



Title	Lrrc6 is required for ciliary motility
Author(s)	浅井, 泰子
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/56105">https://hdl.handle.net/11094/56105</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

氏 名 ( 浅 井 泰 子 )	
論文題名	<i>Lrrc6</i> is required for ciliary motility ( <i>Lrrc6</i> は繊毛運動に必要である)
論文内容の要旨	
<p>Cilia are essential for moving extracellular fluids and for sensing extracellular signals. Defects of cilia result in several disorders known as ciliopathies in human. To better understand the ciliary functions as well as the cause of ciliopathies, we deleted the <i>Lrrc6</i> gene in the mouse, a gene whose mutant was shown to cause cystic kidney disease in the zebrafish. <i>Lrrc6</i><sup>-/-</sup> mice displayed aberrant left-right (LR) axis and hydrocephalus. Although the number and length of cilia in the node and trachea seemed normal, their motility was completely lost in <i>Lrrc6</i><sup>-/-</sup> mice. The 9+2 arrangement of microtubules remained normal in <i>Lrrc6</i><sup>-/-</sup> mice, but outer dynein arms (ODAs), the structure essential for the ciliary beating, were absent from cilia. ODAs are known to be assembled in the cytoplasm, transported to the basal body, and carried into the axoneme by intraflagellar transport (IFT). In the absence of <i>Lrrc6</i>, ODA proteins such as DNAH9 and DNAH5 remained in the cytoplasm and failed to be transported into ciliary axoneme. <i>Lrrc6</i> protein was localized in the cytoplasm and interacted with myosin heavy chain 10 (Myh10) and myosin heavy chain 11 (Myh11). Furthermore, Myh10 interacted with ift46 and intermediate chain 2 (IC2), one of the components of ODA. When myosin activity in the trachea was inhibited with ML-9, IC2 protein was not transported to axoneme, and ciliary motility was impaired. Taken together, my results suggest that <i>Lrrc6</i> is involved in transport of dynein arm through interacting with myosin.</p> <p>During the course of my study, I found a new subcellular structure in the trachea. It is an actin-based protrusion that temporarily appears during the ciliogenesis. <i>Lrrc6</i>, Myh10, IC2 and dynein arm assembly factor were all localized in the actin protrusion, but not in the basal body or ciliary axoneme. The actin protrusion might act as a subcellular compartment for assembly and/or transport of dynein arm complex.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

論文審査担当者	氏 名 ( 浅井 泰子 )			氏 名
	主査	(職)		
	副査	教授		濱田 博司
		教授		近藤 滋
		教授		八木 健

## 論文審査の結果の要旨

本博士論文では繊毛運動に必須の構造体であるダイニン腕が繊毛軸糸に運ばれる仕組みについて新しい知見を提供している。

Lrrc6ノックアウトマウスを作成し、8日胚ノード、気管、脳室、精子でみられる全ての運動性繊毛の運動がLrrc6ホモノックアウトマウスで消失している事を観察した。次に、繊毛運動に必須の構造体ダイニン腕が、Lrrc6ホモノックアウトマウス繊毛軸糸では欠損しており、その結果、繊毛不動が生じる事を明らかにした。さらにLrrc6結合蛋白質の網羅的な解析からMyosinスーパーファミリーのMyosin10, Myosin11と結合する事、またMyosin10がダイニン腕の一つであるDNAIC2と結合する事も見いだした。Myosinシグナル経路の阻害剤の一つであるML-9を処理すると、気管繊毛の運動性が無くなり、DNAIC2の染色が繊毛軸糸でみられないなどLrrc6ホモノックアウトマウスと同様の結果が観察された。以上より、DNAIC2はLrrc6を介し、Myosinを用いて繊毛軸糸へと運搬される事が明らかになった。

以上の結果は、当該分野の進展に重要な知見をもたらすと評価することができる。また、審査委員の質問にも的確に答え、申請者が本研究の意義や遂行について深く理解し、主体的にかかわり、研究者としても十分なレベルに達していることも明らかであった。

以上より、申請者浅井泰子は、博士の学位に値するものと認める。