

令和元年6月10日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08583

研究課題名(和文) 神経細胞のセンサーとしての繊毛の機能とその分子機構の解明

研究課題名(英文) Analysis of the molecular mechanism underlying ciliary function.

研究代表者

大森 義裕 (OMORI, Yoshihiro)

大阪大学・蛋白質研究所・准教授

研究者番号：90469651

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：繊毛は、細胞表面から突出した微小管を軸にもつ構造体であり単細胞生物から脊椎動物まで多くの生物種で広く保存されたオルガネラである。繊毛は細胞のセンサーとして働いており、網膜の視細胞では、光感受性のGPCRであるオプシンが繊毛から発達した構造である外節に蓄積し光を感知する。ヒトにおいて繊毛機能の異常は「繊毛病」を引き起こす。本研究では繊毛機能に関係するタンパク質をコードする遺伝子の欠損動物を用いて、繊毛が機能する分子メカニズムの解明を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトにおいて繊毛機能の異常は、網膜色素変性症や、精神遅滞、摂食行動の異常による肥満・糖尿病、嚢胞腎、骨形成異常、不妊を含む「繊毛病」を引き起こすが、神経細胞において繊毛機能は特に重要であり、網膜における視細胞の繊毛異常は、網膜色素変性症などの視覚障害を伴う神経変性疾患を引き起こす。内耳有毛細胞の形成にも繊毛の機能が重要であることが明らかになりつつある。これらの疾患発症の分子メカニズムを明らかにすることで、疾患の予防や診断、治療法の確立に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：The cilia are organelles that project out from the cell surface in various types of cells. In humans, dysfunction of cilia causes a broad range of overlapping clinical phenotypes termed “ciliopathies,” which include retinal degeneration, polycystic kidney disease, polydactyly, and obesity. In certain ciliopathies, patients exhibit hyperphagia, obesity, and diabetes. Using the model animals including mice, zebrafish and goldfish, we analyzed molecular mechanisms underlining the function of cilia in vertebrates.

研究分野：発生生物学、神経科学、細胞生物学

キーワード：繊毛 モデル動物 視細胞 網膜 内耳有毛細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

繊毛は、細胞表面から突出した微小管を軸にもつ「アンテナ」のような構造体であり単細胞生物から脊椎動物まで多くの生物種で広く保存されたオルガネラである。繊毛には、GPCR (G protein-coupled receptor ;G 蛋白質共役型受容体)をはじめとしたレセプター分子が局在することが報告されており、繊毛は細胞のセンサーとして働いている(大森ら、細胞工学 2009, 28, 10, 1036-1041)。網膜の視細胞では、光感受性の GPCR であるオプシンが繊毛から発達した構造である外節に蓄積し光を感知する。また、中枢神経系ではセロトニンやドーパミンなどの神経伝達物質のレセプターである GPCR の一部が繊毛に局在することが報告されているが、中枢神経系における繊毛の機能メカニズムについては、ほとんど明らかとなっていない。

ヒトにおいて繊毛機能の異常は、網膜色素変性症や、精神遅滞、摂食行動の異常による肥満・糖尿病、嚢胞腎、骨形成異常、不妊を含む「繊毛病」を引き起こすことから、細胞において繊毛機能が重要であることがわかる( Cell 2009, 137, 32)。特に神経細胞において繊毛機能は重要であり、網膜における視細胞の繊毛異常は、網膜色素変性症などの視覚障害を伴う神経変性疾患を引き起こす( Trends in Genet 2010;26, 168)。また、バルデー・ビードル症候群やアストロム症候群では、精神遅滞、肥満や糖尿病が見られるが、これは、視床下部摂食中枢の繊毛の異常により、過食を引き起こすためであると考えられている( Neuron 2011, 29, 1046)。摂食に關与するレセプターが視床下部における神経細胞の繊毛に局在することが知られているが、詳しいメカニズムはわかっていない( PNAS 2008, 105, 4242)。

### 2. 研究の目的

本研究では、脊椎動物モデル(マウス、ゼブラフィッシュ、キンギョ)を用いて脊椎動物の網膜視細胞を中心とした繊毛が発達する細胞における繊毛の機能と繊毛病との関連、また繊毛が働く分子メカニズムの解明を目的とする。分子メカニズムに関しては鞭毛内輸送( Intraflagellar transport, IFT)を制御する分子機構を明らかにする。

