



東北大学

2013年 4月 2日

東北大学大学院生命科学研究科

一次繊毛形成に関わる新しいシグナル経路を解明

<概要>

東北大学大学院生命科学研究科の千葉秀平助教と水野健作教授らの研究グループは、タンパク質リン酸化酵素 NDR2 が一次繊毛の形成に関与することを明らかにし、一次繊毛形成に関わる新たなシグナル伝達経路の解明に成功しました。一次繊毛は、細胞表面に存在する非運動性の繊毛で、細胞が外部環境を感知するためのアンテナのような役割をしており、その形成不全は、嚢胞性腎疾患、網膜変性症、内臓逆位など繊毛症とよばれる疾患の原因となることが知られています。今回の研究成果はこれらの疾患の病因解明につながることで期待されます。研究成果は3月20日発行の The EMBO Journal に掲載されました。

<研究内容の詳細>

私たちの身体を構成する細胞の多くは、一次繊毛とよばれるわずか数マイクロメートルの小さな突起構造を細胞表面にもっています。一次繊毛は、微小管を主成分とする軸糸を繊毛膜が取り囲んだ構造をもつ非運動性の突起構造で（図1）、その機能は長らく不明でしたが、近年になって、一次繊毛の膜表面には細胞外からの機械的・化学的シグナルを受容し応答するための受容体やイオンチャネルが高密度に局在していることが明らかになり、一次繊毛は、細胞が外部環境を感知するためのアンテナとして細胞の恒常性維持、増殖・分化の調節など細胞機能の発現に重要な役割を担っていることが明らかにされてきました。また、一次繊毛の形成異常や機能不全は嚢胞性腎疾患、網膜変性症、内臓逆位、肥満、多指など多様な症状を呈する疾患の原因となることが明らかになり、繊毛症として知られてきました（図1）。また、興味深いことに、一次繊毛

の形成と細胞の増殖は相反する関係にあります。つまり、一次繊毛は細胞増殖の休止期に形成され、増殖期には消失します。逆に、一次繊毛の形成と崩壊が細胞周期の進行を調節し、細胞の増殖と分化を制御していることも示唆されています。これらのことから、一次繊毛は、細胞が細胞外環境に応答して、適正に増殖・分化し、機能を発現するうえで非常に重要な役割を果たしていると考えられます。しかしながら、細胞増殖の休止期に一次繊毛が形成される分子機構についてはこれまで明らかにされていませんでした。

本研究では、まず、NDR2 とよばれるタンパク質リン酸化酵素に着目し、ヒト網膜色素上皮細胞 (RPE 細胞) においてこの酵素の発現を抑制すると、細胞休止期における一次繊毛形成が抑制されることを見出しました。この結果は、NDR2 が一次繊毛形成に必要であることを示しています。一次繊毛の基底部には中心体由来する基底小体が存在しますが、一次繊毛が形成されるためには、中心体の近傍に膜小胞が集積・融合して繊毛小胞とよばれる膜構造を形成し、基底小体へと変換されることが必要です。この過程には、低分子量 G タンパク質 Rab8 とその活性化因子である Rabin8 や、膜小胞の繫留に必要な Sec15 が関与することが知られています。研究グループは、NDR2 が Rabin8 をリン酸化し、その結果、Rabin8 の結合特異性が変化し、膜小胞を構成する脂質であるホスファチジルセリンから Sec15 に結合能がスイッチされることを見出しました (図 2)。これらの結果は、NDR2 が Rabin8 のリン酸化を介して、Rabin8 の膜小胞から中心体への移行と中心体近傍での Rab8 の活性化を促進し、一次繊毛形成の初期過程である Rab8 と Sec15 による繊毛小胞の形成過程に重要な役割を担っていることを強く示唆しています。

NDR2 の上流因子として知られる MST/Hippo は細胞増殖を抑制するシグナル伝達経路の主要な因子として知られています。したがって、本研究は、これまで不明であった細胞増殖抑制シグナルと一次繊毛形成を結びつける重要なシグナル経路を解明したものであると考えられます。最近、NDR2 はヒトの Lever 先天性黒内障に相当するイヌの繊毛症の一つである網膜変性症の原因遺伝子であることが同定されました。本研究成果は、今後、網膜変性疾患など繊毛症の病因解明につながることで期待されます。

<発表論文>

論文名：

NDR2-mediated Rabin8 phosphorylation is crucial for ciliogenesis by switching binding specificity from phosphatidylserine to Sec15

(NDR2によるRabin8のリン酸化はRabin8のホスファチジルセリンからSec15への結合特異性を切り替えることで一次繊毛形成を制御する)

著者名：

Shuhei Chiba, Yuta Amagai, Yuta Homma, Mitsunori Fukuda, Kensaku Mizuno
(千葉秀平、天貝佑太、本間悠太、福田光則、水野健作)

発表雑誌名：

The EMBO Journal, 32, 874-885 (2013) 2013年3月20日発行

<http://www.nature.com/emboj/journal/v32/n6/abs/emboj201332a.html>

<お問い合わせ先>

東北大学大学院生命科学研究科・情報伝達分子解析分野

教授 水野 健作 (みずの けんさく)

