OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Differential requirement of Cfap53 for ciliary motility in 9+0 and 9+2 motile cilia
Author(s)	Twan, Wang Kyaw
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76634
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Form 3

Abstract of Thesis

Name （WANG KYAW TWAN）	
Title	Differential requirement of Cfap53 for ciliary motility in 9+0 and 9+2 motile cilia （Cfap53 は、９＋0と９＋２繊毛の運動性において異なる役割を持つ）

Abstract of Thesis

Cilia are microtubule-based organelle that protrude from surface of almost all types of cells in human body. Most of the motile cilia have structurally distinct (9+2) axoneme, found in airways, oviducts, ependymal; but (9+0) motile mono-cilia are found in left-right (L-R) organizers of vertebrates (ventral node of mouse embryo). The determination of L-R asymmetry is basically depended on cilia-driven leftward flow within L-R organizers. The coiled-coil containing protein Cfap53 has been implicated in the motility of cilia within the L-R organizer, but its precise molecular function remains unknown. Here, I studied role of Cfap53 in the motility of various cilia-types in the mouse. Cfap53 was found to be expressed specifically in cells with motile cilia. The *Cfap53* mutant mice showed organ laterality defects and hydrocephalus. While node cilia (9+0) of *Cfap53*$^{-/-}$ completely lost motility, tracheal and ependymal cilia (9+2) remained motile with an altered beat pattern. Cfap53 was predominantly localized at the base of node cilia, whereas it was located in the proximal region of tracheal cilia. Cfap53 remained tightly bound to microtubules and interacted with outer dynein arm (ODA) components DnaI1, DnaI2 and Ttc25, the most upstream component of the ODA docking complex (ODA-DC). Ciliary localization of Ttc25 and ODAs were lost from node cilia but mostly maintained in tracheal cilia of *Cfap53*$^{-/-}$. These results suggest that Cfap53 is essential at centriolar satellite to assemble Ttc25-ODAs and recruit them to axoneme while Cfap53 stabilizes binding of ODAs to microtubules within the axoneme. However, this requirement is differentially manifested in 9+0 versus 9+2 motile cilia. I propose that this differential role of Cfap53 contributes to the distinct patterns of motion between these two cilia types.

Keywords: Cilia, Centriolar Satellite, Outer Dynein Arm, Docking Complex, L-R asymmetry

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（WANG KYAW TWAN）			
	（職）		氏　　名
論文審査担当者	主 査	教授	濱田　博司
	副 査	教授	近藤　　滋
	副 査	教授	佐々木　洋
	副 査	准教授	南野　　徹

論文審査の結果の要旨

繊毛には、運動する繊毛(motile cilia)と動かない繊毛(immotile cilia)がある。Motile ciliaの中には、運動パターンによって２種類が知られている。即ち、気道上皮・脳室上衣・卵管上皮や精子の繊毛は、有効打と回復打を繰り返す運動(planar beating)をするが、体の左右を決めるノードと呼ばれる場所の繊毛は回転運動をする。これら２種類の繊毛が異なる運動パターンを示す機構は、不明である。

Wang Kyaw Twan氏は、２種類のmotile ciliaが運動性を獲得する機構を知るために、Cfap53という因子に注目した。*Cfap53*遺伝子に変異を持つヒトは、体の左右生が異常になるが、気道の繊毛には大きな問題は報告されておらず、ノード繊毛と気道繊毛で異なる働きを持つと予想されたからである。Twan氏は、マウスにおいて*Cfap53*の役割を調べた。*Cfap53*は、motile ciliaを持つ細胞のみに特異的に発現していた。Cfap53タンパク質は、ノード繊毛では繊毛の基部に存在したが、気道繊毛では基部とともに軸糸内にも存在した。Cfap53を欠損するマウスでは、ノード繊毛は完全に運動性を失ったが、気道繊毛は運動性を保持していた。モータータンパク質であるダイニンは、ノードの軸糸内では消失していたが、気道繊毛の軸糸には残っていた。また、Cfap53タンパク質は、外腕ダイニンタンパク質やTtc25(外腕ダイニンを微小管へドッキングするために必要な因子)と相互作用し、Ttc25はCfap53が失われるとノード繊毛の軸糸から消失するが、気道繊毛の軸糸では維持されていた。これらの結果を総合すると、ノード繊毛では、外腕ダイニンなどの運動性に必要な因子は繊毛基部にあるCfap53に依存的に軸糸内へと運搬されるが、気道繊毛ではCfap53とそれ以外の因子によって軸糸内へ運搬されていることが示唆された。

以上の研究成果は、２種類の繊毛が運動性を獲得するために異なる機構が使うことを初めて明らかにしたもので、学位に値すると考える。