

「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

H28 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

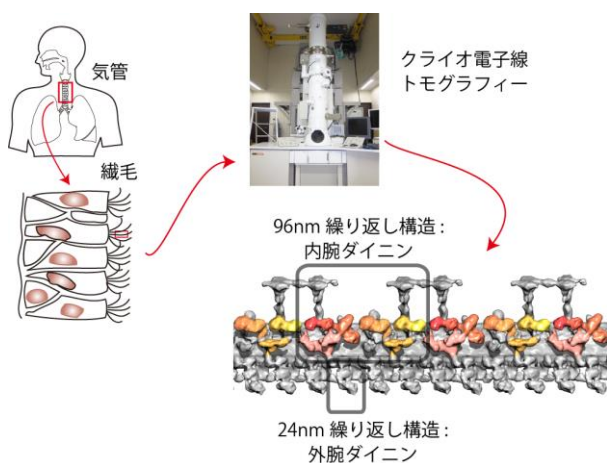
- ① 研究代表者: 吉川 雅英 (東京大学大学院医学系研究科、教授)
- ② 研究項目:
 - ・鞭毛・繊毛の細胞生物学、およびクライオ電子顕微鏡による観察

(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、研究計画中の「電子線直接検知型カメラによる高解像度解析技術の確立」の一環として、理研の仁田グループ、東京大学の廣川グループとの共同研究で、キネシン・微小管の構造解析を行った。理研・仁田グループとの研究では、キネシンモーターの動く方向がどのように決まるのかを解明した。これらの研究において、吉川グループは、クライオ電子顕微鏡と単粒子解析を組み合わせ、6Å 解像度の解析方法の開発に寄与した。

Yamagishi et al., "Structural basis of backwards motion in kinesin-1-kinesin-14 chimera: implication for kinesin-14 motility", *Structure*, doi: 10.1016/j.str.2016.05.021

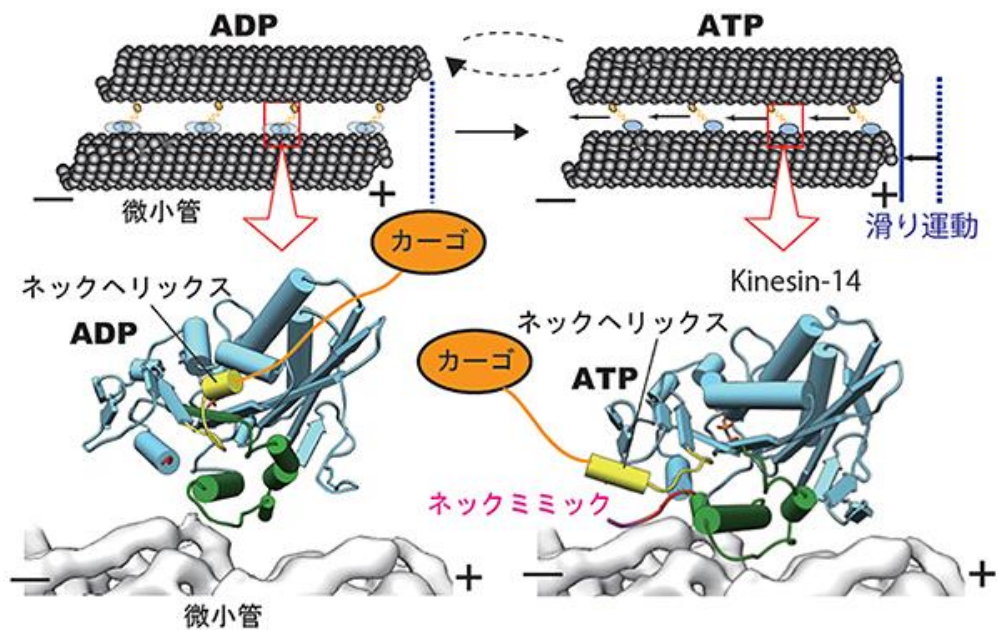


図:紡錘体を形成する微小管は、マイナス端とプラス端の向きが揃った状態で平行に並んでいる。このとき逆行性キネシンは、モータードメイン(青色)が一方の微小管に結合し、ネックヘリックスの先にあるカーゴ(※)結合ドメイン(黄色)で別の微小管と相互作用している。ネックヘリックスが(+)方向から(-)方向に動くことで、荷物としての微小管が運ばれる。

※カーゴ:膜小器官やタンパク質などの「荷物」