

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H00980

研究課題名（和文）繊毛内タンパク質輸送複合体の構築様式と機能の相関：繊毛病の分子基盤

研究課題名（英文）Relationship between architecture and function of intraciliary protein trafficking complex: molecular basis for ciliopathies

研究代表者

中山 和久（Nakayama, Kazuhisa）

京都大学・薬学研究科・教授

研究者番号：40192679

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 35,000,000円

研究成果の概要（和文）：細胞のアンテナとして機能する一次繊毛において、繊毛内タンパク質輸送（IFT）が異常になると、さまざまな重篤症状を呈する繊毛病を引き起こす。本研究では、繊毛病原因遺伝子の変異（遺伝子型）と個体レベルの異常表現型（症状）の間のブラックボックスであったタンパク質間の相互作用の異常および繊毛機能レベルでの異常を明らかにした。特に、IFTを媒介するタンパク質複合体やモータータンパク質の変異に起因する繊毛病に関して、それらのタンパク質レベルでの変異をタンパク質間相互作用の異常、繊毛レベルでの異常に結びつけることができ、繊毛病の分子基盤を明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、一部の繊毛病に関して、その発症の分子基盤を明らかにできた。今後は同様の手法を用いて他の繊毛病についても、基盤の解明にもつなげることができる。現在は治療法のない繊毛病ではあるが、地道に発症機構を解明していけば、将来的には早期介入などの治療法の開発につながる可能性があることを示したことは、本研究の学術的意義である。

研究成果の概要（英文）：Primary cilia serve as cellular antennae. Defects in intraflagellar transport (IFT) machinery cause the ciliopathies with a variety of severe symptoms. In this study, we identified aberrant protein-protein interactions and abnormalities at the level of ciliary function, which had been a black box between ciliopathy-causing gene mutations (genotypes) and abnormal phenotypes at the individual level (symptoms). In particular, with regard to ciliopathies caused by mutations in protein complexes and motor proteins that mediate IFT, we were able to link these protein-level mutations to abnormalities in protein-protein interactions and at the level of cilia, thus clarifying the molecular basis of ciliopathies.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：繊毛 繊毛病 タンパク質輸送 タンパク質複合体

1. 研究開始当初の背景

繊毛は細胞のアンテナのような役割を果たし、光や機械的刺激(液体流動など)、発生シグナル(ヘッジホッグ、Wnt など)の受容と伝達に關与する。そこには特異的な受容体やイオンチャネルなどのタンパク質が局在する。繊毛内での順行性や逆行性のタンパク質輸送や、繊毛内へのタンパク質の進入や繊毛からの排出は、繊毛内タンパク質輸送装置 (IFT 装置) および BBSome 複合体という巨大なタンパク質複合体によって媒介され、モータータンパク質複合体(キネシン 2 およびダイニン 2)によって駆動される(図 1)。一方、繊毛内部と細胞質を隔てる拡散障壁(トランジション・ゾーン: TZ)は、繊毛へのタンパク質の選択的な出入りを制御する。IFT 装置や BBSome、TZ の異常によって多岐にわたる症状を呈する繊毛病を発症する(バルデー・ピードル症候群 (BBS)、メッケル症候群 (MKS) など)。しかし、IFT 装置やモータータンパク質による繊毛内輸送や TZ を隔てる出入りの制御の詳細な機構は不明である。また、IFT 装置、BBSome 複合体、そしてモータータンパク質複合体、TZ を構成するタンパク質のさまざまな変異に起因する繊毛病の発症の分子基盤も不明である。

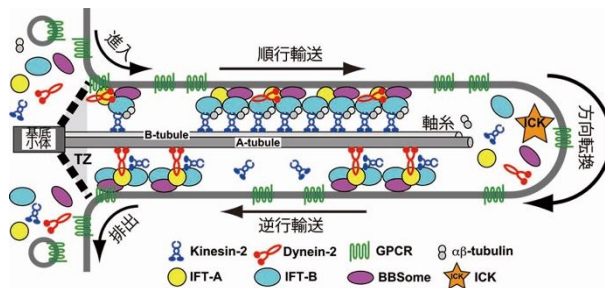


図 1 IFT 装置とモータータンパク質による繊毛内タンパク質輸送

2. 研究の目的

本研究では、①IFT 装置や BBSome 複合体、モータータンパク質複合体、TZ を構成する巨大なタンパク質複合体の構築様式の全体像を解明するとともに、②IFT 装置や BBSome 複合体、モータータンパク質複合体、TZ の構成タンパク質の繊毛病型変異と構築様式の異常の相関を解明する。さらに、構成タンパク質のノックアウト細胞やノックイン細胞の表現型解析によって、③IFT 装置や BBSome 複合体、モータータンパク質複合体、TZ の構築の異常に起因する繊毛病発症の細胞レベルでの基盤を解明する。このような構築様式と機能の相関に関する研究によって、これまではブラックボックスであった遺伝子型(分子レベル)と表現型(細胞レベル)を明確に關連づけて(図 2)、繊毛病発症の分子基盤の解明を目指す。

