

繊毛におけるタンパク質輸送制御のメカニズムと 生理的意義の解析

茶屋 太郎

一次繊毛は微小管を軸とするほとんどすべての種類の細胞表面に形成される細胞小器官であり、外界からのシグナルを受け取る役割を担っている。繊毛の機能不全は、発生や感覚器の異常をはじめとした幅広い症状を呈する「繊毛病」と呼ばれる一群のヒトの疾患を引き起こす。繊毛の形成や維持、機能はintraflagellar transport (IFT)やlipidated protein intraflagellar targeting (LIFT)といった繊毛におけるタンパク質輸送機構に依存している。これまで筆者らはいくつかの翻訳後修飾酵素がIFTやLIFTを制御することを明らかにしてきた。本稿では、これらの翻訳後修飾酵素による繊毛におけるタンパク質輸送制御メカニズムやその調節機構、生理学的役割、疾患との関連について概説する。

1. はじめに

一次繊毛はほとんどすべての種類の細胞の表面に形成される微小管を軸とした突起状の細胞小器官であり、各種の外界からのシグナルに対する細胞のアンテナとしての役割を担っている^{1,2)}。繊毛の膜や内部はトランジションゾーンやトランジションファイバーの存在によってそれぞれ細胞膜や細胞質とは隔てられている³⁾。多種多様な受容体が一次繊毛に局在しており、光やにおい分子、ヘッジホッグシグナルといった細胞外からの情報を受け取り、細胞内へ情報を伝えている。たとえば網膜視細胞は、視細胞前駆細胞の一次繊毛が発達した外節と呼ばれる構造を形成し、光受容タンパク質をはじめとした、光を電気信号へと変換する光情報伝達経路の構成因子を局在させている⁴⁾。したがって、繊毛は多彩な細胞内シグナル伝達に対して中心的な役割を果たしていることがわかる。また、繊毛の機能不全は「繊毛病」と呼ばれるヒトの疾患を引き起こすことが知られており、多指や脳奇形、水頭症、肥満、囊胞腎、

無嗅覚、難聴、網膜変性といった多岐にわたる症状を示す⁵⁻⁷⁾。

2. intraflagellar transport

繊毛の形成や維持はintraflagellar transport (IFT)と呼ばれる繊毛におけるタンパク質輸送機構に依存している。IFTは三つの巨大タンパク質複合体IFT-B, IFT-A, BBSomeと繊毛軸系に沿って運動する分子モーターから成り立っている。これらの集合体は直線に並んで観察されることからIFTトレインとして知られており、繊毛における順行性あるいは逆行性のタンパク質輸送を担っている⁸⁾。また、三つのIFT複合体はタンパク質の繊毛内への搬入や繊毛外への搬出にも寄与している^{9,10)}。IFT-Bは16サブユニットから構成され、キネシン2モーターとともに繊毛の根元から先端への順行性輸送を担い、IFT-Aは6サブユニットから構成され、ダイニン2モーターとともに繊毛の先端から根元への逆行性輸送を担う^{9,11)}。BBSomeは8サブユニットから構成され、IFT-Bのアダプターとして機能しGタンパク質共役型受容体(GPCR)の繊毛からの搬出を担う^{9,12,13)}。また、BBSomeは繊毛の根元においてIFTトレインの会合をサポートする¹⁴⁾。繊毛の先端においてIFTトレインは順行性から逆行性への輸送方向の転換のため、解離しそれに続き再会合する¹⁵⁾。IFTトレインの構成因子をコードするいくつかの遺伝子の変異は、バルデー・ビーデル症候群(Bardet-Biedl syndrome: BBS)やジュベール症候群といった繊毛病との関連が知られている¹⁶⁾。

大阪大学蛋白質研究所分子発生学研究室 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2)

Analysis of the mechanism and physiological significance of ciliary protein trafficking

Taro Chaya (Laboratory for Molecular and Developmental Biology, Institute for Protein Research, Osaka University, 3-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan)

本総説は2020年度奨励賞を受賞した。

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2021.930494

© 2021 公益社団法人日本生化学会

3. 繊毛におけるタンパク質輸送の制御に対するセリン・トレオニンキナーゼMAKとICKの役割

筆者らは脊椎動物の網膜の発生や機能発現の分子メカニズムの解明を目指して研究を行っている過程で、機能未知のセリン・トレオニンキナーゼ male germ cell-associated kinase (MAK) が網膜視細胞において高発現することを見いだした^{17, 18)}。MAKに対する抗体を作製し免疫染色を行ったところ、網膜視細胞の繊毛軸系の遠位部にその局在が観察された。Mak欠損マウスを解析すると、網膜視細胞において繊毛軸系の伸長とその遠位部へのIFT-B構成因子であるIFT88の蓄積がみられた。Mak欠損マウスは発生や生殖に明らかな異常は示さなかったが、進行性の網膜視細胞の変性が観察された¹⁷⁾。興味深いことに、筆者らの報告の後にヒトにおいてMAK遺伝子の変異と網膜変性疾患の一種である網膜色素変性症との関連が報告された^{19, 20)}。

MAKとアミノ酸の相同性が高いキナーゼとしてintestinal cell kinase (ICK)/ciliogenesis-associated kinase 1 (CILK1) が知られている。Makが網膜や精巣に優位に発現するのに対し、Ickは幅広い組織にユビキタスに発現している²¹⁾。ヒトにおいてICK遺伝子の変異が、内分泌系や脳、骨格系をはじめとしたさまざまな臓器の異常を伴い新生児致死を引き起こす疾患であるendocrine-cerebro-osteodysplasia (ECO) 症候群と関連していることが報告されていた²²⁾。筆者らが

Ick欠損マウスを作製し解析すると、このマウスは新生仔致死となり骨格系や肺、脳といったさまざまな臓器に発生異常が認められた²³⁾。これらの表現型は繊毛やヘッジホッグシグナルに異常がみられる際に観察されるものに酷似していた。ICKに対する抗体を作製し免疫染色を行うと、ICKはMAKと同様に主に繊毛の先端に局在していた。Ick欠損により胎生期マウスの脳室やマウス胎仔線維芽細胞において繊毛の短縮が観察されるとともに、細胞内のヘッジホッグシグナル伝達の低下がみられた。また、Ickの欠損はIFT-BやIFT-A, BBSome構成因子の繊毛の先端への蓄積を引き起こした。一方、ICKの過剰発現によりIFT-B構成因子が繊毛の先端へ蓄積したが、IFT-AやBBSomeの構成因子に関してはこのような蓄積は認められなかった。これらのことから、ICKは繊毛の先端におけるタンパク質輸送方向の転換の際にIFTトレインを解離する役割を担うことが示唆された(図1)²³⁾。さらに、筆者らはIckが内耳有毛細胞において発現していることを見だし、ICKの内耳における機能解析を行った。Ick欠損マウスにおいては蝸牛の長さが短縮し、音を感知する役割を担う有毛細胞において動毛(繊毛)と音による機械刺激を受容する不動毛の位置関係に乱れが生じており、平面内細胞極性(planar cell polarity: PCP)の異常が観察された。また、Ick欠損マウスの蝸牛において有毛細胞の動毛の先端ではIFT88が蓄積していた。Ickの成体での聴覚機能に対する役割を調べ

