



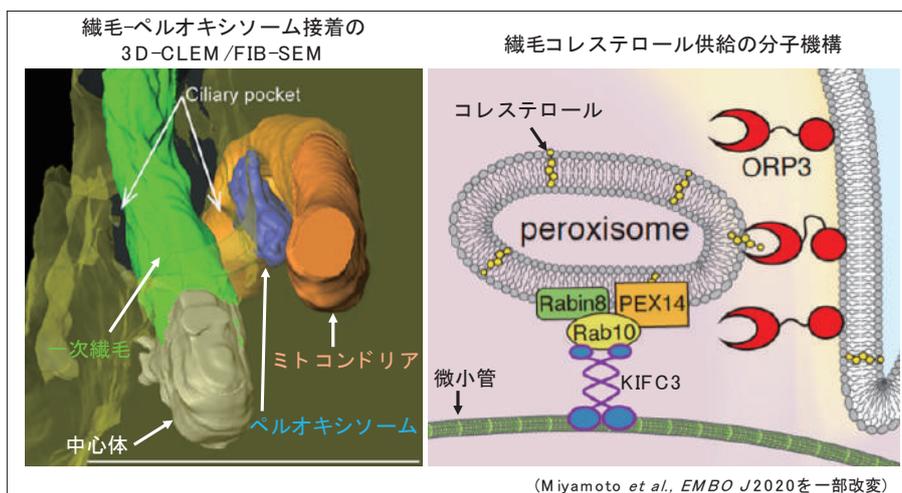
## ペルオキシソーム形成不全症から紐解く一次繊毛へのコレステロール供給機構

宮本 達雄 原爆放射線医学研究所 放射線ゲノム疾患研究分野 准教授

ヒト細胞の表面には、一次繊毛と呼ばれる微小管性の突起構造が発達しています。一次繊毛は、気道や卵管など特定の組織に発達して自律的に運動する動繊毛と異なり、全身性に観察される非運動性の構造です。一次繊毛を包む細胞膜（繊毛膜）には、多様な細胞外シグナルに対する受容体が集積しており、一次繊毛は細胞の「感覚器官」として機能します。

今回、私たちは、細胞内小器官ペルオキシソームの形成不全症であるZellweger症候群が、多発性嚢胞腎や網膜色素変性症に特徴づけられる繊毛病を合併することに着想を得て、ペルオキシソームが一次繊毛へコレステロールを供給する新たな機能をもつことを見出しました。本研究成果は、「The EMBO Journal」誌に掲載されましたので、報告させていただきます。

繊毛膜は、他の細胞膜領域に比べてコレステロールが豊富に含まれています。コレステロールは、細胞膜の流動性の低下を介したシグナル伝達制御を担うことによって、一次繊毛の「感覚器官」としての機能を支えています。しかし、どのようにしてコレステロールが一次繊毛に供給されるか？については不明でした。まず、私たちは、Zellweger症候群患者細胞は、健常者細胞に比べて、繊毛コレステロール量が低下しており、コレステロールの補充によって、一次繊毛を起点としたシグナル伝達障害が回復することを実証しました。次に、理化学研究所—広島大学共同研究拠点の岩根 敦子博士との共同研究において、3次元—光・電子相関顕微鏡/集束イオンビーム・走査電子顕微鏡などを駆使して、ペルオキシソームが微小管上を運動して一次繊毛の根元で、動的なオルガネラ間接着を形成することを明らかにしました（図）。さらに、私たちが以前整備した高効率な遺伝子ターゲティング法を活用して、ペルオキシソームによる繊毛へのコレステロール供給を担う分子群を同定しました（図）。



一次繊毛には、市販医薬品の作用点の50%以上を占めるとされるGタンパク質共役型受容体の多くが集積することが知られています。本研究成果は、稀少な繊毛病だけでなく、「がん」をはじめとする患者数の多い他の疾患に対する新たな治療標的となることが期待されます。

### 【論文情報】

雑誌名：The EMBO Journal

論文タイトル：Insufficiency of ciliary cholesterol in hereditary Zellweger syndrome

著者名：Miyamoto T, Hosoba K, Itabashi T, Iwane AH, Akutsu SN, Ochiai H, Saito Y, Yamamoto T, Matsuura S.

DOI番号：10.15252/embj.2019103499.