課題番号：LS052
助成額：147百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成23年2月10日
～平成26年3月31日

新規血小板上受容体CLEC-2を標的とした抗血小板薬、抗転移・腫瘍薬、検査の開発

井上 克枝　山梨大学大学院医学工学総合研究部　准教授
Katsue Suzuki-Inoue

専門分野
血栓止血学

キーワード
血栓・止血学／血小板／ CLEC-2

WEBページ
http://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical/clin0lab/index.html

研究背景

我々は血小板活性化蛇毒ロドサイチンの受容体として新規血小板活性化受容体CLEC-2を同定し、その生体内リガンドがポドプラニンという膜蛋白であることを見出した。これまで、①CLEC-2はポドプラニン発現癌細胞の転移を促進する、②胎生期にリンパ管と血管の分離を促進する、③血栓の安定化を保つ作用があることを見出した。

研究目的 研究の特色

CLEC-2 を標的とした薬剤の開発を目指した基礎検討と、CLEC-2 を利用した検査の開発を行う。CLEC-2 は私たちが同定した受容体であり、独自性の高い課題である。具体的には①CLEC-2 の癌転移、血栓形成、リンパ管新生における役割の解明、②CLEC-2を利用した血小板検査の開発、③CLEC-2結合低分子化合物の検索を行う。

実績

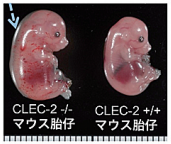
代表論文：J Biol Chem., 287(26), 22241-52, (2012)
特許出願：特願2012-215900号「可溶型CLEC-2に基づく血小板活性化測定方法」
受賞：代表論文の筆頭著者の長田誠が日本臨床検査医学会学会賞（検査・技術賞）（2012年11月30日）

上記論文は Faculty of 1000 に選出され、J. Biol. Chem. 誌 vol.287, No.26 の表紙を飾った。

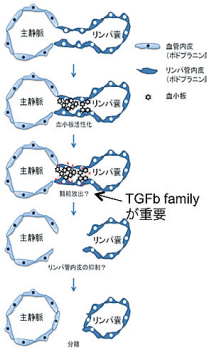
研究成果

胎生期のリンパ管・血管分離機序を解明

ポドプラニンはリンパ管内皮にも発現する。胎生期に、リンパ管は主静脈の一部がリンパ管内皮に変化して生じる。このとき血小板のCLEC-2がリンパ管内皮のポドプラニンと結合して血小板が活性化され、放出されたTGFbeta family がリンパ管内皮に作用して、遊走や増殖が抑制され、分離が促進される。



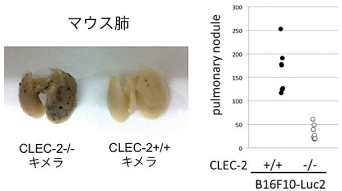
CLEC-2 がないとリンパ管に血液が流入して赤い網目が。



CLEC-2による胎生期の血管・リンパ管分離機序

CLEC-2抑制が腫瘍の血行性転移を抑制

血小板CLEC-2と腫瘍細胞のポドプラニンが結合して血小板が活性化され、腫瘍細胞に粘着した血小板が転移を促進する。抗CLEC-2薬がある種の癌の血行性転移を抑制できる可能性がある。



CLEC-2 欠損骨髄キメラマウスではポドプラニン発現メラノーマ細胞の肺転移（黒い斑点）が抑制される

その他の成果

①CLEC-2結合低分子化合物のリード化合物を同定→創薬への第一歩　②血中soluble CLEC-2 測定系を構築→生体内血小板活性化マーカーとなる。③血管平滑筋上にもCLEC-2のリガンドが発現し、血栓形成に寄与する→プラークびらんやステント血栓に関与？

2030年の応用展開

CLEC-2 をターゲットとした、出血の副作用の少ない抗血小板薬と抗転移薬の作製が見込まれる。また、血中 sCLEC-2 測定により、血栓症が発症しやすい状態を知ることができ、抗血小板剤の投与などで、未然に防げる可能性がある。先進諸国では、癌と動脈血栓症は二大死因であり、その予防に貢献する本研究の波及効果は大きい。