

領域番号	3403	領域略称名	シリア・中心体系
研究領域名	シリア・中心体系による生体情報フローの制御		
研究期間	平成24年度～平成28年度		
領域代表者名 (所属等)	濱田 博司(大阪大学・大学院生命機能研究科・教授)		
領域代表者 からの報告	<p>(1) 研究領域の目的及び意義</p> <p>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。具体的には、以下の3つの目標を設定する。(1)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。(2)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。(3)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。この研究は、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。</p>		
	<p>(2) 研究成果の概要</p> <p>中心体と繊毛の変換機構を、構造の比較とそれを促すシグナルの面から明らかにした。繊毛基部の基底小体の構成因子を網羅的に検索し、新たな因子を同定し、繊毛形成に必須であることが判った。中心体や繊毛の基本構造である中心小体が構築される原理を解明することができた。すなわち、進化的に保存されたコアとなる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を、ヒト培養細胞や酵母を用いて明らかにし、これは生物種間で保存された普遍的な機構であると思われた。繊毛が運動する原理や、運動性を獲得する機構、また動かない一次繊毛が水流などの機械刺激を感知する機構の一部を明らかにした。細胞周期による繊毛形成の制御機構の一旦を明らかにした。特にトリコプレイン、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した。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した。特に、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にした。また、滑脳症の原因遺伝子に注目し、それらの機能を明らかにした。以上より、中心体が持つ細胞分裂における役割、中心体が繊毛(基底小体)へと変換される機構、繊毛の形成機構、繊毛の生理的な役割とその破綻によって疾患を引き起こす病理の一部が明らかとなった。従ってこれらの研究成果は、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。</p>		

<p>科学研究費補助金審査部会 における所見</p>	<p>A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの成果があった)</p>
	<p>本研究領域は、シリア・中心体を細胞内外の情報を処理する装置としてとらえ、その構造及び動態と情報フローの処理との関係を体系的に理解することを目指すものである。細胞生物学、分子生物学、発生学などの基礎生命科学から繊毛病等の疾患を対象とした医学にまで及ぶ幅広い分野を対象に、多くのインパクトのある研究成果が発表された。中心体の複製機構や繊毛の回転運動、小頭症や滑脳症の原因遺伝子産物の大脳皮質構築における機能の解明など、世界的にも重要度の高い知見が得られている。細胞間情報伝達的手段として注目されている細胞外小胞の研究分野に対して新しい知見と概念を提示するなど、予想外の貢献もあった。</p> <p>若手研究者の中に新たなプロモーションや独立へとつながっている者も多く、本研究領域の発展および若手育成に十分な貢献をしたと言える。</p> <p>一方、個々の研究成果は優れているものの、本研究領域内の共同研究の成果はやや不明瞭である。中間評価での指摘事項を考慮し、数理生物学や構造生物学、シリア・中心体が関与する疾患を扱う研究提案を採択し、領域の多様性を増強した点は評価できるものの、共同研究の成果が未発表のものも多く、今後公表がなされることが望まれる。</p>