

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 鞭毛・繊毛をターゲットとする細胞の構造生命科学
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究代表者

吉川 雅英（東京大学 大学院医学系研究科 教授）

主たる共同研究者

年森 清隆（千葉大学大学院医学研究院 特任教授）

3. 事後評価結果

○評点：

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：

本研究課題は、複雑な細胞内小器官の一つである鞭毛・繊毛について、クライオ電子顕微鏡と遺伝学を用いて「回路図」の解読法、即ち「細胞の構造生命科学」の確立を目指し、また、それにもとづいた鞭毛・繊毛の構築原理、制御機構、関連する病気である「繊毛病」の病態解明を行うことを目的として研究が進められた。

これまでの鞭毛・繊毛の構造解析については、クラミドモナスで進んでいたが、本研究課題では、脊椎動物であるゼブラフィッシュおよびマウスにまで対象を広げて、それぞれ、ゲノム編集と遺伝子改変技術を駆使して、その構造解析および機能解析を行なった。

具体的な成果としては、繊毛の構築原理解明については、（1）従来のクラミドモナスを用いた繊毛構造解析を発展させ、変異体と鞭毛構造解析によって FAP59, FAP172 を同定し、それらが繊毛の内腕ダイニンの周期の長さを 96 nm に決める「分子ものさし」タンパク質であることを示し、さらに、（2）外腕ダイニンが 24 nm 周期に配置するメカニズムについては、ODA(外側粗大線維)自身が数珠つなぎに連なり、その周期が 24 nm であることを明らかにし、そして、（3）運動で常に機械的負荷のかかる鞭毛・繊毛を安定に保つ機構について高速 AFM を用いた解析を進め、FAP45, FAP52 が周辺微小管を安定化している因子であることを明らかにした。さらに、高等動物の繊毛の非対称性の解明については、（4）4つのダイニン組み立て遺伝子にそれぞれ変異をいれたゼブラフィッシュ精子鞭毛のクライオ電子線トモグラフィー解析から、4つの PIH タンパク質 (Pih1d1, Pih1d2, Ktu, Twister) すべてが軸糸ダイニン組み立て因子であり、それぞれが異なる種類の軸糸ダイニンの組み立てに関与することを明らかにした。また、（5）マウスの精子形成についても、現在解析を進めている。課題中間評価時点では、やや論文化に課題があると指摘されたが、その後の研究期間では数多くの成果を出し、論文発表することができたので、十分な実績と評価する。当初掲げた「細胞の構造生命科学」を推進し、その渦中で生じた新たなテーマにも取り組んでおり、今後の展開を期待したい。

また、領域内連携として、数多くの共同研究を実施した。例えば、微小管の内側に結合するタンパク質の機能解明を行うために、高速 AFM 解析に習熟した他グループと連携して優れた成果を得た。特筆すべきことは、研究期間中に導入された電子線直接検知型・超高速 CMOS カメラ搭載型の 300kV のクライオ電子顕微鏡を用いて、複数のグループの単粒子解析の支援において顕著な成果を上げることに貢献したことである。これからも、日本のクライオ電子顕微鏡解析拠点の一つとして、引き続き構造生命科学分野を支えていってほしい。

以上