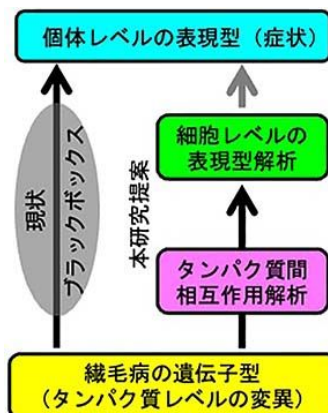


図 2 繊毛病研究の現状および本研究で提案する研究

3. 研究の方法

①IFT 装置や、BBSome 複合体、モータータンパク質複合体、TZ を構成する巨大なタンパク質複合体の構築様式の全体像の解明

巨大なタンパク質複合体を構成するタンパク質(サブユニット)どうしの相互作用を明らかにするために、代表者らが独自に開発した「VIP (visible immunoprecipitation) アッセイ: 観るだけでわかるタンパク質間相互作用解析法」を活用する(図 3)。VIP アッセイは、タンパク質間の 1:1 の相互作用だけでなく、1:多や多:多の相互

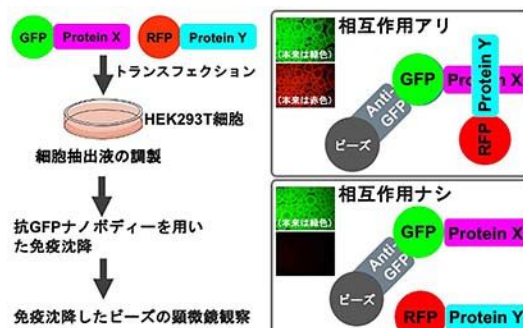


図 3 VIP アッセイ (観るだけでわかるタンパク質間相互作用解析法) 蛍光融合タンパク質共発現系と抗 GFP ナノボディーを組み合わせた免疫沈降法

作用も検出可能なので、複合体における複雑な相互作用の解明にとって最適である。

② IFT 装置や BBSome 複合体、モータータンパク質複合体、TZ の構成タンパク質の繊毛病型変異と構築様式の異常の相関の解明

IFT 装置や、BBSome 複合体、モータータンパク質複合体、TZ の構成タンパク質に関して、繊毛病で見られる変異（特に点変異）を導入した発現ベクターを構築する。そして、VIP アッセイを活用して、上記の①で特定した複体内でのタンパク質間相互作用を失う繊毛病型変異、および複合体間の相互作用を失う繊毛病型変異を多数同定する。相互作用を失うことを特定した繊毛病型変異タンパク質に関して、細胞に発現させて、細胞内局在（繊毛内、TZ など）を蛍光抗体法および独自に改良した超々解像イメージング技術（図4）を用いて解析して、野生型タンパク質の局在との違いを明らかにする。

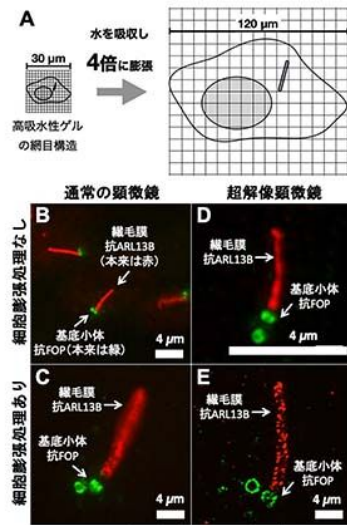


図4 超々解像イメージング
通常の顕微鏡法 (B)、膨張顕微鏡法 (C)、
超解像顕微鏡法 (D)、膨張+超解像顕微鏡法 (E)
による繊毛膜と基底小体の像の比較