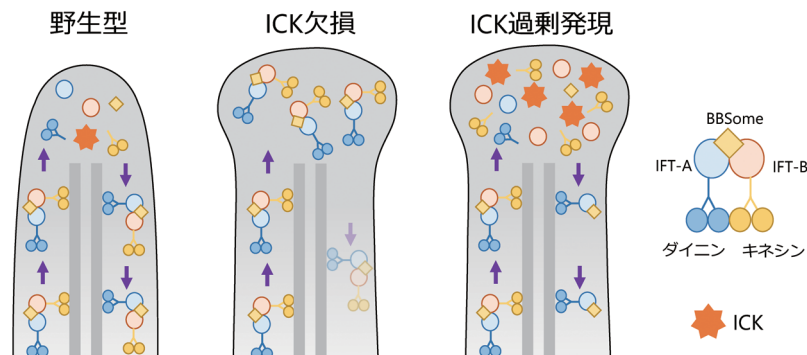


図1 ICKの欠損あるいは過剰発現によるIFTへの影響のモデル

野生型の繊毛の先端ではIFTトレインの解離と再会合が起こり、順行性輸送から逆行性輸送へと切り替わっている。ICKが欠損した繊毛では、解離がうまくいかずにIFTトレインが繊毛の先端に蓄積していると考えられる。一方でICKが過剰発現した繊毛では、解離が再会合を上回ることによってIFT-Bが繊毛先端に蓄積し、IFT-AとBBSomeのみが逆行性輸送されることが考えられる。

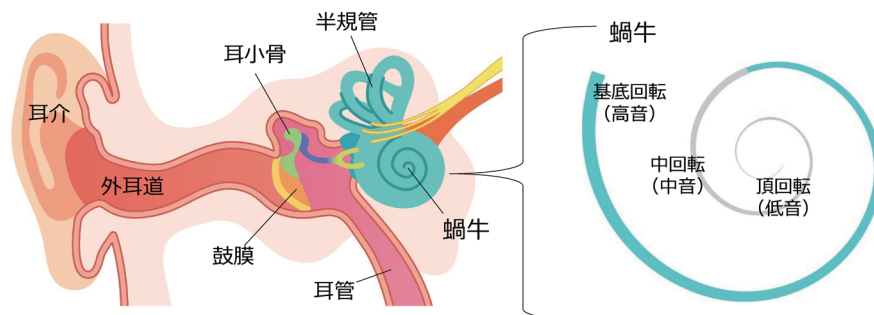


図2 蝸牛の回転と感知する音の関係を表した模式図

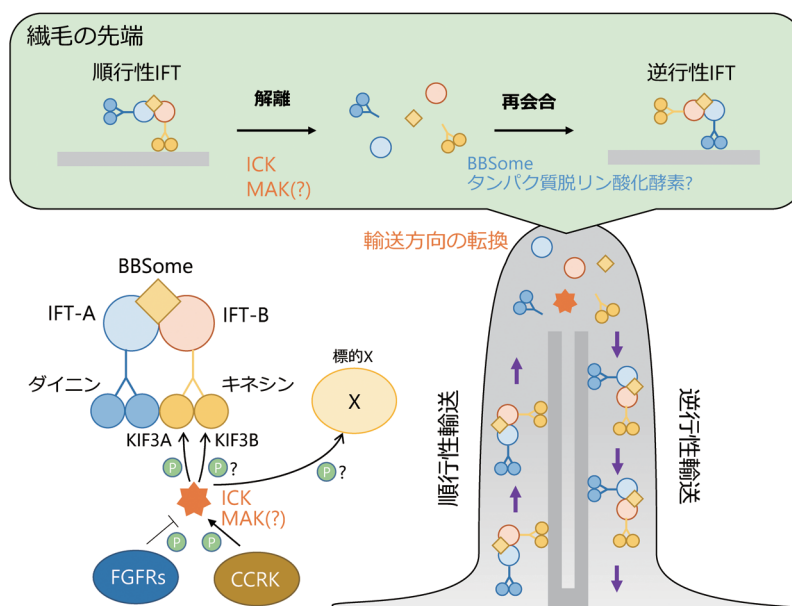


図3 MAKとICKによる繊毛先端におけるIFT方向転換制御のモデル
CCRK: cell cycle-related kinase, FGFRs: fibroblast growth factor receptors.

るために、*Ick*が内耳において欠損するマウス (*Ick* CKOマウス) を作製し解析すると、このマウスでは高音域の聴力に異常はみられなかったが、中低音域の聴力の低下が認められた。興味深いことに *Ick* CKOマウスでは中低音域の聴力を担う蝸牛の頂回転から中回転にかけて有毛細胞のPCP異常を認めたが、高音域の聴力を担う基底回転においてはPCP異常がみられず、聴力障害を来す周波数と蝸牛有毛細胞におけるPCP異常の部位が一致していた (図2)。これらの結果から、蝸牛有毛細胞のPCP異常が聴力障害の一次的な原因になりうることを示唆された²⁴⁾。

それではICKはどのようなタンパク質をリン酸化の標的としているのだろうか。筆者らはICKがキネシン2モーターサブユニットであるKIF3Aの674番目のトレオニン (Thr674) を含むC末端領域をリン酸化することを見いだした。KIF3AのThr674はMAKやICKによるリン酸化のコンセンサス配列に位置しており進化的に保存されている。マウス胎仔線維芽細胞においてThr674がリン酸化されたKIF3Aは繊毛の先端に局在し、それは *Ick* の欠損により減弱した。Thr674を含むKIF3AのC末端領域のセリンおよびトレオニンのリン酸化の阻害により、培養細胞やゼブラフィッシュにおいて繊毛形成が阻害された²³⁾。

以上の筆者らの研究により、繊毛におけるタンパク質輸送を制御するメカニズムとその生理的役割、制御異常に起因する新規のヒト繊毛病の発症機構が明らかとなった。最近ではヒト *ICK* 遺伝子のヘテロの多型は若年ミオクロニーてんかんと関連が報告されており²⁵⁾、繊毛病スペクトラムの新たな広がりを見せている。しかしながら、MAKやICKの機能や繊毛におけるタンパク質輸送の制御機構に関しては不明な点も残されている。たとえば、ICKの機能を抑制すると、繊毛の長さが短縮するという報告がある一方^{23, 26)}、逆に伸長するという報告もある²⁷⁻²⁹⁾。IFTは繊毛

の長さに影響を与えることから、IFTの制御は繊毛の長さの調節に重要であると考えられている³⁰⁾。ICKによるIFTの制御が繊毛の長さを与える影響は細胞種によって異なるのかもしれない。また、Thr674をアラニンに置換したKIF3Aを発現するマウス胎仔線維芽細胞においては繊毛の伸長が観察されるが、IFT88の繊毛における局在には影響がみられないことが報告された³¹⁾。筆者らの結果と合わせて考えると、ICKはKIF3AのThr674を含むC末端領域に加えて他の標的タンパク質をリン酸化し、IFTと繊毛の長さを制御することが示唆される。単細胞鞭毛虫のクラミドモナスにおいてキネシン2モーターサブユニットKIF3BのオルソログであるFLA8の663番目のセリンのリン酸化が鞭毛 (繊毛と基本構造は同じ) の先端におけるIFTの順行性から逆行性への方向転換に必要であることが報告された³²⁾。注目すべき点として、FLA8の663番目のセリンは進化的に保存されており、MAKやICKのリン酸化コンセンサス配列に位置していることから、哺乳類においてKIF3Aの他にKIF3BがMAKやICKによりリン酸化されることにより繊毛の先端においてIFTの方向転換が行われていることが示唆される。また、BBSomeの構成因子をコードする遺伝子 *bbs-1* の機能が低下した線虫の変異体では、ICKを過剰発現させた細胞でみられるようなIFT-B構成因子の繊毛先端への集積が観察される¹⁴⁾。BBSomeが繊毛の根元においてIFTトレインの組み立てを行うことを考えると、IFTトレインの繊毛先端における解離はICK (とおそらく MAK) により、再会合はBBSomeによって担われているかもしれない (図3)。

