



東京慈恵会医科大学

See the patients, not the disease. 病気を診ずして病人を診よ

報道関係者 各位

令和2年8月11日

東京慈恵会医科大学

外界の刺激を感知する 細胞のアンテナ「1次繊毛」を制御する新規分子を同定

—繊毛病など奇形疾患の病態解明の手掛かりに—

[概要]

東京慈恵会医科大学 生化学講座の吉田彩舟 助教、吉田清嗣 教授らの研究グループは、細胞に1本だけ生えている細胞小器官「1次繊毛」^{*1}の形成・機能を制御する新規因子として、リン酸化酵素(DYRK2)が関与することを発見しました。また、DYRK2の欠損が、1次繊毛の異常を介し、広域な組織形成不全を引き起こす「繊毛病」^{*2}と類似の形質を呈することを、マウス個体レベルで明らかにしました。今後、1次繊毛の異常が原因で起こる疾患の病態理解や治療法の開発につながることを期待されます。

本研究の成果は、国際科学誌「eLife」に、日本時間8月7日に公開されました。

[研究の背景]

ヒトの体を構成する細胞には「1次繊毛」という長さ数ミクロン(1/1,000 mm)足らずの非常に短い「細胞の毛」が生えています。この1次繊毛は、各細胞に1本だけ存在し、細胞外の刺激を感知する「アンテナ」として機能することが知られています(図1)。近年、1次繊毛の形成や機能がおかしくなると、「繊毛病」と呼ばれる様々な臓器形成に異常が生じることが明らかになってきました。

したがって、1次繊毛の新しい制御分子の同定は、1次繊毛の機能解明、そして繊毛病の病態解明につながると考えられます。

これまで、本研究グループは、「DYRK2」というリン酸化酵素と発がんとの関連に注目し研究を展開し、DYRK2 のがん抑制的な機能を報告してきました。

一方で、正常な組織発生と DYRK2 の関係に関しては、原始的な生物である線虫 (*C. elegans*) において、卵母細胞の母性因子分解に関与することが報告されていました。しかし、哺乳類の組織発生や奇形疾患に、DYRK2 が関与しているかについては、全くわかっていませんでした。

[研究の成果]

今回研究グループは、哺乳類の組織発生における DYRK2 の機能を解析するために、DYRK2 を欠損したマウスを世界に先駆け作出し、解析を行いました。DYRK2 の欠損マウスは、骨格形成を中心に、広域な組織形成不全を示し、出生直後に死亡することがわかりました(図 2)。これらの異常は、繊毛病と呼ばれる症候群に観られる症状と多くの共通点がありました。そこで、DYRK2 欠損マウスの 1 次繊毛を走査型電子顕微鏡^{*3}で解析すると、DYRK2 欠損細胞の 1 次繊毛は、顕著に長くなり、ねじれたり、先端が膨張したり、異常な形態になっていることがわかりました(図 3)。さらに、1 次繊毛の異常と組織形成異常を仲介する機序を解析した結果、DYRK2 欠損細胞では、組織発生において重要な役割をもつヘッジホッグシグナル^{*4}が顕著に抑制されていることがわかりました(図 4 左)。

以上の結果から、DYRK2 が 1 次繊毛の形成と機能を制御し、正常なヘッジホッグシグナルの活性化に重要であること、そして、それらの破綻は組織発生の異常を引き起こすことが示されました(図 4 右)。

[今後の展開]

DYRK2 は、哺乳類のみならず、繊毛研究の原始的なモデル生物(クラミドモナスなど)においても、1 次繊毛との関連が報告されていない新規分子です。そのため、DYRK2 の役割を解明することで、細胞小器官である 1 次繊毛の基礎生物学的な理解が進むと期待されます。

さらに、本研究結果は、1 次繊毛やヘッジホッグシグナルの異常に起因するヒトの疾患(繊毛病をはじめとした奇形疾患や発がん)の病態を理解する上で重要な知見であり、医学・生物学分野への貢献が期待されます。

[研究支援]

本研究の一部は、文部科学省科学研究補助金、学術研究支援基盤形成「先端モデル動物支援プラットフォーム(MEXT)」、武田科学振興財団の支援を受けて行われました。

[原論文情報]

[題 名] The novel ciliogenesis regulator DYRK2 governs Hedgehog signaling during mouse embryogenesis

(新規 1 次繊毛制御因子 DYRK2 はマウスの組織発生においてヘッジホッグシグナルを制御する)

[著者名] Saishu Yoshida¹, Katsuhiko Aoki¹, Ken Fujiwara², Takashi Nakakura³, Akira Kawamura¹, Kohji Yamada¹, Masaya Ono⁴, Satomi Yogosawa¹, Kiyotsugu Yoshida¹

¹ 東京慈恵会医科大学 医学部 生化学講座

² 自治医科大学 医学部 解剖学講座組織学部門 (現 神奈川大学 理学部 生物科学科)

³ 帝京大学 医学部 解剖学講座

⁴ 国立がん研究センター研究所

[掲載誌]

eLife (DOI:<https://doi.org/10.7554/eLife.57381>)

[お問い合わせ先]

東京慈恵会医科大学 生化学講座 (〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8)

助教 吉田彩舟 (よしだ さいしゅう)