電話番号：022-795-6676

Eメール：kmizuno@biology.tohoku.ac.jp

<解説図>

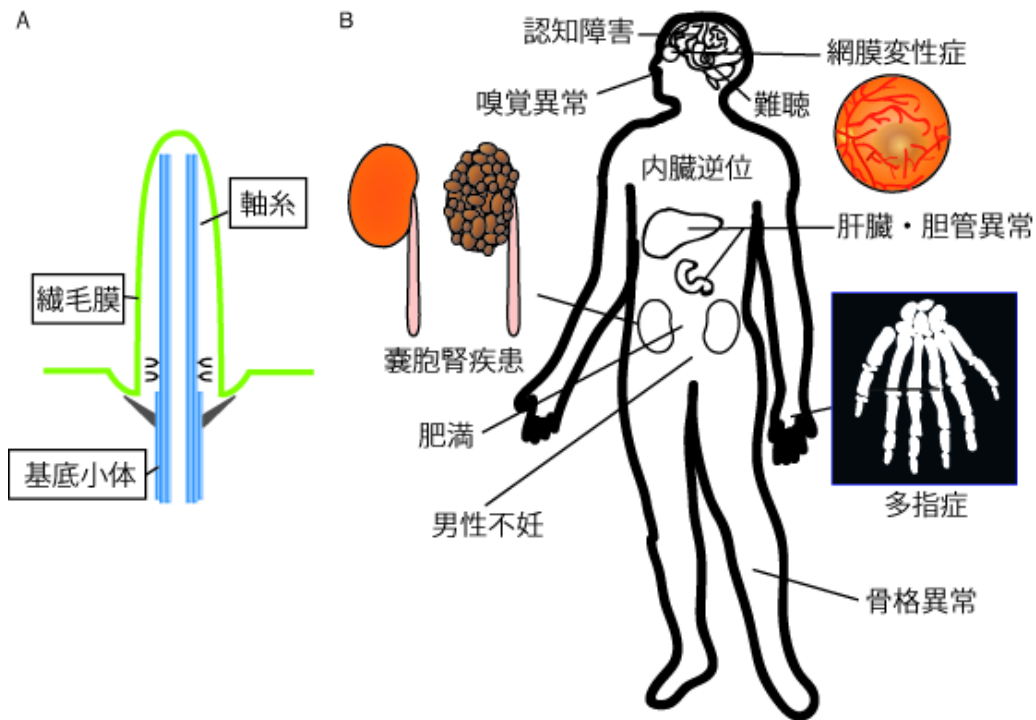


図1

図1. 一次繊毛の構造と繊毛症

(A) 一次繊毛は細胞表面に存在する突起構造で、中心体に由来する基底小体、そこから伸長した微小管構造である軸系、軸系を取り囲む繊毛膜から構成される。(B) 一次繊毛の形成不全は、嚢胞性腎疾患、網膜変性症、内臓逆位、多指、肥満などの複合的な症状を呈することが知られており、繊毛症とよばれている。

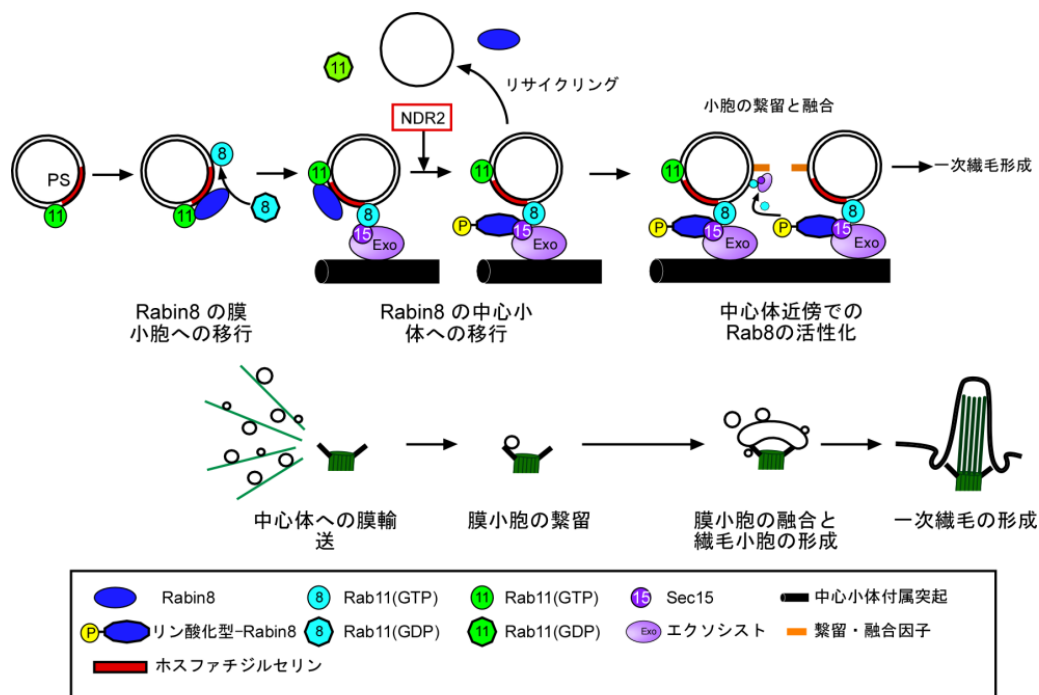


図 2

図 2. 一次繊毛形成における NDR2 の機能

NDR2 による Rabin8 のリン酸化は、Rabin8 の結合特異性の切り替えを引き起こし、Rabin8 はホスファチジルセリンを含む膜小胞から、中心小体にある Sec15 に移行する。その結果、中心体近傍での Rabin8 の活性化、Rab8 と Sec15 による膜小胞の繫留と融合が促進され、繊毛小胞の形成と一次繊毛の形成が誘導されると考えられる。