

京都大学	博士（医学）	氏名	茶屋太郎
論文題目	ICK is essential for cell type-specific ciliogenesis and the regulation of ciliary transport (ICK は細胞種特異的な繊毛形成と繊毛内輸送の制御に必須である)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>繊毛は細胞表面に存在する微小管を軸とした突起状の構造であり、進化的に広く保存されている。繊毛の種類としては回転運動によって水流を形成する運動性の繊毛 (motile cilia) と細胞外からのシグナルを受容する一次繊毛(primary cilia)が存在し、生物の発生過程や恒常性維持に重要な役割を果たしている。ヒトにおいて繊毛の機能異常は、網膜色素変性症、肥満、嚢胞腎、多指症などの「繊毛病」と称される様々な疾患に関与している。繊毛の形成・機能発現には intraflagellar transport (IFT) という蛋白質輸送機構が必須の役割を担っており、IFT 複合体という蛋白質複合体がモーター蛋白質であるキネシンやダイニンにより繊毛内の微小管に沿って繊毛の根本から先端(順行性輸送)そして先端から根本(逆行性輸送)へと輸送されている。繊毛の先端では順行性輸送から逆行性輸送へと切り替わるが、その制御機構は不明であった。以前、網膜視細胞に発現するセリン・スレオニンキナーゼ Male germ cell-associated kinase (Mak)が見出され、Mak は視細胞の繊毛の長さを負に制御し、視細胞の生存に必須の因子であることが明らかとなった(Omori <i>et al.</i>, PNAS, 2010)。Mak にはパラログの Intestinal cell kinase (ICK)が存在する。ICK はクラミドモナスからヒトまで進化的に良く保存されており、全身の様々な組織で発現していることが知られている。しかし、ICK の生体内における機能は不明であった。</p> <p>まず、ICK の細胞内局在を調べたところ、繊毛の先端に局在が見られた。マウスにおいて、ICK の欠損は肺の形成不全、骨格および脳の形成異常をはじめとする様々な発達障害を引き起こした。ICK 欠損(ICK KO)マウスの胎児線維芽細胞(ICK KO MEF)や大脳皮質においては正常な繊毛の形成が阻害されていた。繊毛はヘッジホッグ(Hh)シグナル伝達において必須の役割を果たし、いくつかの Hh シグナルの構成因子が繊毛に局在している。Hh シグナルの下流因子 Gli1 の発現を調べたところ、ICK 欠損によりその発現量の低下が見られた。この結果は、ICK の欠損によるマウスの表現型が Hh シグナルの異常による表現型と類似していることと一致していた。また、ICK KO MEF においては Hh シグナル構成因子 Smoothed や Gli 蛋白質が繊毛において異常な局在を示した。</p> <p>次に、ICK がどのようなメカニズムで繊毛形成に関わっているのかを調べるために、繊毛内における IFT 複合体の構成因子の局在について調べた。IFT 複合体は大きく IFT-A と IFT-B というサブ複合体から構成されるが、ICK KO MEF の繊毛においては IFT-A、IFT-B 両者の構成因子が繊毛の先端に蓄積していた。一方で ICK を過剰発現した細胞では IFT-B のみの構成因子が繊毛の先端に集積していた。また、ICK は順行性輸送を担うキネシンのサブユニット Kif3a の C 末端を直接リン酸化した。また、Kif3a の C 末端領域のリン酸化をアミノ酸変異により阻害すると、Kif3a の繊毛形成に対する機能に影響を及ぼした。以上の結果より、ICK はリン酸化を介して Kif3a の機能を制御し、繊毛の先端における蛋白質輸送の制御と繊毛形成に必須であるということが明らかとなった。これらの結果は、これまで未知であった繊毛の先端での蛋白質輸送の方向転換の制御機構の一端を解明したものである。</p>			

(論文審査の結果の要旨)	
<p>繊毛は細胞の表面に存在する微小管を軸とした構造であり、ヘッジホッグシグナル伝達をはじめとして生物の発生過程や恒常性の維持において重要な役割を果たす。繊毛内では鞭毛内輸送 (IFT) という輸送機構により、繊毛の根本から先端(順行性輸送)そして先端から根本(逆行性輸送)へと蛋白質が輸送される。IFT は繊毛の正常な形成や機能発現に必須である。繊毛の先端においては順行性輸送から逆行性輸送へ切り替わりが起こるが、その制御機構は不明であった。</p> <p>本研究では、生体内において機能未知のキナーゼ ICK が繊毛の先端に局在することを見出し、その機能解析を行った。マウスにおいて ICK を欠損させると細胞種特異的に繊毛形成が阻害され、ヘッジホッグシグナル伝達の異常を引き起こした。ICK を欠損あるいは過剰発現させた細胞ではそれぞれ異なる様式で、IFT を担う蛋白質複合体の構成因子が繊毛の先端において蓄積した。ICK はキネシンサブユニット Kif3a の C 末端を直接リン酸化し、Kif3a の C 末端のリン酸化を阻害すると正常な繊毛の形成が抑制された。これらの結果より、ICK は Kif3a のキナーゼとして機能し、繊毛の先端における蛋白質輸送の制御と繊毛の形成に必須であることが明らかとなった。</p> <p>以上の研究は、これまで未知であった繊毛の先端における蛋白質輸送の方向転換制御メカニズムの解明に貢献し、繊毛形成機構の理解に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成26年5月22日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>	
要旨公開可能日:	年 月 日以降