また、血小板凝集は癌細胞の血管内皮細胞への接着を促し、また増殖因子を放出することにより、癌細胞の局所的な増殖を引き起こすとも考えられている。さらに、癌細胞と血小板の凝集塊が毛細血管に詰まることも血行性転移の促進に寄与している。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いたが、癌細胞膜上に発現している血小板凝集因子は同定されていなかった。本稿では、新規血小板凝集因子の発見、遺伝子クローニング、機能部位決定、糖鎖構造解析、さらにレセプターの発見まで、われわれの一連の研究成果について概説する。

I. 新規血小板凝集因子ポドプラニンの発見

鶴尾らは、マウス結腸癌細胞株 colon 26 より、高転移性株 NL-17 細胞と低転移性株 NL-14 細胞を取得した¹⁾。さらに NL-17 細胞に高反応性を示し、NL-14 細胞には低反応性を示すモノクローナル抗体 8F11 抗体を作製した。in vitro の実験で、NL-17 細胞はマウスの血小板凝集を引き起こすが、8F11

key words

ポドプラニン, Podoplanin, Aggrus, 血小板凝集, 転移促進, PLAG domain, disialyl-core1, リンパ管, CLEC-2, 血行性転移, Lec1, Lec2, Lec8, シアル酸, NZ-1, レクチンアレイ, Edman 分解法, GPVI, ロドサイチン