### 2. 研究の方法

繊毛機能に關係するタンパク質をコードする遺伝子の欠損マウスや組織特異的遺伝子欠損マウス、繊毛機能に關係するゼブラフィッシュ変異体を用いて、これらの動物の繊毛が発達する細胞や組織において、どのような変化が起こるかを蛍光免疫染色法や共焦点レーザー顕微鏡を用いて解析を行った。また、網膜電図( electroretinogram, ERG)や視機能性眼球反応( optokinetic response, OKR)の解析を行うことで視覚機能に対する影響を解析した。

### 4. 研究成果

私たちは、まず、これまでの研究で繊毛局在キナーゼ ICK が繊毛内輸送のメカニズムを繊毛先端部で制御することで IFT の繊毛先端部での折り返し機構に關与することを明らかにしてきたが、この ICK を内耳特異的に欠損するマウスを作製し、その変化を観察した。ICK 欠損マウスでは、内耳有毛細胞の微繊毛の配列に異常が見られ、聴覚機能にも影響が及ぶことが明らかとなった。内耳有毛細胞の平面内細胞極性( planar cell polarity, PCP)の確立を ICK が制御していることが示された( Okamoto et al., JN2017)。一方、ゼブラフィッシュ IFT122 変異体では、視細胞の変性と腎臓の機能異常を示すことを見出し、GFP 融合オプシンのパルス誘導実験から、繊毛内の逆行性輸送複合体のコンポーネントである IFT122 が視細胞外節局在蛋白質であるオプシンの効率的な輸送に重要であることが明らかになった( Boubakri et al., 2016)。また、網膜視細胞の繊毛基底部に SCLT1 蛋白質が局在することを証明し、SCLT1 の変異と繊毛病との関連が明らかとなった( Katagiri et al., 2018)。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 9 件)

Chen Z\*, **Omori Y\***, Koren S, Shirokiya T, Kuroda T, Miyamoto A, Wada H, Fujiyama A, Toyoda A, Zhang S, Wolfsberg TG, Kawakami K, Phillippy AM, Mullikin JC, Burgess SM. De Novo assembly of the goldfish (*Carassius auratus*) genome and the evolution of genes after whole genome duplication. bioRxiv. 2018, 373431. \*equally contributed

Kozuka T\*, **Omori Y\***, Watanabe S, Tarusawa E, Yamamoto H, Chaya T, Furuhashi M, Morita M, Sato T, Hirose S, Ohkawa Y, Yoshimura Y, Hikida T, Furukawa T. miR-124 dosage regulates

prefrontal cortex function by dopaminergic modulation. *Sci Rep.* 2019;9(1):3445. 査読あり doi: 10.1038/s41598-019-38910-2. \*equally contributed

Katagiri S, Hayashi T, Yoshitake K, Murai N, Matsui Z, Kubo H, Satoh H, Matsufuji S, Takamura T, Yokoo T, **Omori Y**, Furukawa T, Iwata T, Nakano T. Compound heterozygous splice site variants in the SCLT1 gene highlight an additional candidate locus for Senior-Løken syndrome. *Sci Rep.* 2018;8(1):16733. 査読あり doi: 10.1038/s41598-018-35152-6.

Orlandi C, **Omori Y**, Wang Y, Cao Y, Ueno A, Roux MJ, Condomitti G, de Wit J, Kanagawa M, Furukawa T, Martemyanov KA. Trans-synaptic interaction of orphan receptor GPR179 with dystroglycan-pikachurin complex is essential for the synaptic organization of photoreceptors. *Cell Rep.* 2018;25(1):130-145. 査読あり doi: 10.1016/j.celrep.2018.08.068.

Ueno A\*, **Omori Y\***, Sugita Y, Watanabe S, Chaya T, Kozuka T, Kon T, Yoshida S, Matsushita K, Kuwahara R, Kajimura N, Okada Y, Furukawa T. Lrit1, a Retinal Transmembrane Protein, Regulates Selective Synapse Formation in Cone Photoreceptor Cells and Visual Acuity. *Cell Rep.* 2018;22(13):3548-3561. \*equally contributed 査読あり doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.007.

