

# 酸性多糖による細胞増殖因子の活性化

Activation of Growth Factors by Acidic Polysaccharides

畑 中 研 一\*

Kenichi HATANAKA

## 1. はじめに

生体内で起こっている相互作用を分子のレベルで眺めると、相互作用している分子の一方または両方が高分子（または脂質膜上に配置された分子集合体）であることが多い。良く知られているように、二種類の分子が化学反応（あるいは相互作用）する時には両方の分子の「濃度」が非常に重要な因子であることは言うまでもない。ところが、生物は『限られた大きさ（質量）で多くの機能を持つ』ことが進化の過程で義務づけられてきたため、少ない量の分子で大きな相互作用を発現する必要性に直面した。そこで、高分子化合物や分子集合体を用いて局所的な濃度を上昇させることによって、強い相互作用を実現したのである（図1）。DNAの二重らせんを例にとって説明すると解り易い。相補的な塩基を有するデオキシリボヌクレオチドを持ってきても、2分子だけではそれ程強い相互作用はないが、数十個のポリヌクレオチドでは、確実に相手を見分け、相補的

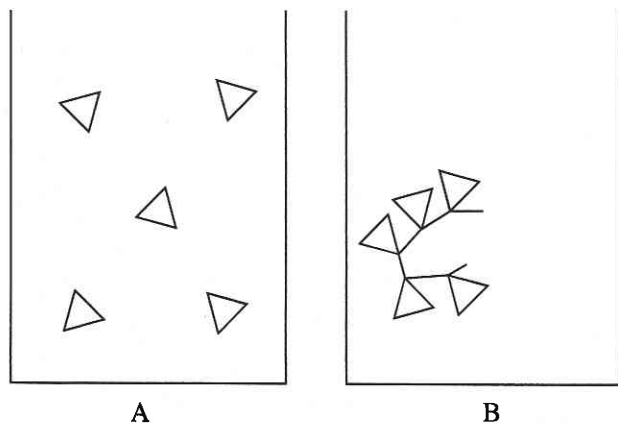


図1 高分子は化合物の局所濃度を上げる (A: 均一溶液, B: 高分子の溶液)

なポリヌクレオチドと強固な二重らせんを形成する。

また、生体内の相互作用では「強い弱い」や「速い遅い」の他に「選択性の精密度」が重要である。ある場合には針の穴を通すような厳密な選択性が必要である一方、前述した『限られた大きさ（質量）で多くの機能を持つ』観点に立てば、似たような分子を一まとめにしたほうが効率的な場合もある。本稿では、癌細胞における血管新生や肝細胞の増殖の際に活躍する細胞増殖因子というタンパク質（高分子化合物）が、同じく高分子化合物である酸性多糖に活性化される様子を「化学者の眼」で眺めてみることにする。

## 2. 線維芽細胞増殖因子の酸性多糖による活性化

細胞増殖因子の一つである線維芽細胞増殖因子 (FGF) はヘパリンに代表されるグリコサミノグリカン (酸性多糖) と結合して、その細胞増殖活性を増大させる。FGFは細胞表面のFGF受容体 (FGFR) に結合するのであるが、普通の状態ではそれほど強く結合しない。しかし、系内に酸性多糖が存在すると、FGFと結合してFGFのコンホメーションを変化させ、FGFRと極めて強く結合するようになる (図2)。多くの場合、細胞膜表面のヘパリン硫酸がこの役目を担っているが、外から添加した遊離のヘパリンも同様の効果を示す。

FGFには等電点の違いにより酸性線維芽細胞増殖因子 (aFGF, FGF-1) と塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF, FGF-2) があり、いずれも2量化してから同一の受容体 (FGFR) と結合する。但し、FGF-1とFGF-2では受容体への結合の仕方に違いがある。FGF-2の場合、2分子のFGF-2がホモダイマーを形成し、酸性多糖はホモダイマーを安定化させるように補助的に働く (図3)。一方、FGF-1の場合、酸性多糖を中心として2つのFGF-1分子が集まってからFGFRに結合する。したがって、FGF-1を活性化する多糖には、より強い結合を生み出すための構造 (より酸性の強い構造) が要求されるのである。実際に、

