

## 増殖因子変異体による受容体二量化・シグナル伝達の分子基盤解明

○岡田悠雅<sup>1</sup>・江口晃弘<sup>2</sup>・黒田大祐<sup>3</sup>・津本浩平<sup>1</sup>・佐甲靖志<sup>4</sup>・植木亮介<sup>1</sup>・山東信介<sup>1</sup> (<sup>1</sup>東京大院工、<sup>2</sup>コペンハーゲン大学健康医学科学部、<sup>3</sup>国立感染症研究所、<sup>4</sup>理化学研究所)

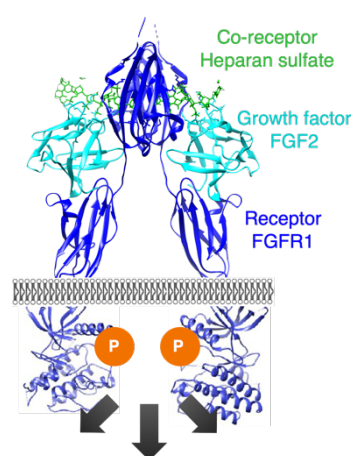
**Clarifying the molecular basis of receptor dimerization and signaling by growth factor mutants** (Graduate School of Engineering, Tokyo University<sup>1</sup>, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen<sup>2</sup>, National Institute of Infectious Diseases, Ministry of Health, Labour, and Welfare<sup>3</sup>, RIKEN<sup>4</sup>) OKADA, Yuga<sup>1</sup>; EGUCHI, Akihiro<sup>2</sup>; KURODA, Daisuke<sup>3</sup>; TSUMOTO, Kohei<sup>1</sup>; SAKO, Yasushi<sup>4</sup>; UEKI, Ryosuke<sup>1</sup>; SANDO, Shinsuke<sup>1</sup>

線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) は線維芽細胞増殖因子 (FGF)、共受容体であるヘパラン硫酸 (HS) と結合して二量化・シグナル伝達を行うことが知られている<sup>1)</sup> (Figure 1)。FGF の一つである FGF2 は、増殖、分化、遊走、多面的な調節因子としてはたらき、心血管疾患、潰瘍、創傷の治癒やヒト胚性幹細胞の未分化維持培養に有効である<sup>2)</sup>。一方で、FGF2 はその多面的な機能から、発がん性やアレルギー反応などの副作用を引き起こす可能性を持つことが知られている。よって、FGF2/FGFR の二量化・シグナル伝達を理解・制御することはその応用上重要である。

共受容体 HS は FGF/FGFR 二量化・シグナル伝達において重要な役割を果たしているため、HS のメカニズムを理解することが求められる。そのため、HS の役割について多くの報告が存在しているが、様々な役割が報告されており<sup>3-5)</sup>、未だその役割・必要性については十分に明らかになっていない。

そこで、本研究では HS 親和性が低下した FGF2 変異体を設計し、解析に用いることで FGF2/FGFR1 の二量化・シグナル伝達における HS の役割を明らかにすることを目指した。設計に際しては、HS の役割のみを評価するために、FGF2/FGFR1 の二量化・シグナル伝達に影響を与える可能性のある FGFR 親和性及び熱安定性を維持するものを選択し、実際にそれらのパラメータを評価し確認した。

本発表では、設計された変異体による、FGF2/FGFR1 のシグナル伝達評価および、二量化挙動の解析について報告する。二量化挙動の解析には全反射蛍光顕微鏡 (TIRF) による一分子イメージングを利用した。



**Figure 1** Crystal structure of 2:2:2 FGF2:FGFR1:HS complex (PDB ID: 1fq9).

- 1) A. N. Plotnikov, J. Schlessinger, S. R. Hubbard, M. Mohammadi, *Cell*, **98**, 641-650 (1999)
- 2) P. Dvorak *et al.*, *Biotechnol. Bioeng.*, **115**, 850-862 (2018)
- 3) M. Zakrzewska *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **284**, 25388-25403 (2009)
- 4) Z. Huang *et al.*, *Cell Rep.*, **20**, 1717-1728 (2017)
- 5) X. Song *et al.*, *Nat. Commun.*, **13**, 1112 (2022)