③ IFT 装置や BBSome 複合体、モータータンパク質複合体、TZ の構築の異常に起因する繊毛病発症の細胞レベルの基盤の解明

代表者らが独自に改良して高効率化した CRISPR/Cas9 システムを用いて、hTERT-RPE1 細胞に関して、IFT 装置や BBSome 複合体、モータータンパク質複合体、TZ の構成タンパク質などのノックアウト (KO) 細胞を樹立して、繊毛機能の異常表現型を解析する。そして、樹立した KO 細胞に、②で特定した複体内でのタンパク質間相互作用を失うような繊毛病型変異体や、複合体間の相互作用を失うような繊毛病型変異体を安定発現させて、野生型を発現させた細胞との表現型を比較することによって、繊毛病型変異に起因する細胞レベルでの繊毛異常を特定する。

4. 研究成果

IFT-A 複合体、IFT-B 複合体、BBSome 複合体の相互作用様式とその役割

VIP アッセイなどを用いて、IFT-B 複合体と BBSome 複合体の間の相互作用様式、およびその相互作用と繊毛 GPCR の繊毛からの排出における役割を明らかにした (Nozaki et al., 2019)。また、VIP アッセイなどを用いて、IFT-A 複合体と IFT-B 複合体の間の相互作用様式、およびその相互作用の繊毛内でのタンパク質の順行輸送、および繊毛 GPCR の繊毛内への進入過程における役割を明らかにした (Kobayashi et al., 2020) (図5)。

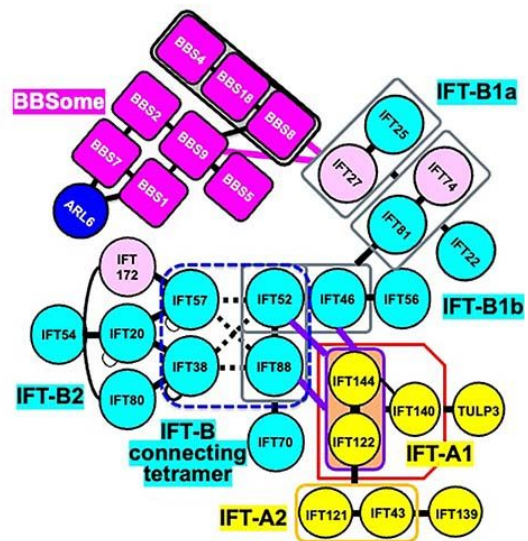


図5 IFT装置の構築様式
IFT-A複合体-IFT-B複合体-BBSome複合体の間の複雑な相互作用

ICK および CCRK が IFT 装置の繊毛先端での順行輸送から逆行輸送への方向転換で果たす役割

MAP キナーゼ様のキナーゼ ICK/CILK1 が IFT-B 複合体に結合して繊毛先端へと輸送される

機構、および ICK/CILK1 が IFT 装置の繊毛先端での順行輸送から逆行輸送への方向転換で果たす役割を明らかにした (Nakamura et al., 2020)。さらに、CDK ファミリーに属する CCRK/CDK20 およびそれと相互作用するタンパク質が、ICK/CILK1 の機能を調節して、繊毛先端での方向転換を間接的に制御することを明らかにした (Noguchi et al., 2021; Satoda et al., 2022)。

IFT-B 複合体とダイニン 2 複合体との間の相互作用様式、およびその相互作用のダイニン 2 複合体の繊毛内順行輸送における役割

ダイニン 2 複合体が逆行輸送モーターとして働くためには、IFT 装置の積み荷として繊毛の先端まで順行輸送されなければならない。VIP アッセイなどを用いて、IFT-B 複合体とダイニン 2 複合体の間の相互作用様式を明らかにし、その相互作用がダイニン 2 複合体が繊毛内を順行輸送されるために重要であることを示した (Hiyamizu et al., 2023a, 2023b)。

TZ の MKS モジュールを構成するタンパク質間の相互作用、およびその相互作用が拡散障壁機能において果たす役割

TZ の MKS モジュールを構成する可溶性タンパク質の MKS1、B9D1/MKS9、B9D2/MKS10 が三者複合体を形成し、その複合体形成が TZ の拡散障壁としての機能にとって必須であることを明らかにした (Okazaki et al., 2020)。さらに、TZ の MKS モジュールを構成する膜タンパク質の TMEM218 の繊毛病型変異によって MKS モジュールが構築されず、TZ の拡散障壁としての機能が喪失することを示した (Fujii et al., 2024)。

