

領域略称名：シリア・中心体系  
領域番号：3403

平成29年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「シリア・中心体系による情報フローの制御」

(領域設定期間)

平成24年度～平成28年度

平成29年6月

領域代表者 (理化学研究所・多細胞システム形成研究センター・センター長・濱田博司)

# 目 次

1. 研究領域の目的及び概要	8
2. 研究領域の設定目的の達成度	10
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	13
4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況	14
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	16
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	19
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	24
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	26
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	32
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	33
11. 総括班評価者による評価	34

## 研究組織

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総括	24113001 シリア・中心体系による 生体情報フローの制御	平成24年度～ 平成28年度	濱田 博司	理化学研究所・多細胞システム形成 研究センター・センター長	5
A01 計	24113002 シリア・中心体系のダイ ナミズムにおける基底 小体・細胞骨格相互作用 の役割	平成24年度～ 平成28年度	月田早智子	大阪大学・生命機能研究科／医学系 研究科・教授	3
A01 計	24113003 中心小体の構築原理の 解明	平成24年度～ 平成28年度	北川 大樹	国立遺伝学研究所・教授	3
A02 計	24113004 シリア・中心体系を介す る情報フローによる体 の左右の決定	平成24年度～ 平成28年度	濱田 博司	理化学研究所・多細胞システム形成 研究センター・センター長	3
A02 計	24113005 中心体・一次シリアと細 胞周期	平成24年度～ 平成28年度	稲垣 昌樹	三重大学大学院・医学系研究科・教 授	3
A03 計	24113006 シリア・中心体系による 神経幹細胞分裂の非対 称化機構	平成24年度～ 平成28年度	松崎 文雄	理化学研究所・多細胞システム形成 研究センター・チームリーダー	1
A03 計	2411541 神経発生、ネットワーク 形成に果たす中心体の 役割の解明	平成24年度～ 平成28年度	広常 真治	大阪市立大学・大学院医学研究科・ 教授	1
統括・支援・計画研究 計 7 件					
A01 公	25113523 (廃止・採択 後辞退) 嚢胞腎発症をコントロ ールする繊毛基部 NPHP シグナル複合体 の解析	平成25年度～ 平成26年度	芝 大	京都府立医科大学・医学研究科・講 師	1
A01 公	25113501 細胞増殖抑制シグナル による中心体-基底小体	平成25年度～ 平成26年度	水野 健作	東北大学・生命科学研究科・教授	1

	変換機構				
A01 公	25113503 新規クラミドモナス突 然変異株を用いた中心 子構築機構の解明	平成25年度～ 平成26年度	広野 雅文	東京大学・大学院理学系研究科・准 教授	1
A01 公	25113504 繊毛形成に関わる IFT 粒子の構造と機能の解 析	平成25年度～ 平成26年度	豊島 陽子	東京大学・大学院総合文化研究科・ 教授	1
A01 公	25113505 脊椎動物における繊毛 運動パターン制御の分 子基盤	平成25年度～ 平成26年度	塚原 達也	東京大学・大学院理学系研究科・助 教	1
A01 公	25113507 運動性鞭毛・繊毛のレド ックス・シグナリング感 受メカニズム	平成25年度～ 平成26年度	若林 憲一	東京工業大学・資源化学研究所・准 教授	1
A01 公	25113509 中心体数の制御機構の 解明	平成25年度～ 平成26年度	荒川 聡子	東京医科歯科大・難治疾患研究所・ 助教	2
A01 公	25113514 生細胞でのイメージン グを基盤とするシリア の形成とタンパク質輸 送機構の解明	平成25年度～ 平成26年度	中山 和久	京都大学大学院・薬学研究科・教授	1
A01 公	25113515 一次シリア基底部に おける選択的拡散障壁・分 子フィルター機構の解 明	平成25年度～ 平成26年度	藤原 敬宏	京都大学・物質－細胞統合システム 拠点・講師	1
A01 公	25113517 細胞内極性輸送のシリ ア形成における役割の 解明	平成25年度～ 平成26年度	原田 彰宏	大阪大学・医学系研究科・教授	3
A01 公	25113521 キネシン分子が制御す るシリア形成と中心小 体接着の分子機構	平成25年度～ 平成26年度	松浦 伸也	広島大学・原爆放射線医科学研究 所・教授	2
A01 公	25113524 光学顕微鏡技術を駆使	平成25年度～ 平成26年度	政池 知子	東京理科大学理工学部・応用生物科 学科・講師	3

	した単一シリアの動きと力の高精度測定				
A01 公	15H01197 細胞増殖抑制シグナルによる中心体-基底小体変換機構	平成27年度～ 平成28年度	水野 健作	東北大学・生命科学研究科・教授	1
A01 公	15H01198 シリア形成における小胞輸送と脂質代謝の協調作用機構の解明	平成27年度～ 平成28年度	福田 光則	東北大学・大学院生命科学研究科・教授	3
A01 公	15H01202 分子定規による運動性シリア構築メカニズムの解明	平成27年度～ 平成28年度	小田 賢幸	山梨大学・総合研究部・教授	1
A01 公	15H01204 繊毛打 3 次元運動システムにおける軸糸ダイニンのトルク発生の役割	平成27年度～ 平成28年度	豊島 陽子	東京大学・大学院総合文化研究科・教授	1
A01 公	15H01206 軸糸タンパク質の特異的位置決定の分子メカニズム	平成27年度～ 平成28年度	若林 憲一	東京工業大学・科学技術創成研究院・准教授	1
A01 公	15H01211 タンパク質間相互作用解析とイメージングに基づく繊毛形成と繊毛内輸送機構の解明	平成27年度～ 平成28年度	中山 和久	京都大学大学院・薬学研究科・教授	1
A01 公	15H01212 1 分子超解像観察による、一次シリア基底部分子選択的拡散障壁機構の解明	平成27年度～ 平成28年度	藤原 敬宏	京都大学・物質-細胞統合システム拠点・准教授	1
A02 公	15H01216 (廃止・平成28年度採択後辞退) コレステロール生合成経路異常による繊毛病発症機構の解明	平成27年度～ 平成28年度	宮本 達雄	広島大学・原爆放射線医科学研究所・講師	2
A01 公	15H01220 PCP 因子を介した多繊毛極性形成の解析	平成27年度～ 平成28年度	藤森 俊彦	自然科学研究機構・基礎生物学研究所・教授	4

A02 公	25113511 一次シリアからの情報 発信	平成25年度～ 平成26年度	池上 浩司	浜松医科大学・医学部・准教授	1
A02 公	25113512 LRRK1による中心体複 製サイクル／シリア伸 長制御機構の解析	平成25年度～ 平成26年度	花房 洋	名古屋大学・大学院理学研究科・講 師	1
A02 公	25113518 シリアによる神経胚の 回転が関わるホヤ胚左 右非対称性の決定機構	平成25年度～ 平成26年度	西田 宏記	大阪大学・理学研究科・教授	1
A02 公	25113519 視細胞におけるシリ ア・中心体を介した光情 報感知システム形成機 構の解明	平成25年度～ 平成26年度	大森 義裕	大阪大学・蛋白質研究所・准教授	3
A02 公	25113522 シリアに局在する摂食関連 G 蛋白質共役型受容体の情 報制御機構	平成25年度～ 平成26年度	斎藤 祐見子	広島大学・総合科学研究科・教授	1
A02 公	15H01199 ノード流れの流体・構造 連成計算	平成27年度～ 平成28年度	大森 俊宏	東北大学大学院・工学研究科・助教	1
A02 公	15H01201 繊毛外腕ダイニンによ るカルシウム依存的屈 曲制御と生体調節	平成27年度～ 平成28年度	稲葉 一男	筑波大学・生命環境系・教授	5
A02 公	15H01205 ストレス応答 MAPK と PLK4 による中心体複 製制御機構の解明	平成27年度～ 平成28年度	武川 睦寛	東京大学・医科学研究所・教授	1
A02 公	15H01207 CRISPR システムを用 いた一次シリア情報発 信の実証と分子基盤解 析	平成27年度～ 平成28年度	池上 浩司	浜松医科大学・医学部・准教授	1
A02 公	15H01208 LRRK1による中心体複 製及びシリア disassembly 制御機構	平成27年度～ 平成28年度	花房 洋	名古屋大学・大学院理学研究科・准 教授	1

	の解析				
A02 公	15H01214 Wnt5a/Ror2 シグナル と一次繊毛の機能連関 による腎上皮細胞の極 性制御	平成27年度～ 平成28年度	西田 満	神戸大学・医学研究科・准教授	1
A02 公	15H01215 一次繊毛局在性 GPCR のシグナル制御と輸送 メカニズムの解明	平成27年度～ 平成28年度	小林 哲夫	奈良先端科学技術大学院大学・バイ オサイエンス研究科・助教	2
A02 公	15H01218 単一シリア内における 動態と力学応答の共役 を画像化する光学顕微 鏡の開発	平成27年度～ 平成28年度	西坂 崇之	学習院大学・理学部・教授	1
A02 公	15H01221 心筋細胞における一次 シリアを介した心外膜 腔内流れ感知システム の解明	平成27年度～ 平成28年度	福井 一	国立循環器病研究センター研究所・ 細胞生物学部・上級研究員	1
A03 公	25113508 分裂期紡錘体極として の中心体機能・制御解析	平成25年度～ 平成26年度	大杉 美穂	東京大学・総合文化研究科・准教授	1
A03 公	25113513 シリア・中心体に基づく 細胞構築の非対称化機 構	平成25年度～ 平成26年度	貝淵 弘三	名古屋大学・大学院医学系研究科・ 教授	1
A03 公	25113516 間期の細胞形態情報か ら細胞分裂軸方向決定 へ至る情報変換の仕組 み	平成25年度～ 平成26年度	松村 繁	京都大学・ウイルス研究所・助教	1
A03 公	25113520 心筋細胞の核型と増殖 の運命決定機構と中心 体制御	平成25年度～ 平成26年度	竹内 隆	鳥取大学・医学部・教授	3
A03 公	25113525 多極性・双極性ニューロ ン変換における中心体 の機能	平成25年度～ 平成26年度	廣田 ゆき	慶應義塾大学・医学部・講師	2

A03 公	15H01209 シリア・中心体系と細胞極性制御の分子基盤の構築	平成27年度～ 平成28年度	貝淵 弘三	名古屋大学・大学院医学系研究科・教授	1
A03 公	15H01210 紡錘体極派生シグナルの非対称化操作による細胞の非対称化の検証	平成27年度～ 平成28年度	清光 智美	名古屋大学・理学研究科・助教	1
A03 公	15H01213 間期の細胞形態情報から細胞分裂軸方向決定へ至る情報変換の分子メカニズム	平成27年度～ 平成28年度	松村 繁	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・助教	1
A03 公	15H01217 成体新生ニューロンの移動・再生を制御するシリア・中心体系	平成27年度～ 平成28年度	澤本 和延	名古屋市立大学大学院 医学研究科・教授	3
A03 公	15H01219 多極性ニューロン移動における中心体制御	平成27年度～ 平成28年度	廣田 ゆき	慶應義塾大学・医学部・講師	2
公募研究 計 45 件					



## 1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を発展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

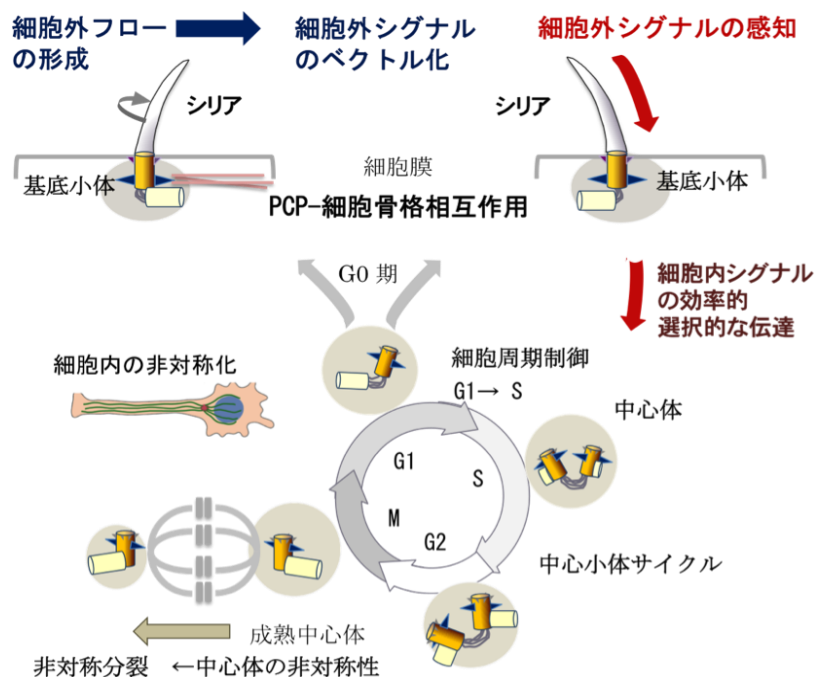
### 【概要：どのような点が我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域であるか】

生体の様々な営みは細胞内外の情報伝達の上に成り立っているが、細胞内で発生したシグナルは、細胞間を伝わり、再び標的細胞によって受容・解釈されるまでの間、等方的に伝わる訳ではなく、局在化、ベクトル化（方向付け）されることにより、効率的な情報伝達を達成している。しかしながら、細胞内・細胞外空間を通して、情報の流れがどのように整流され、方向付けられるのかを包括的に展望する視点はこれまで未成熟であった。本研究領域では、細胞の内外を貫くシリア(繊毛)～中心体系という密接に

関連した構造を、生体情報の流れを制御するダイナミックな細胞内小器官として捉え、その構造と動態に立脚した新たな視点から、細胞内外の情報フローの制御を体系的に理解することをめざす。

シリア-中心体系を含む我が国の細胞骨格・シグナルに関する基礎研究は、長い歴史と十分な蓄積のある分野であり、細胞周期、発生学の研究も活発である。しかし、世代交代が進むにつれて、若手の育成が急務となっている。本領域に集結した先端的な研究者と若手研究者層が

中核となって、生体情報のフローと細胞構築の動態をリンクさせる新しい学問分野を創出することで、若い世代の研究者の分野を超えた連携と活性化が期待される。とくに本研究領域は、生物物理学や工学など広い分野を必要とし、またそのような広域分野を吸収する力を持った内容である。また、その発展は、発生・発育・ホメオスタシス等の生理現象の理解を促進するだけでなく、シリア-中心体系を介した情報フローの破綻に由来するヒト疾患の病態解明の礎となるものである。次々と明らかにされつつあるヒト疾患への関与を考えると、基礎生物学的な意義のみならず、医学的な意義も極めて大きい。



### 【研究領域の学術的背景】

①シリアによる情報伝達制御とその破綻：中心体は分裂期の細胞で紡錘体の形成中心として機能する一方、静止期の細胞では、その核である中心小体がシリアの基底小体として使われ、シリア構造を形成する。しかし、近年、シリア-中心体系は様々な生化学シグナルあるいは力学的シグナルの発生・伝達・整流・応答に重要な役割を果たすことが明らかになりつつある。とりわけ、これまで単なる細胞のアクセサリーと軽視されて来た一次シリアが驚くほど多様な生理作用に関与し、その破綻は多彩な疾患・症状に結びつく事が爆発的なスピードで明らかにされつつある。領域代表者の濱田らが推進する体の左右軸の決定機構

の研究からは、シリアの運動によって生じた細胞外のフローが胚空間でのシグナルの伝達方向を決める実態が明らかにされ(*Nature*, 2002)、他方、Hedgehogなどの細胞外シグナルの受容や尿細管内の水流といった力学的シグナルの感知が一次シリアを介して行われることも判ってきた。このように、シリア-中心体系は、細胞周期により姿を変えつつ、細胞の内から外、外から内への双方向の生体シグナルを方向付け、選択的、効率的に仲介するプラットフォームとして働く姿が浮かび上がってきている。しかしながら、これらの具体的なメカニズムの多くは未解明である。

