

鞭毛モーターの司令塔を発見

～鞭毛を動かす分子モーターの活性を制御する中心装置の存在を初めて明らかに～

1. 発表者：

吉川 雅英（東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 生体構造学分野 教授）
小田 賢幸（東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 生体構造学分野 助教）

2. 発表のポイント：

- ◆成果：鞭毛を動かすナノモーター分子ダイニンの「司令塔」を発見した。
- ◆新規性：複雑な細胞レベルの鞭毛の司令塔を、高解像度クライオ電子顕微鏡やハイスピードカメラを駆使して定量的に明らかにした。
- ◆社会的意義／将来の展望：
本研究の成果により、鞭毛に関わる不妊、肺炎、水頭症等の疾患の研究がさらに発展することが期待される。

3. 発表概要：

鞭毛は波打ち運動によって液体の流れを生み出す細胞小器官で、人間を含む多くの生物の細胞運動や発生に重要な役割を担っています。例えば人間の精子は、鞭毛を波打たせて泳ぎます。また、肺の気道では、吸い込んだホコリや病原体を外へ出すために、沢山の繊毛（鞭毛の一種）が粘液の流れを作っています。この様に体内で重要な役割を担っている鞭毛は、数千個のダイニンと呼ばれるモーター分子によって動かされています。鞭毛では多種多様なダイニン分子が働いていますが、異なる種類のダイニンがどのように協働しているのか分かっていませんでした。

今回、東京大学大学院医学系研究科の小田賢幸助教と吉川雅英教授らのグループは、超低温電子顕微鏡などを用いて、鞭毛の外側のダイニンと内側のダイニンを繋ぐ役割をしているタンパク質 ODA-IC2 を同定しました。さらに超高速カメラ等による多角的解析から、この ODA-IC2 を遺伝子操作によって乱すと外側にあるダイニンは制御から外れて暴走し、内側にあるダイニンは逆に働きが低下することが分かりました。これらの結果は、ODA-IC2 が鞭毛の動きを制御する上で「司令塔」として働いており、そこに手を加えるとダイニン全体に影響が及ぶ急所であることを示しています。今回得られた知見は、鞭毛運動の制御機構についての理解を深めるだけでなく、鞭毛に関わる不妊、呼吸器疾患、水頭症等の研究に貢献することが期待されます。

本研究は内閣府・最先端・次世代研究開発支援プログラム、及び科学研究費補助金の助成を受けて行われました。本研究の成果は『Current Biology』（2013年4月22日号）に掲載されます。

4. 発表内容：

人間の体内には、ほとんどあらゆる細胞に鞭毛または繊毛が生えており、数マイクロメートルの小さなプロペラとして重要な働きをしています。身近な例では精子は鞭毛を使って泳いでいますし、気管に入り込んだホコリや病原体の排出、卵管中での卵子の輸送、脳脊髄液の流れを作るなど、その働きは多岐にわたります。このような鞭毛の運動は、ナノサイズの生体

分子モーター・ダイニンによって駆動されていますが、数千個あるダイニンがどのように統率されているか分かっていませんでした。

今回、東京大学大学院医学系研究科の小田賢幸助教と吉川雅英教授らのグループは、緑藻クラミドモナスの鞭毛ダイニンを超低温クライオ電子顕微鏡で観察し、鞭毛の外側にあるダイニンと内側にあるダイニンが ODA-IC2 と DRC4 という 2 つのタンパク質を介して繋がっていることを発見しました。このダイニン間の繋がりの機能を調べるために、遺伝子操作による繋がりの破壊を行い、モーターの働き具合を測る試薬や高速度カメラ等を用いて解析しました。

その結果、鞭毛の外側と内側のダイニン間の繋がりが破壊されると、外側にあるダイニンモーターの働きが通常の 2 倍以上に跳ね上がることが分かりました。これは通常働きが抑制されているはずの外側にあるダイニンは制御を外れて暴走していることを示しています。なぜダイニンの働きが抑制されているか腕の筋肉に例えるとわかりやすいでしょう。腕を曲げるときと伸ばすときでは、それぞれ違う筋肉が収縮します。もしすべての筋肉が収縮してしまうと腕を曲げることも伸ばすこともできずに固まってしまう（強直性痙攣）。鞭毛内でも、すべてのダイニンが働かないように一部を除いて働きが抑えられていますが、ダイニン間の繋がりが破壊されると、その制御が働かなくなったわけです。緑藻は鞭毛を平泳ぎのように掻いて光に集まる性質がありますが、あまりに強い光が当たるとそこから逃げるために鞭毛を後ろにして後退します。（水泳のドルフィンキックを想像するとよいでしょう。揃えた 2 本の足のようには鞭毛を波打たせるわけです。）ダイニン間の繋がりが破壊された緑藻は強い光が当たっても後退せず、鞭毛をピンと突っ張らせたまま動くことができなくなります。人間の痙攣と似たこの興味深い現象は、ダイニンの暴走を明確に示しています。

次に内側にあるダイニンに注目すると、鞭毛の振幅（平泳ぎにおける腕の振り幅）が通常の半分になっており、外側のダイニンとは逆に、働きが低下していることが分かりました。メンデルの法則を応用して、遺伝学的に内側のダイニンをさらに詳細に調べた結果、IDA e とよばれる種類のダイニンの働きが落ちていることが明らかになりました。これらの結果から、本研究で発見されたダイニン間の繋がりは、鞭毛の外側と内側にあるダイニンの双方を制御する司令塔として働いていることが判明しました。このような制御装置は、多くの鞭毛研究者がその存在を予想していましたが、鞭毛の非常に複雑な構造に阻まれて証拠を示せずにいました。本研究ではじめて、鞭毛運動の中央制御装置の存在が確かめられました。

鞭毛は多くの疾患にも関わっています。鞭毛が動かなくなると気管に入った異物を排出できないので肺炎になりやすくなり、精子が動けないので不妊になります。さらには脳脊髄液が脳室に溜まって水頭症になり、心臓や肝臓の位置が逆になる内臓逆位という奇形の原因にもなります。本研究の成果は、これらの疾患の研究や理解に寄与することが期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Current Biology」 (Vol. 23 (2013)、page 1-9)

論文タイトル：Identification of the Outer-Inner Dynein Linker as a Hub Controller for Axonemal Dynein Activities

著者：Toshiyuki Oda, Toshiki Yagi, Haruaki Yanagisawa, and Masahide Kikkawa

DOI 番号：<http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2013.03.028>

6. 問い合わせ先：

東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 生体構造学分野
教授 吉川 雅英 (きっかわ まさひで)

TEL : 03-5841-3338、FAX : 03-5841-3339
E-mail : mkikkawa@m.u-tokyo.ac.jp