4. MAKとICKの活性制御メカニズム

MAKとICKの活性を調節する機構については徐々に明

らかになりつつある。MAKとICKは*in vitro*においてcell cycle-related kinase (CCRK)によりキナーゼドメインに位置するTDYモチーフのトレオニンがリン酸化され活性化される³³⁾。培養細胞において、CCRKによるICKのリン酸化は繊毛の形成を制御する³⁴⁾。MakやIckの欠損と同様にCcrkの欠損は、繊毛の長さ調節の異常や繊毛の先端へのIFT88の蓄積を引き起こす³⁵⁾。また、Ccrk欠損マウスは多指や神経管の背腹パターン化の変化、肺や眼の奇形といったヘッジホッグシグナル調節不全に起因する多様な発生異常を示す³⁵⁻³⁷⁾。一方、CCRKとは異なり、fibroblast growth factor (FGF)シグナルはICKの活性を負に制御すると考えられている。ゼブラフィッシュやアフリカツメガエルにおいてFgf受容体1 (Fgfr1)やそのリガンドの不活性化により繊毛の短縮が観察される³⁸⁾。他方、哺乳類においてFGFR3の活性化は繊毛の短縮を引き起こすと同時にIFT-B構成因子であるIFT20の繊毛への局在を阻害する^{39, 40)}。また、生化学的な解析によりFGF受容体はICKをリン酸化して不活性化すること、培養細胞においてFGFはICKを介して繊毛の長さを調節することが示されている⁴¹⁾。

5. 網膜視細胞における脂質結合タンパク質の繊毛への輸送

IFTと並行して、lipidated protein intraflagellar targeting (LIFT)と呼ばれる脂質結合タンパク質の繊毛への輸送機構は、繊毛におけるシグナル伝達のために重要な役割を果たしている。いくつかの脂質結合タンパク質の繊毛への輸送はシャペロンタンパク質uncoordinated 119 (UNC119)やphosphodiesterase 6 δ (PDE6 δ)により担われている。これらのタンパク質は細胞質において脂質鎖を直接認識し、繊毛内においてGTP結合型のARL3と結合することで積み荷タンパク質を解離する⁴²⁻⁴⁵⁾。ARL3は不活性型のGDP結合型から活性型のGTP結合型へと、繊毛に恒常的に局在するグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF)であるARL13Bによって交換される⁴⁶⁾。一方で繊毛の根元に局在するGTPase活性化タンパク質 (GAP)であるretinitis pigmentosa 2 (RP2)は繊毛外においてARL3をGDP結合型に保っていると考えられている^{47, 48)}。

LIFTの分子メカニズムや生理学的な役割については網膜の桿体および錐体視細胞においてよく研究がなされてきた。桿体視細胞は光に対する感受性が高く暗所での視覚を担っている一方、錐体視細胞はより明るいレンジの光にตอบสนองし明所での視覚や色覚を担う。桿体視細胞において光情報伝達を担う三量体Gタンパク質であるトランスデューシンの細胞内局在は周囲の光強度に応じて変化する⁴⁹⁻⁵³⁾。視細胞の外節と細胞体が存在する内側の領域は結合繊毛によってつながっている。桿体トランスデューシンは結合繊毛を通して内側の領域から外節へと輸送され、暗順応条件において外節に集中して局在する。光受容により、桿体トランスデューシンは外節から結合繊毛を通して内側の

領域へとその局在を変化させる。この明暗に依存したトランスデューシンの細胞内局在変化は桿体視細胞における光受容感度を調節することによって明暗順応に寄与している。桿体トランスデューシンの α サブユニット (rTa)の外節への局在化は桿体視細胞が正常な光受容感度を得るために必要である⁵⁴⁾。一方で光依存的なrTaの外節から内側の領域への局在変化は光誘導性の網膜変性を抑制する⁵⁵⁻⁵⁸⁾。UNC119はrTaのアシル化されたN末端領域に結合し、ロドプシンによるトランスデューシンの活性化を抑制する^{45, 59)}。また、暗環境で引き起こされるrTaの外節への輸送はUnc119欠損マウスの網膜において阻害される⁴⁵⁾。線虫においてunc-119の欠損によりGタンパク質の繊毛への輸送が阻害されることから、UNC119の機能は進化的に保存されていることが示唆される⁴⁵⁾。Unc119欠損マウスにおいては緩徐な進行性の網膜変性が引き起こされる⁶⁰⁾。また、遅発性の錐体桿体ジストロフィーの患者において、UNC119遺伝子のヘテロのナンセンス変異が見いだされている⁶¹⁾。ヒトと同じ変異を持ったUnc119を発現させたトランスジェニックマウスにおいては、ミトコンドリアのANT-1を介した網膜変性が引き起こされる^{61, 62)}。他方、Pde6d遺伝子によってコードされるPDE6 δ はプレニル基結合タンパク質で桿体トランスデューシンの $\beta\gamma$ サブユニット (rT $\beta\gamma$)の内側の領域から外節への輸送を促進する。Pde6d欠損マウス網膜においてはファルネシル化されることが知られるrT γ が内側の領域に異所的に局在する^{63, 64)}。rT γ に加えて桿体あるいは錐体視細胞において、いくつかの光情報伝達カスケードを構成する因子はプレニル化される。桿体視細胞で機能するcGMPホスホジエステラーゼの触媒サブユニットであるPDE6 α とPDE6 β 、錐体視細胞で機能するcGMPホスホジエステラーゼの触媒サブユニットであるPDE6 α' 、ロドプシンキナーゼ (GRK1)はファルネシル化あるいはゲラニルゲラニル化される⁶⁵⁻⁶⁷⁾。Pde6dが欠損した桿体あるいは錐体視細胞においてはGRK1やPDE6 α' の外節への局在の減弱や桿体PDE6サブユニットの内側の領域への異所性の局在が観察される⁶⁴⁾。結果として、Pde6dの欠損は視細胞の電気生理学的な特性を変化させ、緩徐な進行性の網膜変性を引き起こす⁶⁴⁾。Unc119やPde6dの欠損と同様に、Arl3コンディショナルノックアウトマウスは桿体視細胞においてrTaやrT γ 、桿体PDE6サブユニット、GRK1といった脂質結合タンパク質の外節への輸送障害を示し網膜変性を引き起こす⁶⁸⁾。ヒトARL3遺伝子の変異は常染色体優性の網膜色素変性症との関連が報告されている⁶⁹⁾。マウス網膜におけるArl13bの欠損はrTaや桿体PDE6サブユニットの異所性の局在を引き起こすが、Arl3の欠損よりも速い進行性の網膜変性が観察されることから、桿体視細胞においてARL13BはARL3に対するGEFとして以上の機能を持つと考えられる^{70, 71)}。ヒトにおいてARL13B遺伝子の変異は、常染色体劣性の繊毛病で網膜変性を含む多様な症状を特徴とするジュベール症候群との関連が報告されている^{72, 73)}。繊毛の根元に局在するARL3に