②中心体による細胞内情報制御：他方、増殖する細胞では、中心小体は細胞周期ごとに半保存的に複製され、G1期には一過的なシリアを形成する。このような中心体動態は、細胞の分化・発生にも重要な役割を果たすことが示唆されている。最近、組織幹細胞の非対称分裂において、新旧中心体の違いが娘細胞の運命を決定する情報の非対称化（ベクトル化）に関与することが指摘されている。また、多くの癌細胞は母細胞の分化的特質と同時にシリアを失っていることから、癌化とシリア喪失の関連が疑われていたが、最近、シリアの形成・消失は細胞周期と分化能をコントロールすることが稲垣らによって報告されている(*J. Cell Biol.*, 2012)。さらに、広常らが明らかにしたように(*Nat. Cell Biol.*, 2009)、細胞の変形・移動にも中心体による微小管ネットワーク制御が重要な役割を果たし、その破綻が脳の形成不全をもたらすことが知られているが、これらの分子的理解は道半ばである。

③シリア-中心体系の動態と細胞骨格相互作用：このようなシリア-中心体系の機能は、中心小体サイクル、中心小体から基底小体への変換、それに引き続くシリア形成のダイナミックなプロセスに支えられているが、中心小体がアピカル膜とドッキングする仕組み、細胞周期とのカップリングを含めた両者の変換機構等の分子レベルの解明はまだ端緒に着いたばかりである。一方、気管上皮やノード細胞ではシリアが重要な機能を果たしているが、このようなシリア-中心体系のサブタイプおよび細胞表層での位置と方向性は、組織を取り巻く位置情報により決定されていると考えられる。とりわけ、シリアの方向性は平面内細胞極性(PCP)と連動しており、PCPを制御する細胞表層骨格と細胞接着構造との相互作用がシリアの空間配置の決定に重要な役割を果たしていることが濱田、月田らによって示されているが(*Nat. Cell Biol.*, 2010; *Cell*, 2012)、その分子の基盤は未解明である。

以上のように、シリアの基底構造と中心体は共通の分子基盤を持ち、ともに細胞骨格構造の中心として働き、生体情報の流れを集約・ベクトル化する機能を持つにも関わらず、互いの関連性や分子論的理解は断片的であり、生化学、構造生物学、細胞生物学、発生生物学、神経科学などの様々な分野に分散した形で、断片的に研究が進められているのが現状である。

### 【本領域の到達目標】

本研究申請では、シリア-中心体系という細胞内外を貫く構築を、細胞のコンテキストによってダイナミックに変化するひとつの細胞内小器官であると捉え、細胞内・組織間の情報フローを制御する場として着目する。この新しい概念を基軸に以下の3つの目標を設定する。これらの研究を推進することによって、細胞構築に立脚した新しい生体情報学として、シリア-中心体系の研究分野を確立する。

【研究項目 A01】シリア-中心体系の構造とダイナミクス、及びそれらの細胞表層骨格構築による制御を、分子レベルで明らかにする。その基盤の上に、次の研究項目が可能となる。

【研究項目 A02】シリア-中心体系による様々な細胞外シグナルの受容・伝達機構、及び細胞周期などの時間的制御に対するシリア-中心体系の役割を明らかにする。

【研究項目 A03】細胞分裂・細胞移動などの様々な細胞動態において、シリア-中心体系が細胞内情報を集約し、細胞の非対称化へと導くメカニズムを明らかにする。

## 2. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

当初に設定した目標に照らし合わせた各計画研究の5年間の達成度は、以下のとおりである。目標以上の成果もあれば、十分に達成できなかった目標もある。総合的には、目標は達成できたと判断している。

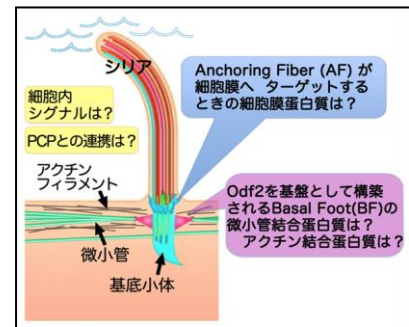
**【研究項目 A01】シリア-中心体系の構造とダイナミクス、及びそれらの細胞表層骨格構築による制御を、分子レベルで明らかにする。**

**A01 計画（月田班）：**中心体～繊毛の変換機構を細胞骨格との相互作用の面から解明すべく、以下の目標を立て（右図）、5年間で以下の研究成果を得た。①中心体に局在し、一次繊毛の形成に不可欠な因子として同定された細胞骨格性分子 Odf2 の機能を明らかにする。

--->完全な Odf2 の KO 細胞では Distal appendage (DA) と Subdistal appendage (SA) の欠損した基底小体を持つ細胞が生じ、Exon4/5 のみを欠失した細胞では SA の欠損した細胞を生じた。これらの Odf2 変異細胞においては、DA が存在する細胞でのみ繊毛の形成が認められたことから、DA の機能は繊毛形成の制御であることが明らかとなった。(Tateishi et al., *JCB*, 2013)。

②新規 Odf2 関連アペンデージ蛋白質を細胞生物学的に検索し、新規因子について細胞レベル KD やマウスレベル KO による解析を行う。--->SA における Odf2 のタンパク質複合体の解析を進めた。Odf2 に結合する新たな蛋白質タンパク質(Odf2-IP)を同定し、Odf2-IP は基底小体の外側に配向した。Odf2-IP ノックダウンでは、SA の消失が認められた

(Kashihara, Chiba et al., *in preparation*)。③基底小体の単離精製法を確立し、基底小体アペンデージとしての Basal Foot のプロテオーム解析を行う。--->基底小体の単離精製を試みたが、十分な精製度まで得るには、さらなる工夫が必要であった。一方、様々なデータベースが web 上で取得可能となり、データベースを利用することで可能となった。④基底小体/細胞骨格構築を制御する細胞間接着の役割についての解析を行う。--->気管の発生にともない、基底小体が、アピカルの細胞骨格と連携しながら、アピカル膜にドッキングし、PCP が整いつつある様子を詳細に解析した。アピカル細胞骨格は、一般によく考えられる微小管やアクチン繊維のみではなく、中間径繊維も合わせた3層構造をつくるという発見は、生物学的に重要な意義があるものとする(図3) (Tateishi et al., *Sci.Rep.*, 2017; Yano et al. : *Ann N Y Acad Sci.* 2017)。以上、「中心体-シリア系ダイナミクスを制御する情報フローのメディエーターとしての細胞骨格」についての新機軸を示すことができ、当初の目標は達成できた。



**A01計画（北川班）：**中心小体の構築原理を解明すべく、以下の目標を立て（右図）、5年間で以下の研究成果を得た。①進化的に良く保存されたコアな中心小体構成因子間の相互作用ネットワーク及び階層性に関して、ヒト培養細胞と酵母を用いて明らかにする。--->ヒト培養細胞における中心小体構築の初期過程、特にカートホイール構造の形成過程の解析に焦点をおき、その分子機構の一端を明らかにした (Ohta et al., *Nat Commun*, 2014; Shiratsuchi et al. *EMBO J*,

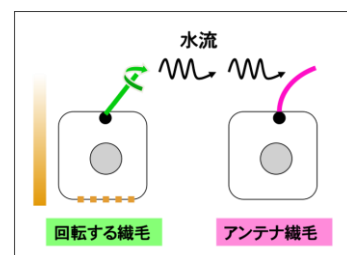


2015; Matsuura et al. *MBoC*, 2016; Gupta et al. *MBoC*, 20117)。さらに、新たに形成される中心小体のコピー数が一つに制限される保証機構に関しても新たなモデルを提示した(Ohta et al., *Nat Commun*, 2014)。また、複製された中心小体が成熟し、微小管重合能を獲得する分子機構に関しても明らかにした (Tsuchiya et al. *Nat Commun*, 2016)。

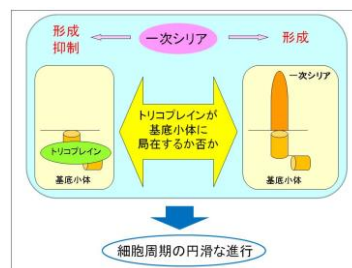
②AID(Auxin-inducible degraon)システムを利用することで、細胞周期中の任意の時点において各中心小体構成因子を蛋白質レベルで発現抑制し、中心小体構築過程のどの段階に関与するのかを明確にする。--->この実験系を確立し、前期の研究成果に活かした。③これまでの知見、また、①と②から得られた結果を元に、精製蛋白質を材料とした *In vitro*再構成系を確立し、中心小体構築の初期過程の再現を行う。--->ヒト培養細胞からタンパク質を精製し、*In vitro*再構成系を確立した。これにより、中心小体構築の初期過程の再現を行っている (Yoshiba et al., unpublished)。本研究で明らかにした分子機構は進化的に保存された因子群で説明可能であることから、生物種間で保存された普遍的な機構である可能性が高い。当該分野において、今後の大きな布石となることが期待され、当初の目標は十分に達成されている。

【研究項目 A02】シリア-中心体系による様々な細胞外シグナルの受容・伝達機構、及び細胞周期などの時間的制御に対するシリア-中心体系の役割を明らかにする。

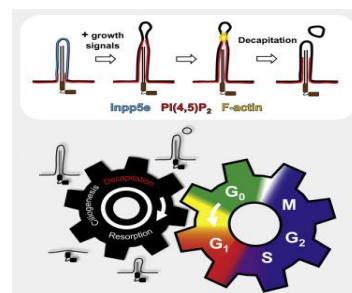
A02 計画 (濱田班) : 本研究では、ノード細胞のシリアを介する、細胞内及び細胞外への情報フローの伝達機構を明らかにするため4つの目標を立て(右図参照)、①ノード細胞へ前後の極性を与えている位置情報の実態は何か? ----→Wnt5a の前後に沿った濃度勾配であることを解明した(*Dev Cell*, 2017)。②基底小体が細胞の後側へ移動する機構? ----→ノード細胞において極性を持って分布する細胞内極性タンパク質 (Dvl, Pickle, Dachsus など) の挙動と機能を明らかにした (Minegishi et al., *Dev Cell*, 2017; 未発表)。③月田と共同で、ノードのシリアの超微細構造を観察し、シリアが時計方向に回転する仕組みを明らかにする。また、ノード細胞の基底小体と細胞骨格との相互作用を調べる。----→ノード繊毛は、他の運動繊毛と比較して radial spoke と呼ばれる構造が欠損していた。そこで、radial spoke を欠損する変異マウスを作成・解析した結果、radial spoke を持たないことで回転運動が可能になっていることが判った(*Shinohara et al.*, *Dev Cell* 2015)。④アンテナの役割を持つノード脇のシリアが水流を感知する機構、シリアを介する細胞内シグナルの伝達機構を解明する。とくに、Ca<sup>2+</sup>シグナル、Ca<sup>2+</sup>チャネルに注目する----→ノードの脇に存在する不動繊毛が水流を感知していることを明らかにした (Yoshida et al., *Science* 2012)。また、水流のアンテナの働きをする不動繊毛では、Ca<sup>2+</sup>が周期的に流入していること、またその反応は水流が持つ物理的な刺激によって引き起こされていることが示唆された (Mizuno et al. unpublished)。⑤繊毛が運動性を獲得する機構を明らかにする。----→運動に必要なモータータンパク質であるダイニン複合体が、軸糸に運搬されるために必要な因子を複数同定することが出来た(*Twister/Dong et al.*, *J. Cell Biol.* 2014; *Lrrc6/ Asai et al.*, *GTC* 2017; *Ttc25/ Wallmeier et al.*, *Am. J. Hum. Genet.* 2017)。以上より、当初の目標を達成することはできた。とくに④で、不動繊毛から流入する Ca<sup>2+</sup>を検出し、これを利用して、長年の疑問 (水流は、決定因子を運搬しているのか、あるいは物理的な刺激として働くのか?) を解決できたのは、大きな進歩だったと思っている。



A02 計画 (稲垣班) : 本研究では、細胞周期による繊毛形成の制御機構を明らかにするため、以下の目標を立て、5年間で以下の研究成果を得た。①中心体・一次シリアからのシグナルによる細胞周期制御機構の解明、とくにトリコプレイン、トリコプレイン類縁蛋白質群及び中心体関連蛋白質群の網羅的な解析を通して、G0期とG1期の連関を制御するチェックポイント機構において中心体・一次シリアが果たす役割を解明する。--→シリア形成に蛋白質分解システムが作動している知見を見出し、G1-G0を制御するE3ライゲースの同定も試みた結果、一次シリア形成抑制因子であるトリコプレインが、ユビキチン化酵素 CLR3KCTD17によりタンパク質分解されること、また CLR3KCTD17がシリア軸糸の伸長に必要不可欠であることを明らかにした (Kasahara et al., *Nat. Commun.* 2014) (松崎班との共同研究)。また、Ndel1が trichoplein-Aurora A pathway を抑制することで繊毛形成を促進していることが判った (Inaba et al., *J. Cell Biol.* 2016) (広常班との共同研究)。②組織幹細胞における中心体・一次シリアと細胞周期の関連の解析：現在作製中のトリコプレイン・ノックアウトマウスから神経幹細胞などを採取し、トリコプレインによる中心体・一次シリア形成制御がこれらの幹細胞の細胞周期にどのような影響を与えているのかを観察する。--→松崎班と共同で、トリコプレイン・ノックアウトマウス由来の神経幹細胞を解析中である。③濱田と共同で、ノード細胞の基底小体・シリアの形成機構と細胞周期との関連を明らかにする。また、月田との共同研究で、基底小体・中心体と細胞骨格・細胞接着との関連を解析する。----→細胞周期に依存して繊毛形成に必要な因子 Cluap1 蛋白質の挙動を調べた結果、繊毛形成に必要と思われる新たなオルガネラを発見することが出来た (Lammri et al., unpublished)。以上より、発表に至っていない成果もあるが、全体的には当初の目標を達成することが出来た。

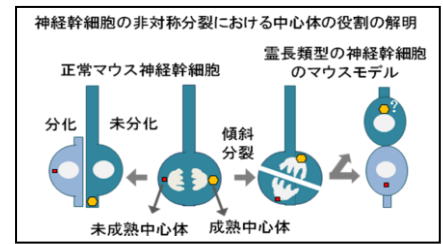


A02 公募 (池上班) : 細胞分裂を促す血清刺激により一次シリア先端が切断され細胞外に放出されることを発見した。さらに、一次シリアから放出される分子群を同定し、シリア関連タンパク質の一部が選択的に放出され、一次シリア先端の切断が細胞分裂の開始シグナルとなることを実証した (*Cell*, 2017)。これは予想外の発見で、特筆すべき成果である。

