

Dimer Interface in Natural Variant NK1 is Dispensable for HGF-dependent Met Receptor Activation

メタデータ	言語: en 出版者: 公開日: 2023-11-10 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: 金沢大学
URL	http://hdl.handle.net/2297/0002000151

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 535 号 氏名 田平 裕美子

学位請求論文

題 名 Dimer Interface in Natural Variant NK1 is Dispensable for HGF-dependent Met Receptor Activation

掲載雑誌名 International Journal of Molecular Sciences 第 22 巻 第 17 号 9240 頁
令和 3 年 8 月掲載

HGF (肝細胞増殖因子) は MET 受容体を介して、組織形成や傷害・病態に対する修復・再生に関与する。HGF は 6 つの構造ドメイン、N ドメイン (N)、4 個のクリングル (K1~K4)、SP で構成され、HGF による MET ダイマー形成が活性化に必須である。一方、NK1 は HGF 分子内の N ならびに K1 からなるスプライシングバリエーション体で、NK1 同士のダイマー形成、それによる MET との 2:2 複合体形成を介して、MET を活性化する。HGF による MET 活性化構造は未定であるが、HGF 分子内の NK1 領域を介したダイマー構造が MET 活性化に関与するモデルが提唱されている。本研究では、HGF による MET 活性化において、NK1 同士のダイマー形成が関与するかどうかを検証することを目的とした。NK1 ダイマー形成に N127、V140、K144 が関与することから、それぞれを Ala に置換した変異 NK1 (N127-NK1、V140-NK1、K144-NK1) を調製するとともに、HGF 分子内に同様の変異を導入した変異体 (N127-HGF、V140-HGF、K144-HGF) を調製し、これらの活性を比較した。MET チロシンリン酸化 (活性化) 能において、N127-NK1、V140-NK1、K144-NK1 は野生型 NK1 の 8.3%、23.8%、52.2% と、顕著な活性低下を示した。また、野生型 NK1 は細胞遊走を促進したのに対して、変異 NK1 は促進活性をほとんど示さない、あるいはごくわずかな促進にとどまり、変異 NK1 は MET 活性化能を失っていた。一方、同様のアミノ酸置換を施した変異 HGF (N127-HGF、V140-HGF、K144-HGF) は、野生型 HGF と同等に MET 活性化を誘導し、生物活性を発揮した。以上の結果は、NK1 による MET 受容体ダイマー形成・活性化には NK1 同士のダイマー形成が関与するのに対して、HGF によって引き起こされる MET 活性化においては NK1 同士のダイマー形成は関与しないことを示している。すなわち NK1 による MET 活性化の構造基盤は HGF による MET 活性化の構造基盤と異なることが明らかになった。本研究は、組換え変異体の作成と活性評価により、天然に存在するスプライシングバリエーション体 NK1 と HGF、それぞれによる MET 受容体活性化の構造が異なることを示した研究であり、学位に値すると評価された。