



九州大学

平成 29 年 3 月 16 日

東北大学大学院生命科学研究科
九州大学生体防御医学研究所

**一次繊毛形成を制御する酵素のペルオキシソーム
局在化機構を解明
- ペルオキシソームの新たな機能の可能性 -**

【発表のポイント】

- 一次繊毛の形成機構に関しては不明な点が多く存在していたが、プロテインキナーゼ NDR2 のペルオキシソームへの局在化が一次繊毛形成に重要な役割を担うことを発見
- ペルオキシソームが一次繊毛形成という新たな機能に関与している可能性を見出した
- 本成果は繊毛病やペルオキシソーム病の病因解明にも貢献することが期待される

【研究内容】

東北大学大学院生命科学研究科情報伝達分子解析分野の阿部彰子(博士後期課程大学院生)と水野健作教授らのグループは、九州大学生体防御医学研究所の藤木幸夫教授のグループとの共同研究により、一次繊毛^{*1}形成に関わるプロテインキナーゼ NDR2 がペルオキシソーム^{*2}上に局在することを発見し、NDR2 のペルオキシソームへの局在化が一次繊毛形成に重要な役割を担うことを発見しました。

私たちの身体を構成する細胞の多くは、一次繊毛とよばれる 1 本の小さな突起構造をその表面に突出させています。その機能は長らく不明でしたが、近年、一次繊毛は、細胞外からの機械的・化学的シグナルを受容する「アンテナ」として機能していることが明らかになり、細胞の恒常性維持、増殖・分化の調節、組織・器官の形成や維持に重要な役割を担っていることが明らかにされてきました(図 1A)。一次繊毛の形成異常や機能不全は、嚢胞性腎疾患・網膜変性症・認知障害・内臓逆位・肥満・多指症など様々な症状を呈する繊毛病と総称される遺伝性疾患の原因となることが最近になって明らかになりました(図 1B)。しかし、一次繊毛の形成を制御する分子機構については未解明の点が多く残されています。

私たちは、以前に NDR2(エヌディーアールツー)とよばれるタンパク質リン酸化酵素が一次繊毛形成に関与することを見出しました。NDR2 がどのようにして

一次繊毛形成を制御しているのかを詳細に検討するために、本研究では、NDR2の細胞内局在に着目し、NDR2がペルオキシソームとよばれる細胞内小器官上に局在することを見出しました(図2)。ペルオキシソームへの局在化については、ペルオキシシンとよばれるペルオキシソーム形成タンパク質群が、脂質代謝酵素群など構成タンパク質の特定のアミノ酸配列(ペルオキシソーム局在化シグナル)を認識して結合し、ペルオキシソームへと輸送することが知られています。私たちは、NDR2のカルボキシル末端にあるグリシン-リシン-ロイシンという配列(図3B)が、これまでの研究で知られているペルオキシソーム局在化シグナルと類似していることから、この配列がペルオキシシンに認識されることでペルオキシソームへ輸送されると予測しました。実験の結果、NDR2がこのカルボキシル末端の配列に依存して、ペルオキシソームに局在化することが明らかになりました。

細胞内のNDR2を欠損させた細胞では一次繊毛形成が抑制されます。この細胞に野生型のNDR2遺伝子を導入すると一次繊毛形成の回復効果が見られますが、ペルオキシソーム局在化シグナルを欠いたNDR2変異体を導入しても回復効果は見られませんでした(図3)。このことは、NDR2がペルオキシソーム上に運ばれることが、NDR2による一次繊毛形成のプロセスに必須であることを強く示唆しています。

本研究によって、ペルオキシソームは一次繊毛形成に必要なシグナル分子を繫留する場としての新たな機能を有していることが示唆されました。本研究成果は、一次繊毛形成におけるペルオキシソームの新たな役割の存在の可能性を示したことに加え、繊毛病やペルオキシソームの形成不全によって引き起こされるペルオキシソーム病の病因解明に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2017年3月10日発行のThe Journal of Biological Chemistry誌に掲載されました。

※本研究は、文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

【用語説明】

*1 一次繊毛

脊椎動物の多くの細胞の表面に見られる非運動性の突起構造であり、細胞が外部環境を感知するためのアンテナとしての機能を担っている。微小管を主成分とする軸糸を繊毛膜が取り囲んだ構造を持つ。一次繊毛は中心体が基底小体に変換されることで形成される。一次繊毛の形成不全は、繊毛病(嚢胞性腎疾患、網膜変性症、内臓逆位など)とよばれる疾患の原因となる。

*2 ペルオキシソーム

脂質の代謝や細胞内に産生された有害な過酸化水素を分解するなど、細胞内の様々な代謝反応の場として機能する細胞内小器官。ペルオキシソームの形成不全はペルオキシソーム病の原因となる。