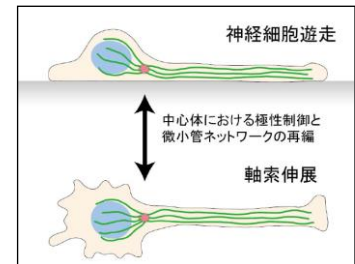


【研究項目 A03】細胞分裂・細胞移動などの様々な細胞動態において、シリア-中心体系が細胞内情報を集約し、細胞の非対称化へと導くメカニズムを明らかにする。

A03 計画（松崎班）：本研究課題では、二つの研究プロジェクトを立ち上げた（右図参照）。①は非対称分裂への中心体の関与のメカニズムの解明であり、②は中心体による脳のサイズの決定機構を小頭症モデルマウスの作成を通して明らかしようとするものである。②の小頭症に関するプロジェクトは大きな成果に繋がるまでたどり着いた。ヒトの家族性小頭症には10以上の原因遺伝子が知られているが、そのほとんどが中心体およびその周辺に局在する因子である。すなわちヒトにおいては、中心体は脳の発生過程で脳のサイズの決定に重要な役割を果たしていることが示唆されていたが、不思議なことに小頭症原因遺伝子の変異マウスは脳のサイズにわずかに影響しか与えない。本研究では、ヒトとマウスの脳の発生様式の違いに着目し、小頭症の発症過程と脳のサイズを決めるしくみを明らかにすることを目的とした。まず、分裂軸の方向を決める因子 LGN の変異体に小頭症原因遺伝子 ASPM 変異を導入した2重変異体を作成すると、OSVZ 様幹細胞の細胞死が劇的に増加し、脳のサイズが40%程度減少することを見出した。さらに、apical 側を失って幹細胞層から上層に移動した幹細胞では、染色体の分離異常による染色体修復シグナルが活性化されていることが判明した。このことから、apical 構造を失い basal 線維のみをもつ幹細胞の染色体分離は、上皮構造を維持した幹細胞に比べて、ASPM 変異に対してより強い異常を示し、細胞死に至ることが判明した。そこで、複雑脳を形成する肉食類のフェレットをモデルとして、CRIPPR/Cas9 法で ASPM 変異を導入したところ、ASPM 変異を持つ発生段階の幹細胞クローンでは、確かに OSVZ に属する幹細胞で染色体修復シグナルの活性化が観察され、さらにクローン内の OSVZ 幹細胞の割合が減少していることが判明した。以上より、中心体をよびその周辺の構造の安定性は、染色体分配の正確さに寄与しており、発生過程の脳回を形成する複雑脳においては、OSVZ に移動する幹細胞の安定性が染色体分配により鋭敏に反映されると考えられる。小頭症変異では安定な染色体分配が維持できないために、幹細胞の維持に困難を来し神経細胞数が大きく減少することを示唆している。現在この研究成果に関する論文を準備中であり、今年度中に出版する予定である。以上のように、当初の目標どおりに、中心体が脳のサイズの決定する機構を明らかにすることが出来た。一方の第1のプロジェクトは、残念ながら道半ばであるが、担当する学生の成長により、この2年は進行が見られるようになったので、今後に期待したい。結両者とも時間がかかる研究であるが、新学術領域研究の研究費による顕微鏡機器が大いに貢献した。



A03 計画（広常班）本研究では、神経発生・ネットワーク形成における中心体の役割を明らかにするため3つの目標を立て（右図参照）、5年間で以下の研究成果を得た。① 神経細胞における中心体構成の特殊性をプロテオーム解析することにより明らかにする。---→滑脳症-小脳症の原因遺伝子・カタニン P80 と相互作用するタンパク質として、プロテオーム解析で NuMA を同定した。さらにカタニン P80 は細胞質ダイニンを微小管上にアイドリング状態にする機能があり、NuMA とともに神経幹細胞分裂時や神経細胞遊走における微小管ネットワークの中心体への集積を制御する機能があることを証明した (Jin et al., *Scientific Rep.* 2017)。また、細胞質ダイニンがカーゴと結合し、モータータンパク質として活性化される際に低分子量 G タンパク質・Rab6 が必要で、Rab6 が細胞質ダイニン複合体から LIS1 を遊離させること証明した (Yamada et al., *Nat. Commun.* 2013)。さらに細胞質ダイニンが中心体周辺でカーゴを遊離させるメカニズムとして低分子量 G タンパク質の Ar13 と LC8 が強制的に働くことを明らかにした (Jin et al., *Nat. Commun.* 2014)。② 神経細胞における中心体の生理的な構造を CEMOVIS で明らかにする。----→細胞質ダイニンは微小管のマイナス端に向かうモータータンパク質であるが、LIS1 は微小管-細胞質ダイニン-LIS1 の複合体を形成させ、細胞質ダイニンをアイドリング状態にする。この複合体がキネシンによって微小管のプラス端に運ばれることを証明した。さらにこの細胞質ダイニンの順行性の運搬に必要な微小管の形成にアルファシヌクレイン必須であることを突き止めた。特に、我々は in vitro 再構成実験からアルファシヌクレインが微小管の中でも従来の細胞骨格としての微小管とは異なりプロトフィラメント14の非定型微小管に選択的に結合することを、Cryo 電顕を用いて発見した。③ 中心体構成因子の機能解析のために候補遺伝子のノックアウトマウスを作成し、神経細胞変性をきたす遺伝子の探索とモデルマウスの作成を松崎と共同で行う。-----→種々の変異マウスを作成し、その phenotype を解析中である。また、この研究のなかで滑脳症治療剤に関して、2つの特許を出願し、4つの特許を所得した。以上より、まだ発表に至っていない成果もあるが、全体的には当初の目標を達成することが出来た。



### 3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

以下のような問題が生じたが、各々に対して最善の対応をした。

#### A01 計画（月田班）

基底小体の単離精製法を確立し、基底小体アペンデージとしてのBasal Footのプロテオーム解析を行う方針であった。粗精製は可能であったが、高精製まで進むことができなかったためプロテオーム解析には進めなかったが、同時に充実発展しつつあった中心体関連のデータベースや文献を利用することで、DAやSAを構築する分子の候補を見出すことができた。基底小体の構成分子解析のすべてが済んでいないが、さらに将来の展開を期している。

A02 計画（濱田班）濱田は、H26.4月に大阪大学を定年退職し、神戸の理研へと研究室を移した。ラボの移動に当たっては、100種類以上のマウスを一旦受精卵として凍結保存してから、理研の動物施設へ移す必要があった。理研の動物施設の協力を得ることができ非常にスムーズに移動できたが、それでも凍結卵から新たにマウスにするために、一時的に研究活動が遅延した。ラボメンバーが新しくなったことで、胚の解析技術やCRISPRによる遺伝子改変技術は一時的には低下したが、数ヶ月間で大阪大学時代を更新するに至った。

#### A03 計画（松崎班）

STAP問題の対応に追われ、一時的に研究活動が遅延せざるを得なかった。2年程度は影響を受けたが、ラボのメンバーの努力もあり、回復することが出来た。

#### 4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況（2 ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

##### <審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

当初の審査の所見：本研究領域は、基底小体・中心小体という共通の構造基盤をもつ繊毛と中心体をダイナミックな小器官と捉え、これらを介した細胞内、細胞間、組織間の情報フローを明らかにすることを目指す提案である。シリア・中心体系によるシグナル伝達制御や細胞骨格制御の重要性とその破綻による病態との関連性が急速に解明されつつある、国際的に見ても進展が目覚ましい分野での研究提案であり、必要性は高い。また、領域代表者を筆頭に実績のある研究者によって組織されており、質の高い研究成果が期待される。

##### 当初の審査所見出の指摘に対する対応

○病態との関連性が急速に解明されつつある、国際的に見ても進展が目覚ましい分野での研究提案であり、必要性は高い。----→繊毛の機能異常に起因するヒトの疾患（繊毛病）の病理に関しては、公募研究での補強を目指したが、下記にも述べるように十分な研究が為されなかった。

○質の高い研究成果が期待される。----→全体的には、期待して頂いたように質の高い研究成果を挙げることは出来たと思う。

##### <中間評価で指摘を受けた事項への対応状況>

中間審査での総合所見：本研究領域は、共通の構造基盤を持つシリア（繊毛）と中心体を生体情報の流れを制御するダイナミックな細胞内小器官として捉え、細胞内外の情報フローの制御の理解を目指すものである。計画研究はこの分野の中心研究者が結集し、公募研究も含め有機的連携により領域研究がうまく進展している。これまで、基底小体アペンデージの解剖と細胞骨格との相互作用に関する報告、繊毛による水流の関知メカニズムに関する報告など、順調に成果が上がっている。一方、研究対象とする生物学的課題が広範囲におよぶため、領域目標の達成に向けて研究成果を如何にまとめるかが課題である。また、この領域の未来を考えると、若手のコミュニケーションを図るワークショップの開催など若手育成への具体的な取り組みが必要である。

##### ヒアリングで指摘された具体的なコメントに対する対応

○今後の領域研究の推進にあたって、疾患研究分野および構造生物学分野については、公募研究による補強が望まれる----→第2期(H27～H28年度)の公募では、2件の疾患に密接に関連した研究（武川睦寛氏による中心体複製異常と癌、宮本達雄氏によるシリア病）を採択した。一方で、嚢胞腎やPrimary ciliary dyskinesiaなどのシリア疾患に関する研究課題を希望していたが、残念ながら質の高い応募がなかった。日本におけるこの分野の立ち後れを顕著に感じた。欧米には、ヒトの繊毛病を対象とした研究が臨床遺伝学の研究室で効率的に遂行されているが、日本では少ない。また、構造生物学分野については、第1期からの研究に加えて、小田賢幸氏が公募班員として加わり、また吉川雅英氏が研究協力者として班会議に毎回参加し意見を発することで、補強された。

○シグナルという視点から見ると問題点が絞り込まれていない部分も見受けられる----→細胞が、細胞周

期に依存しながら、中心体が基底小体へと変換され繊毛が形成される機構（シグナル経路）に関しては、**水野、稲垣、武川、花房**らの研究が大きな進展を見せた。一方で、一次繊毛の持つ重要な役割である、細胞外のシグナルを感知する機構に関しては、当初は該当するのが**濱田**の研究（一次繊毛が、体の左右を決める水流を感知する機構）だけであった。そこで第2期（H27～H28年度）の公募では、**小林**によるセロトニン受容体の研究、**福井**による心筋細胞の一次繊毛が心外膜腔内の水流を感知する機構の研究を加えた。しかし全体的には、一次繊毛によるシグナル感知に関する研究は、残念ながら十分なレベルにならなかった。一方で、**池上**による、一次繊毛がシグナルを発信するオルガネラであるという新しい発見があったのは、予想外の展開であった。

○若手の育成は、この領域の将来の発展につながる重要な取り組みであり、より積極的な取り組みが望まれる。----→計画研究の**北川**をはじめ、多くの若い研究者がキャリアの面でも研究面でも、大きく成長したと感している。総括班として、若手の育成のための特別な取り組みを行わなかったのは悔いが残るが、総括班としては、なるべく若手研究者が研究に集中できるよう配慮したつもりである。若手のコミュニケーションを図るためのワークショップの開催が指摘されたが、若手の時間を浪費することを危惧し開催しなかったが、領域班会議や本領域が開催した2度の国際シンポジウムや国内学会でのシンポジウムを通して、切磋琢磨できたのではないかと。

○領域内の成果の共有や連携をさらに進めて今後それぞれの課題を成果公表できる段階まで進める努力を求める。----→項目7で述べるように、領域会議等を通じた自由な情報交換がなされ、領域内の共同研究は非常に積極的に進んだ。まだ論文として発表されていない共同研究が多いが、間違いなく今後論文として発表されるであろう。全体として、繊毛・中心体研究の将来のために、布石をうつことは出来た。

○既存の学問分野の枠に収まらない新興、融合領域の創成という点ではやや物足りない。これまでの研究成果に基づいて領域として重要な課題を明確にし、その解決に向かった取り組みに期待する。----→新しい視点からシリア・中心体研究を延ばすためには、融合領域を創り出す必要があった。そのために、第1期（H25～H26年度）の公募では、**藤原**による1分子超解像観察、**政池**による生物物理的な解析を採用した。さらに第2期（H27～H28年度）の公募では、**藤原**が継続するとともに、**西坂**による光ピンセット技術を用いた繊毛の操作、**大森俊宏**による計算力学モデルの構築を加えた。これら研究者の参加によって、研究班全体に多様性と新たな視点をもたらされた。

○領域目標の達成に向けて研究成果を如何にまとめるかが課題である。----→全体的に見れば、5年間で順調に研究成果を発表できている。本新学術領域研究の途中で、新たに始まった研究・共同研究も多くあり、それらの成果は領域期間内には発表に至らないが、今後数年で発表できるはずである。



## 5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

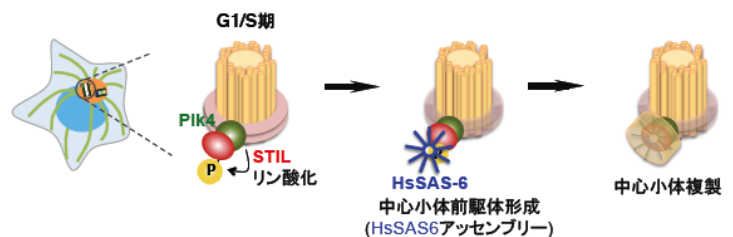
（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

紙面の都合上、一部の班員の代表的な成果のみを記載する。

**A01 計画（月田班）** 基底小体アペンデージの2つの構造体である Transition Fiber (TF) と Basal Foot (BF)、及び、中心小体アペンデージに付属する Subdistal Appendage (SA) と Distal Appendage (DA) の構造構築と機能を示すことができた (*JCB*, 2013)。基底小体の足場となる、上皮細胞アピカル微小管格子について、タイトジャンクション (TJ) を起点とした新しい構造体として、Cingulin/微小管/TJ 複合体を同定することができた (*JCB*, 2013)。さらに、このアピカル細胞骨格を超高圧電子顕微鏡トモグラフィーを用いて解析し、アクチン、微小管、中間径繊維からなるアピカル3層構造と、マウス気管における基底小体との関連を発生の時期を追って明瞭に示した (*Sci. Rep.* 2017)。Appendage の構成タンパク質については、細胞生物学やデータベース解析をもとに進め、現在、Subdistal Appendage と細胞周期相関についての記載を含めて論文として投稿準備段階にある。

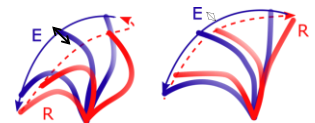
**A01 計画（北川班）** ヒト培養細胞における中心小体構築の初期過程、特にカートホイール構造の形成過程の解析に焦点をおき、その分子機構の一端を明らかにした (*Nat Commun*, 2014; (2015) *EMBO J*, 2015; *MBoC*, 2016; *MBoC*, 2017)。さらに、新たに形成される中心小体のコピー数が一つ



に制限される保証機構に関しても新たなモデルを提示した (*Nat Commun*, 2014)。また、複製された中心小体が成熟し、微小管重合能を獲得する分子機構に関しても明らかにした (*Nat Commun*, 2016)。

### A01 公募（政池班）

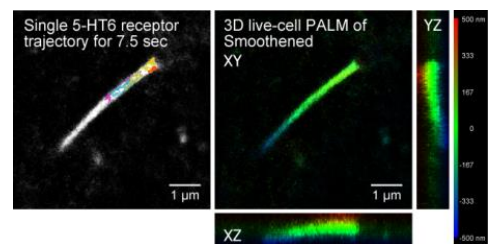
気管繊毛のポリグルタミン酸化酵素をノックアウトしたマウスの運動様式について、繊毛の高さ方向の軌道と速度の非対称性が失われたことを明らかにした。(池上班との共同研究)。



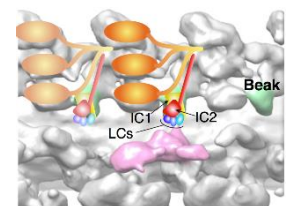
### A01 公募（水野班）

増殖抑制刺激依存的な一次繊毛形成機構について解析し、Hippo 経路の下流キナーゼ NDR2 が、Rabin8 のリン酸化を介して、繊毛小胞の形成に関与すること、NDR2 のペルオキシソームへの局在が繊毛形成に関与することを示した。また、一次繊毛形成に必須のキナーゼ TTBK2 は、Cep164 との結合を介して母中心小体に局在し、CP110 の除去に関与することを示した。

