

古くて新しいオルガネラ, 「繊毛」研究の広がり

大森 義裕

細胞表面に生える毛状の構造には2種類あり, 微小管の軸を持つものを繊毛と呼び, アクチンの軸を持つものを, 絨毛(じゅうもう)と呼ぶ。精子の尾部や, 気道上皮に生えているものは繊毛であり, 中学生の時に習った腸管上皮に生えているものは絨毛である。同じく中学生で習った単細胞生物ミドリムシの鞭毛も繊毛の一種である。細胞表面に突き出したオルガネラである繊毛の役割は二つあり, 一つは動くことで細胞の足や腕としての役割を果たすこと, もう一つは, 繊毛が細胞外的情報をキャッチするセンサーとなって働くことである(図1)^{1,2)}。

すべての繊毛が動くわけではないが, 精子や気道上皮の繊毛はダイニンモーターが繊毛内部に整然と配列しており, これらが動力として機能している。一方, 匂いを感知している鼻の嗅細胞の繊毛は, 動力はもたないが, 繊毛表面に嗅覚レセプターを局在させ, 空気中の匂い物質を感知するセンサーとして働いている。

繊毛は, 特徴的な構造や動きが光学顕微鏡で簡単に観察できることから古くから研究されてきた。鞭毛虫であるクラミドモナスは, 鞭毛を使って泳ぎ, 交尾を行う。細胞が分裂するときには, 鞭毛を退縮させ, 分裂後には鞭毛を再び伸ばす。これらの鞭毛の機能やその形成過程は, 古くから研究の対象となってきた。クラミドモナスにとって鞭毛は, 手足の役割と感覚器の役割を同時に持つ必須のオルガネラである。

電子顕微鏡で繊毛の断面を観察すると9つの微小管の束が繊毛の膜に沿って整然と配列している像が見える。この特徴的な構造は, 電子顕微鏡を使った研究が盛んになった1960-80年代に, さまざまな生物のあらゆる組織において観察された。これらの研究から, 9つの微小管の束の内側に2束の微小管が存在するもの(9+2構造)と存在しないもの(9+0構造)が存在し, さらにダイニンモーターが配置しているものと配置していないものがあるなどのバリエーションがあることがわかってきた。

このように形態観察や構造解析を中心に古くから行われてきた繊毛研究だが, ここ10年ほどで, 繊毛の異常が,

予想外の疾患と関連することが明らかとなり, 新たな盛り上がりを見せている¹⁾。近年の研究により, 動力をもつオルガネラとしての繊毛の機能だけでなく, センサーとしての繊毛の機能が多くの組織で明らかになってきた。これまでも繊毛の異常が, 精子の運動能の欠陥による不妊や, 臓器非対称性の異常, 嗅覚障害を引き起こすことは知られていたが, 新たに, 繊毛機能の欠損が, 嚢胞腎という一群の腎疾患や, 網膜の神経変性による視覚障害を引き起こすことが明らかになってきた^{3,4)}。加えて, 繊毛異常は脳機能にも異常をきたし, 摂食量の増加による肥満・糖尿病を発症することも明らかとなった。これらの臓器において繊毛は, 細胞のセンサーとして機能していることが明らかとなっている。たとえば, 腎臓では, 尿の流量センサー分子が繊毛に局在し機能しており, その破綻が腎障害を引き起こす。また, 脳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が繊毛に局在していることがわかってきており, 脳の高次機能とも関連する可能性が考えられる。網膜では, 光センサー分子であるオプシンが, 光センサー感覚神経細胞として知られる視細胞上の繊毛から発達した小器官である視細胞外節に蓄積して光を感知することができる。これまでに繊毛の形成に重要なはたらきを示す遺伝子は数十個以上報告されており, これらが構成する分子メカニズムの全体像も明らかになりつつある。これらのシステムの一部に変異が加わると, 繊毛異常による遺伝性疾患を発症することになる。関係する遺伝子の数が多いだけに発見される疾患数は増加の一途をたどっている。これらの繊毛異常を原因とする一群の疾患は“ciliopathy”(繊毛関連疾患)と名づけられ, 統合的に研究が進められている^{2,4)}。

繊毛形成に関わる遺伝子にはクラミドモナスからヒトまで進化的に保存されているものも多く, これらについてはクラミドモナスや線虫などのシンプルなモデル生物を用いて研究が進められ, 多くの知見が蓄積されてきた。しかし, 魚類や哺乳類などの脊椎動物では組織特異的な機能をもつ繊毛が多く存在することから, 今後はゼブラフィッシュやマウスなどのより高度なモデル動物を用いた研究が一層重要になると考えられる。同時に, 次世代シーケンサーの普及で患者ゲノムの解析からヒトの繊毛関連遺伝子変異と疾病との関連の解明も盛んになると予想される。このように, 古くから蓄積されてきた繊毛研究を礎として, 最新の解析技術を使った新たな“ciliopathy”研究の進展が期待される。

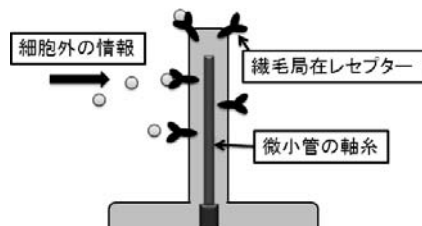


図1. 繊毛の構造。微小管を軸とする繊毛は, 細胞の動力としての機能をもつだけでなく, さまざまなレセプターを表面に局在させセンサーとして働いている。ヒトにおいて繊毛機能の異常は, 腎障害, 視覚障害, 肥満・糖尿病, 不妊などの疾患を引き起こすことが明らかになってきた。

- 1) 武田洋行: 細胞工学, **28**, 998 (2009).
- 2) Gerdes, J. M. *et al.*: *Cell*, **137**, 32 (2009).
- 3) 加藤君子ら: 実験医学, **29**, 514 (2011).
- 4) Hildebrandt, F. *et al.*: *N. Engl. J. Med.*, **364**, 1533 (2011).