\*東京大学生産技術研究所 物質・生命部門

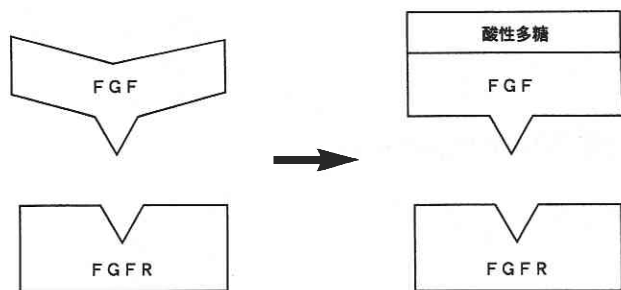


図2 FGFとFGFRの結合を助ける酸性多糖

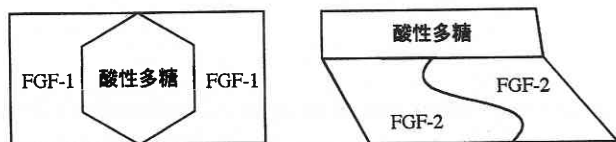
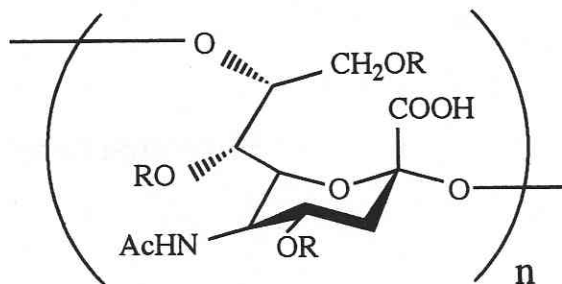


図3 FGFの二量化に作用する酸性多糖

FGF-2を最もよく活性化する酸性多糖中のアニオン性置換基（硫酸基とカルボキシル基）の数が糖ユニットあたり1.5個であるのに対して、FGF-1を最もよく活性化する酸性多糖中のアニオン性置換基の数は糖ユニットあたり2.0個である。

### 3. 相互作用における酸性置換基の種類の影響

2種類のFGFと酸性多糖との相互作用はイオンの相互作用であるため、デキストラン硫酸などの合成硫酸化多糖でもFGFを活性化することが可能である。しかしながら、高分子量で高置換度の硫酸化多糖は強い細胞毒性を示す。これに対して天然のヘパリンの細胞毒性は弱い。両者の違いは、酸性置換基が硫酸基のみであるのとカルボキシル基も含まれていることであり、そのことを証明するために、コロミン酸（カルボキシル基を有する天然多糖）を硫酸化して得られる硫酸化コロミン酸（図4）を用いて、低毒性で



R = SO<sub>3</sub>Na or H

図4 硫酸化コロミン酸

高活性の発現が確認された。

カルボキシル基の役割は毒性を下げるばかりではない。FGF-2と硫酸化コロミン酸との相互作用をコンピュータ計算により推測してみると、カルボキシル基はFGF中のアルギニン残基と相互作用していると考えられる。アルギニンはカルボキシル基と相性がいいと言われるアミノ酸であり、高分子同士の相互作用における置換基同士の相性を生体は上手に使っていることがうかがえる。

### 4. おわりに

生体の働きを化学者（分子レベル）の眼で眺めるとき、注意しなければならないのは大きさの違いであろう。細胞がマイクロスケールなのに対して分子はオングストロームスケールである。例えば、1個の生理活性分子は多くの場合細胞には殆ど影響しない。細胞と分子の接点は分子が集合してできるナノスケールであろうと考えられる。局所的な高濃度発現には高分子や分子集合体が必要であることは前述したが、選択性や特異性も制御できるような物質（ナノ微粒子など）の設計と構築も盛んに行われている。

(2001年1月29日受理)