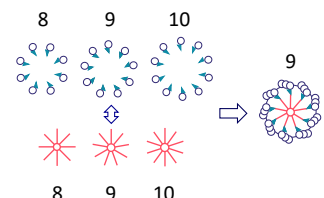
**A01 公募（藤原班）** 次シリア全体の超解像観察と、一次シリア上での1分子運動の同時観察を可能にする顕微鏡システムを構築した。基底部の位置を3次元超解像観察しながら、一次シリア局在分子を1分子追跡したところ、基底部で1秒以下の短時間の停留を頻繁に示したが、拡散で外部に出ていくことはなかった。また、小胞輸送が活発に起こり、セロトニン受容体を含む小胞が一次シリア外部の基底部近傍に蓄積していることが明らかになった。



**A01 公募（原田班）** 細胞内のリサイクリングに重要といわれる Rab11a を小腸特異的に Rab11a を欠損するマウスを作製したところ、apical 面への輸送の異常が生じた。シリアは上皮細胞の apical 面に生えることからシリアの形成や伸長には Rab11a が必要な可能性が示唆された。



**A01 公募（小田班）** 外腕ダイニンの 24 nm 周期構造は、外腕ダイニン自身が分子モノサシとして機能することで構築されることを示した (*J. Cell Sci.* 2016) また、外腕ダイニンの軽鎖 (LC) および中間鎖 (IC) が、ダイニン制御複合体と外腕ダイニンを結びつける構造を作ることを見出し、Beak と名付けた。 (*Mol. Biol. Cell* 2016)



**A01 公募（広野班）** シリア軸糸と基底小体の微小管数が必ず9本に限定される機構を、クラミドモナス突然変異株を用いて解析した結果、カートホイールと、それとは独立に集合した微小管の間の動的な相互作用が決定的な役割を果たすことを明らかにした (*Nat. Cell Biol.* 2016)。

**A01 公募 (若林班)** クラミドモナスが示す走光性の正負切り替えの分子機構を調べるため、この過程の異常な変異株 2 種の遺伝子を同定した。うち 1 つは色素産生経路の遺伝子であった。光受容体を裏打ちする色素がなくなると、細胞が凸レンズとして振る舞い、光源方向を誤認することがわかった(*PNAS* 2016)。

**A01 公募 (荒川班)** オートファジーに必須の遺伝子である *atg5* を欠失した細胞では、中心体数が増加していた。この原因は、中心体タンパク質の一つである CEP63 がオートファジーによって処理されることが出来なくなったためであることがわかった(*Nature Commun* 2016)。

**A01 公募 (中山班)** タンパク質間相互作用解析法 (VIP アッセイ) を活用して、繊毛内タンパク質輸送複合体の IFT-A、IFT-B、および BBSome の構築様式を解明した。さらに、CRISPR/Cas9 システムを独自に改良して、ロックアウト細胞の高効率作製法を確立し、これらの複合体の各サブユニットの機能を解明した。

**A02 計画 (濱田班)** (1) 回転運動するノード繊毛は胚の後方に倒れているが、それは繊毛を持つ細胞が前後に沿った *Wnt5a* の濃度勾配を感知し、基底小体が細胞の後方へ位置するためであった (*Dev Cell* 2017; 右図)。(2) ノード繊毛が運動性を獲得するために必要な因子を複数同定した (*GTC* 2016; *Am. J. Hum. Genet.* 2016; *JCB* 2014 )。(3) ノード繊毛が回転運動するのは、ノード繊毛が radial spoke という構造を持たないことが一因であった (*Dev Cell* 2015)。(4) ノードにおける左向き水流は、ノード脇にある不動繊毛が *Pkd2* (Ca<sup>2+</sup> チャネル) を介して感知していることが判った (*Science* 2012)。

**A02 計画 (稲垣班)** ユビキチンシステムによる一次シリア制御機構の解明  
一次シリア形成抑制因子であるトリコプレインが、ユビキチン化酵素

CLR3KCTD17 によりタンパク質分解されることが、シリア軸糸の伸長に必要不可欠であることを明らかにした (*Nat. Commun.* 2014) (松崎班との共同研究)。また、上記経路を制御する因子として *Nde11* を新たに同定した (*J. Cell Biol.* 2016) (広常班との共同研究)。

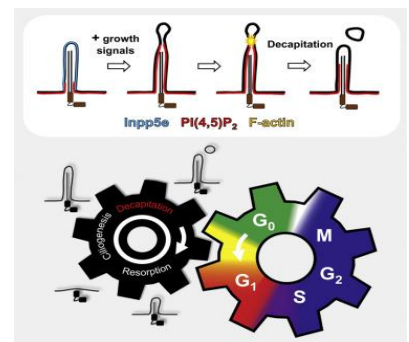
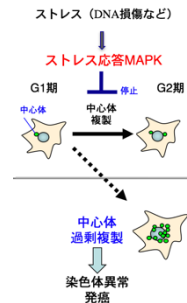
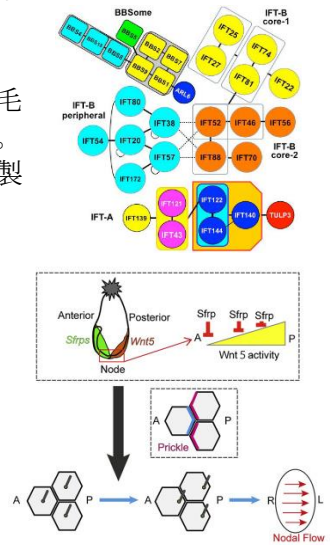
**A02 公募 (武川班)** 中心体複製の鍵分子 *PLK4* が、中心体に集積する分子機構の解析を行い、特定のモーター蛋白質が *PLK4* の中心体輸送に必要であることを見出した。また、DNA 損傷などのストレス環境下では中心体の複製も停止することを見出し、そのメカニズムとして、ストレス環境下で活性化されたストレス応答 *MAPK* が中心体の複製を停止させる機能を有しており、中心体過剰複製の阻止と染色体安定性の保持に重要な役割を果たしていることを見出した。

**A02 公募 (花房班)** *ROCO* ファミリーキナーゼ *LRRK1* が中心体構成因子 *CDK5RAP2* を介して、中心体からの星状体微小管形成に機能し、細胞の分裂軸を制御することを明らかにした。 (*Nat. Cell Biol.* 2015) また、*ROCO* ファミリーキナーゼ *LRRK1* が微小管プラス端結合因子 *CLIP-170* を介してダイニン依存的な小胞輸送を制御することを明らかにした。 (*J. Cell Sci.* 2015)

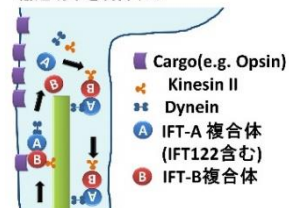
**A02 公募 (池上班)** 細胞分裂を促す血清刺激により一次シリア先端が切断され細胞外に放出されることを実証し、一次シリア先端の切断・放出に寄与する分子として *PI(4,5)P2*、アクチンを同定した。さらに、一次シリアから放出される分子群を同定し、シリア関連タンパク質の一部が選択的に放出されること、およびシリア関連タンパク質以外にもタンパク質分解酵素や免疫関連タンパク質が放出されることを見出した。また、一次シリア先端の切断が細胞分裂の開始シグナルとなることを実証した (*Cell*, 2017)。

**A02 公募 (大森義裕班)** 毛キナーゼ *ICK* が鞭毛内輸送 IFT の繊毛先端部における折り返し機構に重要であることを見出し、*ICK* が内耳有毛細胞の平面内極性確立に必須であることを明らかにした (*EMBO J.* 2015)。繊毛型 GPCR を新たに見出し、*NPY2R* が発現する神経細胞の繊毛がマウスの体重制御に重要であることを明らかにした。ゼブラフィッシュ網膜変性変異体の解析より視細胞において繊毛内のオプシン輸送効率の制御に *IFT122* が必須であることを示した。

**A02 公募 (西田満班)** 一次繊毛を消失したがん細胞において、*IFT20* はゴルジ体からの微小管形成を制御することでゴルジ体を浸潤方向に極性化させ、その結果、浸潤突起形成を促進させることを明らかにした (*Sci Rep* 2017)。



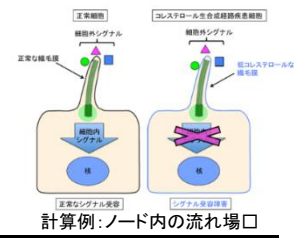
IFT122は視細胞繊毛におけるオプシンの輸送効率を制御する



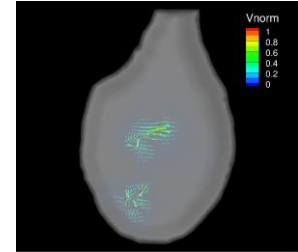
**A02 公募 (宮本班)**

天的コレステロール欠乏症の研究から、コレステロールは繊毛構造の形成には必要ではないが、繊毛のシグナル応答能に必須であることを明らかにした。また、中心体に局在する Hippo 経路の中心分子 YAP がアクチン骨格制御を介して重力に拮抗した形態形成を担うことを報告した (*Nature* 2015)。

**A02 公募 (大森俊宏班)** 繊毛軸系の構造力学と周囲流体の運動とを連成する計算力学モデルの構築に成功した。これにより繊毛が作る流れの強さや精子の遊泳などを定量的に見積もることが可能となった。特に、ノード内の流れを感知するとされる不動繊毛に働く膜面張力を解析したところ、繊毛運動が作り出す流れ場によって、 $10^{-1}$   $\mu\text{N}/\text{m}$  程度の張力が発生していることを見積もられた。

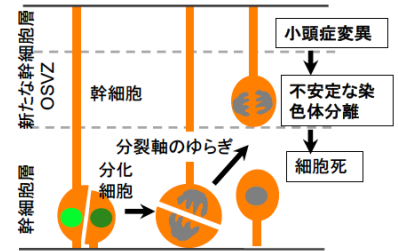


計算例:ノード内の流れ場

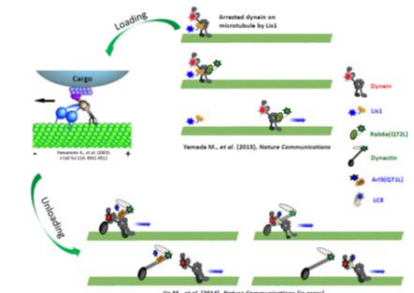


**A03 計画 (松崎班)** 小頭症原因遺伝子 ASPM 変異マウスにこの LGN 変異を導入した 2 重変異体を作成し、OSVZ 様幹細胞を作り出すと、細胞死が劇的に増加し、脳のサイズが 40%程度減少した。さらに、apical 構造を失い basal 線維のみをもつ幹細胞の染色体分離は、上皮構造を維持した幹細胞に比べて、ASPM 変異に対してより強い異常を示し、細胞死に至ることが判明した。そこで、複雑脳を形成する肉食類のフェレットをモデルとして、CRIPPR/Cas9 法で ASPM 変異を導入したところ、ASPM 変異を持つ発生段階の幹細胞クローンでは、確かに OSVZ 幹細胞の割合が減少していることが判明した。すなわち、中心体をよびその周辺の構造の安定性は、染色体分配の正確さに寄与しており、小頭症変異では安定な染色体分配が維持できないために、幹細胞の維持に困難を来し神経細胞数が大きく減少することを示唆している。現在この研究成果に関する論文を準備中であり、今年度中に出版する予定である。

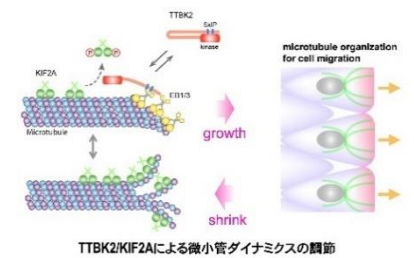
小頭症発症メカニズム



**A03 計画 (広常班)** 1) 滑脳症-小脳症の原因遺伝子・カタニン P80 と相互作用するタンパク質として、NuMA を同定した。さらにカタニン P80 は細胞質ダイニンを微小管上にアイドリング状態にする機能があり、NuMA とともに神経幹細胞分裂時や神経細胞遊走における微小管ネットワークの中心体への集積を制御する機能があることを証明した。



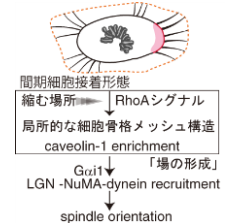
(2) 細胞質ダイニンがカーゴと結合し、モータータンパク質として活性化される際に低分子量 G タンパク質・Rab6 が必要で、Rab6 が細胞質ダイニン複合体から LIS1 を遊離させること証明した。さらに細胞質ダイニンが中心体周辺でカーゴを遊離させるメカニズムとして低分子量 G タンパク質の Ar13 と LC8 が強調的に働くことを明らかにした。(3) LIS1 は微小管-細胞質ダイニン-LIS1 の複合体を形成させ、細胞質ダイニンをアイドリング状態にする。この複合体がキネシンによって微小管のプラス端に運ばれることを証明した。



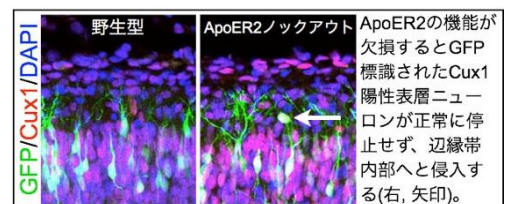
TTBK2/KIF2Aによる微小管ダイナミクスの調節

**A03 公募 (貝淵班)** 自のキナーゼ基質スクリーニング法を開発して、細胞極性・中心体関連キナーゼの基質探索を行い、多数の基質候補蛋白質を得た。シリア関連キナーゼ TTBK2 の新規基質蛋白質として KIF2A を同定し、TTBK2 が KIF2A をリン酸化することで KIF2A の微小管脱重合活性を抑制していること、TTBK2 による KIF2A の機能調節が細胞内の微小管動態に重要な役割を果たしていることを見出した。

**A03 公募 (松村班)** 間期の細胞形態情報に基づき分裂期の caveolin 1 が局所での場を形成し、インデグリン-RhoA-Gα11/LGN/NuMA 紡錘体軸の方向を制御する (*Nature Commun.* 2016)。Caveolin1 の濃縮する細胞膜の場の裏打ちに中間径フィラメント・ケラチンのメッシュ構造が存在し、場の形成に必須であることが明らかとなった。



**A03 公募 (竹内班)** 哺乳類心筋細胞は生後、増殖を停止し、その状態が維持される。この増殖停止に中心体の動態がどのように関与するかを解析した結果、生後心筋細胞の中心体は心筋細胞の成熟に貢献する結果、同細胞の増殖能を喪失する一因となることが考えられた。



ApoER2の機能が欠損するとGFP標識されたCux1陽性表層ニューロンが正常に停止せず、辺縁帯内部へと侵入する(右、矢印)。

**A03 公募 (廣田班)** リーリン受容体 ApoER2 と VLDLR の発現と機能を調べた結果、両受容体が時空間的に異なる発現をし、ApoER2 が中間帯でのニューロン移動・中心体局在・表層付近での移動停止に必要なことを明らかにした。

## 6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に\*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。また、別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。

### <発表論文>

2012年8月～2017年3月までに、すべての計画研究班と一部の公募研究班から発表された論文のうちで、主要な論文を以下にリストする。*Nature*, *Nature Cell Biol*, *Nature Commun.*, *Science*, *J. Cell Biol.*, *Dev Cell*, *EMBO J.*, *PNAS* など国際的に評価の高い雑誌に採択されている。

#### A01 計画（月田班）計 31 件（査読有 31 件）

Tateishi, K., Nishida, T., Inoue, K., and \*Tsukita, S. Three-dimensional Organization of Layered Apical Cytoskeletal Networks Associated with Mouse Airway Tissue Development. *Sci. Rep.* 7:43783, 2017.  
Herawati, E., Taniguchi, D., Kanoh, H., Tateishi, K., Ishihara, S., and \*Tsukita, S. Multiciliated cell basal bodies align in stereotypical patterns coordinated by the apical cytoskeleton. *J. Cell Biol.* 214:571-586, 2016.  
Yano, T., Matsui, T., Tamura, A., Uji, M., and \*Tsukita, S. The association of microtubules with tight junctions is promoted by cingulin phosphorylation by AMPK. *J. Cell Biol.* 203:605-614, 2013.  
Tateishi, K., Yamazaki, Y., Nishida, T., Watanabe, S., Kunimoto, K., Ishikawa, H., and \*Tsukita, S. Two appendages homologous between basal bodies and centrioles are formed using distinct Odf2 domains. *J. Cell Biol.* 203:417-425, 2013.

