

繊毛・鞭毛における
新規なタンパク質メチル化修飾の機能解析
Functional analysis of novel protein methylation
in cilia and flagella

福井大学 水野 克俊



繊毛・鞭毛は原生生物から脊椎動物に至るまで真核生物において広く保存され、それぞれの生物において移動、物質輸送、外部からのシグナル受容において欠かすことのできない機能を有する。これまで、我々は緑藻クラミドモナスを用いた研究から、繊毛を構成するタンパク質が特徴的なタンパク質アルギニンメチル化修飾を受けること、複数のアルギニンメチル基転移酵素 Protein Arginine Methyltransferase (PRMT) が繊毛の根本や繊毛に沿って局在することなどを明らかにした[Mizuno and Sloboda, 2017; 参考文献 1]。タンパク質アルギニンメチル化修飾は、特にヒストンなど核内タンパク質におけるエピジェネティクスに関わる機能が知られるが、近年では核外におけるアルギニン残基のメチル化修飾が、様々なプロセスにおいて重要な機能を有することに注目されている [参考文献 2]。我々の緑藻における解析により繊毛の脱構築時に繊毛構成タンパク質のメチル化が亢進し、繊毛におけるタンパク質メチル化の重要な機能が示唆された。体細胞における繊毛・鞭毛は、細胞周期に依存して構築や脱構築を繰り返す特徴的な構造であり、特に精子の形成時においては、精子完成期に長大な鞭毛を急速に形成される。そこで、我々は体細胞とともに精子において、タンパク質メチル化が繊毛・鞭毛において有する機能の解析を試みた。マウス精子においては鞭毛における特徴的な PRMT の局在と、メチル化を受けるタンパク質の局在を確認した。さらに興味深いことに、受精において重要な精子頭部先体においても PRMT およびメチル化タンパク質の局在が確認された。これらの知見は、精子の鞭毛形成に加えて鞭毛運動や受精においても PRMT と、これによるタンパク質メチル化が重要な機能を有することが示唆される。さらに我々は、全精子構成タンパク質のプロテオーム解析により、非対称アルギニンジメチル化を受けるタンパク質を網羅的に同定した。その結果、精巣におけるこれまで既知のメチル化タンパク質群と異なり、完成した精子特異的に細胞骨格系のタンパク質群が、新たに非対称アルギニンジメチル化修飾を受けるタンパク質として同定された。現在は、精子局在性 PRMT の機能解析を行うことを目指すと同時に、ゲノム編集を通じてタンパク質修飾部位に変異が生じた場合の構造に対する効果を検証するため、実験に取り組んでいる。また、海産動物であるカタユレイボヤの精子を用いた解析においても興味深い結果が得られ、タンパク質メチル化が動物の精子において広く保存された機能を有することが示唆された。マウスの体細胞における繊毛においても、複数種の PRMT の局在とメチル化タンパク質の局在が確認された。運動性の有無や、単繊毛性と多繊毛性に関連した局在の違いも観察され、アンテナとしての機能を有する一次繊毛や精子鞭毛の進化などとの関連からも興味深い結果が得られているので、報告する。

【キーワード】 繊毛・鞭毛、精子、タンパク質翻訳後修飾、タンパク質アルギニンメチル化

【参考文献】

- [1] Mizuno K and Sloboda RD. Protein arginine methyltransferases interact with intraflagellar transport particles and change location during flagellar growth and resorption. *Mol Biol Cell*. **28**:1208-1222. 2017
- [2] Biggar, K., Li, SC. Non-histone protein methylation as a regulator of cellular signalling and function. *Nat Rev Mol Cell Biol* **16**: 5–17. 2015