

140 神経細胞の繊毛異常が引き起こす繊毛病の発症機構解明

茶屋 太郎

繊毛は細胞外からのシグナルを受け取る情報入力装置として機能し、ヒトにおける繊毛の形成・機能障害は発生や恒常性維持の異常に起因する「繊毛病」と呼ばれる多様な疾患を引き起こすことが知られている。本研究課題では、「繊毛病」のうち肥満の発症メカニズムの解明を目的とした。

培養細胞を用いた嗅覚受容体を除く 138 個の G 蛋白質共役型受容体 (GPCR) の繊毛局在解析スクリーニングにより、そのリガンドが摂食行動に関わるプロラクチン放出ホルモン受容体 (PRLHR)、ニューロペプチド FF 受容体 1 (NPFFR1)、ニューロメジン U 受容体 1 (NMUR1)、ニューロペプチド Y2 受容体 (NPY2R) が繊毛に局在することを見出した。次に Npy2r 発現細胞において Cre リコンビナーゼを発現する BAC-Npy2r-Cre トランスジェニックマウスと、繊毛内輸送構成因子 Ift80 を Cre 依存的に欠損させることができる Ift80 flox マウスを掛け合わせた。このマウスでは Npy2r の繊毛への局在化が減少しており、体重の増加が認められた。

これらの結果より、Npy2r 陽性の繊毛は体重コントロールに重要な役割を担うことが示唆された。本研究により、繊毛の形成・機能異常による肥満の分子メカニズムの解明が進んだ。

Ift80 flox/flox; Npy2r-Cre⁺ (CKO) マウスの表現型解析

- (A) Ift80 CKO マウスの視床下部弓状核では Npy2r 陽性繊毛の数が減少している (矢頭)。
- (B) Ift80 CKO マウスでは体重増加が認められる。

