

|                                      |       |
|--------------------------------------|-------|
| 124 <b>繊毛内タンパク質輸送と繊毛病の分子メカニズムの解明</b> | 加藤 洋平 |
|--------------------------------------|-------|

**【目的】** 一次繊毛は細胞のアンテナとして機能するオルガネラであり、その異常は多様な重篤症状を呈する繊毛病を引き起こす。一次繊毛の形成や機能の維持には繊毛内タンパク質輸送 (Intraflagellar transport: IFT) が基盤となっている。本研究では、IFT-A 複合体のサブユニットの1つである IFT122 に着目し、IFT122 の繊毛内タンパク質輸送における機能を解明すること、および、IFT122 の変異が繊毛病の一種である頭蓋外胚葉異形成 (Cranioectodermal dysplasia: CED) を引き起こすメカニズムを解明することの2つを目的として研究を行った。

**【方法】** Visible immunoprecipitation (VIP) アッセイを用いて、IFT122 と IFT-A サブユニットの相互作用を解析した。CRISPR/Cas9 システムを用いて、IFT122 ノックアウト (KO) 細胞を樹立し、その表現型解析を行った。CED の原因となるアミノ酸変異を導入した IFT122 変異体を用いて相互作用解析とレスキュー実験による表現型解析を行なった。

**【結果】** IFT122 は IFT-A 複合体のコア・サブ複合体とペリフェラル・サブ複合体をつなぐというハブとしての役割を果たしていることを分子レベルと細胞レベルで解明した。IFT-A 複合体のサブユニットである IFT139 や IFT144 の KO 細胞では、繊毛長は短くなるものの繊毛は形成できるのに対して、IFT122-KO 細胞では繊毛がほとんど形成されないことから、繊毛形成において IFT122 が極めて重要であることが示唆された。

一方、CED 型 IFT122 変異体は他の IFT-A サブユニットとの相互作用が消失または減弱することにより、IFT-A 複合体を正常に形成できなくなった。その結果、繊毛内の逆行輸送が異常になり、CED の発症につながると考えられる。

IFT-A 複合体の相互作用マップ

