



ヒト遺伝性多発性腎嚢胞症の背景となる分子機構を解明

研究成果のポイント

- ・細胞死制御の要のセリンスレオニンキナーゼ AKT が、細胞における繊毛（シリア）基部における働きを明らかにし、ヒト遺伝性多発性腎嚢胞症の分子機構を明らかにした。

研究成果の概要

細胞死制御の要のセリンスレオニンキナーゼ AKT が、細胞における繊毛（シリア）基部で、ヒト遺伝性多発性腎嚢胞症（nephronophthisis type II, NPHP2）の原因遺伝子蛋白 Inversin とリン酸化依存的に結合し、1 次繊毛の発達に寄与しており、ヒト遺伝性多発性腎嚢胞症の病態発現に重要な働きをしていることを明らかにしました。

論文発表の概要

研究論文名：Phosphorylation-dependent Akt-Inversin interaction at the basal body of primary cilia（1 次繊毛基部において Akt は Inversin とリン酸化依存的に結合する）

著者：水津 太，平田徳幸，木村光輝，枝村達磨，田中 務，石垣聡子，Thoria Donia，野口寛子，岩永俊彦，野口昌幸（北海道大学遺伝子病制御研究所）

公表雑誌：The EMBO Journal

公表日：ドイツ時間 2016 年 5 月 23 日（月）（オンライン公開）

DOI: 10.15252/embj.201593003

研究成果の概要

(背景)

1次繊毛は哺乳動物の多くの細胞において、細胞周期のG0期に特異的に出現する細胞膜から突出する糸状のセンサーで、その機能は十分に解析されてはいないものの、様々な生体の発達に重要な働きをすることが知られています。1次繊毛の機能異常はciliopathy（繊毛病）として知られ、ヒト多発性腎嚢胞、内臓逆位、癌など様々なヒト疾病の原因となります。これまで、細胞死制御の要のセリンスレオニンキナーゼAKTの1次繊毛における働きは知られていませんでした。野口教授らの研究グループは、Yeast two hybrid法によるAKT結合因子検索により、セリンスレオニンキナーゼAKTが、Inversinという1次繊毛に存在するもののその機能解析の十分でない分子と結合することを見つけました。Inversinの遺伝子変異は、小児において重篤な腎不全をきたす遺伝性多発性腎嚢胞症の原因遺伝子として知られていますが、その病態発現に至る分子機構は明らかではありませんでした。

(研究手法と主な成果)

研究グループは、セリンスレオニンキナーゼAKTがInversinの864~866のセリン残基のリン酸化依存的に1次繊毛基部で結合することを示しました。機能的には、リン酸化依存的なAkt-Inversinの結合は細胞の増殖のみならず、1次繊毛（シリア）の伸長に重要です。さらに、ヒト遺伝性多発性腎嚢胞症で見られるInversin遺伝子変異やAKTリン酸化欠損型のInversin蛋白の変異は、シリアの伸長を障害、シリアから伝達されることが知られているWntシグナル伝達を変容すること、細胞分裂軸のズレをきたすことを明らかにしました。その結果、3次元培養で、腺腔形成の異常をきたし、ヒト遺伝性多発性腎嚢胞症の病態発現に重要な働きをしていることを明らかにしました。

(今後への期待)

これまでその病態発症に至る分子機構は明らかではなかった小児において、重篤な腎不全をきたすヒト遺伝性多発性腎嚢胞症の治療法開発への重要な布石を得ました。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学遺伝子病制御研究所 教授 野口 昌幸（のぐち まさゆき）
TEL：011-706-5070 FAX：011-706-7826 E-mail：m_noguch@igm.hokudai.ac.jp
ホームページ：http://www.igm.hokudai.ac.jp/hu_ifgm_cb/index.html