繊毛膜に局在する低分子量 GTPase の ARL13B とホスホイノシチドキナーゼ INPP5E の相互作用が果たす役割

低分子量 GTPase の ARL13B、およびホスホイノシチドキナーゼの INPP5E が相互作用し、INPP5E によって PtdIns(4,5)P₂ が PtdIns(4)に変換され、繊毛膜の PtdIns(4)のレベルが高く維持されることが、繊毛 GPCR の繊毛外への排出にとって重要であることを示した (Qiu et al., 2021; Fujisawa et al., 2022)。

ダイニン 2 複合体の変異に起因する骨格系繊毛病の分子基盤

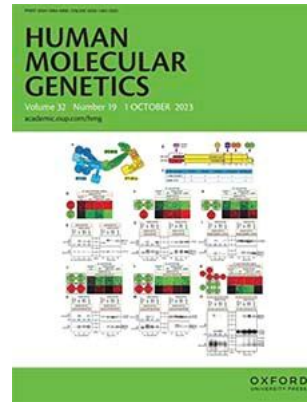
ダイニン 2 複合体のサブユニット DYNC2LI1 の変異に起因する骨格系繊毛病の分子基盤を明らかにした (Qiu et al., 2022)。また、国際共同研究によって、ダイニン 2 複合体のサブユニット WDR34 の繊毛病変異が、ダイニン 2 の機能にさまざまな影響を及ぼすことを明らかにした (Shak et al., 2023)。

IFT-B 複合体のサブユニットの変異に起因する BBS の分子基盤

バルデー・ビードル症候群 (BBS) は、BBSome 複合体を構成する 8 つのサブユニットの変異だけでなく、IFT-B 複合体のサブユニット IFT27 と IFT74 の変異によっても起こる。BBS になる原因として、IFT27 や IFT74 の変異によって、IFT-B 複合体中で IFT25-IFT27 二量体と IFT74-IFT81 二量体の間の相互作用の欠陥が原因であることを、VIP アッセイを活用して明らかにした (Zhou et al., 2022a)。この研究から派生して、基底小体タンパク質 CEP19 と低分子量 GTPase の RABL2 の下流で IFT-B 複合体が機能して、BBSome が媒介する GPCR の繊毛外への排出を調節することを明らかにした (Zhou et al., 2022b)。

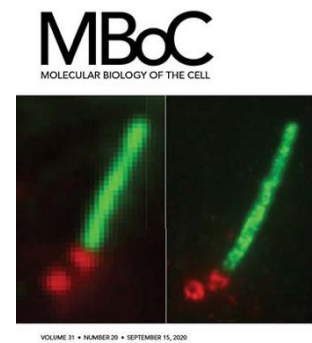
IFT-A 複合体、および IFT-B 複体のサブユニットの変異に起因する骨格系繊維病の分子基盤

IFT-A 複合体、および IFT-B 複体のいくつかのサブユニットの変異によって、骨格系繊維病が引き起こされる。これらのうち、IFT144、IFT52、IFT81 の変異によって IFT-B 複体内のサブユニット間の相互作用が障害されることを VIP アッセイを活用して明らかにするとともに、その相互作用異常に伴って繊維内タンパク質輸送が異常になることを明らかにした (Ishida et al., 2021, 2022; Tasaki et al., 2023)。Tasaki et al., 2023 の論文は掲載誌の表紙に採用された。



