Pharmaceutical Society of Japan

医薬品開発，薬理学，臨床

FGF受容体とグリコサミノグリカン

田中紀子
NORIKO TANAKA

線維芽細胞増殖因子(FGF)はヘパリン結合性の増殖因子で，線維芽細胞や血管内皮細胞を初めとする種々の間葉系細胞の増殖を促進し，更に胚発生過程における分化を制御するなど，広範な生理活性を示す．現在までに7種のFGFが同定されてファミリーを形成しており，これらには等電点の違いで分類されたacidic FGF (FGF-1)とbasic FGF(FGF-2)のように研究経緯による種々の名称も存在するが，最近では歴史的発見順による命名法が提唱されFGF-1～FGF-7という名称が一般化しつつある．[1]

FGFの受容体(FGFR)については，当初ヨードラベルリガンドを用いる結合試験により検討され，細胞表面に親和性の異なる2種の結合部位が確認された．すなわち，Kd値が2～10 nMの低親和性結合部位は細胞表面に広く存在するグリコサミノグリカンであり，Kd値が0.1～0.5 nMの高親和性結合部位はチロシンキナーゼ受容体であった．[1] FGFの活性はチロシンキナーゼ受容体への結合により発現することから，FGFRとは高親和性結合部位を意味する．この2～3年の間にFGFRのcDNAが次々とクローニングされ，現在4種の異なる遺伝子が発見されてFGFRファミリーを形成することが判明した．[2] この受容体の特徴は，1種の受容体に複数のFGFが結合でき(例えばFGFR-1はFGF-1, FGF-2, FGF-4のいずれとも結合する)かつ1種のFGFが複数の受容体に結合できる(FGF-1はFGFR-1, FGFR-2, FGFR-3と結合して活性化する)こと，また同一の遺伝子から多様な受容体が産生されること，更に受容体への結合が細胞表面のヘパリン様物質であるグリコサミノグリカンに依存することである．4種の受容体，FGFR-1(flg, bFGFR, N-bFGFR, h2, h3, h4, h5)，FGFR-2(bek, Cek 3, K-sam, K-sam', TK 14, TK 25, KGFR)，FGFR-3 (Cek 2)およびFGFR-4の構造は基本的に類似したシングルペプチドであり，細胞外領域は第1～第3の3つの免疫グロブリン様ドメインとacidic boxより構成され，細胞膜貫通配列に続いて細胞内の2つのチロシンキナーゼ構造よりなる．[2] しかしながら，同一の受容体遺伝子がalternative splicingにより異なる受容体蛋白を産生することも報告されている．例えば，第1免疫グロブリン様ドメインが欠失して2個の免疫クロブリン様ドメインのみを持つIgD 2型(FGFRβ)，第3免疫グロブリン様ドメインの後半部分の変換したものおよび細胞内ドメインを全く欠く分泌型タンパクなど，種々の受容体蛋白が産生される．[2] これら種々のisoformの発現もFGF機能発現の多様性に関与している可能性があり，この点に関する研究も進められている．

FGFファミリーのユニークな性格のひとつは，ヘパリン様物質であるグリコサミノグリカンに対する親和性である．2.0 M NaClやヘパリチナーゼで細胞表面のグリコサミノグリカンを除去することによりFGFの活性発現が抑制され，ヘパリンの添加によりこの活性が回復すること，[3] またグリコサミノグリカン産生欠失細胞株にFGFR-1の遺伝子を導入して発現させた場合ヘパリン存在下でのみFGFの結合が認められること[4]などは，FGFのFGFRへの結合にはヘパリン様物質が必須であることを示している．これらのことから，Yayonらはグリコサミノグリカンが FGFと結合するとFGFのコンフォメーションが変化し，受容体に対する結合性が高まってより安定化するという説を提唱した．[4] 一方，Kanらはヘパリン様物質がFGFと結合するだけでなく，リガンドとは独立してFGFRに結合し複合体を形成することによりFGFの受容体結合に直接関与していること，更にこの作用がFGFRの第2免疫グロブリン様ドメインのヘパリン結合部位のアミノ酸配列に相当するペプチドであるK18 Kにより阻害されることを証明した．[5]

これらの知見は，FGFRの多様性のみならず，グリコサミノグリカンの多様性もFGFの受容体結合に影響することを示しており，今後FGFの活性発現機構を解明していく上で新たな問題提起をするものと言えよう．

1) C. Basilico, D. Moscatelli, *Adv. Cancer Res.*, **59**, 115 (1992).
2) D.E. Johnson, L.T. Williams, *Adv. Cancer Res.*, **60**, 1 (1993).
3) A.C. Rapraeger *et al.*, *Science*, **252**, 1705 (1991).
4) A. Yayon *et al.*, *Cell*, **64**, 841 (1991).
5) M. Kan *et al.*, *Science*, **259**, 1918 (1993).

(第一製薬㈱探索第一研究所副主任研究員)

NII-Electronic Library Service