対するGAPをコードする *Rp2* 遺伝子の欠損マウスはGRK1や桿体あるいは錐体PDE6サブユニットの外節への輸送障害を示し、緩徐な進行性の網膜変性を示す⁷⁴⁾。ヒト *RP2* 遺伝子の変異はX連鎖性の網膜色素変性症や黄斑萎縮、錐体桿体ジストロフィーと関連している⁷⁵⁻⁷⁷⁾。

6. ユビキチンリガーゼCUL3-KLHL18による明暗順応に応じたトランスデューシンの局在変化の制御

ユビキチン・プロテアソームシステムは真核生物の細胞が有する基本的な制御ツールの一つである。Cullin-RING (really interesting new gene) ユビキチンリガーゼ (CRL) は最も大きなユビキチンE3リガーゼのグループの一つを形成し、多岐にわたる細胞のパスウェイを制御する⁷⁸⁾。Cullin-3 (CUL3) はRINGタンパク質RBX1と基質を認識するアダプタータンパク質とを橋渡しする役割を担う⁷⁹⁾。Cullinファミリータンパク質へのユビキチン様タンパク質NEDD8の共有結合はCullinを基盤としたユビキチンE3リガーゼの活性化に必要である⁸⁰⁾。CUL3のN末端領域はKelch-like (KLHL) ファミリータンパク質を含む、基質を認識するアダプタータンパク質のBTB (Broad Complex, Tramtrack, Bric-a-Brac) ドメインと結合する。KLHLファミリータンパク質は一つのBTBドメインと一つのBACK (BTB and C-terminal kelch) ドメイン、5ないし6個のKelchリピートから構成される (図4)⁸¹⁾。HUGO gene nomenclature committee (HGNC) においては現在42個の *KLHL* 遺伝子が登録されている。

筆者らは最近、*Klhl* 遺伝子の一つである *Kelch-like 18*

(*Klhl18*) が網膜視細胞において高発現していることを見いだした。*Klhl18* 欠損マウスを作製し解析したところ、桿体視細胞の光応答の減弱と、本来暗順応条件下で外節に局在する *rTα* の内側の領域への異所的な局在が観察された。*Klhl18* の欠損あるいはNEDD8-activating enzyme (NAE) の低分子阻害剤であるMLN4924⁸²⁾ の投与により、光誘導性の網膜変性が抑制された。CUL3-KLHL18ユビキチンリガーゼは桿体視細胞で、特に暗順応条件下において、UNC119をユビキチン化し分解した。UNC119の強制発

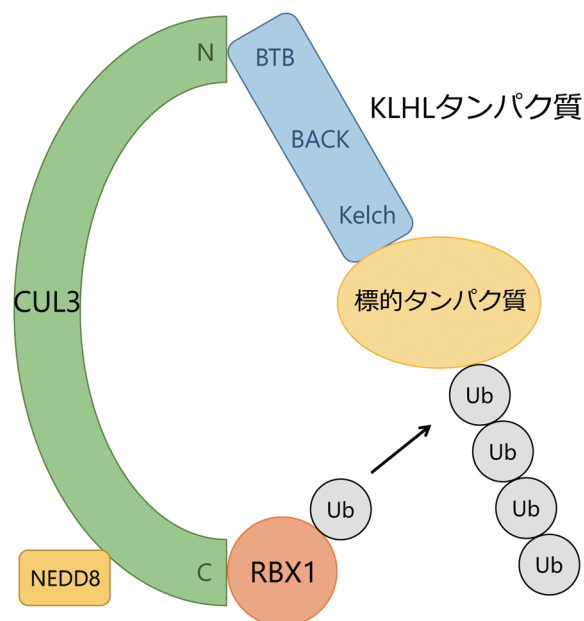


図4 CUL3-KLHLユビキチンリガーゼの模式図

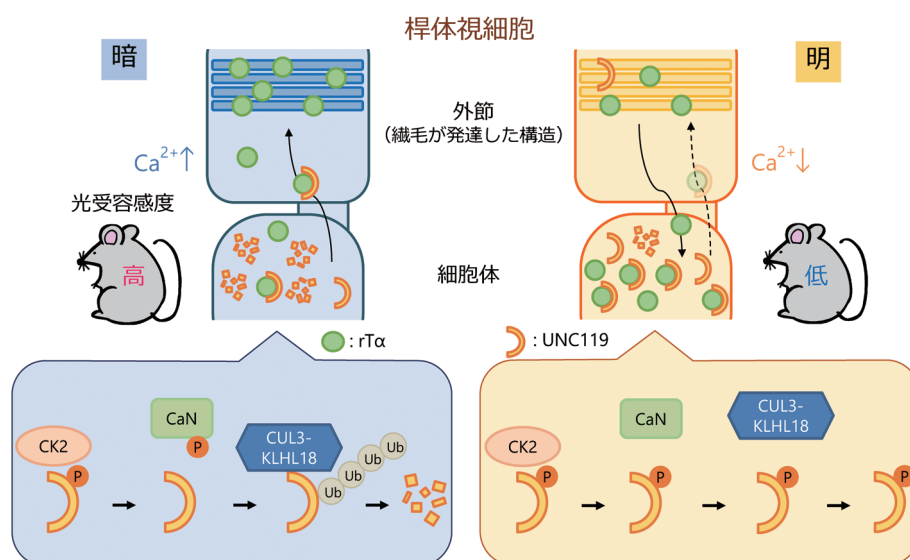


図5 桿体視細胞における明暗順応に応じたトランスデューシンの局在変化のモデル

桿体視細胞において細胞内 Ca^{2+} 濃度は明条件下よりも暗条件下で高い。暗条件では、CK2によりリン酸化されたUNC119は Ca^{2+} 依存性のセリン・トレオニンホスファターゼCalcineurinによって脱リン酸化される。CUL3-KLHL18は脱リン酸化されたUNC119を効率よくユビキチン化、分解し、それによって細胞体の存在する内側の領域から外節への $\text{rT}\alpha$ の輸送を促進する。明条件では、CK2によってリン酸化されたUNC119のCalcineurinによる脱リン酸化が Ca^{2+} 濃度が低いために抑制されている。リン酸化されたUNC119はCUL3-KLHL18によるユビキチン化と分解の効率が低いために、UNC119の量が増加し、それによって $\text{rT}\alpha$ の外節への輸送が抑制される。CaN: Calcineurin。

現により *Khl18* 欠損マウス網膜でみられたような $rT\alpha$ の異所性の局在が観察された。これらの観察結果は CUL3-KLHL18 が UNC119 のユビキチン化と分解を介して明暗順応における $rT\alpha$ の細胞内局在変化を制御することを示唆した。さらに筆者らは CUL3-KLHL18 の制御メカニズムの解析を行った。筆者らは UNC119 のリン酸化レベルが暗い条件よりも明るい条件で高いことを見いだした。UNC119 は網膜視細胞に発現するセリン・トレオニンキナーゼである Casein kinase 2 (CK2)⁸³⁾ によりリン酸化された。一方、UNC119 は Ca^{2+} と Calmodulin に依存的なセリン・トレオニンホスファターゼである Calcineurin^{84, 85)} によって脱リン酸化された。CUL3-KLHL18 による UNC119 の分解は UNC119 のリン酸化によって抑制され、脱リン酸化によって促進された。マウスに CK2 の阻害剤を投与すると網膜における UNC119 の発現レベルが減少した。一方、マウスに Calcineurin の阻害剤を投与すると網膜における UNC119 の発現レベルが上昇し、視細胞の内側の領域への $rT\alpha$ の局在化が引き起こされ、光が誘導する網膜への傷害が抑制された。総合すると、これらの結果は CUL3-KLHL18 がリン酸化に依存して UNC119 のユビキチン化と分解を促進し、それによって網膜における明暗に応じた $rT\alpha$ の局在変化を制御することを示唆した (図 5)⁸⁶⁾。光曝露は加齢黄斑変性や網膜色素変性症といった網膜変性疾患の進行のリスクファクターであると考えられていることから⁸⁷⁻⁹⁰⁾、このシグナル経路の阻害は治療薬開発に向けた創薬ターゲットになる可能性がある。

