

内耳有毛細胞の感覚毛形成における Whirlin の役割

吉川 欣晃

東京都医学総合研究所・哺乳類遺伝プロジェクト

内耳有毛細胞の頂部に厳密に組織された感覚毛である stereocilia は、音、重力などの機械的刺激を電気信号に変換するために重要な役割をもつ。近年、その形成に関与する様々な分子が同定されており、我々もそのうちの1つである Whirlin (WHRN) に注目して研究を進めてきた。WHRN は、行動異常・難聴を発症する古典的なマウス突然変異体である whirler (*Whrn^{wi}*) からポジショナルクローニングによって同定され、*Whrn^{wi}* マウスが短毛化した stereocilia を有することから、その主要な役割は stereocilia の伸長に機能することが予想された。そこで発現解析によりその局在を調査した結果、WHRN は stereocilia の先端部に局在し、感覚毛が成熟後、その発現は消失することが明らかとなった。加えて、WHRN は N 末端側に 2 つ、C 末端側に 1 つの計 3 つの PDZ ドメインをもつスカフォールド蛋白質であり、蛋白質相互作用解析によって非筋肉性のミオシン蛋白質である Myosin XV (MYO15) と直接結合し、さらに *Whrn^{wi}* および *Myo15* の突然変異体である *sh2* (*Myo15^{sh2}*) マウスを用いた発現解析によって MYO15 によって stereocilia の先端部に輸送されることが明らかとなった。また、stereocilia の先端部に輸送された WHRN は他の蛋白質群とも複合体を形成することが明らかとなり、特に MAGUK 蛋白質の 1 種である p55 と結合し、p55 が FERM 蛋白質である 4.1R および 4.1B、アクチンキャッピング蛋白質であるゲルソリンと結合し、アクチン重合を調節することで stereocilia 伸長に機能する可能性が示された。

一方、WHRN には主要な 2 つの isoform が存在し、これまで示した stereocilia 伸長には、N 末端側を欠損した short isoform が機能することが BAC トランスジェネシスの結果から明らかとなった。また、ORF 全長が転写・翻訳された long isoform の発現を調査した結果、long isoform は short isoform とは異なり、stereocilia 形成過程のみに stereocilia 基底部に形成される ankle link に特異的に局在し、さらに、難聴、平衡異常および網膜色素変性症を示すヒト Usher 症候群の原因遺伝子がコードする蛋白質群と結合する可能性が示された。特に Usher 蛋白質の一つである SANS と直接結合し、さらに *Whrn^{wi}* マウスと *Sans* 突然変異体 (*Sans^{js}*) との 2 重変異体の表現型から stereocilia 形成時における極性決定に関与する可能性が示された。

参考文献

Mburu *et al.* 2003, *Nat Genet*, 34, 421-428.

Kikkawa & Mburu *et al.* 2005, *Hum Mol Genet*, 14, 391-400.

Mburu & Kikkawa *et al.* 2006, *PNAS*, 103, 10973-10978.

Okumura *et al.* 2010, *Brain Res*, 1307, 53-62.

Mburu *et al.* 2010, *PLoS One*, 5, e11627.