実用的な膨張顕微鏡法の開発

従来からの膨張顕微鏡法を改良し、かつ高感度の検出可能な蛍光増幅法を開発して、通常の顕微鏡でも超解像顕微鏡並みの画像を得られる実用的な方法を開発した。さらに、SIM などの超解像顕微鏡法と組み合わせれば、STORM などの超解像顕微鏡法を凌ぐ解像度のデータが得られることを示した。この方法を活用して、IFT-B 複体が基底小体近傍に集まる様子を超解像で観察した (Katoh et al., 2020)。本論文は、掲載誌の表紙に採用された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Satoda Yuuki, Noguchi Tatsuro, Fujii Taiju, Taniguchi Aoi, Katoh Yohei, Nakayama Kazuhisa	4. 巻 33
2. 論文標題 BROMI/TBC1D32 together with CCRK/CDK20 and FAM149B1/JBTS36 contributes to intraflagellar transport turnaround involving ICK/CILK1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Biology of the Cell	6. 最初と最後の頁 ar79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E22-03-0089	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ishida Yamato, Tasaki Koshi, Katoh Yohei, Nakayama Kazuhisa	4. 巻 33
2. 論文標題 Molecular basis underlying the ciliary defects caused by IFT52 variations found in skeletal ciliopathies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Biology of the Cell	6. 最初と最後の頁 ar83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E22-05-0188	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Zhou Zhuang, Katoh Yohei, Nakayama Kazuhisa	4. 巻 33
2. 論文標題 CEP19-RABL2-IFT-B axis controls BBSome-mediated ciliary GPCR export	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Biology of the Cell	6. 最初と最後の頁 ar126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E22-05-0161	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shak Caroline, Vuolo Laura, Uddin Borhan, Katoh Yohei, Brown Tom, Mukhopadhyay Aakash G., Heesom Kate, Roberts Anthony J., Stevenson Nicola, Nakayama Kazuhisa, Stephens David J.	4. 巻 136
2. 論文標題 Disease-associated mutations in WDR34 lead to diverse impacts on the assembly and function of dynein-2	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs.260073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.260073	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hiyamizu Shunya, Qiu Hantian, Vuolo Laura, Stevenson Nicola L., Shak Caroline, Heesom Kate J., Hamada Yuki, Tsurumi Yuta, Chiba Shuhei, Katoh Yohei, Stephens David J., Nakayama Kazuhisa	4. 巻 136
2. 論文標題 Multiple interactions of the dynein-2 complex with the IFT-B complex are required for effective intraflagellar transport	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs.260462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.260462	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishida Yamato, Kobayashi Takuya, Chiba Shuhei, Katoh Yohei, Nakayama Kazuhisa	4. 巻 30
2. 論文標題 Molecular basis of ciliary defects caused by compound heterozygous IFT144/WDR19 mutations found in cranioectodermal dysplasia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 213 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddab034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujisawa Sayaka, Qiu Hantian, Nozaki Shohei, Chiba Shuhei, Katoh Yohei, Nakayama Kazuhisa	4. 巻 10
2. 論文標題 ARL3 and ARL13B GTPases participate in distinct steps of INPP5E targeting to the ciliary membrane	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology Open	6. 最初と最後の頁 bio058843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/bio.058843	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Noguchi Tatsuro, Nakamura Kentaro, Satoda Yuuki, Katoh Yohei, Nakayama Kazuhisa	4. 巻 16
2. 論文標題 CCRK/CDK20 regulates ciliary retrograde protein trafficking via interacting with BROM1/TBC1D32	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0258497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0258497	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Qiu Hantian, Tsurumi Yuta, Katoh Yohei, Nakayama Kazuhisa	4. 巻 12
2. 論文標題 Combinations of deletion and missense variations of the dynein-2 DYNC2L1 subunit found in skeletal ciliopathies cause ciliary defects	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-03950-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zhou Zhuang, Qiu Hantian, Castro-Araya Rainer-Francisco, Takei Ryota, Nakayama Kazuhisa, Katoh Yohei	4. 巻 31
2. 論文標題 Impaired cooperation between IFT74/BBS22-IFT81 and IFT25-IFT27/BBS19 causes Bardet-Biedl syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1681-1693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddab354	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Hiroki, Takatsu Hiroyuki, Hamamoto Asuka, Takayama Masahiro, Nakabuchi Riki, Muranaka Yumeka, Yagi Tsukasa, Nakayama Kazuhisa, Shin Hye-Won	4. 巻 134
2. 論文標題 The interaction of ATP11C-b with ezrin contributes to its polarized localization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs258523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.258523	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakayama Kazuhisa, Katoh Yohei	4. 巻 55
