

【目的】 繊毛は細胞の表面に突出した微小管を軸とした細胞小器官であり、生物の発生や恒常性維持に重要な役割を担っている。ヒトにおける繊毛の機能不全は、水頭症、網膜色素変性症、嚢胞腎、肥満、糖尿病、不妊、内臓逆位、難聴、多指症、短肢症などの症状が見られる「繊毛病」と呼ばれる一群の疾患を引き起こす。しかし、繊毛病の根本的な治療法はまだ確立されておらず、繊毛病の発症・病態メカニズムについてもまだ不明な点が多く残っている。私たちは以前、互いに相同性の高いセリンスレオニンキナーゼである *Intestinal cell kinase (Ick)* と *Male germ cell-associated kinase (Mak)* が、繊毛内タンパク質輸送と繊毛の長さを制御することを明らかにした。ヒト *ICK* 遺伝子のミスセンス変異は、致死となる繊毛病の原因であることが報告されている。また、ヒト *MAK* 遺伝子の変異は網膜色素変性症の原因となることが知られている。

【方法】 繊毛病の分子病態メカニズムを明らかにするため、*Ick* と相互作用する分子を酵母ツーハイブリッド法により探索し候補因子を得て、免疫沈降法によって *Ick* や *Mak* との結合部位を同定した。結合部位を欠損するマウスを CRISPR/Cas9 法を用いたノックインにより作製し、網膜における組織学的解析を行った。

【結果】 *Ick* と相互作用する分子をスクリーニングにより探索し、繊毛病原因遺伝子として知られる *Serologically defined colon cancer antigen 8 (Sdccag8)* を候補因子として同定した。免疫沈降法によって、*Ick* と *Mak* は *Sdccag8* の C 末端領域 (*Sdccag8*-C) と相互作用することが明らかとなった。ヒト *SDCCAG8* の C 末端領域を欠損させると考えられる短縮型変異が、網膜の変性などの様々な臓器の異常と関連すると報告されていることを踏まえ、私たちは、*in vivo* における *Sdccag8*-C の役割を明らかにするために、ゲノム編集を用いて *Sdccag8*-C が欠失するように終止コドンでノックインした *Sdccag8* 部分欠失 (*Sdccag8*^{ΔC/ΔC}) マウスを作製した。*Sdccag8*^{ΔC/ΔC} マウスを解析したところ、*Sdccag8*^{ΔC/ΔC} マウスは、繊毛病で見られる表現型の 1 つである網膜変性を示した。また、*Sdccag8*^{ΔC/ΔC} マウスの表現型は、*Ick* 欠損マウスや *Mak* 欠損マウスの表現型と一部類似していた。以上の結果から、*Sdccag8*-C は繊毛形成に必要であること、*Sdccag8* は *Ick*、*Mak* と機能的に相互作用していることが示唆された。本研究により、繊毛病原因タンパク質の相互作用ネットワークと繊毛病の病態メカニズムの一端が解明されたと考えられる。

Sdccag8^{ΔC/ΔC}マウスの作製と網膜における表現型解析