7. おわりに

近年、繊毛におけるタンパク質輸送の制御においていくつかの翻訳後修飾酵素が鍵となる役割を担うことが明らかとなってきた。MAK や ICK の機能メカニズムに対する知見の蓄積により、繊毛の先端におけるタンパク質輸送方向の切り替えの生理学的な意義やヒト繊毛病への関与が示されてきた。また網膜視細胞における CUL3-KLHL18 ユビキチンリガーゼの同定と機能解析は、視細胞の光受容から明暗順応へと至る一連の制御メカニズムの理解を推し進めた。しかしながら、これらの発見は新たな疑問を生み出すこととなった。たとえば、IFT トレインが繊毛の先端において MAK や ICK によって解離されると仮定すると、IFT トレインは逆行性輸送に向けてどのように再会合するのだろうか。上で述べた BBSome とともに、セリン・トレオニンホスファターゼが KIF3A や他の基質の脱リン酸化を介して繊毛先端における IFT トレインの再会合に寄与する可能性が考えられる。一方、 $rT\beta\gamma$ も $rT\alpha$ と同様に網膜視細胞において光依存的に外節と内側の領域の間で移動が観察され、これは桿体視細胞の光応答を調節するが、 $rT\beta\gamma$ の細胞内局在変化は CUL3-KLHL18 非依存的であった。何らかのユビキチン E3 リガーゼによって PDE6 δ がユビキチン化されたのち分解されることによって明暗順応における $rT\beta\gamma$

の細胞内局在変化が下支えされているのかもしれない。今後のさらなる解析により繊毛におけるタンパク質輸送の制御メカニズムの統合的理解が進み、それによってヒト疾患の治療法の開発が進展することを期待したい。

謝辞

本稿に関する研究は、多くの人との関わりの中で遂行されました。これまでご指導ご鞭撻を賜りました古川貴久先生をはじめ先生や先輩方、研究を支えていただきました技術補佐員の皆様、共に研究を進めてくださった学生の皆様、そして研究に携わっていただいたすべての皆様に深く感謝申し上げます。

文 献

- Gerdes, J.M., Davis, E.E., & Katsanis, N. (2009) The vertebrate primary cilium in development, homeostasis, and disease. *Cell*, **137**, 32–45.
- Malicki, J.J. & Johnson, C.A. (2017) The cilium: Cellular antenna and central processing unit. *Trends Cell Biol.*, **27**, 126–140.
- Garcia-Gonzalo, F.R. & Reiter, J.F. (2017) Open sesame: How transition fibers and the transition zone control ciliary composition. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **9**, a028134.
- Tokuyasu, K. & Yamada, E. (1959) The fine structure of the retina studied with the electron microscope. IV. Morphogenesis of outer segments of retinal rods. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **6**, 225–230.
- Fliegeauf, M., Benzing, T., & Omran, H. (2007) When cilia go bad: Cilia defects and ciliopathies. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **8**, 880–893.
- Nigg, E.A. & Raff, J.W. (2009) Centrioles, centrosomes, and cilia in health and disease. *Cell*, **139**, 663–678.
- Anvarian, Z., Mykityn, K., Mukhopadhyay, S., Pedersen, L.B., & Christensen, S.T. (2019) Cellular signalling by primary cilia in development, organ function and disease. *Nat. Rev. Nephrol.*, **15**, 199–219.
- Lehtreck, K.F. (2015) IFT-Cargo interactions and protein transport in cilia. *Trends Biochem. Sci.*, **40**, 765–778.
- Nachury, M.V. (2018) The molecular machines that traffic signaling receptors into and out of cilia. *Curr. Opin. Cell Biol.*, **51**, 124–131.
- Nakayama, K. & Katoh, Y. (2018) Ciliary protein trafficking mediated by IFT and BBSome complexes with the aid of kinesin-2 and dynein-2 motors. *J. Biochem.*, **163**, 155–164.
- Rosenbaum, J.L. & Witman, G.B. (2002) Intraflagellar transport. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **3**, 813–825.
- Wingfield, J.L., Lehtreck, K.F., & Lorentzen, E. (2018) Trafficking of ciliary membrane proteins by the intraflagellar transport/BBSome machinery. *Essays Biochem.*, **62**, 753–763.
- Ye, F., Nager, A.R., & Nachury, M.V. (2018) BBSome trains remove activated GPCRs from cilia by enabling passage through the transition zone. *J. Cell Biol.*, **217**, 1847–1868.
- Wei, Q., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, Q., Ling, K., & Hu, J. (2012) The BBSome controls IFT assembly and turnaround in cilia. *Nat. Cell Biol.*, **14**, 950–957.
- Chien, A., Shih, S.M., Bower, R., Tritschler, D., Porter, M.E., & Yildiz, A. (2017) Dynamics of the IFT machinery at the ciliary tip. *eLife*, **6**, e28606.
- Reiter, J.F. & Leroux, M.R. (2017) Genes and molecular path-