2. 論文標題 Architecture of the IFT ciliary trafficking machinery and interplay between its components	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 179 ~ 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10409238.2020.1768206	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okazaki Misato, Kobayashi Takuya, Chiba Shuhei, Takei Ryota, Liang Luxiaoxue, Nakayama Kazuhisa, Katoh Yohei	4. 巻 31
2. 論文標題 Formation of the B9-domain protein complex MKS1-B9D2-B9D1 is essential as a diffusion barrier for ciliary membrane proteins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Biology of the Cell	6. 最初と最後の頁 2259 ~ 2268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E20-03-0208	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katoh Yohei, Chiba Shuhei, Nakayama Kazuhisa	4. 巻 31
2. 論文標題 Practical method for superresolution imaging of primary cilia and centrioles by expansion microscopy using an amplibody for fluorescence signal amplification	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Biology of the Cell	6. 最初と最後の頁 2195 ~ 2206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E20-04-0250	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Kentaro, Noguchi Tatsuro, Takahara Mariko, Omori Yoshihiro, Furukawa Takahisa, Katoh Yohei, Nakayama Kazuhisa	4. 巻 295
2. 論文標題 Anterograde trafficking of ciliary MAP kinase?like ICK/CILK1 by the intraflagellar transport machinery is required for intraciliary retrograde protein trafficking	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 13363 ~ 13376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.014142	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Takuya, Ishida Yamato, Hirano Tomoaki, Katoh Yohei, Nakayama Kazuhisa	4. 巻 32
2. 論文標題 Cooperation of the IFT-A complex with the IFT-B complex is required for ciliary retrograde protein trafficking and GPCR import	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Biology of the Cell	6. 最初と最後の頁 45 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E20-08-0556	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okamoto Sayuri, Naito Tomoki, Shigetomi Ryo, Kosugi Yusuke, Nakayama Kazuhisa, Takatsu Hiroyuki, Shin Hye-Won	4. 巻 31
2. 論文標題 The N- or C-terminal cytoplasmic regions of P4-ATPases determine their cellular localization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Biology of the Cell	6. 最初と最後の頁 2115 ~ 2124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E20-04-0225	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takayama Masahiro, Takatsu Hiroyuki, Hamamoto Asuka, Inoue Hiroki, Naito Tomoki, Nakayama Kazuhisa, Shin Hye-Won	4. 巻 132
2. 論文標題 The cytoplasmic C-terminal region of the ATP11C variant determines its localization at the polarized plasma membrane	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs231720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.231720	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nozaki Shohei, Castro Araya Rainer Francisco, Katoh Yohei, Nakayama Kazuhisa	4. 巻 8
2. 論文標題 Requirement of IFT-B-BBSome complex interaction in export of GPR161 from cilia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biology Open	6. 最初と最後の頁 bio043786
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/bio.043786	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tone Takuya, Nakayama Kazuhisa, Takatsu Hiroyuki, Shin Hye Won	4. 巻 594
2. 論文標題 ATPase reaction cycle of P4 ATPases affects their transport from the endoplasmic reticulum	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 412 ~ 423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13629	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kita Natsuki, Hamamoto Asuka, Gowda Siddabasave Gowda B., Takatsu Hiroyuki, Nakayama Kazuhisa, Arita Makoto, Hui Shu-Ping, Shin Hye-Won	4. 巻 65
2. 論文標題 Glucosylceramide flippases contribute to cellular glucosylceramide homeostasis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Lipid Research	6. 最初と最後の頁 100508 ~ 100508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jlir.2024.100508	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hamamoto Asuka, Kita Natsuki, B. Gowda Siddabasave Gowda, Takatsu Hiroyuki, Nakayama Kazuhisa, Arita Makoto, Hui Shu-Ping, Shin Hye-Won	4. 巻 49
2. 論文標題 Lysosomal membrane integrity in fibroblasts derived from patients with Gaucher disease	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cell Structure and Function	6. 最初と最後の頁 1 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.23066	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiyamizu Shunya, Qiu Hantian, Tsurumi Yuta, Hamada Yuki, Katoh Yohei, Nakayama Kazuhisa	4. 巻 12
