

2024年3月22日

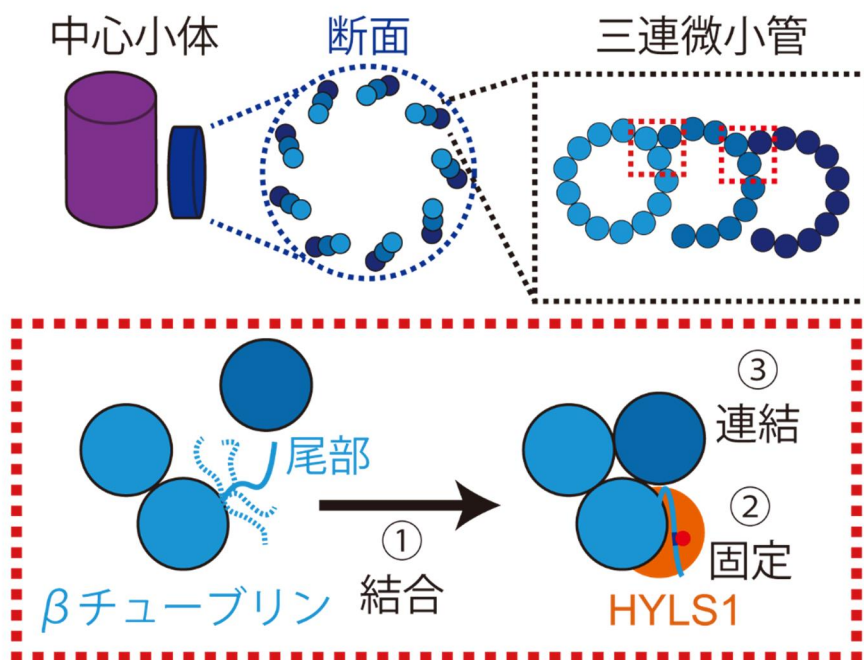
東京大学

科学技術振興機構 (JST)

中心小体の基本骨格形成メカニズムを解明 ——10億年以上前に生物が獲得した高次構造の謎に迫る——

発表のポイント

- ◆細胞内に存在する中心小体の基本骨格・三連微小管の形成促進機構を解明しました。
- ◆この機構において、タンパク質・HYLS1が微小管の構成因子である β チューブリンの構造を変化させ、三連微小管特有の連結形成を可能にすることを明らかにしました。
- ◆HYLS1の遺伝子変異に起因する疾患に対する医療応用が期待されます。



HYLS1が三連微小管の形成を促進するしくみ

概要

東京大学大学院薬学系研究科の竹田穰大学院生、知念拓実助教、畠星治特任講師、北川大樹教授、高鳥翔助教、富田泰輔教授、竹内恒教授らによる研究グループは、中心小体（注1）の基本骨格・三連微小管（注2）の形成促進機構を解明しました。中心小体は細胞内の司令塔として、細胞分裂やシグナル受容、精子運動など様々な生命現象を制御します。中心小体の基本骨格は九つの三連微小管ですが、この特殊な微小管高次構造が細胞内で形成されるメカニズムはまったくわかっていませんでした。本研究では情報学的な解析と生物学的な実験を組み合わせることで、中心小体三連微小管の形成を促進する制御分子・HYLS1を世界で初めて同定し、その詳細な作用メカニズムを明らかにしました。さらに、HYLS1の遺伝子変異が原因とされる疾患と本メカニズムの関係性を新たに見出しました。本研究成果は2024年3月22日付で国際学術誌・Nature Communicationsに掲載されます。

発表内容

中心小体は、わたしたちヒトを含めあらゆる生物の細胞に共通して存在する構造体で、中心体（注3）や繊毛・べん毛（注4）の形成を介して細胞分裂やシグナル受容、精子運動など多岐にわたる生命現象を制御します。そのため、中心小体の構造破綻は、がんや繊毛病（注5）、男性不妊などの原因となります。中心小体の基本骨格は、九つの三連微小管です。三連微小管は、通常の閉じた微小管とは異なり、開いた管が側面に連結した特殊な高次構造をもつため、特別な制御機構によって形成されることが予想されていました。しかしながら、三連微小管が形成されるメカニズムはおろか、制御分子の実体もわかっていませんでした。