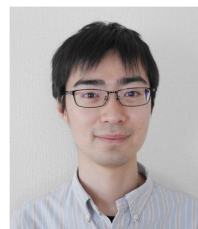
- ways underpinning ciliopathies. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **18**, 533–547.
- 17) Omori, Y., Chaya, T., Katoh, K., Kajimura, N., Sato, S., Muraoka, K., Ueno, S., Koyasu, T., Kondo, M., & Furukawa, T. (2010) Negative regulation of ciliary length by ciliary male germ cell-associated kinase (Mak) is required for retinal photoreceptor survival. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 22671–22676.
 - 18) Omori, Y., Katoh, K., Sato, S., Muranishi, Y., Chaya, T., Onishi, A., Minami, T., Fujikado, T., & Furukawa, T. (2011) Analysis of transcriptional regulatory pathways of photoreceptor genes by expression profiling of the Otx2-deficient retina. *PLoS One*, **6**, e19685.
 - 19) Özgü, R.K., Siemiatkowska, A.M., Yucel, D., Myers, C.A., Collin, R.W., Zonneveld, M.N., Beryozkin, A., Banin, E., Hoyng, C.B., van den Born, L.I., et al.; European Retinal Disease Consortium. (2011) Exome sequencing and cis-regulatory mapping identify mutations in MAK, a gene encoding a regulator of ciliary length, as a cause of retinitis pigmentosa. *Am. J. Hum. Genet.*, **89**, 253–264.
 - 20) Tucker, B.A., Scheetz, T.E., Mullins, R.F., DeLuca, A.P., Hoffmann, J.M., Johnston, R.M., Jacobson, S.G., Sheffield, V.C., & Stone, E.M. (2011) Exome sequencing and analysis of induced pluripotent stem cells identify the cilia-related gene male germ cell-associated kinase (MAK) as a cause of retinitis pigmentosa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, E569–E576.
 - 21) Tsutsumi, R., Chaya, T., & Furukawa, T. (2018) Enriched expression of the ciliopathy gene Ick in cell proliferating regions of adult mice. *Gene Expr. Patterns*, **29**, 18–23.
 - 22) Lahiry, P., Wang, J., Robinson, J.F., Turowec, J.P., Litchfield, D.W., Lanktree, M.B., Gloor, G.B., Puffenberger, E.G., Strauss, K.A., Martens, M.B., et al. (2009) A multiplex human syndrome implicates a key role for intestinal cell kinase in development of central nervous, skeletal, and endocrine systems. *Am. J. Hum. Genet.*, **84**, 134–147.
 - 23) Chaya, T., Omori, Y., Kuwahara, R., & Furukawa, T. (2014) ICK is essential for cell type-specific ciliogenesis and the regulation of ciliary transport. *EMBO J.*, **33**, 1227–1242.
 - 24) Okamoto, S., Chaya, T., Omori, Y., Kuwahara, R., Kubo, S., Sakaguchi, H., & Furukawa, T. (2017) Ick ciliary kinase is essential for planar cell polarity formation in inner ear hair cells and hearing function. *J. Neurosci.*, **37**, 2073–2085.
 - 25) Bailey, J.N., de Nijs, L., Bai, D., Suzuki, T., Miyamoto, H., Tanaka, M., Patterson, C., Lin, Y.C., Medina, M.T., Alonso, M.E., et al. (2018) Variant intestinal-cell kinase in juvenile myoclonic epilepsy. *N. Engl. J. Med.*, **378**, 1018–1028.
 - 26) Oud, M.M., Bonnard, C., Mans, D.A., Altunoglu, U., Tohari, S., Ng, A.Y.J., Eskin, A., Lee, H., Rupar, C.A., de Wagenaar, N.P., et al. (2016) A novel ICK mutation causes ciliary disruption and lethal endocrine-cerebro-osteodysplasia syndrome. *Cilia*, **5**, 8.
 - 27) Broekhuis, J.R., Verhey, K.J., & Jansen, G. (2014) Regulation of cilium length and intraflagellar transport by the RCK-kinases ICK and MOK in renal epithelial cells. *PLoS One*, **9**, e108470.
 - 28) Moon, H., Song, J., Shin, J.O., Lee, H., Kim, H.K., Eggenschwiller, J.T., Bok, J., & Ko, H.W. (2014) Intestinal cell kinase, a protein associated with endocrine-cerebro-osteodysplasia syndrome, is a key regulator of cilia length and Hedgehog signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 8541–8546.
 - 29) Paige Taylor, S., Kunova Bosakova, M., Varecha, M., Balek, L., Barta, T., Trantirek, L., Jelinkova, I., Duran, I., Vesela, I., Forlenza, K.N., et al.; University of Washington Center for Mendelian Genomics. (2016) An inactivating mutation in intestinal cell kinase, ICK, impairs hedgehog signalling and causes short rib-polydactyly syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, **25**, 3998–4011.
 - 30) Ishikawa, H. & Marshall, W.F. (2011) Ciliogenesis: Building the cell's antenna. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **12**, 222–234.
 - 31) Gailey, C.D., Wang, E.J., Jin, L., Ahmadi, S., Brautigan, D.L., Li, X., Xu, W., Scott, M.M., & Fu, Z. (2021) Phosphosite T674A mutation in kinesin family member 3A fails to reproduce tissue and ciliary defects characteristic of CILK1 loss of function. *Dev. Dyn.*, **250**, 263–273.
 - 32) Liang, Y., Pang, Y., Wu, Q., Hu, Z., Han, X., Xu, Y., Deng, H., & Pan, J. (2014) FLA8/KIF3B phosphorylation regulates kinesin-II interaction with IFT-B to control IFT entry and turn-around. *Dev. Cell*, **30**, 585–597.
 - 33) Fu, Z., Larson, K.A., Chitta, R.K., Parker, S.A., Turk, B.E., Lawrence, M.W., Kaldis, P., Galaktionov, K., Cohn, S.M., Shabanowitz, J., et al. (2006) Identification of yin-yang regulators and a phosphorylation consensus for male germ cell-associated kinase (MAK)-related kinase. *Mol. Cell. Biol.*, **26**, 8639–8654.
 - 34) Yang, Y., Roine, N., & Makela, T.P. (2013) CCRK depletion inhibits glioblastoma cell proliferation in a cilium-dependent manner. *EMBO Rep.*, **14**, 741–747.
 - 35) Snouffer, A., Brown, D., Lee, H., Walsh, J., Lupu, F., Norman, R., Lehtreck, K., Ko, H.W., & Eggenschwiller, J. (2017) Cell Cycle-Related Kinase (CCRK) regulates ciliogenesis and Hedgehog signaling in mice. *PLoS Genet.*, **13**, e1006912.
 - 36) Lupu, F.I., Burnett, J.B., & Eggenschwiller, J.T. (2018) Cell cycle-related kinase regulates mammalian eye development through positive and negative regulation of the Hedgehog pathway. *Dev. Biol.*, **434**, 24–35.
 - 37) Lee, H. & Ko, H.W. (2020) Cell cycle-related kinase is a crucial regulator for ciliogenesis and Hedgehog signaling in embryonic mouse lung development. *BMB Rep.*, **53**, 367–372.
 - 38) Neugebauer, J.M., Amack, J.D., Peterson, A.G., Bisgrove, B.W., & Yost, H.J. (2009) FGF signalling during embryo development regulates cilia length in diverse epithelia. *Nature*, **458**, 651–654.
 - 39) Martin, L., Kaci, N., Estivals, V., Goudin, N., Garfa-Traore, M., Benoist-Lasselin, C., Dambroise, E., & Legeai-Mallet, L. (2018) Constitutively-active FGFR3 disrupts primary cilium length and IFT20 trafficking in various chondrocyte models of achondroplasia. *Hum. Mol. Genet.*, **27**, 1–13.
 - 40) Kunova Bosakova, M., Varecha, M., Hampl, M., Duran, I., Nita, A., Buchtova, M., Dosedelova, H., Machat, R., Xie, Y., Ni, Z., et al. (2018) Regulation of ciliary function by fibroblast growth factor signaling identifies FGFR3-related disorders achondroplasia and thanatophoric dysplasia as ciliopathies. *Hum. Mol. Genet.*, **27**, 1093–1105.
 - 41) Kunova Bosakova, M., Nita, A., Gregor, T., Varecha, M., Gudernova, I., Faflek, B., Barta, T., Basheer, N., Abraham, S.P., Balek, L., et al. (2019) Fibroblast growth factor receptor influences primary cilium length through an interaction with intestinal cell kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **116**, 4316–4325.
 - 42) Ismail, S.A., Chen, Y.X., Rusinova, A., Chandra, A., Bierbaum, M., Gremer, L., Triola, G., Waldmann, H., Bastiaens, P.I., & Wittinghofer, A. (2011) Arl2-GTP and Arl3-GTP regulate a GDI-like transport system for farnesylated cargo. *Nat. Chem. Biol.*, **7**, 942–949.
 - 43) Ismail, S.A., Chen, Y.X., Miertzschke, M., Vetter, I.R., Koerner, C., & Wittinghofer, A. (2012) Structural basis for Arl3-specific release of myristoylated ciliary cargo from UNC119. *EMBO J.*, **31**, 4085–4094.
 - 44) Wright, K.J., Baye, L.M., Olivier-Mason, A., Mukhopadhyay, S., Sang, L., Kwong, M., Wang, W., Pretorius, P.R., Sheffield, V.C., Sengupta, P., et al. (2011) An ARL3-UNC119-RP2 GTPase