**Omori Y**, Kubo S, Kon T, Furuhashi M, Narita H, Kominami T, Ueno A, Tsutsumi R, Chaya T, Yamamoto H, Suetake I, Ueno S, Koseki H, Nakagawa A, Furukawa T. Samd7 is a cell type-specific PRC1 component essential for establishing retinal rod photoreceptor identity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(39):E8264-E8273. 査読あり doi: 10.1073/pnas.1707021114.

Okamoto S, Chaya T, **Omori Y**, Kuwahara R, Kubo S, Sakaguchi H, Furukawa T. Ick ciliary kinase is essential for planar cell polarity formation in inner ear hair cells and hearing function. *J Neurosci.* 2017;37(8):2073-2085. 査読あり doi: 10.1523/JNEUROSCI.3067-16.2017.

Radhakrishnan U, Alsrhani A, Sundaramoorthi H, Khandekar G, Kashyap M, Fuchs JL, Perkins BD, **Omori Y**, Jagadeeswaran P. Intraflagellar transport proteins are involved in thrombocyte filopodia formation and secretion. *Platelet* 2017;10:1-10. 査読あり doi: 10.1080/09537104.2017.1361524.

Boubakri M, Chaya T, Hirata H, Kajimura N, Kuwahara R, Ueno A, Malicki J, Furukawa T, **Omori Y**<sup>#</sup> Loss of ift122, a Retrograde IFT Complex Component, Leads to Slow, Progressive Photoreceptor Degeneration Due to Inefficient Opsin Transport. *J Biol Chem.* 2016;291(47):24465-24474. 査読あり doi: 10.1074/jbc.M116.738658. <sup>#</sup>corresponding author

〔学会発表〕(計 20件)

大森義裕, 網膜におけるタンパク質相互作用による ON 回路の形成と機能のメカニズム, 蛋白研セミナー, 2018 年

大森義裕, キンギョ品種のゲノム解析と多様な形質を規定する遺伝子の探索, 第 91 回 日本生化学会大会, 2018 年

久保竣, 大森義裕, 古川貴久, 視細胞特異的な PRC1 構成因子 Samd7 は桿体視細胞の最終分化を制御する, 第 91 回 日本生化学会大会, 2018 年

大森義裕, Whole genome resequencing and the phenotypic variations of the goldfish (*Carassius auratus*) strains, 小型魚類研究会, 2018 年

大森義裕, 古川貴久, キンギョを用いた眼の形成機構の解明, 平成 29 年度蛋白研セミナー - 網膜感覚研究のフロンティア, 2018 年

久保竣, 大森義裕, 古川貴久, 桿体視細胞のアイデンティティを制御するエピジェネティックな遺

伝子発現制御機構, 第 10 回 Retina Research Meeting (RRM), 2017 年

上野明希子, 大森義裕, 古川貴久, ロイシンリッチリピート膜蛋白質による網膜視細胞のシナプス形成機構, 2017 年度生命科学系学会合同年次大会ワークショップ「網膜視覚科学の最前線」(オーガナイザー 古川貴久・渡辺すみ子), 2017 年

大森義裕, 古川貴久, SAM ドメイン蛋白質 Samd7 は網膜桿体視細胞の最終分化をエピジェネティックに制御する組織特異的なポリコム複合体 1 の構成要素である, 2017 年度生命科学系学会合同年次大会ワークショップ「古くて新しいポリコム: そのエピジェネティック制御機構をマウスと一緒に考える」(オーガナイザー大森義裕・磯野協一), 2017 年

久保竣, 大森義裕, 今鉄男, 古橋真佑, 成田宏隆, 上野明希子, 堤峻太郎, 茶屋太郎, 上野真治, 古関明彦, 中川敦史, 古川貴久, SAM ドメイン蛋白質 Samd7 はエピジェネティクス機構により網膜桿体視細胞の最終分化を制御する, 第 40 回日本神経科学大会, 2017 年