#### A01 計画（北川班）計 11 件（査読有 9 件、査読無 2 件）

Gupta, A., Tsuchiya, Y., Ohta, M., Shiratsuchi, G., and \*Kitagawa, D. NEK7 is required for G1 progression and procentriole formation. *Molecular Biology of the Cell*, in press, 2017.  
Tsuchiya, Y., Yoshida, S., Gupta, A., Watanabe, K., and \*Kitagawa, D. Cep295 is a conserved scaffold protein required for generation of a bona fide mother centriole. *Nature Communications*, doi: 10.1038/ncomms12567, 2016.  
Shiratsuchi, G., Takaoka, K., Ashikawa, T., Hamada, H., and \*Kitagawa, D. RBM14 prevents assembly of centriolar protein complexes and maintains spindle integrity. *EMBO J.*, 34: 97-114, 2015.  
Ohta, M., Ashikawa, T., Nozaki, Y., Kozuka-Hata, H., Goto, H., Inagaki, M., Oyama, M., and \*Kitagawa, D. Direct interaction of Plk4 with STIL ensures formation of a single procentriole per parental centriole. *Nature Communications*, DOI: 10.1038/ncomms6267, 2014.

#### A01 公募（政池班）計 2 件（査読有 1 件、査読無 1 件）

Kikuchi, Y., Naka, Y., Osakabe, H., Okamoto, T., Masaie, T., Ueno, H., Toyabe, S., \*Muneyuki, E. Thermodynamic analyses of nucleotide binding to an isolated monomeric  $\beta$  subunit and the  $\alpha_3\beta_3\gamma$  subcomplex of F<sub>1</sub>-ATPase. *Biophys. J.* 105:2541-2548, 2013.

#### A01 公募（水野班）計 4 件（査読有 4 件）

Abe, S., Nagai, T., Masukawa, M., Okumoto, K., Homma, Y., Fujiki, Y., and \*Mizuno, K. Localization of protein kinase NDR2 to peroxisomes and its role in ciliogenesis. *J. Biol. Chem.* 292:4089-4098, 2017.  
Nagai, T., Ikeda, M., Chiba, S., Kanno, S., and \*Mizuno, K. Furry promotes acetylation of microtubules in the mitotic spindle by inhibition of SIRT2 tubulin deacetylase. *J. Cell Sci.* 126:4369-4380, 2013.  
Chiba, S., Amagai, Y., Homma, Y., Fukuda, M., and \*Mizuno, K. NDR2-mediated Rabin8 phosphorylation is crucial for ciliogenesis by switching binding specificity from phosphatidylserine to Sec15. *EMBO J.* 32:874-885, 2013.

#### A01 公募（広野班）計 8 件（査読有 8 件）

Hilbert, M., Noga, A., Frey D., Hamel, V., Guichard, P., Kraatz, S.H., Pfreundschuh, M., Hosner, S., Flückiger, I., Jaussi, R., Wieser, M.M., Thielges, K.M., Deupi, X., Müller, D.J., Kammerer, R.A., \*Gönczy, P., \*Hirono, M., \*Steinmetz, M.O. SAS-6 engineering reveals interdependence between cartwheel and microtubules in determining centriole architecture. *Nat. Cell Biol.* 18:393-403, 2016.

#### A01 公募（豊島班）計 3 件（査読有 3 件）

Ichikawa M., Saito K., Yanagisawa H., Yagi, T., Kamiya, R., Yamaguchi S., Yajima, J., Kushida Y., Nakano, K., Numata, O. and Toyoshima, Y. Y. Axonemal Dynein Light Chain-1 Locates at the Microtubule Binding Domain of the  $\gamma$  Heavy Chain. *Mol. Biol. Cell* 26, 4236-4247. DOI: 10.1091/mbc.E15-05-0289, 2016.

#### A01 公募（荒川班）計 7 件（査読有 7 件）

Watanabe, Y., Honda, S., Konishi, A., Arakawa, S., Murohashi, M., Yamaguchi, H., Torii, S., Tanabe, M., Tanaka, S., Warabi, E., and Shimizu, S. \*Autophagy controls centrosome number by degrading Cep63. *Nature*

- Commun.* 7:13508, 2016.
- Yamaguchi, H., Arakawa, S. #(equally contribution), Kanaseki, T., Miyatsuka, T., Fujitani, Y., Watada, H., Tsujimoto, Y., Shimizu, S.\* Golgi membrane-associated degradation pathway in yeast and mammals. *EMBO J.* 35(18):1991-2007, 2016.
- Honda, S., Arakawa, S., Nishida, Y., Yamaguchi, H., Ishii, E., and Shimizu, S.\* Ulk1-mediated Atg5-independent macroautophagy mediates elimination of mitochondria from embryonic reticulocytes, *Nature Commun.* 5:4004, 2014.
- A01 公募 (若林班) 計 11 件 (査読有 7 件、査読無 2 件)
- ▲ Ueki, N., Ide, T., Mochiji, S., Kobayashi, Y., Tokutsu, R., Ohnishi, N., Yamaguchi, K., Shigenobu, S., Tanaka, K., Minagawa, J., Hisabori, T., Hirono, M., \*Wakabayashi, K. Eyespot-dependent determination of the phototactic sign in *Chlamydomonas reinhardtii*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 113:5299-5304, 2016.
- ▲ Owa, M., Furuta, A., Usukura, J., Arisaka F., King, S.M., Witman, G.B., Kamiya, R., \*Wakabayashi, K. Cooperative binding of the outer arm docking complex underlies the regular arrangement of outer arm dynein in the axoneme. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 111:9461-6, 2014.
- A01 公募 (原田班) 計 2 件 (査読有 2 件)
- Sobajima, T., Yoshimura, S., Iwano, T., Kunii, M., Watanabe, M., Atik, N., Mushiake, S., Morii, E., Koyama, Y., Miyoshi, E., \*Harada, A. Rab11a is required for apical protein localisation in the intestine. *Biol. Open* 4: 86-94, 2014.
- ▲ Sato, T., Iwano, T., Kunii, M., Matsuda, S., Mizuguchi, R., Jung, Y., Hagiwara, H., Yoshihara, Y., Yuzaki, M., Harada, R., \*Harada, A. Rab8a and Rab8b are essential for several apical transport pathways but insufficient for ciliogenesis. *J Cell Sci.*, 127: 422-31, 2014.
- A01 公募 (中山班) 計 16 件 (査読有 16 件)
- ▲ Nishijima, Y., Hagiya, Y., Kubo, T., Takei, R., \*Katoh, Y., and \*Nakayama, K. RABL2 interacts with the intraflagellar transport B complex and CEP19 and participates in ciliary assembly. *Mol. Biol. Cell* 28:1652-1666, 2017.
- ▲ Katoh, Y., Terada, M., Nishijima, Y., Takei, R., Nozaki, S., Hamada, H., and \*Nakayama, K. Overall architecture of the intraflagellar transport (IFT)-B complex containing Cluap1/IFT38 as an essential component of the IFT-B peripheral subcomplex. *J. Biol. Chem.* 291:10962-10975, 2016.
- A01 公募 (藤森班) 計 3 件 (査読有 3 件)
- \*Shi, D., Usami, F., Komatsu, K., Oka, S., Abe, T., Uemura, T., and \*Fujimori, T. Dynamics of planar cell polarity protein Vangl2 in the mouse oviduct epithelium. *Mech Dev.*, 141:78-89, 2016.
- A01 公募 (藤原班) 計 11 件 (査読有 9 件、査読無 2 件)
- ©Hiramoto-Yamaki, N., Tanaka, K.A., Suzuki, K.G., Hirosawa, K.M., Miyahara, M.S., Kalay, Z., Tanaka, K., Kasai, R.S., \*Kusumi, A., and \*Fujiwara, T.K. Ultrafast diffusion of a fluorescent cholesterol analog in compartmentalized plasma membranes. *Traffic* 15: 583-612, 2014.
- A01 公募 (福田班) 計 3 件 (査読有 3 件)
- Homma, Y. and \*Fukuda, M. Rabin8 regulates neurite outgrowth in both GEF-activity-dependent and -independent manners. *Mol. Biol. Cell* 27:2107-2118, 2016.
- Mrozowska, P. S. and \*Fukuda, M. Regulation of podocalyxin trafficking by Rab small GTPases in 2D and 3D epithelial cell cultures. *J. Cell Biol.* 213:355-369, 2016.
- Aizawa, M. and \*Fukuda, M. Small GTPase Rab2B and its specific binding protein Golgi-associated Rab2B interactor-like 4 (GARI-L4) regulate Golgi morphology. *J. Biol. Chem.* 290:22250-22261, 2015.
- A01 公募 (小田班) 計 3 件 (査読有 3 件)
- ▲ \*Oda, T. Three-dimensional structural labeling microscopy of cilia and flagella. *Microscopy* DOI: 10.1093/jmicro/dfx018, 2017.
- ▲ \*Oda, T., Abe, T., Yanagisawa, H., Kikkawa, M. Docking-complex-independent alignment of *Chlamydomonas* outer dynein arms with 24-nm periodicity in vitro. *J. Cell Sci.* 129: 1547-1551, 2016.
- ▲ \*Oda, T., Abe, T., Yanagisawa, H., Kikkawa, M. Structure and function of outer dynein arm intermediate and light chain complex. *Mol. Biol. Cell* 27: 1051-1059, 2016.
- A02 計画 (濱田班) 計 7 件 (査読有 7 件)
- ▲ \*Minegishi, K., Hashimoto, M., Ajima, R., Takaoka, K., Shinohara, K., Ikawa, Y., Nishimura, H., McMahon, A., Willert, K., Okada, Y., Sasaki, H., Shi, D., Fujimori, T., Otsuka, T., Igarashi, Y., Yamaguchi, T., Shimono, A., Shiratori, H. and \*Hamada, H. A Wnt5 activity asymmetry and intercellular signaling polarize node cells for breaking left-right symmetry in the mouse embryo. *Dev. Cell* 40:439-452, 2017.
- Wallmeier, J., Shiratori, H., Dougherty, G.W., Edelbusch, C., Hjejij, R., Loges, N.T., Menchen, T., Olbrich, H., Pennekamp, P., Raidt, J., Werner, C., Minegishi, K., Shinohara, K., Asai, Y., Takaoka, K., Griese, M., Memari, Y., Durbin, R., Kolb-Kokocinski, A., Sauer, S., Hamada, H. and \*Omran, H. TTC25 deficiency results in defects of the outer dynein arm associated machinery and primary ciliary dyskinesia with

- randomization of left/right body asymmetry. *Am. J. Hum. Genet.* 99 (2):460-469, 2016.
- ▲ \*Shinohara, K., \*Chen, D., Nishida, T., Misaki, K., Yonemura, S. and Hamada, H. Absence of radial spokes in mouse node cilia is required for rotational movement but confers ultrastructural instability as a trade-off. *Dev Cell.* 35(2):236-246, 2015.
- Dong, F., Shinohara, K., Nabeshima, R., Botilde, Y., Asai, Y., Fukumoto, A., Hasegawa, T., Matsuo, M., Takeda, H., Shiratori, H., Nakamura T., and \*Hamada, H. Pih1d3 is required for cytoplasmic preassembly of axonemal dynein in mouse sperm. *J. Cell Biol.* 204:203-213, 2014.
- \*Takamatsu, A. \*, Shinohara, K., Ishikawa, T. and Hamada, H. Hydrodynamic phase synchronization in mouse node cilia. *Physical Review Letters.* 110:248107, 2013.
- Nakamura, T., Saito, D., Kawasumi, A., Shinohara, K., Asai, Y., Takaoka, K., Dong, F., Takamatsu, A., Belo, J.A., Mochizuki, A., and \*Hamada, H. Fluid flow and interlinked feedback loops establish left-right asymmetric decay of *Cerl2* mRNA in the mouse embryo. *Nat. Commun.* 3:1322, 2012.
- Yoshiba, S., Shiratori, H., Kawasumi, A., Shinohara, K., Sasaki, G., Belo, J.A., Nonaka, S., Sasaki, H., Kuo, I., Ehrlich, B., Pennekamp, P., Dworniczak, B., and \*Hamada, H. Cilia at the node of mouse embryos sense fluid flow for left-right determination via Pkd2. *Science.* 338:226-231, 2012.
- A02 計画 (稲垣班) 計 5 件 (査読有 5 件)
- ▲ Inaba, H., Goto, H., Kasahara, K., Kumamoto, K., Yonemura, S., Inoko, A., Yamano, S., Wanibuchi, H., He, D., Goshima, N., Kiyono, T., Hirotsune, S., \*Inagaki, M. Ndel1 suppresses ciliogenesis in proliferating cells by regulating the trichoplein-Aurora A pathway. *J. Cell Biol.* 212:409-423, 2016.
- ▲ Tanaka, H., Goto, H., Inoko, A., Makihara, H., Enomoto, A., Horimoto, K., Matsuyama, M., Kurita, K., Izawa, I., \*Inagaki, M. Cytokinetic Failure-induced Tetraploidy Develops into Aneuploidy, Triggering Skin Aging in Phosphovimentin-deficient Mice. *J. Biol. Chem.* 290:12984-98, 2015.
- ▲ Kasahara, K., Kawakami, Y., Kiyono, T., Yonemura, S., Kawamura, Y., Era, S., Matsuzaki, F., Goshima, N., \*Inagaki, M. Ubiquitin-proteasome system controls ciliogenesis at the initial step of axoneme extension. *Nat. Commun.* 5:5081, 2014.
- ▲ Matsuyama, M., Tanaka, H., Inoko, A., Goto, H., Yonemura, S., Kobori, K., Hayashi, Y., Kondo, E., Itohara, S., Izawa, I., \*Inagaki, M. Defect of mitotic vimentin phosphorylation causes microphthalmia and cataract via aneuploidy and senescence in lens epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 288:35626-35635, 2013.
- ▲ Kasahara, K., Goto, H., Izawa, I., Kiyono, T., Watanabe, N., Elowe, S., Nigg, E.A., \*Inagaki, M. PI 3-kinase-dependent phosphorylation of Plk1-Ser99 promotes association with 14-3-3 $\gamma$  and is required for metaphase-anaphase transition. *Nat. Commun.* 4:1882, 2013.
- A02 公募 (武川班) 計 6 件 (査読有 6 件)
- Arimoto-Matsuzaki K, Saito H and \*Takekawa M. TIA1 oxidation inhibits stress granule assembly and sensitizes cells to stress-induced apoptosis. *Nature Commun.* 7: 10252 doi:10.1038/ncomms10252, 2016.
- Ichikawa K, Kubota Y, Nakamura T, Weng JS, Tomida T, Saito H and \*Takekawa M. MCRIP1, an ERK substrate, mediates ERK-induced gene silencing during epithelial-mesenchymal transition by regulating the co-repressor CtBP. *Molecular Cell* 58: 35-46, 2015.
- Tomida T, Takekawa M and \*Saito H. Oscillation of p38 activity controls efficient pro-inflammatory gene expression. *Nature Commun.* 6: 8350 doi:10.1038/ncomms9350, 2015.
- A02 公募 (池上班) 計 2 件 (査読有 2 件)
- ▲ \*Phua, S.C., Chiba, S., Suzuki, M., Su, E., Roberson, E.C., Pusapati, G.V., Setou, M., Rohatgi, R., Reiter, J.F., \*Ikegami, K., and \*Inoue, T. Dynamic Remodeling of Membrane Composition Drives Cell Cycle through Primary Cilia Excision. *Cell* 168:264-279, 2017.
- A02 公募 (花房班) 計 3 件 (査読有 3 件)
- ▲ \*Hanafusa, H., Kedashiro, S., Tezuka, M., Funatsu, M., Usami, S., Toyoshima, F., \*Matsumoto, K. PLK1-dependent activation of LRRK1 regulates spindle orientation by phosphorylating CDK5RAP2. *Nat. Cell Biol.* 17:1024-1035, 2015.
- ▲ Kedashiro, S., Pastuhov, S., Nishioka, T., Watanabe, T., Kaibuchi, K., \*Matsumoto, K., \*Hanafusa, H. Phosphorylation of CLIP-170 by LRRK1 regulates EGFR trafficking by promoting recruitment of p150Glued to MT plus-ends. *J. Cell Sci.* 128:385-396, 2015.
- A02 公募 (大森義裕班) 計 4 件 (査読有 4 件)
- 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, 2017.
- ▲ Boubakri, M., Chaya, T., Hirata, H., Kajimura, N., Kuwahara, R., Ueno, A., Malicki, J., Furukawa, T., \*Omori, Y. Loss of ift122, a Retrograde IFT Complex Component, Leads to Slow, Progressive Photoreceptor Degeneration Due to Inefficient Opsin Transport *J Biol Chem.*;291 (47):24465-24474, 2016.