- cycle targets myristoylated NPHP3 to the primary cilium. *Genes Dev.*, **25**, 2347–2360.
- 45) Zhang, H., Constantine, R., Vorobiev, S., Chen, Y., Seetharaman, J., Huang, Y.J., Xiao, R., Montelione, G.T., Gerstner, C.D., Davis, M.W., et al. (2011) UNC119 is required for G protein trafficking in sensory neurons. *Nat. Neurosci.*, **14**, 874–880.
 - 46) Gotthardt, K., Lokaj, M., Koerner, C., Falk, N., Giessler, A., & Wittinghofer, A. (2015) A G-protein activation cascade from Arl13B to Arl3 and implications for ciliary targeting of lipidated proteins. *eLife*, **4**, e11859.
 - 47) Veltel, S., Gasper, R., Eisenacher, E., & Wittinghofer, A. (2008) The retinitis pigmentosa 2 gene product is a GTPase-activating protein for Arf-like 3. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **15**, 373–380.
 - 48) Evans, R.J., Schwarz, N., Nagel-Wolfrum, K., Wolfrum, U., Hardcastle, A.J., & Cheetham, M.E. (2010) The retinitis pigmentosa protein RP2 links pericentriolar vesicle transport between the Golgi and the primary cilium. *Hum. Mol. Genet.*, **19**, 1358–1367.
 - 49) Brann, M.R. & Cohen, L.V. (1987) Diurnal expression of transducin mRNA and translocation of transducin in rods of rat retina. *Science*, **235**, 585–587.
 - 50) Philp, N.J., Chang, W., & Long, K. (1987) Light-stimulated protein movement in rod photoreceptor cells of the rat retina. *FEBS Lett.*, **225**, 127–132.
 - 51) Whelan, J.P. & McGinnis, J.F. (1988) Light-dependent subcellular movement of photoreceptor proteins. *J. Neurosci. Res.*, **20**, 263–270.
 - 52) Organisiak, D.T., Xie, A., Wang, H.M., Jiang, Y.L., Darrow, R.M., & Donoso, L.A. (1991) Adaptive changes in visual cell transduction protein levels: Effect of light. *Exp. Eye Res.*, **53**, 773–779.
 - 53) Sokolov, M., Lyubarsky, A.L., Strissel, K.J., Savchenko, A.B., Govardovskii, V.I., Pugh, E.N. Jr., & Arshavsky, V.Y. (2002) Massive light-driven translocation of transducin between the two major compartments of rod cells: A novel mechanism of light adaptation. *Neuron*, **34**, 95–106.
 - 54) Kerov, V., Rubin, W.W., Natochin, M., Melling, N.A., Burns, M.E., & Artemyev, N.O. (2007) N-terminal fatty acylation of transducin profoundly influences its localization and the kinetics of photoresponse in rods. *J. Neurosci.*, **27**, 10270–10277.
 - 55) Peng, Y.W., Zallocchi, M., Wang, W.M., Delimont, D., & Cosgrove, D. (2011) Moderate light-induced degeneration of rod photoreceptors with delayed transducin translocation in shaker1 mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **52**, 6421–6427.
 - 56) Tian, M., Wang, W., Delimont, D., Cheung, L., Zallocchi, M., Cosgrove, D., & Peng, Y.W. (2014) Photoreceptors in whirler mice show defective transducin translocation and are susceptible to short-term light/dark changes-induced degeneration. *Exp. Eye Res.*, **118**, 145–153.
 - 57) Kerov, V. & Artemyev, N.O. (2011) Diffusion and light-dependent compartmentalization of transducin. *Mol. Cell. Neurosci.*, **46**, 340–346.
 - 58) Majumder, A., Pahlberg, J., Boyd, K.K., Kerov, V., Kollandaivelu, S., Ramamurthy, V., Sampath, A.P., & Artemyev, N.O. (2013) Transducin translocation contributes to rod survival and enhances synaptic transmission from rods to rod bipolar cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 12468–12473.
 - 59) Gopalakrishna, K.N., Doddapuneni, K., Boyd, K.K., Masuho, I., Martemyanov, K.A., & Artemyev, N.O. (2011) Interaction of transducin with uncoordinated 119 protein (UNC119): Implications for the model of transducin trafficking in rod photoreceptors. *J. Biol. Chem.*, **286**, 28954–28962.
 - 60) Ishiba, Y., Higashide, T., Mori, N., Kobayashi, A., Kubota, S., McLaren, M.J., Satoh, H., Wong, F., & Inana, G. (2007) Targeted inactivation of synaptic HRG4 (UNC119) causes dysfunction in the distal photoreceptor and slow retinal degeneration, revealing a new function. *Exp. Eye Res.*, **84**, 473–485.
 - 61) Kobayashi, A., Higashide, T., Hamasaki, D., Kubota, S., Sakuma, H., An, W., Fujimaki, T., McLaren, M.J., Weleber, R.G., & Inana, G. (2000) HRG4 (UNC119) mutation found in cone-rod dystrophy causes retinal degeneration in a transgenic model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **41**, 3268–3277.
 - 62) Mori, N., Ishiba, Y., Kubota, S., Kobayashi, A., Higashide, T., McLaren, M.J., & Inana, G. (2006) Truncation mutation in HRG4 (UNC119) leads to mitochondrial ANT-1-mediated photoreceptor synaptic and retinal degeneration by apoptosis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **47**, 1281–1292.
 - 63) Hagiwara, K., Wada, A., Katadae, M., Ito, M., Ohya, Y., Casey, P.J., & Fukada, Y. (2004) Analysis of the molecular interaction of the farnesyl moiety of transducin through the use of a photo-reactive farnesyl analogue. *Biochemistry*, **43**, 300–309.
 - 64) Zhang, H., Li, S., Doan, T., Rieke, F., Detwiler, P.B., Frederick, J.M., & Baehr, W. (2007) Deletion of PrBP/delta impedes transport of GRK1 and PDE6 catalytic subunits to photoreceptor outer segments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 8857–8862.
 - 65) Anant, J.S., Ong, O.C., Xie, H.Y., Clarke, S., O'Brien, P.J., & Fung, B.K. (1992) In vivo differential prenylation of retinal cyclic GMP phosphodiesterase catalytic subunits. *J. Biol. Chem.*, **267**, 687–690.
 - 66) Inglese, J., Glickman, J.F., Lorenz, W., Caron, M.G., & Lefkowitz, R.J. (1992) Isoprenylation of a protein kinase. Requirement of farnesylation/alpha-carboxyl methylation for full enzymatic activity of rhodopsin kinase. *J. Biol. Chem.*, **267**, 1422–1425.
 - 67) Anant, J.S. & Fung, B.K. (1992) In vivo farnesylation of rat rhodopsin kinase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **183**, 468–473.
 - 68) Hanke-Gogokhia, C., Wu, Z., Gerstner, C.D., Frederick, J.M., Zhang, H., & Baehr, W. (2016) Arf-like Protein 3 (ARL3) Regulates protein trafficking and ciliogenesis in mouse photoreceptors. *J. Biol. Chem.*, **291**, 7142–7155.
 - 69) Strom, S.P., Clark, M.J., Martinez, A., Garcia, S., Abelazeem, A.A., Matynia, A., Parikh, S., Sullivan, L.S., Bowne, S.J., Daiger, S.P., et al. (2016) De novo occurrence of a variant in ARL3 and apparent autosomal dominant transmission of retinitis pigmentosa. *PLoS One*, **11**, e0150944.
 - 70) Hanke-Gogokhia, C., Wu, Z., Sharif, A., Yazigi, H., Frederick, J.M., & Baehr, W. (2017) The guanine nucleotide exchange factor Arf-like protein 13b is essential for assembly of the mouse photoreceptor transition zone and outer segment. *J. Biol. Chem.*, **292**, 21442–21456.
 - 71) Dilan, T.L., Moye, A.R., Salido, E.M., Saravanan, T., Kollandaivelu, S., Goldberg, A.F.X., & Ramamurthy, V. (2019) ARL13B, a joubert syndrome-associated protein, is critical for retinogenesis and elaboration of mouse photoreceptor outer segments. *J. Neurosci.*, **39**, 1347–1364.
 - 72) Cantagrel, V., Silhavy, J.L., Bielas, S.L., Swistun, D., Marsh, S.E., Bertrand, J.Y., Audollent, S., Attie-Bitach, T., Holden, K.R., Dobyns, W.B., et al.; International Joubert Syndrome Related Disorders Study Group. (2008) Mutations in the cilia gene ARL13B lead to the classical form of Joubert syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, **83**, 170–179.
 - 73) Thomas, S., Cantagrel, V., Mariani, L., Serre, V., Lee, J.E., Elkhartoufi, N., de Lonlay, P., Desguerre, I., Munnich, A., Boddaert, N., et al. (2015) Identification of a novel ARL13B variant in a Joubert syndrome-affected patient with retinal impairment

