

平成 29 年 7 月 11 日

東北大学大学院医学系研究科
熊本大学大学院生命科学研究部

細胞増殖を調節するアンテナ「一次繊毛」の仕組みを解明
- 小頭症や小人症など臓器成長不全解明の足がかりに -

【発表のポイント】

- ・ 小頭症や小人症などの臓器成長不全は、胎児の細胞が増殖する過程に異常があることが原因と言われている。
- ・ 外界の刺激を感じる「一次繊毛」と呼ばれるアンテナについては、まだ解明されていないことが多い。
- ・ このたび、「一次繊毛」の収縮が、細胞増殖につながる仕組みが明らかとなった。

【概要】

東北大学大学院医学系研究科分子薬理学分野の齋藤 将樹（さいとう まさき）助教、柳澤 輝行（やなぎさわ てるゆき）名誉教授、熊本大学大学院生命科学研究部分子生理学分野の富澤 一仁（とみざわ かずひと）教授、および米国コーネル大学医学部 Ching-Hwa Sung 教授（眼科学）らのグループは、「一次繊毛^{注1}」の収縮が細胞の増殖において、きわめて重要であるという研究成果を発表しました。今後、小頭症や小人症などをはじめとする、胎児における臓器成長不全（繊毛病^{注2}）の病因解明に繋がること、また将来的にそれらの治療に臨床応用されることが期待されます。本研究成果は、2017年6月12日に欧州分子生物学機構機関誌 EMBO Reports 誌（電子版）に掲載されました。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、科学技術振興機構大学発新産業創出プログラム（START）、武田科学振興財団、アメリカ国立衛生研究所（NIH）研究費、米国 Starr foundation、および米国 Research To Prevent Blindness 研究助成の支援を受けて行われました。

【詳細な説明】

ヒトの臓器が正常に発達するためには、細胞の増殖を正確に調節する必要があります。近年、正常な細胞増殖の調節に、細胞の表面に一本だけ存在する「一次繊毛」と呼ばれる構造が重要な役割を果たしていることが明らかになりつつあります。「一次繊毛」は細胞外の環境を感知する「アンテナ」の役割を担っており、細胞を増殖させる刺激を感知すると、一次繊毛の収縮が引き金となって細胞が増殖します（図）。

一次繊毛が収縮する仕組みについては未解明のことが多く残されていましたが、かねてから一次繊毛の研究に取り組んでいた斎藤助教らは、本研究において「一次繊毛の周囲の膜を引きずりこみながら、繊毛自体が収縮していき、細胞の増殖を誘導する」ということをつきとめました。

一次繊毛は、その根本で細胞増殖に関係する部品を捕え、いわば細胞分裂のブレーキとして働いています。一次繊毛が収縮するとブレーキが外れ、細胞が増殖を再開できます。このような一次繊毛の形成～収縮サイクルによって、細胞増殖が正常に制御され、脳、腎臓や骨など様々な臓器の正常な成長が行われると考えられます。

この一次繊毛の形成や機能に異常が生じると、様々な疾患や障害が引き起こされます。このような疾患は繊毛病と呼ばれ、小頭症や小人症などの胎児の発達不全、有馬症候群や腎多発性嚢胞など国の指定難病も含まれています。本研究成果が導き出した一次繊毛による細胞増殖の仕組みが、繊毛病のみならず、将来的に、胎児発育不全やがんなどの細胞増殖に関わるさまざまな疾患の病因解明に繋がっていくことが期待されます。

【用語説明】

- 注1. 一次繊毛：細胞外に突出した不動性の繊毛。がん細胞や血球系を除く、ほとんど全ての正常細胞で形成される。体内異物の排泄等に関わる運動繊毛とは異なる。
- 注2. 繊毛病：小頭症、小人症、多発性嚢胞腎や網膜症などに代表される、種々の組織や臓器形成不全を引き起こす遺伝病の総称。一次繊毛の形成や機能の異常によって引き起こされる。

