

2023年9月25日

細胞のアンテナ「一次繊毛」が細胞増殖を制御する仕組みを発見 ～小頭症など臓器形成不全症の病因解明の足がかりに～

<概要>

帝京大学薬学部病態生理学研究室 斎藤 将樹講師と厚味 徹一教授は、米国コーネル大学医学部眼科学 Ching-Hwa Sung 博士、東北大学大学院医学系研究科病態液性制御学分野 佐藤 岳哉准教授、北海道大学大学院医学研究院神経薬理学教室 吉川 雄朗教授らとの共同研究により、細胞が増殖するタイミングが、細胞のアンテナ「一次繊毛^{※1}」によって適切に制御される仕組みを発見しました。本研究成果は、小頭症などの胎児における先天的な臓器形成不全症（繊毛病^{※2}）やがんの病因解明につながることで、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、2023年9月19日（米国東海岸時間）に、欧州分子生物学機構、米国ロックフェラー大学、および米国コールド・スプリング・ハーバー研究所が共同で発行する国際学術誌「Life Science Alliance」誌のオンライン版に掲載されました。

<研究の背景>

ヒトの臓器が正常に発達するためには、細胞が適切なタイミングで増殖することが必要です。ほとんど全ての種類の細胞には、その表面に「一次繊毛」と呼ばれる微小な構造が1本だけ存在します。一次繊毛は、細胞増殖の休止期に細胞表面に形成され、特定の受容体が分布しており、細胞外の環境を感知する「アンテナ」としてはたらきます。細胞を増殖させる刺激を感知すると「短縮」し、短縮を引き金として細胞が増殖します（図1）。いわば細胞増殖のタイムキーパーとしてはたらきます。

一次繊毛の短縮に異常が生じると、小頭症や小人症などの繊毛病や、がんの発症につながると考えられており、一次繊毛が短縮することの重要性が近年理解され始めています。しかし、一次繊毛が短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。

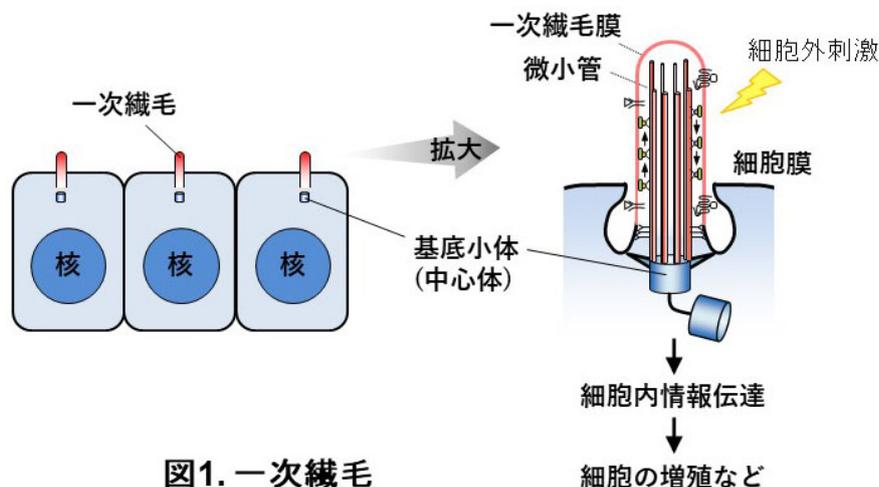


図1. 一次繊毛

これまでに斎藤講師や Sung 教授らの研究グループは、(1) 大脳皮質の神経前駆細胞^{※3} に一次繊毛が形成され、その短縮が大脳皮質の形成に重要であることや、(2) Tctex-1 タンパク質が一次繊毛の根元でリン酸化することが、一次繊毛が短縮するための主要な制御機構であることを発見してきました。