- and obesity. *Eur. J. Hum. Genet.*, **23**, 621–627.
- 74) Zhang, H., Hanke-Gogokhia, C., Jiang, L., Li, X., Wang, P., Gerstner, C.D., Frederick, J.M., Yang, Z., & Baehr, W. (2015) Mistrafficking of prenylated proteins causes retinitis pigmentosa 2. *FASEB J.*, **29**, 932–942.
 - 75) Schwahn, U., Lenzner, S., Dong, J., Feil, S., Hinzmann, B., van Duijnhoven, G., Kirschner, R., Hemberger, M., Bergen, A.A., Rosenberg, T., et al. (1998) Positional cloning of the gene for X-linked retinitis pigmentosa 2. *Nat. Genet.*, **19**, 327–332.
 - 76) Jayasundera, T., Branham, K.E., Othman, M., Rhoades, W.R., Karoukis, A.J., Khanna, H., Swaroop, A., & Heckenlively, J.R. (2010) RP2 phenotype and pathogenetic correlations in X-linked retinitis pigmentosa. *Arch. Ophthalmol.*, **128**, 915–923.
 - 77) Dandekar, S.S., Ebenezer, N.D., Grayson, C., Chapple, J.P., Egan, C.A., Holder, G.E., Jenkins, S.A., Fitzke, F.W., Cheetham, M.E., Webster, A.R., et al. (2004) An atypical phenotype of macular and peripapillary retinal atrophy caused by a mutation in the RP2 gene. *Br. J. Ophthalmol.*, **88**, 528–532.
 - 78) Petroski, M.D. & Deshaies, R.J. (2005) Function and regulation of cullin-RING ubiquitin ligases. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **6**, 9–20.
 - 79) Sarikas, A., Hartmann, T., & Pan, Z.Q. (2011) The cullin protein family. *Genome Biol.*, **12**, 220.
 - 80) Pan, Z.Q., Kentsis, A., Dias, D.C., Yamoah, K., & Wu, K. (2004) Nedd8 on cullin: Building an expressway to protein destruction. *Oncogene*, **23**, 1985–1997.
 - 81) Dhanoa, B.S., Cogliati, T., Satish, A.G., Bruford, E.A., & Friedman, J.S. (2013) Update on the Kelch-like (KLHL) gene family. *Hum. Genomics*, **7**, 13.
 - 82) Soucy, T.A., Smith, P.G., Milhollen, M.A., Berger, A.J., Gavin, J.M., Adhikari, S., Brownell, J.E., Burke, K.E., Cardin, D.P., Critchley, S., et al. (2009) An inhibitor of NEDD8-activating enzyme as a new approach to treat cancer. *Nature*, **458**, 732–736.
 - 83) Trojan, P., Rausch, S., Giessler, A., Klemm, C., Krause, E., Pulvermüller, A., & Wolftrum, U. (2008) Light-dependent CK2-mediated phosphorylation of centrins regulates complex formation with visual G-protein. *Biochim. Biophys. Acta*, **1783**, 1248–1260.
 - 84) Klee, C.B., Crouch, T.H., & Krinks, M.H. (1979) Calcineurin: A calcium- and calmodulin-binding protein of the nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 6270–6273.
 - 85) Klee, C.B., Ren, H., & Wang, X. (1998) Regulation of the calmodulin-stimulated protein phosphatase, calcineurin. *J. Biol. Chem.*, **273**, 13367–13370.
 - 86) Chaya, T., Tsutsumi, R., Varner, L.R., Maeda, Y., Yoshida, S., & Furukawa, T. (2019) Cul3-Klhl18 ubiquitin ligase modulates rod transducin translocation during light-dark adaptation. *EMBO J.*, **38**, e101409.
 - 87) Parmeggiani, F., Sato, G., De Nadai, K., Romano, M.R., Binotto, A., & Costagliola, C. (2011) Clinical and rehabilitative management of retinitis pigmentosa: Up-to-date. *Curr. Genomics*, **12**, 250–259.
 - 88) Schick, T., Ersoy, L., Lechanteur, Y.T., Saksens, N.T., Hoyng, C.B., den Hollander, A.I., Kirchhof, B., & Fauser, S. (2016) History of sunlight exposure is a risk factor for age-related macular degeneration. *Retina*, **36**, 787–790.
 - 89) Mitchell, P., Liew, G., Gopinath, B., & Wong, T.Y. (2018) Age-related macular degeneration. *Lancet*, **392**, 1147–1159.
 - 90) Marquioni-Ramella, M.D. & Suburo, A.M. (2015) Photo-damage, photo-protection and age-related macular degeneration. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **14**, 1560–1577.

著者寸描

●茶屋 太郎 (ちゃや たろう)



大阪大学蛋白質研究所分子発生学研究室
准教授。博士 (医学)。

■略歴 1986年鹿児島県に生る。2008年
大阪大学医学部保健学科卒業。14年京都
大学大学院医学研究科博士課程修了。15
年大阪大学蛋白質研究所分子発生学研究
室助教。19年より現職。

■研究テーマと抱負 繊毛の形成や機能
メカニズムの解析に主にタンパク質輸送

の観点から、分子から細胞、個体にいたる様々な手法を駆使し
て取り組んでいる。繊毛病の発症機構の解明や治療法の開発に
貢献したい。

■ウェブサイト http://www.protein.osaka-u.ac.jp/furukawa_lab/

■趣味 散歩、娘と遊ぶこと。