今回、本研究グループはデータベース上に登録された1000以上のスクリーニング結果に基づく情報学的解析により三連微小管形成を促進する制御分子・HYLS1を同定しました。HYLS1の機能を抑制した細胞では、中心小体の三連微小管構造が著しく破綻し、中心小体をもとに形成される中心体や繊毛についても形成異常が確認されました（図1）。

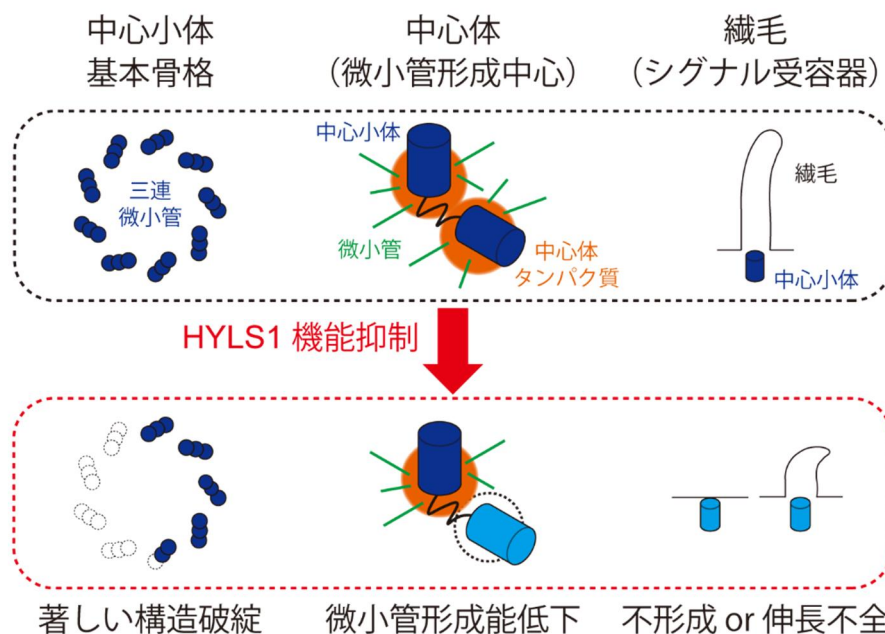


図1: HYLS1は中心小体三連微小管構造を規定し、中心体や繊毛の形成を保証する

HYLS1の発現を抑制したヒト細胞の中心小体を電子顕微鏡で観察すると著しい構造破綻が観察された（左）。また、これに伴って中心体タンパク質の獲得がうまくいかず、中心体の微小管形成能が低下した（中）。さらに、繊毛の形成効率が低下し伸長不全も確認された（右）。

つづいて、AlphaFold-Multimer（注6）を用いたタンパク質複合体の立体構造予測と生物学的な検証実験を組み合わせることにより、HYLS1が微小管の構成因子である β チューブリン（注7）の立体構造を部分的に変化させてその立体障壁を解消することで、三連微小管特有の連結形成を促進する作用メカニズムを明らかにしました。さらに、細胞に過剰量のHYLS1を供給することで、中心小体の三連微小管によく似た性質をもつ微小管高次構造を人工的に形成させることにも初めて成功しました（図2）。