2. 論文標題 Dynein-2-driven intraciliary retrograde trafficking indirectly requires multiple interactions of IFT54 in the IFT-B complex with the dynein-2 complex	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biology Open	6. 最初と最後の頁 bio059976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/bio.059976	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujii Taiju, Liang Luxiaoxue, Nakayama Kazuhisa, Katoh Yohei	4. 巻 33
2. 論文標題 Defects in diffusion barrier function of ciliary transition zone caused by ciliopathy variations of TMEM218	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 ddae083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddae083	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tasaki Koshi, Zhou Zhuang, Ishida Yamato, Katoh Yohei, Nakayama Kazuhisa	4. 巻 32
2. 論文標題 Compound heterozygous IFT81 variations in a skeletal ciliopathy patient cause Bardet-Biedl syndrome-like ciliary defects	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 2887 ~ 2900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddad112	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計51件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 里田裕紀、野口達郎、藤居大樹、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 CCRK/CDK20、BROM1/TBC1D32、FAM149B1/JBTS36の共役による繊毛内タンパク質輸送の調節
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 周 壮、邱 瀚田、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 バルデー・ビードル症候群の原因となるIFT74-IFT81とIFT25-IFT27の間の共役異常
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石田大和、田崎晃司、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 IFT52の変異に起因する骨格形成不全を伴う繊毛病の分子基盤
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 冷水竣哉、邱 瀚田、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 織毛内逆行輸送モーターのダイニン2複合体はIFT-B複合体との相互作用によって順行輸送される
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村井理人、藤居大樹、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 BBS21/C80RF37の変異に起因するバルデー・ピードル症候群 (BBS) 発症の分子基盤
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 周 壮、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 CEP19-RABL2-IFT-B による織毛GPCRのBBSome依存的な織毛外排出の制御機構
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田崎晃司、石田大和、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 IFT-B複合体サブユニットIFT81の変異に起因する織毛病の分子基盤
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakayama, K.
2. 発表標題 Interactions of anterograde IFT cargoes with the IFT-B complex underlying ciliary functions
3. 学会等名 CSH Asia, Cilia & Centrosomes (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ishida, Y., Katoh, Y. & Nakayama, K.
2. 発表標題 Molecular basis of skeletal ciliopathies caused by mutations in components of the IFT machinery
3. 学会等名 CSH Asia, Cilia & Centrosomes (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Katoh, Y., Zhou, Z. & Nakayama, K.
2. 発表標題 Molecular basis of Bardet-Biedl syndrome caused by defects in the intraflagellar transport complex IFT-B
3. 学会等名 CSH Asia, Cilia & Centrosomes (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤澤さやか、邱 瀚田、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 PIホスファターゼINPP5Eの繊毛膜局在におけるARL13BとARL3の役割
3. 学会等名 第67回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中山和久
2. 発表標題 「Furin」から「膜交通」を経て「繊毛内タンパク質輸送」の研究へ：低分子量GTPaseによるナビゲーション
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 里田裕紀、野口達郎、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 CCRK/CDK20とBROMI/TBC1D32との相互作用による繊毛内タンパク質輸送の調節
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石田大和、古林拓也、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 IFT144/WDR19の複合ヘテロ接合性変異に起因する繊毛病の分子基盤
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 周 壮、邱 瀚田、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 IFT-B繊毛内タンパク質輸送複合体のサブユニットの変異に起因する繊毛病バルデー・ピードル症候群（BBS）発症の分子基盤
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 里田裕紀、野口達郎、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 織毛内タンパク質輸送調節におけるCCRK/CDK20とBROMI/TBC1D32の役割
3. 学会等名 第20回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィオーラム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石田大和、古林拓也、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 IFT-A複合体サブユニットIFT144の複合ヘテロ接合性変異に起因する織毛病の分子基盤
3. 学会等名 第20回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィオーラム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 邱 瀚田、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 ダイニン2 複合体中間軽鎖DYNC2LI1 の織毛病変異に起因する織毛内タンパク質輸送の異常の分子基盤
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 邱 瀚田、鶴見 侑大、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 DYNC2LI1の変異に起因する織毛病の分子基盤
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中山和久、加藤洋平、千葉秀平
2. 発表標題 繊毛形成と繊毛内タンパク質輸送の分子基盤
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 千葉秀平、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 超解像イメージングを駆使した一次繊毛トランジション・ゾーンの構築様式の解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤洋平、周 壮、中山和久
2. 発表標題 繊毛内タンパク質輸送装置と繊毛病発症の分子基盤
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 邱 瀚田、野崎梢平、藤澤さやか、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 INPP5Eの繊毛膜への局在メカニズムの解明
