

提出日：2019年5月8日

平成30年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	新規阻害剤創製へ向けたチロシンキナーゼの NMR による解析		
研究代表者	氏名	小橋川 敬博	
	所属機関名・部局名	熊本大学・生命科学研究部（薬）	
	職名	准教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	藤原 敏道		
<p>繊維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR)は受容体型チロシンキナーゼの一種である。FGFR ファミリーには FGFR1~4 までの 4 種がある。一般に受容体型チロシンキナーゼは細胞外領域へのリガンドの結合を契機として 2 分子のキナーゼドメインが近接し、互いの活性化ループをリン酸化しあうことで活性化される。これまで、FGFR1~3 はホモ 2 量体を介して活性化されることが明らかになってきたが、FGFR4 だけは活性化機構が長らく不明であった。FGFR4 はホモでは活性化されず、FGFR1~3 との間のヘテロ 2 量体を介して活性化されることが 2008 年に明らかにされた。しかし、FGFR4 だけがなぜホモ 2 量体では活性化されず、ヘテロ 2 量体を介して活性化されるかについては不明であった。FGFR4 によるシグナル伝達機構の解明を目指して、FGFR1-FGFR4 キナーゼドメイン間相互作用を解析した。</p> <p>最初に、活性化ループのリン酸化の最初のステップにおいて FGFR1 と FGFR4 のうち、どちらが酵素側として機能し、どちら側が基質側として機能するかについて明らかにするために、リン酸化実験を行った。その結果、FGFR4 が酵素、FGFR1 が基質として機能することが明らかとなった。次に、活性化ループのリン酸化の初期の段階で構造的に何が起きているかを明らかにするために、メチオニンのメチル基を ^{13}C で標識した FGFR4 のキナーゼドメインを調製し、それに対して、非標識の FGFR1 もしくは FGFR4 のキナーゼドメインを滴下した。その結果、非標識の FGFR1 を添加した際には FGFR4 の NMR スペクトルに変化は見られなかったが、FGFR1 を添加した際には、M504 のシグナルの移動が確認された。FGFR のキナーゼドメインは、活性化によりグリシンリッチループの構造が変化する。M504 の NMR シグナルがグリシンリッチループの構造状態を反映することを以前の研究により明らかにしており、FGFR4-FGFR1 キナーゼドメイン間 2 量体構造の形成により、FGFR4 が部分的な活性型構造に変化し、FGFR1 をリン酸化することが示唆された。</p>			

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：令和元年 5 月 17 日（金） ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp