運動線毛と一次線毛

萩 原 治 夫¹

1. はじめに

線毛は、細胞表面の細長い突起で、運動線毛 (motile cilia) と一次線毛 (primary cilia) の2種類に分類される (図1)。線毛細胞は、百数十本の運動線毛をもった細胞で、気道上皮や生殖器系の上皮に見られる。線毛運動により、気道では異物が除去され、女性生殖器では卵子が子宮に向かって輸送される。

線毛は基底小体から伸長する。基底小体は、中心子と同じ構造をしているので、線毛細胞でなくても、中心子から線毛が形成されることがある。これが一次線毛である。一次線毛は、運動能がないと考えられ、長い間注目されることがなかったが、近年その重要な役割が明らかになってきた。運動線毛と一次線毛の形態学、一次線毛の機能、線毛発生とその異常について、私自身の研究も含めて紹介する。

図1 ヒト卵管上皮の走査型電子顕微鏡写真。＊印は、線毛細胞の運動線毛である。矢印は、分泌細胞の一次線毛で、細胞から線毛が一本だけ伸長している。

2. 運動線毛と一次線毛の形態学的解析

線毛の内部では、微小管が規則正しく配列してアクソネームを形成している。運動線毛のアクソネームは、2本の中心微小管と、9個の2つ組の周辺微小管から構成され、これを9+2配列という。周辺微小管には、ATPase活性を持つダイニン腕が付属し、線毛運動に関与している。一方、一次線毛のアクソネームは、9+0配列で中心微小管を欠き、胎児のノード (発生初期の胚の中央表面にできる浅い窪み) に見られるものをのぞいて、ダイニン腕も無い。

細胞には、中心子がペアで存在し、それぞれ母中心子、娘中心子という。細胞分裂時に、2個の中心子は複製されて4個になるが、もともとあった方が母中心子で、新しくできた方が娘中心子である。母中心子と娘中心子の周囲物質の分子構成には著しい違いがあり、¹ 一次線毛は、母中心子から伸長する。

3. 一次線毛の機能

最近、一次線毛についての2つの大きな発見があった。ひとつは、胎児のノードに出現する一次線毛は、ダイニン腕を有し渦状の回転運動を行い、ノード内の分子の濃

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科器官代謝制御学講座生体構造解析学分野

平成19年11月29日 受付

論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科器官代謝制御学講座生体構造解析学分野
萩原治夫

度に左右差を生じさせて体の左右軸の形成に関与していることである。² Kartagener 症候群では、ダイニンの異常により、ノードの一次線毛の運動が障害される。このために左右軸の形成が正常に起こらず、内臓逆位を生じる。もう一つの発見は、腎臓の尿細管上皮の一次線毛は、尿細管中の原尿の流れを感知するセンサーとして働き、細胞内のシグナル伝達に密接に関係して腎臓の形態形成に関与していることである。³ 尿細管上皮の一次線毛にはポリシスティン分子が存在し、ポリシスティンの遺伝子異常により一次線毛の形成不全が起こり、多発性嚢胞腎が発症することが明らかになっている。

一次線毛は、尿細管や胎児のノード以外にも、様々な器官の多種類の細胞に出現する。胎児のノードや尿細管の一次線毛が重要な働きをしていることが明らかとなり、これら以外の細胞の一次線毛の働きも注目されるようになった。軟骨細胞の一次線毛は、基質の圧を感じ取って軟骨形成に関係していると考えられ、膵臓外分泌部の分泌細胞の一次線毛は、分泌顆粒の放出に関与していると考えられている。私は、線維芽細胞における一次線毛の機能的意義についての研究を進めている。細胞にとって無意味な構造はない。今後、様々な細胞型における一次線毛の役割が解明されることだろう。

4. 線毛発生とその異常

線毛を伸長した基底小体には、付属構造が付随している。線毛、基底小体、基底小体付属構造の3者をまとめて、線毛装置という。線毛装置の形成を線毛発生(ciliogenesis)といい、1. 中心子の複製、2. 複製中心子の移動による基底小体の形成、3. 線毛の伸長、4. 基底小体付属構造の形成、という4段階からなる。線毛発生、特に基底小体付属構造の構築機構について解析し、線毛発生に特異的な構造を新たに発見した。⁴

線毛の異常には、線毛運動機能不全症候群 (immotile cilia syndrome) のように、遺伝子異常による一次性の異常と、複合線毛のように、炎症などが原因となる二次性

の異常がある。ヒトの線毛発生についての解析により、各段階における線毛発生の障害が二次性の線毛異常と密接に関係していることを明らかにした。⁴

5. おわりに

基底小体に付属する構造の一つに、根小毛がある。根小毛は、基底小体から核にむかって伸びる細線維の束で、周期性の横紋をもち、基底小体を細胞先端部につなぎとめる働きをしている。⁵ 根小毛の構成分子として、数年前にルートレチンが同定されたが、基底小体付属構造の構成分子や形成機構については多くの点が未解明である。現在、根小毛を認識する抗体などを利用して、根小毛形成の分子構築について研究を進めている。線毛細胞への分化を誘導・制御している分子機構の解明により、将来的に、線毛や細胞の運動の異常が原因となる疾患の予防・治療法の開発にも寄与したいと考えている。

6. 文 献

1. Hagiwara H, Tajika Y, Matsuzaki T, Suzuki T, Aoki T, Takata K. Localization of Golgi 58K protein (formiminotransferase cyclodeaminase) to the centrosome. *Histochem Cell Biol* 2006; 126: 251-259.
2. Buceta J, Ibañez M, Rasskin-Gutman D, Okada Y, Hirokawa N, Izpisua-Belmonte JC. Nodal Cilia Dynamics and the Specification of the Left/Right Axis in Early Vertebrate Embryo Development. *Biophysical Journal* 2005; 89: 2199-2209.
3. Nauli SM, Zhou J. Polycystins and mechanosensation in renal and nodal cilia. *Bioessays*. 2004; 26: 844-856.
4. Hagiwara H, Ohwada N, Takata K. Cell biology of normal and abnormal ciliogenesis in the ciliated epithelium. *Int Rev Cytol*. 2004; 234: 101-141.
5. Hagiwara H, Aoki T, Kano T, Ohwada N. Immunocytochemistry of the striated rootlets associated with solitary cilia in human oviductal secretory cells. *Histochem Cell Biol* 2000; 114: 205-212.