Meriam Boubakri, Taro Chaya, Hiromi Hirata, Naoko Kajimura, Ryusuke Kuwahara, Akiko Ueno, Jarema Malicki, Takahisa Furukawa, Yoshihiro Omori, Progressive photoreceptor degeneration caused by retrograde IFT complex component defect, leads to inefficient opsin transport, 第 94 回日本生化学会近畿支部例会, 2017 年

岡本志央, 茶屋太郎, 大森義裕, 柴原隆亮, 久保竣, 坂口博史, 古川貴久, 繊毛局在キナーゼ ICK は内耳有毛細胞の平面内細胞極性と聴覚機能に必須である, 第 94 回日本生化学会近畿支部例会, 2017 年

古橋真佑, 大森義裕, 古川貴久, 網膜視細胞におけるアンキリンリピートタンパク質 Panky と Panky-like による転写制御機構の解析, 第 94 回日本生化学会近畿支部例会, 2017 年

Zelin Chen, Asao Fujiyama, Hironori Wada, Takuya Shirokiya, Takuo Kuroda, Atsushi Miyamoto, Kevin Bishop, Raman Sood, Koichi Kawakami, James C. Mullikin, Yoshihiro Omori, and Shawn M. Burgess, De Novo Assembly of the Zebrafish and Goldfish Genomes Using a Combination of PacBio and 10X Genomics Sequencing Approaches, Asilomar Conference Grounds in Pacific Grove, 2017

久保竣, 大森義裕, 古橋真佑, 上野明希子, 茶屋太郎, 上野真治, 古川貴久, エピジェネティックな遺伝子発現制御機構による網膜視細胞の成熟の制御, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016 年

上野明希子, 大森義裕, 北村民樹, 茶屋太郎, 古川貴久, 網膜視細胞の成熟における転写因子 Mef2d の機能と視細胞変性, 第 63 回 日本生化学会 近畿支部例会, 2016 年

大森義裕, 古川貴久, ゼブラフィッシュを用いた眼疾患・基礎研究のためのスキルとストラテジー, 第 120 回日本眼科学会総会, 2016 年

片桐聡, 林孝彰, 村井法之, 大森義裕, 岩田岳, 松井善一, 吉武和敏, 久保寛之, 古川貴久, 常岡寛, 日本眼科学会総会, 2016 年

Meriam Boubakri, Taro Chaya, Hiromi Hirata, Naoko Kajimura, Ryusuke Kuwahara, Akiko Ueno, Jarema Malicki, Takahisa Furukawa, Yoshihiro Omori, Retrograde IFT complex component defect causes slow, progressive photoreceptor degeneration due to inefficient opsin transport, The 28th CDB Meeting "Cilia and Centrosomes: Current Advances and Future Directions, 2016 年

Takahisa Furukawa, Yoshihiro Omori, Shun Kubo, Mayu Furuhashi, Transcriptional Regulation of Photoreceptor Cell Development and Maturation, ISER2016, 2016 年

Yoshihiro Omori, Molecular mechanisms of primary cilia development in the

vertebrate retina, IPR international seminar; The second trilateral workshop for protein research, 2016 年

〔図書、総説〕(計 3 件)

Omori Y, Kon T, Goldfish: an old and new model system to study vertebrate development, evolution and human disease. J Biochem. 2019;165(3):209-218. doi: 10.1093/jb/mvy076

**大森義裕**, 「いのちをささえるタンパク質 - - インフォグラフィックスでわかるしくみとはたらき-第 8 章 iPS 細胞はオールマイティーなの?」, 化学同人, 2018

茶屋太郎, **大森義裕**, 古川貴久, 「蛋白質リン酸化による繊毛先端部における輸送方向切り替えの制御」 化学と生物 2016, 54(7)451-453. doi: 10.1271/kagakutoseibutsu.54.451

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

さきがけ研究者 大森義裕 研究内容と最新の報告  
<http://yoshihiroomori.web.fc2.com/>

大阪大学 蛋白質研究所 分子発生学研究室  
[http://www.protein.osaka-u.ac.jp/furukawa\\_lab/](http://www.protein.osaka-u.ac.jp/furukawa_lab/)

## 6 . 研究組織

(1) 研究分担者: なし。

(2) 研究協力者: なし。

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。