

繊毛が誘う mTOR への道

京都大学大学院薬学研究科修士課程2年 上田 智子

Primary cilia regulate mTORC1 activity and cell size through Lkb1

Christopher Boehlke, Fruzsina Kotsis, Vishal Patel et al.

Nature Cell Biology, 12, 1115–1122 (2010)

繊毛と聞くと、ゾウリムシや気道上皮にある運動性の繊毛が思い浮かぶ。しかし、私たちの体細胞のほとんどが繊毛を有しており、内耳の有毛細胞や視細胞に存在する非運動性の繊毛（一次繊毛）は、音や光のセンサーとして機能している。繊毛構成因子の異常は内臓逆位や多指症、多発性嚢胞腎（PKD）などの疾患を引き起こすことが知られている。PKD 患者の多くは、尿細管上皮細胞の繊毛上に存在する Ca^{2+} チャネルであるポリシスチン(PC)2、もしくはこれと複合体を形成する PC1 遺伝子に変異を有し、繊毛が尿の流れを感知できないことが PKD の一因であると考えられている。一方、PKD の腎上皮では mTORC1 活性が異常に高いこと、PC1 が mTOR と相互作用してその活性を低下させることが報告されていたが、繊毛との関連はわかっていなかった。今回著者らは、PKD における嚢胞形成をヒントにし、繊毛が流れを感知し、mTOR を介して細胞のサイズを調節することを見出した。

まず著者らは、PKD の嚢胞を構成する細胞が正常細胞に比べて大きいことに着目し、繊毛が細胞のサイズ調節に必要であると考えた。Kif3a 変異マウス（繊毛形成不全）の腎集合管の上皮細胞の体積を調べたところ、コントロールマウスに比べて大きくなっていることがわかった。しかし、イヌ腎上皮由来の MDCK 細胞で Kif3a を発現抑制しても、細胞のサイズはコントロール細胞と変わらなかった。この矛盾から、著者らは *in vitro* の系に欠ける「流れ」という物理的的刺激が細胞のサイズ調節に必須であると考えた。そこで、培地に流れを発生させた条件下で細胞を培養したところ、流れがない条件に比べて細胞が小さくなった。また、この現象は Kif3a 発現抑制細胞では見られなかったことから、細胞のサイズ調節には「繊毛」が「流れ」を感知することが必要であることが示された。

次に、繊毛による細胞サイズ調節に mTOR 経路が関与するのかを調べた。mTOR は mTORC1 複合体を形成し、最終的にタンパク質の翻訳を促進することで細胞の増殖や成長を促進する。流れの存在下または非存在下で MDCK 細胞を培養したところ、流れ存在下でのみ mTORC1 が不活性化されること、また繊毛形成不全時にはその現象が見られないことが明らかになった。さらに、mTORC1 が抑制される詳細なメカニズムを調べるために、Akt や PC2 の発現抑制を行った。その結果、mTOR の一般的な活性化因子である Akt や、繊毛が曲がることにより引き起こされる Ca^{2+} の流入は無関係であることがわかった。そこで次に、mTORC1 の抑制因子であるセリン・トレオニンキナーゼ Lkb1 を発現抑制したところ、流れ存在下でコントロール細胞よりも細胞サイズが大きくな

った。ここで繊毛との関係を調べるため、Lkb1 およびそのターゲットである AMPK の細胞内局在について調べたところ、Lkb1 は繊毛全体に、リン酸化 AMPK は基底小体に局在した。そして面白いことに、流れ存在下で培養したところ、リン酸化 AMPK の基底小体への局在が増強された。以上から、繊毛が流れという機械的刺激を受けると、繊毛の基底小体で Lkb1-AMPK 経路が活性化して mTORC1 活性を抑制することで、細胞を小さくすることが明らかになった。

今回の報告は、そもそもなんのために繊毛があるのか、という問いに対してひとつの答えを提示してくれた。それは、mTOR のようにいくつもの制御因子が存在する複雑なシグナル経路において、「場所」という制限を与えることで相互作用しうる因子を限定し、繊毛が特異的な経路に導いてくれることである。また、繊毛の機械的刺激を細胞内機能に変換する経路として、Ca²⁺シグナルとは別に、mTOR 経路の抑制という新経路を見出した。ただし、Lkb1 がどのようにして活性化されるのか、AMPK が基底小体へどのようにして局在化するのか、最終的に mTORC1 はどこで、そして何によって不活性化されるのかなどは未解明である。mTOR との相互作用が報告されている PC1 がどのような役割を担っているのかも興味深い。そして、腎において繊毛が細胞のサイズを調節することにどのような意義があるのかについても明確な答えはなく、著者らは、尿の流れを感知することで、細胞のサイズについては尿細管の径を調節し、流速を一定に保っているのだらうと仮説を立てている。繊毛が、細胞外界を捉えるアンテナであり、その情報に基づいて特化した機能を誘導すると考えれば、繊毛は細胞機能を調べる上で重要なヒントになり続けるだろう。