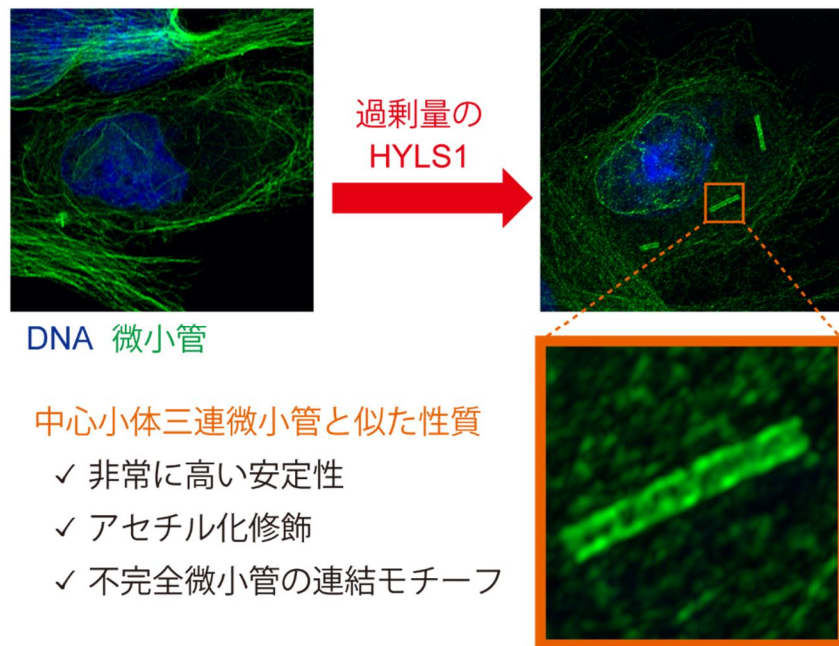


図 2 : 過剰量の HYLS1 は中心小体三連微小管に似た高次構造を形成する

HYLS1 を過剰に発現した細胞では微小管から成る未知の円筒型高次構造が多数形成された。この高次構造は中心小体三連微小管と似た性質を示した。

本成果は、10 億年以上前に生物が獲得した中心小体三連微小管の形成について、制御分子の実体とその詳細な作用メカニズムを世界で初めて明らかにしました。また、繊毛病患者に共通する遺伝子変異と HYLS1 機能の関係性を新たに見出しており、繊毛病発症メカニズムの本質的な理解や診断・治療への応用が期待されます。

発表者・研究者等情報

東京大学 大学院薬学系研究科

竹田 穰	博士課程
知念 拓実	助教
本田 俊之介	修士課程
高鳥 翔	助教
奥田 祥太郎	修士課程
山本 昌平	助教
福山 征光	講師
竹内 恒	教授
富田 泰輔	教授
畠 星治	特任講師
北川 大樹	教授

論文情報

雑誌名 : Nature Communications

題名 : Molecular basis promoting centriole triplet microtubule assembly

著者名 : Yutaka Takeda, Takumi Chinen*, Shunnosuke Honda, Sho Takatori, Shotaro Okuda, Shohei Yamamoto, Masamitsu Fukuyama, Koh Takeuchi, Taisuke Tomita, Shoji Hata*, Daiju Kitagawa* (*共同責任著者)

DOI: 10.1038/s41467-024-46454-x

URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-46454-x>

研究助成

本研究は、科学技術振興機構 CREST (課題番号: JPMJCR22E1)、さきがけ (課題番号: JPMJPR21EC)、日本学術振興会科研費 (課題番号: 19H05651、20K22701、21H02623、22K19305、21J21492、22K19370、23H02627、23H00394)、武田科学振興財団、高松宮妃癌研究基金、上原記念生命科学財団、稲盛財団、内藤記念科学振興財団、かなえ医薬振興財団、加藤記念バイオサイエンス振興財団、持田記念医学薬学振興財団、中島記念国際交流財団、住友財団などの支援により実施されました。

用語解説

(注1) 中心小体

多くの真核生物の細胞に共通して存在する数百ナノメートルサイズの円筒型構造体。

(注2) 三連微小管

細胞骨格の一種である微小管で形成される特殊な高次構造。通常の微小管に類似した A 管に対して、不完全で開いた B 管、C 管が順に連結している。

(注3) 中心体

中心小体を中心体マトリクスと呼ばれる高密度のタンパク質複合体が取り囲んだ構造体。微小管形成中心とも呼ばれ、微小管を介して正確な染色体分配や細胞分裂、物質輸送などを駆動する。

(注4) 繊毛・べん毛

中心小体を起点に形成され、九つの二連微小管と二つの中心微小管から成る軸系構造を基本骨格とする。シグナル受容や精子運動、異物排除など細胞により異なる機能をもつ。

(注5) 繊毛病

繊毛・べん毛に関係する遺伝子の異常により引き起こされる疾患の総称。

(注6) AlphaFold-Multimer

タンパク質複合体の立体構造予測を実行する人工知能プログラム。

(注7) β チューブリン

微小管は α チューブリンと β チューブリンから成る二量体が重合することで形成される。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学大学院薬学系研究科

教授 北川 大樹（きたがわ だいじゅ）

Tel : 03-5841-4750 E-mail : dkitagawa[at]mol.f.u-tokyo.ac.jp

〈報道に関する問合せ〉

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu[at]mol.f.u-tokyo.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

Tel : 03-5214-8404 E-mail : jstkoho[at]jst.go.jp

〈JST 事業に関すること〉

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

保田 睦子（やすだ むつこ）

Tel : 03-3512-3524 E-mail : crest[at]jst.go.jp