

令和 5 年度若手研究者表彰奨学金 受賞記念講演要旨

Cancer-associated fibroblasts promote venous thrombosis through podoplanin/CLEC-2 interaction in podoplanin-negative lung cancer mouse model

白井 俊光

山梨大学医学部臨床検査医学

癌細胞が発現する膜タンパク質 Podoplanin (PDPN) は、血小板活性化受容体 C-type lectin-like receptor 2 (CLEC-2) を介して血小板凝集を引き起こし、癌関連血栓症 (Cancer-associated thrombosis, CAT) を増悪させる。

癌関連線維芽細胞 (Cancer-associated fibroblast, CAF) は、様々な機序によって癌の進展に寄与する癌間質細胞の 1 つである。いくつかの研究から CAF の PDPN 発現が明らかになっているが、CAT に対する CAF の寄与は不明である。

本研究では、CAF の CAT への寄与を明らかにすることを目的として、PDPN 陰性マウス肺腺癌細胞株 Lewis lung carcinoma を皮下移植したマウスモデルを作成した。組織学的解析により、CD90, PDGFR β , HSP47, CD34, vimentin 陽性の CAF が PDPN を発現することを明らかにした。CAF の培養上清または腫瘍組織から得た細胞外小胞 (Extracellular vesicle, EV) は

PDPN を発現しており、CLEC-2 依存的なマウス血小板の活性化・凝集を引き起こした。また、担癌マウスの血中 PDPN 濃度が上昇した。塩化鉄傷害による静脈血栓症モデルでは、CAF-EV 注射マウスおよび担癌マウスの大腿静脈閉塞時間が短縮した。抗 CLEC-2 抗体を用いて後天的な CLEC-2 欠損状態を誘導すると、CAF-EV 存在下および担癌マウスの血管閉塞時間が延長した。一方、正常状態の CLEC-2 欠損は血管閉塞時間を延長しなかった。

以上の結果から、CAF が EV とともに PDPN を放出し、CLEC-2 依存的に静脈血栓症を増悪させることが明らかになった。止血の場面では PDPN は存在せず、CLEC-2 欠損は出血リスクを増加させない。すなわち、PDPN/CLEC-2 は CAT 特異的な血栓形成機序であり、がん患者に対する有望な抗血小板療法の治療標的となると考えられる。