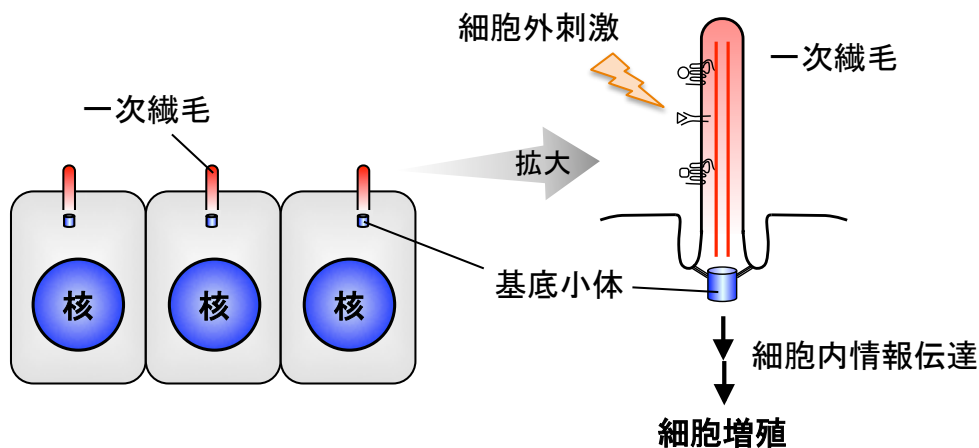


図. 一次繊毛

【論文題目】

Tctex-1 controls ciliary resorption by regulating branched actin polymerization and endocytosis

Masaki Saito*, Wataru Otsu, Kuo-Shun Hsu, Jen-Zen Chuang, Teruyuki Yanagisawa, Vincent Shieh, Taku Kaitsuka, Fan-Yan Wei, Kazuhito Tomizawa, Ching-Hwa Sung* (*; corresponding authors)

「Tctex-1 は分枝アクチン再構成とエンドサイトーシスを介して一次繊毛短縮を制御する」

斎藤 将樹*, 大津 航, Kuo-Shun Hsu, Jen-Zen Chuang, 柳澤 輝行, Vincent Shieh, 貝塚 拓, 魏 范研, 富澤 一仁, Ching-Hwa Sung* (*; 責任著者)

掲載誌： EMBO Reports

【先行論文】

1. PTH/PTH-related protein receptor interacts directly with Tctex-1 through its COOH terminus

Maki Sugai,¹ Masaki Saito,¹ Izumi Sukegawa, Yuriko Katsushima, Yoshitaka Kinouchi, Norimichi Nakahata, Tooru Shimosegawa, Teruyuki Yanagisawa, Jun Sukegawa (¹; equal contribution)

Biochemical and Biophysical Research Communications, **311**, 24–31 (2003)

2. Ciliary transition zone activation of phosphorylated Tctex-1 controls ciliary resorption, S-phase entry and fate of neural progenitors

Aiqun Li, Masaki Saito, Jen-Zen Chuang, Yun-Yu Tseng, Carlos Dedesma, Kazuhito Tomizawa, Taku Kaitsuka, Ching-Hwa Sung
Nature Cell Biology, **13**, 402–411 (2011)

3. IGF-1 activates a cilium-localized noncanonical G $\beta\gamma$ signaling pathway that regulates cell-cycle progression
Celine Yeh, Aiqun Li, Jen-Zen Chuang, Masaki Saito, Alfred Carceres, Ching-Hwa Sung
Developmental Cell, **26**, 358–368 (2013)

<p>【お問い合わせ先】</p> <p><研究に関すること> 東北大学大学院医学系研究科 分子薬理学分野 助教 斎藤 将樹 (さいとう まさき) 電話：022-717-8063 Eメール：saimasa@med.tohoku.ac.jp</p> <p>熊本大学大学院生命科学研究部 分子生理学分野 教授 富澤 一仁 (とみざわ かずひと) 電話：096-373-5050 Eメール：tomikt@kumamoto-u.ac.jp</p>	<p><報道に関すること> 東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室 講師 稲田 仁 (いなだ ひとし) 電話：022-717-7891 FAX：022-717-8187 Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp</p> <p>熊本大学マーケティング推進部広報戦略室 主任 早川 和明 (はやかわ かずあき) 電話：096-342-3122 FAX：096-342-3007 Eメール：sos-koho@jim.kumamoto-u.ac.jp</p>
--	---