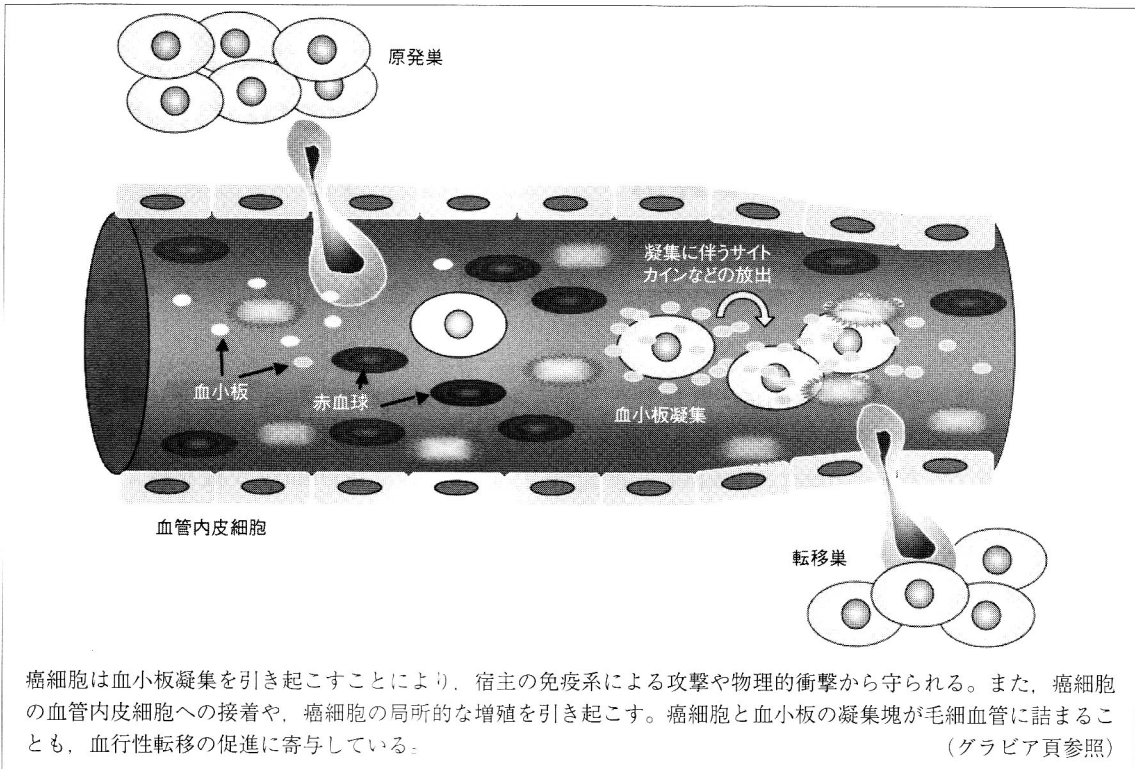


図1 癌の血行性転移における血小板凝集の役割



抗体によりその活性は阻害された。また *in vivo* の実験で、NL-17細胞の実験的肺転移が8F11抗体の投与によって阻害された。これらのことから、NL-17細胞は8F11抗体に認識される血小板凝集因子gp44〔後にAggrusと命名したが、現在はポドプラニン(Podoplanin)という名前で統一されている〕によりマウス血小板を凝集し、その結果、肺転移を起こすことが示唆された。その後、豊島らは、8F11抗体カラムとWGAカラムを使ってNL-17細胞からマウスのポドプラニタンパク質を精製した²⁾。精製ポドプラニンは、血漿成分非存在下で、濃度依存的にマウスの血小板凝集を引き起こし、さらにこの凝集反応は8F11抗体によって完全に阻害された。

II. ポドプラニンの遺伝子クローニングと活性部位の同定

近年われわれは、癌細胞上の血小板凝集因子ポドプラニンの遺伝子クローニングに成功した³⁾。ポ

ドプラニンはC末端に膜貫通部位を有したI型膜貫通型タンパク質である(図2)。ヒトポドプラニンはマウスポドプラニンとホモロジーが低いにもかかわらずマウスの血小板凝集を引き起こし、逆にマウスポドプラニンはヒトの血小板凝集を引き起こす(図3A, B)。マウスポドプラニンの中和抗体(8F11)のエピトープ解析、および詳細な変異実験により、EDxxVTPGという配列の3回繰り返し(PLAG domain: platelet aggregation-stimulating domain)のスレオニン(Thr)がポドプラニンによる血小板凝集の活性中心であり、種を越えて保存されていることが明らかとなった(図3C)⁴⁾。ポドプラニンはその分子量の約半分が糖鎖であるが、糖鎖合成不全の変異CHO細胞株(Lec1, Lec2, Lec8)を用いることにより、PLAG domainのThrに付加されているO-結合型糖鎖のシアル酸が血小板凝集の活性中心であることがわかった⁵⁾。