そこで本研究では、Tctex-1 をリン酸化するタンパク質を探索し、一次繊毛の短縮の仕組みを解明することを目的としました。

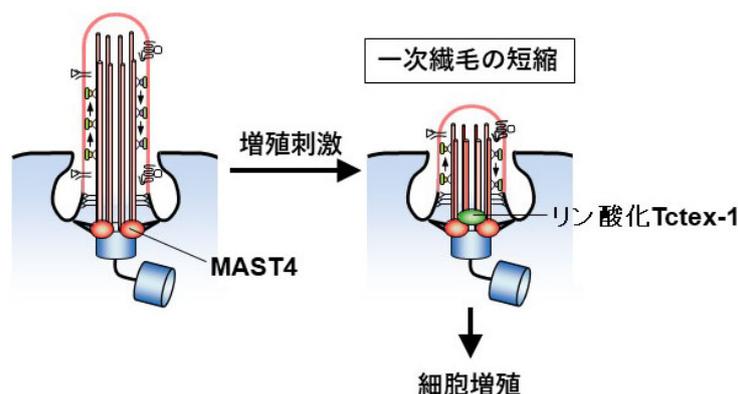


図2. MAST4による一次繊毛の短縮

<研究の内容>

本研究グループは、網羅的手法を用いて Tctex-1 に結合するタンパク質を探索し、これまで役割がほとんど解明されていなかったタンパク質リン酸化酵素^{※4}である微小管結合性セリンスレオニンキナーゼ 4 (MAST4) を発見しました。そして、MAST4 がキナーゼドメイン^{※5}で Tctex-1 と結合し、一次繊毛の根元で Tctex-1 のリン酸化を増強することによって、一次繊毛を短縮させることを解明しました (図 2)。

<研究の成果の意義>

研究グループはこれまで、一次繊毛の短縮は、胎児期に大脳皮質の形成を促進することを明らかにしてきました。一次繊毛はほとんど全ての細胞種に形成され、また、MAST4 は多くの種類の細胞に存在するため、本研究で明らかにした一次繊毛短縮の仕組みは、多くの臓器の形成に関わることが考えられます。

一次繊毛の短縮の異常は、小頭症などの繊毛病につながることから、本研究成果が繊毛病の病因解明につながることを期待されます。また将来的に、MAST4 の活性を調節する治療薬を開発することにより、繊毛病の治療に貢献できることが期待されます。

<特記事項>

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業 (18K06125、21K06059、21K05427)、武田科学振興財団、米国国立衛生研究所 RO1 (EY032966、EY029429)、および米国 Research to Prevent Blindness の助成により行われました。

本研究成果は2023年9月19日（火）9時（米国東海岸時間）に「Life Science Alliance」に掲載されました。

- ・タイトル：MAST4 promotes primary ciliary resorption through phosphorylation of Tctex-1
- ・著者：Kensuke Sakaji, Sara Ebrahimiazar, Yasuhiro Harigae, Ken-ichi Ishibashi, Takeya Sato, Takeo Yoshikawa, Gen-ichi Atsumi, Ching-Hwa Sung*, Masaki Saito**
(*は第二責任著者、**は第一責任著者)
- ・DOI：10.26508/lisa.202301947
- ・URL：https://www.life-science-alliance.org/content/6/11/e202301947

<用語説明>

- ※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。
- ※2 繊毛病：小頭症、骨形成不全症、多発性嚢胞腎、網膜症や多指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。近年では、肥満やがんも繊毛病に含められている。
- ※3 神経前駆細胞：神経細胞になる前の未分化の細胞。細胞周期が回転すると、神経前駆細胞と成熟した神経細胞を産生する。
- ※4 タンパク質リン酸化酵素：タンパク質の中には、翻訳後修飾としてリン酸化されると活性が変化するものがある。タンパク質リン酸化酵素とは、標的のタンパク質をリン酸化するタンパク質のことである。
- ※5 キナーゼドメイン：タンパク質リン酸化酵素が、標的タンパク質をリン酸化するために必要なタンパク質の機能配列のこと。

【本件に関する問い合わせ先】

<研究に関すること>

帝京大学薬学部病態生理学研究室 斎藤将樹
TEL : 03-3964-8216
E-mail : saitou.masaki.nb@teikyo-u.ac.jp

<報道に関すること>

帝京大学本部広報課 守川俊輔
TEL : 03-3964-4162
E-mail : kouhou@teikyo-u.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科 医学部広報室
TEL : 022-717-8032
E-mail: press@pr.med.tohoku.ac.jp

北海道大学社会共創部広報課
TEL : 011-706-2610
FAX : 011-706-2092
E-mail: jp-press@general.hokudai.ac.jp