Tel: 03-3433-1111 (代表)、内線 2226

E-mail: saishu@jikei.ac.jp

[用語説明]

*1 1次繊毛

脊椎動物の血球を除くほぼ全ての細胞に存在する突起状の細胞小器官（オルガネラ）。多くの受容体が局在し、細胞が外部環境を感知するアンテナとしての機能を担っている。

*2 繊毛病

繊毛に関係する遺伝子異常に起因して呈する遺伝病の総称。骨格異常、口蓋裂、呼吸器不全、多指症、水頭症、多発性嚢胞腎、内臓逆位、網膜色素変性症など、様々な組織や臓器の形成不全を呈する。

*3 走査型電子顕微鏡 (Scanning Electron Microscope: SEM)

光の代わりに波長の短い電子線を利用した顕微鏡。数 nm (ナノメートル) レベルで微細な試料の表面構造を観察することが可能。

*4 ヘッジホッグシグナル

骨格、神経系、呼吸器系などの正常な組織発生（細胞分化と増殖）に必須で、ショウジョウバエからヒトまで進化的に高度に保存されたシグナル系。哺乳類では、受容体が1次繊毛上に存在し、1次繊毛に強く依存した伝達様式を示す。組織発生だけでなく、成体では発がんにも関与することが知られる。

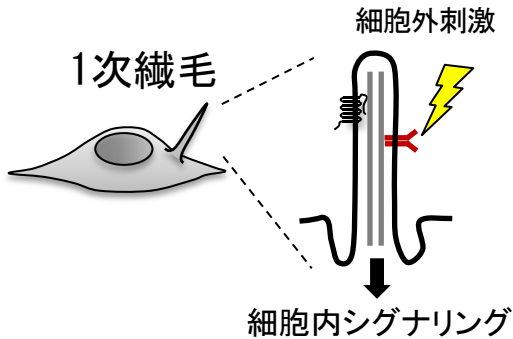


図1. 細胞に1本だけ存在する“1次繊毛”の機能

長さ数ミクロンの1次繊毛には、多くの受容体が存在し、「細胞のアンテナ」として機能する。

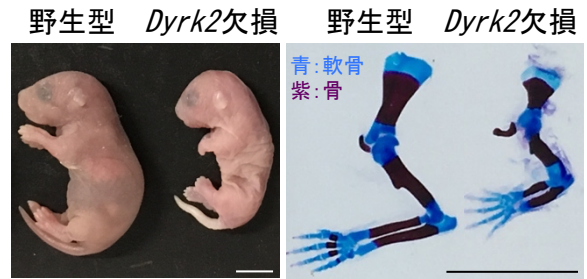


図2. DYRK2欠損マウスは骨格形成異常を示す

左図は野生型ならびにDYRK2欠損マウスのマクロ像。右図は、前肢に関し、軟骨を青色に、骨を紫色に染色した。スケールバー：5 mm

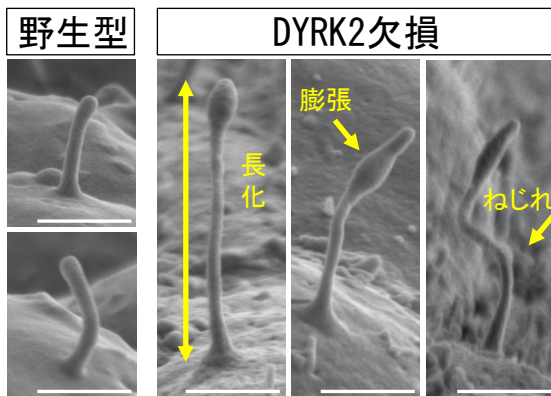


図3. DYRK2欠損マウスは1次繊毛の異常を示す

野生型(左)に対し、DYRK2欠損マウス(右)では、1次繊毛が長くなり、膨張している部分やねじれている部分など、形態の異常が観察される。
スケールバー：1 μm

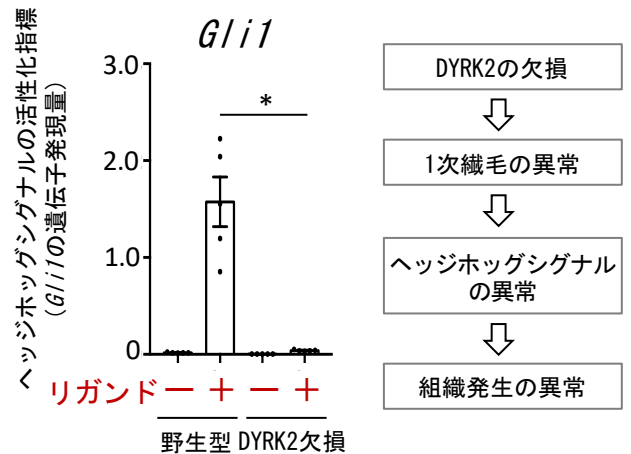


図4. DYRK2欠損細胞では、ヘッジホッグシグナルが強力に抑制される

野生型細胞は、ヘッジホッグリガンドにตอบสนองし、ヘッジホッグシグナルの活性化指標である *Gli1* 発現が上昇する。一方で、DYRK2欠損細胞では、リガンドに対する応答が消失する。*: $P < 0.01$