- Chaya, T., Omori, Y., Kuwahara, R., \*Furukawa, T. ICK is essential for cell type-specific ciliogenesis and the regulation of ciliary transport. *EMBO J*;33(11):1227-1242, 2014.
- A02 公募 (大森俊宏班) 計 2 件 (査読有 1 件、査読無 1 件)
- \*Omori, T., and Ishikawa, T. Upward swimming of a sperm cell in shear flow. *Phys. Rev. E* 93:032402, 2016.
- A02 公募 (稲葉班) 計 10 件 (査読有 10 件)
- Miyata H, Satouh Y, Mashiko D, Muto M, Nozawa K, Shiba, K., Fujihara Y, Isotani A, Inaba, K., \*Ikawa M. Sperm calcineurin inhibition prevents mouse fertility with implications for male contraceptive. *Science*, 350(6259):442-5, 2015. doi: 10.1126/science.aad0836.
- A02 公募 (小林班) 計 2 件 (査読有 2 件)
- \*Kobayashi, T., Itoh, H. Loss of a primary cilium in PDAC. *Cell Cycle* 16:817-818, 2017.
- \*Kobayashi, T., Nakazono, K., Tokuda, M., Mashima, Y., Dynlacht, B. D., Itoh, H. HDAC2 promotes loss of primary cilia in pancreatic ductal adenocarcinoma. *EMBO Rep.* 18:334-343, 2017.
- A03 計画 (松崎班) 計 9 件 (査読有 9 件)
- Suzuki K#, Tsunekawa Y#, Hernandez-Benitez R#, Wu J #, ..., Matsuzaki F, et al. In vivo genome editing via CRISPR-Cas9 mediated homology-independent targeted integration. *Nature*. 540(7631):144-149. #equal contribution. 2016.
- Tsunekawa Y#, Terhune RK#, Fujita I, Shitamukai A, Suetsugu T, \*Matsuzaki F. Developing a de novo targeted knock-in method based on in utero electroporation into the mammalian brain. *Development*. 143(17):3216-22. doi: 10.1242/dev.136325. #equal contribution. 2016.
- Okamoto M, Miyata T, Konno, D., Ueda HR, Kasukawa T, Hashimoto M, \*Matsuzaki F, and \*Kawaguchi A. Cell cycle-independent transitions in temporal identity of mammalian neural progenitor cells. *Nat Commun*. 7:11349. doi: 10.1038/ncomms11349. \*corresponding authors. 2016.
- Pilz GA, Shitamukai A, Reillo I, Pacary E, Schwausch J, Stahl R, Ninkovic J, Snippert HJ, Clevers H, Godinho L, Guillemot F, Borrell V, \*Matsuzaki F, \*Götz M. Amplification of progenitors in the mammalian telencephalon includes a new radial glial cell type. *Nat Commun*. 4:2125., 2013.
- A03-2 計画 (広常班) 計 12 件 (査読有 11 件、査読無 1 件)
- ▲ Jin, M., Pomp, O., Shinoda, T., Toba, S., Torisawa, T., Furuta, K., Oiwa, K., Yasunaga, T., Kitagawa, D., Matsumura, S., Miyata, T., Tan, TT., Reversade, B., \*Hirotsune, S. Katanin p80, NuMA and cytoplasmic dynein cooperate to control microtubule dynamics. *Scientific reports* 7:39902, 2017
- ▲ Jin, M., Yamada, M., Arai, Y., Nagai, T., \*Hirotsune, S. Arl3 and LC8 regulate dissociation of dynein from dynein. *Nature communications* 5:5295, 2014.
- ▲ Yamada, M., Kumamoto, K., Mikuni, S., Arai, Y., Kinjo, M., Nagai, T., Tsukasaki, Y., Watanabe, TM., Fukui, M., Jin, M., Toba, S., \*Hirotsune, S. Rab6a releases LIS1 from a dynein idling complex and activates dynein for retrograde movement. *Nature communications* 4:2033, 2013.
- ▲ Takitoh, T., Kumamoto, K., Wang, C. C., Sato, M., Toba, S., Wynshaw-Boris, A., and\* Hirotsune, S. Activation of Aurora-A is essential for neuronal migration via modulation of microtubule organization. *J Neurosci.*;32, 11050-11066, 2012.
- A03 公募 (貝淵班) 計 7 件 (査読有 7 件)
- ▲ Amano, M., Hamaguchi, T., Shohag, M. H., Kozawa, K., Kato, K., Zhang, X., Yura, Y., Matsuura, Y., Kataoka, C., Nishioka, T., and \*Kaibuchi, K. Kinase-interacting substrate screening is a novel method to identify kinase substrates, *J Cell Biol.* 209:895-912, 2015.
- Watanabe, T., Kakeno, M., Matsui, T., Sugiyama, I., Arimura, N., Matsuzawa, K., Shirahige, A., Ishidate, F., Nishioka, T., Taya, S., Hoshino, M., and \*Kaibuchi, K. TTBK2 with EB1/3 regulates microtubule dynamics in migrating cells through KIF2A phosphorylation, *J Cell Biol.* 210:737-751, 2015.
- A03 公募 (松村班) 計 5 件 (査読有 5 件)
- ▲ \*Matsumura, S., Kojidani, T., Kamioka, Y., Uchida, S., Haraguchi, T., Kimura, A., Toyoshima, F. Interphase adhesion geometry is transmitted to an internal regulator for spindle orientation via caveolin-1. *Nat Commun*. 7: ncomms11858. doi: 10.1038/ncomms11858, 2016.
- A03 公募 (竹内班) 計 15 件 (査読有 8 件、査読無 7 件)
- Tane, S., Kubota, M., Okayama, H., Ikenishi, A., Yoshitome, S., Iwamoto, N., Satoh, Y., Kusakabe, A., Ogawa, S., Kanai, A., Molkenkin, J. D., Nakamura, K., Ohbayashi, T., and \*Takeuchi, T. Repression of *cyclin D1* expression is necessary for the maintenance of cell cycle exit in adult mammalian cardiomyocytes. *J. Biol. Chem.* 289:18033-18044, 2014.
- Inagawa, M., Nakajima, K., Makino, T., Ogawa, S., Kojima, M., Ito, S., Ikenishi, A., Hayashi, T., Schwartz, R. J., Nakamura, K., Obayashi, T., Tachibana, M., Shinkai, Y., Maeda, K., Miyagawa-Tomita, S., and \*Takeuchi, T. Histone H3 Lysine 9 methyltransferases, G9a and GLP are essential for cardiac morphogenesis. *Mech. Dev.* 130:519-531, 2013.

<ホームページ・新聞等>

**A02 計画（濱田班）**

論文を紹介する HP : [http://www.cdb.riken.jp/news/2017/researches/0404\\_13125.html](http://www.cdb.riken.jp/news/2017/researches/0404_13125.html)

**A02 公募（池上班）**

静岡新聞、平成 29 年 1 月 13 日、日刊工業新聞、平成 29 年 1 月 13 日

Academist Journal 平成 29 年 3 月 13 日公開 (<https://academist-cf.com/journal/?p=3760>)

**A03 計画（松崎班）論文を紹介する HP**

\*Suzuki et al. Nature. (2016). [http://www.cdb.riken.jp/news/2016/researches/1121\\_12332.html](http://www.cdb.riken.jp/news/2016/researches/1121_12332.html)

\*Okamoto et al. Nat Commun. (2016). [http://www.cdb.riken.jp/news/2016/researches/0506\\_10696.html](http://www.cdb.riken.jp/news/2016/researches/0506_10696.html)

<主催シンポジウム等>

**A01 計画（北川班）**

\*Centrosome Biology symposium, 日本細胞生物学会年会, 名古屋, 2013 年 7 月 20 日, オーガナイザー 北川大樹, 豊島文子,

\*シリア・中心体系が織りなす生体システムのダイナミズム主催, BMB2015, 神戸, 2015 年 12 月 4 日, オーガナイザー 北川大樹, 大森 義裕,

**A01 計画（月田班）A02 計画（濱田班）**

\*日本分子生物学会シンポジウム「」横浜市(横浜国際会議場) 2016.12.1-4

**A02 公募（池上班）**

\*第 5 回繊毛研究会主催（平成 26 年 5 月、浜松）

\*第 119 回日本解剖学会総会・全国学術集会シンポジウム「多様な広がりを見せる繊毛研究」主催（平成 26 年 3 月、下野）

\*日本生物物理学会第 53 回年会シンポジウム「べん毛・繊毛が織りなす多様な生命現象に挑む～分子から個体まで～」主催（平成 27 年 9 月、金沢）

**A03-1 計画（松崎班）**

\*The CDB Symposium 2017, Towards Understanding Human Development, Heredity, and Evolution 2017.03.27 - 03.29 (2017)

\*The 28th CDB Meeting, Cilia and Centrosomes: Cilia and Centrosomes: Current Advances and Future Directions 神戸. 2016.11.27 - 11.29 オーガナイザー吉川 雅英（東京大学）松崎文雄

\*日本分子生物学会シンポジウム Fumio Matsuzaki: Cortical expansion during the development of mammalian complex brains 2015 神戸市(神戸国際会議場) 2015.12.1-4

\*米国細胞生物学会 minisymposium. Neural Development. the 2014 ASCB meeting Philadelphia, USA (Pennsylvania Convention Center) 2014.12.6-10 オーガナイザー Wieland Huttner, 松崎文雄

\*The 25th CDB Meeting, Cilia and Centrosomes, from Fertilization to Cancer、神戸. 2013.06.17 18 オーガナイザー 濱田博司、松崎文雄

**A03 公募（竹内班）**

\*ワークショップ 異種間比較が解き明かす生命システムの普遍性と多様性 2015 年 12 月 1 日 神戸ポートピアホテル 神戸市

\*第一回イベリアトゲイモリ研究集会 林 利憲、竹内 隆 2014 年 12 月 4-5 日 鳥取大学医学部、米子市

<国際学会招待講演> : 多数あるので、1 つだけを記す。

Hiroshi Hamada, Gordon Research Conference: Cilia, Mucosa and mucociliary interactions, 2017.2.12-2.17, Galvestone, Texas USA.

<アウトリーチ活動>

**A02 公募（池上班）**

第 24 回浜松市民アカデミー講演 平成 28 年 9 月 30 日

**A03 公募（大杉班）**

「第 15 回学習院大学生命科学シンポジウム～生命の秘密を解く鍵をもとめて～」において一般市民に向けて講演。平成 26 年 5 月 31 日（土）学習院大学

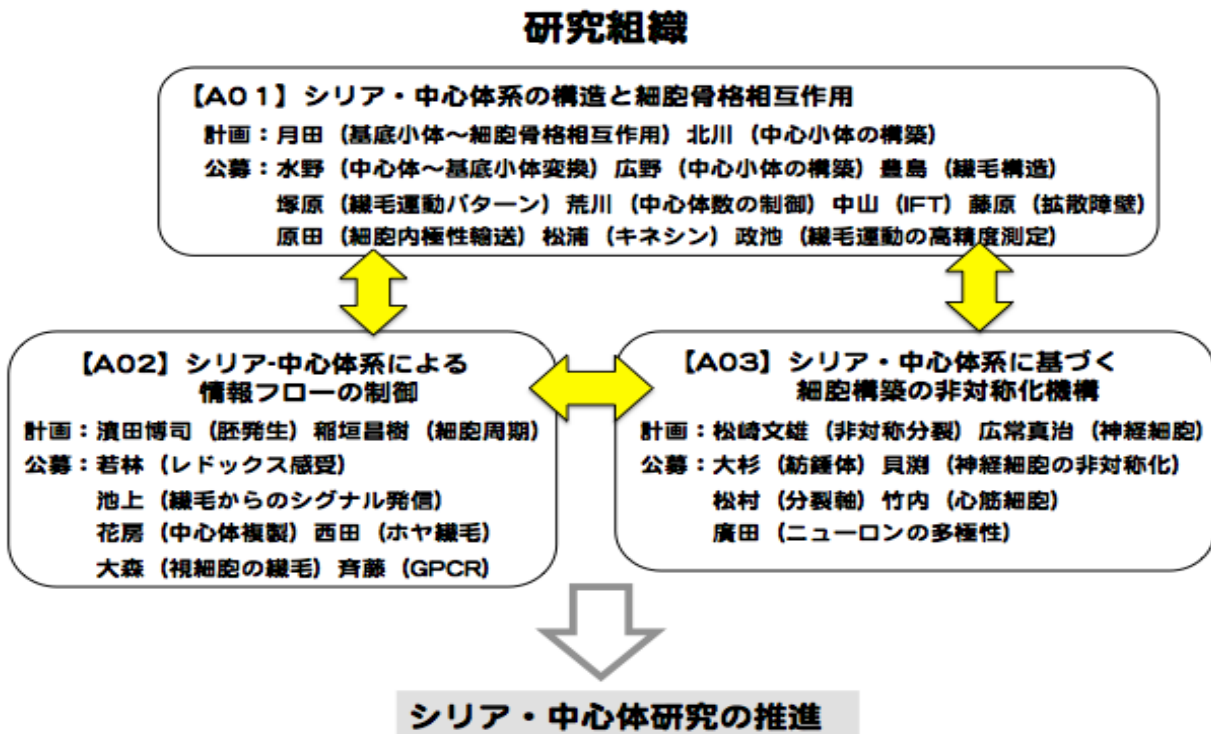
「第 7 回形態科学シンポジウム：生命科学研究の魅力語る高校生のための集い」において、高校生に向けた講演および高校生と研究者が語る会、交流会への参加 平成 26 年 10 月 25 日（土）東京大学