【図】

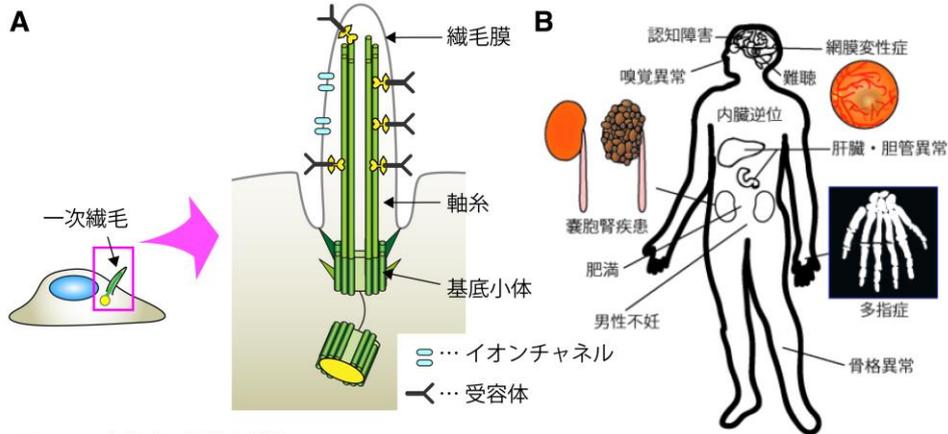


図1：一次繊毛の構造と機能

(A) 一次繊毛は細胞表面から表出した突起構造で、中心体由来する基底小体、そこから伸長した微小管を主成分とする軸糸、軸糸を取り囲む繊毛膜からなる。繊毛膜上にはイオンチャンネルや受容体が多数集積し、細胞外の様々なシグナルを受容する。(B) 一次繊毛の形成や機能の欠失は、嚢胞性腎疾患・内臓逆位・網膜変性症など様々な症状を呈する繊毛病の原因となる。

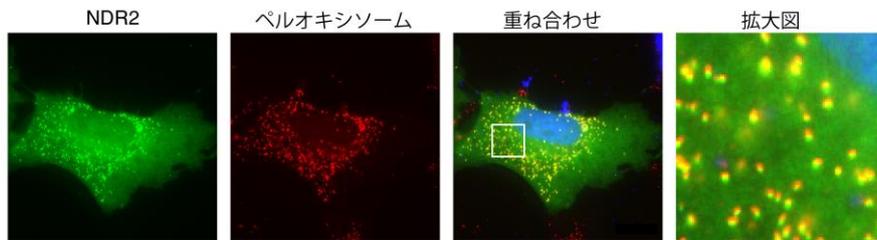


図2：NDR2 はペルオキシソーム上に局在する

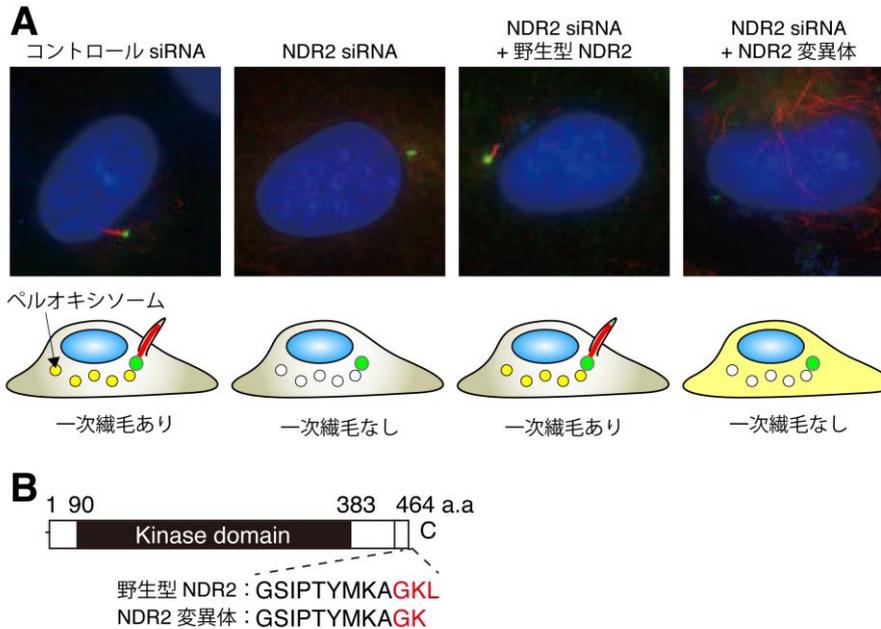


図3：NDR2 のペルオキシソーム局在は一次繊毛形成に必須である

(A) 細胞に siRNA(低分子干渉 RNA) を導入し、NDR2 の発現を抑制すると一次繊毛形成が抑制される。さらに、siRNA 抵抗性の NDR2 を導入することで一次繊毛形成が回復するが、ペルオキシソームに局在できない NDR2 変異体を導入しても一次繊毛形成は回復しない。(B) 野生型 NDR2 とペルオキシソーム非局在性 NDR2 変異体の構造を示す模式図。NDR2 の末端のロイシンを欠失させることで、ペルオキシソームへの局在が失われる。

【論文題目】

論文名：

Localization of protein kinase NDR2 to peroxisomes and its role in ciliogenesis.
(NDR2 のペルオキシソームへの局在とその一次繊毛形成における役割)

著者名：

Shoko Abe, Tomoaki Nagai, Moe Masukawa, Kanji Okumoto, Yuta Homma, Yukio Fujiki, Kensaku Mizuno

(阿部彰子、永井友朗、増川萌瑛、奥本寛治、本間悠太、藤木幸夫、水野健作)

発表雑誌名：

The Journal of Biological Chemistry, 292 (10), pp. 4089-4098 (2017) doi:
10.1074/jbc.M117.775916. 2017年3月10日発行

<http://www.jbc.org/content/292/10/4089.long>

お問い合わせ先

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

担当 水野 健作 (みずの けんさく)

電話番号：022-795-6676

Eメール：kmizuno@biology.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

担当 高橋 さやか (たかはし さやか)

電話番号：022-217-6193

Eメール：lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp

九州大学広報室

電話番号：092-802-2130

Eメール：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp