

# AL07 細胞増殖因子FGFファミリーの生理機能及び分子機構と応用の研究 Study on the Physiological Function and the Underlying Mechanism of Fibroblast Growth Factor (FGF) Family Members and Development of Their Applications

今村 亨 (Toru IMAMURA)

独立行政法人産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門 シグナル分子研究グループ (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Biomedical Research Institute, Signaling Molecules Research Group)

私たちはこれまで、動物とヒトの生命現象を、線維芽細胞増殖因子 (Fibroblast Growth Factor: FGF)ファミリーの 22 分子とその受容体を中心として理解し、得られた知見を健康に役立てる研究を多面展開してきました。それらは研究の方向性から、1. FGF の受容体、シグナル伝達、分泌など分子機構の解析、2. FGF が有する多彩な生理機能の解析、3. FGF の分子エンジニアリングと医薬品応用の研究、と大別することができます。これらの各々について、最近の研究成果を紹介します。

## 1.代謝調節に関与する内分泌型 FGF の受容体、補助受容体と補助因子について。

FGF ファミリーはヒトでは 22 種のリガンドにより構成されていますが、それらの多くは主に近傍の細胞に働き、膜 1 回貫通型の FGF 受容体 (FGFR) に特異的に認識され、その細胞内チロシキナーゼを介してシグナルを伝達します。これに対して、FGF19、FGF21、FGF23 は、他の FGF メンバーのような強いヘパリン結合性を持たず、エンドクリン (内分泌型) 作用様式で代謝を調節する因子であり、標的細胞に認識される機構の詳細は不明でした。私たちは、FGF21 の認識には FGFR1c や FGFR3c に加えて、補助受容体として betaKlotho が必要とされることを示しました。さらに、生理的濃度における FGF19 によるシグナル伝達には、FGFR4 と betaKlotho に加えて、ヘパラン硫酸など硫酸化グリコサミノグリカンの共存が必須であることを示しました。

## 2. FGF ファミリーによる毛成長周期の制御、特に FGF18 による休止期の制御について。

動物の体表における表皮細胞の新陳代謝や、皮膚付属器官として毛を作り出す毛包の成長周期は、個体の一生にわたって繰り返されます。これらの制御における FGF ファミリーの関与を明らかにするため、その発現の網羅的解析や局在解析などを行いました。その結果、毛成長周期の休止期にある毛包で、表皮幹細胞のニッチ (バルジ領域) において、FGF18 が高発現していることを見出しました。その機能を解明するため、表皮特異的な *Fgf18* 遺伝子ノックアウトマウスを作製し、毛成長周期の解析を行いました。その結果、休止期が顕著に短縮し、頻繁に毛周期を繰り返すことを見出しました。他の研究グループにより報告された結果と合わせて、FGF18 が毛包/上皮幹細胞の静止を伴う毛成長周期の休止期を維持する因子であることを考察します。

## 3.安定化 FGF の創製と放射線による急性障害の防護について。

多くの FGF は、発生から個体の一生に渡り多彩な機能を果たしており、細胞の生存維持や増殖分化の制御など強い活性を有するため、種々の医薬応用が期待されます。しかしその不安定性が解決すべき課題です。私たちは、天然型 FGF1 と FGF2 のキメラ分子 (FGFC) を作製し、天然型 FGF に比べて高い生物活性、高い温度安定性、高いトリプシン分解耐性、高い保存性を持つことを示しました。そして、放射線医学総合研究所との共同研究などにより、高線量放射線被ばくによる急性障害の軽減のために、FGFC の投与が有効であることを、複数の実験系によって示しました。

以上の研究成果は、研究室内外の多くの共同研究者の努力とご協力によって得られたものであり、心より感謝申し上げます。