**7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）**

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

**① 研究組織と各研究項目の関係**



**研究項目 A01：シリア-中心体系の構造と細胞骨格相互作用**

1) 中心体複製を規定する、細胞周期に同調した段階的な中心小体構築の機構、2) 繊毛形成過程において中心小体が基底小体変換される機構、3) シリア-中心体構造の動態と細胞内骨格・細胞接着構造との相互作用の解明を目指す。

**研究項目 A02：シリア-中心体系による情報フローの制御**

1) 細胞外からの様々な物理的・化学的情報がシリア・中心体を介して受容・伝達される機構、2) シリアの運動によって細胞外フローが生じる機構、3) 細胞周期など、経時的な制御におけるシリアの形成・消失の役割を分子レベルで解明する。

**研究項目 A03：シリア・中心体系に基づく細胞構築の非対称化機構**

1) 細胞の非対称分裂や細胞の極性化における中心体の役割、2) 細胞分化におけるシリアの役割などを明らかにする。

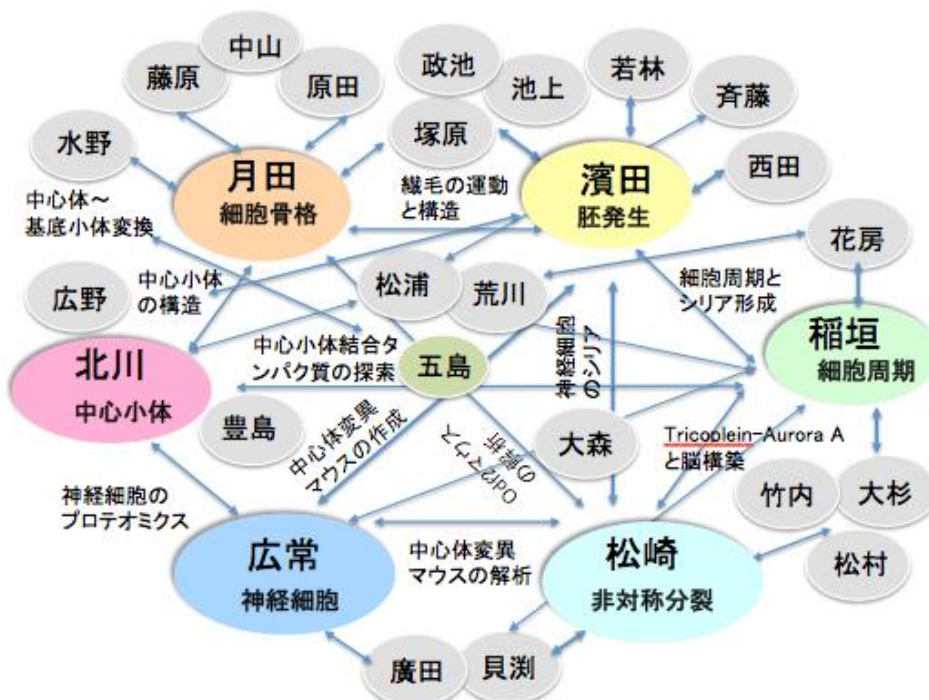
**② 研究組織間の連携状況**

下図に示したように、領域内で数多くの連携が進行している。ここでは、共同研究に至っている具体的な連携例の一部を挙げる。そのほとんどは発表に至っていないが、今後論文として結実するはずである。また、共同研究とまでは呼べない、技術や試料・動物に関する情報交換・アドバイスは、領域内で頻繁に行われている。

- ・ 月田～濱田：多繊毛運動のイメージング、中心小体構成因子の局在の解析、気管支やマウス胚の培養
- ・ 月田～松崎：Odf2 変異マウスにおける、神経細胞の分裂と中心体の解析
- ・ 月田～北川・濱田・広常：電子顕微鏡による構造解析
- ・ 北川～五島：ヒト培養細胞における中心小体構成因子の同定、中心小体因子間の網羅的インタラクトーム。

- ・ 北川～広野：中心小体構成因子のクラミドモナスを用いた構造・機能解析
- ・ 北川～稲垣：中心小体構築の *in vitro* 再構成
- ・ 北川～藤原：超解像顕微鏡を用いた中心小体構成因子の動態解析
- ・ 広野～若林・塚原：走光性に異常を示すクラミドモナス突然変異株の遺伝解析、ゼブラフィッシュホモログの機能解析
- ・ 濱田～北川・広野・広常：変異マウスの作成
- ・ 濱田～稲垣：Cluap1 の細胞周期における役割
- ・ 濱田～西坂：光ピンセットによるノード繊毛への力学操作
- ・ 濱田～大森俊宏：水流と繊毛運動の数理モデルによる解析
- ・ 稲垣～五島：トリコプレインのユビキチン化酵素のスクリーニング、同定
- ・ 稲垣～広常：Nde11 変異マウスにおける一次シリアの形成と細胞増殖
- ・ 政池～池上：気管繊毛の3次元運動解析、チューブリン翻訳後修飾が運動に与える影響
- ・ 斉藤～松浦：ヒト培養細胞の一次繊毛のタイムラプスイメージング
- ・ 貝淵～稲垣：シリア・中心体形成に関与するキナーゼの基質スクリーニングと機能解析
- ・ 中山～藤原：一次シリア形成に関わる SNARE タンパク質の超解像観察
- ・ 中山～斉藤：GPCR (SSTR5, MCHR1, 5HTR6) を安定発現する RPE1 細胞株の樹立
- ・ 中山～濱田：繊毛内タンパク質輸送複合体の IFT-B の構築様式と機能
- ・ 花房～松村：LRRK1 による M 期スピンドル配向制御機構
- ・ 水野～貝淵：シリア形成に関わるキナーゼの基質リン酸化部位の同定
- ・ 水野～中山：シリア形成における Rabin8 の機能解析
- ・ 水野～五島：シリア形成に関わるキナーゼの基質スクリーニング
- ・ 松崎～稲垣・月田・広常：変異マウスの作成
- ・ 松崎～中山：マウス神経幹細胞の非対称分裂におけるリサイクル

### 共同研究相関図



## 8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む。）（1 ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

### A01 計画（月田班）

既存の顕微鏡のバージョンアップを行い、資産を生かして、良質な撮像を可能とした。特に、デコンボリューションを用いることで、中心体アペンデージの鮮明な局在同定が可能となった。本顕微鏡は、領域内での共同研究にも用いた。

### A01 計画（北川班）

初年度を含め設備備品費として共焦点顕微鏡(LEICA SP8、超解像イメージングパッケージ)、極微量分光光度計、ウェスタン画像撮影解析装置を購入した。何れも領域研究を遂行する上で必須であり、毎日当研究室の研究者が使用している。特に特殊な共焦点顕微鏡は細胞内の中心体観察を行う上で必要不可欠である。その他の大部分は、消耗品費と人件費（研究補助員及び研究者に対する給与）に当てられている。人件費は本研究を推進する上で必要である。

### A02 公募（大森俊宏班）

平成 28 年度にデータ保存用途としてストレージ 1 台を購入した。24 時間稼働し、研究データの保守に利用されている。

### A03 計画（松崎班）

Notch 分子やエンドゾームを高時間分解で観察できる共焦点顕微鏡（Yokokawa CS-W1）を導入し、公募研究の中山らとの共同研究を行った。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
24	高速共焦点スキャナユニットシステム	Yokokawa CSU-W1-T1	1	29,982,750	29,982,750	理化学研究所
	共焦点レーザー顕微鏡	TCS SP8	1	22,428,000	22,428,000	国立遺伝学研究所
	高解像度 3D 蛍光イメージングシステム	GE ヘルスケア (株) Personal DV	1	17,825,850	17,825,850	愛知県がんセンター (研究所)
	顕微鏡アップグレード	DeltaVisionRT->DeltaVision Core アップグレード、英国 GE ヘルスケア社製 7 波長半導体光源	1	9,439,500	9,439,500	大阪大学
	SPF 動物飼育装置	(株) イシハラ MVCS-TC-70	1	4,003,125	4,003,125	愛知県がんセンター (研究所)
	EM-CCD カメラ 一式	オリンパス株式会社	1	5,302,500	5,302,500	大阪市立大学
	ウェスタン画像撮影解析装置	ChemiDoc	1	2,436,000	2,436,000	国立遺伝学研究所
	極微量分光光度計	Nano Drop Lite スクラム	1	900,000	900,000	国立遺伝学研究所
25	MISSION siRNA 一式	八洲薬品株式会社 RN130430008348	1	252,000	252,000	大阪市立大学
26	高速高解像度 3D 撮影システム	横河電機株式会社 CSU-HSHR3DSYS-SP1、	1	11,286,000	11,286,000	理化学研究所
	高感度ディテクターシステム	オリンパス社製	1	4,896,635	4,896,635	理化学研究所
	ChemiDoc Touch イメージングシステム	バイオラッド ラボラトリーズ株式会社	1	4,082,400	4,082,400	愛知県がんセンター (研究所)
	sCMOS カメラシステム	オリンパス社製 DC-152Q-C00-FI	1	2,292,150	2,292,150	理化学研究所

	BigDye Terminator V3.1 キット	1000 反応, Applied Biosystems	1	998,784	998,784	愛知県がんセンター (研究所)
	冷蔵ショーケース	RSC-120CT-1 ホシザキ東海株式会社	1	630,504	630,504	愛知県がんセンター (研究所)
	卓上型 CO2 インキュベーター	9200EX ワケンビーテック株式会社	2	588,060	1,176,120	愛知県がんセンター (研究所)
	超音波ホモジナイザー	Q500 ワケンビーテック株式会社	1	576,180	576,180	愛知県がんセンター (研究所)
27	共焦点レーザー顕微鏡システム	株式会社ニコン	1	17,990,000	17,990,000	理化学研究所
	多光子励起用フェムト秒パルスレーザー用光源装置	ニコンインステック	1	2,883,600	2,883,600	理化学研究所
	超解像イメージングパッケージ	Leica HSRsoftware	1	1,300,000	1,300,000	国立遺伝学研究所
28	凍結切片作製装置	CM1860 ライカマイクロシステムズ株式会社	1	3,672,000	3,672,000	三重大学
	共焦点レーザー顕微鏡用レーザーユニット	オリンパス株式会社	1	2,590,000	2,590,000	三重大学
	純水・超純水装置	MilliQ Advantage メルクミリポア	1	2,563,272	2,563,272	三重大学
	ゲル撮影装置	AE-6932GXES アトー株式会社	1	999,000	999,000	三重大学
	フレークアイスメーカー	FM120K ホシザキ東海株式会社	1	540,000	540,000	三重大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成24年度】

・旅費

月田 学会参加など 2,037,708 円  
広常 九州工業大学(電子顕微鏡観察及び画像解析の為) 202,900 円

・人件費・謝金

総括班 派遣職員人件費 3,354,540 円  
濱田 常勤職員人件費 11,615,576 円、非常勤職員人件費 5,151,682 円  
月田 ポスドク雇用など 12,423,449 円  
稲垣 実験補助員人件費(実験補助及び器具洗浄等) 1,206,880 円  
北川 研究補助員人件費 2,709,566 円

・その他

濱田 大阪大学生命機能研究科 動物実験施設年間利用料 18,265,500 円  
月田 人材派遣、学会参加登録など 8,885,582 円  
稲垣 論文別刷・論文投稿 5,862,519 円

【平成25年度】

・旅費

月田 学会参加など 374,750 円  
広常 九州工業大学(電子顕微鏡観察及び画像解析の為) 172,600 円  
北川 THE 25TH CDB MEETING/第65回日本細胞生物学会に参加 108,710 円  
北川 「シリア・中心体による生体情報フローの制御」領域関連会議に参加 68,910 円  
北川 「シリア・中心体による生体情報フローの制御」班会議に参加 34,700 円  
松崎 「シリア・中心体による生体情報フローの制御」領域関連会議に参加 35,040 円

・人件費・謝金

総括班 派遣職員人件費 4,231,395 円  
濱田 常勤職員人件費 12,146,804 円、非常勤職員人件費 6,894,824 円  
月田 ポスドク雇用など 12,953,707 円  
北川 研究補助員人件費 4,616,795 円  
稲垣 実験補助員人件費(実験補助及び器具洗浄等) 3,427,060 円

・その他

総括班 第2回領域会議 378,970 円  
月田 人材派遣、学会参加登録など 8,504,365 円  
濱田 大阪大学生命機能研究科 動物実験施設年間利用料 7,541,240 円  
松崎 動物実験棟利用料 2,444,800 円  
稲垣 論文別刷 589,901 円  
北川 第65回日本細胞生物学会大会参加費(2名) 14,200 円

【平成26年度】

・旅費

北川 EMBO Conference-Centrosomes and spindle pole bodiesに参加 433,530 円  
月田 学会参加など 269,858 円  
広常 新学術領域班会議(岡山県)に参加 130,280 円  
広常 九州工業大学(電子顕微鏡観察及び画像解析の為) 151,780 円  
稲垣 出張費、学会参加 58,800 円  
北川 新学術研究領域「シリア・中心体による生体情報フローの制御」領域班会議に参加 46,740 円

・人件費・謝金

濱田 常勤職員人件費 9,898,555 円、非常勤職員人件費 12,278,315 円  
稲垣 実験補助員人件費(実験補助及び器具洗浄等) 2,774,950 円  
北川 研究補助員人件費 5,180,176 円  
月田 ポスドク雇用など 1,874,033 円

・その他

総括班 第3回領域会議 236,980 円  
濱田 大阪大学生命機能研究科 動物実験施設年間利用料 14,277,543 円  
月田 人材派遣、学会参加登録など 10,766,778 円

稲垣 論文別刷・論文投稿 1,762,241 円  
北川 論文投稿料 (The EMBO Journal) 471,226 円  
北川 学会参加費 (EMBO Conference-Centrosomes and spindle pole bodies) 64,656 円

【平成27年度】

・旅費

松崎 海外学会参加 (2015ASCB Annual Meeting) 2名 637,570 円  
稲垣 出張費、学会参加 322,660 円  
月田 学会参加など 92,670 円  
松崎 新学術研究領域「シリア・中心体による生体情報フローの制御」領域班会議に参加 60,720 円  
北川 新学術研究領域「シリア・中心体による生体情報フローの制御」領域班会議に参加 47,140 円  
北川 第14回生命科学研究会に参加 20,036 円

・人件費・謝金

濱田 常勤職員人件費 6,527,080 円、非常勤職員人件費 14,202,367 円  
稲垣 実験補助員人件費 (実験補助及び器具洗浄等) 1,833,650 円  
月田 ポスドク雇用など 8,395,584 円  
北川 研究補助員人件費 6,766,005 円

・その他

総括班 第4回領域会議 238,980 円  
濱田 大阪大学生命機能研究科 動物実験施設年間利用料 10,495,126 円  
月田 人材派遣、学会参加登録など 4,838,250 円  
稲垣 論文別刷・論文投稿 1,601,450 円  
広常 大阪市立大学 動物実験施設年間利用料 1,525,000 円  
松崎 動物実験棟利用料 992,160 円  
松崎 顕微鏡用インキュベーションチャンバー改造修理 847,800 円  
松崎 マウス培養細胞 染色体数解析費 226,800 円  
松崎 学会参加費等 121,002 円  
北川 第14回生命科学研究会参加費 4,384 円

【平成28年度】

・旅費

総括班 第28回CDBミーティング 旅費 1,767,315 円  
月田 学会参加など 602,441 円  
松崎 海外学会参加 524,610 円 2016/7/22-8/1 ロシア  
稲垣 出張費、学会参加 151,460 円  
松崎 領域班会議参加 102,530 円  
北川 「シリア・中心体による生体情報フローの制御」領域班会議に参加 (2名) 90,680 円  
北川 第28回CDBミーティング 59,040 円

