

「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」
平成26年度採択研究代表者

H27 年度 実績報告書

吉川 雅英

東京大学 大学院医学系研究科
教授

鞭毛・繊毛をターゲットとする細胞の構造生命科学

§ 1. 研究実施体制

(1)「吉川」グループ

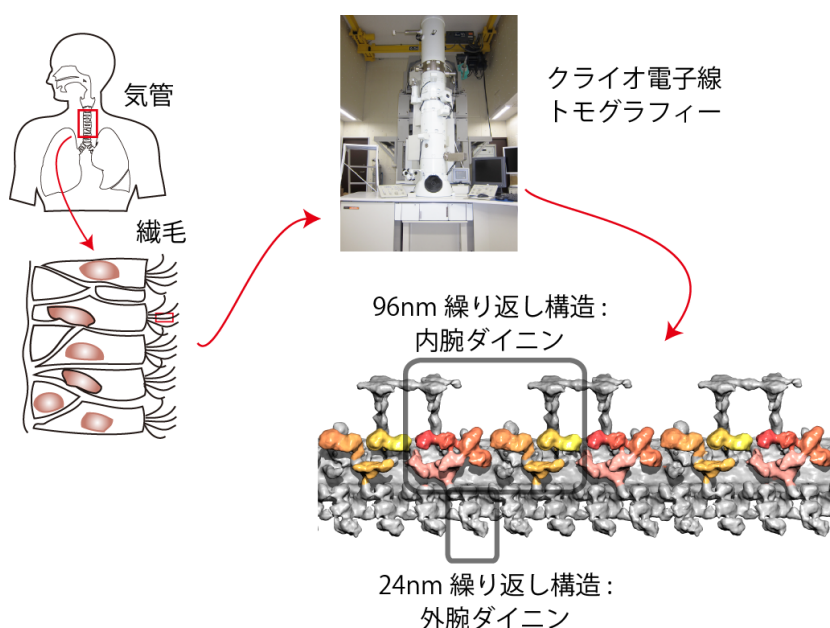
- ① 研究代表者: 吉川 雅英 (東京大学大学院医学系研究科、教授)
- ② 研究項目:
 - ・鞭毛・繊毛の細胞生物学、およびクライオ電子顕微鏡による観察

(2)「年森」グループ

- ① 主たる共同研究者: 年森 清隆 (千葉大学大学院医学研究院・教授)
- ② 研究項目
 - ・鞭毛・繊毛関連遺伝子のマウスにおける解析

§ 2. 研究実施の概要

鞭毛・繊毛(以降、両者を含めて繊毛と呼ぶ)は、9本の周辺微小管と2本の中心微小管から成る細胞内小器官である。その遺伝子は、単細胞生物から、ヒトのような高等生物まで非常に良く保存されており、およそ500~800種類のタンパク質から構成される。繊毛はヒトの体のほとんどの細胞に存在し、アンテナや、プロペラとして働いているため、その異常は、腎臓病、慢性気管支炎、不妊を含む**繊毛病(ciliopathy)**を引き起こす原因となる。しかし、こうした数多くのタンパク質が、三次元的にどのように配置されているのか? は不明のままだった。そこで、我々は、真核生物の繊毛を、クライオ電子顕微鏡と遺伝学による構造標識を用いて三次元上のタンパク質の配置を決定し、それに基づく細胞生物学を推し進めている。



本年度は、以下の二つの疑問に対して答えることが出来た。

1. 繊毛の中の複雑で規則正しい構造は、どのように構築されているのか?

繊毛がプロペラとして働く為には、モーター分子であるダイニンが正しく配置される必要がある。

2014年に、我々は内腕ダイニンを96 nm周期で配列させる「分子モノサシ」について報告したが、本年度は、**外腕ダイニン**について、24 nm周期に配置するメカニズムを調べた。その結果、これまで「分子モノサシ」であると予想されていた外腕ダイニンドッキングコンプレックス(ODA-DC)は必ずしも必要では無く、外腕ダイニン全体が24 nm周期が形成されることが判明した。

● Oda T., T. Abe, H. A. Yanagisawa, and M. Kikkawa “Docking complex-independent alignment of outer dynein arms with 24-nm periodicity in vitro”. *Journal of Cell Science*, 129:1547-51, 2016

2. 外腕ダイニン・内腕ダイニンを繋ぐリンカーの機能解明

繊毛がプロペラとして働く為には、内腕ダイニンと外腕ダイニンが協調して働く必要がある。クライオ電子顕微鏡から得られる構造からは、内腕・外腕ダイニンを繋ぐリンカーが存在することがわかっていた。このリンカーが外腕ダイニンの中間鎖や軽鎖で主に出来ていることが判明した。さらに、こ

のリンカーを薬剤により固定すると、繊毛の動きが悪くなることを示し、リンカーが機械的に動くことによって、ダイニンモーター分子が制御されていることが判明した。

• Oda T., T. Abe, H. A. Yanagisawa, and M. Kikkawa “Structure and function of outer dynein arm intermediate and light chain complex” *Molecular Biology of the Cell*, 27:1051-9, 2016