



Title	The carboxyl-terminal region of SDCCAG8 comprises a functional module essential for cilia formation as well as organ development and homeostasis
Author(s)	堤, 峻太郎
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/87841">https://doi.org/10.18910/87841</a>
rights	
Note	

*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 ( 堤 峻 太 郎 )

## 論文題名

The carboxyl-terminal region of SDCCAG8 comprises a functional module essential for cilia formation as well as organ development and homeostasis  
(SDCCAG8のC末端領域は繊毛形成ならびに器官の発生と恒常性に必要不可欠な機能的モジュールを構成する)

## 論文内容の要旨

繊毛は細胞の表面に突出した微小管の軸を持つ細胞小器官であり、生物の発生や恒常性維持に重要な役割を担っている。ヒトにおける繊毛の機能不全は、水頭症、網膜色素変性症、嚢胞腎、肥満、糖尿病、不妊、内臓逆位、難聴、多指症、短肢症などの症状が見られる「繊毛病」と呼ばれる一群の疾患を引き起こす。しかし、繊毛病の根本的な治療法はまだ確立されておらず、繊毛病の発症・病態メカニズムについてもまだ不明な点が多く残っている。

当研究室の先行研究により、互いに相同性の高いセリンスレオニンキナーゼであるIntestinal cell kinase (Ick)とMale germ cell-associated kinase (Mak)が、繊毛内タンパク質輸送と繊毛の長さを制御することが明らかとなった。ヒト*ICK*遺伝子のミスセンス変異は、致死となる繊毛病の原因であることが報告されている。また、ヒト*MAK*遺伝子の変異は網膜色素変性症の原因となることが知られている。我々は、繊毛病の分子病態メカニズムを明らかにするため、Ickと相互作用する分子をスクリーニングにより探索し、繊毛病原因遺伝子として知られる*Serologically defined colon cancer antigen 8 (Sdccag8)*を候補因子として同定した。免疫沈降法によって、IckとMakはSdccag8のC末端領域 (Sdccag8-C)と相互作用することが明らかとなった。ヒトSDCCAG8のC末端領域を欠損させると考えられる短縮型変異が、網膜や腎臓の変性などの様々な器官の異常と関連すると報告されている。私は、この知見に基づいてSdccag8のC末端領域に着目し、培養細胞を用いた実験により、Sdccag8-CがSdccag8の基底小体への局在と繊毛形成に必要であることを明らかにした。さらに、*in vivo*におけるSdccag8-Cの役割を明らかにするために、ゲノム編集を用いてSdccag8-Cが欠失するように終始コドンにノックインした*Sdccag8*部分欠失 (*Sdccag8<sup>ΔC/ΔC</sup>*)マウスを作製した。*Sdccag8<sup>ΔC/ΔC</sup>*マウスを解析したところ、*Sdccag8<sup>ΔC/ΔC</sup>*マウスは、口蓋裂、多指、網膜と腎臓の変性、精子形成異常といった繊毛病様の表現型を示した。また、その*Sdccag8<sup>ΔC/ΔC</sup>*マウスの表現型は、*Ick*欠損マウスや*Mak*欠損マウスの表現型と一部類似していた。以上の結果から、Sdccag8-CはSdccag8の基底小体への局在と繊毛形成に必要であること、Sdccag8はIck、Makと機能的に相互作用していることが示唆された。本研究により、繊毛病原因タンパク質の相互作用ネットワークと繊毛病の病態メカニズムの一端が解明されたと考えられる。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 堤 峻 太 郎 )		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	教授 古川 貴久
	副 査	教授 昆 隆英
	副 査	准教授 橘木 修志

## 論文審査の結果の要旨

「絨毛」は、感覚・運動において重要な役割を果たす細胞小器官であり、その機能障害は発達異常や感覚異常などの幅広い症状を呈する「絨毛症」の原因となる。これまでに絨毛症に関連する多くの遺伝子変異が同定されてきたが、絨毛症の基盤となる分子メカニズムおよび病理メカニズムについては未だ未知の部分が多い。学位申請者は、絨毛形成に重要な 2 種類のキナーゼタンパク質〔腸管細胞キナーゼ (Ick) と男性生殖細胞関連キナーゼ (Mak)〕に注目し、これらと相互作用するタンパク質を同定し機能解析を行うことで、絨毛症の分子/病理メカニズムに迫ろうとしている。

本学位論文は、Ick 及び Mak の相互作用因子として、Serologically defined colon cancer antigen 8 (Sdccag8) を同定したことから始まり、Sdccag8 の C 末領域 (Sdccag8-C) がこのタンパク質の本質的機能、すなわち、Ick/Mak への相互作用・絨毛基部体への局在・正常な絨毛形成に必須であることを示す一連の研究結果を報告している。さらに本論文では、Sdccag8-C を切断した組換えマウスを作製・解析することで、この領域が欠損すると、絨毛形成やヘッジホッグシグナルが異常となり、口蓋裂や多指症、網膜や腎臓の変性などの絨毛症様の臓器障害を呈することも報告しており、これらの表現系を基盤として Sdccag8-C 欠損に起因する病理メカニズムを議論している。

本学位論文は、絨毛症の分子メカニズム/病理メカニズムの一端に迫ることを目指すもので、Sdccag8 の C 末領域に焦点を当てた *in vitro* レベル及び *in vivo* レベルの包括的研究によりその目的を達成している。本研究成果は、SDCCAG8 に変異がある患者に見られる絨毛障害の分子/病理メカニズムに光を当てたものであり、また、絨毛形成に関わるタンパク質間相互作用ネットワークの理解を深めるための重要知見をもたらしている。

以上のことから、本研究成果は、発生学、神経科学、細胞生物学、医学の進歩に寄与するところが大きい。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。