・人件費・謝金

総括班 第28回CDBミーティング 人件費・謝金 210,000 円  
月田 ポスドク雇用など 9,090,844 円  
北川 研究補助員人件費 6,593,740 円  
濱田 常勤職員人件費 4,744,507 円  
稲垣 実験補助員人件費 (実験補助及び器具洗浄等) 812,560 円  
広常 技術員人件費 543,075 円

・その他

総括班 第28回CDBミーティング関連会合費 707,786 円  
総括班 第5回領域会議 233,230 円、第6回領域会議 200,735 円  
松崎 多光子励起用フェムト秒パルスレーザー 修理 5,381,640 円  
月田 人材派遣、学会参加登録など 5,328,893 円  
稲垣 論文別刷・論文投稿 1,400,261 円  
松崎 動物実験棟利用料 982,480 円  
北川 論文掲載料 (ネイチャー・ジャパン) 714,420 円  
松崎 学会参加費 ロシア 7/24-7/30 111,708 円  
北川 英文校正 (OnLine English) 48,776 円  
北川 第15回生命科学研究会参加費 11,000 円

(3) 最終年度（平成28年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

#### A01 計画（月田班）

基底小体の appendage を構成する新規タンパク質の同定が進んだ。このなかには、appendage の理解に欠かせない、当初の予想外の重要な因子を含むことから、十分な理解のためには、研究期間の延長が必須であったため。

#### A01 計画（北川班）

平成28年6月、当初の予想に反し、中心小体構成因子の機能解析に、従来の AID システムの適用が困難であることが判明した。研究遂行上、AID システムを改変することで中心小体構成因子が短時間内に分解されるかを検討、確認した上で、中心小体構成因子の機能解析を執り行う必要が生じた。上記のように研究方式の決定の困難により、最終年度の研究費を次年度に繰り越した。平成29年度は改変した AID システムを用いて、中心小体構成因子の機能解析を行い、中心小体構成因子間の結合の検討も合わせて行い、平成29年10月までに研究結果を取りまとめる予定である。

#### A02 計画（濱田班）

平成28年4月に、大阪大学から理研多細胞システム形成センターへと、研究室を移動した。すべてのマウスを凍結卵として移動したため、研究活動が一時的に遅延したため、マウスを用いた実験に必要な経費を平成29年度に繰り越した。

#### A03 計画（松崎班）

フェレットの胚操作：

本研究遂行上、胚操作実施する必要がある為、ライセンス契約手続きにより配給会社とライセンス契約締結後、フェレット胚操作変異体作成準備を行い、平成28年3月までに、フェレット胚操作と飼育を軌道に乗せた後、小頭症変異フェレット作成を開始、作成された小頭症変異フェレットを解析し研究成果の取りまとめを行う予定であった。発表されている論文に記載されている手法に従ってフェレット胚操作変異体作成準備を開始したところ、予想に反して胚が仮親に着床しないという問題が生じた。試行錯誤した結果、論文の胚操作方法に記述がない、いくつかのステップが必要であることが判明したため、この実験に必要な経費を29年度に繰り越した。



## 9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1 ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

### A01（月田班）

細胞のアピカル膜にある細胞骨格は、太い微小管でも 25nm 程度の直径の細い繊維状の構造である。アクチン繊維は 8nm 程度しかない。これらの繊維が、細胞の中を蛇行しながら走行するので、通常の方法では、十分に精度の高い構築を観察することは不可能である。月田班では、大阪大学の超高压電子顕微鏡センターにある超高压電子顕微鏡トモグラフィーを、電顕センターの支援をいただき共同研究し、アピカルに存在する細胞骨格繊維の走行を詳細に示した。近年、超解像顕微鏡など蛍光顕微鏡の発展は著しいが、一方で電子顕微鏡の技術でないと観察できない領域も多くあることを示している。

**宮本**は、先天性コレステロール欠乏症を用いて、人類遺伝学分野においてゲノム編集法を用いた細胞生物学解析が、ヒト遺伝病の病態解明に有用であることを実証した。

**松崎**が研究対象にしている小頭症の発症機構に関する研究は、最近の Zika ウイルスによる小頭症の頻出から、いつになく注目されるに至っている。**松崎**は、小頭症の発症機構のモデルを提供することにより、その治療に関する学問的基礎を提供するとともに、これまで謎であった動物種に依存した小頭症の症状の変化に説明を与えることになる。その結果として、脳の発生過程におけるサイズの決定には、脳回を持つ脳と持たない脳では基本的な相違が存在していることを示唆しており、広く脳科学と医療の分野にインパクトを与えるものと期待される。**広常**は、プロテオーム解析を用いて、滑脳症-小脳症の原因遺伝子・カタニン P80 と相互作用するタンパク質として NuMA を同定した。さらにカタニン P80 は細胞質ダイニンを微小管上にアイドリング状態にする機能があり、NuMA とともに神経幹細胞分裂時や神経細胞遊走における微小管ネットワークの中心体への集積を制御する機能があることを証明した。さらに細胞質ダイニンが中心体周辺でカーゴを遊離させるメカニズムとして低分子量 G タンパク質の Arl13 と LC8 が強制的に働くことを明らかにした。また、細胞質ダイニンは微小管のマイナス端に向かうモータータンパク質であるが、LIS1 は微小管-細胞質ダイニン-LIS1 の複合体を形成させ、細胞質ダイニンをアイドリング状態にする。この複合体がキネシンによって微小管のプラス端に運ばれることを証明した。さらにこの細胞質ダイニンの順行性の運搬に必要な微小管の形成にアルファシヌクレイン必須であることを突き止めた。特に、我々は *in vitro* 再構成実験からアルファシヌクレインが微小管の中でも従来の細胞骨格としての微小管とは異なりプロトフィラメント 14 の非定型微小管に選択的に結合することを発見した。

## 10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

＜若手研究者の動向＞

以下の若手研究者が、本新学術領域の研究をとおして研究者としてのキャリアを伸ばした。

**A01 計画（月田班）：**Odf2 の複合体の解析を進めた千葉氏は、当新学術領域での成果が評価され、大阪市立大講師として、転出された。

**A01 計画（北川班）：**北川大樹研究代表が特任准教授から教授（国立遺伝学研究所）に昇進した。また、文部科学大臣若手科学者賞、日本生化学会奨励賞、風戸賞、Network Award（韓国分子生化学会）を受賞した。吉場聡子研究員と高尾大輔研究員が国立遺伝学研究所・助教に昇進した。白土玄研究員、太田緑研究員、知念拓実研究員、渡辺紘己大学院生が日本学術振興会特別研究員に採用された。

**A01 公募（水野班）：**永井友朗（大学院生）が助教に採用、天貝佑太（大学院生）が助教（特任）に採用、千葉秀平（助教）が講師に昇進した。

**A01 公募（藤原班）：**藤原敬宏が、講師から准教授（京都大学 物質－細胞統合システム拠点 特定拠点准教授）に昇進した。

**A01 公募（広野班）：**大学院生の苗加彰が日本学術振興会特別研究員に採用された。

**A01 公募（豊島班）：**大学院生（市川宗厳）が日本学術振興会海外特別研究生に採用された。

**A01 公募（若林班）：**博士研究員である井手隆広が、理化学研究所 CDB の研究員として採用された。

**A01 公募（荒川班）：**特任助教の本田が助教に昇進、助教の荒川（研究代表者）が講師に昇進した。

**A01 公募（中山班）：**連携研究者の加藤洋平助教が、第 68 回日本細胞生物学会大会（2016）で「若手最優秀発表賞」を受賞、大学院生の野崎梢平が学術振興会特別研究員 DC1 に採用、大学院生の萩谷遥平（当時 M2）が第 87 回日本生化学会大会（2014）で「若手優秀発表賞」を受賞、大学院生の船橋輝記（当時 D1）と西島侑哉（当時 M1）が BMB2015 で「若手優秀発表賞」を受賞した。

**A01 公募（藤森班）：**研究協力者の石東博が、ドイツハイデルベルク大学研究員として留学。

**A01 公募（福田班）：**本研究に参画した大学院生の研究業績（JCB, 2016）が評価され、卒業後すぐにスタンフォード大学のポスドクに採用された。

**A02 計画（濱田班）：**研究協力者の白鳥秀卓（准教授）が京都産業大学の教授へ、篠原恭介（助教）が東京農工大の准教授へ、吉場聡子（大学院生）が遺伝研の研究員へ、

**A02 計画（稲垣班）：**笠原研究員が三重大・医・准教授に採用。松山博士研究員が重井医学研究所・室長に採用。稲葉博士研究員が東京医科歯科大・医歯総合・助教に採用。田中博士研究員が京大・医・特定助教に採用。牧原大学院生が学位を取得後、愛知学院大・歯・助教に採用。

**A02 公募（池上班）：**研究協力者として参画した日本学術振興会 PD 特別研究員 2 名が特任助教に昇進した。研究協力者として参画した大学院生 1 名が米国の博士研究員として採用された。

**A02 公募（大森義裕班）：**大学院生茶屋太郎が大阪大学において助教に採用された。

**A02 公募（宮本班）：**宮本達雄は平成 28 年度の公募研究を辞退して、AMED-PRIME（「画期的な医薬品等の創出を目指す脂質の生理活性と機能の解明」）の研究代表として織毛におけるコレステロールの生理機能の研究を継続している。

**A02 公募（福井班）：**福井一は、平成 29 年度より研究休職してフランス・ストラスブールの研究所（IGBMC）にてメカノバイオロジー研究を行う。

**A02 公募（大森俊宏班）：**大森が、日本機械学会バイオエンジニアリング部門 瀬口賞や、Asian-Pacific Association for Biomechanics Yamaguchi Medal を受賞した。

**A02 公募（武川班）：**PLK4 の細胞内局在制御に関する研究を行った大学院生が、東京大学新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻 Excellent Research Award(ERA) 賞（第 2 位）を受賞した。中心体複製制御機構に関する研究を行った大学院生が、修士課程修了時にその研究内容が高く評価され、東京大学新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻 Excellent Research Award(ERA) 賞（第 1 位）を受賞した。

**A03 公募（廣田班）：**廣田助教が専任講師に昇進した。

## 11. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

（50音順）

### 後藤由季子（東京大学・薬学研究科・教授）

本領域では、生体情報の流れを制御するダイナミックな細胞内小器官としてシリア(繊毛)～中心体系を捉え、その構造と動態に立脚した視点から、細胞内外の情報フローの制御を、体系的に理解することを目指すものである。この取り組みはユニークなものであり、広い生物学的視野からのアプローチとして注目される。メンバーは必ずしもシリアのみを対象とするばかりではなく、発生や細胞生物学広範にわたった見識を有している。細胞生物学諸現象の動作原理の一つとして、シリア～中心体系の研究が本新学術研究班により集中的に推進されることは、大変意義が大きいと言える。

計画班は、各々の研究室のこれまでの研究を地盤に、堅実な解析を積み上げてきた印象である。シリア～中心体系による「細胞内外情報のフロー制御」について、具体像を示しつつある。また、研究室間の共同研究も活発に推進されており、新学術研究が立ちあがったことによる連携が構築されたことは高く評価される。

公募班では、テーマも幅広く、若手や女性研究者を含めた応募が積極的に採用され、多様な成果が得られてきた。本新学術領域研究が終了後も、班員だったメンバーを中心にして、さらなる連携による研究の推進と、人材育成が期待される。

シリア関連疾患(ciliopathy)は多様な症状を呈し、その病態理解は困難を極める。その点からも、シリア～中心体動態を「細胞周期、細胞内シグナル伝達、細胞骨格、細胞運動など、細胞生物学の基本要素」との関連で捉え、そのメカニズム異常と病態・病因の関連を考察することは重要である。シリア関連疾患は、基礎研究の充実が疾患対策に結びつく事例として注目され、この分野のさらなる発展が望まれる。

### 竹市雅俊（理化学研究所、多細胞システム形成研究センター）

当新学術研究領域は、シリアと中心体という細胞動態を支える構造を基軸に、細胞内外の生体情報の伝達を総合的に捉えるという視点に立脚している。ともすれば、伝統あるシリア研究、細胞生物学、シグナル研究に分離しがちな研究領域の連携を幅広く進め、新しい分野の創造を目指していることは日本の生命科学の発展にとって価値ある試みである。中核となる計画班は若手を組み込んだ推進力のあるメンバー構成からなり、新しい領域を組み立てて行く基盤としてふさわしい。公募班には多様な人材を採用し、とくに第2期では構造生物学・臨床遺伝学・生物物理学・数理生物学の新しいメンバーを加えて、研究領域に多様性をもたらしている。その結果、5年間で素晴らしい研究成果が挙げられている。一部に物足りない面があるが（とくに一次繊毛による細胞外シグナルの感知機構）、研究期間の終盤に池上班員の成果が発表され、繊毛がシグナルを送る装置であるという独創的な研究から新しい概念が提唱されたので、前述の不足感は十分にカバーされている。班員間の連携はスムーズに進行しているようであり、構造生物学、細胞生物学、発生生物学、神経科学などの多様なアプローチの連携が計られつつある。領域内の技術的支援の体制も有効に機能し、5年間で新学術領域として新しい分野が構築された感がある。日本が立ち後れていた点（例えば、ヒト繊毛病の臨床遺伝学）のすべてがこの新学術領域で解消された訳ではないが、本新学術領域で育った人たちを中心にして、シリア・中心体という極めて重要なトピックが今後発展すると期待できる。

5年間を見ると、全体的に順調に研究を進めた。濱田らの Science に掲載された水流を感知する繊毛に関する論文、広野による中心小体の構築に関する論文(Nat. Cell Biol)、公募班員の池上による千切れた繊毛がシグナルを送るとい論文(Cell)をはじめとして、世界をリードするいくつかの成果が一流誌に発表されており、高く評価できる。計画研究員として加えた北川は、計画研究として若すぎるかもと心配をしていたが、大いに研究を発展させ、見事に成功している。本新学術領域が研究するシリア・中心体のバイオロジーは、最近、非常に注目を集めており、その解明により、個体の発生・発達、細胞周期、がん生物学などの幅広い研究分野の進展に大きな貢献ができると考えられる。世界的に研究競争も激しくなっていると想像されるが、この新学術領域からさらに独創的な研究成果が出て、日本がシリア・中心体研究の世界的拠点となっていくことが大いに期待される。また、領域全体としての研究活動の面では、班員間の共同研究が、研究項目内のみならず、研究項目間でも活発に行われているように思われる。共同研究は、互いの弱点を補完しあったり、新しい発想の研究を生みだすきっかけとなることもあるので、本領域において活発な共同研究がなされていることは非常に望ましいことである。一方、公募班の構成についてみると、公募の研究者も、優れた若い研究者を採用している。とくに、第2期からは、中間審査でのコメントに対応し、臨床遺伝学・構造生物学・数理生物学・生物物理学などの多様なメンバーを加えており、メンバー構成の多様性は特筆に値する。シンポジウムや班会議に参加した何人かの若手研究者から感想を聞く機会があったが、非常に若手研究者を刺激する内容であったとの感想であった。この若手研究者の支援・育成については、本領域推進にあたってのビジョンとして挙げられているが、積極的に若手研究者の研究課題を採択した点は評価できる。しかし、これ以外の若手研究者の育成に係る、具体的な取り組み状況はやや少ない印象をもった。しかし、班員と班員のラボの若い研究者・学生の多くは、研究成果が認められ、適切なポストに就いている状況を見ると、育成の面でも問題はなかったと思う。

以上、本新学術領域研究は、効果的な運営を行い、素晴らしい研究成果を挙げた。本研究班が終了後も、メンバーだった人たちが有機的な連携をとり、互いの情報をフィードバックし合って、この重要な分野の研究を促進していただいたい。