3. 学会等名 第72回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤洋平, 岡崎美聖, 千葉秀平, 中山和久
2. 発表標題 織毛膜タンパク質に対する拡散障壁を構成するB9ドメインタンパク質複合体の役割
3. 学会等名 第72回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石田大和, 古林拓也, 平野友章, 加藤洋平, 中山和久
2. 発表標題 IFT-A複合体サブユニットIFT144の変異に起因する織毛病の分子基盤
3. 学会等名 第72回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古林拓也, 平野友章, 加藤洋平, 中山和久
2. 発表標題 織毛内輸送におけるIFT-A複合体とIFT-B複体の相互作用の役割の解明
3. 学会等名 第72回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中山和久
2. 発表標題 メンブレントラフィック研究から織毛内タンパク質輸送研究へ：低分子量GTPaseに導かれて
3. 学会等名 第72回日本細胞生物学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石田大和、古林拓也、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 繊毛内タンパク質輸送複合体のサブユニットIFT144の変異に伴う繊毛病の分子基盤
3. 学会等名 第19回次世代を担う若手ファーマ・パイオフォーラム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村健太郎、野口達郎、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 繊毛先端に局在するMAPK様キナーゼICK/CILK1の繊毛内輸送機構と機能
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中山和久
2. 発表標題 繊毛病の分子基盤：タンパク質間相互作用とゲノム編集に基づく解析
3. 学会等名 第59回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 周 壮、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 繊毛内タンパク質輸送複合体IFT-Bの変異に起因する繊毛病バルデー・ピードル症候群（BBS）発症の分子基盤
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤洋平、千葉秀平、中山和久
2. 発表標題 膨張顕微鏡法 (Expansion microscopy) を用いた一次繊毛の超解像観察
3. 学会等名 第66回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鶴見侑大、加藤洋平、濱田勇輝、中山和久
2. 発表標題 ダイニン2 複合体中間鎖WDR34の繊毛内逆行輸送における役割
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会合同年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村健太郎、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 繊毛関連キナーICKの繊毛内輸送機構とその機能の解明
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会合同年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古林拓也、平野友章、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 IFT-A複合体とIFT-B複体の相互作用による繊毛内逆行輸送とGPCRの繊毛内移行の調節
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会合同年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katoh, Y., Kobayashi, T., Hirano, T. & Nakayama, K.
2. 発表標題 IFT-A - IFT-B interaction is required for ciliary retrograde trafficking and ciliary GPCR import
3. 学会等名 FASEB Science Research Conference, The Biology of Cilia and Flagella (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakayama, K. & Katoh, Y.
2. 発表標題 Molecular basis for protein trafficking within cilia and ciliopathies revealed by the visible immunoprecipitation (VIP) assay and CRISPR/Cas9 system
3. 学会等名 2019 Annual Meeting of the German Pharmaceutical Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤澤さやか、野崎梢平、邱 瀚田、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 ホスホイノシチド5-ホスファターゼINPP5Eの繊毛膜局在機構
3. 学会等名 第18回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村健太郎、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 繊毛関連MAPK様キナーゼICKの繊毛内輸送機構とその役割
3. 学会等名 第18回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口達郎, 中村健太郎, 加藤洋平, 中山和久
2. 発表標題 繊毛関連キナーゼCCRKの繊毛形成および繊毛機能の制御における役割
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡崎美聖, 加藤洋平, 中山和久
2. 発表標題 一次繊毛トランジション・ゾーンを構成するB9ドメインタンパク質複合体の役割
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤居大樹, 加藤洋平, 中山和久
2. 発表標題 繊毛トランジション・ゾーンの構成膜タンパク質TMEM218の変異に起因する繊毛病の分子基盤
3. 学会等名 第69回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田崎晃司, 石田大和, 加藤 平, 中山和久
2. 発表標題 骨格繊毛病の原因となるIFT81の複合ヘテロ接合性変異はBardet-Biedl症候群様の繊毛の異常を引き起こす
3. 学会等名 第75回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤洋平、里田裕紀、田崎晃司、千葉秀平、中山和久
2. 発表標題 膨張顕微鏡法による一次繊毛の超解像イメージング：ProExMとU-ExMの比較および抗体適用性の評価
3. 学会等名 第75回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石田大和、高橋優利、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 転写因子Gli1/Gli2/Gli3の繊毛先端への輸送の分子機構と役割
3. 学会等名 第75回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村井理人、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 繊毛GPCRの繊毛外排出における -アレスチンの役割の解明
3. 学会等名 第22回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山崎慎悟、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 繊毛病（メッケル症候群）で見られるTXNDC15の変異に起因する一次繊毛の機能異常
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村井理人、阿曾伸哉、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 繊毛GPCRの繊毛外への排出における -アレステンの役割
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田崎晃司、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 ヒト一次繊毛の基部におけるIFT装置組立ての分子機構
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋優利、石田大和、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 ヘッジホッグシグナル転写因子GLIが繊毛先端に輸送される分子機構
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤居大樹、加藤洋平、中山和久
2. 発表標題 繊毛トランジション・ゾーンの構成膜貫通タンパク質TMEM218の変異に起因する繊毛病発症の分子基盤
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	申 惠媛 (Shin Hye-Won) (10345598)	京都大学・薬学研究科・准教授 (14301)	
研究分担者	加藤 洋平 (Katoh Yohei) (90568172)	京都大学・薬学研究科・講師 (14301)	
研究分担者	原田 彰宏 (Harada Akihiro) (40251441)	大阪大学・大学院医学系研究科・教授 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
英国	University of Bristol		